

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CÁC DẤU ẮN SINH HỌC TIỀN LƯỢNG CỦA BỆNH NHÂN COVID-19

Hoàng Thị Lan Hương¹, Trần Thừa Nguyên^{2✉}, Nguyễn Trọng Nghĩa¹, Phạm Trung Hiếu¹,
Hoàng Vĩnh Trung Hiếu¹, Phan Thị Phương¹, Ngô Thị Quỳnh Chi¹

¹Khoa Nội tiết - Thần kinh - Hô hấp, Bệnh viện Trung ương Huế

²Khoa Nội Tổng hợp - Lão khoa, Bệnh viện Trung ương Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh COVID-19 gây ra bởi vi rút SARS-CoV-2 hiện nay là một đại dịch toàn cầu gây ảnh hưởng lớn đến hơn 200 quốc gia trên thế giới. Các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh có ý nghĩa trong việc chẩn đoán bệnh và xác định các mức độ của bệnh. Gần đây, vai trò của các dấu ấn sinh học trong tiên lượng mức độ của bệnh đã được xác định. Các yếu tố tiên lượng có thể giúp các bác sĩ lâm sàng tiên đoán được mức độ nguy kịch của bệnh, can thiệp kịp thời và giảm tỷ lệ tử vong.

Phương pháp: Thực hiện nghiên cứu hồi cứu 300 bệnh nhân COVID-19 điều trị tại Trung tâm Hồi sức tích cực người bệnh COVID-19 Trung ương Huế tại Thành phố Hồ Chí Minh.

Kết quả: Tuổi trung bình $57,33 \pm 17,75$; BMI $23,14 \pm 4,89$; HATT $127,97 \pm 20,74$ mmHg; HATTr $78,4 \pm 12,11$ mmHg. Triệu chứng viêm long đường hô hấp trên 48,3%; bệnh kèm tăng huyết áp 37,3%, đái tháo đường 18,3%, bệnh phổi mạn tính 5,3%, bệnh mạch vành 4,7%. Mức độ bệnh nguy kịch 53,7%, nặng 6%, vừa 23,3%, nhẹ 17%. Liệu pháp oxy lúc vào viện qua mask 34%, canule 4%, CPAP 5,3%, HFNC 8,7%, thở máy xâm nhập 12%. Tăng hoặc giảm bạch cầu 45,6%; giảm tiểu cầu 7,7%; tăng glucose máu 76%; giảm pH 17,3%; PaO₂ $70,1 \pm 31,66$ mmHg; PaCO₂ $65,39 \pm 27,8$ mmHg; FiO₂ $77,93 \pm 22,69$; PaO₂/FiO₂ $65,39 \pm 27,8$. Có sự khác biệt về số bạch cầu ($< 0,001$), tiểu cầu (0,016), D-dimer ($< 0,001$), ferritin (0,011), CRP (0,006), glucose máu (0,038) ở nhóm người bệnh nguy kịch so với nhóm từ nhẹ đến nặng. Ngưỡng bạch cầu $\geq 11,6$ k/ml, tiểu cầu ≤ 191 k/ml, D-dimer ≥ 1164 ng/ml, ferritin $\geq 370,73$ ng/ml, CRP ≥ 26 mg/l, glucose máu $> 7,47$ mmol/l có giá trị trong tiên lượng mức độ nguy kịch ở người bệnh COVID-19.

Kết luận: Các dấu ấn sinh học tiên lượng (ngưỡng bạch cầu $\geq 11,6$ k/ml, tiểu cầu ≤ 191 k/ml, D-dimer ≥ 1164 ng/ml, ferritin $\geq 370,73$ ng/ml, CRP ≥ 26 mg/l, glucose máu $> 7,47$ mmol/l) có thể giúp các bác sĩ lâm sàng và các nhà hoạch định chính sách điều chỉnh các chiến lược quản lý người bệnh COVID-19, trong khi các nhà nghiên cứu có thể sử dụng những phát hiện của chúng tôi để phát triển các mô hình tiên lượng đa biến giúp cho việc ra quyết định điều trị và cải thiện kết cục của người bệnh.

Từ khóa: Dấu ấn sinh học tiên lượng, người bệnh COVID-19.

Ngày nhận bài:

02/03/2022

Ngày chỉnh sửa:

1/4/2022

Chấp thuận đăng:

13/04/2022

Tác giả liên hệ:

Trần Thừa Nguyên

Email:

tranthuanguyen23@gmail.com

SĐT: 0903597695

ABSTRACT

CLINICAL CHARACTERISTICS AND PROGNOSTIC BIOMARKER OF COVID-19 PATIENTS

Hoang Thi Lan Huong¹, Tran Thua Nguyen^{2✉}, Nguyen Trong Nghia¹, Pham Trung Hieu¹, Hoang Vinh Trung Hieu¹, Phan Thi Phuong¹, Ngo Thi Quynh Chi¹

Đặc điểm lâm sàng và các dấu ấn sinh học tiên lượng của bệnh nhân Covid-19

Background: COVID-19 caused by SARS-CoV-2 virus is an unprecedented global pandemic affecting more than 200 countries worldwide. Clinical and subclinical symptoms of the disease are significant in diagnosing and determining the severity of the disease. Identified prognostic factors can help clinicians in predictor of disease severity, prompt intervention, and reduce mortality.

Methods: A retrospective was conducted on 300 COVID-19 patients who were isolated and treated at the COVID-19 Intensive Care Center Unit run by Hue Central Hospital in Ho Chi Minh City.

Results: In 300 COVID-19 patients, average age 57.33 ± 17.75 ; BMI 23.14 ± 4.89 ; SBP 127.97 ± 20.74 mmHg; DBP 78.4 ± 12.11 mmHg; Inflammation of the upper respiratory tract 48.3%. Background diseases (hypertension 37.3%, diabetes 18.3%, chronic lung disease 5.3%, coronary artery disease 4.7%); severity group 53.7%, severe group 6%, moderate group 23.3%, mild group 17%; oxygen therapy on hospital admission through mask 34%, canule 4%, CPAP 5.3%, HFNC 8.7%, invasive ventilation 12%; Increase or decrease in white blood cell count 45.6%. Decrease in blood platelet count 7.7%; increased blood glucose 76%; decrease pH 17.3%; PaO₂ 70.1 ± 31.66 mmHg; PaCO₂ 65.39 ± 27.8 mmHg; FiO₂ 77.93 ± 22.69 ; PaO₂/FiO₂ 65.39 ± 27.8 . There was a difference in the number of white blood cells (< 0.001), platelets (0.016), D-dimer (< 0.001), ferritin (0.011), CRP (0.006), blood glucose (0.038) in the severity group compared with mild-severe group. Threshold leukocyte ≥ 11.6 k/ μ l, platelets ≥ 191 k/ μ l, D-dimer ≥ 1164 ng/ml, ferritin ≥ 370.73 ng/ml, CRP ≥ 26 mg/l, blood glucose > 7.47 mmol/l for predictor of severity in COVID-19 patients.

Conclusion: Identified prognostic factors (threshold leukocyte ≥ 11.6 k/ μ l, platelets ≥ 191 k/ μ l, D-dimer ≥ 1164 ng/ml, ferritin ≥ 370.73 ng/ml, CRP ≥ 26 mg/l, blood glucose > 7.47 mmol/l) can help clinicians and policy makers in tailoring management strategies for patients with COVID-19 infectious disease while researchers can utilise our findings to develop multivariable prognostic models that could eventually facilitate decision-making and improve patient important outcomes.

Key words: Prognostic biomarker, COVID-19 patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh COVID-19 gây ra bởi virus SARS-CoV-2 hiện nay là một đại dịch toàn cầu gây ảnh hưởng lớn đến các nước trên thế giới. Từ ca bệnh khởi phát đầu tiên tại Trung Quốc đến nay đã lây lan hơn 200 quốc gia vùng lãnh thổ trên thế giới. Mặc dù đã gần 2 năm trôi qua nhưng đại dịch vẫn chưa hề có dấu hiệu lắng xuống, thậm chí có nguy cơ bùng phát với các biến chứng nguy hiểm hơn của nó.

Trong khi phần lớn các trường hợp biểu hiện với các triệu chứng nhẹ, một số ít tiến triển thành bệnh hô hấp cấp tính và thiếu oxy máu cần nhập viện, và một nhóm nhỏ phát triển hội chứng suy hô hấp cấp, suy đa phủ tạng hoặc dẫn đến tử vong [1]. Tỷ lệ tử vong theo trường hợp được báo cáo giữa các quốc gia, bối cảnh và nhóm tuổi rất khác nhau, dao động từ khoảng 0.5% đến 10% [2]. Ở người bệnh nhập viện, tỷ lệ này cao hơn 20% [3].

Việc đánh giá các đặc điểm lâm sàng và cận lâm

sàng một cách tỉ mỉ và toàn diện cho phép phân loại mức độ của bệnh để có thái độ xử trí phù hợp là rất quan trọng. Kết quả của các nghiên cứu đã ghi nhận ở người nhiễm COVID-19 nặng không chỉ có tổn thương phổi cấp tính mà còn bị ảnh hưởng đa cơ quan hay còn gọi là tổn thương hệ thống làm tăng nguy cơ tử vong [4-6]. Hiện nay, vai trò của các dấu ấn sinh học trong tiên lượng mức độ của bệnh rất quan trọng. Từ đó giúp bác sĩ lâm sàng tiên lượng mức độ nguy kịch của bệnh, can thiệp điều trị kịp thời và giảm tỷ lệ tử vong. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm với 2 mục tiêu: Khảo sát đặc điểm lâm sàng và các dấu ấn sinh học tiên lượng của người bệnh COVID-19 điều trị tại Trung tâm Hồi sức tích cực người bệnh COVID-19 Trung ương Huế tại Tp HCM. Xác định các dấu ấn sinh học tiên lượng của người bệnh COVID-19 điều trị tại Trung tâm Hồi sức tích cực người bệnh COVID-19 Trung ương Huế tại Tp HCM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

300 bệnh nhân COVID-19 đã được khẳng định dương tính với SARS-CoV-2 với phương pháp Real time RT-PCR (bằng que ngoáy mũi), được cách ly và điều trị tại Trung tâm Hồi sức tích cực bệnh nhân COVID-19 Trung ương Huế tại Tp HCM từ tháng 08 đến tháng 11 năm 2021.

Loại trừ các đối tượng không có đầy đủ thông tin nghiên cứu, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu hồi cứu. Bệnh nhân COVID-19 nhập viện được đánh giá các biến số: Tuổi; Giới: Nam, nữ; BMI. Tiền sử bệnh (qua bệnh nhân hoặc người nhà): Đái tháo đường, tăng huyết áp, bệnh mạch vành, bệnh phổi mạn tính. Dấu hiệu sống: Nhịp tim, huyết áp, nhịp thở, SpO₂ (lấy ở tại thời điểm vào viện). Các nhóm triệu chứng lâm sàng (toàn thân, khứu giác, vị giác, viêm long đường hô hấp trên, hô hấp dưới, tiêu hóa, tiết niệu).

Liệu pháp oxy ở thời điểm nhập viện: Không can thiệp (khí trời), canule, mask, CPAP, HFNC, thở máy.

Đánh giá mức độ nặng của bệnh COVID-19 dựa theo hướng dẫn của Bộ Y tế (quyết định 3416/QĐ-BYT ngày 14/7/2021) [34].

Khí máu động mạch (pH, PaO₂, PaCO₂, FiO₂, PaO₂/FiO₂). Giá trị bệnh lý của các thông số của khí máu động mạch dựa theo hướng dẫn của Bộ Y tế (quyết định 3416/QĐ-BYT ngày 14/7/2021) [34].

Các xét nghiệm: Giá trị bệnh lý của các thông số của công thức máu, ferritin, IL-6, D-dimer, lactat, procalcitonin, CRP, glucose máu, và các thông số của khí máu động mạch dựa theo hướng dẫn của Bộ Y tế (quyết định 3416/QĐ-BYT ngày 14/7/2021) [34].

Xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm thống kê SPSS (Statistical Package for Social Sciences) phiên bản 25.0 và Medcalc phiên bản 19.1.3. Các kết quả được trình bày dưới dạng trung bình hoặc trung vị - khoảng tứ phân vị, so sánh các thông số giữa nhóm bệnh nhân nguy kịch và nhóm từ nhẹ đến nặng, sử dụng Chi - square test để so sánh hai tỉ lệ và Kruskal - Wallis test để so sánh hai số trung bình. Kiểm định có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0.05$. Xác định giá trị điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong (AUC) của các dấu ấn sinh học tiên lượng trong tiên đoán mức độ nguy kịch của bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung ở đối tượng nghiên cứu

Thông số		n	%
Giới	Nam	135	45,0
	Nữ	165	55,0
Tuổi	$\bar{X} \pm SD$	57,33 $\pm$ 17,75	
BMI	$\bar{X} \pm SD$	23,14 $\pm$ 4,89	
Thời gian khởi bệnh (ngày)	0 - 7	172	57,3
	> 7	60	20,0
	Không rõ	68	22,7

Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian khởi bệnh 0–7 ngày chiếm tỷ lệ cao nhất là 57,3%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng và các dấu ấn sinh học tiên lượng ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng ở đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng		n	%
Bệnh kèm	Đái tháo đường	55	18,3
	Tăng huyết áp	113	37,7
	Bệnh mạch vành	14	4,7
	Bệnh phổi mạn tính	16	5,3
Nhịp tim (lần/phút)	≤ 90	134	44,7
	> 90	137	45,7
	Không rõ	29	9,7
Huyết áp	Bình thường hoặc tăng	268	89,3
	Tụt huyết áp	3	1,0
	Không rõ	29	9,7
	HATT $\bar{X} \pm SD$ (n=271)	127,97 $\pm$ 20,74	
	HATTr $\bar{X} \pm SD$ (n=271)	78,40 $\pm$ 12,11	
Triệu chứng không đặc hiệu	Ho, hắt hơi, chảy mũi nước	145	48,3
	Đau bụng, đi cầu phân lỏng	3	1,0
	Đau, nhức mỏi toàn thân	29	9,7
	Giảm/ mất khứu hoặc vị giác	4	1,3
	Khạc đàm	13	4,3

Đặc điểm lâm sàng và các dấu ấn sinh học tiên lượng của bệnh nhân Covid-19

Tỷ lệ bệnh nhân mắc ĐTD là 18,3%, tăng huyết áp là 37,7%, bệnh mạch vành là 4,7%, và bệnh phổi mạn tính là 5,3%.

Bảng 3: Đặc điểm xử trí oxy lúc nhập viện ở đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	n	%
Khí trời	90	30,0
Qua canule mũi	12	4,0
Qua mask	102	34,0
CPAP	16	5,3
HFNC	26	8,7
Thở máy	36	12,0
Nằm sấp	0	0
Không rõ	18	6,0

Tỷ lệ người được xử trí khí trời là 30,0%, thở oxy qua mask là 34,0%. Thở máy là 12,0%.

Bảng 4: Đặc điểm các thông số của công thức máu ở đối tượng nghiên cứu

Thông số		n	%
Số lượng bạch cầu	Giảm	10	3,3
	Bình thường	149	49,7
	Tăng	127	42,3
	Không rõ	14	4,7
	$\bar{X} \pm SD$	13,61 $\pm$ 13,69	
Số lượng tiểu cầu	Giảm	23	7,7
	Bình thường	263	87,7
	Không rõ	14	4,7
	$\bar{X} \pm SD$	249,03 $\pm$ 124,49	
Hồng cầu (T/l) $\bar{X} \pm SD$		4,32 $\pm$ 0,74	
Glucose (mmol/l) $\bar{X} \pm SD$		12,45 $\pm$ 8,57	

Tỷ lệ biến đổi bạch cầu là 45,6%, giảm tiểu cầu là 7,7%.

Bảng 5: Đặc điểm khí máu động mạch ở đối tượng nghiên cứu

Thông số		n	%
pH	Giảm	52	17,3
	Bình thường	67	22,3
	Tăng	68	22,7
	Không rõ	113	37,7
	$\bar{X} \pm SD$	7,33 $\pm$ 0,26	
PaO2	Giảm	136	45,3
	Bình thường	48	16,0
	Không rõ	116	38,7
	$\bar{X} \pm SD$	70,10 $\pm$ 31,66	
PaCO2	Giảm	29	9,7
	Bình thường	156	52,0
	Không rõ	115	38,3
	$\bar{X} \pm SD$	65,39 $\pm$ 278,39	
FiO2	> 90	62	20,7
	81 - 90	8	2,7
	61 - 80	47	15,7
	45 - 60	43	14,3
	< 45	17	5,7
	Không rõ	123	41,0
	$\bar{X} \pm SD$	77,93 $\pm$ 22,69	
PaCO2/FiO2	Giảm	49	16,3
	Bình thường	128	42,7
	Không rõ	123	41,0
	$\bar{X} \pm SD$	65,39 $\pm$ 278,39	

Hầu hết bệnh nhân đều có rối loạn khí máu.

Bảng 6: Đặc điểm mức độ nặng của bệnh ở đối tượng nghiên cứu

Mức độ	n	%
Không triệu chứng	0	0,0
Nhẹ	51	17,0
Vừa	70	23,3
Nặng	18	6,0
Nguy kịch	161	53,7

Tỷ lệ bệnh nhân mức độ nguy kịch là 53,7%, mức độ nặng là 6,0%.

Bệnh viện Trung ương Huế

3.3. Các dấu ấn sinh học tiên lượng của mức độ nguy kịch của bệnh ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 7: Mối liên quan giữa các dấu ấn sinh học tiên lượng với mức độ nguy kịch của bệnh ở đối tượng nghiên cứu

Mức độ Thông số	Nguy kịch	Nhẹ - Nặng	p
Bạch cầu (k/ μ l)	14,00 (9,24 - 19,25)	9,05 (6,18 - 12,30)	< 0,001
Tiểu cầu (k/ μ l)	209 (147 - 326)	226 (190 - 339)	0,016
Hồng cầu (T/l)	4,23 (3,70 - 4,84)	4,42 (4,09 - 4,73)	0,093
D-dimer (ng/ml)	1521 (776 - 3153)	713 (454 - 1541)	< 0,001
Ferritin (ng/ml)	1747 (757 - 2000)	1355 (341 - 2000)	0,011
CRP (mg/l)	60,00 (20,00 - 114,00)	25,50 (9,00 - 108,75)	0,006
Lactat (mmol/l)	2,43 (1,75 - 3,63)	2,41 (1,56 - 3,14)	0,288
Procalcitonin (ng/ml)	0,50 (0,12 - 5,72)	0,25 (0,04 - 0,93)	0,080
IL-6 (pg/ml)	22,12 (8,29 - 102,44)	9,21 (1,62 - 56,11)	0,070
Glucose (mmol/l)	10,64 (7,44 - 16,78)	9,11 (6,50 - 13,59)	0,038
BMI (kg/m ²)	23,40 (20,86 - 26,38)	22,49 (20,81 - 24,84)	0,355

Có mối liên quan giữa các thông số bạch cầu, tiểu cầu, D-dimer, ferritin, CRP, glucose ở nhóm mức độ nguy kịch so với nhóm mức độ từ nhẹ đến nặng ($p < 0,05$ đến $p < 0,001$).

Bảng 8: Giá trị tiên đoán mức độ nguy kịch của các dấu ấn sinh học tiên lượng ở đối tượng nghiên cứu

Thông số	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	p
Bạch cầu (k/ μ l)	$\geq 11,6$	62,0%	74,3%	0,693	< 0,001
Tiểu cầu (k/ μ l)	≤ 191	46,7%	74,3%	0,582	0,015

D-dimer (ng/ml)	≥ 1164	60,8%	71,1%	0,654	< 0,001
Ferritin (ng/ml)	$\geq 370,73$	89,4%	27,8%	0,599	0,007
CRP (mg/l)	≥ 26	68,2%	50,9%	0,598	0,009
Glucose (mmol/l)	$\geq 7,47$	75,2%	38,5%	0,580	0,025

Với các điểm cắt của số bạch cầu $\geq 11,6$, tiểu cầu ≤ 191 , D-dimer ≥ 1164 , ferritin $\geq 370,73$, CRP ≥ 26 , glucose $> 7,47$ có ý nghĩa trong tiên đoán mức độ nguy kịch ở đối tượng nghiên cứu.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và các dấu ấn sinh học tiên lượng của bệnh nhân COVID-19 điều trị tại Trung tâm Hồi sức tích cực bệnh nhân COVID-19 Trung ương Huế tại Tp HCM

Qua nghiên cứu 300 bệnh nhân COVID-19 điều trị tại Trung tâm Hồi sức tích cực bệnh nhân COVID-19 Trung ương Huế tại Tp HCM cho thấy một số đặc điểm chung tương đồng ở đối tượng nghiên cứu của chúng tôi so với một số nghiên cứu trên thế giới [8-8]. Chiếm đa số bệnh nhân điều trị có độ tuổi trung bình từ $57,33 \pm 17,75$ (nhóm bệnh nhân lớn tuổi), BMI trung bình $23,14 \pm 4,89$ thuộc nhóm thừa cân. Về bệnh nền, chúng tôi ghi nhận được bệnh tăng huyết áp và đái tháo đường là 2 bệnh lý thường gặp ở bệnh nhân nhập viện. Ở người có những bệnh nền này, tình trạng viêm mạn tính đã có từ trước với phản ứng viêm tăng lên khi nhiễm trùng và tải lượng virus ngày càng gia tăng dẫn đến phản ứng miễn dịch toàn thân cực đoan (cơn bão cytokin) có liên quan chặt chẽ đến mức độ nguy kịch của COVID-19 [11]. Về thời gian khởi bệnh, bệnh khởi phát dưới 7 ngày chiếm tỷ lệ cao (57,3%), đi kèm với đó triệu chứng lâm sàng dễ nhận biết là viêm long đường hô hấp trên (ho hắt hơi chảy mũi nước với 48,3%). Đây cũng là dấu hiệu ban đầu dễ nhầm lẫn với nhiễm cúm. Trong khi đó các triệu chứng đặc hiệu khác như mất khứu giác, vị giác lại chiếm tỷ lệ thấp 1,3% trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Bệnh nhân COVID-19 nhập viện với xử trí ban đầu vẫn là liệu pháp oxy, có đến 192 (64%) bệnh nhân cần sự hỗ trợ oxy, 36 (12%) bệnh nhân phải thở máy ngay từ lúc nhập viện. Đánh giá mức độ của bệnh, chúng tôi ghi nhận có 161 (53,7%) bệnh nhân mức độ nguy kịch. Đa số bệnh nhân nhập viện ICU có mức độ nguy kịch và cần hỗ trợ thông khí

cơ học chiếm tỷ lệ rất cao. Trung tâm hồi sức của chúng tôi không chỉ nhận bệnh nhân nguy kịch mà còn có bệnh nhân mức độ vừa, nặng có bệnh lý nền nguy cơ diễn tiến nặng cần phải can thiệp sớm góp phần làm giảm tỷ lệ tử vong.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở bệnh nhân nhập viện có tỷ lệ biến đổi bạch cầu là 45,6%, giảm tiểu cầu là 7,7%. Các đặc điểm trên phù hợp với bệnh cảnh nhiễm virus. Tăng bạch cầu và giảm tiểu cầu thường gặp ở nhóm bệnh nhân nặng nguy kịch, có thể kèm theo bội nhiễm vi khuẩn [8,31].

4.2. Các dấu ấn sinh học tiên lượng của bệnh nhân COVID-19 điều trị tại Trung tâm Hồi sức tích cực bệnh nhân COVID-19 Trung ương Huế tại Tp HCM

Vai trò của các dấu ấn sinh học khác nhau trong cơ chế bệnh sinh của COVID-19 và đánh giá mức độ của chúng thay đổi như thế nào tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh. Các dấu ấn sinh học tiên lượng cung cấp cho các bác sĩ lâm sàng một công cụ để phân nhóm bệnh nhân và tiên lượng bệnh. Các dấu ấn sinh học có giá trị trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi bao gồm, bạch cầu, tiểu cầu, D-dimer, ferritin, CRP, và glucose máu.

Số lượng bạch cầu và COVID-19: Tăng hoặc giảm số lượng bạch cầu thường thấy ở bệnh nhân COVID-19 nặng. Một phân tích tổng hợp của 6 nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ bạch cầu trung tính-lympho cao hơn là một dấu hiệu tiên lượng xấu cho bệnh nhân COVID-19 [17]. Một nghiên cứu tương tự của Yang và cộng sự cũng gợi ý rằng tỷ lệ bạch cầu trung tính-lympho tăng lên dự báo tiên lượng xấu ở bệnh nhân COVID-19 [23]. Yuan và cộng sự báo cáo những phát hiện tương tự trong các trường hợp COVID-19 nguy kịch. Kết quả nghiên cứu của Zhu và cộng sự ghi nhận số lượng bạch cầu lúc nhập viện liên quan đáng kể đến tử vong ở bệnh nhân COVID-19 và mức độ cao hơn của số lượng bạch cầu nên được chú ý nhiều hơn trong điều trị COVID-19 [16]. Anurag và cộng sự cũng ghi nhận tăng tổng số lượng bạch cầu, tăng bạch cầu đa nhân, giảm bạch cầu lympho có liên qua với bệnh COVID-19 nguy kịch [17].

Số lượng tiểu cầu và COVID-19: Số lượng tiểu cầu được coi là một dấu ấn sinh học đáng tin cậy cho mức độ nguy kịch của bệnh và giảm ở những bệnh nhân nặng so với những bệnh nhân nhẹ [18,19]. Số lượng tiểu cầu cũng đã được đề xuất như một yếu tố nguy cơ độc lập đối với tử vong ở bệnh nhân COVID-19. Tuy nhiên, so với CRP, số lượng tiểu cầu được báo cáo có giá trị tiên lượng xấu hơn [33].

Đáng chú ý, số lượng tiểu cầu tăng lên khi nhiễm SARS-CoV-2 cũng đã được báo cáo, mặc dù ở một tỷ lệ giới hạn bệnh nhân [36]. Bao C và cộng sự ghi nhận giảm tiểu cầu ở bệnh nhân COVID-19 là tấm gương phản chiếu của tổn thương tùy xương, khiếm khuyết đông máu nội mạch và kích hoạt nội mô mạch máu [22]. Zhu và cộng sự đã chứng minh giảm tiểu cầu cùng với tăng thời gian thromboplastin từng phần có thể dẫn đến tử vong trong 28 ngày [23]. Như vậy, giảm số lượng tiểu cầu là một biến cố quan trọng trong nhiễm SARS-CoV-2, không chỉ có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng hô hấp mà còn làm tăng nguy cơ tử vong.

D-dimer và COVID-19: D-dimer là sản phẩm của quá trình thoái giáng fibrin từ cục máu đông trong lòng mạch. Các nghiên cứu gần đây đã liên kết COVID-19 với các bất thường về cầm máu với một nghiên cứu quan sát nồng độ D-dimer tăng cao, đánh giá chức năng đông - cầm máu ở những bệnh nhân tử vong so với những bệnh nhân còn sống [24]. Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu ở 191 bệnh nhân cho thấy mức D-dimer $> 1,0 \mu\text{g/ml}$ ($p = 0,0033$) có liên quan đến tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân COVID-19, hơn nữa, họ phát hiện mức $> 2,0 \mu\text{g/ml}$ khi nhập viện là ngưỡng tối ưu để tiên đoán tử vong đối với bệnh nhân COVID-19 [25]. Hơn nữa, Huang và cộng sự nhận thấy nồng độ D-dimer tăng cao khi nhập viện có thể được sử dụng để đưa bệnh nhân vào chế độ chăm sóc nguy kịch [26]. Kết quả của các nghiên cứu cho thấy nồng độ D-dimer có thể được sử dụng như một dấu hiệu tiên lượng và giúp bác sĩ lâm sàng theo dõi những bệnh nhân COVID-19 có khả năng xấu đi sớm hơn.

Ferritin và COVID-19: Ferritin là chất trung gian chính của rối loạn điều hòa miễn dịch, đặc biệt là trong tình trạng tăng ferritin máu quá mức, thông qua các tác dụng ức chế miễn dịch và chống viêm trực tiếp, góp phần vào cơn bão cytokin. Kết quả của các nghiên cứu ghi nhận tử vong do COVID-19 có kèm theo hội chứng bão cytokin, do đó mức độ nghiêm trọng của bệnh phụ thuộc vào hội chứng bão cytokin. Người ĐTĐ có biểu hiện tăng nồng độ ferritin máu, và họ có khả năng gặp các biến chứng nghiêm trọng do COVID-19 cao hơn. Trên cơ sở này, chúng tôi phân tích các bằng chứng ủng hộ giả thuyết mức ferritin có thể là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến mức độ nguy kịch của COVID-19. Zhou F và cộng sự ghi nhận ở những bệnh nhân tử vong do COVID-19, nồng độ ferritin cao khi nhập viện và trong suốt thời gian nằm viện, giá trị trung bình của nồng độ ferritin máu sau 16 ngày nhập viện

vượt quá giới hạn phát hiện, cho thấy rằng nồng độ ferritin tăng không ngừng [27]. Ngoài ra, Chen và cộng sự đã phân tích các đặc điểm lâm sàng của 99 bệnh nhân, trong đó 63 bệnh nhân có nồng độ ferritin máu cao hơn mức bình thường [21]. Nồng độ ferritin tăng cao cũng được tìm thấy trong cuộc khám nghiệm tử thi của người nhiễm SARS-CoV-2 [28]. Một phân tích máu ngoại vi của bệnh nhân COVID-19 nặng cho thấy nồng độ ferritin cao hơn so với những bệnh không nặng, do đó, nồng độ ferritin máu có liên quan chặt chẽ đến mức độ nguy kịch của COVID-19 [10].

Protein phản ứng C và COVID-19: Một số lượng lớn các bài báo đã tập trung vào mức CRP lưu hành ở bệnh nhân COVID-19, với nhiều bằng chứng cho thấy giá trị tiên lượng của dấu ấn sinh học này [30-32]. Ali [31] ghi nhận mức CRP có thể tiên đoán tình trạng bệnh trở nên tồi tệ hơn trong số các trường hợp không nghiêm trọng, báo cáo nguy cơ phát triển một đợt trầm trọng là 5% đối với mỗi đơn vị tăng mức CRT tương tự. Luo và cộng sự [5] đã xác định các yếu tố tiên đoán tử vong độc lập dựa trên mô hình hồi quy logistic và sau đó so sánh các yếu tố tiên đoán bằng phân tích đường cong ROC, theo đó CRP nổi lên như một công cụ tiên đoán tốt nhất, đứng trên cả số lượng bạch cầu trung tính, D-dimer và số lượng tiểu cầu. Ngoài ra, mức CRP ở những bệnh nhân tử vong do COVID-19 cao gấp 10 lần so với những người còn sống [33].

Glucose và COVID-19: Hầu hết bệnh nhân có nguy cơ mắc COVID-19 nguy kịch, có mức glucose máu cao hoặc rối loạn điều hòa glucose máu. Nồng độ glucose tăng lên sau đó trong dịch tiết bề mặt đường thở và trong tế bào, tạo điều kiện lý tưởng cho SARS-CoV-2 thoát khỏi khả năng bảo vệ bẩm sinh của phổi và tái tạo trong các tế bào phổi. Glucose trong máu cao cũng tạo điều kiện cho tình trạng tăng viêm xảy ra trong cơn bão cytokin. Tải lượng virus cao sau đó tương quan với sự bất hoạt đặc hiệu của ACE2 với SARS-CoV-2 và nồng độ AngII tăng lên, làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn điều hòa kiểm soát glucose máu trong một vòng luẩn quẩn của nhiễm virus. Cuối cùng, sự kết hợp giữa glucose máu cao và sản xuất quá mức AngII dẫn đến hiện tượng liên quan đến các biến chứng được quan sát thấy trong các trường hợp nặng như suy đa cơ quan và biến cố huyết khối [34]. Ở bệnh nhân COVID-19 nguy kịch vào ICU ở Mỹ, tỷ lệ ĐTDĐ là 58% và 33% [35,36], chứng tỏ có mối liên quan giữa COVID-19 nguy kịch và ĐTDĐ. Ngoài ra, các loại thuốc sử dụng trong điều trị COVID-19 như corticoid toàn

thân hoặc các thuốc chống virus có thể làm xấu đi tình trạng tăng glucose máu. Nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm ở Trung quốc cho thấy nồng độ glucose máu lúc đói ($\geq 7\text{mmol/l}$) khi nhập viện là yếu tố tiên đoán độc lập của tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân COVID-19 không mắc ĐTDĐ [37]. Vì vậy, phải theo dõi sát nồng độ glucose và điều trị ngay khi glucose máu có xu hướng tăng ở bệnh nhân COVID-19 tiến triển nặng. Điều trị bệnh nhân COVID-19 nặng với glucocorticoid có lẽ làm giảm sản xuất cytokin và đề phòng những tiến triển xấu [38]. Tuy nhiên, corticosteroids là nhóm thuốc làm tăng glucose máu, do vậy, những nghiên cứu sau này cần phải đánh giá tỷ mỉ hơn, đặc biệt bệnh nhân mắc ĐTDĐ để có chỉ định và theo dõi thích hợp.

V. KẾT LUẬN

Các dấu ấn sinh học tiên lượng (ngưỡng bạch cầu $\geq 11.6\text{k/ml}$, tiểu cầu $\leq 191\text{k/ml}$, D-dimer $\geq 1164\text{ ng/ml}$, ferritin $\geq 370.73\text{ ng/ml}$, CRP $\geq 26\text{ mg/l}$, glucose máu $> 7.47\text{ mmol/l}$) có thể giúp các bác sĩ lâm sàng và các nhà hoạch định chính sách điều chỉnh các chiến lược quản lý bệnh nhân COVID-19, trong khi các nhà nghiên cứu có thể sử dụng những phát hiện của chúng tôi để phát triển các mô hình tiên lượng đa biến giúp cho việc ra quyết định điều trị và cải thiện kết cục của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hu Y et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. J Clin Virol, 2020. 127: 104371.
2. Oke J, Heneghan C. Global COVID-19 case fatality rates-CEBM. URL <https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates/> [accessed 29 March 2020], 2020.
3. Izcovich A et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. PloS one, 2020. 15(11): e0241955.
4. Jin M et al., Clinical characteristics and risk factors of fatal patients with COVID-19: a retrospective cohort study in Wuhan, China. BMC Infectious Diseases, 2021. 21(1): 951.
5. Mokhtari T et al. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. J Mol Histol, 2020. 51(6): 613-628.
6. Lopes-Pacheco M et al. Pathogenesis of Multiple Organ Injury in COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. Frontiers in Physiology, 2021. 12.
7. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 do chủng vi rút Corona mới (SARS-CoV-2) theo Quyết định 3416/QĐ-BYT ngày 14/7/2021. Bộ Y Tế.
8. Suleyman G, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of

- Patients in Metropolitan Detroit. JAMA Network Open, 2020. 3(6): e2012270-e2012270.
9. Grasselli G et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med, 2020. 180(10): 1345-1355.
10. Grasselli G et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA, 2020. 323(16): 1574-1581.
11. Kim JS et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. Theranostics, 2021. 11(1): 316-329.
12. Delshad M et al. Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. Int Immunopharmacol, 2021. 99: 107995.
13. Lagunas-Rangel F.A. Neutrophil - to - lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. J Med Virol, 2020. 92(10): 1733-1734.
14. Yang AP et al. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. Int Immunopharmacol, 2020. 84: 106504.
15. Yuan J et al. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. Inflamm Res, 2020. 69(6): 599-606.
16. Zhu B et al. Correlation between white blood cell count at admission and mortality in COVID-19 patients: a retrospective study. BMC Infectious Diseases, 2021. 21(1): 574.
17. Anurag A, Jha PK, Kuma A. Differential white blood cell count in the COVID-19: A cross-sectional study of 148 patients. Diabetes Metab Syndr, 2020. 14(6): 2099-2102.
18. Kermali M et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. Life Sci, 2020. 254: 117788.
19. Liu Y et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. Platelets, 2020. 31(4): 490-496.
20. Luo W et al. Circulating levels of IL-2, IL-4, TNF- α , IFN- γ , and C-reactive protein are not associated with severity of COVID-19 symptoms. J Med Virol, 2021. 93(1): 89-91.
21. Chen N et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet, 2020. 395(10223): 507-513.
22. Bao C et al. SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients. Exp Hematol Oncol, 2020. 9: 16.
23. Zhu Y et al. Association between thrombocytopenia and 180-day prognosis of COVID-19 patients in intensive care units: A two-center observational study. PloS one, 2021. 16(3): e0248671.
24. Tang N Li D Wang X, Sun Z. (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH, 18, 844-847.
25. Zhang L et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost, 2020. 18(6): 1324-1329.
26. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 2020. 395(10223): 497-506.
27. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet, 2020. 395(10229): 1054-1062.
28. Fox SE et al. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. medRxiv, 2020: 2020.04.06.20050575.
29. Liu T et al. The potential role of IL-6 in monitoring coronavirus disease 2019. medRxiv, 2020: 2020. 03. 01. 20029769.
30. Ahnach M et al. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. Journal of medical biochemistry, 2020. 39(4): 500-507.
31. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. J Med Virol, 2020. 92(11): 2409-2411.
32. Chen L et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2020. 43(0): E005.
33. Luo X et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. Clin Infect Dis, 2020. 71(16): 2174-2179.
34. Logette E et al. A Machine-Generated View of the Role of Blood Glucose Levels in the Severity of COVID-19. Front Public Health, 2021. 9: 695139.
35. Bhatraju PK et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. N Engl J Med, 2020. 382(21): 2012-2022.
36. Arentz M et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. Jama, 2020. 323(16): 1612-1614.
37. Cai Y et al. Fasting blood glucose level is a predictor of mortality in patients with COVID-19 independent of diabetes history. Diabetes research and clinical practice, 2020. 169: 108437-108437.
38. Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. New England Journal of Medicine, 2021. 384(8): 693-704.