

## ĐẶC ĐIỂM ALANINE AMINOTRANSFERASE, ASPARTATE TRANSFERASE VÀ BILIRUBIN TOÀN PHẦN Ở BỆNH NHÂN NHIỄM COVID-19 MỨC ĐỘ NẶNG VÀ NGUY KỊCH TẠI BỆNH VIỆN DÃ CHIẾN TRUYỀN NHIỄM 5G

Đỗ Sơn Hải\*, Nguyễn Thị Diệu Liên\*\*, Tống Thọ Thắng\*, Lê Thanh Sơn\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá đặc điểm Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate transferase (AST) và Bilirubin toàn phần ở bệnh nhân (BN) COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch điều trị tại Bệnh viện dã chiến truyền nhiễm 5G.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thuần tập, hồi cứu trên 156 BN COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu - Bệnh viện Dã chiến Truyền nhiễm 5G- Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 8 đến tháng 11/2021.

**Kết quả:** 48,7% BN có tổn thương gan (ALT >40 U/l), trong đó chủ yếu ở mức độ nhẹ (ALT trong khoảng 41- 79 U/l). Định lượng bilirubin toàn phần, ALT và AST có xu hướng tăng dần từ nhóm bình thường, nhóm tổn thương gan mức độ nhẹ, mức độ vừa đến mức độ nặng, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Thời gian sống trung bình của nhóm BN không có tổn thương gan là  $17,96 \pm 1,57$  ngày cao hơn ở nhóm có tổn thương gan là  $11,89 \pm 0,89$  ngày, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,0073$ .

**Kết luận:** BN COVID- 19 mức độ nặng và nguy kịch trong nhóm nghiên cứu phần lớn có tổn thương gan mức độ nhẹ (ALT trong khoảng

41- 79 U/l).Tổn thương gan càng nặng thì nồng độ của ALT, AST và bilirubin toàn phần càng tăng cao.Tuy nhiên, chỉ có sự thay đổi của ALT và AST có ý nghĩa lâm sàng, còn sự thay đổi của Bilirubin toàn phần chỉ có ý nghĩa thống kê. Thời gian sống trung bình nhóm không tổn thương gan cao hơn nhóm tổn thương gan.

**Từ khoá:** Alanine aminotransferase; Aspartate transferase; Total bilirubin; COVID-19

### SUMMARY

#### CHARACTERISTICS OF ALANINE AMINOTRANSFERASE ,ASPARTATE TRANSFERASE AND TOTAL BILIRUBIN IN SEVERE AND CRITICAL COVID-19 PATIENTS TREATED AT INFECTIOUS FIELD HOSPITAL NO.5G

**Objectives:** To evaluate the characteristics of Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate transferase (AST) and Total bilirubin in severe and critical COVID-19 patients, who were treated in Infectious Field Hospital No.5G.

**Subjects and methods:** A respective cohort study on 156 severe and critical COVID-19 patients in ICU of Infectious Field Hospital No.5G- Hochiminh city from August to November 2021.

**Results:** 48.7% of patients had a liver damage (ALT >40 U/l), almost at a mild level (ALT ranged from 41-79UI).Concentration of total bilirubin,ALT and AST tended to increase gradually from the normal group, the group with mild liver damage, moderate to severe liver

\*Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân Y

\*\*Bệnh viện Đa khoa Hà Đông, Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Sơn Hải

Email: dosonhai@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 20.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 23.9.2022

Ngày duyệt bài: 24.9.2022

damage; the difference was statistically significant. The mean survival time of the group without liver damage ( $17.96 \pm 1.57$  days) was higher than the group with liver damage ( $11.89 \pm 0.89$  days); the difference was statistically significant with  $p = 0.0073$ .

**Conclusion:** Severe and critical COVID-19 patients in the study mostly had mild liver damage (ALT ranged from 41- 79 U/l). The more severe the liver damaged, the higher the concentration of ALT, AST and total bilirubin increased. However, only the change of ALT and AST was clinically significant, while the change of total bilirubin was only statistically significant. The mean survival time in the group without liver damage was higher than in the group with liver damage.

**Keywords:** Alanine aminotransferase; Aspartate transferase; Total bilirubin; COVID-19

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đại dịch COVID-19 là một đại dịch bệnh truyền nhiễm với tác nhân là virus SARS-CoV2 và các biến thể của nó đang diễn ra trên phạm vi toàn cầu. Khởi nguồn vào cuối tháng 12 năm 2019 với tâm dịch đầu tiên tại thành phố Vũ Hán, tính đến tháng 8 năm 2021 đã có hơn 200.000.000 ca mắc COVID-19 và hơn 4 triệu người tử vong trên toàn thế giới. Ở Việt Nam, ngày 23 tháng 1 năm 2020 đã ghi nhận trường hợp nhiễm COVID-19 đầu tiên tại TP Hồ Chí Minh và cho đến nay con số này đã lên hơn 10 triệu người mắc, số ca tử vong được ghi nhận là hơn 43.000 ca.

Phổi là cơ quan bị tổn thương chính trong cơ chế gây bệnh của virus SARS-CoV2. Tuy nhiên, SARS-CoV2 cũng gây tổn thương cho nhiều hệ thống cơ quan khác như tim, thận và gan[1]. Khoảng 60% bệnh nhân đã được báo cáo có các mức độ tổn thương gan khác nhau do COVID-19 [2]. Trong vụ dịch đầu

tiên tại Trung Quốc, tăng alanine aminotransferase (ALT) và bilirubin toàn phần chiếm tỷ lệ lần lượt là 28% và 18% [3]. Trong đại dịch hiện nay, rối loạn chức năng gan đã được thấy ở 14–53% bệnh nhân mắc COVID-19, đặc biệt ở những bệnh nhân nhiễm mức độ nặng và nguy kịch[4]. Đặc biệt, các trường hợp tổn thương gan cấp tính khiến cho tỷ lệ tử vong cao hơn. Sự ảnh hưởng của SARS-COV2 tới gan liên quan đến tác dụng gây chết tế bào trực tiếp của virus do tạo phản ứng miễn dịch mất kiểm soát. Ngoài ra, virus còn tạo môi trường cho nhiễm khuẩn huyết và tổn thương gan do thuốc sử dụng trong quá trình điều trị. Nhiều nghiên cứu lâm sàng đã ghi nhận mối tương quan giữa tổn thương chức năng gan thời điểm nhập viện và mức độ nặng của bệnh nhân COVID-19 [5,6,7].

Trong làn sóng lớn lây lan của đại dịch, vào tháng 8 năm 2021 vừa qua tại thành phố Hồ Chí Minh, bệnh viện dã chiến truyền nhiễm 5G đã được Học viện Quân Y thành lập tại quận 6 để thu dung cấp cứu điều trị bệnh nhân COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch. Qua thực tiễn ngày đêm chiến đấu với dịch bệnh tại đây, chúng tôi nhận thấy rằng, việc nghiên cứu đặc điểm tổn thương gan, đặc biệt là sự biến thiên của ALT, AST và bilirubin toàn phần ở bệnh nhân COVID-19 là một yêu cầu cấp thiết để phục vụ cho việc đánh giá một cách tổng quan các tác động của virus đối với bệnh nhân; cũng như làm rõ được mối tương quan của bệnh lý gan do mắc SARS-COV2 với tỉ lệ sống còn của người bệnh. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: *Đánh giá đặc điểm alanine aminotransferase, aspartate transferase và bilirubin toàn phần ở bệnh nhân COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch tại bệnh viện dã chiến 5G.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch, được điều trị tại khoa Hồi sức cấp cứu- Bệnh viện Dã chiến truyền nhiễm 5G -Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 8 đến tháng 11 năm 2021

#### \* Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Xét nghiệm dịch tỵ hầu dương tính với SARS-CoV-2 theo phương pháp RT-PCR.

- Bệnh nhân được chẩn đoán COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch theo phân loại của Bộ Y tế trong quyết định số 250/QĐ-BYT:

+Mức độ nặng: Hô hấp có dấu hiệu viêm phổi kèm theo bất kỳ một trong các dấu hiệu sau: nhịp thở > 25 lần/phút; khó thở nặng, co kéo cơ hô hấp phụ; SpO<sub>2</sub> < 94% khi thở khí phòng. Chụp X-quang ngực và cắt lớp vi tính ngực: có tổn thương trên 50%. Siêu âm thấy hình ảnh sóng B nhiều, khí máu động mạch: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> khoảng 200-300.

+Mức độ nguy kịch: F0 có biểu hiện thở nhanh > 30 lần/phút hoặc < 10 lần/phút, có dấu hiệu suy hô hấp nặng, thở gắng sức nhiều, thở bất thường hoặc cần hỗ trợ hô hấp bằng thở oxy dòng cao (HFNC), thở máy. Ý thức người bệnh giảm hoặc hôn mê. Huyết áp tụt, tiểu ít hoặc vô niệu. Kết quả X-quang ngực và cắt lớp vi tính ngực phát hiện có tổn thương trên 50%. Siêu âm hình ảnh sóng B nhiều, khí máu động mạch: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200, toan hô hấp, lactat máu > 2 mmol/L.

-Bệnh nhân > 18 tuổi.

- Gia đình hoặc người đại diện hợp pháp đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### \* Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có tiền sử uống rượu.

- Có bệnh lý gan từ trước.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

\* Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu:

- Nghiên cứu thuần tập, hồi cứu, mô tả cắt ngang.

- Cỡ mẫu thuận tiện, tiến hành thu thập dữ liệu trên bệnh án của các BN COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch điều trị tại Khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Dã chiến Truyền nhiễm 5G trong thời gian nghiên cứu.

\* Nội dung nghiên cứu:

- Bệnh nhân vào viện được thăm khám lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa máu, làm bệnh án theo mẫu thống nhất. Các chỉ số đánh giá đặc điểm tổn thương gan: AST, ALT, Bilirubin toàn phần được lấy từ thời điểm bệnh nhân mới nhập viện.

- Các chỉ tiêu trong nghiên cứu:

#### 2.1. Một số đặc điểm lâm sàng:

- Tuổi, giới

- Tiền sử tiêm vaccine COVID-19

- Các bệnh đồng mắc: chia thành các nhóm bệnh nền đồng mắc, một bệnh nhân có thể đồng mắc nhiều bệnh

#### 2.2. Đánh giá đặc điểm alanine aminotransferase, aspartate transferase và bilirubin toàn phần

- Nghiên cứu của chúng tôi áp dụng phân độ mức độ tổn thương gan theo Phipps [3]: Tổn thương gan khi có biểu hiện tăng men gan ALT quá ngưỡng cao của giá trị bình thường, chia thành 3 mức độ:

+ Mức độ nhẹ: Tăng ALT < 2 lần ngưỡng cao của giá trị bình thường.

+ Mức độ vừa: Tăng ALT 2 - 5 lần ngưỡng cao của giá trị bình thường.

+ Mức độ nặng: Tăng ALT > 5 lần ngưỡng cao của giá trị bình thường.

Ngưỡng cao của giá trị bình thường ALT là 40U/l.

- Lập bảng mức độ tổn thương gan theo tiêu chuẩn trên, chia thành các nhóm: bình thường, nhẹ, vừa, nặng. Kiểm định mối liên quan giữa mức độ tổn thương gan và chỉ số

AST trung bình, chỉ số bilirubin toàn phần trung bình của bệnh nhân COVID-19

**2.3. Đặc điểm tổn thương gan liên quan tới tỷ lệ sống, tỷ lệ tử vong:**

- Lập bảng tỷ lệ sống, tỷ lệ tử vong
- Lập bảng và kiểm định mối liên quan giữa tỷ lệ sống và các chỉ số: tuổi trung bình, ALT, AST và bilirubin toàn phần trung bình của bệnh nhân COVID-19

- Ước tính Kaplan Meier sống còn giữa nhóm bệnh nhân có tổn thương gan và nhóm không có tổn thương gan

*\* Xử lý số liệu:*

- Xử lý số liệu bằng máy vi tính với phần mềm SPSS 22.

- Áp dụng thuật toán kiểm định  $\chi^2$  để đánh giá mối tương quan. Kiểm định này có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

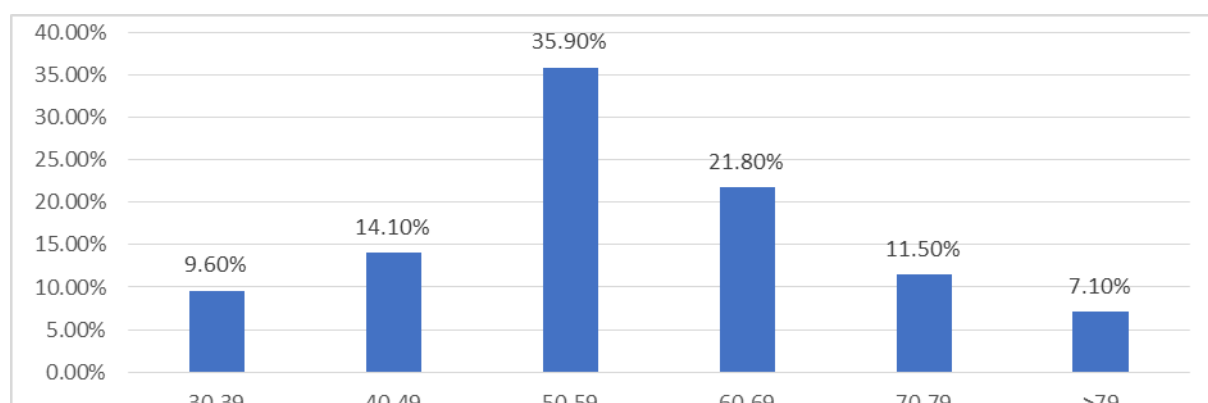
**1. Một số đặc điểm lâm sàng:**

*\*Tuổi*

- Tuổi trung bình:  $68,30 \pm 10,32$ .

- Tuổi thấp nhất: 33.

- Tuổi cao nhất: 91.



**Biểu đồ 3.1: Phân bố bệnh nhân nghiên cứu theo tuổi**

Độ tuổi từ 50 -59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (35,90%) với 56 bệnh nhân.

*\*Giới:* Tỷ lệ nữ cao hơn nam, nữ chiếm 54,5% (85 bệnh nhân)

*\*Tiền sử tiêm vaccine*

- Số bệnh nhân chưa tiêm vaccine chiếm tỉ lệ cao nhất (64,7%)

- Đã tiêm 1 mũi : 34 bệnh nhân (21,8%)

- Đã tiêm 2 mũi: 21 bệnh nhân (13,5%)

*\*Các bệnh đồng mắc*

**Bảng 3.1: Các bệnh đồng mắc**

Bệnh đồng mắc	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Suy thận	5	3,2
Bệnh lý thần kinh	11	7,1
Đột quỵ não	10	6,4
Suy tim	6	3,8
Tăng huyết áp	53	34,0
Đái tháo đường	41	26,3
Không mắc	30	19,2
<b>Tổng</b>	<b>156</b>	<b>100,0</b>

Tăng huyết áp là bệnh đồng mắc chiếm tỷ lệ cao nhất (34%), sau đó đến đái tháo đường (26,3%), Suy thận có tỷ lệ thấp nhất (3,2%).

## 2. Đánh giá đặc điểm alanine aminotransferase, aspartate transferase và bilirubin toàn phần

**Bảng 3.2: Tỷ lệ mức độ tổn thương gan (Theo Phipps)[3]**

Mức độ tổn thương gan	ALT (U/L)	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Bình thường	22,16 ± 9,11	80	51,3
Nhẹ	59,78 ± 12,38	39	25,0
Vừa	131,9 ± 28,5	25	16,0
Nặng	451,3 ± 187,9	12	7,7

Kết quả cho thấy: 48,7% bệnh nhân tổn thương gan (ALT>40 U/l). Trong đó chủ yếu ở mức độ nhẹ: ALT trong khoảng 41-79U/l (25,0%), tiếp theo là tổn thương mức độ vừa: ALT trong khoảng 80- 200U/l (16,0%) và thấp nhất là tổn thương mức độ nặng: ALT>200U/l (7,7%).

## Bảng 3.3: Mối liên quan giữa mức độ tổn thương gan và chỉ số AST, bilirubin toàn phần của bệnh nhân COVID-19

Giá trị	Bình thường	Nhẹ	Vừa	Nặng	P
n (%)	80 (51,3)	39 (25,0)	25 (16,0)	12 (7,7)	
Bilirubin toàn phần (μmol/L)	9,36 ± 1,70	10,23 ± 2,72	13,84 ± 3,81	16,35 ± 4,51	0,00032
AST (U/L)	33,27 ± 15,71	61,57 ± 28,37	105,4 ± 92,5	1.315 ± 1.011	0,00078

AST và Bilirubin toàn phần có xu hướng tăng dần từ nhóm bình thường đến nặng, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên chỉ số Bilirubin toàn phần vẫn nằm trong ngưỡng bình thường ( $< 21 \mu\text{mol/L}$ ).

## 3. Đặc điểm tổn thương gan liên quan tới tỷ lệ sống, tỷ lệ tử vong:

**Bảng 3.4: Tỷ lệ bệnh nhân sống và tử vong**

Nhóm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Sống	31	19,87
Tử vong	125	80,13
<b>Tổng</b>	<b>156</b>	<b>100</b>

Tỷ lệ sống khá thấp 19,87%, còn tử vong lên đến 80,13%

## Bảng 3.5: Mối liên quan giữa tỷ lệ sống với tuổi và các chỉ số ALT,AST, Bilirubin toàn phần của bệnh nhân COVID-19

Giá trị	Tổng số BN (n = 156)	Tử vong (n = 125)	Sống (n = 31)	p
	X̄ ± SD			
Tuổi	68,30 ± 10,32	69,5 ± 11,6	54,3 ± 12,8	0,00067

Bilirubin TP ( $\mu\text{mol/L}$ )	$10,3 \pm 2,9$	$11,4 \pm 3,1$	$10,1 \pm 1,3$	0,32
AST (U/L)	$134,6 \pm 51,2$	$167,9 \pm 123,8$	$46,7 \pm 35,2$	0,22
ALT (U/L)	$76,1 \pm 64,4$	$94,3 \pm 58,6$	$55,9 \pm 37,7$	0,2

Tuổi trung bình nhóm BN tử vong ( $69,5 \pm 11,6$ ) cao hơn nhóm sống ( $54,3 \pm 12,8$ ), có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,00067 < 0,05$ . Bilirubin toàn phần, AST và ALT không khác biệt giữa nhóm sống và nhóm tử vong.

**\*Ước tính Kaplan Meier thời gian sống**

+ Ước tính Kaplan Meier cho thấy thời gian sống trung bình của nhóm không có tổn thương gan  $17,96 \pm 1,57$  ngày, trong khi đó ở nhóm có tổn thương gan là  $11,89 \pm 0,89$  ngày.

+ Kiểm định Log Rank cho thấy thời gian sống trung bình nhóm không tổn thương gan dài hơn nhóm có tổn thương gan, có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,0073$ .

#### IV. BÀN LUẬN

##### 1. Một số đặc điểm lâm sàng

###### - Tuổi, giới và tiêm phòng vaccine:

Qua số liệu của biểu đồ 3.1: Tuổi trung bình:  $68,30 \pm 10,32$ . Trong đó độ tuổi từ 50 - 59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (35,90%). Theo thống kê dân số của thành phố Hồ Chí Minh năm 2021 của viện nghiên cứu phát triển thành phố Hồ Chí Minh [8], số lượng người trong các nhóm tuổi từ 30-39 và 40-49 là cao nhất, độ tuổi trung bình từ 25 - 29 tuổi. Tuy nhiên cơ cấu về nhóm tuổi và độ tuổi trung bình của nghiên cứu chúng tôi lại khá cao ( $68,30 \pm 10,32$ ). Nguyên nhân là do đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân nặng và nguy kịch, điều trị tại khoa Hồi sức cấp cứu của Bệnh viện dã chiến 5G- thường là người cao tuổi nguy cơ mắc các bệnh lý nền như tăng huyết áp, đái tháo đường, suy thận,... nên dễ chuyển nặng. Còn nhóm tuổi

trẻ thì thường mắc COVID-19 nhẹ, có khi không có triệu chứng và không phải nhập viện, nên ít nằm trong đối tượng nghiên cứu.

Trong nghiên cứu, tỷ lệ BN nữ nhiều hơn (54,5%) và đa phần các bệnh nhân chưa tiêm phòng vaccine COVID 19 (64,7%). Theo kết quả điều tra dân số của viện nghiên cứu phát triển TP. Hồ Chí Minh (2021) [8], tỷ lệ nữ giới chiếm 51,3%, do đó kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tỷ lệ dân số thời điểm đó. Theo nghiên cứu của Guo Guang Ma trên 109 bệnh nhân COVID-19 ở Bệnh viện Nhân dân Đại học Vũ Hán (Hồ Bắc, Trung Quốc) từ 31/1 đến 29/2/2020 [5] thì số lượng nữ giới là 58 người, chiếm tỉ lệ 53,2%, Cũng so sánh với tình hình thực tế ,tại thời điểm thu thập số liệu nghiên cứu là tháng 8 đến tháng 11 năm 2021, vaccine COVID-19 còn chưa phổ biến ở nước ta, do đó tỉ lệ tiêm phòng vaccine COVID-19 còn thấp.

###### - Bệnh đồng mắc:

Phần lớn gặp BN tăng huyết áp (34%), tiếp theo là đái tháo đường (26,3%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Bloom với tỷ lệ tăng huyết áp chiếm đa số (23%) [4]. Singh,S. và cộng sự nghiên cứu tỷ lệ các bệnh đồng mắc của BN COVID-19 thấy: tăng huyết áp chiếm phần lớn (22,75%), tiếp theo là đái tháo đường (10,67%), các bệnh lý tim mạch chiếm 5,4% [9].

##### 2. Đánh giá đặc điểm alanine aminotransferase, aspartate transferase và bilirubin toàn phần

Theo kết quả nghiên cứu từ bảng 3.2 và 3.3: 51,3% BN không có tổn thương gan và

48,7% BN có tổn thương gan, trong đó chủ yếu tổn thương mức độ nhẹ (25%), tiếp theo là tổn thương mức độ vừa (16,0%) và thấp nhất là tổn thương mức độ nặng (7,7%). Bilirubin toàn phần, AST, ALT có xu hướng tăng dần từ nhóm bình thường đến nhóm nặng, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Kết quả này phù hợp với báo cáo của Phipps nghiên cứu tổn thương gan cấp ở BN COVID-19, thực hiện trên 3381 bệnh nhân tại ba bệnh viện trong mạng lưới NewYork - Presbyterian: 22% mức độ nhẹ; 6,2% vừa; 1,7% nặng. So sánh các chỉ số giữa 3 nhóm nhẹ - vừa - nặng thấy: AST tăng dần (37 - 66 - 91 U/L), bilirubin toàn phần tăng dần (14 - 15 - 16  $\mu\text{mol/L}$ ), sự khác biệt cũng có ý nghĩa thống kê [3]. Nghiên cứu của Lin Fu về tổn thương gan cấp tính và mối liên quan của nó với nguy cơ tử vong của bệnh nhân COVID-19 thực hiện trên 350 bệnh nhân COVID-19 tại Bệnh viện Union thuộc Đại học Khoa học và Công nghệ Hoa Trung-Vũ Hán và Bệnh viện Nhân dân số 2 -Phụ Dương-An Huy thu được kết quả là: bilirubin toàn phần tăng dần (10,4; 10,9 và 12,6  $\mu\text{mol/L}$ ) ở 3 nhóm phân loại theo mức độ COVID-19 (nhóm thông thường, nhóm nặng, nhóm nguy kịch), khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  [7].

Tuy nhiên chúng tôi cũng nhận thấy rằng, trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả nói trên, sự biến thiên của Bilirubin toàn phần ở bệnh nhân Covid 19 là không thực sự đáng kể. Chỉ số này dù có khác biệt giữa các nhóm nhưng vẫn nằm trong ngưỡng bình thường ( $< 21 \mu\text{mol/L}$ ) do đó sự thay đổi này chỉ có ý nghĩa thống kê chứ ít có ý nghĩa lâm sàng. Trong khi đó, sự biến thiên của ALT và AST thể hiện rõ ràng hơn và do đó cũng có ý nghĩa trên lâm sàng hơn để đánh giá tổn thương gan.

### 3. Đặc điểm tổn thương gan liên quan

#### tới tỷ lệ sống, tỷ lệ tử vong

Ở bảng 3.4 ta thấy: tỷ lệ tử vong trong nhóm nghiên cứu khá cao, lên tới 80,13%. Điều này có thể lý giải là do các bệnh nhân đều được chẩn đoán nhiễm COVID-19 mức độ nặng và nguy kịch với nhiều bệnh lý kết hợp, điều trị tại bậc thang cuối cùng là khoa hồi sức cấp cứu, có tổn thương phổi nặng, phần lớn phải can thiệp đặt ống nội khí quản và thở máy nên tiên lượng xấu.

Mối liên quan giữa tỷ lệ sống với tuổi và các chỉ số ALT, AST, Bilirubin toàn phần được thể hiện ở bảng 3.5 : Có khác biệt về tuổi trung bình giữa nhóm tử vong ( $69,5 \pm 11,6$ ) và nhóm sống ( $54,3 \pm 12,8$ ) với  $p=0,00067 < 0,05$  ; tuy nhiên không có sự khác biệt giữa nhóm sống và nhóm tử vong về các chỉ số AST, ALT, bilirubin toàn phần. Theo nghiên cứu của Jia-Xin Shen về các yếu tố nguy cơ và tiên lượng ở bệnh nhân COVID-19 và tổn thương gan trên 356 bệnh nhân mắc COVID-19 ở Bệnh viện Nhân dân số 3 Nghi Xương- Hồ Bắc từ 17/1 đến 26/2 /2020: tuổi trung bình tăng dần giữa 2 nhóm sống và tử vong là:  $49,78 \pm 17,7$ ;  $62,85 \pm 15,29$ , khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  [6]. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, về đặc điểm tổn thương gan, tác giả lại thấy rằng, dù chỉ số ALT tăng dần giữa hai nhóm và không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,895$ ), nhưng chỉ số AST giữa nhóm sống và nhóm tử vong lại thay đổi có ý nghĩa thống kê [6]. Nguyên nhân của sự khác biệt này là do đối tượng bệnh nhân trong 2 nghiên cứu . Sự lựa chọn bệnh nhân của chúng tôi là bệnh nhân nặng và nguy kịch ở bệnh viện đã chiến 5G vào cuối năm 2021 với chủng delta chiếm đa số; còn trong nghiên cứu của Jia-Xin Shen thực hiện vào giai đoạn đầu năm 2020 khi dịch mới bùng phát nên việc tiếp nhận và điều trị

bệnh nhân chưa có sự phân loại ở các mức độ khác nhau.

Ước tính Kaplan Meier trong nghiên cứu cho thấy thời gian sống trung bình của nhóm không có tổn thương gan là  $17,96 \pm 1,57$  ngày, trong khi đó ở nhóm có tổn thương gan là  $11,89 \pm 0,89$  ngày. Kiểm định Log Rank cho thấy thời gian sống trung bình của nhóm không tổn thương gan dài hơn nhóm tổn thương gan, có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,0073$ . Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Yang và cộng sự : thời gian sống của nhóm có tổn thương gan là  $10,1 \pm 3,4$  ngày [10]. Nhóm tác giả cũng công bố đồ thị Kaplan-Meier cho thấy BN có tổn thương gan có tỷ lệ sống thấp hơn có ý nghĩa so với BN không có tổn thương gan (kiểm định log-rank  $\chi^2 = 15,801$ ;  $p < 0,01$ ) [10]

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 156 BN COVID- 19 nặng và nguy kịch điều trị tại bệnh viện dã chiến 5G, chúng tôi thấy: tỷ lệ tổn thương gan là 48,7% (ALT>40U/l), trong đó chủ yếu ở mức độ nhẹ : ALT trong khoảng 41-79U/l (25,0%), tiếp theo là tổn thương mức độ vừa: ALT trong khoảng 80- 200U/l (16,0%) và thấp nhất là tổn thương mức độ nặng: ALT>200U/l (7,7%). Định lượng bilirubin toàn phần, ALT và AST có xu hướng tăng dần từ nhóm bình thường, nhóm tổn thương gan mức độ nhẹ, mức độ vừa đến mức độ nặng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Tuy nhiên, chỉ có sự thay đổi của ALT và AST có ý nghĩa lâm sàng, còn sự thay đổi của Billirubin toàn phần chỉ có ý nghĩa thống kê. Ước tính Kaplan Meier cho thấy thời gian sống trung bình của nhóm BN không có tổn thương gan là  $17,96 \pm 1,57$  ngày, dài hơn ở nhóm có tổn thương gan là

$11,89 \pm 0,89$  ngày, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,0073$ .

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anastasiou OE, et al. (2021), Mild versus severe liver injury in SARS-CoV-2 infection. *Dig Dis*; 39 (1):52-57.
2. Guo-Guang Ma, Y XS, Ling Wu (2020), Effect of liver injury on prognosis and treatment of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *Annals of Translational Medicine*; 9 (1):10.
3. Phipps MM, et al. (2020), Acute liver injury in COVID-19: Prevalence and association with clinical outcomes in a large U.S cohort, *Hepatology*; 72 (3):807-817.
4. Bloom PP, et al. (2021), Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19, *Hepatology*; 73 (3):890-900.
5. Ma GG, et al. (2021), Effect of liver injury on prognosis and treatment of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia, *Ann Transl Med*; 9 (1):10.
6. Shen JX, et al. (2021), Risk factors and prognosis in patients with COVID-19 and liver injury: A retrospective analysis, *J Multidiscip Health*; 14:629-637.
7. Lin Fu JF, Shen Xu (2020), Acute liver injury and its association with death risk of patients with COVID-19, *medRx iv*; 2:22.
8. Thống kê dân số Thành phố Hồ Chí Minh (2021), Viện nghiên cứu phát triển thành phố Hồ Chí Minh.
9. Singh, S. and A. Khan (2020), Clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019 among patients with preexisting liver disease in the United States: A Multicenter Research Network Study, *Gastroenterology*; 159(2): p. 768-771 e3.
10. Yang, H.Y., B. Jin, and Y.L. Mao (2020), Liver injury in COVID-19: What do we know now, *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 19(5): p. 407-408.