

Đại Dịch Coronavirus 2020: từ cơ chế sinh học phân tử SARS-CoV-2 đến bệnh lý học COVID-19

GS BS TS Đinh Xuân Anh Tuấn

Bệnh Viện Cochin, Đại Học Paris

Tóm tắt

COVID-19 là một bệnh do virus xuất hiện vào năm 2019 liên quan đến vi-rút SARS-CoV-2 thuộc họ coronavirus. Hầu như tất cả các thể bệnh nặng liên quan đến COVID-19 được đặc trưng bởi viêm phổi lan tỏa gây suy hô hấp có thể dẫn đến hội chứng hô hấp cấp (ARDS). Các di chứng trung và dài hạn của viêm phổi chưa được biết đến. Xem xét các nghiên cứu trước đây về Hội chứng nguy ngập hô hấp cấp (SARS) và những gì chúng ta biết về sinh lý bệnh học của COVID-19, virus mới cũng cùng họ coronavirus ở thế kỷ 21 này, gây lo ngại vì một tỷ lệ lớn (lên đến 25%) bệnh nhân mắc COVID-19 có thể có di chứng hô hấp dài hạn như hội chứng hạn chế liên quan đến rối loạn trao đổi khí.

Giới thiệu

COVID-19 là bệnh do virus xuất hiện vào năm 2019 ; được gọi là virus SARS-CoV-2, thuộc họ coronavirus [1]. Virus này gây ra đại dịch toàn cầu, được đặc trưng bởi tỷ lệ truyền nhiễm, tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong rất cao so với bệnh do 2 virus khác xuất hiện ở thế kỷ 21 là hội chứng suy hô hấp cấp (SARS) và MERS (Hội chứng hô hấp Trung Đông) do coronavirus SARS-CoV và MERS-CoV gây ra (Bảng 1).

	SARS [#] (2003-2004)	MERS [‡] (từ 2012)	COVID-19* (21/12/2020)
Số ca	8 096	2 519	77 triệu
Tử vong	916	866	1,7 triệu
Pháp	7 ca 1 tử vong	2 ca 0 tử vong	2,5 triệu 60 ngàn Tử vong

Nguồn :

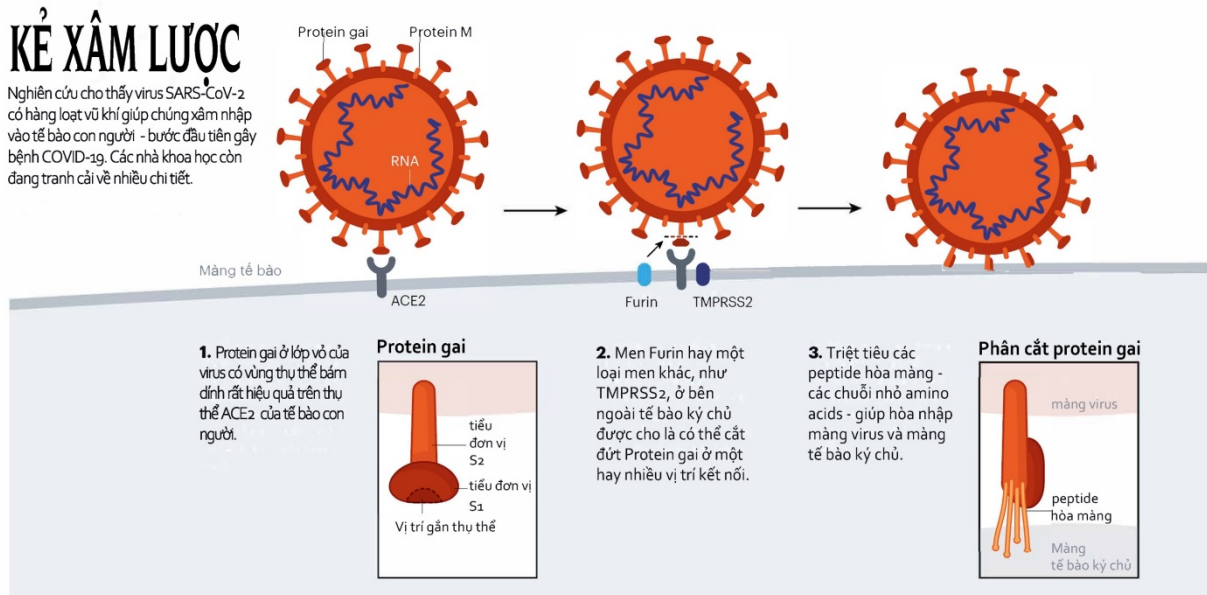
[#]https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/

[‡]<http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>

^{*}<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>

Mặc dù SARS-CoV-2 có thể ảnh hưởng đến các cơ quan khác ngoài phổi [2], nhưng ở hầu hết các thể nặng của COVID-19, tổn thương hô hấp rất hay gặp [3]. Một số lý do có thể giải thích tổn thương phổi trong COVID-19. Đầu tiên, biểu mô hô hấp đặc biệt tiếp xúc với virus SARS-CoV-2. Thật vậy, như các trường hợp nhiễm virus khác, có liên quan đến SARS-CoV-2 bắt đầu bằng việc gắn protein trên vỏ virus với thụ thể trên màng tế bào người bệnh (Hình 1). Protein S (protein gai) của virus SARS-CoV-2, giống như SARS-CoV-1, có khả năng liên kết với ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2), một protein màng có trên bề mặt của nhiều loại tế bào [4]. Đặc biệt ACE-2 hiện diện nhiều trên bề mặt các tế bào biểu mô

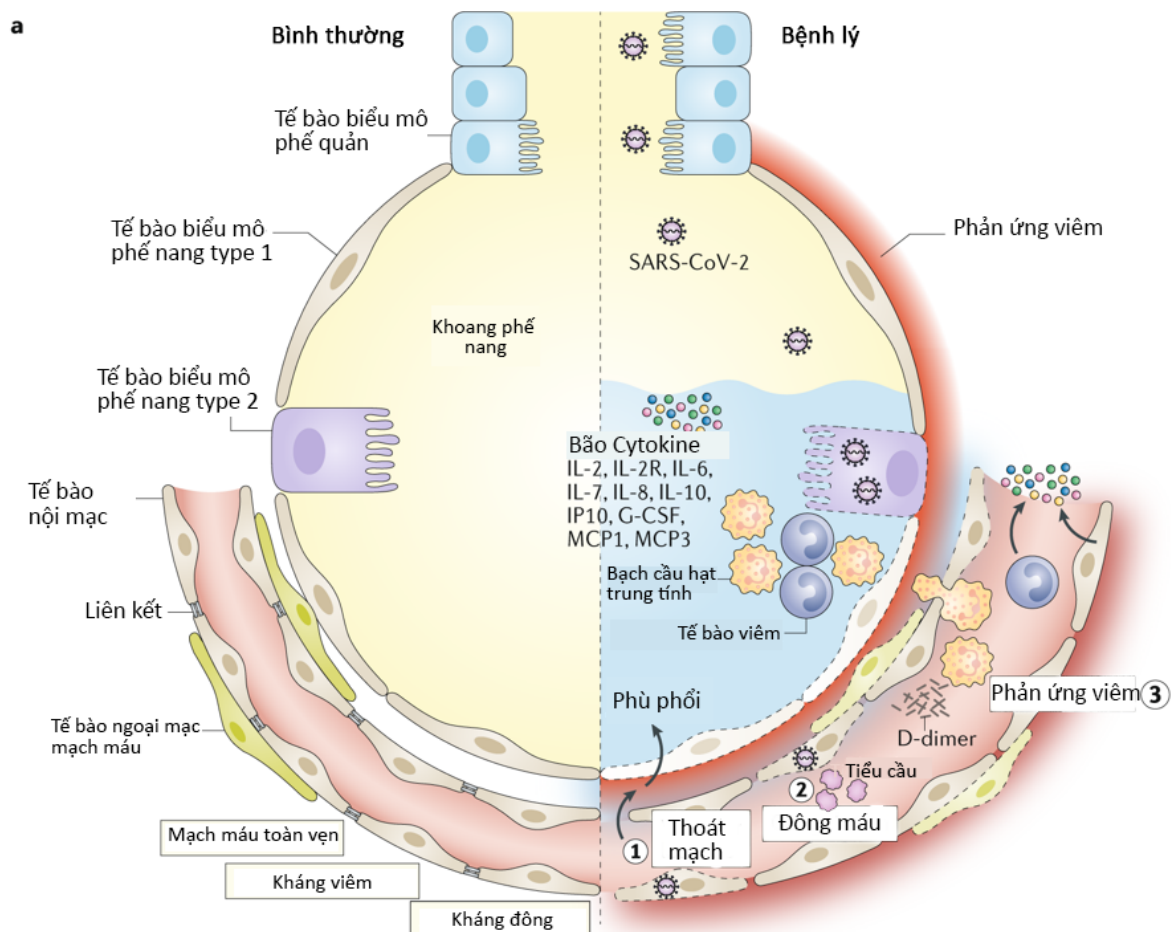
đường hô hấp, đặc biệt là các tế bào lót trong thành mũi nơi có protein thứ hai, Transmembrane Serine Protease 2, TMPRSS2, làm virus dễ xâm nhập hơn [5, 6].



24 | Nature | Vol 581 | 7 May 2020

Hình 1. Cơ chế sinh học phân tử xâm nhập tế bào ký chủ bởi virus SARS-CoV-2 (theo Cyranoski. Nature 2020; 581: 22-26).

Các bệnh viêm phổi gây ra bởi các coronavirus (MERS-CoV, SARS-CoV và SARS-CoV-2) có thể diễn tiến nặng, khi chúng tiến triển thành hội chứng nguy ngập hô hấp cấp tính (ARDS) thì tỷ lệ tử vong có thể từ 20 đến 50% các trường hợp. Các nghiên cứu tiếp theo trên bệnh nhân mắc SARS hoặc MERS, khả năng khuếch tán qua màng phế nang – mao mạch (DLCO) của 27% trường hợp giảm 6 tháng sau khi nhiễm bệnh (khoảng tin cậy: 15-45%) [7]. Các di chứng hô hấp có thể thấy trên phim X quang trong 27,8% trường hợp và có thể định lượng bằng DLCO thấp trong 23,7% trường hợp sau một năm mắc bệnh [8]. Trong số những bệnh nhân này, một tỷ lệ nhỏ có di chứng lâu dài vì 415 bệnh nhân vẫn có X quang phổi bất thường sau khi xuất hiện bệnh [9]. Dữ liệu đầu tiên được công bố bởi đội ngũ y tế tại Bệnh viện Trung Nam ở Vũ Hán cho thấy 36 (26%) trong số 138 bệnh nhân nhập viện vì COVID-19 cần được chăm sóc tích cực, trong đó, sau đó 22 (61%) sẽ phát triển hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) (Hình 2) [3].



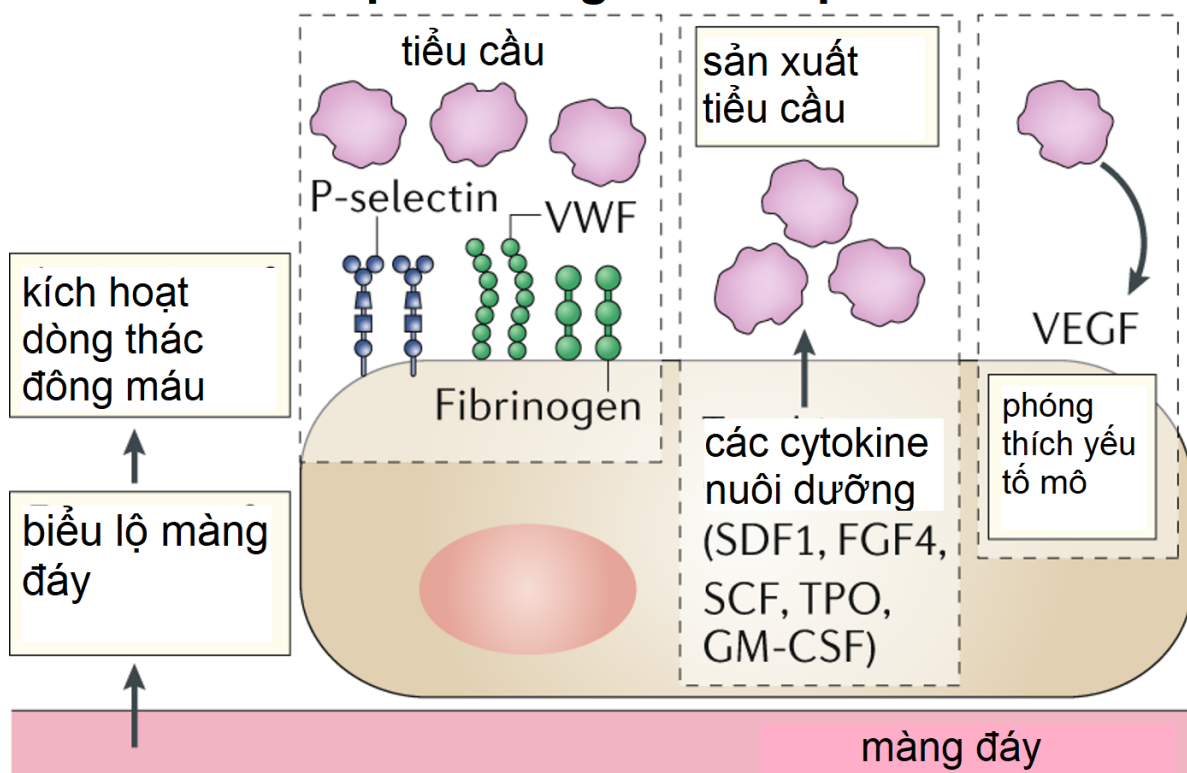
Cho đến nay, có hai nghiên cứu đã đánh giá chức năng hô hấp của bệnh nhân mắc COVID-19, nhưng do đỉnh đại dịch, chúng tôi hiện chỉ có dữ liệu thu được một tháng sau khi nhiễm [10, 11]. Nghiên cứu đầu tiên của Bệnh viện Quảng Châu báo cáo kết quả chức năng hô hấp ở 110 bệnh nhân được chia thành ba nhóm tùy theo độ nặng của các triệu chứng lâm sàng và hình ảnh X quang liên quan đến COVID-19 [10]. Trong số các bất thường của chức năng hô hấp (CNHH), giảm DLCO thường gặp nhất, được quan sát thấy trên 51% bệnh nhân, sau đó là đến giảm tổng dung tích phổi ở 25% bệnh nhân [10]. Tỷ lệ bệnh nhân bị rối loạn trao đổi khí được định lượng bằng DLCO tăng theo độ nặng của tình trạng viêm phổi, 30% ở bệnh nhân thể nhẹ và 84% ở bệnh nhân thể nặng [10]. Nghiên cứu thứ hai được công bố gần đây giống nghiên cứu trước đó cũng theo dõi thay đổi CNHH một tháng sau khi phát bệnh của 50 bệnh nhân nhập viện tại Bệnh viện Bichat [11]. Bằng cách chia các bệnh nhân thành ba nhóm theo độ nặng của các bất thường trên hình CT ngực, các tác giả của nghiên cứu này đã xác nhận CNHH bệnh nhân bất thường: hội chứng hạn chế, có hoặc không có rối loạn khuếch tán, hoặc bệnh nhân chỉ rối loạn khuếch tán, trong 52% (26/50) trường hợp [11]. Hiện tại, chưa có nghiên cứu nào được đánh giá CNHH của bệnh nhân lúc 3 tháng đến 6 tháng sau khi bắt đầu viêm phổi do COVID-19.

Các di chứng trung và dài hạn của viêm phổi COVID-19 chưa được biết rõ. Các nghiên cứu trước đây về SARS và MERS, tỷ lệ bệnh nhân suy hô hấp ảnh hưởng đến chức năng hô hấp khoảng 30% (từ 15 đến 45% tùy theo nghiên cứu) [7]. Khi so với số trường hợp thực tế của COVID-19, các tỷ lệ phần trăm này có thể cho thấy đây là một vấn đề sức khỏe cộng đồng thực sự trong những năm tới, một khi đỉnh điểm đại dịch đã được kiểm soát. Việc phát hiện sớm các bất thường về hô hấp cho phép theo dõi và can thiệp sớm ở những bệnh nhân này, đặc biệt thông qua phục hồi chức năng hô hấp, có thể làm giảm và/hoặc trì hoãn tiến triển đến

các giai đoạn nặng hơn của bệnh phổi mãn tính. Hơn nữa, nghiên cứu về các cơ chế sinh lý bệnh trên những bệnh nhân có bất thường trao đổi khí sẽ giúp ích trong việc hướng dẫn lựa chọn các thuốc được dùng trong các thử nghiệm lâm sàng cho những bệnh nhân này [19, 20]. Theo dõi lâu dài chức năng hô hấp ở bệnh nhân SARS và MERS [7-9] đã được thực hiện bằng các phương pháp đo thể tích phổi, lưu lượng khí thở và DLCO được mô tả phía trên [12-15].

Mặc dù rõ ràng tương tự như viêm phổi được mô tả với SARS và MERS, viêm phổi của COVID-19 có thể được khác ở một số điểm. Đầu tiên, tình trạng co mạch phổi thiếu oxy thường xuất hiện trong viêm phổi cổ điển, có thể được thay thế bằng giãn mạch nghịch thường bằng sự hình thành shunt trong phổi và làm xấu đi tỷ lệ thông khí / tưới máu ở một số bệnh nhân [16]. Nguyên nhân phản ứng nghịch thường này của các mạch máu đối với tình trạng thiếu oxy vẫn chưa biết, nhưng có thể do hiện tượng viêm lớp nội mạc [17] dẫn đến sự hoạt động quá mức của NO synthase cảm ứng và giải phóng phân tử NO, các chất tiền viêm và dẫn mạch [18]. Ngoài những bất thường này, tăng đông máu thúc đẩy sự hình thành các cục máu đông (micro-thrombus) trong phổi, chính điều này có thể góp phần gây thiếu oxy ở COVID-19 thể nặng (Hình 3). Ngoài ra, coronavirus có thể thông qua một tác động trực tiếp hoặc gián tiếp (thông qua các cơ chế gây viêm) trên hệ thần kinh trung ương gây rối loạn chức năng kiểm soát hô hấp.

c Cơ chế khởi phát đông máu được đề xuất



Tất cả các dữ liệu lâm sàng, X quang và mô học được tích lũy trong vài tuần qua giúp chúng ta hiểu rõ hơn về bệnh phổi liên quan đến COVID-19. Nhờ những quan sát lâm sàng này chúng ta có những dữ liệu bất ngờ, đáng ngạc nhiên. Hiểu các cơ chế sinh lý bệnh cơ bản khởi phát và quá trình viêm phổi này rất quan trọng trong việc quyết định phương pháp điều trị thích hợp nhất cho những bệnh nhân đang điều trị tích cực. Trong những trường hợp như vậy,

điều quan trọng là phải có nhiều dữ liệu khoa học để hiểu rõ hơn về sinh lý bệnh phổi của COVID-19, đặc biệt là viêm phổi do thiếu oxy liên quan đến nhiễm SARS-CoV-2.

Tài liệu tham khảo

1. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nat Med** 2020; 26: 450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **J Autoimmun** 2020; 109: 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA** 2020; 323: 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
4. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, Geng Q, Auerbach A, Li F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. **Nature** 2020; 581: 221-224. doi: 10.1038/s41586-020-2179-y.
5. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Sampaziotis F, Worlock KB, Yoshida M, Barnes JL; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. **Nat Med** 2020; 26: 681-687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.
6. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. SARS-CoV-2 Reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. **Cell**. Available online 27 May 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.042
7. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, Eyre L, Breen A, O'Connor RJ, Jones A, Sivan M. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. **J Rehabil Med** 2020; 52: jrm00063. doi: 10.2340/16501977-2694.
8. Hui DS, Wong KT, Ko FW, Tam LS, Chan DP, Woo J, Sung JJ. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. **Chest** 2005; 128: 2247-2261. doi: 10.1378/chest.128.4.2247.
9. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, Chen L, Jiang M, Pan F, Zheng Y, Gao Z, Jiang B. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. **Bone Res** 2020; 8: 8. doi: 10.1038/s41413-020-0084-5.
10. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, Lei C, Li S, Chen R, Zhong N. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. **Eur Respir J** 2020; 12: 2001217. doi: 10.1183/13993003.01217-2020.
11. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, Khalil A, Crestani B, d'Ortho MP, Bancal C. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post infection. **Eur Respir J** 2020; 12: In press.
12. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. General considerations for lung function testing. **Eur Respir J** 2005; 26: 153-161. doi: 10.1183/09031936.05.00034505.
13. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson D, Macintyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pellegrino R, Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. **Eur Respir J** 2005; 26: 511-522. doi: 10.1183/09031936.05.00035005.

14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. **Eur Respir J** 2005; 26: 319-338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
15. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. **Eur Respir J** 2005; 26: 720-35. doi: 10.1183/09031936.05.00034905.
16. Zavorsky GS, Hsia CC, Hughes JM, Borland CD, Guénard H, van der Lee I, Steenbruggen I, Naeije R, Cao J, Dinh-Xuan AT. Standardisation and application of the single-breath determination of nitric oxide uptake in the lung. **Eur Respir J** 2017; 49: 1600962. doi: 10.1183/13993003.00962-2016.
17. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. **Nat Rev Immunol** 2020 May 21: 1-3. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0.
18. Dinh-Xuan AT, Annesi-Maesano I, Berger P, Chambellan A, Chanez P, Chinet T, Degano B, Delclaux C, Demange V, Didier A, Garcia G, Magnan A, Mahut B, Roche N; French Speaking Respiratory Society. Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from the French Speaking Respiratory Society. **Rev Mal Respir** 2015; 32: 193-215. doi: 10.1016/j.rmr.2014.11.004.