

với khối lượng nhiệm vụ, điều này gợi ý sự thiếu đầy đủ trong chức năng điều hành để phối hợp và chuyển đổi giữa các quá trình của trí nhớ làm việc.⁹

Theo biểu đồ 3, phần lớn người bệnh không có suy giảm chú ý (66%), có 28,9% suy giảm khả năng duy trì chú ý, 21,6% suy giảm chuyển di chú ý và 14,4% suy giảm khả năng phân tán chú ý. Theo Lockwood và cộng sự (2002), người bệnh trầm cảm có chức năng chọn lọc chú ý và duy trì chú ý kém hơn đáng kể so với nhóm đối chứng.¹⁰

Theo kết quả của chúng tôi, hầu hết người bệnh không gặp rối loạn ngôn ngữ (73,2%). Có 15,5% gặp rối loạn ngôn ngữ biểu đạt (gọi tên đồ vật). 9,3% rối loạn ngôn ngữ tiếp nhận (hiểu câu, làm theo mệnh lệnh). 7,2% suy giảm lưu loát ngôn ngữ. Người bệnh trầm cảm cao tuổi cũng có sự suy giảm về gọi tên đồ vật, đọc ký hiệu và chất lượng chữ viết. Hơn nữa, người bệnh trầm cảm cao tuổi có mức độ suy giảm các chức năng ngôn ngữ (gọi tên đồ vật, định nghĩa khái niệm, tuân thủ mệnh lệnh, hiểu và lặp lại câu) tương đương với người bệnh Alzheimer.¹¹

V. KẾT LUẬN

Rối loạn chức năng nhận thức là triệu chứng phổ biến ở người bệnh trầm cảm cao tuổi và nhiều chức năng nhận thức bị ảnh hưởng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ageing.** Accessed April 30, 2024. <https://www.who.int/health-topics/ageing>
2. **Zenebe Y, Akele B, W/Selassie M, Necho M.** Prevalence and determinants of depression among old age: a systematic review and meta-

- analysis. *Ann Gen Psychiatry.* 2021;20(1):55. doi:10.1186/s12991-021-00375-x
3. **Perini G, Cotta Ramusino M, Sinforiani E, Bernini S, Petrachi R, Costa A.** Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1249-1258. doi:10.2147/NDT.S199746
4. **Mukku SSR, Dahale AB, Muniswamy NR, Muliya KP, Sivakumar PT, Varghese M.** Geriatric Depression and Cognitive Impairment—An Update. *Indian J Psychol Med.* 2021;43(4):286-293. doi:10.1177/0253717620981556
5. **Guo L, Fang M, Wang L, et al.** Gender differences in geriatric depressive symptoms in urban China: the role of ADL and sensory and communication abilities. *Front Psychiatry.* 2024;15. doi:10.3389/fpsy.2024.1344785
6. **Sundquist K, Frank G, Sundquist J.** Urbanisation and incidence of psychosis and depression: Follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden. *Br J Psychiatry.* 2004;184(4):293-298. doi:10.1192/bjp.184.4.293
7. **Deng Y, McQuoid DR, Potter GG, et al.** Predictors of Recurrence in Remitted Late-Life Depression. *Depress Anxiety.* 2018;35(7):658-667. doi:10.1002/da.22772
8. **Aajami Z, Kazazi L.** Relationship between Depression and Cognitive Impairment among Elderly: A Cross-sectional Study. *Journal of Caring Sciences.* 2020;9(3):148-153.
9. **Nikolin S, Tan YY, Schwaab A, Moffa A, Loo CK, Martin D.** An investigation of working memory deficits in depression using the n-back task: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders.* 2021;284:1-8. doi:10.1016/j.jad.2021.01.084
10. **Lockwood KA, Alexopoulos GS, Van Gorp WG.** Executive Dysfunction in Geriatric Depression. *AJP.* 2002;159(7):1119-1126. doi:10.1176/appi.ajp.159.7.1119

ĐẶC ĐIỂM CHỈ SỐ NLR, PLR MÁU NGOẠI VI Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Tạ Việt Hưng¹, Nguyễn Trung Kiên¹, Trần Minh Đức²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm chỉ số NLR và PLR máu ngoại vi ở bệnh nhân Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có so sánh đối chứng. Nhóm nghiên cứu: 60 Bệnh nhân UTBMTBG mới được chẩn đoán, chưa điều trị, khám và điều trị tại Bệnh

viện Quân y 103. Nhóm chứng: 60 Người khỏe mạnh khám sức khỏe định kỳ. **Kết quả:** Trung vị NLR ở nhóm NC là 2,60, cao hơn nhóm chứng, $p < 0,05$, trung vị PLR ở nhóm NC là 104,87 thấp hơn nhóm chứng với $p > 0,05$. Điểm cắt NLR phân biệt nhóm NC và nhóm chứng là 2,59, diện tích AUC (95% CI) 0,71 (0,61-0,79), $p < 0,05$, độ đặc hiệu 0,82. Diện tích AUC của PLR là 0,575; $p > 0,05$; không phân biệt UTBMTBG với nhóm chứng. Sự khác biệt về NLR theo giai đoạn ung thư gan Barcelona (The Barcelona Clinic Liver Cancer-BCLC) có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Sự khác biệt về PLR theo giai đoạn BCLC không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. **Kết luận:** NLR ở nhóm NC cao hơn nhóm chứng, PLR ở nhóm NC thấp hơn nhóm chứng. NLR có ý nghĩa phân biệt nhóm NC và nhóm chứng, điểm cắt 2,59. PLR không giúp phân biệt nhóm

¹Bệnh viện Quân y 103

²Viện Y học Cổ truyền Quân đội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Minh Đức

Email: duchocvienquany@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 6.9.2024

Ngày duyệt bài: 7.10.2024

NC và nhóm chứng. NLR có liên quan với giai đoạn BCLC. PLR không liên hệ với giai đoạn BCLC. **Từ khóa:** Chỉ số NLR, PLR, ung thư biểu mô tế bào gan

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF NLR, PLR INDEX IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Objective: To investigate the characteristics of NLR, PLR in peripheral blood in patients with hepatocellular carcinoma. **Subjects and methods:** Cross-sectional descriptive study, with study group and control group. Study group: 60 newly diagnosed liver cancer patients who have not received treatment, came for examination and treatment in Military Hospital 103. Control group: 60 healthy people went for regular health check-ups. **Results:** The median of NLR in the study group were 2,60, higher than the control group, $p < 0.05$ and the median of PLR in the study group were 104,87, lower than the control group, $p > 0.05$. The NLR cutoff distinguishing the study group from the control group was 2.59, AUC area (95% CI) was 0.706 (0.61-0.79), $p < 0.05$, with a specificity of 0.82. The AUC of PLR was 0,575; $p > 0,05$, which means no value in distinguishing the study group from control group. The difference in NLR according to The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage was statistically significant, $p < 0.05$. The difference in PLR according to BCLC stage was not statistically significant, $p > 0.05$. **Conclusion:** NLR indexes in the study group were higher than the control group, PLR indexes in the study group were lower than the control group. The NLR value was significant in distinguishing the study group and the control group with a cutoff point of 2.59. PLR did not distinguish the study group from the control group. NLR was associated with BCLC stage. PLR showed no association with BCLC stage. **Keywords:** NLR, PLR index, hepatocellular carcinoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan hiện là ung thư phổ biến thứ năm trên toàn thế giới. Ở nam giới, UTBMTBG là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng thứ hai sau ung thư phổi [1]. Theo GLOBOCAN, tính riêng năm 2022 tại Việt Nam, đã có tới 24.502 ca mắc UTBMTBG mới và có tới 23.333 trường hợp tử vong cùng năm [2].

Gần đây, nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng tình trạng viêm mãn tính đóng vai trò chủ yếu trong sự lan truyền tế bào ung thư, hình thành mạch và ức chế miễn dịch. Viêm liên quan đến ung thư (Cancer-related inflammation - CRI) đã được chứng minh là có liên quan tiên lượng ung thư kém. CRI giúp tế bào ung thư có được các hành vi sinh học ác tính, bao gồm tăng sinh, xâm nhập, hình thành mạch, và di căn. Các thông số của CRI, bao gồm protein phản ứng C (CRP), tỷ lệ tiểu cầu/bạch cầu lympho (PLR), và tỷ lệ bạch cầu đoạn trung tính/bạch cầu lympho (NLR), được sử dụng rộng rãi ở bệnh nhân ung thư để hướng dẫn điều trị và dự đoán tiên

lượng. Những dấu ấn sinh học này dễ thực hiện, nhanh chóng và không xâm lấn.

Trong nghiên cứu của Philip J. Johnson (2021), ở thời điểm ban đầu, NLR trong nhóm UTBMTBG cao hơn so với nhóm chứng (2,79 so với 2). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($P < 0,0001$)[3]. Nieswandt và cộng sự đã chứng minh rằng tiểu cầu có thể bảo vệ các tế bào khối u khỏi bị ly giải bởi các tế bào giết tự nhiên để tạo điều kiện cho sự di căn [4]. Nghiên cứu của Chen Xu và cộng sự cho thấy: Giá trị AUC của bạch cầu đoạn trung tính (NEU), tiểu cầu (PLT), NLR và PLR lần lượt là 0,749, 0,867, 0,666 và 0,912, có thể dự đoán đáng kể UTBMTBG với độ chính xác cao. Ở mức giới hạn là 98,7, PLR có thể dự đoán UTBMTBG với độ nhạy 81,2% và độ đặc hiệu 80,6% (khoảng tin cậy (CI) 95% (0,883–0,941), $p < 0,001$). Nhóm tác giả cho rằng PLR được coi là thông số tối ưu để dự đoán UTBMTBG [5].

Nghiên cứu đặc điểm về hai chỉ số này và các yếu tố liên quan cho phép các nhà thực hành lâm sàng có thêm phương án tiên lượng bệnh nhân UTBMTBG. Ở Việt Nam, đã có nghiên cứu về 2 chỉ số này trên các ung thư khác nhau. Tuy nhiên, chúng tôi thấy các công bố về 2 chỉ số này trên bệnh nhân UTBMTBG còn hạn chế. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài "*Đặc điểm chỉ số bạch cầu đoạn trung tính/bạch cầu lympho và tiểu cầu/bạch cầu lympho máu ngoại vi trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan*" với mục tiêu: *Khảo sát đặc điểm chỉ số Bạch cầu đoạn trung tính/Bạch cầu Lympho và Tiểu cầu/Bạch cầu Lympho máu ngoại vi ở bệnh nhân Ung thư biểu mô tế bào gan.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm nghiên cứu (NC): 60 Bệnh nhân UTBMTBG mới được chẩn đoán, chưa được can thiệp điều trị, đến khám và điều trị tại Khoa Nội tiêu hóa- Bệnh viện Quân y 103.

- Nhóm chứng: 60 Người khỏe mạnh đi khám sức khỏe định kỳ tại khoa phòng khám chuyên gia và tư vấn XNYC- Bệnh viện Quân y 103.

* Tiêu chuẩn lựa chọn:

Nhóm nghiên cứu: - Bệnh nhân được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán UTBMTBG của Bộ y tế năm 2020.

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG lần đầu tiên, chưa từng được can thiệp điều trị

- Bệnh nhân > 18 tuổi, đồng ý tham gia nghiên cứu

Nhóm chứng: - Tiền sử khỏe mạnh, không có tiền sử bệnh gan, tim mạch, nội tiết chuyên

hóa, thận tiết niệu, hô hấp, các bệnh ung thư khác
 - Không mắc các bệnh hoặc dùng các thuốc có ảnh hưởng tới chức năng gan, thay đổi thành phần tế bào máu

- Khám lâm sàng không phát hiện các bệnh trên
 - Xét nghiệm huyết học, enzym gan, chức năng thận, glucose máu bình thường
 - Trên 18 tuổi, có sự tương đồng với nhóm nghiên cứu, đồng ý tham gia nghiên cứu

*** Tiêu chuẩn loại trừ:**

Nhóm nghiên cứu: - Mắc các ung thư khác
 - Tại thời điểm chẩn đoán, lấy số liệu có mắc các bệnh nhiễm khuẩn, viêm nhiễm cấp hoặc mạn tính, các bệnh kèm theo có ảnh hưởng đến chức năng tủy xương (nhiễm độc, suy thận, bệnh lý cơ quan tạo máu). Bệnh nhân đang có chảy máu.

- Dùng các thuốc thuốc kích thích tạo máu trong vòng 1 tháng trước khi xét nghiệm máu, hoặc các thuốc ảnh hưởng đến hệ miễn dịch 7 ngày trước khi lấy máu xét nghiệm hoặc truyền máu và các chế phẩm máu trong vòng 14 ngày trước khi xét nghiệm máu.

- Bệnh lý đi kèm ảnh hưởng đến xét nghiệm như tim mạch, bệnh lý ung thư cơ quan khác, thuốc ức chế miễn dịch, bệnh lý máu ác tính, bệnh lý giảm tiểu cầu, bệnh tự miễn.

- Sử dụng kháng sinh trong thời gian gần đây (< 2 tuần)

- Bệnh nhân không đầy đủ thông tin nghiên cứu hoặc từ chối tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Thu thập thông tin nhóm nghiên cứu và nhóm chứng, tiến hành so sánh các đặc điểm chỉ số NLR, PLR giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

Chọn mẫu thuận tiện: Đưa tất cả bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu (60 bệnh nhân trong nhóm NC, 60 người trong nhóm chứng).

Quy trình nghiên cứu

- Khám lâm sàng bệnh nhân theo mẫu bệnh án hàng ngày.

- Làm các xét nghiệm cận lâm sàng thường qui.

- Thu thập thông tin theo phiếu điều tra và hướng dẫn đã được đánh máy sẵn.

- Thu thập số liệu và xử lý số liệu theo thuật toán thống kê.

2.3. Biến số nghiên cứu

Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

- Tuổi: Chia thành 3 phân nhóm < 40 tuổi, 40- 59 tuổi, ≥ 60 tuổi. Tính tỷ lệ theo nhóm tuổi

- Giới: Nam, nữ. Tính tỷ lệ theo giới tính

- Tỷ lệ bệnh nhân theo giai đoạn ung thư

gan Barcelona (The Barcelona Clinic Liver Cancer-BCLC)

Đặc điểm chỉ số NLR, PLR

- Chỉ số NLR: Min, max, giá trị trung vị

- Chỉ số PLR: Min, max, giá trị trung vị

- Đường cong ROC của NLR giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng

- Đường cong ROC của PLR giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng

- Mối liên hệ NLR và PLR theo giai đoạn BCLC

2.4. Phân tích số liệu:

- Số liệu của nghiên cứu được nhập, quản lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0. Các biến định tính được biểu thị qua số lượng và tỷ lệ phần trăm; Các biến định lượng được biểu thị qua giá trị trung bình và độ lệch chuẩn nếu là phân phối chuẩn, biểu thị qua trung vị, tứ phân vị nếu là phân phối không chuẩn.

- So sánh giá trị trung bình dùng Student T-test đối với các phân phối chuẩn, dùng Mann Whitney test với các phân phối không chuẩn.

- Sử dụng đường cong ROC tính diện tích dưới đường cong (AUC) và xác định điểm cắt tối ưu (Cut-off) đối với CRP, NLR, PLR giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Sử dụng kiểm định Spearman đánh giá tương quan giữa NLR, PLR với một số chỉ số.

- Giá trị p < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực hiện trên 60 bệnh nhân UTBM tế bào gan, tuổi trung bình là 61,47 ± 11,06 và có 58/60 bệnh nhân nam, tỷ lệ giới tính 29/1.

Bảng 1. Yếu tố nguy cơ UTBM tế bào gan (n=60)

Yếu tố nguy cơ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nhiễm HBV (virus viêm gan B)	48	80,00
Nhiễm HCV (virus viêm gan C)	3	5,00
Nhiễm HBV + HCV	1	1,67
Lạm dụng rượu	16	26,67
Nhiễm virus + lạm dụng rượu	11	18,33
Khác	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ BN nhiễm HBV rất cao (80%), tỷ lệ BN đồng nhiễm HBV, HCV thấp (1,67%). Tỷ lệ lạm dụng rượu khá cao (26,67%).

Bảng 2. So sánh chỉ số NLR và PLR giữa nhóm bệnh nhân UTBM tế bào gan và nhóm chứng khỏe mạnh

Chỉ số	Nhóm UTBMTBG (n=60)	Nhóm chứng (n=60)	p
NLR	X ± SD 3,79 ± 3,73	2,01 ± 0,89	0,001 ^a

	Min	1,12	0,56	
	Max	25,01	4,53	
	Trung vị (Q1 - Q3)	2,60 (1,72-4,48)	1,91 (1,39-2,49)	
	X ± SD	129,64 ± 80,72	130,13 ± 48,58	
PLR	Min	40,85	44,35	0,978 ^a
	Max	510,73	266,99	
	Trung vị (Q1 - Q3)	104,87 (83,12-161,15)	123,56 (95,04-163,79)	

^aMann Whitney test

Giá trị của chỉ số NLR ở nhóm NC cao hơn nhóm chứng. Giá trị trung vị của NLR nhóm NC là 2,6 (1,72-4,48), của nhóm chứng là 1,91 (1,39-2,49). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Giá trị của chỉ số PLR ở nhóm NC thấp hơn nhóm chứng. Giá trị trung vị của PLR nhóm NC là 104,87 (83,12- 161,15), của nhóm chứng là 123,56 (95,04-163,79). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05

Nhận xét: Chỉ số PLR không có giá trị phân biệt UTBMTBG với nhóm chứng, diện tích dưới đường cong AUC = 0,575 với p > 0,05.

Bảng 3. Mối liên quan giữa NLR, PLR với giai đoạn bệnh theo BCLC

Chỉ số	Giai đoạn bệnh theo BCLC			P
	Giai đoạn 0, A (n=9)	Giai đoạn B (n=26)	Giai đoạn C, D (n=25)	
NLR Trung vị (Q1 – Q3)	2,19(1,32-2,69)	2,22(1,67-3,92)	3,87(2,48-5,53)	0,01
PLR Trung vị (Q1 – Q3)	93,08(52,53-122,04)	102,30(82,22-134,78)	108,64(87,98-186,64)	0,143

Nhận xét: Sự khác biệt về NLR theo giai đoạn BCLC có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Sự khác biệt về PLR theo giai đoạn BCLC không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

IV. BÀN LUẬN

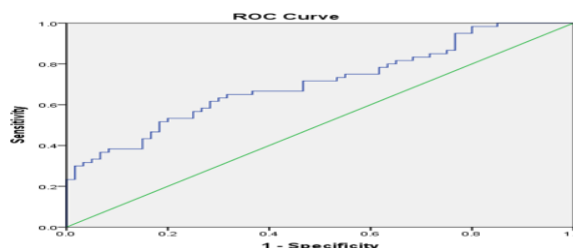
4.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Tuổi. Trong nhóm NC, nhóm tuổi 61-70 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 41,67%. Tỷ lệ thấp nhất là nhóm tuổi ≤ 40 (5,00%). Nhóm tuổi trên 50 tuổi chiếm 80%. Tuổi trung bình của nhóm NC là 61,47 ± 11,06.

Kết quả trong nghiên cứu của Đặng Trung Thành cũng cho thấy phần lớn bệnh nhân trong nhóm UTBMTBG trên 50 tuổi (90,0%), tuổi trung bình là 61,6±10,5 [6].

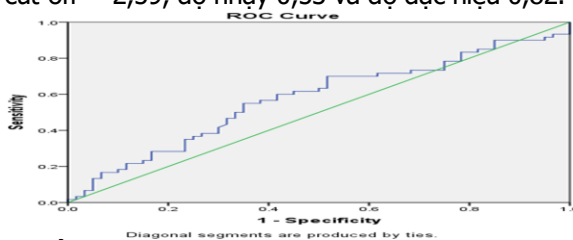
Các kết quả này không hoàn toàn đồng thuận với nghiên cứu quốc tế trước đây. Theo đó, tuổi mắc UTBMTBG thay đổi tùy theo từng khu vực, ở các nước có nguy cơ cao, UTBMTBG có thể xuất hiện trước 20 tuổi, trong khi ở các nước có nguy cơ thấp thì UTBMTBG rất hiếm xuất hiện trước 50 tuổi [7].

Giới. Xét về giới tính, chúng tôi nhận thấy



Biểu đồ 2. Đường cong ROC của NLR trong phân biệt UTBMTBG với nhóm chứng

Nhận xét: Chỉ số NLR có giá trị phân biệt UTBMTBG với nhóm chứng, dựa trên mô hình đường cong (AUC = 0,71 với p < 0,05). Với giá trị cut-off = 2,59, độ nhạy 0,53 và độ đặc hiệu 0,82.



Biểu đồ 3. Đường cong ROC của PLR trong phân biệt UTBMTBG với nhóm chứng

Nhận xét: Chỉ số PLR không có giá trị phân biệt UTBMTBG với nhóm chứng, diện tích dưới đường cong AUC = 0,575 với p > 0,05.

trong nhóm nghiên cứu, hầu hết BN là nam giới (96,67%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu trước đây. Đặng Trung Thành cũng ghi nhận tỷ lệ nam giới là 91,1% ở nhóm UTBMTBG, cao hơn đáng kể so với tỷ lệ bệnh nhân nam trong nhóm u máu gan (37,8%) [6]. Nghiên cứu của Chuen-Fei Chen và cộng sự (2022) cũng cho thấy sự chênh lệch giới tính trong bệnh ung thư gan với tỷ lệ nam giới chiếm ưu thế xuyên suốt theo thời gian. Trong thập kỷ qua, tỷ lệ mắc ung thư gan có tỷ lệ giới tính là 2,5 đến 2,7 (nam so với nữ) và có sự khác biệt về giới tính ở các độ tuổi khác nhau. Tỷ số giới tính đạt đỉnh điểm ở độ tuổi 40-49 và giảm dần khi độ tuổi tăng lên [8].

Sở dĩ các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ nam giới UTBMTBG cao hơn là vì nam giới có một số yếu tố nguy cơ gây xơ gan như nghiện rượu và viêm gan B gặp chủ yếu ở nam giới. Thật vậy, ngay trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi đã ghi nhận tỷ lệ nhiễm HBV và nghiện rượu rất cao, cao hơn nhóm chứng. Ngoài ra, vai trò của hormone sinh dục nữ có thể đóng vai trò bảo vệ nữ giới khỏi sự phát triển của ung thư gan [8].

Yếu tố nguy cơ. Ung thư biểu mô tế bào gan thường phát triển ở những người mắc bệnh gan mãn tính (kéo dài) do nhiễm virus viêm gan hoặc xơ gan. Nam giới có nhiều khả năng phát triển UTBMTBG hơn phụ nữ. Trong số các yếu tố nguy cơ, cần kể tới nhiễm HBV, HCV, lạm dụng rượu.

Nhiễm virus viêm gan B (HBV) gây viêm gan dẫn đến ung thư. Nhiễm HBV mạn tính là nguyên nhân hàng đầu gây ung thư gan ở châu Á và châu Phi. Nhiễm virus viêm gan C (HCV) có thể gây xơ gan và có thể dẫn đến ung thư gan. Nhiễm HCV mạn tính là nguyên nhân hàng đầu gây ung thư gan ở Bắc Mỹ, Châu Âu và Nhật Bản. Sử dụng rượu nhiều có thể gây xơ gan nhưng ung thư gan cũng có thể xảy ra ở những người nghiện rượu nặng nhưng không bị xơ gan. Những người nghiện rượu nặng bị xơ gan có nguy cơ mắc ung thư gan cao gấp 10 lần so với những người nghiện rượu nặng nhưng không bị xơ gan [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm NC, tỷ lệ BN có dương tính với HBV rất cao (80,00%), tỷ lệ BN đồng nhiễm HBV, HCV thấp (1,67%). Tỷ lệ lạm dụng rượu là 26,67%. Trong nghiên cứu của Trần Quang Tú và cộng sự (2021), tiền sử bệnh có liên quan đến yếu tố nguy cơ trên bệnh nhân UTBMTBG chiếm tỷ lệ cao nhất là viêm gan (87,7%), trong đó viêm gan siêu vi B (65,5%) có tỷ lệ cao hơn viêm gan siêu vi C (21,8%). Các yếu tố nguy cơ khác lần lượt là uống rượu (69,5%) và gan nhiễm mỡ (20,9%) [9]. Các kết quả này một lần nữa khẳng định vai trò là yếu tố nguy cơ UTBMTBG của nhiễm HBV, HCV, nghiện rượu.

4.2. Đặc điểm chỉ số NLR. NLR phản ánh mối quan hệ năng động giữa yếu tố sẵn có (bạch cầu đoạn trung tính) và phản ứng miễn dịch tế bào thích nghi (tế bào lympho) trong thời gian bị bệnh. NLR được sử dụng như một dấu hiệu đáng tin cậy và rẽ tiền về tình trạng viêm đang diễn ra liên quan đến ung thư và là một chỉ số hợp lệ về tiên lượng của khối u rắn.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Giá trị của chỉ số NLR ở nhóm NC cao hơn nhóm chứng. Giá trị trung vị của NLR nhóm NC là 2,6 (1,72-4,48), của nhóm chứng là 1,91 (1,39-2,49), Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Giữa nhóm NC và nhóm chứng, diện tích dưới đường cong AUC = 0,71 với $p < 0,05$; giá trị cut-off = 2,59.

Trong một nghiên cứu trên 419 người tham gia, bao gồm 152 người khỏe mạnh, 131 bệnh nhân xơ gan, 96 bệnh nhân UTBMTBG do xơ gan và 40 bệnh nhân UTBMTBG không xơ gan, Zhu và cộng sự (2022) đã chỉ ra rằng NLR tăng đáng kể ở nhóm xơ gan so với khỏe mạnh ($p < 0,001$).

Không có sự khác biệt đáng kể nào được tìm thấy về NLR giữa xơ gan và UTBMTBG xơ gan ($p = 0,083$), cũng như giữa UTBMTBG xơ gan và UTBMTBG không xơ gan ($p = 0,729$). NLR có mối tương quan thuận với tỷ lệ tiểu cầu trên tế bào lympho ($r = 0,33$, $p < 0,001$). Vùng dưới giá trị đường cong ROC (AUC) để NLR phân biệt xơ gan với khỏe mạnh là 0,759 ($p < 0,001$) và giá trị AUC để phân biệt UTBMTBG do xơ gan với xơ gan là 0,567 ($p = 0,083$) và giá trị AUC để phân biệt UTBMTBG không xơ gan với UTBMTBG có xơ gan là 0,519 (0,415–0,623) ($p = 0,729$). Nghiên cứu này cũng cho thấy NLR phân biệt được xơ gan với khỏe mạnh nhưng không phân biệt được UTBMTBG do xơ gan với xơ gan [10].

Johnson và cộng sự (2021) cũng ghi nhận kết quả tương tự chúng tôi. Theo đó, lúc ban đầu, NLR ở nhóm UTBMTBG cao hơn so với nhóm đối chứng (2,79 so với 2). Mặc dù sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$), nhưng nó dường như không có ý nghĩa lâm sàng. Tuy nhiên, khi so sánh NLR ban đầu của bệnh nhân UTBMTBG với mức NLR ở lần khám cuối hoặc khi tử vong, rõ ràng là NLR đã tăng đáng kể (từ 2,79 lên 4,59 với $p < 0,0001$). Diện tích đường cong AUC là 0,65 (KTC 95% 0,62 - 0,69), cho thấy NLR chỉ mang tính chẩn đoán rất yếu [3].

4.3. Đặc điểm chỉ số PLR. Giá trị của chỉ số PLR ở nhóm NC thấp hơn nhóm chứng. Giá trị trung vị của PLR nhóm NC là 104,87 (83,12-161,15), của nhóm chứng là 123,56 (95,04-163,79). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Chen Xu và cộng sự (2024) lại cho thấy: giá trị của PLR trong nhóm UTBMTBG là $180,5 \pm 119,9$, cao hơn trong nhóm xơ gan ($74,85 \pm 29,2$), $p < 0,001$ [5].

Cơ chế về vai trò của PLR trong UTBMTBG vẫn chưa được làm rõ. Tuy nhiên, nó được cho là có liên quan chặt chẽ với phản ứng viêm toàn thân do ung thư gây ra. Tăng tiểu cầu là kết quả của sự kích thích megakaryocyte do sự tiết ra chất trung gian gây viêm từ khối u và thúc đẩy sự phát triển của khối u theo một số cơ chế. Tiểu cầu tiết ra nhiều yếu tố tăng trưởng khác nhau bao gồm yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu, thúc đẩy sự hình thành mạch, tăng sinh tế bào và di căn. Số lượng tế bào lympho phản ánh khả năng đáp ứng của hệ thống miễn dịch của vật chủ và có liên quan nghịch với sự tăng sinh và xâm lấn của khối u.

Chúng tôi đánh giá diện tích đường cong ROC giữa nhóm NC và nhóm chứng, Diện tích dưới đường cong AUC của PLR là 0,575 với $p > 0,05$. Kết quả này cho thấy, mức độ phân biệt

UTBMTBG và không UTBMTBG dựa vào PLR là khá thấp.

Nghiên cứu của Chen Xu và cộng sự cho thấy: Giá trị AUC của NEU, PLT, NLR và PLR lần lượt là 0,749, 0,867, 0,666 và 0,912, có thể dự đoán đáng kể UTBMTBG với độ chính xác cao. Ở mức giới hạn là 98,7, PLR có thể dự đoán UTBMTBG với độ nhạy 81,2% và độ đặc hiệu 80,6% (khoảng tin cậy (CI) 95% (0,883–0,941), $p < 0,001$). Nhóm tác giả cho rằng PLR được coi là thông số bước đầu để dự đoán UTBMTBG [5].

Từ các kết quả trên, có thể thấy giá trị chẩn đoán UTBMTBG của PLR là chưa thống nhất. Giá trị của PLR thường được ghi nhận trong tiên lượng UTBMTBG. Yuchen và cộng sự (2017) chỉ ra rằng PLR tăng cao ở thời điểm chẩn đoán trên 220 có thể phản ánh tiên lượng xấu ở bệnh nhân UTBMTBG. PLR là một công cụ tiện lợi và chi phí thấp, có thể đóng vai trò là dấu hiệu tiên lượng hữu ích cho UTBMTBG.

4.4. Chỉ số NLR và PLR theo giai đoạn BCLC. Chúng tôi cũng tiến hành so sánh mức NLR, PLR theo giai đoạn BCLC và xác định tương quan giữa NLR, PLR và giai đoạn BCLC, kết quả cho thấy: Sự khác biệt về NLR theo giai đoạn BCLC có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Sự khác biệt về PLR theo giai đoạn BCLC không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Một số nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá vai trò của NLR trong các giai đoạn UTBMTBG khác nhau. Trong nghiên cứu của Johnson và cộng sự (2021), nhóm tác giả đã xác nhận giá trị tiên lượng của NLR: Trung vị thời gian sống thêm là 12,60 tháng (95% CI 10,23 - 14,51) đối với bệnh nhân UTBMTBG, trong khi điều này không đạt được đối với bệnh nhân viêm gan mạn ở nhóm đối chứng. Trong mô hình hồi quy Cox, NLR vẫn là một trong những yếu tố độc lập ảnh hưởng đến tỷ lệ sống sót chung cùng với tuổi tác, bilirubin, AFP, huyết sắc tố, giai đoạn BCLC. Tỷ lệ sống sót ở những người có NLR dưới mức trung bình ($n = 247$) có thời gian sống sót chung là 17,40 tháng (95% C.I. 14,44, 22,37) và những người có NLR lớn hơn mức trung bình ($n = 246$) sống sót sau 7,57 tháng (95% C.I. 6,18, 9,44) ($P < 0,0001$) [4].

NLR có thể được kết hợp với các dấu hiệu viêm khác và được tích hợp vào các mô hình dự đoán để dự đoán khả năng sống sót sau cắt bỏ ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn đầu. Nó được kết hợp với fibrinogen để dự đoán tỷ lệ sống sót chung ở bệnh nhân UTBMTBG bệnh nhân BCLC giai đoạn 0-I đang tiến hành phẫu thuật cắt bỏ chữa bệnh.

Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi khác nghiên cứu của Dong Wang, mức NLR trước phẫu thuật và mức PLR có mối tương quan chặt chẽ với kích thước khối u, TNM giai đoạn và giai đoạn BCLC ($p < 0,05$).

V. KẾT LUẬN

Giá trị chỉ số NLR ở nhóm NC cao hơn nhóm chứng, giá trị chỉ số PLR ở nhóm NC thấp hơn nhóm chứng. Giá trị NLR có ý nghĩa phân biệt nhóm nghiên cứu và nhóm chứng với điểm cắt 2,59, với diện tích AUC (95% CI) là 0,71 (0,61-0,79), $p < 0,05$, với độ đặc hiệu 0,82. PLR không giúp phân biệt nhóm nghiên cứu và nhóm chứng với diện tích dưới đường cong AUC là 0,575; $p > 0,05$. NLR có liên quan với giai đoạn BCLC trong khi PLR không cho thấy mối liên hệ với giai đoạn BCLC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ferlay, J., I. Soerjomataram, R. Dikshit, et al.** (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 136(5): p. E359-E386.
2. **Organization, W.H.** (2020) International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory-Cancer Tomorrow.
3. **Johnson, P.J., S. Dhanaraj, S. Berhane, et al.** (2021) The prognostic and diagnostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a prospective controlled study. *British Journal of Cancer*. 125(5): p. 714-716.
4. **Nieswandt, B., M. Hafner, B. Echtenacher, et al.** (1999) Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer research*. 59(6): p. 1295-1300.
5. **Chen, X., A.F. Mohammed, and C. Li** (2024) Assessment of the Clinical Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Applied Thrombosis/Hemostasis*. 30: p. 10760296231221535.
6. **Đặng Trung, T.,** Nghiên cứu giá trị cận lâm sàng trong tiên lượng và theo dõi hiệu quả điều trị ung thư gan nút mạch hóa chất kết hợp đốt sóng cao tần. 2021.
7. **Bosch, F.X., J. Ribes, M. Díaz, et al.** (2004) Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 127(5): p. S5-S16.
8. **Chen, C.F. and H.C. Chang** (2023) Time trend and age-specific gender difference in the incidence of liver cancer from 2009 to 2018 in Taiwan. *Advances in Digestive Medicine*. 10(3): p. 135-142.
9. **Trần, Q.T., C.D.L. Trần, and T.H.T. Đỗ** (2021) Đặc điểm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại đơn vị ung thư gan mật và ghép gan-khoa ngoại gan mật tụy bệnh viện Đại học Y dược tp. Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 504(2).
10. **Zhu, X. and H. Zhou** (2022) Neutrophil-to-lymphocyte ratio can distinguish patients with liver cirrhosis from healthy people but cannot distinguish patients with cirrhotic hepatocellular carcinoma from patients with liver cirrhosis. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*: p. 1127-1136.

HIỆU QUẢ PHƯƠNG PHÁP TRAO ĐỔI OXY QUA MÀNG NGOÀI CƠ THỂ TĨNH MẠCH – TĨNH MẠCH (VV ECMO) TRONG ĐIỀU TRỊ ARDS Ở PHỤ NỮ MANG THAI MẮC COVID-19 NGUY KỊCH

Vũ Đình Phú¹, Nguyễn Văn Phương¹,
Bùi Thị Hương Giang², Đồng Phú Khiêm¹

TÓM TẮT

Phụ nữ mang thai bị suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) do COVID-19 nguy kịch có nguy cơ tử vong cao nếu không đáp ứng với điều trị hồi sức thường quy. Biện pháp hỗ trợ hô hấp bằng phương pháp trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể (VV ECMO) là biện pháp điều trị cứu cánh cho các trường hợp này. Tuy nhiên, tại Việt Nam hiện chưa có báo cáo về hiệu quả điều trị của phương pháp VV ECMO ở phụ nữ mang thai mắc COVID-19 nguy kịch. **Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả của phương pháp VV ECMO trong điều trị ARDS ở phụ nữ mang thai do COVID-19 nguy kịch không đáp ứng với điều trị thường quy. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên phụ nữ mang thai bị ARDS do mắc COVID-19 nguy kịch không đáp ứng với điều trị thường quy. **Kết quả:** Có 17 phụ nữ mang thai có ARDS do COVID-19 nguy kịch được điều trị VV ECMO do không đáp ứng với điều trị thường quy được chọn vào nghiên cứu. Đa số thai phụ từ 30 tuổi trở lên và thai nhi từ 28 tuần trở lên. Thời gian trung vị từ khi mắc COVID-19 và thở máy đến khi chạy VV ECMO lần lượt là 9,8 ngày (2 – 22) và 0,9 ngày (0,08 – 10). Tại thời điểm chạy VV ECMO, các thai phụ có điểm SOFA từ 4 – 11 điểm và Murray từ 3,0 – 3,8 điểm. Thời gian chạy VV ECMO trung vị là 20,2 ngày (1 – 57 ngày). Tỷ lệ tử vong là 17,6% đối với thai phụ và 11,2% đối với thai nhi. Biến chứng thường gặp liên quan đến ECMO là chảy máu (12/17). **Kết luận:** Phương pháp VV ECMO có hiệu quả cao trong điều trị phụ nữ mang thai mắc COVID-19 nguy kịch có suy hô hấp cấp tiến triển không đáp ứng với điều trị thường quy. **Từ khóa:** COVID-19, V-V ECMO, ARDS, phụ nữ mang thai.

SUMMARY

EFFETIVENESS OF VENO-VENOUS EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION (VV ECMO) IN TREATMENT OF CRITICAL COVID-19 IN PREGNANT WOMEN

Pregnant women with critical COVID-19 not responded to standard treatment will have high mortality, unless VV ECMO is implemented. In Vietnam, there hasn't been study about effectiveness of VV ECMO on pregnant women with critical COVID-19. **Objectives:** To evaluate the effectiveness of VV

ECMO on pregnant women with ARDS due to critical COVID-19. **Methods:** A retrospective study was carried out to evaluate effectiveness of VV ECMO on all pregnant women with ARDS due to critical COVID-19 who were not responded to standard treatment. **Results:** Total 17 pregnant women with ARDS due to critical COVID-19 treated VV ECMO (due to not responded to standard treatment) were included in the study with major of pregnant women had age of 30 years or more (range 18 – 40 years) and most fetuses had age of 28 weeks or more (range 22 – 38 weeks). Median time on COVID-19 and invasive mechanical ventilation before ECMO were 9.8 days (range 2 – 22 days) and 0.9 day (range 0.08 – 10 days), respectively. SOFA score and Murray score of pregnant women ranged from 4 to 11 points and from 3.0 to 3.8 points, respectively. Median time on VV ECMO of 20.2 days (1 – 57 days). Mortality rate was 17.6% for pregnant women and 11.8% for fetuses. Common complication on ECMO period were bleeding (12/17). **Conclusion:** VV ECMO was a high effective treatment for pregnant women with ARDS due to critical COVID-19 who were not responded to standard treatment. **Keywords:** COVID-19, VV ECMO, ARDS, pregnant women.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo của Tổ chức y tế thế giới từ cuối năm 2019 đến tháng 7 năm 2024 đã có trên 775,7 triệu người mắc COVID-19 với hơn 7 triệu ca tử vong [1]. Tại Việt Nam, theo báo cáo của Bộ Y tế tính đến tháng 6 năm 2023 đã có trên 11,6 triệu người mắc COVID-19 với trên 43.200 ca tử vong. Làn sóng thứ 4 của đại dịch đã có 0,6 triệu người nhiễm bệnh và có hơn 15.000 người tử vong [2].

Phụ nữ mang thai là đối tượng có nguy cơ cao mắc bệnh COVID-19 nguy kịch do suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS). Việc điều trị COVID-19 nguy kịch do ARDS cần nhiều biện pháp can thiệp hồi sức tích cực như thở máy xâm nhập, lọc máu hấp phụ cytokines, ... để đảm bảo chức năng hô hấp cho người bệnh. Các trường hợp ARDS ở phụ nữ mang thai không đáp ứng với thở máy xâm nhập thường quy sẽ dẫn đến nguy cơ tử vong rất cao cho cả mẹ và thai nhi. Đối với các trường hợp này việc điều trị bằng phương pháp trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể (VV ECMO) là biện pháp điều trị hồi sức cứu cánh có thể giúp cứu sống cho cả mẹ và thai nhi [3, 4]

Hiện các báo cáo về hiệu quả phương pháp

¹Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

²Trường Đại học y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Phương

Email: drphuong76@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.7.2024

Ngày phản biện khoa học: 9.9.2024

Ngày duyệt bài: 7.10.2024