XÁC ĐỊNH GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG TỬ VONG CỦA CYTOKINE STORM SCORE (CSs) Ở BỆNH NHÂN COVID – 19 NHẬP VIỆN ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 175

Nguyễn Minh Thế[1], Trần Thị Thơm[1], Nguyễn Gia Hiệp[1], Nguyễn Công Trường[1], Nguyễn Hải Công[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định giá trị tiên lượng của Cytokine Storm Score (CSs) ở bệnh nhân COVID -19 nhập viện điều trị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc 81 bệnh nhân COVID – 19 nhập viện tại trung tâm điều trị COVID, BVQY 175 từ 8/2021 – 10/2021.Thang điểm CSs quy ước được sử dụng để đánh giá nguy cơ tử vong khi bệnh nhân nhập viện điều trị.

Kết quả: 81bệnh nhân COVID – 19 được nghiên cứu, tuổi trung bình là 55,67 ±14,6 tuổi. Nam giới gặp 45,7% và nữ 54,3%. Có 44 bệnh nhân CSs dương tính, chiếm 54,32%.Điểm CSs quy ước càng cao ở những bệnh nhân COVID – 19 càng nặng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p < 0,001. Thang điểm CSs quy ước 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 quy ước là công cụ hiệu quả để tiên lượng nguy cơ tử vong cho bệnh nhân COVID – 19 nhập viện.

Từ khóa: COVID – 19, thang điểm CSs, điểm bão cytokine, tiên lượng tử vong

DETERMINING MORTALITYVALUABLE OFCYTOKINE STORM SCORE (CSs) IN COVID – 19 PATIENTS TREATMENTED IN MILITARY HOSPITAL 175

SUMMARY

Objective: Determine prognostic value of Cytokine Storm Score (CSs) in

[1] *Bệnh viện Quân y 175*

Người phản hồi (Corresponding): Nguyễn Minh Thế (bsnt15the@gmail.com)

Ngày nhận bài: 22/4/2022, ngày phản biện: 14/6/2022

Ngày bài báo được đăng: 30/9/2022

hospitalized COVID-19 patients.

Materials and Methods: Prospective study, longitudinal follow-up of 81 COVID-19 patients admitted to the COVID-19 treatment center, Military Hospital 175 from August 2021 to October 2021. CSs and CURB - 65 score were used to assess the risk of death when patients are hospitalized for treatment.

Results:81 COVID-19 patients were studied, the mean age was 55.67 ± 14.6. Male patients were 45.7% and female patients were54.3%. There were 44 CSs positive patients, accounting for 54.32%. The higher the conventional CSs score in the more severe COVID-19 patients, the statistically significant difference, p< 0.001. The conventional CSs scale has a good predictive ability of mortality in COVID-19 patients, with an area under the ROC curve of 0.95. The cut-off point with the best predictive value for mortality is CSs ≥ 4 points, with sensitivity 96.55%, specificity 82.69%, positive predictive value 75.67%, negative predictive value 97.72%.

Conclusion: The conventional CSs is an effective tool to predict the risk of death for hospitalized COVID-19 patients.

Key words: COVID – 19;CSs, cytokine storm score, mortality prognosis.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

COVID - 19 là một bệnh đường hô hấp cấp tính truyền nhiễm gây ra bởi chủng virut SARS - CoV - 2 và các biến thể của nó. Người bệnh COVID – 19 có biểu hiện lâm sàng đa dạng: từ nhiễm không có triệu chứng, tới những biểu hiện bệnh lý nặng như viêm phổi nặng, suy hô hấp cấp (ARDS), 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. Việc tiên lượng sớm nguy cơ diễn biến nặng và tử vong có ý nghĩa lâm sàng, giúp lựa chọn điều trị thích hợp góp phần giảm tỷ lệ tử vong của bệnh. Hiện nay, có rất nhiều thang điểm đánh giá được sử dụng, trong đó có kể đến PSI (Pneumonia severity index), NEWS…Các thang điểm này dựa trên nhiều yếu tố, do đó khó áp dụng thường quy trong điều kiện đại dịch[2].

Điểm bão Cytokine (Cytokine Storm Score – CSs) được tác giả Stefano Cappanera và cộng sự nghiên cứu đầu tiên đề xuất và áp dụng để nhanh chóng xác định bệnh nhân COVID – 19 đang ở giai đoạn bão cytokine, để nhanh chóng điều trị nhằm giảm nguy cơ triển triển nặng và tử vong[3].

Điểm bão cytokine đã được chứng minh là có hiệu quả để xác định chính xác bệnh nhân COVID – 19 trong giai đoạn đầu của bão cytokine để tiến hành sử dụng các thuốc điều hòa miễn dịch, corticoid, kháng interleukin kịp thời, an toàn và hiệu quả, nhằm ngăn ngừa bệnh tiến triển và giảm tỷ lệ tử vong. Tất cả các yếu tố

của thang điểm gồm bạch cầu lympho, D – dmer, LDH, Ferritin, CRP [4] đều đã được nghiên cứu chứng minh có liên quan đến bệnh nặng hoặc tử vong của bệnh nhân COVID -19. Tuy nhiên hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả tiên lượng thang điểm CSs. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định đặc điểm và giá trị tiên lượng tử vong của thang điểm CSs ở bệnh nhân COVID – 19 nhập viện.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Gồm 81 bệnh nhân COVID – 19 nhập viện điều trị tại trung tâm điều trị COVID bệnh viện quân y 175 từ ngày 17/7/2021 – 2/10/2021. 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 - Bệnh viên Quân y 175

- Chẩn đoán COVID -19 theo hướng dẫn của Bộ y tế theo Quyết định 3416/QĐ-BYT ngày 14/7/2021

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.

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu được tính theo công thức ước tính một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{\alpha/2}\frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu ước tính

$Z^2(1 – \alpha/2)$: giá trị phân phối bình thường. (với độ tin cậy là 95%, $Z^2(1 – \alpha/2=1,96)$

P = 0,045 (tỷ lệ tử vong của bệnh nhân COVID - 19 theo Yang X và cộng sự (2020)

d là sai số cho phép là 0,05

n = 66 bệnh nhân

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc

Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Kiểm định chi bình phương hoặc kiểm định Fisher được sử dụng để kiểm tra mối liên quan giữa các biến phân loại, ANOVA được sử dụng cho các biến liên tục. Xác định giá trị tiên lượng tử vong của điểm CURB-65 bằng đường cong ROC, tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính và giá trị dự đoán âm tính.

Thang điểm CSs và thang điểm CCs quy ước

Thang điểm CSs: Điểm bão Cytokine (Cytokine Storm Score – CSs) được tác giả Stefano Cappanera và cộng sự nghiên cứu đầu tiên đề xuất và áp dụng để nhanh chóng xác định bệnh nhân COVID – 19 đang ở giai đoạn bão cytokine, để nhanh chóng điều trị nhằm giảm nguy cơ triển triển nặng và tử vong[3].

Bảng 1. Điểm bão Cytokine - CSs

Bạch cầu lympho < 1,00 G/L là tiêu chí bắt buột	
D-Dmer > 1000 ng/ml	1 điểm
LDH > 300 UI/L	1 điểm
Ferritin > 500 ng/ml	1 điểm
Tổng điểm	

Điểm bão cytokine dương tính khi CSs ≥ 2 điểm hoặc CSs 1 điểm và CRP > 10 ng/dL.

Thang điểm CCs quy ước: Chúng tôi quy ước mỗi tiêu chí trong điểm bão Cytokine (CSs) là 1 điểm. CSS dao động từ 0 – 5 điểm.

Bảng 2. Thang điểm CSs quy ước

Tiêu chí	Điểm
Bạch cầu lympho < 1,00 G/L	1
CRP > 10 ng/dL	1
D-Dmer > 1000 ng/ml	1
LDH > 300 UI/L	1
Ferritin > 500 ng/ml	1
Tổng điểm	5

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân COVID – 19 nhập viện điều trị

Bảng 3: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Chỉ tiêu	Kết quả
Tuổi	55,67 ± 14,6 tuổi
Giới	Nam:37 (45,7%); Nữ: 44 (54,3%)
Bệnh đồng mắc	48/81 (59,3%)
Tăng huyết áp	42/81 (51,9%)
Đái tháo đường	27/81(33,3%)
BMI	23,95 ± 3,2 kg/m2
CRP	70,25 ± 74,5 mg/L
Lactat	4,19 ± 1,92 mmol/l
Ferritin	948 ± 492, 16 ng/ml
Interleukin – 6 (IL-6)	71,9 ± 70,6
Bạch cầu	10,55 ± 6,36 G/L
BC hạt	8,97 ± 6 G/L
Lympho	0,8 ± 0,5 G/L
D-dmer	3415,3 ± 5815,5

Nhận xét: Tuổi trung bình là 55,67 ± 14,6 tuổi, nam giới chiếm 45,7% và nữ 54,3%. Có 59,3% có bệnh lý nền, tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất (51,9%), đái tháo đường chiếm 23,3%. BMI trung bình là 23,95 ± 3,2 kg/m2. Hầu hết các marker viêm đều tăng cao như CRP (70,25 ± 74,5 mg/L); Ferritin (948 ± 492, 16 ng/ml); IL-6 (71,9 ± 70,6); Bạch cầu lympho giảm (0,8 ± 0,5 G/L) và tăng đông (d-dmer: 3415,3 ± 5815,5).

Bảng 4: Phân bố bệnh nhân theo thang điểm CSs và CSs quy ước

Đặc điểm	Số lượng	%
CSs dương tính	44/81	54,3
CSs âm tính	37/81	46,7
CSs 0 điểm	1/81	1,2
CSs 1 điểm	11/81	13,6
CSs 2 điểm	11/81	13,6
CSs 3 điểm	21/81	25,9
CSs 4 điểm	16/81	19,8
CSs 5 điểm	21/81	25,9

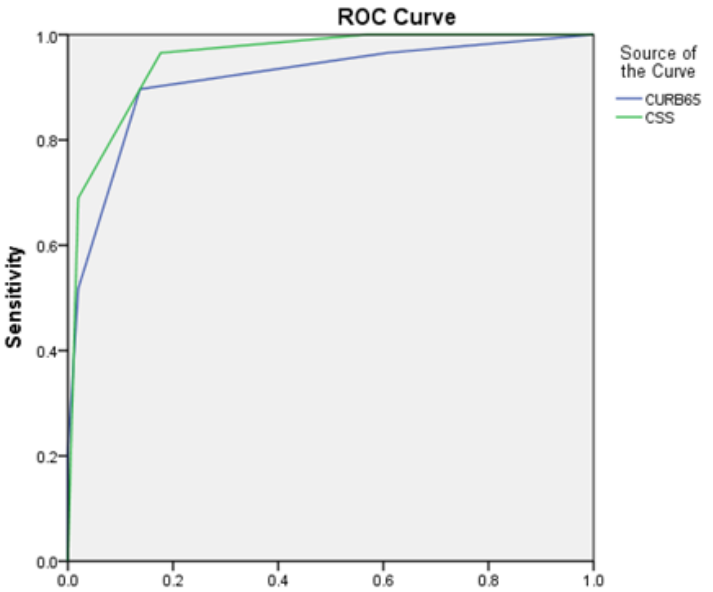
Nhận xét: Trong 81 bệnh nhân COVID – 91 nghiên cứu, có 44 bệnh nhân (54,3%) điểm CSs dương tính. Trong thang điểm CSs quy ước, CSs 0 điểm chiếm tỷ lệ thấp nhất 1,2%, cao nhất là CSs 3 điểm và CSs 5 điểm chiếm 25,9%.

Giá trị tiên lượng tử vong của thang điểm CSs quy ước đối với bệnh nhân COVID – 91 nhập viện điều trị.

Bảng 5. Liên quan giữa thang điểm CSs quy ước và mức độ nặng của bệnh nhân COVID - 19

Điểm CSs	Mức độ		P
	Nhẹ - vừa	Nặng - nguy kịch	
0 - 2 điểm	13	11	<0,05
> 2 điểm	9	48	
Tổng	22	59	81

Nhận xét: Điểm CSs quy ước > 2 ở những bệnh nhân COVID – 19 nặng - nguy kịch cao hơn so với những bệnh nhân COVID - 19 nhẹ - vừa, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p <0,05.



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

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong của thang điểm CSs quy ước là 0,95 và thang điểm CURB - 65 là 0,91. Cho thấy khả năng tiên lượng tử vong tốt của thang điểm CSs quy ước đối với bệnh nhân COVID -19. 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 quy ước 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 thang điểm CSs quy ước 4 điểm có giá trị tốt nhất tiên lượng tử vong cho bệnh nhân COVID – 19 nhập viện 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 %. Độ nhạy của thang điểm CSs quy ước cao hơn so với thang điểm CURB – 65.

4. BÀN LUẬN

Hiện tại, đợt bùng phát COVID – 19 vẫn đang lan rộng trên thế giới, đe dọa nghiêm trọng đến sức khỏe con

người. Nguồn gốc và cơ chế bệnh sinh của COVID – 19 vẫn chưa rõ ràng, vẫn chưa có thuốc đặc trị để điều trị bệnh. Thật không may, một số bệnh nhân tiến triển nhanh đến mức suy hô hấp và thậm chí tử vong trong thời gian ngắn. Do đó, xác định sớm các bệnh nhân nặng và nguy kịch đã trở thành ưu tiên hàng đầu trong việc nâng cao hiệu quả điều trị, giảm tỷ lệ tử vong và góp phần phân bổ nguồn lực y tế. Do đó, do đó chúng tôi đã nghiên cứu thang điểm CSs đển góp phần tìm ra công cụ hiệu quả cho việc tiên lượng sớm bệnh nhân COVID – 19 nhập viện điều trị.

Tuổi trung bình của 169 bệnh nhân COVID -19 trong nghiên cứu là55,67 ± 14,6 tuổi, trong đó nam giới chiếm 45,7% nữ giới chiếm 54,3%. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu này tương đồng với báo cáo trước đây. Tuổi già trước đây đã được báo cáo là một yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng về tỷ lệ tử vong ở SARS và MERS[8], [9]. Tương tự như vậy, những người lớn tuổi được coi là người dễ bị nhiễm SARS – CoV -2 nhất bởi một loạt các nghiên cứu. Wu và cộng sự cũng báo cáo rằng bệnh nhân COVID – 19 lớn tuổi có nguy cơ mắc ARDS và tử vong cao hơn[10]. 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 Huang và cs. Theo Huang và cộng sự, các bệnh lý đi kèm phổ biến nhất ở bệnh nhân COVID – 19 bị ARDS là THA (27%), đái tháo đường (17%), và bệnh tim mạch (6%) [11].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 44/81 bệnh nhân có điểm bão cytokine dương tính, chiếm 54,3 %. Trong thang điểm CSs quy ước, CSs 3 điểm và CSs 5 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất, 25,9%. Điểm CSs quy ước càng cao ở những bệnh nhân COVID – 19 càng nặng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p< 0,001$. Cơn bão cytokine (CS) là biến chứng nghiêm trọng và đáng sợ nhất của bệnh nhân COVID – 19 do phản ứng đáp ứng miễn dịch quá mức đối với vi rút được kích hoạt bởi sự xâm nhập tế bào viêm trong phổi, kích hoạt phản ứng Th 1 và giải phóng nhiều các cytokine tiền viêm vào vòng tuần hoàn [12]. Cơn bão cytokine dẫn đến suy đa tạng (MODS) và đông máu rải rác nội mạch (DIC), hầu hết các nghiên cứu đã chứng minh sự hiện diện của huyết khối, vi huyết khối trong các tiểu động mạch và tĩnh mạch trong phẫu thuật tử thi bệnh nhân COVID – 19[13]. 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.

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. 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 rang 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 trình trạng oxy mô; huyết áp tâm trương < 60mmHg và Ure máu > 7 mmol/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" cho nên chúng tôi sử dụng thang điểm CSs và CSs quy ước làm công cụ để đánh giá tiên lượng bệnh nhân COVID – 19 nhập viện điều trị. Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khả năng tiên lượng tử vong tốt của thang điểm CSs quy ước đối với bệnh nhân COVID -19 vớidiện tích dưới đường cong của thang điểm CSs quy ước 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 điểmvới 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 %. Độ nhạy của thang điểm CSs quy ước cao hơn so với thang điểm CURB – 65.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 81 bệnh nhân COVID – 19 nhập viện điều trị tại BVQY 175, chúng tôi rút ra kết luận: Điểm CSs quy ước ≥ 4 điểm có giá trị tiên lượng tử vong đối với bệnh nhân COVID – 19 nhập viện điều tri với độ nhạy 96,55%, độ đặc hiệu 82,69%, giá trị tiên đoán dương 75,67%, giá trị tiên đoán âm 97,72%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ y tế, 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. Bộ y tế Cổng thông tin của Bộ Y tế về đại dịch Covid-19 - covid19.gov.vn.

3. Cappanera S., et al. (2021), "When Does the Cytokine Storm Begin in COVID-19 Patients? A Quick Score to Recognize It", J Clin Med, 10(2).

4. Fine M. J., et al. (1997), "A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia", N Engl J Med, 336(4), 243-50.

5. Guo J., et al. (2020), "CURB-65 may serve as a useful prognostic marker in COVID-19 patients within Wuhan, China: a retrospective cohort study", Epidemiol

Infect, 148, e241.

6. Lim W. S., et al. (2003), "Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study", Thorax, 58(5), 377-82.

7. Schiffrin E. L., et al. (2020), "Hypertension and COVID-19", Am J Hypertens, 33(5), 373-374.

8. Singanayagam A., Chalmers J. D. (2013), "Severity assessment scores to guide empirical use of antibiotics in community acquired pneumonia", Lancet Respir Med, 1(8), 653-662.

9. Yang X., et al. (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.

10. Zhou F., et al. (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.