CẬP NHẬT HỘI CHỨNG SUY HÔ HẤP CẤP Ở BỆNH NHÂN COVID-19

Tạ Bá Thắng[1], Đỗ Quyết[2]

TÓM TẮT

Hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) ở bệnh nhân (BN) COVID-19 là một hội chứng không đồng nhất đặc trưng bởi tổn thương phế nang lan tỏa với các kiểu hình có thể thay đổi. Mặc dù gần đây có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, nhưng ARDS vẫn còn bị bỏ sót chẩn đoán, có tỷ lệ tử vong cao và là thức thách đối với các bác sĩ hồi sức tích cực. Đặc điểm lâm sàng, X-quang cơ bản giống ARDS cổ điển, tuy nhiên ARDS trong bệnh COVID-19 có một số khác biệt như khởi phát muộn, cơ chế sinh lý bệnh đặc thù, tăng đông máu... dẫn đến những khó khăn trong điều trị. Thông khí bảo vệ phổi và nằm sấp vẫn là biện pháp chính trong điều trị hỗ trợ hô hấp, cần phối hợp các biện pháp và tư vấn điều trị của nhiều chuyên gia trong các lĩnh vực (hồi sức tích cực, truyền nhiễm, hô hấp, vật lý trị liệu...). Một trong những giải pháp quan trọng nhằm giảm tỷ lệ tử vong là chẩn đoán và dự phòng ARDS sớm ở bệnh nhân (BN) COVID-19.

***** *Từ khóa: Hội chứng suy hô hấp cấp; Bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19).*

Update of Acute Respiratory Distress Syndrome with Coronavirus Disease 2019

Summary

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) in COVID-19 patients is a heterogeneous disease characterized by diffuse alveolar damage with variable phenotypes. Despite recent advances in diagnosis and treatment, ARDS is still underdiagnosed, has a high mortality rate, and remains a challenge for physicians at ICU. Clinical and radiographic features are similar to classical ARDS. However, ARDS in COVID-19 has some differences such as late onset, specific pathophysiological mechanisms, hypercoagulable profile, etc., leading to have obscured the therapy. Lung-protective ventilation and prone positioning are the mainstays of supportive respiratory therapy. Treatment requires a combination of measures and consultation of many experts in the fields (ICU, infectious, respiratory, physiotherapy...). One of the important solutions to reduce mortality is early diagnosis and prevention of ARDS in COVID-19 patients.

** Keywords: Acute respiratory distress syndrome; Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).*

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

[2]*Học viện Quân y*

Người phản hồi: Tạ Bá Thắng (tabathang@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 3/6/2021

Ngày bài báo được đăng: 21/6/2021

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong hơn 50 năm qua đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị hội chứng suy hô hấp cấp (Acute Respiratory Distress Syndrome: ARDS) nhưng tỷ lệ tử vong vẫn cao (30 - 40%). ARDS ở BN COVID-19 là thức thách đối với các bác sĩ hồi sức bởi cơ chế sinh lý bệnh khác nhau, khởi phát muộn, tình trạng ảnh hưởng tới độ đàn hồi phổi hai bên, tăng đông máu đã gây khó khăn cho công tác điều trị. ARDS ở BN COVID-19 được coi là không điển hình (atypical ARDS) [1, 4]. Sự gia tăng ARDS ở BN COVID-19 sẽ ảnh hưởng rất lớn đến hệ thống y tế của mỗi quốc gia.

Chiến lược thông khí bảo vệ phổi (Lung-protective ventilation: LPV) đã mang lại hiệu quả trong điều trị ARDS, tuy nhiên vẫn còn 51,3 - 78,5% BN COVID-19 thất bại với phương pháp điều trị này [5].

Bệnh kết hợp và yếu tố nguy cơ ARDS ở BN COVID-19: Nguy cơ xuất hiện ARDS ở BN có một số bệnh mạn tính cao hơn những BN không có các bệnh này, bao gồm tăng huyết áp (33% so với 22%), tiểu đường (14% so với 9%). ARDS kết hợp với suy thận cấp là 16%, sốc 20%. Tuổi cao, nam giới, bệnh kết hợp (tăng huyết áp, tiểu đường, béo phì, bệnh gan, thận, bệnh ác tính, suy giảm miễn dịch) là những yếu tố tiến triển nặng và nguy kịch [5, 6].

1. Tổn thương giải phẫu bệnh và rối loạn sinh lý bệnh

** Tổn thương giải phẫu bệnh:*

Tổn thương giải phẫu bệnh của ARDS được chia thành hai giai đoạn [2]:

- Giai đoạn đầu (giai đoạn xuất tiết): Tương ứng với 10 ngày đầu tiên của quá trình nhiễm virus, chủ yếu được đặc trưng bởi sự hình thành màng hyalin từ quá trình trùng hợp fibrin trong huyết tương xuất tiết vào khoảng kẽ và lòng phế nang, tổn thương màng phế nang - mao mạch với sự thoát mạch hồng cầu, thâm nhiễm các tế bào viêm vào lòng phế nang.

- Giai đoạn thứ hai (giai đoạn tăng sinh): Tăng sinh nguyên bào sợi và nguyên bào cơ hình thành viêm phổi tổ chức hóa fibrin cấp tính hoặc viêm phổi tổ chức hóa với sự lắng đọng chất gian bào ngoại bào, dẫn đến tái cấu trúc nhu mô phổi và xơ phổi. Ngoài ra, huyết khối trong các động mạch nhỏ có thể xảy ra trong giai đoạn này do ảnh hưởng của các bẫy bạch cầu trung tính ở ngoại bào (Neutrophil Extracellular Traps: NET). Wichmann và cộng sự (CS) thấy sự xuất hiện của huyết khối ở mạch nhỏ gặp trong 58% BN. Fox và CS thấy huyết khối nhỏ trong các mạch ngoại vi nhỏ ở tất cả BN trong nghiên cứu. Ackermann M và CS mô tả huyết khối trong động mạch phổi có đường kính 1 - 2 mm ở 57% BN mắc COVID-19.

Nhiễm SARS-CoV-2 có biểu hiện tổn thương kết hợp giữa ARDS và tổn thương phế nang lan tỏa (Diffuse Alveolar Damage: DAD). Những tổn thương chính là màng hyalin phế nang; bong các tế bào biểu mô phế nang; phù nề phế nang và thâm nhiễm tế bào viêm ở tổ chức kẽ - phế nang (đại thực bào, bạch cầu đơn nhân trung tính và tế bào lympho) [2]. Xu Z, Konopka K và CS đã tiến hành xét nghiệm mô bệnh học của tử thi BN nhiễm SARS-CoV-2 thấy phù hợp với giai đoạn xuất tiết của DAD như phù mô kẽ, tăng sản tế bào phế nang khu trú, màng hyalin và tiết fibrin với bạch cầu trung tính. Schwensen HF thấy có sự phá hủy nhu mô

phổi và tăng sinh tổ chức xơ với hiện tượng bắt đầu tăng sinh nguyên bào sợi chưa trưởng thành. Nhiễm trùng SARS-CoV-2 còn gây tổn thương tế bào ở các cơ quan khác như xâm nhiễm tế bào viêm đơn nhân ở tổ chức kẽ trong mô tim và nhiễm mỡ ở gan.

** Sinh bệnh học:*

Sau khi vào cơ thể, virus sẽ liên kết với thụ thể ACE2 của người và xâm nhập vào trong tế bào. SARS-CoV-2 có ái tính đối với các tế bào biểu mô đường thở có lông mao và tế bào phế nang týp II gây nên đáp ứng viêm miễn dịch [3, 9].

Hai kiểu hình của rối loạn sinh lý bệnh là đáp ứng viêm tăng cường đặc trưng bởi interleukin-6 và 8 cùng yếu tố hoại tử khối u -1 (TNF-1); đáp ứng viêm giảm liên quan đến dấu ấn sinh học ít hơn và trạng thái sốc nhược [19, 20].

Khi đáp ứng viêm và miễn dịch xảy ra, việc sản xuất cytokine thông qua thụ thể toll-like (toll-like-receptor: TLR) (TLR 3, 7/8) và gián tiếp bởi các phân tử liên quan đến tổn thương (Damage-Associated Molecular Patterns: DAMPS) được giải phóng từ những tế bào bị tổn thương và nhiễm trùng. Các hiện tượng này dẫn đến sự gia tăng giải phóng cytokine và chemokine, làm trầm trọng thêm các phản ứng miễn dịch tương ứng [5]. Trong ARDS ở BN COVID-19, "cơn bão cytokine" cổ điển thường ít gặp hơn so với sốc nhiễm trùng do vi khuẩn và nồng độ cytokine (bao gồm IL-6) thường chỉ tăng ở mức vừa phải. Bão cytokine là nguyên nhân dẫn đến mức độ nghiêm trọng ở BN COVID-19. Các biểu hiện đáp ứng miễn dịch của SARS-CoV-2 được ví như hội chứng hoạt hóa đại thực bào (macrophage-activation syndrome: MAS) và đe dọa tính mạng của BN [5]. MAS có liên quan đến tình trạng suy giảm hoạt động ly giải tế bào của các tế bào NK và $TCD8^+$. Biểu hiện đáp ứng miễn dịch hệ thống của cơ thể đối với SARS-CoV-2 bao gồm các cytokine huyết thanh tăng (đặc biệt là IL-1β, IL-6 và TNF-α), giảm đáp ứng của interferon và giảm bạch cầu lympho ngoại vi. Tăng các dấu ấn viêm khác trong huyết thanh như ferritin, lactate dehydrogenase, D-dimer, CRP và các yếu tố đông máu. IFN-γ cũng đóng một vai trò lớn trong phản ứng miễn dịch của cơ thể đối với bệnh COVID-19 [50] và liên quan đến nguy cơ phát triển bệnh nặng [3].

Biểu hiện suy giảm miễn dịch ở BN COVID-19 nặng [3, 9] bao gồm đáp ứng của IFN-I và III của cơ thể bị suy giảm và mức độ nặng của bệnh tương quan với mức độ suy giảm của chúng. Giảm bạch cầu lympho và bạch cầu trung tính dẫn đến tăng tỷ lệ bạch cầu trung tính/tế bào bạch cầu trung tính (Neutrophil to Lymphocyte Ratio: NLR), tỷ lệ này được coi là chỉ số dự đoán mức độ nặng của bệnh. Nguyên nhân giảm bạch cầu lympho là do tăng các cytokine huyết thanh với sự di chuyển quá mức của các tế bào này vào phổi. Giảm hoạt hóa các tế bào miễn dịch và ức chế miễn dịch của các tế bào miễn dịch là yếu tố quan trọng góp phần làm tăng sự nhân lên của virus và thúc đẩy tiến triển của bệnh [3].

Rối loạn điều hòa tưới máu phổi ở BN COVID-19 bao gồm co thắt mạch phổi quá mức và huyết khối. Virus xâm nhập vào các tế bào nội mô mạch máu gây viêm nội mạch [2]. Khi viêm nội mạch phổi cục bộ sẽ dẫn đến việc kích hoạt quá

trình đông máu và sản xuất nhanh các cytokine tiền viêm có nguồn gốc từ nội mô mạch máu, dẫn đến trạng thái bệnh lý giống hội chứng hoạt hóa đại thực bào (Macrophage Activation Syndrome: MAS).

Hậu quả của rối loạn sinh lý bệnh trong ARDS ở BN COVID-19 là gây xẹp phổi, đông đặc phổi, giảm lưu lượng máu ở phổi, tắc nghẽn mạch máu phổi, tạo shunt, tăng hiện tượng mất phù hợp giữa quá trình thông khí và tưới máu dẫn đến giảm oxy máu và/hoặc suy giảm quá trình khử carboxyl, cuối cùng gây suy chức năng đa cơ quan [9].

2. Lâm sàng và chẩn đoán

Biểu hiện ARDS thường xuất hiện muộn, vào pha 2 của bệnh, thời gian từ 7 - 14 ngày và có thể đến vài tuần sau nhiễm trùng.

Các kiểu hình lâm sàng và cơ học phổi (Mechanical phenotype) [7]:

- Kiểu L (Low-type): Đặc trưng bởi sự chun giãn phổi thấp/đàn hồi phổi cao, tỷ lệ thông khí/phân bố máu thấp, trọng lượng phổi thấp, tính phân bố thấp.

- Kiểu H (High-type): Đặc trưng bởi sự chun giãn phổi cao/đàn hồi phổi thấp, shunt phải - trái cao, trọng lượng phổi cao, tính phân bố cao.

Mặc dù xuất hiện sự chồng chéo và phát triển tiềm tàng của các kiểu hình theo thời gian, nhưng vấn đề quan trọng của điều trị thông khí nhằm mục đích thông khí bảo vệ phổi tối ưu và tránh tổn thương phổi do cử động của BN gây ra (Patient Self-Inflicted Lung Injury: P-SILI).

Trên phim X-quang ngực, hình ảnh đặc trưng là kính mờ lan tỏa (72,9%) kết hợp đông đặc và dày các vách, ít gặp các dấu hiệu mạch máu giãn, dấu hiệu "halo" ("halo" sign) trên phim cắt lớp vi tính, dấu hiệu phế quản hơi, hình ảnh tràn dịch màng phổi và hạch rốn phổi to. Trong quá trình diễn biến của ARDS, hình ảnh mờ kính nền ngày càng tăng và "lan rộng" nhiều thùy, tiếp theo là tổn thương đông đặc và xơ tăng dần trong suốt quá trình của bệnh [25]. Các biểu hiện cận lâm sàng khác có thể thấy albumin máu giảm (75,8%), CRP tăng (58,3%), giảm lymphocyte (43,1%). D-dimer, ferritin, IL-6 tăng, men tim, men gan tăng [5, 7].

Chẩn đoán ARDS thông thường dựa vào tiêu chuẩn Hồi sức tích cực của châu Âu tại Berlin năm 2011 (Consensus of the European Society of Intensive Care Medicine - ESICM, Berlin - 2011), bao gồm xuất hiện các đặc điểm tổn thương phổi tiến triển nhanh (trong 1 tuần), xâm nhiễm lan tỏa không do nguyên nhân khác và không có tăng thông khí, suy tim, giảm cung cấp oxy (áp lực dương cuối thì thở ra (positive end-expiratory pressure - PEEP) ở mức 5 cmH_2O).

Mức độ của ARDS bao gồm ARDS nhẹ: PaO_2/FiO_2 201 - 300 mmHg; ARDS trung bình: $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg; ARDS nặng: $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg. Hiện nay, tiêu chuẩn đánh giá mức độ ARDS ở BN COVID-19 được đề xuất thay đổi để tăng việc phát hiện: Mức độ nhẹ đến vừa khi PaO_2/FiO_2 từ 150 - 200 mmHg, mức độ vừa đến nặng $PaO_2/FiO_2 < 150$mmHg. Một điểm khác biệt đáng chú ý là thời gian khởi phát ARDS ở BN COVID-19 chậm (từ 8 - 12 ngày kể từ khi bắt đầu có triệu chứng), nên nằm ngoài thời gian theo tiêu chuẩn ARDS thông thường. Kigali đưa ra tiêu chuẩn sử dụng SpO_2/FiO_2 thay cho PaO_2/FiO_2 và loại bỏ tiêu chuẩn yêu cầu về PEEP trong chẩn đoán và đánh giá

mức độ ARDS ở các tuyến y tế cơ sở (khi $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ gợi ý ARDS, kể cả ở những BN không thở máy) [7, 8, 10].

3. Điều trị

ARDS ở BN COVID-19 là một hội chứng không đồng nhất, biểu hiện với các rối loạn trao đổi khí và cơ học luôn biến đổi. Sự không đồng nhất về mặt lâm sàng và sinh bệnh học đã tạo nên tính phức tạp trong điều trị ARDS. Sự không đồng nhất về mặt lâm sàng liên quan đến hiệu quả điều trị khác nhau bao gồm kiểu hình tăng viêm và giảm viêm có thể đáp ứng khác nhau tùy theo mức PEEP và điều chỉnh lượng dịch trong cơ thể [4, 5].

Các khuyến cáo điều trị ARDS ở BN COVID-19 hiện nay bao gồm oxy liệu pháp như thở oxy qua gọng mũi, oxy cao dòng qua gọng mũi (High Flow Nasal Oxygen), CPAP, thở máy không xâm nhập (BiPAP), thông khí cơ học (thông khí bảo vệ phổi, chiến lược PEEP, thông khí nằm sấp), kỹ thuật trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể (Extracorporeal Membrane Oxygenation: ECMO); điều chỉnh rối loạn các cơ quan và điều trị các triệu chứng, biến chứng…

- Thông khí bảo vệ phổi nhằm giảm thiểu tổn thương do thở máy vẫn là biện pháp chính trong điều trị ARDS, với việc duy trì thể tích lưu thông 4 - 8 ml/kg trọng lượng cơ thể lý tưởng, áp lực cao nguyên < 30 cmH_2O và PEEP cao hơn. Chiến lược sử dụng áp lực thấp hơn (tính bằng áp lực cao nguyên trừ PEEP) có liên quan đến giảm tỷ lệ tử vong ở BN. Mức PEEP cao hơn thông thường được coi là một chiến lược hợp lý để hỗ trợ quá trình oxy hóa. Đo áp suất thực quản là biện pháp có giá trị để điều chỉnh áp suất thở.

- Vị trí nằm sấp có vai trò quan trọng trong điều trị ARDS bởi có thể tối ưu hóa quá trình cử động của phổi và tưới máu phổi do tăng kích thước phổi chức năng, có thể ngăn ngừa chấn thương do áp suất, tăng cường sự thanh thải bài tiết chất nhầy và làm giảm tỷ lệ viêm phổi liên quan đến máy thở. Nằm sấp cũng có thể làm giảm áp lực thất phải do tăng sức cản mạch phổi trong quá trình giảm oxy và tăng CO_2 máu [5].

Hiện tượng quá tải dịch có những tác động xấu trong ARDS, ảnh hưởng đến thời gian thở máy và số ngày nằm tại khoa hồi sức. Thông khí áp lực dương và tăng co thắt mạch phổi có thể làm tăng ứ nước và phù mô kẽ, vì vậy cần hạn chế đưa dịch đường tĩnh mạch và nên sử dụng lợi tiểu trong thực hành lâm sàng.

Thuốc giãn mạch phổi dạng hít (oxit nitơ và prostaglandin) chưa được chứng minh có hiệu quả và có thể gây tổn thương thận. Tuy nhiên, các thuốc này nên được sử dụng trong trường hợp giảm oxy máu khó điều trị [5, 7].

Điều trị và dự phòng rối loạn đông máu với biến chứng huyết khối ở BN COVID-19 có ARDS cao (khoảng 30%): Các biến chứng tắc mạch ở BN COVID-19 nặng vẫn có thể xảy ra mặc dù đã được điều trị dự phòng. Liều lượng hiệu quả của thuốc chống đông cho BN COVID-19 vẫn chưa có bằng chứng mạnh mẽ. Hiệp hội Quốc tế về Huyết khối và Cầm máu đề xuất điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông phù hợp với nguy cơ của từng BN và đề xuất một liệu pháp riêng cho mỗi BN COVID-19 [8].

KẾT LUẬN

Hội chứng suy hô hấp cấp ở BN COVID-19 là một hội chứng không đồng nhất được đặc trưng bởi tổn thương phế nang lan tỏa với các kiểu hình có thể thay đổi. Mặc dù gần đây có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, nhưng ARDS vẫn bị bỏ sót chẩn đoán và có tỷ lệ tử vong cao. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh X-quang cơ bản giống ARDS cổ điển, tuy nhiên ARDS ở BN COVID-19 có một số khác biệt như khởi phát muộn, cơ chế sinh lý bệnh đặc thù, tăng đông máu... dẫn đến điều trị có điểm riêng. Thông khí bảo vệ phổi và nằm sấp vẫn là biện pháp chính của điều trị hỗ trợ hô hấp. Điều trị cần phải phối hợp các biện pháp và tư vấn của nhiều chuyên gia trong các lĩnh vực (hồi sức tích cực, truyền nhiễm, hô hấp, vật lý trị liệu...). Một trong những giải pháp quan trọng nhằm giảm tỷ lệ tử vong là chẩn đoán và dự phòng ARDS sớm ở BN COVID-19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: Is a different approach to management warranted?. Lancet Respir Med 2020; 8:816-21.

2. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. Respiratory Medicine 176 (2021); 10:6239.

3. Torres Acosta MA, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: Implications for an ageing population. Eur Respir J 2020; 56:20020-20049.

4. Welker C, Huang J, Ramakrishna H et al. Acute respiratory distress syndrome update, with Coronavirus Disease 2019 focus. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2021:1-8.

5. Pfortmueller CA, Intensivist A, Spinetti T. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment. A narrative review. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.12.011.

6. Xu W, Sun NN, Gao HN, et al. Risk factors analysis of COVID-19 patients with ARDS and prediction based on machine learning. Scientific Reports 2021; 11:2933.

7. Ramíreza P, Gordóna M, Martín-Cerezuelaa M. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical are Unit in Valencia, Spain. Medicina Intensiva 45 (2021):27-34.

8. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): Clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. MIA 2020.

9. Grasselli G, Tonetti T, Protti A. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: A multicentre prospective observational study. Lancet Respir Med 2020; 8:1201-1208.

10. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A. Severe covid-19 pneumonia: Pathogenesis and clinical management. BMJ 2021; 372:n436.