

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

BỘ QUỐC PHÒNG

HOÀNG CÔNG TÌNH

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA PROCALCITONIN
TRONG CHẨN ĐOÁN NGUYÊN NHÂN VÀ TIÊN LƯỢNG
Ở BỆNH NHÂN SỐC NHIỄM KHUẨN ĐƯỢC LỌC MÁU
LIÊN TỤC TĨNH MẠCH-TĨNH MẠCH**

Chuyên ngành: Gây mê hồi sức

Mã số: 62720122

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội – 2018

Công trình được hoàn thành tại:
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Lê Thị Việt Hoa
2. PGS.TS. Nguyễn Phương Đông

Phản biện:

1. GS.TS. Nguyễn Gia Bình
2. PGS.TS. Đào Xuân Cơ
3. PGS.TS. Nguyễn Gia Bình

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại:
Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108.
Vào hồi giờ ngày tháng năm 2018

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia Việt Nam
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốc nhiễm khuẩn (SNK) là diễn biến nặng nhất của tình trạng nhiễm khuẩn (NK), bệnh thường dẫn đến suy đa tạng và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu của bệnh nhân (BN) tại các khoa Hồi sức tích cực (HSTC).

Việc tìm ra dấu ấn sinh học (Biomarker) nào giúp cho việc chẩn đoán sớm, theo dõi trong quá trình điều trị và tiên lượng mức độ nặng có ý nghĩa rất quan trọng trong điều trị SNK.

Đã có nhiều nghiên cứu của các tác giả trong nước và quốc tế về vai trò của PCT liên quan đến tình trạng NK, trong phân biệt NK với nhiễm virus hoặc các đáp ứng tự miễn khác. Đặc biệt là vai trò của PCT trong chẩn đoán, theo dõi trong quá trình điều trị và hướng dẫn sử dụng kháng sinh kiểm soát NK. Tuy nhiên, còn ít nghiên cứu đề cập đến vai trò của PCT trong chẩn đoán, theo dõi đáp ứng điều trị, tiên lượng mức độ nặng và dự báo tử vong ở bệnh nhân SNK. Đồng thời so sánh sự biến đổi nồng độ PCT và kết quả điều trị giữa nhóm bệnh nhân SNK điều trị kết hợp lọc máu liên tục và nhóm điều trị theo kinh điển. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu giá trị của procalcitonin trong chẩn đoán nguyên nhân và tiên lượng ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn được lọc máu liên tục tĩnh mạch – tĩnh mạch”** nhằm 2 mục tiêu:

1. *Xác định giá trị chẩn đoán định hướng mầm bệnh và tiên lượng của procalcitonin ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn.*
2. *Đánh giá sự thay đổi của procalcitonin, tuần hoàn và tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn được lọc máu liên tục tĩnh mạch – tĩnh mạch.*

Chương 1 TỔNG QUAN

1.1. Sốc nhiễm khuẩn

1.1.1. Sinh lý bệnh của sốc nhiễm khuẩn

SNK là tiến triển nặng nhất của một quá trình diễn biến liên tục bắt đầu từ nhiễm trùng tại chỗ, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS), hội chứng nhiễm khuẩn (SEPSIS), hội chứng nhiễm khuẩn nặng (NKN) và cuối cùng là SNK. Trong SNK có sự tăng đồng thời các yếu tố kháng viêm và yếu tố tiền viêm, bệnh diễn biến nặng lên hoặc giảm đi phụ thuộc vào sự cân bằng của 2 yếu tố này.

1.1.2. Tổn thương các tạng trong sốc nhiễm khuẩn.

Các tạng dễ bị tổn thương trong SNK hay gặp là: phổi, thận, gan, tim mạch, tiêu hóa, thần kinh trung ương và hệ tạo máu.

1.1.3. Chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn

Theo tiêu chuẩn của Hội Lồng ngực và Hội Hồi sức Mỹ (American College of Chest Physicians, Society of Critical Care Medicine - ACCP/SCCM) năm 2003:

- Là tình trạng nhiễm khuẩn nặng (NKN) kèm theo hạ huyết áp tâm thu <90 mmHg hoặc huyết áp giảm >40 mmHg so với huyết áp nền, không đáp ứng với bù dịch hoặc phải dùng thuốc vận mạch để duy trì huyết áp.

- Phổi hợp với giảm tưới máu tổ chức và/hoặc rối loạn chức năng ít nhất 1 cơ quan: giảm ý thức, giảm lưu lượng nước tiểu, giảm phục hồi tưới máu mao mạch...

1.1.4. Điều trị sốc nhiễm khuẩn

Theo hướng dẫn của Chiến lược quản lý NKN và SNK Quốc tế 2008 (SSC: Surviving Sepsis Campaign 2008), được bổ sung và cập nhật năm 2012 và 2016:

- Hồi sức ban đầu.
- Kháng sinh, kiểm soát ổ NK.
- Truyền dịch.

- Thuốc vận mạch và thuốc tăng co bóp cơ tim.
- Các điều trị khác: corticosteroids, các chế phẩm máu, thở máy, kiểm soát đường huyết, phòng xuất huyết tiêu hóa do stress và huyết khối tĩnh mạch sâu...

1.1.5. Lọc máu liên tục tĩnh mạch-tĩnh mạch trong hỗ trợ điều trị sốc nhiễm khuẩn

- Cơ chế của lọc máu liên tục tĩnh mạch-tĩnh mạch: nước và điện giải, các chất độc nội sinh và ngoại sinh, các chất hòa tan có trọng lượng phân tử nhỏ hơn kích thước lỗ màng lọc được vận chuyển qua màng bán thấm bằng một trong bốn cơ chế chủ yếu: khuếch tán (dialysis), siêu lọc (ultrafiltration), đối lưu (convection) và hấp phụ (adsorption).

- Vai trò của lọc máu liên tục: đào thải các cytokine tiền viêm, điều chỉnh các rối loạn nước-điện giải và thăng bằng toan-kiềm, điều chỉnh các rối loạn huyết động...

1.2. Dấu ấn sinh học procalcitonin (PCT) trong nhiễm khuẩn

1.2.1. Nguồn gốc

- Trong điều kiện sinh lý: PCT được sản xuất tại tế bào C của tuyến giáp với nồng độ thấp (dưới 0,05 ng/ml).

- Trong điều kiện nhiễm khuẩn: PCT được sản xuất trong tất cả các mô mềm và được phóng thích vào máu với nồng độ cao, có thể gấp 100.000 lần so với nồng độ sinh lý.

1.2.2. Cấu trúc

- Là một peptide gồm 116 amino acid.
- Trọng lượng phân tử khoảng 13.000 dalton.

1.2.3. Động học PCT trong nhiễm khuẩn

- PCT tăng muộn hơn so với các Interleukin nhưng tăng sớm hơn CRP.
- PCT có thời gian bán hủy dài hơn các Interleukin và CRP nên rất có giá trị trong theo dõi nhiễm khuẩn.

- PCT chỉ tăng trong NK, trong khi các Interleukin và CRP có thể tăng do nhiều nguyên nhân khác nhau và mức độ giảm không tương xứng với triệu chứng lâm sàng.

- Nồng độ PCT thấp có giá trị tiên lượng âm tính cao để loại trừ NK và ngược lại, nồng độ PCT cao ủng hộ chẩn đoán NK và SNK nhất là khi có rối loạn chức năng các cơ quan, hậu quả của quá trình viêm toàn thân, suy đa tạng

1.2.4. Các nghiên cứu về PCT ở Việt Nam và quốc tế

- PCT trong chẩn đoán nhiễm khuẩn.
- PCT trong định hướng chẩn đoán nguyên nhân nhiễm khuẩn.
- PCT trong tiên lượng mức độ nặng của nhiễm khuẩn.
- PCT trong theo dõi điều trị và hướng dẫn sử dụng kháng sinh.
- PCT dưới ảnh hưởng của lọc máu liên tục.

Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện tại khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện đa khoa tỉnh Hòa Bình. Thời gian từ tháng 12/2011 đến tháng 12/2014.

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân (BN)

- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán SNK theo Hội Lồng ngực và Hội Hồi sức Mỹ năm 2003 (ACCP/SCCM 2003: American College of Chest Physicians, Society of Critical Care Medicine). Có hội chứng đáp ứng viêm hệ thống
- Có ổ nhiễm trùng hoặc cấy máu dương tính.
- HA tâm thu <90 mmHg hoặc HA giảm >40 mmHg so với HA cơ bản của BN, không đáp ứng với bù dịch (CVP từ 8-12 mmHg) hoặc phải dùng thuốc vận mạch để duy trì HA.
- Phối hợp với giảm tưới máu tổ chức và/ hoặc rối loạn chức năng ít

nhất 1 cơ quan: giảm ý thức, giảm lưu lượng nước tiểu, giảm phục hồi tưới máu mao mạch, lactat máu $> 4 \text{ mmol/l}$.

- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi.
- SNK xuất hiện tại khoa điều trị trong bệnh viện.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- SNK xảy ra trước khi nhập viện.
- SNK trên BN ung thư tuyến giáp, ung thư phổi.
- SNK không nâng được HA tâm thu $\geq 90 \text{ mmHg}$.
- SNK trên BN suy giảm miễn dịch nặng: ung thư giai đoạn cuối, suy thận mạn giai đoạn cuối chạy thận nhân tạo, xơ gan Child-Pugh C, HIV.
- SNK do các nguyên nhân nhiễm khuẩn cần điều trị ngoại khoa nhưng chưa được xử trí phẫu thuật.

2.1.4. Tiêu chuẩn loại khỏi nghiên cứu

- Bệnh nhân đang điều trị, gia đình xin thôi điều trị.
- Bệnh nhân đang điều trị hỗ trợ bằng lọc máu liên tục không đồng ý tiếp tục lọc máu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang, theo dõi dọc, có so sánh đối chứng

2.2.2. Phương pháp tính cỡ mẫu

2.2.2.1. Công thức tính cỡ mẫu cho mục tiêu 1

Mục tiêu 1 chỉ nghiên cứu trên một nhóm đối tượng (tất cả BN SNK đủ tiêu chuẩn lựa chọn) và mục tiêu là ước tính một tỷ lệ (kí hiệu π) về một biến cố lâm sàng. Qua lý thuyết xác suất, chúng ta biết rằng nếu trong n đối tượng có k biến cố thì ước số của π là $\hat{p} = x/n$, với sai số chuẩn

$SE(\hat{p}) = \sqrt{\hat{p}(1 - \hat{p})/n}$. Khoảng tin cậy 95% của một tỷ lệ π là:

$\hat{p} \pm 1,96 \times SE(\hat{p})$. Nếu ta muốn ước tính π sao cho khoảng tin cậy

$2 \times 1,96 \times SE(\hat{p})$ không quá một hằng số m . Nói cách khác, chúng ta muốn: $1,96 \times \sqrt{p(1-\hat{p})/n} \leq m$.

Chúng ta muốn tìm số lượng đối tượng n để đạt yêu cầu trên. Qua cách diễn đạt trên, dễ dàng thấy rằng:

$$n \geq \left(\frac{1,96}{m}\right)^2 \hat{p}(1-\hat{p})$$

Do đó, số lượng cỡ mẫu tùy thuộc vào độ sai số m và tỷ lệ p mà ta muốn ước tính. Độ sai số càng thấp, số lượng cỡ mẫu càng cao.

Theo tác giả Trần Thị Như Thúy, tỷ lệ giảm của PCT sau 48 giờ bằng 59,5% có khả năng dự báo sống sót ở bệnh nhân SNK. Chúng tôi chọn tỷ lệ giảm sau 48 giờ = 60% ($p = 0,6$) và sai số là 10% ($m = 0,1$). Thay vào công thức ta có: $n \geq 93$ bệnh nhân, chúng tôi lấy 109 bệnh nhân.

2.2.2.2. Công thức tính cỡ mẫu cho mục tiêu 2

Gọi chỉ số trung bình của nhóm 1 và 2 μ_1 và μ_2 . Gọi độ lệch chuẩn của hai nhóm là σ_1 và σ_2 . Nếu hai độ lệch chuẩn không khác nhau, hệ số ảnh hưởng có thể ước tính từ công thức như sau:

$$ES = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma_1}$$

Số lượng đối tượng cho mỗi nhóm (n) cần thiết cho nghiên cứu có thể tính toán như sau (giá trị của hằng số C được xác định từ xác suất sai sót loại I và II (hay power)).

$$n = \frac{2C}{(ES)^2}$$

Bảng 2.1: Hằng số C liên quan đến sai sót loại I và II

$\alpha =$	$\beta=0,20$ (Power=0,80)	$\beta=0,10$ (Power= 0,90)	$\beta=0,05$ (Power=0,95)
0,10	6,15	8,53	10,79
0,05	7,85	10,51	13,00
0,01	13,33	16,74	19,84

Theo nghiên cứu của Đặng Quốc Tuấn, đánh giá hiệu quả của lọc máu liên tục trong điều trị SNK thì thời gian thoát sốc trung bình của nhóm điều trị kết hợp lọc máu liên tục là 91,6 giờ và nhóm điều trị theo kinh điển (không lọc máu liên tục) là 143,8 giờ.

Với trung bình độ lệch chuẩn là 0,77, sai sót loại 1 là $\alpha = 0,05$, sai sót loại 2 là $\beta = 0,10$. Thay vào công thức

$$n = \frac{2C}{(ES)^2} = 47 \text{ bệnh nhân (cho mỗi nhóm)}$$

Thực tế có 52 BN nhóm 1 và 57 BN nhóm 2 đủ tiêu chuẩn lựa chọn

2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Định lượng PCT được thực hiện trên máy Cobas e411 (Roche).
- Cấy máu được thực hiện trên máy cấy máu tự động BACTEC.
- Máy lọc máu liên tục: máy Prismaflex của hãng Gambro và máy Diapact của hãng B.Braun.
- Màng lọc máu: màng lọc AN69 hoặc màng PS (polysulfone).
- Dịch thay thế: sử dụng dịch Hemosol của hãng Gambro đóng gói sẵn loại 5 lít/1 túi đóng gói.
- Catheter 2 nòng (loại 12F-14F) của hãng B.Braun dùng để đặt tĩnh mạch trung tâm dùng trong lọc máu.
- Bộ dây máu, túi đựng dịch thải, túi đựng dịch thay thế.
- Các phương tiện khác:
 - + Máy theo dõi có modul đo huyết áp động mạch xâm lấn.
 - + Catheter động mạch.
 - + Máy thở, máy chụp X quang tại giường.
 - + Máy khí máu động mạch, máy định lượng CRP, bơm tiêm điện, máy truyền dịch.

2.4. Nội dung và tiêu chí đánh giá

2.4.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi, giới bệnh nhân.
- Vị trí ổ nhiễm khuẩn ban đầu gây SNK (đường vào).

- Tỷ lệ cấy máu dương tính.
- Tỷ lệ các loại vi khuẩn phân lập được.
- Tình trạng nặng của BN lúc nhập viện: điểm SOFA, điểm APACHE II
 - + Thang điểm SOFA (*phụ lục 7*).
 - + Thang điểm APACHE II (*phụ lục 8*).
- Đặc điểm bệnh nhân theo nhóm
 - + Điều trị kết hợp lọc máu liên tục (nhóm 1).
 - + Điều trị không kết hợp lọc máu liên tục (nhóm 2).
- Thời gian lọc máu liên tục (nhóm 1, n = 52).

2.4.2. Xác định giá trị chẩn đoán định hướng mầm bệnh và tiên lượng của procalcitonin ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn

- Xác định giá trị của PCT trong định hướng chẩn đoán nguyên nhân sốc nhiễm khuẩn.
- Xác định giá trị tiên lượng của PCT ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn.

2.4.3. Đánh giá sự thay đổi của procalcitonin, tuần hoàn và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn được lọc máu liên tục tĩnh mạch-tĩnh mạch

- Đánh giá sự thay đổi nồng độ PCT của nhóm lọc máu liên tục (nhóm 1) và so sánh với nhóm không lọc máu (nhóm 2).
- Đánh giá sự thay đổi tuần hoàn của nhóm lọc máu liên tục (nhóm 1) và so sánh với nhóm không lọc máu (nhóm 2).
- Đánh giá tỷ lệ tử vong của nhóm lọc máu liên tục (nhóm 1) và so sánh với nhóm không lọc máu (nhóm 2).

2.5. Cách thức tiến hành

2.5.1. Kỹ thuật định lượng PCT: nguyên lý, quy trình định lượng, tiêu chuẩn đánh giá.

2.5.2. Kỹ thuật định lượng CRP: nguyên lý, quy trình định lượng, tiêu chuẩn đánh giá.

2.5.3. Kỹ thuật cấy máu: nguyên lý, quy trình thực hiện, tiêu chuẩn đánh giá.

2.5.4. Kỹ thuật lọc máu liên tục (phụ lục 3, phụ lục 4)

2.5.5. Điều trị sốc nhiễm khuẩn

2.5.5.1. Theo hướng dẫn của Chương trình toàn cầu về kiểm soát nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn 2012: Surviving Sepsis Campaign-SSC 2012:

- Đảm bảo hô hấp.
- Đảm bảo tuần hoàn.
- Một số biện pháp điều trị khác: kháng sinh, truyền máu, corticosteroids,...

2.5.5.2. Lọc máu liên tục tĩnh mạch – tĩnh mạch trong hỗ trợ điều trị sốc nhiễm khuẩn

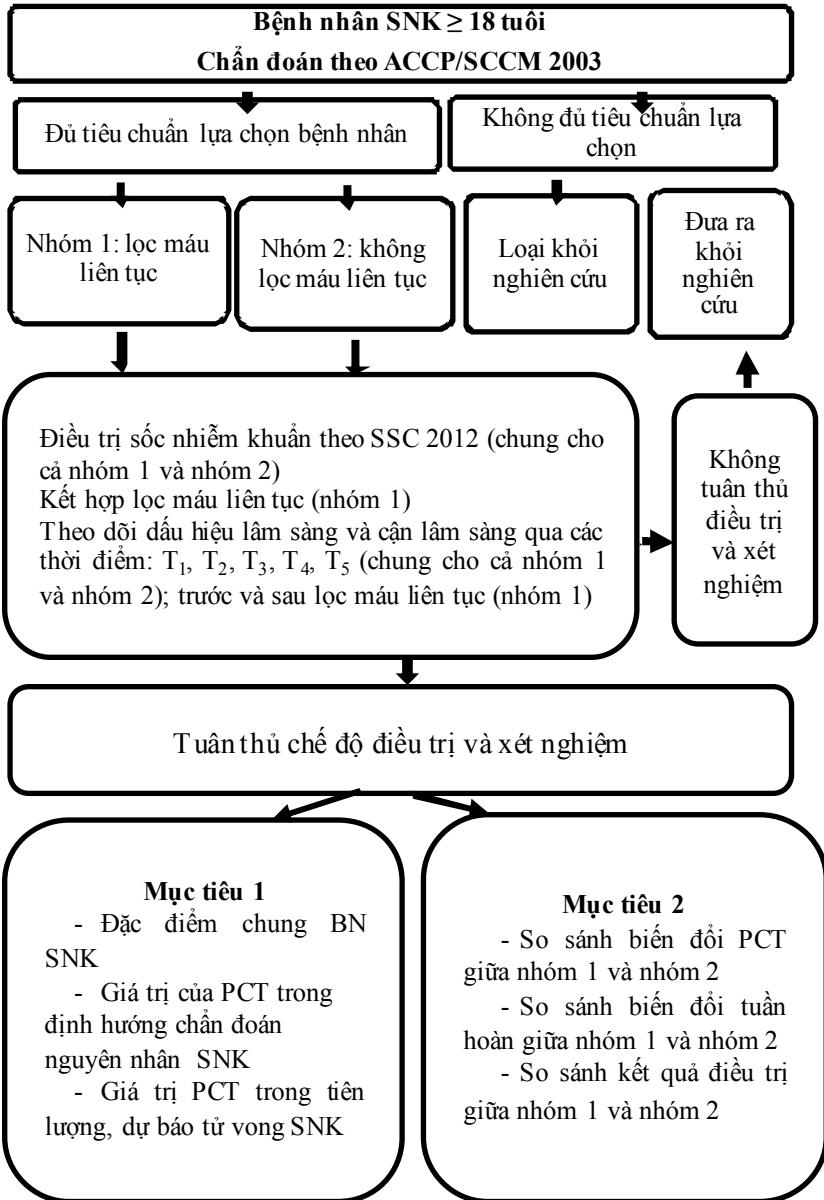
- Phương thức: CVVH.
- Đường vào mạch máu: đường tĩnh mạch đùi hoặc tĩnh mạch cảnh trong bằng catheter 2 nòng 12F - 14 F.
- Quả lọc AN69 (acrylonitrile) hoặc PS (polysulfone).
- Dịch thay thế: dịch Hemosol loại 5 lít/túi.
- Tốc độ dịch thay thế 45 ml/kg/giờ.
- Tốc độ bơm máu 180-200 ml/phút.
- Chống đông bằng heparin hoặc citrate.
- Tiêu chuẩn dừng lọc máu: khi bệnh nhân thoát sốc.

2.5.6. Các xét nghiệm thực hiện trong nghiên cứu

2.6. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học trên phần mềm SPSS 20.0

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

3.1.1. Đặc điểm chung

Nghiên cứu 109 BN, nhóm lọc máu liên tục (nhóm 1) có 52 BN, nhóm không lọc máu (nhóm 2) có 57 BN.

- Tuổi trung bình của BN là $59,3 \pm 17,1$ tuổi. BN trên 60 tuổi là 53,2%. BN ít tuổi nhất là 19, nhiều tuổi nhất là 90.

- Vị trí ổ nhiễm khuẩn ban đầu gây sốc SNK: hô hấp (42,2%); tiêu hóa (23%); 6,3% không tìm được vị trí đường vào vi khuẩn.

- Tỷ lệ cấy máu dương tính 35,8%; vi khuẩn Gram dương chiếm 28,2%, Gram âm 71,8%.

3.1.2. So sánh đặc điểm BN theo nhóm

Bảng 3.4: không có sự khác nhau về tuổi, giới, bệnh mạn tính, tình trạng nặng lúc nhập viện và kết quả cấy máu giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

3.2. Giá trị của procalcitonin (PCT) trong chẩn đoán nguyên nhân, theo dõi điều trị, tiên lượng và dự báo tử vong sốc nhiễm khuẩn

3.2.1. Giá trị PCT trong định hướng chẩn đoán nguyên nhân

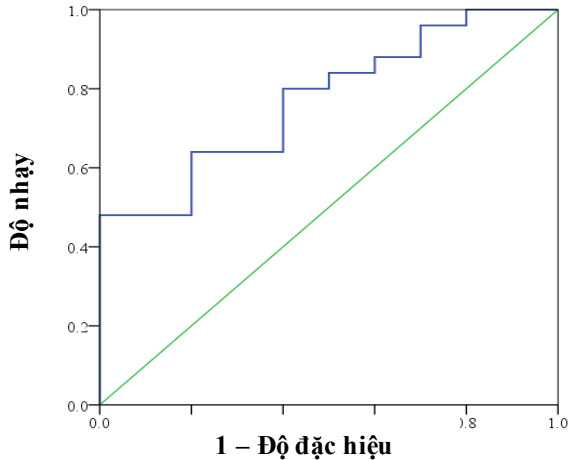
Kết quả ở bảng 3.6 và bảng 3.7:

- PCT tại thời điểm T_1 của BN cấy máu dương tính là 92,20 ng/ml, BN cấy máu âm tính là 80,11 ng/ml. PCT của BN cấy máu dương tính cao hơn BN cấy máu âm tính ($p < 0,05$).

- CRP và lactat máu tại T_1 không có sự khác nhau giữa BN cấy máu dương tính và cấy máu âm tính ($p > 0,05$).

- PCT tại T_1 của BN nhiễm Gram dương là 70,38 ng/ml, của BN nhiễm Gram âm là 101,90 ng/ml. PCT của BN nhiễm Gram âm cao hơn BN nhiễm Gram dương ($p < 0,05$).

- CRP và lactat máu tại thời điểm T_1 không có sự khác nhau giữa BN nhiễm Gram âm và nhiễm Gram dương ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.4: Đồ thị phân biệt nhiễm Gram âm và Gram dương
Điểm cắt PCT bằng 92,8 ng/ml, phân biệt giữa nhiễm vi khuẩn Gram âm và Gram dương với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,77.

3.2.2. Giá trị của PCT trong theo dõi điều trị

Bảng 3.8: Diễn biến nồng độ PC T của BN sống và tử vong

PCT Thời gian	Tổng số BN (n= 109)				p
	Sống (n=63) $\overline{X} \pm SD$		Tử vong (n=46) $\overline{X} \pm SD$		
T ₁	71,8 ± 24,6	Giảm so với T ₁	106,9 ± 38,3	Giảm so với T ₁	<0,01
T ₂	54,6 ± 25,8**	24%	96,7 ± 36,4	9,5%	<0,01
T ₃	28,7 ± 20,6**	60%	98,8 ± 34,8	7,5%	<0,01
T ₄	13,6 ± 9,1**	81%	95,7 ± 31,6	10%	<0,01
T ₅	6,5 ± 5,1**	92%	100,3 ± 30,8	6%	<0,01

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$: so sánh thời điểm T₁ với các thời điểm khác)

- PCT của BN sống (đáp ứng điều trị) giảm nhanh theo thời gian (từ 24%-92%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- PCT BN tử vong (không đáp ứng điều trị) giảm ít (6%-10%), khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $>0,05$.

Kết quả tại bảng 3.9: nồng độ CRP của BN sống và tử vong đều giảm qua các thời điểm ($p<0,01$). Không có sự khác nhau về CRP giữa BN sống và tử vong qua các thời điểm ($p>0,05$).

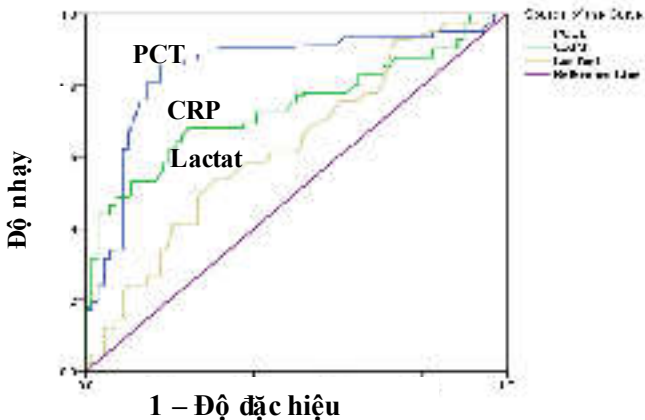
Kết quả tại bảng 3.10: nồng độ lactat của BN sống và tử vong thay đổi không rõ ràng trong những ngày đầu SNK.

3.2.3. Giá trị của PCT trong tiên lượng mức độ nặng

- Kết quả ở bảng 3.11 và biểu đồ 3.5 cho thấy: PCT tương quan yếu, tương quan thuận với bảng điểm SOFA ($r=0,389$, $p<0,01$). Trong khi CRP, lactat không tương quan với SOFA ($p>0,05$).

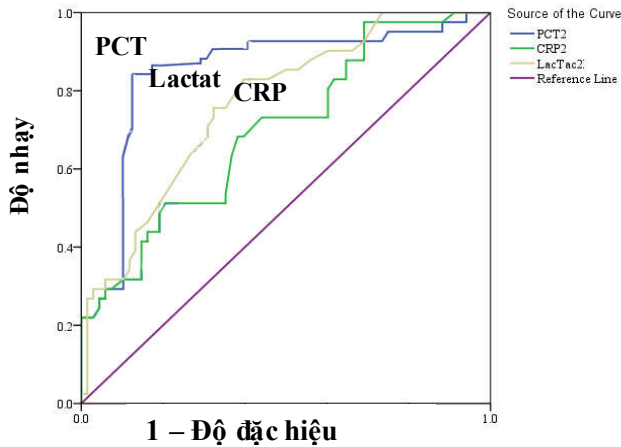
- Kết quả ở bảng 3.12 và biểu đồ 3.6: PCT tương quan vừa, tương quan thuận với bảng điểm APACHE II ($r=0,451$, $p<0,01$). Trong khi CRP, lactat không tương quan với SOFA ($p>0,05$)

3.2.4. Giá trị của PCT trong dự báo tử vong



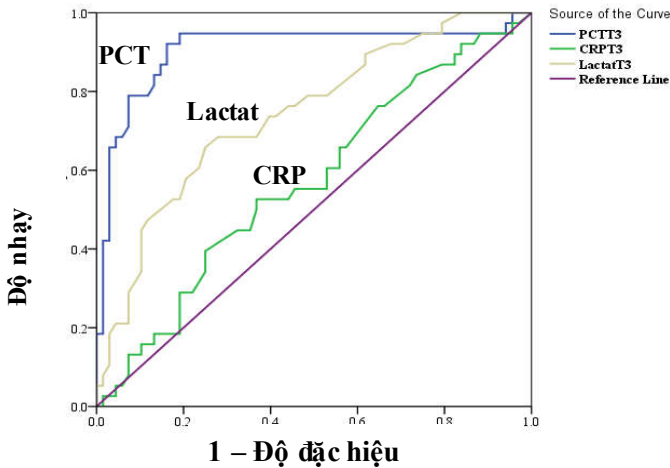
Biểu đồ 3.7: Đồ thị ROC tại thời điểm T_1 ($n=109$)

Tại thời điểm chẩn đoán SNK (T_1): PCT có khả năng dự báo tử vong với diện tích dưới đường cong bằng 0,86, tốt hơn CRP và lactat.



Biểu đồ 3.8: Đồ thị ROC tại thời điểm T_2 ($n=108$)

Tại thời điểm sau 24 giờ SNK (T_2): PCT có khả năng sự báo tử vong với diện tích dưới đường cong bằng 0,83, tốt hơn lactat và CRP.



Biểu đồ 3.9: Đồ thị ROC tại thời điểm T_3 ($n=106$)

Tại thời điểm sau 48 giờ SNK (T_3): PCT có khả năng sự báo tử vong với diện tích dưới đường cong bằng 0,90, tốt hơn lactat và CRP.

3.2.5. Phân tích hồi quy đa biến yếu tố dự báo tử vong độc lập

Bảng 3.16: Hồi quy đa biến yếu tố dự báo tử vong độc lập

Yếu tố	p	OR	KTC 95%	
Tuổi > 60 (tuổi)	0,940	1,074	0,166	6,939
SOFA ≥ 11 (điểm) tại thời điểm T ₁	0,062	131,825	0,920	5832,054
APACHE II ≥ 25 (điểm) tại T₁	0,002	48,222	4,364	532,831
Lactat ≥ 4 (mmol/l) tại T ₁	0,127	38,847	0,717	994,637
PCT tại T₃ (sau 48 giờ) giảm ≥ 60 % so với T₁	0,042	2,54	1,842	11,165
PCT tại T₄ (sau 72 giờ) giảm ≥ 80 % so với PCT tại T₁	0,031	3,36	2,613	17,256
CRP tại T ₃ (sau 48 giờ) giảm ≥ 30 % so với T ₁	0,259	4,174	0,350	49,842
CRP tại T ₄ (sau 72 giờ) giảm ≥ 40 % so với T ₁	0,757	0,681	0,059	7,796
Lactat tại T ₃ (sau 48 giờ) giảm ≥ 35 % so với T ₁	0,098	10,628	0,647	174,571
Lactat tại T₃ (sau 72 giờ) giảm ≥ 45 % so với T₁	0,004	0,000	0,000	0,072

Điểm APACHE II ≥ 25 , PCT giảm $\geq 60\%$ sau 48 giờ, PCT giảm $\geq 80\%$ sau 72 giờ và lactat máu giảm $\geq 45\%$ sau 72 giờ là các yếu tố dự báo tử vong độc lập.

3.3. Đánh giá sự thay đổi của procalcitonin (PCT), huyết động và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn được lọc máu liên tục tĩnh mạch – tĩnh mạch

3.3.1. Sự thay đổi PCT của nhóm lọc máu liên tục (nhóm 1) so với nhóm không lọc máu (nhóm 2)

Bảng 3.17: Thay đổi PCT ở bệnh nhân sốc nhóm 1 và 2

PCT	Tổng số BN sống của cả 2 nhóm (n=63/109)				
	BN sống của nhóm 1 (n=32/52)		BN sống của nhóm 2 (n=31/57)		p
	$\bar{X} \pm SD$	Giảm so với T ₁ (%)	$\bar{X} \pm SD$	Giảm so với T ₁ (%)	
T ₁	72,8 ± 22,2		70,3 ± 21,9		>0,05
T ₂	49,3 ± 18,0**	32,3	59,9 ± 31,1*	14,8	>0,05
T ₃	22,3 ± 9,6**	69,4	35,2 ± 20,13**	49,9	<0,01
T ₄	10,3 ± 5,9**	85,9	16,9 ± 11,0**	76,0	<0,01
T ₅	4,5 ± 2,6**	93,8	8,6 ± 6,7**	87,8	<0,01

(* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$: so sánh thời điểm T₁ với các thời điểm khác)

- PCT ở BN sống của nhóm lọc máu và nhóm không lọc máu đều giảm dần theo thời gian ($p < 0,05$ và $p < 0,01$). Tuy nhiên, từ thời điểm T₃ (sau 48 giờ) PCT của nhóm lọc máu giảm nhiều hơn và nồng độ thấp hơn hẳn so với nhóm không lọc máu ($p < 0,01$).

- Nhóm lọc máu: kết quả bảng 3.18 và biểu đồ 3.10 cho thấy, nồng độ PCT giảm rõ rệt ($p < 0,01$) sau lọc máu ở những BN sống và PCT không thay đổi ($p > 0,05$) sau lọc máu ở những BN tử vong.

3.3.2. Sự thay đổi tuần hoàn của nhóm lọc máu liên tục (nhóm 1) so với nhóm không lọc máu (nhóm 2)

3.3.2.1. Thay đổi liều thuốc vận mạch

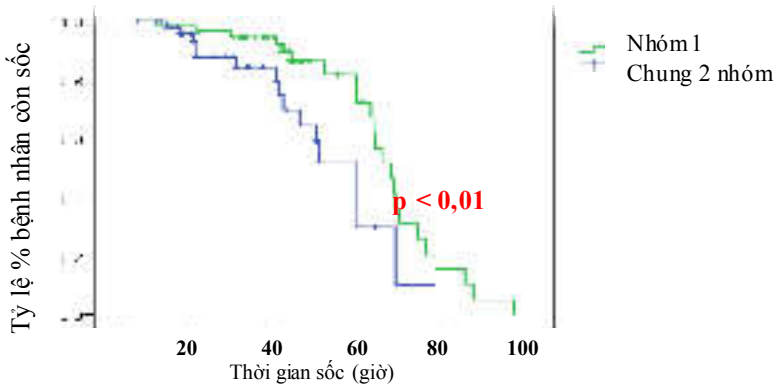
Kết quả ở bảng 3.19, 3.21 cho thấy, liều thuốc vận mạch nhóm bệnh nhân lọc máu (nhóm 1) giảm có ý nghĩa thống kê từ T₂ (sau 24 giờ

SNK). Nhóm không lọc máu (nhóm 2), liều thuốc vận mạch giảm có ý nghĩa thống kê từ T_3 (sau 48 giờ).

3.3.2.2. Thay đổi chỉ số huyết áp trung bình (HATB)

Kết quả ở bảng 3.23, biểu đồ 3.11 cho thấy: HATB ở nhóm BN lọc máu tăng có ý nghĩa thống kê từ T_2 (sau 24 giờ), trong khi đó ở nhóm không lọc máu, HATB tăng có ý nghĩa thống kê tại T_3 (sau 48 giờ).

3.3.2.3. Diễn biến về thời gian thoát sốc (thoát sốc nhiễm khuẩn)



Biểu đồ 3.12: thời gian thoát sốc của nhóm 1 và chung 2 nhóm

Bảng 3.24, biểu đồ 3.12: thời gian thoát sốc của nhóm lọc máu là 78 giờ, của nhóm không lọc máu 116 giờ và chung của cả 2 nhóm là 97 giờ. Nhóm lọc máu có trung bình thời gian thoát sốc ngắn hơn nhóm không lọc máu và thấp hơn trung bình thời gian thoát sốc của cả 2 nhóm ($p < 0,01$).

3.3.3. Kết quả điều trị (tỷ lệ sống/ tử vong)

Bảng 3.26 và biểu đồ 3.13: tỷ sống ở nhóm lọc máu là 61,5 %, ở nhóm không lọc máu là 54,3%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân sống của cả 2 nhóm là 58%.

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

4.1.1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình BN trong nghiên cứu của chúng tôi là $59,3 \pm 17,1$ tuổi. Bệnh nhân trong độ tuổi trên 60 là 58/109 (chiếm 53,2%). Bệnh nhân có tuổi thấp nhất là 19 tuổi, tuổi cao nhất là 90. So với nghiên cứu của các tác giả trong nước, tuổi trung bình BN SNK trong nghiên cứu của chúng tôi gần bằng hoặc cao hơn.

Đường vào của vi khuẩn gây SNK trong nghiên cứu của chúng tôi, gặp chủ yếu ở cơ quan hô hấp với 42,2%. Tiếp đến là cơ quan tiêu hóa với 23%. Nghiên cứu của các tác giả trước đây, tỷ lệ SNK đường vào từ cơ quan hô hấp vẫn chiếm đa số.

Tỷ lệ cấy máu dương tính là 39/109 bệnh nhân (35,8%). Trong đó, vi khuẩn Gram âm là 28/39 mẫu, chiếm 71,8%; Gram dương 11/39 mẫu, chiếm 28,2%. Kết quả cấy máu trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu khác.

4.1.2. Đặc điểm bệnh nhân theo nhóm

BN SNK được hỗ trợ bằng lọc máu liên tục (nhóm 1) là 52/109 (chiếm 47,7%). BN SNK không đồng ý lọc máu và được điều trị theo kinh điển (nhóm 2) là 57/109 (52,3%).

BN nhóm 1 và 2 không có sự khác nhau về tuổi, giới, bệnh lý mạn tính, điểm SOFA, điểm APACHE II, tỷ lệ cấy máu dương tính ($p > 0,05$). Điều đó chứng tỏ, đặc điểm chung của 2 nhóm là tương đối giống nhau khi nhập viện.

4.2. Giá trị của procalcitonin (PCT) trong chẩn đoán nguyên nhân, theo dõi điều trị và tiên lượng SNK

4.2.1. Giá trị PCT trong định hướng chẩn đoán nguyên nhân

BN cấy máu dương tính có nồng độ PCT tại T_1 cao hơn BN cấy máu âm tính ($p < 0,05$). Không có khác biệt về CRP và lactat tại T_1 giữa BN cấy máu dương tính và âm tính ($p > 0,05$).

BN nhiễm vi khuẩn Gram âm có PCT tại T_1 cao hơn BN nhiễm Gram dương ($p < 0,05$). Không khác biệt về CRP và lactat tại T_1 giữa BN nhiễm Gram âm và BN nhiễm Gram dương ($p > 0,05$).

PCT = 92,8 ng/ml, có khả năng phân biệt giữa nhiễm Gram âm và Gram dương với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,77.

So với các nghiên cứu khác: theo Trần Thị Như Thúy (2013) và Trần Xuân Thịnh (2017), PCT của BN cấy máu dương tính cao hơn cấy máu âm tính ($p < 0,01$). Leli C và cộng sự (2015), cho thấy PCT của BN nhiễm vi khuẩn Gram âm cao hơn Gram dương ($p < 0,001$); PCT có khả năng phân biệt nhiễm vi khuẩn Gram âm và Gram dương với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,76 (KTC 95% 0,725-0,805, $P < 0,0001$). Theo Guo S (2015), PCT phân biệt nhiễm Gram âm và Gram dương với diện tích dưới đường cong là 0,81.

4.2.2. Giá trị PCT trong theo dõi điều trị

PCT giảm nhanh và mạnh ở nhóm đáp ứng với điều trị (nhóm sống), giảm 24%-92% từ thời điểm T_1 đến T_5 . Nhóm không đáp ứng điều trị (tử vong), PCT thay đổi không đáng kể (6%-10%). Điều đó chứng tỏ nồng độ PCT thay đổi theo đáp ứng điều trị.

CRP và lactat không có sự khác biệt giữa BN sống và tử vong. Chúng tôi CRP và lactat không có giá trị nhiều trong theo dõi điều trị.

So với nghiên cứu khác: theo Trần Thị Như Thúy (2013) ở nhóm BN sống, PCT trong 24 giờ đầu giảm 32%, 48 giờ đầu là 59,5%.

4.2.3. Giá trị PCT trong tiên lượng mức độ nặng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, PCT tương quan với điểm SOFA ($r=0,389$, $p<0,01$) và APACHE II ($r=0,451$, $p<0,01$). Trong khi CRP và lactat không có sự tương quan với SOFA và APACHE II.

So với nghiên cứu khác: tác giả Rogelio F (2011), PCT tương quan thuận và tương đối chặt với điểm APACHE II ($r=0,523$, $p=0,001$), trong khi CRP không có sự tương quan APACHE II ($r=0,188$, $p=0,252$). Theo tác giả Wang S (2015), PCT tương quan với APACHE II ($r=0,373$, $p<0,001$) và SOFA ($r=0,392$, $p<0,001$).

4.2.4. Giá trị PCT trong dự báo tử vong

Trong nghiên cứu của chúng tôi: tại T_1 (lúc chẩn đoán SNK), điểm cắt PCT=97,9 ng/ml có khả năng dự báo tử với diện tích dưới đường cong là 0,86. Tại T_2 (sau 24 giờ), PCT=55 ng/ml có khả năng dự báo tử với diện tích dưới đường cong là 0,83. Tại T_3 (sau 48 giờ), PCT=43,35 ng/ml, dự báo tử với diện tích dưới đường cong là 0,90.

So với nghiên cứu khác: theo Liu D (2015), PCT có khả năng dự báo tử vong ở BN nhiễm khuẩn huyết với diện tích dưới đường cong là 0,77. Theo tác giả Ryu (2015), PCT cũng có khả năng dự báo tử vong ở BN nhiễm khuẩn huyết với diện tích dưới đường cong là 0,77 (với 95% CI, 0,66-0,88).

4.2.5. Phân tích hồi quy đa biến yếu tố tử vong độc lập

Trong nghiên cứu của chúng tôi, qua phân tích hồi quy đã biến: nồng độ PCT giảm $\geq 60\%$ tại T_3 (sau 48 giờ), PCT giảm $\geq 80\%$ tại T_4 (sau 72 giờ) là yếu tố dự báo tử vong độc lập.

So với nghiên cứu khác: theo Trần Xuân Thịnh (2017), BN SNK sau phẫu thuật ổ bụng, nồng độ PCT giảm trên 50% sau 48 giờ và PCT

giảm trên 80% vào ngày thứ 7 nhập phòng hồi sức là yếu tố dự báo tử vong độc lập. Theo Schuetz P (2017), một nghiên cứu đa trung tâm cho thấy tỷ lệ tử vong ở BN nhiễm khuẩn huyết tại ICU sẽ tăng gấp 2 lần nếu PCT giảm không quá 80% trong 72 giờ đầu và PCT là yếu tố độc lập trong dự báo tử vong

4.3. Thay đổi của procalcitonin (PCT), tuần hoàn và tỷ lệ tử vong ở BNSNK được lọc máu liên tục tĩnh mạch – tĩnh mạch

4.3.1. Thay đổi PCT

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.17, bảng 3.18 và biểu đồ 3.11): nồng độ PCT của nhóm lọc máu và nhóm không lọc máu không có sự khác nhau ở T_1 (lúc chẩn đoán SNK) với $p > 0,05$. Tuy nhiên từ T_3 (sau 48 giờ), PCT của nhóm lọc máu giảm mạnh và thấp hơn nhóm không lọc máu với $p < 0,01$. Điều đó chứng tỏ, lọc máu liên tục giúp cải thiện toàn trạng của BN và PCT vì thế cũng giảm theo. PCT giảm rõ rệt sau lọc máu ($p < 0,01$) ở những BN sống ở những bệnh nhân tử vong thì PCT không thay đổi ($p > 0,05$). Điều đó chứng tỏ, PCT chỉ giảm khi tình trạng lâm sàng được cải thiện, không phụ thuộc vào lọc máu. Hay nói cách khác, lọc máu liên tục không làm thay đổi nồng độ PCT ở BN SNK.

So với nghiên cứu khác: theo Meisner M (2001), để đánh giá ảnh hưởng của lọc máu liên tục (LMLT) đối với sự thanh thải PCT bằng quả lọc polysulfone (PS) trên BN nhiễm khuẩn huyết. Kết quả, nồng độ PCT trong huyết tương không thay đổi đáng kể trong suốt quá trình LMLT (96% nồng độ ban đầu sau 24 giờ, với $p = 0,72$). Theo Level C (2002), đánh giá về ảnh hưởng của LMLT bằng quả lọc AN69 và quả lọc PS lên sự thanh thải PCT. Kết cho thấy, nồng độ PCT trong quá trình LMLT không thay đổi đáng kể và PCT vẫn là dấu ấn sinh học tốt cho đánh giá nhiễm khuẩn.

4.3.2. Thay đổi tuần hoàn

Kết quả ở bảng 3.19, 3.21, bảng 3.23: liều thuốc vận mạch của nhóm bệnh nhân lọc máu giảm được có ý nghĩa thống kê từ T_2 (sau 24 giờ). Nhóm không lọc máu, giảm liều thuốc vận mạch có ý nghĩa thống kê từ T_3 (sau 48 giờ). Huyết áp trung bình (HATB) của nhóm lọc máu tăng có ý nghĩa thống kê từ T_2 (sau 24 giờ). Nhóm không lọc máu, tăng có nghĩa thống kê từ T_3 (sau 48 giờ). Chúng tôi, lọc máu liên tục giúp giảm liều thuốc vận mạch và cải thiện huyết áp ở BN SNK.

Kết quả ở bảng 2.24 và biểu đồ 3.12: thời gian thoát sốc của nhóm lọc máu (78 giờ), ngắn hơn nhóm không lọc máu (116 giờ) và ngắn hơn thời gian thoát sốc chung của 2 nhóm (97 giờ), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Chúng tôi, lọc máu liên tục giúp giảm thời gian thoát sốc ở BN SNK.

So với nghiên cứu khác: theo tác giả Đặng Quốc Tuấn (2010), Hoàng Văn Quang (2009), Nguyễn Đăng Tuấn (2017), Boussekey N (2008), Haase M (2007) cũng chứng minh lọc máu liên tục giúp giảm liều thuốc vận mạch, cải thiện huyết áp và rút ngắn thời gian thoát sốc.

4.3.3. Kết quả điều trị (tỷ lệ sống/ tử vong)

Trong nghiên cứu của chúng tôi: nhóm lọc máu liên tục, tỷ lệ tử sống là 61,5%; nhóm không lọc máu, tỷ lệ sống là 54,3%; tỷ lệ sống tất cả các BN nghiên cứu là 58%, tử vong là 42%.

So với các nghiên cứu khác: theo Nguyễn Đăng Tuấn (2016), tỷ lệ tử vong BN SNK là 42,2%. Theo Đặng Quốc Tuấn (2009), tỷ lệ tử vong BN SNK là 52,1%.

KẾT LUẬN

1. Procalcitonin có giá trị trong chẩn đoán định hướng nguyên nhân và tiên lượng bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn

- Định hướng chẩn đoán nguyên nhân SNK: PCT của BN cấy máu dương tính là 92,20 ng/ml cao hơn BN cấy máu âm tính là 80,11 ng/ml (với $p < 0,05$). PCT của BN nhiễm Gram âm là 101,90 ng/ml cao hơn BN nhiễm Gram dương là 70,38 ng/ml (với $p < 0,05$). Tại điểm cắt PCT = 92,8 ng/ml, phân biệt giữa nhiễm Gram âm và Gram dương với độ nhạy 48%, độ đặc hiệu 100% và diện tích dưới đường cong (AUC) = 0,77.
- Nhóm đáp ứng với điều trị (sống), PCT giảm nhanh qua các thời điểm (giảm 24% sau 24 giờ, 60% sau 48 giờ, 81% sau 72 giờ và 92% sau 96 giờ), $p < 0,01$. Nhóm tử vong PCT giảm ít (từ 6%-10%), $p > 0,05$.
- PCT có tương quan thuận với bảng điểm đánh giá mức độ nặng là SOFA ($r = 0,389$, $p < 0,01$) và APACHE II ($r = 0,451$, $p < 0,01$).
- Tại T_1 (chẩn đoán SNK), PCT = 97,9 ng/ml: dự báo tử vong với độ nhạy 88,7%, độ đặc hiệu 82,9% và diện tích dưới đường cong (AUC) = 0,86. Tại T_2 (24 giờ), PCT = 55 ng/ml: dự báo tử vong với độ nhạy 84,6%, độ đặc hiệu 83,8% và AUC = 0,83. Tại T_3 (48 giờ), PCT = 43,35 (ng/ml): dự báo tử vong với độ nhạy 92,1%, độ đặc hiệu 83,8% và AUC = 0,90.
- PCT tại T_3 (sau 48 giờ) giảm $\geq 60\%$ và PCT tại T_4 (sau 72 giờ) giảm $\geq 80\%$ so với PCT ban đầu (T_1) là yếu tố dự báo tử vong độc lập.

2. Sự thay đổi của procalcitonin, tuần hoàn và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn được lọc máu liên tục tĩnh mạch-tĩnh mạch

2.1. Thay đổi nồng độ PCT

- PCT của nhóm lọc máu thấp hơn nhóm không lọc máu từ thời điểm T_3 (sau 48 giờ) trở về sau, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Ở nhóm lọc máu: PCT của số bệnh nhân sống giảm rõ rệt sau lọc máu (từ 91,7 ng/ml xuống 28,7 ng/ml), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Trong khi đó, ở số bệnh nhân tử vong, PCT chỉ giảm nhẹ sau lọc máu (từ 106,6 ng/ml xuống 101,2 ng/ml), với $p > 0,05$.

2.2. Thay đổi tuần hoàn

- Liều thuốc vận mạch nhóm lọc máu và nhóm không lọc máu không có sự khác nhau tại T1 với $p > 0,05$. Nhóm lọc máu bắt đầu giảm được liều thuốc vận mạch từ T2 (sau 24 giờ) với $p < 0,01$; nhóm không lọc máu giảm được liều thuốc vận mạch từ T3 (sau 48 giờ) với $p < 0,01$.
- Huyết áp trung bình (HATB) nhóm lọc máu và nhóm không lọc máu không khác nhau tại T₁ với $p > 0,05$. Nhóm lọc máu: HATB tăng có ý nghĩa từ T₂ (sau 24 giờ) với $p < 0,01$. Nhóm không lọc máu: HATB tăng có ý nghĩa thống kê từ T₃ (sau 48 giờ) với $p < 0,01$.
- Thời gian thoát sốc của nhóm lọc máu (78 giờ) ngắn hơn nhóm không lọc máu (116 giờ), khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

2.3. Tỷ lệ sống

- Tỷ lệ sống ở nhóm lọc máu là 61,5%, ở nhóm không lọc máu là 54,3%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Tỷ lệ bệnh nhân sống của 2 nhóm là 58%.

KIẾN NGHỊ

- Procalcitonin (PCT) là dấu ấn sinh học rất đặc hiệu trong nhiễm khuẩn, phương pháp định lượng đơn giản, cho kết quả nhanh. Nên chỉ định PCT như là một xét nghiệm thường quy giúp chẩn đoán định hướng mầm bệnh và tiên lượng ở BN sốc nhiễm khuẩn.

Phương pháp lọc máu liên tục giúp cải thiện huyết áp, giảm liều thuốc vận mạch, rút ngắn thời gian thoát sốc và có xu hướng làm giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. Nên áp dụng lọc máu liên tục như là biện pháp hỗ trợ trong điều trị sốc nhiễm khuẩn

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

1. Hoàng Công Tình, Lê Thị Việt Hoa, Nguyễn Phương Đông, Hoàng Công Lương, Trần Đắc Tiếp (2016), “Nghiên cứu vai trò của procalcitonin trong tiên lượng và dự báo tử vong ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, 11(9), tr. 227-232.
2. Hoàng Công Tình, Lê Thị Việt Hoa, Nguyễn Phương Đông, Hoàng Công Lương, Trần Đắc Tiếp (2016), “Nghiên cứu kết quả điều trị sốc nhiễm khuẩn có kết hợp lọc máu tĩnh mạch-tĩnh mạch liên tục (CVVH)”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, 11(5), tr. 15-20.