

Nghiên cứu giá trị phối hợp tỷ lệ bạch cầu neutrophil/lymphocyte và thang điểm HAP trong dự báo mức độ nặng ở bệnh nhân viêm tụy cấp

The value of combination of neutrophil to lymphocyte ratio and HAP score for prediction of severity in patients with acute pancreatitis

Mak SreyPov¹, Phạm Minh Quyết¹,
Đào Đức Tiến² và Dương Quang Huy^{1,*}

¹Học viện Quân y,
²Bệnh viện Quân y 175

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát giá trị của phối hợp tỷ lệ bạch cầu neutrophil/lymphocyte (NLR) và thang điểm HAP (the harmless acute pancreatitis) trong dự báo mức độ nặng của bệnh viêm tụy cấp (VTC). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang trên 111 bệnh nhân VTC điều trị tại Khoa Nội tiêu hóa và Trung tâm hồi sức cấp cứu - Bệnh viện Quân y 103. Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu tại thời điểm nhập viện để xác định NLR và tính thang điểm HAP, đối chiếu với mức độ bệnh theo phân loại Atlanta sửa đổi 2012. **Kết quả:** NLR và thang điểm HAP đều có giá trị khá trong dự báo VTC trung bình/nặng với AUC lần lượt 0,74 (95%CI: 0,65-0,84) và 0,75 (95%CI: 0,66-0,84). Phối hợp NLR và thang điểm HAP giúp nâng cao năng lực dự báo VTC trung bình và nặng lên mức tốt với AUC 0,82 (95%CI: 0,74 - 0,90), độ nhạy là 52,9%, độ đặc hiệu đạt 100%. **Kết luận:** Phối hợp 2 thông số đơn giản là NLR và thang điểm HAP giúp tăng độ chính xác trong tiên lượng VTC.

Từ khóa: Tỷ lệ neutrophil/lymphocyte (NLR), thang điểm HAP, viêm tụy cấp.

Summary

Objective: To evaluate the value of combination of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and HAP (the harmless acute pancreatitis) score for prognosis of severe acute pancreatitis (AP). **Subject and method:** Prospective, cross-sectional descriptive study carried out on 111 patients with AP at Digestive Department and Internal Medicine Emergency Department - 103 Military Hospital. NLR and HAP score were assessed at admission and compared with AP grade based on the 2012 Revised Atlanta Classification. **Result:** NLR and HAP scores both had good values in predicting moderate/severe AP with AUC of 0.74 (95%CI: 0.65-0.84) and 0.75 (95%CI: 0.66-0.84), respectively. Combination of NLR and HAP scores helped improve the ability in predicting moderate and severe AP to a good level with AUC 0.82 (95%CI: 0.74-0.90), sensitivity of 52.9%, specificity reached 100%. **Conclusion:** Combining two simple parameters, NLR and HAP scores helps increase accuracy in predicting AP.

Keywords: Neutrophil to lymphocyte ratio, HAP score, acute pancreatitis.

Ngày nhận bài: 10/6/2024, ngày chấp nhận đăng: 24/6/2024

*Tác giả liên hệ: huyduonghvqy@gmail.com - Học viện Quân y

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm tụy cấp (VTC) là một trong cấp cứu bụng phổ biến, tỉ lệ mắc đang có xu hướng gia tăng 2-5% mỗi năm với bệnh cảnh lâm sàng đa dạng, đa phần vào viện ở thể nhẹ nhưng có thể tiến triển nặng dần theo thời gian, nguy cơ tử vong lên đến 35% khi có biến chứng suy tạng kéo dài^{1,2}. Vì vậy việc tìm ra các dấu hiệu cũng như các thang điểm dự báo bệnh nhân có nguy cơ chuyển nặng để có chiến lược điều trị tích cực ngay từ thời điểm ban đầu rất quan trọng. Với các thang điểm đang được sử dụng hiện nay như Ranson, BISAP, Imrie (Glasgow), APACHE II, CTSI,... mặc dù có giá trị nhất định trong tiên lượng nhưng còn khá nhiều hạn chế như tính toán phức tạp bởi bao gồm nhiều thông số khác nhau, chi phí cao và thậm chí cần một thời gian mới hoàn thành được³. Do đó, nhu cầu có một chỉ số đơn giản, dễ thực hiện, có thể lặp lại nhiều lần để tiên lượng sớm VTC nặng với độ chính xác cao là rất cần thiết. Chính vì thế, vào năm 2009 Lankisch PG và CS trên cơ sở nghiên cứu 394 bệnh nhân VTC đã đề xuất thang điểm HAP (the harmless acute pancreatitis) dựa trên 3 thông số đơn giản (tình trạng đề kháng bụng, hematocrite và creatinin máu), có thể tính toán nhanh chóng chỉ trong 30-60 phút đầu sau nhập viện nhưng lại có giá trị tốt trong tiên lượng bệnh nhân không diễn biến nặng, không cần chăm sóc tích cực với độ chính xác đạt 98%, từ đó có thể giảm nguồn lực không cần thiết, tiết kiệm được chi phí điều trị⁴.

Ngoài ra, vai trò của bạch cầu trung tính (Neutrophil - N) và bạch cầu lympho (L) ngày càng được ghi nhận trong cơ chế bệnh sinh của VTC, đặc biệt tham gia vào quá trình hình thành biến chứng suy tạng⁵. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh được tỉ số bạch cầu N trên bạch cầu L (neutrophil to lymphocyte ratio - NLR) là yếu tố giúp dự báo VTC nặng và trong phân tích gộp có AUC 0,82 (95%CI: 0,78-0,85), độ nhạy 79% và độ đặc hiệu 71%⁶.

Hiện nay ở Việt Nam đã có nghiên cứu về giá trị của NLR và thang điểm HAP ở bệnh nhân VTC nhưng việc phối hợp 2 chỉ dấu này trong tiên lượng lại chưa được ghi nhận. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá giá trị của phối hợp*

chỉ số NLR và thang điểm HAP trong dự báo mức độ nặng ở bệnh nhân viêm tụy cấp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu trên 111 bệnh nhân VTC điều trị tại Khoa Nội tiêu hóa và Trung tâm Hồi sức cấp cứu - Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2023 đến tháng 4/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Chẩn đoán xác định VTC theo tiêu chuẩn Atlanta sửa đổi 2012 (có ít nhất 2 trong 3 dấu hiệu là đau bụng cấp kiểu tụy, tăng hoạt độ enzym amylase và/hoặc lipase > 3 lần giá trị bình thường cao nhất và hình ảnh học phù hợp với VTC)² và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Thời gian khởi phát bệnh đến lúc nhập viện > 72 giờ; đang dùng các thuốc chống viêm, corticoid, thuốc ức chế miễn dịch trong vòng 30 ngày; tiền sử bệnh lý nội khoa nặng; Đợt cấp viêm tụy mạn...

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang, theo dõi lâm sàng.

Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu chỉ số chính xác qua đường cong ROC, tính được cỡ mẫu tối thiểu 110 bệnh nhân.

Phương pháp chọn mẫu: Toàn bộ bệnh nhân VTC đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ trong thời gian tháng 01/2023 đến tháng 04/2024.

Bệnh nhân VTC thỏa mãn tiêu chuẩn chọn và loại trừ được khai thác thông tin bệnh sử, tiền sử, khám lâm sàng và làm xét nghiệm trong đó chụp CT scanner bụng có cản quang để xác định biến chứng tại chỗ. Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ thống nhất và theo dõi hàng ngày để đánh giá mức độ bệnh theo phân loại Atlanta sửa đổi 2012², gồm 3 mức độ:

Mức độ nhẹ: Không suy tạng và không biến chứng tại chỗ và/hoặc toàn thân.

Mức độ trung bình: Có suy tạng thoáng qua < 48 giờ và/hoặc biến chứng tại chỗ.

Mức độ nặng: Suy tạng kéo dài trên 48 giờ, trong đó suy tạng được chẩn đoán theo hệ thống tính điểm Marshall sửa đổi.

Trong đó VTC mức độ trung bình và nặng là VTC đã có biến chứng tại chỗ và/hoặc toàn thân cần được theo dõi và điều trị tích cực^{1, 2}.

Trong tổng phân tích tế bào máu ngoại vi tại thời điểm nhập viện, chúng tôi xác định NLR là tỉ số giữa số lượng tuyệt đối bạch cầu N chia cho số bạch cầu L trong cùng 1 đơn vị thể tích.

Tính thang điểm HAP: Thang điểm HAP được đánh giá trong 30-60 phút đầu khi thăm khám và chia thành 2 phân nhóm:

HAP (+) khi có đủ 3 tiêu chuẩn: Không có đờ kháng thành bụng; hematocrite < 43% ở nam và < 39,6% ở nữ; creatinin \leq 176,6 μ mol/L.

HAP (-) khi không có đủ 3 tiêu chuẩn trên.

Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 22.0. Xây dựng đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) và xác định diện tích dưới đường cong (AUC - Area under the curve) để tìm điểm cắt hợp lý có độ nhạy với độ đặc hiệu tương ứng. Với điểm cắt tìm được, sử dụng bảng 2x2 để xác định lại độ nhạy (Sensitivity - Se), độ đặc hiệu (Specificity - Sp), giá trị dự báo dương (PPV) và giá trị dự báo âm (NPV).

Đạo đức nghiên cứu: đề tài đã được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện Quân y 103 (số 2030/HĐĐĐ) ngày 23/6/2023 và không có bất kỳ xung đột lợi ích nào.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Một số đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Chỉ tiêu	$\bar{X} \pm SD$ hoặc n (%)
Tuổi trung bình	45,92 \pm 16,06
Giới (nam/nữ)	90 (81,1%)/21 (18,9%)
Nguyên nhân (sỏi mật/rượu/ tăng TG/rượu + tăng TG/ khác)	1 (0,9%)/19 (17,1%)/15 (13,5%)/16 (14,4%)/60 (54,1%)
Thể bệnh (phù nề/hoại tử)	96 (86,5%)/15 (13,5%)
Mức độ bệnh (nhẹ/vừa/nặng)	43 (38,7%)/ 58 (52,3%)/10 (9,0%)
NLR	5,93 \pm 4,45
Thang điểm HAP (HAP +/ HAP -)	72 (64,9%)/ 39 (35,1%)

Nhận xét: Nhóm nghiên cứu có độ tuổi trung bình 45,9 \pm 16,1, nam nhiều gấp 4 lần nữ (81,1% so với 18,9%). Rượu và tăng triglyceride máu là nguyên nhân hay gặp của VTC (tổng chiếm 73,8%). 86,5% bệnh nhân VTC phù nề, mức độ bệnh nhẹ chiếm 38,7%. Có 10 bệnh nhân (chiếm 9,0%) mức độ bệnh nặng với suy tạng kéo dài. 64,9% bệnh nhân HAP (+) và 35,1% bệnh nhân HAP (-).

Bảng 2. So sánh giá trị NLR và thang điểm HAP giữa nhóm VTC nhẹ với VTC trung bình/nặng

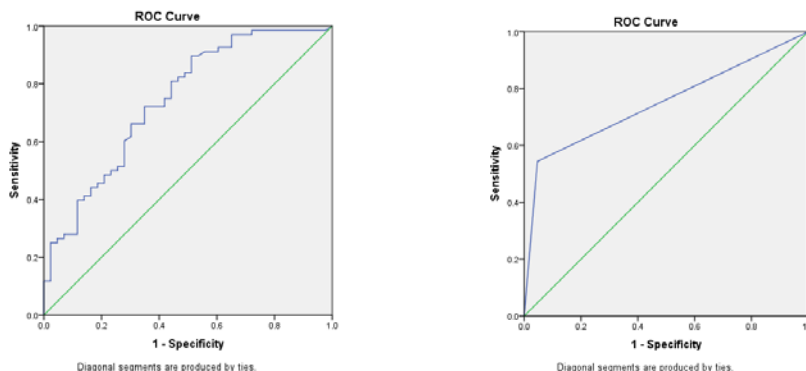
Chỉ số	VTC	n	$\bar{X} \pm SD/ n, \%$	p
NLR	Nhẹ	43	3,99 \pm 2,37	<0,001
	Trung bình/nặng	68	7,16 \pm 5,01	
Thang điểm HAP (-)	Nhẹ	43	2 (4,7%)	<0,001
	Trung bình/nặng	68	37 (54,4%)	

Nhận xét: Giá trị NLR ở nhóm VTC trung bình và nặng cao hơn rõ so với thông số tương ứng ở nhóm VTC nhẹ, p<0,001. 54,4% bệnh nhân VTC trung bình và nặng có HAP (-), trong khi ở nhóm VTC nhẹ chỉ có 4,7%, khác biệt thống kê với p<0,001.

Bảng 3. AUC của NLR và thang điểm HAP trong dự đoán VTC trung bình/nặng

Chỉ số	Điểm cắt	AUC	KTC 95%	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	p
NLR	3,12	0,74	0,65 - 0,84	89,7	48,8	73,5	75,0	<0,001
HAP (-)	-	0,75	0,66 - 0,84	54,4	95,3	94,9	56,9	<0,001

Nhận xét: Trong dự báo VTC trung bình/nặng, cả NLR và thang điểm HAP đều có giá trị dự báo khá với AUC lần lượt là 0,74 (95%CI: 0,65-0,84) và 0,75 (95%CI: 0,66-0,84). Tại điểm cắt > 3,12, NLR có độ nhạy là 89,7%, trong khi thang điểm HAP (-) có độ đặc hiệu đạt 95,3%.



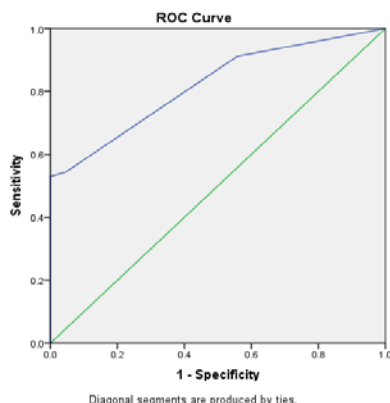
Biểu đồ 1. Diện tích dưới đường cong ROC xác định giá trị của NLR và thang điểm HAP trong dự báo VTC trung bình/nặng

Nhận xét: AUC của NLR và HAP trong tiên lượng VTC trung bình/ nặng lần lượt là 0,74 và 0,75.

Bảng 4. AUC của phối hợp NLR và thang điểm HAP trong dự đoán VTC trung bình/nặng

Chỉ số	Điểm cắt	AUC	KTC 95%	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	p
NLR + HAP (-)	-	0,82	0,74 - 0,90	52,9	100	100	57,3	<0,001

Nhận xét: Phối hợp NLR và thang điểm HAP giúp nâng cao năng lực dự báo VTC trung bình và nặng lên mức tốt với AUC 0,82 (95%CI: 0,74-0,90), độ nhạy là 52,9%, độ đặc hiệu đạt 100%.



Biểu đồ 2. Diện tích dưới đường cong ROC xác định giá trị của phối hợp NLR và HAP trong dự báo VTC trung bình/nặng

Nhận xét: AUC khi phối hợp NLR và HAP trong tiên lượng VTC trung bình/nặng là 0,82.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Một số đặc điểm tuổi, giới và nguyên nhân

81,1% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là nam giới (tỷ lệ nam/nữ là 4/1) với tuổi trung bình $45,9 \pm 16,1$; 73,8% căn nguyên gây VTC liên quan đến rượu và tăng triglyceride máu. Kết quả này phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu tại Việt Nam trước đây khi đều ghi nhận VTC hay gặp ở nhóm tuổi trung niên, nam nhiều hơn nữ do liên quan đến yếu tố nguy cơ VTC là rượu và bệnh lý chuyển hóa⁷.

4.1.2. Đặc điểm thể bệnh và mức độ bệnh

Theo phân loại Atlanta sửa đổi 2012, VTC gồm 2 thể bệnh là VTC phù nề và VTC hoại tử, trong đó chủ yếu gặp là thể phù nề, chỉ khoảng 5-10% VTC hoại tử². Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ hoại tử tụy là 13,5% cao hơn so với thống kê trong y văn có lẽ do Bệnh viện Quân y 103 là bệnh viện tuyến cuối nên thu nhận nhiều bệnh nhân nặng chuyển từ tuyến dưới lên.

Về mức độ bệnh chúng tôi ghi nhận tỉ lệ VTC mức độ nhẹ là 52,3%, trung bình là 39,6% và nặng là 8,1%. Có thể thấy trong 3 mức độ VTC theo tiêu chuẩn Atlanta sửa đổi, nhóm VTC mức độ nhẹ chiếm tỉ lệ cao nhất, tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Ma X và CS (2020) ghi nhận tỷ lệ VTC nhẹ là 51,1%, mức độ vừa là 29,3% và mức độ nặng là 19,6%⁸ hay nghiên cứu của Zhou H và CS (2019) cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân VTC mức độ nhẹ là 58,4% và 13,8% bệnh nhân mức độ nặng⁹.

4.2. Giá trị của NLR, thang điểm HAP và phối hợp trong dự báo mức độ nặng viêm tụy cấp

NLR là thông số đại diện cho sự cân bằng giữa bạch cầu N hoạt hóa viêm và lympho bào điều hòa viêm, giá trị càng cao thể hiện tình trạng viêm càng mất cân bằng. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh NLR giúp tiên lượng nhiều bệnh lý có cơ chế bệnh sinh liên quan đến viêm như bệnh lý nhiễm khuẩn, ung thư, tự miễn... trong đó có bệnh VTC⁵.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị trung bình của NLR là $5,93 \pm 4,45$, cao hơn rõ ở nhóm VTC có biến chứng (tức là VTC trung bình/nặng) so với nhóm VTC nhẹ ($7,16 \pm 5,01$ so với $3,99 \pm 2,37$, $p < 0,001$), phù hợp với kết quả các nghiên cứu đã công bố như nghiên cứu của Zhou H và CS (2019)⁹ và Park HS và CS (2019)¹⁰. Sử dụng thuật toán đường cong ROC để xác định giá trị của NLR trong tiên lượng mức độ VTC chúng tôi ghi nhận NLR có giá trị khá với AUC 0,74, tại điểm cắt 3,12 có độ nhạy 89,7%, giá trị dự báo dương 73,5%, tương tự như kết quả nghiên cứu của Zhou H và CS (2019)⁹ cũng nhận thấy NLR có giá trị khá trong tiên lượng mức độ nặng VTC với AUC 0,722, nhưng thấp hơn kết quả nghiên cứu của Park HS và CS (2019)¹⁰ cho thấy NLR có giá trị tốt trong tiên lượng bệnh nặng với AUC 0,821. Một tổng quan hệ thống ghi nhận NLR có giá trị tốt dự báo VTC nặng với AUC 0,82 (95%CI: 0,78-0,85), độ nhạy 79% và độ đặc hiệu 71%⁶.

Đánh giá giá trị thang điểm HAP cũng cho kết quả tương tự như NLR, đó là thang điểm này chỉ có năng lực dự báo VTC trung bình/nặng mức khá với AUC 0,75, độ đặc hiệu cao 95,3% nhưng độ nhạy thấp chỉ đạt 54,4%, tương tự như kết quả nghiên cứu gần đây của Ma X và CS (2020) khi cùng ghi nhận HAP có giá trị dự báo VTC nhẹ với AUC 0,749 (95% CI: 0,72-0,78), độ đặc hiệu 97,7% (95% CI: 95,4-99,0), độ nhạy 48,2% (95% CI: 42,9-53,3), giá trị dự báo dương 95,6% (95% CI: 91,5-98,1) và giá trị dự báo âm 64,1% (95% CI: 59,8- 68,2)⁸.

Khi kết hợp NLR và thang điểm HAP, chúng tôi nhận thấy diện tích dưới đường cong của sự phối hợp này tăng lên 0,82 (mức tốt) với độ đặc hiệu và giá trị dự báo dương đều đạt 100%. Như vậy, sự phối hợp này giúp nhận diện tốt hơn (so với từng chỉ số) bệnh nhân VTC nặng có biến chứng, từ đó phân tầng bệnh nhân chính xác hơn thành nhóm nguy cơ thấp có thể giữ lại theo dõi (thậm trí có thể điều trị tại nhà) và nhóm nguy cơ cao tiến triển bệnh nặng cần chuyển lên các tuyến chuyên môn cao hơn để được theo dõi sát hơn, cấp cứu và điều trị tích cực hơn tại các đơn vị hồi sức tích cực. Với ưu điểm tính toán đơn giản, dễ lặp lại, không đòi hỏi các xét nghiệm phức tạp và có thể hoàn thành chỉ trong

khoảng 30-60 phút ngay sau khi bệnh nhân nhập viện nên các thông số này rất hữu ích khi áp dụng tại các cơ sở y tế ban đầu (nơi có nguồn lực thấp) và cần được khuyến cáo áp dụng.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu phối hợp NRL và thang điểm HAP trong dự báo mức độ bệnh VTC trên 111 bệnh nhân, chúng tôi ghi nhận: NLR và thang điểm HAP đều có giá trị khá trong dự báo VTC trung bình/nặng với AUC lần lượt 0,74 (95% CI: 0,65-0,84) và 0,75 (95% CI: 0,66-0,84). Phối hợp NLR và thang điểm HAP giúp nâng cao năng lực dự báo VTC trung bình và nặng lên mức tốt với AUC 0,82 (95% CI: 0,74-0,90), độ nhạy là 52,9%, độ đặc hiệu đạt 100%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tenner S, Vege SS, Sheth SG et al (2024) *American college of gastroenterology guidelines: management of acute pancreatitis*. Am J Gastroenterol 119: 419-437.
2. Sarr MG, Banks PA, Bollen TL (2013) *The new revised classification of acute pancreatitis 2012*. Surg Clin N Am 93: 549-562.
3. Lee DW, Cho CM (2022) *Predicting severity of acute pancreatitis*. Medicina 58: 787.
4. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K et al (2009) *The harmless acute pancreatitis score: A clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease*. Clin. Gastroenterol. Hepatol 7: 702-705.
5. Wan J, Ren Y, Yang X et al (2021) *The role of neutrophils and neutrophil extracellular traps in acute pancreatitis*. Front. Cell Dev. Biol 8: 565758.
6. Kong W, He Y, Bao H et al (2020) *Diagnostic value of Neutrophil-Lymphocyte ratio for predicting the severity of acute pancreatitis: A meta-analysis*. Disease Markers: 9731854.
7. Nguyễn Hữu Huấn, Đào Xuân Cơ (2021) *Một số yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân viêm tụy cấp tính nặng có phẫu thuật*. Tạp Chí Y học Việt Nam, 507(2), tr. 65-68.
8. Ma X, Li L, Jin T et al (2020) *Harmless acute pancreatitis score on admission can accurately predict mild acute pancreatitis*. J South Med Univ 40(2): 190-195.
9. Zhou H, Mei X, He X et al (2019) *Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase: A retrospective study*. Medicine (Baltimore) 98(16): 15275.
10. Park HS, In SG, Yoon HJ et al (2019) *Predictive values of neutrophil-lymphocyte ratio as an early indicator for severe acute pancreatitis in the emergency department patients*. J Lab Physicians 11: 259-264.