

DI CHỨNG PHỔI HẬU COVID-19: DIỄN BIẾN SINH BỆNH HỌC, LÂM SÀNG, HÌNH ẢNH HỌC VÀ CHỨC NĂNG PHỔI

Võ Phạm Minh Thu^{1}, Đinh Chí Thiện¹, Trần Xuân Quỳnh¹, Phan Việt Hưng¹,
Nguyễn Thị Hồng Trân¹, Dương Thị Thanh Vân¹, Trần Trọng Anh Tuấn²,
Nguyễn Ngọc Thành Long², Đỗ Thị Thanh Trà², Trát Quốc Trung²*

1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

**Email: vpmthu@ctump.edu.vn*

TÓM TẮT

COVID-19 là bệnh lý gây tổn thương quan trọng lên đường hô hấp từ mức độ nhẹ đến nguy kịch. Tổn thương phổi sau nhiễm COVID-19 có thể hồi phục hoặc tiếp tục tái tạo bất thường tiến triển xơ hoá phổi, gây rối loạn chức năng thông khí-trao đổi khí và biểu hiện triệu chứng khó thở kéo dài. Các tổn thương phổi và mức độ hồi phục có thể được phản ánh qua hình ảnh chụp cắt lớp vi tính ngực trong quá trình theo dõi người bệnh hậu COVID-19. Sự tích lũy dần các thay đổi về cấu trúc phổi đã gây tác động nghiêm trọng lên dung tích hô hấp ở người bệnh, tuy nhiên chưa khẳng định có hay không sự hồi phục sau giai đoạn cấp. Trong số các thăm dò chức năng hô hấp thì hô hấp ký và DLCO là thăm dò đầu tay giúp đánh giá hậu quả những tổn thương phổi gây ảnh hưởng đến chức năng sinh lý của phổi.

Từ khoá: bệnh phổi mô kẽ, xơ phổi, tăng áp phổi, chụp cắt lớp vi tính ngực lát cắt mỏng, thăm dò chức năng hô hấp.

ABSTRACT

**POST-COVID-19 PULMONARY SEQUELAE: PATHOPHYSIOLOGY,
CLINICAL CHARACTERISTICS, RADIOLOGICAL FEATURES
AND PULMONARY FUNCTION**

Vo Phạm Minh Thu^{1}, Dinh Chi Nguyen¹, Tran Xuan Quynh¹, Phạm Việt Hưng¹,
Nguyễn Trần Hồng Trần¹, Dương Thị Thanh Vân¹, Trần Trọng Anh Tuấn²,
Nguyễn Ngọc Thanh Long², Đỗ Thị Thanh Trà², Trát Quốc Trung²*

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital

COVID-19 has been known as a disease that makes significant influences on respiratory system with a wide range of severity. Lung damages after COVID-19 infection could be reversible or abnormally regenerative. This progression could lead to pulmonary fibrosis that causes dysfunction of ventilation-gas exchange and presents with prolonged dyspnea. Lung injuries and their recovery could be assessed by chest computed tomography imaging during follow-up of post-COVID-19 patients. The gradual accumulation of damages in the lung structure during acute period definitely has a serious impact on the respiratory capacity whose recovery has not been known. Spirometry and DLCO are the first-line pulmonary function tests to help assess the consequences of lung injuries leading to physiological dysfunction of the lungs.

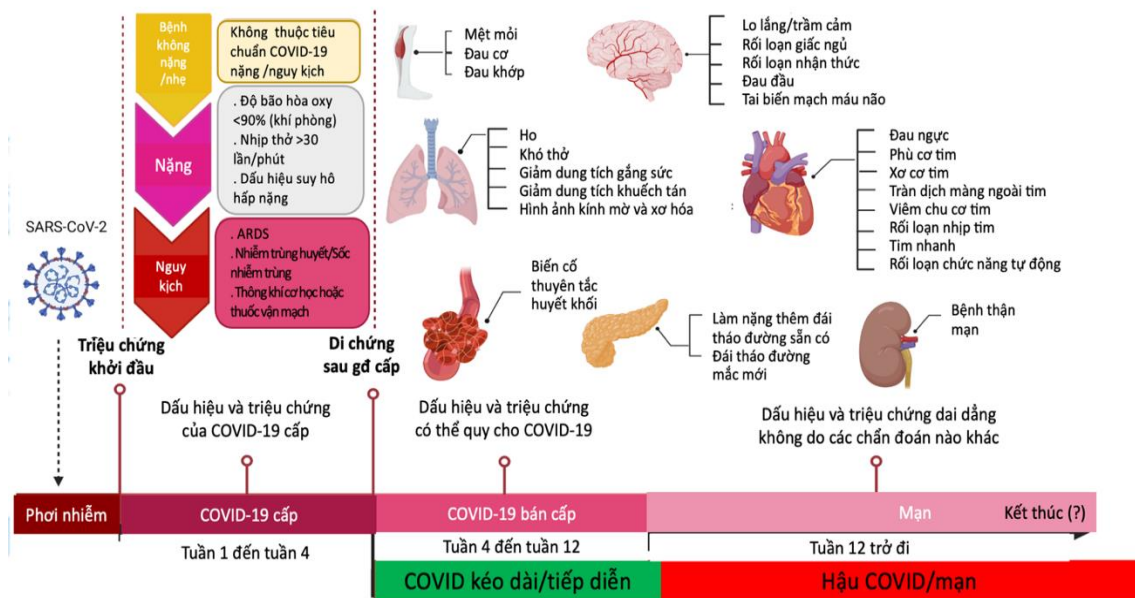
Key words: *Interstitial lung disease, pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, HRCT, pulmonary function test (PFT).*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng hậu COVID-19 là tình trạng người bệnh nhiễm virus SARS-CoV-2 đã hồi phục nhưng triệu chứng vẫn còn kéo dài. Các triệu chứng này có thể đã xuất hiện ngay từ lúc khởi phát bệnh hoặc sau khi bệnh đã khỏi. Cho đến nay, các nhà khoa học vẫn chưa thể khẳng định rằng những triệu chứng của hội chứng hậu COVID-19 sẽ kéo dài bao lâu. Tùy theo thời gian diễn biến mà bệnh COVID-19 được chia làm 3 giai đoạn: (1) giai đoạn cấp tính kéo dài từ lúc khởi bệnh đến hết tuần thứ 4; (2) sau giai đoạn cấp tính, nếu các triệu chứng vẫn còn từ tuần thứ 5 đến 12 được gọi là giai đoạn COVID-19 kéo dài; (3) khi các triệu chứng vẫn tiếp diễn sang tuần thứ 13 thì xếp vào nhóm hậu COVID-19 hay COVID-19 mạn tính. Biểu hiện của hội chứng hậu COVID-19 rất đa dạng, biểu thị bởi rối loạn ở nhiều cơ quan như tim mạch, hô hấp, thần kinh, tâm thần, da, mắt, xương khớp...[1]. Mức độ biểu hiện của hội chứng hậu COVID-19 khá thay đổi và phụ thuộc vào nhiều yếu tố như mức độ nặng của bệnh COVID-19 trước đó, tình trạng chủng ngừa vaccin phòng COVID-19 và mức độ can thiệp điều trị trong giai đoạn cấp tính. Rất nhiều triệu chứng của hội chứng hậu COVID-19 có thể tự hồi phục mà không cần điều trị. Tuy nhiên, ở một số người bệnh có tổn thương nặng nề về phổi và tim mạch có thể sẽ để lại các di chứng. Do đó, người bệnh cần được kiểm tra sức khỏe để có can thiệp điều trị khi các triệu chứng không thoái lui sau 4 tuần. Cơ chế chính xác đằng sau những triệu chứng dai dẳng vẫn đang được tìm hiểu. Những triệu chứng này có thể là biểu hiện của những di chứng sau tổn thương cơ quan, với mức độ và thời gian hồi phục ở mỗi cơ quan là khác nhau. Tình trạng viêm mạn tính dai dẳng hoặc tình trạng đáp ứng miễn dịch/hoạt hóa tự kháng thể, sự tồn tại của virus, di chứng sau bệnh nặng, hội chứng hậu hồi sức tích cực, biến chứng liên quan đến nhiễm corona hay bệnh đồng mắc, cũng như tác dụng phụ của việc điều trị đều góp phần vào cơ chế này [9].

Tổn thương phổi do COVID-19 biểu hiện ở nhiều mức độ khác nhau, phụ thuộc mức độ nặng của bệnh, độ tuổi, tình trạng miễn dịch và bệnh đồng mắc của người bệnh. Các triệu

chứng này đa dạng tùy theo giai đoạn bệnh và mức độ tổn thương tại phổi cũng như ngoài phổi. Các triệu chứng biểu hiện đa dạng, từ những triệu chứng phổ biến như ho, khó thở, sốt cho đến các triệu chứng nặng như suy hô hấp, sốc, suy đa cơ quan, do hậu quả của cơn bão cytokin và tắc các vi mạch. Người bệnh mắc COVID-19 với mức độ từ trung bình, nặng sẽ gặp phải tình trạng suy giảm chức năng phổi đáng kể trong thời gian dài do tiến triển xơ hoá phổi. Diễn tiến thời gian và các triệu chứng cùng biến chứng hay gặp nhất sau bệnh COVID-19 cấp tính được thể hiện ở hình 1.



Hình 1. Diễn biến hậu COVID-19 [2]

II. SINH BỆNH HỌC CỦA NHIỄM COVID-19 VÀ CÁC VIRUS KHÁC VỚI CÁC BỆNH PHỔI MÔ KẾ

Bệnh phổi mô kẽ (BPMK) có đặc trưng là tổn thương nhu mô lan toả, tương đối đồng nhất. Trong nhóm BPMK đã xác định được nguyên nhân thì nhiễm trùng có tần suất cao và đa số biết được cơ chế gây tổn thương phổi. Bệnh phổi mô kẽ có liên quan đến quá trình tiến triển tới xơ phổi (PF) không hồi phục, hậu quả là tình trạng tăng áp phổi (PH). Xơ phổi là tình trạng phá huỷ cấu trúc không hồi phục và tạo sẹo ở phổi, gây rối loạn chức năng thông khí, trao đổi khí và tử vong do suy hô hấp. Việc chọn lựa điều trị cho tình trạng này là rất hạn chế và thường các biện pháp điều trị cũng cho kết quả đáp ứng kém. Cho đến nay, tình trạng nhiễm trùng do 10 virus sau đây được ghi nhận là có thể dẫn đến BPMK, gồm: COVID-19, Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus, Human herpesvirus-8 (HHV-8), Adenovirus, Hepatitis C, Torque-Teno (Transfusion-Transmitted) Virus, Human Immunodeficiency Virus (HIV), Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) và Middle East Respiratory Syndrome (MERS) [3].

Có 6 cơ chế liên quan đến sự tiến triển xơ phổi do virus, bao gồm:

- (1) Cơ chế điều chỉnh sự tăng sinh, hoạt hoá và biệt hoá của tế bào biểu mô, nguyên bào sợi, nguyên bào sợi cơ tiết collagen;
- (2) Vai trò của các hoá chất trung gian tiền viêm, viêm như Tumor necrosis factor (TNF), Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 17-A (IL-17A)...trong xơ phổi;

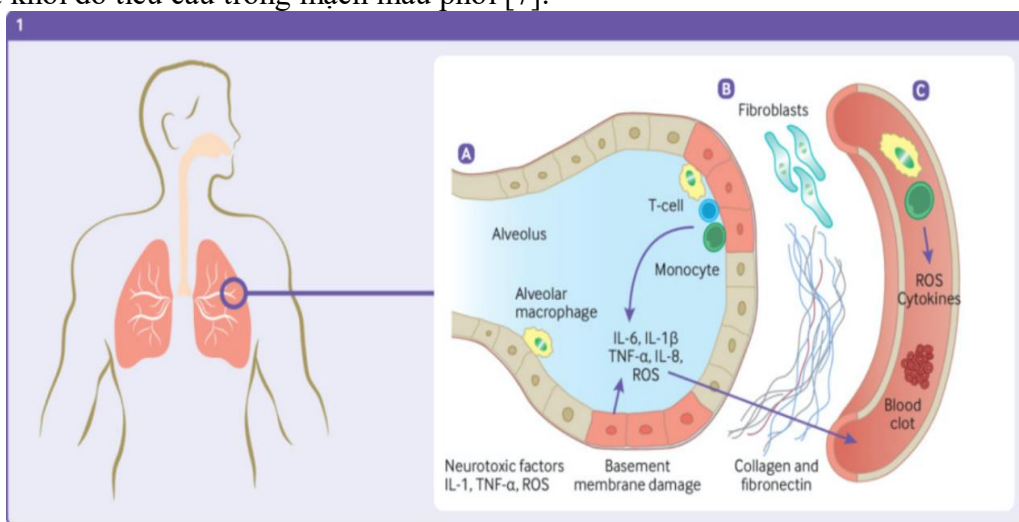
(3) Vai trò của các chất trung gian có đặc tính oxy hoá quá mức như các gốc oxy hoá tự do và NADPH oxidase (NOX), điều chỉnh bởi đáp ứng Th2, IL-13, Interferon gamma (IFN- γ), Interleukin 4 (IL-4), và Interleukin 5 (IL-5). Chemokin huy động bạch cầu và nguyên bào sợi như Chemokin C-C motif ligand 18 (CCL18), Chemokin C-C motif ligand 2 (CCL2), Chemokin C-C motif ligand 6 (CCL6), C-C motif chemokine receptor type 1 (CCR1), C-X-C Motif Chemokine Ligand 12 (CXCL12), Chemokin C-C motif ligand 12 (CCL12), C-C motif chemokine receptor type 2 (CCR2) đến phổi;

(4) Vai trò của sự thay đổi biểu sinh của nguyên bào sợi;

(5) Vai trò của các phương pháp điều trị chính yếu và hỗ trợ như các thụ thể α , β/δ , và Y được kích hoạt bởi chất tăng sinh peroxisom;

(6) Vai trò của đại thực bào trong từng giai đoạn đặc hiệu của bệnh và các hoá chất trung gian do chúng tiết ra như Transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) và Platelet-derived growth factor (PDGF) [15].

Xơ phổi là hậu quả của sự tái tạo không thành công của biểu mô phế nang bị tổn thương. Do sự biểu hiện quá mức của các cytokine tiền viêm gây hoạt hoá các nguyên bào sợi, nguyên bào sợi cơ, hậu quả là lắng đọng quá mức của collagen và các thành phần chất nền ngoại bào khác, và phá hủy cấu trúc phổi bình thường. Các báo cáo gần đây cho thấy nồng độ huyết thanh của các cytokine khác nhau và các yếu tố tăng trưởng bao gồm protein MCP-1, yếu tố tăng trưởng biến đổi β 1 (TGF- β 1), yếu tố hoại tử khối u α (TNF- α), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF), yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF), interleukin-1b (IL-1b) và interleukin-6 (IL-6), được biểu hiện quá mức cũng tăng cao ở bệnh nhân COVID-19. Ngoài ra, sự rối loạn điều hòa các metalloproteinase nền cũng dẫn đến tổn thương biểu mô và nội mô và tăng sinh sợi xơ không kiểm soát. Bên cạnh quá trình xơ phổi trong bệnh cảnh COVID-19 do sự tác động trực tiếp của virus thì các tổn thương phổi còn là hậu quả của tình trạng chấn thương áp lực do thở máy xâm lấn, tổn thương màng hyalin, tăng tính thấm mao mạch, phù phổi trong bệnh cảnh ARDS [13]. Sự tiến triển của xơ phổi gây chèn ép và phá hủy nhu mô phổi bình thường cũng như tổn thương vi mạch. Ngoài ra, còn xảy ra hiện tượng lắng đọng fibrin trong phế nang và nhu mô phổi, cùng với các vi cục huyết khối do tiểu cầu trong mạch máu phổi [7].



Hình 2: Diễn biến xơ hoá phổi hậu COVID-19

(A) Viêm mạn tính tại phế nang do tác động của các cytokin tiền viêm và gốc oxy hoá tự do lưu hành trong mô và dòng máu; (B) Lớp nội mô bị tổn thương kích hoạt nguyên bào sợi gây lắng đọng collagen và fibronectin dẫn đến xơ hoá phổi; (C) Các thành phần như tế bào nội mô tổn thương, bồ thể được hoạt hoá, tiểu cầu đã kích hoạt và phức hợp tiểu cầu-bạch cầu, dẫn đến hậu quả phóng thích các cytokin tiền viêm, gián đoạn quá trình đông máu bình thường và giảm oxy máu. Tất cả các rối loạn này đã kéo dài tình trạng viêm và tăng đông máu, là yếu tố nguy cơ cho sự hình thành huyết khối [6].

III. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG CỦA DI CHỨNG PHỔI HẬU COVID-19

Mặc dù COVID-19 gây ảnh hưởng đến nhiều cơ quan khác nhau trong giai đoạn cấp nhưng các triệu chứng tại đường hô hấp là xuất hiện nhiều nhất, chiếm 80% ở người nhiễm mức độ nhẹ (sốt, chảy mũi, đau họng và ho khan và X-quang ngực bình thường). Mức độ trung bình và nặng biểu hiện điển hình là bệnh cảnh viêm phổi. Các biểu hiện của người bệnh hậu COVID-19 là kết quả của sự tương tác giữa các tác động hay hậu quả trực tiếp của bệnh, các yếu tố liên quan đến mức độ trầm trọng của cơ quan chịu tổn thương, nguyên nhân phải nhập viện điều trị và việc điều trị tại hồi sức tích cực. Một số triệu chứng hô hấp thường gặp như mệt, yếu cơ hô hấp (trong bệnh cảnh yếu cơ toàn thân), khó thở, ho khan, đau ngực có thể tồn tại từ 3 tháng, đặc biệt có thể trên 12 tháng đối với triệu chứng khó thở. Trong suốt quá trình hậu COVID-19, phần lớn bệnh nhân xuất hiện khó thở dai dẳng và 1/3 trong số người bệnh này có bất thường về chức năng phổi với giảm khả năng khuếch tán oxy qua màng phế nang-mao mạch được ghi nhận sau 100 ngày nhiễm COVID-19 (ghi nhận ở 1450 bệnh nhân COVID-19 sống sót trong 6-12 tháng sau nhiễm). Nhiều nghiên cứu cho thấy tình trạng rối loạn trao đổi khí dao động từ 15,5-57,2% người bệnh. Một số nghiên cứu cho thấy sự hồi phục chức năng phổi về bình thường/gần bình thường trong vòng 1 năm mặc dù vẫn tồn tại tình trạng giảm khuếch tán khí [12].

Các yếu tố nguy cơ tăng khả năng di chứng phổi hậu COVID-19 bao gồm:

- (1) Mức độ nặng của bệnh, thời gian nằm tại khoa hồi sức tích cực, sự can thiệp thở máy xâm lấn;
- (2) Các dấu ấn viêm tăng cao (CRP, LDH, IL-6), tăng D-Dimer, LDH, Troponin, tăng bạch cầu, giảm tiểu cầu, rối loạn chức năng đông cầm máu;
- (3) Tuổi cao (trên 50);
- (4) Các bệnh đồng mắc như đái tháo đường, tăng huyết áp, béo phì, bệnh tim mạch, nghiện rượu, bệnh thận mạn;
- (5) Một số yếu tố khác cũng được ghi nhận như xuất hiện nhiều triệu chứng (hơn 5 triệu chứng) trong tuần đầu của bệnh, bội nhiễm ổ ạt, phụ nữ trung niên (50-60 tuổi) [6], [7].

IV. DIỄN BIẾN CỦA TỔN THƯƠNG PHỔI HẬU COVID-19 TRÊN HÌNH ẢNH CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH NGỰC

Chụp cắt lớp vi tính ngực là một công cụ không những quan trọng trong chẩn đoán sớm mà còn có ý nghĩa theo dõi diễn tiến của các bệnh lý phổi do COVID-19. Trong giai đoạn cấp, có đến 14% bệnh nhân COVID-19 có biểu hiện khó thở, tăng nhịp tim, giảm oxy máu và/hoặc có tổn thương mờ ở phổi và 5% số người này tiến triển suy hô hấp, sốc nhiễm trùng và suy đa cơ quan. Tổn thương phổi phổ biến là dạng kính mờ (ground-glass opacities-GGOs) trong 5 ngày đầu hoặc dạng phổi hợp giữa kính mờ và đông đặc phân bố ở ngoại vi, dưới màng phổi và cả 2 bên phổi trong vòng 10 ngày đầu kể từ khi có triệu chứng lâm sàng. Có thể ghi nhận tổn thương mờ dạng nốt phân bố xung quanh phế quản, mạch máu. Trần

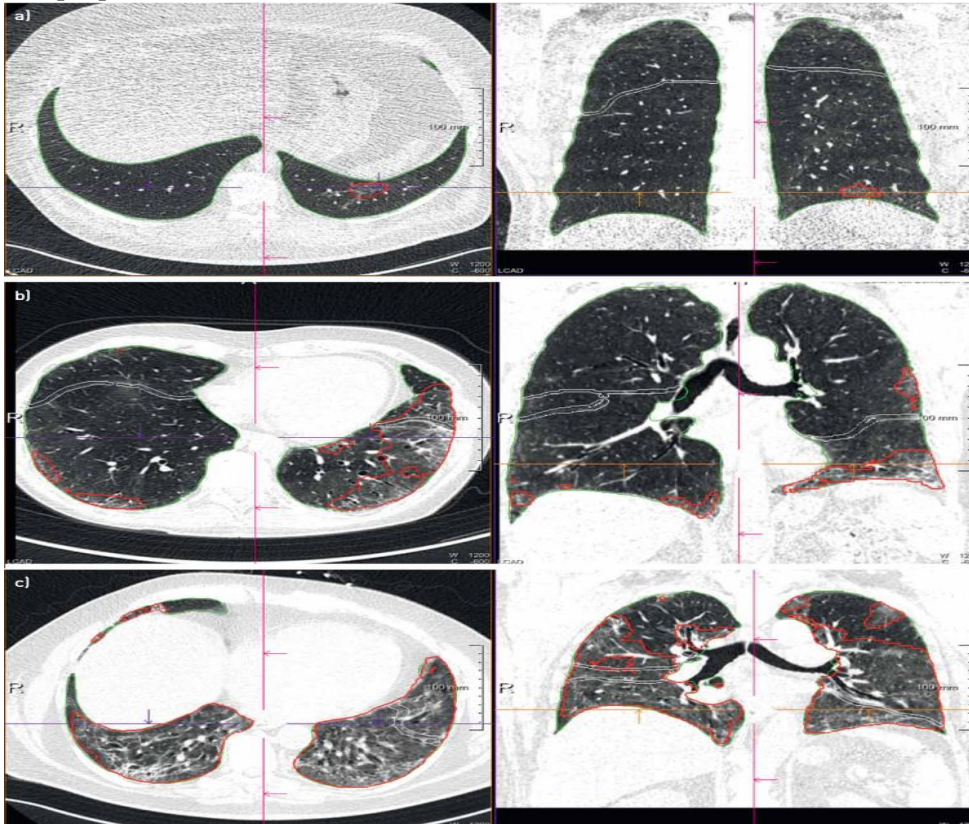
dịch màng phổi và hạch to thường không được ghi nhận. Có đến 1/4 bệnh nhân có dấu hiệu halo phản ánh GGO bao quanh nốt đặc. Mặc dù dấu hiệu halo thường liên quan đến nguyên nhân mạch máu nhưng nó cũng phản ánh tình trạng viêm phổi tổ chức hoá. Sự lan rộng của các tổn thương phổi trong giai đoạn nhiễm cấp tính có liên quan đến phản ứng viêm hệ thống và tiên lượng nặng của bệnh [7].

Có nhiều kiểu hình lâm sàng ở người bệnh hậu COVID-19. Đa số bệnh nhân có triệu chứng (khó thở, có/không kèm ho khan) nhưng lại không có bất thường ở hình ảnh học, chức năng phổi. Tuy nhiên, vẫn có một số ít người bệnh mặc dù không tồn tại triệu chứng nhưng lại có biểu hiện bất thường về hình ảnh. Người bệnh có triệu chứng khó thở sau ra viện cần được chụp cắt lớp vi tính ngực xoắn ốc, tư thế nằm ngửa, ở thì thở ra. Một số tổn thương mới như khí phế thũng, bóng khí và thể khảm (mosaic attenuation) có thể là hậu quả của tắc nghẽn đường thở. Tình trạng bẫy khí dai dẳng đã được ghi nhận ở những người nhiễm SARS và một số virus khác khi chụp ở thì thở ra. Cần chụp cắt lát mỏng ở vùng đáy phổi ở tư thế nằm ngửa để xác định các tổn thương mờ là do xẹp phổi hay tổn thương thật sự. Bên cạnh đó, tình trạng thuyên tắc phổi cấp hoặc mạn tính có thể là nguyên nhân của các triệu chứng thường gặp ở người bệnh hậu COVID-19, khi đó cần cài đặt ngưỡng chụp cắt lớp vi tính mạch máu ở mức thấp. Điều cần thiết là cần so sánh với hình ảnh ở giai đoạn cấp để tìm hiểu diễn tiến của các tổn thương đã xác định.

Mức độ nghiêm trọng của bệnh liên quan đến mức độ tổn thương trên hình ảnh cắt lớp vi tính ngực ban đầu; và những bất thường trên phim chụp CT có liên quan đến diễn biến của bệnh. Diễn biến của các tổn thương này khá đa dạng và một số trường hợp cho thấy tiến triển xơ phổi. Trong quá trình của bệnh, GGO xuất hiện từ đầu COVID-19 và có xu hướng giảm sau 14 ngày, trong khi các đông đặc xuất hiện vào khoảng ngày thứ 9, tiếp theo là xơ hoá sau 14 ngày. Nhìn chung, tại thời điểm biểu hiện ban đầu, 88% bệnh nhân có biểu hiện GGO với tổn thương hai bên, 80% biểu hiện phân bố vùng phổi sau, 79% tổn thương đa thùy và 76% có phân bố ngoại vi; trong khi chỉ 32% có biểu hiện đông đặc [13]. Một nghiên cứu trên 171 bệnh nhân COVID-19 sau 4 tháng nhập viện, tổn thương phổi được ghi nhận ở 76% bệnh nhân đặt nội khí quản và 58% không đặt nội khí quản. GGO là phổ biến nhất, trong đó 25% có kèm tổn thương nhu mô và 19% kèm tổn thương xơ hoá dưới màng phổi. Nhóm bệnh nhân này có tần suất cao gặp phải khó thở và giảm chức năng phổi và hình ảnh xơ hoá có tỷ lệ cao ở người có tình trạng ARDS trong giai đoạn cấp tính [14]. Một nghiên cứu theo dõi 6 tháng ở 114 bệnh nhân viêm phổi do COVID-19 mức độ nặng cho thấy 35% bệnh nhân có bằng chứng xơ hoá trên hình ảnh CLVT ngực (bao gồm giãn phế quản co kéo, vết nhu mô và/hoặc hình ảnh tổ ong) và giảm DLCO. GGO được ghi nhận ở 21% bệnh nhân, điều đặc biệt là khi GGO phối hợp đông đặc phổi thì mức độ lan rộng giảm rõ rệt, trong khi đó tổn thương dạng lưới tăng so với hình ảnh ban đầu [5].

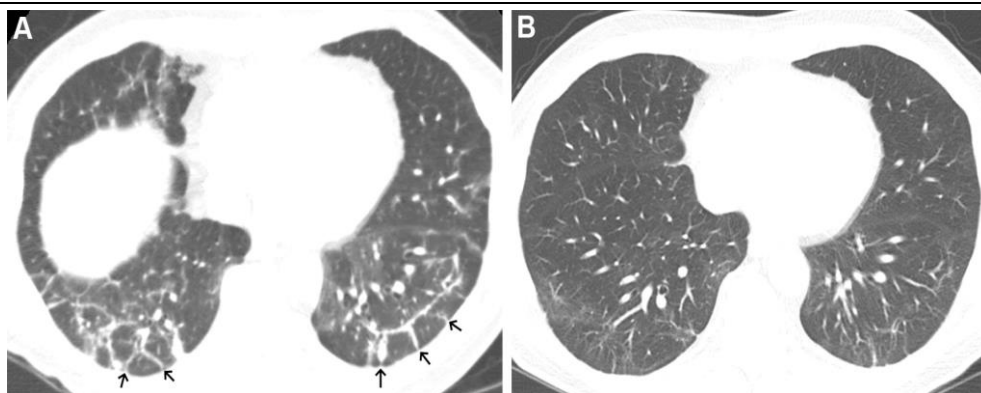
Bên cạnh sự tiến triển của các tổn thương cấu trúc phổi, thì thuyên tắc phổi cũng đóng vai trò lớn trong sự tiến triển di chứng phổi hậu COVID-19. Ngoài các bằng chứng về việc SARS-CoV-2 xâm nhập trực tiếp vào tế bào nội mô có liên quan đến tình trạng tăng đông, làm tăng nguy cơ thành lập huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi trong giai đoạn cấp tính thì thuyên tắc tĩnh mạch cũng góp phần vào biểu hiện hậu COVID-19. Trong giai đoạn cấp, tần suất thuyên tắc tĩnh mạch khá cao, chiếm 25% ở bệnh nhân mức độ trung bình và 49% bệnh nặng ở ICU. Nghiên cứu meta-analysis trên 3341 bệnh nhân cho thấy tần suất thuyên tắc phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu xảy ra lần lượt ở 17%, 15% bệnh nhân và tỷ lệ này ở người bệnh nhập ICU là cao hơn. 2/3 trường hợp thuyên tắc phổi cấp tính ghi nhận ở

động mạch thùy và động mạch phân thùy phổi. Cho đến nay, rối loạn tăng đông kéo dài bao lâu vẫn chưa được xác định nên người bệnh vẫn còn nguy cơ tắc mạch trong giai đoạn hồi phục. Do đó, cần đánh giá tình trạng thuyên tắc phổi cần xem xét ở những người bệnh vẫn tồn tại triệu chứng hô hấp không thể giải thích thoả đáng bằng hình ảnh học và giảm DLCO sau ra viện [10].

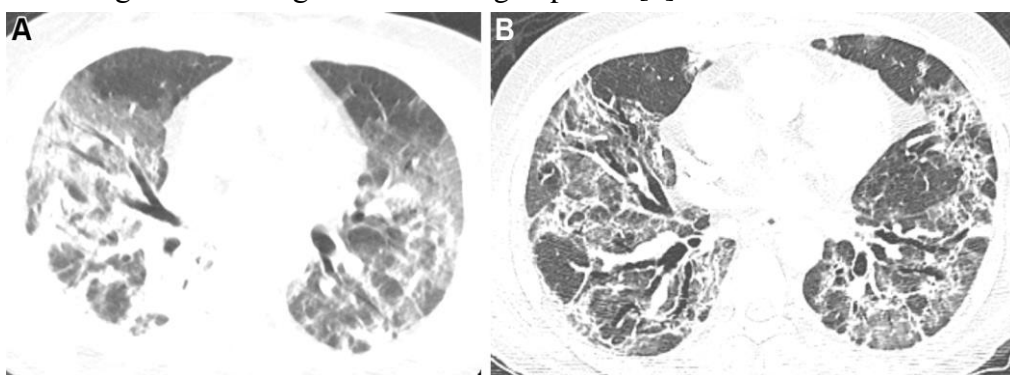


Hình 3. Tổn thương phổi ở bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ (a), trung bình (b), nặng (c)

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính ngực còn có ý nghĩa để theo dõi dài hạn các tổn thương hậu COVID-19. Nhiều nghiên cứu theo dõi dài hạn cho thấy các tổn thương xơ hoá hồi phục dần theo thời gian. Tuy nhiên, khoảng 1/3 bệnh nhân có tổn thương này sẽ thành sẹo xơ hoá. Trong một nghiên cứu ở 114 bệnh nhân sống sót sau COVID-19 nặng, có đến 62% bệnh nhân vẫn còn bất thường trên hình ảnh cắt lớp vi tính ngực sau 6 tháng, trong đó khoảng 35% có đặc điểm của xơ hóa phổi như hình ảnh tổ ong và các dải trắng của sẹo. Nhìn chung, có khoảng 63% bệnh nhân ARDS có tổn thương phổi kéo dài [12].



Hình 4. Diễn tiến của viêm phổi tổ chức hoá ở bệnh nhân nam 64 tuổi hậu COVID-19
(A) Tổn thương kính mờ dạng đám với dày vách liên thùy 2 bên phổi sau 4 tháng nhiễm,
(B) Tổn thương kính mờ đã giảm sau 3 tháng tiếp theo [7]



Hình 5. Diễn tiến xơ phổi hậu COVID-19 ở bệnh nhân nam 54 tuổi nhập viện vì ARDS

(A) Tổn thương kính mờ lan toả với bất thường dạng lưới và giãn phế quản co kéo, đặc hiệu cho giai đoạn tổ chức hoá sau tổn thương phổi cấp ở thời điểm 2 tuần sau nhập viện.

(B) Hình ảnh kính mờ giảm sau 6 tháng nhập viện, tồn tại giãn phế quản và co kéo nhiều cấu trúc phổi, gợi ý tiên tri xơ hoá [7].

V. DIỄN BIẾN CHỨC NĂNG PHỔI HẬU COVID-19

Bên cạnh những tác động về mặt sinh lý, nhiều nghiên cứu cho thấy phổi là cơ quan chịu ảnh hưởng nghiêm trọng nhất ở bệnh nhân COVID-19. Những bằng chứng mô học cho thấy tình trạng tổn thương biểu mô phế nang lan toả, mao mạch và xuất huyết, cấu trúc màng hyaline, xơ hoá và đông đặc phổi. Sự tích lũy dần các biến đổi này đã gây tác động nghiêm trọng lên dung tích hô hấp ở người bệnh nhưng chưa khẳng định có hay không sự hồi phục sau giai đoạn cấp [8].

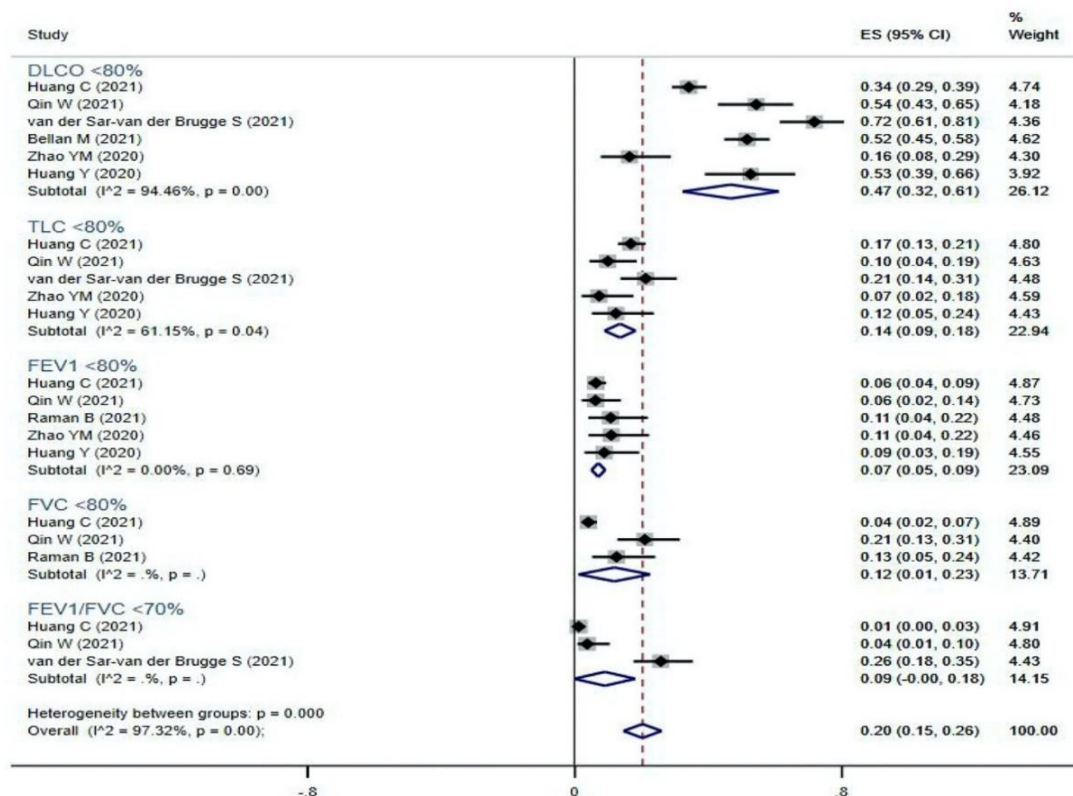
Khoảng 20-30% bệnh nhân nhẹ có thể suy giảm chức năng phổi và khả năng gắng sức kéo dài, trong khi 55% bệnh nhân nặng có thể tiếp tục suy giảm chức năng phổi sau ba tháng kể từ khi xuất viện. Nhìn chung, khoảng 12%-23% bệnh nhân COVID-19 nhập viện có biểu hiện hạn chế về PFT một tháng sau khi xuất viện. Khả năng gắng sức vẫn kém 3 tháng sau khi xuất viện ICU và giảm QoL có liên quan đến các thông số mức độ nghiêm trọng khi nhập viện ICU và bất thường CT ngực khi nhập viện [13].

Nhiều nghiên cứu đoàn hệ ghi nhận sự sụt giảm ở mức cao của thể tích phổi (thể hiện qua các chỉ tiêu TLC, FVC và FEV₁) và chỉ số Gansler (FEV₁/FVC) ở bệnh nhân COVID-19 nặng/nguy kịch. Điều này cho thấy rối loạn thông khí hạn chế là chủ yếu trong chức năng

sinh lý và không có liên quan đến sức cơ hô hấp, càng nhấn mạnh vai trò của tổn thương phế nang hơn là do ảnh hưởng của cơ hô hấp trong COVID-19. Hơn nữa, một vài nghiên cứu mô tả mối liên quan nghịch giữa thời gian thông khí nhân tạo trong suốt giai đoạn cấp và chức năng hô hấp sau 4 tháng theo dõi. Điều này có thể do tổn thương kéo dài sau nhiễm COVID-19 nặng và có sự tác động của tình trạng chấn thương áp lực do thông khí nhân tạo cũng góp phần ảnh hưởng đến sự hồi phục chức năng phổi [4].

Một nghiên cứu meta-analysis cho thấy bất thường khuếch tán CO qua màng phế nang mao mạch (DLCO) phổ biến nhất, chiếm 39% ở người hậu nhiễm COVID-19. Tần suất của rối loạn này tăng khi người bệnh nhập viện, đặc biệt trong tình trạng nặng. Một điều quan trọng là nghiên cứu này cho thấy khả năng khuếch tán của phổi vẫn tiếp tục bị ảnh hưởng từ 1 đến 2 tháng sau xuất viện và có liên quan đến sự kéo dài của triệu chứng hô hấp như khó thở (33%). Tình trạng giảm DLCO thường liên quan đến xơ hoá phổi, nhất là bệnh phổi mô kẽ. Đối với các trường hợp xơ phổi hậu COVID-19 được báo cáo, cần thiết để theo dõi dài hạn để xác định liệu việc giảm DLCO có phải là yếu tố làm tăng xơ hoá phổi hay không [11].

Do đó, nhiều khuyến cáo cần thăm dò chức năng hô hấp sau 3 tháng kể từ khi xuất viện khi các tổn thương phổi chưa được xoá hết hoặc người bệnh có các triệu chứng hô hấp dai dẳng. Trong số các thăm dò chức năng hô hấp thì hô hấp ký và DLCO là thăm dò đầu tay giúp đánh giá hậu quả tổn thương phổi đến chức năng sinh lý của phổi. Trong một số trường hợp, cần xem xét thực hiện các nghiệm pháp gắng sức (6MWT hoặc CPET), xem xét đo cơ hô hấp (MIP, MEP, SNIP).



Biểu đồ 1. Biểu đồ rừng (forest plot) thể hiện mức độ phổ biến trong sự bất thường về các thông số chức năng hô hấp, với độ dao động từ 1 đến 72%. Đường đứt nét màu nâu ở vị

trí 0,2 trên trục hoành đại diện cho tỷ lệ phổ biến của tất cả các thông số (tức là 20%, khoảng tin cậy 95% từ 15-26%). Hình thoi màu xanh mô tả tỷ lệ và khoảng tin cậy 95% cho từng thông số gộp từ các nghiên cứu thành phần. DLCO, khả năng khuếch tán khí carbon monoxid; TLC, dung tích toàn phổi; FEV₁, thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên; FVC, dung tích sống gắng sức [8].

VI. TRIỂN VỌNG NGHIÊN CỨU

Cho đến nay đã có nhiều nghiên cứu về COVID-19 và hậu COVID-19. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều vấn đề chưa được hiểu rõ. Một số khía cạnh cần được khuyến cáo chi tiết với nhiều bằng chứng khoa học về ý nghĩa lâm sàng, chức năng của các bằng chứng tổn thương trên hình ảnh CLVT ngực, mối liên quan giữa các bệnh phổi mô kẽ nền tảng và tổn thương xơ hoá phổi hậu COVID-19 cũng như liên quan giữa đặc điểm mô bệnh học và hình ảnh CLVT. Bên cạnh đó, cần thiết có mô hình và hướng dẫn quản lý dài hạn, dự đoán sự hồi phục cũng như tiến triển xơ hoá phổi ở từng nhóm bệnh nhân với mức độ tổn thương mô bệnh học, hình ảnh và chức năng phổi khác nhau.

VII. KẾT LUẬN

Di chứng phổi hậu COVID-19 là một gánh nặng trong chăm sóc sức khỏe hô hấp sau đại dịch. Các triệu chứng hô hấp kéo dài gây ảnh hưởng chất lượng cuộc sống của người bệnh. Cần tầm soát và đánh giá mức độ của các di chứng phổi thông qua việc khảo sát hình ảnh học và thăm dò chức năng hô hấp cơ bản và chuyên sâu. Với quy mô đại dịch toàn cầu, nhu cầu chăm sóc sức khỏe toàn diện cho người bệnh COVID-19 sẽ tăng nhanh trong tương lai gần với những thách thức nhất định. Do đó, việc nhận định tình hình và thành lập các mô hình chăm sóc liên ngành với sự phối hợp giữa các biện pháp có/không dùng thuốc sẽ là một trong những giải pháp hỗ trợ người bệnh giảm thiểu những hậu quả lâu dài do bệnh gây ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Amaya Jimeno-Almazán, Jesús G. Pallarés (2021), Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18, 5329.
2. Cenko E., Badimon L., Bugiardini R. et al (2021), Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA), *Cardiovascular Research*, 117(14), pp.2705-2729.
3. Elham Atabati (2020), Association of COVID-19 and other viral infections with interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, and pulmonary hypertension: A narrative review, *Can J Respir Ther*, 56, pp. 70-78.
4. Guler S.A., Ebner L., Beigelman C. et al (2021), Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study, *Eur Respir J*.
5. Han X., Fan Y., Alwalid O. et al (2021), Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia, *Radiology*, 299(1), pp. 177-186.
6. Harry Crook, Sanara Raza (2021), Long covid—mechanisms, risk factors, and management, *BMJ*.
7. Joshua J. Solomon, Brooke Heyman (2021), CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19, *Radiology*, 301, pp. 383-395.

8. Long Q., Li J., Hu X. et al (2021), Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Front. Med.*
9. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. (2021), “ Long COVID-19: An overview”, *Diabetes & Metabolic syndrome: Clinical research & reviews*, 15, pp. 869-875.
10. Suh Y.J., Hong H., Ohana M. et al (2021), Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Radiology*, 298(2), pp. 70-80.
11. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L. et al (2021), Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis, *Pulmonology*, 27, pp. 328-337.
12. Thomas Sonnweber, Sabina Sahanic (2021), Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial, *Eur Respir J*, 57.
13. Vinod Nikhra (2021), Respiratory Manifestations in COVID-19 and ‘Long Covid’: The Morbidity, Complications and Sequelae, *Biomed J Sci & Tech Res*, 36(3).
14. Writing Committee for the COMEBAC Study Group; Morin L, Savale L, et al (2021), Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19, *JAMA*, 325(15), pp. 1525-1534.
15. Wynn T.A. (2011), Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis, *J Exp Med*, 208(7), pp. 1339-1350.

(Ngày nhận bài: 06/01/2022 – Ngày duyệt đăng: 05/02/2022)
