

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn nặng là một trong các nguyên nhân có tỷ lệ tử vong hàng đầu ở các bệnh nhân hồi sức [1], [2]. Đối với các bệnh nhân ngoại khoa, nhiễm khuẩn nặng cũng dẫn đến hậu quả biến chứng và tử vong cao. Trong số các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng nhập viện có khoảng 1/3 bệnh nhân cần can thiệp phẫu thuật để kiểm soát nhiễm khuẩn [3], [4], [5]. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, can thiệp phẫu thuật và điều trị hồi sức nhưng tỷ lệ tử vong của bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng sau phẫu thuật, đặc biệt là nhiễm khuẩn ổ bụng còn ở mức cao từ 30 - 60% [6], [7], [8].

Diễn biến của bệnh nhân nhiễm khuẩn sau khi đã được can thiệp phẫu thuật cũng rất phức tạp, bên cạnh những bệnh nhân phục hồi tốt nhưng cũng có những bệnh nhân tiến triển rất nhanh sang suy đa cơ quan và tử vong. Do đó vấn đề theo dõi và tiên lượng sớm nhiễm khuẩn là rất quan trọng nhằm đánh giá đáp ứng của liệu pháp kháng sinh và can thiệp phẫu thuật, tối ưu hóa liệu pháp điều trị, góp phần giảm biến chứng, tử vong và chi phí điều trị [9], [10]. Tuy nhiên, việc theo dõi và tiên lượng điều trị nhiễm khuẩn là không hoàn toàn dễ dàng, đặc biệt là ở bệnh nhân sau can thiệp phẫu thuật. Các triệu chứng lâm sàng thường được chẩn đoán và theo dõi bệnh nhân nhiễm khuẩn như chán ăn, mệt mỏi, sốt, thờ nhanh, nhịp tim nhanh hay tăng bạch cầu máu lại bị ảnh hưởng bởi các kích thích phẫu thuật. Một số thang điểm như SOFA và APACHE II đã được nghiên cứu chứng minh có giá trị trong tiên lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn nói chung và bệnh nhân nhiễm khuẩn ngoại khoa nói riêng [11], [12], [13]. Tuy nhiên các thang điểm này khá phức tạp và mất nhiều thời gian để tính toán, hơn nữa các thang điểm này để đánh giá tình trạng rối loạn chức năng cơ quan của bệnh nhân hồi sức và không đặc hiệu để chẩn đoán và nhiễm khuẩn [9]. Trong những năm gần đây, rất nhiều dấu ấn sinh học (biomaker) được nghiên cứu ứng dụng chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị bệnh lý nhiễm khuẩn. Trong số đó, protein phản ứng C (CRP) và procalcitonin là các dấu ấn

được nhiều tác giả nghiên cứu [14], [15]. Hiện nay, CRP được sử dụng khá thường quy trong điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, một số nghiên cứu thấy CRP ít có giá trị phân biệt độ nặng của nhiễm khuẩn cũng như tiên lượng kết quả điều trị [16], [17]. Mặt khác, nồng độ CRP gia tăng chậm sau nhiễm khuẩn và cũng giảm chậm sau vài ngày điều trị, nên khó đánh giá sớm đáp ứng điều trị [18], [19].

Procalcitonin được nghiên cứu ứng dụng trong điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn trong những năm gần đây. Procalcitonin đã được chứng minh có giá trị chẩn đoán và tiên lượng nhiễm khuẩn cao hơn so với CRP [20], [21]. Nồng độ procalcitonin tăng nhanh khi nhiễm khuẩn và giảm nhanh khi nhiễm khuẩn được kiểm soát, với thời gian bán hủy là 24 – 30 giờ [22], [23]. Thay đổi nồng độ procalcitonin có thể hữu ích để đánh giá đáp ứng điều trị và tiên lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn. Một số nghiên cứu gần đây cho rằng thay đổi nồng độ của procalcitonin trong quá trình điều trị có giá trị hơn so với giá trị procalcitonin ban đầu trong tiên lượng điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn [24], [25], [26], [27], [28]. Tuy nhiên, các nghiên cứu về nồng độ procalcitonin ở bệnh nhân nhiễm khuẩn ngoại khoa mà đặc biệt là nhiễm khuẩn ổ bụng còn ít được thực hiện cả trong và ngoài nước. Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi thực hiện đề tài : **“Nghiên cứu sự biến đổi và giá trị tiên lượng của procalcitonin huyết thanh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn sau phẫu thuật ổ bụng”** nhằm các mục tiêu như sau:

- 1. Đánh giá sự biến đổi nồng độ procalcitonin huyết thanh và mối liên quan với nhiệt độ, số lượng bạch cầu, nồng độ CRP ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn sau phẫu thuật ổ bụng.*
- 2. Đánh giá giá trị nồng độ và độ thanh thải procalcitonin so với nồng độ lactat trong máu, điểm APACHE II và điểm SOFA trong tiên lượng tử vong và biến chứng ở các bệnh nhân này.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. NHIỄM KHUẨN NGOẠI KHOA

1.1.1. Các định nghĩa chung về nhiễm khuẩn

Các định nghĩa về nhiễm khuẩn đã được Bonne và cộng sự giới thiệu trong y văn năm 1989 [29]. Hội nghị đồng thuận lần thứ nhất, năm 1991 [29] giữa Hội các bác sĩ Lồng ngực Hoa Kỳ và Hội các bác sĩ Điều trị tích cực Hoa Kỳ thống nhất đưa ra những định nghĩa về nhiễm khuẩn nặng (NKN) và sốc nhiễm khuẩn (SNK), hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan (Bảng 1.1).

Bảng 1.1. Các định nghĩa về nhiễm khuẩn và hậu quả liên quan [29]

<p>Nhiễm khuẩn (infection): được định nghĩa khi “xâm nhập của vi khuẩn vào tổ chức vốn bình thường là vô khuẩn”</p> <p>Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS): là tình trạng đáp ứng viêm toàn thân của cơ thể đối với các tác nhân cấp tính khác nhau, đặc trưng bởi hai hay nhiều hơn trong các triệu chứng lâm sàng sau: (1) Sốt ≥ 38 °C hay ≤ 36 °C; (2) Nhịp tim > 90 lần/p. (3) Nhịp thở nhanh > 20/phút; hoặc PaCO₂ < 32 mmHg. (4) BC $> 12.000/mm^3$, hay $< 4000/mm^3$, hoặc bạch cầu non trong máu ngoại vi $> 10\%$.</p> <p>Hội chứng nhiễm khuẩn (sepsis) là một đáp ứng toàn thân do nhiễm vi khuẩn gây bệnh và được định nghĩa khi có sự hiện diện của SIRS bên cạnh có bằng chứng rõ ràng hoặc được giả định do nhiễm vi khuẩn gây bệnh.</p> <p>Nhiễm khuẩn nặng (NKN) (severe sepsis) là tình trạng nhiễm khuẩn phù hợp với các tiêu chuẩn đã đề cập ở trên và kết hợp với rối loạn chức năng cơ quan, <u>tưới máu kém</u> hoặc hạ huyết áp.</p> <p>Sốc nhiễm khuẩn (SNK) (septic shock) là tình trạng nhiễm khuẩn gây tụt huyết áp kéo dài (huyết áp tâm thu < 90 mm Hg hoặc giảm trên 40 mm Hg so với mức huyết áp ban đầu của bệnh nhân) và không đáp ứng với <u>bù dịch đơn thuần</u>.</p> <p>Hội chứng suy chức năng đa cơ quan (MODS) là một tình trạng thay đổi chức năng đa cơ quan cấp tính, trong đó chức năng cơ quan không đủ năng lực để duy trì sự ổn định <u>nội môi</u> nếu không có can thiệp điều trị.</p>

1.1.2. Các cập nhật về định nghĩa NKN và SNK

Những giới hạn của các định nghĩa về nhiễm khuẩn của hội nghị đồng thuận lần thứ nhất là thiếu tiêu chuẩn đặc hiệu trong chẩn đoán nhiễm khuẩn. Vì vậy, năm 2001 Hội nghị đồng thuận giữa các Hội Hôi sức Hoa Kỳ và Hội Hôi sức Châu Âu đã đề nghị bổ sung thêm các tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn vào các định nghĩa. Cùng với sự ra đời của chiến dịch giảm thiểu tử vong do nhiễm khuẩn toàn cầu (SSC) năm 2002 [30], các tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn liên tục được bổ sung, cập nhật qua các khuyến cáo SSC năm 2004 [31], năm 2008 [32] và năm 2012 [33]. Năm 2016, các chuyên gia của hiệp hội hội sức Châu Âu và Hoa Kỳ đã đồng thuận đưa ra những cập nhật mới về định nghĩa nhiễm khuẩn [34] với 3 điểm chính như sau:

- Thống nhất bỏ thuật ngữ “severe sepsis” vì bản thân từ “sepsis” đã mang ý nghĩa là tình trạng nhiễm khuẩn nặng. Do đó tất cả các bệnh nhân theo định nghĩa trước đây là hội chứng nhiễm khuẩn (sepsis) và nhiễm khuẩn nặng (severe sepsis) nay được định nghĩa chung là nhiễm khuẩn nặng (sepsis).

- Nhiễm khuẩn nặng (sepsis) được định nghĩa là một tình trạng rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng do đáp ứng không được điều phối của cơ thể đối với nhiễm khuẩn. Rối loạn chức năng cơ quan có thể được xác định bằng sự gia tăng ít nhất 2 điểm trong thang điểm SOFA liên quan đến nhiễm khuẩn.

- Sốc nhiễm khuẩn (SNK) được định nghĩa là một phân nhóm của NKN trong đó có sự hiện diện của những bất thường đặc biệt nặng nề về tuần hoàn, chuyển hóa tế bào. Trên lâm sàng, chẩn đoán SNK khi bệnh nhân NKN cần phải sử dụng các thuốc vận mạch để duy trì huyết áp động mạch trung bình ≥ 65 mmHg và có nồng độ lactat huyết thanh > 2 mmol/l (>18 mg/dl) sau khi đã bù đầy đủ thể tích tuần hoàn.

1.1.3. Nhiễm khuẩn ngoại khoa (surgical infection)

Mặc dù những định nghĩa chung về NKN và SNK đã được công nhận rộng rãi nhưng những định nghĩa về NKN, SNK năm 2001 vẫn không định nghĩa cụ thể về nhiễm khuẩn ngoại khoa. Một định nghĩa chính xác, rõ ràng về nhiễm khuẩn ngoại khoa rất cần thiết trong thực hành lâm sàng cũng như trong nghiên cứu. Năm 2011, Moore và cộng sự [4] đã đưa ra các định nghĩa về NKN ngoại khoa dựa trên các định nghĩa về NKN đã được thống nhất. Các tác giả định nghĩa nhiễm khuẩn nặng ngoại khoa là các bệnh nhân có hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (*Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS*) do nguồn gốc nhiễm khuẩn cần thiết phải can thiệp phẫu thuật hoặc bệnh nhân có SIRS do nhiễm khuẩn xuất hiện trong vòng 14 ngày sau khi có can thiệp phẫu thuật lớn (phẫu thuật lớn được định nghĩa là phẫu thuật can thiệp mê toàn thân trên 1 giờ).

Trên cơ sở tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn chức năng theo định nghĩa NKN và SNK năm 2001, Moore và cộng sự mô tả các tiêu chuẩn chẩn đoán NKN và SNK ngoại khoa như sau [2], [4]:

* *Nhiễm khuẩn nặng*: NKN là những bệnh nhân có hội chứng đáp ứng viêm hệ thống do nhiễm khuẩn cần phẫu thuật và có rối loạn chức năng các cơ quan sau:

- Thần kinh: điểm GCS ≤ 13 điểm khi chẩn đoán NKN hoặc điểm GCS < 13 điểm trong vòng 24 giờ đầu .
- Hô hấp: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ (< 200 ở bệnh nhân có thương tổn phổi tiên phát)
- Thân: Lưu lượng nước tiểu $< 0,5 \text{ mL/kg/giờ}$ trong ít nhất 2 giờ mặc dù đã bù đủ dịch hoặc creatinine $> 176,8 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL)
- Đông máu: INR $> 1,5$ hoặc tiểu cầu $< 100 \times 10^9/\text{L}$
- Gan: Tăng bilirubin máu (bilirubin toàn phần $> 4 \text{ mg/dL}$ ($70 \text{ } \mu\text{mol/L}$))

- Tụt HA: HATT < 90 mmHg, HATB < 65 mmHg hoặc HATT giảm > 40 mmHg so với HA nền của bệnh nhân.

* *Sốc nhiễm khuẩn*: SNK là các bệnh nhân NKN có rối loạn chức năng tim cấp tính hoặc có giảm tưới máu tổ chức:

- Không đáp ứng bù dịch: truyền 20mL/kg dung dịch tinh thể hoặc ALTMTT \geq 8mmHg và cần thuốc vận mạch để nâng HATB \geq 65mmHg.

- Giảm tưới máu tổ chức: Tăng lactate máu > 4 mmol/L

1.1.4. Nhiễm khuẩn ổ bụng (Intra-abdominal infection)

Đối với các bệnh nhân nhiễm khuẩn ngoại khoa cần phẫu thuật, nhiễm khuẩn ổ bụng (NKOB) chiếm khoảng gần 70% các trường hợp [4]. NKOB đã được quan tâm nghiên cứu và phân loại khá rõ ràng:

- NKOB (intra-abdominal infection) được định nghĩa là sự nhiễm khuẩn của bất kỳ một cơ quan nào trong ổ bụng và thường liên quan đến phúc mạc bao bọc xung quanh tạng đó [35].

- NKOB nặng (Intra-abdominal sepsis) được định nghĩa là tình trạng NKOB biến chứng gây ra NKN hoặc SNK [36].

Tùy theo sự lan tỏa của nhiễm khuẩn, NKOB được chia thành 2 loại: NKOB không có biến chứng và NKOB biến chứng.

+ NKOB không biến chứng là nhiễm khuẩn chỉ khu trú ở một cơ quan duy nhất và không thương tổn giải phẫu làm thủng ống tiêu hóa.

+ NKOB biến chứng là tình trạng nhiễm khuẩn vượt ra khỏi ranh giới của cơ quan nhiễm khuẩn, làm thương tổn giải phẫu thành ống tiêu hóa và gây ra viêm phúc mạc. Tùy theo đáp ứng của cơ thể, tình trạng nhiễm khuẩn có thể bị giới hạn tại chỗ tạo thành viêm phúc mạc khu trú hoặc không tự giới hạn được và gây ra viêm phúc mạc lan tỏa [37]. Viêm phúc mạc lan tỏa là một tình trạng cấp cứu ngoại khoa và là nguyên nhân của hầu hết các trường hợp bệnh nhân NKOB nặng cần can thiệp phẫu thuật trên lâm sàng [37], [38], [39], [40].

1.1.5. Sinh lý bệnh NKOB

Phúc mạc là lớp thanh mạc bao phủ toàn bộ mặt ngoài của các tạng và mặt trong thành bụng. Phúc mạc được che phủ liên tục bởi các tế bào trung biểu mô det. Trong điều kiện bình thường, ổ phúc mạc có khoảng 30 mL dịch màu vàng, có tỷ trọng 1,016 và lượng protein dưới 30 g/L, dưới 300 bạch cầu/mL, chủ yếu là các đại thực bào, nồng độ các chất điện giải tương tự huyết tương. Nhờ có lượng dịch này mà giúp các tạng di chuyển trên nhau dễ dàng.

Khi có vi khuẩn xâm nhập vào ổ phúc mạc, cơ thể sẽ phản ứng lại theo 3 cách [36], [39]:

- Phản ứng của các đại thực bào tiêu diệt các tác nhân tại chỗ
- Hệ tĩnh mạch cửa vận chuyển các tác nhân gây bệnh tới các tế bào Kuffer ở gan để tiêu diệt vi khuẩn.
- Hệ bạch mạch dẫn lưu về các hạch bạch huyết kế cận trong ổ bụng để các tế bào miễn dịch tiêu diệt vi khuẩn

Trong tình trạng bệnh lý, phúc mạc phản ứng với mọi tác nhân kích thích bằng cách bài tiết rất nhiều dịch vào ổ phúc mạc. Cơ chế bài tiết dịch là cơ chế tích cực xảy ra chủ yếu ở khu vực mac nối lớn. Dịch tiết chứa nhiều fibrin và mucin, ngoài ra còn nhiều tế bào thực bào.

Áp lực âm được tạo ra khi giãn cơ hoành giúp làm cho dịch phúc mạc có thể di chuyển về phía trên và được dẫn lưu theo hệ thống bạch huyết dưới hoành trở về tuần hoàn chung. Tuy nhiên khi bị nhiễm khuẩn thì cũng có một lượng lớn vi khuẩn và các sản phẩm đáp ứng viêm cũng được di chuyển theo hình thức này vào hệ thống tĩnh mạch qua ống ngực [36]. Điều này giải thích bệnh nhân viêm phúc mạc lan tỏa có nguy cơ rất cao gây viêm phổi nặng cũng như gây ra NKN/SNK trên lâm sàng [41].

1.1.6. Vi khuẩn gây NKOB

Vi khuẩn gây nhiễm khuẩn ổ bụng rất đa dạng, thay đổi phụ thuộc vào cơ quan nhiễm khuẩn và loại NKOB như từ cộng đồng hay nhiễm khuẩn bệnh viện hoặc VPM tiên phát, thứ phát và thì 3 [36], [42], [43]. Các trường hợp viêm phúc mạc thứ phát thường gặp các vi khuẩn Gram âm ái khí như *E. Coli*, *Klebsiella pneumonia* hay trực khuẩn mủ xanh, trong khi đó các trường hợp viêm phúc mạc thì ba hoặc áp xe ổ bụng thường hay gặp cầu khuẩn Gram dương và vi khuẩn kỵ khí [36], [40], [44].

Kết quả một số loại vi khuẩn được phân lập trong các nghiên cứu về viêm phúc mạc thứ phát có phẫu thuật tại Việt Nam (bệnh viện Việt Đức) và tại Pháp (bệnh viện Bichat) được chúng tôi tổng hợp trong bảng sau:

Bảng 1.2. Tỷ lệ các chủng vi khuẩn gây VPM thứ phát

Loại vi khuẩn	Lê Đức Thuận và cộng sự (2009) (n = 122) [45]	Montraver và cộng sự (2015) (n = 376) [46]
Vi khuẩn ái khí	94,36%	78%
Vi khuẩn kỵ khí	5,64%	13%
Vi khuẩn Gram dương	9,84%	38%
Vi khuẩn Gram âm	84,4%	40%
<i>E. Coli</i>	45,08%	32%
Tụ cầu vàng	-	3%
Nấm <i>candida</i>	5,2%	6,0%

1.1.7. Chẩn đoán nhiễm khuẩn ổ bụng

- *Triệu chứng lâm sàng*: Triệu chứng điển hình là bệnh nhân vào cấp cứu với tình trạng đau bụng kèm theo hội chứng đáp ứng viêm hệ thống bao gồm sốt cao, thở nhanh, mạch nhanh. Co cứng hay phản ứng thành bụng khi thăm khám gợi ý tình trạng viêm phúc mạc. Các biểu hiện rối loạn chức năng cơ

quan như tụt huyết áp, thiếu niệu, rối loạn ý thức là tình trạng chuyển từ hội chứng nhiễm khuẩn sang NKN và SNK. Bên cạnh đó, các phương tiện cận lâm sàng rất quan trọng, giúp chẩn đoán xác định nguồn gốc nhiễm khuẩn và định hướng điều trị ngoại khoa [43], [47], [48].

- Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh:

+ Chụp X-quang bụng không chuẩn bị ở tư thế đứng cho phép phát hiện các triệu chứng: liềm hơi dưới hoành (thường ở bên phải), mờ vùng thấp, các quai ruột giãn (liệt ruột). Phim chụp X-quang bụng có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp nên trong các trường hợp nghi ngờ thường được thay thế bởi phim chụp cắt lớp vi tính (CLVT) bụng cho kết quả chính xác hơn [43], [49].

+ Siêu âm bụng là xét nghiệm được ưu tiên lựa chọn trong chẩn đoán NKOB nghi ngờ từ tiêu điểm gan mật và vùng hố chậu [50]. Ưu điểm của siêu âm là rẻ tiền và cơ động, có thể thực hiện ngay tại giường bệnh và có thể thực hiện lặp lại nhiều lần. Nhược điểm chính của siêu âm là cho hình ảnh không rõ nét khi bệnh nhân chướng hơi nhiều do liệt ruột hoặc bệnh nhân béo phì, làm giảm độ nhạy và giá trị chẩn đoán của siêu âm [42].

+ Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) ổ bụng là một xét nghiệm được lựa để chẩn đoán NKOB, đặc biệt là các trường hợp chẩn đoán khó khăn. Xét nghiệm này có ưu điểm là có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn siêu âm. Tuy nhiên đây là phương pháp giá thành khá cao, không cơ động và có thể phơi nhiễm phóng xạ [37], [50].

+ Nội soi ổ bụng chẩn đoán là một phương pháp chẩn đoán với độ chính xác cao. Ngày nay nội soi chẩn đoán kết hợp điều trị đã dần được chấp nhận trong các trường hợp tổn thương nghi ngờ trong ổ bụng do chấn thương hay nhiễm khuẩn mà khó phát hiện [42], [50].

1.1.8. Theo dõi và chẩn đoán nhiễm khuẩn sau phẫu thuật [51]

Chẩn đoán và theo dõi nhiễm khuẩn sau phẫu thuật gặp nhiều khó khăn. Các triệu chứng lâm sàng như chán ăn, mệt mỏi, sốt, buồn nôn, bí trung đại tiện và tăng bạch cầu máu bị che lấp hoặc kém đặc hiệu do ảnh hưởng của phẫu thuật [5]. Bệnh nhân NKOB nặng sau phẫu thuật có thể phải sử dụng thuốc giảm đau, an thần, thở máy làm che lấp các triệu chứng lâm sàng. Một số trường hợp đặc biệt như người già hay bệnh nhân suy giảm miễn dịch thì có đáp ứng với nhiễm khuẩn không biểu hiện rõ hoặc khó khăn trong giao tiếp làm ảnh hưởng đến theo dõi và chẩn đoán nhiễm khuẩn. Tất cả các yếu tố trên làm cho việc chẩn đoán và theo dõi NKOB sau phẫu thuật khó chính xác và khi chẩn đoán thường bị chậm trễ và làm nguy cơ tử vong gia tăng [41].

Gần đây các dấu ấn sinh học đã được nghiên cứu ứng dụng trong chẩn đoán nhiễm khuẩn ngoại khoa nói chung và trong theo dõi bệnh nhân NKOB nói riêng. Trong đó hai dấu ấn được nghiên cứu nhiều nhất là CRP và PCT. CRP là dấu ấn được sử dụng khá thường quy hiện nay trên lâm sàng, tuy nhiên CRP cũng tăng do ảnh hưởng của phẫu thuật nên giá trị chẩn đoán và theo dõi bệnh nhân nhiễm khuẩn sau phẫu thuật của CRP có độ đặc hiệu không cao [52]. Nồng độ PCT đã được chứng minh có giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn với độ đặc hiệu khá cao trong các bệnh lý nhiễm khuẩn nội khoa như viêm phổi [53], [54], đợt cấp COPD, viêm màng não và đặc biệt là các bệnh nhân NKN và SNK [55], [56]. Tuy nhiên đối với bệnh nhân có phẫu thuật, giá trị nồng độ PCT trong chẩn đoán và theo dõi nhiễm khuẩn sau phẫu thuật còn vẫn đang được nghiên cứu [57].

1.1.9. Tiên lượng bệnh nhân NKOB

* *Các yếu tố tiên lượng độc lập*

Các yếu tố độc lập của NKOB đã được nhiều nghiên cứu ghi nhận bao gồm lớn tuổi (>60 tuổi), nhập viện muộn sau 24 giờ, suy dinh dưỡng, suy

giảm miễn dịch, ung thư [58]. Các triệu chứng lâm sàng của rối loạn chức năng cơ quan, đặc biệt là triệu chứng tụt huyết áp, giảm tưới máu cơ quan và liều lượng các thuốc vận mạch (catecholamin) được sử dụng để nâng huyết áp là những yếu tố tiên lượng quan trọng trong nhiễm khuẩn nói chung và NKOB nói riêng [59], [60].

Bảng 1.3. Các yếu tố tiên lượng nặng của NKOB [59]

Can thiệp muộn > 24 giờ
Tình trạng bệnh nặng lúc nhập viện (APACHE II > 15)
Dinh dưỡng kém
Có biểu hiện sốc nhiễm khuẩn
Bệnh lý kèm theo: suy giảm miễn dịch, đái đường, <u>suy thận mạn</u> , COPD...
Tuổi > 60 tuổi
Viêm phúc mạc do phân hoặc ổ nhiễm khuẩn khó kiểm soát
Có biểu hiện bệnh lý ác tính

*** Các thang điểm tiên lượng**

Hầu hết các thang điểm này được suy ra từ phân tích hồi quy đa biến dựa trên những cơ sở dữ liệu lâm sàng lớn để tìm ra các yếu tố tương quan độc lập với tử vong. Nhìn chung, các thang điểm này đều có khả năng phân biệt độ nặng nhiễm khuẩn và tiên lượng tử vong khá tốt. Tuy nhiên, những thang điểm không hoàn hảo một phần bởi vì những sai số và yếu tố gây nhiễu. Chúng làm giới hạn khả năng ứng dụng những thang điểm này trong những dân số khác nhau và đối với những tình huống lâm sàng khác nhau. Những sai số và yếu tố gây nhiễu này có thể liên quan đến việc lựa chọn biến số, thu thập số liệu, tính sai thời gian bệnh tiềm ẩn trước khi khởi phát và nhập viện, chọn lựa tiêu chuẩn nhập viện không chính xác, sử dụng thang điểm không phù hợp đối với một số bệnh lý riêng biệt, và do sử dụng những thang điểm này cho những mục đích không phù hợp.

- *Thang điểm APACHE II* (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II).

Thang điểm APACHE được giới thiệu đầu tiên năm 1981 để phân nhóm bệnh nhân dựa theo độ nặng của bệnh. Thang điểm được chia theo hai phần: độ nặng của bệnh lý cấp tính đánh giá bằng điểm sinh lý học; và tình trạng bệnh lý mạn tính sẵn có của bệnh nhân [61].

Năm 1985, thang điểm APACHE được sửa đổi và đơn giản hóa tạo thành thang điểm APACHE II mà hiện nay được sử dụng rộng rãi trên khắp thế giới [61]. Trong 24 biến số của thang điểm APACHE II, chỉ có 12 biến số sinh lý học, so với 34 biến số trong phiên bản đầu. Tuổi và bệnh mạn tính tác động trực tiếp và độc lập và lượng giá dựa trên hệ quả tác động tương đối, tạo thành thang điểm thống nhất với số điểm cao nhất là 71. Những giá trị xấu nhất trong 24 giờ đầu nhập HSCC được sử dụng cho mỗi biến số.

Thang điểm APACHE II đã được chứng minh có giá trị tốt trong tiên lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn cả nội khoa và ngoại khoa. Nghiên cứu trên các bệnh nhân VPM do thủng đại tràng Horiuchi và cộng sự thấy điểm APACHE II thấp hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân sống sót so với bệnh nhân tử vong ($10,4 \pm 3,84$ điểm so với $19,3 \pm 2,87$ điểm, $p < 0,001$) [62]. Peter Panhofer [63] và cộng sự cũng thấy điểm APACHE II có giá trị tiên lượng tử vong và có giá trị phân biệt giữa bệnh nhân VPM thứ phát và VPM thì ba.

- *Thang điểm SOFA* (Sepsis-related Organ Failure Assessment):

Thang điểm SOFA được phát triển trong một hội nghị đồng thuận năm 1994 [13]. Thang điểm SOFA bao gồm điểm của sáu hệ cơ quan (hô hấp, tim mạch, thận, gan, thần kinh và đông máu), được cho điểm từ 0 đến 4 theo mức độ rối loạn chức năng hoặc tổn thương cơ quan, thang điểm SOFA thay đổi từ 0 đến 24 điểm. Điểm SOFA được tính ở giá trị rối loạn nhất của cơ quan trong ngày [13].

Thang điểm SOFA có thể áp dụng trong tiên lượng ở cả bệnh nhân hồi sức nội khoa và ngoại khoa. Trong một nghiên cứu phân tích trên 1.449 bệnh nhân nặng ở hồi sức, Vincent và cộng sự thấy điểm SOFA trên 10 điểm liên quan đến tỷ lệ tử vong là 90% [64]. Thay đổi điểm SOFA trong quá trình điều trị cũng có giá trị tiên lượng. Trong một nghiên cứu khác trên 352 bệnh nhân hồi sức Ferrera và cộng sự thấy tăng điểm SOFA trong 48 giờ đầu có tỷ lệ tử vong là 50%, trong khi giảm điểm SOFA có tỷ lệ tử vong chỉ có 27% [65]. Trong nghiên cứu mô tả tiên cứu trên 1.340 bệnh nhân rối loạn chức năng cơ quan, Cabrè và cộng sự [66] ghi nhận 100% bệnh nhân trên 60 tuổi và có SOFA ≥ 13 điểm đều tử vong. Thang điểm SOFA được sử dụng chủ yếu trong tiên lượng bệnh nhân nặng ở hồi sức nhưng ít được sử dụng trong môi trường ngoài hồi sức [13]. Trong khuyến cáo mới nhất của SSC, thang điểm SOFA đã được dùng trong định nghĩa NKN. Bệnh nhân NKN có điểm SOFA ≥ 2 điểm nguy cơ tử vong xấp xỉ 10% [34]. Ngoài ra điểm qSOFA (quick SOFA) (bao gồm HA tâm thu ≤ 100 mmHg, nhịp thở ≤ 22 lần/phút và có rối loạn tri giác) được áp dụng trong môi trường ngoài hồi sức để giúp phát hiện sớm NKN. Bệnh nhân có điểm qSOFA ≥ 2 điểm có nguy cơ tử vong cao gấp 2-25 lần so với dưới 2 điểm [34].

*** Các xét nghiệm sinh học (biomarker)**

Gần đây, dựa trên sự phát triển của ngành miễn dịch học và sinh học phân tử, vai trò gây viêm và kháng viêm của các cytokin được xác định, làm sáng tỏ hơn cơ chế bệnh sinh của NKN và SNK. Trong hội chứng nhiễm khuẩn, quá trình đáp ứng miễn dịch là rất phức tạp, trong đó có rất nhiều chất trung gian hóa học khác nhau được giải phóng. Cho đến nay đã có trên 200 dấu ấn sinh học khác nhau được nghiên cứu ứng dụng trong chẩn đoán và tiên lượng điều trị bệnh lý nhiễm khuẩn. Trong đó nổi bật là vai trò của các cytokin và các protein phản ứng viêm [67]. Ưu điểm của các xét nghiệm sinh học là không

mất thời gian để tính toán và có thể theo dõi nhiều lần trong quá trình điều trị. Mặc dù các nghiên cứu đã chứng minh các xét nghiệm sinh học có giá trị tiên lượng và theo dõi bệnh nhân nhiễm khuẩn, nhưng vẫn chưa có xét nghiệm nào thực sự lý tưởng để làm căn cứ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị. Các nghiên cứu về xét nghiệm sinh học vẫn đang được tiếp tục để có thể áp dụng các xét nghiệm này vào trong điều trị hàng ngày [49], [67], [68].

- *Các cytokin*: Rõ ràng các cytokin có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của NKN và SNK. Trong đó đặc biệt là vai trò của TNF và IL-6 trong việc thúc đẩy quá trình đáp ứng viêm và sản xuất các chất trung gian hóa học khác. Các cytokin này hầu hết được sản xuất một cách nhanh chóng trong một vài giờ đến 24 giờ sau khi có sự xâm nhập của tác nhân gây bệnh vào cơ thể. Do đó, việc định lượng và theo dõi sự thay đổi nồng độ các cytokin này giúp phân độ nặng ở giai đoạn sớm và giúp tiên lượng bệnh nhân NKN và SNK. Gia tăng nồng độ cytokin liên quan đến mức độ nặng của nhiễm khuẩn và rối loạn chức năng cơ quan [67]. Nhược điểm chính của các cytokin là có thời gian bán hủy ngắn nên nồng độ cytokin có thể giảm nhanh sau khi kích thích của yếu tố nhiễm khuẩn, vì vậy, việc theo dõi nồng độ cytokin trong máu có thể khó khăn nhất là khi bệnh nhân nhập viện muộn [67].

- *Protein phản ứng C (CRP)*: CRP là một trong các protein đáp ứng viêm cấp được gan tổng hợp và giải phóng vào máu khi có phản ứng viêm hoặc tổn thương tổ chức [69], [70]. Hiện nay, CRP là một xét nghiệm được thực hiện phổ biến trong lâm sàng. Không chỉ trong bệnh lý nhiễm khuẩn, CRP còn được nghiên cứu trong nhiều bệnh lý có đáp ứng viêm mạn tính như bệnh lý mạch vành, mạch máu não, suy tim... Trong chẩn đoán NKN và SNK, nồng độ CRP với điểm cắt từ 50 – 100 mg/dl cho giá trị chẩn đoán khá tốt với diện tích dưới đường cong ROC là 0,78 [69]. Bên cạnh vai trò trong chẩn đoán NKN và SNK, CRP còn được đánh giá trong vai trò tiên lượng bệnh. Nghiên cứu của Mathias

Oberhoffer [71] thấy nồng độ CRP ở bệnh nhân tử vong cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân sống sót và giá trị tiên lượng tử vong của CRP với diện tích dưới đường cong ROC là 0,81.

Do nồng độ CRP cơ bản có thể gia tăng ở một số bệnh lý viêm mạn tính do đó đánh giá sự thay đổi nồng độ CRP theo thời gian trong quá trình điều trị NKN và SNK có nhiều hữu ích hơn so với đo một giá trị duy nhất [67], [69]. Pova và cộng sự [72] nghiên cứu cho thấy nồng độ CRP gia tăng hàng ngày > 4,1 mg/dl có giá trị trong chẩn đoán nhiễm khuẩn bệnh viện với độ nhạy 92,1% và độ đặc hiệu của 71,4%. Về mặt tiên lượng, ở nhóm bệnh nhân có nồng độ CRP giảm sau 48 giờ có tỷ lệ tử vong là 15,4%, trong khi ở nhóm bệnh nhân có nồng độ CRP tăng lại có tỷ lệ tử vong 60,9% ($p < 0,05$). Tuy nhiên, vai trò thực sự trong tiên lượng NKN và SNK mà nhất là NKOB vẫn còn đang được nghiên cứu. Nhiều tác giả đã so sánh giá trị của CRP và PCT thấy rằng nồng độ PCT vẫn có giá trị cao hơn trong chẩn đoán, mà đặc biệt là trong tiên lượng tử vong của NKN và SNK so với nồng độ CRP [73], [74], [75].

- Lactat: Ở các bệnh nhân NKN và SNK, tình trạng suy tuần hoàn dẫn đến thiếu oxy tổ chức, chuyển hóa kị khí và làm tăng nồng độ lactat trong huyết tương. Nồng độ lactat máu lúc vào viện tăng cao có giá trị tiên lượng tử vong đã được chứng minh [76], [77]. Đo nồng độ lactat nhiều thời điểm trong quá trình hồi sức ban đầu có giá trị giúp theo dõi đáp ứng hồi sức. Trong một nghiên cứu trên 94 bệnh nhân hồi sức Marty và cộng sự đo lactat tại các thời điểm 0 giờ, 6 giờ, 12 giờ và 24 giờ và thấy rằng giá trị tiên lượng tốt nhất là lactat sau 24 giờ [76]. Các tác giả cũng kết luận rằng cho dù đã qua thời gian hồi sức ban đầu (6 giờ) thì sự gia tăng lactat trong 24 giờ đầu vẫn liên quan đến tiên lượng tử vong. Tuy nhiên, nồng độ lactat lại là dấu hiệu để theo dõi hồi sức suy tuần hoàn và không đặc hiệu trong chẩn đoán và theo dõi nhiễm khuẩn [14].

1.1.10. Nguyên tắc điều trị NKOB nặng

Trong quá trình xử trí bệnh nhân NKOB nặng cần có sự phối hợp nhịp nhàng, chặt chẽ giữa các nhà ngoại khoa và gây mê hồi sức. Trên cơ sở các khuyến cáo quốc tế về điều trị nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn năm 2012 (Surviving Sepsis Campaign - SSC) [33], hội phẫu thuật cấp cứu thế giới (World Society of Emergency Surgery (WSES)) cũng đã đưa ra các khuyến cáo cụ thể trong điều trị bệnh nhân NKOB [43]. Nguyên tắc điều trị của NKOB nặng là sự kết hợp của 3 yếu tố chính gồm hồi sức huyết động, kiểm soát nguồn nhiễm khuẩn và liệu pháp kháng sinh toàn thân, ngoài ra còn có các biện pháp hỗ trợ khác.

1.1.10.1. Hồi sức huyết động

Một trong những nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ biến chứng và tử vong cao trong NKOB là do rối loạn huyết động dẫn đến thiếu oxy toàn bộ các tổ chức của cơ thể. Rối loạn huyết động trong NKOB là do thiếu thể tích tuần hoàn, suy cơ tim và liệt mạch. Rối loạn huyết động kèm theo tăng nhu cầu oxy trong quá trình nhiễm khuẩn dẫn đến tình trạng thiếu oxy tổ chức nặng nề và cuối cùng gây ra rối loạn chức năng đa cơ quan và tử vong. Do đó vấn đề hồi sức tuần hoàn sớm và tích cực trong NKOB là vấn đề thiết yếu. Tất cả các bệnh nhân NKOB cũng như nhiễm khuẩn ngoại khoa nói chung đều cần được hồi sức ban đầu theo khuyến cáo quốc tế về điều trị NKN và SNK năm 2012 (SSC-2012) [33]. SSC-2012 khuyến cáo áp dụng phác đồ điều trị điều trị theo mục tiêu sớm (Early Goal-directed Therapy - EGT) cho các bệnh nhân có tình trạng giảm tưới máu tổ chức. Trong thời gian 6 giờ đầu, mục tiêu hồi sức cho bệnh nhân NKN và SNK cần đạt như sau:

- a) ALTMTT 8–12 mmHg
- b) HATB \geq 65 mmHg
- c) Lưu lượng nước tiểu \geq 0,5 mL/kg/giờ

d) Bão hòa oxy tĩnh mạch trung ương ($ScvO_2$) là 70% hoặc bão hòa oxy tĩnh mạch trộn (SvO_2) là 65%.

Để đạt được các mục tiêu về huyết động như trên, các biện pháp điều trị hồi sức huyết động cần thiết bao gồm bù thể tích tuần hoàn, dùng các thuốc vận mạch, trợ tim và truyền sản phẩm máu bổ sung khi cần thiết.

- Bồi phụ thể tích tuần hoàn

Trong các trường hợp NKOB nặng luôn có tình trạng giảm thể tích tuần hoàn do nhiều cơ chế khác nhau. Giảm thể tích tuần hoàn tuyệt đối do chán ăn và liệt ruột làm giảm nhu cầu cung cấp nước qua miệng, trong khi nôn mửa và tiêu chảy làm tăng lượng dịch mất, tắc ruột gây thoát dịch vào khoang thứ ba, sốt cũng làm tăng mất nước qua da và qua hô hấp (thở nhanh). Giảm thể tích tuần hoàn tương đối do tình trạng giãn tĩnh mạch và tăng tính thấm mao mạch [36], [78]. Chính vì vậy, bù dịch cần được thực hiện càng sớm càng tốt, đây là biện pháp chính trong hỗ trợ tuần hoàn ở bệnh nhân nhiễm khuẩn.

Trong khuyến cáo của SSC 2012 [33] về bù dịch cho bệnh nhân NKN và SNK, các dung dịch tinh thể vẫn đang được lựa chọn là dung dịch ban đầu trong hồi sức. Nhược điểm chính của các dung dịch tinh thể là khả năng gia tăng thể tích huyết tương thấp và thời gian lưu giữ trong lòng mạch ngắn. Sau khi truyền chỉ có khoảng 25% lượng dịch này truyền vào sẽ còn ở lại trong lòng mạch và phần lớn được phân bố vào khoang ngoài lòng mạch. Do đó nguy cơ quá tải tuần hoàn và phù ngoại bào do truyền lượng lớn dịch tinh thể là có thể xảy ra [41]. SSC năm 2012 cũng khuyến cáo sử dụng dung dịch albumin để bù dịch cho bệnh nhân nhiễm NKN và SNK khi bệnh nhân cần truyền một lượng quá lớn dịch tinh thể và không nên sử dụng dung dịch cao phân tử trong bù dịch cho bệnh nhân NKN/SNK [33].

- Sử dụng các thuốc co mạch

Các thuốc co mạch được chỉ định sau khi liệu pháp truyền dịch không đảm bảo được HA động mạch và duy trì tưới máu tạng. Mục tiêu cần đạt được là duy trì $HATB \geq 65$ mmHg cần đạt trong hồi sức ban đầu bệnh nhân

SNK. Các thuốc co mạch được sử dụng hiện nay bao gồm noradrenalin, dopamin, adrenalin, phenylephrin và vasopressin.

Noradrenalin có tác dụng lên receptor α gây co mạch và tăng huyết áp bằng cách tăng sức cản ngoại biên, thuốc ít tác dụng trên tim và ít gây tăng nhịp tim. Noradrenalin có tác dụng làm tăng 10-20% cung lượng tim, không có tác dụng làm tăng áp lực động mạch phổi. Liều noradrenalin khuyến cáo khá thay đổi từ 0,01- 3,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ [79], thường bắt đầu với liều thấp sau đó tăng dần mỗi 5 phút để đạt được mục tiêu HA. Liều tối đa của noradrenalin vẫn chưa xác định, tuy nhiên nếu sử dụng với liều trên 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ thì có ít hiệu quả nâng HA, trái lại còn gây tác dụng không mong muốn [33].

Dopamin cũng là thuốc vận mạch được sử dụng phổ biến trong SNK, có thể sử dụng để nâng HA nhất là các trường hợp có rối loạn chức năng tâm thu. Tác dụng của Dopamin phụ thuộc liều. Liều khởi đầu là 5 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{phút}$, có tác dụng trên hệ dopaminergic, tác dụng lên mạch máu cầu thận và mạch máu vành. Liều 5-10 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{phút}$ có tác dụng ưu tiên lên receptor β , tăng sức co bóp cơ tim và nhịp tim. Liều >10 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{phút}$ có tác dụng lên receptor α , làm tăng áp lực dòng máu, tăng co mạch.

Adrenalin là thuốc vừa có tác dụng lên receptor α -adrenergic và β -adrenergic do đó có thể tăng huyết áp bằng cách tăng co bóp cơ tim và tăng sức cản thành mạch. Sử dụng adrenalin có thể làm giảm tưới máu tổ chức, đặc biệt là giảm tưới máu tạng, làm tăng nợ oxy, tăng lactate máu. Hiện nay, adrenalin được sử dụng khi kém đáp ứng với noradrenalin và dopamin.

- *Thuốc trợ tim*

Dobutamin dùng để điều trị SNK nhằm tăng cung lượng tim, thể tích nhát bóp và phân phối oxy. Tác dụng của dobutamin cũng phụ thuộc liều. Liều khởi đầu có thể từ 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ đã có tác dụng, tăng dần liều theo đáp ứng của bệnh nhân và liều duy trì thường từ 2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{phút}$ [79].

1.1.10.2. Liệu pháp kháng sinh

Liệu pháp kháng sinh cũng đóng vai trò rất quan trọng, đặc biệt là ở các bệnh nhân NKOB nặng, nhằm ngăn chặn sự lan tràn của vi khuẩn và giảm các biến chứng. Theo khuyến cáo của SSC 2012 [33], điều trị kháng sinh phải bắt đầu ngay khi chẩn đoán nhiễm khuẩn và ít nhất là trong vòng 1 giờ ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng [33], [41]. Lựa chọn liệu pháp kháng sinh không phù hợp và không kịp thời sẽ góp phần làm tăng tỷ lệ thất bại trong điều trị và nguy cơ biến chứng, tử vong cho bệnh nhân. Kháng sinh lựa chọn tùy theo nguồn nhiễm khuẩn, đáp ứng miễn dịch của bệnh nhân và mức độ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn tại khoa phòng [35], [58].

Bảng 1.4. Chọn lựa kháng sinh điều trị NKOB, (nguồn Solomkin [80])

	Nguy cơ thấp đến trung bình	Nguy cơ cao
Đơn trị liệu	Cefoxitin, Ertapenem Moxifloxacin, Ticarcillin, Tigecycline	Imipenem-cilastatin, Meropenem Doripenem, Piperacillin-tazobactam
Kháng sinh phối hợp	Cefazolin, Cefuroxime, Ceftriaxone, Cefotaxime + Metronidazole <i>Hoặc</i> Levofloxacin, Ciprofloxacin + Metronidazole	Cefepime, Ceftazidime + Metronidazole <i>Hoặc</i> Ciprofloxacin, Levofloxacin + Metronidazole

Do kết quả nuôi cấy vi khuẩn gây bệnh thường chậm trễ và có độ nhạy không cao nên lựa chọn liệu pháp kháng sinh trên thực tế lâm sàng là dựa vào kinh nghiệm. Trong trường hợp vị trí nhiễm khuẩn đã biết, có thể chọn kháng sinh đặc hiệu cho vi khuẩn khu trú tại vùng tiêu hóa đó.

Bệnh nhân không được điều trị kháng sinh hợp lý sẽ làm tăng nguy cơ bị áp xe tồn lưu, nguy cơ phẫu thuật lại cũng như tăng nguy cơ tử vong. Để

giảm nguy cơ vi khuẩn đề kháng Hội phẫu thuật cấp cứu thế giới (WSES) đề nghị xuống thang kháng sinh điều trị sau 48-72 giờ, khi có kết quả cấy vi khuẩn và kháng sinh đồ [43].

1.1.10.3. Kiểm soát nguồn nhiễm khuẩn

Kiểm soát nhiễm khuẩn bằng can thiệp ngoại khoa là một phương pháp điều trị quan trọng trong NKOB, đặc biệt là các trường hợp VPM lan tỏa. Kiểm soát nhiễm khuẩn "Source control" được định nghĩa là thủ thuật ngoại khoa hoặc một loạt các thủ thuật để loại trừ ổ nhiễm khuẩn, kiểm soát các yếu tố thúc đẩy nhiễm khuẩn tiếp diễn và sửa chữa nhằm phục hồi chức năng sinh lý của hệ tiêu hóa [41].

Điều trị ngoại khoa phải đảm bảo yêu cầu kiểm soát sớm và hiệu quả nguồn nhiễm khuẩn cũng như loại bỏ vi khuẩn và độc tố ra khỏi khoang bụng. Nhiều trường hợp NKOB, chỉ định can thiệp ngoại khoa là rõ ràng như các trường hợp VPM lan tỏa, nhưng cũng có nhiều trường hợp chẩn đoán gặp khó khăn. Lựa chọn phương pháp phẫu thuật cũng phụ thuộc vào việc chẩn đoán nguồn gốc nhiễm khuẩn cũng như mức độ nặng của bệnh nhân. Tuy nhiên trong trường hợp NKOB nặng nếu chậm trễ trong can thiệp phẫu thuật sẽ dẫn đến hậu quả xấu, chỉ định phẫu thuật có thể phải đặt ra ngay cả khi chưa xác định rõ nguồn gốc nhiễm khuẩn. Kết quả của phẫu thuật có vai trò quyết định trong kết quả điều trị bệnh nhân NKOB nặng [35], [36].

Các phương pháp phẫu thuật cho bệnh nhân NKOB nặng bao gồm phẫu thuật hở, phẫu thuật nội soi hoặc dẫn lưu qua da. Cho đến nay phẫu thuật hở vẫn là phương pháp được lựa chọn trong điều trị các trường hợp NKOB nặng. Phương pháp phẫu thuật hở nhằm loại bỏ ổ nhiễm khuẩn, súc rửa ổ phúc mạc trong phẫu thuật, phục hồi thương tổn ống tiêu hóa (thủng ổ loét dạ dày, tá tràng) hoặc cắt bỏ cơ quan nhiễm khuẩn (ruột thừa, túi mật), cắt bỏ phần ruột tổn thương hoại tử với tái lập lưu thông tiêu hóa hoặc dẫn lưu ống tiêu hóa ra ngoài [35], [41].

1.1.10.4. Các biện pháp hỗ trợ khác

- Hồi sức hô hấp: Bệnh nhân sau phẫu thuật NKOB nặng có nguy cơ tiến triển tổn thương phổi cấp (ALI) và suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) là rất cao. Ngoài nguy cơ tổn thương phổi do nhiễm khuẩn nặng thì nguy cơ tăng áp lực ổ bụng sau phẫu thuật sẽ ảnh hưởng nhiều đến chức năng hô hấp. Vì vậy, theo khuyến cáo của SSC 2012 [33] và Hội cấp cứu ngoại khoa thế giới (WSES) [43], cần thiết phải áp dụng chiến lược thông khí bảo vệ phổi cho bệnh nhân NKOB có biểu hiện ALI hoặc ARDS, với các yếu tố chính như sau:

1. Sử dụng mục tiêu thể tích lưu thông thấp là 6 mL/kg thay cho sử dụng thể tích lưu thông cao là 10 - 12 mL/kg thường quy.

2. Duy trì áp lực cao nguyên ≤ 30 cm H₂O

3. Cài đặt áp lực dương cuối thì thở ra (PEEP) để tránh gây xẹp phế nang ở cuối thì thở ra.

4. Áp dụng PEEP cao (10-20 cmH₂O) đối với các trường hợp ARDS trung bình và nặng

5. Sử dụng các biện pháp như thủ thuật huy động phế nang cho các trường hợp thiếu oxy nặng $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mm Hg

6. Cài đặt FiO_2 không quá cao và điều chỉnh PEEP nhằm duy trì PaO_2 vào khoảng 90 mmHg. Cân nhắc sử dụng an thần và cải dần an thần khi tình trạng hô hấp và tuần hoàn cải thiện. Hạn chế sử dụng thuốc giãn cơ, có thể sử dụng trong thời gian ngắn dưới 48 giờ cho các bệnh nhân biểu hiện ARDS nặng với áp lực đường thở lên cao.

- Các biện pháp khác [47], [81]:

+ Điều chỉnh cân bằng nước, điện giải và đường máu: Kiểm tra lại điện giải đồ để điều chỉnh, nhất là tình trạng rối loạn Na^+ và K^+ máu. Đường máu cần được theo dõi và kiểm soát tốt trong khoảng 6-10 mmol/L bằng liệu pháp insulin tĩnh mạch.

+ Dinh dưỡng là một vấn đề rất quan trọng. Bệnh nhân cần cho ăn qua miệng càng sớm càng tốt, ngay khi có thể. Sử dụng các thức ăn dễ hấp thu, chia làm

hiều bữa với số lượng ít và tăng dần. Trường hợp bệnh nhân có chống chỉ định nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa thì sử dụng nuôi qua đường tĩnh mạch toàn phần.

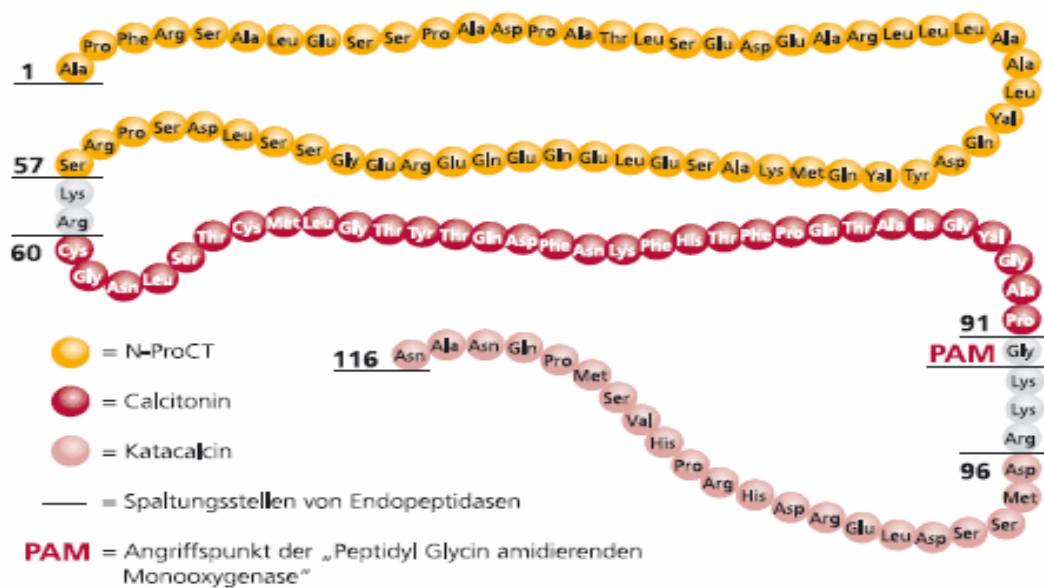
+ Chạy thận nhân tạo có thể được chỉ định sau phẫu thuật nhằm điều chỉnh tình trạng nhiễm toan, tăng kali máu và quá tải dịch truyền.

1.2. PROCALCITONIN TRONG TIÊN LƯỢNG VÀ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN NẶNG/SỐC NHIỄM KHUẨN

1.2.1. Đặc điểm sinh lý của Procalcitonin

1.2.1.1. Cấu trúc hóa học

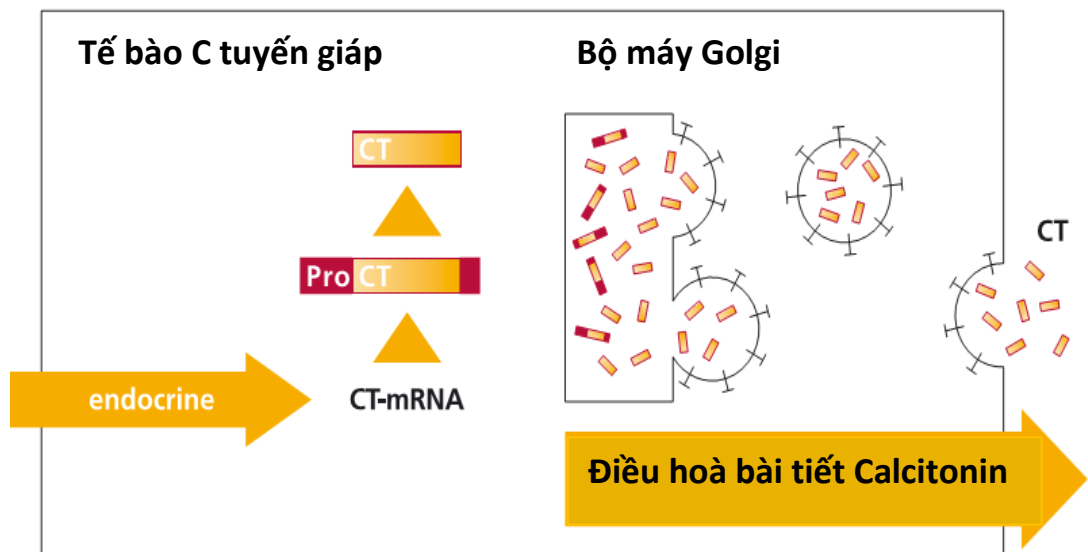
Năm 1962, calcitonin (CT) là một hormon do tuyến giáp bài tiết, có tác dụng điều hòa canxi, được phát hiện. Các tiền chất của CT và các sản phẩm thủy phân của nó được Moya và cộng sự phát hiện ra vào năm 1975. Nồng độ PCT lưu hành thấp hơn ngưỡng phát hiện ở những người khỏe mạnh và chỉ tăng lên ở các bệnh nhân bị ung thư tuyến giáp hoặc ung thư phổi tế bào nhỏ. Cấu trúc chính xác của procalcitonin được biết từ năm 1981. Năm 1984, Mouller đã mô tả Procalcitonin (PCT). Đó là một protein gồm 116 acid amin, có trọng lượng phân tử gần bằng 13kDa (Hình 1.1).



Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của procalcitonin, nguồn Christ-Crain [82]

1.2.1.2. Sản xuất PCT trong điều kiện sinh lý

Bình thường PCT được tạo ra bởi tế bào C của tuyến giáp trong đáp ứng với kích thích hormon. Sau khi được tiết ra, dưới tác dụng của enzyme ly giải, procalcitonin được cắt thành calcitonin (32 acid amin), katacalcin (21 acid amin) và chuỗi tận cùng của liên kết N (được gọi là aminoprocalcitonin gồm 57 acid amin). Sự bài tiết PCT và CT được kích thích bởi sự gia tăng nồng độ Can xi máu cũng như sự kích thích các của các hormon (endocrin) khác như glucocortioïd, glucagon, gastrin hoặc adrenalin. Ngược lại, somatostatin và vitamin D ức chế tổng hợp PCT. Ở người khỏe mạnh bình thường, nồng độ PCT huyết thanh là rất thấp, với các xét nghiệm có độ nhạy cao có thể đo được nồng độ PCT ở người không bị nhiễm khuẩn là $0,033 \pm 0,003$ ng/mL [15], [83] (Hình 1.2)



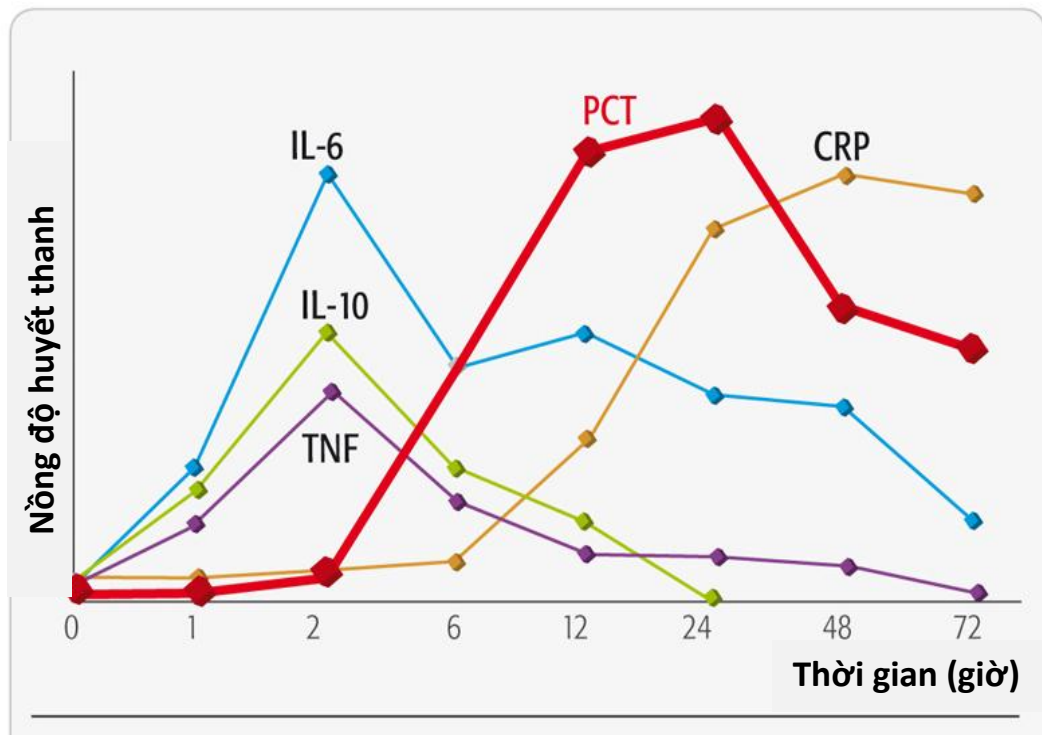
Hình 1.2. Điều hoà bài tiết PCT và CT ở điều kiện sinh lý [83]

1.2.1.3. Sản xuất PCT trong nhiễm khuẩn

Nghiên cứu thực nghiệm chứng minh ở những bệnh nhân đã bị cắt tuyến giáp thì khi bị nhiễm khuẩn nồng độ PCT cũng tăng tương tự như các bệnh nhân khác. Như vậy, ở bệnh nhân đáp ứng viêm do nhiễm khuẩn có các cơ

quan khác sản xuất PCT ngoài tổ chức tuyến giáp. Trong đó gan là cơ quan quan trọng trong sản xuất PCT ở bệnh nhân nhiễm khuẩn [56], [84], [85]. Khi bị nhiễm khuẩn nồng độ PCT có thể tăng cao lên gấp hàng trăm hay hàng nghìn lần, đặc biệt là ở bệnh nhân NKN/SNK [23], [56], [84], [86].

Nghiên cứu đặc điểm động học của PCT ở người tình nguyện tiêm độc tố vi khuẩn cho thấy PCT tăng sau 2-3 giờ và đạt nồng độ đỉnh sau 12-24 giờ. Thời gian bán hủy trong hệ tuần hoàn là 24-30 giờ, nồng độ PCT là rất ổn định và dễ dàng cho phép phát hiện trong huyết thanh. Sau đó, nồng độ PCT giảm dần và trở về bình thường trong hai ngày tiếp theo [56], [87]. Nồng độ CRP tăng chậm sau 12 giờ nhiễm khuẩn và chỉ đạt tối đa sau 48 giờ. Ngược lại các cytokin gây viêm lại tăng và đạt đỉnh rất sớm (sau 2-4 giờ) (Hình 1.3)



Hình 1.3. Động học của một số dấu ấn sinh học ở bệnh nhân nhiễm khuẩn (Nguồn Meisner và cộng sự [56])

1.2.1.4. Chuyển hóa và đào thải của PCT ở bệnh nhân suy thận

PCT được sản xuất và đào thải một phần qua thận. Do đó một vấn đề được đặt ra là liệu giá trị chẩn đoán của PCT có bị ảnh hưởng ở bệnh nhân suy thận hay không?. Trong một nghiên cứu so sánh đối chứng giữa nhóm bệnh nhân suy thận và nhóm bệnh nhân có chức năng thận bình thường về sự đào thải của PCT, Meisner [88] thấy rằng bài tiết qua thận không phải là con đường chủ yếu để đào thải PCT khỏi huyết tương và PCT vẫn có thể áp dụng để chẩn đoán nhiễm khuẩn cho bệnh nhân suy thận tương tự như bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

1.2.2. Giá trị PCT trong tiên lượng và điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn

Năm 1993, Assicot và cộng sự [89] là những người đầu tiên nghiên cứu thấy nồng độ PCT tăng cao ở bệnh nhân nhiễm khuẩn. Từ đó đến nay đã có rất nhiều công trình nghiên cứu động học của PCT và ứng dụng của nồng độ PCT huyết thanh trong lâm sàng điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn, đặc biệt là các bệnh nhân NKN và SNK [23].

1.2.2.1. Sự biến đổi nồng độ PCT ở bệnh nhân NKN/SNK

Nồng độ PCT gia tăng khi có nhiễm khuẩn và đặc biệt tăng rất cao khi có NKN/SNK. Do đó nồng độ PCT đã được chứng minh có giá trị chẩn đoán cao trong nhiều loại nhiễm khuẩn khác nhau đặc biệt là ở bệnh nhân NKN và SNK [90], [91]. Trong một nghiên cứu phân tích tổng hợp gần đây nhất của Christina Wacker và cộng sự [92] trên 30 thử nghiệm lâm sàng với 3244 bệnh nhân. Kết quả phân tích cho thấy với ngưỡng nồng độ PCT $1,1\text{ng/mL}$ (0,5-2,0) cho phép chẩn đoán NKN với độ nhạy là 0,77 (95% KTC 0,72–0,81) và độ đặc hiệu tương ứng 0,79 (95% KTC 0,74–0,84); diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,85 (95% KTC 0,81–0,88). Các tác giả kết luận PCT là một dấu ấn hữu ích trong chẩn đoán nhiễm khuẩn ở các bệnh nhân nặng.

Động học của PCT thuận lợi hơn so với CRP và các cytokin trong chẩn đoán nhiễm khuẩn. PCT gia tăng sớm sau nhiễm khuẩn và đạt nồng độ đỉnh sau 24 – 30 giờ, đây cũng phù hợp là thời điểm bệnh nhân nhập viện và được chẩn đoán nhiễm khuẩn trên lâm sàng [93]. Chẩn đoán sớm và chính xác nhiễm khuẩn là rất quan trọng giúp sử dụng kháng sinh sớm và giảm bớt biến chứng và tử vong do nhiễm khuẩn. Mặt khác nếu loại trừ nhiễm khuẩn thì sẽ giảm được sử dụng kháng sinh không hợp lý, giảm chi phí điều trị và quan trọng hơn là giảm phát sinh vi khuẩn đề kháng kháng sinh [23].

Hiện nay cơ quan kiểm soát thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) cũng đã chứng nhận PCT là một dấu ấn giúp chẩn đoán nhiễm khuẩn [15]. Trong hướng dẫn sử dụng PCT trong chẩn đoán của SSC 2012 khuyến cáo rằng, mặc dù PCT có giá trị bình thường nhưng nếu lâm sàng nghi ngờ nhiễm khuẩn thì vẫn sử dụng kháng sinh. Sau đó đo lại nồng độ PCT sau 24 giờ để xác định chính xác nhiễm khuẩn hoặc có thể ngưng kháng sinh nếu nồng độ PCT tiếp tục thấp [15], [23].

Bảng 1.5. Diễn giải nồng độ PCT trong chẩn đoán nhiễm khuẩn [90], [91]

Giá trị (ng/mL)	Diễn giải
< 0,05	Bình thường
<0,5	Có thể nhiễm khuẩn khu trú Làm lại xét nghiệm sau 6-24 giờ
0,5 – <2	Có thể nhiễm khuẩn hệ thống Làm lại xét nghiệm sau 6-24 giờ
2 – 10	Khả năng cao nhiễm khuẩn hệ thống Nguy cơ nhiễm khuẩn nặng
>10	Nhiễm khuẩn nặng, sốc nhiễm khuẩn

1.2.2.2. So sánh biến đổi nồng độ PCT với số lượng bạch cầu và nồng độ CRP ở bệnh nhân NKN/SNK

Các xét nghiệm thường dùng để chẩn đoán nhiễm khuẩn hiện nay là số lượng bạch cầu và nồng độ CRP huyết thanh. Số lượng bạch cầu là một xét nghiệm kinh điển trong chẩn đoán nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, gia tăng số lượng bạch cầu trong máu là triệu chứng rất thường gặp trong tất cả các trường hợp đáp ứng viêm toàn thân. Do đó giá trị đặc hiệu của bạch cầu trong chẩn đoán nhiễm khuẩn là không cao. Trong những năm gần đây, nồng độ CRP cũng đã trở thành một trong những xét nghiệm thường quy để chẩn đoán nhiễm khuẩn. Bên cạnh gia tăng trong tình trạng nhiễm khuẩn thì nồng độ CRP cũng thường gia tăng trong các đáp ứng viêm khác không do nhiễm khuẩn [94]. Tuy nhiên, theo dõi sự biến đổi nồng độ CRP trong lâm sàng đã trở nên thường quy và cũng giúp ích trong tiên lượng và điều trị bệnh nhân NKN/SNK [94], [95]. So với bạch cầu và CRP thì PCT được nghiên cứu ứng dụng trong thời gian gần đây và đã có nhiều nghiên cứu so sánh sự biến đổi của PCT so với CRP và bạch cầu ở bệnh nhân NKN/SNK. Khi so sánh giá trị chẩn đoán NKN/SNK nhập viện tại phòng cấp cứu, H. Guven và cộng sự [96] ghi nhận nồng độ PCT có giá trị chẩn đoán phân biệt NKN/SNK tốt cao hơn so với nồng độ CRP và số lượng bạch cầu. Oberhoffer và cộng sự [71] nghiên cứu so sánh nồng độ PCT với các dấu hiệu khác trong tiên lượng NKN, thấy nồng độ PCT cũng ít liên quan với hiệt độ và bạch cầu, giá trị tiên lượng tử vong của PCT khá cao với diện tích dưới đường cong ROC (AUC là 0,878) còn hiệt độ và bạch cầu có giá trị tiên lượng thấp (AUC khoảng 0,6).

Kết quả tương tự cũng được chứng minh trong một nghiên cứu gần đây của Garnacho Montero và cộng sự [97] nghiên cứu so sánh giá trị của PCT, CRP và bạch cầu trong chẩn đoán nhiễm khuẩn. Kết quả này cũng chứng minh thấy với điểm cắt là PCT > 1,39 ng/mL, CRP > 10,38 mg/dl và bạch cầu

> 11.109 tế bào/L, thì PCT có giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn tốt nhất, (diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,87), còn CRP có giá trị chẩn đoán trung bình (AUC là 0,69), trong khi đó bạch cầu có giá trị chẩn đoán thấp (AUC là 0,55) (bảng 1.6)

Bảng 1.6. Giá trị của bạch cầu, CRP và PCT trong chẩn đoán nhiễm khuẩn (theo Garnacho Montero [97]).

Thông số	PCT	Bạch cầu	CRP
Độ nhạy %	91,38	64,9 6	90,60
Độ đặc hiệu %	67,44	34,88	40,48
Giá trị tiên đoán âm tính	88,33	73,08	80,92
Giá trị tiên đoán dương tính	74,36	26,79	60,71
Diện tích dưới đường cong (ROC) (95% khoảng tin cậy)	0,87 0,81 – 0,94	0,55 0,45 – 0,64	0,69 0,59 – 0,79

Về mặt động học PCT cũng thuận lợi hơn trong chẩn đoán và theo dõi nhiễm khuẩn so với CRP. Một dấu ấn sinh học muốn được xem là một dấu ấn để chẩn đoán nhiễm khuẩn thì nồng độ đo được phải tăng sớm và duy trì ổn định nhiều giờ trong quá trình nhiễm khuẩn. Nồng độ PCT tăng sau khi nhiễm khuẩn 2-3 giờ và đạt nồng độ đỉnh sau 12-24 giờ và thời gian bán hủy 24-30 giờ. Trong khi đó CRP, một dấu ấn được sử dụng trong chẩn đoán nhiễm khuẩn, tăng chậm sau 12 giờ khi nhiễm khuẩn và chỉ đạt nồng độ đỉnh sau 48 giờ [56], [87]. Ở các bệnh nhân phẫu thuật, nồng độ PCT chỉ tăng thoáng qua và trở về bình thường sau 12-24 giờ nếu không có nhiễm khuẩn. Ngược lại CRP và bạch cầu máu có thể tăng vài ngày sau phẫu thuật mà không có nhiễm khuẩn kèm theo. Do đó theo dõi diễn tiến của nồng độ PCT sau phẫu thuật ở

các bệnh nhân NKN/SNK giúp đánh giá sớm đáp ứng với kết quả phẫu thuật cũng như tiên lượng tử vong và biến chứng [98], [99].

1.2.2.3. So sánh giá trị nồng độ PCT với nồng độ lactat, điểm APACHE II và điểm SOFA trong tiên lượng NKN/SNK

Nồng độ PCT tại thời điểm nhập vào khoa Hồi sức cấp cứu có giá trị trong chẩn đoán nhiễm khuẩn cũng như phân biệt độ nặng nhiễm khuẩn [16], [100]. Trong nghiên cứu của Brunkhorst FM và cộng sự [17] được thực hiện trên 185 bệnh nhân NKN và SNK. Kết quả ghi nhận thấy nồng độ PCT tăng cao nhất ở nhóm có SNK, có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ PCT giữa các mức độ nhiễm khuẩn khác nhau. Với điểm cắt nồng độ PCT là 11,6 ng/mL có giá trị tiên lượng bệnh nhân SNK với độ chính xác 60%, độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 53% và 72%.

Tuy nhiên, giá trị tuyệt đối của nồng độ PCT ban đầu trong tiên lượng tử vong còn nhiều kết quả khác nhau trong các nghiên cứu. Một số tác giả nghiên cứu thấy nồng độ PCT ban đầu có giá trị tiên lượng tử vong như A. Dahaba [101], L. Magrini [102] hay G. Pupelis [103], ngược lại một số nghiên cứu khác lại thấy PCT ban đầu ít có giá trị tiên lượng tử vong như Meisner [16], Ruis-Rodriguez [24], Mohd Basri Mat Nor [28], hay Yan Shi [104]. Nồng độ PCT thay đổi trong một khoảng rất rộng từ vài phần trăm đến hàng trăm ng/mL, do đó có những bệnh nhân có nồng độ PCT tăng cao trên 50 ng/mL vẫn sống sót trong khi có những bệnh nhân tử vong nhưng có nồng độ PCT là khá thấp [105]. Do đó giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ PCT ban đầu vẫn chưa thật sự thống nhất và đang được tiếp tục nghiên cứu.

Bên cạnh giá trị nồng độ PCT ban đầu thì một thông số khác động học của PCT cũng có giá trị trong theo dõi điều trị cũng như tiên lượng tử vong [23]. Có nhiều cách để đánh giá động học của PCT như hiệu số PCT ngày đầu với các ngày sau, tỷ số PCT ngày đầu với ngày sau hoặc tỷ lệ % thay đổi của PCT những lần sau so với ban đầu. Ruis – Rodriguez và cộng sự [24] đưa ra

khái niệm về độ thanh thải PCT (procalcitonin clearance - PCTc) dựa vào tỷ lệ % giữa thay đổi nồng độ PCT tại từng thời điểm sau 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ so với nồng độ PCT ban đầu. Kết quả nghiên cứu thấy PCTc tại các thời điểm đều có giá trị tiên lượng tử vong, trong đó tại thời điểm 48 giờ có giá trị cao nhất với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,86; $p < 0,01$. Những kết quả nghiên cứu gần đây cũng đã chứng minh không phải là nồng độ PCT ban đầu mà PCTc sau khi can thiệp điều trị mới có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK [28], [102], [106].

- So sánh giá trị tiên lượng của nồng độ PCT với nồng độ lactat:

Nồng độ lactat là một thông số quan trọng trong tiên lượng bệnh nhân NKN/SNK. Nồng độ lactat gia tăng trong máu do tình trạng chuyển hóa hiếu khí của tế bào trong điều kiện thiếu oxy. Nồng độ lactat càng cao thể hiện tình trạng thiếu oxy tổ chức càng nặng và kéo dài, do đó nguy cơ tử vong càng cao. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh nồng độ lactat liên quan chặt chẽ đến tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN/SNK [76], [107], [108]. Tuy nhiên, nồng độ lactat chỉ có giá trị tiên lượng độ nặng của nhiễm khuẩn chứ không giúp chẩn đoán nhiễm khuẩn. Christophe Clec'h và cộng sự so sánh nồng độ PCT và lactat ở các bệnh nhân sốc do nhiễm khuẩn và sốc không do nhiễm khuẩn. Kết quả thấy chỉ có PCT khác biệt giữa 2 nhóm còn lactat không có khác biệt [109].

- So sánh nồng độ PCT với các điểm APACHE II và SOFA

Các thang điểm APACHE II và SOFA đã được chứng minh có giá trị cao trong tiên lượng biến chứng và tử vong ở bệnh nhân NKN/SNK [13], [71]. Thang điểm đánh giá suy chức năng đa cơ quan (SOFA) là một thang điểm được Vincent và cộng sự phát triển nhằm đánh giá mức độ nặng của rối loạn chức năng đa cơ quan. Hiện nay thang điểm SOFA đã được hội nghị đồng thuận về nhiễm khuẩn 2015 (sepsis-3) thống nhất đưa vào trong chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng (khi SOFA từ 2 điểm trở lên được đánh giá là NKN).

Với thang điểm SOFA ≥ 2 điểm, tỷ lệ tử vong tại bệnh viện của bệnh nhân được ước tính là 10%, điểm SOFA càng cao thì tỷ lệ tử vong càng gia tăng [34]. Trong khi đó thang điểm APACHE II cũng có giá trị cao trong tiên lượng tử vong và được sử dụng phổ biến như 1 tiêu chuẩn đối chứng trong các nghiên cứu so sánh với các thông số tiên lượng khác [110], [111].

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh nồng độ PCT cũng có liên quan đến mức độ nặng thông qua các thang điểm trên. Meisner và cộng sự [16] nghiên cứu gia tăng nồng độ PCT có liên quan chặt chẽ với gia tăng điểm SOFA và APACHE II. Nghiên cứu liên quan giữa nồng độ PCT với thang điểm SOFA, Schroder và cộng sự [112] trong tiên lượng độ nặng của bệnh nhân SNK sau phẫu thuật. Kết quả thấy nồng độ PCT có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với thang điểm như SOFA ($r^2=0,33$, $p<0,01$). Các tác giả cho rằng PCT không những có giá trị trong chẩn đoán mà có thể sử dụng trong tiên lượng và theo dõi điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn. Nghiên cứu của Tạ Minh Hiền và cộng sự [113] cũng thấy nồng độ PCT tại thời điểm bắt đầu chẩn đoán NKN, SNK và sau 48 giờ điều trị có mối tương quan thuận rất chặt chẽ với điểm SOFA ($r=0,74$ và $r = 0,76$). Tương tự, nghiên cứu của Fernando R E. López và cộng sự [114] so sánh mối tương quan giữa nồng độ PCT và CRP với độ nặng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn. Kết quả phân tích cũng thấy nồng độ PCT tương quan thuận có ý nghĩa với điểm APACHE II ($r = 0,523$; $p = 0,001$) trong khi đó mối tương quan giữa nồng độ CRP với điểm APACHE II là không có ý nghĩa ($r=0,188$; $p = 0,252$).

Ưu điểm của procalcitonin nói riêng cũng như các dẫn ấn sinh học nói chung so với các thang điểm tiên lượng là cho kết quả nhanh chóng và dễ dàng, không cần tính toán mất nhiều thời gian và dễ bị nhầm lẫn [14], [95].

1.2.2.4. Nồng độ PCT trong hướng dẫn điều trị kháng sinh

Theo dõi điều trị kháng sinh trong nhiễm khuẩn là tối ưu hóa việc lựa chọn loại kháng sinh, liều dùng và thời gian dùng kháng sinh để đưa đến kết quả điều trị tốt, giảm thiểu độc tính cho bệnh nhân và hạn chế đề kháng kháng

sinh. Kết quả nghiên cứu được tổng hợp trong phân tích của Philippe Schuetz [115] thực hiện trên 4211 bệnh nhân sử dụng PCT trong hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn hô hấp. Kết quả sử dụng PCT theo dõi đáp ứng điều trị giúp làm giảm tỷ lệ thất bại trong điều trị kháng sinh so với điều trị thường quy. Nhóm sử dụng PCT rút ngắn được thời gian sử dụng kháng sinh từ 8 ngày xuống 4 ngày so với nhóm chứng. Andreas Hohn và cộng sự [116] phân tích sử dụng PCT trong điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng trong hồi sức. Kết quả cho thấy thời gian sử dụng kháng sinh giảm từ $14,3 \pm 1,2$ ngày xuống còn $9,0 \pm 1,7$ ngày so với khi chưa có hướng dẫn của PCT. Các tác giả cũng kết luận sử dụng PCT trong hướng dẫn điều trị giúp giảm được thời gian sử dụng kháng sinh, giảm chi phí điều trị mà không ảnh hưởng kết quả điều trị.

Một nghiên cứu đáng chú ý về sử dụng PCT trong hướng dẫn điều trị kháng sinh cho bệnh nhân NKN ở hồi sức là nghiên cứu ProRATA [117]. Nghiên cứu sử dụng PCT đo hàng ngày để hướng dẫn điều trị kháng sinh so với điều trị thường quy. Kết quả thấy nhóm hướng dẫn bằng PCT giảm được 2,7 ngày điều trị kháng sinh so với nhóm chứng (bảng 1.7).

Bảng 1.7. Áp dụng điều trị kháng sinh theo nồng độ PCT (nguồn [117])

Trong chẩn đoán ban đầu	
PCT < 0,25 ng/mL	Rất không nên dùng kháng sinh
$0,25 < \text{PCT} < 0,5$ ng/mL	Không nên dùng kháng sinh
$0,5 < \text{PCT} < 1$ ng/mL	Nên dùng kháng sinh
PCT > 1 ng/mL	Rất nên dùng kháng sinh
Trong theo dõi	
PCT < 0,25 ng/mL	Rất nên ngưng kháng sinh
Giảm >80% giá trị đỉnh	Nên ngưng kháng sinh
$0,25 < \text{PCT} < 0,5$ ng/mL hoặc giảm <80% giá trị đỉnh	Nên tiếp tục điều trị kháng sinh
PCT > 0,5 ng/mL	Nên đổi kháng sinh

1.2.3. Giá trị của nồng độ PCT ở bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật

Bên cạnh các nghiên cứu ứng dụng trong điều trị NKN và SNK nội khoa thì nồng độ PCT cũng được nghiên cứu trong điều trị NKN và SNK ngoại khoa. Trong đó phần lớn tập trung ở các bệnh nhân NKOB. Trong NKOB, PCT được nghiên cứu trong nhiều bệnh cảnh khác nhau như trong chẩn đoán viêm ruột thừa cấp, trong nhiễm khuẩn đường mật, trong viêm tụy cấp, tắc ruột và nhất là trong tiên lượng các bệnh nhân VPM có can thiệp phẫu thuật [57], [118].

Đối với các bệnh nhân NKOB cần can thiệp phẫu thuật, vấn đề chẩn đoán bệnh nhân chủ yếu dựa vào bệnh cảnh lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Giá trị của PCT nói riêng cũng như của các chỉ số sinh học khác là khá hạn chế [57]. Hơn nữa, việc chỉ định kháng sinh gần như không còn bàn cãi ở các bệnh nhân NKOB nặng. Do đó vai trò của PCT được các tác giả quan tâm là trong đánh giá độ nặng, tiên lượng tử vong và đánh giá kết quả điều trị [56], [57], [118].

1.2.3.1. Giá trị của PCT trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN/SNK sau phẫu thuật

Nồng độ PCT ban đầu và thay đổi PCT trong quá trình điều trị cũng đã được nghiên cứu ứng dụng trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN sau phẫu thuật. Năm 2007, Novotny và cộng sự [110] đã nghiên cứu giá trị của PCT trong tiên lượng tử vong ở 106 bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật. Giá trị của PCT cũng được so sánh với thang điểm APACHE II. Kết quả phân tích đa biến cho thấy chỉ có PCT và điểm APACHE II hai yếu tố có giá trị độc lập trong tiên lượng tử vong. Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của nồng độ PCT trong tiên lượng tử vong là 0,73; của điểm APACHE II là 0,72; kết hợp nồng độ PCT với điểm APACHE II cho giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKOB với độ nhạy là 71% và độ đặc hiệu là 77% và AUC là 0,79. Xavier Viñas Trullen và cộng sự [119] nghiên cứu nồng độ PCT bán định lượng

ở 57 bệnh nhân VPM thứ phát sau phẫu thuật và rút ra kết luận nồng độ PCT có liên quan với độ nặng của VPM thứ phát, nồng độ PCT tăng cao $> 10 \text{ ng/mL}$ có giá trị tiên lượng nhập vào Hồi sức và tiên lượng tử vong. Guntars Pupelis và cộng sự [103], tiến hành nghiên cứu giá trị của PCT trong tiên lượng SNK và tử vong ở bệnh nhân NKOB nhận thấy nồng độ PCT tăng cao có ý nghĩa ở các bệnh nhân sốc so với bệnh nhân không sốc và ở bệnh nhân tử vong so với bệnh nhân sống sót. Kết quả cho thấy với điểm cắt $15,3 \text{ ng/mL}$ có giá trị tiên lượng SNK và $19,6 \text{ ng/mL}$ có giá trị tiên lượng tử vong.

Nhiều nghiên cứu lại thấy rằng, sự thay đổi nồng độ PCT trong quá trình điều trị có giá trị tốt trong tiên lượng tử vong. Năm 2000, Reith và cộng sự [18] đã nghiên cứu về động học của PCT trong tiên lượng tử vong trên 246 bệnh nhân NKOB. Nồng độ PCT ở bệnh nhân tử vong ban đầu là $4,2 \text{ ng/mL}$ tăng lên 13 ng/mL , còn nồng độ PCT ở bệnh nhân sống sót chỉ là $2,1 \text{ ng/mL}$, tăng nhe đạt đỉnh vào ngày thứ nhất là $4,9 \text{ ng/mL}$ và giảm nhanh vào các ngày kết tiếp. Rau và cộng sự [120] nghiên cứu thấy nếu nồng độ PCT $> 1 \text{ ng/mL}$ sau 7 ngày điều trị phẫu thuật thì có giá trị tiên lượng tử vong với độ nhạy 97%, độ đặc hiệu 80%.

1.2.3.2. Giá trị nồng độ PCT trong tiên lượng kết quả phẫu thuật kiểm soát nhiễm khuẩn

Novotny và cộng sự [68] đã nghiên cứu ứng dụng PCT trong đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật VPM thứ phát. Các tác giả nghiên cứu trên 104 bệnh nhân VPM được phẫu thuật loại bỏ nhiễm khuẩn. Các tác giả sử dụng tỷ lệ nồng độ PCT ngày 1/PCT ngày 2 để so sánh giữa 2 nhóm có kết quả điều trị kiểm soát nhiễm khuẩn tốt và không tốt. Kết quả cho thấy đa số bệnh nhân ở nhóm kiểm soát tốt nhiễm khuẩn thì có nồng độ PCT giảm ở ngày thứ 2 hơn ngày 1 và ngược lại nồng độ PCT ngày 2 tăng hơn ngày 1 ở nhóm bệnh nhân kiểm soát nhiễm khuẩn không tốt. Khi phân tích các tác giả thấy rằng, tỷ số PCT ngày 1/ngày 2 với điểm cắt là 1,03 có thể tiên lượng kết quả điều trị với

độ nhạy là 63% và độ đặc hiệu là 95% (diện tích dưới đường cong là 0,83). Trong khi đó thang điểm APACHE II có giá trị tiên lượng không cao (diện tích dưới đường cong là 0,52). Trong một nghiên cứu trên các bệnh nhân NKN sau phẫu thuật nhiễm khuẩn mô mềm ở các chi, Jan Friederichs và cộng sự [121] thấy tỷ số PCT ngày 1/ngày 2 cao hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân phẫu thuật thành công (1,665 so với 0,90; $p < 0,001$). Tỷ số này cao hơn điểm cắt 1,14 tiên lượng phẫu thuật kiểm soát nhiễm khuẩn thanh công với độ nhạy 83,3%; độ đặc hiệu 71,4%; giá trị tiên đoán dương tính là 75,8% và giá trị tiên đoán âm tính là 80,0%. Volker Assfalg và cộng sự [9] với điểm cắt 1,1; tỷ số PCT ngày 2/ngày 1 sau phẫu thuật VPM thứ phát, cho giá trị tiên lượng kết quả phẫu thuật thành công với độ nhạy 93% và độ đặc hiệu 71%. Các tác giả cho rằng tỷ số này là một thông số hữu ích trong lâm sàng theo dõi bệnh nhân VPM sau phẫu thuật.

1.2.4. Một số nghiên cứu trong nước về nồng độ PCT trên bệnh nhân NKN/SNK:

Ở một số bệnh viện trong nước cũng đã ứng dụng xét nghiệm PCT trong chẩn đoán và tiên lượng nhiễm khuẩn ở cả bệnh nhân trẻ em và người lớn. Mặc dù các nghiên cứu khác nhau về độ tuổi hay loại hình nhiễm khuẩn nhưng hầu hết đều chứng minh nồng độ PCT có giá trị tốt trong chẩn đoán nhiễm khuẩn ở bệnh nhân có đáp ứng viêm toàn thân cũng như có giá trị trong tiên lượng độ nặng của nhiễm khuẩn.

1.2.6.1. Các nghiên cứu về giá trị của PCT trong chẩn đoán NKN/SNK

Trong nhiều năm gần đây, nhiều nghiên cứu về PCT ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn đã được thực hiện. Hầu hết các nghiên cứu đã tập trung vào giá trị chẩn đoán NKN và SNK của PCT. Nghiên cứu của Nguyễn Nghiêm Tuấn [122] trên 84 bệnh nhân tại Bệnh viện Chợ Rẫy thấy với điểm cắt là 1,74 ng/mL cho phép chẩn đoán NKN với độ nhạy là 89% và độ đặc hiệu là 54%. Bùi Thị Hồng Châu [123] đã nghiên cứu trên 132 bệnh nhân NKN, kết quả điểm cắt tốt nhất của PCT trong chẩn đoán NKN là 1,77 ng/mL, với độ nhạy

là 78,79%, độ đặc hiệu là 73,33%, giá trị tiên đoán dương tính là 86,6% và giá trị tiên đoán âm là 38,89%. Lê Thị Thu Hà [124] nghiên cứu tại Bệnh viện Trung Ương Huế trên 90 bệnh nhân NKN, kết quả với ở điểm cắt PCT \geq 0,354 ng/mL cho chẩn đoán NKN với độ nhạy là 97,8% và độ đặc hiệu là 83,3%. Lê Xuân Trường [55] nghiên cứu trên 100 bệnh nhân NKN tại Khoa Bệnh nhiệt đới, Bệnh viện Chợ Rẫy, kết quả phân tích thấy nồng độ PCT ở nhóm nhiễm khuẩn huyết tăng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng. Với điểm cắt ngang mức 1,91 ng/mL cho phép chẩn đoán NKN với độ nhạy 77%, độ đặc hiệu 95,7%. Nghiên cứu trên bệnh nhân viêm phổi thở máy, Phạm Thái Dũng [54] thấy Procalcitonin ở mức $>0,5\text{ng/mL}$ có vai trò chẩn đoán viêm phổi thở máy khá tốt (AUC 0,78) với độ nhạy là 68,25% và độ đặc hiệu là 89,83%.

1.2.6.2. Nghiên cứu giá trị của PCT trong tiên lượng độ nặng nhiễm khuẩn

Đào Bạch Quế Anh và cộng sự [53] nghiên cứu trên 57 bệnh nhân viêm phổi cộng đồng. Nồng độ PCT máu đo lúc nhập viện có mối tương quan thuận với độ nặng của viêm phổi (hệ số tương quan $r = 0,52$ ($p < 0,001$)). Với giá trị của PCT 2,1 ng/mL có giá trị tiên lượng biến chứng xảy ra với độ nhạy là 64% và độ đặc hiệu là 87,5%. Nồng độ PCT 4 ng/mL có giá trị tiên lượng tử vong với độ nhạy là 81,3% và độ đặc hiệu là 92,7%. Trần Thị Như Thúy và cộng sự [107], nghiên cứu trên 83 trường hợp nhiễm khuẩn huyết cho thấy nồng độ PCT ở nhóm sốc cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không sốc 70,3 (12,9-100) ng/mL so với 9,3 (1,8-36,4) ng/mL ($p = 0,002$). Ở nhóm tử vong nồng độ PCT không giảm sau 24 giờ trong khi ở nhóm hồi phục có nồng độ PCT sau 24 giờ giảm 32% (6 - 45,2%) so với lúc nhập viện. Ngưỡng dự báo sốc nhiễm khuẩn của PCT 10,5 ng/mL (độ nhạy: 80%, độ đặc hiệu 57%).

Cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào trong nước được thực hiện ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn ngoại khoa và đặc biệt là trong tiên lượng và theo dõi điều trị bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên
- Được chẩn đoán nhiễm khuẩn ổ bụng và được can thiệp phẫu thuật
- Bằng chứng nhiễm khuẩn được xác định qua kết quả phẫu thuật: ghi nhận tổn thương giải phẫu cơ quan đích, dịch mủ hoặc giả mạc trong ổ phúc mạc
- Bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán NKN hoặc SNK theo các tiêu chuẩn của Surviving Sepsis Campaign năm 2012 [33]

* **Bệnh nhân có hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS):** gồm có ít nhất hai trong các triệu chứng lâm sàng sau

(1) Sốt $> 38^{\circ}\text{C}$ hay $< 36^{\circ}\text{C}$.

(2) Nhịp tim > 90 chu kỳ/phút.

(3) Nhịp thở nhanh > 20 chu kỳ/phút; hoặc $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg.

(4) BC $> 12.000/\text{mm}^3$, hay $< 4000 /\text{mm}^3$, hoặc bạch cầu non trong máu ngoại vi $> 10\%$.

* **Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng (NKN)**

Gồm các bệnh nhân nhiễm khuẩn có rối loạn chức năng ít nhất một cơ quan:

+ Rối loạn tri giác: Điểm Glassgow < 13 điểm

+ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$

+ Thiểu, vô niệu : Nước tiểu $< 0,5$ mL/kg trong ít nhất 2 giờ

+ Creatinine $> 176,8$ $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl)

+ Rối loạn đông máu: INR $> 1,5$ hoặc aPTT > 60 giây

+ Giảm tiểu cầu $< 100 \times 10^9/\text{L}$

+ Tăng bilirubin máu (bilirubin toàn phần > 4 mg/dl (70 $\mu\text{mol/l}$))

+ Tụt HA: HA tâm thu < 90 mmHg, HA trung bình < 65 mmHg hoặc HA giảm > 40 mmHg so với HA nền của bệnh nhân.

*** Tiêu chuẩn chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn (SNK) khi:**

- Tình trạng nhiễm khuẩn nặng gây tụt huyết áp dai dẳng, kéo dài ít nhất là 1 giờ mặc dù đã bù đủ dịch, cần duy trì thuốc vận mạch để nâng huyết áp trung bình ≥ 65 mmHg; hoặc

- Lactate máu > 4 mmol/l mặc dù đã được bù dịch đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân hoặc người nhà không đồng ý tham gia nghiên cứu

- Bệnh nhân NKOB có nguồn gốc là các biến chứng sau phẫu thuật tiêu hóa theo kế hoạch, đang điều trị kháng sinh trước khi có NKOB.

- Bệnh nhân có bệnh lý ác tính, nhiễm HIV, dùng thuốc ức chế miễn dịch

- Bệnh nhân được chẩn đoán sốc do các nguyên nhân khác rõ ràng như sốc tim, sốc phản vệ.

- Bệnh nhân tử vong do các nguyên nhân rõ ràng không liên quan đến nhiễm khuẩn.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiên cứu có theo dõi dọc.

2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Gây mê Hồi sức, Khoa Hóa Sinh, Bệnh viện Trung Ương Huế, từ tháng 10 năm 2012 đến tháng 10 năm 2015.

2.2.3. Cỡ mẫu

2.2.3.1. Tính cỡ mẫu cho mục tiêu 1

Đối với mục tiêu 1, biến số chúng tôi nghiên cứu sự biến đổi của nồng độ PCT và tìm mối tương quan với các thông số nhiệt độ, bạch cầu và CRP. Chúng tôi chọn nội dung mối tương quan giữa nồng độ PCT với CRP, là một

dấu ấn sinh học đã được quan trọng trong lâm sàng điều trị nhiễm khuẩn, để là biến nghiên cứu chính.

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng hệ số tương quan [125]

$$n = \frac{C}{\frac{1}{4} [\log \left(\frac{1+r}{1-r} \right)]^2} + 3$$

Trong đó:

n: là cỡ mẫu ước tính

C: là hằng số liên quan đến sai sót loại I và loại II, chúng tôi chọn $\alpha = 0,01$ và $\beta = 0,2$ (power = 0,80), tra bảng 2.1 được giá trị hằng số $C = 13,33$.

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

$\alpha \backslash \beta$	0,20 (Power = 0,80)	0,10 (Power = 0,90)	0,05 (Power = 0,95)
0,1	6,15	8,53	10,79
0,05	7,85	10,51	13,0
0,01	13,33	16,74	19,84

- r: là hệ số tương quan Pearson, theo nghiên cứu của tác giả Lutfiye Oksuz và cộng sự [126] cho kết quả nồng độ PCT tương quan thuận với nồng độ CRP ở bệnh nhân nhiễm khuẩn, với hệ số tương quan $r = 0,492$; $p < 0,001$.

Thay vào công thức ta được:

$$n = \frac{C}{\frac{1}{4} [\log \left(\frac{1+r}{1-r} \right)]^2} + 3 = \frac{13,33}{\frac{1}{4} [\log \left(\frac{1+0,492}{1-0,492} \right)]^2} + 3 = 42$$

Như vậy cần chọn cỡ mẫu từ 42 bệnh nhân trở lên cho mục tiêu 1.

2.2.3.2. Tính cỡ mẫu cho mục tiêu 2

Đối với mục tiêu 2 chúng tôi quan tâm nhất là giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ PCT ban đầu và sự thay đổi nồng độ PCT sau can thiệp điều trị. Trong đó thay đổi nồng độ PCT được thể hiện bằng độ thanh thải PCT là biến

số nghiên cứu chính. Chúng tôi giả thiết độ thanh thải PCT sau phẫu thuật ở các bệnh nhân NKN/SNK có giá trị tiên lượng tử vong. Một chỉ số có giá trị tiên lượng tốt cần yêu cầu có độ đặc hiệu cao. Chúng tôi áp dụng công thức ước tính cỡ mẫu cho độ đặc hiệu [125].

- Trước hết, ước tính FP + TN (tức là số dương tính giả - false positive (FP) và âm tính thật - true negative (TN)):

$$FP + TN = \frac{Z_{\alpha}^2 (p_{sp} \times (1 - p_{sp}))}{w^2}$$

Trong đó:

+ Z_{α}^2 là hằng số phân phối chuẩn, chúng tôi chọn mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$.

Tương ứng với $\alpha = 0,05$ thì hằng số Z_{α}^2 bằng 1,96.

+ p_{sp} là độ đặc hiệu theo nghiên cứu của Tchaikowski, giá trị tiên lượng tử vong của độ thanh thải PCT giảm <50% sau 7 ngày là 0,971

+ w là khoảng sai lệch mong muốn giữa độ đặc hiệu trong nghiên cứu với độ đặc hiệu thực tế, chúng tôi chọn $w = 0,05$.

Thay vào công thức được kết quả

$$FP + TN = \frac{Z_{\alpha}^2 (p_{sp} \times (1 - p_{sp}))}{w^2} = \frac{1,96^2 (0,971 \times (1 - 0,971))}{0,05^2} = 43,25$$

- Tiếp theo, chúng tôi chọn tỷ lệ tử vong hiện nay của NKN/SKN dựa theo y văn là 40%, từ đó chúng tôi tính được cỡ mẫu ước tính cho mục tiêu 2 như sau:

$$n = \frac{FP + TN}{1 - p} = \frac{43,25}{0,1 - 0,4} = 72,25$$

Tóm lại: Chúng tôi cần chọn cỡ mẫu > 73 bệnh nhân để đáp ứng được yêu cầu của cả 2 mục tiêu nghiên cứu.

Mỗi bệnh nhân có một phiếu nghiên cứu riêng để theo dõi và ghi nhận các thông số nghiên cứu.

2.2.4. Phương pháp chọn mẫu

Chúng tôi chọn tất cả các bệnh nhân sau khi phẫu thuật NKOB về phòng hồi sức sau phẫu thuật và đáp ứng các tiêu chuẩn chọn bệnh nhân cũng như tiêu chuẩn loại trừ nghiên cứu.

2.2.5. Nội dung nghiên cứu và các chỉ tiêu đánh giá

2.2.5.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

* Nội dung nghiên cứu: Xác định đặc điểm chung về tuổi, giới, các nguyên nhân NKOB, một số đặc điểm lâm sàng và kết quả cấy vi khuẩn.

* Các biến số nghiên cứu:

- Tuổi (năm): Biến định lượng, tính giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn
- Giới: biến định tính, tính tỷ lệ %, nam/nữ
- Nguyên nhân nhiễm khuẩn ổ bụng: Biến định tính, tính tỷ lệ % theo nguyên nhân nhiễm khuẩn
- Số loại vi khuẩn phân lập được trên từng bệnh nhân: Biến định tính (0, 1, 2 và 3 loại)
- Loại vi khuẩn được phân lập: Biến định tính, tỷ lệ theo loại vi khuẩn.
- Một số đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị của bệnh nhân nghiên cứu:
 - + Thời gian khởi phát đến khi phẫu thuật: ≥ 24 giờ và < 24 giờ
 - + Tỷ lệ % bệnh nhân lưu nội khí quản và thở máy, tỷ lệ % bệnh nhân có truyền máu trong phẫu thuật
 - + Điểm APACHE II, điểm SOFA: Các thang điểm APACHE II và SOFA là các biến định lượng có giới hạn, thang điểm APACHE II từ 0 – 71 điểm, còn thang điểm SOFA từ 0 – 24 điểm, tính bằng điểm trung bình \pm độ lệch chuẩn (tính điểm theo các thang điểm ở phụ lục).
 - + Tỷ lệ % bệnh nhân NKN và SNK
 - + Thời gian điều trị hồi sức và thời gian nằm viện (ngày)

+ Các biến số phụ thuộc (end-point) của nghiên cứu bao gồm tỷ lệ % tử vong tại bệnh viện và tỷ lệ % bệnh nhân có biến chứng sau phẫu thuật

* Biến số tử vong: biến định tính (có/không), là những bệnh nhân tử vong tại bệnh viện do các nguyên nhân liên quan đến nhiễm khuẩn, bệnh nhân nặng người nhà xin đưa về được xem là tử vong.

* Biến số biến chứng sau phẫu thuật: biến định tính (có/không). Định nghĩa biến số biến chứng sau phẫu thuật được ghi nhận theo nghiên cứu của Schneider và cộng sự [127]: Bệnh nhân có biến chứng là bệnh nhân có 1 hoặc nhiều trong các biến chứng gồm: Nhiễm khuẩn ổ bụng tồn lưu cần phẫu thuật lại, nhiễm khuẩn vết mổ, dò bục vết mổ; có ổ nhiễm khuẩn ở các cơ quan khác được phát hiện thêm, suy chức năng các cơ quan cần điều trị hỗ trợ như thở máy >24 giờ, duy trì vận mạch > 24 giờ; loc máu.

2.2.5.2. Mục tiêu 1: *Biến đổi nồng độ PCT ở các bệnh nhân NKOB nặng sau phẫu thuật và liên quan giữa PCT với nhiệt độ, bạch cầu và CRP.*

* *Nội dung 1:* Nồng độ PCT ở bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật

- Xác định nồng độ PCT tại các thời điểm nghiên cứu: nồng độ PCT ngay khi về hồi sức (T0), sau 24 giờ (T1), sau 48 giờ (T2), sau 5 ngày (T5) và sau 7 ngày (T7). Nồng độ PCT được phân tích dưới dạng biến định lượng, đơn vị là ng/mL. Khi phân tích kết quả chúng tôi thấy nồng độ PCT không tuân theo phân phối chuẩn, do đó nồng độ PCT được mô tả dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị [128].

- Tính tỷ lệ bệnh nhân theo từng mức độ tăng của nồng độ PCT, chúng tôi phân chia theo 3 mức độ [23]:

- + Bình thường <0,05 ng/mL
- + Tăng nhẹ: 0,05 ≤ PCT ≤ 2 ng/mL
- + Tăng vừa: 2 ≤ PCT ≤ 10 ng/mL
- + Tăng cao: PCT > 10 ng/mL

- Xác định thay đổi nồng độ PCT theo tuổi, giới, kết quả cấy vi khuẩn dương tính hay âm tính tại các thời điểm

- So sánh nồng độ PCT giữa bệnh nhân NKN và SNK tại các thời điểm

- Xác định biến đổi nồng độ PCT tại các thời điểm giữa các bệnh nhân tử vong và sống sót, giữa các bệnh nhân có biến chứng và không biến chứng

* *Nội dung 2*: Liên quan giữa PCT tại các thời điểm với nhiệt độ, bạch cầu và CRP.

- Xác định hệ số tương quan Spearman (r) giữa PCT với nhiệt độ, bạch cầu và CRP ở tất cả các thời điểm nghiên cứu của tất cả các bệnh nhân và của các bệnh nhân sống sót hoặc tử vong

- + Nhiệt độ: biến định lượng, tính bằng $^{\circ}\text{C}$

- + Số lượng bạch cầu: biến định lượng, tính bằng bạch cầu/ mm^3

- + Nồng độ CRP: biến định lượng, tính bằng mg/dl

- So sánh nhiệt độ, bạch cầu, nồng độ CRP và PCT tại T0 giữa các bệnh nhân NKN và SNK

- So sánh diễn biến nồng độ PCT qua các thời điểm nghiên cứu với diễn biến CRP ở bệnh nhân sống sót và tử vong.

2.2.5.3. Mục tiêu 2. Đánh giá giá trị nồng độ và độ thanh thải PCT so với lactat, điểm APACHE II và SOFA trong tiên lượng tử vong và biến chứng sau phẫu thuật ở bệnh nhân NKOB nặng.

* *Nội dung 1*: Đánh giá giá trị của nồng độ PCT tại T0 và độ thanh thải PCT so với giá trị lactat, điểm APACHE II và SOFA trong tiên lượng tử vong.

- Phân tích đường cong ROC trong tiên lượng tử vong của thang điểm APACHE II, thang điểm SOFA, PCT, CRP và lactat tại thời điểm T0.

- Phân tích đường cong ROC trong tiên lượng tử vong của độ thanh thải PCT, CRP và lactat tại thời điểm T2 (sau 48 giờ).

- Tính độ thanh thải PCT (PCTc) bằng công thức [24]:

- + PCTc sau 48 giờ (PCTc-T2) được tính như sau:

$$PCTc - T2 = \frac{PCT(T0) - PCT(T2)}{PCT(T0)} \times 100$$

- Phân tích đường cong ROC trong tiên lượng tử vong của độ thanh thải PCT, CRP và lactat tại thời điểm T7 (sau 7 ngày).

+ PCTc sau 7 ngày (PCTc-T7) được tính như sau:

$$PCTc - T7 = \frac{PCT(T0) - PCT(T7)}{PCT(T0)} \times 100$$

+ Độ thanh thải CRP (CRPc) và lactat (lactatc) tại các thời điểm T2 và T7 cũng được tính tương tự PCTc.

- So sánh diện tích dưới đường cong (AUC) trong tiên lượng tử vong của nồng độ và độ thanh thải PCT với điểm APACHE II, SOFA và lactat.

- Dựa vào điểm cắt tối ưu của độ thanh thải PCT để tính nguy cơ tử vong OR và xác suất sống sót giữa các bệnh nhân có độ thanh thải dưới điểm cắt với bệnh nhân có độ thanh thải trên điểm cắt.

* *Nội dung 2:* Đánh giá giá trị của nồng độ PCT tại T0 và độ thanh thải PCT so với giá trị lactat, điểm APACHE II và SOFA trong tiên lượng biến chứng.

- Phân tích đường cong ROC trong tiên lượng biến chứng của nồng độ PCT, CRP và lactat tại thời điểm T0.

- Phân tích đường cong ROC trong tiên lượng biến chứng của PCTc, CRPc và lactatc tại thời điểm T2 (sau 48 giờ).

- Phân tích đường cong ROC trong tiên lượng biến chứng của PCTc, CRPc và lactatc tại thời điểm T7 (sau 7 ngày).

* *Nội dung 3.* Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến trong tiên lượng tử vong và biến chứng sau phẫu thuật

- Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến để xác định yếu tố nguy cơ độc lập trong tiên lượng tử vong.

- Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến để xác định yếu tố nguy cơ độc lập trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật.

2.2.6. Phương tiện nghiên cứu

- Monitoring đa chức năng của hãng Hewlett Packard, cho phép theo dõi các chức năng sống: điện tim, huyết áp động mạch (không xâm lấn và xâm lấn), nhịp thở, độ bão hòa oxy theo mạch đập (SpO₂).

- Các phương tiện hồi sức huyết động: catheter ngoại biên, catheter trung tâm B. Braun, dịch truyền, thuốc cần thiết

- Các phương tiện hồi sức hô hấp: cung cấp oxy như sonde mũi, mặt nạ oxy; máy thở hiệu Newport với nhiều phương thức thở mới.

- Bơm tiêm điện và máy truyền dịch hiệu Terumo.

- Máy lọc máu liên tục.

- X-quang tim phổi tại giường.

- Các xét nghiệm huyết học được thực hiện trên máy xét nghiệm huyết học đa thông số của Trung tâm Huyết học truyền máu.

- Xét nghiệm sinh hóa, PCT, CRP và lactat được thực hiện trên máy sinh hóa miễn dịch COBAS 6000 của Roche tại khoa Hóa sinh bệnh viện Trung Ương Huế.

- Máy cấy máu Bactec 9050 và BacT Alert tại khoa vi sinh bệnh viện Trung Ương Huế.

- Các bảng điểm APACHE II và SOFA in sẵn để tra cứu.



Hình 2.1. Máy xét nghiệm sinh hóa - miễn dịch COBAS 6000



Hình 2.2. Máy cấy máu Bactec 9050 và BacT Alert

* Các thang điểm APACHE II và SOFA dùng trong nghiên cứu

Bảng 2.2. Thang điểm SOFA

Điểm	0	1	2	3	4
Hô hấp PaO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Đông máu <u>Tiểu cầu</u> (x 10 ³ /mL)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Gan Bilirubin (<u>μmol/l</u>)	< 20	20 - 32	33 – 101	102 – 204	> 204
Tim mạch Tụt HA	Không tụt HA	HATB < <u>70mmg</u>	Dopamin ≤ 5 <u>hoặc</u> Dobutamin	Dopamin ≥ 5 <u>hoặc</u> Adre ≤ 0,1 <u>hoặc</u> Nora ≤ 0,1	Dopamin ≥ 15 <u>hoặc</u> Adre > 0,1 <u>hoặc</u> Nora > 0,1
Thần kinh Điểm Glasgow	15	13 - 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Thận Creatinine (<u>μmol/l</u>) <u>hoặc</u> <u>lượng nước</u> <u>tiểu</u>	< 110	110 - 170	171 – 299	300 - 440 <u>hoặc</u> <u><500mL/ngày</u>	> 440 <u>hoặc</u> <u><200mL/ngày</u>

Bảng 2.3. Thang điểm APACHE II

Điểm	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Nhiệt độ (°C)	≥ 41	39 - 40,9		38,5 - 38,9	36 - 38,4	34 - 35,9	32 - 33,9	30 - 31,9	≤ 29,9
HATB (mmHg)	≥ 160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		≤ 49
TS tim (ck/ph)	≥ 180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤ 39
TS thở (ck/ph)	≥ 50	35- 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5
PaO ₂ (mmHg)	≥ 500	350 - 499	200 - 349		< 200 > 70	61-70		55 - 60	< 55
pH	≥ 7,7	7,6 - 7,69		7,5 - 7,59	7,3 - 7,59		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	< 7,15
Na ⁺ (mmol/L)	≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110
K ⁺ (mmol/L)	≥ 7	6 - 6,9		5,5 - 5,9	3,5- 5,4	3 - 3,4	2,5 - 2,9		< 2,5
Creatinin (μmol/L)	≥ 310	176 - 299	132 - 167		52,8 - 123		< 52,8		
Ht (%)	≥ 60		50 - 59,9	46 - 49,9	30 - 45,9		20 - 29,9		< 20
Bạch cầu (x 10 ⁹ /L)	≥ 40		20 - 39,9	15 - 19,9	3- 14,9		1-2,9		< 1
Glasgow (điểm)					13 - 15	10 - 12	7 - 9	4 - 6	3
Tuổi (năm)	< 44: 0 45-54: 2 55-64: 3 65-74: 5 >75: 6								
Bệnh lý cấp hoặc mạn tính	Bệnh lý mạn tính nặng: <u>Cộng thêm 2 điểm</u> Bệnh cấp cứu hoặc phẫu thuật cấp cứu: <u>Cộng thêm 5 điểm</u>								
	Tổng số điểm								

2.2.7. Phương pháp tiến hành nghiên cứu và thu thập số liệu

2.2.7.1. Các thời điểm nghiên cứu

- Thời điểm T0: khi về phòng hồi sức.
- Thời điểm T1: sau 24 giờ so với T0
- Thời điểm T2: sau 48 giờ so với T0
- Thời điểm T5: sau 5 ngày so với T0.
- Thời điểm T7: sau 7 ngày so với T0

2.2.7.2. Thu nhận bệnh nhân vào nghiên cứu

Các bệnh nhân sau phẫu thuật, đủ tiêu chuẩn chẩn đoán NKN hoặc SNK được nhóm nghiên cứu thăm khám, loại trừ khỏi nghiên cứu những bệnh nhân có tiêu chuẩn loại trừ. Các bệnh nhân tỉnh táo được giải thích về mục đích thực hiện nghiên cứu, các bệnh nhân nặng, hôn mê thì giải thích với gia đình bệnh nhân. Sau khi có sự đồng ý tham gia nghiên cứu của bệnh nhân và gia đình chúng tôi đưa bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu.

2.2.7.3. Lập phiếu nghiên cứu cho từng bệnh nhân

Bệnh nhân ngay sau khi được đưa vào nghiên cứu, tại thời điểm T0, chúng tôi ghi nhận các thông số cơ bản ban đầu cần nghiên cứu như họ tên, tuổi, giới, ngày giờ vào viện, số nhập viện theo phiếu nghiên cứu cho từng bệnh nhân riêng biệt. Ghi nhận vào phiếu nghiên cứu tất cả các triệu chứng lâm sàng và kết quả phẫu thuật, vị trí nhiễm khuẩn, tất cả các bệnh nhân đều được xét nghiệm vi khuẩn dịch ổ phúc mạc thường quy trong quá trình phẫu thuật.

Chúng tôi tiến hành ghi nhận tất cả các thông số lâm sàng như mạch, huyết áp, nhịp thở, nhiệt độ, SpO₂, nước tiểu/ giờ... và tiến hành lấy máu làm đồng thời các xét nghiệm PCT, CRP, lactat, công thức máu, điện giải, khí máu, men gan, chức năng thận, chức năng đông máu, X-quang phổi, đo điện tâm đồ để chẩn đoán tình trạng NKN và SNK.

2.2.7.4. Áp dụng phác đồ điều trị NKN và SNK theo hướng dẫn điều trị NKN của SSC 2012

* *Hồi sức hô hấp*

- Mục tiêu: $SpO_2 > 92\%$ hoặc $PaO_2 > 60$ mmHg và $pH > 7,15$.

- Các biện pháp:

+ Thở oxy qua ống thông mũi hoặc qua mặt nạ 5 lít/phút đối với bệnh nhân rút được ống nội khí quản và tự thở

+ Lưu ống nội khí quản và duy trì an thần, thở máy xâm nhập khi bệnh nhân có suy hô hấp hoặc huyết động không ổn định

+ Trường hợp bệnh nhân có tổn thương phổi (ALI), ARDS thì áp dụng thở máy bảo vệ phổi cho bệnh nhân ARDS.

1. Sử dụng mục tiêu thể tích lưu thông thấp là 6 mL/kg.

2. Duy trì áp lực cao nguyên ≤ 30 cm H₂O

3. Cài PEEP cao (10-20 cmH₂O) đối với các trường hợp ARDS trung bình và nặng

4. Cài đặt FiO_2 khoảng 60 – 80% và điều chỉnh PEEP nhằm duy trì PaO_2 vào khoảng 90 mmHg.

5. Để bệnh nhân ở tư thế đầu 30-45 độ để phòng ngừa viêm phổi thở máy (trừ khi có chống chỉ định)

6. Hạn chế dịch truyền nếu bệnh nhân không tụt huyết áp và thiếu máu tổ chức.

7. Hàng ngày đánh giá để cai thở máy nếu bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn: tiếp xúc được, huyết động ổn định, chức năng hô hấp cải thiện (PEEP và FiO_2 cần dùng thấp)

* *Đảm bảo tuần hoàn*

- *Mục tiêu:* Chúng tôi tiến hành hồi sức tích cực bệnh nhân khi về hồi sức, nhằm đạt được các mục tiêu sau theo khuyến cáo của SSC -2008 [32] và SSC- 2012 [33].

+ Duy trì áp lực tĩnh mạch trung tâm (ALTMTT): $8-12\text{mmHg}$ ($11 - 16\text{cmH}_2\text{O}$)

+ Duy trì huyết áp trung bình $\geq 65\text{ mmHg}$

+ Thể tích nước tiểu $\geq 0,5\text{ mL/kg/giờ}$.

- *Bù dịch:*

+ Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, đo áp lực tĩnh mạch trung tâm và bù dịch

+ Đặt catheter động mạch quay hoặc động mạch mu chân để theo dõi huyết áp động mạch và lấy máu xét nghiệm khí máu động mạch

+ Bệnh nhân có tụt huyết áp, sử dụng các dung dịch tinh thể để bù dịch, tùy theo đáp ứng lâm sàng, ALTMTT và huyết áp.

+ Nếu bù đủ dịch mà huyết áp không lên thì tiến hành phối hợp thuốc vận mạch sớm hoặc tiếp tục duy trì thuốc vận mạch nếu đã được sử dụng trong phẫu thuật

+ Có thể truyền thêm dung dịch albumin nếu albumin máu thấp

- *Sử dụng thuốc vận mạch:*

+ Noradrenalin là thuốc sử dụng đầu tay với liều khởi đầu $0,05\text{ mcg/kg/phút}$, tăng dần liều $0,05\text{ }\mu\text{g/kg/phút}$ mỗi $5 - 10\text{ phút}$ đạt huyết áp trung bình $\geq 65\text{ mmHg}$.

+ Kết hợp thêm Dopamin: Khởi đầu 5 mcg/kg/phút tăng dần $3-5\text{ }\mu\text{g/kg/phút}$ mỗi $5-10\text{ phút}$ đến khi đạt huyết áp đích, tối đa không quá $20\text{ }\mu\text{g/kg/phút}$.

+ Kết hợp Adrenalin khi không đạt hiệu quả nâng huyết áp, bắt đầu liều $0,05\text{ }\mu\text{g/kg/phút}$, tăng $0,05 - 0,1\text{ }\mu\text{g/kg/phút}$ mỗi 5 phút đến khi đạt huyết áp đích, tối đa không tăng quá $5\text{ }\mu\text{g/kg/phút}$

- Sử dụng thêm Dobutamin khi cần điều trị tăng co bóp cơ tim. Liều khởi đầu 5 mcg/kg/phút tăng dần 2,5 µg/kg/phút mỗi 10-15 phút đến khi đạt huyết áp đích, tối đa không quá 20 µg/kg/phút.

*** *Sử dụng kháng sinh***

- Sử dụng kháng sinh trong điều trị NKOB nặng theo các khuyến cáo của SSC 2012 [33] và của Hội phẫu thuật cấp cứu thế giới (WSES) [43] và phù hợp với hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ y tế [129] cho các trường hợp NKN và SNK có nguồn gốc từ đường tiêu hóa:

- + Sử dụng kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3 hoặc 4, hoặc carbapenem hoặc quinolon (ciprofloxacin)
- + Phối hợp với metronidazol (khi nghi ngờ vi khuẩn kỵ khí).
- Áp dụng liệu pháp xuống thang kháng sinh theo đáp ứng lâm sàng và sau khi có kết quả kháng sinh đồ [130]

*** *Truyền máu* [47]:**

- Truyền máu (hồng cầu khối) được chỉ định khi bệnh nhân có thiếu máu ($Hb \leq 7g/dl$), duy trì nồng độ hemoglobin 7,0-9,0 g/dl và $Hct \geq 30\%$.

- Truyền tiểu cầu khi:

- + Tiểu cầu $< 5.000 /mm^3$
- + Tiểu cầu 5.000 – 30.000 $/mm^3$ và có nguy cơ xuất huyết
- + Đảm bảo tiểu cầu $> 50.000 /mm^3$ khi có can thiệp phẫu thuật

*** *Các điều trị khác***

- Giảm đau bằng paracetamol và morphin khi cần thiết
- An thần bằng fentanyl và midazolam nếu bệnh nhân cần thở máy
- Kiểm soát đường máu: Duy trì đường máu từ 6-9 mmol/l bằng truyền insulin tĩnh mạch theo kết quả đường máu mao mạch.
- Điều chỉnh rối loạn cân bằng nước điện giải, toan kiềm

- Nuôi dưỡng: nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch trong trường hợp bệnh nhân có chống chỉ định nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa. Tiến hành nuôi dưỡng qua tiêu hóa sớm ngay khi có thể.

2.2.7.5. Theo dõi và ghi nhận thông số nghiên cứu

- Tiếp tục theo dõi và điều trị bệnh nhân hàng ngày. Tiến hành ghi nhận các triệu chứng lâm sàng đồng thời làm lại các xét nghiệm PCT, CRP và lactat tại các thời điểm T1 (sau 24 giờ), T2 (sau 48 giờ), T5 (sau 5 ngày) và T7 (sau 7 ngày).

- Theo dõi đáp ứng điều trị bệnh nhân trong suốt thời gian nằm điều trị tại phòng Hồi sức sau phẫu thuật cho đến khi bệnh nhân ra khỏi hồi sức hoặc tử vong.

- Ghi nhận các kết quả điều trị bao gồm thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức, thời gian nằm viện

- Ghi nhận tất cả các biến chứng xảy ra trong quá trình điều trị tại hồi sức theo các tiêu chuẩn trong nghiên cứu của Schneider và cộng sự [127].

- Ghi nhận bệnh nhân tử vong: Là các bệnh nhân tử vong tại bệnh viện hoặc bệnh nhân quá nặng được người nhà xin về.

2.2.8. Các xét nghiệm trong nghiên cứu

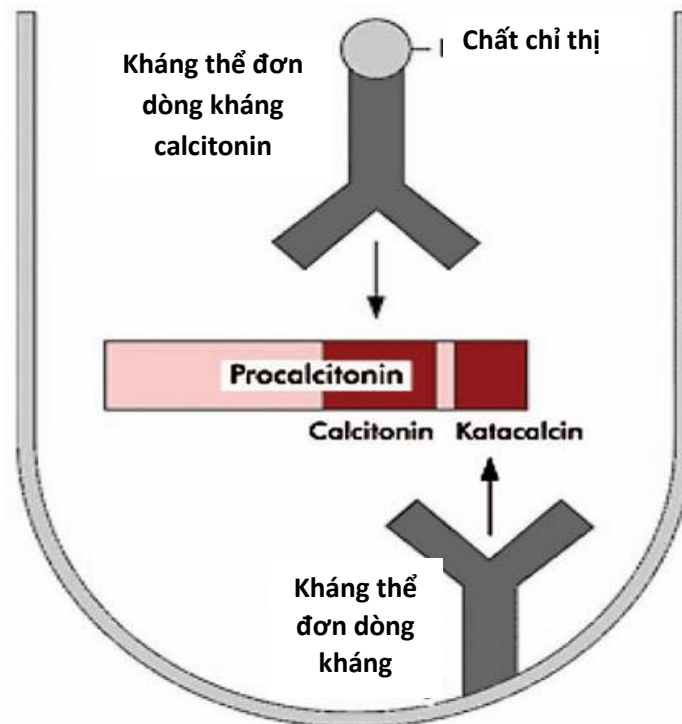
2.2.8.1. Định lượng PCT huyết thanh [131]

- Hóa chất: Sử dụng hóa chất của hãng Roche (Đức) bảo quản ở nhiệt độ từ 2 – 8⁰C. Xét nghiệm được thực hiện trên máy tự động COBAS 6000, tại Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Trung Ương Huế.

- Nguyên lí: Định lượng PCT bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang dựa vào nguyên lí Sandwich để định lượng PCT trong máu. Về nguyên tắc, sử dụng 2 kháng thể đơn dòng đặc hiệu với kháng nguyên sẽ gắn kết với PCT ở 2 vị trí khác nhau (đoạn calcitonin và katacalcin). Một trong 2 kháng thể này được gắn với chất đánh dấu phát quang, trong khi đó kháng thể

còn lại sẽ gắn vào mặt thành ống nghiệm. Trong quá trình ủ, cả hai kháng thể sẽ gắn với PCT trong mẫu xét nghiệm để tạo nên “phức hợp sandwich” gắn trên bề mặt ống nghiệm (hình 2.3).

Sau khi phản ứng hoàn thành các kháng thể trong ống nghiệm được rửa kỹ để loại bỏ hết. Cường độ dấu hiệu của lượng chất đánh dấu gắn với thành ống nghiệm được đo bằng quang kế. Cường độ ánh sáng phát quang tương ứng với nồng độ PCT có trong mẫu xét nghiệm. Kết quả có sau 1 giờ 30 phút và định lượng được PCT trong khoảng từ 0,01 đến 500 ng/mL.



Hình 2.3. Phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (immunoluminometric assay: ILMA) trong định lượng PCT (nguồn Irwin và cộng sự [132])

- Quy trình xét nghiệm PCT:

+ Bệnh phẩm: Lấy 3mL máu tĩnh mạch không có chất chống đông, máu không có vỡ hồng cầu.

+ Mẫu máu sau khi lấy được ghi chú tên và tuổi bệnh nhân rồi chuyển ngay xuống khoa Hóa sinh kèm phiếu xét nghiệm, có chữ ký bác sĩ chỉ định.

+ Sau đó tách mẫu máu để lấy huyết thanh đi định lượng trên máy miễn dịch tự động.

- Thực hiện kỹ thuật:

+ Hút 20 μ l dung dịch chuẩn, chứng và mẫu vào các ống thích hợp, lắc đều mẫu trước khi hút để đo chính xác

+ Hút 250 μ l dung dịch chất đánh dấu đã pha vào mỗi ống

+ Trộn đều, đậy giấy nhôm trên ống (tránh ánh sáng), lắc trên máy 60 phút với 300 vòng/phút ở nhiệt độ phòng

+ Sau khi ủ xong, cho 1 mL dung dịch rửa vào mỗi ống rồi đổ ra thật hết, lặp lại bước này 4 lần.

+ Sau khi rửa sạch, úp ngược ống trên giấy thấm sạch khô trong 5- 10 phút, sau đó gõ nhẹ ống lên giấy thấm để loại hết dung dịch còn lại.

+ Đặt ống vào máy đo tự động COBAS 6000 (hình 2.1)

- Đọc kết quả: Thiết bị phân tích tự động sẽ tính toán nồng độ của mẫu ra đơn vị ng/mL. Giới hạn đo: 0,02-100 ng/mL.

- Đối với các bệnh nhân có mẫu xét nghiệm huyết thanh có nồng độ PCT > 100 ng/mL thì mẫu huyết thanh sẽ được hòa loãng 1 hoặc nhiều lần để đo và tính toán nồng độ chính xác của PCT huyết thanh.

2.2.8.2. Định lượng CRP huyết thanh

Định lượng CRP huyết thanh cũng là một xét nghiệm dùng để chẩn đoán nhiễm khuẩn. Chúng tôi tiến hành xét nghiệm đồng thời với định lượng PCT.

Xét nghiệm cũng được thực hiện với máy COBAS 6000 modul 501, hóa chất của Nhật Bản, tại Khoa Hóa Sinh, Bệnh viện Trung Ương Huế.

- Nguyên lý: Xét nghiệm CRP được tiến hành theo phương pháp miễn dịch đo độ đục. Khi cho thuốc thử chứa kháng thể kháng CRP người vào mẫu máu bệnh nhân có chứa CRP sẽ xảy ra phản ứng kết hợp kháng nguyên-kháng

thể, do đó sẽ làm dung dịch thử đục màu. Mức độ đục tỷ lệ thuận với nồng độ CRP. Đo độ đục ở bước sóng 340 nm, so với dung dịch chuẩn để tính kết quả.

- Quy trình kỹ thuật:

+ Mẫu: Lấy 2mL máu chống đông bằng heparin, quay ly tâm lấy phần huyết thanh, bảo quản ở 0 – 4⁰C cho đến khi tiến hành xét nghiệm.

+ Thuốc thử: Bao gồm dung dịch đệm glycin 100mmol/L, Latex gắn kháng thể kháng CRP <0.5% và dung dịch chuẩn Olympus CRP.

+ Trộn 150 µl thuốc thử 1 với 2 µl huyết tương. Ủ trong 5 phút.

+ Đo mật độ quang học ở bước sóng 570 nm tự động trên máy COBAS 6000.

- Những yếu tố gây nhiễu cho kết quả xét nghiệm. tăng bilirubin, tan máu, tăng triglyceride

2.2.8.3. Các xét nghiệm sinh hóa khác

Khí máu, điện giải đồ, lactat máu, ure, creatinin, SGOT, SGPT được làm thường quy trên máy tự động Olympus AU 640 và COBAS 6000 tại khoa Hóa Sinh, Bệnh viện Trung Ương Huế.

2.2.8.4. Xét nghiệm công thức máu và chức năng đông máu

Thực hiện bằng máy tự động tại Trung tâm Huyết học Truyền máu, Bệnh viện Trung Ương Huế.

2.2.8.5. Xét nghiệm vi sinh

- Cấy dịch, mủ ổ bụng: Được lấy mẫu xét nghiệm trong phẫu thuật. Ngay sau khi mở bụng và chẩn đoán xác định NKOB, phẫu thuật viên lấy 5 mL dịch ổ bụng cho vào ống nghiệm vô khuẩn, đậy kín nắp và gửi khoa vi sinh ngay để nuôi cấy tìm vi khuẩn.

- Các mẫu máu, nước tiểu, đờm, mủ vết mổ cũng được phân lập và nuôi cấy trong quá trình điều trị tại phòng hồi sức sau phẫu thuật.

- Cấy vi khuẩn được thực hiện bằng máy cấy máu tự động Bactec 9050 và BacT Alert tại khoa Vi sinh, Bệnh viện Trung Ương Huế (hình 2.2).

2.2.9. Các phương pháp kiểm soát sai số

- Tất cả các bệnh nhân đều được theo dõi và ghi nhận các thông số nghiên cứu theo phiếu thống nhất

- Các xét nghiệm cận lâm sàng đều được thực hiện đúng theo quy trình thống nhất từ lấy mẫu, bảo quản và vận chuyển mẫu đến phòng xét nghiệm. Các mẫu sau khi được lấy sẽ được tiến hành phân tích ngay.

2.2.10. Xử lý và phân tích số liệu

- Tất cả các số liệu nghiên cứu được nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0 (Statistic Package for Social Science) và phần mềm Medcal 11.3.1.0 dùng trong thống kê y học. Thực hiện phân tích và trình bày số liệu theo mục tiêu đề tài.

- Các biến số định tính: tính tỷ lệ phần trăm (%)

- Các biến liên tục phân phối chuẩn: tuổi, điểm APACHE II, SOFA được tính trung bình và độ lệch chuẩn. So sánh trung bình trong 2 nhóm bằng kiểm định t-test.

- Các biến liên tục không có phân phối chuẩn: PCT, CRP, lactat được mô tả bằng trung vị và khoảng tứ phân vị, so sánh nồng độ PCT, CRP, lactat giữa 2 nhóm khác nhau bằng test Mann Whitney U để kiểm định; so sánh giá trị PCT, CRP giữa các thời điểm nghiên cứu trong cùng một nhóm bệnh nhân sử dụng test Wilcoxon, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Các biến số PCT và CRP không tuân theo phân phối chuẩn nên các đồ thị được trình bày dưới dạng hình hộp (boxplot).

- So sánh nồng độ PCT và CRP ở các mức điểm APACHE II và SOFA khác nhau, sử dụng test ANOVA

- Kiểm định mối tương quan giữa nồng độ PCT huyết thanh với các biến số như nồng độ nhiệt độ, bạch cầu, CRP, nồng độ lactat, bằng tính hệ số tương quan r cho 2 biến liên tục.

Bảng 2.4. Ý nghĩa của hệ số tương quan [128]

Hệ số tương quan r	Ý nghĩa
$ r > 0,7$	tương quan rất chặt chẽ.
$ r = 0,5 - 0,7$	tương quan chặt chẽ
$ r = 0,3 - 0,5$	tương quan trung bình
$ r < 0,3$	tương quan yếu

- Sử dụng đường cong ROC trong xác định giá trị chẩn đoán SNK, tiên lượng tử vong và biến chứng của các thang điểm APACHE II, SOFA, nồng độ PCT, CRP và lactat tại thời điểm T0. Xác định đường cong ROC giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng của PCTc, CRP-c và lactatc qua các thời điểm T2 và T7

- Khả năng phân biệt được đo lường bằng diện tích dưới đường cong ROC (Area Under the Curve - AUC). Xác định độ phân biệt chính xác của mô hình dựa vào hệ thống điểm sau đây:

Bảng 2.5. Ý nghĩa của diện tích dưới đường cong ROC (AUC) [128]

Diện tích dưới đường cong ROC (AUC)	Ý nghĩa
0,90 – 1	Rất tốt
0,80 - 0,90	Tốt
0,70 - 0,80	Khá
0,60 - 0,70	Kém
0,50 - 0,60	Không giá trị

- Tính nguy cơ tử vong OR và khoảng tin cậy 95% của PCTc tương ứng với điểm cắt tối ưu theo phân tích đường cong ROC. Khoảng tin cậy OR không chứa 1 và $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê

- Sử dụng phương pháp Kaplan Meier để so sánh sắc xuất sống sót giữa các bệnh nhân tương ứng với điểm cắt của độ thanh thải tại các thời điểm, sử dụng test Log-rank để so sánh giữa 2 nhóm, $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê.

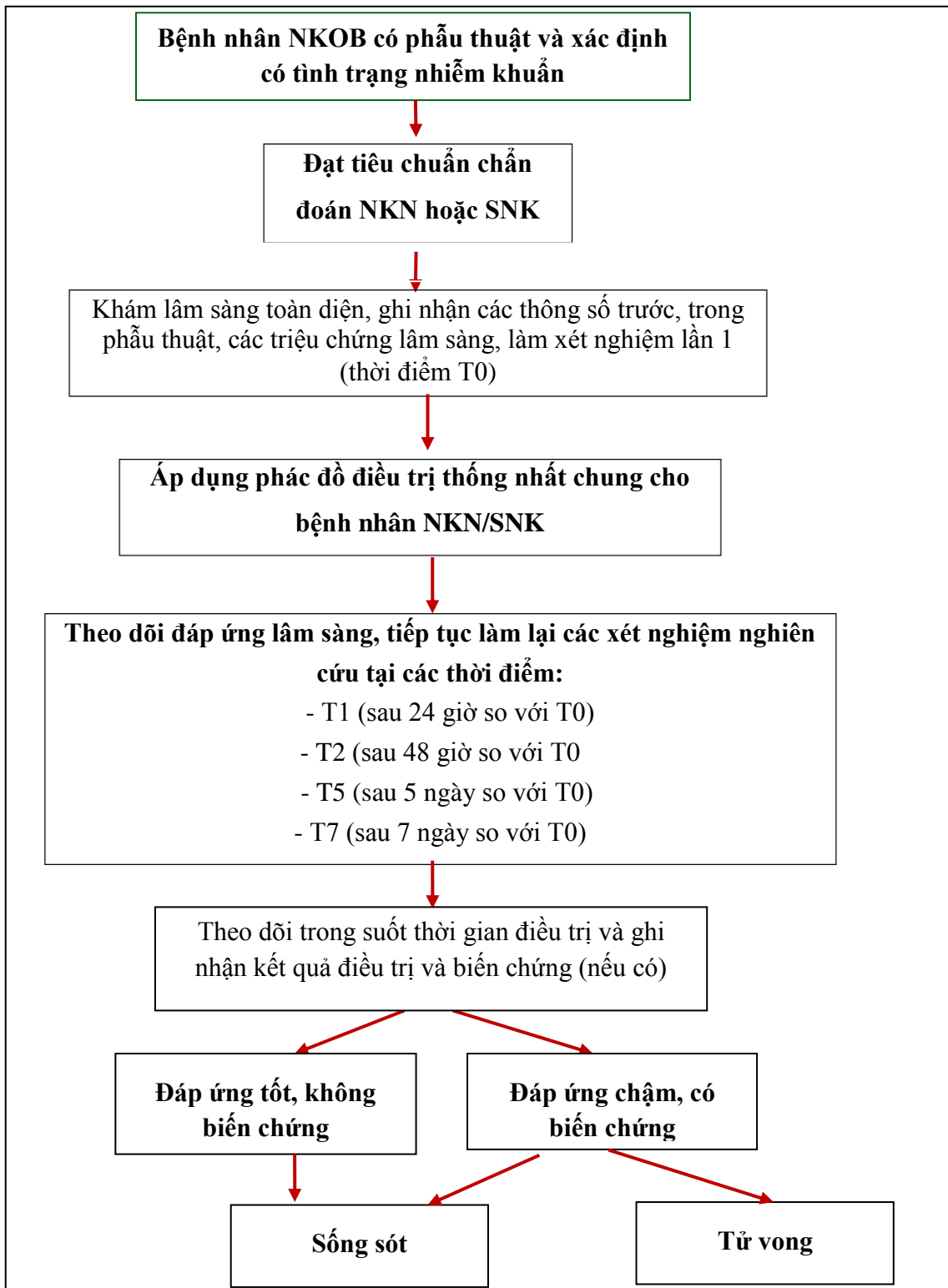
- So sánh giá trị tiên lượng của PCT với các thông số khác bằng sử dụng phần mềm MedCalc để so sánh các diện tích dưới đường cong (AUC) trong tiên lượng tử vong và biến chứng giữa PCT với các thông số tiên lượng khác với nhau theo test De long, có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

+ Phân tích đa biến trong tiên lượng tử vong và biến chứng ở bệnh nhân để xác định yếu tố độc lập tiên lượng tử vong và biến chứng.

- Kiểm soát sai lệch: dùng bệnh án mẫu thống nhất để thu thập thông tin. Các thông tin về chẩn đoán và phân loại thống nhất rõ ràng. Khi nhập số liệu và xử lý được tiến hành 2 lần để đối chiếu kết quả.

2.3. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Đề tài được tiến hành sau khi thông qua hội đồng khoa học tại Trường Đại học Y Hà Nội và được sự chấp nhận của lãnh đạo Bệnh viện Trung Ương Huế. Tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu đều được giải thích đầy đủ về mục đích, nội dung và yêu cầu của nghiên cứu. Đối bệnh nhân nào có thể tiếp xúc được, chúng tôi đều giải thích cụ thể, còn nếu bệnh nhân không tiếp xúc được chúng tôi giải thích đầy đủ với gia đình. Chỉ sau khi bệnh nhân, gia đình nào đồng ý chúng tôi mới đưa vào đối tượng nghiên cứu. Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều được chăm sóc chu đáo và điều trị tích cực tương tự như các bệnh nhân khác trong bệnh phòng. Các kết quả xét nghiệm chỉ nhằm mục đích nghiên cứu và phục vụ điều trị bệnh nhân. Các thông tin về bệnh nhân được giữ bí mật tuyệt đối.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

3.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới

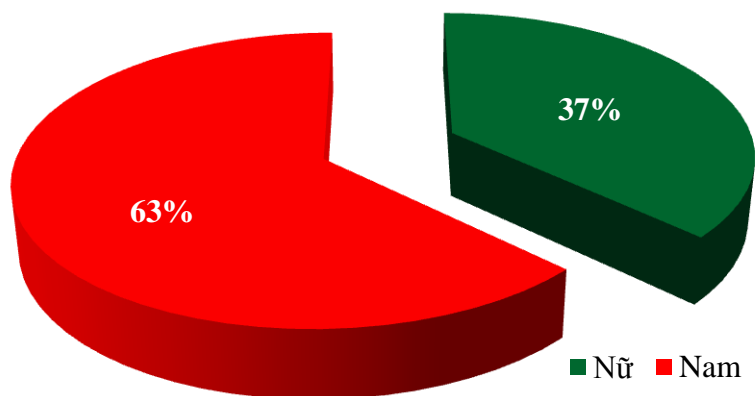
Bảng 3.1. Phân bố tuổi và giới ở bệnh nhân nghiên cứu

Thông số		Nhóm		NKN (n = 62)		SNK (n = 38)		Tổng (n = 100)	
		n	%	n	%	n	%		
Giới	Nữ	26	41,9	11	28,9	37	37,0		
	Nam	36	58,1	27	71,1	63	63,0		
Tuổi (năm)		54,81 ± 19,53		66,05 ± 19,14		59,8 ± 19,98			
($\bar{X} \pm SD$)		(18 – 90)		(20 – 98)		(18 – 98)			
(min- max)									

Nhận xét:

- Tổng số bệnh nhân nghiên cứu là 100 bệnh nhân, trong đó có 62 bệnh nhân NKN và 38 bệnh nhân SNK. Nam giới chiếm đa số với 63% bệnh nhân và tỷ lệ nam/nữ là 1,7/1

- Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $59,8 \pm 19,98$ tuổi; thấp nhất là 18 tuổi và cao nhất là 98 tuổi.



Biểu đồ 3.1. Phân bố về giới của bệnh nhân nghiên cứu

3.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị của các bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.2. Một số đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị của bệnh nhân nghiên cứu

Thông số	Giá trị
Thời gian khởi phát đến khi phẫu thuật ≥ 24 giờ (n,%)	75 (75%)
Tỷ lệ bệnh nhân <u>thở máy</u> (n,%)	42 (42%)
Điểm APACHE II (điểm) ($\bar{X} \pm SD$)	18,43 \pm 8,9
Điểm SOFA (điểm) ($\bar{X} \pm SD$)	9,71 \pm 5,7
Tỷ lệ NKN/SNK	62/38 (62%/38%)
Thời gian điều trị hồi sức (ngày) $\bar{X} \pm SD$ (min- <u>max</u>)	5,64 \pm 2,96 (3 - 35)
Thời gian nằm viện (ngày) ($\bar{X} \pm SD$) (min - max)	18,7 \pm 5,32 (7-53)
Tỷ lệ biến chứng (biến chứng + tử vong) (n,%)	42 (42%)
Tỷ lệ tử vong (n,%)	31 (31%)

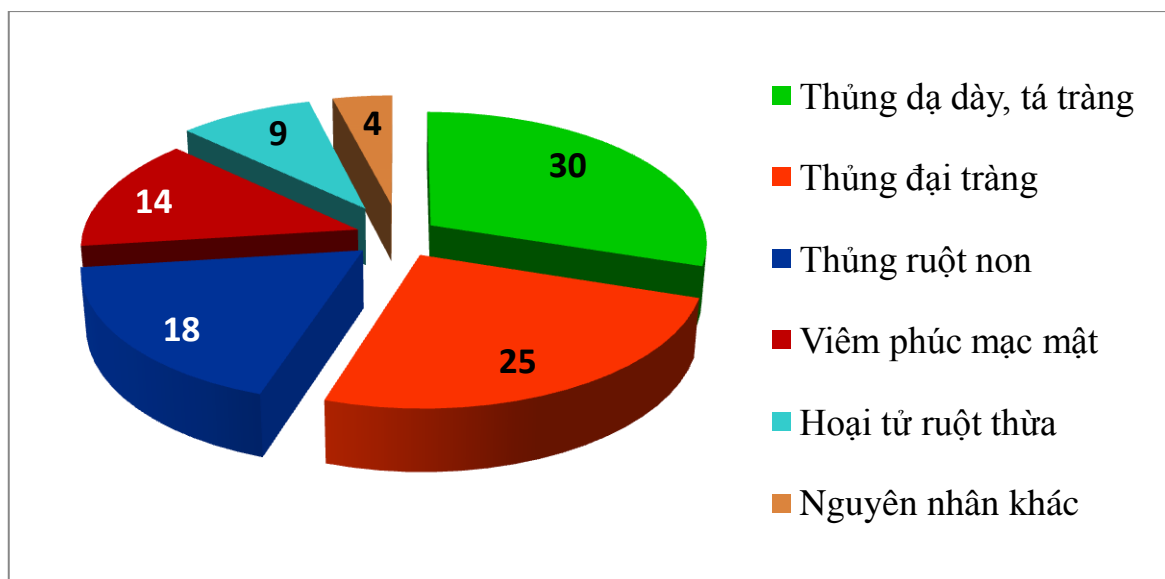
Nhận xét:

- Đa số bệnh nhân đến viện muộn và thời gian từ lúc khởi phát đến khi phẫu thuật ≥ 24 giờ chiếm 75%. Tỷ lệ bệnh nhân có suy hô hấp cần duy trì thở máy là 42%. Điểm APACHE II và SOFA trung bình của nhóm nghiên cứu lần lượt là 18,43 \pm 8,9 điểm và 9,17 \pm 5,7 điểm. Trong nhóm nghiên cứu có 62% trường hợp là NKN và 38% trường hợp là SNK. Thời gian điều trị hồi sức trung bình là 5,64 ngày và thời gian nằm viện trung bình là 18,7 ngày. Tỷ lệ bệnh nhân không có biến chứng sau phẫu thuật là 58%, có biến chứng sau phẫu thuật (bao gồm cả tử vong) là 42%. Tỷ lệ tử vong của nhóm nghiên cứu là 31%.

3.1.3. Phân bố bệnh nhân theo nguyên nhân NKOB

Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân theo nguyên nhân NKOB

Nguyên nhân	NKN		SNK		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Thủng dạ dày, tá tràng	19	63,3	11	36,7	30	100,0
Thủng đại tràng	13	52,0	12	48,0	25	100,0
Thủng ruột non	10	55,6	8	44,4	18	100,0
Viêm phúc mạc mật	10	71,4	4	28,6	14	100,0
Hoại tử ruột thừa	7	77,8	2	22,2	9	100,0
Nguyên nhân khác	3	75,0	1	25,0	4	100,0
Tổng	62	62,0	38	38,0	100	100,0



Biểu đồ 3.2. Số lượng bệnh nhân theo nguyên nhân NKOB

Nhận xét:

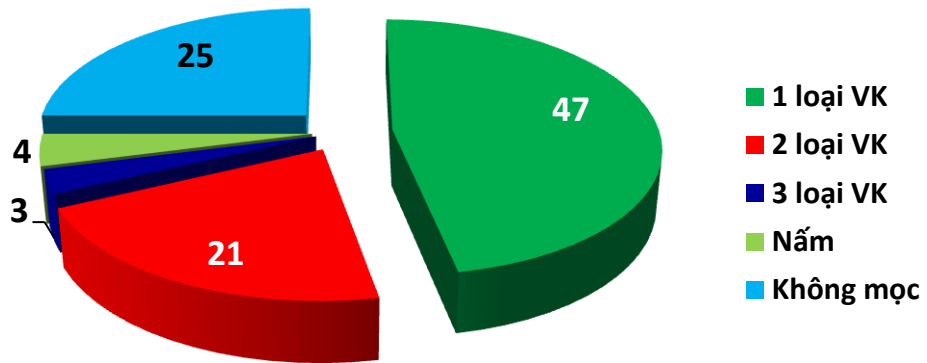
- Các nguyên nhân gây NKOB chiếm tỷ lệ cao là thủng dạ dày- tá tràng (30%) và thủng đại tràng (25%).

- Ở các bệnh nhân SNK, nguyên nhân thủng đại tràng có tỷ lệ cao nhất (48%), ngược lại ruột thừa hoại tử có tỷ lệ SNK thấp nhất (22,2%).

3.1.4. Kết quả nuôi cấy vi khuẩn

Bảng 3.4. Kết quả phân lập vi khuẩn ở các lần nuôi cấy

Số loại vi khuẩn	Số lần nuôi cấy		Số chủng vi khuẩn
	n	%	
1 loại VK	47	47,0	47
2 loại VK	21	21,0	42
3 loại VK	3	3,0	9
Nấm	4	4,0	4
Không mọc	25	25,0	-
Cộng	100	100,0	102



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ kết hợp vi khuẩn theo kết quả cấy vi khuẩn

Nhận xét: Có 75 trường hợp cấy dương tính, trong đó 47% trường hợp cho kết quả 1 loại vi khuẩn, 21% trường hợp có 2 loại vi khuẩn và 3% trường hợp có 3 loại vi khuẩn, có 4 bệnh nhân cho kết quả nấm candida. Tổng số chủng vi khuẩn được phân lập là 102 chủng.

3.1.5. Tỷ lệ các chủng vi khuẩn

Bảng 3.5. Tỷ lệ các chủng vi khuẩn được phân lập

Loại vi khuẩn	Chủng vi khuẩn	n	%
Vi khuẩn ái khí		92	90,20
Vi khuẩn Gram (-)		80	78,44
	<i>Escherichia coli</i>	44	43,14
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	11,75
	<i>Enterobacter</i>	9	8,82
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	7,84
	<i>Proteus mirabilis</i>	3	2,94
	<i>Citrobacter freundii</i>	3	2,94
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1,96
Vi khuẩn Gram (+)		12	11,76
	<i>Tụ cầu vàng</i>	5	4,90
	<i>Enterococci faecalis</i>	7	6,86
Vi khuẩn kỵ khí		6	5,88
	<i>Bacteroids</i>	3	2,94
	<i>Clostridium</i>	3	2,94
Nấm	<i>Nấm candida</i>	4	3,92
Tổng		102	100,0

Nhận xét: Trong số 102 chủng vi khuẩn được phân lập, các vi khuẩn ái khí chiếm hơn 90%, kỵ khí chỉ có 6%. Trong các vi khuẩn ái khí thì vi khuẩn gram âm chiếm ưu thế (78%); vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao là *E. coli* (43%) và *Pseudomonas aeruginosa* (12%). Vi khuẩn gram dương có tụ cầu và cầu khuẩn ruột (chiếm khoảng 12%). *Nấm candida* chiếm khoảng 4%.

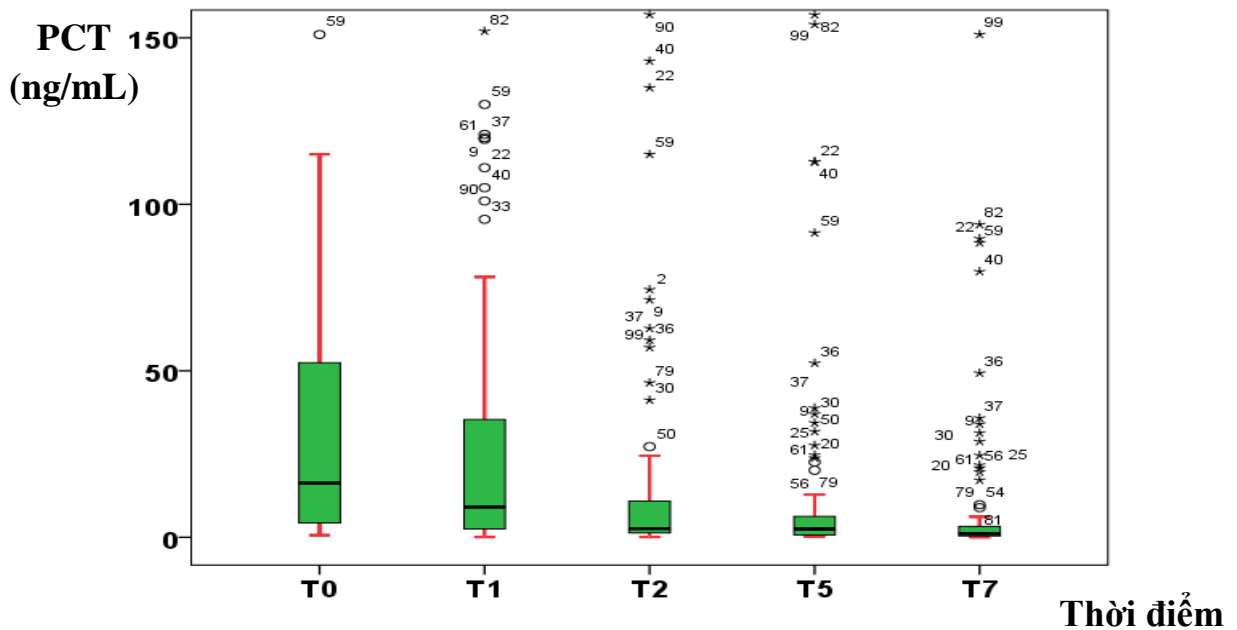
3.2. BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ PCT Ở BỆNH NHÂN NKOB VÀ LIÊN QUAN VỚI NHIỆT ĐỘ, BẠCH CẦU, CRP.

3.2.1. Biến đổi nồng độ PCT ở bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật

Bảng 3.6. Nồng độ PCT tại các thời điểm

<u>PCT (ng/mL)</u> Thời điểm	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung vị	<u>Khoảng tứ vị</u>
T0 (n = 100)	0,64	251,7	17,84	4,4 - 55,5
T1 (n = 100) (*)	0,09	192,2	10,94	2,6 – 35,7
T2 (n = 97) (#)	0,07	165,7	2,65	1,24– 10,5
T5 (n = 92) (#)	0,014	115,5	2,50	0,7 - 6,99
T7 (n = 78) (#)	0,012	98,7	1,14	0,45 – 3,98
p (so với T0)	(*) <0,01; (#) <0,001			

(*,#) Test Wilcoxon

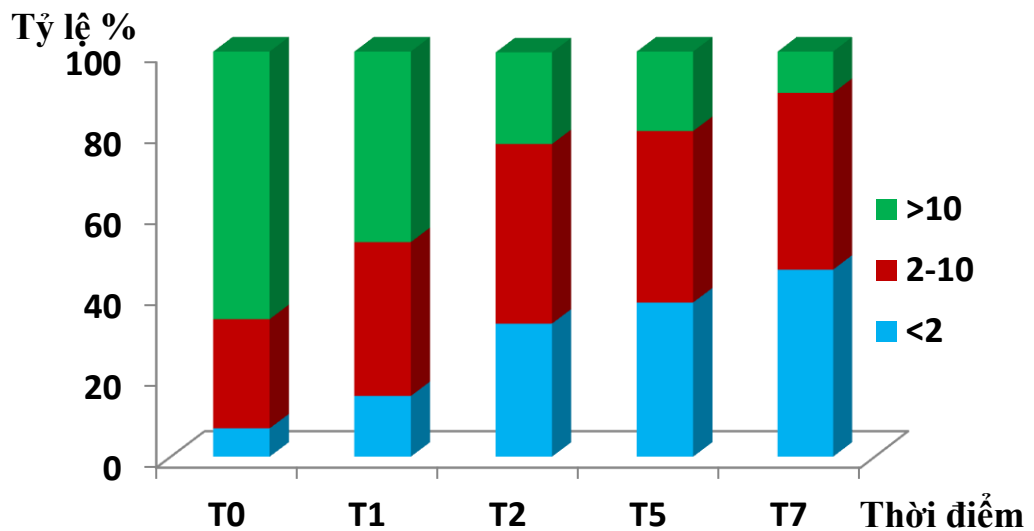


Biểu đồ 3.4. Nồng độ PCT tại các thời điểm nghiên cứu

Nhận xét: Nồng độ PCT cao nhất tại thời điểm T0 (17,84 ng/mL). Nồng độ PCT giảm dần qua các thời điểm, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thời điểm ban đầu (T0) ($p < 0,01$).

Bảng 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân theo mức độ PCT ở các thời điểm

Thời điểm \ PCT (ng/mL)	T0		T1		T2		T5		T7	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 2	7	7,0	15	15,0	32	32,9	35	38,1	36	46,2
2 – 10	27	27,0	38	38,0	43	44,3	39	42,3	34	43,6
> 10	66	66,0	47	47,0	22	22,6	18	19,6	8	10,2
Tổng	100	100,0	100	100,0	97	100,0	92	100,0	78	100,0

**Biểu đồ 3.5. Thay đổi mức độ PCT giữa các thời điểm****Nhận xét:**

Tại thời điểm T0, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PCT < 2ng/mL là thấp nhất (7%), tỷ lệ bệnh nhân có PCT > 10ng/mL là cao nhất trong các thời điểm (66%). Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PCT < 2ng/mL tăng dần và tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PCT > 10ng/mL giảm dần qua các thời điểm nghiên cứu, thấp nhất tại T7 với tỷ lệ là 10,2%

Bảng 3.8. So sánh nồng độ PCT theo giới tại các thời điểm

Thời điểm \ Giới	Nam (n = 63)	Nữ (n = 37)	p (*)
	trung vị (khoảng tứ vị)	trung vị (khoảng tứ vị)	
T0	19,62 (5,5 – 52,4)	9,73 (2,28 – 62,81)	0,37
T1	15,87 (5,5 – 52,4)	8,8 (1,8-28,2)	0,13
T2	4,02 (1,5-23,5)	2,5 (1,1-5,6)	0,112
T5	2,8 (0,8-23,2)	2,5 (0,5-2,9)	0,106
T7	2,34 (0,5 - 18,2)	1,89 (0,33 - 2,2)	0,16

(*) Test Mann-Whitney U

Nhận xét: Không có sự khác biệt về nồng độ PCT giữa 2 giới tại các thời điểm ($p > 0,05$). Nồng độ PCT cũng giảm dần qua các thời điểm nghiên cứu ở cả 2 giới.

Bảng 3.9. So sánh nồng độ PCT theo tuổi tại các thời điểm

Thời điểm \ Nhóm tuổi	<60 tuổi (n = 49)	≥60 tuổi (n = 51)	p (*)
	trung vị (khoảng tứ vị)	trung vị (khoảng tứ vị)	
T0	11,4 (3,3 – 41,6)	21,07 (5,3 – 60,1)	0,27
T1	8,5 (1,9 – 30,3)	15,4 (2,9 - 40,0)	0,15
T2	2,16 (1,1 - 7,3)	5,2 (1,6 - 13,9)	0,11
T5	1,7 (0,71 -5,82)	2,9 (0,7 - 14,6)	0,24
T7	1,55 (0,52 – 4,6)	2,24 (0,55 – 12,7)	0,33

(*) Test Mann-Whitney U

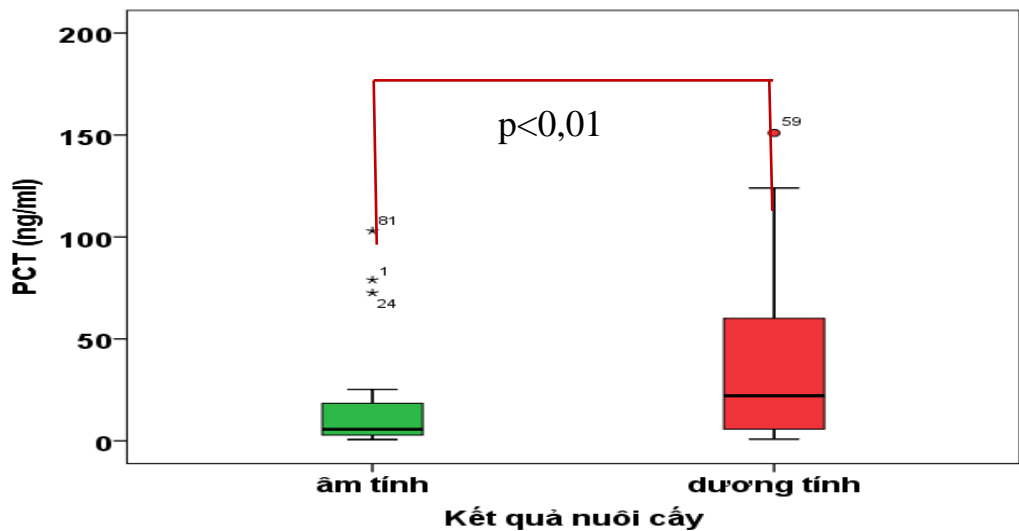
Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ PCT tại các thời điểm giữa bệnh nhân <60 tuổi và ≥ 60 tuổi ($p > 0,05$).

Bảng 3.10. So sánh nồng độ PCT theo kết quả nuôi cấy vi khuẩn

Kết quả cấy Thời điểm	Dương tính (n = 75)	Âm tính (n = 25)	p (*)
	trung vị (khoảng tứ vị)	trung vị (khoảng tứ vị)	
T0	22,14 (5,68 - 60,82)	5,65 (2,65 - 21,1)	0,003
T2	16,93 (3,4 - 47,2)	2,8 (1,0 - 13,9)	0,001
T2	3,96 (1,5 - 22,0)	1,7 (0,5 - 5,2)	0,035
T5	2,9 (0,9 - 22,9)	0,9 (0,3 - 2,5)	0,018
T7	2,48 (0,54 - 18,97)	0,79 (0,25 - 1,89)	0,047

(*) Test Mann-Whitney U

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ PCT giữa 2 nhóm bệnh nhân có kết quả cấy vi khuẩn dương tính và âm tính tại từng thời điểm ($p < 0,05$). Nồng độ PCT cũng giảm dần qua các thời điểm nghiên cứu ở cả 2 nhóm bệnh nhân cấy dương tính và âm tính.

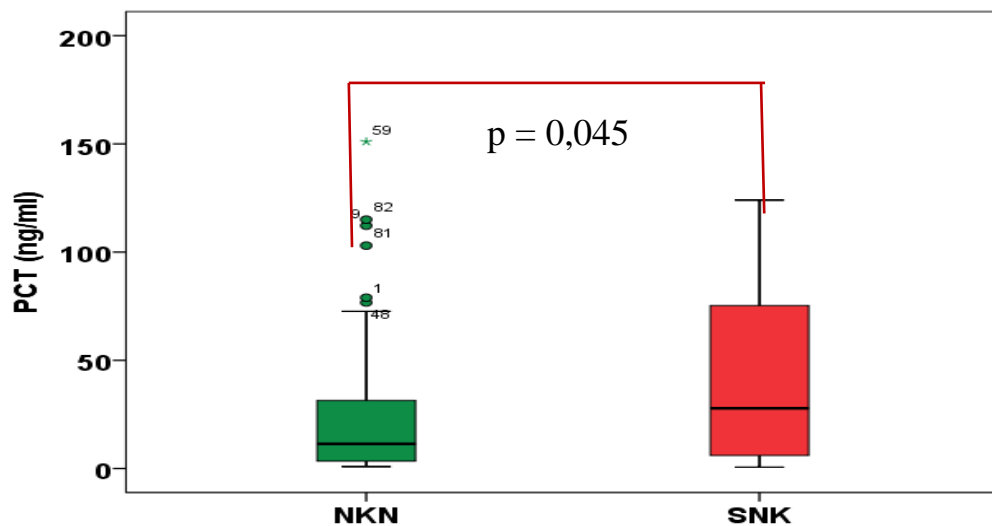
**Biểu đồ 3.6. So sánh nồng độ PCT của tất cả các thời điểm giữa các bệnh nhân cấy vi khuẩn dương tính và âm tính**

Nhận xét: Nồng độ PCT ở bệnh nhân cấy vi khuẩn dương tính tăng cao hơn bệnh nhân cấy âm tính ($p < 0,001$; test Mann-Whitney U).

Bảng 3. 11. Nồng độ PCT tại từng thời điểm giữa bệnh nhân NKN và SNK

Thời điểm	Bệnh nhân	NKN (n = 62)	SNK (n = 38)	p (*)
		trung vị (khoảng tứ vị)	trung vị (khoảng tứ vị)	
T0		9,11 (2,96 – 31,40)	34,59 (10,18 – 82,68)	0,002
T1		6,18 (1,69 – 18,63)	29,74 (7,42 – 101,98)	< 0,001
T2		2,21 (0,69 – 6,19)	10,18 (2,11 – 54,35)	< 0,001
T5		1,71 (0,54 – 3,05)	6,14 (1,71- 33,04)	< 0,001
T7		0,7 (0,3-1,3)	3,14 (0,87 – 29,25)	< 0,001

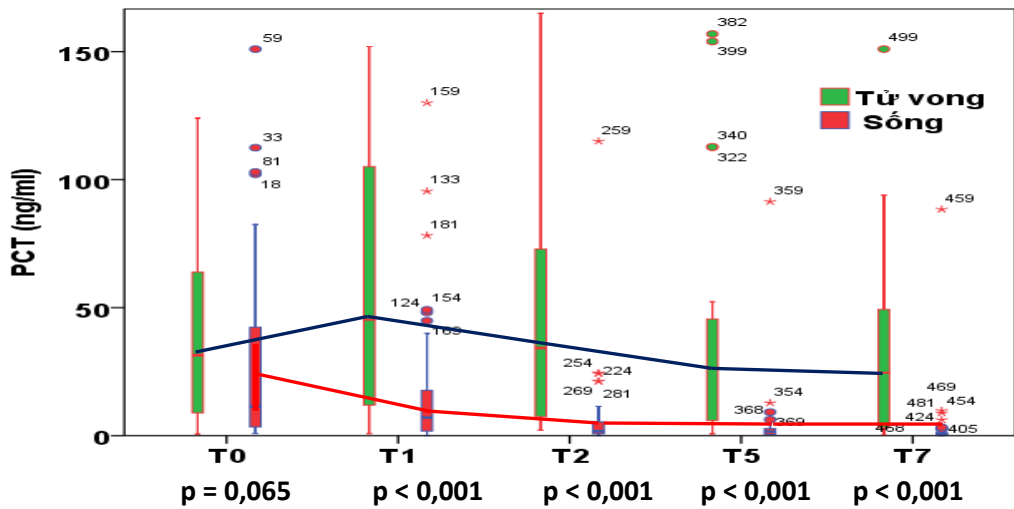
Nhận xét: Ở từng thời điểm nghiên cứu, nồng độ PCT ở nhóm SNK đều cao hơn nhóm NKN, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).



Biểu đồ 3.7. Nồng độ PCT của tất cả các thời điểm giữa bệnh nhân NKN và SNK

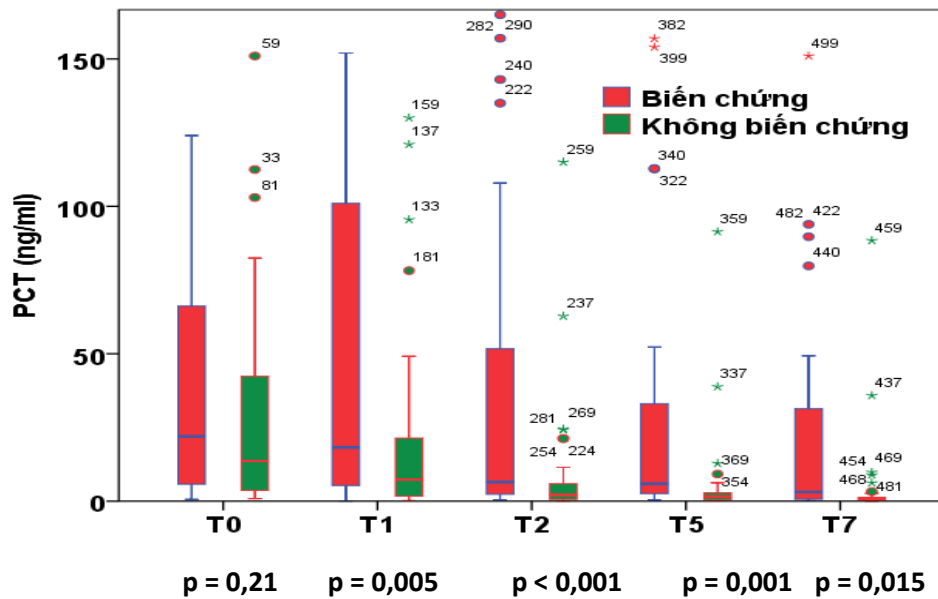
Nhận xét:

Nồng độ PCT của tất cả các thời điểm ở bệnh nhân SNK cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân NKN ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.8. So sánh nồng độ PCT tại các thời điểm giữa bệnh nhân tử vong và sống sót

Nhận xét: Nồng độ PCT giữa các bệnh nhân tử vong và sống sót tại thời điểm T0 không khác biệt nhưng khác biệt có ý nghĩa tại các thời điểm còn lại ($p < 0,001$; test Mann-Whitney U)



Biểu đồ 3.9. So sánh nồng độ PCT tại các thời điểm giữa bệnh nhân biến chứng và không biến chứng

Nhận xét: Nồng độ PCT giữa bệnh nhân có và không biến chứng không khác biệt tại thời điểm T0 ($p > 0,05$) nhưng có khác biệt tại các thời điểm còn lại ($p < 0,05$; test Mann-Whitney U).

3.2.2. Tương quan giữa nồng độ PCT với nhiệt độ, bạch cầu và CRP

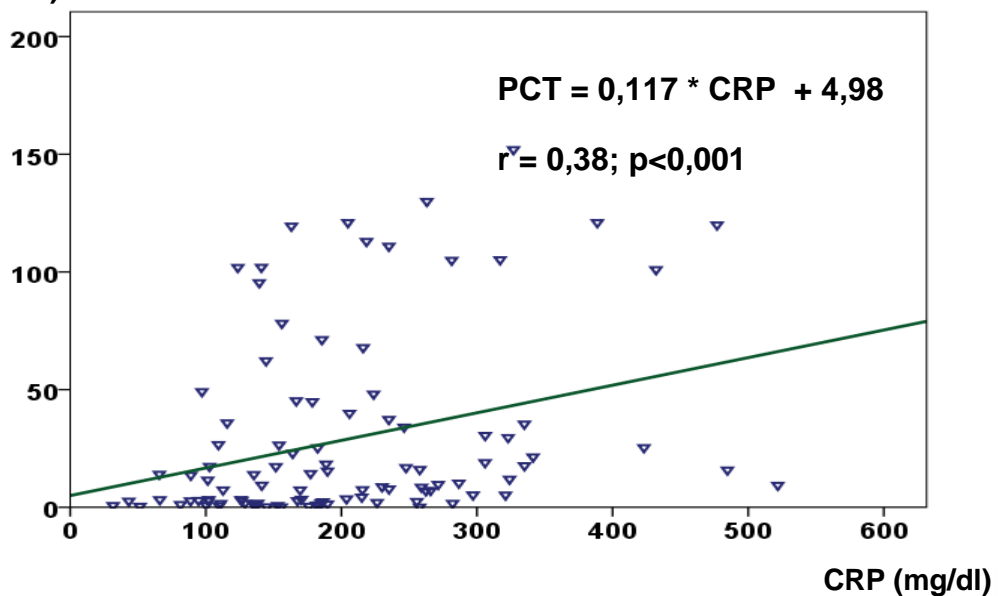
Bảng 3.12. Tương quan tuyến tính giữa PCT với nhiệt độ, bạch cầu và CRP ở tất cả các bệnh nhân nghiên cứu

Tương quan		Nhiệt độ	Bạch cầu	CRP
PCT	r	0,297	0,16	0,38
	p	< 0,01	< 0,01	< 0,001
	n	467	463	465

Nhận xét:

Nồng độ PCT có mối tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ CRP ($r = 0,38$, $p < 0,001$) và có mối tương quan thuận mức độ yếu với nhiệt độ ($r = 0,297$) và bạch cầu ($r = 0,16$).

PCT (ng/mL)



Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa PCT và CRP ở bệnh nhân nghiên cứu.

Nhận xét: Nồng độ PCT tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ CRP ($r = 0,38$; $p < 0,001$).

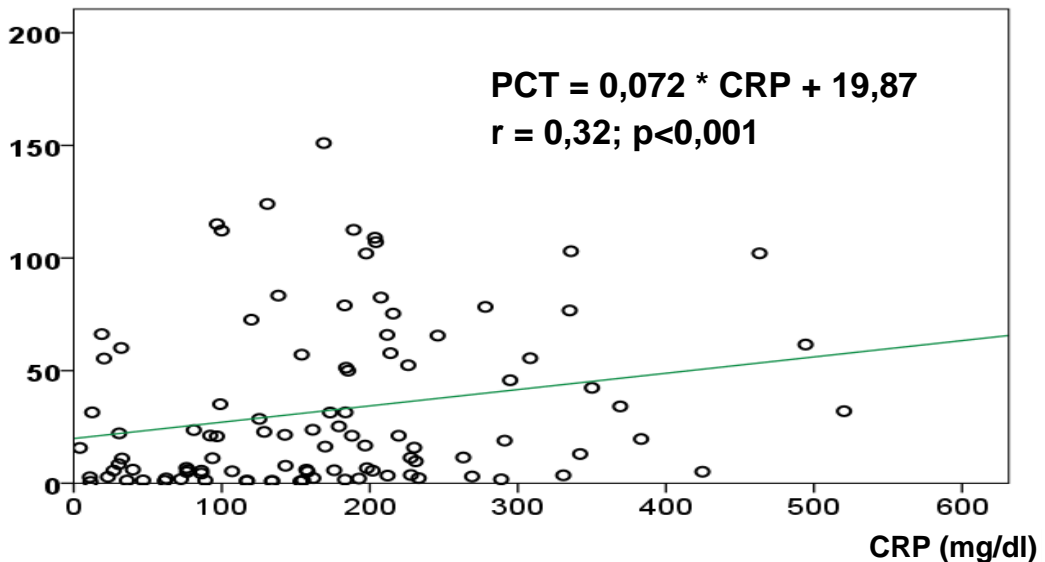
Bảng 3.13. Tương quan tuyến tính giữa PCT với nhiệt độ, bạch cầu và CRP ở các bệnh nhân sốt

Tương quan		Nhiệt độ	Bạch cầu	CRP
PCT	r	0,321	0,212	0,32
	p	< 0,001	< 0,01	< 0,001
	n	332	325	329

Nhận xét:

Ở các bệnh nhân sốt nồng độ PCT có mối tương quan thuận mức độ trung bình với nhiệt độ ($r = 0,321$) và CRP ($r = 0,32$) nhưng có mối tương quan thuận mức độ yếu với bạch cầu ($r = 0,212$).

PCT (ng/mL)



Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa PCT và CRP ở bệnh nhân sốt.

Nhận xét: Ở các bệnh nhân sốt nồng độ PCT tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ CRP ($r = 0,32$; $p < 0,001$).

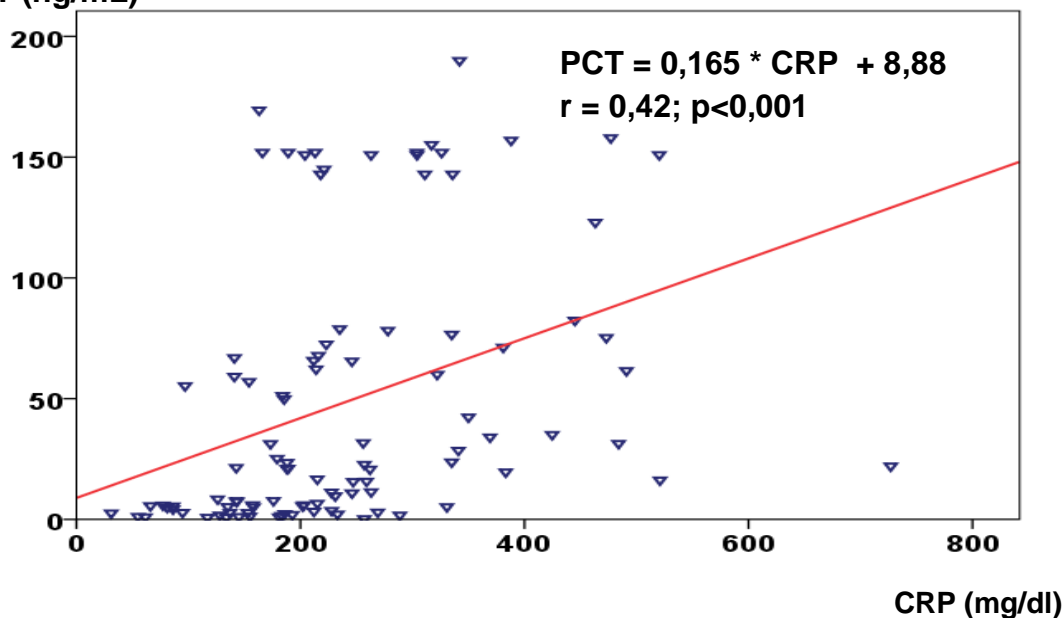
Bảng 3.14. Tương quan tuyến tính giữa PCT với nhiệt độ, bạch cầu và CRP ở các bệnh nhân tử vong

Tương quan		Nhiệt độ	Bạch cầu	CRP
PCT	r	0,243	0,085	0,42
	p	< 0,001	< 0,05	< 0,001
	n	135	135	135

Nhận xét:

Ở các bệnh nhân tử vong nồng độ PCT có mối tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ CRP ($r = 0,42$; $p < 0,001$) nhưng có mối tương quan thuận mức độ yếu với nhiệt độ ($r = 0,243$) và bạch cầu ($r = 0,085$).

PCT (ng/mL)



Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa PCT và CRP ở bệnh nhân tử vong.

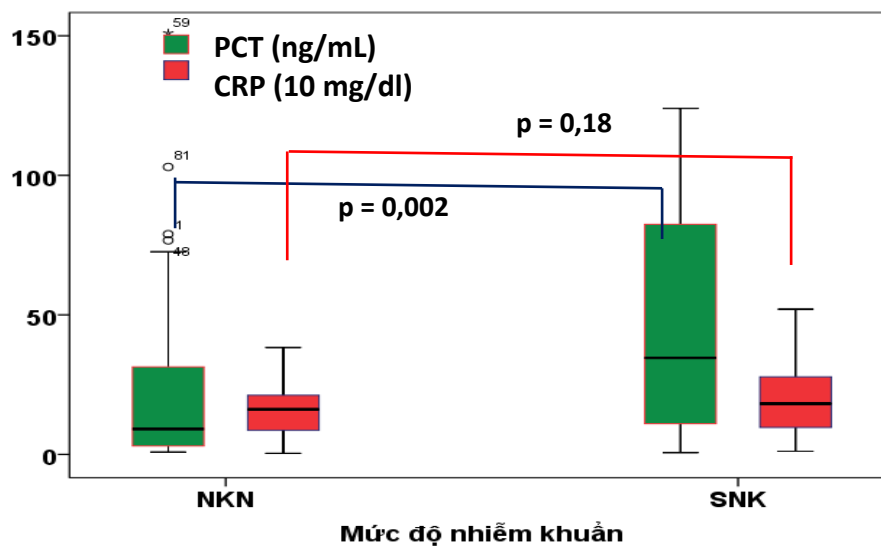
Nhận xét: Ở các bệnh nhân tử vong nồng độ PCT tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ CRP ($r = 0,42$; $p < 0,001$).

Bảng 3.15. So sánh nồng độ PCT, nhiệt độ, bạch cầu và CRP giữa bệnh nhân NKN và SNK tại thời điểm T0

Thông số	Bệnh nhân		p (*)
	NKN (n = 62)	SNK (n = 38)	
	trung vị (khoảng tứ vị)	trung vị (khoảng tứ vị)	
Nhiệt độ	38,01 (37,5 – 38,51)	37,94 (37,5 – 38,42)	0,75
Bạch cầu	13.095,4 (7.585 – 18.052,5)	10.879,05 (3.500-17.892)	0,04
CRP	155,35 (83,95 – 215,48)	198,17 (98,37 – 281,25)	0,18
PCT	9,11 (2,96 – 31,40)	34,59 (10,18 – 82,68)	0,002

(*) Test Mann-Whitney U

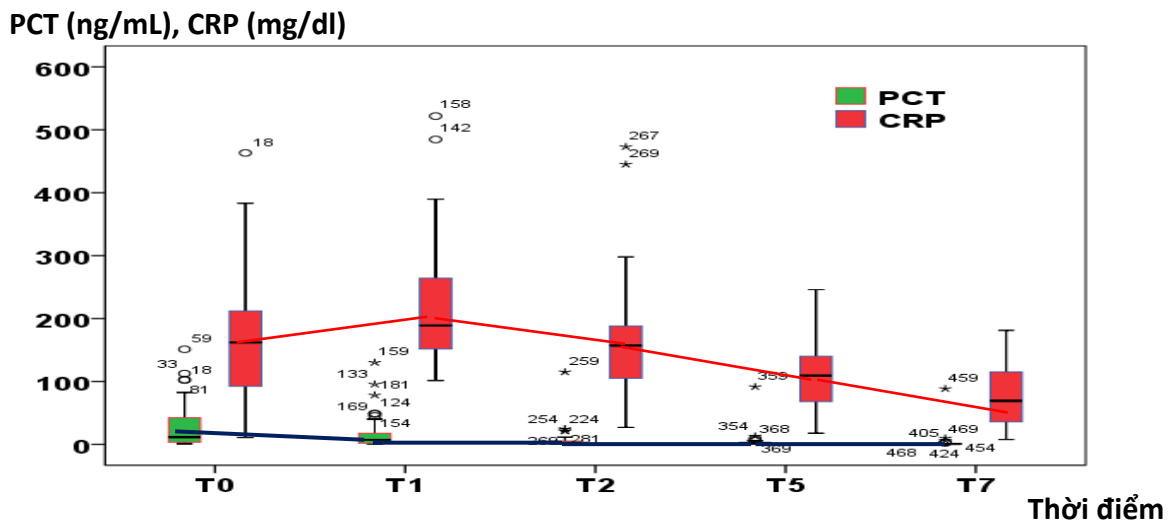
Nhận xét: Tại thời điểm T0, nồng độ PCT ở bệnh nhân SNK cao hơn NKN, số lượng bạch cầu ở bệnh nhân SNK thấp hơn NKN, nhiệt độ và CRP không có khác biệt



Biểu đồ 3.13. Nồng độ PCT và CRP tại T0 giữa các bệnh nhân NKN và SNK

Nhận xét: Nồng độ PCT tại thời điểm T0 ở bệnh nhân SNK tăng cao hơn bệnh nhân NKN ($p < 0,01$) còn nồng độ CRP không khác biệt ($p > 0,05$)

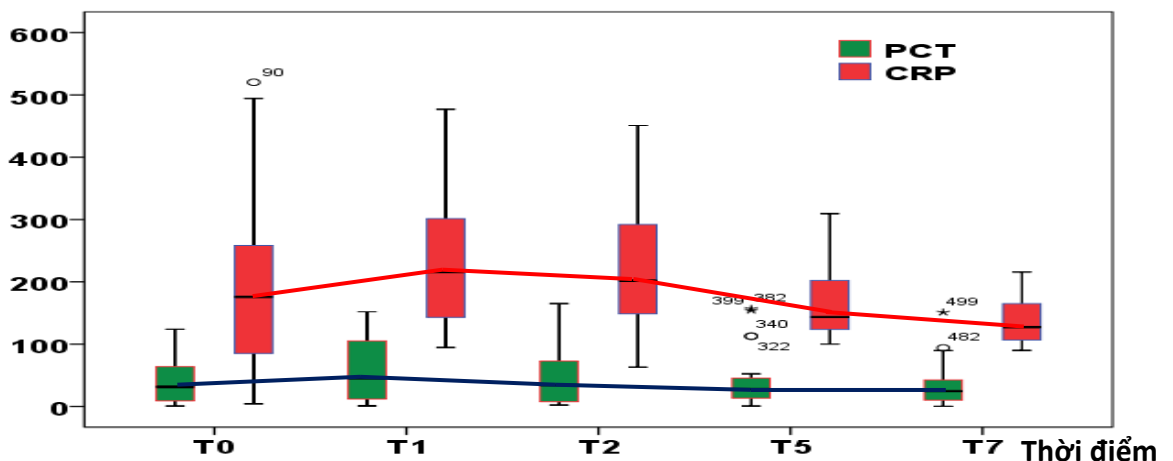
3.2.2.1. So sánh diễn biến nồng độ PCT và CRP ở các thời điểm



Biểu đồ 3.13. Diễn biến nồng độ PCT và CRP tại các thời điểm ở bệnh nhân sốt

Nhận xét: Nồng độ PCT cao nhất ở T0 và giảm dần qua các thời điểm còn nồng độ CRP còn vẫn tăng ở thời điểm T1 và chỉ giảm dần ở các thời điểm tiếp theo.

PCT (ng/mL), CRP (mg/dl)



Biểu đồ 3.14. Diễn biến nồng độ PCT và CRP tại các thời điểm ở bệnh nhân tử vong

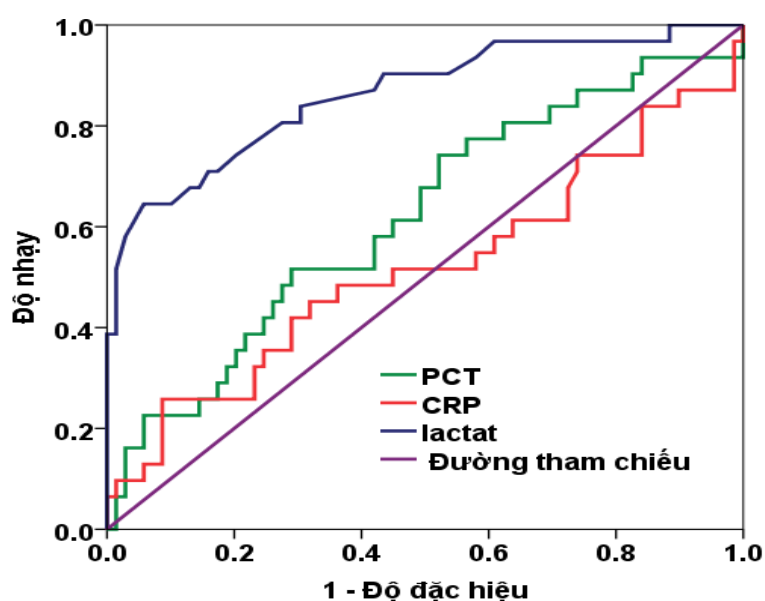
Nhận xét: Ở các bệnh nhân tử vong diễn biến nồng độ PCT tương tự CRP với nồng độ tăng cao nhất ở thời điểm T1 và giảm dần tại các thời điểm tiếp theo.

3.3. ĐÁNH GIÁ GIÁ TRỊ NỒNG ĐỘ VÀ ĐỘ THANH THẢI PCT SO VỚI LACTAT, ĐIỂM APACHE II VÀ SOFA TRONG TIÊN LƯỢNG TỬ VONG VÀ BIẾN CHỨNG SAU PHẪU THUẬT Ở BỆNH NHÂN NKOB NẶNG.

3.3.1. Giá trị tiên lượng tử vong của PCT, CRP, lactat, điểm APACHE II và SOFA:

Bảng 3.16. Giá trị tiên lượng tử vong của PCT, CRP và lactat tại T0

Thông số	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	KTC95%	p
PCT (ng/mL)	> 21,1	71,0	57,1	0,62	0,51-0,71	0,058
CRP (ng/dl)	> 288,7	91,3	25,8	0,52	0,41- 0,61	0,801
Lactat (mmol/l)	> 4,1	94,2	64,5	0,86	0,77– 0,92	<0,001



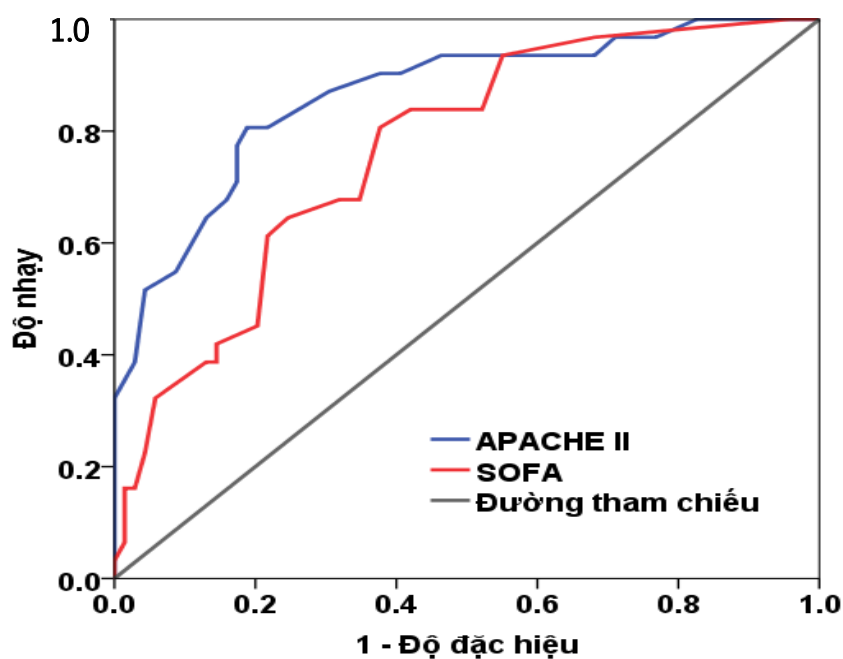
Biểu đồ 3.15. Đường cong ROC của PCT, CRP và lactat tại T0 trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét:

Tại thời điểm T0, nồng độ lactat có giá trị tiên lượng tử vong tốt với AUC là 0,86 ($p < 0,001$); nồng độ PCT và CRP có giá trị tiên lượng tử vong thấp với AUC là 0,62 và 0,52 ($p > 0,05$).

Bảng 3.17. Giá trị tiên lượng tử vong của thang điểm APACHE II và SOFA

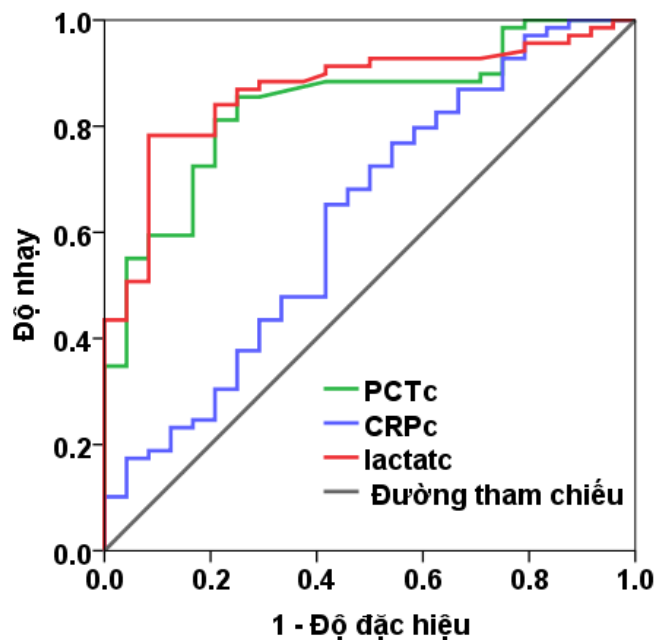
Thông số	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	95%KTC	p
APACHE II (điểm)	> 20	81,2	80,6	0,86	0,78-0,92	<0,001
SOFA (điểm)	> 10	62,3	80,6	0,76	0,67-0,74	<0,001

**Biểu đồ 3.16. Đường cong ROC trong tiên lượng tử vong của các thang điểm APACHE II và SOFA tại T0****Nhận xét:**

Điểm APACHE II có giá trị tiên lượng tử vong tốt, với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,86 ($p < 0,001$), độ nhạy và độ đặc hiệu > 80%. Điểm SOFA có giá trị tiên lượng khá với AUC là 0,76; $p < 0,001$).

Bảng 3.18. Giá trị tiên lượng tử vong của PCTc, CRPc và lactatc tại thời điểm T2 (sau 48 giờ)

Thông số	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	KTC95%	p
PCTc-T2 (%)	< 50 %	83,6	80,0	0,86	0,76-0,92	<0,01
CRPc-T2 (%)	< 15 %	82,5	61,9	0,69	0,57-0,78	<0,05
lactatc-T2(%)	< 10 %	78,3	87,3	0,84	0,74-0,89	<0,01



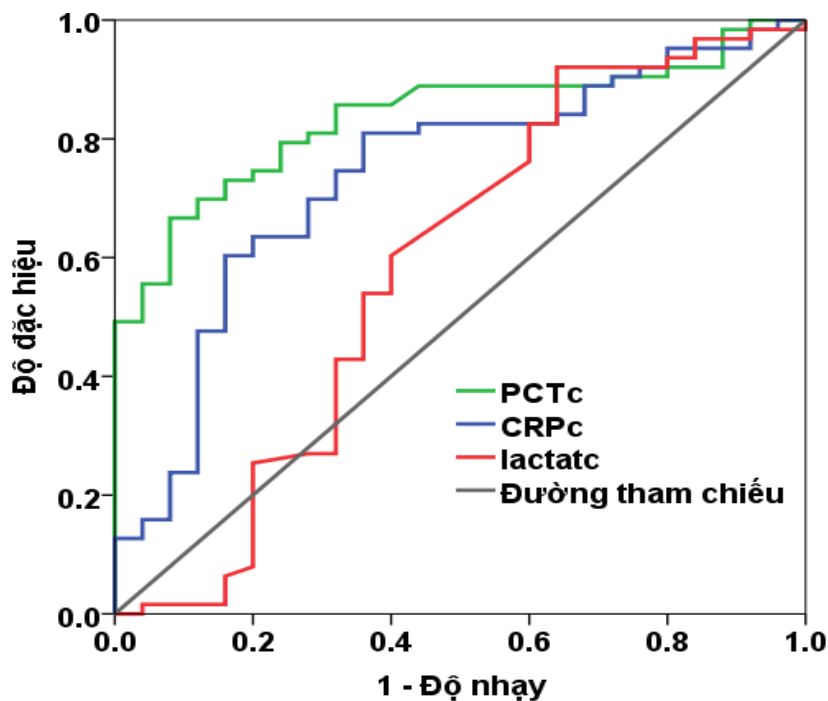
Biểu đồ 3.17. Đường cong ROC trong tiên lượng tử vong của PCTc, CRP-c và lactatc tại thời điểm T2 (sau 48 giờ)

Nhận xét:

Tại thời điểm T2 (sau 48 giờ) PCTc và lactatc có giá trị tiên lượng tử vong tốt với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) tương ứng là 0,86 và 0,84; $p < 0,01$. CRP-c có giá trị tiên lượng tử vong ở mức kém với AUC là 0,69; $p < 0,05$.

Bảng 3.19. Giá trị tiên lượng tử vong của PCTc, CRP-c và lactate tại thời điểm T7 (sau 7 ngày)

Thông số	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	KTC95%	p
PCTc-T7 (%)	< 80%	69,6	88,9	0,83	0,74 -0,90	<0,01
CRP-c(T7) (%)	< 30%	81,1	61,5	0,71	0,61-0,80	<0,01
Lactate(T7) (%)	< 30%	59,4	65,5	0,62	0,44-0,78	>0,05



Biểu đồ 3.18. Đường cong ROC trong tiên lượng tử vong của PCTc, CRP-c và lactate tại thời điểm T7 (sau 7 ngày)

Nhận xét:

Tại thời điểm T7 (sau 7 ngày) PCTc có giá trị tiên lượng tử vong tốt với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,83; $p < 0,01$. CRP-c có giá trị tiên lượng tử vong ở mức khá với AUC là 0,71; $p < 0,01$. Lactate có giá trị tiên lượng tử vong kém.

Bảng 3.20. So sánh diện tích dưới đường cong (AUC) trong tiên lượng tử vong của nồng độ và độ thanh thải PCT với các thông số khác

Thông số	PCT – T0 (AUC = 0,62)	PCTc-T2 (AUC = 0,86)	PCTc-T7 (AUC = 0,83)
APACHE II (AUC = 0,86)	p <0,001 (*)	p = 0,91	p = 0,79
SOFA (AUC = 0,76)	p = 0,014	p = 0,065	p = 0,078
CRP-T0 (AUC = 0,52)	p = 0,47	-	-
lactat-T0 (AUC = 0,86)	p <0,001	-	-
CRPc-T2 (AUC = 0,69)	-	p = 0,023	-
Lactatc-T2 (AUC = 0,84)	-	p = 0,78	-
CRPc-T7 (AUC = 0,71)	-	-	p = 0,042
Lactatc-T7 (AUC = 0,62)	-	-	p <0,001

(*) *Test DeLong.*

Nhận xét:

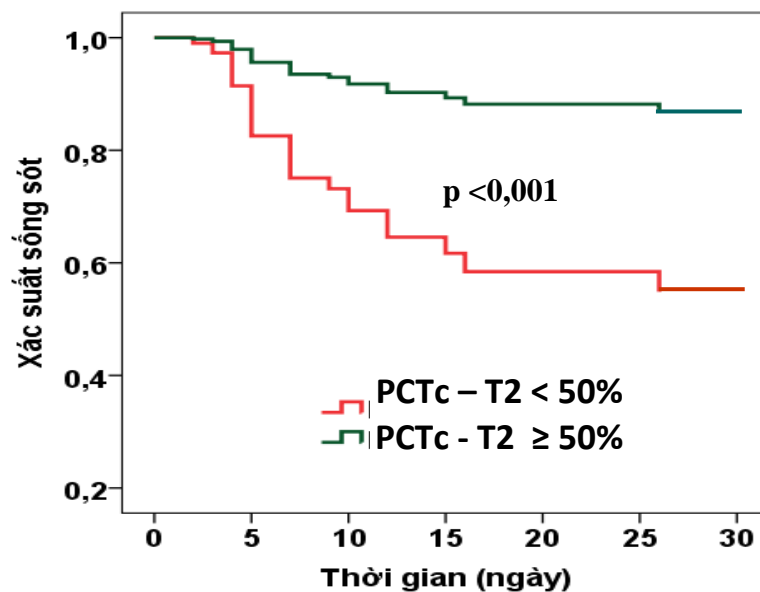
Nồng độ PCT tại T0 có diện tích dưới đường cong (AUC) trong tiên lượng tử vong, thấp hơn so với điểm APACHE II, điểm SOFA và nồng độ lactat ($p < 0,05$). Độ thanh thải PCT tại T2 có diện tích dưới đường cong (AUC) trong tiên lượng tử vong tương đương với thang điểm APACHE II, SOFA và độ thanh thải lactat ($p > 0,05$) nhưng cao hơn độ thanh thải CRP cùng thời điểm ($p < 0,05$). Độ thanh thải PCT tại T7 có diện tích dưới đường cong (AUC) trong tiên lượng tử vong tương đương với thang điểm APACHE II, SOFA ($p > 0,05$), nhưng cao hơn độ thanh thải lactat và độ thanh thải CRP cùng thời điểm ($p < 0,05$)

Bảng 3.21. Nguy cơ tử vong theo PCTc tại thời điểm T2 (48 giờ)

Thông số \ Nguy cơ		Tử vong (n,%)	Sống sót (n,%)	OR (95%KTC)	p (*)
PCTc-T2	< 50%	21(75,0%)	4 (5,8%)	48,75 (12,98–183,09)	<0,001
	≥ 50 %	7 (25,0%)	65 (94,2%)		
Cộng		28 (100%)	69 (100%)		

(*) test χ^2 **Nhận xét**

Bệnh nhân có PCTc-T2 < 50% có nguy cơ tử vong cao hơn bệnh nhân có PCTc-T2 ≥ 50% (OR và 95%KTC là 48,75 (12,98 - 183,09); p < 0,001).

**Biểu đồ 3.19. Đường Kaplan Meier cho xác suất sống sót sau 30 ngày của bệnh nhân có PCTc-T2 < 50% và PCTc-T2 ≥ 50%****Nhận xét:**

Những bệnh nhân có PCTc-T2 < 50% có xác suất sống sót sau 30 ngày điều trị thấp hơn so với những bệnh nhân PCTc-T2 ≥ 50%, khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê p < 0,001 (test log-rank).

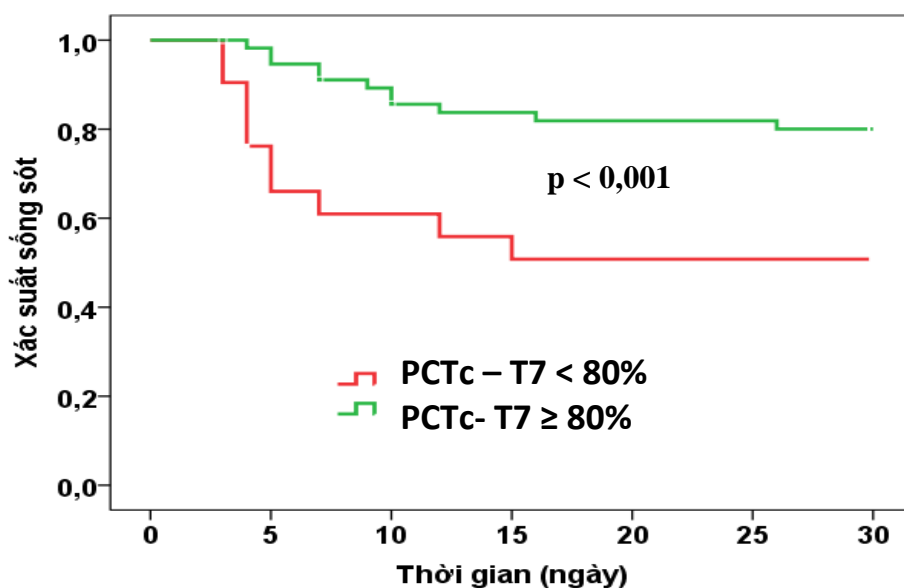
Bảng 3.22. Nguy cơ tử vong theo PCTc tại thời điểm T7

Thông số		Nguy cơ	Tử vong (n,%)	Sống sót (n,%)	OR (95%KTC)	p (*)
PCTc-T7	< 80 %		18 (94,7%)	23 (39,0%)	28,17 (3,52 – 225,6)	<0,001
	≥ 80 %		1 (5,3%)	36 (61,0%)		
Cộng			19 (100%)	59 (100%)		

(*) test χ^2

Nhận xét:

Bệnh nhân có PCTc-T7 < 80% có nguy cơ tử vong cao hơn bệnh nhân có PCTc-T7 ≥ 80% (OR và 95%KTC là 28,17 (3,52–225,6), p<0,001).



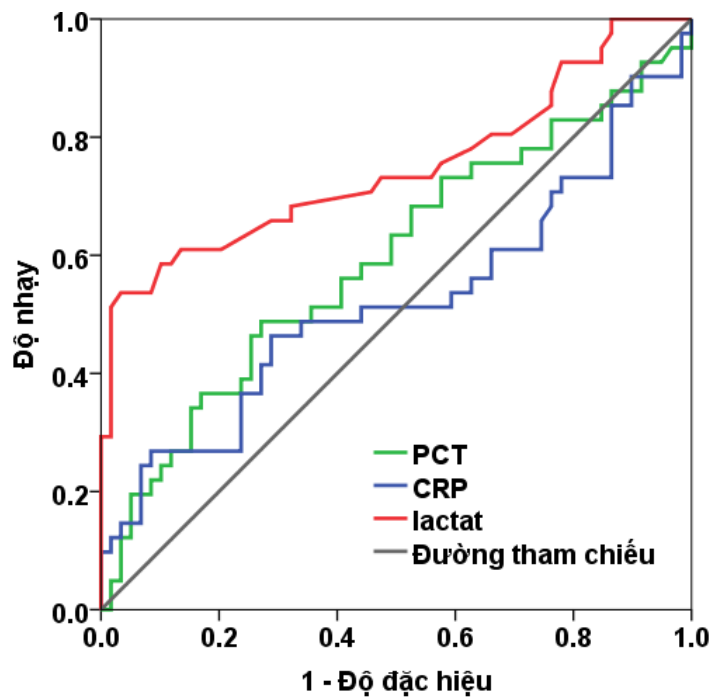
Biểu đồ 3.20. Đường biểu diễn xác suất sống sót 30 ngày theo Kaplan Meier của 2 nhóm bệnh nhân có PCTc-T7 < 80% và PCTc-T7 ≥ 80%

Nhận xét: Những bệnh nhân có PCTc-T7 < 80% có xác suất sống sót sau 30 ngày điều trị thấp hơn so với những bệnh nhân PCTc-T7 ≥ 80%, khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê p < 0,001, theo test log-rank.

3.3.2. Tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật

Bảng 3.23. Giá trị của nồng độ PCT, CRP và lactat tại T0 trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật

Thông số	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	KTC95%	p
PCT (ng/mL)	> 18,39	72,9	48,8	0,59	0,49 – 0,69	>0,05
CRP (ng/dl)	> 269,1	91,5	26,8	0,52	0,41 - 0,62	>0,05
Lactat (mmol/l)	> 4,1	96,6	53,7	0,74	0,65 – 0,83	<0,001

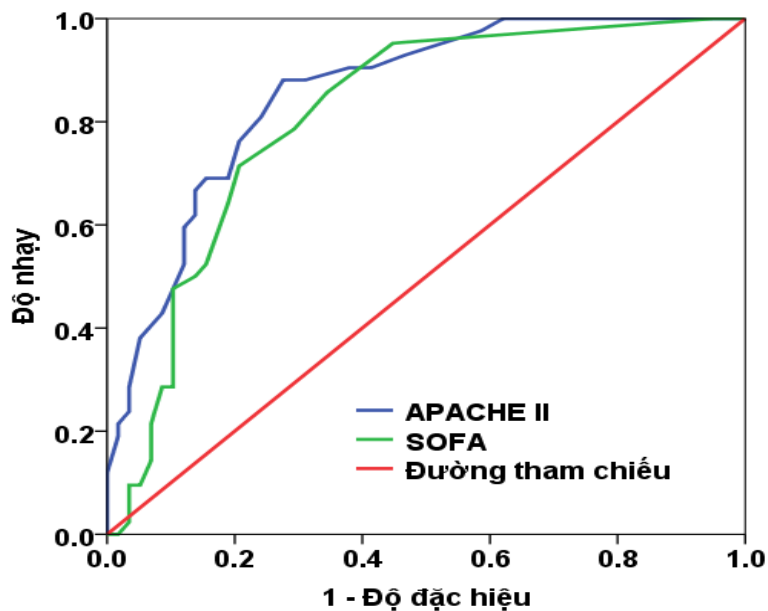


Biểu đồ 3.21. Đường cong ROC của PCT, CRP và lactat tại T0 trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật ở bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Tại thời điểm T0, nồng độ lactat có giá trị tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật khá với AUC là 0,74 ($p < 0,001$); nồng độ PCT và CRP có giá trị tiên lượng biến chứng thấp với AUC là 0,59 và 0,52 ($p > 0,05$).

Bảng 3.24. Giá trị tiên lượng biến chứng của thang điểm APACHE II và SOFA tại T0

Thông số	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	95%KTC	p
APACHE II (điểm)	> 20	76,2	79,3	0,84	0,75-0,90	<0,001
SOFA (điểm)	> 10	71,4	79,4	0,81	0,72-0,88	<0,001

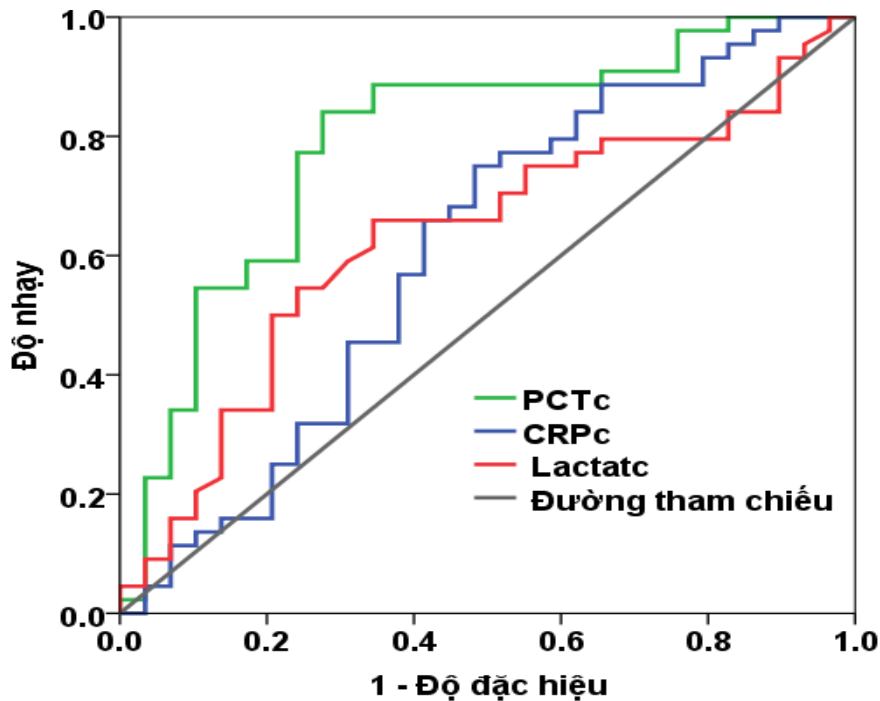


Biểu đồ 3.22. Đường cong ROC trong tiên lượng biến chứng của thang điểm APACHE II và SOFA tại T0

Nhận xét: Điểm APACHE II có giá trị tiên lượng biến chứng tốt, với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,86 ($p < 0,001$), độ nhạy và độ đặc hiệu $> 80\%$. Điểm SOFA có giá trị tiên lượng khá với AUC là 0,76; $p < 0,001$).

Bảng 3.25. Giá trị tiên lượng biến chứng của PCTc, CRP-c và lactatc tại thời điểm T2 (sau 48 giờ)

Thông số	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	KTC95%	p
PCTc-T2 (%)	< 50%	81,4	71,8	0,76	0,66-0,84	<0,01
CRPc-T2 (%)	< 30%	79,7	44,1	0,60	0,49-0,69	>0,05
lactatc-T2 (%)	< 15%	65,9	68,7	0,64	0,52-0,74	>0,05



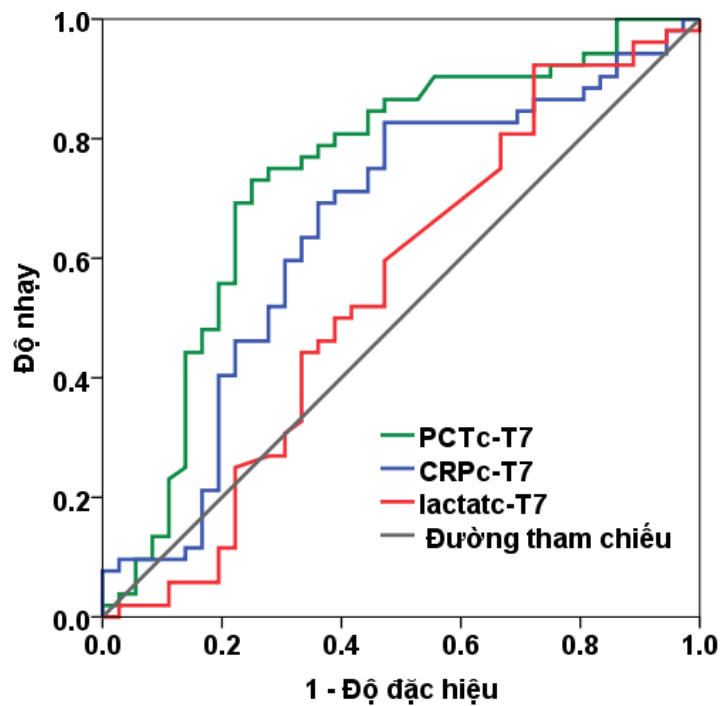
Biểu đồ 3.23. Đường cong ROC trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật của PCTc, CRP-c và lactatc tại thời điểm T2 (sau 48 giờ)

Nhận xét:

Tại thời điểm T2 (sau 48 giờ) PCTc có giá trị tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật khá với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,76; $p < 0,01$. CRP-c và lactatc có giá trị tiên lượng biến chứng ở mức kém với AUC tương ứng là 0,60 và 0,64; $p > 0,05$.

Bảng 3.26. Giá trị tiên lượng biến chứng của PCTc, CRP-c và lactatc tại thời điểm T7 (sau 7 ngày)

Thông số	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	AUC	KTC95%	p
PCTc-T7 (%)	< 80%	72,9	78,4	0,75	0,65-0,83	<0,01
CRP-c(T7) (%)	< 30%	83,0	52,8	0,64	0,53-0,74	<0,05
Lactatc(T7) (%)	< 15%	59,5	59,9	0,56	0,45-0,66	>0,05



Biểu đồ 3.24. Đường cong ROC trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật của PCTc, CRP-c và lactatc tại thời điểm T7 (sau 7 ngày)

Nhận xét:

Tại thời điểm T7 (sau 7 ngày) PCTc có giá trị tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật khá với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,75; $p < 0,01$. CRP-c có giá trị tiên lượng biến chứng ở mức kém với AUC là 0,64; $p < 0,05$; lactatc không có giá trị tiên lượng biến chứng AUC là 0,56; $p > 0,05$.

Bảng 3.27. So sánh diện tích dưới đường cong (AUC) trong tiên lượng biến chứng của nồng độ và độ thanh thải PCT với các thông số khác

Thông số	PCT – T0 (AUC = 0,59)	PCTc-T2 (AUC = 0,76)	PCTc-T7 (AUC = 0,75)
APACHE II (AUC = 0,84)	p < 0,001 (*)	p = 0,33	p = 0,15
SOFA (AUC = 0,81)	p < 0,001	p = 0,44	p = 0,38
CRP-T0 (AUC = 0,52)	p = 0,34	-	-
lactat-T0 (AUC = 0,74)	p = 0,026	-	-
CRPc-T2 (AUC = 0,60)	-	p = 0,035	-
Lactatc-T2 (AUC = 0,64)	-	p = 0,11	-
CRPc-T7 (AUC = 0,64)	-	-	p = 0,30
Lactatc-T7 (AUC = 0,56)	-	-	p = 0,035

(*) *Test DeLong.*

Nhận xét:

Nồng độ PCT tại T0 có diện tích dưới đường cong (AUC) trong tiên lượng biến chứng, thấp hơn so với điểm APACHE II, điểm SOFA và nồng độ lactat ($p < 0,05$). Độ thanh thải PCT tại T2 có diện tích dưới đường cong (AUC) trong tiên lượng biến chứng không khác biệt với thang điểm APACHE II, SOFA và độ thanh thải lactat ($p > 0,05$) nhưng cao hơn độ thanh thải CRP cùng thời điểm ($p < 0,05$). Độ thanh thải PCT tại T7 có diện tích dưới đường cong (AUC) trong tiên lượng biến chứng không khác biệt với thang điểm APACHE II, SOFA và độ thanh thải CRP cùng thời điểm ($p > 0,05$); nhưng cao hơn độ thanh thải lactat cùng thời điểm ($p < 0,05$)

3.3.3. Phân tích hồi quy logistic một số yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật

3.3.3.1. Phân tích các yếu tố tiên lượng tử vong

Bảng 3.28. So sánh đơn biến một số yếu tố giữa bệnh nhân tử vong và sống sót

Thông số	Tử vong (n = 31)	Sống sót (n = 69)	p
Giới (nam) (n,%)	22 (71%)	41 (59,4%)	0,189
Tuổi (năm)	65,16 ± 20,54	55,8 ± 19,54	0,039
Sốc (n, %)	24 (77,4%)	14 (20,3%)	0,015
APACHE II (điểm)	26,8 ± 7,05	14,51 ± 6,80	<0,001
SOFA (điểm)	14,61 ± 5,57	7,51 ± 4,29	<0,001
PCT - T0 (ng/dl)	31,43 (6,8– 66,2)	11,43 (3,2- 46,15)	0,062
CRP- T0 (mg/dl)	175,8 (76,2-291,0)	161,9 (90,5-213,8)	0,78
Lactat-T0 (mmol/l)	4,7 (3,5-6,7)	2,7 (1,9 – 3,5)	<0,001
PCTc-T2 (%)	-11,53 (-107,6 – 9,2)	76,21 (52,95 – 89,4)	<0,001
CRPc-T2 (%)	-6,5 (-116,0 – 31,35)	20,7 (-13,12 – 38,6)	0,061
Lactatc-T2 (%)	-4,39 (-29,5 – 26,9)	30,63 (-12,84 -48,9)	0,043
PCTc-T7 (%)	-20,31 (-70,24 – 35,6)	88,24 (48,2 – 95,3)	<0,001
CRPc-T7 (%)	-68,75 (-241,5 – 18,25)	29,56 (-6,58 -51,26)	0,001
Lactatc-T7 (%)	0,15 (-29,8 – 49,6)	25,58 (-3,8 – 50,92)	0,162

Nhận xét:

Tuổi trung bình, tỷ lệ sốc, điểm APACHE II, SOFA và nồng độ lactat tại T0 của bệnh nhân tử vong cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân sống sót. Không có khác biệt về giới, nồng độ CRP và PCT tại thời điểm T0 giữa các bệnh nhân tử vong và sống sót ($p > 0,05$)

Bảng 3.29. Phân tích hồi quy đa biến một số yếu tố tiên lượng tử vong

Thông số	p	OR	KTC95%
Tuổi > 60	0,378	1,312	0,023 – 4,148
Sốc	0,01	26,572	2,15 – 327,59
APACHE II > 20 <u>điểm</u>	0,045	7,522	1,05 – 53,89
SOFA > 10 <u>điểm</u>	0,458	1,230	0,005 – 11,158
Lactat-T0 > 4,1 mmol/L	0,038	21,452	1,181 – 389,56
PCTc-T2 < 50%	0,042	22,237	1,12 – 441,62
PCTc-T7 < 80%	0,008	31,225	2,47 – 394,47

Nhận xét

Phân tích hồi quy đa biến với các biến gồm tuổi, sốc, điểm APACHE II, điểm SOFA, nồng độ PCT, CRP và lactat tại T0; PCTc, CRP-c, lactatc tại T2 và PCTc, CRP-c, lactatc tại T7. Kết quả phân tích cho thấy chỉ có các yếu tố bao gồm sốc, điểm APACHE II >20 điểm, nồng độ lactat –T0 >4,1mmol/l, PCTc-T2 <50%, PCTc-T7 <80% là các yếu tố độc lập tiên lượng tử vong.

3.3.3.2. Phân tích các yếu tố tiên lượng biến chứng

Bảng 3.30. So sánh một số yếu tố giữa bệnh nhân không và có biến chứng

Thông số	Biến chứng (n = 42)	Không biến chứng (n = 58)	p
Giới (nam) (n,%)	38 (65,25%)	25 (59,5%)	0,343
Tuổi (năm)	65,02 ± 23,03	54,78 ± 18,88	0,011
Sốc (n, %)	32 (76,2%)	6 (10,3%)	<0,001
APACHE II (điểm)	24,71 ± 7,39	13,72 ± 6,92	<0,001
SOFA (điểm)	12,69 ± 5,57	7,51 ± 4,92	<0,001
PCT - T0 (ng/dl)	21,95 (5,6 – 68,5)	13,62 (3,52- 44,25)	0,138
CRP- T0 (mg/dl)	166,5 (75,3-281,3)	165,42 (95,7-215,3)	0,745
Lactat –T0 (mmol/l)	4,2 (2,6 - 6,4)	2,8 (2,05 – 3,50)	<0,001
PCTc-T2 (%)	0,11 (-76,5 – 70,1)	77,26 (55,44 – 88,1)	<0,001
CRPc-T2 (%)	3,04 (-88,5 – 37,31)	22,07 (-12,85 – 34,9)	0,138
Lactatc-T2 (%)	-1,28 (-27,82 – 31,9)	32,0 (-12,3 – 48,1)	0,092
PCTc-T7 (%)	3,12 (-49,89 - 65,81)	88,05 (58,0 – 94,35)	<0,001
CRPc-T7 (%)	-24,4 (-108,9 – 35,1)	29,25 (-5,27- 60,54)	0,029
Lactatc-T7 (%)	0,01 (-23,95 – 49,8)	15,62 (-4,25 – 50,46)	0,47

Nhận xét:

Tuổi trung bình, tỷ lệ sốc, điểm APACHE II, SOFA và nồng độ lactat tại T0 của bệnh nhân tử vong cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân sống sót. Không có khác biệt về giới, nồng độ CRP và PCT tại thời điểm T0 giữa các bệnh nhân tử vong và sống sót ($p > 0,05$).

Bảng 3.31. Hồi quy đa biến các yếu tố tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật

Thông số	p	OR	KTC95%
Tuổi > 60	0,072	3,244	0,90 – 11,68
Sốc	0,043	6,254	1,06 – 36,82
APACHE II >20 điểm	0,256	2,401	0,53 – 10,88
SOFA > 10 điểm	0,647	1,536	0,24 – 9,62
Lactat-T0 > 4,1 mmol/l	0,197	5,763	0,40 – 82,21
PCTc-T2 < 50%	0,003	13,206	2,39 – 72,79
PCTc-T7 < 80%	0,040	3,816	1,064- 13,67

Nhận xét:

Phân tích hồi quy đa biến với các biến gồm giới, tuổi, sốc, điểm APACHE II, điểm SOFA, nồng độ PCT, CRP và lactat tại T0; PCTc, CRP-c, lactate tại T2 và PCTc, CRP-c, lactate tại T7. Kết quả phân tích cho thấy chỉ có các yếu tố bao gồm sốc, PCTc-T2 <50% và PCTc-T7 <80% là các yếu tố độc lập tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật ($p < 0,05$). Điểm APACHE II không phải là yếu tố tiên lượng biến chứng độc lập trong phân tích hồi quy đa biến ($p > 0,05$)

Chương 4

BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu nồng độ procalcitonin trên 100 bệnh nhân NKOB có phẫu thuật vào điều trị tại phòng Hồi sức sau phẫu thuật, Khoa Gây mê Hồi sức, Bệnh viện Trung Ương Huế từ tháng 10 năm 2012 đến tháng 10 năm 2015, chúng tôi xin bàn luận các kết quả nghiên cứu như sau.

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Tuổi của nhóm nghiên cứu

Theo kết quả trình bày ở bảng 3.1, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $59,8 \pm 19,98$ tuổi (thấp nhất là 18 tuổi và cao nhất là 98 tuổi); nhóm SNK có độ tuổi trung bình cao hơn nhóm NKN ($p < 0,01$). Nghiên cứu của Lê Đức Thuận năm 2009 tại Bệnh viện Việt Đức [45] trên các bệnh nhân viêm phúc mạc có độ tuổi trung bình là $44,85 \pm 17,45$; thấp nhất là 18 tuổi và cao nhất là 88 tuổi. Các nghiên cứu trên bệnh nhân NKOB tại Bệnh viện Chợ Rẫy như của Nguyễn Mỹ Phương [133] hay tại Bệnh viện Bình Dân của Mã Thanh Tùng [134] có độ tuổi đa số là 20 – 60 tuổi, độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của Mã Thanh Tùng là 41 ± 12 tuổi. So với các nghiên cứu trên thì độ tuổi bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có cao hơn, có thể do nghiên cứu của chúng tôi chỉ tập trung vào các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng. Độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi cũng khá tương đồng với các nghiên cứu tại bệnh viện Việt Đức trên các bệnh nhân NKN và SNK như nghiên cứu của Dương Thị Hoan năm 2006 [135] tuổi trung bình của bệnh nhân NKN và SNK là 55,4 tuổi và nghiên cứu của Tạ Minh Hiền và Trịnh Văn Đồng năm 2012 [113] có độ tuổi trung bình là 53,88 tuổi. Một số nghiên cứu về nồng độ procalcitonin ở bệnh nhân NKOB nặng đều có độ tuổi trung bình khá cao như của Novotny [68] là 66,14 tuổi, hay của Xavier Viñas Trullen là 65 (18-88)

tuổi [119]. Theo nhận xét của Yale D. Podnos [136] dân số > 65 tuổi chiếm 6,2% dân số thế giới vào năm 1992 nhưng sẽ tăng lên >20% vào năm 2050. NKOBS có thể gặp ở mọi lứa tuổi nhưng ở bệnh nhân lớn tuổi dễ tiến triển nặng. Theo Arturo Artero và cộng sự [137] độ tuổi trung bình của hầu hết các nghiên cứu ở Mỹ và Châu Âu cho độ tuổi trung bình của bệnh nhân NKN và SNK từ 60 – 65 tuổi. Nguy cơ bệnh nhân bị NKN và SNK ở bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên gấp 13 lần so với người trẻ. Bên cạnh tuổi cao thì sức đề kháng cũng giảm sút đồng thời có các bệnh lý kèm theo tạo thuận lợi cho nhiễm khuẩn tiến triển nặng và phục hồi cũng khó khăn hơn. Điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận độ tuổi trung bình ở nhóm SNK cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân NKN không sốt ($p < 0,01$) và tuổi trung bình của bệnh nhân tử vong cũng cao hơn so với bệnh nhân sống sót ($p < 0,01$) (bảng 3.19).

4.1.2. Phân bố theo giới của nhóm nghiên cứu

Nam giới chiếm đa số trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam/nữ là 1,7/1; tỷ lệ nam/nữ không khác biệt giữa các nhóm NKN và SNK. Trong hầu hết các nghiên cứu trong nước đều thấy ở các bệnh nhân NKN và SNK có tỷ lệ nam cao hơn so với nữ, tuy nhiên tỷ lệ nam/nữ có khác nhau. Nghiên cứu của Lê Đức Thuận [45] có tỷ lệ nam cao gấp 3,5 lần so với nữ (78%/22%). Tỷ lệ nam/nữ của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu trên bệnh nhân NKN và SNK tại bệnh viện Việt Đức như nghiên cứu của Dương Thị Hoan [135] tỷ lệ nam/nữ là 1,15/1; của Tạ Minh Hiền [113] là 1,4/1. Theo nhận xét của Arturo Artero [137] trong hầu hết các nghiên cứu trên thế giới về dịch tễ học của các bệnh nhân NKN và SNK thì nam giới đều chiếm đa số, nam giới có nguy cơ mắc NKN và SNK cao gấp 1,28 lần so với nữ giới. Martin và cộng sự [138] nghiên cứu về dịch tễ học nhiễm khuẩn ở Hoa Kỳ trong 20 năm ghi nhận nam giới có nguy cơ mắc NKN hàng năm cao hơn so

với nữ giới. Martin K Angele [139] cho rằng nam giới có tình trạng suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào trong NKN, các hormone sinh dục nam như androgen bị ức chế trong quá trình nhiễm khuẩn, ngược lại, các hormon sinh dục nữ lại có tác dụng tăng cường miễn dịch, có tác dụng bảo vệ cơ thể. Mặc dù vậy, các tác dụng này là không hoàn toàn rõ ràng và cho dù tỷ lệ mắc NKN và SNK ở nam cao hơn nhưng tỷ lệ tử vong vẫn không thấy có khác biệt giữa hai giới [138], [139]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận không có sự khác biệt về giới giữa các bệnh nhân tử vong và sống sót ($p > 0,05$) (bảng 3.27) cũng như giữa các bệnh nhân có biến chứng và không có biến chứng sau phẫu thuật (bảng 3.29).

4.1.3. Một số đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.2, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân đến viện muộn và thời gian từ lúc khởi phát đến khi phẫu thuật ≥ 24 giờ chiếm 75%. Tỷ lệ bệnh nhân có suy hô hấp cần duy trì thở máy là 42% và tỷ lệ bệnh nhân NKN/SKN là 62%/38%. Điểm APACHE II trung bình là $18,43 \pm 8,9$ điểm và điểm SOFA trung bình là $9,71 \pm 5,7$ điểm.

Các nghiên cứu về PCT ở bệnh nhân NKOB trên thế giới đều ghi nhận tỷ lệ SNK trong khoảng từ 30-50%, như của Guntars Pupelis và cộng sự là 29,3%, [103] của Rau và cộng sự là 40% [120] hay của Nenad Ivančević và cộng sự là 47% [140]. Nghiên cứu trên các bệnh nhân NKN và SNK tại bệnh viện Việt Đức có tỷ lệ SNK chiếm đến 83,3% [135]. Nghiên cứu của Phạm Thị Ngọc Thảo [141] trên 123 bệnh nhân NKN/SNK tại khoa Hồi sức cấp cứu – Bệnh viện Chợ Rẫy cũng cho thấy thời gian khởi phát trung bình trước khi vào viện là 3 ngày, tỷ lệ bệnh nhân phải thở máy là 79%, điểm trung bình của APACHE II và SOFA là $23,3 \pm 8,3$ điểm và $10,6 \pm 3,6$ điểm. Theo Pieracci [42] bệnh nhân nhập viện muộn > 24 giờ, có suy hô hấp, suy tuần hoàn, điểm APACHE II và SOFA cao khi nhập viện là các yếu tố đánh giá nặng và nguy

cơ tử vong cao. Do đó tỷ lệ tử vong khác nhau ở các nghiên cứu một phần cũng phụ thuộc vào tình trạng ban đầu của bệnh nhân nghiên cứu.

4.1.4. Nguyên nhân gây NKOB

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.3 ghi nhận các nguyên nhân gây NKOB chiếm tỷ lệ cao là thủng dạ dày- tá tràng (30%) và thủng đại tràng (25%). Ở các bệnh nhân SNK, nguyên nhân thủng đại tràng có tỷ lệ cao nhất (48%), ngược lại ruột thừa hoại tử có tỷ lệ SNK thấp nhất (22,2%). Nghiên cứu của Lê Đức Thuận và cộng sự [45] tại bệnh viện Việt Đức trên bệnh nhân NKOB (viêm phúc mạc toàn thể) thấy nguyên nhân cao nhất là thủng ruột non (45,2%), tiếp theo là thủng đại tràng (20,5%) và nhiễm khuẩn đường mật (17,8%). Trong đó ở bệnh nhân SNK nguyên nhân hàng đầu là do vỡ đại tràng và nhiễm khuẩn đường mật (38,5%). Về nguyên nhân gây NKOB chủ yếu là thủng ruột non có thể được giải thích do bệnh viện Việt Đức là bệnh viện tuyến cuối về ngoại khoa, đặc biệt thu nhận các bệnh nhân chấn thương nặng. Mặt khác, thủng hoặc vỡ ruột non là một trong các thương tổn thường gặp của chấn thương bụng kín. Trong khi đó các nguyên nhân NKOB do thủng đại tràng lại dễ dẫn đến NKN và SNK cũng chiếm tỷ lệ cao ở bệnh nhân SNK tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Kết quả tương tự cũng được ghi nhận tại các nghiên cứu khác. Rau và cộng sự [120], thấy nguyên nhân gây viêm phúc mạc chiếm tỷ lệ cao là tổn thương đại tràng (27%) và ruột non (26%). Nghiên cứu của Reith và cộng sự [18] cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân NKOB do thủng đại tràng cũng chiếm tỷ lệ lớn và có tỷ lệ tử vong cao là 45%. Massimo Sartelli [37] cho rằng bên cạnh thời gian NKOB kéo dài thì vị trí tổn thương từ nguồn gốc đại tràng nơi có số lượng lớn vi khuẩn có thể nhanh chóng dẫn đến phản ứng đáp ứng viêm toàn thân sớm và nặng, dễ gây ra SNK và tử vong cao.

4.1.5. Tác nhân gây nhiễm khuẩn

Tỷ lệ cấy vi khuẩn dương tính là 75% và cấy âm tính là 25% (bảng 3.4). Trong số 75 bệnh nhân có kết quả cấy vi khuẩn dương tính, có 102 chủng

vi khuẩn được phân lập. Trong đó các vi khuẩn ái khí chiếm khoảng 90%, và kỵ khí chỉ có 6%. Trong các vi khuẩn ái khí thì vi khuẩn gram âm chiếm ưu thế (78%); các vi khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ cao là *E coli* (43%) và *Pseudomonas aeruginosa* (12%); vi khuẩn gram dương có tụ cầu và cầu khuẩn ruột (chiếm 12%); nấm *candida* chiếm 4% (bảng 3.5).

Hầu hết các nghiên cứu trong và ngoài nước đều cho thấy vi khuẩn Gram âm mà đặc biệt là *E. Coli* là tác nhân gặp nhiều nhất ở bệnh nhân NKOB. Nghiên cứu của Lê Đức Thuận [45] có vi khuẩn Gr(-) chiếm tới 84,4%, trong đó vi khuẩn *E.Coli* chiếm khoảng 45%. Trong nghiên cứu của Nguyễn Mỹ Phương [133] cũng cho thấy tỷ lệ vi khuẩn Gr(-) là 89,9%, trong đó *E. Coli* chiếm 51,02%. Tạ Minh Hiền [113] nghiên cứu trên các bệnh nhân NKN và SNK, trong đó NKOB chiếm tỷ lệ cao nhất là gần 60%, kết quả cho thấy *E.Coli* vẫn là vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao nhất với 64,06%. Trong các nghiên cứu ở các tác giả nước ngoài như nghiên cứu của Rau và cộng sự [120], tỷ lệ *E.Coli* chiếm cao nhất (47%). Nghiên cứu SMART năm 2013 [142] được thực hiện trên 179 trung tâm hồi sức tích cực trên toàn thế giới, kết quả phân lập vi khuẩn ở các bệnh nhân NKOB cho thấy *E. Coli* chiếm tỷ lệ cao nhất với 47,8%; tiếp theo là *Klebsiella pneumonia* là 14,5% và *Pseudomonas aeruginosa* chiếm 9,4%. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu khác cho thấy vi khuẩn gram âm mà đặc biệt là *E. Coli* là tác nhân hàng đầu gây NKOB. Điều này phù hợp với đặc điểm khuẩn chí ở đường tiêu hóa với tỷ lệ *E. Coli* chiếm tỷ lệ cao nhất, mặt khác các nguyên nhân NKOB hầu hết cũng do các nguyên nhân từ ống tiêu hóa, đặc biệt là từ ruột non và ruột già.

Bên cạnh đó các vi khuẩn kỵ khí và cầu khuẩn Gram dương tuy chiếm tỷ lệ ít hơn nhưng có độc tính cao và khả năng đề kháng kháng sinh, đang là một thách thức trong điều trị NKOB hiện nay [142].

4.1.6. Một số kết quả điều trị

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng cho đến nay tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK nói chung cũng như do NKOB nói riêng vẫn còn cao. Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân NKN và SNK từ 30-50% tùy từng đơn vị hồi sức [7], [41].

Trong nghiên cứu này của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng sau phẫu thuật (bao gồm cả tử vong) là 42% và tỷ lệ tử vong của nhóm nghiên cứu là 31%. Thời gian điều trị hồi sức trung bình là $5,64 \pm 2,96$ ngày và thời gian nằm viện trung bình là $18,7 \pm 5,32$ ngày (bảng 3.2).

Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK của một số nghiên cứu trong nước như tại bệnh viện Việt Đức của Dương Thị Hoan (2006) [135] có tỷ lệ tử vong ở bệnh viện là 36,1%; nghiên cứu của Tạ Minh Hiền (2009) [113] có tỷ lệ tử vong là 40,62%. Các nghiên cứu trên bệnh nhân NKN và SNK nội khoa cho tỷ lệ tử vong cao hơn. Chẳng hạn tại bệnh viện Chợ Rẫy, nghiên cứu của Phạm Thị Ngọc Thảo năm 2012 [141], tỷ lệ tử vong là 61%, nghiên cứu của Bùi Thị Hương Giang tại bệnh viện Bạch Mai [143] có tỷ lệ tử vong tại bệnh viện là 42% và tỉ lệ ngừng điều trị là 19%.

Đối với NKOB, nhận xét về 719 bệnh nhân VPM trong 7 năm (1988 – 1994) tại bệnh viện Xanh Pôn – Hà Nội, Lê Ngọc Quỳnh và Lê Minh Sơn [38] ghi nhận tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân VPM do ruột thừa vỡ là 11,53%, do thủng dạ dày là 7,60% và tử vong do VPM từ đường mật là 30,76%.

Theo Sartteli và cộng sự [37] NKOB hiện đang là một bệnh cảnh lâm sàng có tỷ lệ biến chứng và tử vong cao. Tuy vậy trong một số nghiên cứu tỷ lệ tử vong lại cho kết quả không giống nhau. Thậm chí một số kết quả ghi nhận tử vong ở bệnh nhân NKOB chỉ là 2-3% [41]. Tuy nhiên kết quả này đã được giải thích là do khác biệt trong chọn lựa đối tượng nghiên cứu. Các bệnh

nhân viêm phúc mạc do ruột thừa vỡ thường có tỷ lệ điều trị thành công cao hơn [37]. Trong một nghiên cứu đa trung tâm tại Pháp năm 2009, trên 845 bệnh nhân NKOB cộng đồng Gauzit R. và cộng sự [144] ghi nhận tỷ lệ tử vong chung của nghiên cứu là 15%, tuy nhiên trong nghiên cứu này các tác giả nghiên cứu trên tất cả các bệnh nhân NKOB ở tất cả các mức độ nhiễm khuẩn, trong đó tỷ lệ bệnh nhân viêm ruột thừa chiếm đến 31%, tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân viêm ruột thừa chỉ có khoảng 1,5% (4/246 bệnh nhân). Merlino và cộng sự [145] nghiên cứu thấy tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NKOB chung là 10% nhưng tăng lên 33% nếu loại trừ các bệnh nhân NKOB có nguồn gốc từ ruột thừa. Ngoài ra tỷ lệ tử vong còn tùy thuộc vào mức độ nặng ban đầu của bệnh nhân nghiên cứu, vào can thiệp điều trị sớm hay muộn [37], [41]. Như vậy, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị nhưng tỷ lệ biến chứng và tử vong của NKOB nặng vẫn còn khá cao, là một thách thức không nhỏ đối với các bác sĩ lâm sàng.

Trong một nghiên cứu về giá trị tiên lượng của PCT đối với kết quả điều trị bệnh nhân sau phẫu thuật cấp cứu tại Đức năm 2009, Christian P. Schneider và cộng sự [127] ghi nhận tỷ lệ tử vong là 11,8%, tỷ lệ tử vong + biến chứng là 17,3% và thời gian nằm viện trung bình là 13 ngày. Tỷ lệ tử vong và biến chứng này là khá thấp, tuy nhiên có thể giải thích do nghiên cứu này có tình trạng ban đầu không quá nặng, thể hiện qua điểm APACHE II trung bình chỉ là 11 (0 – 33) điểm. Đồng thời nghiên cứu này cũng nghiên cứu trên các phẫu thuật ở các cơ quan khác nhau như ổ bụng, lồng ngực và các nhiễm khuẩn ở mô mềm khác.

4.2. BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ PCT Ở BỆNH NHÂN NKOB VÀ LIÊN QUAN VỚI NHIỆT ĐỘ, BẠCH CẦU VÀ CRP

4.2.1. Nồng độ PCT huyết thanh của bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật

4.2.1.1. Biến đổi nồng độ PCT của bệnh nhân NKOB ở các thời điểm

Chẩn đoán sớm NKN và SNK luôn là một thách thức trong thực tiễn lâm sàng. Mặc dù cấy phân lập vi khuẩn được xem là tiêu chuẩn vàng nhưng lại cho kết quả chậm và không phải bệnh nhân nào NKN cũng cho cấy máu dương tính (độ nhạy thấp) [5], [67]. Do đó bên cạnh các triệu chứng lâm sàng kinh điển như sốt, tăng bạch cầu thì các xét nghiệm sinh hóa ngày càng được quan tâm nghiên cứu cũng như ứng dụng trong lâm sàng điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn. Nồng độ CRP đang được sử dụng khá phổ biến trong điều trị nhiễm khuẩn, tuy nhiên nhược điểm của CRP là ít đặc hiệu cho nhiễm khuẩn. Nồng độ PCT đã được nhiều nghiên cứu trên thế giới chứng minh có độ đặc hiệu khá cao trong chẩn đoán NKN [23], [92]. Trong nước, PCT cũng đã được nghiên cứu trong chẩn đoán và theo dõi điều trị trong một số bệnh cảnh nhiễm khuẩn khác nhau như bệnh nhân viêm phổi cộng đồng [53], viêm phổi thở máy [54], viêm màng não [146] hay viêm tụy cấp [147] và nhất là bệnh nhân NKN và SNK nội khoa [23], [123].

Tuy nhiên cho đến thời điểm hiện tại, chưa có nghiên cứu nào ở trong nước được thực hiện trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn ngoại khoa. Theo Moore và cộng sự nhiễm khuẩn ngoại khoa chiếm 1/3 nhiễm khuẩn nói chung [3] đồng thời nhiễm khuẩn ngoại khoa cũng có những đặc thù cần được phân tích riêng với nhiễm khuẩn nội khoa. Khác với NKN nội khoa có đa số nguồn gốc nhiễm khuẩn là từ hô hấp thì NKOB chiếm khoảng 2/3 các trường hợp bệnh nhân NKN và SNK cần phẫu thuật [3], [4], [37]. Hơn nữa, NKOB mặc dù đã có can thiệp phẫu thuật vẫn có tỷ lệ biến chứng và tử vong cao và là một thách thức cho các bác sĩ lâm sàng Gây mê Hồi sức. Nghiên cứu vai trò của PCT ứng dụng trong lâm sàng điều trị bệnh nhân NKN và SNK là cần thiết trong môi trường hồi sức ngoại khoa.

Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.6 và biểu đồ 3.4. cho thấy tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) nồng độ PCT cao nhất trong tất cả các thời điểm (17,84 (4,4 - 55,5) ng/mL, nhỏ nhất là 0,64 ng/mL và lớn nhất là 251,6 ng/mL. Nồng độ PCT giảm dần qua các thời điểm nghiên cứu sau khi can thiệp điều trị so với thời điểm ban đầu ($p < 0,01$; test Wilcoxon). Tại thời điểm T0, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PCT $< 2\text{ng/mL}$ là thấp nhất (7%), tỷ lệ bệnh nhân có PCT $> 10\text{ng/mL}$ là cao nhất trong các thời điểm (66%). Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PCT $< 2\text{ng/mL}$ tăng dần và tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PCT $> 10\text{ng/mL}$ giảm dần qua các thời điểm nghiên cứu (bảng 3.7 và biểu đồ 3.5).

Ở người khỏe mạnh bình thường, nồng độ PCT huyết thanh là rất thấp, với các xét nghiệm có độ nhạy cao có thể đo được nồng độ PCT ở người không bị nhiễm khuẩn là $0,033 \pm 0,003\text{ ng/mL}$ [15]. Trên thực tế lâm sàng, nồng độ PCT $< 0,5\text{ ng/mL}$ được đánh giá là bình thường, không có nhiễm khuẩn [15], [23]. Một số tác giả đã nghiên cứu xác định nồng độ PCT trên người bình thường ở Việt Nam như nghiên cứu của Lê Xuân Trường tại thành phố Hồ Chí Minh [148] thấy nồng độ PCT là $0,10 \pm 0,05\text{ ng/mL}$, của Lê Thị Thu Hà nghiên cứu tại Bệnh viện Trung Ương Huế [124] là $0,033\text{ ng/mL}$ (0,026-0,034). Nồng độ PCT $> 0,5\text{ ng/mL}$ là điểm cắt được đánh giá là bất thường và giúp gợi ý chẩn đoán nhiễm khuẩn và nồng độ PCT $> 2\text{ng/mL}$ được gợi ý chẩn đoán ở các bệnh nhân NKN và SNK [23], [56]. Kết quả của chúng tôi tại thời điểm T0 có 100% bệnh nhân có nồng độ PCT $> 0,5\text{ ng/mL}$ và 93% bệnh nhân có PCT $> 2\text{ng/mL}$ (bảng 3.7). Nồng độ PCT gia tăng ở bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật cũng đã được các tác giả trên thế giới ghi nhận. Nghiên cứu của Guntars Pupelis và cộng sự thấy nồng độ PCT ngay sau phẫu thuật ở bệnh nhân NKN là 16,9 (4,5 – 45,6) ng/mL, trong đó bệnh nhân SNK tăng cao hơn so với bệnh nhân NKN [103]. Nghiên cứu của B. Rau và

cộng sự [120] thấy nồng độ PCT ở bệnh nhân NKOB nặng có suy đa tạng cao nhất ở ngày đầu sau phẫu thuật, với nồng độ là 22,9 (13,3-53,4) ng/mL. Nghiên cứu cũng ghi nhận nồng độ PCT tăng cao hơn ở các bệnh nhân có nhiễm khuẩn ổ bụng tồn lưu và tử vong so với bệnh nhân sống sót. Trong 1 nghiên cứu khác trên bệnh nhân NKOB của Reith và cộng sự [18], các tác giả nghiên cứu trên 246 bệnh nhân, kết quả thấy tất cả các bệnh nhân NKOB đều có PCT tăng trên 0,5ng/mL, nồng độ PCT ngày 1 sau phẫu thuật ở bệnh nhân tử vong là 13,0 ng/mL cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân sống sót là 4,8 ng/mL ($p < 0,01$).

Đối với bệnh nhân NKOB có can thiệp phẫu thuật, sự thay đổi nồng độ PCT bên cạnh do yếu tố nhiễm khuẩn thì có ảnh hưởng bởi yếu tố chấn thương do can thiệp phẫu thuật hay không?. M. Meisner và cộng sự [98] nghiên cứu nồng độ PCT sau nhiều loại phẫu thuật khác nhau. Kết quả thấy nồng độ PCT chỉ tăng nhẹ với các phẫu thuật nhỏ, hoặc phẫu thuật vô khuẩn trong chấn thương, tuy nhiên với các bệnh nhân phẫu thuật tiêu hóa có cắt nội ruột thì có 95% bệnh nhân có PCT tăng $>0,5\text{ng/mL}$ sau phẫu thuật, trung vị (khoảng tứ vị) là 1,5 (0,8 – 2,31) ng/mL. Các tác giả cho rằng sau phẫu thuật bụng nồng độ PCT có thể gia tăng mà không có dấu hiệu nhiễm khuẩn. Tuy nhiên nếu nồng độ PCT tiếp tục tăng vào các ngày kế tiếp là bất thường, cần phải tìm kiếm các bằng chứng về nhiễm khuẩn và biến chứng (chẳng hạn như bục miêng nối). Reith và cộng sự [18] đã tiến hành nghiên cứu trên 246 bệnh nhân NKOB với nhóm chứng là các bệnh nhân phẫu thuật bụng nhưng không nhiễm khuẩn, kết quả thấy nồng độ PCT ở tất cả các bệnh nhân NKOB đều $>2\text{ ng/mL}$, trong khi trên nhóm chứng không có bệnh nhân nào tăng cao quá 2 ng/mL. Các tác giả cho rằng nồng độ PCT chỉ tăng nhẹ ở bệnh nhân phẫu thuật ổ bụng không nhiễm khuẩn và yếu tố chính gây tăng PCT ở bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật vẫn là do nhiễm khuẩn. Nguyên nhân gây gia tăng

nồng độ PCT ở bệnh nhân phẫu thuật, đặc biệt là phẫu thuật tiêu hóa mà không có biểu hiện nhiễm khuẩn vẫn chưa hoàn toàn được xác định. Giả thiết được đưa ra có thể do kích thích bởi nhiễm vi khuẩn hoặc độc tố vi khuẩn từ ống tiêu hóa do phù nề hoặc thiếu máu trong quá trình phẫu thuật [98].

4.2.1.2. Thay đổi nồng độ PCT liên quan với giới và tuổi

- Liên quan với giới: Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn so với nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1,7/1. Khi phân tích nồng độ PCT theo giới chúng tôi thấy nồng độ PCT ở nam có cao hơn ở nữ tại tất cả các thời điểm, tuy nhiên sự khác biệt giữa nam và nữ là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nồng độ PCT của các bệnh nhân nam và nữ đều giảm dần tương tự nhau qua các thời điểm nghiên cứu (bảng 3.8). Nghiên cứu của Lê Thị Thu Hà [124] thấy nồng độ PCT trung bình của nam giới là $27,86 \pm 16,48$ và ở nữ giới là $14,27 \pm 9,36$ ng/mL, tuy nhiên khác biệt về nồng độ PCT giữa nam và nữ cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong một nghiên cứu về PCT ở bệnh nhân lupus bị nhiễm khuẩn J.P. Lanoix và cộng sự [149] lại thấy nồng độ PCT ở nam cao hơn so với nữ ($0,196$ ng/mL so với $0,066$ ng/mL, $p < 0,01$), tuy nhiên nghiên cứu này có số lượng bệnh nhân còn ít và nồng độ PCT cũng tăng không đáng kể giữa hai nhóm nên cũng khó để khẳng định kết quả. Hiện nay các nghiên cứu so sánh nồng độ PCT giữa nam và nữ còn ít, cần có những nghiên cứu phân tích sâu hơn để khẳng định về mối liên quan này.

- Liên quan đến tuổi: Nhiều nghiên cứu về các yếu tố tiên lượng trong NKN và SNK đã chứng minh tuổi là một yếu tố nguy cơ, có ảnh hưởng đến tử vong [41], [67], [106]. Tuổi cao thường kết hợp với giảm khả năng đáp ứng miễn dịch đối với nhiễm khuẩn. Do đó đáp ứng nhiễm khuẩn của bệnh nhân lớn tuổi có thể ít rõ ràng như bệnh nhân trẻ. Không sốt hoặc sốt nhẹ, ít thay đổi bạch cầu cũng như triệu chứng lâm sàng không rõ ràng có thể làm chậm trễ trong chẩn đoán nhiễm khuẩn ở bệnh nhân lớn tuổi [150]. Vấn đề cần quan

tâm là sự giải phóng PCT có khác nhau giữa các bệnh nhân trẻ và lớn tuổi, giá trị của PCT ở bệnh nhân lớn tuổi như thế nào?

Chúng tôi đã phân tích so sánh nồng độ PCT giữa các bệnh nhân ≥ 60 tuổi và < 60 tuổi tại các thời điểm, kết quả ở bảng 3.9 cho thấy nồng độ PCT ở các bệnh nhân ≥ 60 tuổi cao hơn nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân < 60 tuổi ở tất cả các thời điểm nghiên cứu ($p > 0,05$; test Mann-Whitney U). Nồng độ PCT cũng giảm dần qua các thời điểm là tương tự nhau giữa các bệnh nhân ≥ 60 tuổi và < 60 tuổi.

Trong một nghiên cứu về nồng độ PCT ở bệnh nhân lớn tuổi, T. Dwolatzky và cộng sự [151] nghiên cứu so sánh nồng độ PCT trên 81 bệnh nhân trên 60 tuổi bị nhiễm khuẩn so với bệnh nhân dưới 60 tuổi, kết quả ghi nhận thay đổi PCT ở bệnh nhân lớn tuổi cũng không khác so với bệnh nhân trẻ tuổi. Lee và cộng sự [150] thực hiện một nghiên cứu phân tích tổng hợp trên các nghiên cứu về PCT ở bệnh nhân trên 60 tuổi. Kết quả tổng hợp cho thấy nồng độ PCT có giá trị tốt trong chẩn đoán NKN ở bệnh nhân lớn tuổi với diện tích dưới đường cong AUC là 0,89 (95%KCT = 0,86 - 0,92) với độ nhạy, độ đặc hiệu trong chẩn đoán NKN đều là 83%. Kết quả gợi ý rằng nồng độ PCT cũng có giá trị tốt trong chẩn đoán NKN ở bệnh nhân lớn tuổi.

4.2.1.3. Liên quan giữa PCT với kết quả nuôi cấy vi khuẩn

Trong điều kiện bình thường sự bài tiết PCT được kích thích bởi sự gia tăng nồng độ Can xi máu cũng như sự kích thích các của các hormon khác như glucocortoid, glucagon, gastrin hoặc adrenalin. Ngược lại, sự sản xuất PCT trong quá trình đáp ứng viêm liên quan đến endotoxin của vi khuẩn và các cytokin gây viêm [23], [85]. Dandona và cộng sự [152] chứng minh trên thực nghiệm thấy PCT tăng cao nhanh chóng sau khi tiêm endotoxin, hoặc sau khi tiêm một cytokin gây viêm quan trọng là yếu tố hoại tử u (TNF). Như vậy, lượng độc tố vi khuẩn trong máu càng lớn thì có khả năng kích thích bài

tiết càng nhiều PCT trong máu. Chúng tôi phân tích sự khác biệt về nồng độ PCT giữa bệnh nhân có kết quả cấy dương tính và âm tính, kết quả nghiên cứu ở bảng 3.10. cho thấy bệnh nhân có kết quả cấy dương tính có nồng độ PCT cao hơn so với các bệnh nhân có kết quả cấy âm tính ở tất cả các thời điểm. Nồng độ PCT cũng giảm dần qua các thời điểm nghiên cứu ở cả 2 nhóm bệnh nhân cấy dương tính và âm tính. Nồng độ PCT trung bình chung các thời điểm ở bệnh nhân cấy vi khuẩn dương tính tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân cấy âm tính ($p < 0,001$) (biểu đồ 3.6). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Trần Thị Như Thúy [107] trên 83 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết, có tỷ lệ cấy vi khuẩn dương tính là 53%. Kết quả nồng độ PCT lúc vào viện của bệnh nhân cấy dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm cấy vi khuẩn âm tính (35,6 ng/mL so với 8,7 ng/mL, $p < 0,01$). Trong khi đó nồng độ lactat không có khác biệt giữa hai nhóm ($p \geq 0,05$). Một nghiên cứu khác của Yu và cộng sự [100] về liên quan giữa kết quả cấy máu với nồng độ PCT, kết quả thấy với điểm cắt 1,46ng/mL, PCT có giá trị tiên đoán kết quả cấy máu dương tính với độ nhạy là 70% và độ đặc hiệu 64,5%. Ngoài ra tác giả còn nhận thấy nồng độ PCT tăng cao ở bệnh nhân nhiễm vi khuẩn Gram âm hơn có ý nghĩa so với nhiễm vi khuẩn gram dương. Riedel và cộng sự [153] nghiên cứu trên 367 bệnh nhân nhập viện cấp cứu có triệu chứng nhiễm khuẩn toàn thân trên lâm sàng. Cấy máu và đo nồng độ PCT được tiến hành đồng thời. Kết quả phân tích thấy tất cả các bệnh nhân có nồng độ PCT < 0,1ng/mL đều cho kết quả cấy âm tính, trong số các bệnh nhân có nồng độ PCT > 0,1ng/mL có 75% bệnh nhân có kết quả cấy máu dương tính. Với điểm cắt là 0,1475 ng/mL nồng độ PCT cho giá trị tiên lượng cấy máu dương tính với độ nhạy 75%, độ đặc hiệu 79%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi trong số các bệnh nhân có kết quả cấy vi khuẩn dương tính thì có khoảng 4% cho kết quả là nấm *candida*. Theo Yu-Hong Dou [154] thì tỷ lệ nhiễm nấm đang ngày càng gia tăng ở các bệnh nhân hồi sức. Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi này như sử dụng nhiều kỹ thuật xâm nhập trong điều trị, sử dụng kháng sinh phổ rộng kéo dài hay tình trạng suy giảm miễn dịch ở bệnh nhân nặng. Một số tác giả cũng đã nghiên cứu giá trị nồng độ PCT trong chẩn đoán phân biệt nhiễm khuẩn với nhiễm nấm *candida*. Trong nghiên cứu của Alvise Martini và cộng sự [155] được thực hiện trên 48 bệnh nhân nặng ở đơn vị hồi sức ngoại khoa, trong đó có 16 bệnh nhân có kết quả cấy máu dương tính với vi khuẩn, 17 bệnh nhân cấy dương tính với nấm *candida* và 2 bệnh nhân dương tính với cả vi khuẩn và nấm. Kết quả thấy bệnh nhân nhiễm nấm *candida* có nồng độ PCT thấp hơn (trung vị là 0,71 (khoảng tứ vị 0,5 - 1,1)) so với nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn (trung vị 12,9 (khoảng tứ vị 2,6-81,2)). Với điểm cắt $\leq 2\text{ng/mL}$ có thể loại trừ nhiễm vi khuẩn so với nhiễm nấm *candida*. Trong nghiên cứu phân tích tổng hợp gần đây của Yu-Hong Dou và cộng sự [154] cho thấy nồng độ PCT có độ chính xác khá cao trong phân biệt nhiễm nấm với nhiễm khuẩn, với độ nhạy và độ đặc hiệu tổng hợp là 0,88 (95% KTC, 0,71–0,96) và 0,81 (95% KTC là 0,68 – 0,90).

4.2.1.4. So sánh nồng độ PCT giữa bệnh nhân NKN với SNK

Mỗi khi nhiễm khuẩn đã được xác định thì vấn đề đánh giá mức độ nặng là quan trọng. Bên cạnh các thang điểm SOFA, APACHE II và lactat là các yếu tố truyền thống để phân biệt NKN với SNK thì PCT gần đây cũng được nghiên cứu vai trò trong phân biệt độ nặng nhiễm khuẩn, phân biệt giữa NKN với SNK [23]. Kết quả ở bảng 3.11. so sánh nồng độ PCT ở các bệnh nhân NKN và SNK chúng tôi cũng thấy nồng độ PCT ở bệnh nhân SNK cao hơn so với bệnh nhân NKN ở từng thời điểm nghiên cứu, khác biệt có ý nghĩa

thống kê ($p < 0,05$). Nồng độ PCT trung bình của tất cả các thời điểm ở bệnh nhân SNK cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân NKN ($p < 0,05$) (biểu đồ 3.7). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước về so sánh nồng độ PCT giữa bệnh nhân NKN và SNK. Năm 2009, Lê Xuân Trường [156] đã tiến hành nghiên cứu trên 79 bệnh nhân NKN/SNK, thấy nồng độ PCT trung bình của bệnh nhân SNK là 82,88 ng/mL, cao hơn có ý nghĩa so với nồng độ PCT trung bình ở bệnh nhân NKN là 32,2 ng/mL ($p < 0,05$). Năm 2012, Tạ Minh Hiền và cộng sự [113] nghiên cứu trên 64 bệnh nhân NKN và SNK, kết quả thấy nồng độ PCT ở bệnh nhân NKN là 4,54 ng/mL và ở bệnh nhân SNK là 47,73 ng/mL, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nồng độ PCT theo nghiên cứu của Trần Thị Như Thúy [107] ở bệnh nhân NKN có trung vị là 9,3ng/mL (khoảng tứ vị 1,8-36,4) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân SNK (trung vị 70,3 ng/mL và khoảng tứ vị 12,9 - 100), $p < 0,01$. Tại bệnh viện Trung Ương Huế, Lê Thị Thu Hà [124] nghiên cứu trên 90 bệnh nhân NKN và SNK, thấy nồng độ PCT ở bệnh nhân SNK là $36,61 \pm 19,48$ ng/mL tăng cao hơn bệnh nhân NKN ($29,57 \pm 16,31$ ng/mL) ($p < 0,01$).

Một số nghiên cứu trên thế giới ghi nhận nồng độ PCT khác biệt giữa các bệnh nhân SIRS, NKN và SNK như nghiên cứu của Harbarth và cộng sự [157], của Brunkhorst và cộng sự [17], của Meisner và cộng sự [158]. Như vậy, bên cạnh giá trị chẩn đoán phân biệt nhiễm khuẩn với nguyên nhân không nhiễm khuẩn, thì nồng độ PCT tăng cao còn có liên quan đến độ nặng của nhiễm khuẩn [23], [119], [159]. Các kết quả về nồng độ PCT ở các nghiên cứu trong nước trên các bệnh nhân NKN và SNK được tổng hợp tại bảng 4.1:

Bảng 4.1. Nồng độ PCT trung bình (ng/mL) tại ở nhóm NKN và SNK của một số nghiên cứu trong nước

Nghiên cứu	Năm	NKN	SNK	p
Lê Xuân Trường [156]	2009	32,12	82,88	-
Lê Thị Thu Hà [124]	2010	29,57 ± 16,31	36,61±19,48	<0,05
Tạ Minh Hiền [113]	2012	5,47 (*) (0,8 -8,5)	45,42 (*) (14,58-203)	<0,01
Trần Thị Như Thúy [107]	2013	9,3 (*) (1,8-36,4)	70,3(*) (12,9-100)	<0,01
Chúng tôi	2016	9,1 (*) (2,9-31,4)	34,5 (*) (10,2-82,7)	<0,05

(*) trung vị và khoảng tứ vị

4.2.2. Liên quan giữa PCT với nhiệt độ, bạch cầu, CRP.

4.2.2.1. Liên quan giữa PCT với nhiệt độ và bạch cầu

Nhiễm khuẩn mà đặc biệt là NKN là nguyên nhân chính gây ra hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS) trên lâm sàng. Theo định nghĩa của SSC về nhiễm khuẩn [34], bên cạnh với thay đổi tần số tim và tần số thở thì thay đổi nhiệt độ và bạch cầu là các triệu chứng để chẩn đoán hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS). Trên lâm sàng, nhiệt độ và bạch cầu là 2 trong số các triệu chứng được quan tâm nhiều nhất trong chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn. Chúng tôi tiến hành phân tích mối tương quan giữa nhiệt độ, bạch cầu và nồng độ PCT ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Kết quả ở bảng 3.12 cho thấy nồng độ PCT có mối tương quan thuận mức độ yếu, đối với nhiệt độ ($r = 0,297$) và bạch cầu ($r = 0,16$). Khi phân tích riêng rẽ ở các bệnh nhân sống sót (bảng 3.14) thì PCT có tương quan thuận mức độ trung bình với nhiệt độ ($r = 0,321$) và ở các bệnh nhân tử vong (bảng 3.15) cho thấy nồng độ PCT tương quan mức độ yếu với nhiệt độ ($r =$

0,243). Nồng độ PCT tương quan thuận mức độ yếu với bạch cầu ở cả bệnh nhân sống sót ($r = 0,212$) và tử vong ($r = 0,085$).

Kết quả này cũng phù hợp để giải thích sự thay đổi nhiệt độ và bạch cầu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn. Nhiệt độ và bạch cầu là 2 triệu chứng của tình trạng đáp ứng viêm hệ thống, chúng có thể thay đổi do nhiều nguyên nhân khác nhau và không đặc hiệu cho nhiễm khuẩn, đặc biệt là ở bệnh nhân nhiễm khuẩn có can thiệp phẫu thuật [17], [73], [160]. Ở bệnh nhân sau phẫu thuật NKOB, bên cạnh yếu tố nhiễm khuẩn thì đáp ứng viêm do can thiệp phẫu thuật cũng có thể làm thay đổi nhiệt độ và bạch cầu máu [58]. Mặt khác, hạ nhiệt độ hay giảm bạch cầu có thể xảy ra ở một số bệnh nhân có tình trạng nhiễm khuẩn rất nặng gây ức chế đáp ứng miễn dịch của cơ thể. Kết quả ở bảng 3.15 chúng tôi cũng thấy ở bệnh nhân SNK có số lượng bạch cầu thấp hơn so với bệnh nhân NKN ($p < 0,05$). Trong khi đó nồng độ PCT đã được chứng minh có giá trị đặc hiệu khá cao trong chẩn đoán và tiên lượng nhiễm khuẩn, nồng độ PCT tăng khi có nhiễm khuẩn và càng tăng cao khi nhiễm khuẩn càng nặng [17], [71], [160]. Oberhoffer và cộng sự [71] nghiên cứu so sánh nồng độ PCT với các dấu hiệu khác trong tiên lượng NKN, thấy nồng độ PCT cũng ít liên quan với nhiệt độ và bạch cầu, giá trị tiên lượng tử vong của PCT khá cao với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,878 còn nhiệt độ và bạch cầu có giá trị tiên lượng thấp (AUC khoảng 0,6). Trong nghiên cứu của F.M. Brunkhorst và cộng sự [17] nghiên cứu thấy nhiệt độ không khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân có hội chứng đáp ứng viêm, NKN và SNK; số lượng bạch cầu ở bệnh nhân NKN không khác biệt với hội chứng đáp ứng viêm với NKN nhưng cao hơn có ý nghĩa so với SNK; còn nồng độ PCT tăng dần theo độ nặng nhiễm khuẩn và khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê. Nenad Ivančević và cộng sự [140] nghiên cứu trên 98 bệnh nhân có triệu chứng bụng cấp tính được chia làm 2

nhóm nhiễm khuẩn và không nhiễm khuẩn. Kết quả phân tích thấy số lượng bạch cầu không khác biệt giữa 2 nhóm ($p = 0,598$) còn nồng độ PCT khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$); nồng độ PCT có giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn ở bệnh nhân có triệu chứng bụng cấp tính với diện tích dưới đường cong ROC là 0,74 (0,63 – 0,84), còn bạch cầu không có giá trị chẩn đoán phân biệt với AUC là 0,44 (0,33 - 0,59). Watkin và cộng sự [118] cũng cho rằng so với nhiệt độ và bạch cầu thì nồng độ PCT có giá trị đặc hiệu tốt hơn trong tiên lượng và theo dõi điều trị bệnh nhân NKN/SNK.

4.2.2.2. Liên quan giữa nồng độ PCT và CRP

CRP lần đầu tiên được mô tả vào những năm 1930, cho đến nay CRP đang là một dấu án sinh học được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng. Nồng độ CRP được sử dụng trên lâm sàng như là một dấu ấn của tình trạng đáp ứng viêm của cơ thể. Bên cạnh nguyên nhân nhiễm khuẩn thì CRP cũng gia tăng ở nhiều tình trạng đáp ứng viêm khác nhau như viêm khớp dạng thấp, bệnh Crohn hay nhồi máu cơ tim [67]. Nồng độ CRP huyết thanh tăng > 50 mg/dl có giá trị chẩn đoán phân biệt đáp ứng viêm do nhiễm khuẩn với các nguyên nhân khác, mặc dù giá trị đặc hiệu không cao [73]. So với CRP thì PCT mới được nghiên cứu nhiều trong thời gian gần đây và giá trị của nồng độ PCT trên tất cả các mặt như chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị nhiễm khuẩn cũng đã được nghiên cứu so sánh với nồng độ CRP.

Phân tích mối tương quan giữa nồng độ PCT và CRP tại bảng 3.12 và biểu đồ 3.10 chúng tôi thấy nồng độ PCT có mối tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ CRP ($r = 0,38$; $p < 0,001$). Ở các bệnh nhân sống sót, nồng độ PCT có mối tương quan thuận mức độ trung bình với CRP ($r = 0,32$; $p < 0,001$) (bảng 3.13 và biểu đồ 3.11) và ở các bệnh nhân tử vong nồng độ PCT cũng có mối tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ CRP ($r = 0,42$; $p < 0,001$) (bảng 3.14, biểu đồ 3.12). Như vậy, mặc dù nồng độ PCT có

mối tương quan với CRP cao hơn so với mối tương quan giữa PCT so với nhiệt độ và bạch cầu cũng không thật sự chặt chẽ. Điều này cũng được phản ánh qua kết quả so sánh nồng độ PCT và CRP giữa bệnh nhân NKN và SNK ở bảng 3.15 và biểu đồ 3.13. Tại thời điểm T0, nồng độ PCT ở bệnh nhân SNK tăng cao hơn bệnh nhân NKN ($p < 0,01$) còn nồng độ CRP không khác biệt ($p > 0,05$).

Kết quả tương tự cũng đã được ghi nhận ở nhiều nghiên cứu khác [16], [21], [67], [73]. Aldo Luzzani và cộng sự [73] so sánh giá trị tiên lượng của CRP và PCT trên các nhóm bệnh nhân: hội chứng đáp ứng viêm, nhiễm khuẩn khu trú, NKN và SNK. Kết quả thấy nồng độ PCT liên quan chặt chẽ với mức độ nặng của các nhóm bệnh nhân hơn so với CRP ($r = 0,73$ so với $0,41$, $p < 0,05$). Ngoài ra các tác giả cũng ghi nhận PCT có liên quan với mức độ rối loạn chức năng cơ quan bởi điểm SOFA và ngược lại, nồng độ CRP đã tăng cao lên mức tối đa ngay với mức điểm SOFA thấp và không tăng hơn ở bệnh nhân có điểm SOFA cao. Michael Meisner và cộng sự [16] nghiên cứu so sánh PCT với CRP ở các mức điểm SOFA và APACHE khác nhau. Các tác giả chia điểm SOFA thành 4 mức: <7 điểm, 7–12 điểm, 13 – 19 điểm và 19–24 điểm. Kết quả thấy nồng độ PCT tăng dần tương ứng với các mức điểm SOFA, ngược lại nồng độ CRP được ghi nhận tăng cao ở các mức điểm SOFA thấp và không khác biệt giữa 2 mức điểm SOFA, $p > 0,05$). Các tác giả cho rằng PCT có một số ưu điểm trong đánh giá mức độ nặng của bệnh nhân nhiễm khuẩn so với CRP. Nồng độ PCT khá thấp khi có tình trạng đáp ứng viêm hoặc rối loạn chức năng cơ quan nhẹ, ngược lại sẽ tăng cao khi có rối loạn đa cơ quan. Ngược lại, nồng độ CRP đã tăng cao ngay cả với những đáp ứng viêm nhẹ và không tăng cao thêm khi có tình trạng rối loạn chức năng cơ quan nặng hơn. Do đó CRP không cho phép phân biệt được tình trạng rối loạn chức năng cơ quan nhẹ hay nặng trên lâm sàng [16]. Fernando R E. López và

cộng sự [114] so sánh mối tương quan giữa nồng độ PCT và CRP với điểm APACHE II ở bệnh nhân NKN. Kết quả phân tích cũng thấy nồng độ PCT tương quan thuận khá chặt với điểm APACHE II ($r = 0,523$; $p = 0,001$) trong khi đó mối tương quan giữa nồng độ CRP với điểm APACHE II là không có ý nghĩa ($r = 0,188$; $p = 0,252$).

So sánh động học PCT với CRP

Một trong những điểm hạn chế của CRP là động học của CRP không thật sự phù hợp với diễn tiến của nhiễm khuẩn trên lâm sàng. Nồng độ CRP gia tăng chậm sau khi bị nhiễm khuẩn 12 giờ, đạt tối đa sau 48 giờ và giảm chậm sau vài ngày dù nhiễm khuẩn đã được kiểm soát. Ngược lại, nồng độ PCT tăng sớm sau 2 – 3 giờ sau khi bị nhiễm khuẩn, đạt nồng độ đỉnh sau 12 – 24 giờ và giảm nhanh trong 24 - 48 giờ tiếp theo nếu nhiễm khuẩn được kiểm soát [56], [67], [95]. Phân tích diễn biến của nồng độ PCT và CRP qua các thời điểm chúng tôi cũng ghi nhận ở các bệnh nhân sống sót, nồng độ PCT cao nhất ở ngày đầu tiên sau phẫu thuật và giảm dần có ý nghĩa qua các thời điểm ($p < 0,01$), còn nồng độ CRP tăng cao nhất vào ngày thứ 2, tiếp tục cao ở ngày thứ 3 và chỉ giảm dần ở các ngày thứ 5 và thứ 7 sau phẫu thuật (biểu đồ 3.13). Ngược lại ở các bệnh nhân tử vong diễn biến nồng độ PCT và CRP là khá song song, với nồng độ tăng cao ở thời điểm T1 so với thời điểm T0 và giảm dần tại các thời điểm tiếp theo (biểu đồ 3.14). Castelli và cộng sự [160] nghiên cứu diễn biến của PCT và CRP ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn vào điều trị hồi sức, kết quả thấy nồng độ PCT đạt giá trị cao nhất vào ngày 1 và sớm hơn 1 ngày so với nồng độ đỉnh của CRP, nồng độ CRP chỉ đạt nồng độ cao nhất và ngày thứ 2 và 3 sau khi vào điều trị hồi sức. Ngoài ra nồng độ PCT cũng giảm nhanh sau điều trị so với nồng độ CRP. Các tác giả kết luận động học của PCT thay đổi nhanh hơn so với CRP trong đáp ứng với nhiễm

khuẩn, vì vậy PCT là thông số hữu ích hơn CRP trong tiên lượng và theo dõi đáp ứng điều trị nhiễm khuẩn.

4.3. GIÁ TRỊ NỒNG ĐỘ VÀ ĐỘ THANH THẢI PCT SO VỚI LACTAT, ĐIỂM APACHE II VÀ SOFA TRONG TIÊN LƯỢNG TỬ VONG VÀ BIẾN CHỨNG Ở BỆNH NHÂN NKOBNẶNG

4.3.1. Giá trị tiên lượng của nồng độ PCT tại T0

4.3.1.1. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ PCT tại T0

Nồng độ PCT ban đầu được xác định khi bệnh nhân vào viện, vào khoa Hồi sức hoặc là thời điểm khởi phát các triệu chứng nhiễm khuẩn [23], [24]. Trong nghiên cứu này chúng tôi đánh giá nồng độ PCT ban đầu tại thời điểm bệnh nhân vào điều trị tại phòng hồi sức sau can thiệp phẫu thuật (T0). Giá trị của nồng độ PCT ban đầu trong tiên lượng tử vong vẫn đang còn là vấn đề chưa thực sự thống nhất. Có nghiên cứu cho rằng nồng độ PCT ban đầu tăng cao liên quan đến độ nặng nhiễm khuẩn và có giá trị tiên lượng tử vong [103], [120], [161]. Ngược lại một số nghiên cứu khác lại thấy mặc dù nồng độ PCT ban đầu có liên quan đến độ nặng nhiễm khuẩn nhưng lại có giá trị tiên lượng tử vong thấp [28], [102], [106], [107]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy nồng độ PCT tại T0 có khác biệt giữa bệnh nhân NKN và SNK (bảng 3.11). Tuy nhiên, nồng độ PCT tại T0 lại không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về ở bệnh nhân tử vong và bệnh nhân sống sót ($p > 0,05$) ngược lại nồng độ PCT tại các thời điểm nghiên cứu còn lại ở bệnh nhân tử vong đều cao hơn có ý nghĩa bệnh nhân sống sót ($p < 0,01$) (biểu đồ 3.8). Khi phân tích giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ PCT tại thời điểm T0 ở các bệnh nhân nghiên cứu chúng tôi thấy với điểm cắt 21,1 ng/mL có độ nhạy là 71,0% và độ đặc hiệu là 57,1%; diện tích dưới đường cong ROC (AUC) chỉ là 0,62; $p > 0,05$ (bảng 3.16, biểu đồ 3.15). Điều này có ý nghĩa nồng độ PCT ban đầu

tăng cao ở các bệnh nhân nặng, nhưng đây không hẳn là một thông số có giá trị tốt trong tiên lượng tử vong.

Những kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi cũng được ghi nhận ở các nghiên cứu trong và ngoài nước. Trần Thị Như Thúy và cộng sự [107] nghiên cứu trên 83 bệnh nhân NKN vào điều trị tại khoa hồi sức kết quả thấy nồng độ PCT lúc vào ở bệnh nhân có sốc cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không sốc ($p=0,002$), tuy nhiên giá trị nồng độ PCT tại ngày 1 và ngày 2 không có khác biệt giữa các bệnh nhân tử vong và sống sót. Tạ Minh Hiền [113] cũng nghiên cứu nồng độ PCT ở bệnh nhân NKN và SNK, thấy nồng độ PCT có liên quan đến độ nặng của nhiễm khuẩn nhưng có giá trị thấp trong tiên lượng tử vong. Sari Karlsson và cộng sự [106] nghiên cứu trên 155 bệnh nhân NKN và SNK, thấy nồng độ PCT không khác biệt giữa các bệnh nhân tử vong và sống sót cả thời điểm vào hồi sức ($p > 0,05$). Diện tích dưới đường cong ROC của nồng độ PCT ngày 0 trong tiên lượng tử vong là 0,42 (95% KTC là 0,34-0,54; $p = 0,19$). Mohd Basri Mat Nor và cộng sự [28] nghiên cứu thấy nồng độ PCT ở nhóm NKN không khác biệt giữa bệnh nhân sống sót PCT = 5,8 ng/mL (0,8–20,6) so với bệnh nhân tử vong (PCT= 18,5 ng/mL (1,1–77,2) $p = 0,11$). Nồng độ PCT không có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN với AUC là 0,60 (95% CI, 0,46 -0,74, $p = 0,12$). L. Magrini và cộng sự [102] cũng nghiên cứu trên 261 bệnh nhân NKN vào cấp cứu. Kết quả phân tích nồng độ PCT lúc vào cấp cứu không có khác biệt giữa nhóm bệnh nhân tử vong và sống sót. Nồng độ PCT lúc vào viện không có giá trị tiên lượng tử vong, với diện tích dưới đường cong ROC trong tiên lượng tử vong (AUC) là 0,41 ($p > 0,05$). Trong một nghiên cứu khác của Ruiz-Alvarez và cộng sự cũng thấy mặc dù nồng độ PCT ban đầu có giá trị chẩn đoán phân biệt nhiễm khuẩn với bệnh nhân không nhiễm khuẩn nhưng lại không có giá trị tiên lượng tử vong ở các bệnh nhân NKN như tuổi và điểm SOFA [162].

Khác với những kết quả trên, một số nghiên cứu khác lại thấy nồng độ PCT ban đầu có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK. Christophe Clec'h và cộng sự [109] nghiên cứu thấy nồng độ PCT ngày 1 ở bệnh nhân SNK có khác biệt giữa bệnh nhân tử vong và sống sót ($p = 0,045$). Dan Liu và cộng sự [161] phân tích thấy nồng độ PCT ban đầu có giá trị tiên lượng tử vong với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,73 (95%KTC 0,69 -0,77). Một số kết quả nghiên cứu trong nước cũng thấy nồng độ PCT có liên quan đến tiên lượng tử vong như của Lê Xuân Trường trên bệnh nhân NKN [156], của Đào Bạch Quế Anh và cộng sự trên bệnh nhân viêm phổi cộng đồng [53], của Phạm Thái Dũng trên viêm phổi thở máy [163].

Vậy, tại sao lại có sự khác biệt về kết quả tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK của nồng độ PCT ở các nghiên cứu? Có nhiều ý kiến được các tác giả đưa ra để giải thích cho sự khác biệt này [23], [67]: Thứ nhất, nồng độ PCT thay đổi với một khoảng dao động rất rộng, từ bình thường $< 0,05$ ng/mL đến hàng trăm hoặc hàng nghìn ng/mL; thứ hai, thời gian từ khi khởi phát nhiễm khuẩn cho đến khi bắt đầu điều trị và những điều trị trước khi bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu cũng không được ghi nhận giữa các nghiên cứu; thứ 3, có nhiều yếu tố khác nhau ảnh hưởng đến thay đổi nồng độ PCT như độ nặng của nhiễm khuẩn, kết quả cấy vi khuẩn dương tính hay âm tính và cuối cùng, nhiễm khuẩn nặng là một bệnh lý phức tạp, phản ứng của từng cá nhân đối với nhiễm khuẩn cũng rất khác nhau, nồng độ PCT có thể thay đổi rất khác nhau ở từng bệnh nhân cụ thể.

Về điểm cắt của nồng độ PCT tại T0 trong tiên lượng tử vong ở các bệnh nhân cũng rất khác nhau ở các nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi thấy điểm cắt tối ưu trong tiên lượng tử vong là 21,3 ng/mL. Điểm cắt tối ưu của nồng độ PCT ban đầu trong tiên lượng tử vong là rất khác nhau theo từng nghiên cứu. Điểm cắt PCT tối ưu theo nghiên cứu của Guan và cộng sự [105]

trên bệnh nhân NKN và SNK là $>10\text{ng/mL}$, của Rau và cộng sự [120] trên bệnh nhân sau phẫu thuật VPM, là 16 ng/mL và của Guntars Pupelis và cộng sự [103] cũng trên các bệnh nhân VPM là $19,6\text{ ng/mL}$. Ngược lại, một số nghiên cứu khác có điểm cắt nồng độ PCT tối ưu trong tiên lượng tử vong là khá thấp như của Dahaba và cộng sự [101] là $3,2\text{ ng/mL}$ hoặc của Christophe Clec'h và cộng sự [109] là 6 ng/mL . Sự khác nhau giữa các nghiên cứu về điểm cắt nồng độ PCT ban đầu tối ưu trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK được giải thích là do nhiều nguyên nhân như khác biệt về mức độ nặng của bệnh nhân nghiên cứu, khác biệt về thời gian khởi phát nhiễm khuẩn và các can thiệp điều trị trước khi vào viện...Do đó, mặc dù nồng độ PCT $> 10\text{ ng/mL}$ được đánh giá là liên quan đến tiên lượng SNK, suy đa cơ quan và tử vong, tuy nhiên thực tế chưa có một giá trị điểm cắt cụ thể nào có thể áp dụng trong thực hành và làm giảm ứng dụng của nồng độ PCT ban đầu trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK [21], [67].

Trong một bài báo cập nhật về ứng dụng PCT trong lâm sàng năm 2014, Meisner và cộng sự cho rằng mặc dù nồng độ PCT ban đầu tăng cao ở bệnh nhân NKN và SNK là dấu hiệu chỉ điểm của nguy cơ rối loạn chức năng cơ quan và cần được điều trị ngay, tuy nhiên thay đổi nồng độ PCT trong quá trình điều trị mới là yếu tố có giá trị tiên lượng tốt hơn giá trị ban đầu, ngay cả khi nồng độ PCT ban đầu tăng rất cao [23]. Thay đổi nồng độ PCT trong tiên lượng điều trị sẽ được chúng tôi tiếp tục bàn luận ở phần sau.

4.3.1.2. Giá trị tiên lượng tử vong của độ thanh thải PCT (PCTc)

Đo nồng độ một dấu ấn sinh học nói chung cũng như nồng độ PCT nói riêng tại 1 thời điểm có thể có giá trị hạn chế do có sự khác biệt về nồng độ tại các giai đoạn khác nhau của nhiễm khuẩn và khoảng thời gian từ khi khởi phát đến khi nhập viện cũng khó xác định [28]. Nồng độ PCT tăng cao ở bệnh nhân NKN và SNK nhưng sẽ giảm nhanh nếu nhiễm khuẩn được điều trị hiệu

quả. Do đó mặc dù nồng độ PCT ban đầu tăng cao nhưng nếu bệnh nhân đáp ứng điều trị thì nồng độ PCT cũng sẽ giảm nhanh. Bên cạnh giá trị tuyệt đối của nồng độ PCT thì sự thay đổi của nồng độ PCT theo đáp ứng điều trị hay còn gọi là động học của PCT là một chỉ số được quan tâm nghiên cứu trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK [24], [25], [28], [68]. Có nhiều cách khác nhau đã được các nghiên cứu sử dụng để đánh giá động học của PCT. Alexander R. Novotny và cộng sự [68] sử dụng tỷ lệ nồng độ PCT ngày 1/PCT ngày 2 để đánh giá động học của PCT trong tiên lượng kết quả điều trị bệnh nhân sau phẫu thuật NKOB. Pierre Emmanuel Charles và cộng sự [87] sử dụng hiệu số nồng độ PCT giữa các ngày điều trị để tiên lượng đáp ứng điều trị kháng sinh và tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK. Gần đây, Ruiz Dodriguez và cộng sự [24] mô tả động học của PCT thông qua thông số độ thanh thải PCT (PCTc). PCTc là tỷ lệ phần trăm giữa chênh lệch nồng độ PCT của các lần đo sau so với nồng độ PCT ban đầu. Thông số này sau đó đã được nhiều tác giả khác sử dụng trong các nghiên cứu về tiên lượng ở bệnh nhân NKN và SNK [25], [28], [104], [164].

Có nhiều mốc thời gian được các nghiên cứu đưa ra để tính PCTc. Căn cứ vào thời gian bán hủy 24-30 giờ của PCT một số tác giả đã chọn các mốc thời gian 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ khi bắt đầu điều trị để đánh giá PCTc trong tiên lượng kết quả điều trị [24], [28], [75]. Một số tác giả khác lại tính PCTc tại thời điểm sau 5 ngày điều trị [105] hoặc sau 7 ngày điều trị [10]. Tùy theo thời gian sau điều trị mà điểm cắt tối ưu của PCTc trong tiên lượng tử vong sẽ có khác nhau. Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn đại diện 2 thời điểm để phân tích PCTc là thời điểm T2 (PCTc-T2) (sau 48 giờ) và thời điểm T7 (PCTc-T7) (sau 7 ngày) trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật và tử vong. Ruiz-Rodríguez và cộng sự [24] phân tích giá trị tiên lượng tử vong của PCTc tại các thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ, kết quả thấy tại thời điểm 48

giờ giá trị tiên lượng tử vong của PCTc là cao nhất. Hơn nữa thời điểm 48 giờ sau phẫu thuật cũng phù hợp để đánh giá sớm đáp ứng bệnh nhân với điều trị.

Kết quả phân tích ở bảng 3.18 cho thấy PCTc-T2 với điểm cắt <50% giá trị tiên lượng tử vong tốt với độ nhạy 83,6%, độ đặc hiệu 80,0% và diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,86 (KTC95% là 0,76-0,92; $p < 0,01$). Phân tích nguy cơ tử vong tương ứng với điểm cắt giảm 50% của PCTc-T2, chúng tôi thấy các bệnh nhân có PCTc-T2 <50% có nguy cơ tử vong cao hơn so với bệnh nhân có PCTc-T2 $\geq 50\%$ (OR là 48,75 và 95%KTC là (12,98-183,09), $p < 0,001$ (bảng 3.21). Phân tích đường Kaplan Meier cho xác suất sống sót sau 30 ngày chúng tôi thấy những bệnh nhân có PCTc-T2 <50% có xác suất sống sót sau 30 ngày điều trị thấp hơn so với những bệnh nhân PCTc-T2 $\geq 50\%$, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ (test log-rank) (biểu đồ 3.19).

Tương tự, PCTc-T7 với điểm cắt là 80% cũng cho giá trị tiên lượng tử vong tốt với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,83; $p < 0,01$ (bảng 3.19). Bệnh nhân có PCTc-T7 <80% có nguy cơ tử vong cao hơn so với bệnh nhân có PCTc-T7 $\geq 80\%$ (OR là 28,17 và 95%KTC là (3,52 – 225,5), $p < 0,001$ (bảng 3.22). Những bệnh nhân có PCTc-T7 < 80% có xác suất sống sót sau 30 ngày điều trị thấp hơn so với những bệnh nhân PCTc-T7 $\geq 80\%$, khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$, theo test log-rank (biểu đồ 3.20).

Khi phân tích hồi quy đơn biến và đa biến, chúng tôi thấy PCTc-T2 và PCTc-T7 đều là các yếu tố độc lập có giá trị tiên lượng tử vong ($p < 0,05$) (bảng 3.28 và bảng 3.29). Điều này chứng minh nhận định PCTc là một thông số có giá trị tiên lượng tử vong tốt hơn so với nồng độ PCT ban đầu.

Các kết quả này của chúng tôi là tương đồng với các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới. Theo một nghiên cứu trong nước của Trần Thị Như Thúy

[107] nghiên cứu giá trị tiên lượng của nồng độ PCT ở 83 bệnh nhân NKN và SNK. Kết quả thấy nồng độ PCT lúc vào không khác biệt rõ giữa 2 nhóm tử vong và sống sót nhưng PCTc tại thời điểm 24 giờ và 48 giờ ở nhóm sống sót cao hơn nhóm tử vong ($p < 0,001$); tuy nhiên, rất tiếc là trong bài báo này, các tác giả đã không đi sâu phân tích giá trị tiên lượng tử vong của PCTc.

Ruiz-Rodriguez [24] nghiên cứu trên các bệnh nhân SNK, PCTc được đánh giá sau 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ, kết quả cho thấy PCTc sau 48 giờ có giá trị trong tiên lượng tử vong tốt với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,86; $p < 0,01$. Karlsson S. và cộng sự nghiên cứu thấy nồng độ PCT tại thời điểm vào viện và sau 72 giờ không thấy khác biệt giữa bệnh nhân tử vong và sống sót ($p = 0,99$), tuy nhiên nồng độ PCT giảm hơn 50% sau 72 giờ có giá trị tiên lượng sống còn [106]. Trong một nghiên cứu khác trên 88 bệnh nhân SNK, Suberviola và cộng sự [75] thấy PCTc tại 72 giờ sau điều trị ở bệnh nhân sống sót cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân tử vong, PCTc có giá trị tiên lượng tử vong với AUC là 0,79; $p < 0,05$. Nghiên cứu của M. B. M. Nor và cộng sự [28] thực hiện trên 67 bệnh nhân NKN với tỷ lệ tử vong là 40%, kết quả thấy độ thanh thải PCT sau 48 giờ ở bệnh nhân sống sót cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân tử vong; với điểm cắt $< 30\%$ độ thanh thải PCT 48 giờ có giá trị tiên lượng tử vong với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) là 0,69 (0,53-0,84). Trong một nghiên cứu rất mới của Philipp Schuetz và cộng sự [165], được thực hiện trên 646 bệnh nhân NKN/SNK. Độ thanh thải PCT được định nghĩa là giảm $> 80\%$ giữa ngày 4 và ngày 1 sau nhập viện. Kết quả phân tích hồi quy đa biến (hồi quy Cox) cho thấy độ thanh thải PCT là thông số độc lập có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN/SNK và có thể giúp ích trong điều trị và theo dõi bệnh nhân NKN/SNK.

Về giá trị điểm cắt của PCTc trong tiên lượng tử vong có khác nhau ở các nghiên cứu và tùy thời điểm đánh giá. Mohd Basri Mat Nor và cộng sự

[28] nghiên cứu thấy điểm cắt PCTc-48 giờ trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN là <30%. R. Rodriguez và cộng sự lại nghiên cứu thấy điểm cắt tối ưu của PCTc 48 giờ trong tiên lượng tử vong là <50%. Ngược lại, các nghiên cứu của Jun Guan [105] lại thấy điểm cắt tối ưu của PCTc là <25% sau 5 ngày còn của Tschaikowsky [10] là <50% sau 7 ngày. Như vậy, hiện nay vẫn chưa có một giá trị điểm cắt cũng như thời điểm thống nhất để đánh giá độ thanh thải PCT trong tiên lượng tử vong. Theo Meisner và cộng sự [23] cho rằng theo kinh nghiệm, nồng độ PCT giảm khoảng 30% hàng ngày sau điều trị là có ý nghĩa tiên lượng đáp ứng tốt với liệu pháp điều trị, cần đo nồng độ PCT lúc vào và lặp lại hàng ngày để theo dõi bệnh nhân. Tuy nhiên, nhiều tác giả cho rằng thời điểm 48 giờ là phù hợp để đánh giá diễn biến của PCT sau điều trị và PCTc 48 giờ là một chỉ số hữu ích trong tiên lượng và theo dõi đáp ứng trong những ngày đầu điều trị bệnh nhân NKN [24], [28], [161].

Một số kết quả về điểm cắt và giá trị tiên lượng tử vong của PCTc trong các nghiên cứu được tổng hợp ở bảng 4.2

Bảng 4.2. PCTc trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK

Tác giả	Năm	Điểm cắt	n	AUC	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
Tschaikowsky [10]	2011	<50%/7 ngày	51	0,67	35,3	97,1
Jun Guan [105]	2011	< 25%/5 ngày	37	-	100	100
R. Rodriguez [24]	2012	< 50%/ 48 giờ	27	0,86	89	72
Suberviola [75]	2012	< 70%/72 giờ	88	0,79	52,6	94,2
Schuetz [164]	2013	<60%/72 giờ	154	0,71	60	67
M. B. M.Nor [28]	2014	< 30%/ 48 giờ	67	69	74,1	55
Chúng tôi	2016	<50%/48 giờ	100	0,86	82,6	0,81
		<80%/7 ngày		0,83	80,0	0,85

4.3.1.3 Giá trị nồng độ và độ thanh thải PCT trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.24 cho thấy nồng độ PCT tại thời điểm T0 có giá trị thấp trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật (AUC là 0,59; $p > 0,05$). Tuy nhiên, PCTc-T2 và PCTc-T7 lại có giá trị tiên lượng biến chứng ở mức khá, PCTc-T2 với điểm cắt $< 50\%$ có AUC là 0,76; $p < 0,01$ (bảng 3.25) và PCTc-T7 với điểm cắt $< 80\%$ có AUC là 0,75; $p < 0,01$ (bảng 3.26). Phân tích hồi quy đơn biến và đa biến cũng cho thấy PCTc-T2 và PCTc-T7 là các yếu tố có giá trị độc lập tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật (bảng 3.30 và bảng 3.31). Như vậy bên cạnh cho giá trị tiên lượng tử vong thì PCTc còn có giá trị tiên lượng biến chứng, hay đáp ứng kém với liệu pháp điều trị ban đầu. J. L. Vincent và cộng sự cho rằng những bệnh nhân có nồng độ PCT giảm nhanh sau can thiệp điều trị chứng tỏ liệu pháp điều trị kiểm soát nhiễm khuẩn hiệu quả và không cần thay đổi điều trị, ngược lại nồng độ PCT không giảm hoặc tăng cao hơn chứng tỏ quá trình nhiễm khuẩn vẫn tiếp tục, cần thiết phải đánh giá lại chẩn đoán và liệu pháp điều trị cho phù hợp [56]. Những kết quả tương tự cũng đã được các nghiên cứu khác nhau chứng minh. Các nghiên cứu của Novotny [68] và Assfalg [9] trên các bệnh nhân sau phẫu thuật NKOB thấy bệnh nhân có nồng độ PCT giảm sau phẫu thuật (PCT ngày 1/PCT ngày 2) $> 1,1$ có giá trị tiên lượng phẫu thuật thành công với độ nhạy 93% và độ đặc hiệu 71%. Nghiên cứu của Takakura và cộng sự [166], các tác giả đánh giá nồng độ PCT so sánh với CRP, bạch cầu trong tiên lượng biến chứng nhiễm khuẩn vết mổ sau phẫu thuật đại tràng. Kết quả thấy thay đổi nồng độ PCT ngày 3 so với ngày 1 có giá trị tiên lượng nhiễm khuẩn vết mổ tốt hơn so với bạch cầu và CPP. Suberviola và cộng sự [75] so sánh giữa các bệnh nhân NKN có giảm và không giảm PCT sau 48 giờ điều trị. Kết quả thấy bệnh nhân không giảm PCT thì có tỷ lệ thở máy cao hơn, thời gian nằm viện

dài hơn và tỷ lệ tử vong cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân có giảm PCT. Pierre Emmanuel Charles và cộng sự [87] nghiên cứu thấy PCTc sau 2 ngày điều trị là dấu hiệu tốt để tiên lượng đáp ứng với liệu pháp kháng sinh, các bệnh nhân có kháng sinh điều trị phù hợp với kháng sinh đồ và đáp ứng tốt trên lâm sàng có nồng độ PCT giảm nhiều hơn so với bệnh nhân có kháng sinh không phù hợp.

4.3.2. So sánh giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng của PCT với lactat, thang điểm SOFA và APACHE II.

4.3.2.1. So sánh giá trị tiên lượng kết quả điều trị của PCT với lactat

Nồng độ lactat mặc dù không đặc hiệu trong chẩn đoán nhiễm khuẩn nhưng là một dấu ấn thể hiện tình trạng giảm oxy tổ chức, do đó lactat $>2\text{mmol/l}$ là một tiêu chuẩn chẩn đoán SNK theo định nghĩa NKN và SNK [34]. SSC 2012 [33] khuyến cáo sử dụng lactat như là một tiêu chuẩn đáp ứng hồi sức ban đầu cho bệnh nhân NKN và SNK.

Khi so sánh giá trị tiên lượng của nồng độ tại T0 giữa PCT với lactat, chúng tôi thấy rằng nồng độ lactat tại T0 có giá trị tiên lượng tử vong cao hơn so với nồng độ PCT tại T0 (AUC là 0,86 so với 0,62; $p < 0,001$) (bảng 3.20) và nồng độ lactat tại T0 cũng có giá trị tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật cao hơn nồng độ PCT (AUC là 0,74 so với 0,59; $p < 0,01$) (bảng 3.27). Như vậy, nồng độ lactat ngay sau phẫu thuật có giá trị tiên lượng độ nặng và nguy cơ tử vong tốt hơn so với nồng độ PCT.

Lactat là một thông số quan trọng trong phân loại độ nặng và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK [34], [76], [95]. Trong các hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn, Dellinger và cộng sự khuyến cáo xét nghiệm lactat là việc đầu tiên cần thực hiện trong vòng 3 giờ đầu khi hồi sức bệnh nhân NKN và SNK [31], [32]. Nồng độ lactat ban đầu tăng cao phản ánh tình trạng giảm

tưới máu tổ chức và cần được hồi sức tích cực ngay. Trong một nghiên cứu so sánh giá trị tiên lượng tử vong của PCT so với lactat, Braun và cộng sự [164] cũng thấy rằng nồng độ lactat ban đầu có giá trị tiên lượng tử vong tốt hơn so với PCT (AUC của lactat là 0,69 so với 0,55 của PCT). Trong một nghiên cứu khác của Freund và cộng sự so sánh PCT và lactat trong chẩn đoán và tiên lượng nhiễm khuẩn ở bệnh nhân vào cấp cứu [167]. Các tác giả nhận thấy PCT có giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn cao hơn so với lactat (AUC của PCT là 0,74 so với AUC của lactat là 0,56), ngược lại lactat lại có giá trị phân biệt độ nặng và tiên lượng kết quả điều trị tốt hơn so với PCT (AUC của lactat là 0,67 so với AUC của PCT là 0,64). Các tác giả cũng đề nghị sử dụng phối hợp PCT và lactat trong chẩn đoán, phân biệt độ nặng và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK.

Ngoài giá trị nồng độ ban đầu thì theo dõi diễn biến của PCT cũng như lactat trong quá trình điều trị để đánh giá đáp ứng điều trị và tiên lượng tử vong là rất quan trọng. Khi phân tích chúng tôi thấy tại thời điểm T2 (sau 48 giờ), cả PCTc và lactatc đều có giá trị tiên lượng tử vong tốt (AUC của PCTc-T2 là 0,86 và của lactatc-T2 là 0,84) (bảng 3.18), nhưng tại thời điểm T7 thì PCTc-T7 lại có giá trị tiên lượng tử vong tốt hơn so với lactatc-T7 (AUC là 0,83 so với 0,62; $p < 0,001$) (bảng 3.20). Đối với giá trị tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật, PCTc tại thời điểm T2 có giá trị tiên lượng biến chứng không khác biệt so với lactatc (AUC 0,76 so với 0,64; $p > 0,05$) nhưng tại thời điểm T7 giá trị tiên lượng biến chứng của PCTc-T7 cao hơn có ý nghĩa so với lactatc (AUC là 0,75 so với 0,56; $p < 0,05$) (bảng 3.27).

Thay đổi nồng độ lactat trong thời gian đầu điều trị thể hiện sự đáp ứng với điều trị hồi sức ban đầu NKN và SNK. Giảm nồng độ lactat sau 2 – 6 giờ đầu điều trị $> 10\%$ là một trong những mục tiêu hồi sức cần đạt [32], [33]. Một số các nghiên cứu cũng đã theo dõi diễn biến của nồng độ lactat trong

thời gian 24 hoặc 48 giờ đầu. Trong nghiên cứu trên 94 bệnh nhân hồi sức ngoại khoa, Philippe Marty và cộng sự [108] đo lactat tại các thời điểm lúc vào viện, sau 6 giờ, 12 giờ và 24 giờ thấy rằng lactat sau 24 giờ có giá trị tiên lượng tử vong tốt nhất. Lee và cộng sự [111] lại nghiên cứu thấy mặc dù nồng độ lactat ban đầu có giá trị tiên lượng tử vong không cao như lactat tại 24 giờ và 48 giờ có giá trị tiên lượng tử vong mức độ khá với AUC tại 24 giờ là 0,74 và tại 48 giờ là 0,78. Phân tích hồi quy đa biến cũng thấy lactat sau 48 giờ là yếu tố tiên lượng tử vong độc lập. Nghiên cứu của Braun và cộng sự ghi nhận PCTc có giá trị tiên lượng tử vong tốt hơn so với nồng độ PCT ban đầu và cũng tương đương với lactat [164]

Nồng độ lactat ít được các nghiên cứu đánh giá sau 5 đến 7 ngày điều trị. Trong nghiên cứu của Christophe Clec'h và cộng sự [109] đánh giá tiên lượng tử vong của PCT và lactat ở bệnh nhân NKN và SNK. Các tác giả thấy nồng độ lactat vào các ngày 1 và 3 ở bệnh nhân tử vong cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân sống sót, ngược lại tại các ngày 7 và ngày 10 thì nồng độ lactat đều thấp như nhau, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó nồng độ PCT đều khác biệt giữa bệnh nhân sống sót và tử vong tại tất cả các thời điểm ngày thứ 3, thứ 7 và thứ 10 sau điều trị. Alejandro Suarez-de-la-Rica và cộng sự [108] nghiên cứu giá trị của PCT, CRP và lactat trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật. Các tác giả cũng ghi nhận nồng độ lactat có khác biệt giữa bệnh nhân sống sót và tử vong tại 24 giờ và 48 giờ nhưng không khác biệt tại thời điểm 72 giờ, ngược lại nồng độ PCT sau 72 giờ vẫn có khác biệt giữa các bệnh nhân sống sót và tử vong. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tại thời điểm ngày thứ 7 (T7) PCTc có giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng sau phẫu thuật tốt hơn lactat. Jason Chertoff và cộng sự [77] cũng cho rằng nên theo dõi nồng độ lactat nhiều lần trong 24 – 48 giờ đầu là phù hợp để theo dõi tiến triển của quá trình hồi sức và tiên lượng tử vong.

4.3.2.2. So sánh giá trị tiên lượng kết quả điều trị của PCT với CRP

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận mặc dù nồng độ PCT tại T0 có liên quan với độ nặng của nhiễm khuẩn hơn so với nồng độ CRP, tuy nhiên cả nồng độ PCT và CRP tại T0 đều có giá trị tiên lượng biến chứng và tử vong ở mức độ thấp. Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) trong tiên lượng tử vong của PCT và CRP lần lượt là 0,62 và 0,52 ($p > 0,05$) (bảng 3.20); trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật của PCT và CRP là 0,59 và 0,52 ($p > 0,05$) (bảng 3.27). Nhiều nghiên cứu ghi nhận nồng độ CRP ban đầu không khác biệt giữa bệnh nhân tử vong và sống sót [71], [73], [114]. Ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nồng độ CRP đã có thể tăng cao ngay với những bệnh nhân nhiễm khuẩn nhẹ và cũng không tăng cao hơn ở các bệnh nhân nặng hơn, do đó nồng độ CRP ít có giá trị tiên lượng nặng và tử vong [19], [67]. Vincent và cộng sự [67] cho rằng thay đổi nồng độ CRP trong quá trình điều trị có giá trị tiên lượng hơn so với một giá trị ban đầu. Về mặt động học, nồng độ PCT sẽ giảm nhanh sau 25 – 30 giờ nếu đáp ứng điều trị còn nồng độ CRP và tiếp tục tăng và chỉ giảm dần sau 48 – 72 giờ khi nhiễm khuẩn đã được kiểm soát. Khi so sánh động học của PCT và CRP trong tiên lượng kết quả điều trị chúng tôi thấy PCTc có giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng đều cao hơn so với CRP-c ở cả hai thời điểm T2 và T7. CRP-c tại T2 (sau 48 giờ) vẫn có giá trị tiên lượng tử vong thấp (AUC là 0,69); còn ở thời điểm sau 7 ngày CRP-c ở mức khá (AUC là 0,71). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi là phù hợp để giải thích về động học của PCT và CRP trong diễn biến điều trị bệnh nhân NKN và SNK. Nồng độ PCT giảm nhanh sau 24 – 30 giờ nếu nhiễm khuẩn được kiểm soát tốt, ngược lại CRP vẫn tiếp tục tăng sau 24 – 48 giờ và chỉ giảm dần sau 5- 7 ngày điều trị [14], [23], [118]. Nghiên cứu của Suberviola và cộng sự [168] ghi nhận PCTc sau 72 giờ (AUC là 0,79) cao hơn so với CRP (AUC là 0,64) và bạch cầu (AUC là 0,60). Trong một nghiên cứu khác

trên các bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật, Ackay và cộng sự [169] cũng thấy rằng nồng độ PCT giảm dần ở các bệnh nhân tiến triển tốt sau phẫu thuật. Hơn nữa nồng độ PCT có giá trị tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật tốt hơn so với CRP.

4.3.2.3. So sánh giá trị tiên lượng tử vong và tiên lượng biến chứng của PCT với thang điểm APACHE II và SOFA.

Thang điểm SOFA được Vincent và cộng sự phát triển nhằm đánh giá mức độ nặng của rối loạn chức năng đa cơ quan ở bệnh nhân hồi sức. Hiện nay thang điểm SOFA đã được hội nghị đồng thuận về nhiễm khuẩn 2015 (sepsis-3) thống nhất đưa vào trong chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng (khi SOFA từ 2 điểm trở lên được đánh giá là NKN). Với thang điểm SOFA ở mức này, tỷ lệ tử vong tại bệnh viện của bệnh nhân được ước tính là 10%, thang điểm SOFA càng cao thì tỷ lệ tử vong càng gia tăng [34] Tương tự điểm SOFA, điểm APACHE II cũng đã được sử dụng phổ biến trong lâm sàng và đặc biệt là trong các nghiên cứu tiên lượng bệnh nhân nặng ở hồi sức nội khoa lẫn ngoại khoa [170], [171].

Chúng tôi cũng tiến hành phân tích so sánh nồng độ PCT và độ thanh thải PCT với thang điểm APACHE II và SOFA trong tiên lượng tử vong và tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật. Kết quả ở bảng 3.20 cho thấy thang điểm APACHE II và SOFA giá trị khá trong tiên lượng tử vong cao hơn nồng độ PCT tại T0 ($p < 0,05$). Tuy nhiên PCTc-T2 (có AUC là 0,86) và PCTc-T7 (có AUC là 0,83) đều có giá trị tiên lượng tử vong tương đương thang điểm APACHE II và thang điểm SOFA ($p < 0,05$). Phân tích hồi quy đa biến cũng thấy PCTc-T2 và PCTc-T7 cũng là các yếu tố độc lập tiên lượng tử vong tương tự thang điểm APACHE II (bảng 3.29). Tương tự với kết quả trên của chúng tôi, giá trị tiên lượng tử vong của thang điểm SOFA và APACHE II ở bệnh nhân NKOB nặng đã được nhiều nghiên cứu khác chứng minh. Thang

điểm APACHE II trung bình ở bệnh nhân tử vong cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân sống sót trong các nghiên cứu trên bệnh nhân NKOB nặng [62], [63], [171]. Peter Panhofer và cộng sự [63] thấy điểm APACHE II có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân VPM thứ phát là khá tốt (AUC là 0,76). Trong một nghiên cứu khác trên bệnh nhân VPM do thủng tạng rỗng Kulkari và cộng sự [172] thấy thang điểm APACHE II có giá trị tiên lượng tử vong rất tốt, diện tích dưới đường cong ROC là 0,89.

Azevedo và cộng sự [27] so sánh giá trị tiên lượng tử vong của PCT và SOFA trên 130 bệnh nhân NKN và SNK. Các tác giả ghi nhận điểm SOFA và nồng độ PCT lúc nhập hồi sức, đồng thời theo dõi và ghi nhận thêm biến thiên của điểm SOFA sau 24 giờ và nồng độ PCT sau 24 giờ và 48 giờ. Kết quả ghi nhận điểm SOFA lúc vào có giá trị tiên lượng tử vong với AUC là 0,68. Nồng độ PCT lúc vào không có khác biệt giữa các bệnh nhân tử vong và sống sót nhưng PCTc tại các thời điểm 24 giờ và 48 giờ đều có giá trị tiên lượng tử vong. PCTc tại 48 giờ có giá trị tiên lượng tử vong với AUC là 0,76. Các tác giả kết luận PCTc có giá trị tiên lượng tử vong tương tự biến đổi điểm SOFA và sự thay đổi PCTc có thể là căn cứ lâm sàng thay thế cho điểm SOFA trong tiên lượng điều trị. Trong một nghiên cứu so sánh tương quan giữa PCT lúc vào và điểm APACHE II với tiên lượng tử vong, Fernando Rogelio E. López và cộng sự [114] thấy điểm APACHE II liên quan chặt chẽ với tử vong ($r = 0,707$; $p = 0,01$), còn tương quan giữa nồng độ PCT với tử vong là không chặt chẽ ($r = 0,303$; $p = 0,61$). Tuy nhiên, nghiên cứu này không theo dõi diễn biến của nồng độ PCT theo thời gian nên không có đánh giá PCTc với tử vong. Một nghiên cứu khác của Min-Yi Huang và cộng sự [26] phân tích giá trị tiên lượng tử vong của PCTc ở bệnh nhân NKN và SNK. Kết quả thấy PCTc tại 48 giờ và 72 giờ có khác biệt giữa 2 nhóm. Điểm APACHE II có khác biệt giữa 2 nhóm tử vong và sống sót ($p < 0,05$).

So sánh giá trị tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật của PCT với điểm APACHE II và SOFA tại bảng 3.27 cho thấy các thang điểm có giá trị tiên lượng biến chứng tốt hơn so với nồng độ PCT-T0 ($p < 0,001$). Tuy nhiên, các giá trị PCTc-T2 và PCTc-T7 có giá trị khá trong tiên lượng biến chứng và không khác biệt so với các thang điểm APACHE II và SOFA ($p > 0,05$). Tuy nhiên, khi phân tích hồi quy đa biến, PCTc-T2 và PCTc-T7 là các thông số có giá trị độc lập tiên lượng biến chứng còn các thang điểm APACHE II và SOFA không phải là các yếu tố tiên lượng độc lập (bảng 3.31). Kết quả này tương đồng với ghi nhận gần đây của Philipp Schuetz và cộng sự [165]. Các tác giả thấy điểm APACHE II và PCTc đều có giá trị tiên lượng tử vong khi phân tích đơn biến, ngược lại chỉ có PCTc là yếu tố độc lập có giá trị tiên lượng tử vong (HR là 1,97 (1,18 – 3,30), $p = 0,009$); còn điểm APACHE II không có giá trị tiên lượng độc lập (HR là 1,17 (0,75 – 1,82), $p = 0,49$).

Bên cạnh giá trị tiên lượng tử vong thì PCTc còn giúp cung cấp thông tin đánh giá đáp ứng của điều trị cũng như biến chứng của nhiễm khuẩn sau phẫu thuật. Các nghiên cứu của Assfalg [9] và Novotny [110] đã chứng minh nồng độ PCT giảm ở ngày 2 so với ngày 1 có giá trị tiên lượng kết quả phẫu thuật VPM thành công hay thất bại, trong khi đó thay đổi điểm APACHE II không có giá trị tiên lượng kết quả phẫu thuật. Ngoài ra, theo dõi nồng độ PCT sau phẫu thuật giúp tiên lượng biến chứng đục màng phổi sau phẫu thuật, còn thang điểm APACHE II không có giá trị trong tiên lượng biến chứng cũng đã được ghi nhận trong các nghiên cứu trên bệnh nhân sau phẫu thuật cắt nối ruột [52], [166]. V. Giaccaglia và cộng sự [173] so sánh nồng độ PCT với nồng độ CRP và số lượng bạch cầu trong tiên lượng đục màng phổi sau mổ đại tràng. Kết quả cho thấy gia tăng nồng độ PCT những ngày sau mổ là dấu hiệu sớm, nhạy và đặc hiệu hơn các dấu hiệu lâm sàng, thay đổi số lượng bạch cầu và nồng độ CRP trong chẩn đoán biến chứng đục màng phổi. Mặt

khác nồng độ PCT trở về bình thường sau phẫu thuật có giá trị đặc hiệu giúp loại trừ biến chứng, giúp bệnh nhân có thể xuất viện sớm và an toàn hơn.

Hạn chế của nghiên cứu

- Mẫu nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 nhóm bệnh nhân nên không có nhóm chứng để so sánh.

- Cỡ mẫu gồm 100 bệnh nhân và được thực hiện tại một trung tâm là còn ít nên sức mạnh thống kê chưa thật sự cao.

- Bệnh nhân có thời gian khởi phát trước phẫu thuật khó xác định chính xác, nồng độ PCT trước phẫu thuật không được đo nên không thể so sánh với sau phẫu thuật.

- Đối tượng bệnh nhân nghiên cứu là các bệnh nhân NKOB có phẫu thuật nên có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị và tử vong của bệnh nhân NKN và SNK.

- Nồng độ PCT trong hướng dẫn thay đổi hay tiếp tục hay ngừng kháng sinh cũng là một lĩnh vực đang được quan tâm nghiên cứu nhưng chưa được đề cập trong nghiên cứu này.

Chúng tôi hi vọng vào các nghiên cứu trong tương lai trên cỡ mẫu bệnh nhân lớn hơn và có thể thực hiện tại nhiều trung tâm để có kết luận có giá trị thống kê cao hơn về nồng độ PCT. Góp phần vào nâng cao hiệu quả theo dõi và điều trị cho bệnh nhân NKOB nói riêng và bệnh nhân NKN, SNK nói chung.

KẾT LUẬN

1. Biến đổi nồng độ PCT và mối liên quan với nhiệt độ, bạch cầu và CRP ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng nặng.

* *Biến đổi nồng độ PCT ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng nặng.*

- Nồng độ PCT ở bệnh nhân NKOB nặng cao nhất tại thời điểm T0 (17,84 ng/mL) sau đó giảm dần qua các thời điểm nghiên cứu ($p < 0,01$).

- Tại thời điểm T0 tỷ lệ bệnh nhân có PCT tăng $> 2\text{ng/mL}$ là 93%, trong đó tỷ lệ bệnh nhân có PCT $> 10\text{ng/mL}$ là 66%. Tỷ lệ bệnh nhân có PCT $> 10\text{ng/mL}$ cũng giảm dần qua các thời điểm nghiên cứu.

- Không có sự khác biệt về nồng độ PCT giữa 2 giới và tuổi tại các thời điểm. Nồng độ PCT ở bệnh nhân có kết quả cấy dương tính cao hơn so với cấy âm tính và ở các bệnh nhân SNK cao hơn bệnh nhân NKN ($p < 0,01$).

- Nồng độ PCT giữa các bệnh nhân tử vong và sống tại thời điểm T0 không khác biệt nhưng khác biệt có ý nghĩa tại các thời điểm còn lại.

* *Liên quan giữa PCT với nhiệt độ, bạch cầu và CRP*

- Nồng độ PCT có mối tương quan thuận mức độ trung bình với nồng độ CRP ($r = 0,38$; $p < 0,001$) và tương quan yếu với nhiệt độ và bạch cầu.

- Nồng độ PCT giảm nhanh hơn CRP ở các bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị và sống sót.

2. Giá trị nồng độ và độ thanh thải PCT so với lactat, điểm APACHE II và SOFA trong tiên lượng tử vong và biến chứng ở các bệnh nhân NKOB

* *Giá trị nồng độ và độ thanh thải PCT trong tiên lượng tử vong và biến chứng ở các bệnh nhân NKOB*

- Nồng độ PCT tại thời điểm T0 có giá trị kém trong tiên lượng tử vong và biến chứng sau phẫu thuật.

- PCTc sau 48 giờ < 50% và sau 7 ngày < 80% có giá trị tiên lượng tử vong tốt với diện tích dưới đường cong ROC (AUC) lần lượt là 0,86 và 0,83; $p < 0,01$.

- PCTc sau 48 giờ < 50% và sau 7 ngày < 80% cũng có giá trị khá trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật với AUC tương ứng là 0,76 và 0,75; $p < 0,01$.

*** So sánh giá trị PCT với lactat, điểm APACHE II và SOFA trong tiên lượng tử vong và biến chứng ở các bệnh nhân NKOB**

- Nồng độ PCT tại T0 có giá trị tiên lượng biến chứng và tử vong thấp hơn so với lactat, điểm APACHE II và SOFA ($p < 0,001$)

- Độ thanh thải PCT sau 48 giờ và sau 7 ngày có giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng tương đương các thang điểm APACHE II và SOFA ngay sau mổ ($p > 0,05$).

- Độ thanh thải PCT có giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng tương đương độ thanh thải lactat tại thời điểm sau 48 giờ ($p > 0,05$) nhưng cao hơn so với độ thanh thải lactat tại thời điểm sau 7 ngày ($p < 0,01$).

- Độ thanh thải PCT sau 48 giờ và 7 ngày là các yếu tố độc lập có giá trị tiên lượng tử vong và biến chứng sau phẫu thuật trong phân tích hồi quy đa biến.

KIẾN NGHỊ

1. Nên sử dụng độ thanh thải PCT hơn là một giá trị nồng độ PCT đơn độc để tiên lượng tử vong và biến chứng ở bệnh nhân NKOB sau phẫu thuật
2. Có thể nghiên cứu ứng dụng nồng độ PCT trong thay đổi kháng sinh hoặc ngừng kháng sinh ở bệnh nhân sau phẫu thuật NKOB.

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

1. **Trần Xuân Thịnh, Hồ Khả Cảnh, Trịnh Văn Đồng** (2015), Giá trị của procalcitonin huyết thanh trong theo dõi điều trị bệnh nhân viêm phúc mạc, *Tạp chí Y Dược học*, số 30, 96 – 101
2. **Trần Xuân Thịnh, Trịnh Văn Đồng** (2015), Giá trị của CRP và procalcitonin huyết thanh trong tiên lượng bệnh nhân viêm phúc mạc sau phẫu thuật, *Tạp chí Y học Thực hành*, số 12 (988), 26 – 29
3. **Trần Xuân Thịnh, Hồ Khả Cảnh, Trịnh Văn Đồng** (2016), Giá trị của procalcitonin huyết thanh trong tiên lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn, *Tạp chí Y học Thực hành*, số 1015 - 2016, trang 182-186

LỜI CẢM ƠN

Sau thời gian học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận án này, tôi xin bày tỏ sự biết ơn sâu sắc tới:

- GS. Nguyễn Thu, nguyên chủ tịch Hội GMHS Việt Nam, nguyên Hiệu trưởng trường Đại học Y Hà Nội, một người thầy đáng kính, đã dành tình cảm thương yêu, động viên và dìu dắt bao thế hệ học trò trong chuyên ngành Gây mê Hồi sức trên toàn quốc.

- PGS.TS. Trịnh Văn Đông, Phó Chủ nhiệm Bộ môn Gây mê Hồi sức - Trường Đại học Y Hà Nội, Phó Giám đốc Trung tâm Gây mê Hồi sức - Bệnh viện Việt Đức, người thầy đã trực tiếp chỉ dẫn, động viên tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

- PGS.TS. Hồ Khả Cảnh, nguyên Trưởng Bộ môn Gây mê Hồi sức – Trường Đại học Y Dược Huế, người thầy nghiêm khắc nhưng giàu tình cảm, đã dìu dắt tôi từ khi bước vào nghề, cũng như đã động viên và chỉ bảo tận tình trong quá trình học tập và thực hiện luận án

- GS.TS. Nguyễn Hữu Tú, Phó hiệu trưởng, Chủ nhiệm Bộ môn Gây mê Hồi sức - Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã tạo điều kiện thuận lợi, tận tình hướng dẫn và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và thực hiện luận án.

- Xin trân trọng cảm ơn các Thầy, Cô trong Hội đồng chấm luận án đã đóng góp ý kiến quý báu để tôi hoàn thiện luận án này.

- Xin trân trọng cảm ơn các Thầy, Cô trong Bộ môn Gây mê Hồi sức, Trường Đại học Y Hà Nội, các nhà khoa học và các tập thể đơn vị trong

chuyên ngành Gây mê Hồi sức đã tận tình đóng góp cho tôi những ý kiến quý báu giúp tôi hoàn thành luận án này.

- Xin trân trọng cảm ơn tới: - Ban Giám hiệu, phòng Đào tạo sau đại học, Bộ môn Gây mê Hồi sức - Trường Đại học Y Hà Nội và Ban Giám đốc, Khoa Gây mê Hồi sức - Bệnh viện Trung Ương Huế, đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và thực hiện luận án.

- Xin trân trọng cảm ơn Ban Giám hiệu và tập thể cán bộ Bộ môn Gây mê Hồi sức – Trường Đại học Y Dược Huế và Ban Giám đốc, Khoa Gây mê Hồi sức và Cấp cứu – Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế đã tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi trong quá trình làm việc và học tập.

- Xin được trân trọng biết ơn đến các bệnh nhân, người nhà bệnh nhân đã tình nguyện tham gia và giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.

- Cuối cùng, xin giành tình cảm biết ơn chân thành đến gia đình, vợ, các con và bạn bè đã luôn động viên khích lệ, chia sẻ khó khăn giúp tôi tự tin hơn trong cuộc sống cũng như trong học tập và nghiên cứu khoa học.

Hà Nội, ngày 12 tháng 7 năm 2017

Trần Xuân Thịnh

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mayr F.B., Yende S., Angus D.C. (2014).** Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 5(1), 4–11.
2. **Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., et al (2001).** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 29(7), 1303–1310.
3. **Moore L.J., Moore F. a (2012).** Epidemiology of sepsis in surgical patients. *Surg Clin North Am*, 92(6), 1425–43.
4. **Moore L.J., McKinley B. a, Turner K.L., et al (2011).** The epidemiology of sepsis in general surgery patients. *J Trauma*, 70(3), 672–680.
5. **Moore L.J., Moore F. a. (2011).** Early Diagnosis and Evidence-Based Care of Surgical Sepsis. *J Intensive Care Med*, 28(2), 107–117.
6. **Alberti C., Brun-Buisson C., Goodman S. V, et al (2003).** Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 168(1), 77–84.
7. **Angus D.C. , van der Poll T. (2013).** Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 369(9), 840–51.
8. **Lamme B., Boermeester M.A., Belt E.J.T., et al (2004).** Mortality and morbidity of planned relaparotomy versus relaparotomy on demand for secondary peritonitis. *Br J Surg*, 91(8), 1046–1054.
9. **Assfalg V., Wolf P., Reim D., et al (2016).** Procalcitonin ratio and on-demand relaparotomy for septic peritonitis: Validation of the focus index (FI). *Surg Today*, 46(5), 603–612.
10. **Tschaikowsky K., Hedwig-Geissing M., et al (2011).** Predictive value

- of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care*, 26(1), 54–64.
11. **Ho K.M. et al (2007).** Combining sequential organ failure assessment (SOFA) score with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score to predict hospital mortality of critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*, 35(4), 515–521.
 12. **Bader F.G., Schröder M., Kujath P., et al (2009).** Diffuse postoperative peritonitis -- value of diagnostic parameters and impact of early indication for relaparotomy. *Eur J Med Res*, 14(11), 491–6.
 13. **Vincent J.L., Moreno R. et al (2010).** Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care*, 14(2), 207.
 14. **James D. Faix et al (2013).** Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 50(1), 23–36.
 15. **Lee H. et al (2013).** Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med*, 28(3), 285–291.
 16. **Meisner M., Tschaikowsky K., Palmaers T., et al (1999).** Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care*, 3(1), 45–50.
 17. **Brunkhorst F.M., Wegscheider K., et al (2000).** Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Intensive Care Med*, 26 Suppl 2(January 2015), S148–S152.
 18. **Reith H.B., Mittelkötter U., et al (2000).** Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis. *Intensive Care Med*, 26 Suppl 2, S165–S169.
 19. **Aguiar F.J.B., Ferreira-júnior M., Sales M.M., et al (2013).** Review

- article C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. 59(1), 85–92.
20. **Tsangaris I., Plachouras D., Kavatha D., et al (2009)**. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay. *BMC Infect Dis*, 9, 213.
 21. **Kibe S., Adams K., et al (2011)**. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother*, 66(SUPPL. 2), 33–40.
 22. **Yap C.Y.F., Aw T.C. et al (2014)**. The use of procalcitonin in clinical practice. *Proc Singapore Healthc*, 23(1), 33–37.
 23. **Meisner M. et al (2014)**. Update on procalcitonin measurements. *Annals of Laboratory Medicine*, 34, 263–273.
 24. **Ruiz-Rodriguez J.C., Caballero J., et al (2012)**. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Med Intensiva*, 36(7), 475–480.
 25. **Poddar B., Gurjar M., Singh S., et al (2015)**. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker in severe sepsis/septic shock. *Indian J Crit Care Med*, 19(3), 140–6.
 26. **Min-Yi Huang, Chun-Yu Chen, Ju-Huei Chien, et al (2016)**. Serum Procalcitonin and Procalcitonin Clearance as a Prognostic Biomarker in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *BioMed Res Int Vol*, 1(1), 1–5.
 27. **Azevedo J.R.A. De, Czczko N.G., et al (2012)**. Procalcitonin as a prognostic biomarker of severe sepsis and septic shock. *Rev Col Bras Cir*, 39(6), 456–61.
 28. **Mat Nor M.B. , Md Ralib A. et al (2014)**. Procalcitonin clearance for early prediction of survival in critically ill patients with severe sepsis.

Crit Care Res Pract, (214), 11-17.

29. **Bone R.C. et al (1992).** accp/sccm consensus conference Definition for Sepsis and Organ Failure and Guidelines forr Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*, 101, 1644–55.
30. **Levy M.M., et al (2003).** SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 29(4), 530–8.
31. **Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H., et al (2004).** Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 32(3), 858–873.
32. **Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., et al (2008).** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*, 34(1), 17–60.
33. **Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al (2013).** Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, 41(2), 580–637.
34. **Singer M. et al (2016).** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810.
35. **Loganathan A. và Gunn J. (2012).** The surgical treatment of intra-abdominal sepsis. *Surg*, 30(12), 662–666.
36. **Lopez N., Kobayashi L., Coimbra R. et al (2011).** A Comprehensive review of abdominal infections. *World J Emerg Surg*, 6(1), 7.
37. **Sartelli M., Catena F., Di Saverio S., et al. (2014).** Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg*, 9(1), 22.
38. **Lê Ngọc Quỳnh. (1996).** Nhận xét về 719 bệnh nhân viêm phúc mạc trong 7 năm (1988-1994) tại Khoa Ngoại tổng hợp, Bệnh viện Xanh Pôn Hà Nội. *Y học thực hành*, 2(319), 6–8.
39. **Nguyễn Âu Thực (2002).** Phúc mạc viêm, *Giáo trình Giảng dạy sau*

đại học, Học viện Quân Y. Nhà xuất bản Y học, 233–251.

40. **Nguyễn Ngọc Bích (2010)**. Viêm phúc mạc, các ổ áp xe trong ổ bụng, *Cấp cứu ngoại khoa tiêu hóa*. Nhà xuất bản Y học, 108 –118.
41. **Weledji E.P., Ngowe M.N. et al (2013)**. The challenge of intra-abdominal sepsis. *Int J Surg*, 11(4), 290–5.
42. **Pieracci FM1 B.P., et al (2007)**. Management of Severe Sepsis of abdominal origin. *Scand J Surg*, 96(5), 184–196.
43. **Sartelli M., Viale P., Catena F., et al (2013)**. 2013 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*, 8(1), 3.
44. **Monkhouse D. et al (2006)**. Postoperative sepsis. *Curr Anaesth Crit Care*, 17(1-2), 65–70.
45. **Lê Đức Thuận và cộng sự (2009)**, *Nghiên cứu đặc điểm vi khuẩn , mức độ kháng kháng sinh của chúng trong viêm phúc mạc ngoại khoa*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội, tr 39-40
46. **Montravers P., Dufour G., Guglielminotti J., et al (2015)**. Dynamic changes of microbial flora and therapeutic consequences in persistent peritonitis. *Crit Care*, 19, 1–13.
47. **Eissa D., Carton E.G., Buggy D.J. (2010)**. Anaesthetic management of patients with severe sepsis. *Br J Anaesth*, 105(6), 734–43.
48. **Guerra W.F., Mayfield T.R., Meyers M.S., et al (2013)**. Early detection and treatment of patients with severe sepsis by prehospital personnel. *J Emerg Med*, 44(6), 1116–25.
49. **Hecker A., Uhle F., Schwandner T., et al (2014)**. Diagnostics, therapy and outcome prediction in abdominal sepsis: current standards and future perspectives. *Langenbecks Arch Surg*, 399(1), 11–22.

50. **Renwick I. et al (2012).** Postoperative abdominal sepsis: imaging and percutaneous management. *Surg*, 30(12), 659–661.
51. **Cheadle W.G. et al (2003).** The continuing challenge of intra-abdominal infection. *Am J Surg*, **186(5)**, 15–22.
52. **Lagoutte N., Facy O., Ravoire, et al (2012).** C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients. *J Visc Surg*, 149(5), e345–9.
53. **Đào Bạch Quế Anh và cộng sự (2009).** Giá trị của procalcitonin trong viêm phổi mắc phải cộng đồng. *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 13, 1–7.
54. **Phạm Thái Dũng và cộng sự (2011).** Vai trò của procalcitonin trong chẩn đoán viêm phổi liên quan thở máy tại khoa hồi sức cấp cứu bệnh viện 103. *Y học thực hành*, 8(778), 122–126.
55. **Lê Xuân Trường (2009).** Theo dõi kết quả điều trị nhiễm trùng huyết , choáng nhiễm trùng bằng động học của procalcitonin. *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 13, 1–11.
56. **Meisner M. et al (2002).** Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*, 323(1-2), 17–29.
57. **Domínguez-Comesaña E., López-Gómez V., et al (2014).** Procalcitonin and C-Reactive Protein as Early Indicators of Postoperative Intra-Abdominal Infection After Surgery for Gastrointestinal Cancer. *Cirugía Española (English Ed)*, 92(4), 240–246.
58. **Sartelli M. (2010).** A focus on intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*, **5**, 9.
59. **Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S., et al (2010).** Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 50(2), 133–64.

60. **Carrol E., Thomson a. P., Hart C. et al (2002).** Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*, 20(1), 1–9.
61. **Knaus W.A. et al (1985).** APACHE II: A serverity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13(10), 818 – 829.
62. **Horiuchi A., Watanabe Y., Doi T., et al (2007).** Evaluation of prognostic factors and scoring system in colonic perforation. *World J Gastroenterol*, 13(23), 3228–3231.
63. **Panhofer P., Izay B., Riedl M., et al (2009).** Age, microbiology and prognostic scores help to differentiate between secondary and tertiary peritonitis. *Langenbeck's Arch Surg*, 394(2), 265–271.
64. **Vincent J.L., Mendonça A. De, Cantraine F., et al (1998).** Use of the SOFA score to asses the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*, 26(November 1998), 1793–1800.
65. **Ferreira F.L. et al (2001).** Serial evaluation of the SOFA score. *JAMA*. 286:1754-1758.
66. **Cabré L., Mancebo J., Solsona J.F., et al (2005).** Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: The usefulness of Sequential Organ Failure Assessment scores in decision making. *Intensive Care Med*, 31(7), 927–933.
67. **Vincent J., Beumier M. (2013).** Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Rev Anti-Infective Ther*, 11(3), 265–75.
68. **Novotny A.R., Emmanuel K., Hueser N., et al (2009).** Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis. *Surgery*, 145(1), 20–6.
69. **Póvoa P., et al (2002).** C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive Care Medicine*, 28, 235–243.
70. **Orati J.A., Almeida P., Santos V., et al (2013).** Serum C-reactive protein concentrations in early abdominal and pulmonary sepsis. *Rev*

Bras Ter Intensiva, 25(1), 6–11.

71. **Oberhoffer M., Vogelsang H., Russwurm S., et al (1999).** Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis. *Clin Chem Lab Med*, 37(3), 363–368.
72. **Póvoa P., Coelho L., Almeida E., et al (2006).** Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care*, 10(2), R63.
73. **Luzzani A., Polati E., Dorizzi R., et al (2003).** Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med*, 31(6), 1737–41.
74. **Oberhofer D., Juras J., Pavičić A.M., et al (2012).** Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croat Med J*, 53(6), 612–619.
75. **Suberviola B., Castellanos-Ortega, et al (2012).** Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock. *Med Intensiva (English Ed)*, 36(3), 177–184.
76. **Marty P., Roquilly A., Vallée F., et al (2013).** Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit: an observational study. *Ann Intensive Care*, 3(1), 3.
77. **Chertoff J., Chisum M., Garcia B., et al (2015).** Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research. *J Intensive Care*, 3(39), 1–4.
78. **Ordoñez C.A., Puyana J.C. et al (2006).** Management of Peritonitis in the Critically Ill Patient. *Surgical Clinics of North America*, 86, 1323–1349.
79. **Pollard S., Edwin S.B., Alaniz C. et al (2015).** Vasopressor and

Inotropic Management Of Patients With Septic Shock. *P&T*, 40(7).

80. **Solomkin J.S., Mazuski J.E., Baron E.J., et al (2003).** Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis*, 37(8), 997–1005.
81. **Tzimas K.N., Papadakos P.J. (2013).** An updated review of sepsis for the anesthesiologist. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 17(4), 262–8.
82. **Christ-Crain M. và Müller B. (2005).** Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less?. *Swiss Med Wkly Off J Swiss Soc Infect Dis Swiss Soc Intern Med Swiss Soc Pneumol*, 135(31–32), 451–460.
83. **Linscheid P., Seboek D., Nylen E. (2003).** In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology*, 144(12), 5578–84.
84. **Maruna P. et al (2000).** Physiology and Genetics of Procalcitonin. *Physiol Respir*, 49(1), 57–61.
85. **Becker K.L., Snider R., Nylen E.S. et al (2008).** Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med*, 36(3), 941–52.
86. **Wolff M., Joly-Guillou M.-L. et al (2011).** La procalcitonine (PCT) : Un outil diagnostique et de stratégie thérapeutique. *Rev Francophone des Lab*, 2011(434), 39–43
87. **Charles P.E., Tinel C., Barbar S., et al (2009).** Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care*, 13(2), R38.
88. **Meisner M., Lohs T., Huettemann E., et al (2001).** The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol*, 18(2), 79–87.

89. **Assicot M., Bohuon C., Gendrel D., et al (1993).** High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*, 341(8844), 515–518.
90. **Limper M., de Kruif M.D., Duits a J., et al (2010).** The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever. *J Infect*, 60(6), 409–16.
91. **Chaudhury A., Sumant G.L.S., Jayaprada R., et al (2013).** Review Article : Procalcitonin in sepsis and bacterial infections. *J Clin Sci Res*, 2.
92. **Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., et al (2013).** Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 13(5), 426–35.
93. **Reinhart K., Bauer M., Riedemann N.C., et al (2012).** New approaches to sepsis: Molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev*, 25(4), 609–634.
94. **Yong Liu, Jun-huan Hou, Qing Li et al (2016),** Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis, *SpringerPlus* 5:2091, pp 1-10.
95. **Diaconu C.C., Ceanu A.B.Ă.L.Ă., et al (2015).** Sepsis Biomarkers . Past , Present and Future. *Farmacia*, Vol. 63, 2- 6.
96. **Guyen H., Altintop L., Baydin A., et al. (2002).** Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med*, 20(3), 202–206.
97. **Garnacho-Montero J., Huici-Moreno M.J., et al. (2014).** Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with

- suspicion of sepsis. *Crit Care*, 18(3), R116.
98. **Meisner M., Tschakowsky K., Hutzler, et al (1998).** Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Medicine*, 24, 680–684.
 99. **Carboni G.L., Fahrner R., Gazdhar A., et al. (2008).** Comparison of procalcitonin and CrP in the postoperative course after lung decortication. *Eur J Cardio-thoracic Surg*, 33(5), 777–780.
 100. **Yu Y., Li X.-X., Jiang L.-X., et al (2016).** Procalcitonin levels in patients with positive blood culture, positive body fluid culture, sepsis, and severe sepsis: a cross-sectional study. *Infect Dis (Auckl)*, 48(1), 63–69.
 101. **Dahaba, Hagara B., et al (2006).** Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth*, 97(4), 503–508.
 102. **Magrini L., Travaglino F., Marino R., et al (2013).** Procalcitonin variations after Emergency Department admission are highly predictive of hospital mortality in patients with acute infectious diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17 Suppl 1(Suppl 1), 133–142.
 103. **Pupelis G., Drozdova N., Mukans M., et al (2014).** Serum procalcitonin is a sensitive marker for septic shock and mortality in secondary peritonitis. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 46(4), 262–273.
 104. **Shi Y., Peng J., Hu X., et al (2015).** The utility of initial procalcitonin and procalcitonin clearance for prediction of bacterial infection and outcome in critically ill patients with autoimmune diseases: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*, 15, 137.

105. **Guan J., Lin Z., Lue H. et al (2011).** Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10 ng/mL. *Shock*, 36(6), 570–4.
106. **Karlsson S., Heikkinen M., Pettilä V., et al (2010).** Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*, 14(6), R205.
107. **Trần Thị Như Thúy (2013).** Giá trị tiên lượng của Procalcitonin , lactate máu. *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 1, 249–254.
108. **Suarez-de-la-rica A., Maseda E., Tamayo E., et al (2015).** Biomarkers (Procalcitonin, C Reactive Protein, and Lactate) as Predictors of Mortality in Surgical Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*, 16(3), 346–351.
109. **Clec’h C., Ferriere F., Karoubi P., et al (2004).** Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med*, 32(5), 1166–1169.
110. **Novotny A., Emmanuel K., Matevossian E., et al (2007).** Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. *Am J Surg*, 194(1), 35–39.
111. **Lee S.M., Kim S.E., Kim E. Bin, et al. (2015).** Lactate clearance and vasopressor seem to be predictors for mortality in severe sepsis patients with lactic acidosis supplementing sodium bicarbonate: A Retrospective Analysis. *PLoS One*, 10(12), 1–14.
112. **Schroder J., Staubach K.H., Zabel P., et al (1999).** Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbeck’s Arch Surg*, 384(1), 33–38.
113. **Tạ Minh Hiền (2012),** *Nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ procalcitonin huyết tương với mức độ nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội, tr.47-49

114. **Fernando López E., Emilio A., et al (2011).** Procalcitonin (PCT), C reactive protein (CRP) and its correlation with severity in early sepsis. *Clin Rev Opin*, 3(3), 26–31.
115. **Schuetz P. , Briel M. (2012).** Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infection*, 55(5), 651–662.
116. **Hohn A., Schroeder S., Gehrt A., et al (2013).** Procalcitonin-guided algorithm to reduce length of antibiotic therapy in patients with severe sepsis and septic shock. *BMC Infect Dis*, 13(1), 158.
117. **Bouadma L., Luyt C.E., Tubach F., et al (2010).** Use of procalcitonin to reduce patients’ exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 375(9713), 463–474.
118. **Watkins R.R., Lemonovich T.L. (2012).** Serum procalcitonin in the diagnosis and management of intra-abdominal infections. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 10, 197–205.
119. **V Trullen X., Rodríguez López R., Porta Pi S., et al (2009).** Prospective study of procalcitonin as a diagnostic marker of the severity of secondary peritonitis. *Cirugía Española (English Ed)*, 86(1), 24–28.
120. **Rau B.M., Frigerio I., Büchler M.W., et al (2007).** Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. *Arch Surg*, 142(2), 134–142.
121. **Friederichs J., Hutter M., Hierholzer C., et al (2013).** Procalcitonin ratio as a predictor of successful surgical treatment of severe necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg*, 206(3), 368–373.
122. **Nguyễn Nghiêm Tuấn (2009).** Vai trò của xét nghiệm Procalcitonin trong chẩn đoán nhiễm trùng huyết. *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 13(1), 5–9.

123. **Bùi Thị Hồng Châu và cộng sự (2010)**. Giá trị của xét nghiệm Procalcitonin trong chẩn đoán nhiễm trùng huyết. *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 14(1), 476–479.
124. **Lê Thị Thu Hà (2010)**, *Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ Procalcitonin huyết thanh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết*, Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế, tr.57-59
125. **Trường đại học Y Hà Nội (2012)**. “Tài liệu hướng dẫn xây dựng đề cương nghiên cứu khoa học y học”. *Nhà xuất bản Y học*, tr 174-182
126. **Oksuz L., Somer A., Salman N., et al. (2014)**. Procalcitonin and C-reactive protein in differentiating to contamination from bacteremia. **1421**, 1415–1421.
127. **Schneider C.P., Yilmaz Y., Kleespies A., et al (2009)**. Accuracy of procalcitonin for outcome prediction in unselected postoperative critically ill patients, *Shock*. Jun;31(6):568-73
128. **Đặng Ngọc Rạng (2012)**, *Thiết kế nghiên cứu & thống kê y học*, Nhà xuất bản Y học. tr 156-162.
129. **Bộ Y tế (2015)**. Quyết định Số: 708/QĐ-BYT Về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn sử dụng kháng sinh”.
130. **Nguyễn Đạt Anh (2016)**, *Hướng dẫn điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm*, NXB Y học, tr 151-182.
131. **Bộ Y tế (2014)**. "Quy trình định lượng Procalcitonin" Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hóa sinh, tr.256-257.
132. **Irwin A.D., Carrol E.D. (2011)**. Procalcitonin. *Arch Dis Child - Educ Pract*, 96(6), 228–233.
133. **Nguyễn Minh Phương và cộng sự (2008)**. Khảo sát vi khuẩn hiếu khí gây viêm phúc mạc và tính kháng thuốc in-vitro. *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 12(1).

134. **Mã Thanh Tùng (2006)**. Đặc điểm lâm sàng của bệnh viêm phúc mạc và các vấn đề gây mê hồi sức. *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 10(1), 63–68.
135. **Dương Thị Hoan (2006)**, *Tìm hiểu vai trò của ScVO2 trên bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn*, Luận văn Tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Đại học Y Hà Nội.
136. **Podnos Y.D., Jimenez J.C., Wilson S.E. et al (2002)**. Intra-abdominal Sepsis in Elderly Persons. *Clin Infect Dis*, 35(1), 62–8.
137. **Artero A., Zaragoza R., Nogueira J.M. et al (2008)**. Epidemiology of Severe Sepsis and Septic Shock. 3–25.
138. **Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., et al (2003)**. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 348(16), 1546–54.
139. **Martin K Angele et al (2014)**. Gender differences in sepsis. *Virulence*, 5(1), 12–19.
140. **Ivančević N., Radenković D., Bumbaširević V., et al (2008)**. Procalcitonin in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Langenbeck's Arch Surg*, 393(3), 397–403.
141. **Phạm Thị Ngọc Thảo (2011)**, *Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng, giá trị tiên lượng của một số cytokin TNF- α , IL-6, IL-10 trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, trang 56-58.
142. **Morrissey I., Hackel M., Badal R., et al (2013)**. A review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals*, 6(11), 1335–1346.
143. **Bùi Thị Hương Giang (2016)**, *Nghiên cứu một số thông số huyết động và chức năng tâm thu thất trái ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn*, Luận văn Tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội. trang 66.

144. **Gauzit R., Péan Y., et al. (2009).** Epidemiology, management, and prognosis of secondary non-postoperative peritonitis: a French prospective observational multicenter study. *Surg Infect (Larchmt)*, **10(2)**, 119–27.
145. **Merlino J.I., Malangoni M. a, et al. (2001).** Prospective randomized trials affect the outcomes of intraabdominal infection. *Ann Surg*, **233(6)**, 859–66.
146. **Cao Thị Vân (2012).** Giá trị tiên đoán của Procalcitonin trong huyết thanh và trong dịch não tủy ở bệnh nhân viêm màng não. *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 16, 134–139.
147. **Nguyễn Quang Duật và cộng sự (2014).** Nghiên cứu biến đổi nồng độ lactat dehydronenase, procalcitonin huyết thanh ở bệnh nhân viêm tụy cấp. *Tạp chí Y dược học Quân sự*, 9, 95–101.
148. **Lê Xuân Trường (2008).** Nồng độ procalcitonin huyết thanh ở người tình nguyện khỏe mạnh và nhóm bệnh nhân có bệnh cảnh nhiễm trùng nhưng không phải nhiễm trùng huyết. *Y Học thành phố Hồ Chí Minh*, 13, 1–6.
149. **Lanoix J.P., Bourgeois a M., Schmidt J., et al (2011).** Serum procalcitonin does not differentiate between infection and disease flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 20(2), 125–30.
150. **Lee S.-H., Chan R.-C., Wu J.-Y., et al (2013).** Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients - a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*, 67(12), 1350–7.
151. **Al D.T. et al (2005).** Procalcitonin in the elderly: normal plasma concentrations and response to bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 24, 763–765.
152. **Dandonna P, Nix D, Wilson MF A., et al (1994).** Procalcitonin

- Increase Normal Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 79(January), 1605–1608.
153. **Riedel S., Melendez J.H., An A.T., et al (2011).** Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol*, 135(2), 182–189.
 154. **Dou Y.H., Du J.K., Liu H.L., et al (2013).** The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 76(4), 464–469.
 155. **Martini A., Gottin L., Menestrina N., et al (2010).** Procalcitonin levels in surgical patients at risk of candidemia. *J Infect*, 60(6), 425–430.
 156. **Lê Xuân Trường. (2008).** Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của procalcitonin huyết thanh trong nhiễm trùng huyết. *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 13(1), 1–8.
 157. **Harbarth S. et al (2001).** Diagnostic Value of Procalcitonin, Interleukin-6, and Interleukin-8 in Critically Ill Patients Admitted with Suspected Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 164, 396–402.
 158. **Meisner M., Adina H., Schmidt J. et al (2006).** Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation , complications , and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. 10(1), 3–8.
 159. **Prkno A., Wacker C., Brunkhorst F.M., et al (2013).** Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock - a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 17(6), R291.
 160. **Castelli G.P., Pognani C., Meisner M., et al (2004).** Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care*, 8(4), pp. 234-42.
 161. **Liu D., Su L., Han G., et al (2015).** Prognostic value of procalcitonin

- in adult patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 10(6), 1–15.
162. **Ruiz-Alvarez M.J., García-Valdecasas S., et al (2010).** Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis. *J Intensive Care Med*, 24(1), 63–71.
163. **Phạm Thái Dũng (2013),** *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, vi khuẩn , biến đổi nồng độ Procalcitonin, Protein C phản ứng ở bệnh nhân viêm phổi thở máy,* Học viện Quân Y, trang 91, 92.
164. **N Braun P.S. et al (2015).** Procalcitonin or lactate clearance, or both, for risk assessment in patients with sepsis? Results from a prospective US ICU patient cohort. *Crit Care*, 19, 1–201.
165. **Schuetz P., Birkhahn R., Sherwin R., et al. (2017).** Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring SEpsis (MOSES) Study. *Crit Care Med*, 45(5), 781–789.
166. **Takakura Y., Hinoi T., Egi H., et al (2013).** Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg*, 398(6), 833–9.
167. **Freund Y., Delerme S., Goulet H., et al (2012).** Serum lactate and procalcitonin measurements in emergency room for the diagnosis and risk-stratification of patients with suspected infection. *Biomarkers*, 17(7), 590–596.
168. **Suberviola B., Castellanos-Ortega, González-Castro, et al (2012).** Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva*, 36(3), 177–184.
169. **Akçay I., Okoh A.K., Yalav O., et al (2014).** The prognostic value of pro-calcitonin, CRP and thyroid hormones in secondary peritonitis: a

single-center prospective study. *Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Dergisi-Turkish J Trauma Emerg Surg*, 20(5), 343–352.

170. **Torer N., Yorganci K., Elker D., et al (2010).** Prognostic factors of the mortality of postoperative intraabdominal infections. *Infection*, 38(4), 255–260.
171. **McLauchlan G.J., Anderson I.D., Grant I.S., et al (1995).** Outcome of patients with abdominal sepsis treated in an intensive care unit. *Br J Surg*, 82(4), 524–9.
172. **Kulkarni S. V., Naik A.S., Subramanian N. et al (2007).** APACHE-II scoring system in perforative peritonitis. *Am J Surg*, 194(4), 549–552.
173. **Giaccaglia V., Salvi P.F., Cunsolo G. V, et al. (2014).** Procalcitonin, as an early biomarker of colorectal anastomotic leak, facilitates enhanced recovery after surgery. *J Crit Care*, 29(4), 528–32.

PHIẾU NGHIÊN CỨU

Đề tài: “Nghiên cứu giá trị của procalcitonin huyết thanh trong điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng sau phẫu thuật”

I. Phần hành chính:

Họ và tên.....Giới: Nam/nữ; Tuổi.....

Địa chỉ.....

Ngày vào viện:/...../.....Số nhập viện:.....

Ngày ra viện:/...../.....Số ngày điều trị.....

2. Tình trạng lâm sàng lúc nhập viện:

- Lý do nhập viện:.....

- Thời gian từ khi khởi bệnh đến khi được phẫu thuật:.....giờ

- Nhiệt độ.....°C. Mạch.....ck/p.Huyết áp.....mmHg

- Nhịp thở:.....ck/p, SpO₂.....% GCS:.....điểm

- Đau bụng: Nôn, buồn nôn Bí trung đại tiện

- Bụng chướng Đờ kháng thành bụng

- Hb.....g/l Hct.....% BC...../L

- Thời gian phẫu thuật.....phút; Thời gian gây mê:.....phút

- Truyền máu trong mổ:.....mL, Tổng dịch truyền.....mL

- Cơ quan thương tổn:.....

3. Các thông số lâm sàng và cận lâm sàng tại các thời điểm lấy mẫu xét nghiệm procalcitonin:

Thông số	T0	T1	T2	T5	T7
Nhiệt độ					
Mạch					
Huyết áp					
Nhịp thở					
<u>Thở máy</u>					
SpO2					
GCS					
Vân tím ở da					
V. nước tiểu					
Hồng cầu					
Hct					
Hb					
BC					
BCTT					
Tiểu cầu					
CRP mg/l					
PCT ng/l					
Lactat					
pH					
pCO2					
HCO3-					
BE					
PO2/FiO2					
SaO2					
Ure					

Creatinin					
SGOT					
SGPT					
Bil (T)					
Bil -I					
Bil - D					
Na					
K					
Ca					
INR					
PT					
aPTT					
Fibrinogen					
Cấy dịch OB					
Cấy máu					
Cấy đờm					
Cấy nước tiểu					
Cấy vết mổ					
Điểm SOFA					
Điểm AP. II					
Điểm SOFA					

Điều trị

- Thuốc an thần
- Thuốc vận mạch

Noradrenalin:.....

Dopamin.....

Adrenalin.....

- Thuốc trợ tim: Dobutamin.....

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN XUÂN THỊNH

Nghi^an cøu Sù BIÕN Sæi vụ gi
trÞ

ti^an l-ìng cña procalcitonin
huyÕt thanh ẽ bõnh nh©n nhiÔm
khuÈn nÆng / sèc nhiÔm khuÈn
sau phÉu thuËt æ bông

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2016

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Xuân Thịnh nghiên cứu sinh khóa 30, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Gây mê Hồi sức, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy (Cô) PGS.TS Trịnh Văn Đồng
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 10 tháng 07 năm 2017

Người viết cam đoan

Trần Xuân Thịnh

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT

APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Thang điểm đánh giá tình trạng sức khoẻ và các thông số sinh lý trong giai đoạn cấp phiên bản II)
ALI	: Acute Lung Injury (tổn thương phổi cấp)
ALMTT	: Áp lực tĩnh mạch trung tâm
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome (Hội chứng suy hô hấp cấp tiên triển)
AUC	: Area Under the Curve (Diện tích dưới đường cong ROC)
CLVT	: Chụp cắt lớp vi tính
CRP	: C- Reactive Protein (Protein phản ứng C)
CRPc	: C- Reactive Protein clearance (độ thanh thải Protein phản ứng C)
EGT	: Early Goal-directed Therapy (liệu pháp điều trị <u>đạt mục tiêu sớm</u>)
FiO ₂	: Fraction of Inspired Oxygen (<u>phân suất oxy khí thở vào</u>)
HA	: Huyết áp
HATT	: Huyết áp tâm thu
HATB	: Huyết áp trung bình
HATTr	: Huyết áp <u>tâm trương</u>
Hb	: Hemoglobin.
Lactate	: <u>Lactat clearance (độ thanh thải lactat)</u>
NKN	: Nhiễm khuẩn nặng
SNK	: Sốc nhiễm khuẩn
NKOB	: Nhiễm khuẩn ổ bụng
OR	: Odds Ratio (Tỷ suất chênh)
PCT	: Procalcitonin

- PCTc : Procalcitonin clearance (độ thanh thải procalcitonin)
- PaO₂ : Partial Pressure of Oxygen in arterial blood (áp lực oxy trong máu động mạch)
- PEEP : Positive End-Expiratory Pressure (Áp lực dương cuối thì thở ra)
- SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome
(Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống)
- SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
(Thang điểm đánh giá suy chức năng đa cơ quan)
- SSC : Surviving Sepsis Campaign (chiến dịch giảm thiểu tử vong do nhiễm khuẩn toàn cầu)
- ROC : Receiver Operating Characteristic
- VPM : Viêm phúc mạc

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. NHIỄM KHUẨN NGOẠI KHOA	3
1.1.1. Các định nghĩa chung về nhiễm khuẩn.....	3
1.1.2. Các cập nhật về định nghĩa NKN và SNK	4
1.1.3. Nhiễm khuẩn ngoại khoa	5
1.1.4. Nhiễm khuẩn ổ bụng.....	6
1.1.5. Sinh lý bệnh NKOB	7
1.1.6. Vi khuẩn gây NKOB.....	8
1.1.7. Chẩn đoán NKOB	8
1.1.8. Theo dõi và chẩn đoán nhiễm khuẩn sau phẫu thuật	10
1.1.9. Tiên lượng bệnh nhân NKOB.....	10
1.1.10. Nguyên tắc điều trị NKOB nặng	16
1.2. PROCALCITONIN TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN NẶNG ...	22
1.2.1. Đặc điểm sinh lý của Procalcitonin	22
1.2.2. Ứng dụng PCT trong điều trị NKN và SNK	25
1.2.3. Nồng độ PCT trong hướng dẫn điều trị kháng sinh.....	31
1.2.4. Vai trò của PCT trong NKN và SNK sau phẫu thuật	33
1.2.5. Một số nghiên cứu trong nước về PCT:	35
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	37
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	37
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân	37
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	38
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	38
2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	38
2.2.3. Cỡ mẫu.....	38
2.2.4. Phương pháp chọn mẫu	41

2.2.5. Nội dung nghiên cứu và các chỉ tiêu đánh giá.....	41
2.2.6. Phương tiện nghiên cứu	45
2.2.7. Phương pháp tiến hành nghiên cứu và thu thập số liệu.....	47
2.2.8.Theo dõi và ghi nhận thông số nghiên cứu.....	53
2.2.9. Các xét nghiệm trong nghiên cứu	53
2.2.10. Các phương pháp kiểm soát sai số.....	57
2.2.11. Xử lý và phân tích số liệu	57
2.2.12. Đạo đức nghiên cứu	59
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	57
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG.....	57
3.1.1. Đặc điểm về tuổi, giới.....	57
3.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu	58
3.1.3. Số lượng bệnh nhân theo nguyên nhân NKOB	59
3.1.4. Kết quả nuôi cấy vi khuẩn	60
3.1.5. Tỷ lệ các chủng vi khuẩn	61
3.2. NỒNG ĐỘ PCT Ở BỆNH NHÂN NKOB VÀ LIÊN QUAN VỚI NHIỆT ĐỘ, BẠCH CẦU, CRP, LACTAT, THANG ĐIỂM APACHE II VÀ THANG ĐIỂM SOFA.	62
3.2.1. Thay đổi nồng độ PCT huyết thanh tại các thời điểm	62
3.2.2. Tương quan giữa nồng độ PCT với nồng độ CRP.....	67
3.2.3. Tương quan giữa PCT với nhiệt độ, bạch cầu máu tại các thời điểm	Error! Bookmark not defined.
3.2.4. Tương quan giữa PCT với lactat máu tại các thời điểm.....	Error! Bookmark not defined.
3.2.5. Nồng độ PCT, CRP tại T0 và thang điểm SOFA, APACHE II trong phân biệt NKN và SNK	Error! Bookmark not defined.
3.3. GIÁ TRỊ CỦA PCT TRONG TIÊN LƯỢNG KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ .	73
3.3.1. Một số kết quả điều trị	Error! Bookmark not defined.
3.3.2. Một số đặc điểm lâm sàng giữa bệnh nhân tử vong và sống sót....	85

3.3.3. Nồng độ PCT tại các thời điểm giữa bệnh nhân tử vong và sống sót	Error! Bookmark not defined.
3.3.4. Nồng độ CRP tại các thời điểm giữa bệnh nhân tử vong và sống sót	Error! Bookmark not defined.
3.3.5. Giá trị tiên lượng tử vong của PCT, CRP, lactat và các thang điểm APACHE II và SOFA.....	73
3.3.6. Giá trị tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật của PCT, CRP và lactat.	80
3.3.7. Nguy cơ biến chứng sau phẫu thuật theo PCTc tại thời điểm T2...	84
3.3.8. Phân tích hồi quy đa biến một số yếu tố tiên lượng tử vong và biến chứng sau phẫu thuật	85
Chương 4: BÀN LUẬN.....	89
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	89
4.1.1. Tuổi của nhóm nghiên cứu	89
4.1.2. Phân bố theo giới của nhóm nghiên cứu.....	90
4.1.3. Một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu	91
4.1.4. Nguyên nhân gây NKOB	92
4.1.5. Tác nhân gây nhiễm khuẩn.....	92
4.2. NỒNG ĐỘ PCT Ở BỆNH NHÂN NKOB VÀ LIÊN QUAN CÁC THÔNG SỐ LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG	95
4.2.1. Nồng độ PCT huyết thanh của bệnh nhân nghiên cứu	96
4.2.2. Liên quan giữa PCT với nhiệt độ, bạch cầu, CRP, lactat, điểm APACHE II và SOFA.....	104
4.3. GIÁ TRỊ NỒNG ĐỘ PCT TRONG TIÊN LƯỢNG KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH NHÂN NKOB NẶNG SAU PHẪU THUẬT	109
4.3.1. Kết quả điều trị	94
4.3.2. Giá trị tiên lượng tử vong của PCT	109
4.3.3. Giá trị nồng độ PCT trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật	117
4.3.4. So sánh giá trị tiên lượng kết quả điều trị của PCT với CRP, lactat và các thang điểm SOFA và APACHE II.....	118

4.3.5. So sánh giá trị tiên lượng tử vong của PCT với thang điểm APACHE II và SOFA.....	122
KẾT LUẬN	126
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Các định nghĩa về nhiễm khuẩn và hậu quả liên quan	3
Bảng 1.2. Tỷ lệ các chủng vi khuẩn gây VPM thứ phát	8
Bảng 1.3. Các yếu tố tiên lượng nặng của NKOB	11
Bảng 1.4. Chọn lựa kháng sinh điều trị NKOB	19
Bảng 1.5. Diễn giải nồng độ PCT trong chẩn đoán nhiễm khuẩn	26
Bảng 1.6. Áp dụng điều trị kháng sinh theo nồng độ PCT	32
Bảng 2.1. Ý nghĩa của hệ số tương quan	58
Bảng 2.2. Ý nghĩa của diện tích dưới đường cong ROC	58
Bảng 3.1. Phân bố tuổi và giới ở bệnh nhân nghiên cứu	57
Bảng 3.2. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu.....	58
Bảng 3.3. Số lượng bệnh nhân theo nguyên nhân NKOB	59
Bảng 3.4. Sự kết hợp vi khuẩn ở các <u>lần cấy</u> vi khuẩn	60
Bảng 3.5. Tỷ lệ các chủng vi khuẩn được phân lập	61
Bảng 3.6. Thay đổi nồng độ PCT tại các thời điểm.....	62
Bảng 3.7. Thay đổi mức độ <u>PCT giữa các thời điểm</u>	63
Bảng 3.8. Nồng độ PCT theo giới tại các thời điểm	64
Bảng 3.9. Nồng độ PCT tại các thời điểm theo tuổi	64
Bảng 3.10. Nồng độ PCT theo kết quả nuôi cấy vi khuẩn.....	65
Bảng 3.11. Nồng độ PCT tại các thời điểm giữa bệnh nhân NKN với SNK .	71

Bảng 3.12. Tương quan tuyến tính giữa PCT với CRP tại các thời điểm	Error!
Bookmark not defined.	
Bảng 3.13. Liên quan giữa PCT và CRP tại T0 với điểm SOFA	Error!
Bookmark not defined.	
Bảng 3.14. Liên quan giữa PCT và CRP tại T0 với điểm APACHE II	Error!
Bookmark not defined.	
Bảng 3.15. Tương quan giữa PCT với nhiệt độ, bạch cầu máu tại các thời điểm	Error! Bookmark not defined.
Bảng 3.16. Hệ số tương quan giữa PCT với lactat tại các thời điểm.....	Error!
Bookmark not defined.	
Bảng 3.17. Giá trị phân biệt NKN với SNK của PCT, CRP tại T0 và các thang điểm lâm sàng	Error! Bookmark not defined.
Bảng 3.18. Một số kết quả điều trị.....	Error! Bookmark not defined.
Bảng 3.19. So sánh một số đặc điểm giữa bệnh nhân tử vong và sống sót.....	85
Bảng 3.20. Giá trị tiên lượng tử vong của thang điểm APACHE II và SOFA....	74
Bảng 3.21. Giá trị tiên lượng tử vong của PCT, CRP và lactat tại T0.....	73
Bảng 3.22. Giá trị tiên lượng tử vong của PCTc, CRP-c và lactatc tại thời điểm T2	75
Bảng 3.23. Nguy cơ tử vong theo PCTc tại thời điểm T2 (48 giờ)	78
Bảng 3.24. Giá trị tiên lượng tử vong của PCTc, CRP-c và lactatc tại thời điểm T7	76
Bảng 3.25. Nguy cơ tử vong theo PCTc tại thời điểm T7	79
Bảng 3.26. Giá trị của nồng độ PCT, CRP và lactat tại T0 trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật.....	80
Bảng 3.27. Giá trị tiên lượng biến chứng của PCTc, CRP-c và lactatc tại thời điểm T2.....	81

Bảng 3.28. Giá trị tiên lượng biến chứng của PCTc, CRP-c và lactate tại thời điểm T7	83
Bảng 3.29. Nguy cơ biến chứng sau phẫu thuật theo PCTc tại thời điểm T2 và T7	Error! Bookmark not defined.
Bảng 3.30. Phân tích hồi quy đa biến một số yếu tố tiên lượng tử vong.....	86
Bảng 3.31. Hồi quy đa biến các yếu tố tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật...	88
Bảng 4.1. Nồng độ PCT trung bình (ng/mL) tại ở nhóm NKN và SNK của một số nghiên cứu trong nước	104
Bảng 4.2. PCTc trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKN và SNK.....	116

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố về giới của bệnh nhân nghiên cứu.....	57
Biểu đồ 3.2. Số lượng bệnh nhân theo nguồn gốc NKO B.....	59
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ kết hợp vi khuẩn theo kết quả cấy vi khuẩn.....	60
Biểu đồ 3.4. Nồng độ PCT tại các thời điểm nghiên cứu	62
Biểu đồ 3.5. Thay đổi mức độ PCT giữa các thời điểm	63
Biểu đồ 3.6. So sánh nồng độ PCT và CRP tại thời điểm T0 giữa các bệnh nhân cấy vi khuẩn dương tính và âm tính.....	65
Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ thay đổi các mức nồng độ PCT ở bệnh nhân NKN và SNK tại thời điểm T0.....	66
<u>Biểu đồ</u> 3.8. Thay đổi nồng độ PCT và CRP tại các thời điểm nghiên cứu ...	72
Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa PCT và CRP ở thời điểm T0.....	Error!
	Bookmark not defined.
Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa PCT và CRP ở thời điểm T5.....	Error!
	Bookmark not defined.
Biểu đồ 3.11. Nồng độ PCT và CRP tại T0 theo các <u>mức điểm</u> SOFA ..	Error!
	Bookmark not defined.
Biểu đồ 3.12. Nồng độ PCT và CRP tại T0 theo mức điểm APACHE II	Error!
	Bookmark not defined.
Biểu đồ 3.13. Nồng độ PCT và CRP tại T0 giữa các bệnh nhân NKN và SNK	Error! Bookmark not defined.
Biểu đồ 3.14. Tương quan giữa nồng độ PCT với lactat tại T0.....	Error!
	Bookmark not defined.
Biểu đồ 3.15. Đường cong ROC của PCT, CRP, thang điểm SOFA và APACHE II trong phân biệt NKN và SNK...	Error! Bookmark not defined.

Biểu đồ 3.16. Nồng độ PCT tại các thời điểm giữa bệnh nhân tử vong và sống sót	67
Biểu đồ 3.17. Nồng độ CRP tại các thời điểm giữa bệnh nhân tử vong và sống sót	67
Biểu đồ 3.18. Đường cong ROC trong tiên lượng tử vong của các thang điểm lâm sàng	74
Biểu đồ 3.19. Đường cong ROC của PCT, CRP và lactat tại T0 trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nghiên cứu	73
Biểu đồ 3.20. Đường cong ROC trong tiên lượng tử vong của PCTc, CRP-c và lactatc tại thời điểm T2	75
Biểu đồ 3.21. Đường Kaplan Meier cho xác suất sống sót sau 30 ngày của bệnh nhân có PCTc-T2 < 50% và PCTc-T2 ≥ 50%	78
Biểu đồ 3.22. Đường cong ROC trong tiên lượng tử vong của PCTc, CRP-c và lactatc tại thời điểm T7	76
Biểu đồ 3.23. Đường biểu diễn xác suất sống sót 30 ngày theo Kaplan Meier của 2 nhóm bệnh nhân có PCTc-T7 < 80% và PCTc-T7 ≥ 80%	79
Biểu đồ 3.24. Đường cong ROC của PCT, CRP và lactat tại T0 trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật ở bệnh nhân nghiên cứu	80
Biểu đồ 3.25. Đường cong ROC trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật của PCTc, CRP-c và lactatc tại thời điểm T2	82
Biểu đồ 3.26. Đường cong ROC trong tiên lượng biến chứng sau phẫu thuật của PCTc, CRP-c và lactatc tại thời điểm T7	83

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của procalcitonin, nguồn Christ-Crain	22
Hình 1.2. Động học của một số dấu ấn sinh học ở bệnh nhân nhiễm khuẩn ..	24
Hình 1.3 Liên quan giữa nồng độ PCT với độ nặng nhiễm khuẩn	Error!
Bookmark not defined.	
Hình 2.1. Máy xét nghiệm sinh hóa - miễn dịch COBAS 6000	46
Hình 2.2. Máy cấy máu Bactec 9050 và BacT Alert	46
Hình 2.3. Phương pháp miễn dịch huỳnh quang trong định lượng PCT	54