

CHARACTERISTICS HEMATOLOGICAL AND HYPERCOAGULABLE STATE IN PATIENTS COVID-19 AT THE MERGENCY RESUSCITATION CENTER LONG AN OF THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL IN 2021

Le Thi Huong Lan*, Nguyen Thi Minh Thien

Thai Nguyen National hospital

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: Revised: Published: KEYWORDS Peripheral blood cells Hypercoagulability in patients with COVID-19 D-Dimer Fibrinogen Hematological abnormalities in COVID-19	The research studies on characteristics of some peripheral blood cells and hypercoagulability in COVID-19 patients treated at the intensive care center in Long An province. Subjects included 187 patients, using a descriptive cross-sectional study method. The results showed that the rate of anemia in the study patients was 25.4% in men and 39.2% in women. The mean value of white blood cell was 11.28 ± 5.66 G/L. Patients with COVID-19 have increase neutrophil, monocytosis with the rates of 55.1% and 39.6% respectively; decrease lymphocyte with rates 74.3%. Platelets mean values were 278.66 ± 115.3 G/L and 8.0% of patients has an decreased in platelets counts. Fibrinogen mean values was 5.15 ± 1.62 g/L. D-dimer mean values was 4.81 ± 12.99 mg/L. There was a weak correlation between Fibrinogen and D-dimer ($r=-0.22$). Patients with COVID-19 have anemia, increase neutrophil and monocyte, decrease lymphocyte and platelets counts. Patients with COVID-19 often have elevated fibrinogen and D-dimer, presenting as hypercoagulability in COVID-19 patients according to the severity of the disease.

ĐẶC ĐIỂM XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC VÀ TÌNH TRẠNG TĂNG ĐÔNG Ở BỆNH NHÂN COVID 19 TẠI TRUNG TÂM HỒI SỨC TÍCH CỰC LONG AN NĂM 2021

Lê Thị Hương Lan*, Nguyễn Thị Minh Thiện

Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: Ngày hoàn thiện: Ngày đăng: TỪ KHÓA Tế bào máu ngoại vi Tăng đông ở bệnh nhân COVID-19 D- Dimer Fibrinogen Bất thường huyết học ở COVID-19	Nghiên cứu đặc điểm một số tế bào máu ngoại vi và tình trạng tăng đông ở bệnh nhân COVID -19 điều trị tại trung tâm hồi sức tích cực tỉnh Long An. Đối tượng gồm 187 bệnh nhân, sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang. Kết quả cho thấy tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân nghiên cứu là 25,4% ở nam và 39,2% ở nữ. Giá trị trung bình bạch cầu là $11,28 \pm 5,66$ G/L. Bệnh nhân COVID-19 có tăng bạch cầu trung tính, monocytosis với tỷ lệ lần lượt là 55,1% và 39,6%; bạch cầu lympho giảm chiếm tỷ lệ 74,3%. Giá trị trung bình tiểu cầu là $278,66 \pm 115,3$ G/L và gặp 8,0% bệnh nhân giảm số lượng tiểu cầu. Giá trị trung bình Fibrinogen là $5,15 \pm 1,62$ g/L. Nồng độ D-dimer trung bình là $4,81 \pm 12,99$ mg/L, các chỉ số đông máu cơ bản PT, APTT có biến đổi nhưng không đáng kể. Có mối liên quan giữa 2 chỉ số Fibrinogen và D-dimer với hệ số tương quan $r=-0,22$. Một số chỉ số tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân COVID-19 có sự thay đổi theo diễn tiến bệnh, biểu hiện thiếu máu, tăng bạch cầu trung tính và monocytosis, giảm bạch cầu lympho và tiểu cầu. Bệnh nhân COVID-19 thường có Fibrinogen và D-dimer tăng, biểu hiện tình trạng tăng đông ở bệnh nhân COVID-19 theo mức độ bệnh.

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.6031>

* Corresponding author. Email: Lanhuong.bvtutn@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Dịch COVID-19 xuất hiện từ tháng 12/2019 và đến nay vẫn đang diễn biến hết sức phức tạp trên toàn thế giới. Theo hệ thống Quốc gia quản lý ca bệnh COVID-19 ghi nhận tính đến ngày 18/01/2022, Việt Nam có 2.062.128 ca mắc và 35.972 ca tử vong. Biểu hiện lâm sàng của COVID-19 rất rộng, rất nhiều triệu chứng đã được mô tả cho thấy rõ ràng COVID-19 là một bệnh phức tạp không chỉ bao gồm nhiễm trùng đường hô hấp. Những tình trạng bệnh lý này bao gồm các biến chứng như huyết khối, nhiễm trùng huyết, rối loạn chức năng hệ thống đa cơ quan [1]-[3]. Nhiều triệu chứng không đặc hiệu đến nỗi phải chẩn đoán phân biệt với một loạt các bệnh nhiễm trùng, hô hấp và các bệnh khác [1]. Các biến chứng như tình trạng tăng đông, huyết khối tĩnh mạch, động mạch chiếm tỷ lệ cao, đặc biệt thường xảy ra ở những bệnh nhân COVID-19 nặng gây khó khăn trong việc xử lý lâm sàng. Rối loạn đông máu ban đầu của COVID-19 biểu hiện với sự gia tăng đáng kể của các sản phẩm thoái hóa D-dimer và fibrin/fibrinogen, trong khi bất thường về thời gian prothrombin, thời gian thromboplastin một phần và số lượng tiểu cầu tương đối ít phổ biến hơn [4]-[6]. Tuy nhiên, các nhóm triệu chứng khác nhau có thể được phân biệt trong COVID-19, các thông số xét nghiệm huyết học là một trong số đó [7], [8]. Bên cạnh xét nghiệm tế bào máu ngoại vi, xét nghiệm đông máu cơ bản, định lượng fibrinogen và D-dimer được đề xuất thực hiện ở các bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân COVID-19 nặng. Trung tâm Hồi sức tích cực người bệnh COVID-19 trực thuộc Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên tại tỉnh Long An được thành lập đã tiếp nhận và điều trị cho hàng trăm bệnh nhân COVID-19 nặng và nguy kịch. Các thông số về tình trạng thiếu máu, yếu tố tăng đông giúp tiên lượng và quyết định can thiệp nhằm cứu sống bệnh nhân. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu mô tả đặc điểm một số chỉ số tế bào máu ngoại vi, đông cầm máu trên bệnh nhân COVID-19 tại trung tâm Hồi sức tích cực người bệnh COVID-19 trực thuộc Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, tỉnh Long An.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

187 bệnh nhân COVID-19, từ 12 - 85 tuổi, chia làm 2 nhóm:

- 38 bệnh nhân được chẩn đoán mức độ nhẹ (Nhóm điều trị ngoài ICU);
- 149 bệnh nhân được chẩn đoán mức độ nặng, nguy kịch (Nhóm điều trị ICU).

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định COVID-19 bằng xét nghiệm RT-PCR tại phòng xét nghiệm được Bộ Y tế công nhận, khẳng định SARS-CoV-2 (+);
- Bệnh nhân chưa được điều trị, vào viện trong thời gian trên; đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tiền sử bệnh máu hoặc có hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải đi kèm; Sử dụng thuốc chống đông, thuốc ức chế miễn dịch, thuốc ức chế chức năng tiểu cầu trong vòng 1 tuần; Truyền máu hoặc chế phẩm máu trước khi vào điều trị COVID-19.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiền cứu

2.2.2. *Thời gian nghiên cứu:* Từ tháng 08/2021 đến tháng 10/2021.

2.2.3. *Địa điểm nghiên cứu:* Trung tâm Hồi sức tích cực người bệnh COVID-19, trung tâm Huyết học truyền máu Thái Nguyên trực thuộc Bệnh viện Trung ương (BVTW) Thái Nguyên tại tỉnh Long An.

2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Thu thập các thông tin như mã số, tuổi, giới, tiền sử bệnh tật, ngày xét nghiệm
- Bệnh nhân được làm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm trước điều trị gồm:
 - + Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi trên máy ADVIA 2120i, hãng SIEMENS;
 - + Xét nghiệm đông máu cơ bản trên hệ thống máy Start Max của hãng Stago.

2.4. Một số tiêu chuẩn áp dụng

Chẩn đoán xác định COVID-19 và phân loại mức độ bệnh theo hướng dẫn của Bộ Y tế [1].

Khoảng tham chiếu các giá trị sinh học về tế bào máu ngoại vi [2].

PT (s) bình thường: 11-13 giây (theo chứng); PT (%): 70-140%; INR: 0,85-1,2.

APTT (s) bình thường: 30 - 40 giây (theo chứng); APTT bệnh/chứng: 0,85-1,25.

Nồng độ Fibrinogen bình thường: 2 - 4g/L. Tăng Fibrinogen khi nồng độ > 4g/L.

Nồng độ D-dimer bình thường: < 0,5mg/L. Tăng D-dimer khi nồng độ $\geq$ 0,5 mg/L.

2.5. Các biến số nghiên cứu

- Một số chỉ số tế bào máu ngoại vi: Số lượng bạch cầu (WBC); Số lượng bạch cầu trung tính, lymphocyte, monocyte (G/L); Số lượng hồng cầu (RBC) (T/L); Lượng Huyết sắc tố (HGB) (g/L); Dải phân bố kích thước hồng cầu RDW (%); Số lượng tiểu cầu (PLT) (G/L); tỷ số Bạch cầu trung tính/Lymphocyte (NLR).

- Một số chỉ số xét nghiệm đông máu: PT(s), PT(%), INR, APTT(s), APTT bệnh/chứng (rAPTT), Fibrinogen (g/L), D- dimer (mg/L).

2.6. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành với sự đồng ý của người bệnh, được thông qua hội đồng đạo đức Bệnh viện (QĐ số 634/QĐ-BV ngày 12/4/2022 Hội đồng đạo đức BVTW Thái Nguyên).

- Các thông tin về kết quả nghiên cứu của người bệnh được đảm bảo bí mật.

- Kết quả nghiên cứu phục vụ trong chẩn đoán, điều trị và chăm sóc sức khỏe người bệnh.

2.7. Phương pháp xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 20.0

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi, giới ở bệnh nhân COVID-19

Giới	Tuổi			Tỷ lệ (%)	p
	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Mean $\pm$ SD		
Nam (n = 67)	12	78	47,81 $\pm$ 14,41	35,8	p<0,05
Nữ (n = 120)	13	85	53,39 $\pm$ 15,49	64,2	
Tổng (n=187)	12	85	51,39 $\pm$ 15,31	100	

Kết quả bảng 1 cho thấy tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 51,39 $\pm$ 15,31 tuổi, nhỏ nhất là 12 tuổi và cao nhất là 85 tuổi; bệnh nhân nam có 67 (35,8%) và nữ có 120 (64,2%). Có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân theo giới (p<0,05). Tác giả Lê Tiến Dũng (2021) cũng cho kết quả tương tự trong đó bệnh nhân có độ tuổi chủ yếu < 60 tuổi, tỷ lệ nữ cao hơn nam [4]. Kết quả của chúng tôi có thể khác so với một số báo cáo với phần lớn bệnh nhân có độ tuổi > 60 và tỷ lệ nam cao hơn nữ. Điều này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chỉ gồm các bệnh nhân nặng được vào điều trị tích cực.

3.2. Đặc điểm một số chỉ số tế bào máu ngoại vi, đông cầm máu ở đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm một số chỉ số tế bào máu ngoại vi trên bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	Chung (n=187)	Nam (n=67)	Nữ (n=120)	min	max	p
SL bạch cầu (G/L)	11,28 $\pm$ 5,66	12,05 $\pm$ 6,04	10,85 $\pm$ 5,41	2,25	42,61	>0,05
BC trung tính(G/L)	9,20 $\pm$ 5,36	10,01 $\pm$ 5,97	8,74 $\pm$ 4,95	1,44	36,7	>0,05
Lymphocyte (G/L)	1,19 $\pm$ 0,79	1,12 $\pm$ 0,77	1,13 $\pm$ 0,80	0,20	4,00	>0,05
Monocyte (G/L)	0,73 $\pm$ 0,41	0,75 $\pm$ 0,39	0,71 $\pm$ 0,41	0,06	2,20	>0,05
SL hồng cầu (T/L)	4,38 $\pm$ 0,69	4,64 $\pm$ 0,74	4,23 $\pm$ 0,62	2,52	6,36	<0,05
Huyết sắc tố (g/L)	127,5 $\pm$ 20,93	137,55 $\pm$ 19,73	121,89 $\pm$ 19,49	14,0	181,0	<0,05
RDW (%)	14,23 $\pm$ 1,62	14,18 $\pm$ 1,39	14,25 $\pm$ 1,73	11,8	22,5	>0,05
SL tiểu cầu (G/L)	278,66 $\pm$ 115,3	260,82 $\pm$ 99,98	288,63 $\pm$ 122,0	26	840	>0,05

Từ số liệu bảng 2 cho thấy, ở bệnh nhân COVID-19, số lượng bạch cầu tăng, trung bình là $11,28 \pm 5,66$ G/L, BC trung tính ($9,20 \pm 5,36$ G/L) tăng, Monocyte ($0,73 \pm 0,41$ G/L) tăng, trong khi Lymphocyte ($1,19 \pm 0,79$ G/L) giảm so với bình thường, trung bình các chỉ số trên không có sự khác biệt giữa nam và nữ ($p > 0,05$).

Bảng 3. Thay đổi một số chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu trên nhóm nghiên cứu ($n=187$)

Trạng thái	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	Mean $\pm$ SD
SL bạch cầu $> 10,0$ G/L	101	54,0	$14,82 \pm 5,37$
SL bạch cầu $< 4,0$ G/L	8	4,28	$3,46 \pm 0,57$
Bạch cầu trung tính $> 8,0$ G/L	103	55,1	$12,57 \pm 4,95$
BC Lymphocyte $< 1,5$ G/L	139	74,3	$0,81 \pm 0,30$
BC Monocyte $> 0,5$ G/L	115	61,5	$0,98 \pm 0,31$
SL tiểu cầu $< 150 \times 10^9$ /L	15	8,0	$121,47 \pm 37,45$
SL tiểu cầu $> 450 \times 10^9$ /L	15	8,0	$556,4 \pm 103,2$
Tỷ lệ thiếu máu (Hb < 120 g/L)	Chung Nam (Nữ)	64 17 (47)	34,2 25,4 (39,2)
			$106,4 \pm 17,6$ $112,2 \pm 16,4$ (104,1 $\pm$ 17,5)

Kết quả bảng 2 và 3 cho thấy sự thay đổi của một số chỉ số tế bào máu ngoại vi trên bệnh nhân nghiên cứu gồm tăng số lượng bạch cầu (54,0%), tăng bạch cầu đoạn trung tính (55,1%), tăng monocyte (61,5%) và giảm bạch cầu lympho (74,3%) là các thay đổi chủ yếu.

Tăng bạch cầu có thể là do tình trạng viêm cơ thể, virus SARS-CoV-2 tích tụ trong phổi gây ra phản ứng viêm toàn thân, dẫn đến thay đổi bệnh lý của các dấu hiệu tế bào máu ngoại vi, cuối cùng là rối loạn chức năng tim, gan, thận và tạo máu [5]. Số lượng bạch cầu có thể giảm, bình thường nhưng chủ yếu là tăng để đáp ứng đối với phản ứng viêm cơ thể, giảm nặng bạch cầu chiếm 4,28% là nguy cơ gây nhiễm trùng nặng.

Nghiên cứu của Guan (2020) tại Vũ Hán, Trung Quốc trên 1000 bệnh nhân COVID-19 cũng cho thấy sự thay đổi của các tế bào máu ngoại vi, có tới 83,2% bệnh nhân giảm bạch cầu lympho lúc nhập viện và 33,7% giảm số lượng bạch cầu và gần 100% bệnh nhân mắc COVID-19 nặng có biểu hiện giảm bạch cầu lympho dưới $1500/\mu\text{L}$, đặc biệt là giảm các tế bào lympho dưới nhóm. Tác giả cho rằng, giảm bạch cầu lympho là một trong những triệu chứng nổi bật nhất, cho thấy biểu hiện suy giảm các tế bào miễn dịch, đặc biệt khi giá trị tuyệt đối lymphocyte $< 1\text{G/L}$ còn có ý nghĩa tiên lượng bệnh [6].

Tăng bạch cầu monocyte chiếm 61,5% trong kết quả nghiên cứu. Bạch cầu đơn nhân (monocyte) là tiền thân của đại thực bào, liên quan đến phản ứng siêu viêm của cơ thể. Trong các trường hợp bệnh nặng, phản ứng viêm rất rõ rệt, các monocyte được kích hoạt bởi rất nhiều yếu tố tăng trưởng được tiết ra trong cơn bão cytokine. Do đó, monocyte sẽ được chuyển dạng nhanh thành đại thực bào hoặc chuyển dạng dần theo quá trình diễn tiến khi bệnh nhân mắc COVID-19 và nó di chuyển dần từ máu ngoại vi vào mô, đặc biệt là mô phổi, ở tế bào niêm mạc phổi ở phế nang, để chống lại tác nhân lạ được xâm nhập đó. Sự chuyển dạng từ monocyst thành đại thực bào còn liên quan đến sự tham gia vào bão cytokine làm cho hiện tượng viêm càng diễn tiến nặng. Bình thường số lượng monocyte trong máu rất ít, luôn $< 1 \times 10^9/\text{L}$. Nhưng nếu ở bệnh nhân COVID-19 có biểu hiện tăng bạch cầu mono thì đó là dấu hiệu bệnh nhân đang diễn tiến nặng, vì monocyte là tiền thân đại thực bào, sẽ tham gia bão cytokine [7].

Bảng 3 cho thấy tỷ lệ thiếu máu chung ở cả 2 giới là 34,2%, nam chiếm 25,4%, nữ chiếm 39,2%; giá trị trung bình huyết sắc tố ($127,50 \pm 20,93$ g/L) trong giới hạn bình thường. Điều đó chứng tỏ khi bị virus SARS-CoV-2 tấn công, mặc dù tùy xương của bệnh nhân có phản ứng rất mạnh như tăng số lượng bạch cầu, tăng bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu monocyte để đáp ứng với tình trạng viêm rõ rệt nhưng nó vẫn có khả năng hoạt động bình thường, biểu hiện ở giá trị trung bình số lượng hồng cầu ($4,38 \pm 0,69$ T/L), số lượng tiểu cầu ($278,7 \pm 115,3$ G/L) của bệnh nhân lúc vào viện còn trong giới hạn bình thường. Khi nhập viện, bệnh nhân có thể không thiếu máu, nhưng huyết sắc tố có thể giảm dần theo thời gian nằm viện và nếu bệnh ngày càng nặng thì

thiếu máu sẽ nặng dần, đó là một trong những chỉ dấu bệnh nhân sẽ có diễn tiến xấu trong thời gian nằm viện tiếp theo [8].

Giảm tiểu cầu là một trong những dấu hiệu dự đoán độ nặng của bệnh. Trên bệnh nhân nghiên cứu có 8,0% trường hợp giảm tiểu cầu lúc vào viện, trung bình là $121,47 \pm 37,45$ (G/L); tỷ lệ tăng tiểu cầu cũng là 8,0%, trung bình là $556,4 \pm 103,2$ (G/L). Nghiên cứu của Guan (2020) tại Vũ Hán, Trung Quốc cho kết quả số lượng tiểu cầu trung bình là $168 \times 10^9/L$, có 36,2% bệnh nhân giảm tiểu cầu lúc nhập viện [6]. Điều đó cho thấy, số lượng tiểu cầu có thể được coi là một biến thay đổi liên tục. Interleukin-6 (IL-6) là cytokin có khả năng kích thích làm tăng số lượng tiểu cầu. Số lượng tiểu cầu thấp có thể do các nguyên nhân khác nhau, ngoài nguyên nhân do rối loạn quá trình đông cầm máu thì cơ chế khác gây giảm tiểu cầu có thể được giải thích là do sự kích thích của các tự kháng thể chống tiểu cầu bởi SARS-Cov-2 gây ra sự phá hủy tiểu cầu qua trung gian miễn dịch. Các kháng thể và phức hợp miễn dịch lắng đọng trên bề mặt của tiểu cầu khiến tiểu cầu dễ bị phá hủy bởi hệ thống lưới nội mô. Số lượng tiểu cầu bình thường là một dấu hiệu không đáng lo, nhưng giảm tiểu cầu (thường giảm nhẹ) là một trong những dấu hiệu dự báo quan trọng tình trạng rất nặng của bệnh nhân đang diễn ra [9].

Bảng 4. Đặc điểm một số chỉ số đông máu của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	Mean $\pm$ SD	Thấp nhất	Cao nhất
PT time (s)	$12,28 \pm 2,92$	9,6	41,5
PT (%)	$95,27 \pm 19,63$	20,0	136,0
INR	$1,11 \pm 0,27$	0,86	3,72
APTT (s)	$32,96 \pm 7,90$	19,0	108,6
APTT b/c	$1,16 \pm 0,72$	0,63	10,30
Fibrinogen (g/L)	$5,94 \pm 1,59$	1,5	12,2
D-Dimer (mg/L)	$4,81 \pm 12,99$	0,17	135,8

Giá trị trung bình của PT(s), PT(%), INR, APTT(s), rAPTT trong giới hạn bình thường, tăng nồng độ fibrinogen ($5,94 \pm 1,59$ g/L) và D-dimer ($4,81 \pm 12,99$ mg/L).

Bảng 5. Thay đổi về một số chỉ số đông máu của bệnh nhân nghiên cứu (n=187)

Trạng thái	Tần số (n)	Tỷ lệ	Mean $\pm$ SD
PT time > 14s	23	12,3	$17,37 \pm 5,77$
PT % < 70%	16	8,6	$55,87 \pm 12,59$
INR > 1,3	21	11,2	$5,83 \pm 19,29$
APTT > 40s (hoặc < 30s)	14 (60)	7,48 (32,1)	$50,3 \pm 17,14$ ($26,89 \pm 2,49$)
rAPTT > 1,3 (hoặc < 0,8)	30 (13)	16,0 (7,0)	$1,77 \pm 1,67$ ($0,77 \pm 0,59$)
Fibrinogen > 4 g/L (hoặc < 2g/L)	127 (2)	67,9 (1,07)	$5,76 \pm 1,24$ ($1,66 \pm 0,25$)
D-Dimer > 0,5 mg/L	155	82,9	$5,72 \pm 14,10$

Tăng đông là biến chứng thường gặp, làm tăng nguy cơ thuyên tắc mạch ở bệnh nhân COVID-19, biểu hiện bằng tăng nồng độ fibrinogen, D-dimer trong huyết thanh. Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân lúc vào viện có nồng độ trung bình Fibrinogen ($5,94 \pm 1,59$ g/L), tỷ lệ tăng Fibrinogen là 67,9%; nồng độ trung bình D-dimer ($4,81 \pm 12,99$ mg/L) và có tới 82,9% trường hợp tăng D-dimer trước điều trị, trong khi các chỉ số về thời gian PT, thời gian APTT còn biến đổi chậm, chưa có gì đáng kể (Bảng 4, 5).

Nhiều nghiên cứu đã báo cáo về tỷ lệ huyết khối tĩnh mạch, động mạch cực kỳ cao đặc biệt ở những bệnh nhân COVID-19 nặng. Rối loạn đông máu ban đầu của COVID-19 biểu hiện với sự gia tăng đáng kể của các sản phẩm thoái hóa D-dimer và fibrin/fibrinogen, trong khi bất thường về thời gian prothrombin, thời gian thromboplastin một phần và số lượng tiểu cầu tương đối ít phổ biến hơn [3]. Hiện nay, D-dimer vẫn được coi là một dấu ấn sinh học để đánh giá tình trạng tăng đông. Có một số cơ chế có thể giải thích tình trạng tăng đông ở COVID-19. Các tế bào nội mô đóng một vai trò quan trọng trong việc điều hòa quá trình đông cầm máu, tiêu sợi huyết và

tính toàn vẹn của thành mạch. Tổn thương tế bào nội mô kích hoạt một loạt các cytokine tiền viêm như IL-1, IL-6 và yếu tố hoại tử u (TNF-alpha). Sự gia tăng đáp ứng viêm này góp phần vào hình thành huyết khối vi mạch bao gồm tắc nghẽn vi mạch phổi và thuyên tắc phổi. Sự điều hòa của yếu tố mô (TF: tissue factor) cùng với hoạt động của yếu tố VII hoạt hóa (phức hợp TF-yếu tố VIIa) của con đường đông máu ngoại sinh dẫn đến tạo thrombin và hình thành fibrin trong các hệ cơ quan bao gồm cả hệ thống phế quản phế nang. Mặt khác, tăng quá trình tiêu sợi huyết dẫn đến tăng nồng độ plasminogen và plasmin trong huyết tương. Hoạt động phân cắt của plasmin làm tiêu fibrin, gia tăng đáng kể nồng độ D-dimer, tương quan tuyến tính với mức độ nghiêm trọng của bệnh. Các cơ chế này có thể giải thích các rối loạn đông máu nội mạch phổi, huyết khối vi mạch gây thuyên tắc phổi, góp phần gây suy hô hấp trên lâm sàng [9].

Cùng với tiến triển của bệnh, nồng độ fibrinogen có thể giảm dẫn đến tình trạng máu khó đông, làm tăng nguy cơ chảy máu. DIC (thang điểm của Hội huyết khối và xuất huyết quốc tế - ISTH từ 5 trở lên) thường gặp ở bệnh nhân tử vong [7]. Rối loạn đông máu tiêu thụ là một đặc điểm điển hình trong SIC/DIC; tuy nhiên, loại rối loạn đông máu đó thường không gặp ở COVID-19 trong giai đoạn đầu của nó. IL-1 β và IL-6 được biết là gây tăng tiêu cầu và tăng fibrin trong máu, và tình trạng viêm kéo dài có thể kích thích sản xuất các yếu tố này. Ngoài ra, tình trạng viêm và đông máu khu trú trong phổi ở giai đoạn đầu nhưng với sự tiến triển của bệnh, tình trạng tăng đông trở nên toàn thân và tiến tới SIC/DIC. Sự tăng D-dimer không khớp được giải thích là do sự điều hòa của quá trình phân hủy fibrin cục bộ trong phế nang bởi chất hoạt hóa plasminogen loại urokinase (u-PA) được giải phóng từ đại thực bào phế nang. Ngoài ra, sự lây nhiễm trực tiếp của các tế bào nội mô bởi vi rút (một cơ chế khá đặc hiệu đối với coronavirus thông qua sự xâm nhập tế bào của chúng qua men chuyển ACE2 là thụ thể cho SARS-CoV-2, được biểu hiện nhiều trên nội mô) giải phóng một lượng lớn các chất hoạt hóa plasminogen. Với sự gia tăng mức độ nghiêm trọng của bệnh, có một sự thay đổi chất đông máu với sự tăng tốc hình thành fibrin được tạo ra bởi mức độ fibrinogen tăng và các tiêu cầu hoạt hóa. Sự phân hủy fibrin bị ức chế bởi giải phóng PAI-1 làm tăng tốc độ hình thành cục máu đông trong mao mạch phổi [7]. Một nghiên cứu loạt bệnh khác gồm 22 bệnh nhân bị suy hô hấp cấp tính có tình trạng tăng đông máu nghiêm trọng hơn rối loạn đông máu tiêu hao. Sự hình thành và trùng hợp Fibrin có thể dẫn đến huyết khối và có tương quan với kết quả xấu hơn [8].

Bảng 6. Tỷ lệ tăng song hành cả Fibrinogen và D-dimer trên bệnh nhân nghiên cứu

	FIB	Không tăng FIB (n, %)	Tăng FIB (n, %)	Tổng	P
D-Dimer					
Không tăng D-dimer (n, %)		17 (53,1%)	15 (46,9%)	32 (100%)	<0,05
Tăng D-dimer (n, %)		43 (27,7%)	112 (72,3%)	155 (100%)	
Tổng		60 (32,1%)	127 (67,9%)	187 (100%)	

Tỷ lệ BN tăng đồng thời cả Fib và D-dimer chiếm 72,3%, trong khi tỷ lệ BN chỉ có tăng D-dimer là 27,7%; sự khác nhau về tỷ lệ giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Về mức độ tương đồng của Fibrinogen và D-dimer, bảng 6 cho thấy có 72,3% trường hợp tăng đồng thời cả Fib và D-dimer, trong khi đó tỷ lệ bệnh nhân chỉ có tăng D-dimer đơn thuần là 27,7% ($p < 0,05$). Khảo sát tương quan giữa 2 chỉ số cho thấy có mối tương quan nghịch với hệ số tương quan $r = -0,22$. Do vậy cần thiết chỉ định đồng thời cả 2 xét nghiệm để theo dõi đánh giá điều trị tình trạng tăng đông ở bệnh nhân COVID-19.

Bảng 7. Kết quả một số chỉ số huyết học theo phân nhóm bệnh

Mean $\pm$ SD	BN điều trị ICU (n=149)	BN điều trị ngoài ICU (n=38)	p
Số lượng bạch cầu (G/L)	11,72 $\pm$ 5,92	9,32 $\pm$ 3,99	$p < 0,05$
Bạch cầu trung tính (G/L)	9,76 $\pm$ 5,51	7,02 $\pm$ 4,15	$p < 0,05$
Lymphocyte (G/L)	1,14 $\pm$ 0,72	1,56 $\pm$ 0,97	$p < 0,05$
Monocyte (G/L)	0,76 $\pm$ 0,40	0,53 $\pm$ 0,29	$p < 0,05$
Số lượng tiêu cầu (G/L)	284,3 $\pm$ 123,66	256,5 $\pm$ 70,92	$p > 0,05$
RDW (%)	15,39 $\pm$ 1,65	13,57 $\pm$ 1,30	$p < 0,05$

Mean $\pm$ SD	BN điều trị ICU (n=149)	BN điều trị ngoài ICU (n=38)	p
Tỷ số NLR	12,52 $\pm$ 11,87	7,47 $\pm$ 7,75	p < 0,05
PT (s)	12,51 $\pm$ 3,20	11,36 $\pm$ 1,33	p < 0,05
PT (%)	93,01 $\pm$ 20,06	104,07 $\pm$ 15,06	p < 0,05
INR	1,73 $\pm$ 7,28	1,02 $\pm$ 0,10	p > 0,05
APTT (s)	32,89 $\pm$ 8,69	33,23 $\pm$ 3,71	p > 0,05
APTT b/c	1,16 $\pm$ 0,81	1,10 $\pm$ 0,12	p > 0,05
Fibrinogen (g/L)	5,07 $\pm$ 1,64	4,47 $\pm$ 1,32	p < 0,05
D-Dimer (mg/L)	5,94 $\pm$ 14,34	0,39 $\pm$ 0,10	p < 0,05

Bảng 7 cho thấy nhóm bệnh nhân nặng có trung bình SLBC, BCTT, monocyte, RDW, fibrinogen, D-dimer cao hơn so với nhóm bệnh nhân nhẹ, trong khi đó trung bình bạch cầu lympho lại thấp hơn, khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Tác giả Guan (2020) cho kết quả tương tự, giảm lympho chung là 83,2%, ở nhóm bệnh nặng là 96,1% cao hơn ở nhóm bệnh nhẹ là 80,4%. Tác giả cũng nhận thấy ở các bệnh nhân nhẹ, số lượng lymphocyte thường > 2G/L, còn ở nhóm BN nặng (nguy kịch), lượng lympho luôn < 1 G/L [6].

Bình thường, số lượng lympho trong cơ thể chúng ta vào khoảng 1,5 - 4 G/L. Ngưỡng dưới lympho không bao giờ xuống dưới 1 G/L. Nếu lympho có giá trị < 1 G/L thì tỉ số rủi ro về nhiễm trùng và tử vong do nhiễm trùng của bệnh nhân sẽ rất cao. Các nghiên cứu trước cho thấy nếu lympho từ 2 G/L giảm dần xuống dưới ngưỡng 1 G/L thì tỉ số rủi ro nhiễm trùng sẽ cao lên 1,7 lần. Nếu từ 1 G/L xuống còn 0,5 G/L thì tỉ số rủi ro có thể tăng lên 2,5, thậm chí 3 lần nếu số lượng lympho còn thấp hơn nữa. Trong các bệnh nhân nhiễm COVID-19, số lượng bạch cầu lympho ở nhóm nhẹ luôn > 1 G/L, còn ở nhóm nặng thường < 1 G/L [9]. Một nghiên cứu trên 51 bệnh nhân COVID-19 tại một trung tâm ở Ấn Độ đã chứng minh tỷ lệ tế bào lympho trung bình là 40,6% với tất cả bệnh nhân chỉ cần điều trị triệu chứng [10]. Do vậy, tình trạng giảm nặng lympho có giá trị tiên lượng mức độ tiến triển nặng của bệnh.

Tỷ số bạch cầu trung tính/bạch cầu lympho (NLR) tính được từ kết quả xét nghiệm công thức máu. Đây là một chỉ số thuộc bộ marker viêm toàn thân, đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu về vai trò quan trọng trong tiên lượng ở một số bệnh liên quan đến nhiễm trùng, giúp dự đoán đáp ứng ngay từ khi bệnh nhân nhập viện hoặc bắt đầu điều trị (bình thường $\approx$ 3,5, cut-off cho tỉ số N/L vào $\approx$ 4,7) [11]. Bảng 7 cho thấy, trung bình NLR ở nhóm bệnh nặng là 12,52 $\pm$ 11,87 cao hơn so với ở nhóm nhẹ là 6,47 $\pm$ 7,75. Năm 2021, một 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 < 0,001) và tăng tử vong (OR 12,6; 95%CI 6,88 – 23,06; p < 0,001) [12].

Chỉ số RDW cho biết nếu kích thước hồng cầu bệnh nhân dao động lớn, to nhỏ không đều thì RDW sẽ càng tăng cao (>16). Nhóm bệnh nhân nặng có trung bình RDW là 15,39 $\pm$ 1,65 (%) cao hơn so với ở nhóm bệnh nhân nhẹ là 13,57 $\pm$ 1,30 (%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05 (Bảng 7). Một nghiên cứu về chỉ số RDW ở bệnh nhân COVID-19 cho thấy rằng ở các bệnh nhân < 50 tuổi, nếu RDW bình thường thì tử vong chỉ khoảng 1,5%, nếu RDW tăng cao thì tử vong có thể > 6%. Ở các bệnh nhân > 50 tuổi sau 2 tuần khi có triệu chứng, tỉ lệ tử vong ở người có RDW bình thường là < 5%, nhưng ở nhóm có RDW tăng cao thì tỉ lệ tử vong gần 20%. Nếu sau 3 tuần thì kết cục càng xấu. Do đó, RDW cũng có thể được coi là một trong những thông số dự đoán bệnh nhân có dấu hiệu diễn tiến nặng [5].

Số liệu Bảng 7 cho thấy, trung bình số lượng tiểu cầu giữa 2 nhóm bệnh không có sự khác biệt. Nghiên cứu của Fan (2020) tại Singapore từ ngày 23/01/2020 đến ngày 28/02/2020 (n=69) cũng cho rằng giảm tiểu cầu < 100 x10⁹/L không có sự khác biệt ở nhóm bệnh nhân điều trị tại ICU và ngoài ICU lúc nhập viện (p=0,67) hoặc trong thời gian nằm viện (p=0,69). Khi so sánh về các chỉ số đông cầm máu cho thấy, nồng độ trung bình Fibrinogen và D-dimer ở nhóm bệnh nhân nặng tăng cao hơn so với ở nhóm bệnh nhẹ, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Tác giả Guan (2020) cho kết quả tương tự với tỷ lệ tăng D-dimer chung là 46,6%, của nhóm điều trị ICU

là 59,6% cao hơn nhóm điều trị ngoài ICU (43,2%) [6]. Nghiên cứu của tác giả Wang (2020) trên 138 bệnh nhân tại Vũ Hán, Trung Quốc cũng cho thấy bệnh nhân ICU có nồng độ D-dimer cao hơn nhóm còn lại với $p = 0,0042$ [13]. Một nghiên cứu ở Vũ Hán cho rằng, tất cả các bệnh nhân sống sót đều có D-dimer thấp khi nhập viện, trong khi nồng độ ở những người tử vong có xu hướng tăng mạnh vào ngày thứ 10, phân tích đa biến D-dimer $> 1\mu\text{g} / \text{mL}$ vẫn là chỉ số cận lâm sàng duy nhất có liên quan đáng kể đến tử vong tại bệnh viện, với tỷ suất chênh là 18,4 (2,6-129, $p = 0,003$). Tuy nhiên, D-dimer cũng có liên quan đến tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết và nhiều bệnh nhân đã tử vong do nhiễm trùng huyết [1], [8].

4. Kết luận

Đặc điểm của một số chỉ số tế bào máu ngoại vi, đông cầm máu ở BN nghiên cứu:

**/ Có sự thay đổi một số chỉ số tế bào máu ngoại vi ở bệnh nhân COVID-19:*

- Tăng lượng bạch cầu là biểu hiện hay gặp, trung bình ($11,28 \pm 5,66 \text{ G/L}$); chiếm 54,0%.
- Tăng bạch cầu trung tính, trung bình ($9,20 \pm 5,36 \text{ G/L}$), chiếm 55,1%.
- Giảm bạch cầu lympho là triệu chứng nổi bật, trung bình ($1,19 \pm 0,79 \text{ G/L}$), chiếm 74,3%.
- Tỷ lệ thiếu máu chung (34,2%), nam (25,4%), nữ (39,2%); giảm tiểu cầu chiếm 8,0%.

**/ Các chỉ số đông cầm máu thay đổi theo hướng tăng đông trên bệnh nhân COVID-19:*

- Tăng nồng độ Fibrinogen, trung bình là $5,15 \pm 1,62 \text{ g/L}$, chiếm 67,9%.
- Tăng nồng độ D-dimer, trung bình là $4,81 \pm 12,99 \text{ mg/L}$, chiếm 82,9%. Có 72,3% trường hợp tăng đồng thời cả Fibrinogen và D-dimer. Thời gian PT, APTT biến đổi ít không đáng kể.

**/ Trung bình số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, Monocyte, Lymphocyte, RDW, NLR, Fibrinogen, D-dimer có sự khác biệt theo phân nhóm mức độ bệnh.*

5. Kiến nghị

Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, định lượng fibrinogen, D-Dimer nên được thực hiện cho bệnh nhân COVID-19 nhằm khảo sát mức độ bệnh, theo dõi tình trạng tăng đông cũng như điều trị biến chứng ở bệnh nhân COVID-19 để có những can thiệp phù hợp sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] Ministry of Health, *Decision No. 4689/QĐ/ĐYT dated October 6, 2021. Guidelines for the diagnosis and treatment of Covid-19*, pp. 26-27, 2021.
- [2] Ministry of Health, *Biological values of normal Vietnamese people in the 90s- 20th century*, Do Trung Phan, *Biological values of peripheral blood cells*. Medical Publishing House, 2004, pp. 74-75.
- [3] J. M. Connors and J. H. Levy, "Covid-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation," *Blood*, vol. 135, no. 23, pp. 2033-2040, 2020, doi: 10.1182/blood.2020060600.
- [4] T. D. Le *et al.*, "Clinical and subclinical characteristics of Covid-19 patients with underlying medical conditions treated at the No. 2 infectious field hospital, 103 Military Medical Hospital," *Military Medicine and Pharmacy Journal*, special issue on Covid -19, pp. 162-167, 2021.
- [5] M. Korppi, "Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: What is the most accurate combination?" *Pedia Int.*, vol. 46, no. 5, pp. 545-550, 2004, doi: 10.1111/j.1442-200x.2004.01947.x.
- [6] W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu *et al.*, "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 18, pp. 1708-1720, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [7] M. Merad and J. C. Martin, "Pathological inflammation in patients with COVID-19, a key role for monocytes and macrophages," *Nature Reviews Immunology*, vol. 20, pp. 355-362, 2020.
- [8] M. Palladino, "Complete blood count alterations in Covid-19 patients: A narrative review," *Biochem Med (Zagreb)*, vol. 31, no. 3, 2021, Art. no. 030501.
- [9] P. Xu, Q. Zhou, and J. Xu, "Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients," *Ann Hematol*, vol. 99, no. 6, pp. 1205-1208, 2020, doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.