

“Cơn bão cytokine” - Sát thủ ở bệnh nhân Covid-19

Nguyễn Trọng Phước, Trần Thị Thúy Hạnh, Ưông Ngọc Nguyên, Nguyễn Thị Trang

Trường Đại học Y Hà Nội

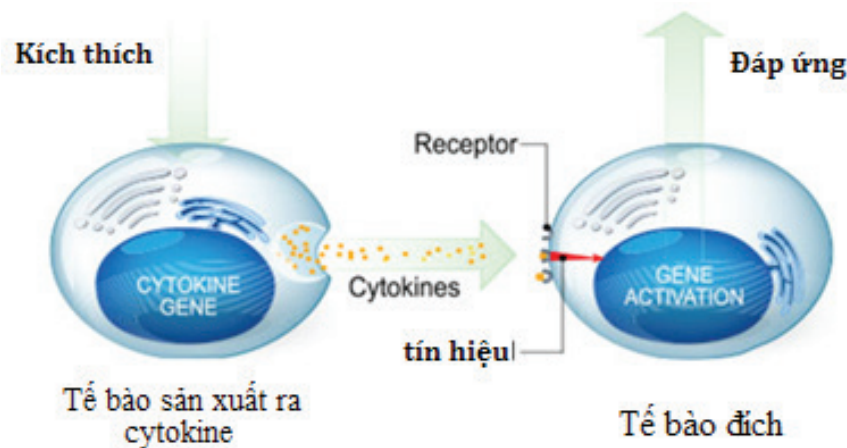
Cơn bão cytokine (cytokine storm) là nguyên nhân chính gây ra tình trạng nặng và diễn biến bệnh trở nên xấu đi ở những bệnh nhân Covid-19. Đây là một hội chứng bao gồm các rối loạn về điều hòa miễn dịch, được đặc trưng bởi hiện tượng đáp ứng viêm toàn thân một cách quá mức, gây ra các rối loạn chức năng đa cơ quan, có thể dẫn tới suy đa tạng, thậm chí tử vong nếu không được điều trị đầy đủ, kịp thời. Kiểm soát cơn bão cytokine hiện là phương pháp điều trị chính nhằm ngăn ngừa và giảm thiểu tỷ lệ bệnh nặng và tử vong ở những bệnh nhân Covid-19.

Cytokine và cơn bão cytokine

“Cytokine” là một từ có nguồn gốc Hy Lạp: “Cyto” là tế bào và “kine” là di chuyển, dùng để chỉ một nhóm các phân tử protein, peptide hoặc glycoprotein được tiết ra từ các tế bào đã hoạt hóa, tác động lên nhiều tế bào khác nhau thông qua các thụ thể trên tế bào đích. Tác động sinh học của cytokine thường là tại chỗ nhưng cũng có thể có hoạt tính trên các tế bào xa.

Thông thường, các tế bào miễn dịch tiết ra cytokine trong quá trình viêm, đáp ứng tiêu diệt tác nhân ngoại lai và điều hòa miễn dịch. Nói cách khác, cytokine là một yếu tố tham gia trong quá trình hệ miễn dịch chống lại virus SARS-CoV-2 cũng như các virus khác. Cytokine gồm nhiều phân nhóm với các hoạt tính sinh học và vai trò khác nhau (bảng 1).

Thuật ngữ “cơn bão cytokine” được sử dụng lần đầu tiên năm 1993 khi mô tả triệu chứng diễn ra trong hiện tượng mảnh ghép chống chủ (GVHD). Sau này, người ta thấy hội chứng này còn có thể phát triển ở những bệnh nhân nhiễm virus nặng như H5N1, SARS-CoV, SARS-CoV-2...



Không có định nghĩa duy nhất nào về cơn bão cytokine hay hội chứng giải phóng cytokine được chấp nhận rộng rãi. Theo một nghiên cứu trên Tạp chí NEJM [1], cơn bão cytokine là một hội chứng bao gồm các rối loạn về điều hòa miễn dịch, được đặc trưng bởi các triệu chứng hệ

thống, đáp ứng viêm toàn thân và rối loạn chức năng đa cơ quan, có thể dẫn tới suy đa tạng, thậm chí tử vong.

Như chúng ta đã biết, khoảng 80% bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 (chủng α) không có triệu chứng hoặc triệu chứng nhẹ, vậy

Bảng 1. Phân nhóm cytokine và các hoạt tính sinh học.

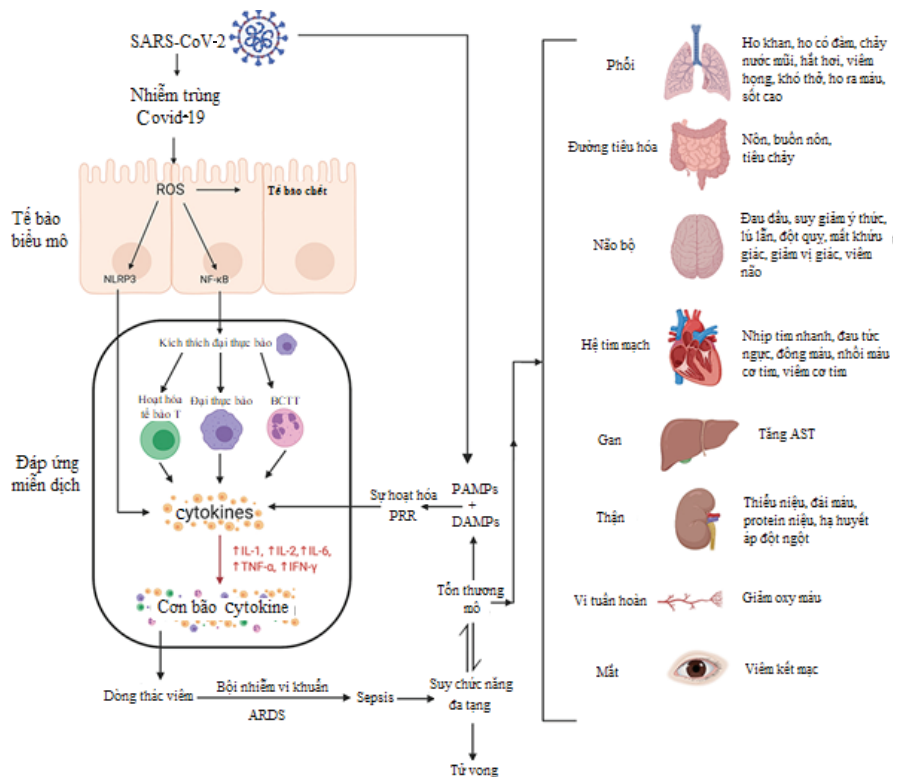
Phân nhóm	Hoạt tính sinh học
Interferons	Điều chỉnh miễn dịch tự nhiên, ngăn ngừa virus nhân lên và hoạt động
Interleukins	Tăng trưởng và biệt hóa các bạch cầu, đa số là cytokine tiền viêm
Chemokines	Điều tiết hóa chất trung gian, thu hút bạch cầu tới ổ viêm
Colony - stimulating factor	Kích thích các tế bào tạo máu đầu dòng tăng sinh và biệt hóa
Yếu tố hoại tử u (TNF)	Hoạt hóa tế bào lympho T độc

yếu tố nào khiến hệ miễn dịch mất kiểm soát trong việc điều tiết các cytokine? Điều đó vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu. Tuy nhiên, chắc chắn rằng, phản ứng viêm quá mức trong bệnh Covid-19, đặc biệt tại phổi sẽ dẫn tới hình thành huyết khối trong các vi động mạch phổi, gây ra hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) và cuối cùng là tử vong nếu không được điều trị kịp thời và phù hợp.

Tác động của “cơn bão cytokine” đối với bệnh Covid-19

Khi virus xâm nhập phế nang, chúng gắn các protein gai vào thụ thể ACE2 trên tế bào phế nang loại II và tế bào nội mô gây tổn thương tế bào, kích thích đáp ứng viêm, tăng tiết cytokine. Biểu mô phế nang bong tróc, hiện tượng thoát mạch tăng tính thấm dẫn đến thành phế nang dày lên, tràn ngập dịch viêm trong phế nang. Viêm nội mạc và tăng độ nhớt của máu gây nên các huyết khối trong vi động mạch phổi. Tất cả những điều này cản trở hấp thụ oxy, khiến oxy trong máu giảm thấp. Cùng với đáp ứng miễn dịch với virus, các mô tổn thương sẽ biểu lộ phân tử DAMP (Damage associated molecular pattern) tiếp tục kích thích các tế bào miễn dịch tiết cytokine, dẫn tới nồng độ lớn các cytokine tràn vào trong máu, đáp ứng viêm kéo dài gây rối loạn chức năng đa cơ quan và suy tạng.

Tuy nhiên, không phải bệnh nhân nào cũng xuất hiện cơn bão cytokine, tiến triển hội chứng suy hô hấp cấp hoặc tử vong. Giả thuyết đưa ra là những khiếm khuyết di truyền gây giảm thanh thải virus hoặc giảm khả năng ly giải tế bào trình diện kháng nguyên, dẫn đến hệ miễn dịch liên tục bị kích thích. Các nghiên



Cơ chế kích thích tăng đáp ứng viêm hệ thống [2].

cứu về vấn đề này chưa có kết quả rõ ràng và vẫn đang tiếp tục được thực hiện.

Các nhà khoa học đã đưa ra mô hình tăng cytokine thay đổi dựa trên nguyên nhân, đặc điểm di truyền và rối loạn ban đầu. Theo đó, trong Covid-19, Interleukin-6 (IL-6) dường như đóng vai trò bệnh sinh chính và cũng là đích tác động của một số thuốc điều trị hiện nay. Loại cytokine này do đại thực bào tiết ra, thụ thể là IL6-R và đồng thụ thể gp 130. Khi IL-6 gắn với thụ thể sẽ kích thích các con đường tín hiệu nội bào, tăng cường biểu hiện các gen mã hóa yếu tố viêm. Nghiên cứu trên 1.500 trường hợp nhập viện tại Bệnh viện Mount Sinai Health System (New York, Mỹ) cho thấy, bệnh nhân có nồng độ cao IL-6, IL-8, TNF-α trong huyết tương có tỷ lệ sống sót thấp hơn. Khi hiệu chỉnh theo độ nặng, mức độ thiếu

oxy trong máu và một số yếu tố khác, nhóm nghiên cứu thấy rằng, tăng IL-6 và TNF-α là yếu tố độc lập dự đoán về tỷ lệ tử vong trong Covid-19 [3].

Biểu hiện lâm sàng trong cơn bão cytokine rất đa dạng và không đặc hiệu, xảy ra ở nhiều hệ cơ quan, hệ thống khác nhau. Các triệu chứng có thể gặp là: toàn trạng sốt, mệt mỏi, chán ăn, ban đỏ trên da, tăng nhịp thở, giảm oxy máu, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, giảm cung lượng tim, giảm tưới máu mô, đau đầu, rối loạn ý thức... Ngoài ra, để theo dõi, tiên lượng bệnh cũng như hỗ trợ điều trị, một số chỉ số cận lâm sàng đặc biệt khác cũng được sử dụng và mang lại nhiều ý nghĩa. Tuy nhiên, đây là những xét nghiệm chuyên sâu và không phải cơ sở y tế nào cũng có thể thực hiện được.

Điều trị tác động vào cơn bão cytokine với bệnh nhân Covid-19

Việc điều trị bệnh nhân Covid-19, đặc biệt là các bệnh nhân nặng bao gồm nhiều khâu khác nhau, trong đó việc điều trị tác động vào cơn bão cytokine là một khâu cực kỳ quan trọng, nhưng đồng thời cũng là một thách thức đối với các bác sỹ lâm sàng. Dựa trên hiểu biết trước đây về con đường đáp ứng viêm, nhiều loại thuốc đã được nghiên cứu thử nghiệm, trong đó Dexamethasone và TCZ có hiệu quả nổi bật, đang được khuyến cáo sử dụng tại Việt Nam cũng như nhiều nước trên thế giới. Dexamethason tác động vào con đường tín hiệu nội bào NF- κ B, giảm biểu hiện các gen mã hóa cytokine tiền viêm. Thử nghiệm lâm sàng can thiệp, nhãn mở, có đối chứng Recovery [4] cho kết quả giảm tỷ lệ tử vong trong 28 ngày ở những bệnh nhân Covid-19 có hỗ trợ hô hấp (thở máy xâm nhập hoặc hỗ trợ ôxy) khi điều trị Dexamethason 6 mg/lần/ngày trong tối đa 10 ngày. Tuy nhiên, kết quả trên nhóm bệnh nhân không cần thở ôxy là không rõ ràng. Tương tự, phác đồ Bộ Y tế cho phép điều trị bằng Corticoid với bệnh nhân Covid-19 mức độ vừa, nặng hoặc nguy kịch, ưu tiên sử dụng Dexamethasone liều 6 mg/lần/ngày, có thể tăng lên 10-12 mg/ngày tùy theo mức độ nặng trên lâm sàng; có thể thay thế bằng Methylprednisolone hoặc prednisolone với liều có tác dụng kháng viêm tương đương. Tuy nhiên, luôn cần theo dõi tác dụng phụ của Corticoid như tăng đường huyết và bội nhiễm vi khuẩn do dùng thuốc kéo dài.

Cũng theo nghiên cứu Recovery, can thiệp với TCZ 400-800 mg [5], có thể thêm liều thứ 2 sau 12-24 giờ, tỷ lệ tử vong sau 28 ngày giảm so với nhóm đối

chúng. Kết quả tương tự cũng được quan sát ở các phân nhóm nhỏ, kể cả bệnh nhân đang được dùng Corticosteroid toàn thân. TCZ là kháng thể đơn dòng đối kháng thụ thể IL-6, ngăn cản IL-6 khởi phát tín hiệu viêm của tế bào đích. Các kháng thể đơn dòng khác nhắm đích IL-6/IL-6R cũng đang được thử nghiệm lâm sàng, nhưng chưa có được kết quả khả quan như TCZ.

Khuyến cáo sử dụng TCZ (truyền tĩnh mạch 1 lần liều 8 mg/kg - cao nhất 800 mg) phối hợp Dexamethasone ở những bệnh nhân có suy hô hấp điển tiến nhanh do Covid-19. Đây là nhóm bệnh nhân xuất hiện đáp ứng viêm mạnh mẽ, rối loạn đông máu, có thể dẫn tới hội chứng suy hô hấp cấp: bệnh nhân mới nhập viện (trong vòng 3 ngày) được đưa vào Khoa Điều trị tích cực (ICU) dưới 24 giờ và cần phải thở máy xâm nhập, NIV hoặc HFNC ($\text{FiO}_2 > 40\%$ và $\text{flow} > 30$ l/ph); bệnh nhân mới nhập viện (trong vòng 3 ngày) không được vào ICU nhưng gia tăng nhu cầu ôxy nhanh chóng và cần phải thở máy không xâm lấn hoặc HFNC, có gia tăng marker phản ứng viêm ($\text{CRP} \geq 75 \text{ mg/l}$).

Cần lưu ý, TCZ không nên sử dụng ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, đặc biệt những người dùng thuốc điều hòa miễn dịch sinh học, hoặc bệnh nhân có ALT cao gấp 5 lần giá trị bình thường, có tình trạng nhiễm khuẩn, nấm hoặc virus không phải SARS-CoV-2 nghiêm trọng, bạch cầu < 500 tế bào/ μl , tiểu cầu < 50.000 tế bào/ μl hoặc có tiền sử dị ứng với TCZ.

Một hướng điều trị tiềm năng đang tiếp tục thử nghiệm lâm sàng là các chất ức chế con đường JAK (Janus kinase) - truyền tín hiệu nội bào của các cytokine viêm, do đó làm giảm đáp ứng viêm toàn

thân trong bệnh nhân Covid-19. Trong đó, Baricitinib phối hợp Remdesivir hoặc Tofacitinib đã được Hiệp hội Các bệnh truyền nhiễm Mỹ (IDSA) khuyến cáo sử dụng trên nhóm nặng nhưng chưa cần vào ICU ($\text{SpO}_2 \leq 94\%$). Thử nghiệm lâm sàng Recovery trên các bệnh nhân nhập viện vì Covid-19 khi sử dụng Baricitinib phối hợp Remdesivir cho thấy, thời gian hồi phục ngắn hơn nhóm đối chứng (7-8 ngày), tỷ lệ tử vong 28 ngày (5,1 so với 7,8%) và biến cố bất lợi thấp hơn (16 với 21%).

Tóm lại, cơn bão cytokine khởi đầu là một phản ứng miễn dịch sinh lý, sau đó là sự mất kiểm soát trong tiết các cytokine, kích thích mạnh mẽ các con đường tín hiệu viêm và gây tổn thương các cơ quan trong cơ thể. Điều quan trọng là xác định được bối cảnh khởi phát, giai đoạn đáp ứng miễn dịch và mô hình tăng cytokine tùy theo nguyên nhân để sử dụng các thuốc điều hòa miễn dịch phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] D.C. Fajgenbaum, C.H. June (2020), "Cytokine storm", *N. Engl. J. Med.*, **383**, pp.2255-2273.
- [2] S. Bhaskar, et al. (2020), "Cytokine storm in Covid-19 - Immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the Reprogram consortium position paper", *Front. Immunol.*, **11**, DOI: 10.3389/fimmu.2020.01648.
- [3] D.M. Del Valle, et al. (2020), "An inflammatory cytokine signature predicts Covid-19 severity and survival", *Nat. Med.*, **26**(10), pp.1636-1643.
- [4] The Recovery Collaborative Group (2021), "Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19", *N. Engl. J. Med.*, **384**(8), pp.693-704.
- [5] O. Abani et al. (2021), "Tocilizumab in patients admitted to hospital with Covid-19 (recovery): a randomised, controlled, open-label, platform trial", *The Lancet*, **397**, pp.1637-1645.