

Quang điều hòa sinh học và quang động học kháng virus - Những liệu pháp điều trị tiềm năng đối với COVID-19

Photobiomodulation therapy and antiviral photodynamic therapy as potential treatment modalities for COVID-19

Phạm Hữu Nghị

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Bệnh COVID-19 là 1 bệnh truyền nhiễm nguy hiểm do virus SARS-CoV-2 gây ra và hiện đang là đại dịch trên thế giới và ở Việt Nam. Trong chiến lược khống chế bệnh dịch này vai trò của điều trị khi bị mắc bệnh là rất quan trọng. Liệu pháp quang điều hòa sinh học và quang động học kháng virus là hướng điều trị mới trong điều trị bệnh nhân COVID-19. Đây là hướng điều trị kết hợp quang điều hòa sinh học và quang động học kháng virus với dùng thuốc thông thường cho thấy tiềm năng cao cũng như hứa hẹn mang lại lợi ích to lớn của phương pháp mới trong việc điều trị bệnh nhân COVID-19.

Từ khóa: Quang điều hòa sinh học, quang động học kháng virus, COVID-19, laser.

Summary

COVID-19 disease is a dangerous infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus and is currently a pandemic in the world and in Vietnam. In this disease control strategy, the role of treatment when infected is very important. Antiviral photodynamic and photobiomodulatory therapy is a new therapeutic direction in the treatment of COVID-19 patients. The treatment direction which combines photobiomodulation and antiviral photodynamics with conventional drug administration reveals high potential as well as great helpful promise of new methods in the treatment of COVID-19 patients.

Keywords: Photobiomodulation, antiviral photodynamic, COVID-19, laser.

1. Đặt vấn đề

Bệnh COVID-19 là 1 bệnh truyền nhiễm nguy hiểm, hiện đang là đại dịch trên thế giới và ở Việt Nam. Theo tin tổng hợp ngày 31/12/2021 ở Cổng thông tin điện tử của Bộ Y tế Việt Nam (<https://moh.gov.vn>): Tổng số ca tử vong do COVID-19 tại Việt Nam tính đến 31/12/2021 là 32.394 ca, chiếm tỷ lệ 1,9% so với tổng số ca nhiễm. Nguyên

nhân gây bệnh COVID-19 là do 1 loại virus mới thuộc họ coronavirus có tên là SARS-CoV2 [do virus gây bệnh hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS) và hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS) cùng họ], và hiện có tên mới là COVID-19 do WHO đặt (11/2/2019). Bệnh lây truyền chủ yếu thông qua giọt bắn hô hấp, cũng có thể qua đường tiếp xúc. Lúc đầu là viêm đường hô hấp trên rồi lan xuống gây viêm phổi, nặng hơn sẽ có phản ứng viêm quá mức do bão cytokine, đặc biệt ở phổi gây suy hô hấp cấp, tổn thương tim, suy đa tạng,... và tử vong [1]. Hiện nay, điều trị bệnh chủ yếu là điều trị triệu chứng, theo diễn biến bệnh, theo tổn thương mô bệnh và

Ngày nhận bài: 5/01/2022, *ngày chấp nhận đăng:* 12/01/2022

Người phản hồi: Phạm Hữu Nghị

Email: phngh2002@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

chưa có thuốc đặc hiệu diệt virus đạt hiệu quả cao. Mục tiêu điều trị bên cạnh điều trị khỏi bệnh là hạn chế sự tiến triển nặng của bệnh như kháng virus, chống suy hô hấp, khống chế phản ứng viêm và bão cytokins... và giảm tỷ lệ tử vong do suy hô hấp cấp, suy đa tạng...

Từ nhiều năm nay, liệu pháp quang điều hòa sinh học (Photobiomodulation therapy: PBMT) đã được áp dụng nhiều trên lâm sàng để điều trị chống viêm, giảm đau, làm liền nhanh vết thương. Cũng như vậy, liệu pháp quang động học (Photodynamic Therapy: PDT) đã được áp dụng để điều trị ung thư và kháng các vi sinh vật (antimicrobial PDT: aPDT), kháng virus gây hại cơ thể. Trong đại dịch COVID-19, nhiều tác giả trên thế giới đã sử dụng PBMT và aPDT trong điều trị bệnh nhân bị COVID-19 và có kết quả bước đầu rất khả quan.

2. Liệu pháp quang động học kháng virus (aPDT) trong điều trị COVID-19

Trong chiến lược điều trị COVID-19, kháng virus bằng thuốc được xem như là một trong những giải pháp mang tính quyết định trong điều trị bệnh, tuy nhiên hiệu lực tác dụng của thuốc kháng virus hiện nay còn chưa được như kì vọng. Bên cạnh đó, do virus COVID-19 hay biến đổi tạo ra nhiều biến thể mới nên không chỉ làm các thuốc kháng virus trở nên kém hiệu quả mà còn có nguy cơ bị kháng thuốc cao. Hiện nay, một hướng nghiên cứu khác là kháng virus COVID-19 không dùng thuốc, đó là dùng liệu pháp quang động học để kháng virus đang được các tác giả trên thế giới nghiên cứu.

2.1. Cơ chế điều trị của quang động học

Cơ chế điều trị của quang động học (Photodynamic therapy: PDT) có 3 bước: Bước 1: Đưa vào cơ thể chất nhạy quang có phổ hấp thụ đã biết. Bước 2: Chờ chất nhạy quang chỉ còn tích lũy trong tế bào tăng sinh bất thường (như tế bào ung thư, virus đang nhân lên...) do thải trừ chậm hơn thải trừ từ mô lành ra khỏi cơ thể, gây chọn lọc hơn so với các tế bào lành xung quanh. Bước 3: Chiếu laser hay LED có bước sóng trùng với phổ hấp thụ của chất nhạy quang. Chất nhạy quang bị kích hoạt sẽ phản ứng kết hợp cơ chất (dạng phản ứng loại I) như các

axit béo không bão hòa (unsaturated lipids), proteins, nucleic acids... hoặc với oxy trong mô sống (dạng phản ứng loại II) tạo ra các gốc tự do gây oxy hóa phá hủy tế bào tăng sinh bất thường [2].

2.2. Quang động học kháng vi sinh vật (Antimicrobial Photodynamic Therapy: aPDT)

Đầu những năm 1990, aPDT được dùng để chống nhiễm trùng kháng thuốc. Tiếp đến PDT được dùng để điều trị các ung thư do virus gây ra và được thấy giảm cả tải lượng virus. Sau đó, aPDT đã được nghiên cứu và áp dụng trên lâm sàng để kháng các vi khuẩn (Gram âm và Gram dương), nấm, đơn bào (như kí sinh trùng sốt rét) và virus... [2, 7]. Ưu điểm của aPDT: Ít bị kháng như các kháng sinh, có hiệu lực tác dụng ngay và an toàn [7].

2.3. aPDT kháng virus

Theo Tariq R và cộng sự (2021), PDT tạo ra các gốc tự do, các gốc tự do này tấn công các axit nhân, protein, lipid của virus và phá hủy chúng. Điện tích của các cấu trúc phân tử và mầm bệnh vi sinh vật nói chung có điện tích âm còn các PS thường có điện tích dương nên sẽ nhanh chóng gắn kết lại với nhau. Các virus có vỏ bọc bên ngoài (enveloped viruses) thường rất nhạy cảm với aPDT. Các phần gốc đường thường bị quang oxy hóa bởi các gốc tự do (được tạo ra thông qua dạng phản ứng loại I) và dư lượng guanin bị tấn công bởi oxy đơn bội (được tạo ra thông qua quá trình loại II). aPDT cũng có thể phản ứng trực tiếp với một số lượng đáng kể các phân tử sinh học khác, chủ yếu là các axit amin như Trp, His và Met, axit nucleic (chỉ guanin) và lipit chưa bão hòa [2, 3].

Ưu điểm của aPDT kháng virus: Do aPDT có thể tác động nhiều vị trí khác nhau của virus và có tác dụng mạnh loại bỏ ngay virus (dạng phản ứng loại II) nên ít bị hiện tượng kháng aPDT từ virus như với các thuốc kháng virus. Ít gây độc kéo dài và ít gây đột biến gen, ít tổn thương đến các mô lân cận, có thể tiếp cận với các khu vực có giải phẫu phức tạp, nguy cơ nhiễm khuẩn huyết thấp ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch và có khả năng lặp lại cao mà không có kháng lại của vi khuẩn và virus [3, 4, 5].

2.4. aPDT kháng virus SARS-CoV-2

Cơ chế: Virus SARS-CoV-2 là một loại virus beta-coronavirus mới có vỏ bọc và 82% trình tự bộ gen của nó tương tự như SARS-CoV. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng aPDT làm bất hoạt SARS-CoV. Virus SARS-CoV-2 bao gồm 4 protein cấu trúc: (1) Vỏ bọc envelope (E); (2) Màng (M); (3) nucleocapsid (N); và (4) Nhú spike (S). Về mặt lý thuyết, theo Tariq R và cộng sự (2021), các PS có thể lắng đọng tại các protein vỏ bọc của virus SARS-CoV-2 vì thế PDT tạo ra các gốc phản ứng oxy hóa (ROS) làm phá hủy các phân tử sinh học của virus SARS-CoV-2. Trong đó, các chất béo không bão hòa ở vùng vỏ ngoài của SARS-CoV-2 và protein chủ yếu của vỏ này của virus [chẳng hạn như spike (S1 và S2) protein] là các mục tiêu quan trọng với PDT và gây ra ảnh hưởng quang học đến các vị trí liên kết PS này, dẫn đến thay đổi cấu trúc của chúng làm virus khó sao chép và khó xâm nhập vào tế bào chủ. Tiếp sau sự hoạt hóa của PS khu trú trong axit nucleic hoặc cấu trúc bên ngoài của SARS-CoV-2 bằng ánh sáng. aPDT tạo ra ROS nhằm vào nucleotide guanine để ức chế sự nhân lên của virus. PS được hoạt hóa có thể dễ dàng nhắm mục tiêu cysteine, L-histidine, tyrosine, methionine và tryptophan để thay đổi cấu trúc và chức năng protein liên kết của chúng. Các nhóm hydroxyl và gốc oxy đơn bội phản ứng khác nhau với các mục tiêu. Oxy đơn bội phản ứng với virus hiệu quả hơn các gốc khác, và đạt hiệu quả cao với các mục tiêu có nhiều guanin và tyrosine; histidine và tryptophan làm hạn chế sự lây lan của COVID-19 [3].

Các chất nhạy quang thường dùng là curcumin, methylene Blue (MB), vitamin B2 (riboflavin), chlorins và indocyanine green (ICG)... Nguồn sáng là laser hay LED có bước sóng 400nm đến hồng ngoại gần... tùy theo phổ hấp thụ của chất nhạy quang [2, 4].

Nghiên cứu thực nghiệm: Nhiều tác giả nghiên cứu dùng aPDT với các chất nhạy quang gồm xanh methylen, radachlorin hay riboflavin đưa vào các tế bào vero E6 nhiễm SARS-CoV-2 hay vào huyết tương và các đơn vị máu toàn phần của người gây nhiễm SARS-CoV-2, rồi sau đó chiếu laser với bước sóng thích hợp. Định lượng hiệu giá nhiễm SARS-CoV-2 trong các mẫu trước và sau khi xử lý aPDT được xác định bằng xét nghiệm mảng bám trên ô vero E6. Kết quả cho thấy aPDT có hoạt tính kháng virus cao đối với SARS-CoV-2 [4, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13].

Nghiên cứu lâm sàng: Hiệu lực kháng virus được đánh giá qua thay đổi mức độ của tải lượng virus và thay đổi của các triệu chứng lâm sàng.

Schikora D và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 600 bệnh nhân chia thành 2 nhóm: Nhóm điều trị với aPDT (MB và laser 660nm, 240mW) có 300 bệnh nhân và nhóm chứng (không điều trị laser và MB) dùng giả dược có 300 bệnh nhân. Phác đồ điều trị aPDT: Cho bệnh nhân súc miệng và xịt khoang mũi với dung dịch MB 1%, 1 phút sau tiến hành chiếu laser 5 phút vào khoang miệng và khoang mũi. Nghỉ 5 phút và lại lặp lại. tổng cộng có 5 lần làm với tổng liều chiếu là 360J/cm². Kết quả: Nhóm có điều trị aPDT (laser 660nm + MB) có tỷ lệ tử vong là 0,7% trong khi nhóm chứng có tỷ lệ tử vong là 3,3% [11].

Weber HM và cộng sự (2020) nghiên cứu dùng riboflavin (B2) uống (viên 100mg) cùng với chiếu LED (375nm và 447nm) ở mạch máu vùng cổ tay, trong khoang miệng và khoang mũi theo phương pháp aPDT để điều trị cho 20 bệnh nhân bị COVID-19 giai đoạn đầu chưa có viêm phổi, kết hợp với phác đồ dùng thuốc tiêu chuẩn (điều trị COVID-19) so với 20 bệnh nhân bị COVID-19 ở nhóm chứng chỉ dùng phác đồ thuốc tiêu chuẩn. Các triệu chứng và xét nghiệm PCR được theo dõi trong 5 ngày điều trị. Kết quả trình bày trong Bảng 1 [14].

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu dùng aPDT (B2 + LED) trong điều trị COVID-19

Triệu chứng	Nhóm điều trị có aPDT (B2+LED)		Nhóm chứng	
	Trước điều trị	Sau đợt ĐT (5 ngày)	Trước điều trị	Sau đợt ĐT (5 ngày)
Sốt	18/20 ca = 90%	0 %	15/20 = 75%	10/20 = 50%
Ho khan	16/20 = 80%	6/20 = 30%	18/20 = 90%	15/20 = 75%
Khó thở	19/20 = 95%	5/20 = 25%	20/20 = 100%	14/20 = 70%

PCR	100% (+)	19/20 = 95% có CT > 30 (70% có CT > 38) 1/20 = 5% có CT < 30 0% vào ICU	100% (+)	7/20 = 35% có CT > 30 13/20 = 65% có CT < 30 (2/20 = 10% vào ICU)
-----	----------	--	----------	---

Số liệu cho thấy aPDT với sự kết hợp của riboflavin uống và tia UVA và ánh sáng xanh được chứng minh là có hiệu quả trong việc giảm tải lượng virus ở bệnh nhân và cải thiện đáng kể các triệu chứng lâm sàng.

Có thể nói các nghiên cứu đã cho thấy aPDT có tác dụng kháng virus COVID-19 rõ không chỉ ở thực nghiệm mà còn được chứng minh trên lâm sàng. Tác dụng kháng virus COVID-19 trên lâm sàng thể hiện ở tải lượng virus (qua PCR) giảm nhanh so nhóm chứng đồng thời cải thiện các triệu chứng lâm sàng, giảm tỷ lệ diễn biến nặng phải vào hồi sức tích cực (ICU) và giảm tỷ lệ tử vong.

3. Liệu pháp quang điều hòa sinh học trong điều trị COVID-19 (Photobiomodulation therapy: PBMT)

Liệu pháp laser công suất thấp (Low Level Laser Therapy: LLLT) có tác dụng là kích thích sinh học (Photobiostimulation: PBS) tuy nhiên tác dụng này cả theo chiều tăng và giảm nên có tác dụng điều biến, điều hòa sinh học ở mô sống. Vì thế, LLLT được xem là liệu pháp quang điều hòa sinh học (Photobiomodulation therapy: PBMT) và năm 2015 hệ thống MeSH của Mỹ công nhận thuật ngữ này [13]. Nguồn sáng LED (Light-Emitting Diodes), là ánh sáng đơn sắc nhưng không có tính kết hợp của các photon như laser. Liệu pháp LEDT (LED therapy: LEDT) cũng có tác dụng PBMT như LLLT [15, 36, 37].

3.1. Cơ chế tác động và tác dụng của PBM

Theo Freitas và Hamblin (2016) các laser ánh sáng đỏ và vùng hồng ngoại gần (near infra-red) được hấp thu bởi sắc thể là cytochrome C oxidase (vùng IV của chuỗi hô hấp tế bào trong ty lạp thể (Mitochondria)), các photon làm tăng chuyển điện tử, tăng thế năng màng ty lạp thể và tạo ra ATP. Các laser vùng nhìn thấy được hấp thu bởi sắc thể là các bơm ion (Na⁺-K⁺- ATPase) ở màng tế bào, làm tăng chuyển ion Ca⁺⁺vào trong tế bào. Sau khi các photon được hấp thu, một loạt các kênh tín hiệu được kích hoạt theo con đường NF-kB (Nuclear factor kappa B),

ATP, AMP vòng (cAMP), các dạng phản ứng oxy hóa (Reactive Oxygen Species: ROS), NO và Ca⁺⁺ để kích hoạt các yếu tố sao chép gen, và một loạt các phân tử phản ứng (như TGF-β, Oxidative stress, Pro- và anti-inflammatory cytokines, VEGF, HGF, bFGF, HSP27, 70, 90...) dẫn đến tăng tổng hợp protein, dịch chuyển tế bào, tăng sinh tế bào, bảo vệ tế bào (Cytoprotection)... [15].

Tác dụng của PBM trên mô và hệ thống: 1) Kích hoạt chuyển hóa tế bào và tăng hiệu quả hoạt động của tế bào (tổng hợp ATP tăng 150%), 2) Kích thích quá trình sửa chữa do kết quả tăng sinh tế bào, 3) Chống viêm, 4) Tăng hoạt động vi tuần hoàn và tăng cao hơn hiệu quả chuyển hóa tổ chức, 5) Giảm đau do tăng giải phóng endorphin, 6) Kích thích miễn dịch cùng với điều hòa miễn dịch tế bào và dịch thể, 7) Tăng hoạt động antioxidant trong máu, 8) Ổn định lipid peroxidation của màng tế bào, 9) Kích thích tạo hồng cầu, 10) Giãn mạch, 11) Bình thường hóa cân bằng acid base trong máu, 12) Tăng phản xạ kết nối hoạt động chức năng của các cơ quan khác nhau và toàn bộ hệ thống [18].

Tác dụng của PBMT trên lâm sàng có 3 nhóm tác dụng chính, đó là chống viêm, giảm phù nề, giảm đau, tăng phục hồi và liền nhanh vết thương... nên các bệnh có tổn thương viêm, gây đau, có vết thương đều có thể được điều trị với PBMT. Với chống viêm, đáng chú ý trên thực nghiệm, nghiên cứu của Almeida P và cộng sự (2013) cho thấy tác dụng chống viêm của PBMT trong các bệnh cơ xương khớp là mạnh hơn diclofenac (1 thuốc chống viêm mạnh thuộc nhóm NSAID) thông qua các đánh giá định lượng về TNF-α, IL-1β, IL-6... [19].

Các laser có bước sóng khác nhau sẽ có những hiệu ứng sinh học và lâm sàng khác nhau và ngay cùng 1 loại laser, tác dụng lâm sàng còn phụ thuộc và nhiều yếu tố như thời gian chiếu, công suất, mật độ công suất và phương pháp chiếu... [15, 16, 36]. Các phương pháp chiếu của PBMT gồm chiếu bề mặt trực tiếp vào da vùng tổn thương, vết thương, chiếu huyết, vùng xuất chiếu, chiếu vào mạch máu

(xâm lấn và không xâm lấn)... Liều chiếu của PBMT (LLLT và LEDT) cũng theo quy luật liều đáp ứng 2 pha (Biphasic dose response) của Arndt-Schulz.

3.2. PBMT trong điều trị bệnh phổi

Nhiều năm nay, PBMT đã dùng trong điều trị các bệnh về phổi như hen, viêm phế quản tắc nghẽn mạn tính (COPD), viêm phổi cấp với kết quả tích cực [24].

Trong viêm phổi cấp, các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy PBMT có tác dụng giảm viêm rõ như làm giảm số lượng bạch cầu đa nhân, giảm TNF- α , giảm các interleukins (IL-1 β , IL-6, and IL-17) và tăng interferon γ ở dịch phế quản phế nang [20, 21]. Nghiên cứu của Lima và cộng sự (2010) còn thấy tác dụng chống viêm của PBMT trong điều trị viêm phổi cấp do Lipopolysaccharide trên chuột là tương đương với dexamethason [20].

Trên lâm sàng, Derbenjev VA et al (2000) điều trị 49 ca bằng LLLT (890nm) hỗ trợ với thuốc, thấy thời gian phục hồi nhanh, ít biến chứng so với nhóm chỉ dùng thuốc đơn thuần [24]. Theo Sherafat SJ và cộng sự (2020): Kucherov (1990) điều trị 19 ca viêm phổi cấp bằng LLLT + thuốc và Amirov (2002) cũng điều trị cho 142 ca viêm phổi cấp bằng LLLT + thuốc tất cả đều đạt kết quả tốt [26]. Đặc biệt, Gunn C (2005) đã điều trị thành công 1 ca hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) do viêm phổi virus bằng LLLT (850nm) [25].

3.3. Sử dụng PBMT trong điều trị bệnh COVID-19 trên thế giới

Bệnh COVID-19 với đặc điểm bệnh lý là viêm phổi và tăng viêm quá mức do bão cytokine, suy yếu miễn dịch, dẫn đến suy hô hấp, ARDS và tổn thương các nội tạng khác, đông máu trong lòng mạch [1, 24, 27, 28...].

Nhiều tác giả công bố nghiên cứu tổng hợp y văn thấy: Tác dụng của PBMT trong điều trị bệnh COVID-19 có khả năng chống viêm hiệu quả, giảm các cytokine gây viêm, gây bão. Tác dụng trực tiếp vào viêm phổi cấp và làm tăng oxy tổ chức, làm lành mô bệnh. Bệnh cảnh lâm sàng có sự cải thiện nhanh về tình trạng khó thở, giảm nhu cầu lưu lượng oxy, giảm nhu cầu thở máy và cải thiện các chỉ số viêm phổi, giảm thâm nhiễm trên X-quang... [24, 26, 29, 30, 31, 32, 34, 35...].

Vetrici và cộng sự (2021), nghiên cứu trên 10 bệnh nhân COVID-19 nằm viện nhưng không phải thở máy LLLT (Máy MLS scanner-equipped laser (ASA Laser, Nogarazza, Vincenza, Italy) có 2 bước sóng 808nm và 905nm) chiếu quét vào da lưng vùng phổi, thời gian chiếu 1 bên phổi = 14 phút với mật độ năng lượng = 7,18J/cm², tổng năng lượng = 3590J. Chiếu 1 lần/1 ngày \times 4 ngày. Kết quả so với nhóm chứng, nhóm có điều trị LLLT thấy có sự tiến bộ các chỉ số về phổi (như SMART-COP, BCRSS, RALE, và CAP), khác có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) so với nhóm không điều trị LLLT. X-quang phổi cũng cho hình ảnh tiến bộ rõ. Các chỉ số về số lượng bạch cầu, bạch cầu đa nhân, lympho, CRP đều giảm rõ rệt sau điều trị... Bệnh nhân phục hồi nhanh, không ai phải vào hồi sức tích cực (ICU) và thở máy, sau điều trị 5 tháng không còn hậu quả nào. Ngược lại, ở nhóm không điều trị LLLT: Tỷ lệ tử vong là 40%, còn hậu quả kéo dài sau 5 tháng. Như vậy: LLLT điều trị hiệu quả, an toàn và cải thiện tình trạng lâm sàng của viêm phổi COVID-19 [25].

Sigman và cộng sự (2020) ghi nhận 1 bệnh nhân 57 tuổi, người châu Phi, bị COVID-19, có tiền sử bệnh nền (Huyết áp cao, hen với thở ngắn, tình trạng mất nước, suy thận cấp) vào cấp cứu ICU vì suy thở với SpO₂ = 80%. Bệnh nhân phải thở oxy với 6L/phút sau đó SpO₂ lên = 92 - 95% và được cấp cứu với phác đồ thông thường. Sau đó, bệnh nhân được điều trị LLLT (máy MLS scanner-equipped laser 2 bước sóng) với phác đồ như trên, sau 5 phút điều trị của lần đầu, SpO₂ lên 100% và được duy trì ở mức 98% trong ngày. Sau 3 lần điều trị, các cơn ho kịch phát đã hết và sau 4 lần điều trị bệnh nhân chỉ thở oxy với 1L/phút, tỉnh táo và không cần nằm tại ICU [32].

Matos và cộng sự (2021) dẫn 1 nghiên cứu trên 30 bệnh nhân COVID-19 mức phải thở máy xâm lấn, được điều trị bằng LLLT và từ trường, thấy tuy thời gian nằm tại ICU bằng với nhóm không điều trị LLLT nhưng chức năng cơ hoành và thông khí được cải thiện, giảm dấu hiệu viêm [26].

Mikhaylov (2021) nghiên cứu 51 bệnh nhân COVID-19 ở Moscow (Russia). Bệnh nhân được chia làm 4 nhóm với 4 phác đồ điều trị khác nhau: Nhóm 1: ILBI + PLT + thuốc điều hòa miễn dịch như amixin (8 BN); nhóm 2: PLT + thuốc điều hòa miễn dịch (11 BN); nhóm 3: Chỉ kích thích miễn dịch (24 BN); nhóm

4: Thuốc điều hòa miễn dịch + vitamin C (8 BN). ILBI là chiếu laser trong lòng tĩnh mạch với laser He-Ne hoặc laser bán dẫn 640nm, chiếu 10 buổi. PLT (Percutaneous laser therapy) là chiếu qua da, tại vùng phổi, chiếu 5 buổi. Trong 51 bệnh nhân có hơn 50% có tuổi 50 - 80, tất cả bệnh nhân đều có biểu hiện bệnh phổi cấp với đa số ở mức độ nhẹ (sốt 38-39°C, ho khan, khó thở). Kết quả cho thấy điều trị phối hợp ILBI + PLT + thuốc điều hòa miễn dịch (nhóm 1) có hiệu quả cao nhất trong điều trị. Theo tác giả: Có kết quả này là do ILBI tác động trực tiếp với các tế bào máu, tăng vi tuần hoàn, tăng lưu huyết máu do giảm cục máu đông [33].

Có thể nói PBMT có tác dụng tích cực trong điều trị bệnh COVID-19, giảm nhanh mức độ nặng của các triệu chứng như giảm mức độ khó thở, giảm mức độ dùng thở máy, giảm viêm, giảm bão cytokins..., qua đó giảm tiến triển nặng của bệnh và làm phục hồi tốt. Đây là phương pháp không phức tạp lại rất an toàn, đặc biệt khi dùng với kỹ thuật không xâm lấn. Phương pháp này điều trị hỗ trợ cho phác đồ điều trị dùng thuốc, phù hợp với điều kiện của Việt Nam và rất hữu ích trong tình hình dịch bệnh hiện nay khi mà vẫn còn nhiều bệnh nhân tiến triển nặng cho dù đã tiêm đủ 2 mũi vaccine.

4. Kết luận

Quang điều hòa sinh học và quang động học kháng virus là những hướng điều trị mới trong điều trị bệnh nhân COVID-19. Các liệu pháp điều trị này được kết hợp với phương pháp điều trị dùng thuốc đang áp dụng đã và đang được nghiên cứu cả trong thực nghiệm và lâm sàng ở trên thế giới. Những kết quả bước đầu trên lâm sàng của điều trị kết hợp là rất khả quan và cho thấy tiềm năng cao cũng như hứa hẹn mang lại lợi ích to lớn của liệu pháp quang điều hòa sinh học và quang động học kháng virus trong điều trị bệnh nhân COVID-19.

Tài liệu tham khảo

1. Parasher A (2021) *COVID-19 current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment*. Postgrad Med J 97: 312-320.
2. Polat E et al (2021) *Natural photosensitizers in antimicrobial photodynamic therapy*. Biomedicines 9: 584. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060584>
3. Tariq R et al (2021) *Photodynamic therapy: A rational approach toward COVID-19 management*. J Explor Res Pharmacol 6(2): 44-52.
4. Willis JA et al (2021) *Photodynamic viral inactivation: Recent advances and potential applications*. Appl. Phys. Rev. 8: 021315 (doi: 10.1063/5.0044713).
5. Conrado PCV et al (2021) *A systematic review of photodynamic therapy as an antiviral treatment: Potential guidance for dealing with SARS-CoV-2*. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 34: 102221.
6. Dias LD et al (2020) *An update on clinical photodynamic therapy for fighting respiratory tract infections: a promising tool against COVID-19 and its co-infections*. Laser Phys. Lett. 17: 083001 (9pp).
7. Moshfegh F et al (2021) *Antiviral optical techniques as a possible novel approach to COVID-19 treatment*. Journal of Innovative Optical Health Sciences- February 2021, DOI: 10.1142/S1793545821300020
8. Svyatchenko VA et al (2021) *Antiviral photodynamic therapy: Inactivation and inhibition of SARS-CoV-2 in vitro using methylene blue and Radachlorin*. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 33: 102112.
9. Jin C et al (2021) *Methylene blue photochemical treatment as a reliable SARS-CoV-2 plasma virus inactivation method for blood safety and convalescent plasma therapy for COVID-19*. BMC Infectious Diseases 21: 357.
10. Hamidi-Alamdari D et al (2021) *Methylene blue for treatment of hospitalized COVID-19 Patients: A randomized, controlled, open-label clinical trial, phase 2*. Rev Invest Clin 73(3): 190-198.
11. Schikora D et al (2020) *Reduction of the viral load by non-invasive photodynamic therapy in early stages of COVID-19 infection*. Am J of Viro and Dis 2(1): 01-05.
12. Keil S D et al (2020) *Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in plasma and platelet products using a riboflavin and ultraviolet light-based photochemical treatment*. Vox Sanguinis (2020), DOI: 10.1111/vox.12937.

13. Ragan I et al (2020) *Pathogen reduction of SARS-CoV-2 virus in plasma and whole blood using riboflavin and UV light*. PLOS ONE, May 29, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233947>.
14. Lei J et al (2021) *The promise of endogenous and exogenous riboflavin in anti-infection*. Virulence 12(1): 2314-2326.
15. Litscher G et al (2021) *Comments on new integrative photomedicine equipment for photobiomodulation and COVID-19*. Photonics 8: 303. <https://doi.org/10.3390/photonics8080303>.
16. Weber H M et al (2020) *Successful reduction of SARS-CoV-2 viral load by photodynamic therapy (PDT) verified by QPCR - a novel approach in treating patients in early infection stages*. Med Clin Res 5(11): 311-325.
17. Freitas de Freitas L and Hamblin MR (2016) *Proposed mechanisms of photobiomodulation or low-level light therapy*. IEEE J Sel Top Quantum Electron 22(3): doi:10.1109/JSTQE.2016.2561201.
18. Moskvina SV (2017) *Low-level laser therapy in Russia: History, science and practice*. J Lasers Med Sci 8(2): 56-65.
19. Almeida P et al (2013) *What is the best treatment to decrease pro-inflammatory cytokine release in acute skeletal muscle injury induced by trauma in rats: Low-level laser therapy, diclofenac, or cryotherapy?* Lasers Med Sci, DOI 10.1007/s10103-013-1377-3.
20. Lima FM et al (2010) *Low intensity laser therapy (LILT) in vivo acts on the neutrophils recruitment and chemokines/cytokines levels in a model of acute pulmonary inflammation induced by aerosol of lipopolysaccharide from Escherichia coli in rat*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 101(3): 271-278.
21. Marlon da-Palma-Cruz et al (2018) *Photobiomodulation modulates the resolution of inflammation during acute lung injury induced by sepsis*. Lasers in Medical Science. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2688-1>.
22. Derbenjev VA et al (2000) *The use of the low level laser therapy (LLL) in the treatment of some pulmonary diseases (10 years experience)*. Proceedings of SPIE 4166.
23. Gunn C (2005) *Acute respiratory distress syndrome successfully treated with low level laser therapy*. Journal of Complementary and Integrative Medicine 2(1): 5.
24. Sherafat SJ et al (2020) *The Effectiveness of Photobiomodulation Therapy (PBMT) in COVID-19 Infection*. J Lasers Med Sci 11(1): 23-29.
25. Vetrici et al (2021) *Evaluation of adjunctive photobiomodulation (PBMT) for COVID-19 pneumonia via clinical status and pulmonary severity indices in a preliminary trial*. Journal of Inflammation Research 14: 965-979.
26. Matos TL et al (2021) *Photobiomodulation Therapy as a possible new approach in COVID-19: A systematic review*. Life 11: 580.
27. Nejatifard M et al (2021) *Probable positive effects of the photobiomodulation as an adjunctive treatment in COVID-19: A systematic review*. Cytokine 137: 155312.
28. Hanna R et al (2020) *Phototherapy as a rational antioxidant treatment modality in COVID-19 management; new concept and strategic approach: critical review*. Antioxidants 9: 875. doi:10.3390/antiox9090875.
29. Sabino CP et al (2020) *Light-based technologies for management of COVID-19 pandemic crisis*. J Photochem Photobiol B 212: 111999.
30. Moskvina S et al (2021) *Low-level laser therapy in prevention of the development of endothelial dysfunction and clinical experience of treatment and rehabilitation of COVID-19 patients*. Rehabilitation Research and Practice DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6626932>.
31. Mokmeli S et al (2020) *Low level laser therapy as a modality to attenuate cytokine storm at multiple levels, enhance recovery, and reduce the use of ventilators in COVID-19*. Can J Respir Ther 56: 25-31.
32. Sigman SA et al (2020) *A 57-year-old african american man with severe COVID-19 pneumonia who responded to supportive photobiomodulation therapy (PBMT): First use of PBMT in COVID-19*. Am J Case Rep 21: 926779.
33. Mikhaylov VA (2021) *Laser therapy in the complex prevention and treatment of COVID-19 (Preliminary Results)*. Journal of Corona Virus 1(1): 1-4
34. Liebert A et al (2020) *A potential role for photobiomodulation therapy in disease treatment*

- and prevention in the era of COVID-19. Aging and Disease* 11(6).
35. Souza GHM et al (2020) *Acute effects of photobiomodulation therapy applied to respiratory muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. Lasers in Medical Science*, <https://doi.org/10.1007/s10103-019-02885-3>
36. Trần Ngọc Liêm, Lê Huy Tuấn, Nguyễn Thế Hùng, Phạm Hữu nghị, Đỗ Thiện Dân và cộng sự (2007) *Tổng quan ứng dụng laser y tế ở Việt nam. Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, Số đặc biệt tháng 6-2007, tr. 5-11.*
37. Phạm Hữu Nghị và cộng sự (2016) *Khảo sát tác dụng của ánh sáng LED ở bước sóng 630nm lên quá trình liền vết thương hở của da lung thỏ. Tạp chí Y dược lâm sàng 108, 11(2), tr. 121-126.*