

VAI TRÒ QUAN TRỌNG CỦA INTERLEUKIN 6 TRONG COVID-19

*Trần Thị Thúy Nga, Lê Hương Ly, Nguyễn Thanh Quang,
Nguyễn Thị Thu Trang, Trần Quế Hương**

Trường Đại học kỹ thuật Y Dược Đà Nẵng

**Email: tqhuong@dhktyduocdn.edu.vn*

TÓM TẮT

Vì rút corona gây hội chứng suy hô hấp cấp tính SARS-CoV-2, đã xuất hiện vào tháng 12 năm 2019 tại Vũ Hán, Trung Quốc. Vì rút SAR-CoV-2 có thể kích hoạt các phản ứng miễn dịch của cơ thể. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng nồng độ interleukin 6 (IL-6) tăng cao có liên quan mật thiết đến các bệnh nhân COVID-19 nặng. IL-6 là một cytokin có nhiều chức năng sinh học trong miễn dịch, tái tạo và chuyển hóa của cơ thể. Việc sản xuất quá mức cytokin bao gồm IL-6 hình thành nên hội chứng giải phóng cytokin (CRS), còn được gọi là cơn bão cytokin, một tình trạng tăng viêm toàn thân không kiểm soát dẫn đến suy đa cơ quan, thậm chí tử vong ở bệnh nhân COVID-19. Vì vậy, việc ngăn chặn con đường dẫn truyền tín hiệu của IL-6 được kỳ vọng sẽ trở thành một phương pháp tiềm năng nhằm hạn chế những biến chứng nghiêm trọng của hội chứng CRS. Trong bài viết này, vai trò của IL-6 và những liệu pháp hiệu quả trong điều trị cơn bão cytokin sẽ được phân tích và bàn luận.

Từ khóa: COVID-19, Interleukin 6, CRS.

ABSTRACT

THE IMPORTANT ROLE OF INTERLEUKIN 6 IN COVID-19

*Tran Thi Thuy Nga, Le Hương Ly, Nguyen Thanh Quang,
Nguyễn Thị Thu Trang, Tran Que Huong**

Da Nang University of Medical Technology and Pharmacy

A novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2), emerged in December 2019 from Wuhan, China. SAR-CoV-2 virus can trigger the body's immune responses. Several studies have demonstrated that elevated levels of interleukin 6 (IL-6) are strongly associated with severe COVID-19 patients. IL-6 is a cytokine with many biological functions in the body's immunity, regeneration, and metabolism. Overproduction of cytokines including IL-6 leads to cytokine release syndrome (CRS), also known as cytokine storm, an uncontrolled systemic inflammation that leads to multi-organ failure and even death in COVID-19 patients. Therefore, blocking the IL-6 signaling pathway is expected to become a potential method to limit the serious complications of CRS syndrome. In this review, the important role of IL-6 and effective therapies for the treatment of cytokine storms are analyzed and discussed.

Keywords: COVID-19, Interleukin 6, CRS.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Căn bệnh do SARS-CoV-2 gây ra được đặt tên là bệnh coronavirus 2019 (COVID-19). Vi-rút này đã gây ra tỷ lệ tử vong cao vào những năm 2020 và 2021 trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, tỷ lệ tử vong do COVID-19 cao nhất (2,45% so với số ca nhiễm) vào khoảng tháng 8 năm 2021, cao hơn tỷ lệ trung bình 2,08% của thế giới. Trong hơn 1 năm trở lại đây, tỷ lệ tử vong đã giảm đi đáng kể nhờ sự ra đời của nhiều loại vắc xin ngừa COVID-19. Tuy nhiên, việc ngăn chặn sự hình thành cơn bão cytokin bao gồm thuốc ức chế thụ thể interleukin-6 nhằm cứu sống những bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc nguy kịch với COVID-19 vẫn được tổ chức y tế thế giới (WHO) đưa ra như một khuyến cáo hàng đầu [1].

Con bão cytokin được định nghĩa là hiện tượng giải phóng một lượng lớn các cytokin gây viêm từ các tế bào thuộc hệ thống miễn dịch. Điều này xảy ra do bị kích thích bởi nhiều tác nhân khác nhau, đặc biệt là trong nhiễm khuẩn và phản ứng của cơ thể chống lại sự tấn công của vi rút. Phản ứng miễn dịch của vật chủ đối với SARS-CoV-2 rất dữ dội, do đó dẫn đến phản ứng viêm quá mức. Một số nghiên cứu phân tích từ các bệnh nhân COVID-19 cho rằng, con bão cytokin là một tình trạng nguy kịch, đe dọa tính mạng bệnh nhân, cần phải nhập viện chăm sóc đặc biệt. Các biểu hiện lâm sàng đặc trưng của con bão cytokin bao gồm: viêm toàn thân, tăng kali máu, huyết động không ổn định, suy đa cơ quan và rất dễ dẫn đến tử vong [2]. Tác nhân chống viêm và ức chế miễn dịch corticosteroid được xem là giải pháp cho vấn đề này. Tuy nhiên, như chúng ta đã biết về những tác dụng phụ của corticosteroid đã khiến cho nhu cầu tìm ra một liệu pháp chữa trị mới cho CRS trở nên cấp thiết. Vì vậy, các liệu pháp giảm tác động của IL-6 nhằm ngăn ngừa và điều trị con bão cytokin ở bệnh nhân COVID-19 được xem như là một liệu pháp điều trị hướng đích tối ưu [3].

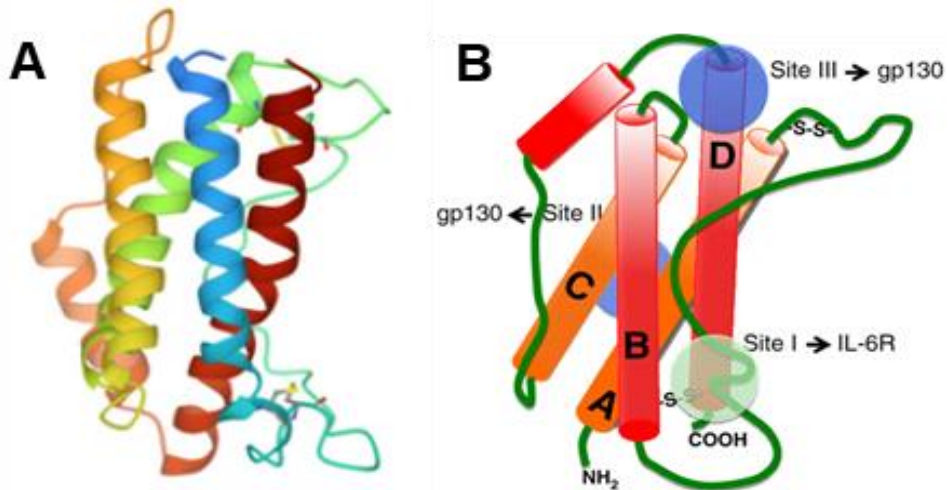
IL-6 là một trong những chất trung gian chính của quá trình tự miễn dịch, viêm nhiễm, bão cytokin do vi rút và tổn thương do hội chứng giải phóng cytokin gây ra. Hơn nữa, IL-6 có thể ức chế kích hoạt tế bào T bình thường, điều này có thể giải thích việc giảm bạch cầu lympho, ảnh hưởng đến phản ứng miễn dịch [4]. Trong một nghiên cứu về tình trạng cytokin trong máu ngoại vi của 123 bệnh nhân mắc SARS-CoV-2, nồng độ IL-6 trên mức bình thường chỉ được tìm thấy ở 30% bệnh nhân mắc COVID-19 nhẹ so với 76% ở những người mắc bệnh nặng. Do vậy, sự gia tăng nồng độ IL-6 có thể được sử dụng làm một trong những cơ sở để dự đoán kết quả và tiên lượng của bệnh nhân COVID-19 [5]. Việc sử dụng thuốc chẹn IL-6 đã cho thấy triển vọng trong việc kiểm soát con bão cytokin liên quan đến sự phát triển của tổn thương phổi điển hình và hậu quả là hội chứng suy hô hấp cấp xảy ra trong các kiểu lây nhiễm SARS-CoV-2 mạnh nhất. Thành công có thể kể đến là một số liệu pháp sinh học như sử dụng kháng thể kháng IL-6, chất đối kháng IL-6R... đã và đang được nghiên cứu lâm sàng. Trong đó có Tocilizumab là kháng thể kháng IL-6R đơn dòng của người đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận dùng trong điều trị hội chứng giải phóng cytokin nghiêm trọng [6].

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

2.1. Cấu trúc, đặc điểm của IL-6/IL-6R α /GP130 và con đường truyền tín hiệu

- Cấu trúc và đặc điểm của IL-6:

IL-6 là một polypeptit nhỏ bao gồm bốn vòng xoắn α , có trọng lượng phân tử là 19–28 kDa, bao gồm 184 axit amin và thường tồn tại ở dạng monome (Hình 1). IL-6 có thể được sản xuất bởi hầu hết các tế bào mô đệm và tế bào hệ thống miễn dịch, bao gồm tế bào lympho B, tế bào lympho T, đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào đuôi gai, tế bào mast và các tế bào không phải tế bào lympho khác như nguyên bào sợi, tế bào nội mô, tế bào sừng, tế bào trung mô cầu thận và tế bào khối u. Các chất kích hoạt chính của biểu hiện IL-6 là IL-1 β và yếu tố hoại tử khối u-alpha (TNF α).

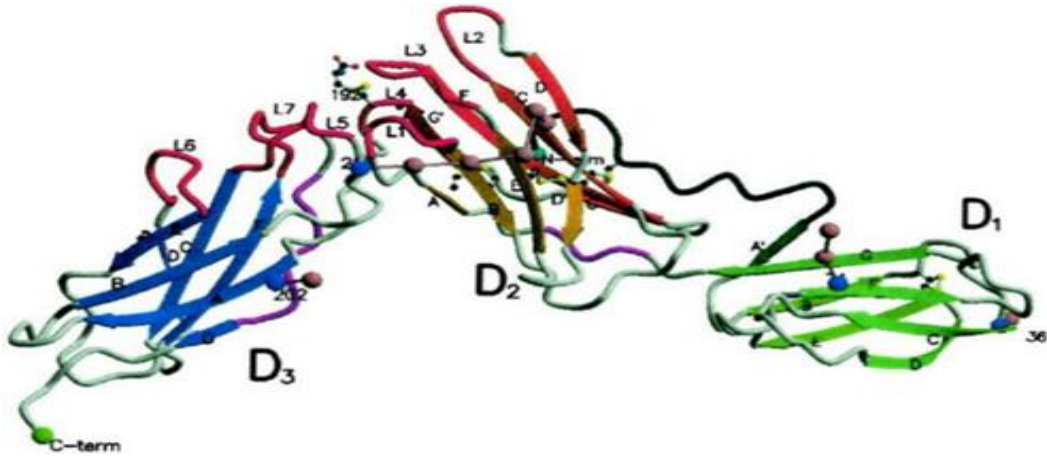


Hình 1. Cấu trúc tinh thể dạng ruy băng (A) và dạng ống (B) của interleukin 6 [7].

Tuy nhiên, cũng có những cách khác để thúc đẩy quá trình tổng hợp IL-6, chẳng hạn như thụ thể giống như Toll (TLR), prostaglandin, adipokin, phản ứng căng thẳng và các cytokin khác. Trong giai đoạn đầu của quá trình viêm nhiễm, IL-6 được tạo ra bởi bạch cầu đơn nhân và đại thực bào được kích thích bởi TLR. Trong tình trạng viêm không nhiễm trùng, chẳng hạn như bỏng hoặc chấn thương, nó cũng có thể được tạo ra bởi các tế bào được kích thích bởi TLR. Biểu hiện IL-6 cấp tính này đóng vai trò trung tâm trong việc bảo vệ vật chủ bằng cách kích thích các quần thể tế bào khác nhau [8]. Hơn nữa, IL-6 còn hoạt động hiệp đồng với IL-1 β và TNF α để tạo sự điều hòa trypsin trong chu trình cytokin - trypsin của vi-rút cúm và khiến vi-rút tái tạo bằng cách kích hoạt các hợp chất thủy phân protein nên gây sự hư hỏng chất nền ngoại bào từ đó suy đa cơ quan khi nhiễm vi rút [9].

- Cấu trúc và đặc điểm của IL-6R α

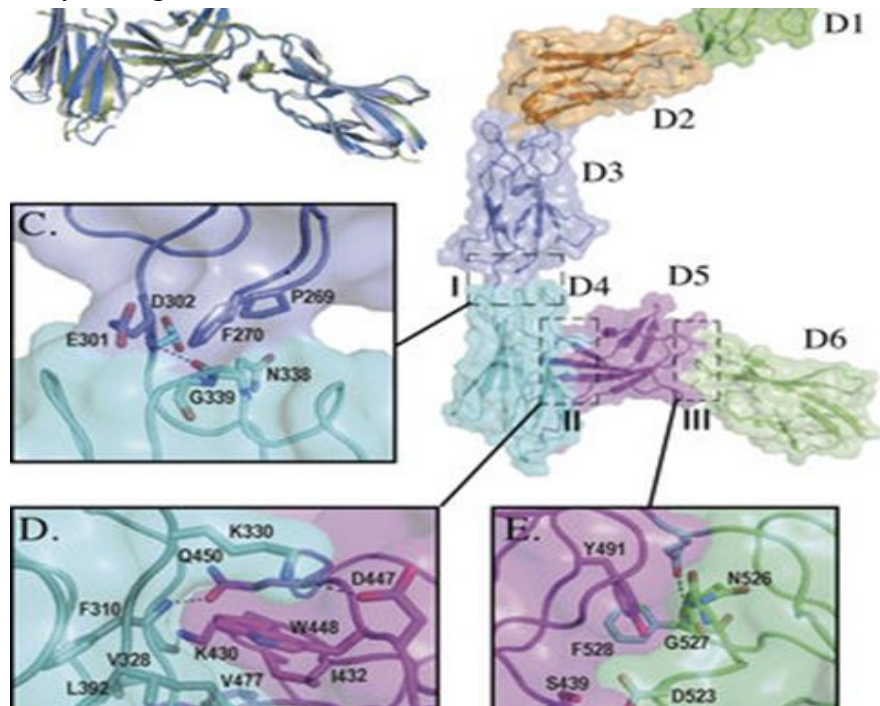
Thụ thể α IL-6 (IL-6R α), hay còn được gọi là CD126 có khối lượng phân tử 80 kDa. IL-6R α bao gồm ba miền: D1, D2 và D3. Hình 3 mô tả cấu trúc tinh thể của IL-6R α với D1 (axit amin 1 – 93) còn được gọi là miền Ig, tiếp theo là miền liên kết cytokin (CBD) – bao gồm các miền D2 (axit amin 94 – 194) và D3 (axit amin 195 – 299). IL-6R α tồn tại ở hai dạng: thụ thể IL-6 xuyên màng (mIL-6R α) và thụ thể IL-6 hòa tan (sIL-6R α). mIL-6R α được biểu hiện chủ yếu trong tế bào gan, bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân và tế bào T. Nó thực hiện các chức năng sinh lý bình thường qua trung gian IL-6 như cảm ứng protein pha cấp trong gan, tác động lên bạch cầu trung tính và miễn dịch đặc hiệu. sIL-6R α được tạo ra từ mIL-6R α bằng cách phân cắt mIL-6R α bởi ADAM 10/17, hoặc thông qua nối mRNA IL-6R α thay thế. Nó liên kết với IL-6 với ái lực thấp để tạo thành chất dimer (phức hợp IL-6 – sIL-6R α) di chuyển khắp cơ thể. Nồng độ sIL-6R α tăng đã được báo cáo trong một số tình trạng lâm sàng như nhiễm HIV, đa u tủy, viêm khớp dạng thấp và COVID-19 cho thấy rằng việc sản xuất protein này có sự liên quan đến tình trạng bệnh của cơ thể [10].



Hình 2. Cấu trúc tinh thể của thụ thể α IL6 (IL-6R α) [11].

- Cấu trúc và đặc điểm của GP130

Glycoprotein (GP130-IL-6R β) hay còn được gọi là CD130-một thụ thể truyền tín hiệu cho tất cả các cytokin gia đình IL-6. Hình 3 mô tả cấu trúc của thụ thể GP130.

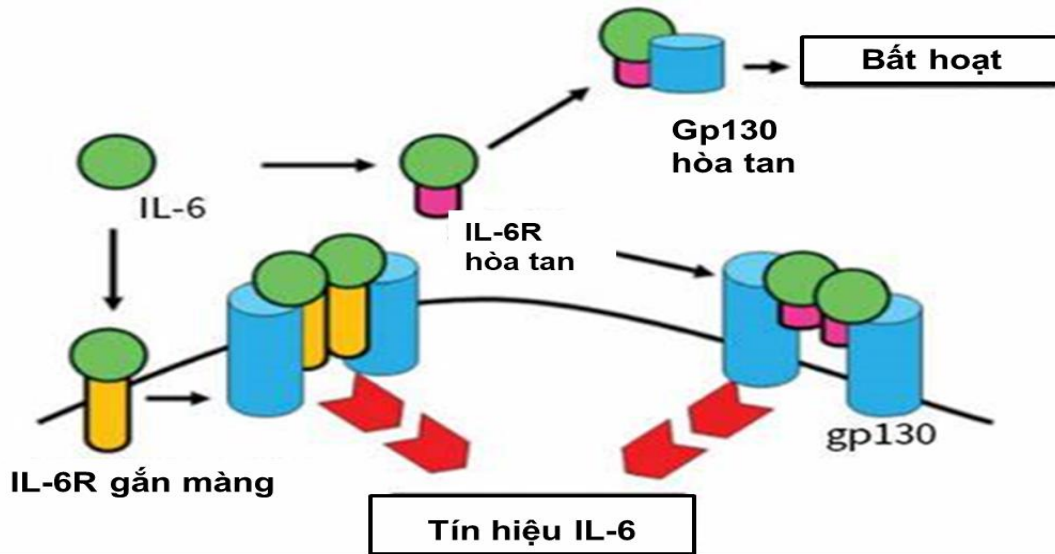


Hình 3. Cấu trúc của thụ thể GP130 (IL-6R β) [12].

GP130 tạo thành một phần của phức hợp thụ thể đối với một số cytokin, bao gồm IL-6, IL-11, IL-27, yếu tố ức chế bạch cầu, Gp130 là thụ thể cytokin dài nhất với khối lượng phân tử là 130 kDa. Đầu tận N của gp130 tạo thành phần ngoại bào, bao gồm sáu miền (D1 – D6). Tương tự như trong IL-6R, D1 là miền Ig, D2 và D3 tạo thành CBD. Ba miền còn lại (D4 – D6) là các thành phần quan trọng để liên kết với IL-6 và kích thích các cơ chế tín hiệu tiếp theo [12].

- Đường truyền tín hiệu

IL-6 truyền tín hiệu qua trung gian bằng cách tạo một phức hợp giữa IL-6, mIL-6R α hoặc sIL-6R α và phân tử truyền tín hiệu gp130. Tín hiệu IL-6 có thể được truyền theo hai cách, trong đó IL-6 liên kết với mIL-6R α (tín hiệu cổ điển) và với sIL-6R α (tín hiệu chuyển đổi). Thực tế là gp130 được thể hiện ở khắp mọi nơi, dẫn đến các chức năng đa hướng của IL-6. Hình 4 minh họa các con đường truyền tín hiệu của IL-6.



Hình 4. Các con đường tín hiệu được kích thích bởi IL-6 [13].

Tín hiệu cổ điển thúc đẩy các phản ứng chống viêm, trong khi tín hiệu chuyển đổi dẫn đến các phản ứng tiền viêm. Trong COVID-19, việc kích hoạt quá trình truyền tín hiệu chuyển đổi IL-6 từ biểu hiện protein tăng đột biến của SARS-CoV-2 trong các tế bào biểu mô sẽ điều chỉnh mạch viêm trong các tế bào nội mô. Các nghiên cứu gần đây cho thấy MCP-1 cũng tăng đáng kể ở bệnh nhân COVID-19 ở cả trường hợp nhẹ và nặng, khi so sánh với các biện pháp kiểm soát lành mạnh trong việc gây ra phản ứng viêm trầm trọng hơn. Việc giải phóng IL-6 và IL-6R hòa tan trong lưu thông hoặc kích hoạt truyền tín hiệu IL-6 ở bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 được cho là hoạt động như một chất hóa học hấp dẫn đối với bạch cầu đơn nhân/đại thực bào để tạo ra tình trạng viêm quá mức dẫn đến phù phổi và rối loạn trao đổi oxy hoặc hội chứng suy hô hấp cấp [10].

2.2. Các liệu pháp điều trị cơn bão cytokin cho bệnh nhân mắc COVID-19 nặng

- Thuốc chống viêm/ức chế miễn dịch-Corticosteroid:

Corticosteroid ức chế phản ứng viêm của vật chủ, đồng thời ức chế đáp ứng miễn dịch và thanh thải mầm bệnh. Trước nhu cầu cấp thiết về mặt lâm sàng, một số chuyên gia đã khuyến nghị sử dụng hợp lý corticosteroid ở những người bị COVID-19 nặng. Sử dụng corticosteroid quá sớm sẽ ức chế cơ chế bảo vệ miễn dịch của cơ thể, làm tăng tải lượng vi rút, dẫn đến hậu quả bất lợi. Vì vậy, corticosteroid chủ yếu được sử dụng cho những bệnh nhân bị bệnh nặng đang bị cơn bão cytokin. Ức chế quá trình viêm thông qua việc sử dụng kịp thời corticosteroid trong giai đoạn đầu của cơn bão cytokin có hiệu quả ngăn ngừa sự xuất hiện của ARDS và bảo vệ chức năng của các cơ quan ở bệnh nhân. Tuy nhiên, một

phân tích tổng hợp gần đây của 15 nghiên cứu cho thấy rằng, corticosteroid có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn đáng kể ở bệnh nhân COVID-19. Do đó, mặc dù các bằng chứng cho thấy vai trò tiềm năng của việc sử dụng corticosteroid, cần thận trọng với khả năng vi rút bùng phát trở lại và các tác dụng không mong muốn của thuốc [14].

- Chất ức chế IL-6/IL-6R:

Tín hiệu IL-6 cổ điển được giới hạn ở các tế bào (đại thực bào, bạch cầu trung tính, tế bào T, biểu hiện IL-6R và đóng vai trò dẫn đầu trong mức IL-6 thấp. Sự kết hợp giữa IL-6 và IL-6R α liên quan đến tế bào dẫn đến quá trình giảm thiểu tương đồng gp130 và bắt đầu các con đường xuôi dòng. Tuy nhiên, khi mức độ IL-6 tăng lên, tín hiệu IL-6 được thể hiện rộng rãi vì gp130 có mặt khắp nơi. Liên kết của tocilizumab với IL-6R và sIL-6R α liên quan đến tế bào có thể ức chế tín hiệu cổ điển và tín hiệu trans. Do đó, nó có thể ức chế CRS [15].

Tocilizumab (TCZ), một chất đối kháng thụ thể IL-6 (IL-6R α), có thể ức chế cơn bão cytokin bằng cách ngăn chặn con đường dẫn truyền tín hiệu IL-6. Các kết quả của nghiên cứu RECOVERY and REMAP-CAP đều cung cấp bằng chứng cho rằng, TCZ khi dùng cùng với corticosteroid làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc COVID-19 nặng, mất bù hô hấp và có phản ứng viêm dữ dội. Cho đến hiện tại, các chuyên gia đề xuất dùng TCZ cùng với corticosteroid cho một số đối tượng người trưởng thành nhập viện có biểu hiện mất bù hô hấp nhanh chóng do COVID-19, có dấu hiệu viêm toàn thân tăng cao. Tuy nhiên, các rủi ro liên quan đến TCZ như: nhiễm trùng nặng, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu và tổn thương gan cũng cần được lưu ý [6].

Sarilumab có cơ chế hoạt động tương tự TCZ. Tuy nhiên, vai trò của chúng trong điều trị COVID-19 vẫn chưa được chứng minh rõ ràng. Kết quả của các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng về sarilumab đang được tiến hành sẽ xác định rõ hơn vai trò của chúng trong điều trị COVID-19. Siltuximab là chất đối kháng IL-6. Hiện nay, các dữ liệu mô tả hiệu quả tiềm năng của siltuximab ở bệnh nhân COVID-19 vẫn còn hạn chế [3].

- Liệu pháp huyết thanh thay thế:

Miễn dịch thụ động ở bệnh nhân COVID-19 được hình thành bằng cách truyền huyết tương dưỡng bệnh SARS-CoV-2 từ những bệnh nhân đã hồi phục cho người đang nhiễm vi-rút. Liệu pháp này đã cho thấy hiệu quả trong việc điều trị bệnh nhân COVID-19 cấp tính và nặng. Đầu tiên, sự hiện diện của các kháng thể trung hòa trong huyết tương, sau đó ức chế quá trình xâm nhập của vi-rút vào tế bào chủ, kích hoạt hệ thống bổ thể, gây ra hiện tượng thực bào của vi-rút. Ngoài ra, huyết tương dưỡng bệnh có chứa các cytokin điều hòa miễn dịch cùng các kháng thể kiểm soát quá trình tăng viêm, đặc biệt là cơn bão cytokin. Như vậy, liệu pháp này hạn chế được sự lây nhiễm của vi-rút, và có thể điều chỉnh cơn bão cytokin, và cải thiện chức năng hô hấp và kết quả ở bệnh nhân COVID-19. Mặc dù FDA đã phê duyệt việc truyền huyết tương dưỡng bệnh để điều trị bệnh nhân COVID-19 nặng, liệu pháp này vẫn còn nhiều thách thức cần được quan tâm và làm rõ [16].

- Liệu pháp dựa trên tế bào gốc trung mô (MCS):

Liệu pháp dựa trên tế bào gốc trung mô (MSC). MSC là một loại tế bào gốc không tạo máu, có nguồn gốc từ một số mô, bao gồm sữa ong chúa, máu cuống rốn, nhau thai, tủy xương, mô mỡ, tủy răng và máu kinh nguyệt. Bằng chứng từ các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng đã xác nhận rằng MSC hoạt động bằng cách thúc đẩy quá trình tái tạo mô và bảo vệ chống lại tổn thương thông qua quá trình tự đổi mới, đa dạng hóa và chức năng cận tiết. Điều quan trọng là MSC cũng có chức năng điều hòa miễn dịch mạnh mẽ. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng các tế bào này điều chỉnh quá trình kích hoạt, tăng sinh và biệt hóa tế bào NK, tế bào đuôi gai, tế bào

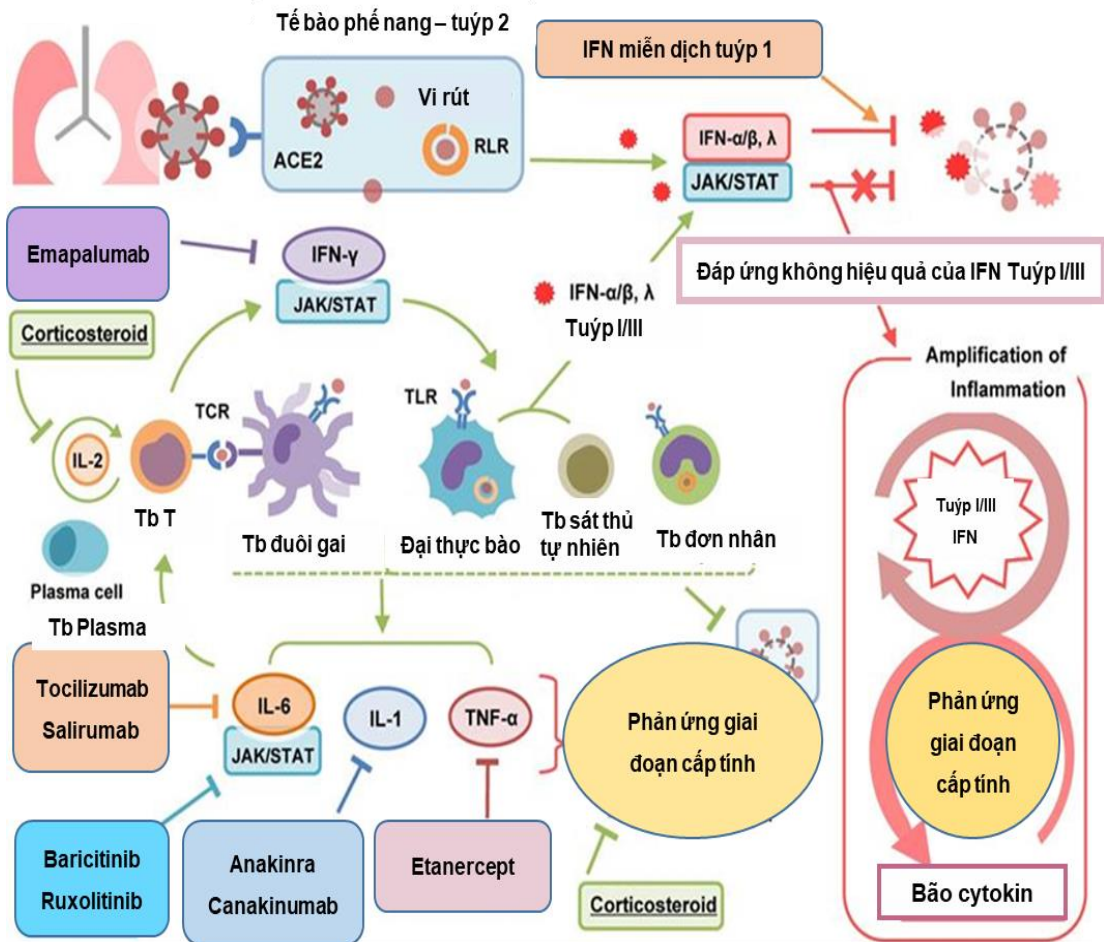
lympho B và T và các tế bào miễn dịch khác, đồng thời làm tăng tỷ lệ Treg, do đó duy trì sự ổn định của hệ thống miễn dịch. MSC tương tác với các tế bào miễn dịch và có khả năng ức chế các phản ứng miễn dịch cục bộ thông qua việc tiết ra các yếu tố điều hòa, bao gồm yếu tố tăng trưởng biến đổi β , yếu tố tăng trưởng tế bào gan và IL-10. Các đặc tính điều hòa miễn dịch của MSC đã được chứng minh là có hiệu quả trong bệnh ghép chống lại vật chủ cấp tính, bệnh tiểu đường loại 1, viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm ruột và các bệnh liên quan đến miễn dịch và viêm nhiễm khác. Các tế bào làm giảm tổn thương phổi cấp tính bằng cách ức chế sự xâm nhập của các tế bào miễn dịch và giảm tiết các yếu tố gây viêm. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh các chức năng điều hòa miễn dịch của MSC có thể có hiệu quả trong việc giảm sự xuất hiện của các cơn bão cytokin trong các trường hợp nghiêm trọng của COVID-19. Có thể thấy rằng, đây chính là bước đầu mở ra con đường MSCs trong điều trị chấn thương phổi cấp tính ở bệnh nhân COVID-19 nặng trong tương lai [17].

- Các liệu pháp khác:

Anakinra, một chất đối kháng thụ thể IL-1, ngăn chặn hoạt động của các cytokin tiền viêm IL-1 α và IL-1 β . Anakinra đã được báo cáo là cải thiện chức năng hô hấp và tăng tỷ lệ sống sót của bệnh nhân mắc COVID-19. Chất đối kháng thụ thể IL-1 thường làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, nhưng điều này cực kỳ hiếm xảy ra đối với anakinra [18].

Chất ức chế Janus kinase (JAK) như roxulitinib, baricitinib có thể ức chế các cytokin gây viêm và làm giảm khả năng lây nhiễm vi rút của các tế bào. Một nghiên cứu nhỏ không ngẫu nhiên đã báo cáo rằng, những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế JAK có cải thiện các triệu chứng lâm sàng và các thông số hô hấp. Tuy nhiên, chất ức chế JAK cũng có thể ức chế sản xuất IFN- α , đây là lại chính là yếu tố giúp cơ thể chống lại vi rút [19].

Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch (IVIG) có thể tạo ra các tác dụng điều hòa miễn dịch khác nhau bằng cách ngăn chặn các thụ thể Fc, đây là yếu tố có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của tình trạng viêm. Do vẫn chưa xác nhận chắc chắn về hiệu quả, cũng như có nguy cơ gây tổn thương phổi nặng và huyết khối, việc dùng IVIG để chữa COVID-19 vẫn cần được nghiên cứu thêm [20]. Hiện tại, có nhiều phương pháp điều trị hiệu quả, chẳng hạn như IFN, thuốc chẹn TNF, thuốc chủ vận thụ thể S1P1 và liệu pháp lọc máu liên tục, vẫn đang được nghiên cứu thêm. Cơ chế dẫn đến cơn bão cytokin ở bệnh nhân mắc COVID-19 nặng cùng các liệu pháp điều trị tiềm năng được tóm tắt ở Hình 5.



Hình 5. Cơ chế của cơn bão cytokin trong COVID-19 và các liệu pháp tiềm năng [21].

2.2.6. Vắc xin và cơn bão cytokin

Có ý kiến cho rằng vắc-xin COVID-19 có thể giúp ngăn chặn cơn bão cytokin thông qua việc kiểm soát sớm tình trạng nhiễm SARS-CoV-2. Tuy nhiên, không có dữ liệu chính xác về mức độ phổ biến của các cơn bão cytokin ở những bệnh nhân được tiêm vắc-xin COVID-19. Ở người cao tuổi, hiện tượng “viêm nhiễm” có thể tăng cường giải phóng cytokin trong COVID-19, nhưng nó cũng có thể làm giảm các đáp ứng miễn dịch đối với người bệnh đã tiêm vắc-xin, tương tự như các loại vắc-xin khác. Do đó, vắc-xin COVID-19 có thể ngăn chặn cơn bão cytokin ở những bệnh nhân lớn tuổi. Cho đến nay, nghiên cứu cụ thể liên quan đến tác động thực tế của vắc-xin COVID-19 đối với sự phát triển của cơn bão cytokin vẫn chưa được thực hiện hoặc công bố. Trong các thử nghiệm lâm sàng vắc-xin, các nhà nghiên cứu thường sử dụng mức độ nghiêm trọng của bệnh, tỷ lệ tử vong, nhiễm trùng, lây truyền hoặc các tiêu chí thay thế khác để đánh giá hiệu quả của vắc-xin nhưng tỷ lệ mắc phải cơn bão cytokin không được nghiên cứu. Người ta cho rằng, phản ứng miễn dịch do vắc-xin gây ra đối với vi-rút sẽ ngăn chặn cơn bão cytokin bằng cách giảm phản ứng viêm ban đầu đối với nhiễm trùng. Các thử nghiệm về hiệu quả của vắc-xin đã chứng minh tỷ lệ bảo vệ cao khỏi tình trạng bệnh nghiêm trọng. Tuy nhiên, các biến thể vi rút mới cũng có

thể làm giảm hiệu quả của vắc xin. Một trường hợp bệnh não cấp tính có thể xảy ra một ngày sau khi tiêm vắc-xin COVID-19 dòng vectơ adenovirus đã được báo cáo. Một số nghiên cứu cho rằng vắc-xin có thể đã gây ra một cơn bão cytokin và gây ra bệnh não. Các tác giả khác cũng bày tỏ lo ngại về phản ứng miễn dịch tăng cường sau khi tiêm vắc-xin COVID-19. Cần có các nghiên cứu sâu hơn để làm sáng tỏ thêm sự tương tác giữa vắc-xin và phản ứng viêm và để xác minh xem chương trình tiêm chủng có phải là một chiến lược hiệu quả để ngăn chặn cơn bão cytokin hay không. Hơn nữa, một bộ phận quan trọng dân số không được tiếp cận với vắc-xin, đặc biệt là ở các nước đang phát triển và vi-rút có tỷ lệ đột biến cao, dẫn đến sự phát triển của các biến thể vi-rút. Do đó, chương trình tiêm chủng có thể kém hiệu quả hơn và việc phát triển các liệu pháp thích hợp để điều trị cơn bão cytokin vẫn là cơ bản [22].

III. BÀN LUẬN

Nhìn chung, cơ chế bệnh sinh của COVID-19 giống như một trận chiến kéo dài giữa vi rút và hệ thống miễn dịch của cơ thể người. Khi đối mặt với nhiễm vi-rút, hệ thống miễn dịch phải nhận biết và loại bỏ vi-rút kịp thời. Tuy nhiên, các phản ứng miễn dịch mất cân bằng có thể dẫn đến sự biểu hiện quá mức của các cytokin gây viêm, đặc biệt là IL6. Thêm vào đó, khi phản ứng miễn dịch không được điều chỉnh có thể làm hỏng chức năng hô hấp của phổi gây suy hô hấp cấp tính (ARDS) và có khả năng dẫn đến hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan (MODS). Do đó, việc giải phóng quá nhiều các cytokin gây viêm có thể dẫn đến tình trạng nguy kịch cho bệnh nhân mắc COVID-19 [5].

Các liệu pháp chống viêm, ức chế IL-6/IL-6R, liệu pháp điều trị hỗ trợ và vắc xin được coi là chiến lược phòng ngừa và ngăn chặn cơn bão cytokin cho bệnh nhân mắc COVID-19. Gần đây, với sự phát triển và phổ biến tiêm chủng vắc xin ngừa COVID-19, tỷ lệ bệnh nhân mắc COVID-19 nặng đã giảm đi đáng kể. Tuy nhiên, với khả năng tạo ra các biến thể mới đa dạng của vi rút, việc nghiên cứu tìm ra các liệu pháp ức chế sự hình thành cơn bão cytokin đối với các bệnh nhân COVID nghiêm trọng, đặc biệt là bệnh nhân lớn tuổi với nhiều bệnh nền là vô cùng cần thiết. Hiện tại, rất nhiều loại thuốc đã và đang được tích cực thử nghiệm lâm sàng để điều trị và phòng ngừa COVID-19. Một số loại thuốc này phát huy hiệu quả điều trị có liên quan đến sự điều hòa của hệ thống miễn dịch. Ngoài ra, do MSC có tác dụng ức chế miễn dịch và dữ liệu thử nghiệm lâm sàng liên quan đã cho thấy hiệu quả điều trị đáng kể trong các trường hợp nghiêm trọng của COVID-19, liệu pháp dựa trên MSC cũng có thể là một chiến lược đầy hứa hẹn để giảm giải phóng cytokin gây viêm ở những bệnh nhân này [17].

Cần phải thấy rằng chìa khóa để giải quyết đại dịch SARS-COV-2 là sự xuất hiện của vắc-xin. Cộng đồng nghiên cứu cần phải tiếp tục khám phá toàn diện các cơ chế phản ứng miễn dịch trong cơ chế bệnh sinh của COVID-19, nhằm làm rõ các mục tiêu và lộ trình truyền tín hiệu có liên quan. Từ đó, thúc đẩy và cải tiến các loại vắc-xin mới có khả năng phòng ngừa được các chủng vi-rút đột biến mới, cung cấp thêm nền tảng khoa học vững chắc cho chẩn đoán lâm sàng và điều trị COVID-19 [23].

IV. KẾT LUẬN

Tất cả những điều này có nghĩa là việc phát triển các liệu pháp hiệu quả trong điều trị COVID-19 và phát triển vắc xin mới vẫn là mục tiêu chính của sức khỏe cộng đồng. Hiểu

rõ hơn về cơ chế đột biến của vi rút và cơ chế bệnh sinh của COVID-19 đã dẫn đến việc triển khai các phương pháp ngăn ngừa và điều trị nhằm đối trọng với hệ thống miễn dịch và cơn bão cytokin hiệu quả, đặc biệt là ở các dạng bệnh nghiêm trọng nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Who.int. (2021, 30/9/2021). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. Available: <https://covid19.who.int/>
2. C. Zanza *et al.*, "Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy," *Medicina (Kaunas)*, vol. 58, no. 2, Jan 18 2022.
3. Nih.gov. (31/12/2022). *Covid-19 Treatment Guidelines*. Available: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
4. P. Sabaka *et al.*, "Role of interleukin 6 as a predictive factor for a severe course of Covid-19: retrospective data analysis of patients from a long-term care facility during Covid-19 outbreak," *BMC Infect Dis*, vol. 21, no. 1, p. 308, Mar 29 2021.
5. S. A. Jones and C. A. Hunter, "Is IL-6 a key cytokine target for therapy in COVID-19?," *Nat Rev Immunol*, vol. 21, no. 6, pp. 337-339, Jun 2021.
6. C. Zhang, Z. Wu, J. W. Li, H. Zhao, and G. Q. Wang, "Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality," *Int J Antimicrob Agents*, vol. 55, no. 5, p. 105954, May 2020.
7. T. Tanaka, A. Ogata, and M. Narazaki, "Tocilizumab: An Updated Review of Its Use in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Its Application for Other Immune-Mediated Diseases," *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, vol. 5, p. CMT.S9282, 2013/01/01 2013.
8. W. Somers, M. Stahl, and J. S. Seehra, "1.9 A crystal structure of interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling," *Embo j*, vol. 16, no. 5, pp. 989-97, Mar 3 1997.
9. I. L. Indalao *et al.*, "IL-1 β is a key cytokine that induces trypsin upregulation in the influenza virus-cytokine-trypsin cycle," *Arch Virol*, vol. 162, no. 1, pp. 201-211, Jan 2017.
10. T. Patra *et al.*, "SARS-CoV-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells," *PLoS Pathog*, vol. 16, no. 12, p. e1009128, Dec 2020.
11. S. Kaur, Y. Bansal and G. Bansal, "A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors," *Bioorg Med Chem*, vol. 28, no. 5, p. 115327, Mar 1 2020.
12. Y. Xu *et al.*, "Crystal structure of the entire ectodomain of gp130: insights into the molecular assembly of the tall cytokine receptor complexes," *J Biol Chem*, vol. 285, no. 28, pp. 21214-8, Jul 9 2010.
13. S. Rose-John, "IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6," *Int J Biol Sci*, vol. 8, no. 9, pp. 1237-47, 2012.
14. Z. Yang *et al.*, "The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis," *J Infect*, vol. 81, no. 1, pp. e13-e20, Jul 2020.
15. F. Angriman *et al.*, "Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context," *Lancet Respir Med*, vol. 9, no. 6, pp. 655-664, Jun 2021.
16. A. Esmaeilzadeh and R. Elahi, "Immunobiology and immunotherapy of COVID-19: A clinically updated overview," *Journal of cellular physiology*, vol. 236, no. 4, pp. 2519-2543, 2021/04// 2021.
17. X. Wang, Z. He, and X. Zhao, "Immunoregulatory therapy strategies that target cytokine storms in patients with COVID-19 (Review)," *Exp Ther Med*, vol. 21, no. 4, p. 319, Apr 2021.
18. E. J. Kooistra *et al.*, "Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study," *Crit Care*, vol. 24, no. 1, p. 688, Dec 10 2020.
19. P. Richardson *et al.*, "Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease," *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. e30-e31, Feb 15 2020.
20. J. Alijotas-Reig *et al.*, "Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: A comprehensive review," *Autoimmun Rev*, vol. 19, no. 7, p. 102569, Jul 2020.

21. J. S. Kim *et al.*, "Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19," *Theranostics*, vol. 11, no. 1, pp. 316-329, 2021.
22. M. Abbattista, I. Martinelli, and F. Peyvandi, "Comparison of adverse drug reactions among four COVID-19 vaccines in Europe using the EudraVigilance database: Thrombosis at unusual sites," *J Thromb Haemost*, vol. 19, no. 10, pp. 2554-2558, Oct 2021.
23. Y. Z. Huang and C. C. Kuan, "Vaccination to reduce severe COVID-19 and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis," *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 26, no. 5, pp. 1770-1776, Mar 2022.

(Ngày nhận bài: 20/02/2023 - Ngày duyệt đăng: 31/3/2023)