

ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC VÀ CHUYỂN HÓA LIÊN QUAN ĐẾN KẾT CỤC ĐIỀU TRỊ CỦA BỆNH NHÂN COVID-19

Trần Thừa Nguyên¹, Huỳnh Lê Thái Bảo^{2*}, Trần Quang Nhật¹,
Nguyễn Thanh Xuân¹, Phạm Như Hiệp¹, Nguyễn Sinh Huy³,
Võ Quốc Huỳnh⁴, Bùi Đức An Vinh¹, Nguyễn Vũ Lâm²

DOI: 10.38103/jcmhch.2022.75.7

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá các chỉ số huyết học, chuyển hóa và số yếu tố liên quan đến kết cục điều trị của bệnh nhân COVID-19 tại trung tâm hồi sức COVID-19 bệnh viện Trung ương Huế.

Đối tượng và phương pháp: Chúng tôi tiến hành một nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên 225 bệnh nhân COVID-19 nặng và nguy kịch điều trị tại Trung tâm Hồi sức COVID-19, Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 9 đến tháng 11 năm 2021.

Kết quả: Có sự liên quan giữa tuổi cao và tỷ lệ tử vong do COVID-19, nhóm tuổi trên 60 có nguy cơ tử vong cao gấp 2,0 lần nhóm từ 60 tuổi trở xuống. Các chỉ số huyết học về bạch cầu, tiểu cầu có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa nhóm tử vong và nhóm ra viện. Số lượng bạch cầu ở nhóm tử vong cao hơn nhóm ra viện, 17,5 (13,4 - 25,3) ngàn/mm³ so với 9,4 (6,4 - 13,6) ngàn/mm³, $p < 0,001$. Tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính ở nhóm tử vong cao hơn nhóm ra viện nhưng tỷ lệ bạch cầu Lympho lại thấp hơn. Chỉ số NLR có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm tử vong và nhóm ra viện, 37,5 (20,1 - 52,8) so với 11,8 (4,4 - 22,6), NLR có khả năng dự đoán khá tốt tử vong do COVID-19 với AUC = 0,78. Khi sử dụng điểm cắt 22,25, NLR có độ nhạy/độ đặc hiệu trong dự đoán tử vong do COVID-19 là 74,2% và 74,5%. Có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về số lượng tiểu cầu ở nhóm tử vong và nhóm ra viện, 166 (106 - 289) triệu/mm³ so với 236 (183 - 338) mm³.

Từ khóa: COVID-19, bệnh nhân nặng và nguy kịch, NRL, bạch cầu, tiểu cầu, tử vong.

ABSTRACT

ASSESSMENT OF HEMATOLOGIC AND METABOLIC INDICATORS CONTRIBUTING TO TREATMENT OUTCOMES OF COVID-19 PATIENTS

Tran Thua Nguyen¹, Huynh Le Thai Bao^{2*}, Tran Quang Nhat¹,
Nguyen Thanh Xuan¹, Pham Nhu Hiep¹, Nguyen Sinh Huy³,
Vo Quoc Huynh⁴, Bui Duc An Vinh¹, Nguyen Vu Lam²

Objectives: To evaluate hematological features and metabolic characteristics; and determine the contributing factors to the treatment outcome of COVID-19 patients.

Methods: We conducted a cross-sectional descriptive study on 225 severe and critical COVID-19

¹Bệnh viện Trung ương Huế

²Đại học Duy Tân

³Khoa Y, Đại học Nam Cần Thơ.

⁴Khoa Y Dược, Đại học Tây Nguyên

- Ngày nhận bài (Received): 28/11/2021; Ngày phản biện (Revised): 01/12/2021;

- Ngày đăng bài (Accepted): 01/01/2022

- Người phản hồi (Corresponding author): Huỳnh Lê Thái Bảo

- Email: huynhlthaibao@duytan.edu.vn; SĐT: 0888838539

Đánh giá một số chỉ số huyết học và chuyển hóa liên quan đến kết cục điều trị...

patients treated at this COVID-19 Resuscitation Center from September 2021 to November 2021.

Results: There was an association between age and mortality caused by COVID-19, the age group over 60 has a 2.0 times higher risk of death than the group aged 60 and under. The hematological indices of leukocytes and platelets had statistically significant differences between the mortality group and the group of hospital discharge. The number of white blood cells in the mortality group was higher than the hospital discharge group, 17.5 (13.4 - 25.3) thousand/mm³ compared with 9.4 (6.4 - 13.6 thousand/mm³, $p < 0.001$). The rate of neutrophils in the mortality group was higher than in the discharge group, but the rate of lymphocytes was lower. The NLR index had a significant difference between the mortality group and the discharge group, 37.5 (20.1 - 52.8) compared with 11.8 (4.4 - 22.6), NLR could well mortality - predict due to COVID-19 with AUC = 0.78. Using the 22.25 cut - off, the NLR had a sensitivity/specificity in predicting COVID-19 mortality of 74.2% and 74.5%, respectively. There was a statistically significant difference in platelet counts in the mortality and discharge groups, 166 (106 - 289) million/mm³ versus 236 (183 - 338) mm³.

Keywords: COVID-19, severe and critical patients, NLR, leukocytes, platelets, mortality.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vào tháng 12/2019, các trường hợp viêm phổi do một loài virus không xác định lần đầu tiên được báo cáo tại thành phố Vũ Hán, tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc. Trong những tuần tiếp theo, dịch bệnh lây lan mạnh mẽ trên toàn thế giới. Sau đó, các nhà khoa học Trung Quốc đã phân lập và định danh loài virus này là một loại coronavirus, họ đặt tên cho nó là SARS-COV-2. WHO gọi dịch bệnh này là dịch COVID-19 [1]. Cho đến ngày 24/11/2021, đã có 5.186.742 người tử vong và 259.206.755 người nhiễm trên toàn thế giới. Việt Nam đã trải qua 4 đợt dịch COVID-19, trong đó đợt dịch thứ 4 là nặng nề nhất. Số ca nhiễm trong nước đã cán mốc 1 triệu người trong tháng 11/2021 và số ca tử vong đã lên đến hơn 24 ngàn người [2]. Đặc biệt, kể từ tháng 8/2021, biến thể Delta của COVID-19 nhanh chóng lây nhiễm mạnh mẽ tại 60 quốc gia. Đây là biến thể có khả năng lây nhiễm nhanh hơn, có tỷ lệ tử vong lớn hơn so với chủng virus ban đầu. Rất nhanh, khoảng 26% dân số Ấn Độ bị lây nhiễm biến thể này trong vòng 3 tháng (tính đến tháng 8/2021) [3].

Đại dịch COVID-19 chính là vấn đề y tế lớn nhất thế giới trong vòng 2 năm qua. Nó có sự tác động to lớn đến sức khỏe thể chất và tinh thần của dân số toàn cầu. Bên cạnh trực tiếp gây tử vong và ảnh hưởng sức khỏe đến những người bị nhiễm, COVID-19 còn làm tăng gánh nặng y tế các quốc

gia. Vì thế, từ khi COVID-19 mới trở thành đại dịch toàn cầu, đã có nhiều báo cáo khoa học phân tích những yếu tố liên quan đến kết cục của bệnh nhân COVID-19 nhằm xác định các nhóm nguy cơ tử vong cao, từ đó đề ra chiến lược điều trị, tiêm chủng cho các nhóm “đặc biệt” này, qua đó làm giảm tỷ lệ tử vong do COVID-19.

Vào tháng 1/2021, Grey và cộng sự đã làm một nghiên cứu hồi cứu đánh giá những yếu tố liên quan đến tỷ lệ tử vong tại các bệnh viện có điều trị COVID-19 trên toàn nước Anh. Kết quả cho thấy, tỷ lệ tử vong là 26,6%, các yếu tố liên quan đến tỷ lệ tử vong bao gồm tuổi cao, giới tính nam, chủng tộc Nam Á, các bệnh nền như suy tim, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính... [4]. Từ tháng 3 đến tháng 11 năm 2020, Roth và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu hồi cứu tại Mỹ, kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong tại bệnh viện là 19,1%. Những yếu tố liên quan đến tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu này là tuổi cao, tiền sử bệnh ung thư, tăng huyết áp... [5]

Có thể thấy rằng, để nâng cao khả năng điều trị COVID-19, nhằm cứu sống được nhiều người hơn, việc nghiên cứu những yếu tố liên quan đến tiên lượng nặng và tử vong là rất cần thiết. Vì thế cần có một nghiên cứu đánh giá các yếu tố liên quan đến tiên lượng nặng và tử vong ở bệnh nhân COVID-19. Hiện nay, đã có nhiều nghiên cứu nước ngoài

Bệnh viện Trung ương Huế

đánh giá các yếu tố liên quan đến tỷ lệ tử vong do COVID-19, tuy nhiên, tại Việt Nam theo chúng tôi được biết, chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này. Vì thế, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá một số chỉ số huyết học chuyển hóa liên quan đến kết cục điều trị của bệnh nhân COVID-19 tại trung tâm hồi sức COVID-19, bệnh viện Trung ương Huế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu mô tả cắt ngang tại Trung tâm Hồi sức COVID-19, bệnh viện Trung ương Huế tại Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 9 đến tháng 11 năm 2021.

Tiêu chuẩn chọn vào: Tất cả bệnh nhân điều trị tại Trung tâm Hồi sức COVID-19, bệnh viện Trung ương Huế đã được chẩn đoán xác định COVID-19. Với tiêu chuẩn chẩn đoán xác định COVID-19 là bất cứ người nào có xét nghiệm dương tính với virus SARS-CoV-2 bằng kỹ thuật Real-time RT-PCR [6].

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Lấy mẫu thuận tiện, chọn tất cả bệnh nhân vào nghiên cứu.

Thu thập số liệu: bằng mẫu phiếu soạn sẵn, các thông tin về lâm sàng, cận lâm sàng được điều tra trực tiếp từ bệnh án nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu (n = 225)

Đặc điểm		Tần số	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	109	48,7
	Nữ	115	51,3
Nhóm tuổi	≤ 40 tuổi	41	18,2
	41 - 50 tuổi	27	12,0
	51 - 60 tuổi	51	22,7
	61 - 70 tuổi	52	23,11
	> 70 tuổi	54	24,0
	TB ± ĐLC	57,4 ± 17,9 (tuổi)	
Bệnh nền	Đái tháo đường	37	16,4
	Tăng huyết áp	85	37,8
	BPTNMT	15	6,7
	Bệnh mạch vành	13	5,8

Trong 225 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, có tỷ lệ bệnh nhân nữ cao hơn bệnh nhân nam (51,3% so với 48,7%), nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm > 70 với 24,0%. Tăng huyết áp là bệnh nền thường gặp nhất với 37,8%, tiếp đó là đái tháo đường với 16,4%.

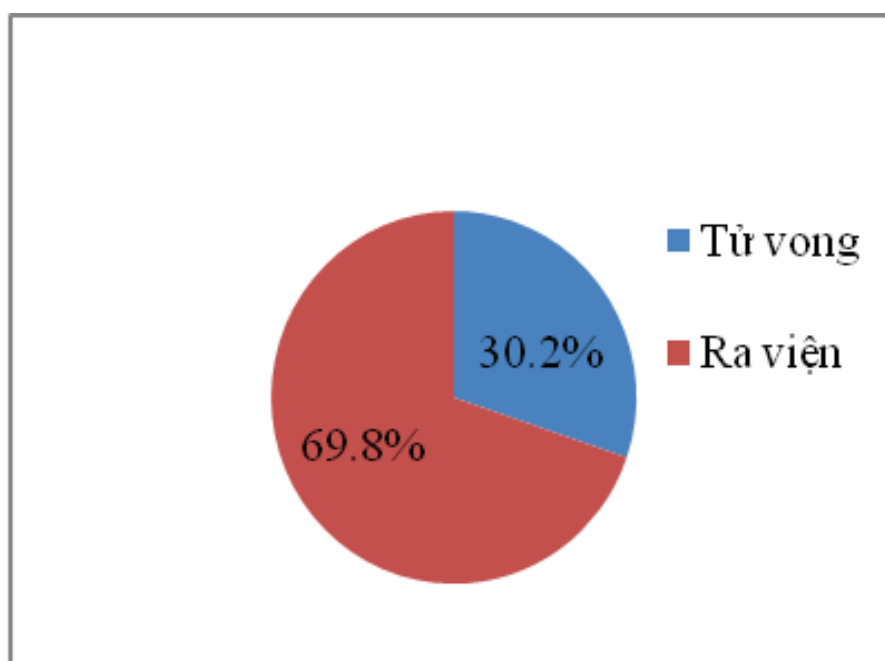
Đánh giá một số chỉ số huyết học và chuyển hóa liên quan đến kết cục điều trị...

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu (n = 225)

Biến số có phân phối chuẩn	Trung bình \pm Độ lệch chuẩn	Đơn vị
Huyết áp tâm thu lúc nhập viện	127,7 \pm 21,1	mmHg
Huyết áp tâm trương lúc nhập viện	78,5 \pm 12,8	mmHg
Biến số không có phân phối chuẩn	Trung vị (Tứ phân vị)	
Thời gian khởi bệnh	6 (4 - 8)	ngày
SpO ₂ lúc nhập viện	93 (90 - 97)	%
Hồng cầu	4,27 (3,8 - 4,77)	triệu/mm ³
Bạch cầu	11,3 (7,3 - 17,3)	ngàn/mm ³
Tiểu cầu	218 (160 - 326)	triệu/mm ³
Bạch cầu đa nhân trung tính	88,6 (78 - 93,6)	%
Bạch cầu Lympho	5,07 (2,49 - 10,5)	%

Các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng trong mẫu nghiên cứu đa số có giá trị thay đổi so với giá trị sinh lý bình thường.

3.2. Kết cục điều trị và một số yếu tố liên quan



Biểu đồ 1: Tỷ lệ tử vong và xuất viện của mẫu nghiên cứu (n = 225)

Tỷ lệ ra viện của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 69,8%, tỷ lệ tử vong là 30,2%.

Bệnh viện Trung ương Huế

Bảng 3: Liên quan giữa một số biến số nền và kết cục của mẫu nghiên cứu (n=225)

Đặc điểm	N	Tỉ vong		OR	KTC 95%	p	
		Tần số	%				
Giới tính	Nam	115	33	28,7	1,2	[0,7 - 2,1]	0,58
	Nữ	109	35	32,1			
Nhóm tuổi	≤ 60 tuổi	119	28	23,5	2,0	[1,1 - 3,5]	0,021*
	> 60 tuổi	106	40	37,4			
Đái tháo đường	Không	188	55	29,3	1,3	[0,6 - 2,8]	0,48*
	Có	37	13	35,1			
Tăng huyết áp	Không	140	39	27,9	1,4	[0,8 - 2,4]	0,32*
	Có	85	29	34,1			
Bệnh mạch vành	Không	212	62	29,3	2,1	[0,7 - 6,4]	0,2*
	Có	13	6	46,2			
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	Không	210	64	30,5	0,8	[0,3 - 2,7]	0,8**
	Có	15	4	26,7			

* Kiểm định Chi bình phương; ** Kiểm định Fisher-exact

Nhóm tuổi có sự liên quan mang ý nghĩa thống kê với kết cục tử vong của mẫu nghiên cứu, nhóm trên 60 tuổi có nguy cơ tử vong gấp 2,0 lần nhóm từ 60 tuổi trở xuống.

Bảng 4: Liên quan của một số yếu tố lâm sàng đến kết cục của mẫu nghiên cứu (n = 225)

Biến số	Xuất viện	Tỉ vong	p
Tuổi	55,1 ± 18,3	62,5 ± 15,7	0,004
Huyết áp tâm thu (mmHg)	129,2 ± 20,5	124 ± 21,0	0,06**
Huyết áp tâm trương (mmHg)	79,1 ± 12,4	77,1 ± 13,5	0,15**
SpO ₂ lúc nhập viện (%)	95 (90 - 97)	90 (81 - 93)	< 0,001*

** Kiểm định t; *Kiểm định Wilcoxon

Có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về chỉ số SpO₂ lúc nhập viện giữa nhóm tử vong và nhóm ra viện, 90 (81 - 93) % so với 95 (90 - 97)%.

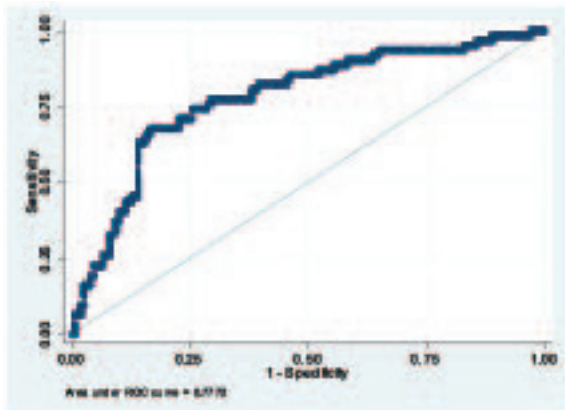
Bảng 5: Liên quan của một số chỉ số huyết học đến kết cục của mẫu nghiên cứu (n = 225)

Biến số	Xuất viện	Tỉ vong	p
Hồng cầu (triệu/mm ³)	4,3 (3,9 - 4,7)	4,13 (3,5 - 4,9)	0,32*
Bạch cầu (ngàn/mm ³)	9,4 (6,4 - 13,6)	17,5 (13,4 - 25,3)	< 0,001*
Tiểu cầu (triệu/mm ³)	236 (183 - 338)	166 (106 - 289)	< 0,001*
Neutrophil (%)	85,7 (72,7 - 91,1)	93,9 (90 - 95,3)	< 0,001*
Bạch cầu Lympho (%)	7,0 (3,9 - 4,2)	2,5 (1,8 - 4,3)	< 0,001*
NLR	11,8 (4,4 - 22,6)	37,5 (20,1 - 52,8)	< 0,001*

*Kiểm định Wilcoxon

NLR: Neutrophil - to - Lymphocyte ratio

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng bạch cầu ở nhóm tử vong cao hơn khá nhiều so với nhóm ra viện, 17,5 (13,4 - 25,3) ngàn/mm³ so với 9,4 (6,4 - 13,6) ngàn/mm³. Về đặc điểm của bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu Lympho, nhóm tử vong có tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính lớn hơn nhóm ra viện, 93,9 (90 - 95,3) % so với 85,7 (72,7 - 91,1) %, ngược lại nhóm tử vong lại có tỷ lệ bạch cầu Lympho thấp hơn nhóm ra viện, 2,5 (1,8 - 4,3) % so với 7,0 (3,9 - 4,2) %, những sự khác biệt trên đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Về số lượng tiểu cầu, trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tử vong có số lượng tiểu cầu thấp hơn so với nhóm ra viện 166 (106 - 289) triệu/mm³ so với 236 (183 - 338) mm³. Chúng tôi sử dụng chỉ số NLR (Neutrophil - to - Lymphocyte ratio) là tỷ số của bạch cầu đa nhân trung tính trên bạch cầu Lympho, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về chỉ số NLR giữa nhóm tử vong và nhóm ra viện, 37,5 (20,1 - 52,8) so với 11,8 (4,4 - 22,6).



Biểu đồ 1: Đường cong ROC của NLR trong dự đoán tử vong do COVID-19.

Khi sử dụng đường cong ROC, chúng tôi thấy rằng NLR có giá trị khá cao trong dự đoán tử vong do COVID-19 với AUC là 0,78; từ đó, chúng tôi lựa chọn điểm cắt (cut - off) của NLR trong dự đoán tử vong ở bệnh nhân COVID-19 nặng và nguy kịch là 22,25 với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 74,2% và 74,5%.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên 225 bệnh nhân điều trị tại trung tâm Hồi sức COVID-19 bệnh viện Trung Ương Huế, có 109 bệnh nhân nam chiếm 48,7% và 115 bệnh nhân nữ chiếm 51,3%. Kết quả này có phần không phù hợp với các nghiên

cứ trước đây. Thông thường, tỷ lệ nam giới phải nhập trung tâm hồi sức COVID-19 cao hơn nữ giới một chút. Trong nghiên cứu của Xiaochen Li (2020) tại bệnh viện Đại học Đổng Tế (Vũ Hán - Trung Quốc), nam giới chiếm 50,9% trường hợp phải nhập viện. Các nghiên cứu thuần tập của Gray (2021) tại Anh và Roth (2020) tại Mỹ trên các bệnh nhân mắc COVID-19 phải nhập viện cho thấy tỷ lệ nam giới thường cao hơn nữ giới [7]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy nam giới có nguy cơ diễn tiến nguy kịch cao hơn nữ giới, theo Xiaochen Li (2020), nam giới chiếm đến 56,9% trường hợp nguy kịch do COVID-19 trong bệnh viện ($p = 0,006$) [7]. Điều này cho thấy giới tính nam là một yếu tố nguy cơ nhập viện và diễn tiến xấu do COVID-19. Thật vậy, nghiên cứu của Grasselli tại trung tâm Hồi sức tích cực COVID-19 tại Lombardi, Italia có tỷ lệ nam giới lên đến 79,9% số ca bệnh [8]. Có lẽ, do cách lấy mẫu thuận tiện và cỡ mẫu không lớn nên sự khác biệt về tỷ lệ giới tính trong nghiên cứu của chúng tôi khác biệt các nghiên cứu trên.

Về nhóm tuổi, nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là nhóm trên 70 tuổi chiếm 24,0%, độ tuổi trung bình của mẫu nghiên cứu là $57,4 \pm 17,9$ tuổi, điều này phù hợp với các nghiên cứu về COVID-19 trước đây khi tuổi cao là một yếu tố nguy cơ phải nhập viện, diễn tiến nặng và nhập đơn vị hồi sức của COVID-19. Trong nghiên cứu của Gray (2020), nhóm tuổi 70 - 79 tuổi và nhóm từ 80 trở lên chiếm tỷ lệ cao nhất trong số các bệnh nhân phải nhập viện do COVID-19, với tỷ lệ lần lượt là 22,9% và 38,4% [4]. Nghiên cứu của Roth (2021) cũng cho kết quả tương tự với hai nhóm tuổi trên [5].

Có thể thấy rằng, trong 225 bệnh nhân phải nhập trung tâm Hồi sức COVID-19, nhiều chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng có giá trị khác biệt so với mức sinh lý của con người. Các chỉ số có sự khác biệt nhiều nhất là SpO₂ lúc nhập viện, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính (Neutrophil). Điều này rất phù hợp với các y văn về sinh lý bệnh của COVID-19. Bên cạnh đó, các chỉ số trên cũng là yếu tố chẩn đoán mức độ nặng và nguy kịch, khiến cho các bệnh viện đã chiến, các cơ sở y tế tuyến dưới chỉ định chuyển bệnh nhân đến trung tâm Hồi sức COVID-19 để điều trị, thế nên các chỉ số trên trong mẫu nghiên cứu tăng lên so với mức sinh lý cũng là điều hợp lý.

Bệnh viện Trung ương Huế

Tỷ lệ tử vong trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi là 30,2%. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Gray (2020) và Roth (2021), khi tỷ lệ tử vong trong hai nghiên cứu thuần tập này lần lượt là 26,6% và 15,8% [4, 5]. Sự khác biệt này rất hợp lý vì cả hai nghiên cứu trên đều có mẫu nghiên cứu là tất cả bệnh nhân được điều trị tại các bệnh viện thuộc Anh (Gray) và Mỹ (Roth) trong một số tháng từ năm 2020 đến đầu năm 2021 [4, 7]. Ở hai nghiên cứu trên, các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu thuộc các mức độ nặng khác nhau, trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên các bệnh nhân thuộc mức độ nặng và nguy kịch nên có tỷ lệ tử vong cao hơn. Nghiên cứu của Grasselli (2020) cũng cho thấy, tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân COVID-19 phải nhập đơn vị hồi sức tích cực là 48,3% [8]. Bên cạnh đó, cỡ mẫu của chúng tôi cũng khá nhỏ, chỉ được tiến hành tại một trung tâm trong một khoảng thời gian nên tỷ lệ tử vong không thể phản ánh đúng tỷ lệ tử vong chung ở các trung tâm Hồi sức COVID-19. Theo chúng tôi, cần có một nghiên cứu tổng thể đánh giá tỷ lệ tử vong do COVID-19 tại nhiều trung tâm để tìm ra tỷ lệ tử vong ở các mức độ nặng khác nhau tại Việt Nam. Kết quả của nghiên cứu này sẽ giúp ích rất nhiều trong cuộc chiến với COVID-19.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới có tỷ lệ tử vong cao hơn nữ giới (32,1% so với 28,7%), khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Các nghiên cứu lớn trên thế giới đều cho thấy nam giới có tỷ lệ tử vong do COVID-19 cao hơn nữ giới. Trong nghiên cứu của Gray (2020), nam giới có nguy cơ tử vong cao gấp 1,469 lần nữ ($p < 0,001$), nghiên cứu của Grasselli (2020) cho thấy mỗi ngày có đến 12,2% bệnh nhân nam tử vong tại đơn vị hồi sức tích cực trong khi đó tỷ lệ này ở nữ giới là 9,9% ($p < 0,001$) [8]. Có thể thấy rằng, giới tính nam là một yếu tố nguy cơ của diễn tiến nặng và tử vong do COVID-19. Có nhiều giả thuyết cho sự khác nhau này như phản ứng miễn dịch khác nhau giữa hai giới, sự liên quan của hormone sinh dục, phản ứng của thụ thể ACE2, tỷ lệ hút thuốc lá và bệnh lý nền khác nhau giữa hai giới. Tuy nhiên, rất có thể giới tính chỉ là một yếu tố liên quan và gây nhiễu, theo chúng tôi, cần có những phân tích đa biến với cỡ mẫu đủ lớn để đánh giá sự liên quan thật sự giữa giới tính và tỷ lệ tử vong do COVID-19.

Về nhóm tuổi, trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi > 60 tuổi có tỷ lệ tử vong là 37,4% cao hơn

nhóm ≤ 60 tuổi với 23,5%. Cách chia 2 nhóm tuổi như trên có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong lớn nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Độ tuổi trung bình của nhóm xuất viện là $55,1 \pm 18,3$ tuổi và nhóm tử vong là $62,5 \pm 15,7$ tuổi, khác biệt mang ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$ (kiểm định t). Kết quả này phù hợp với báo cáo hàng tháng của CDC Mỹ về số ca nhiễm, nhập viện và tử vong do COVID-19 [9]. Theo báo cáo trên, nếu lấy nhóm 18 đến 29 tuổi là nhóm đối chứng, thì tỷ lệ nhiễm của các nhóm tuổi gần như không khác nhau, tuy nhiên tỷ lệ tử vong lại tăng dần theo nhóm tuổi, nhóm 30 - 39 tuổi có tỷ lệ tử vong gấp 4 lần nhóm trên, nhóm 40 - 49 tuổi gấp 10 lần, nhóm 50 - 64 gấp 25 lần, nhóm 65 - 74 tuổi gấp 65 lần, nhóm 75 - 84 gấp 150 lần và nhóm từ 85 tuổi trở lên gấp 370 lần. Có thể thấy rằng, khi nghiên cứu trên tất cả bệnh nhân nhiễm COVID-19 thì sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa các nhóm tuổi rất đáng kể. Các nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân Covid - 19 phải nhập viện cũng cho kết quả tương tự. Theo Roth (2021), tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân COVID-19 phải nhập viện nhóm 41 - 50 tuổi là 4,8%, nhóm 51 - 60 tuổi là 8,1%, nhóm 61 - 70 tuổi là 12,9%, nhóm 71 - 80 tuổi là 19,8% và nhóm từ 81 tuổi trở lên là 23,1% [4]. Theo chúng tôi, cùng với sự gia tăng của tuổi tác, những sự thay đổi về sinh lý và lão hóa khiến nhóm người lớn tuổi có nguy cơ tiến triển nặng và tử vong cao hơn nhóm trẻ tuổi. Cùng với đó, nhóm người lớn tuổi cũng có tiềm ẩn nhiều bệnh lý nền.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân có bệnh lý nền thường lớn hơn những bệnh nhân có ít bệnh lý nền hơn, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo chúng tôi, do cỡ mẫu khá nhỏ và tỷ lệ những bệnh nhân có bệnh lý nền trong nghiên cứu không cao nên lực mẫu sẽ không đủ mạnh để những khác biệt về tỷ lệ tử vong của bệnh lý nền có ý nghĩa thống kê.

Các bệnh nhân xuất viện có huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương lớn hơn những bệnh nhân tử vong, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo chúng tôi, trong số những bệnh nhân tử vong, có những bệnh nhân đã rơi vào tình trạng sốc dẫn đến hạ huyết áp từ đó làm giảm chỉ số trung bình huyết áp của cả nhóm. Nhóm xuất viện có SpO_2 cao hơn nhóm tử vong 95 (90 - 97) % so với 90 (81 - 93) %, khác biệt có ý nghĩa thống kê, điều này cũng rất hợp lý khi SpO_2 là một dấu hiệu sinh tồn quan trọng và liên quan trực tiếp đến mức độ nặng của bệnh nhân

COVID-19 đã được các y văn công nhận.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng bạch cầu ở nhóm tử vong cao hơn khá nhiều so với nhóm ra viện, 17,5 (13,4 - 25,3) ngàn/mm³ so với 9,4 (6,4 - 13,6) ngàn/mm³. Về đặc điểm của bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu Lympho, nhóm tử vong có tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính lớn hơn nhóm ra viện, 93,9 (90 - 95,3) % so với 85,7 (72,7 - 91,1) %, ngược lại nhóm tử vong lại có tỷ lệ bạch cầu Lympho thấp hơn nhóm ra viện, 2,5 (1,8 - 4,3) % so với 7,0 (3,9 - 4,2) %, những sự khác biệt trên đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Các nghiên cứu của Qin (2020), Wang (2020), Chen N (2020) tại Vũ Hán cũng cho kết quả tương tự, khi trung vị của số lượng bạch cầu luôn cao hơn trong nhóm bệnh nhân nặng, nguy kịch và tử vong, bên cạnh đó, ở nhóm nguy kịch, tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính cao hơn còn tỷ lệ bạch cầu Lympho sẽ thấp hơn [10]. Vì thế, chúng tôi sử dụng chỉ số NLR (Neutrophil - to - Lymphocyte ratio) là tỷ số của bạch cầu đa nhân trung tính trên bạch cầu Lympho, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về chỉ số NLR giữa nhóm tử vong và nhóm ra viện, 37,5 (20,1 - 52,8) so với 11,8 (4,4 - 22,6). Ulloque - Badaracco (2021) thực hiện phân tích gộp trên 61 nghiên cứu gồm 15.522 bệnh nhân COVID-19 cho thấy tăng NLR liên quan tới tăng mức độ nặng (OR 6.22; 95%CI 4.93 - 7.84; $P < .001$) và tăng tử vong do COVID-19 (OR 12.6; KTC95%: 6.88 - 23.06; $P < 0.001$) [11]. Một phân tích gộp khác của Simadibrata (2021) cũng trên 38 nghiên cứu về COVID-19, trong đó có 5.699 bệnh nhân nặng và 6.033 bệnh nhân tử vong cho thấy NLR khi nhập viện của những bệnh nhân nặng hoặc tử vong cao hơn rõ rệt so với những bệnh nhân nhẹ [12]. Cho dù các nghiên cứu có giá trị điểm cắt (cut - off) khác nhau nhưng những người có tăng NLR có kết quả gộp về nguy cơ tử vong tương đối cao hơn 2.74 lần so với người có NLR bình thường (95%CI 0.98 - 7.66). Khi sử dụng đường cong ROC, chúng tôi thấy rằng NLR có giá trị khá cao trong dự đoán tử vong do COVID-19 với AUC là 0,78 (biểu đồ 1). từ đó, chúng tôi lựa chọn điểm cắt (cut - off) của NLR trong dự đoán tử vong ở bệnh nhân COVID-19 nặng và nguy kịch là 22,25 với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 74,2% và 74,5%. Yang (2020) sử dụng điểm cắt là 3,3 để dự báo bệnh nhân nặng [13], Sayah

(2021) sử dụng điểm cắt 7,4 để dự báo tử vong [14], có lẽ các tác giả này sử dụng NLR để dự báo cho tất cả bệnh nhân nên có điểm cắt thấp hơn chúng tôi. Theo chúng tôi, NLR là một chỉ số xét nghiệm huyết học thường quy, đơn giản, có thể thực hiện ở bất kỳ cơ sở xét nghiệm nào và có thể được dùng để dự đoán tiên lượng của bệnh nhân COVID-19, giúp phân loại bệnh nhân và có những biện pháp theo dõi, điều trị cần thiết, kịp thời, nhằm giảm tỷ lệ tiến triển nặng và tử vong. Chỉ số NLR đặc biệt hữu ích ở những khu vực nguồn lực hạn chế, không có điều kiện tiếp cận với những xét nghiệm đắt tiền như định lượng cytokin huyết thanh.

Về số lượng tiểu cầu, trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tử vong có số lượng tiểu cầu thấp hơn so với nhóm ra viện 166 (106 - 289) triệu/mm³ so với 236 (183 - 338) mm³. Điều này phù hợp với các báo cáo về COVID-19 trước đây, khi những biến đổi huyết học nghiêm trọng dẫn đến giảm tiểu cầu. Nghiên cứu của Lippi G (2020) cho thấy nhóm tử vong có số lượng tiểu cầu thấp hơn đáng kể so với nhóm sống sót. Liu Y (2020) thì cho thấy giảm tiểu cầu là một yếu tố nguy cơ độc lập với tử vong do COVID-19, khi tiểu cầu giảm dưới 50 triệu/mm³ liên quan trực tiếp đến 40% số trường hợp tử vong trong nghiên cứu [15]. Tuy nhiên, cả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trên đều là nghiên cứu mô tả cắt ngang hoặc hồi cứu, vì thế, có thể còn có những yếu tố gây nhiễu chưa được phát hiện.

IV. KẾT LUẬN

Sau khi tiến hành nghiên cứu trên 225 bệnh nhân COVID-19 nặng và nguy kịch tại trung tâm Hồi sức COVID-19, bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi có những kết luận sau đây: Có sự liên quan giữa tuổi cao và tỷ lệ tử vong do COVID-19, nhóm tuổi trên 60 có nguy cơ tử vong cao gấp 2,0 lần nhóm từ 60 tuổi trở xuống. Các chỉ số huyết học về bạch cầu, tiểu cầu có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa nhóm tử vong và nhóm ra viện. Tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính ở nhóm tử vong cao hơn nhóm ra viện nhưng tỷ lệ bạch cầu Lympho lại thấp hơn. Chỉ số NLR có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm tử vong và nhóm ra viện. NLR có khả năng dự đoán khá tốt tử vong do COVID-19 với AUC = 0,78. Có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về số lượng tiểu cầu ở nhóm tử vong và nhóm ra viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Coronavirus History: Origin and Evolution. 2021. <https://www.webmd.com/lung/coronavirus-history>
2. Bộ Y tế. Bộ Y tế - Cổng thông tin của Bộ Y tế về đại dịch COVID-19. <https://covid19.gov.vn/>
3. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearl. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
4. Gray WK, Navaratnam AV, Day J, Babu P, Mackinnon S, Adelaja I, et al. Variability in COVID-19 in - hospital mortality rates between national health service trusts and regions in England: A national observational study for the Getting It Right First Time Programme. *EClinicalMedicine*. 2021;35:100859.
5. Roth GA, Emmons-Bell S, Alger HM, Bradley SM, Das SR, de Lemos JA, et al. Trends in Patient Characteristics and COVID-19 In - Hospital Mortality in the United States During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e218828.
6. Bộ Y tế I. Quyết định số 4689/QĐ-BYT ngày 06/10/2021: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19(cập nhật lần thứ 7). Cục quản lý khám chữa bệnh. 2021. <https://kcb.vn/quyet-dinh-so-4689-qd-byt-ngay-06-10-2021-huong-dan-chan-doan-va-dieu-tri-covid-19-cap-nhat-lan-thu-7.html>
7. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:110-8.
8. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1345-55.
9. CDC. Cases, Data, and Surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. 2020.
10. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci*. 2020;254:117788.
11. Ulloque - Badaracco JR, Ivan Salas-Tello W, Al-Kassab - Córdoba A, Alarcón - Braga EA, Benites - Zapata VA, Maguiña JL, et al. Prognostic value of neutrophil - to - lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e14596.
12. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil - to - lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;42:60-9.
13. Yang A - P, Liu J - P, Tao W - Q, Li H - M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504.
14. Sayah W, Berkane I, Guermache I, Sabri M, Lakhel FZ, Yasmine Rahali S, et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil - to - lymphocyte ratio: Potential immune - inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine*. 2021;141:155428.
15. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63:364-74.