



Original Article

Research on Clinical Characteristics, Plasma Interleukin – 6 Concentrations, and Cytokine Storm Scores in COVID-19 Patients

Nguyen Thi Thanh Hai^{1,2,*}, Phan Thi Thanh Nhan¹, Tran Van Bac³, Pham Ngoc Thach¹

¹National Hospital of Tropical Diseases, 78 Giai Phong, Dong Da, Hanoi, Vietnam

²Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam

³Nam Dinh Provincial General Hospital, Nam Dinh, Vietnam

Received 11 May 2024

Revised 06 August 2024; Accepted 10 September 2024

Abstract: COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus, originating in Wuhan, China in December 2019, and rapidly spreading worldwide. The main cause of the severe condition of COVID-19 is identified as the onset of a cytokine storm, with a key indicator being elevated levels of interleukin-6 (IL-6). Assessing the clinical severity as well as monitoring cytokine concentrations such as IL-6 and cytokine storm scores (CSs) play an important role in monitoring, treatment, and prognosis, helping to reduce the mortality rate of the disease. This study was conducted on 190 COVID-19 patients divided into two groups, including 169 severe patients and 21 mild patients. The results revealed that plasma IL-6 concentrations were higher in the severe group compared to the mild group at admission and after 5 - 7 days of treatment. An IL-6 threshold higher than 19.99 pg/ml had a prognostic value for severe clinical progression, with a sensitivity of 68.0% and specificity of 71.4%. There was no difference in cytokine storm scores between the severe and mild groups at admission. After 5 - 7 days of treatment, positive CSs were significantly higher in the severe group compared to the mild group, with CSs ≥ 2 being valuable in assessing disease severity, showing a sensitivity of 97.6% and specificity of 50.0%. Elevated plasma IL-6 levels were significantly correlated with positive CSs in severe COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, IL-6, Cytokine storm score (CSs).

* Corresponding author.

E-mail address: nguyenthanhhai@hmu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4607>

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nồng độ interleukin-6 huyết tương và thang điểm cơn bão cytokine (CSs) trên bệnh nhân COVID-19

Nguyễn Thị Thanh Hải^{1,2,*}, Phan Thị Thanh Nhân¹, Trần Văn Bắc³, Phạm Ngọc Thạch¹

¹Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương, 78 Giải Phóng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

³Bệnh viện Đa khoa tỉnh Nam Định, Nam Định, Việt Nam

Nhận ngày 11 tháng 5 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 06 tháng 8 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 9 năm 2024

Tóm tắt: COVID-19 là bệnh truyền nhiễm do vi-rút SARS-CoV-2 gây ra, xuất phát ở Vũ Hán, Trung Quốc vào tháng 12 năm 2019 sau đó nhanh chóng lan rộng trên toàn thế giới. Nguyên nhân chính gây tình trạng nghiêm trọng của bệnh COVID-19 được chỉ ra bởi sự khởi phát cơn bão cytokine mà tiền đề là sự gia tăng nồng độ interleukin-6 (IL-6). Do đó, việc đánh giá mức độ lâm sàng cũng như theo dõi nồng độ các cytokine như IL-6 và thang điểm cơn bão cytokine (CSs) có vai trò quan trọng trong theo dõi, điều trị và tiên lượng bệnh. Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 190 bệnh nhân COVID-19 chia thành hai nhóm, bao gồm 169 bệnh nhân nhóm nặng và 21 bệnh nhân nhóm nhẹ, điều trị tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương. Kết quả: nồng độ IL-6 huyết tương tăng cao ở nhóm nặng so với nhóm nhẹ khi nhập viện và sau điều trị 5 - 7 ngày. Ngưỡng IL-6 > 19,99 pg/ml có giá trị tiên lượng tiến triển nặng trên lâm sàng với độ nhạy 68,0% và độ đặc hiệu là 71,4%. Thang điểm cơn bão cytokine không có sự khác biệt giữa nhóm nặng và nhóm nhẹ ở giai đoạn nhập viện. Sau điều trị 5 - 7 ngày, CSs dương tính tăng cao ở nhóm nặng so với nhóm nhẹ và CSs ≥ 2 có giá trị trong đánh giá mức độ nặng của bệnh với độ nhạy 97,6%, độ đặc hiệu 50%. Nồng độ IL-6 huyết tương tăng cao có mối tương quan có ý nghĩa với thang điểm CSs dương tính ở các bệnh nhân COVID-19 nặng.

Từ khóa: COVID-19, IL-6, thang điểm cơn bão cytokine (CSs).

1. Mở đầu

Bệnh Coronavirus 2019 (COVID-19) do coronavirus-2 (SARS-CoV-2) gây ra hội chứng hô hấp cấp tính nghiêm trọng với hơn 6 triệu ca tử vong trên toàn thế giới tính đến cuối năm 2022 [1]. Khi cơ thể nhiễm SARS-CoV-2 sẽ kích hoạt phản ứng miễn dịch giải phóng các cytokine vào máu. Trong bệnh cảnh COVID-19 nghiêm trọng, hệ thống miễn dịch hoạt động quá mức dẫn đến “cơn bão cytokine” đặc trưng bởi việc giải phóng

lượng rất lớn cytokine vào máu như IL-6, TNF- α , IL-6, IL8, IL-10,... [2]. Đặc biệt IL-6 được biết đến như yếu tố khởi mào cho một loạt các phản ứng miễn dịch quá mức sau đó gây ra phản ứng viêm tại chỗ và toàn thân, dẫn đến rối loạn chức năng đa cơ quan và tử vong ở bệnh nhân COVID-19. Để phục vụ chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng COVID-19 cần có các xét nghiệm định lượng trực tiếp về cytokine như định lượng IL-6, IL8, IL-10, TNF- α , IFN... hoặc gián tiếp qua thang điểm cytokine dựa vào các chỉ số

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: nguyenthanhhai@hmu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4607>

D-dimer, lactate dehydrogenase (LDH), ferritin và protein phản ứng C (CRP). Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân COVID-19, khảo sát và tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ IL-6 huyết tương và thang điểm cơn bão cytokine (CSs) ở bệnh nhân COVID-19.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi thu thập được 190 bệnh nhân COVID-19 điều trị tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương từ tháng 12/2021 đến tháng 06/2023, chia làm 2 nhóm dựa trên phân độ COVID-19 theo Quyết định số 250/QĐ-BYT ngày 28/01/2022 của Bộ Y tế [3]:

+ Nhóm nhẹ: 21 bệnh nhân không khó thở hoặc khó thở nhẹ nhịp thở ≤ 25 lần/phút; SpO₂ $\geq 94\%$; tổn thương trên XQ $< 50\%$ (tương đương mức 1,2,3 theo tiêu chuẩn phân loại của Bộ Y tế).

+ Nhóm nặng: 169 bệnh nhân có nhịp thở > 25 lần/phút; khó thở nặng, co kéo cơ hô hấp phụ; SpO₂ $< 94\%$ khi thở khí phòng hoặc suy hô hấp cần đặt nội khí quản thông khí xâm nhập hoặc có sốc hoặc có suy đa tạng; tổn thương trên XQ $> 50\%$ (tương đương mức 4 và 5 theo tiêu chuẩn phân loại của Bộ Y tế). Trong nhóm này bao gồm 68 bệnh nhân tử vong tại viện hoặc xin về do không đáp ứng điều trị.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên;

+ Có một trong các triệu chứng của COVID-19, được chẩn đoán nhiễm SARS CoV2 bằng kỹ thuật RT-PCR hoặc bằng test nhanh theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 của Bộ Y tế, Quyết định số 250/QĐ-BYT ngày 28 tháng 01 năm 2022;

+ Có biểu hiện lâm sàng ở các mức độ khác nhau theo phân loại của Bộ Y tế;

+ Được làm xét nghiệm IL-6 lúc nhập viện và sau điều trị 5 - 7 ngày;

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân điều trị ung thư (sử dụng liệu pháp điều trị miễn dịch), bệnh nhân suy thận, nhiễm HIV, suy giảm miễn dịch hoặc đang sử dụng thuốc ức chế miễn dịch kéo dài.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

- Chọn mẫu thuận tiện, toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu.

Phương pháp thu thập số liệu: thu thập các thông tin (tuổi, giới, tiền sử bệnh, thời gian nằm viện), triệu chứng lâm sàng, nồng độ IL-6 huyết tương, thang điểm cơn bão cytokine (Lymphocyte, D-dimer, LDH, Ferritin, CRP).

Nghiên cứu của tác giả Stefano Cappanera và cộng sự (2021) đã xây dựng thang điểm cơn bão cytokine (CSs) dựa vào các chỉ số D dimer, LDH, Ferritin và CRP [2]. Cách tính thang điểm cơn bão cytokine (CSs): Bạch cầu Lympho < 1.000 G/L (tiêu chí bắt buộc):

- D-dimer > 1000 ng/mL (1 điểm);

- LDH > 300 IU/L (1 điểm);

- Ferritin > 500 ng/mL (1 điểm).

Cơn bão Cytokine dương tính khi tổng điểm ≥ 2 hoặc đạt 1 điểm và CRP > 10 mg/dL.

Xử lý số liệu: số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

Đạo đức nghiên cứu: nghiên cứu được thông qua bởi hội đồng bệnh viện, tất cả các thông tin của bệnh nhân được bảo mật, chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

3. Kết quả

Từ số liệu của 190 bệnh nhân COVID-19 đáp ứng đủ tiêu chuẩn, qua phân tích thu được các kết quả chính tại Bảng 1.

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 56,5 tuổi (18-101), không có sự khác biệt đáng kể về độ tuổi và tỷ lệ nam/nữ giữa hai nhóm nhẹ và nặng. Tăng huyết áp (31,6%) và đái tháo đường (18,9%) là hai nhóm bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất trong các bệnh nhân COVID-19. Thời gian nằm viện trung bình là 22,1 ngày, thời gian nằm viện nhóm nặng (23,3 ngày) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nhẹ (12,7 ngày) (Bảng 1).

Bệnh nhân nhập viện chủ yếu với các triệu chứng khó thở (95,3%), mệt mỏi (63,7%), ho (52,6%), sốt (40,5%). Tỷ lệ khó thở và mệt mỏi

ở bệnh nhân nhóm nặng cao hơn nhóm nhẹ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,005$) (Bảng 2).

Nồng độ IL-6 huyết tương ở nhóm nặng cao hơn nhiều so với nhóm nhẹ khi nhập viện và sau điều trị, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 3).

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

		Nhóm nhẹ n = 21	Nhóm nặng n = 169	Chung n = 190	P
Tuổi trung bình \pm SD		63,2 \pm 21 (28 - 95)	55,6 \pm 21 (18 - 101)	56,5 \pm 21,3 (18 - 101)	0,105
Giới	Nữ	10 (47,6%)	101 (59,8%)	111 (58,4%)	0,287
	Nam	11 (52,4%)	68 (40,2%)	79 (41,6%)	
Tiền sử bệnh	Tăng huyết áp	10 (47,6%)	50 (29,6%)	60 (31,6%)	0,094
	Đái tháo đường	8 (38,1%)	28 (16,6%)	36 (18,9%)	0,063
	Tai biến mạch máu não	3 (14,3%)	10 (5,9%)	13 (6,8%)	0,161
	Phổi	1 (4,8%)	5 (3,0%)	6 (3,2%)	0,510
	Suy tim	0	4 (2,4%)	4 (2,1%)	0,552
	Gan mật	0	5 (3,0%)	5 (2,6%)	0,475
	Gout	0	5 (3,0%)	5 (2,6%)	0,475
Khác	2(9,5%)	13 (7,7%)	15 (7,9%)	0,674	
Thời gian nằm viện (ngày)		12,7 \pm 8 (4 - 31)	23,3 \pm 17,3 (2 - 92)	22,1 \pm 16,9 (2 - 92)	0,001

(Kiểm định Mann-Whitney U)

Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng khi nhập viện

Triệu chứng lâm sàng	Nhóm nhẹ n = 21	Nhóm nặng n = 169	Chung n = 190	P
Khó thở	13 (61,9%)	168 (99,4%)	181 (95,3%)	< 0,001
Mệt mỏi	6 (28,6%)	115 (68,0%)	121 (63,7%)	< 0,001
Ho	15 (71,4%)	85 (50,3%)	100 (52,6%)	0,067
Sốt	11 (52,4%)	66 (39,1%)	77 (40,5%)	0,241
Tức ngực	1 (4,8%)	11 (6,5%)	12 (6,3%)	1,000
Đau cơ	1 (4,8%)	2 (1,2%)	3 (1,6%)	0,298
Tiêu chảy	0	3 (1,8%)	3 (1,6%)	1,000

(Kiểm định Mann-Whitney U)

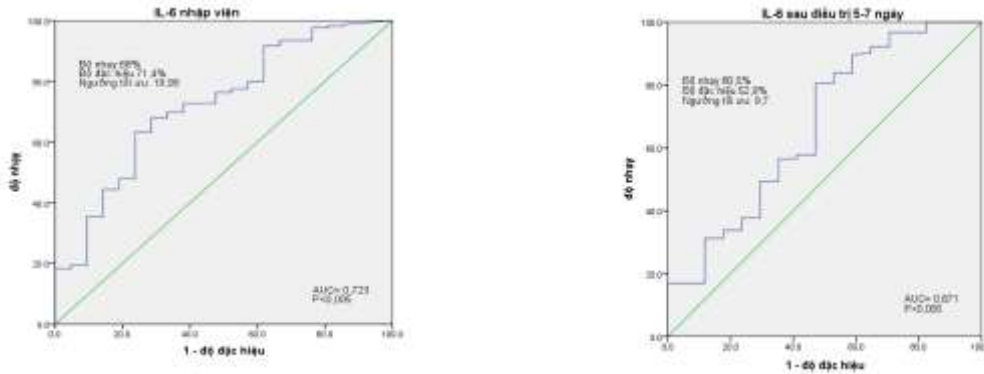
Bảng 3. Thay đổi chỉ số IL-6 ở nhóm nhẹ và nặng lúc nhập viện và sau điều trị 5-7 ngày

Nồng độ IL-6 (pg/mL)	Nhóm nhẹ Trung vị (IQR)	Nhóm nặng Trung vị (IQR)	P
Lúc nhập viện	14,47 (3,57 - 33,9)	36,95 (15,1 - 112)	0,001
Sau điều trị 5 - 7 ngày	9,58 (3,28 - 63,1)	34,7 (11,8 - 98,7)	0,021

(Kiểm định Mann-Whitney U)

Nồng độ IL-6 huyết tương khi mới vào viện có AUC = 0,723 chấp nhận với ngưỡng tối ưu là 19,99 pg/ml ($p < 0,005$). Nồng độ IL-6 huyết tương khi sau điều trị 5 - 7 ngày có AUC = 0,671 chấp nhận với ngưỡng tối ưu là 9,7 pg/ml

($p < 0,005$). Những bệnh nhân khi mới vào viện có nồng độ IL-6 > 19,99 pg/ml hoặc những bệnh nhân sau điều trị có nồng độ IL-6 > 9,7 pg/ml cho thấy giá trị chẩn đoán cao về mức độ nặng trên lâm sàng (Hình 1).



Hình 1. Đường cong ROC của IL-6 huyết tương nhập viện và sau điều trị 5-7 ngày
 Chữ viết tắt: AUC: diện tích dưới đường cong.

Bảng 4. Thay đổi một số chỉ số xét nghiệm liên quan đến cơn bão cytokine lúc nhập viện

	Nhóm nhẹ Trung vị (IQR)	Nhóm nặng Trung vị (IQR)	p
Bạch cầu lympho ($10^9/L$) n = 169	0,9 (0,7 - 1,1)	0,7 (0,6 - 0,9)	0,022
D-Dimer (ng/ml) n = 168	879 (29 - 1562)	1906 (939 - 5640)	0,004
LDH (U/l) n = 130	348 (196 - 494)	426 (323 - 617)	0,022
Ferritin (ng/ml) n = 69	1515,5 (729 - 1746)	795 (167 - 1657)	0,244
CRP (mg/dL) n = 165	5,8 (2,7 - 10,1)	7,66 (3,75 - 11,91)	0,289

(Kiểm định Mann-Whitney U, Kiểm định t tùy biến).

Bảng 5. Thay đổi chỉ số xét nghiệm liên quan đến cơn bão cytokine sau 5 - 7 ngày điều trị

	Nhóm nhẹ Trung vị (IQR)	Nhóm nặng Trung vị (IQR)	p
Bạch cầu lympho ($10^9/L$) n = 155	0,9 (0,7 - 1,1)	0,7 (0,4 - 0,9)	0,031
D-Dimer (ng/ml) n = 156	841 (321 - 1539)	2324 (1201 - 5477)	< 0,001
LDH (U/l) n = 115	315 (222 - 412)	375 (275 - 474)	0,151
Ferritin (ng/ml) n = 71	1192 (523,6 - 1801)	892 (303,9 - 1942)	0,709
CRP (mg/dL) n = 147	2,48 (0,68 - 6,4)	5,74 (2,97 - 10,8)	0,031

(Kiểm định Mann-Whitney U, Kiểm định t tùy biến)

Khi nhập viện, ở nhóm nặng giá trị Bạch cầu lympho giảm hơn, D-dimer, LDH cao hơn so với nhóm nhẹ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong khi đó, giá trị Ferritin và CRP ở 2 nhóm

không cho thấy sự khác nhau có ý nghĩa thống kê (Bảng 4).

Sau điều trị 5-7 ngày, ở nhóm nặng có số lượng bạch cầu lympho giảm hơn, nồng độ

D-dimer, CRP cao hơn so với nhóm nhẹ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 5).

Khi nhập viện: tỷ lệ bệnh nhân có CSs dương tính ở nhóm nặng khác biệt không có ý nghĩa

thống kê so với nhóm nhẹ. Sau điều trị 5-7 ngày, hầu hết bệnh nhân nặng có thang điểm cytokine dương tính (97,6%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nhẹ (50%) (Bảng 6).

Bảng 6. Giá trị chẩn đoán của CSs khi vào viện và sau điều trị 5-7 ngày

Thang điểm CSs		Nhóm nhẹ	Nhóm nặng	Chung	p
Lúc nhập viện	Dương tính	6 (75%)	101 (95,3%)	107 (93,9%)	0,076
	Âm tính	2 (25%)	5 (4,7%)	7 (6,1%)	
	Tổng	8 (100%)	106 (100%)	114 (100%)	
Sau điều trị 5 - 7 ngày	Dương tính	2 (50%)	81 (97,6%)	83 (95,4%)	0,009
	Âm tính	2 (50%)	2 (2,4%)	4 (4,6%)	
	Tổng	4 (100%)	83 (100%)	87 (100%)	

(Kiểm định chính xác của Fisher)

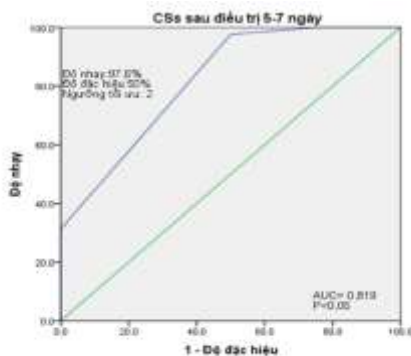
Bảng 7. Mối liên quan giữa nồng độ IL-6 huyết tương và CSs

Lúc nhập viện		CSs âm tính n = 7	CSs dương tính n = 107	Chung n = 114	p
IL-6 (pg/mL)	0 - 7,0	4 (57,1%)	10 (9,3%)	14 (12,3%)	0,004
	> 7,0	3 (42,9%)	97 (90,7%)	100 (87,7%)	

(Kiểm định chính xác của Fisher).

Nhóm có CSs dương tính tỷ lệ bệnh nhân có IL-6 > 7 pg/ml cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có IL-6 < 7 pg/ml ($p = 0,004$). Như vậy có mối liên quan giữa tăng IL6 với CS dương tính (Bảng 7).

Xác định ngưỡng cắt tối ưu của thang điểm CSs là 2 điểm với độ nhạy 97,6%, độ đặc hiệu 50% và diện tích dưới đường cong là 0,819 trong chẩn đoán mức độ nặng của bệnh nhân (Hình 2).



Hình 2. Đường cong ROC của CSs huyết tương khi nhập viện và sau điều trị 5 - 7 ngày.

5. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân COVID-19 gặp ở mọi lứa tuổi (18 – 101 tuổi), không có sự khác biệt đáng kể về độ tuổi và tỷ lệ nam nữ. Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 56,5 tuổi, kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Phạm Minh Tuấn [4] (57,3 tuổi), tác giả Fang Liu và tác giả Stefano Cappanera [2, 5]. Do các đối tượng nghiên cứu đa số đều nằm trong trung tâm hồi sức tích cực, độ tuổi khá cao cũng là một yếu tố tiên lượng độc lập trong COVID-19. Tỷ lệ nam: nữ cũng không cho thấy sự khác biệt đáng kể, điều này giải thích tương tự khi các bệnh nhân đa phần đều thuộc nhóm nặng, nhập viện tại khoa ICU. Bệnh nhân chủ yếu mắc các bệnh lý nền đi kèm như tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh lý phổi và một số bệnh lý khác. Trong đó tăng huyết áp (31,6%) và đái tháo đường (18,9%) là hai nhóm bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất trong các bệnh nhân COVID-19. Hơn nữa, các bệnh nhân nằm trong ICU đa phần có thời gian điều trị khá dài, không chỉ khác nhau về đáp ứng điều trị mà còn phụ thuộc nhiều yếu

tổ khách quan như điều kiện cơ sở vật chất, chế độ dinh dưỡng,... Điều đó giải thích cho yếu tố thời gian nằm viện trung bình của bệnh nhân ở bệnh viện chúng tôi là 22,1 ngày khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Fang Liu [5] hay lâu hơn so với nghiên cứu của tác giả Đoàn Lê Minh Hạnh (13 ngày) [6]. Có sự khác biệt giữa hai nhóm, thời gian nằm viện của nhóm nặng (23,3 ngày) lâu hơn thời gian nằm viện của nhóm nhẹ (12,7 ngày). Sự khác biệt của nhóm nhẹ và nhóm nặng cho thấy sự tiến triển của bệnh COVID-19 trong giai đoạn 5-7 ngày đối với một bệnh hô hấp là dễ hiểu.

Bệnh nhân vào viện với triệu chứng chính là khó thở (95,3%), mệt mỏi (63,7%), ho (52,6%), sốt (40,5%) ngoài ra một số ít bệnh nhân có tức ngực, đau cơ và tiêu chảy. Kết quả này khá tương đồng với các triệu chứng lâm sàng hay gặp trên bệnh nhân COVID-19 trong các nghiên cứu của tác giả Phạm Minh Tuấn, tác giả Fang Liu [4, 5].

Nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IL-6 huyết tương tăng đáng kể khi mới nhập viện. Nồng độ IL-6 lúc nhập viện ở nhóm nặng 36,95 pg/ml (15,1-112) tăng cao hơn nhiều so với nhóm nhẹ 14,47 pg/ml (3,57-33,9) với $p = 0,001$. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả Yong Gao, Guang Chen [7, 8]. Do một trong những yếu tố khởi phát nặng hơn ở bệnh nhân COVID-19 là cơn bão cytokine trong đó sự góp mặt của IL-6 là yếu tố chủ chốt, kéo theo đó là một loạt các phản ứng miễn dịch quá mức sau đó. Nồng độ IL-6 thời điểm bệnh nhân vào viện và đa phần chưa sử dụng thuốc điều trị đặc hiệu phản ánh khá chính xác ảnh hưởng của cơn bão cytokine lên bệnh nhân. Chúng tôi xác định ngưỡng cắt tối ưu của nồng độ IL-6 là 19,9 pg/mL với độ nhạy 68,0% và độ đặc hiệu 71,4%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,723 trong phản ánh mức độ nặng của bệnh nhân khi mới nhập viện. Kết quả này khá tương đồng với kết quả của tác giả Fang Liu [5]. Tương tự, nghiên cứu của Hoàng Quốc Trung và cộng sự với ngưỡng cắt tối ưu của IL-6 trong tiên lượng tử vong sau 30 ngày của bệnh nhân COVID-19 là 18,3 pg/mL (độ nhạy 83% và độ đặc hiệu 73,6%) [9]. Đáng chú ý, chúng tôi xác định ngưỡng tối ưu của IL-6 trong phản ánh mức độ nặng sau 5-

7 ngày của bệnh nhân là 9,7 pg/mL với độ nhạy 80,5% và độ đặc hiệu 52,9%, diện tích dưới đường cong ROC 0,671 có giá trị trong dự đoán mức độ nặng của bệnh nhân COVID-19. Sau điều trị ngưỡng cắt của IL-6 giảm nhiều so với lúc nhập viện có thể giải thích do bệnh nhân đã tiếp nhận phác đồ điều trị và tiên lượng theo hướng tích cực hơn. Tuy nhiên, có thể thấy nồng độ IL-6 vẫn cao nhiều ở nhóm nặng sau 5-7 ngày điều trị cho thấy vai trò của cytokine này trong việc điều hoà miễn dịch đặc biệt là cơn bão cytokine mà chúng ta sẽ thấy mối liên quan dưới đây.

Nghiên cứu của chúng tôi, khi nhập viện, bạch cầu lympho giảm ở nhóm nặng so với nhóm nhẹ có ý nghĩa thống kê. Kết quả này khá tương đồng với kết quả của tác giả Zhe Zhu [10]. Ngoài ra, trong nghiên cứu này chỉ số bạch cầu lympho sau 5-7 ngày điều trị cũng cho thấy giảm đáng kể ở nhóm nặng có ý nghĩa thống kê. Cơ chế giảm bạch cầu, một trong những đặc điểm phổ biến nhất gặp phải ở COVID-19 được giải thích là do phá hủy trực tiếp tế bào lympho bởi sự xâm nhập của vi rút qua trung gian ACE2, hoặc do tế bào lympho chết theo chương trình bởi trung gian cytokine tiền viêm, hoặc do bạch cầu lympho thâm nhiễm nặng vào phổi làm giảm sự có mặt của chúng trong máu. Một khả năng khác là các cytokine gây viêm như IL-6 gây ra tính hướng động hóa học của tế bào lympho đến các cơ quan bạch huyết, do đó làm giảm nồng độ tuần hoàn. Điều này cho thấy giảm bạch cầu lympho trong COVID-19 nặng khá là phổ biến và phù hợp với kết quả nghiên cứu này.

D-dimer là sản phẩm thoái hoá của fibrin trong quá trình tiêu sợi huyết. Sự tăng cao bất thường nồng độ D-dimer phản ánh khả năng có huyết khối. Đáng chú ý là huyết khối gây thuyên tắc phổi là yếu tố chính dẫn đến thiếu oxy trầm trọng và gây tử vong ở bệnh nhân COVID-19. Một nghiên cứu tiên cứu báo cáo rằng mức D-dimer trung bình ở bệnh nhân COVID-19 khi nhập ICU là 1000 ng/mL tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [11]. Nồng độ D-dimer trung bình ở nhóm nặng là > 1000 ng/mL cao hơn 2 lần so với nhóm nhẹ và sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê. Qua đó cho thấy, D-dimer là một chỉ dấu xác định bệnh nhân nặng, cũng

như tiên lượng mức độ nghiêm trọng ở bệnh nhân COVID-19.

Lactate dehydrogenase (LDH) là enzym xúc tác chuyển đổi pyruvat – lactat, có mặt ở hầu khắp các mô của cơ thể, được giải phóng khi có tình trạng phá hủy tế bào. LDH được cho là có liên quan đến những bệnh nhân COVID-19 nặng. Nghiên cứu của chúng tôi với giá trị LDH > 350 U/L ở nhóm nặng và nhóm nhẹ < 350 U/L, sự khác nhau là có ý nghĩa. Tương đương một nghiên cứu giá trị trung bình ở 90,9% bệnh nhân nặng là > 300 U/L [5]. Hay giá trị trung bình ở nhóm tử vong trong nghiên cứu của nhóm Hoàng Quốc Trung (2021) là 429 U/L khá tương đồng với nhóm nặng của chúng tôi với giá trị là 426 U/L [9].

Ferritin là một protein dự trữ sắt, có cả trong và ngoài tế bào, lưu hành ở hầu hết khắp mọi nơi trong cơ thể. Ferritin là chất trung gian của quá trình rối loạn điều hòa miễn dịch, được biết đến như protein tiền viêm có vai trò góp phần gây ra cơn bão cytokine ở bệnh nhân mắc bệnh lý nhiễm trùng. Ở bệnh nhân COVID-19, giá trị trung bình được báo cáo ở những bệnh nhân nặng là khác nhau, một số báo cáo với giá trị 440 ng/mL, có báo cáo > 800 ng/mL hay 614 ng/mL [11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi Ferritin tăng cả hai nhóm nhẹ và nặng, trung bình đều >700 ng/mL tuy nhiên sự khác nhau không có ý nghĩa. Vấn đề ở đây chỉ ra rằng, Ferritin có ý nghĩa trong cơn bão cytokine nhưng không chỉ đặc hiệu ở bệnh nhân COVID-19 mà còn ở nhóm bệnh lý nhiễm trùng khác. Các nghiên cứu khác nhau dựa trên các bệnh nhân COVID-19 với các bệnh lý nền khác nhau, cần thêm nghiên cứu khác để đánh giá và đi đến thống nhất.

Protein phản ứng C (CRP) một protein do gan sản xuất, được biết đến là chất chỉ điểm cho phản ứng viêm trong cơ thể. Khi xuất hiện tình trạng viêm cấp cùng với sự phá hủy mô sẽ kích thích sự sản xuất CRP và nồng độ trong huyết thanh sẽ tăng nhanh và bài tiết vào máu vài giờ (khoảng 6 giờ) sau khi xuất hiện viêm nhiễm. Khi tình trạng viêm kết thúc, protein C phản ứng sẽ nhanh chóng mất đi. Chúng tôi nhận thấy trong nghiên cứu của mình, nồng độ CRP của nhóm bệnh nhân nhẹ và nặng đều tăng tuy nhiên

không có sự khác biệt lúc vào viện, có thể giải thích rằng khi nhập viện nồng độ CRP đều đang tăng trong giai đoạn cấp ở cả 2 nhóm và ở nhóm nặng lúc này sự hoạt động mạnh mẽ hơn cả là các cytokine đặc biệt IL-6. Sau 5-7 ngày, lúc này mới nhận thấy sự khác biệt CRP ở nhóm nhẹ và nhóm nặng.

Nghiên cứu của tác giả Stefano Cappanera và cộng sự (2021) đã xây dựng thang điểm cơn bão cytokine (CSs) dựa vào các chỉ số Lympho, D-dimer, LDH, Ferritin và CRP [2]. Bên cạnh đó, nghiên cứu của tác giả Hoàng Quốc Trung và cộng sự (2021) về giá trị tiên lượng tử vong của thang điểm cơn bão cytokine và IL-6 ở bệnh nhân COVID-19 với ngưỡng cắt CSs là 3 dự báo tử vong sau 30 ngày với độ nhạy 54,7% độ đặc hiệu 94,3% [9]. Nghiên cứu của chúng tôi CSs có sự khác nhau lúc mới nhập viện và sau điều trị. Thời điểm đầu, tỷ lệ bệnh nhân có CSs dương tính ở nhóm nặng tăng cao (97,7%) hơn không đáng kể so với nhóm nhẹ (91,5%). Sau 5-7 ngày, CSs có sự khác biệt rõ rệt giữa hai nhóm nặng và nhẹ, CSs dương tính ở 95,4% bệnh nhân; tỷ lệ CSs dương tính ở nhóm nặng tăng cao đáng kể so với nhóm nhẹ, sự khác biệt rất có ý nghĩa với $p < 0,001$. Chúng tôi xác định ngưỡng cắt tối ưu của thang điểm CSs là 2 điểm với độ nhạy 98,8%, độ đặc hiệu 60% và diện tích dưới đường cong là 0,859 trong chẩn đoán mức độ nặng của bệnh nhân sau 5-7 ngày điều trị. Kết quả tương tự với nghiên cứu của Cappanera nhưng khác so với nghiên cứu của Hoàng Quốc Trung [2, 9]. Điểm mấu chốt là thời điểm nghiên cứu của chúng tôi khác nhau. Đối với các bệnh nhân tiên lượng tử vong rất cao, nghiên cứu chỉ rõ ra điểm CSs cũng gia tăng tương ứng.

Phân tích mối tương quan giữa nồng độ IL-6 và thang điểm CSs cho thấy nồng độ IL-6 huyết tương tăng cao có mối tương quan rất có ý nghĩa thống kê với thang điểm CSs dương tính ($p = 0,004$) ở các bệnh nhân COVID-19. Kết quả tương tự so với các báo cáo trước đó. Nồng độ IL-6 tăng cao ngay từ giai đoạn đầu khi bệnh nhân mới nhập viện và có sự khác nhau rất rõ giữa 2 nhóm nhẹ và nặng cho đến cả sau điều trị 5-7 ngày. Trong khi đó, thang điểm CSs dương tính khác nhau rõ rệt giữa 2 nhóm bệnh nhân thể

hiện muộn hơn. Khi nhập viện, thang điểm CSs dương tính tuy chưa khác nhau giữa 2 nhóm bệnh nhân nhẹ và nặng nhưng thể hiện được mối liên quan có ý nghĩa với sự tăng nồng độ IL-6. Điều này có thể cho thấy được giá trị của IL-6 trên lâm sàng đồng thời có thể gợi ý cho các bác sĩ điều trị tham khảo sử dụng thang điểm CSs khi không có giá trị IL-6.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn một số hạn chế. Khi số lượng ca bệnh nhân nhóm nhẹ còn ít do bệnh nhân nhập viện tuyến trung ương chủ yếu là nhóm bệnh nhân nặng và nguy kịch, đã hoặc chưa qua điều trị. Một số dữ liệu lâm sàng còn chưa đầy đủ. Cần thêm một số nghiên cứu khác chuyên sâu hơn để đánh giá đầy đủ và làm rõ hơn tình trạng của bệnh nhân COVID-19.

5. Kết luận

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 56,5 tuổi. Bệnh nhân chủ yếu mắc các bệnh lý nền đi kèm như tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh lý phổi. Nồng độ IL-6 lúc nhập viện ở nhóm nặng 36,95 pg/ml (15,1-112) tăng cao hơn nhiều so với nhóm nhẹ 14,47 pg/ml (3,57-33,9). Ngưỡng IL-6 > 19,99 pg/ml có giá trị đánh giá mức độ nặng trên lâm sàng với độ nhạy 68,0% và độ đặc hiệu là 71,4%. Nồng độ IL-6 huyết tương có giá trị chẩn đoán sớm và kéo dài trong khi thang điểm cơn bão cytokine đánh giá muộn hơn. Sau điều trị 5 - 7 ngày, CSs dương tính tăng cao ở nhóm nặng so với nhóm nhẹ và CSs ≥ 2 có giá trị trong đánh giá mức độ nặng của bệnh với độ nhạy 97,6%, độ đặc hiệu 50%. Nồng độ IL-6 huyết tương tăng cao có mối liên quan rất có ý nghĩa với thang điểm CSs dương tính ở các bệnh nhân COVID-19.

Tài liệu tham khảo

- [1] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>, 2022 (accessed on: April 22th, 2024).
- [2] S. Cappanera et al., When Does the Cytokine Storm Begin in COVID-19 Patients? A Quick Score to Recognize It, *J Clin Med*, Vol. 10, No. 2, 2021, pp. 297, <https://doi.org/10.3390/jcm10020297>.
- [3] Decision No. 250/QĐ-BYT Dated January 28, 2022 Guidance on Diagnosis and Treatment of COVID-19 (in Vietnamese).
- [4] P. M. Tuan, T. V. Giang, P. N. Thach, Clinical, Subclinical Characteristics and Prognostic Factors of Death in Severe and Critical COVID-19 Patients, *VMJ*, Vol. 518, No. 1, 2022, pp. 124-128, <https://doi.org/10.51298/vmj.v518i1.3333> (in Vietnamese).
- [5] F. Liu et al., Prognostic Value of Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Procalcitonin in Patients with COVID-19, *J Clin Virol*, Vol. 127, 2020, pp. 104370, <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>.
- [6] D. L. M. Hanh, P. T. Hao, P. D. Quang, N. V. Tho, P. M. Hoang, Clinical and Paraclinical Characteristics Hospital Admitted COVID-19 Patients, *VMJ*, Vol. 517, No. 1, 2022, pp. 5-10, <https://doi.org/10.51298/vmj.v517i1.3124> (in Vietnamese).
- [7] Y. Gao et al., Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19, *J Med Virol*, Vol. 92, No. 7, 2020, pp. 791-796, <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>.
- [8] G. Chen et al., Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019, *J Clin Invest*, Vol. 130, No. 5, 2019, pp. 2620-2629, <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
- [9] H. Q. Trung, N. H. Huy, L. M. Khoi, Role of Cytokine Storm Score and Interleukin-6 in Predicting Mortality in Patients with COVID-19, *Vietnam Medical Journal*, Vol. 509, 2021, pp. 27-34 (in Vietnamese).
- [10] Z. Zhu, T. Cai, L. Fan et al., Clinical Value of Immune-Inflammatory Parameters to Assess the Severity of Coronavirus Disease 2019, *Int J Infect Dis*, Vol. 95, 2020, pp. 332-339, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041>.
- [11] C. Ibañez et al., High D Dimers and Low Global Fibrinolysis Coexist in COVID-19 Patients: What is Going on in There?, *J Thromb Thrombolysis*, Vol. 51, 2021, pp. 308-312.