

COVID -19 CÙNG LÀ BỆNH VIÊM MẠCH MÁU

Biên dịch: Phan Trung Tiến,
Khoa Bệnh Nhiệt đới, BVTW Huế.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các tuần qua, các nhà lâm sàng ghi nhận nhiều ca bệnh có tổn thương tim mạch trong bệnh COVID-19. Điều này góp phần vào những biến chứng nghiêm trọng của nhiễm SARS-CoV-2.

Các báo cáo cho thấy, COVID-19 không chỉ biểu hiện nặng viêm phổi, suy hô hấp, hội chứng suy hô hấp cấp (SDRA) mà còn gây nên các tổn thương lan tỏa nhiều mô, cơ quan. Nguyên nhân là do tổn thương các tế bào nội mô lót bên trong thành mạch, tiếp xúc trực tiếp với dòng máu. COVID-19 liên quan với thương tổn các tế bào nội mô mạch máu (Endothelium vasculaire) gây rối loạn chức năng tế bào nội mô (Dysfunction endothéliale) cho phép giải thích sự đa dạng của triệu chứng được ghi nhận trên bệnh nhân có bệnh lý nhiều cơ quan (P thologie multi-cibles) không chỉ ở phổi mà còn là tim, mạch máu, thận, não.

Giả thuyết sinh lý bệnh này là cơ sở cho điều trị nhắm vào thương tổn tế bào nội mô.

Tế bào nội mô mạch máu đóng vai trò quan trọng trong điều hòa trương lực mạch máu và kiểm soát quá trình đông máu. Tế bào nội mô bình thường giải phóng các yếu tố chống đông và tiền đông. Bình thường thì tế bào nội mô có chức năng nổi trội chống đông. Khi tế bào nội mô bị thương tổn, tác động đông máu bị thúc đẩy hình thành cục máu đông (Caillots sanguins), là hàng rào ngăn cản giữa máu và tổ chức kế cận. Mặt khác, tế bào nội mô góp phần điều hòa huyết áp và dòng chảy của máu, do giải phóng các chất dẫn mạch và các chất co mạch (Substances vasodilatrices et vasoconstrictrices).

Đáp ứng với quá trình viêm, tế bào nội mô giải phóng yếu tố Von Willebrand (von Willebrand factor, VWF) cần cho chức năng của tiểu cầu và yếu tố

mô (Factor tissulaire) của quá trình đông máu.

SARS-CoV-2 gắn vào bề mặt của tế bào đích bị nhiễm: enzyme ACE2 là cửa vào (Porte d'entrée) với chức năng thụ thể (Récepteur) với virus. ACE2 không chỉ có ở tế bào phế nang của phổi, tế bào cơ tim, tế bào thận hay ruột mà còn hiện diện ở tế bào nội mô mạch máu.

II. THƯƠNG TỔN TẾ BÀO NỘI MÔ

Nhóm nghiên cứu Thụy Sĩ báo cáo trong tạp chí The Lancet ngày 17 tháng 4 năm 2020: Ba bệnh nhân có thương tổn tế bào nội mô mạch máu ở các cơ quan khác nhau.

- Bệnh nhân 1: nam giới, 71 tuổi, ghép thận, có 2 bệnh lý nền là bệnh mạch vành và tăng huyết áp. Bệnh nhiễm COVID - 19 nguy kịch, suy đa phủ tạng, tử vong. Bệnh phẩm tử thiết ghi nhận: phát hiện virus dưới kính hiển vi điện tử trong tế bào nội mô mạch máu cầu thận, và tích tụ nhiều tế bào viêm trong tế bào nội mô thận cũng như trong thành mạch máu tim, ruột non và phổi.

- Bệnh nhân 2: nữ giới, 58 tuổi, béo phì, đái đường, tăng huyết áp. COVID-19 nguy kịch, tiến triển suy đa phủ tạng, lọc máu. Mười sáu ngày sau khi nhập viện, xuất hiện nhồi máu mạc treo, hoại tử một đoạn ruột non do tắc mạch, phẫu thuật cắt bỏ đoạn ruột hoại tử. Bệnh tiến triển suy tuần hoàn, suy tim phải, nhồi máu cơ tim, tử vong. Tử thiết ghi nhận: viêm thành mạch máu trong phổi, tim, thận, gan. Hình ảnh của viêm tế bào nội mô mạch máu (endothélite)

- Bệnh nhân 3: nam giới, 69 tuổi, tăng huyết áp, suy hô hấp. Thiếu máu cục bộ mạc treo gây hoại tử, được phẫu thuật và sinh thiết bệnh phẩm ghi nhận: viêm tế bào nội mô mạch máu thành ruột.

III. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TẾ BÀO NỘI MÔ TRỰC TIẾP HAY GIÁN TIẾP LIÊN QUAN TỚI VIRUS

Ba ca lâm sàng nêu trên cho thấy sự hiện diện tổn thương tế bào nội mô mạch máu ở các cơ quan khác nhau với sự xuất hiện tế bào viêm trong thành mạch máu, do tác động trực tiếp của virus. Tổn thương tế bào nội mô góp phần thay đổi cân bằng mạch máu theo hướng co mạch, dẫn đến thiếu máu cục bộ, hoại tử và gây đông máu.

Hình ảnh của bệnh phẩm tử thi và sinh thiết sau phẫu thuật các mô của bệnh nhân COVID-19 gợi ý nhiễm SARS-CoV-2 làm dễ cho tổn thương viêm của tế bào nội mô dẫn đến rối loạn chức năng hệ thống vi tuần hoàn nhiều cơ quan.

Theo tác giả Frank Ruschitzka, Holger Morch và cộng sự của bệnh viện Đại học Zurich, giả thuyết này mở đường cho việc sử dụng các thuốc ức chế sự tăng sinh của virus, điều trị ổn định tế bào nội mô mạch máu.

Theo các tác giả này, chiến lược điều trị là đặc biệt phù hợp ở bệnh nhân dễ bị tổn thương có biểu hiện rối loạn chức năng tế bào nội mô, là những bệnh nhân nam giới, hút thuốc, đái đường, béo phì, có bệnh lý tim mạch sẵn.

IV. RỐI LOẠN ĐÔNG MÁU

Sự hình thành phát triển các cục máu đông (biến chứng huyết khối - huyết di), là cơ sở cho điều trị thuốc chống đông dự phòng. Các cục máu đông thường nhỏ- gọi là vi huyết khối (microthrombi).

Tần suất của biến chứng huyết khối đã được ghi nhận ở hai bệnh viện Nouvel Civie và Haute-pierre ở Strabourge, Pháp.

Theo Ferhat Meziame và cộng sự trong tạp chí Intensive care Medicine báo cáo nguy cơ cao hội chứng huyết khối tiền lượng nguy kịch ở bệnh nhân COVID-19 có biểu hiện SDRA. Những tắc mạch do các cục máu đông vẫn phát triển dù rằng đang dùng chống đông dự phòng hay điều trị.

Trong 150 bệnh nhân của nghiên cứu này, có 64 bệnh nhân có biến chứng, chủ yếu là huyết khối mạch phổi được ghi nhận trên chụp mạch kỹ thuật

số; 25 bệnh nhân (16%). Huyết khối mạch phổi thường xảy ra ngày thứ 5 sau khi nhập viện khoa hồi sức. Tắc mạch ruột non (thiếu máu mạc treo) cũng được ghi nhận ở 5 bệnh nhân. Các bệnh nhân khác ghi nhận tại biến mạch não.

Mặc khác, có 28/29 bệnh nhân chạy thận ghi nhận các cục máu đông gây tắc nghẽn dòng chảy thẩm phân. Tương tự, sự tắc nghẽn bơm của hệ thống ECMO xuất hiện 3/12 bệnh nhân. Phân tích máu cho thấy bệnh nhân có biểu hiện của đông máu. Tần suất này cao ở bệnh nhân có nhiễm COVID-19.

Cơ chế hình thành cục máu đông ở bệnh nhân COVID-19 đã được sáng tỏ.

Nghiên cứu của các bác sĩ Thụy Sĩ đã chứng tỏ viêm tế bào nội mô kèm với sự gia tăng yếu tố VIII và yếu tố Willebrand, hai thành phần quan trọng của đông máu. Mặc khác, sự thiếu oxy cũng gây nên sự hình thành huyết khối. Hơn nữa, sự hoạt hóa quá trình đông máu cũng bị gây nên bởi sự giải phóng ồ ạt các chất tiền viêm (Cytokine) đến từ đáp ứng miễn dịch đối với nhiễm virus, mà người ta gọi là cơn bão cytokine (L'orage cytokinique)

Tương tự, xác định sự bất thường đông máu trong trường hợp SARS-CoV-2 liên quan với tổn thương gan do gan sản sinh nhiều yếu tố đông máu. Cuối cùng, các rối loạn miễn dịch có thể đóng vai trò quan trọng trong huyết khối. Các bác sĩ Trung Quốc báo cáo trong tạp chí New England Journal of Medicine ngày 23/04/2020, ghi nhận các bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid, bất thường sinh học liên quan với cục máu đông thể hiện trên hình ảnh chụp cộng hưởng từ não với nhiều vùng nhồi máu não do tắc nghẽn các cục máu đông.

V. HUYẾT KHỐI

Tổn thương tế bào nội mô, nguy cơ co mạch và hình thành nhiều cục máu nhỏ (Microthrombi), đặc biệt ở tim, phổi, thận và đường tiêu hóa. Ở bệnh nhân COVID-19 tình trạng viêm tế bào nội mô có tính hệ thống, nói cách khác, là quá trình viêm toàn bộ tế bào nội mô mạch máu gây tổn thương trầm trọng hệ thống vi tuần hoàn. Rối loạn chức năng tế bào nội mô toàn thân là căn nguyên của suy đa phủ tạng.

Bệnh viện Trung ương Huế

COVID-19 có thể gây nên CIVD, đông máu nội mạch lan tỏa, biến chứng nhiều cục máu đông ở tại nhiều cơ quan.

Một nghiên cứu tại Trung Quốc, cuối tháng 3/2020, trên 183 bệnh nhân, ghi nhận 71% có CIVD, trong đó chỉ có 0,6% những người sống sót có hiện diện đông máu. Hai nghiên cứu khác tại Trung quốc, xuất bản cuối tháng 3 đầu tháng 4/2020 cũng cho thấy những bất thường của quá trình đông máu. Trong đó có ghi nhận trong Tạp chí Journal of Thrombosis and Haemostasis cho rằng bất thường về huyết học của quá trình đông máu, đặc biệt chỉ số D-dimer và những sản phẩm giáng hóa khác của fibrine, liên quan với tiên lượng xấu ở bệnh nhân COVID-19 có biểu hiện viêm phổi.

Các tác giả Thụy Sĩ báo cáo trong Tạp chí Thrombosis Research ngày 15/4/2020, bệnh nhân nam, 72 tuổi, có biểu hiện SDRA, suy thận, thay đổi tri giác, nhập viện được thở máy, lọc máu. Các chỉ số D-dimer liên tục tăng. Ba tuần sau khi nhập viện ghi nhận sự tăng cao yếu tố Willebrand (tăng 520%) và yếu tố VIII (tăng 369%) chứng tỏ sự kích ứng mạnh mẽ các tế bào nội mô gây giải phóng yếu tố Willebrand và yếu tố VIII.

VI. NƠI HỘI TỤ CỦA VIÊM VÀ ĐÔNG MÁU

Sự gia tăng chỉ số D-dimer ở bệnh nhân COVID-19 nói lên sự cùng tồn tại của nhiều cục máu đông huyết khối tĩnh mạch và tăng tần suất huyết khối phổi. Nó cho thấy sự đông máu và viêm có sự liên hệ sâu sắc trong COVID-19.

Trong Tạp chí Radiology ngày 23/4/2020, của CHU Besancon cho thấy sự gia tăng tần suất huyết khối phổi ở bệnh nhân COVID-19 nặng. Chụp mạch vi tính cho thấy sự tắc nghẽn động mạch phổi ở bệnh nhân viêm phổi, có 23/100 bệnh nhân có tắc mạch phổi. Những bệnh nhân này có tuổi trung bình

67, nam giới 91%, vào viện trong tình trạng cấp cứu 74%, thở máy 65%, chẩn đoán huyết khối phổi trung bình 12 ngày sau khi có triệu chứng.

VII. RỐI LOẠN ĐÔNG MÁU TRONG PHỔI

Theo Eric Delabrousse của CHU Besancon huyết khối phổi trong COVID-19 do sự tắc nghẽn động mạch gây nên bởi các vi huyết khối ở phổi.

Cơ sở cho giả thuyết sinh lý bệnh này được báo cáo trong Tạp chí British Journal of Haematology cho rằng viêm phổi lan tỏa 2 bên ở bệnh nhân COVID-19 liên quan với tổn thương phổi đặc hiệu, được gọi là “Bệnh lý đông máu nội mạch phổi” (Coagulopathies intravasculaire pulmonaire) (Pulmonary intravascular coagulopathy, PIC). để phân biệt với đông máu nội mạch lan tỏa, CIVD, ảnh hưởng đến nhiều cơ quan. Các nghiên cứu của bệnh viện St James Hospital de Dublin cho rằng Hội chứng suy hô hấp cấp ở bệnh nhân COVID nặng có thể là kết quả đồng thời của thông khí (Tổn thương phế nang của phổi) và sự tưới máu (Tổn thương tế bào nội mô mạch máu liên quan với hoạt hóa của sự đông máu). Rõ ràng là có sự gia tăng tần suất huyết khối tĩnh mạch và huyết khối phổi ở bệnh nhân COVID-19 so với các bệnh nhân bị các nhiễm trùng hô hấp nặng khác.

SARS-CoV-2 là virus kích hoạt rối loạn đông máu, chủ yếu hoạt hóa các protein hiện diện trong tế bào nội mô. Như trường hợp viêm gan do virus Herpes simplex HSV hay do virus Dengue trong các thể nặng.

Sự đa dạng triệu chứng của COVID-19 có thể được lý giải. Các thể nặng có biểu hiện hô hấp cùng với bệnh lý nội mô mạch máu.

COVID-19 là bệnh lý viêm toàn thân và rối loạn đông máu phối hợp.

COVID-19 là bệnh lý toàn thân ảnh hưởng mọi cơ quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Covid-19 est aussi une maladie inflammatoire vasculaire.
2. Le Monde.fr, 29 Avril 2020 par Marc Gozlan.

<https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiome-dicales/2020/04/29/covid-19-est-aussi-une-maladie-inflammatoire-vasculaire/>