

# Tổn Thương Gan Trong và Sau Covid-19

*PGS.TS. Phạm Thị Thu Thủy  
Trung Tâm Y Khoa Medic TP HCM  
Đại Học Y Khoa Phan Chu Trinh – Đà Nẵng*

## **I. Tổng quát:**

Hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng do coronavirus-2 (SARS-CoV-2) là một loại coronavirus mới gây ra bệnh do coronavirus 19 (COVID-19), đã lây nhiễm cho hàng triệu người trên toàn thế giới chỉ trong vài tháng. Một số ít, nhưng đáng kể, những người bị nhiễm bệnh cần phải nhập viện và chăm sóc đặc biệt. Ngay từ khi bắt đầu xảy ra đại dịch vi rút mới này, rõ ràng những người béo phì và / hoặc tiểu đường có tiên lượng xấu về sự tiến triển của COVID-19, cho thấy rõ ràng mối liên quan giữa bệnh gan và COVID-19 nghiêm trọng. Bởi vì bệnh gan mạn tính (CLD) có liên quan đến rối loạn điều hòa miễn dịch và viêm, không có gì ngạc nhiên khi bệnh nhân CLD có thể có nguy cơ bị các kết cục bất lợi cao hơn sau khi nhiễm SARS-CoV-2. Dữ liệu COVID-19 ban đầu cũng chỉ ra rằng những người khỏe mạnh bị nhiễm có các xét nghiệm chức năng gan bất thường, cho thấy có thể có tác động trực tiếp của SARS-CoV-2 đến tổn thương gan. Ở đây chúng tôi cho thấy COVID-19 ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của gan và làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở những người mắc bệnh CLD nền.

Ngoài ra còn có đại dịch béo phì trên toàn thế giới đang diễn ra dẫn đến tình trạng kháng insulin, tiểu đường và bệnh gan mạn tính (CLD), trở thành gánh nặng sức khỏe cộng đồng lớn. CLD thường gặp nhất do viêm gan B và C mạn tính, bệnh gan liên quan rượu (ALD) và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD). CLD có thể tiến triển thành viêm (viêm gan nhiễm mỡ không do rượu [NASH]), xơ hóa, và cuối cùng là xơ gan và ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) như những bệnh ở giai đoạn cuối. Xơ gan, viêm gan siêu vi và HCC gây ra khoảng 2 triệu ca tử vong mỗi năm trên toàn thế giới. Tế bào gan tạo thành một nguồn protein chính liên quan đến các phản ứng miễn dịch đáp ứng và bẩm sinh.

Gan điều chỉnh cân bằng nội môi miễn dịch bằng cách ngăn chặn sự lây lan có hệ thống của các kháng nguyên vi sinh vật và chế độ ăn uống đến từ ruột, và thông qua việc tổng hợp các phân tử hòa tan cần thiết cho các phản ứng miễn dịch hiệu quả. Do đó, tổn thương gan có thể dẫn đến khả năng giám sát miễn dịch bị tổn hại do giảm sự tổng hợp tại gan, các protein liên quan đến miễn dịch bẩm sinh và nhận dạng mô hình phân tử liên quan đến mầm bệnh.

Cả CLD và xơ gan đều được đặc trưng bởi rối loạn điều hòa miễn dịch. CLD gây suy giảm vai trò cân bằng nội môi của gan trong phản ứng miễn dịch toàn thân. Các mô hình phân tử từ các tế bào gan bị tổn thương thúc đẩy các tế bào miễn dịch tuần hoàn gây ra viêm hệ thống, dưới dạng các tế bào miễn dịch tuần hoàn được kích hoạt và tăng nồng độ trong huyết thanh của các cytokine tiền viêm (ví dụ, TNF và IL-6).

Quan trọng là, rối loạn chức năng miễn dịch liên quan đến gan có thể làm tăng tính nhạy cảm với các bệnh nhiễm trùng. Trong bối cảnh này, không có gì ngạc nhiên khi bệnh nhân CLD, đặc biệt là những người bị xơ gan mất bù, có nguy cơ mắc bệnh và tử vong liên quan đến COVID-19 cao hơn. Sự kết hợp giữa nhiễm trùng SARS-CoV-2 và xơ gan dường như là một bộ đôi gây chết người, có thể là do sự kết hợp của các quá trình sinh học được đặc trưng bởi rối loạn điều hòa miễn dịch. Điều quan trọng là, ghép gan phục hồi chức năng gan ở bệnh nhân xơ gan mất bù, do đó làm giảm nguy cơ tử vong do COVID-19 đối với dân số nói chung.

Ngoài tác động tiên lượng xấu của CLD ở bệnh nhân COVID-19, nhiễm trùng SARS-CoV-2 cũng có thể ảnh hưởng tiêu cực đến sức khỏe gan ở những người khỏe mạnh trước đó. Dữ liệu lâm sàng hiện có chỉ ra rằng những bệnh nhân có COVID-19 thường có các xét nghiệm chức năng gan bất thường, chẳng hạn như aspartate transferase (AST) và alanin transferase (ALT). Tuy nhiên, cơ chế tác động của COVID-19 lên chức năng gan là chưa được hiểu đầy đủ và có thể là đa yếu tố, và người ta chưa chứng minh được rõ ràng liệu SARS-CoV-2 có thể lây nhiễm tế bào gan hay không. Bởi vì tổn thương gan cấp tính hoặc ứ mật có thể phát triển trong các trường hợp nghiêm trọng của cơn bão cytokine, không liên quan đến COVID-19, có thể rối loạn điều hòa miễn dịch có nguồn gốc SARS-CoV-2 có thể đóng một vai trò trong bệnh lý gan liên quan đến COVID-19.

## **II. Tác động của COVID-19 ở những người có gan khỏe mạnh**

Như đã đề cập, bệnh nhân có COVID-19 thường biểu hiện tăng cao các dấu hiệu liên quan đến tổn thương gan, chẳng hạn như AST, ALT, phosphatase kiềm và gamma-glutamyltransferase (GGT).

Giá trị tiên lượng của các dấu hiệu tổn thương gan tăng cao ở bệnh nhân COVID-19 vẫn còn gây tranh cãi, với một số nghiên cứu cho thấy rằng giá trị AST hoặc ALT tăng cao có tương quan với tình trạng tiên lượng xấu, trong khi những người khác không tìm thấy mối liên quan với sự tiến triển hoặc tử vong của COVID-19.

Một cơ chế có thể gây ra tổn thương gan được quan sát thấy ở bệnh nhân COVID-19 là nhiễm trùng gan trực tiếp bởi SARS-CoV-2. Thụ thể tế bào chủ SARS-CoV-2 là men chuyển 2 (ACE2), và sự xâm nhập tế bào SARS-CoV-2 cũng liên quan đến protease serine xuyên màng 2. (TMPRSS2).

Các nghiên cứu giải trình tự cho thấy biểu hiện ARN messenger ACE2 (mRNA) trong một quần thể phụ của tế bào mật, nhưng không có hoặc biểu hiện tối thiểu trong tế bào gan và không biểu hiện ở các loại tế bào gan khác. Biểu hiện mRNA TMPRSS2 đã được tìm thấy trong một nhóm nhỏ các tế bào gan và tế bào mật. Protein ACE2 không được phát hiện trong tế bào gan. Những phát hiện này cho thấy rằng SARS-CoV-2 không trực tiếp gây ra tổn thương tế bào gan. Điều thú vị là SARS-CoV-2 có thể tái tạo trong dòng tế bào HCC. Ngoài ra, các hạt SARS-CoV-2 không có túi bọc màng đã được phát hiện trong tế bào chất của tế bào gan từ 2 bệnh nhân có COVID-19 có các dấu ấn tổn thương gan tăng cao. Gan cũng có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng thiếu oxy và cơn bão cytokine sau nhiễm trùng SARS-CoV-2,

có liên quan đến suy đa cơ quan ở một số bệnh nhân bị COVID-19. Con bão cytokine cũng có thể liên quan đến đông máu nội mạch lan tỏa (DIC) và giảm tiểu cầu, có thể làm trầm trọng thêm các biến chứng DIC, như được quan sát thấy trong COVID-19. Những bệnh nhân COVID-19 có biểu hiện viêm nội mô trong gan, fibrin microthrombin trong xoang gan, và hoạt hóa hệ thống bổ thể. Một báo cáo đã chứng minh rằng, trái ngược với những bệnh nhân bị COVID-19 nhẹ, những bệnh nhân bị viêm phổi không phải COVID-19 không cho thấy mức độ tăng của AST, ALT hoặc GGT, cho thấy rằng bệnh nhân bị COVID-19 nhẹ có thể có các dấu hiệu tổn thương gan tăng cao độc lập với sự hiện diện của viêm.

### **III.Độc tính trên gan của liệu pháp chống viêm và kháng vi-rút COVID-19**

Một nguồn khác có thể gây tổn thương gan ở bệnh nhân COVID-19 là tổn thương gan do thuốc liên quan đến các liệu pháp COVID-19. Một nghiên cứu báo cáo rằng trong số những bệnh nhân có COVID-19 có dấu hiệu tổn thương gan bình thường khi nhập viện, gần một nửa đã phát triển nồng độ dấu hiệu gan bất thường sau 1 tuần sau khi nhập viện. Điều trị bằng lopinavir-ritonavir có liên quan đến mức tăng AST, ALT, và bilirubin, remdesivir được báo cáo là gây tăng cao AST và ALT ; và acetaminophen và hydroxychloroquine có liên quan đến các dấu hiệu gan bất thường. Độc tính với gan của remdesivir đã được tranh luận rộng rãi. Các thử nghiệm ngẫu nhiên đã chỉ ra rằng sự gia tăng men gan tương đương giữa các nhóm được điều trị bằng remdesivir và nhóm chứng. Tuy nhiên, cơ sở dữ liệu báo cáo an toàn của WHO chỉ ra một tỷ lệ chênh lệch có ý nghĩa thống kê đối với tổn thương gan khi sử dụng remdesivir. Các chất ức chế men chuyển cũng đã được khám phá là phương pháp điều trị COVID-19 có thể làm tăng nồng độ men gan. Thật không may, các loại thuốc cũ được sử dụng lại dường như không có tác động đến COVID-19. Mặt khác, các chất điều hòa miễn dịch dường như là một chiến lược điều trị hiệu quả hơn để điều trị bệnh tật và tử vong do COVID-19. Corticosteroid, chẳng hạn như dexamethasone, làm tăng đáng kể tỷ lệ sống sót và giảm tỷ lệ mắc bệnh ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19 và ở những bệnh nhân bị COVID-19 vừa hoặc nặng. Vì corticosteroid có nguồn gốc từ quá trình chuyển hóa cholesterol, có thể can thiệp vào nhiều khía cạnh của cân bằng nội môi glucose, nên cần chú ý đến những ảnh hưởng có thể có của các hợp chất này đối với chuyển hóa gan và nhiễm mỡ gan. Thật vậy, điều trị bằng corticosteroid trong COVID-19 nặng có liên quan đến tổn thương gan đáng kể. Tocilizumab, một kháng thể đơn dòng được nhân tính hóa chống lại thụ thể IL-6, được sử dụng để điều trị viêm khớp dạng thấp và hiện được sử dụng nhiều để chống lại tổn thương qua trung gian cytokine trong COVID-19 nghiêm trọng, cũng được biết là gây tăng ALT đáng kể. Nghiên cứu hồi cứu này báo cáo rằng nhóm tocilizumab có mức tăng ALT cao hơn đáng kể. Cuối cùng, thuốc kháng sinh, là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của tổn thương gan do thuốc, cũng có thể góp phần gây tổn thương gan ở bệnh nhân COVID-19.

#### **IV. Tiến triển gan nhiễm mỡ và COVID-19**

Tỷ lệ phổ biến NAFLD và NASH trên toàn thế giới cao, ảnh hưởng đến khoảng 25% dân số toàn cầu, khiến NAFLD / NASH trùng lặp với COVID-19 là điều không thể tránh khỏi. NAFLD có liên quan đến béo phì và các rối loạn chuyển hóa liên quan đến lối sống khác (ví dụ, bệnh tiểu đường loại 2). Kể từ khi bắt đầu đại dịch COVID-19, béo phì và tiểu đường có liên quan đến tiên lượng bệnh xấu. Mức độ tăng của men gan AST / ALT ( $\geq 2 \times$  giới hạn trên của bình thường [tức là 80 U / L]) là phổ biến và có liên quan độc lập với kết quả lâm sàng bất lợi ở những bệnh nhân bị COVID-19. Trong một nghiên cứu, tăng AST / ALT được quan sát thấy ở 235 bệnh nhân được phân loại là có COVID-19 nặng. Một nghiên cứu khác bao gồm 31.461 người lớn mắc COVID-19, và phát hiện ra rằng bệnh gan vừa / nặng có liên quan đáng kể đến tử vong (OR: 2,62; CI 95% , 1,53 - 4,47). Trong một cuộc điều tra tương tự trên 2.780 bệnh nhân mắc COVID-19, bệnh gan lại có liên quan đáng kể đến tỷ lệ tử vong (OR: 2,8 ; CI: 95%, 1,9- 4,0). So với bệnh nhân không có NAFLD, bệnh nhân NAFLD được báo cáo có nguy cơ tiến triển bệnh cao hơn (6,6% so với 44,7%), khả năng chức năng gan bất thường cao hơn từ khi nhập viện đến khi xuất viện (70% so với 11,1%) và lâu hơn thời gian phát tán của virus ( $17,5 \pm 5,2$  ngày so với  $12,1 \pm 4,4$  ngày). Như vậy, tỷ lệ nhiễm NAFLD cao trên toàn cầu cho thấy một phần lớn dân số có nguy cơ mắc COVID-19 nặng.

#### **V. Bệnh gan liên quan đến rượu**

ALD có liên quan độc lập với nguy cơ tử vong tăng 1,8 lần ở bệnh nhân COVID-19. Hơn nữa, bệnh nhân mắc cả ALD và COVID-19 dường như có biểu hiện tổn thương gan nặng hơn, vì tỷ lệ bệnh nhân không bị xơ gan chỉ là 6% ở bệnh nhân ALD so với 62% ở những người bị NAFLD. Một báo cáo trường hợp mô tả 2 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm COVID-19 tại bệnh viện và viêm phổi COVID-19 nặng khi nhập viện trong thời gian điều trị ALD. Cả hai bệnh nhân đều phát triển suy đa phủ tạng và tử vong trong một thời gian ngắn. Một nghiên cứu bổ sung chỉ ra rằng nguy cơ mắc COVID-19 nghiêm trọng có liên quan đáng kể đến tổn thương gan do rượu (OR: 7,05; CI: 95%, 6,30-7,88) và xơ gan do rượu (OR: 7,00; CI: 95%, 6,15- 7,97). Tuy nhiên, rất ít nghiên cứu đã khám phá tác động của rượu trong đại dịch COVID-19, cũng như các cơ chế mà qua đó uống rượu và ALD có thể ảnh hưởng đến cơ chế bệnh sinh COVID-19.

Uống quá nhiều rượu có thể có tác dụng điều hòa miễn dịch và khiến người bệnh dễ mắc các bệnh nhiễm trùng do vi rút và vi khuẩn. Người ta ước tính rằng rượu gây ra 3,3 triệu ca tử vong hàng năm. Nhiều bệnh lý có liên quan đến uống rượu, với CLD và xơ gan là những vấn đề sức khỏe chính liên quan đến rượu. Thật không may, mức tiêu thụ rượu đang cho thấy sự gia tăng hàng năm gần như trên toàn thế giới. Hơn nữa, các biện pháp ngăn cách và ngăn cản xã hội dẫn đến việc lạm dụng rượu gia tăng, làm trầm trọng thêm bệnh CLD liên quan đến rượu và tổn thương gan.



## **VI.COVID-19 ở bệnh nhân xơ gan và bệnh nhân ung thư gan**

Xơ gan là giai đoạn cuối của quá trình xơ hóa gan, nguyên nhân chủ yếu do NAFLD / NASH, ALD và viêm gan virus. Như đã thảo luận trước đây, xơ gan có liên quan đến rối loạn chức năng miễn dịch, có liên quan đến tiên lượng xấu về COVID-19. Ở những bệnh nhân xơ gan mất bù nặng, rối loạn chức năng miễn dịch liên quan đến xơ gan có thể chuyển từ chủ yếu là viêm. Viêm hệ thống có thể ảnh hưởng đến chức năng của tế bào somatic mô và làm thay đổi biểu hiện lâm sàng của bệnh xơ gan. Một phân tích trên 745 bệnh nhân CLD nhiễm SARS-CoV-2 từ 29 quốc gia cho thấy xơ gan rất nặng. liên quan đến tử vong (OR: 9,32, CI: 95%, 4,80 - 18,08). Trong số 745 bệnh nhân, 150 (20%) tử vong, trong đó 123 người bị xơ gan. Điều quan trọng, nguyên nhân chính của cái chết là do chấn thương phổi, với chỉ 19% bệnh nhân tử vong do các biến chứng liên quan đến xơ gan.

Phát hiện này cho thấy rõ ràng rằng xơ gan là động lực thúc đẩy sự phát triển tổn thương phổi và mối liên hệ này có thể là do rối loạn chức năng miễn dịch liên quan đến xơ gan. Xơ gan có liên quan đến phản ứng suy giảm với vắc-xin phế cầu và vi-rút viêm gan B (HBV) cho thấy khả năng đáp ứng kém đối với tiêm chủng SARS-CoV-2. Các cơ chế tiềm ẩn của bệnh liên kết xơ gan với COVID-19 nghiêm trọng là tăng viêm hệ thống, rối loạn chức năng miễn dịch liên quan đến xơ gan, rối loạn đông máu và rối loạn vi khuẩn đường ruột. Vì thành phần hệ vi sinh vật đường ruột đóng vai trò điều chỉnh mức độ nghiêm trọng của COVID-19, có thể điều chỉnh phản ứng miễn dịch của vật chủ và xơ gan được đặc trưng bởi những thay đổi trong thành phần hệ vi sinh vật đường ruột, chúng ta cũng có thể suy đoán về mối liên hệ giữa hệ vi sinh vật, xơ gan và mức độ nghiêm trọng của COVID-19. Một khía cạnh thú vị của nghiên cứu trước đây là bệnh nhân xơ gan ít có khả năng nhận được liệu pháp kháng vi-rút nhắm mục tiêu do lo ngại về tính an toàn, làm nổi bật tầm quan trọng của việc đánh giá độc tính với gan trong các thử nghiệm lâm sàng COVID-19 và cho phép bệnh nhân xơ gan tham gia các nghiên cứu này.

Điều thú vị là bệnh nhân xơ gan có giảm nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2. Phân tích 88.747 người dương tính với COVID-19 cho thấy bệnh nhân xơ gan có ít khả năng xét nghiệm dương tính hơn bệnh nhân không xơ gan (8,5% so với 11,5 %; OR: 0,83; CI: 95%, 0,69 - 0,99). Như đã mô tả trước đây, bệnh nhân xơ gan có biểu hiện tăng tỷ lệ tử vong và thông khí trong 30 ngày (tương ứng là 17,1% và 13,0%), có nguy cơ mắc bệnh cao hơn 4,1 lần, phải thở máy và 3,5 khả năng tử vong. Trong một nghiên cứu hồi cứu khác, bệnh nhân xơ gan và nhiễm SARS-CoV-2 có tỷ lệ tử vong trong 30 ngày là 34%. Nghiên cứu này cho thấy mức độ nghiêm trọng của các bệnh phổi và gan dự đoán tỷ lệ tử vong một cách độc lập, và bệnh nhân xơ gan và COVID-19 có nguy cơ tử vong cao hơn đáng kể so với những người nhập viện do nhiễm vi khuẩn.

HCC là bệnh ung thư phổ biến thứ sáu trên thế giới, chiếm gần 6% tổng số ca ung thư. Dựa trên rối loạn chức năng miễn dịch do nhiễm SARS-CoV-2, nó có thể giả thuyết rằng bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan có thể dễ bị ảnh hưởng của COVID-19 hơn so với những bệnh nhân mắc các bệnh ung thư khác. Nhìn chung, bệnh nhân ung thư với nhiễm COVID-19 có nguy cơ phải thông khí xâm lấn hoặc tử vong cao hơn (39%) so với bệnh nhân COVID-19 không bị ung thư (8%). Hơn nữa, điều trị ung thư có liên quan đến nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ COVID-19 cao hơn (tỷ lệ nguy cơ = 4,1). HCC không được trình bày đầy đủ trong các nghiên cứu hiện có về ung thư và COVID-19, nên rất khó để đưa ra kết luận chắc chắn về tác động của COVID-19 đối với bệnh nhân HCC. Tuy nhiên, dữ liệu thu được từ bệnh nhân xơ gan cho thấy COVID-19 có thể gây ảnh hưởng lớn đến bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. Một khía cạnh quan trọng liên quan đến bệnh nhân HCC là quản lý của họ trong đại dịch hiện nay. Dự kiến tỷ lệ bệnh nhân sẽ bị ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển cao hơn do hậu quả của việc gián đoạn các chương trình giám sát ở bệnh nhân xơ gan và bệnh nhân có nguy cơ cao.

## **VII. Ảnh hưởng của COVID-19 đối với bệnh viêm gan siêu vi**

HBV và virus viêm gan C (HCV) gây ra bệnh và nhiễm trùng gan mạn tính, và là hai trong số những nguồn chính gây bệnh gan, lần lượt lây nhiễm cho 300 triệu và 70 triệu người trên toàn thế giới. HBV và HCV tương ứng, chiếm gần 12% và 11% nguyên nhân cơ bản của CLD. Người ta vẫn chưa rõ liệu HBV và / hoặc HCV có thể ảnh hưởng đến tính nhạy cảm với SARS-CoV-2 hay không. Có vẻ như HBV và HCV cho thấy tỷ lệ lưu hành thấp ở những bệnh nhân nhập viện với COVID-19. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã phân tích tỷ lệ mắc bệnh viêm gan do vi rút. Tương tự như vậy, sự khan hiếm của dữ liệu có sẵn làm cho việc ước tính ảnh hưởng của nhiễm HBV và / hoặc HCV đối với mức độ nghiêm trọng của COVID-19 trở nên khó khăn. Tình trạng xơ hóa gan và tổn thương gan hiện là những tiên lượng tốt nhất các yếu tố đối với người nhiễm SARS-CoV-2 với bệnh viêm gan vi rút.

Một nghiên cứu của Trung Quốc đã phát hiện nhiễm HBV ở 12,2% (15 trong số 123) bệnh nhân mắc COVID-19 và thấy rằng nhiễm HBV có liên quan đến diễn biến nặng hơn và tỷ lệ tử vong cao hơn (13,3% so với 2,8%). Tuy nhiên, hai nghiên cứu hồi cứu khác từ Trung Quốc (nơi có tỷ lệ nhiễm HBV cao) không tìm thấy bằng chứng cho thấy đồng nhiễm SARS-CoV-2 / HBV có thể làm nặng thêm tổn thương gan hoặc kéo dài thời gian nằm viện. Sử dụng các liệu pháp ức chế miễn dịch (ví dụ, corticosteroid) có thể gây nguy cơ cho bệnh nhân nhiễm HBV đang hoạt động hoặc trong quá khứ. Một nghiên cứu thuần tập tiền cứu báo cáo nguy cơ tái hoạt động của HBV thấp ở những bệnh nhân nhiễm COVID-19 nặng và nhiễm HBV đã giải quyết đang điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch. Viêm gan vi rút là một ví dụ về ảnh hưởng của đại dịch SARS-CoV-2 vượt ra ngoài tỷ lệ mắc bệnh và tử vong trực tiếp liên quan đến tiếp xúc và nhiễm trùng. Sự gián đoạn đối với chương trình viêm gan trong quá trình chăm sóc liên tục đã được ghi nhận. Đại dịch SARS-CoV-2 có thể có những ảnh hưởng sâu sắc và bất ngờ trong ngắn hạn và dài hạn đối với tỷ lệ tử vong

do bệnh gan, thông qua việc hạn chế khả năng tiếp cận các dịch vụ chăm sóc sức khỏe để điều trị HCV. Các mô hình toán học ước tính rằng việc trì hoãn điều trị HCV 1 năm sẽ dẫn đến tỷ lệ tử vong vượt quá 44.800 đối với HCC và 72.300 đối với các trường hợp tử vong liên quan đến gan. Các mô hình này nhấn mạnh sự cần thiết của việc giảm thiểu tác động của COVID-19 đối với chương trình viêm gan vi rút và điều trị.

### **VIII. Ảnh hưởng hậu covid-19 đối với tổn thương gan**

Mặc dù một số người bị nhiễm COVID-19 sức khỏe của họ hầu như không bị ảnh hưởng, trong số những người này chỉ có các triệu chứng về hô hấp nhẹ, điều cho đến nay vẫn là trọng tâm nghiên cứu liên quan đến COVID-19. Với sự lây lan ngày càng tăng của căn bệnh này và các triệu chứng kéo dài hiện nay được định nghĩa là 'Đầu nhức kéo dài'. Nhận thức về ảnh hưởng của COVID-19 đối với các cơ quan khác ngoài phổi đã tăng lên đều đặn. Với các nghiên cứu đang phát triển, theo dõi sức khỏe trung bình và dài hạn của COVID-19, SARS-CoV-2 là một vi rút có cấu trúc RNA với một protein gai tương tác với thụ thể chính của vật chủ thông qua việc gắn vào angiotensin -converting enzyme 2 (ACE2) receptor. Tế bào nhiều thụ thể ACE2 hơn dễ bị tổn thương hơn đối với SARS-CoV-2. ACE2 được biểu hiện trong các hệ thống cơ quan khác nhau, bao gồm mô phổi (đặc biệt là tế bào phế nang loại II), thần kinh, tim mạch, tiêu hóa, thận, nội mô và gan. Do có nhiều hệ thống cơ quan biểu hiện ACE2, nghiên cứu đã được thực hiện để điều tra các tác động sức khỏe tiềm ẩn mà SARS-CoV-2 có thể có đối với gan, đường tiêu hóa, hệ tim mạch, thần kinh, thận và hệ hô hấp. Tổn thương gan liên quan đến COVID-19 có thể được định nghĩa là bất kỳ tổn thương gan nào xảy ra trong quá trình và điều trị COVID-19, có hoặc không có bệnh gan từ trước, và nó có thể hồi phục hoặc không thể đảo ngược nếu tổn thương kéo dài. Ở gan, ACE2 được biểu hiện nhiều trong lớp nội mô của các mạch máu nhỏ và trong tế bào mật, với một lượng ít hơn đáng kể được biểu hiện trong tế bào gan. Do các loại tế bào gan khác nhau biểu hiện ACE2 ở mức độ khác nhau, gan bị ảnh hưởng nhiều bởi các hệ thống cơ quan khác và thuốc, cơ chế bệnh lý của tổn thương gan rất nhiều. Nó bao gồm độc tính tế bào trực tiếp do sự nhân lên của virus SARS-CoV-2 đang hoạt động trong gan, tổn thương gan qua hệ miễn dịch, tổn thương mạch do rối loạn đông máu, viêm nội mạc hoặc tắc nghẽn tim, suy hô hấp do thay đổi thiếu oxy, tổn thương gan do thuốc và đợt cấp của bệnh gan mạn tính. Ở cấp độ tế bào, tổn thương gan liên quan đến COVID-19 nhiều hơn gấp hai lần. Thứ nhất, nó là do tổn thương tế bào gan, đặc trưng chủ yếu là nhiễm mỡ vừa phải, viêm tiểu thùy và khoảng cửa, và các vùng apoptosis / hoại tử, gây tăng alanin aminotransferase huyết tương (ALT) và aspartate aminotransferase (AST). Thứ hai, nó gây ra tổn thương tế bào đường mật ảnh hưởng đến đường mật và dẫn đến sự gia tăng gamma-glutamyl transferase (GGT) và các phân đoạn bilirubin. Song song với tổn thương gan do COVID-19 gây ra, người ta phải xem xét các tác động bổ sung của bệnh gan mạn tính tiềm ẩn, ví dụ, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD). Béo phì và các thành phần khác của hội chứng chuyển hóa đã được chứng minh là có tương quan với mức độ nghiêm trọng của COVID-19. NAFLD là

biểu hiện gan của hội chứng chuyển hóa và đại diện cho một loạt bệnh khác nhau, từ nhiễm mỡ tế bào gan đến viêm gan nhiễm mỡ (viêm), cho đến xơ hóa và cuối cùng là xơ gan. Các nghiên cứu tập trung với các phương pháp tiếp cận phù hợp được đảm bảo để nghiên cứu sâu hơn các cơ chế gây tổn thương gan do SARS-CoV-2 và vai trò của các bệnh đi kèm. Các phương pháp hiện có bao gồm các phương pháp tiếp cận xâm lấn - tức là sinh thiết gan - dựa trên các chỉ số sinh hóa về sự suy giảm chức năng gan đến các thủ thuật không xâm lấn, tức là chẩn đoán hình ảnh. Một loạt các nghiên cứu đã chỉ ra rằng tổn thương gan do COVID-19 có thể được đánh giá bằng cách sử dụng các phương thức hình ảnh như siêu âm cộng hưởng từ. Cộng hưởng từ (MR), và chụp cắt lớp vi tính (CT), cho thấy những phát hiện phù hợp với bệnh gan, bao gồm cả gan nhiễm mỡ. Vì tổn thương gan trong COVID-19 là nhiều mặt và bao gồm nhiễm mỡ và viêm. Chẩn đoán hình ảnh có khả năng đánh giá tất cả những tổn thương và đơn giản sẽ thích hợp hơn trong việc nhìn rõ những thay đổi nhu mô gan. Siêu âm đa tham số (mpUS) của gan trong bối cảnh này là một công cụ thích hợp để theo dõi sau nhiễm Covid -19. MpUS bao gồm các phép đo khách quan và định lượng được tình trạng nhiễm mỡ bằng phương pháp attenuation (ATI), cũng như các phép đo độ xơ hóa và độ nhớt gan. Nghiên cứu lấy mẫu tổn thương gan ở những bệnh nhân sau COVID-19 với mức độ nghiêm trọng khác nhau và các bệnh kèm theo khác nhau khi sử dụng mpUS, và để so sánh nó với các phương pháp hình ảnh khác như CT và MRI. Do cơ chế gây bệnh chính là sự xâm nhập tế bào của SARS-CoV-2, thông qua liên kết với các thụ thể ACE2, gan là một trong những mục tiêu đầu tiên của tổn thương tế bào trong COVID-19 bởi sự biểu hiện cao của ACE2. Cơ chế tổn thương tiềm ẩn ở gan do COVID-19 có nhiều mặt, bao gồm viêm, nhiễm mỡ và tổn thương ống mật. Tổn thương gan do COVID-19 có thể được đánh giá bằng cách sử dụng các dấu ấn sinh hóa cũng như các phương thức hình ảnh như US, MR và CT hay mới đây là siêu âm đa đối xứng (mpUS). Độ cứng gan tăng lên tương quan với sự gia tăng các chỉ số đa tham số khác về độ nhớt của tổn thương gan (viêm) và nhiễm mỡ, và mối tương quan này mạnh hơn ở những bệnh nhân sau covid-19. Tăng độ cứng của gan cũng tương quan tốt với việc tăng mức độ các dấu ấn sinh học của tổn thương gan, chẳng hạn như ALT và GGT, cho thấy tổn thương tế bào gan và tế bào đường mật ở mức độ sinh hóa. CRP, đã được chứng minh là một yếu tố dự báo tổn thương gan ở bệnh nhân COVID-19, cao hơn trong nhóm nghiên cứu so với nhóm đối chứng khỏe mạnh về mặt lâm sàng và được kết hợp với giá trị SWD cao hơn bất kể BMI làm nổi bật tình trạng viêm gan tiềm ẩn ở bệnh nhân sau COVID-19, trong khi nhóm đối chứng cho thấy xu hướng giảm giá trị độ nhớt với bệnh béo phì. BMI tăng được phát hiện là một yếu tố chính gây tổn thương gan. BMI được tìm thấy có mối tương quan với sự gia tăng giá trị độ cứng của gan trong nhóm nghiên cứu và được kết hợp với tình trạng nhiễm mỡ nặng hơn. Những thay đổi rõ rệt hơn ở những bệnh nhân có chỉ số BMI tăng có thể được giải thích bằng những đối tượng có chỉ số BMI cao hơn dễ bị bệnh nặng hơn. Các phát hiện của nghiên cứu cũng chỉ ra rằng việc nhập viện và mức độ nghiêm trọng của bệnh đóng một vai trò quan trọng trong tổn thương gan ở bệnh nhân COVID-19, và những bệnh nhân nghiên cứu có điểm



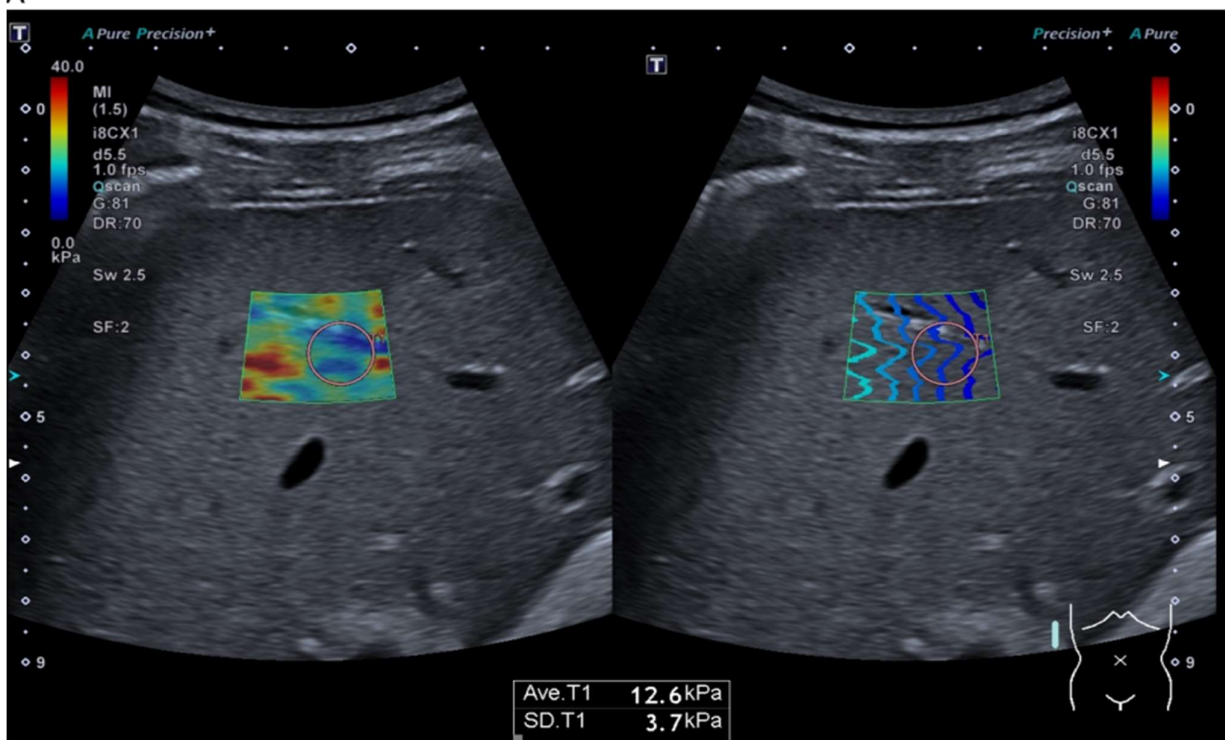
nhiễm mỡ cao hơn có nhiều khả năng phải nhập viện hơn và có các biến chứng bệnh nặng hơn.

Ở một mức độ nhất định, vẫn chưa rõ liệu các yếu tố như máu nhiễm mỡ và béo phì chỉ đơn thuần khiến bệnh nhân bị nhiễm COVID-19 nặng hơn và tổn thương gan sau đó hay là kết quả của nhiễm trùng nặng hơn. Mặc dù hầu hết các bệnh nhân nhập viện đều được chụp CT lồng ngực, tổn thương gan ở COVID-19 cho thấy sự biến đổi ngoài nhiễm mỡ gan, điều này không được đánh giá đầy đủ khi chỉ chụp CT tăng cường không kiểm soát.

Kiểm tra siêu âm đa đối xứng có thể phát hiện tổn thương gan ở những bệnh nhân sau COVID-19, với một loạt các thay đổi nhu mô bao gồm tăng độ cứng của gan, tăng độ nhớt và độ đậm nhạt, cho thấy tương ứng là xơ hóa, viêm và nhiễm mỡ. Ngoài mức độ nghiêm trọng của bản thân bệnh, các yếu tố đồng hành, chẳng hạn như tăng BMI và các bệnh đi kèm từ trước hoặc tác dụng phụ do độc chất y tế có thể làm trầm trọng thêm tình trạng tổn thương gan, do đó cần theo dõi lâu dài những bệnh nhân có đợt bệnh kéo dài.

## **IX. Kết Luận**

Tổn thương gan và CLD có liên quan đến mức độ nghiêm trọng và tử vong của COVID-19, chẳng hạn như việc loại bỏ các chỉ số của bệnh gan — bao gồm men gan, xơ gan và nhiễm mỡ gan — có thể được ưu tiên làm dấu hiệu tiên lượng mức độ nghiêm trọng của COVID-19. Tình trạng viêm miễn dịch của những người bị bệnh gan đặc biệt là do hậu quả của các bệnh truyền nhiễm khác. Điều này đặc biệt phù hợp khi xem xét các đại dịch NAFLD / NASH và COVID-19 đang đồng xảy ra trên toàn thế giới hiện nay. Cũng phải chú ý đặc biệt đến việc sàng lọc và điều trị những người mắc bệnh CLD (HCC, viêm gan siêu vi, NAFLD / NASH và ALD). Bệnh nhân CLD, đặc biệt là những người bị xơ gan hoặc tổn thương gan tiến triển, nên được ưu tiên tiêm vắc xin SARS-CoV-2. Theo dõi những bệnh nhân được tiêm vắc xin, CLD có thể tiết lộ thêm manh mối liên quan đến phản ứng miễn dịch bị suy giảm của những người này. Trong đại dịch COVID-19, việc quản lý bệnh nhân nhiễm SARS-CoV-2 đã làm giảm bớt và hoãn các dịch vụ đối với các bệnh lý nội khoa khác. Những chính sách như vậy chắc chắn sẽ có những tác động phụ đối với bệnh nhân CLD. Những tác động phụ này bao gồm chẩn đoán và điều trị chậm trễ các bệnh gan đa dạng có thể làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong liên quan đến CLD. Đại dịch COVID-19 đã dẫn đến sự suy giảm đáng kể trong việc hiến tạng và ghép gan. COVID-19 cũng đang tác động đến nỗ lực xóa sổ bệnh viêm gan vi rút trên toàn thế giới. Mặt khác, có vẻ như tổn thương gan trực tiếp gây ra bởi nhiễm SARS-CoV-2 ở những người có gan khỏe mạnh là hạn chế. Tuy nhiên, tác động lâu dài đến gan của COVID-19 không được bỏ qua và cần được theo dõi lâu dài sau covid-19.



**Bảng siêu âm mpUS phát hiện tổn thương viêm gan vẫn còn sau covid, mặc dù bệnh nhân không có bệnh gan trước đó.**

**Viết tắt:** ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; ALD, alcohol-associated liver disease; ALT, alanine transferase; AST, aspartate transferase; CI, confidence interval; CLD, chronic liver disease; COVID-19, coronavirus disease 2019; FIB-4, fibrosis-4; GGT, gamma-glutamyltransferase; HCC, hepatocellular carcinoma; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HDL, high-density lipoprotein; IFN, interferon; IL, interleukin; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; NASH, nonalcoholic steatohepatitis; OR, odds ratio; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; TIM-3, T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing 3; TMPRSS2, transmembrane serine protease 2; TNF, tumor necrosis factor.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1) Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. N Engl J Med 2020;383:2255-2273.
- 2) Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? JAMA Intern Med 2020;180:1152-1154.
- 3) . Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19— preliminary report. N Engl J Med 2021;384:693-704.
- 4) Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science 2020;368:473-474.
- 5) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu YI, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China Lancet 2020;395:497-506.
- 6) Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nat Med 2020;26:1636-1643.

- 7) Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol* 2020;74:567-577.
- 8) Webb GJ, Marjot T, Cook JA, Aloman C, Armstrong MJ, Brenner EJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:1008-1016.
- 9) Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute liver injury in COVID-19: prevalence and association with clinical outcomes in a large U.S. cohort. *Hepatology* 2020;72:807-817.
- 10) De Smet V, Verhulst S, van Grunsven LA. Single cell RNA sequencing analysis did not predict hepatocyte infection by SARSCoV-2. *J Hepatol* 2020;73:993-995.
- 11) Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNAseq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14:185-192.
- 12) Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun* 2020;526:135-140.
- 13) Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv* 20;2020.02.03.931766.
- 14) Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-637.
- 15) Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 2020;16:e9610.
- 16) Pirola CJ, Sookoian S. SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: putative mechanisms of liver involvement in COVID-19. *Liver Int* 2020;40:2038-2040.
- 17) Chu H, Chan J-W, Yuen T-T, Shuai H, Yuan S, Wang Y, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe* 2020;1:e14-e23.
- 18) Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:807-816.
- 19) Philips CA, Ahamed R, Augustine P. SARS-CoV-2 related liver impairment—perception may not be the reality. *J Hepatol* 2020;73:991-992.
- 20) Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the United States: a multicenter cohort study. *Gastroenterology* 2020;159:765-767.e2.
- 21) Lamers MM, Beumer J, Van Der VJ, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020;369:50-54.
- 22) Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020;323:1843-1844.
- 23) Maija Radzina et al. Post covid-19 liver injury, *J Ultrasound Med*, 2021.
- 24) Miguel Angel Martiniez and Jandra Franco. Impact of covid-19 in liver disease progression. *Hepatology Communications*, 2021.

