

BMJ Best Practice

Nhiễm vi-rút cúm A (H5N1)

Thông tin lâm sàng chính xác ngay tại nơi cần thiết



Cập nhật lần cuối: Sep 20, 2018

Mục Lục

Tóm tắt	3
Thông tin cơ bản	4
Định nghĩa	4
Dịch tễ học	4
Bệnh căn học	4
Sinh lý bệnh học	5
Phân loại	6
Phòng ngừa	7
Ngăn ngừa sơ cấp	7
Khám sàng lọc	7
Chẩn đoán	8
Tiền sử ca bệnh	8
Cách tiếp cận chẩn đoán từng bước	8
Các yếu tố nguy cơ	11
Các yếu tố về tiền sử và thăm khám	12
Xét nghiệm chẩn đoán	13
Chẩn đoán khác biệt	15
Các tiêu chí chẩn đoán	17
Điều trị	20
Cách tiếp cận điều trị từng bước	20
Tổng quan về các chỉ tiết điều trị	22
Các lựa chọn điều trị	23
Giai đoạn đầu	29
Liên lạc theo dõi	30
Khuyến nghị	30
Các biến chứng	30
Tiên lượng	32
Hướng dẫn	33
Hướng dẫn chẩn đoán	33
Hướng dẫn điều trị	33
Nguồn trợ giúp trực tuyến	35
Tài liệu tham khảo	36
Tuyên bố miễn trách nhiệm	44

Tóm tắt

- ◇ Tình trạng bệnh phải khai báo. Khuyến cáo áp dụng các biện pháp kiểm soát lây nhiễm, như biện pháp dự phòng chuẩn, dự phòng lây nhiễm qua giọt bắn, tiếp xúc và qua không khí.
- ◇ Tỷ lệ tử vong cao xấp xỉ 53% trong số bệnh nhân được khẳng định nhiễm vi-rút bằng xét nghiệm cận lâm sàng.
- ◇ Hầu hết bệnh nhân bị sốt và có biểu hiện nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới khi nhập viện. Khuyến cáo nên xét nghiệm phân tử để xác nhận chẩn đoán; tuy nhiên, xét nghiệm này hiện không có sẵn tại hầu hết các cơ sở lâm sàng.
- ◇ Khuyến cáo dùng liệu pháp kháng vi-rút càng sớm càng tốt ở những bệnh nhân không khỏe nghi ngờ hoặc xác nhận nhiễm bệnh. Chỉ định điều trị chăm sóc hỗ trợ và điều trị chăm sóc tích cực suy hô hấp và các biến chứng nghiêm trọng khác.

Định nghĩa

Bệnh truyền nhiễm từ động vật do vi-rút gây ra, lây nhiễm cho chim và lợn nhưng ít thường gặp hơn. Vi-rút cúm gia cầm A lây nhiễm đặc hiệu loài cao, nhưng đã gây nhiễm cho các loài động vật có vú khác, và trong những trường hợp hiếm gặp, đã vượt qua rào cản loài để gây nhiễm cho người. Vi-rút cúm A H5N1 thể độc lực cao (HPAI) có nguồn gốc từ gia cầm và chim hoang dã có thể lây truyền sang người, và trong những trường hợp hiếm gặp, vi-rút có thể lây nhiễm giữa người với người.[1] [2]

Chủ đề này tập trung vào lây nhiễm ở người từ vi-rút H5N1 thể HPAI dòng châu Á; nhiễm vi-rút cúm gia cầm A (H7N9) được đề cập ở một chủ đề riêng.

Dịch tễ học

Dòng vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) đã gây nhiễm cho gia cầm hoặc chim hoang dã ở hơn 50 quốc gia kể từ năm 2003. Mười sáu quốc gia đã báo cáo phát hiện thấy các ca nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI ở người từ năm 2003. Từ năm 2003 đến năm 2018, đã có 860 ca bệnh được báo cáo với 454 ca tử vong (tỷ lệ tử vong trên quần thể bệnh nhân khoảng 53%).[26]

[WHO: cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO]

Hầu hết các ca nhiễm H5N1 thể HPAI trên người xảy ra ở trẻ em và thanh niên trước đó khỏe mạnh. Tuổi trung vị của bệnh nhân là khoảng 20 tuổi và tất cả các bệnh nhân có khoảng tuổi từ dưới 1 tuổi đến 81 tuổi.[27] Tỷ lệ ca bệnh xảy ra ở nam và nữ gần bằng nhau; tuy nhiên, tỷ lệ ca bệnh tử vong ở phụ nữ cao hơn, có thể do nhiều yếu tố dịch tễ khác nhau, chẳng hạn như chậm trễ trong việc tiếp cận dịch vụ chăm sóc sức khỏe, tuổi ca bệnh và các mô thức xét nghiệm của bác sĩ.[18] Từ năm 2003 đến năm 2010, bệnh nhân dưới 20 tuổi có nguy cơ tử vong thấp hơn đáng kể so với người trên 20 tuổi (tỷ lệ tử vong: 52% so với 66%).[18] Tử vong có liên quan đến việc nhận biết bệnh và nhập viện chậm sau khi khởi phát triệu chứng.[18] Một nghiên cứu đã báo cáo rằng biểu hiện sổ mũi như là dấu hiệu tiên lượng tốt hơn ở trẻ em nhiễm H5N1 thể HPAI.[24]

Tháng 1 năm 2014, Canada đã báo cáo xác định một ca bệnh nhiễm H5N1 thể HPAI trên người ở du khách Trung Quốc đến Canada, bệnh nhân được nhập viện và qua đời tại đây.[28] Mặc dù không có dấu hiệu nào cho thấy nhiễm bệnh ở Bắc Mỹ nhưng ca bệnh này cho thấy các bác sĩ lâm sàng nên cảnh giác với các ca nhiễm vi-rút cúm, bao gồm H5N1 thể HPAI và các vi-rút cúm A mới khác, ở những bệnh nhân bị bệnh nặng. Cũng trong năm 2014, Tổ chức Lương thực và Nông nghiệp Liên Hiệp Quốc (FAO) đã báo cáo có ít nhất 6 quốc gia đang lưu hành vi-rút H5N1 thể HPAI trong các nhóm gia cầm: Bangladesh, Trung quốc, Ai Cập, Ấn Độ, Indonesia và Việt Nam, với các đợt dịch lẻ tẻ trên gia cầm ở các nước khác.[29] Cho đến nay vẫn chưa phát hiện thấy các chủng vi-rút H5N1 thể HPAI dòng châu Á xuất hiện trên gia cầm ở Bắc Mỹ hoặc Nam Mỹ, mặc dù các vi-rút H5N1 thể HPAI khác biệt về mặt kháng nguyên không liên quan đến nhiễm bệnh ở người đã được xác định ở chim tại Mỹ.[30]

Bệnh căn học

Ổ chứa tự nhiên của gần như tất cả các vi-rút cúm A là các loài chim thủy sinh hoang dã (vịt, ngỗng). Trong số 18 phân nhóm kháng nguyên ngưng kết hồng cầu và 11 phân nhóm neuraminidase của các vi-rút cúm A được xác định cho đến nay, gần như tất cả (trừ H17N10, H18N11 được xác định ở loài dơi) đều được xác định từ các loài chim.[31] Các loài động vật khác cũng có thể bị nhiễm vi-rút cúm A, bao gồm lợn, động vật có vú sống ở biển, ngựa, chó, mèo và dơi. Các vi-rút cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) A có thể gây nhiễm không có triệu chứng đối với các bệnh hiếm nghèo ở chim hoang dã và gia cầm. Vi-rút HPAI H5N1 lần đầu tiên được phát hiện tại Scotland vào năm 1959. Tuy nhiên, tổ tiên của

vi-rút HPAI H5N1 của tất cả các vi-rút HPAI H5N1 ở châu Á xuất hiện ở các loài chim đã được xác định vào năm 1996 từ một con ngỗng mắc bệnh ở miền nam Trung Quốc.

Hầu hết các ca bệnh nhiễm H5N1 thể HPAI trên người đều tản phát và liên quan đến tiếp xúc trực tiếp (ví dụ: chạm) hoặc tiếp xúc rất gần với gia cầm bị bệnh hoặc chết (thường là gà) và sự biến đổi theo mùa trong các ca bệnh ở người tương ứng với sự biến đổi theo mùa của các đợt bùng phát ở chim.[18] [32] [33] [34] Tuy nhiên, các yếu tố nguy cơ khác bao gồm đến một chợ gia cầm sống[35] [36] [37] và tiếp xúc gần trong thời gian dài, không được bảo vệ với một ca bệnh H5N1 thể HPAI ở người.[17] Trong một số trường hợp không xác định được nguy cơ tiếp xúc có thể xảy ra, điều này cho thấy có khả năng tiếp xúc môi trường hoặc tiếp xúc gần với người bị nhiễm bệnh không rõ.[38] Tập hợp các ca bệnh H5N1 thể HPAI ở các thành viên trong gia đình có quan hệ huyết thống cho thấy khả năng tăng độ nhạy cảm do di truyền. Tuy nhiên, lây truyền từ người sang người vẫn còn hiếm gặp.[39] [40] [41] [42] [43] Đã ghi nhận thấy hiếm gặp lây truyền trong bệnh viện.[1] [2] [44] Không có bằng chứng về việc lây truyền tiếp vi-rút H5N1 thể HPAI từ người sang người.

Các nghiên cứu thử nghiệm ở chồn đã chứng minh rằng vi-rút cúm H5N1 thể HPAI có thể có những đặc điểm cải thiện khả năng lây truyền qua các giọt nước bọt ở đường hô hấp và do đó làm tăng nguy cơ lây truyền từ người sang người.[45] Thay thế một số axit amin liên quan đến gia tăng lây truyền qua đường hô hấp ở mô hình động vật có vú này, đã tìm thấy một số sự thay thế axit amin ở vi-rút H5N1 thể HPAI đang lưu truyền ở gia cầm.[46] Tỷ lệ đột biến tự phát dẫn đến khả năng tăng lây truyền là rất thấp.[47] Thay đổi về dịch tế hiện tại của các ca nhiễm H5N1 thể HPAI trên người, bao gồm các cụm dịch liên quan về mặt dịch tế hoặc ca bệnh không liên quan về mặt dịch tế, có thể cho thấy gia tăng khả năng lây truyền từ đột biến của vi-rút và gia tăng nguy cơ xảy ra đại dịch.[48] Tuy nhiên, điều tra về gia tăng số lượng lớn các ca nhiễm H5N1 thể HPAI trên người Ai Cập trong giai đoạn 2014-2015 cho thấy sự gia tăng số xét nghiệm chẩn đoán người bị phơi nhiễm chứ không phải đột biến vi-rút là nguyên nhân khả dĩ cho việc phát hiện ngày càng nhiều ca bệnh.[49] [50]

Vi-rút cúm A có thể được tái tổ hợp gen Các vi-rút gây đại dịch trước đây được cho là đã xuất hiện ở người qua đột biến từ ổ chứa bệnh động vật truyền sang người (1918 H1N1), tái tổ hợp gengiữa bệnh cúm gia cầm độc lực thấp và vi-rút cúm A mùa (1957 H2N2, 1968 H3N2) và tái tổ hợp gen giữa cúm A (H1N1) và ba vi rút khác nhau ở lợn và vi-rút cúm A (2009 H1N1) khác ở lợn.[51] [52]

Sinh lý bệnh học

Vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) liên kết các thụ thể với axit sialic gắn với galactose bằng các liên kết alpha-2,3, chủ yếu, nhưng không hoàn toàn, phân bố trong đường hô hấp dưới của con người.[53] [54] Những thụ thể này cũng đã được báo cáo có trong đường tiêu hóa của con người.[55] Hơn nữa, thể cấu trúc cụ thể, không chỉ có ái lực gắn kết thụ thể, có thể quan trọng trong việc liên kết các thụ thể ở đường hô hấp trên.[56] Vi-rút H5N1 thể HPAI thu được từ các mẫu lâm sàng của người với khả năng gắn kết mô của đường hô hấp trên cũng đã được báo cáo.[53] [57] Sự nhân lên mạnh và kéo dài của vi-rút H5N1 thể HPAI ở đường hô hấp dưới sinh ra cytokine và chemokine tiền viêm.[58] [59] dẫn đến thoát mạch phổi, tổn thương phế nang lan tỏa, tổn thương phổi cấp tính và có thể dẫn đến ARDS. Nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI trong máu đã được báo cáo ở những ca bệnh tử vong,[59] và lan tỏa vi-rút cúm H5N1 thể HPAI để lây nhiễm cho mô não; phân lập từ dịch não tủy, nhiễm trùng đường tiêu hóa và lan truyền theo chiều dọc với bằng chứng có vi-rút trong nhau thai và tế bào phổi thai đã được ghi nhận.[20] [60] Hội chứng thực bào máu phản ứng cũng đã được báo cáo.[60]

Vi-rút cúm A, bao gồm vi-rút H5N1 HPAI, có thể có khả năng lây truyền sang người thông qua các phương thức khác nhau.

- Tiếp xúc trực tiếp (chạm) hoặc tiếp xúc gần với gia cầm hoặc sản phẩm gia cầm bị nhiễm bệnh hoặc bị chết được coi là nguy cơ chính cho việc lây truyền vi-rút cúm gia cầm A sang người.[17]

- Việc hít vào chất dạng khí (ví dụ: phân gia cầm) có chứa vi-rút H5N1 thể HPAI bị nhiễm bệnh có thể là con đường lây truyền từ gia cầm sang người.
- Cũng có giả thuyết về việc tự nhiễm niêm mạc sau khi tiếp xúc trực tiếp với chất có chứa vi-rút H5N1 thể HPAI (chạm hoặc làm sạch chim nhiễm bệnh) hoặc lây truyền qua tiếp xúc gián tiếp (đồ vật truyền bệnh) từ các bề mặt bị nhiễm phân gia cầm hoặc các sản phẩm gia cầm có chứa vi-rút H5N1 thể HPAI sang niêm mạc.
- Việc tiêu thụ các sản phẩm gia cầm chưa nấu chín, bao gồm tiết từ chim nhiễm bệnh, đã được xác định là một yếu tố nguy cơ tiềm ẩn trong điều tra thực địa, nhưng liệu có xảy ra lây truyền do nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI nguyên phát ở đường tiêu hóa trên người hay không thì chưa rõ.

Phân loại

Khả năng gây bệnh

Các chủng vi-rút cúm A được phân loại là cúm gia cầm có độc lực thấp (LPAI) hoặc cúm gia cầm có độc lực cao (HPAI) dựa trên các tiêu chí phân tử và khả năng gây bệnh.

- Hầu hết các chủng là vi-rút thể LPAI và gây nhiễm trùng không có triệu chứng hoặc bệnh nhẹ ở gia cầm. Các chủng vi-rút H6N1, H7N2, H7N3, H7N7, H7N9, H9N2, H10N7 và H10N8 thể LPAI đã gây nhiễm cho người gây ra bệnh lý từ viêm kết mạc đến bệnh đường hô hấp trên và đường hô hấp dưới không gây tử vong, đến bệnh đường hô hấp dưới nặng và tử vong (H7N9, H10N8).[3] [4] [5] [6] [7]
- Các chủng HPAI được xác định đến nay là H5 và H7 và có thể gây ra bệnh nặng ở gia cầm. Tình trạng nhiễm vi-rút thể HPAI ở người bao gồm từ bệnh không triệu chứng đến nặng hoặc tử vong. Các ca bệnh nhiễm vi-rút thể HPAI hiếm gặp, tản phát đã được phát hiện với các vi-rút H5N1, H5N6, H7N3 và H7N7 và đã gây ra một loạt bệnh lý từ viêm kết mạc (H7N3, H7N7) đến viêm phổi nặng, ARDS, và tử vong (H7N7, H5N1, H5N6).[8] [9] [10] [11] Vi-rút H7N9 thể HPAI dòng châu Á được phát hiện và báo cáo tại Cộng hòa Nhân dân Trung Hoa lần đầu vào tháng 2 năm 2017.

Cấu trúc kháng nguyên (nhánh)

Vào năm 2014, Nhóm Chuyên trách về Sự Tiến hóa của H5N1 thuộc Tổ chức Y tế Thế giới/Tổ chức Thú y Thế giới/Tổ chức Thực phẩm và Nông nghiệp đã công bố bản sửa đổi về danh pháp của H5N1 thể HPAI.[12] Theo hệ thống danh pháp đã sửa đổi này, các chủng vi-rút H5N1 thể HPAI đang lưu truyền giữa các loài chim được phân loại thành nhiều nhánh và được chia thành các phân nhánh và dòng.[13] [14] Các chủng vi-rút H5N1 thể HPAI đang lưu truyền hiện bao gồm nhánh và phân nhánh 1.1, 2.1, 2.2, 2.3 và 7.[15] Các chi nhánh khác của phân nhánh khác biệt về mặt kháng nguyên hiện đang lưu truyền cũng đã được mô tả (ví dụ: 1.1.1, 1.1.2, 2.1.3, 2a, 2.3.2, 2.3.4, và 7.2) và chúng tiếp tục trải qua quá trình biến đổi kháng nguyên từ từ.[12] [16] Những thay đổi về kháng nguyên này có ý nghĩa quan trọng đối với việc phát triển vắc-xin. Các nhánh đã gây nhiễm cho người bao gồm 0, 1, 2, và 7.[17] Vi-rút H5N1 thể HPAI tiếp tục gây ra những trường hợp nhiễm bệnh hiếm gặp, tản phát ở người, bao gồm tử vong. Hầu hết các ca nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI ở người từ năm 2005 đều do các chủng vi-rút nhánh 2. Các chủng vi-rút H5N1 thể HPAI tiếp tục tiến hóa ở chim nhiễm bệnh.

Ngăn ngừa sơ cấp

Biện pháp chính để cô lập vi-rút cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1 trong cộng đồng và giảm nguy cơ ảnh hưởng đến sức khỏe con người là thông qua tạo miễn dịch H5N1 cho gia cầm hoặc tiêu hủy gia cầm nghi ngờ nhiễm HPAI H5N1 bằng cách khử trùng môi trường bị nhiễm vi-rút. Cách hiệu quả nhất để phòng ngừa nhiễm vi-rút HPAI H5N1 là giảm thiểu phơi nhiễm bằng cách tránh tiếp xúc trực tiếp hoặc tiếp xúc gần với gia cầm bị bệnh hoặc chết ở các quốc gia bị nhiễm vi-rút HPAI H5N1.

WHO và các tổ chức y tế công cộng quốc gia không đưa ra khuyến cáo về những hạn chế đi lại tới các quốc gia bị ảnh hưởng bởi H5N1 thể HPAI. Tuy nhiên, mọi người được khuyến cáo nên tránh tiếp xúc với gia cầm bị nghi ngờ nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI, động vật tại các chợ thực phẩm sống ở các quốc gia bị nhiễm H5N1 thể HPAI và bất cứ bề mặt nào có thể bị nhiễm bẩn bởi phân gia cầm hoặc các động vật khác bị nghi ngờ nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI.[17]

Vắc-xin cúm A (H5N1) đã được nhận định là an toàn và sinh miễn dịch.[67] [68] [69] Các loại vắc-xin khác nhau được cấp phép trên khắp thế giới, bao gồm Châu Âu và Hoa Kỳ, để sử dụng cho trẻ em và người lớn trong trường hợp xảy ra đại dịch. Hoa Kỳ có kho dự trữ quốc gia có thể được sử dụng nếu vi-rút bắt đầu lây truyền dễ dàng từ người sang người.[70] WHO có sẵn và phát triển vắc-xin tiềm năng

[WHO: candidate vaccine viruses and potency testing reagents for influenza A (H5N1)]

Nhân viên y tế tại các quốc gia có vi-rút H5N1 thể HPAI lưu hành được khuyến cáo sử dụng vắc-xin cúm mùa hàng năm để giảm nguy cơ lây truyền vi-rút cúm mùa trong bệnh viện Phòng ngừa cúm mùa ở những người phơi nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI cũng có thể làm giảm nguy cơ đồng nhiễm về lý thuyết ở người với vi-rút cúm mùa A và H5N1 thể HPAI và vi-rút tái tổ hợp (một sự kiện có thể dẫn tới sự xuất hiện của một chủng vi-rút đại dịch tiềm ẩn).

Hầu hết các tổ chức y tế công cộng đều cho rằng việc sử dụng thuốc oseltamivir đường uống hoặc dùng thuốc kháng vi-rút zanamivir dạng hít để dự phòng ban đầu là không cần thiết nếu đã sử dụng các thiết bị bảo hộ cá nhân thích hợp và tuân thủ các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn thích hợp.

Các biện pháp bảo vệ cá nhân chuẩn (ví dụ: cách ly ở nhà, vệ sinh hô hấp, vệ sinh tay) được khuyến cáo để làm chậm tốc độ lây lan bệnh; tuy nhiên, các biện pháp bổ sung cũng có thể được khuyến cáo trong các đại dịch, bao gồm:[71]

- Cách ly tự nguyện tại nhà
- Sử dụng khẩu trang cho người bị bệnh (hoặc người khỏe mạnh)
- Đóng cửa trường học, trường đại học hoặc các cơ sở trông giữ trẻ
- Các biện pháp cách ly xã hội (ví dụ: nơi làm việc, tụ họp quần chúng)
- Các biện pháp làm sạch môi trường bề mặt.

Khám sàng lọc

Việc sàng lọc nhóm đối tượng không có triệu chứng bên ngoài các nghiên cứu dịch tễ là không cần thiết.

Tiền sử ca bệnh

Tiền sử ca bệnh #1

Một phụ nữ Ai Cập 32 tuổi tiền sử khỏe mạnh nuôi gà ở sân sau bị mệt mỏi thái quá cấp tính và nhiệt độ $>38,8^{\circ}\text{C}$ (102°F) trong 2 ngày. Cô ấy mới bị ho, ra đờm có máu, khó thở, đau ngực do viêm màng phổi. Cô bị đau bụng không rõ ràng, cũng như tiêu chảy phân nước một chút. Tình trạng hô hấp của cô suy giảm trong 2 ngày tiếp theo, khiến gia đình phải đưa cô đến bệnh viện. Chụp X-quang phổi phát hiện thấy đông đặc đa thùy. Số lượng tế bào lympho và tiểu cầu thấp, còn AST và ALT cao. Không thành viên nào trong gia đình bị ốm. Họ cho biết gần đây có nhiều gia cầm bị bệnh hoặc chết trong khu vực và bệnh nhân gần đây đã chế biến và ăn gà có biểu hiện bị bệnh.

Tiền sử ca bệnh #2

Một người đàn ông Mỹ gốc Việt 55 tuổi mắc chứng tăng huyết áp bị sốt tiến triển, ho có đờm và thở gấp ngay sau khi trở về Mỹ từ Đông Nam Á vào mùa đông. 3 tháng trước đó ông đã lưu trú ở một vùng nông thôn của Việt Nam. Gia đình ông báo cáo rằng nhiều gia cầm chết trong ngôi làng ông. Ông đã xử lý gia cầm nuôi ở sân sau, và số gia cầm này đã chết 5 ngày trước khi ông khởi phát triệu chứng, và gần đây ông đã mua gà và vịt sống tại một khu chợ gia cầm sống. Bệnh nhân thở nhanh, có độ bão hòa oxy là 90% và giảm thông khí ở vùng đáy phía sau của phổi trái. Phim chụp X-quang ngực cho thấy thùy dư phổi ở bên trái bị đông đặc. Các xét nghiệm cho thấy bạch cầu tăng, thiếu máu, tăng tiểu cầu và giảm oxy máu.

Các bài trình bày khác

Bệnh ở giai đoạn đầu có biểu hiện các dấu hiệu và triệu chứng phù hợp với nhiễm khuẩn đường hô hấp trên gây sốt. Tiến triển lâm sàng thành bệnh đường hô hấp dưới nặng thường xảy ra ở bệnh nhân vào khoảng ngày thứ 3 đến ngày thứ 6. [18] Suy đa tạng có thể xảy ra. [19] Đã có báo cáo cho thấy bị viêm não và viêm não - màng não. [20] [21] Đã ghi nhận bệnh nhẹ về mặt lâm sàng (sốt và triệu chứng nhiễm khuẩn đường hô hấp trên), đặc biệt là ở trẻ em Ai Cập đến điều trị sớm, và ở các nước khác. [22] [23] [24] Khi nhập viện, hầu hết bệnh nhân đều sốt và biểu hiện lâm sàng tương tự như biểu hiện lâm sàng của bệnh viêm phổi nặng mắc phải từ cộng đồng. [25]

Cách tiếp cận chẩn đoán từng bước

Người nhiễm bệnh do vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) có biểu hiện triệu chứng tương tự như viêm phổi do các căn nguyên gây nhiễm khác gây ra (bao gồm vi-rút cúm A hoặc B theo mùa hoặc vi-rút H1N1 2009). Có nhiều loại bệnh khác nhau, từ không có triệu chứng lâm sàng hoặc chỉ triệu chứng nhẹ đến suy hô hấp nặng và tử vong. Tuy nhiên, hầu hết các bệnh nhân nhiễm vi-rút cúm A (H5N1) thể HPAI đều bị ốm nặng, cho thấy biểu hiện lâm sàng muộn và điều trị kháng vi-rút muộn, được xác định thông qua phát hiện ca bệnh tại bệnh viện.

Vì nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI ở người hiếm gặp (ngay cả ở những người có nguy cơ phơi nhiễm cao) nên đánh giá chẩn đoán và điều trị phải xem xét các căn nguyên khác. Nếu có quan ngại rằng bệnh nhân có thể bị nhiễm H5N1 thể HPAI thì cần phải sử dụng các biện pháp phòng ngừa lây nhiễm, bao gồm khẩu trang, kính bảo hộ, áo choàng dùng một lần và găng tay.

Nhiễm vi-rút cúm A mới là một bệnh cần khai báo ở Mỹ và một số quốc gia khác.

Tiền sử

Nếu một người bị bệnh đường hô hấp gây sốt có tiền sử tiếp xúc trực tiếp (chạm) hoặc tiếp xúc gần với động vật (chủ yếu là gia cầm bị bệnh hoặc đã chết) hoặc với những người bị nghi ngờ hoặc xác nhận lây nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI trong vòng 7 ngày trước, thì cần bắt đầu xem xét bệnh nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI. Tiền sử gần đây đi đến một quốc gia bị ảnh hưởng bởi vi-rút HPAI H5N1 cũng gợi nhắc cần xem xét nhiễm vi-rút HPAI H5N1 trong chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân có biểu hiện sốt và các triệu chứng hô hấp. Một khách du lịch trở về Canada sau khi thăm Trung Quốc có biểu hiện bị sốt, đau ngực kiểu viêm màng phổi và đau bụng, và tiến triển đến bệnh đường hô hấp dưới với viêm não và màng não và tử vong vì nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI.[21]

Bệnh ở giai đoạn đầu có biểu hiện các dấu hiệu và triệu chứng phù hợp với nhiễm khuẩn đường hô hấp trên có sốt. Ho khan hoặc ho có đờm và khó thở là các triệu chứng thường gặp. Một số triệu chứng không đặc hiệu phù hợp với hội chứng giống cúm đã được báo cáo (bao gồm viêm kết mạc, sổ mũi, đau đầu, đau họng, đau cơ và mệt mỏi). Đã ghi nhận thấy tiến triển lâm sàng thành bệnh đường hô hấp dưới nặng xảy ra ở nhiều bệnh nhân trong ngày thứ 3 đến thứ 6. Bệnh nhẹ về mặt lâm sàng (sốt và các triệu chứng nhiễm khuẩn đường hô hấp trên). Khi nhập viện, hầu hết bệnh nhân đều sốt và biểu hiện lâm sàng tương tự như bệnh viêm phổi nặng mắc phải từ cộng đồng. Một số triệu chứng tiêu hóa tiên phát không đặc hiệu (đau bụng, nôn mửa, tiêu chảy) đã được báo cáo ở trẻ em và người lớn nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI.

Hầu hết bệnh nhân nhập viện với tình trạng nhiễm H5N1 đều mắc bệnh đường hô hấp dưới nặng và rối loạn chức năng đa cơ quan hoặc suy đa tạng (thận, hô hấp, gan và tim) có thể xảy ra. Các biến chứng khác được báo cáo bao gồm hội chứng thực bào tế bào máu, sốc kháng trị cần hỗ trợ của thuốc co mạch, đông máu nội mạch lan tỏa, sẩy thai tự phát ở phụ nữ mang thai và viêm não.

Khám lâm sàng

Khám lâm sàng ở tình trạng nhiễm bệnh nặng thường phù hợp với viêm phổi nặng do các căn nguyên khác và có thể bao gồm nhiệt độ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$), thở nhanh và nghe phổi có tiếng bất thường (bao gồm ran, thở khò khè và giảm thông khí khu trú)[17] Ít gặp hơn, khám cũng có thể cho thấy có các dấu hiệu không điển hình (ví dụ: thay đổi ý thức, co giật và bệnh lý sốt, tiêu chảy, tiến triển thành viêm phổi).

Bệnh nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI nhẹ có thể không phân biệt được với bệnh nhiễm vi-rút cúm ở người không có biến chứng, đặc biệt là ở trẻ em. Khám lâm sàng bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng của đường hô hấp trên và toàn thân như sốt, ho, sổ mũi và/hoặc khó chịu.

Các xét nghiệm ban đầu

Do tình trạng nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI hiếm gặp nên đánh giá chẩn đoán cũng cần bao gồm khám chẩn đoán một loạt các tình trạng bệnh thường gặp hơn mà cũng có thể biểu hiện dưới dạng bệnh hô hấp gây sốt và xét nghiệm các căn nguyên hô hấp đang lưu hành ở khu vực có thể bị nhiễm bệnh.

Đánh giá ban đầu về bệnh nhân bị nghi ngờ nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI cần bao gồm những điều sau đây.

- Xét nghiệm, bao gồm tối thiểu là tổng phân tích tế bào máu ngoại vi có công thức bạch cầu, sinh hóa cơ bản, men gan và chụp X quang ngực. Những phát hiện thường gặp ở các ca bệnh nặng có thể bao gồm giảm bạch cầu, giảm lympho bào và giảm tiểu cầu từ nhẹ đến trung bình, nhưng những xét nghiệm này không biểu hiện ở tất cả các ca bệnh và không giúp ích cho việc phân biệt giữa nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI và các mầm bệnh hô hấp khác.
- Đo bão hòa oxy qua da phải được thực hiện ở những bệnh nhân khó thở để đánh giá tình trạng oxy hóa của họ, cũng như làm xét nghiệm khí máu động mạch nếu cần thiết.

- Nhuộm Gram đờm và nuôi cấy vi khuẩn cũng như cấy máu nên được thực hiện trong quá trình đánh giá viêm phổi do vi khuẩn tiên phát và đồng nhiễm vi khuẩn tiềm ẩn. Nên cân nhắc đến nhiễm vi-rút cúm mùa vì tình trạng này thường gặp hơn nhiều so với nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI.
- Có thể cân nhắc thực hiện xét nghiệm vi-rút đường hô hấp khác trong một số trường hợp (ví dụ: siêu vi hợp bào hô hấp ở trẻ nhỏ, nhiễm nhiều loại vi-rút ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch). Bệnh nhân biểu hiện các triệu chứng không điển hình (ví dụ: các triệu chứng ở đường tiêu hóa hoặc thần kinh) cần được khám, chẩn đoán phù hợp hướng đến các căn nguyên khác.

Chúng tôi khuyến cáo các bác sĩ lâm sàng cần chẩn đoán phân biệt bất cứ khi nào họ gặp bệnh nhân mà họ nghi ngờ nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI. Vào mọi thời điểm, khám chẩn đoán cần hướng tới những phát hiện lâm sàng bất thường.

Xét nghiệm vi-rút đặc hiệu

Xét nghiệm chẩn đoán H5N1 thể HPAI được khuyến cáo và đáng tin cậy nhất là phản ứng khuếch đại chuỗi gen phiên mã ngược (RT-PCR) cho các mẫu bệnh phẩm hô hấp, bao gồm RT-PCR thời gian thực hoặc thông thường, bằng cách sử dụng môi và đầu dò đặc hiệu cho H5. Khi các chủng vi-rút H5N1 thể HPAI tiếp tục tiến hóa, cần thiết phải tiến hành xét nghiệm bằng kỹ thuật RT-PCR sử dụng môi và đầu dò đã cập nhật. Tuy nhiên, RT-PCR cho vi-rút H5N1 thể HPAI thường không có ở các cơ sở lâm sàng. Nhiều phòng thí nghiệm y tế công cộng trong khu vực, hầu hết các phòng thí nghiệm quốc gia và một số phòng thí nghiệm tư nhân có thể thực hiện RT-PCR cho vi-rút H5N1 thể HPAI. Ở những bệnh nhân không đặt nội khí quản, các mẫu hô hấp ưu tiên là mẫu phết miệng-hầu và mũi. Mẫu phết miệng-hầu có năng suất chẩn đoán cao hơn các mẫu hô hấp trên khác. Mẫu phết mũi và miệng-hầu được ưa dùng để phát hiện các loại vi-rút đường hô hấp khác, bao gồm vi-rút cúm theo mùa. Nhân viên y tế thu thập mẫu bệnh phẩm lâm sàng từ những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI cần tuân theo biện pháp kiểm soát nhiễm bệnh được khuyến nghị và sử dụng thiết bị bảo hộ cá nhân thích hợp.[72] [73] [74] Cần sử dụng bông gạc có đầu Dacron hoặc tay cầm bằng nhôm hoặc nhựa. Không nên sử dụng các bông gạc có đầu bằng bông hoặc tay cầm bằng gỗ vì chúng có thể gây trở ngại cho việc xét nghiệm bằng kỹ thuật RT-PCR. Lý tưởng nhất là nên thu thập nhiều mẫu bệnh phẩm hô hấp để tiến hành xét nghiệm tại nhiều vị trí trên đường hô hấp từ những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI, kể cả trong nhiều ngày vì xét nghiệm mẫu đơn lẻ có thể không phát hiện được vi-rút H5N1 thể HPAI. Các bệnh nhân đặt nội khí quản cũng nên thu thập dịch hút nội khí quản cho xét nghiệm H5N1 thể HPAI. Thủ thuật soi phế quản và chọc dò màng phổi không được khuyến cáo sử dụng nhằm mục đích duy nhất là thu thập các mẫu bệnh phẩm lâm sàng cho xét nghiệm H5N1 thể HPAI, nhưng nếu được thu thập cho các mục đích chẩn đoán khác thì cũng có thể tiến hành xét nghiệm mẫu dịch rửa phế quản phế nang và dịch màng phổi. Các tổ chức y tế công cộng của chính phủ có nhiều nguồn thông tin trực tuyến hữu ích để hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng xác định liệu một bệnh nhân cụ thể có cần tiến hành xét nghiệm vi-rút H5N1 thể HPAI trên mẫu bệnh phẩm lâm sàng hay không, và họ có các nhân viên y tế tham vấn và hỗ trợ bác sĩ lâm sàng trong việc đánh giá, xét nghiệm và quản lý ca bệnh nghi ngờ hoặc xác định nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI trên người. Xét nghiệm RT-PCR mất khoảng 4 giờ để cho kết quả sơ bộ, nhưng thời gian vận chuyển và hậu cần xét nghiệm có thể làm chậm các kết quả xét nghiệm. Không nên tiến hành nuôi cấy vi-rút, ngoại trừ trong phòng thí nghiệm có kinh nghiệm, được tăng cường an toàn sinh học cấp 3 trở lên sau khi sử dụng thiết bị bảo hộ cá nhân và các biện pháp kiểm soát nhiễm bệnh được khuyến cáo.

Các xét nghiệm nhanh chẩn đoán bệnh cúm, ngay tại chỗ, sẵn có trên thị trường không nhạy và không đặc hiệu với vi-rút H5N1 thể HPAI và do đó không nên dùng để chẩn đoán H5N1 thể HPAI.

Huyết thanh kết hợp giai đoạn cấp tính và hồi sức, được thu thập cách nhau khoảng từ 2 đến 3 tuần và được xét nghiệm bằng phương pháp xét nghiệm huyết thanh, có thể có khả năng chẩn đoán nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI hồi cứu ở bệnh nhân có bệnh tương đương về mặt lâm sàng nhưng không thể thông báo quyết định kiểm soát lâm sàng.[72] Tất cả các xét nghiệm dương tính với vi-rút H5N1 thể HPAI trên mẫu bệnh phẩm lâm sàng của người cần được xác nhận tại phòng thí nghiệm tham khảo H5 của WHO; WHO cũng chấp nhận kết quả dương tính H5 từ một

số ít các phòng thí nghiệm quốc gia do WHO chỉ định. Các kết quả xét nghiệm dương tính với vi-rút cúm gia cầm A trên người, bao gồm vi-rút H5N1 thể HPAI, cần được báo cáo cho WHO theo các quy định y tế quốc tế.

Các yếu tố nguy cơ

Mạnh

Tiếp xúc gần với chim nhiễm bệnh

- Tiếp xúc trực tiếp (chạm) hoặc tiếp xúc gần (trong phạm vi ≤ 1 m) với gia cầm hoặc sản phẩm gia cầm bị nhiễm bệnh hoặc bị chết được coi là nguy cơ chính cho việc lây truyền vi-rút cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1.
- Hầu hết những người bị nhiễm vi-rút HPAI H5N1 đều đã tiếp xúc trực tiếp hoặc tiếp xúc gần không được bảo vệ với gia cầm bị bệnh hoặc chết trước khi khởi phát bệnh, nhưng tiếp xúc hiếm khi dẫn đến tình trạng nhiễm vi-rút HPAI H5N1. Hàng năm, có rất nhiều người bị phơi nhiễm vi-rút HPAI H5N1 nhưng chỉ có một tỷ lệ rất nhỏ những người đó bị mắc bệnh.

chuyến đi gần đây tới quốc gia bị nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI

- Tiền sử gần đây đi đến một quốc gia bị ảnh hưởng bởi vi-rút H5N1 thể HPAI cũng gợi ý cần xem xét nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI trong chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân có biểu hiện sốt và các triệu chứng hô hấp. Một khách du lịch trở về Canada sau khi thăm Trung Quốc có biểu hiện bị sốt, đau ngực kiểu viêm màng phổi và đau bụng, và tiến triển đến bệnh đường hô hấp dưới với viêm não và màng não và tử vong vì nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI.[21]

Phơi nhiễm với vi-rút H5N1 qua môi trường

- Tiếp xúc trực tiếp (chạm) phân gia cầm và đi đến chợ gia cầm sống tại các quốc gia lưu hành bệnh cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) là những yếu tố nguy cơ lây nhiễm.[36] [37]
- Việc tiếp xúc với nước trong ao ở các khu vực có vi-rút H5N1 thể HPAI đã lây lan rộng trong số các loài chim cũng được cho là một yếu tố nguy cơ có thể xảy ra.[61] Hầu hết những người bị nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI đều đã tiếp xúc trực tiếp hoặc tiếp xúc gần không được bảo vệ với gia cầm bị bệnh hoặc chết trước khi khởi phát bệnh, nhưng tiếp xúc hiếm khi dẫn đến tình trạng nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI. Hàng năm, có rất nhiều người bị phơi nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI nhưng chỉ có một tỷ lệ rất nhỏ những người đó bị nhiễm bệnh.

Yếu

Tiếp xúc gần với người bị nhiễm bệnh

- Nhóm có nguy cơ cao nhất là các thành viên trong gia đình có quan hệ huyết thống.[41] Yếu tố nguy cơ liên quan hiếm gặp, thường ở những người chăm sóc cho một thành viên trong gia đình có quan hệ huyết thống bị bệnh. Nguy cơ được định nghĩa là tiếp xúc trực tiếp kéo dài hoặc tiếp xúc gần không được bảo vệ (trong phạm vi 1-2 m) với những người bệnh bị nghi ngờ hoặc đã xác nhận nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI. Lây nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI trong bệnh viện từ một bệnh nhân sang nhân viên y tế đã được báo cáo.[44] Tuy nhiên, các cuộc khảo sát huyết thanh của nhân viên y tế không sử dụng hoặc sử dụng không đầy đủ thiết bị bảo hộ cá nhân trong khi chăm sóc những bệnh nhân đã xác nhận nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI được chứng minh có nguy cơ lây truyền rất thấp.[62] [63] [64]

Làm việc trong phòng thí nghiệm với vi-rút H5N1

- Việc lây truyền vi-rút HPAI H5N1 cho các nhân viên phòng thí nghiệm sử dụng các kỹ thuật và thiết bị bảo hộ cá nhân phù hợp với các biện pháp phòng ngừa an toàn sinh học thích hợp chưa được ghi nhận.

- Các thực hành và quy trình về an toàn sinh học cấp độ 2 là yêu cầu tối thiểu để xử lý các mẫu bệnh phẩm nghi ngờ có chứa vi-rút H5N1 thể HPAI.[65] Các tiêu chuẩn tăng cường ngăn chặn an toàn sinh học cấp độ 3 là yêu cầu tối thiểu cho việc nuôi cấy vi-rút H5N1 thể HPAI bị nghi ngờ.[65] Một cuộc khảo sát huyết thanh nhỏ ở các nhân viên phòng thí nghiệm đã tiếp xúc với vi-rút H5N1 thể HPAI khi không sử dụng đầy đủ thiết bị bảo hộ cá nhân và tuân thủ các biện pháp phòng ngừa an toàn sinh học đã chứng minh không có bằng chứng huyết thanh học về nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI trước đây.[66]

Các yếu tố về tiền sử và thăm khám

Các yếu tố chẩn đoán chủ yếu

có các yếu tố nguy cơ (thường gặp)

- Các yếu tố nguy cơ chính bao gồm tiếp xúc gần với chim nhiễm bệnh và sự phơi nhiễm môi trường với vi-rút cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1.

ho (thường gặp)

- Có thể là ho khan hoặc ho có đờm. Đờm màu máu đã được mô tả nhưng không thường gặp.

bệnh giống cúm (thường gặp)

- Một số triệu chứng không đặc hiệu phù hợp với ốm hội chứng giống cúm đã được báo cáo (bao gồm viêm màng kết, sổ mũi, đau đầu, đau họng, đau cơ, và mệt mỏi).

khó thở (thường gặp)

- Mức độ từ nhẹ đến nặng.

sốt (thường gặp)

- Thông thường nhiệt độ >38°C (100,4°F) xảy ra ở giai đoạn đầu của bệnh và thường kéo dài, đặc biệt là khi bị bệnh nặng

ran, ran ngáy (thường gặp)

- Nghe phổi được mô tả trong các bệnh nhân cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1.

khò khè (thường gặp)

- Nghe phổi được mô tả trong các bệnh nhân cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1.

giảm thông khí (thường gặp)

- Nghe phổi được mô tả trong các bệnh nhân cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1.

thở nhanh (thường gặp)

- Thường xuất hiện trong vòng 5 ngày kể từ khi khởi phát bệnh.

Các yếu tố chẩn đoán khác

đau bụng, nôn mửa, tiêu chảy (không thường gặp)

- Một số triệu chứng tiêu hoá tiên phát không đặc hiệu đã được báo cáo ở trẻ em và người lớn nhiễm vi-rút cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1.

Thay đổi ý thức (không thường gặp)

- Các triệu chứng thần kinh không đặc hiệu cũng được báo cáo.

Co giật (không thường gặp)

- Các triệu chứng thần kinh không đặc hiệu cũng được báo cáo.

Xét nghiệm chẩn đoán

Xét nghiệm thứ nhất cần yêu cầu

Xét nghiệm	Kết quả
Công thức máu • Được mô tả ở hầu hết các bệnh nhân trong loạt ca bệnh nhẹ.	giảm bạch cầu, giảm bạch cầu lympho, giảm tiểu cầu
Xét nghiệm chức năng gan • Được mô tả ở hầu hết các bệnh nhân trong loạt ca bệnh nhẹ.	AST/ALT tăng
X quang ngực • Chỉ chụp x quang ngực không thể loại trừ viêm phổi do vi-rút hoặc vi khuẩn.	có thể bình thường; có thể cho thấy thâm nhiễm phù hợp với viêm phổi ở các ca bệnh nặng
đầu đo bão hòa oxy qua da • Chỉ định ở những bệnh nhân bị khó thở hoặc nghi ngờ bị viêm phổi.	có thể cho thấy giảm oxy máu
Nhuộm Gram đờm • Cần đánh giá viêm phổi do vi khuẩn tiên phát và đồng nhiễm do vi khuẩn tiềm tàng. Rất ít trường hợp đồng nhiễm được ghi nhận ở những bệnh nhân bị cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1, ngoại trừ viêm phổi liên quan đến thở máy.	hình ảnh hóa các vi khuẩn gây nhiễm nếu viêm phổi do vi khuẩn hoặc đồng nhiễm vi khuẩn tiềm tàng
Nuôi cấy vi khuẩn đờm và máu • Cần đánh giá viêm phổi do vi khuẩn tiên phát và đồng nhiễm do vi khuẩn tiềm tàng.	mọc vi khuẩn nếu viêm phổi do vi khuẩn hoặc đồng nhiễm do vi khuẩn tiềm tàng
phản ứng khuếch đại chuỗi gen phiên mã ngược (RT-PCR) của nhiều mẫu hô hấp • Xét nghiệm lâm sàng được khuyến cáo để chẩn đoán nhiễm vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) sử dụng môi và đầu dò đặc hiệu H5 để phát hiện RNA vi-rút H5N1 thể HPAI trong mẫu bệnh phẩm đường hô hấp.[75] [76] Cả hai xét nghiệm RT-PCR theo thời gian thực và thông thường đều có thể được sử dụng để phát hiện RNA vi-rút H5N1 thể HPAI tại các phòng thí nghiệm quốc gia, phòng thí nghiệm y tế công cộng chuyên môn cao ở địa phương hoặc một số phòng thí nghiệm trung tâm hàn lâm. RT-PCR với vi-rút HPAI H5N1 không có ở hầu hết các cơ sở lâm sàng. Cần cập nhật thường xuyên các môi và đầu dò đặc hiệu cho H5. RT-PCR với vi-rút cúm A và B có thể xác nhận chẩn đoán cúm mùa. • Các kết quả dương tính với H5 từ các phòng thí nghiệm quốc gia cần được xác nhận tại các phòng thí nghiệm tham chiếu H5 của WHO hoặc trung tâm cúm hợp tác của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO). WHO cũng chấp nhận kết quả xét nghiệm RT-PCR từ một số phòng thí nghiệm cúm quốc gia.[77] [78]	dương tính với RNA vi-rút đặc hiệu với H5

Các xét nghiệm khác cần cân nhắc

Xét nghiệm	Kết quả
Nuôi cấy vi-rút các mẫu bệnh phẩm hô hấp - Nuôi cấy vi-rút sẽ không mang lại kết quả kịp thời cho việc kiểm soát lâm sàng và phải được thực hiện trong phòng thí nghiệm có cấp độ an toàn sinh học 3 tăng cường. Nuôi cấy vi-rút có thể được thực hiện tại các phòng thí nghiệm tham chiếu H5 của WHO và các trung tâm cúm hợp tác với WHO. - Nuôi cấy vi-rút rất quan trọng cho giám sát vi-rút học, giám sát kháng nguyên để lựa chọn chủng vắc-xin, và đánh giá cũng như phân tích các đặc tính của vi-rút như tái sắp xếp di truyền, ái lực gắn kết thụ thể và độ miễn cảm với thuốc kháng vi-rút. - Các kết quả thử nghiệm lâm sàng mẫu bệnh phẩm dương tính với RNA vi-rút cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1 bằng RT-PCR nên được nuôi cấy bởi Phòng thí nghiệm Tham chiếu H5 của WHO hoặc phòng thí nghiệm trung tâm cúm hợp tác với WHO.	dương tính với vi-rút H5N1

Các xét nghiệm giai đoạn đầu

Xét nghiệm	Kết quả
xét nghiệm huyết thanh phát hiện kháng thể đặc hiệu với H5N1 để chẩn đoán hồi cứu - Xét nghiệm huyết thanh phát hiện kháng thể kháng vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) không thể tiến hành thường xuyên, không thể cho biết cách kiểm soát lâm sàng, và không nên xem xét cho mục đích chẩn đoán lâm sàng. - Xét nghiệm này chỉ có thể được thực hiện ở một số phòng thí nghiệm chuyên môn, chẳng hạn như phòng thí nghiệm tham chiếu H5 của WHO, sử dụng vi-rút H5N1 thể HPAI sống trong xét nghiệm trung hòa vi lượng trong các điều kiện tăng cường an toàn sinh học cấp 3. - Các xét nghiệm huyết thanh khác bao gồm xét nghiệm ức chế kháng nguyên ngưng kết hồng cầu ngựa hoặc đánh giá phản ứng tế bào T đặc trưng của H5N1 thể HPAI.[79] Huyết thanh giai đoạn cấp tính và hồi phục được xác định đúng có thể mang lại kết quả chẩn đoán hồi cứu về nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI. Việc tăng bốn lần mức kháng thể đặc hiệu với H5N1 sau khoảng thời gian từ 2 đến 4 tuần kể từ lần ban đầu lấy máu là chẩn đoán cho tình trạng nhiễm H5N1 thể HPAI ở bệnh nhân có biểu hiện tương đương về mặt lâm sàng. - Các xét nghiệm huyết thanh sử dụng phương pháp ức chế ngưng kết hồng cầu cúm tiêu chuẩn không đặc hiệu với vi-rút H5N1 thể HPAI và không được khuyến cáo.	kháng thể đặc hiệu với H5N1 tăng gấp bốn lần

Chẩn đoán khác biệt

Tình trạng	Các dấu hiệu/triệu chứng khác biệt	Các xét nghiệm khác biệt
Viêm phổi cộng đồng	Không phân biệt dấu hiệu/triệu chứng .	- Cần cân nhắc các xét nghiệm chẩn đoán dựa trên hướng dẫn tại địa phương cũng như mô hình vi sinh vật trong một cộng đồng cụ thể. - Việc phân lập các vi khuẩn như Phế cầu và Liên cầu khuẩn nhóm A thông qua nuôi cấy đờm và máu, cũng như đáp ứng với liệu pháp điều trị thông thường sẽ giúp xác nhận chẩn đoán. - Phát hiện từ chụp x quang ngực để tìm viêm phổi điển hình phù hợp với sự đông đặc. - Kết quả các xét nghiệm đặc hiệu với bệnh cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1 dương tính không loại trừ tình trạng đồng nhiễm, mặc dù hầu hết các ca bệnh nhiễm HPAI H5N1 không xác định được đồng nhiễm do vi khuẩn ngoại trừ những bệnh nhân đặt nội khí quản bị viêm phổi liên quan đến thở máy. Nhiễm vi-rút cúm mùa với đồng nhiễm do vi khuẩn thường gặp hơn.
Viêm phổi không điển hình	Không phân biệt dấu hiệu/triệu chứng .	- Xác nhận nhiễm trùng do các mầm bệnh không điển hình (bao gồm các mầm bệnh viêm phổi không điển hình như vi khuẩn <i>Mycoplasma pneumoniae</i> và vi khuẩn <i>Legionella pneumophila</i>) bằng nuôi cấy đờm, nuôi cấy máu hoặc các xét nghiệm đặc hiệu khác. - Chẩn đoán viêm phổi không điển hình không loại trừ nhiễm vi-rút cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1, nhưng đồng nhiễm với vi-rút HPAI H5N1 và các mầm bệnh viêm phổi không điển hình vẫn chưa được báo cáo.

Tình trạng	Các dấu hiệu/triệu chứng khác biệt	Các xét nghiệm khác biệt
Nhiễm vi-rút cúm mùa	- Nguyên nhân phổ biến hơn gây mắc bệnh nặng ở trẻ nhỏ, người cao tuổi và những người có các tình trạng bệnh lý mạn tính sẵn có (ví dụ bệnh tim phổi, ức chế miễn dịch). - Có nhiều khả năng là một tình trạng bệnh tự khỏi với các triệu chứng nhẹ hơn trong số những người trước đây khỏe mạnh. Bệnh đường hô hấp dưới nặng có thể xảy ra ở trẻ em trước đây khỏe mạnh, người trưởng thành trẻ tuổi, phụ nữ mang thai và những người béo phì ốm yếu.	Các xét nghiệm chẩn đoán xác nhận nhiễm bệnh bởi một loại vi-rút hô hấp khác không loại trừ nhiễm vi-rút cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1, nhưng cũng không có báo cáo về việc đồng nhiễm vi-rút HPAI H5N1 với các vi-rút hô hấp khác.
Nhiễm cúm gia cầm A (H7N9)	- Dịch bệnh đã tập trung theo vùng địa lý tại Trung Quốc. - Hầu hết bệnh nhân cần nhập viện để điều trị viêm phổi và/hoặc suy hô hấp và thường biểu hiện ngay sau khi khởi phát triệu chứng, đối lập với biểu hiện muộn ở nhiễm H5N1. - Không phân biệt dấu hiệu/triệu chứng.	Phản ứng khuếch đại chuỗi gen phiên mã ngược (RT-PCR) dương tính đối với RNA của vi-rút đặc hiệu với H7.
Dịch nhiễm trùng hô hấp	- Cần cân nhắc nhiễm trùng đường hô hấp do các mầm bệnh lưu hành dịch ở khu vực xảy ra nhiễm khuẩn (ví dụ: nhiễm nấm đang lưu hành dịch, bệnh bọ chết chuột ở các vùng của Đông Nam Á). - Không phân biệt dấu hiệu/triệu chứng.	Các xét nghiệm chẩn đoán xác nhận nhiễm bệnh do viêm phổi không điển hình không loại trừ nhiễm vi-rút cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1, nhưng cũng không có báo cáo về việc đồng nhiễm vi-rút HPAI H5N1 với các vi-rút hô hấp lưu hành dịch khác.
Nhiễm vi rút hợp bào hô hấp	- Nguyên nhân phổ biến nhất gây nhiễm trùng đường hô hấp dưới ở trẻ em dưới 1 tuổi. - Nguyên nhân đáng kể và thường không được nhận biết về nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới ở cả bệnh nhân lớn tuổi và bệnh nhân suy giảm miễn dịch. - Với triệu chứng đường hô hấp trên và dưới tăng lên rõ nhất là trong 3 đến 5 ngày và được chữa khỏi trong vòng 7 đến 10 ngày.	- Các xét nghiệm nhanh sử dụng kỹ thuật bắt giữ kháng nguyên là chủ yếu trong lưu đồ chẩn đoán, vì việc xác định bằng cách nuôi cấy có thể mất từ 4 ngày đến 2 tuần.^[80] - Các xét nghiệm chẩn đoán xác nhận nhiễm bệnh bởi một loại vi-rút hô hấp khác không loại trừ nhiễm vi-rút cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1, nhưng cũng không có báo cáo về việc đồng nhiễm vi-rút HPAI H5N1 với các vi-rút hô hấp khác.

Tình trạng	Các dấu hiệu/triệu chứng khác biệt	Các xét nghiệm khác biệt
Hội chứng hô hấp cấp nặng (SARS)	- Không phân biệt dấu hiệu/triệu chứng . - Cả hai đều có thể khởi phát nhanh chóng sốt, ho và viêm phổi. - Việc không có các ca bệnh được xác nhận kể từ năm 2004 khiến rất khó có thể chẩn đoán SARS ngoài sự xuất hiện trở lại của vi-rút.	Chẩn đoán SARS đòi hỏi phải có dấu hiệu nghi ngờ lâm sàng cao và cần được thông báo để giám sát lây nhiễm toàn cầu cho bệnh SARS do coronavirus gây ra (SARS-CoV). Các xét nghiệm với vi-rút cúm đều âm tính. RT-PCR dương tính với SARS-CoV.
Hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS)	- Hầu hết các ca bệnh đều có liên quan về mặt dịch tễ đến bán đảo Ả-rập. Nhiều ca bệnh có liên quan đến lây truyền trong bệnh viện. Lây truyền từ động vật sang người từ lạc đà một bướu và lây truyền không duy trì liên tục từ người sang người ở mức hạn chế đã xảy ra. - Không phân biệt dấu hiệu/triệu chứng . Các triệu chứng thường gặp là các bệnh hô hấp cấp tính, nghiêm trọng kèm theo sốt, ho, thở dốc và khó thở. Hầu hết bệnh nhân bị viêm phổi, suy hô hấp và ARDS. Nhiều người cũng có các triệu chứng đường tiêu hóa (bao gồm tiêu chảy), trong khi những người khác bị suy thận.	RT-PCR dương tính với coronavirus MERS. Xét nghiệm có thể được tìm thấy tại một số phòng thí nghiệm y tế công cộng quốc tế, đặc biệt là ở các vùng bị ảnh hưởng bởi MERS.

Các tiêu chí chẩn đoán

Trung tâm Kiểm soát và Phòng chống Dịch bệnh (CDC): hướng dẫn tạm thời về cách xác định ca bệnh cho các cuộc điều tra nhiễm vi-rút cúm gia cầm A (H5N1) thể độc lực cao trên người ở Hoa Kỳ[81]

Ca bệnh được khẳng định:

- Nhiễm vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) ở bệnh nhân được xác nhận bởi Phòng thí nghiệm Cúm của CDC hoặc phòng thí nghiệm y tế công cộng được CDC chứng nhận sử dụng các phương pháp đã được CDC và Hội đồng Các Nhà Dịch tễ học Tiểu bang và Lãnh thổ (CSTE) chấp thuận.(thuộc) gia cầm
- Xác nhận nhiễm vi-rút cúm gia cầm A (H5N1) có thể được thực hiện bởi các phòng thí nghiệm y tế công cộng sau các quy trình phát hiện vi-rút cúm gia cầm A (H5N1) được CDC phê duyệt, hoặc bởi các phòng thí nghiệm sử dụng xét nghiệm được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cho phép riêng cho công tác phát hiện vi-rút cúm gia cầm A (H5N1).

Ca bệnh có thể:

- Tình trạng bệnh lý phù hợp với bệnh cúm ở bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn phơi nhiễm (dưới đây) và có kết quả xét nghiệm chẩn đoán dương tính với cúm A, âm tính với H1, âm tính với H1pdm09 và âm tính với H3 theo kỹ thuật PCR sao chép ngược (RT-PCR) trong thời gian thực và do đó không thể được phân nhóm.

Ca bệnh đang được điều tra:

- Tình trạng bệnh phù hợp với cúm ở bệnh nhân đáp ứng bất kỳ tiêu chuẩn phơi nhiễm nào (dưới đây) và chưa có kết quả xét nghiệm khẳng định hoặc đang chờ kết quả.

Tiêu chí phơi nhiễm:

- Bệnh nhân gần đây (trong vòng <10 ngày kể từ ngày khởi phát bệnh) đi đến các khu vực có ca bệnh nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI ở người hoặc các khu vực được xác định có vi-rút H5N1 thể HPAI đang lưu hành trên động vật; HOẶC
- Bệnh nhân gần đây đã tiếp xúc gần (trong vòng <10 ngày kể từ ngày khởi phát bệnh) với các ca bệnh đã được khẳng định hoặc nghi ngờ nhiễm vi-rút cúm gia cầm A (H5N1) trên người. Tiếp xúc gần có thể được coi là đứng cách ca bệnh đã được khẳng định hoặc nghi ngờ trong phạm vi khoảng 2 m (6 foot) trong thời gian ca đó bị bệnh (bắt đầu 1 ngày trước khi khởi phát bệnh và tiếp tục cho đến khi khỏi bệnh). Bao gồm nhân viên y tế chăm sóc cho một ca bệnh đã được khẳng định hoặc nghi ngờ, thành viên gia đình của một ca bệnh đã được khẳng định hoặc nghi ngờ, những người sống cùng hoặc ở lại qua đêm với một ca bệnh đã được khẳng định hoặc nghi ngờ và những người khác đã tiếp xúc thân thể gần tương tự; HOẶC
- Phơi nhiễm không bảo vệ với vi-rút H5N1 thể HPAI sống trong phòng thí nghiệm.

Tổ chức Y tế Thế giới (WHO): định nghĩa ca bệnh nhiễm vi-rút cúm A (H5N1) trên người[82]

Người đang được giám sát:

- Một người mà cơ quan y tế công cộng đã quyết định thăm dò xem có thể nhiễm H5N1 hay không.

Ca bệnh H5N1 nghi ngờ:

- Một người biểu hiện bệnh đường hô hấp dưới cấp tính không rõ nguyên nhân kèm theo sốt >38°C (>100,4°F) ho, thở dốc hoặc khó thở VÀ một trong những trường hợp tiếp xúc sau đây trong 7 ngày trước khi khởi phát triệu chứng:
 - Tiếp xúc gần (trong vòng 1 m [3,2 foot]) với một người (ví dụ: chăm sóc, nói chuyện hoặc chạm vào) là ca bệnh nhiễm H5N1 nghi ngờ, có thể xảy ra hoặc đã được khẳng định
 - Tiếp xúc (ví dụ: xử lý, giết mổ, nhổ lông, làm thịt, chế biến để dùng) với gia cầm hoặc chim hoang dã hoặc xác của chúng hoặc với môi trường bị nhiễm bẩn bởi phân của chúng trong khu vực nghi ngờ hoặc khẳng định có tình trạng nhiễm H5N1 ở động vật hoặc người trong tháng qua
 - Tiêu thụ các sản phẩm gia cầm sống hoặc chưa nấu chín trong khu vực nghi ngờ hoặc khẳng định nhiễm H5N1 ở động vật hoặc người trong tháng qua
 - Tiếp xúc gần với động vật bị nhiễm H5N1 đã được khẳng định không phải gia cầm hoặc chim hoang dã (ví dụ: mèo hoặc lợn)
 - Xử lý mẫu (động vật hoặc con người) bị nghi ngờ chứa vi-rút H5N1 trong phòng thí nghiệm hoặc môi trường khác.

Ca bệnh nhiễm H5N1 có khả năng xảy ra (thông báo cho WHO):

- Định nghĩa 1: ca bệnh có khả năng xảy ra: một người đáp ứng tiêu chí của một ca bệnh nghi ngờ VÀ một trong những tiêu chí bổ sung sau đây:
 - Thâm nhiễm hoặc bằng chứng viêm phổi cấp tính trên phim chụp X-quang ngực cùng với bằng chứng về suy hô hấp (giảm oxy huyết, thở nhanh nặng); hoặc
 - Xét nghiệm khẳng định dương tính nhiễm cúm A nhưng không đủ bằng chứng xét nghiệm chứng minh nhiễm H5N1.
- Định nghĩa 2: ca bệnh có khả năng xảy ra: một người tử vong vì bệnh đường hô hấp cấp tính không rõ nguyên nhân được coi là có liên quan về mặt dịch tễ theo thời gian, địa điểm và tiếp xúc với một ca bệnh nhiễm H5N1 có khả năng xảy ra hoặc đã được khẳng định.

Ca bệnh H5N1 chắc chắn (thông báo cho WHO):

- Một người đáp ứng tiêu chí về một ca bệnh nghi ngờ hoặc có khả năng xảy ra VÀ một trong những kết quả xét nghiệm sau đây dương tính được thực hiện trong phòng thí nghiệm cúm quốc gia, khu vực hoặc quốc tế có kết quả xét nghiệm H5N1 được WHO chấp nhận là khẳng định:
 - Phân lập vi-rút H5N1
 - Kết quả PCR dương tính với H5 từ các xét nghiệm sử dụng hai đích PCR khác nhau (ví dụ: mồi đặc hiệu với kháng nguyên ngưng kết hồng cầu cúm A và H5)
 - Hiệu giá kháng thể trung hòa tăng trên bốn lần đối với H5N1 dựa trên xét nghiệm mẫu huyết thanh giai đoạn cấp tính (được thu thập sau tối đa 7 ngày kể từ khi khởi phát triệu chứng) và mẫu huyết thanh giai đoạn hồi sức. Hiệu giá kháng thể trung hòa giai đoạn hồi sức cũng phải từ 1:80 trở lên
 - Hiệu giá kháng thể trung hòa đối với H5N1 từ 1:80 trở lên trong một mẫu huyết thanh được thu thập vào ngày 14 hoặc muộn hơn sau khi khởi phát triệu chứng và kết quả dương tính bằng cách sử dụng xét nghiệm huyết thanh khác: ví dụ: chuẩn độ ức chế ngưng kết hồng cầu ở ngựa từ 1:160 trở lên hoặc kết quả dương tính với vết phương Tây đặc hiệu với H5.

Cách tiếp cận điều trị từng bước

Không có biện pháp điều trị chuẩn cho người nhiễm vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI); chăm sóc hỗ trợ và điều trị kháng vi-rút ức chế neuraminidase được coi là phương pháp điều trị chủ yếu.[83] Bệnh nhân bị bệnh nặng do nhiễm vi-rút H5N1 có thể có những biểu hiện lâm sàng tương tự như biểu hiện lâm sàng của chứng viêm phổi do các căn nguyên nhiễm bệnh khác gây ra. Vì nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI ở người hiếm gặp (ngay cả ở những người có nguy cơ phơi nhiễm cao) nên phải xem xét các căn nguyên khác trong đánh giá, chẩn đoán và điều trị.

Nhiều cơ quan y tế địa phương và quốc gia và Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) có các tài liệu hướng dẫn trực tuyến rất tốt:

[WHO: avian and other zoonotic influenza]

[CDC: avian influenza - information for health professionals and laboratorians]

Nhiều cơ quan y tế địa phương có thể trực tiếp hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng xác định người cần thực hiện xét nghiệm, tạo điều kiện thuận lợi cho xét nghiệm và hỗ trợ điều trị ca bệnh.

Tiếp xúc không được bảo vệ với ca bệnh nghi ngờ hoặc đã được khẳng định: điều trị dự phòng bằng thuốc kháng vi-rút

Quyết định sử dụng phương pháp điều trị dự phòng bằng thuốc kháng vi-rút nên được xem xét theo từng ca bệnh cụ thể và dựa trên bản chất phơi nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI và nguy cơ lây nhiễm tiếp theo. Hiện không có thử nghiệm lâm sàng triển vọng nào để hướng dẫn các khuyến cáo về điều trị dự phòng bằng thuốc kháng vi-rút của WHO.[84] [85] Các hướng dẫn được dựa trên dữ liệu quan sát cho các ca bệnh nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI và nghiên cứu những bệnh nhân mắc bệnh cúm theo mùa.[85]

Các nhân viên y tế được khuyến nghị phải được giám sát chặt chẽ và điều trị dự phòng sau phơi nhiễm bằng oseltamivir hoặc zanamivir sau khi tiếp xúc gần (trong phạm vi 2 m) không được bảo vệ với một ca bệnh có triệu chứng, nghi ngờ hoặc khẳng định mắc H5N1 thể HPAI trong môi trường chăm sóc sức khỏe, cũng như với các thành viên trong gia đình và những người tiếp xúc gần với một người bị nghi ngờ hoặc đã khẳng định nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI. Nên liên hệ với các cơ quan y tế công cộng địa phương hoặc quốc gia để được hướng dẫn. Nếu được điều trị dự phòng sau phơi nhiễm bằng thuốc kháng vi-rút, nên dùng hai lần mỗi ngày (tần suất dùng thuốc điều trị) chứ không phải là mỗi ngày một lần do tiềm ẩn nguy cơ nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI có thể đã xảy ra.[86] Điều trị dự phòng bằng thuốc được khuyến nghị trong 5 ngày kể từ lần phơi nhiễm cuối cùng được biết đến nếu tiếp xúc có giới hạn về thời gian và không tiếp diễn. Nên điều trị dự phòng bằng thuốc trong 10 ngày nếu vẫn có nguy cơ phơi nhiễm (ví dụ như trong môi trường tại nhà).[86]

Nhiễm vi-rút cúm A (H5N1) thể HPAI nghi ngờ

Khi nghi ngờ nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI cao, cách ly bệnh nhân và điều trị sớm với thuốc ức chế neuraminidase theo kinh nghiệm theo hướng dẫn hiện tại trong khi chờ kết quả của các xét nghiệm riêng trong phòng thí nghiệm là hợp lý. Thuốc oseltamivir đường uống hoặc đường tiêu hóa là phương pháp điều trị chính được ưu tiên. Có thể sử dụng zanamivir dạng hít như một phác đồ thay thế ở bệnh nhân không đặt nội khí quản.[84] Điều quan trọng cần lưu ý là nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI ở người dường như rất hiếm và bác sĩ phải cân nhắc các chẩn đoán thay thế khi đánh giá bệnh nhân bị nghi ngờ nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI.

Cần liên hệ với các cơ quan y tế công cộng tại địa phương hoặc quốc gia để được hướng dẫn. Không nên trì hoãn liệu pháp kháng vi-rút vì đợi lấy mẫu bệnh phẩm hoặc làm xét nghiệm. Các bằng chứng sẵn có cho thấy rằng chẩn đoán sớm sẽ giúp cải thiện kết cục lâm sàng.[87]

Nhiễm vi-rút cúm A (H5N1) chắc chắn:

Hầu hết bệnh nhân nhập viện khi nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI đã bị viêm phổi do vi-rút tiến triển nhanh dẫn đến ARDS và suy đa tạng.[17] Bệnh nhân được phát hiện bệnh sớm và bắt đầu điều trị kháng vi-rút và hỗ trợ có thể cải thiện kết cục lâm sàng. Nên liên hệ với các cơ quan y tế công cộng địa phương hoặc quốc gia để được hướng dẫn.

Mặc dù không có biện pháp tiếp cận chuẩn chuẩn trong điều trị những người nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI, WHO khuyến cáo rằng chăm sóc hỗ trợ phải tuân theo các hướng dẫn dựa trên bằng chứng đã công bố cho các biểu hiện của hội chứng lâm sàng (ví dụ: sốc nhiễm khuẩn, suy hô hấp và ARDS).[17] [88] Theo WHO, bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nặng hoặc tiến triển, bao gồm viêm phổi do vi-rút, suy hô hấp và ARDS do nhiễm vi-rút cúm, không nên dùng corticosteroid toàn thân trừ khi được chỉ định vì các lý do khác (ví dụ suy thượng thận, sốc nhiễm khuẩn kháng trị) hoặc đang tham gia vào một nghiên cứu đã được chấp thuận.[84]

Nếu xuất hiện hoặc nghi ngờ có các yếu tố nguy cơ phơi nhiễm, cần phải bắt đầu điều trị kháng vi-rút theo kinh nghiệm sớm nhất có thể. Không nên trì hoãn điều trị kháng vi-rút (chất ức chế neuraminidase) do chờ đợi lấy mẫu bệnh phẩm hoặc đợi làm xét nghiệm. Thuốc oseltamivir đường uống hoặc đường tiêu hóa là phương pháp điều trị chính được ưu tiên. Không có dữ liệu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng nào đã công bố về hiệu quả của oseltamivir trong việc điều trị bệnh nhân nhiễm H5N1 thể HPAI. Tuy nhiên, WHO khuyến cáo mạnh mẽ việc điều trị oseltamivir cho bệnh nhân nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI dựa trên dữ liệu hồi cứu.[85] Các nghiên cứu không đối chứng có quan sát đã cho thấy có lợi ích sống sót khi điều trị sớm bằng oseltamivir ở những bệnh nhân này, đặc biệt khi thuốc kháng vi-rút được bắt đầu sử dụng sớm trong diễn biến lâm sàng hoặc trước khi khởi phát ARDS.[17] [22] [24] [38] [59] [89] [90] Trung tâm Kiểm soát và Phòng chống Dịch bệnh (CDC) và WHO khuyến cáo điều trị bằng oseltamivir cho tình trạng nhiễm H5N1 thể HPAI ở trẻ em dưới 1 tuổi. Liều dùng cho trẻ em dựa trên cân nặng. Trẻ em có thể gặp các phản ứng phụ ngoài da, hành vi và thần kinh riêng biệt; do đó, cần thận trọng hơn trong nhóm đối tượng này. Các biến cố bất lợi nghiêm trọng thường không được báo cáo trong quá trình điều trị bệnh nhân nhiễm H5N1 thể HPAI hoặc trong những báo cáo tổng quan ở người lớn mắc bệnh cúm theo mùa. Có thể sử dụng zanamivir dạng hít như một phác đồ thay thế ở bệnh nhân không đặt nội khí quản.[84]

Trong trường hợp diễn biến lâm sàng vẫn còn nặng hoặc tiến triển, bất chấp ≥ 5 ngày điều trị bằng thuốc kháng vi-rút, WHO khuyến cáo nên theo dõi sự tái tạo và lan truyền của vi-rút, và kiểm tra tính nhạy thuốc kháng vi-rút, nếu có thể. Sự xuất hiện khả năng kháng oseltamivir trong quá trình điều trị bệnh nhân nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI đã được báo cáo.[91] [92] Ngoài ra cũng đã có báo cáo trường hợp nhiễm vi-rút cúm A (H5N1) thể HPAI mới giảm độ nhạy với oseltamivir (trước khi tiếp xúc với oseltamivir).[93] Trong năm 2010, không có chủng vi-rút H5N1 thể HPAI nào được WHO xét nghiệm có đột biến neuraminidase được xác định có thể dự đoán khả năng kháng oseltamivir.[18] Không nên dùng kết hợp oseltamivir và zanamivir vì có khả năng đối kháng.[94]

Không khuyến cáo dùng thuốc ức chế M2 đơn độc (amantadine hoặc rimantadine) trong điều trị bậc một. Theo WHO, nên xem xét phối hợp một chất ức chế neuraminidase và một thuốc ức chế M2 nếu dữ liệu giám sát địa phương cho thấy đã xác định hoặc có khả năng bị nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI, nhưng chỉ nên thực hiện trong bối cảnh nghiên cứu hoặc thu thập dữ liệu tiềm năng.[85] Các bác sĩ lâm sàng nên xác định cẩn thận những bệnh nhân nào cần điều trị phối hợp.[85]

Các quy trình kiểm soát nhiễm khuẩn

Với khả năng lây nhiễm tiềm tàng và độc lực của vi-rút H5N1 thể HPAI, cần phải tăng cường các biện pháp kiểm soát lây nhiễm. Tất cả các chiến lược kiểm soát lây nhiễm bao gồm biện pháp vệ sinh tay chuẩn Có thể có khác biệt nhỏ về khuyến cáo về kiểm soát lây nhiễm giữa WHO và một số tổ chức y tế công cộng quốc gia; do đó, nếu bệnh nhân được xem xét đến việc nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI, thì các bác sĩ lâm sàng nên tham khảo hướng dẫn kiểm soát lây nhiễm quốc gia.

WHO khuyến cáo sử dụng các thiết bị bảo hộ cá nhân sau đây trước khi tiếp xúc với bệnh nhân:[95]

- Áo choàng dài tay, sạch, không tiết trùng; nếu dùng áo choàng vải, nên thêm tạp dề bằng nhựa nếu có máu hoặc chất dịch cơ thể bắn ra
- Găng tay sạch, không tiết trùng
- Bảo vệ mặt: (1) khẩu trang y khoa và mắt kính hoặc kính bảo hộ hoặc (2) tấm che mặt.

Thời gian thực hiện các biện pháp phòng ngừa trên phụ thuộc vào độ tuổi của bệnh nhân nhiễm H5N1 thể HPAI:

- Bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên: 7 ngày sau khi khỏi sốt
- Bệnh nhân dưới 12 tuổi: đến 21 ngày sau khi khởi phát triệu chứng.

Nếu bệnh nhân rời khỏi bệnh viện trước thời gian này, nên tiếp tục cách ly tại nhà.

Tổng quan về các chi tiết điều trị

Lưu ý là dạng bào chế và liều dùng có thể khác nhau giữa các thuốc và dạng biệt dược, công thức, hoặc đường dùng. Khuyến nghị điều trị cụ thể cho các nhóm bệnh nhân: [xem phần miễn trừ trách nhiệm](#)

bắt đầu		(tóm tắt)
nhân viên y tế tiếp xúc không được bảo vệ và những người tiếp xúc gần với ca bệnh nghi ngờ/đã chắc chắn		
1	giám sát ± thuốc ức chế neuraminidase sau khi phơi nhiễm	
nhiễm bệnh nghi ngờ		
1	cách ly + thuốc ức chế neuraminidase	
thêm	kiểm soát nhiễm khuẩn	

Cấp tính		(tóm tắt)
bệnh chắc chắn:		
1	chăm sóc hỗ trợ	
thêm	chất ức chế neuraminidase	
thêm	kiểm soát nhiễm khuẩn	
bổ sung	Thuốc ức chế M2	

Các lựa chọn điều trị

Lưu ý là dạng bào chế và liều dùng có thể khác nhau giữa các thuốc và dạng biệt dược, công thức, hoặc đường dùng. Khuyến nghị điều trị cụ thể cho các nhóm bệnh nhân: [xem phần miễn trừ trách nhiệm](#)

bắt đầu

nhân viên y tế tiếp xúc không được bảo vệ và những người tiếp xúc gần với ca bệnh nghi ngờ/đã chắc chắn

1 giám sát ± thuốc ức chế neuraminidase sau khi phơi nhiễm

Các lựa chọn sơ cấp

» **Oseltamivir**: trẻ em ≥ 3 tháng tuổi: 3 mg/kg đường uống hai lần mỗi ngày trong 5-10 ngày; trẻ em >1 tuổi và trọng lượng cơ thể ≤ 15 kg: 30 mg đường uống hai lần mỗi ngày trong 5-10 ngày; trẻ em có trọng lượng cơ thể $>15-23$ kg: 45 mg đường uống hai lần mỗi ngày trong 5-10 ngày; trẻ em có trọng lượng cơ thể $>23-40$ kg: 60 mg đường uống hai lần mỗi ngày trong 5-10 ngày; trẻ em có trọng lượng cơ thể >40 kg và người lớn: 75 mg đường uống hai lần mỗi ngày trong 5-10 ngày
CDC khuyến cáo dùng thuốc hai lần mỗi ngày thay vì phác đồ điều trị dự phòng bằng thuốc điển hình mỗi ngày một lần. Centres for Disease Control and Prevention. Interim guidance on follow-up of close contacts of persons infected with novel influenza A viruses associated with severe human disease and on the use of antiviral medications for chemoprophylaxis. March 2017 [internet publication]. <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-chemoprophylaxis-guidance.htm>
Không nên dùng để điều trị dự phòng ở trẻ em <3 tháng tuổi trừ khi tình trạng này được đánh giá là nghiêm trọng. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. February 2018 [internet publication]. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>

Các lựa chọn thứ cấp

» **zanamivir**: trẻ em ≥ 5 tuổi và người lớn: 10 mg (2 xịt) hít hai lần mỗi ngày trong 5-10 ngày
CDC khuyến cáo dùng thuốc hai lần mỗi ngày thay vì phác đồ điều trị dự phòng bằng thuốc điển hình mỗi ngày một lần. Centres for Disease Control and Prevention. Interim guidance on follow-up of close contacts of persons infected with novel influenza A viruses associated with severe human disease and on the use of antiviral medications for chemoprophylaxis. March 2017 [internet publication]. <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/novel-av-chemoprophylaxis-guidance.htm>

bắt đầu

» Quyết định sử dụng điều trị dự phòng bằng thuốc kháng vi-rút nên được xem xét theo từng ca bệnh cụ thể và dựa trên đánh giá mức độ phơi nhiễm với vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) và nguy cơ lây nhiễm tiếp theo. Hiện không có thử nghiệm lâm sàng nào để ra hướng dẫn các khuyến cáo về điều trị dự phòng bằng thuốc của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO). Các hướng dẫn được dựa trên dữ liệu quan sát cho các ca bệnh nhiễm H5N1 thể HPAI và những người tiếp xúc với họ, và các nghiên cứu về cúm theo mùa.[85]

» Các nhân viên y tế được khuyến nghị phải được giám sát chặt chẽ và điều trị dự phòng sau phơi nhiễm bằng oseltamivir hoặc zanamivir sau khi tiếp xúc gần (trong phạm vi 2 m) không được bảo vệ với một ca bệnh có triệu chứng, nghi ngờ hoặc xác nhận mắc HPAI H5N1 trong môi trường chăm sóc sức khỏe, cũng như cho các thành viên trong gia đình và những người tiếp xúc gần với một người bị nghi ngờ hoặc đã xác nhận nhiễm vi-rút HPAI H5N1. Nên liên hệ với các cơ sở y tế công cộng địa phương hoặc quốc gia để được hướng dẫn.

» Oseltamivir là lựa chọn ưu tiên ở phụ nữ mang thai.[96]

» Trẻ em có thể gặp các tác dụng phụ ngoài da, hành vi và thần kinh riêng biệt khi sử dụng chất ức chế neuraminidase; do đó, cần thận trọng hơn ở nhóm đối tượng này.

» Nếu được điều trị dự phòng sau phơi nhiễm bằng thuốc kháng vi-rút, nên dùng hai lần mỗi ngày (tần suất dùng thuốc điều trị) chứ không phải là mỗi ngày một lần do tiềm ẩn nguy cơ nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI có thể đã xảy ra.[86]

» Điều trị dự phòng bằng thuốc được khuyến nghị trong 5 ngày kể từ lần phơi nhiễm cuối cùng được biết đến nếu tiếp xúc có giới hạn về thời gian và không tiếp diễn. Nên điều trị dự phòng bằng thuốc trong 10 ngày nếu vẫn có nguy cơ phơi nhiễm (ví dụ như trong môi trường tại nhà).[86]

» Liệu khuyến cáo được dựa trên hướng dẫn của Trung tâm Kiểm soát và Phòng chống Dịch bệnh (CDC).[96]

nhiễm bệnh nghi ngờ

1 cách ly + thuốc ức chế neuraminidase

Các lựa chọn sơ cấp

» **Oseltamivir**: trẻ em <14 ngày tuổi: tham vấn bác sĩ chuyên khoa để được hướng dẫn về liều dùng; trẻ từ 14 ngày đến 1 tuổi: 3 mg/kg đường uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày; trẻ >1 tuổi và có

bắt đầu

trọng lượng cơ thể ≤ 15 kg: 30 mg đường uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày; trẻ em có trọng lượng cơ thể $>15-23$ kg: 45 mg đường uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày; trẻ có trọng lượng cơ thể $>23-40$ kg: 60 mg đường uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày; trẻ em có trọng lượng cơ thể >40 kg và người lớn: 75 mg đường uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày

WHO khuyến cáo sử dụng oseltamivir mỗi ngày một lần ở trẻ <14 ngày tuổi; tuy nhiên, CDC và Viện hàn lâm Nhi khoa Hoa Kỳ khuyến cáo dùng hai lần mỗi ngày. 23999962 American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2013-2014. Pediatrics. 2013;132:e1089-e1104. <http://pediatrics.aappublications.org/content/132/4/e1089.long> Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. February 2018 [internet publication]. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> Cần cân nhắc liều thấp hơn cho trẻ sơ sinh không được cho ăn qua miệng đều đặn và/hoặc những người có bệnh trạng đồng thời dự kiến làm giảm đáng kể chức năng thận.

Các lựa chọn thứ cấp

» **zanamivir**: trẻ em ≥ 7 tuổi và người lớn: 10 mg (2 xịt) hít hai lần mỗi ngày trong 5 ngày

» Khi nghi ngờ bị cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1, cách ly bệnh nhân và điều trị sớm với thuốc ức chế neuraminidase theo kinh nghiệm theo hướng dẫn hiện tại trong khi chờ kết quả của các xét nghiệm đặc hiệu trong phòng thí nghiệm là hợp lý. Điều quan trọng cần lưu ý là nhiễm vi-rút HPAI A (H5N1) ở người dường như rất hiếm và bác sĩ phải cân nhắc các chẩn đoán thay thế khi đánh giá bệnh nhân bị nghi ngờ nhiễm vi-rút HPAI H5N1.

» Thuốc oseltamivir đường uống hoặc đường tiêu hóa là phương pháp điều trị bằng thuốc kháng vi-rút được khuyến cáo.[17] [22] [38] [59] Có thể sử dụng zanamivir dạng hít như một phác đồ thay thế ở bệnh nhân không đặt nội khí quản.[84]

» Oseltamivir là lựa chọn ưu tiên ở phụ nữ mang thai.[96]

» Trẻ em có thể gặp các tác dụng phụ ngoài da, hành vi và thần kinh riêng biệt khi sử dụng chất ức chế neuraminidase; do đó, cần thận trọng hơn ở nhóm đối tượng này.

» Không nên dùng kết hợp oseltamivir và zanamivir vì có khả năng đối kháng.[94]

bắt đầu

» Liệu khuyến cáo được dựa trên hướng dẫn của Trung tâm Kiểm soát và Phòng chống Dịch bệnh (CDC).[96]

thêm

kiểm soát nhiễm khuẩn

Biện pháp điều trị được khuyến nghị cho TẤT CẢ bệnh nhân trong nhóm bệnh nhân được chọn

» Với khả năng lây nhiễm tiềm tàng và độc lực của vi-rút cúm gia cầm A (H5N1) thể độc lực cao (HPAI), cần phải tăng cường các biện pháp kiểm soát lây nhiễm. Tất cả các chiến lược kiểm soát lây nhiễm bao gồm biện pháp vệ sinh tay chuẩn. Có thể có khác biệt nhỏ về khuyến cáo kiểm soát lây nhiễm giữa WHO[95] và một số tổ chức y tế công cộng quốc gia; do đó, nếu bệnh nhân được xem xét đến việc nhiễm H5N1 thể HPAI thì các bác sĩ lâm sàng nên tham khảo hướng dẫn kiểm soát lây nhiễm quốc gia.

Cấp tính

bệnh chắc chắn:

1

chăm sóc hỗ trợ

» Hầu hết bệnh nhân nhập viện khi nhiễm vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) đã bị viêm phổi tiến triển nhanh dẫn đến ARDS và suy đa tạng.[17] Bệnh nhân phát hiện bệnh sớm và bắt đầu điều trị kháng vi-rút và hỗ trợ có thể cải thiện kết cục lâm sàng.[98] [99]

» Mặc dù không có biện pháp tiếp cận chuẩn chuẩn trong điều trị những người nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI, WHO khuyến cáo rằng chăm sóc hỗ trợ phải tuân theo các hướng dẫn dựa trên bằng chứng đã công bố cho các biểu hiện của hội chứng lâm sàng (ví dụ: sốc nhiễm khuẩn, suy hô hấp và ARDS).[17] [88] Theo WHO, bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nặng hoặc tiến triển, bao gồm viêm phổi do vi-rút, suy hô hấp và ARDS do nhiễm vi-rút cúm, không nên dùng corticosteroid toàn thân trừ khi được chỉ định vì các lý do khác (ví dụ suy thượng thận, sốc nhiễm khuẩn kháng trị) hoặc đang tham gia vào một nghiên cứu đã được chấp thuận.[84]

thêm

chất ức chế neuraminidase

Biện pháp điều trị được khuyến nghị cho TẤT CẢ bệnh nhân trong nhóm bệnh nhân được chọn

Các lựa chọn sơ cấp

» **Oseltamivir**: trẻ em <14 ngày tuổi: tham vấn bác sĩ chuyên khoa để được hướng dẫn về liều dùng; trẻ từ 14 ngày đến 1 tuổi: 3 mg/kg/liều hai lần mỗi ngày trong 5 ngày; trẻ >1 tuổi và có trọng lượng cơ thể ≤15 kg: 30 mg đường uống hai lần mỗi ngày

Cấp tính

trong 5 ngày; trẻ em có trọng lượng cơ thể >15-23 kg: 45 mg đường uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày; trẻ có trọng lượng cơ thể >23-40 kg: 60 mg đường uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày; trẻ em có trọng lượng cơ thể >40 kg và người lớn: 75 mg đường uống hai lần mỗi ngày trong 5 ngày. WHO khuyến cáo sử dụng oseltamivir mỗi ngày một lần ở trẻ <14 ngày tuổi; tuy nhiên, CDC và Viện hàn lâm Nhi khoa Hoa Kỳ khuyến cáo dùng hai lần mỗi ngày. 23999962 American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2013-2014. Pediatrics. 2013;132:e1089-e1104. <http://pediatrics.aappublications.org/content/132/4/e1089.long> Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. February 2018 [internet publication]. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> Cần cân nhắc đến liều thấp hơn cho trẻ sơ sinh không được cho ăn qua miệng đều đặn và/hoặc những người có bệnh trạng đồng thời dự kiến làm giảm đáng kể chức năng thận. Đối với người lớn, liều dùng 150 mg hai lần mỗi ngày thường được dùng cho những bệnh nhân mắc bệnh nghiêm trọng. World Health Organization. WHO rapid advice guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus. June 2006 [internet publication]. http://www.who.int/medicines/publications/WHO_PSM_PAR_2006.6.pdf

Các lựa chọn thứ cấp

» **zanamivir**: trẻ em ≥7 tuổi và người lớn: 10 mg (2 xít) hít hai lần mỗi ngày trong 5 ngày

» Thuốc oseltamivir đường uống hoặc đường tiêu hóa là phương pháp điều trị bằng thuốc kháng vi-rút được khuyến cáo.[17] [22] [38] [59] Có thể sử dụng zanamivir dạng hít như một phác đồ thay thế ở bệnh nhân không đặt nội khí quản.[84]

» Oseltamivir là lựa chọn ưu tiên ở phụ nữ mang thai.[96]

» Trẻ em có thể gặp các tác dụng phụ ngoài da, hành vi và thần kinh riêng biệt khi sử dụng chất ức chế neuraminidase; do đó, cần thận trọng hơn ở nhóm đối tượng này.

» Có thể xem xét các phác đồ điều chỉnh với liều oseltamivir cao hơn và thời gian điều trị dài hơn theo từng ca bệnh cụ thể, nhưng không có dữ liệu thử nghiệm lâm sàng sẵn có để đưa ra cho các khuyến cáo.[84]

Cấp tính

» Oseltamivir đã được chứng minh là được hấp thụ đầy đủ qua sonde dạ dày ở người lớn phải thở máy do mắc bệnh cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI).[100]

» Không nên dùng kết hợp oseltamivir và zanamivir vì có khả năng đối kháng.[94]

» Liều khuyến cáo được dựa trên hướng dẫn của Trung tâm Kiểm soát và Phòng chống Dịch bệnh (CDC).[96]

thêm kiểm soát nhiễm khuẩn

Biện pháp điều trị được khuyến nghị cho TẤT CẢ bệnh nhân trong nhóm bệnh nhân được chọn

» Với khả năng lây nhiễm tiềm tàng và độc lực của vi-rút cúm gia cầm A (H5N1) thể độc lực cao (HPAI), cần phải tăng cường các biện pháp kiểm soát lây nhiễm. Tất cả các chiến lược kiểm soát lây nhiễm bao gồm biện pháp vệ sinh tay chuẩn. Có thể có khác biệt nhỏ về khuyến cáo kiểm soát lây nhiễm giữa WHO[95] và một số tổ chức y tế công cộng quốc gia; do đó, nếu bệnh nhân được xem xét đến việc nhiễm H5N1 thể HPAI thì các bác sĩ lâm sàng nên tham khảo hướng dẫn kiểm soát lây nhiễm quốc gia.

bổ sung Thuốc ức chế M2

Biện pháp điều trị được khuyến nghị cho MỘT SỐ bệnh nhân trong nhóm bệnh nhân được chọn

Các lựa chọn sơ cấp

» **Amantadine**: xem hướng dẫn của địa phương, quốc gia hoặc WHO về khuyến cáo về liều lượng. Không khuyến cáo đơn trị liệu với H5N1 thể HPAI.

HOẶC

» **rimantadine**: xem hướng dẫn của địa phương, quốc gia hoặc WHO về khuyến cáo về liều lượng. Không khuyến cáo đơn trị liệu với H5N1 thể HPAI.

» Không khuyến nghị dùng thuốc ức chế M2 đơn độc (amantadine hoặc rimantadine) trong phác đồ bậc 1.

» Theo WHO, nên xem xét phối hợp một chất ức chế neuraminidase và một thuốc ức chế M2 nếu dữ liệu giám sát địa phương cho thấy đã xác định hoặc có khả năng bị nhiễm vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI), nhưng chỉ nên thực hiện trong bối cảnh nghiên cứu hoặc thu thập dữ liệu tiềm năng.[85]

Giai đoạn đầu

Huyết tương giai đoạn hồi phục

Vào tháng 6 năm 2006, một bệnh nhân nam 31 tuổi nhiễm vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) đã được điều trị bằng huyết tương giai đoạn hồi phục được thu thập từ một bệnh nhân đã hồi phục khỏi bệnh H5N1 thể HPAI vào đầu năm đó. Tải lượng vi-rút H5N1 thể HPAI từ mẫu bệnh phẩm hô hấp giảm sau 3 liều huyết tương giai đoạn hồi phục, có các mức không phát hiện trong vòng 32 giờ.[101] Đã có báo cáo về trường hợp hai bệnh nhân nhiễm H5N1 thể HPAI khác đã nhận được huyết tương giai đoạn hồi phục từ một ca bệnh nhiễm H5N1 thể HPAI hoặc một người tiêm vắc-xin chủng ngừa H5N1.[102] Một báo cáo tổng quan về tính hiệu quả của huyết tương giai đoạn hồi phục và immunoglobulin tăng miễn dịch trong điều trị các tình trạng nhiễm khuẩn hô hấp cấp nghiêm trọng có căn nguyên vi-rút cho thấy phương pháp điều trị đó an toàn và có thể làm giảm tỷ lệ tử vong.[103] Liệu pháp điều trị bằng huyết tương giai đoạn hồi phục mang tính thử nghiệm và chưa được phê duyệt để sử dụng lâm sàng.

Thuốc ức chế neuraminidase truyền qua đường tĩnh mạch

Các dạng bào chế không qua đường tiêu hóa của các chất ức chế neuraminidase đã được phát triển và bao gồm peramivir truyền qua đường tĩnh mạch và các dạng oseltamivir và zanamivir truyền qua đường tĩnh mạch, nhưng chúng không được cấp phép hoặc sẵn có ở hầu hết các quốc gia. Peramivir đường tĩnh mạch hiện đang được chấp thuận sử dụng tại Hoa Kỳ và châu Âu để điều trị bệnh cúm không biến chứng cấp tính ở bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên, là những người đã có triệu chứng trong vòng không quá hai ngày. Zanamivir đường tĩnh mạch hiện đang sẵn có trên cơ sở sử dụng chưa được cấp phép thông qua ứng dụng thuốc mới đang nghiên cứu (IND). WHO khuyến cáo nên điều trị bằng chất ức chế neuraminidase đường tĩnh mạch phù hợp với các quy định sử dụng khẩn cấp có liên quan. Các chất ức chế neuraminidase đường tĩnh mạch không được khuyến cáo sử dụng bên ngoài môi trường thử nghiệm lâm sàng.[84]

Laninamivir

Một chất ức chế neuraminidase tác dụng kéo dài dạng hít đã được phê duyệt sử dụng chống lại bệnh cúm ở người tại Nhật Bản. Chất này tương tự về mặt hóa học với zanamivir và được chuyển đổi thành dạng hoạt hóa của thuốc này trong phổi, nơi có nồng độ thuốc cao hơn trong thời gian kéo dài, cho phép điều trị bệnh cúm theo mùa chỉ với một liều duy nhất. Có rất ít thông tin về hiệu quả lâm sàng kháng H5N1 thể HPAI của laninamivir và hiện tại thuốc này không được khuyến cáo sử dụng cho mục đích này.[104]

Ribavirin

Mặc dù không được cấp phép để điều trị cúm ở hầu hết các quốc gia, nhưng thuốc này đã được chứng minh có tác dụng làm tăng hiệu quả kháng một số vi-rút H5N1 thể HPAI khi sử dụng cùng với oseltamivir ở các mô hình chuột.[105] Tuy nhiên, các nghiên cứu về bệnh nhân SARS được điều trị bằng ribavirin đã phát hiện thấy mối liên quan chặt giữa liều cao và thiếu máu huyết tán tiến triển.[106] Hội đồng của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã kết luận rằng không có đủ dữ liệu về hiệu quả hoặc độ an toàn của thuốc này để khuyến cáo sử dụng điều trị bệnh cúm.[84]

Corticosteroid

WHO khuyến cáo không sử dụng corticosteroid trong điều trị nhiễm H5N1 thể HPAI ở người. Với nhiễm vi-rút cúm mùa, các nghiên cứu đã chứng minh rằng corticosteroid có liên quan tới nhân lên của vi-rút dai dẳng 7 ngày sau khi khởi phát triệu chứng.[107] Một nghiên cứu đã báo cáo rằng sử dụng sớm glucocorticoid là một yếu tố nguy cơ gây liên quan tới tình trạng nặng và tử vong ở bệnh nhân nhiễm vi-rút H1N1 2009.[108] Tuy nhiên, nên sử dụng corticosteroid khi có các chỉ định khác (ví dụ, cơn hen cấp, suy thượng thận, sinh non).

Khuyến nghị

Giám sát

Nhiễm vi-rút cúm gia cầm (H5N1) là một bệnh truyền nhiễm cấp tính. Bệnh nhân có thể trải qua quá trình nhân lên của vi-rút kéo dài và thời gian nằm viện có thể kéo dài lên đến 3 tuần hoặc lâu hơn sau khi khởi phát bệnh. Sau khi bệnh nhân sống sót đã cải thiện về mặt lâm sàng và đã được xuất viện, họ có thể miễn nhiễm lần tiếp theo với các chủng vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) tương tự về kháng nguyên.

Di chứng lâu dài của ARDS bao gồm yếu cơ, suy giảm chức năng phổi, rối loạn căng thẳng sau chấn thương và giảm nhận thức ở bệnh nhân lớn tuổi.[109] [110]

Khuyến cáo giám sát chặt các nhân viên y tế và điều trị dự phòng sau phơi nhiễm bằng oseltamivir hoặc zanamivir sau khi tiếp xúc gần (trong phạm vi 2 m) không được bảo vệ với một ca bệnh có triệu chứng, nghi ngờ hoặc khẳng định mắc H5N1 thể HPAI trong môi trường chăm sóc sức khỏe, cũng như với các thành viên trong gia đình và những người tiếp xúc gần với một bệnh nhân bị nghi ngờ hoặc đã khẳng định nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI.

Các ca bệnh nghi ngờ cần được báo cáo ngay cho các cơ quan y tế công cộng, họ sẽ hỗ trợ đánh giá chẩn đoán, kiểm soát ca bệnh và điều tra sự tiếp xúc.

Hướng dẫn dành cho bệnh nhân

Bất kỳ bệnh nhân nào nghi ngờ hoặc khẳng định nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI cần được bắt đầu điều trị bằng thuốc kháng vi-rút càng sớm càng tốt và cách ly sau khi thực hiện các biện pháp kiểm soát lây nhiễm được khuyến cáo. Nên báo ngay cho các cơ quan y tế công cộng tại địa phương và quốc gia. Các hướng dẫn xuất viện hoặc chăm sóc tại nhà và kiểm soát nguy cơ đối với bệnh nhiễm vi-rút H5N1 thể HPAI nhẹ về mặt lâm sàng cần do các cơ quan y tế công cộng đồng tại địa phương hoặc quốc gia cung cấp đáp ứng với yêu cầu của ca bệnh cụ thể. Cơ quan y tế sẽ xác định xem có phải tiến hành cách ly người phơi nhiễm, các hình thức cách ly xã hội khác và biện pháp được lý và phi được lý khác để phòng ngừa lây truyền vi-rút H5N1 thể HPAI ở những người bị phơi nhiễm trong cộng đồng hay không. Các bác sĩ không được khuyến cáo kiểm soát các ca bệnh nhiễm H5N1 thể HPAI mà không có hướng dẫn chặt chẽ và sự tham gia của các cơ quan y tế công cộng tại địa phương hoặc quốc gia.

[CDC: [information on avian influenza](#)]

Các biến chứng

Các biến chứng	Khung thời gian	Khả năng
Viêm phổi tiên phát do cúm	ngắn hạn	cao
Đây là một biến chứng phổ biến của nhiễm vi-rút cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1. Điều trị bằng thuốc kháng vi-rút càng sớm càng tốt, thở ôxy và các điều trị hỗ trợ. Nên theo dõi tình trạng hô hấp và xem xét hỗ trợ thở máy sớm.		

Các biến chứng	Khung thời gian	Khả năng
suy hô hấp	ngắn hạn	cao
Đây là một biến chứng thường gặp của nhiễm vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI), thường là do ARDS. Đã được ghi nhận ở tất cả các nhóm tuổi bị ảnh hưởng. Liệu pháp kháng vi-rút và điều trị hỗ trợ là cần thiết.		
Hội chứng suy hô hấp cấp tính	ngắn hạn	cao
Nguyên nhân phổ biến nhất gây suy hô hấp. Chiến lược thông khí bảo vệ phổi, dựa trên bằng chứng được khuyến nghị.		
Suy đa tạng	ngắn hạn	cao
Suy đa tạng, bao gồm suy thận hoặc suy tim, là một biến chứng phổ biến của bệnh nhân nhiễm cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1 nặng. Điều trị hỗ trợ rất quan trọng, cũng như liệu pháp điều trị theo đích nếu có thể triển khai. Điều trị bệnh nên tuân theo các hướng dẫn điều trị dựa trên bằng chứng.		
Nhiễm khuẩn huyết	ngắn hạn	trung bình
Sốc nhiễm khuẩn cần hỗ trợ bằng thuốc co mạch là một biến chứng phổ biến của nhiễm vi-rút cúm gia cầm độc lực cao (HPAI) H5N1. Điều trị chính là điều trị hỗ trợ và phải tuân theo các hướng dẫn dựa trên bằng chứng hiện có cho việc kiểm soát sốc nhiễm khuẩn.		
Viêm não	ngắn hạn	thấp
Bệnh nhân bị nhức đầu, rối loạn hành vi, thay đổi ý thức và có thể bị co giật và hôn mê, như là tác động trực tiếp của nhiễm vi-rút. Viêm não là một biến chứng không thường gặp của nhiễm vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI), nhưng các ca bệnh nhiễm CNS và phát hiện vi-rút ở CSF đã được mô tả. Tình trạng nhiễm bệnh tiềm ẩn cần được điều trị bằng thuốc kháng vi-rút càng sớm càng tốt và chăm sóc hỗ trợ khi có chỉ định.		
Tử vong	biến thiên	cao
Xảy ra ở khoảng 53% bệnh nhân nhiễm vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) đã được báo cáo cho WHO.[26]		

Các biến chứng	Khung thời gian	Khả năng
Viêm phổi cộng đồng	biến thiên	thấp
Mặc dù bội nhiễm tác nhân viêm phổi (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, streptococcus nhóm A) cũng được mô tả rõ với các trường hợp nhiễm vi-rút cúm mùa A hoặc B, cũng như trường hợp nhiễm vi-rút cúm A (H1N1)pdm09 nhưng tình trạng viêm phổi do vi khuẩn mắc đồng thời với nhiễm vi-rút cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) hiếm khi được báo cáo. Trong hầu hết các ca bệnh, điều trị theo kinh nghiệm viêm phổi do vi khuẩn và nhiễm vi-rút cúm được bắt đầu trước khi chẩn đoán H5N1 thể HPAI được khẳng định. Điều trị kháng sinh cần tuân theo các hướng dẫn điều trị dựa trên bằng chứng, phù hợp với các tiêu chuẩn tại khu vực và nhắm đến các mầm bệnh viêm phổi mắc phải từ cộng đồng thường gặp ở địa phương.		
viêm phổi bệnh viện	biến thiên	thấp
Biến chứng thường gặp của thở máy và một trong những biến chứng thường gặp nhất của tất cả các tình trạng nhiễm trùng liên quan đến chăm sóc y tế. Tuy nhiên, hiếm khi biến chứng này được báo cáo ở các bệnh nhân nhiễm cúm gia cầm H5N1 thể độc lực cao (HPAI).[17] Đánh giá và điều trị cần tuân theo các hướng dẫn dựa trên bằng chứng.		

Tiên lượng

Gần 53% bệnh nhân được khẳng định nhiễm vi-rút cúm H5N1 thể độc lực cao (HPAI) được báo cáo cho Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã tử vong từ năm 2003.[26] Những người bệnh tiến triển thường tử vong vì các biến chứng của ARDS và suy đa tạng. Việc nhận biết bệnh sớm và bắt đầu điều trị sớm bằng oseltamivir có thể dẫn đến cải thiện kết quả. Biểu hiện sổ mũi đường như là dấu hiệu của tiên lượng tốt hơn ở trẻ em nhiễm H5N1 thể HPAI.[24]

Điều trị nên tuân theo hướng dẫn lâm sàng dựa trên bằng chứng dành cho ARDS, sốc nhiễm khuẩn và các bệnh nghiêm trọng khác. Không có nghiên cứu nào đánh giá di chứng lâu dài ở những người sống sót, nhưng hầu hết những người sống sót chỉ mắc bệnh lý nhẹ.

Hướng dẫn chẩn đoán

Châu Âu

Avian influenza: guidance and algorithms for managing human cases

Nhà xuất bản: Public Health England

Xuất bản lần cuối: 2014

Quốc tế

Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus

Nhà xuất bản: World Health Organization

Xuất bản lần cuối: 2007

Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A(H5N1) virus infection

Nhà xuất bản: World Health Organization

Xuất bản lần cuối: 2006

Bắc Mỹ

Interim guidance for specimen collection, processing, and testing for patients with suspected infection with novel influenza A viruses with the potential to cause severe disease in humans

Nhà xuất bản: Centers for Disease Control and Prevention

Xuất bản lần cuối: 2018

Interim guidance for specimen collection, processing, and testing for patients with suspected infection with novel influenza A viruses associated with severe disease in humans

Nhà xuất bản: Centers for Disease Control and Prevention

Xuất bản lần cuối: 2016

Hướng dẫn điều trị

Châu Âu

Avian influenza: guidance, data and analysis

Nhà xuất bản: Public Health England

Xuất bản lần cuối: 2018

Quốc tế

WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses

Nhà xuất bản: World Health Organization

Xuất bản lần cuối: 2010

Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus

Nhà xuất bản: World Health Organization

Xuất bản lần cuối: 2007

Quốc tế

WHO rapid advice guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus

Nhà xuất bản: World Health Organization

Xuất bản lần cuối: 2006

Bắc Mỹ

Community mitigation guidelines to prevent pandemic influenza - United States, 2017

Nhà xuất bản: Centers for Disease Control and Prevention

Xuất bản lần cuối: 2017

CDC health information for international travel (Yellow Book) - influenza

Nhà xuất bản: CDC health information for international travel (Yellow Book) - influenza

Xuất bản lần cuối: 2017

Interim guidance on follow-up of close contacts of persons infected with novel influenza A viruses associated with severe human disease and on the use of antiviral medications for chemoprophylaxis

Nhà xuất bản: Centers for Disease Control and Prevention

Xuất bản lần cuối: 2017

Interim guidance on the use of antiviral medications for treatment of human infections with novel influenza A viruses associated with severe human disease

Nhà xuất bản: Centers for Disease Control and Prevention

Xuất bản lần cuối: 2016

Interim guidance for infection control within healthcare settings when caring for confirmed cases, probable cases, and cases under investigation for infection with novel influenza A viruses associated with severe disease

Nhà xuất bản: Centers for Disease Control and Prevention

Xuất bản lần cuối: 2016

Nguồn trợ giúp trực tuyến

1. [WHO: cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A\(H5N1\) reported to WHO \(external link\)](#)
2. [WHO: candidate vaccine viruses and potency testing reagents for influenza A \(H5N1\) \(external link\)](#)
3. [WHO: avian and other zoonotic influenza \(external link\)](#)
4. [CDC: avian influenza - information for health professionals and laboratorians \(external link\)](#)
5. [CDC: information on avian influenza \(external link\)](#)

Các bài báo chủ yếu

- Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus; Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med. 2008;358:261-273. [Toàn văn](#)
- World Health Organization. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. February 2010 [internet publication]. [Toàn văn](#)
- World Health Organization. WHO rapid advice guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus. June 2006 [internet publication]. [Toàn văn](#)
- Centres for Disease Control and Prevention. Interim guidance on follow-up of close contacts of persons infected with novel influenza A viruses associated with severe human disease and on the use of antiviral medications for chemoprophylaxis. March 2017 [internet publication]. [Toàn văn](#)
- World Health Organization. Infection control recommendations for avian influenza in health-care facilities. 2006 [internet publication]. [Toàn văn](#)
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. February 2018 [internet publication]. [Toàn văn](#)

Tài liệu tham khảo

1. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). N Engl J Med. 2005;352:333-340. [Toàn văn](#)
2. Wang H, Feng Z, Shu Y, et al. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. Lancet. 2008;371:1427-1434.
3. Skowronski DM, Tweed SA, Petric M, et al. Human illness and isolation of low-pathogenicity avian influenza virus of the H7N3 subtype in British Columbia, Canada. J Infect Dis. 2006;193:899-900.
4. Peiris M, Yuen KY, Leung CW, et al. Human infection with influenza H9N2. Lancet. 1999;354:916-917.
5. Uyeki TM, Chong YH, Katz JM, et al. Lack of evidence for human-to-human transmission of avian influenza A (H9N2) viruses in Hong Kong, China 1999. Emerg Infect Dis. 2002;8:154-159. [Toàn văn](#)
6. Eurosurveillance editorial team. Avian influenza A/(H7N2) outbreak in the United Kingdom. Euro Surveill. 2007;12:pii=3206. [Toàn văn](#)
7. Kurtz J, Manvell RJ, Banks J. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. Lancet. 1996;348:901-902.
8. Tweed SA, Skowronski DM, David ST, et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. Emerg Infect Dis. 2004;10:2196-2199. [Toàn văn](#)

9. Nguyen-Van-Tam JS, Nair P, Acheson P, et al. Outbreak of low pathogenicity H7N3 avian influenza in UK, including associated case of human conjunctivitis. Euro Surveill. 2006;11:pii=2952. [Toàn văn](#)
10. Pan M, Gao R, Lv Q, et al. Human infection with a novel, highly pathogenic avian influenza A (H5N6) virus: virological and clinical findings. J Infect. 2016;72:52-59.
11. Yang ZF, Mok CK, Peiris JS, et al. Human infection with a novel avian influenza A (H5N6) virus. N Engl J Med. 2015;373:487-489. [Toàn văn](#)
12. World Health Organization/World Organisation for Animal Health/Food and Agriculture Organization H5N1 Evolution Working Group. Revised and updated nomenclature for highly pathogenic avian influenza A (H5N1) viruses. Influenza Other Respir Viruses. 2014;8:384-388. [Toàn văn](#)
13. World Health Organization. Evolution of the influenza A(H5) haemagglutinin: WHO/OIE/FAO H5 Working Group reports a new clade designated 2.3.4.4. January 2015 [internet publication]. [Toàn văn](#)
14. Smith GJ, Donis RO; World Health Organization/World Organisation for Animal Health/Food and Agriculture Organization (WHO/OIE/FAO) H5 Evolution Working Group. Nomenclature updates resulting from the evolution of avian influenza A(H5) virus clades 2.1.3.2a, 2.2.1, and 2.3.4 during 2013-2014. Influenza Other Respir Viruses. 2015;9:271-276. [Toàn văn](#)
15. World Health Organization. Antigenic and genetic characteristics of influenza A(H5N1) and influenza A(H9N2) viruses and candidate vaccine viruses developed for potential use in human vaccines: February 2010. Wkly Epidemiol Rec. 2010;85:100-107. [Toàn văn](#)
16. Nguyen T, Rivailler P, Davis CT, et al. Evolution of highly pathogenic avian influenza (H5N1) virus populations in Vietnam between 2007 and 2010. Virology. 2012;432:405-416.
17. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus; Abdel-Ghaffar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med. 2008;358:261-273. [Toàn văn](#)
18. World Health Organization. Update on human cases of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection, 2010. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86:161-166. [Toàn văn](#)
19. Uyeki TM. Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: review of clinical issues. Clin Infect Dis. 2009;49:279-290. [Toàn văn](#)
20. de Jong MD, Bach VC, Phan TQ, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. N Engl J Med. 2005;352:686-691. [Toàn văn](#)
21. Rajabali N, Lim T, Sokolowski C, et al. Avian influenza A (H5N1) infection with respiratory failure and meningoencephalitis in a Canadian traveller. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2015;26:221-223. [Toàn văn](#)
22. Kandeel A, Manoncourt S, Abd el Kareem E, et al. Zoonotic transmission of avian influenza virus (H5N1), Egypt, 2006-2009. Emerg Infect Dis. 2010;16:1101-1107. [Toàn văn](#)

23. International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh (ICDDR,B). Outbreak of mild respiratory disease caused by H5N1 and H9N2 infections among young children in Dhaka, Bangladesh, 2011. Health Sci Bulletin. 2011;9:1-12. [Toàn văn](#)
24. Oner AF, Dogan N, Gasimov V, et al. H5N1 avian influenza in children. Clin Infect Dis. 2012;55:26-32. [Toàn văn](#)
25. Shinde V, Hanshaoworakul W, Simmerman JM, et al. A comparison of clinical and epidemiological characteristics of fatal human infections with H5N1 and human influenza viruses in Thailand, 2004-2006. PLoS One. 2011;6:e14809. [Toàn văn](#)
26. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO. 2018 [internet publication]. [Toàn văn](#)
27. World Health Organization. Update: WHO-confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection, November 2003-May 2008. Wkly Epidemiol Rec. 2008;83:415-420. [Toàn văn](#)
28. Centers for Disease Control and Prevention. Highly pathogenic Asian avian influenza A (H5N1) virus. May 2018 [internet publication]. [Toàn văn](#)
29. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Update on the continuous spread and expansion of H5N1 highly pathogenic avian influenza: clade 2.3.2.1 in Asia (2010-2012). January 2014 [internet publication]. [Toàn văn](#)
30. Centers for Disease Control and Prevention. Highly pathogenic avian influenza A (H5N1) in birds and other animals. April 2017 [internet publication]. [Toàn văn](#)
31. Tong S, Zhu X, Li Y, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. PLoS Pathog. 2013;9:e1003657. [Toàn văn](#)
32. Areechokchai D, Jiraphongsa C, Laosiritaworn Y, et al. Investigation of avian influenza (H5N1) outbreak in humans: Thailand, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006;55(suppl 1):3-6. [Toàn văn](#)
33. Dinh PN, Long HT, Tien NT, et al. Risk factors for human infection with avian influenza A H5N1, Vietnam, 2004. Emerg Infect Dis. 2006;12:1841-1847. [Toàn văn](#)
34. World Health Organization. Update on human cases of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection, 2011. WHO Wkly Epidemiol Rec. 2012;87:117-128. [Toàn văn](#)
35. Mounts AW, Kwong H, Izurieta HS, et al. Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong, 1997. J Infect Dis. 1999;180:505-508.
36. Zhou L, Liao Q, Dong L, et al. Risk factors for human illness with avian influenza A (H5N1) virus infection in China. J Infect Dis. 2009;199:1726-1734.
37. Wan XF, Dong L, Lan Y, et al. Indications that live poultry markets are a major source of human H5N1 influenza virus infection in China. J Virol. 2011;85:13432-13438. [Toàn văn](#)
38. Kandun IN, Tresnaningsih E, Purba WH, et al. Factors associated with case fatality of human H5N1 virus infections in Indonesia: a case series. Lancet. 2008;372:744-749.

39. Horby P, Sudoyo H, Viprakasit V, et al. What is the evidence of a role for host genetics in susceptibility to influenza A/H5N1? *Epidemiol Infect.* 2010;138:1550-1558. [Toàn văn](#)
40. Human cases of avian influenza A (H5N1) in North-West Frontier Province, Pakistan, October-November 2007. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008;83:359-364.
41. Aditama TY, Samaan G, Kusriastuti R, et al. Risk factors for cluster outbreaks of avian influenza A H5N1 infection, Indonesia. *Clin Infect Dis.* 2011;53:1237-1244. [Toàn văn](#)
42. Aditama TY, Samaan G, Kusriastuti R, et al. Avian influenza H5N1 transmission in households, Indonesia. *PLoS One.* 2012;7:e29971. [Toàn văn](#)
43. Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, et al. Three Indonesian clusters of H5N1 virus infection in 2005. *N Engl J Med.* 2006;355:2186-2194. [Toàn văn](#)
44. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 2005;353:1374-1385. [Toàn văn](#)
45. Imai M, Watanabe T, Hatta M, et al. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature.* 2012;486:420-428. [Toàn văn](#)
46. Neumann G, Macken CA, Karasin AI, et al. Egyptian H5N1 influenza viruses-cause for concern? *PLoS Pathog.* 2012;8:e1002932. [Toàn văn](#)
47. Russell CA, Fonville JM, Brown AE, et al. The potential for respiratory droplet-transmissible A/H5N1 influenza virus to evolve in a mammalian host. *Science.* 2012;336:1541-1547. [Toàn văn](#)
48. Uyeki TM, Bresee JS. Detecting human-to-human transmission of avian influenza A (H5N1). *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1969-1971. [Toàn văn](#)
49. Refaey S, Azziz-Baumgartner E, Amin MM, et al. Increased number of human cases of influenza virus A(H5N1) infection, Egypt, 2014-15. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:2171-2173. [Toàn văn](#)
50. Le MQ, Horby P, Fox A, et al. Subclinical avian influenza A(H5N1) virus infection in human, Vietnam. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:1674-1677. [Toàn văn](#)
51. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science.* 2009;325:197-201. [Toàn văn](#)
52. Horimoto T, Kawaoka Y. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nat Rev Microbiol.* 2005;3:591-600.
53. Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, et al. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. *Nature.* 2006;444:378-382.
54. van Riel D, Munster VJ, de Wit E, et al. H5N1 virus attachment to lower respiratory tract. *Science.* 2006;312:399. [Toàn văn](#)

55. Shu Y, Li CK, Li Z, et al. Avian influenza A(H5N1) viruses can directly infect and replicate in human gut tissues. *J Infect Dis.* 2010;201:1173-1177.
56. Chandrasekaran A, Srinivasan A, Raman R, et al. Glycan topology determines human adaptation of avian H5N1 virus hemagglutinin. *Nat Biotechnol.* 2008;26:107-113.
57. Auewarakul P, Suptawiwat O, Kongchanagul A, et al. An avian influenza H5N1 virus that binds to a human-type receptor. *J Virol.* 2007;81:9950-9955. [Toàn văn](#)
58. Chan MC, Cheung CY, Chui WH, et al. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respir Res.* 2005;6:135. [Toàn văn](#)
59. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, et al. Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med.* 2006;12:1203-1207.
60. Gu J, Xie Z, Gao Z, et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study. *Lancet.* 2007;370:1137-1145.
61. Cavailler P, Chu S, Ly S, et al. Seroprevalence of anti-H5 antibody in rural Cambodia, 2007. *J Clin Virol.* 2010;48:123-126.
62. Apisarnthanarak A, Erb S, Stephenson I, et al. Seroprevalence of anti-H5 antibody among Thai health care workers after exposure to avian influenza (H5N1) in a tertiary care center. *Clin Infect Dis.* 2005;40:e16-e18.
63. Liem NT, Lim W. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:210-215. [Toàn văn](#)
64. Schultsz C, Dong VC, Chau NV, et al. Avian influenza H5N1 and healthcare workers. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1158-1159. [Toàn văn](#)
65. World Health Organization. WHO laboratory biosafety guidelines for handling specimens suspected of containing avian influenza A virus. January 2005 [internet publication]. [Toàn văn](#)
66. Ortiz JR, Katz MA, Mahmoud MN, et al. Lack of evidence of avian-to-human transmission of avian influenza A (H5N1) virus among poultry workers, Kano, Nigeria, 2006. *J Infect Dis.* 2007;196:1685-1691.
67. Prieto-Lara E, Llanos-Mendez A. Safety and immunogenicity of pre-pandemic H5N1 influenza vaccines: a systematic review of the literature. *Vaccine.* 2010;28:4328-4334.
68. Vesikari T, Forstén A, Herbing KH, et al. Safety and immunogenicity of an MF59(®)-adjuvanted A/H5N1 pre-pandemic influenza vaccine in adults and the elderly. *Vaccine.* 2012;30:1388-1396.
69. Langley JM, Risi G, Caldwell M, et al. Dose-sparing H5N1 A/Indonesia/05/2005 pre-pandemic influenza vaccine in adults and elderly adults: a phase III, placebo-controlled, randomized study. *J Infect Dis.* 2011;203:1729-1738. [Toàn văn](#)
70. US Food and Drug Administration. Influenza virus vaccine, H5N1 (for national stockpile). February 2018 [internet publication]. [Toàn văn](#)

71. Qualls N, Levitt A, Kanade N, et al; CDC Community Mitigation Guidelines Work Group. Community mitigation guidelines to prevent pandemic influenza - United States, 2017. MMWR Recomm Rep. 2017;66:1-34. [Toàn văn](#)
72. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for specimen collection, processing, and testing for patients with suspected infection with novel influenza A viruses associated with severe disease in humans. January 2016 [internet publication]. [Toàn văn](#)
73. World Health Organization. Collecting, preserving and shipping specimens for the diagnosis of avian influenza A(H5N1) virus infection. October 2006 [internet publication]. [Toàn văn](#)
74. World Health Organization. Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus. August 2007 [internet publication]. [Toàn văn](#)
75. World Health Organization. Recommendations and laboratory procedures for detection of avian influenza A(H5N1) virus in specimens from suspected human cases. August 2007 [internet publication]. [Toàn văn](#)
76. World Health Organization. WHO criteria for accepting positive PCR test results of H5 infection in humans from national reference laboratories. May 2011 [internet publication]. [Toàn văn](#)
77. World Health Organization. WHO accepts positive PCR test results of H5 infection in humans from the following laboratories. May 2011 [internet publication]. [Toàn văn](#)
78. World Health Organization. WHO reference laboratories for diagnosis of influenza A/H5 infection. May 2017 [internet publication]. [Toàn văn](#)
79. Powell TJ, Fox A, Peng Y, et al. Identification of H5N1-specific T-cell responses in a high-risk cohort in Vietnam indicates the existence of potential asymptomatic infections. J Infect Dis. 2012;205:20-27.
80. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, ed. Red book: 2006 report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006:561.
81. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance on case definitions for investigations of human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in the United States. January 2016 [internet publication]. [Toàn văn](#)
82. World Health Organization. WHO case definitions for human infections with influenza A(H5N1) virus. August 2006 [internet publication]. [Toàn văn](#)
83. Schunemann HJ, Hill SR, Kakad M, et al. WHO rapid advice guidelines for pharmacological management of sporadic human infection with avian influenza A (H5N1) virus. Lancet Infect Dis. 2007;7:21-31.
84. World Health Organization. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. February 2010 [internet publication]. [Toàn văn](#)
85. World Health Organization. WHO rapid advice guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A (H5N1) virus. June 2006 [internet publication]. [Toàn văn](#)

86. Centres for Disease Control and Prevention. Interim guidance on follow-up of close contacts of persons infected with novel influenza A viruses associated with severe human disease and on the use of antiviral medications for chemoprophylaxis. March 2017 [internet publication]. [Toàn văn](#)
87. Patel RB, Mathur MB, Gould M, et al. Demographic and clinical predictors of mortality from highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection: CART analysis of international cases. PLoS One. 2014;9:e91630. [Toàn văn](#)
88. Arabi Y, Gomersall CD, Ahmed QA, et al. The critically ill avian influenza A (H5N1) patient. Crit Care Med. 2007;35:1397-1403.
89. Adisasmito W, Chan PK, Lee N, et al. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A (H5N1) infections: analysis of a Global Patient Registry. J Infect Dis. 2010;202:1154-1160. [Toàn văn](#)
90. Chan PK, Lee N, Zaman M, et al. Determinants of antiviral effectiveness in influenza virus A subtype H5N1. J Infect Dis. 2012;206:1359-1366.
91. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med. 2005;353:2667-2672. [Toàn văn](#)
92. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. Nature. 2005;437:1108.
93. Le MT, Wertheim HF, Nguyen HD, et al. Influenza A H5N1 clade 2.3.4 virus with a different antiviral susceptibility profile replaced clade 1 virus in humans in northern Vietnam. PLoS One. 2008;3:e3339. [Toàn văn](#)
94. Duval X, van der Werf S, Blanchon T, et al. Efficacy of oseltamivir-zanamivir combination compared to each monotherapy for seasonal influenza: a randomized placebo-controlled trial. PLoS Med. 2010;7:e1000362. [Toàn văn](#)
95. World Health Organization. Infection control recommendations for avian influenza in health-care facilities. 2006 [internet publication]. [Toàn văn](#)
96. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. February 2018 [internet publication]. [Toàn văn](#)
97. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2013-2014. Pediatrics. 2013;132:e1089-e1104. [Toàn văn](#)
98. Kayali G, Webby RJ, Ducatez MF, et al. The epidemiological and molecular aspects of influenza H5N1 viruses at the human-animal interface in Egypt. PLoS One. 2011;6:e17730. [Toàn văn](#)
99. Fiebig L, Soyka J, Buda S, et al. Avian influenza A(H5N1) in humans: new insights from a line list of World Health Organization confirmed cases, September 2006 to August 2010. Euro Surveill. 2011;16:19941.
100. Taylor WR, Thinh BN, Anh GT, et al. Oseltamivir is adequately absorbed following nasogastric administration to adult patients with severe H5N1 influenza. PLoS One. 2008;3:e3410. [Toàn văn](#)
101. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med. 2007;357:1450-1451. [Toàn văn](#)

102. Yu H, Gao Z, Feng Z, et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China. PLoS One. 2008;3:e2985. [Toàn văn](#)
103. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. J infect Dis. 2015;211:80-90. [Toàn văn](#)
104. Ikematsu H, Kawai N. Laninamivir octanoate: a new long-acting neuraminidase inhibitor for the treatment of influenza. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;9:851-857.
105. Ilyushina NA, Hay A, Yilmaz N, et al. Oseltamivir-ribavirin combination therapy for highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in mice. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3889-3897. [Toàn văn](#)
106. Muller MP, Dresser L, Raboud J, et al. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome. Pharmacotherapy. 2007;27:494-503.
107. Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. J Infect Dis. 2009;200:492-500.
108. Han K, Ma H, An X, et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1infection. Clin Infect Dis. 2011;53:326-333.
109. Lee CM, Hudson LD. Long-term outcomes after ARDS. Semin Respir Crit Care Med. 2001;22:327-336.
110. Ehlenbach WJ, Hough CL, Crane PK, et al. Association between acute care and critical illness hospitalization and cognitive function in older adults. JAMA. 2010;303:763-770. [Toàn văn](#)

Tuyên bố miễn trách nhiệm

bên ngoài Hoa Kỳ và Canada. BMJ Publishing Group Ltd ("BMJ Group") nỗ lực để đảm bảo rằng các thông tin được cung cấp là chính xác và cập nhật, nhưng chúng tôi và cả những người cấp giấy phép của chúng tôi, là những người cung cấp các nội dung nhất định có liên kết với nội dung của chúng tôi hoặc có thể truy cập được từ nội dung của chúng tôi, đều không đảm bảo điều đó. BMJ Group không ủng hộ hay xác nhận việc sử dụng bất kỳ loại thuốc hay trị liệu nào trong đó và BMJ Group cũng không thực hiện chẩn đoán cho các bệnh nhân. Các chuyên gia y tế cần sử dụng những cân nhắc chuyên môn của mình trong việc sử dụng thông tin này và chăm sóc cho bệnh nhân của họ và thông tin trong này không được coi là sự thay thế cho việc đó.

các phương pháp chẩn đoán, điều trị, liên lạc theo dõi, thuốc và bất kỳ chống chỉ định hay phản ứng phụ nào. Ngoài ra, các tiêu chuẩn và thực hành y khoa đó thay đổi khi có thêm số liệu, và quý vị nên tham khảo nhiều nguồn khác nhau. Chúng tôi đặc biệt khuyến nghị người dùng nên xác minh độc lập các chẩn đoán, điều trị và theo dõi liên lạc được đưa ra, đồng thời đảm bảo rằng thông tin đó là phù hợp cho bệnh nhân trong khu vực của quý vị. Ngoài ra, liên quan đến thuốc kê toa, chúng tôi khuyên quý vị nên kiểm tra trang thông tin sản phẩm kèm theo mỗi loại thuốc để xác minh các điều kiện sử dụng và xác định bất kỳ thay đổi nào về liều dùng hay chống chỉ định, đặc biệt là nếu được chất được cho sử dụng là loại mới, ít được sử dụng, hay có khoảng trị liệu hẹp. Quý vị phải luôn luôn kiểm tra rằng các loại thuốc được dẫn chiếu có giấy phép để sử dụng cho mục đích được nêu và trên cơ sở được cung cấp trong tình trạng "hiện có" như được nêu, và trong phạm vi đầy đủ được pháp luật cho phép BMJ Group và những người cấp giấy phép của mình không chịu bất kỳ trách nhiệm nào cho bất kỳ khía cạnh chăm sóc sức khỏe nào được cung cấp với sự hỗ trợ của thông tin này hay việc sử dụng nào khác của thông tin này.

Xem đầy đủ [Các Điều khoản và Điều kiện Sử dụng Trang Web](#).

Liên hệ với chúng tôi

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Những người có đóng góp:

// Các tác giả:

Justin R. Ortiz, MD, MS

Affiliate Assistant Professor of Medicine & Global Health
University of Washington, Seattle, WA

CÔNG KHAI THÔNG TIN: JRO declares that he has no competing interests.

Timothy M. Uyeki, MD, MPH, MPP

Chief Medical Officer

Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA

CÔNG KHAI THÔNG TIN: TMU declares that he has no competing interests.

// Những Người Bình duyệt:

Waleed Javaid, MD, FACP, FIDSA

Associate Professor

Medical Director of Infection Control, Infectious Disease, Department of Medicine, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, NY

CÔNG KHAI THÔNG TIN: WJ declares that he has no competing interests.

An De Sutter, MD, PhD

Associate Professor

Department of General Practice and Primary Health Care, Ghent University, Belgium

CÔNG KHAI THÔNG TIN: ADS declares that she has no competing interests.

Nayer Khazeni, MD, MS

Assistant Professor

Pulmonary & Critical Care Medicine, Associate, Center for Health Policy/Center for Primary Care & Outcomes Research, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA

CÔNG KHAI THÔNG TIN: NK declares that she has no competing interests.