

Xác định giá trị tiên lượng tử vong của điểm bão cytokine ở bệnh nhân COVID-19 nhập viện

Determining the mortality prognostic value of cytokine storm score in hospitalized COVID-19 patients

Nguyễn Hải Công, Nguyễn Minh Thế,
Nguyễn Công Trường

Bệnh viện Quân y 175

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá khả năng và xác định giá trị tiên lượng tử vong của điểm bão cytokine (Cytokine Storm score: CSs) ở bệnh nhân COVID-19 nhập viện. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc, với 81 bệnh nhân COVID-19 nhập viện tại Trung tâm Điều trị COVID, Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 8/2021 đến tháng 10/2021. Điểm bão cytokine được áp dụng để tiên lượng nguy cơ tử vong. **Kết quả:** 81 bệnh nhân COVID-19 được đưa vào nghiên cứu, tuổi trung bình là $55,67 \pm 14,6$ tuổi. Nam giới gặp 45,7% và nữ 54,3%. CSs dương tính gặp 54,32%. Điểm CSs tăng cao hơn ở những bệnh nhân COVID-19 nặng. Điểm CSs có khả năng tiên lượng tử vong tốt ở bệnh nhân COVID-19, với diện tích dưới đường cong ROC là 0,95. Điểm cắt có giá trị tiên lượng tử vong tốt nhất là CSs ≥ 4 điểm, với độ nhạy 96,55%, độ đặc hiệu 82,69%, giá trị tiên đoán dương 75,67%, giá trị tiên đoán âm 97,72%. **Kết luận:** Thang điểm CSs có thể là công cụ hiệu quả để tiên lượng sớm nguy cơ tử vong cho bệnh nhân COVID-19 nhập viện.

Từ khóa: COVID-19, điểm bão cytokine, nguy cơ tử vong.

Summary

Objective: To determine the mortality prognostic value of the cytokine storm score (CSs) in hospitalized COVID-19 patients. **Subject and method:** A prospective study, longitudinal follow-up of 81 COVID-19 patients admitted to the COVID-19 Treatment Center, 175 Military Hospital from August 2021 to October 2021. The cytokine storm score was applied to predict mortality risk. **Result:** There were 81 COVID-19 patients included in the study, with a mean age of 55.67 ± 14.6 years. Men were 45.7% and women were 54.3%. Positive of CSs accounted for 54.32%. CSs scores were higher in severe COVID-19 patients. The CSs score had a good predictive ability of mortality in COVID-19 patients, with an area under the ROC curve was 0.95. The best cutoff value for predicting mortality was CSs ≥ 4 points, with sensitivity 96.55%, specificity 82.69%, positive predictive value 75.67%, negative predictive value 97.72%. **Conclusion:** The CSs score was an effective tool to predict mortality risk for hospitalized COVID-19 patients.

Ngày nhận bài: 01/12/2022, ngày chấp nhận đăng: 22/3/2023

Người phản hồi: Nguyễn Hải Công, Email: nguyen_med@gmail.com - Bệnh viện Quân y 175

Keywords: COVID-19, cytokine storm score, ARDS, mortality prognosis.

1. Đặt vấn đề

COVID-19 là một bệnh đường hô hấp cấp tính truyền nhiễm gây ra bởi chủng virus SARS-CoV-2 và các biến thể của nó. Người bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng: Từ không có triệu chứng, tới những biểu hiện bệnh lý nặng như viêm phổi nặng, suy hô hấp cấp, sốc nhiễm trùng, suy đa cơ quan và tử vong. Cơ chế bệnh sinh của bệnh có vai trò của “Cơn bão cytokine” và huyết khối mao mạch phổi trong các ca bệnh có suy hô hấp nặng và nguy kịch [1].

Điểm bão cytokine (CSs) với 5 yếu tố gồm bạch cầu lympho, D-dimer, LDH, ferritin, CRP được tác giả Stefano Cappanera và cộng sự nghiên cứu đề xuất áp dụng để nhanh chóng xác định bệnh nhân COVID-19 đang ở giai đoạn cơn bão cytokine, để nhanh chóng điều trị thuốc điều hòa miễn dịch, corticoid, kháng interleukin kịp thời, an toàn và hiệu quả nhằm giảm nguy cơ triển triển nặng và tử vong và mỗi yếu tố đều đã được nghiên cứu chứng minh có liên quan đến diễn biến nặng hoặc tử vong của bệnh nhân COVID-19 [2]. Tuy nhiên hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá về giá trị tiên lượng tử vong của điểm CSs. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Xác định đặc điểm và giá trị tiên lượng tử vong của điểm CSs ở bệnh nhân COVID-19 nhập viện.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu gồm 81 bệnh nhân COVID-19 phải nhập viện điều trị tại trung tâm điều trị bệnh nhân COVID-19, Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 8/2021 đến tháng 10/2021. Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị theo hướng dẫn của của Bộ Y tế [1].

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân COVID-19 nhập viện điều trị tại Trung tâm Điều trị COVID-19, Bệnh viện Quân y 175.

Chẩn đoán và điều trị COVID-19 theo hướng dẫn Bộ Y tế theo Quyết định 3416/QĐ-BYT ngày 14/7/2021 [1].

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân COVID-19 tử vong do nguyên nhân được xác định không liên quan COVID-19.

Bệnh nhân bị mất thông tin theo dõi do chuyển viện điều trị.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc. Các dữ liệu nghiên cứu được thu thập tại thời điểm bệnh nhân nhập viện, kết quả điều trị được ghi nhận tại thời điểm bệnh nhân ổn định xuất viện hoặc tử vong.

Bảng 1. Điểm bão cytokine (CSs)

Bạch cầu lympho < 1,00G/L là tiêu chí bắt buộc	
D-dimer > 1000 ng/ml	1 điểm
LDH > 300 UI/L	1 điểm
Ferritin > 500 ng/ml	1 điểm
CSs dương tính khi: ≥ 2 điểm hoặc CSs 1 điểm và CRP > 10ng/dL.	

**Nguồn: Theo Stefano Cappanera và cộng sự [2].*

Thang điểm CSs: Chúng tôi quy ước sự có mặt của mỗi yếu tố trong CSs là 1 điểm. Thang điểm CSs dao động từ 0-5 điểm.

Bảng 2. Thang điểm CSs

Tiêu chuẩn	Điểm	
	Có	Không
Bạch cầu lympho < 1,00G/L	1	0
CRP > 10ng/Dl	1	0
D-Dimer > 1000ng/ml	1	0
LDH > 300UI/L	1	0
Ferritin > 500ng/ml	1	0
Tổng điểm	5	0

Thang điểm CURB-65 của Lim W và cộng sự (2003) đã được chấp thuận và sử dụng rộng rãi trên lâm sàng để tiên lượng, hướng dẫn điều trị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng [3]. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều có viêm phổi, nên chúng tôi áp dụng thang điểm này để khảo sát khả năng tiên lượng tử vong và so sánh với thang điểm CSs trong nghiên cứu.

Bảng 3. Thang điểm CURB-65

Ký hiệu	Tiêu chuẩn	Điểm	
		Có	Không
C	Rối loạn ý thức	1	0
U	Ure máu > 7mmol/l	1	0
R	Nhịp thở ≥ 30 lần/phút	1	0
B	HA tâm thu < 90mmHg hoặc HA tâm trương < 60mmHg	1	0
65	Tuổi ≥ 65	1	0

*Nguồn: Theo Lim W và cộng sự (2003) [3].

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Các biến số định tính được so sánh bằng test Chi bình phương, biến số định lượng bằng Student's t test cho 2 mẫu độc lập và test ANOVA cho trường hợp có từ 3 mẫu trở lên. Tính phân biệt được phân tích bằng diện tích dưới đường cong (AUC) ROC. Mô hình có AUC từ 0,8 đến 0,9 được xem là có khả năng phân biệt tốt. Xác định giá trị tiên lượng tử vong trong đợt cấp của thang điểm: Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và tiên đoán âm.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân COVID-19 nhập viện

Bảng 4. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Chỉ tiêu	Kết quả
Tuổi (năm)	55,67 ± 14,6
Giới	Nam: 45,7%; nữ: 54,3%
Bệnh đồng mắc (%)	59,3%
Tăng huyết áp (%)	51,9%

Chỉ tiêu	Kết quả
Đái tháo đường (%)	33,3%
BMI (kg/m ²)	23,95 ± 3,2
CRP (mg/L)	70,25 ± 74,5
Lactate (mmol/l)	4,19 ± 1,92
Ferritin (ng/ml)	948 ± 492, 16
Interleukin-6 (pg/ml)	71,9 ± 70,6
Bạch cầu (G/L)	10,55 ± 6,36
Bạch cầu N (G/L)	8,97 ± 6
Bạch cầu lympho (G/L)	0,8 ± 0,5
D-dimer (ng/ml)	3415,3 ± 5815,5

Nhận xét: Có 59,3% có bệnh lý nền, tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất (51,9%), đái tháo đường chiếm 23,3%. Hầu hết các dấu ấn viêm đều tăng cao. Bạch cầu lympho giảm và D-dimer tăng.

Bảng 5. Phân bố bệnh nhân theo điểm CSs

Đặc điểm điểm CSs	n	Tỷ lệ %
CSs dương tính	44	54,3
CSs âm tính	37	46,7
Điểm CSs	0	01
	1	11
	2	11
	3	21
	4	16
	5	21

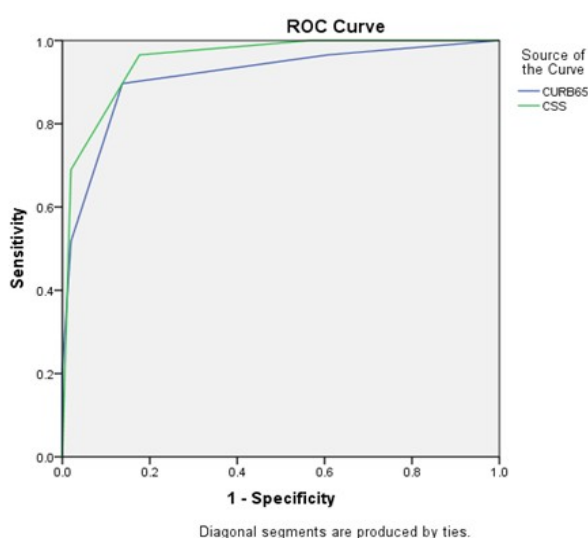
Nhận xét: Có 44 bệnh nhân (54,3%) điểm CSs dương tính. Điểm CSs 0 điểm gặp thấp nhất (1,2%), cao nhất là CSs 3 điểm và CSs 5 điểm chiếm 25,9%.

3.2. Giá trị tiên lượng tử vong của thang điểm CSs ở bệnh nhân COVID-19 nhập viện

Bảng 6. Liên quan giữa điểm CSs và mức độ nặng của bệnh nhân COVID-19

Điểm CSs	Mức độ				p
	Nhẹ, vừa		Nặng, nguy kịch		
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
0-2 điểm	13	59	10	16,9	<0,05
≥ 3 điểm	9	41	49	83,1	
Tổng	22 (100%)		59 (100%)		81

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân nặng, nguy kịch gặp 83,1% có điểm CSs ≥ 3. Nhóm bệnh nhân nhẹ, vừa có 59% có điểm CSs ≤ 2.



Hình 1. Đường cong ROC so sánh khả năng tiên lượng tử vong của thang điểm CSS và CURB-65

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong của thang điểm CSs là 0,95 và thang điểm CURB-65 là 0,91. Cho thấy khả năng tiên lượng tử vong tốt của thang điểm CSs và CURB-65 ở bệnh nhân COVID-19 nhập viện. Điểm cắt có giá trị tiên lượng tử vong tốt nhất là CSs ≥ 4 điểm.

Bảng 7. Giá trị tiên lượng tử vong của thang điểm CSs và thang điểm CURB-65

Thang điểm		Tử vong	Không tử vong	Ss (%)	Sp (%)	PPV	NPV
CCs	≥ 4	28	9	96,55	82,69	75,67	97,72
	< 4	1	43				
CURB-65	≥ 2	26	7	89,66	86,54	78,78	93,75
	< 2	3	45				

Nhận xét: Như vậy với điểm CSs ≥ 4 bệnh nhân COVID-19 nhập viện với độ điểm có thể tiên lượng nguy cơ tử vong ở nặng 96,55%, độ đặc hiệu 82,99%, giá trị

tiên đoán dương là 75,67% và giá trị tiên đoán âm là 97,72%. Độ nhạy của thang điểm CSs cao hơn so với thang điểm CURB-65.

4. Bàn luận

Tuổi trung bình của bệnh nhân COVID-19 trong nghiên cứu là $55,67 \pm 14,6$ tuổi, trong đó nam giới chiếm 45,7% nữ giới chiếm 54,3%. Tuổi cao được xác định là một yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng về tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân COVID-19. Wu J và cộng sự cũng báo cáo nhận thấy bệnh nhân COVID-19 lớn tuổi có nguy cơ mắc ARDS và tử vong cao hơn [4]. Nhiễm COVID-19 diễn biến nặng nề hơn ở những bệnh nhân có bệnh lý nền kèm theo. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 59,3% bệnh nhân có bệnh đồng mắc. Trong đó, THA chiếm tỷ lệ cao nhất 51,9%, ĐTĐ (33,3%). Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Yang X (2020) và Zhou F (2020), tuổi cao và có các bệnh lý đồng mắc là yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ diễn biến nặng và tử vong ở bệnh nhân COVID-19 điều trị nội trú [5], [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 54,3% bệnh nhân có điểm bão cytokine dương tính. Điểm CSs càng cao ở những bệnh nhân COVID-19 càng nặng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Cơ bão cytokines trong phản ứng miễn dịch thường bắt đầu từ các phản ứng viêm tại vị trí bị tổn thương sau đó nhanh chóng lan tỏa ra toàn bộ cơ thể thông qua hệ tuần hoàn. Bão cytokine là biến chứng nghiêm trọng ở bệnh nhân COVID-19 do phản ứng đáp ứng miễn dịch quá mức đối với virus được kích hoạt bởi sự xâm nhập tế bào viêm trong phổi, kích hoạt phản ứng Th1 và giải phóng ồ ạt các cytokine vào máu [2], [7].

Bằng chứng về sự liên quan giữa tình trạng giải phóng cytokine quá mức và nguy cơ suy hô hấp cấp tiến triển đã được chứng

minh. Cơ bão cytokine được coi là nguyên nhân dẫn đến tình trạng suy hô hấp cấp tiến triển và suy đa tạng, đông máu rải rác nội mạch. Nồng độ của Interleukin-6 máu tăng cao ở những bệnh nhân có hội chứng giải phóng cytokine. Do đó, việc kiểm soát kịp thời cơn bão cytokine trong giai đoạn đầu, thông qua các thuốc điều hòa miễn dịch, corticoid và kháng interleukin là chìa khóa để giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân này [8], [9].

Hiện nay, có nhiều hệ thống thang điểm giúp các thầy thuốc đánh giá mức độ nặng cũng như tiên lượng bệnh nhân viêm phổi, trong đó có viêm phổi do COVID-19 [4]. Tuy nhiên vẫn chưa có một hệ thống thang điểm nào thật sự hoàn hảo giúp đánh giá chính xác trên mọi bệnh nhân. Trong khi các quyết định lâm sàng vẫn còn đang thay đổi từ người này sang người khác, từ nơi này sang nơi khác thì việc sử dụng các hệ thống thang điểm với các tiêu chuẩn rõ ràng sẽ giúp thầy thuốc đánh giá mức độ nặng và tiên lượng bệnh nhân chính xác hơn. Thang điểm CURB-65 được sử dụng rộng rãi để đánh giá bệnh nhân viêm phổi cộng đồng. Đây là thang dễ sử dụng nhưng không đánh giá bệnh lý đi kèm, không đánh giá tình trạng oxy mô; huyết áp tâm trương < 60mmHg và ure máu > 7mmol/l thường gặp ở người già; thông tin tĩnh, chưa tiên lượng đầy đủ được các yếu tố do COVID-19 gây nên. Hơn nữa, cơ chế bệnh sinh của COVID-19 là “cơn bão cytokine” và “vi huyết khối mao mạch phổi” nên thang điểm CURB-65 có giá trị thấp trong tiên lượng đối với các bệnh nhân không viêm phổi do COVID-19. Trong một nghiên cứu trước đó, chúng tôi đã đánh giá khả năng tiên lượng tử vong của thang điểm CURB-65 ở bệnh nhân viêm phổi do COVID-19 nhập viện và nhận thấy thang điểm này cũng có khả năng tiên lượng tốt, với CURB-65 ≥ 2 điểm có khả năng tiên lượng tử vong với độ nhạy 82% và độ đặc hiệu 83% [9].

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy khả năng tiên lượng tốt của thang điểm CSs đối với bệnh nhân COVID-19 với diện tích dưới đường cong của thang điểm CSs là 0,95 và thang điểm CURB - 65 là 0,91. Điểm cắt có giá trị tiên lượng tử vong tốt nhất là CSs ≥ 4 điểm với độ nhạy 96,55%, độ đặc hiệu 82,99%, giá trị tiên đoán dương là 75,67%, giá trị tiên đoán âm là 97,72%. Như vậy, cả 2 thang điểm này đều có giá trị ứng dụng trong tiên lượng tử vong ở các bệnh nhân COVID-19 nặng, đặc biệt có viêm phổi kèm theo. Tuy nhiên, giá trị tiên lượng của thang điểm CSs cao hơn và độ nhạy của thang điểm CSs cao hơn so với thang điểm CURB-65.

Hiện tại, đại dịch COVID-19 cơ bản đã được kiểm soát, tuy nhiên vẫn lây lan và đe dọa nghiêm trọng đến sức khỏe con người. Tử vong vẫn gặp với tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân cao tuổi, có bệnh nền hoặc sức đề kháng kém. Bên cạnh đó, nguy cơ xuất hiện các biến chứng mới và bùng phát dịch vẫn tiềm tàng. Trong điều kiện đại dịch, xác định sớm các bệnh nhân có nguy cơ diễn biến nặng và tử vong có ý nghĩa hết sức quan trọng trong việc nâng cao hiệu quả điều trị, giảm tỷ lệ tử vong và góp phần phân bổ nguồn lực y tế. Do đó, nghiên cứu này góp phần đề xuất thêm một công cụ cho việc tiên lượng sớm ở bệnh nhân COVID-19 nặng.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế. Thứ nhất, nghiên cứu được thực hiện tại 1 bệnh viện nên tính đại diện chung không cao. Thứ hai, cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ nên cần thiết phải khảo sát tiếp ở một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn. Cuối cùng, do trong hoàn cảnh đại dịch nên việc chẩn đoán và điều trị ban đầu trước khi nhập viện của các bệnh nhân chưa có sự thống nhất và điều này cũng có thể là một yếu tố gây nhiễu đến nguy cơ tiên lượng tử vong của người bệnh.

5. Kết luận

Nghiên cứu 81 bệnh nhân COVID-19 nhập viện điều trị tại Bệnh viện Quân y 175, chúng tôi rút ra kết luận: Điểm CSs ≥ 4 điểm có giá trị tiên lượng tử vong đối với bệnh nhân COVID-19 nhập viện với độ nhạy 96,55%, độ đặc hiệu 82,69%, giá trị tiên đoán dương 75,67%, giá trị tiên đoán âm 97,72%. Có thể áp dụng thang điểm CSs trong thực hành lâm sàng để giúp đánh giá tiên lượng sớm nguy cơ diễn biến nặng và tử vong, để có thái độ và phương pháp can thiệp điều trị thích hợp giúp giảm nguy cơ tử vong cho người bệnh.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2021) *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.*
2. Cappanera S, Palumbo M, Kwan SH, Priante G, Martella LA, Saraca LM, Sicari F, Vernelli C, Di Giuli C, Andreani P, Mariottini A, Francucci M, Sensi E, Costantini M, Bruzzone P, D'Andrea V, Gioia S, Cirocchi R, Tiri B (2021) *When does the cytokine storm begin in COVID-19 patients? A quick score to recognize it.* J Clin Med 10(2): 297. doi: 10.3390/jcm10020297.
3. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT (2003) *Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study.* Thorax 58(5): 377-382.
4. Guo J, Zhou B, Zhu M, Yuan Y, Wang Q, Zhou H, Wang X, Lv T, Li S, Liu P, Yang Y, He P, Zhang P (2020) *CURB-65 may serve as a useful prognostic marker in COVID-19 patients within Wuhan, China: A retrospective cohort study.* Epidemiol Infect 148: 241.

5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y (2020) *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study*. Lancet Respir Med 8(5): 475-481.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B (2020) *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study*. Lancet 395(10229): 1054-1062.
7. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F, Farahzadi R, Ghasemnejad T (2022) *COVID-19 infection: An overview on cytokine storm and related interventions*. Virol J 19(1): 92. doi: 10.1186/s12985-022-01814-1.
8. Ye Q, Wang B, Mao J (2020) *The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19*. J Infect 80(6): 607-613.
9. Grifoni E, Valoriani A, Cei F, Lamanna R, Gelli AMG, Ciambotti B, Vannucchi V, Moroni F, Pelagatti L, Tarquini R, Landini G, Vanni S, Masotti L (2020) *Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19*. J Infect 81(3): 452-482.
10. Nguyễn Minh Thế, Dương Minh Chiến, Vũ Đức Hiếu, Hoàng Thị Phong Lan & Nguyễn Hải Công (2021) *Xác định giá trị tiên lượng tử vong của thang điểm CURB-65 ở bệnh nhân viêm phổi do COVID-19 nhập viện*. Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, 16(8).