

SO SÁNH THÔNG SỐ Q_{AL} TRÊN MÁY ĐẾM TẾ BÀO MÁU TỰ ĐỘNG XN1000 (SYSMEX) GIỮA NHÓM BỆNH NHÂN NHIỄM COVID-19 VÀ NHIỄM CÁC VIRUS KHÁC TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103

Vũ Hồng Anh¹, Nguyễn Trung Kiên¹, Tạ Việt Hưng¹

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá thông số Q của tế bào lympho kích thích (Q_{AL}) trên máy đếm tế bào máu tự động Sysmex XN1000, giữa hai nhóm bệnh nhân (BN) nhiễm COVID-19 và nhiễm các virus khác. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu trên hai nhóm BN gồm 149 BN nhiễm COVID-19 (nhóm COV19+) và 67 BN nhiễm các virus khác (nhóm COV19-). Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6/2021 - 02/2022. **Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là $47,6 \pm 21,9$ (từ 18 - 97 tuổi). Có 117 trường hợp (54,2%) là nam giới và 99 trường hợp (45,8%) là nữ giới. Về lâm sàng lúc nhập viện, ho là triệu chứng nổi bật của nhóm COV19+; sốt, đau đầu chiếm ưu thế ở nhóm COV19-. Kết quả chúng tôi phát hiện nhóm COV19+ có thông số Q_{AL} thấp hơn so với nhóm COV19- ($p < 0,001$). Phân tích bổ sung của chúng tôi cho thấy sử dụng giá trị ngưỡng ở 90 của thông số Q_{AL} có hiệu quả cao trong việc chẩn đoán phân biệt sớm nhóm COV19+ với nhóm COV19-, với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 87,92% và 86,57%. **Kết luận:** Phát hiện của nghiên cứu này gợi ý giá trị tiềm năng của thông số Q_{AL} trong việc giúp phân biệt sớm COVID-19 với các bệnh lý nhiễm virus khác.

* Từ khóa: Thông số Q; Q_{AL} ; COVID-19; Lympho kích thích.

COMPARE THE Q_{AL} FROM THE AUTOMATED HEMATOLOGY ANALYZER XN1000 (SYSMEX) BETWEEN THE GROUPS WITH COVID-19 AND OTHER VIRAL INFECTIONS AT MILITARY HOSPITAL 103

Summary

Objectives: We evaluated the Q-value of reactive lymphocytes (Q_{AL}) from the Sysmex XN1000, which estimates the possibility of reactive lymphocytes between patients with COVID-19 and other viral infections.

¹Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Người phản hồi: Vũ Hồng Anh (Bs.vuhonganh@gmail.com)

Ngày nhận bài: 17/6/2022

Ngày được chấp nhận đăng: 19/8/2022

Subjects and methods: A descriptive cross-sectional study on 149 patients with COVID-19 (COV19+) and 67 patients with other viral infections (COV19-). The study was conducted at Military Hospital 103 between June 2021 and February 2022.

Results: The average age of the patients was 47.55 ± 21.85 (range 18 to 97). There were 117 male patients (54.2%) and 99 female patients (45.8%). At the time of admission, cough was the most common symptom in the COV19+ group, while fever and headache were the most common symptoms in the COV19- group. Our main analysis revealed that the Q_{AL} was significantly lower in the COV19+ group than in the COV19- group ($p < 0.001$). In addition, the Q_{AL} parameter with a cutoff value of 90 demonstrates a good diagnostic value for early differentiating COVID-19 from other viral infections (sensitivity and specificity of 87.92% and 86.57%, respectively). **Conclusion:** Our findings suggest that the Q-value may play a potential role in differentiating COVID-19 from other viral infections at an early stage.

* *Keywords:* Q-value; Sysmex; COVID-19; Reactive lymphocytes.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, COVID-19 do virus SARS-CoV-2 gây ra vẫn đang là một trong những bệnh truyền nhiễm được quan tâm hàng đầu trên thế giới. Bên cạnh COVID-19, chúng ta cũng đang phải đối mặt với nhiều bệnh truyền nhiễm gây ra do virus khác như sốt xuất huyết, cúm, thủy đậu,... Các triệu chứng trong giai đoạn sớm của COVID-19 như sốt, ho khan, đau đầu, đau mỏi cơ khớp,... có thể trùng lặp với các tình trạng nhiễm virus khác, khiến việc chẩn đoán COVID-19 dựa trên đặc điểm lâm sàng gặp nhiều khó khăn. Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán xác định nhiễm COVID-19 là kết quả

dương tính với xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase thời gian thực (RT-PCR). Tuy vậy, việc sử dụng RT-PCR có một số hạn chế như chi phí cao, tốn thời gian, và đòi hỏi cơ sở vật chất không có sẵn ở các trung tâm y tế cấp thấp. Do đó, việc nghiên cứu các công cụ chẩn đoán mới, hiệu quả, tối ưu, dễ tiếp cận hơn để giúp phân biệt sớm COVID-19 và các bệnh lý nhiễm virus khác là cần thiết.

Xét nghiệm Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (CBC) giúp đánh giá số lượng và tính chất của các loại tế bào máu, là một xét nghiệm thường quy và quan trọng cho việc khảo sát tình trạng nhiễm virus. CBC có thể được thực

hiện bằng rất nhiều hệ thống máy đếm tế bào máu tự động khác nhau, trong đó dòng máy Sysmex (Nhật Bản) hiện được sử dụng phổ biến tại Việt Nam và trên thế giới. Nhiều nghiên cứu trước đây được thực hiện nhằm khảo sát vai trò của CBC trong việc chẩn đoán COVID-19 [1]. Ngoài những chỉ số cơ bản, máy đếm tế bào máu tự động Sysmex cũng cung cấp các chỉ số tự động khác, mà một trong số đó là thông số Q. Cụ thể hơn, máy Sysmex tính toán thông số Q dựa trên thuật toán tự động hiển thị mức dương tính/âm tính dưới dạng biểu đồ cho 10 loại tế bào khác nhau phản ánh khả năng xuất hiện các tế bào này trong máu ngoại vi. Các giá trị hiển thị bên dưới biểu đồ nằm trong khoảng từ 0 - 300 (khoảng cách là 10), giá trị trên 100 được xác định là dương tính.

Trong các loại tế bào bất thường, các tế bào lympho kích thích (AL) là các tế bào lympho lớn với hình thái đa dạng được phát hiện trên máu ngoại vi ở BN nhiễm virus như nhiễm virus Epstein-Barr, Rubella, HIV hay viêm gan. Sự xuất hiện của các AL trong máu ngoại vi ở những BN nhiễm COVID-19 đã được nhiều tác giả phát hiện [2]. Do đó, việc khảo sát thông số Q cho tế bào lympho kích thích (Q_{AL}) có thể cung cấp thông tin hữu ích cho

việc chẩn đoán phân biệt COVID-19 và các loại nhiễm virus khác. Mục tiêu của nghiên cứu này là: *So sánh giá trị thông số Q_{AL} giữa nhóm nhiễm COVID-19 và nhóm nhiễm các bệnh nhiễm virus khác, đánh giá giá trị chẩn đoán của thông số Q_{AL} trong việc phân biệt giữa hai nhóm này.* Những phát hiện của nghiên cứu này có thể góp phần vào phát triển các phương thức hỗ trợ chẩn đoán COVID-19.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

149 BN mắc COVID-19 và 67 BN nhiễm virus khác tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 6/2021 - 02/2022.

Đối tượng nghiên cứu được chia làm hai nhóm:

+ Nhóm mắc COVID-19 (COV19+): Gồm những BN được chẩn đoán xác định mắc COVID-19 bởi bác sĩ lâm sàng dựa trên lâm sàng và cận lâm sàng, dựa theo tài liệu "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19" của Bộ Y tế (Quyết định số 250/QĐ-BYT).

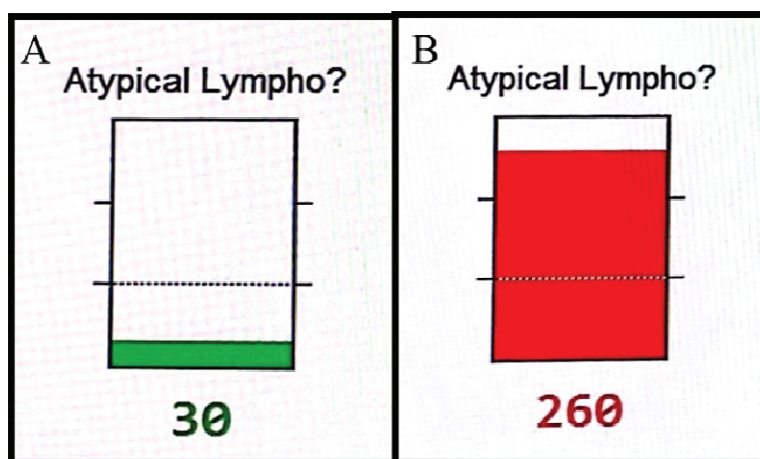
+ Nhóm nhiễm virus khác (COV19-): Gồm những BN được chẩn đoán xác định nhiễm virus khác bởi bác sĩ lâm sàng và có xét nghiệm định danh virus gây bệnh.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* (1) BN có một trong những triệu chứng lúc nhập viện tương ứng giai đoạn khởi phát nhiễm COVID-19, theo Quyết định 250/QĐ-BYT về "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19" của Bộ Y tế (sốt, ho khan, đau họng, mất khứu/vị giác, đau đầu, nghẹt mũi/chảy mũi, buồn nôn, tiêu chảy, đau bụng, đau cơ

xương/khớp); (2) Đã được xét nghiệm CBC lúc nhập viện, RT-PCR chẩn đoán COVID-19 và các xét nghiệm định danh virus gây bệnh khác.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* (1) Xét nghiệm CBC không được thực hiện trên hệ thống máy đếm tế bào máu tự động XN1000 (Sysmex); (2) Mắc bệnh lý ác tính cơ quan tạo máu.

2. Phương pháp nghiên cứu



Hình 1: Máy đếm tế bào máu tự động Sysmex XN1000 hiển thị thông số Q_{AL} dựa trên xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi. Sử dụng thuật toán tự động, máy XN1000 giúp đưa ra cảnh báo về sự xuất hiện của các tế bào bất thường có trong máu của bệnh nhân

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

Xét nghiệm CBC được thực hiện bằng máy phân tích tự động XN1000 (Sysmex) Kobe, Nhật Bản). Kết quả thông số Q cho các loại tế bào bất thường cũng được trích xuất và ghi lại từ xét nghiệm CBC được thực hiện lúc nhập viện.

* *Xử lý số liệu:* Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, Mỹ). Giá trị $p < 0,05$ được xác định là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm về tuổi, giới tính và lâm sàng của các nhóm nghiên cứu.

	Tổng (n = 216)	COV19+ (n = 149)	COV19- (n = 67)	P
Đặc điểm chung				
Độ tuổi (Trung bình)	47,6 (21,9)	50,5 (23,2)	41,0 (16,8)	< 0,01
Giới tính				
Nam	117 (54,2%)	91 (61,1%)	26 (38,8%)	< 0,01
Nữ	99 (45,8%)	58 (38,9%)	41 (61,2%)	
Đặc điểm lâm sàng				
Sốt	82 (38,0%)	32 (21,5%)	50 (74,6%)	< 0,001
Ho	147 (68,1%)	137 (91,9%)	10 (14,9%)	< 0,001
Đau họng	95 (43,9%)	90 (60,4%)	5 (7,5%)	< 0,001
Mất khứu giác, vị giác	3 (1,4%)	3 (2%)	0 (0%)	N/A
Đau đầu	91 (42,1%)	36 (24,2%)	55 (82,1%)	< 0,001
Nghẹt mũi/chảy mũi	26 (12,0%)	26 (17,4%)	0 (0%)	N/A
Buồn nôn	16 (7,4%)	3 (2%)	13 (19,4%)	N/A
Tiêu chảy	5 (2,3%)	0 (0%)	5 (7,5%)	N/A
Đau mỏi cơ khớp	6 (2,8%)	5 (3,4%)	24 (35,8%)	< 0,001
Mức độ bệnh				
Không điều trị tại ICU	192 (88,9%)	126 (84,6%)	66 (98,5%)	N/A
Điều trị tại ICU	24 (11,1%)	23 (15,4%)	1 (1,5%)	

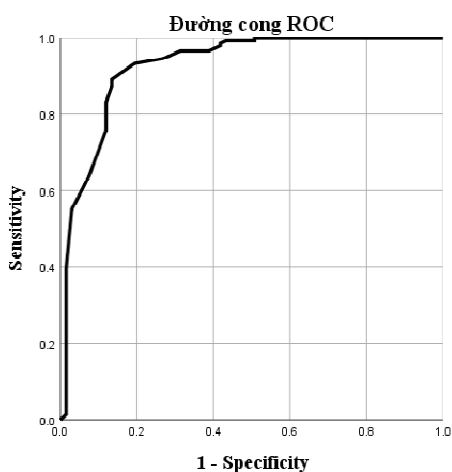
Tuổi trung bình của 216 BN trong nghiên cứu là $47,6 \pm 21,9$. Tuổi trung bình nhóm COV19+ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm COV19-. Trong 216 BN, 117 BN (54,2%) là nam giới và 99 (45,8%) là nữ giới. Tỷ lệ nam giới cao hơn ở nhóm COV19+ (61,1%) so với nhóm COV19- (38,8%).

Về lâm sàng lúc nhập viện, ho là triệu chứng nổi bật của nhóm COVID19+ (91,9%) trong khi đó chỉ có 10 trường hợp (14,9%) có triệu chứng ho ở nhóm COVID19-. Sốt và đau đầu chiếm ưu thế ở nhóm COVID19-, lần lượt chiếm 74,6% và 82,1%. Số BN cần điều trị tại hồi sức tích cực của nhóm COVID19+ và COVID19- lần lượt là 23 BN (15,4%) và 1 BN (1,5%).

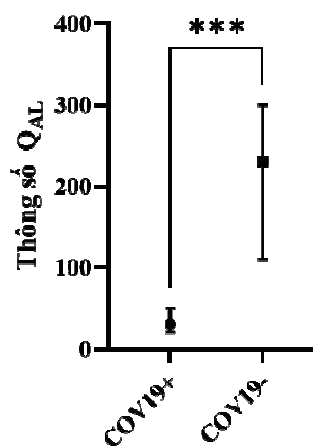
2. So sánh Q_{AL} của hai nhóm

Bảng 2: Thông số CBC và Q_{AL} của các nhóm nghiên cứu.

	Tổng (n = 216)	COVID19+ (n = 149)	COVID19- (n = 67)	p
WBC (G/L) (Trung vị)	6,9 (5,44 - 8,81)	7,34 (5,48 - 9,79)	6,78 (4,8 - 7,73)	< 0,001
Neutrophil count (G/L) (Trung vị)	3,89 (2,49 - 5,81)	4,12 (2,89 - 7,03)	3,09 (2,05 - 4,62)	
Lymphocyte count (G/L) (Trung vị)	1,67 (0,99 - 2,31)	1,57 (0,93 - 2,2)	1,81 (1,34 - 2,69)	0,043
Thông số Q _{AL} (Trung vị)	50 (20 - 120)	30 (20 - 50)	230 (110 - 300)	< 0,001



Hình 2: So sánh về thông số Q_{AL} giữa hai nhóm COVID19+ và COVID19-. Hình ảnh được biểu diễn dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị. ***p < 0,001.



Hình 3: Phân tích đường cong ROC cho thông số Q_{AL}. Diện tích dưới đường cong là 0,928. Sensitivity, độ nhạy; Specificity, độ đặc hiệu.

Bảng 2 cho thấy kết quả về các chỉ số xét nghiệm công thức máu của nhóm nghiên cứu. Kết quả xét nghiệm cho thấy một vài khác biệt về chỉ số CBC giữa hai nhóm. Số lượng bạch cầu và giá trị tuyệt đối bạch cầu đoạn trung tính ở nhóm COV19+ cao hơn nhóm COV19-. Trong khi đó, nhóm COV19+ cho thấy giá trị tuyệt đối lympho thấp hơn so với nhóm COVID-19.

Phân tích liên quan đến thông số Q phát hiện ra rằng, nhóm COV19+ cho thấy thông số Q_{AL} thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm COV19- ($p < 0,001$) (Hình 2). Dựa trên kết quả phân tích đường cong ROC (Hình 3), diện tích dưới đường cong (AUC) của thông số Q_{AL} được ước lượng là 0,928. Dựa vào chỉ số Youden, giá trị cắt ngang cho thông số Q_{AL} được xác định ở mức 90 mà cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu nhất. Sử dụng giá trị ngưỡng là 90, giá trị chẩn đoán COVID-19 dựa trên thông số Q_{AL} là: Độ nhạy 87,92% (95%CI: 81,58 - 92,68), độ đặc hiệu 86,57% (95%CI: 76,03 - 93,67), giá trị tiên đoán dương 93,57% (95%CI: 88,77 - 91,60), giá trị tiên đoán âm 76,32% (95%CI: 67,41 - 83,39), tỷ số khả dĩ dương 6,55 (95%CI: 3,55 - 12,06), tỷ số khả dĩ âm 0,14 (95%CI: 0,09 - 0,22).

BÀN LUẬN

Sử dụng thông số Q_{AL} trên máy Sysmex, chúng tôi phát hiện thấy thông số Q_{AL} thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm COV19+ so với nhóm COV19-. Bên cạnh đó, các phân tích bổ sung của chúng tôi tìm ra thông số Q_{AL} với mức giá trị ngưỡng 90 có giá trị cao giúp phân biệt nhóm COV19+ với COV19-.

Kết quả của chúng tôi cho thấy thông tin từ thông số Q của máy Sysmex giúp phân biệt COVID-19 với các bệnh lý nhiễm virus khác. Chúng tôi phát hiện rằng thông số Q_{AL} ở BN nhiễm COVID-19 thấp hơn rõ rệt so với BN nhiễm các virus khác. Khi cơ thể nhiễm virus, các AL tham gia vào quá trình đáp ứng miễn dịch. Các AL đã được phát hiện trên máu ngoại vi ở BN nhiễm COVID-19 [2]. Giả thuyết đặt ra là AL xuất hiện muộn hơn ở BN nhiễm COVID-19 so với nhiễm virus khác. Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng, AL thường xuất hiện ngày thứ 5 - 9 và đạt đỉnh ở ngày thứ 9 kể từ khi khởi phát triệu chứng COVID-19 [3], trong khi đó AL dường như xuất hiện sớm hơn ở BN nhiễm virus khác [4]. Do đó, việc đánh giá sự xuất hiện của AL qua thông số Q_{AL} có thể hữu ích cho việc chẩn đoán phân biệt sớm COVID-19 với nhiễm virus khác.

Phân tích bổ sung của chúng tôi cho thấy thông số Q_{AL} có giá trị trong việc chẩn đoán phân biệt nhiễm COVID-19 với nhiễm virus khác. Sử dụng mức giá trị ngưỡng là 90, thông số Q_{AL} cho độ đặc hiệu là 86,57%, mà có thể so sánh với các phương pháp chẩn đoán COVID-19 dựa trên hình ảnh học [5]. Độ nhạy 87% của chỉ số xét nghiệm này tỏ ra vượt trội so với độ nhạy được biết đến của RT-PCR khoảng 70% [6]. Kết hợp với những ưu điểm như chi phí thấp, xét nghiệm nhanh, sẵn có ở các trung tâm y tế cấp thấp hoặc phòng khám, kết quả của chúng tôi gợi ý rằng thông số Q trên hệ thống máy phân tích tự động Sysmex có tiềm năng trong việc hỗ trợ chẩn đoán phân biệt COVID-19 và nhiễm virus khác ở giai đoạn sớm nhanh chóng, chính xác và dễ tiếp cận.

Kết quả của chúng tôi cũng chỉ ra sự khác biệt về chỉ số CBC giữa hai nhóm. Cụ thể hơn, nhóm COV19+ cho thấy số lượng bạch cầu với giá trị tuyệt đối dòng bạch cầu đoạn trung tính cao hơn và giá trị tuyệt đối lympho thấp hơn so với nhóm COV19-. Kết quả này phù hợp với dữ liệu từ nghiên cứu trước đây so sánh các chỉ số CBC giữa các nhóm mắc COVID-19, nhiễm virus khác và nhiễm khuẩn [7]. Điều này chứng minh rằng thiết kế của nghiên cứu này là phù hợp để khảo sát các sự

khác biệt về chỉ số CBC giữa hai nhóm COVID-19 và nhiễm virus khác.

Hạn chế của nghiên cứu là sử dụng thiết kế mô tả cắt ngang, hồi cứu. Điều này không cho phép chúng tôi đưa ra kết luận đầy đủ về giá trị chẩn đoán COVID-19 của thông số Q. Chúng tôi khuyến khích các nghiên cứu thuần tập trong tương lai khảo sát sâu hơn về vai trò của thông số Q trong chẩn đoán và tiên lượng COVID-19.

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự khác biệt về thông số Q_{AL} trên máy Sysmex XN1000, mà phản ánh khả năng xuất hiện AL, giữa hai nhóm nhiễm COVID-19 và nhiễm các virus khác. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng phát hiện rằng thông số Q có hiệu quả cao trong việc phân biệt sớm hai nhóm này. Những phát hiện này qua đó gợi ý vai trò tiềm năng của thông số Q_{AL} trên hệ thống máy Sysmex trong việc chẩn đoán phân biệt sớm nhiễm COVID-19 với nhiễm các virus khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pozdnyakova, O. et al. Clinical significance of cbc and wbc morphology in the diagnosis and clinical course of COVID-19 infection. *Am. J. Clin. Pathol*; 155:364-375 (2021) doi:10.1093/ajcp/aqaa231.

2. Merino, A. et al. Atypical lymphoid cells circulating in blood in COVID-19 infection: morphology, immunophenotype and prognosis value. *J. Clin. Pathol*; 75:104-111 (2022) doi:10.1136/jclinpath-2020-207087.
3. Sugihara, J. et al. Atypical lymphocytes in the peripheral blood of COVID-19 patients: A prognostic factor for the clinical course of COVID-19. *PLoS One* 16, e0259910 (2021) doi:10.1371/journal.pone.0259910.
4. Jameel, T. et al. Changing haematological parameters in dengue viral infections. *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad* 24, 3-6 (2012).
5. Kovács, A. et al. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19. *Eur. Radiol*; 31:2819-2824 (2021) doi:10.1007/s00330-020-07347-x.
6. Kim, H., Hong, H. & Yoon, S. H. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *radiology* 296, E145-E155 (2020) doi:10.1148/radiol.2020201343.
7. Urrechaga, E., Mugertza, G., Fernández, M., España, P. P. & Aguirre, U. Leukocyte differential and reactive lymphocyte counts from Sysmex XN analyzer in the evaluation of SARS-CoV-2 infection. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*; 81:394-400 (2021) doi:10.1080/00365513.2021.1929445.