

TỔN THƯƠNG XƠ PHỔI HẬU COVID-19

Huỳnh Thị Thùy Trang¹, Dương Minh Trí¹

TÓM TẮT

Đại dịch COVID-19 đã xuất hiện hơn 2 năm, ca bệnh ghi nhận đầu tiên là ở Vũ Hán, Trung Quốc, cuối năm 2019. Tính đến tháng 10/2021 trên thế giới đã có 244,958,341 ca bệnh với 4,973,301 ca tử vong. Ở Việt Nam 900,532 ca bệnh và 21,856 ca tử vong. Các bệnh nhân tuy đã khỏi bệnh nhưng một số vẫn còn triệu chứng hô hấp dai dẳng, kéo dài.

Hội chứng hậu COVID-19 là tình trạng bệnh nhân còn triệu chứng sau 12 tuần bị nhiễm COVID-19 cấp. Tỷ lệ bệnh nhân bị khó thở 28%, ho 15.4% và xơ phổi khoảng 5%. Các cơ chế gây ra tổn thương phổi hậu COVID-19 bao gồm: tổn thương phổi do ARDS, tổn thương phổi do thở máy và tổn thương phổi do SARS COV2. Tổn thương phổi hậu COVID-19 không chỉ ảnh hưởng lên hình ảnh học mà cả chức năng hô hấp của bệnh nhân. Sau 6 tháng, 35% số bệnh nhân viêm phổi Covid nặng có xơ phổi (dẫn phế quản co kéo và/hoặc hình ảnh tổ ong) [9], chức năng hô hấp của bệnh nhân giảm FEV1 <80% chiếm 14%, TLC <80% chiếm 39%, DLCO <80% chiếm 57%. Sau 12 tháng, chức năng hô hấp của bệnh nhân giảm FEV1 <80% chiếm 6%, TLC <80% chiếm 29%, DLCO <80% chiếm 54%, tổn thương trên CT ngực chủ yếu là tổn thương kính mờ. Bệnh nhân tổn thương phổi hậu COVID-19

cần được theo dõi bởi bác sĩ chuyên khoa hô hấp và đôi khi cần phối hợp nhiều chuyên khoa.

Từ khóa: hậu COVID-19, xơ phổi hậu COVID-19

SUMMARY

LUNG FIBROSIS IN POST COVID-19

The COVID-19 pandemic has appeared for more than 2 years, the first recorded case was in Wuhan, China, at the end of 2019. To October 2021, there were 244,958,341 cases in the world with 4,973,301 deaths. In Vietnam 900,532 cases and 21,856 deaths. Although the patients have recovered, some still have persistent and prolonged respiratory symptoms.

Post COVID-19 syndrome is a condition in which a patient remains symptomatic after 12 weeks of acute COVID-19 infection. The proportion of patients with dyspnea is 28%, cough is 15.4% and pulmonary fibrosis is about 5%. Mechanisms of post-COVID-19 lung injury include: ARDS lung injury, ventilator-associated lung injury, and SARS COV2 lung injury. Post-COVID-19 lung damage affects not only the imaging but also the patient's respiratory function. After 6 months, 35% of patients with severe Covid pneumonia had pulmonary fibrosis (bronchiectasis and/or honeycomb image), the patient's respiratory function decreased FEV1 <80%, accounted for 14%, TLC <80% accounted for 39%, DLCO <80% accounted for 57%. After 12 months, the patient's respiratory function decreased, FEV1 <80% accounted for 6%, TLC <80% accounted for 29%, DLCO <80% accounted for 54%, the lesions on chest CT were mainly ground glass opacity. Patients with post-COVID-19 lung injury need to be monitored by a

¹Khoa Nội Hô hấp – Cơ xương khớp, Bệnh viện Nhân dân Gia Định

Chịu trách nhiệm chính: Dương Minh Trí

Email: bsmtri2000@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.9.2022

Ngày phản biện khoa học: 15.10.2022

Ngày duyệt bài: 10.11.2022

respiratory specialist and sometimes need a combination of specialties.

Keywords: Post COVID-19, long COVID-19 fibrosis

I. ĐỊNH NGHĨA HỘI CHỨNG HẬU COVID-19 [1]

Theo hướng dẫn NICE (National Institute for Health and Care Excellence) về Quản lý triệu chứng COVID-19 kéo dài thì hội chứng hậu COVID-19 là tình trạng bệnh nhân còn triệu chứng sau 12 tuần bị nhiễm COVID-19 cấp và không thể lý giải bằng các chẩn đoán khác.

Còn giai đoạn 4 đến 12 tuần sau bắt đầu COVID-19 cấp gọi là triệu chứng COVID-19 còn tiến triển.

II. DỊCH TỄ HỌC [1]

Các biểu hiện về hô hấp của bệnh nhân hậu COVID-19 thay đổi từ khó thở (bao gồm cần thở oxy hay không thở oxy) đến khó thở nặng cần phải thông khí và tổn thương xơ phổi. Một nghiên cứu ở Michigan, Hoa Kỳ cho thấy khó thở 28%, ho 15.4%. Trong các nghiên cứu ở Châu Âu cho thấy tỷ lệ khó thở là 44.3%. Tỷ lệ xơ phổi thay đổi theo từng nghiên cứu, chiếm khoảng 5%.

III. SINH BỆNH HỌC

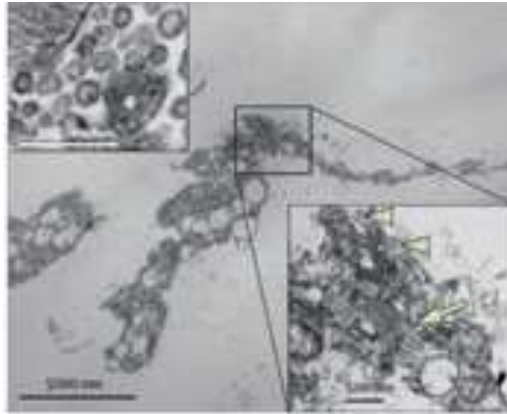
Bệnh phổi hậu COVID-19 có thể do sự phối hợp của các cơ chế sau:

Tổn thương phổi do ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). Những người mắc ARDS sẽ có các tổn thương xơ phổi vĩnh viễn. Tình trạng xơ hóa các phân trước của phổi có thể là do BN đa số nằm ngửa. Các phân trên của phổi sẽ bị thương vì đó là vùng phổi sẽ bị tăng thông khí và do

các phần dưới phổi bị xẹp. Có sự tương quan với tình trạng sức khỏe và chất lượng cuộc sống liên quan đến hô hấp xấu hơn, đồng thời nó là yếu tố tiên lượng tử vong

Tổn thương phổi do thở máy. Tổn thương này là do các cơ chế khác nhau gây ra. Thứ nhất tổn thương xẹp phổi, xẹp phổi do rối loạn surfactant, đè ép bởi vùng phổi phù viêm. Lực xé mạnh nhất xảy ra tại vùng tiếp giáp phổi xẹp và thông khí. Ban đầu xẹp phế nang và hình thành phản ứng viêm. Vùng phổi mất huy động phế nang sẽ gây tổn thương tế bào biểu mô và mất toàn vẹn lớp tế bào biểu mô. Sự tương thích về cấu trúc giữa nhu mô phổi và thành ngực có tác dụng kéo giãn phế nang vùng trước ngực. Tác động đè xẹp do trọng lực làm giảm thể tích phế nang vùng phụ thuộc (tim có xu hướng đè vào thùy dưới phổi trái). Hiện tượng kém giãn nở vùng phụ thuộc làm giảm thể tích phế nang vùng phụ thuộc. Khi nằm ngửa, các tác động này có xu hướng hỗ trợ nhau, kết quả là vùng phổi trước ngực bị căng giãn và vùng phổi phía lưng giảm thể tích (xẹp). Thứ hai là tổn thương thể tích (căng phổi động), thể tích cài đặt vượt quá thể tích chức năng phổi. Thứ ba là do tổn thương sinh học, tổn thương cơ học khởi phát đáp ứng sinh học, kích hoạt dòng thác cytokine tiền viêm dẫn đến tổn thương các vùng phổi lành và các cơ quan khác

Tổn thương trực tiếp do SARS-COV2: người ta thực hiện mổ tử thi ở nhiều bệnh nhân chết do COVID-19, và các kết quả cho chúng ta biết rằng có virus ở trong các phế bào 2 trong lòng phế nang. Vì vậy các virus ở trong các phế bào 2 của phổi có khả năng gây ra tổn thương và các tổn thương này gây ra bệnh phổi [2]



Hình 1: Đầu mũi tên là các hạt virus trong màng sinh chất ở các phế bào 2 trong lòng phế nang

IV. DIỄN TIẾN TỔN THƯƠNG XƠ PHỔI THEO THỜI GIAN

Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng những bệnh nhân bị viêm phổi do coronavirus đã hồi phục có thể bị tổn thương phổi. Suy giảm chức năng phổi là phổ biến và có thể kéo dài hàng tháng hoặc thậm chí hàng năm. Trong các nghiên cứu theo dõi kéo dài 0.5–2 năm ở bệnh nhân SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) phục hồi chức năng, DLCO (diffusing capacity for carbon monoxide) suy giảm là bất thường phổ biến nhất, dao động từ 15.5% đến 43.6%, tiếp theo là TLC khiếm khuyết, dao động từ 5.2% đến 10.9%.

Nghiên cứu của tác giả Mo X và cộng sự [3] đo chức năng hô hấp của bệnh nhân COVID-19 vào thời điểm 1 ngày trước khi xuất viện cho thấy sự suy giảm DLCO nhiều hơn so với DLCO / VA (alveolar volume) gợi ý rằng màng khuếch tán có thể là nguyên nhân gây ra rối loạn chức năng phổi nhiều hơn so với giảm thể tích phổi. Và nghiên cứu cũng cho thấy COVID-19 có nhiều khả năng liên quan đến tổn thương biểu mô phổi lan tỏa và tắc nghẽn đường thở nhỏ.

Khoảng thời gian 2 tuần sau COVID-19 thì có thể gặp các tổn thương lưới ở phổi, chiếm 35% số bệnh nhân mắc COVID-19 [4]

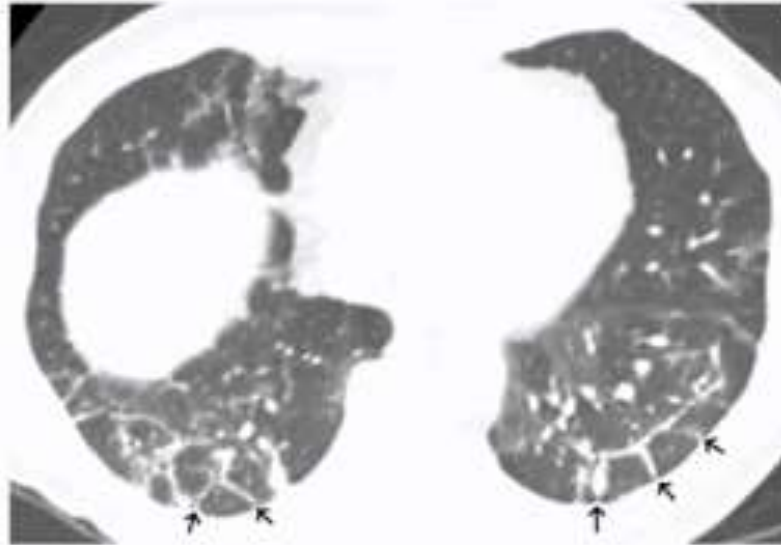
Sau 4 tuần thì 50% có tổn thương dày vách và kính mờ, và 75% số bệnh nhân nhập viện có bất thường chức năng phổi [5]

Sau 3 tháng thì 42% số bệnh nhân có bất thường trên CT lúc đầu sẽ có tổn thương tồn dư và 25% trong số đó không phải nhập viện. Thường gặp nhất là kính mờ và tổn thương dạng dải ở nhu mô sát màng phổi. Trong những bệnh nhân cần thở máy, xơ phổi gặp ở 67%, các tổn thương xơ nằm ở vị trí kính mờ trước đó. [6]

Sau 4 tháng, 75.5% số bệnh nhân có đặt nội khí quản và 58.2% số bệnh nhân không đặt nội khí quản vẫn có tổn thương và 19% tổn thương xơ ưu thế dưới màng phổi [6]

Sau 6 tháng, 35% số bệnh nhân viêm phổi Covid nặng có xơ phổi (dãn phế quản co kéo và/hoặc hình ảnh tổ ong) [9], chức năng hô hấp của bệnh nhân giảm FEV1 <80% chiếm 14%, TLC <80% chiếm 39%, DLCO <80% chiếm 57% [8]

Sau 12 tháng, chức năng hô hấp của bệnh nhân giảm FEV1 <80% chiếm 6%, TLC <80% chiếm 29%, DLCO <80% chiếm 54%, tổn thương trên CT ngực chủ yếu là tổn thương kính mờ [8]



Hình 2: Tổn thương mô kẽ phổi (ILD) hậu COVID-19

V. QUẢN LÝ BỆNH PHỔI HẬU COVID-19 [1]

5.1. Thời gian tái khám sau COVID-19

- Bệnh nhân trẻ không bệnh nền, COVID-19 nhẹ: không cần tái khám định kỳ trừ khi bệnh nhân còn triệu chứng kéo dài hoặc xuất hiện triệu chứng mới

- Bệnh nhân lớn tuổi, có bệnh nền, COVID-19 nhẹ: tái khám sau khởi phát triệu chứng 3 tuần

- Bệnh nhân COVID-19 nặng (phải nhập viện): tái khám sau xuất viện 1 tuần (không trễ hơn 2-3 tuần)

- Tất cả bệnh nhân vẫn còn triệu chứng hô hấp sau 12 tuần: cần khám chuyên khoa hô hấp

5.2. Các xét nghiệm cần đánh giá

- Hầu hết bệnh nhân hồi phục sau COVID-19 nhẹ: không cần làm xét nghiệm

- Bệnh nhân nặng hơn (sau xuất viện, có xét nghiệm bất thường lúc bệnh, triệu chứng kéo dài) thì làm các xét nghiệm sau:

Công thức máu

BUN, Crea, ion đồ

Chức năng gan, Albumin

- Một số xét nghiệm chuyên biệt tùy tình trạng bệnh nhân

Bệnh nhân có biến chứng suy tim, viêm cơ tim hoặc nghi ngờ triệu chứng liên quan bệnh lý tim mạch (khó thở, đau ngực, phù): BNP, Troponin

Bệnh nhân khó thở dai dẳng hoặc mới xuất hiện nghi ngờ thuyên tắc phổi: D-Dimer

Bệnh nhân mệt mỏi hoặc suy nhược không giải thích được: chức năng tuyến giáp

Bệnh nhân đau khớp, đau cơ hoặc các rối loạn về khớp: ANA, Creatinine kinase

Hình ảnh lồng ngực được thực hiện trong các trường hợp sau:

- Bệnh nhân có tổn thương phổi hoặc bất thường hình ảnh học khác trong giai đoạn bệnh cấp tính

- Bệnh nhân mới xuất hiện triệu chứng hô hấp hoặc các triệu chứng nặng lên hoặc khám lâm sàng thấy bất thường

Đa số chỉ cần chụp X quang lồng ngực là đủ, các trường hợp nghi ngờ bệnh lý khác trên X quang ngực thì chụp CT như u phổi, ILD (Interstitial lung disease) sau COVID-19

nặng. Thời gian chụp X quang lồng ngực là sau 12 tuần. Chụp CT lồng ngực nếu còn tổn thương trên X Quang sau 12 tuần. Các bất thường trên CT lồng ngực có thể kéo dài 6 tháng

- Những bệnh nhân có giảm oxy máu nhưng X quang lồng ngực bình thường cần chụp CT động mạch phổi để đánh giá thuyên tắc phổi

Chức năng hô hấp đo trong các trường hợp:

- Những bệnh nhân có triệu chứng hô hấp dai dẳng hoặc tiến triển hoặc mới xuất hiện

- Những bệnh nhân hồi phục sau COVID-19 có tổn thương phổi nặng hoặc ARDS

Các chỉ số cần đo: hô hấp ký, thể tích phổi, khả năng khuếch tán, MIP (maximal inspiratory pressure), MEP (maximal expiratory mouth pressure)

Thực hiện 6 – 12 tuần sau xuất viện

Nếu có bất thường lặp lại sau 6 tháng/mỗi năm/5 năm

Phục hồi chức năng:

Bệnh nhân cần tập phục hồi chức năng bao gồm cả tập vật lý trị liệu, tập vận động và tập phục hồi chức năng tim phổi. Bệnh nhân cần được tập phục hồi chức năng càng sớm càng tốt, thường là 30 ngày đầu sau hồi phục. Các chương trình phục hồi chức năng thường kéo dài từ sáu đến tám tuần và sau đó được đánh giá lại lâm sàng để xác định có cần điều trị tiếp tục hay không.

5.4. Thuốc điều trị

Có 1 số bệnh nhân có kính mờ hồi phục rất chậm. Một số bằng chứng cho thấy đó là dấu hiệu của viêm phổi tổ chức hóa (OP: Organising pneumonia) hoặc viêm phổi tổ chức xơ hóa cấp tính (AFOP: Acute fibrinous and organizing pneumonia). Steroids có thể là phương pháp điều trị nhanh. Tác giả Katherine [10] đã điều trị prednisolone 0,5mg/kg trong 3 tuần cho thấy 30 bệnh nhân cải thiện khó thở, khả năng gắng sức, chức năng hô hấp, hình ảnh học

Ngoài ra các Thuốc chống xơ đang được nghiên cứu như

Nintedanib (tyrosine kinase inhibitor) đang được nghiên cứu ở BN Covid có tổn thương thâm nhiễm dai dẳng (ClinicalTrials.gov#NCT04619680)

Genistein (đồng vận estrogen receptor beta) được Viện sức khỏe Quốc gia nghiên cứu để giảm thiểu xơ phổi hậu Covid

Cho đến nay chưa có bằng chứng trong điều trị chống xơ phổi ở giai đoạn cấp

• Điều trị hỗ trợ khác trong xơ phổi hậu COVID-19:

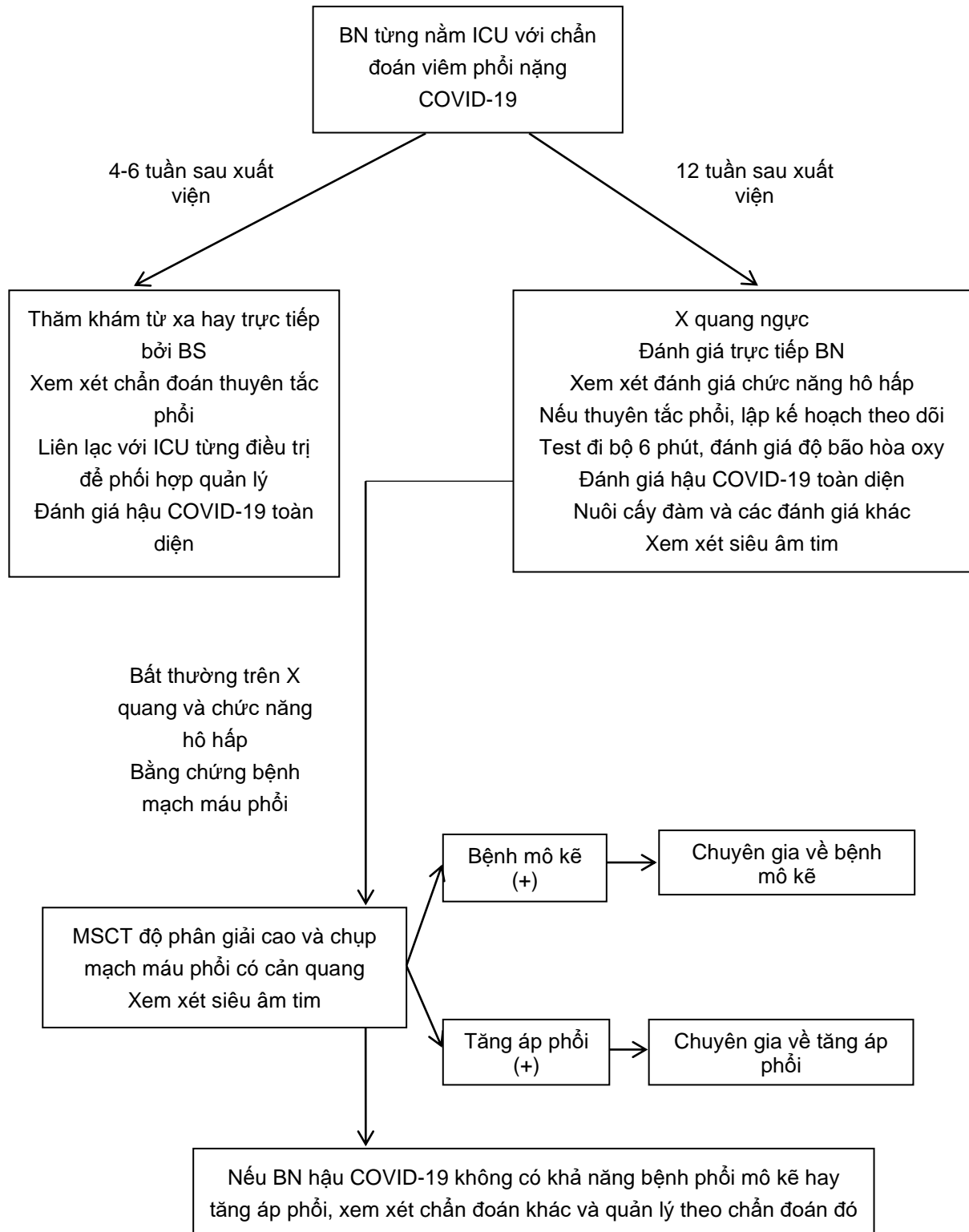
Thuốc chống đông: duy trì cho đến khi bệnh nhân ổn định

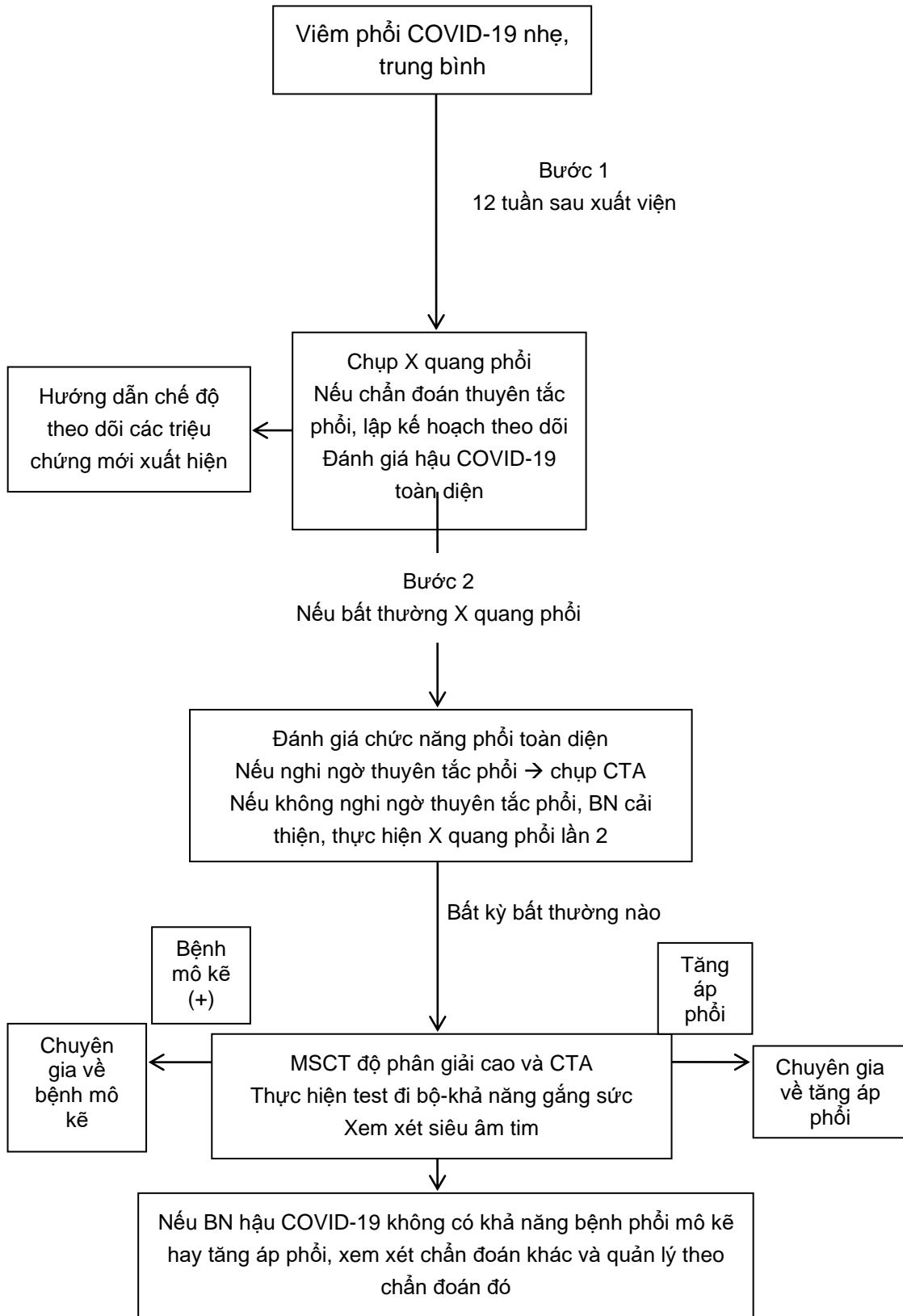
Liệu pháp oxy tại nhà: chỉ định cho những bệnh nhân giảm oxy máu khi nghỉ ngơi hoặc khi gắng sức

Phục hồi chức năng: cần thực hiện sớm, theo dõi SpO2 trong quá trình tập phục hồi chức năng

Vắc xin ngừa cúm và phế cầu

Gi ghép phổi: cho những trường hợp đặc biệt





VI. KẾT LUẬN

Tổn thương phổi hậu COVID-19 là một vấn đề đáng quan tâm vì nó ảnh hưởng đến hô hấp, khả năng gắng sức, chất lượng cuộc sống của người bệnh. Xơ phổi hậu COVID-19 thường gặp ở những bệnh nhân bị COVID-19 nặng giai đoạn cấp tính và ít gặp hơn ở COVID-19 nhẹ, không triệu chứng. Chẩn đoán xơ phổi hậu COVID-19 dựa vào lâm sàng, thăm dò chức năng hô hấp, hình ảnh X-quang và CT ngực. Các biện pháp điều trị hiện nay chưa được thống nhất, chủ yếu là tập phục hồi chức năng hô hấp cho người bệnh. Thuốc chống xơ phổi có thể được cân nhắc trong điều trị xơ phổi hậu COVID-19 là pirfenidone và nintedanid nếu bệnh tiến triển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ani Nalbandian et al**, Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*, 2021 (27); 601-615
2. **Laca Carsana et al**, Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 2020 (10); 1135-1140
3. **Mo X, Jian W, Su Z, et al**. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020;55. doi:10.1183/13993003.01217-2020. [Epub ahead of print: 18 Jun 2020].
4. **Nagpal P, Narayanasamy S, Vidholia A, Guo J, Shin KM, Lee CH, et al**. Imaging of COVID-19 pneumonia: Patterns, pathogenesis, and advances. *Br J Radiol* 2020; 93:
5. **Huang et al**. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respiratory Research* (2020) 21:163
6. **Morin et al**. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(15):1525-1534
7. **Katherine Jane Myall et al**, Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment, *ATS* 2020;799-806
8. **Huang et al**. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2021; 398: 747-58