

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ PROCALCITONIN HUYẾT THANH TRÊN BỆNH NHÂN MẮC HỘI CHỨNG ĐÁP ỨNG VIÊM TOÀN THỂ

Hồ Hoàng Thị Kim Huệ¹, Nguyễn Thị Lệ Thu¹,
Nguyễn Văn Hòa¹, Lê Thị Thu Giang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ Procalcitonin (PCT) trên bệnh nhân mắc hội chứng đáp ứng viêm toàn thể (SIRS).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang trên 55 bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng đáp ứng viêm toàn thể (SIRS) và 69 bệnh nhân vào nhập viện có sốt nhưng không đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán mắc SIRS (nhóm chứng) tại Khoa Cấp cứu Bệnh viện Hữu Nghị Việt Nam Cuba Đồng Hới, Quảng Bình từ tháng 6/2014 đến tháng 6/2015 được định lượng nồng độ Procalcitonin huyết thanh bằng phương pháp Miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA: ElectroChemiluminescence ImmunoAssay).

Kết quả: Nồng độ PCT huyết thanh trung bình của nhóm bệnh là $4,07 \pm 5,06$ ng/ml lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là $0,27 \pm 0,25$ ng/ml ($p < 0,001$). Kết quả theo đường cong ROC: Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) = 0,95, $p < 0,001$, ở điểm cắt (cut-off) của nồng độ PCT trong huyết thanh $\geq 0,613$ ng/ml cho độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu lần lượt là 87,3% và 91,3%.

Từ khóa: Procalcitonin, hội chứng đáp ứng viêm toàn thể

ABSTRACT

STUDY ON SERUM PROCALCITONIN LEVEL IN SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME PATIENTS- SIRS

Hồ Hoàng Thị Kim Huệ¹, Nguyễn Thị Lệ Thu¹,
Nguyễn Văn Hòa¹, Lê Thị Thu Giang¹

Objective: To evaluate serum procalcitonin level in systemic inflammatory response syndrome patients.

Materials and Methods: A cross-sectional study was carried out in Emergency Department, Vietnam Cuba Relationship - Dong Hoi Hospital. Serum Procalcitonin level was measured by ElectroChemiluminescence ImmunoAssay (ECLIA) on 55 SIRS patients and 69 control patients who had pyrexia but not enough criteria to be diagnose with SIRS.

Results: Mean concentration of serum Procalcitonin in SIRS patients was 4.07 ± 5.06 ng/ml which was significantly higher than that for in control group: 0.27 ± 0.25 ng/ml ($p < 0.001$). The results of the ROC curve: area under the curve (AUC) = 0.95, $p < 0.001$, at the cut-off point serum Procalcitonin level ≥ 0.613 ng/ml with the optimal sensitivity and specificity were 87.3% and 91.3%, respectively.

Key words: procalcitonin, systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

1. Bệnh viện Việt Nam- Cu Ba, Đồng Hới, Quảng Bình.
- Ngày nhận bài (received): 10/8/2015; Ngày phản biện (revised): 27/8/2015;
- Ngày đăng bài (Accepted): 7/9/2015
- Người phản biện: Hoàng Trọng Hanh
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Văn Hòa
- Email: ngvanhoabv@yahoo.com.vn; ĐT: 016987547834

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng đáp ứng viêm toàn thể (SIRS: systemic inflammatory response syndrome) được giới thiệu vào năm 1992 bởi ACCP (American College of Chest Physicians) và SCCM (Society of Critical Care Medicine). Đây là một hội chứng không đặc hiệu được gây ra bởi nhiễm trùng, viêm, chấn thương, thiếu máu, ung thư hay một vài bệnh lý nghiêm trọng, nhưng thường gặp nhất là nhiễm trùng. Tần suất của SIRS rất cao chiếm hơn 1/3 bệnh nhân nhập viện, và > 50% bệnh nhân ở Đơn vị chăm sóc tăng cường, ở khoa Hồi sức sau phẫu thuật, SIRS chiếm hơn 80% bệnh nhân [4]. Việc chẩn đoán sớm và tiên lượng kịp thời rất có ý nghĩa trong việc hạn chế được diễn tiến bất lợi, giảm thiểu nguy cơ tử vong của những bệnh nhân mắc SIRS. Có rất nhiều dấu ấn sinh học giúp hỗ trợ chẩn đoán và tiên lượng trong SIRS như Procalcitonin (PCT), Interleukin 6 (IL-6), số lượng bạch cầu, Endotoxin, C- Peactive Protein (CRP)... Trong đó, Procalcitonin- một tiền nội tiết tố của Calcitonin gồm 116 acid amin với trọng lượng phân tử khoảng 12,7 kD chủ yếu được giải phóng bởi tế bào C của tuyến giáp, tỏ ra là một dấu ấn sinh học quan trọng hơn cả. Procalcitonin được xem là một dấu ấn tiên lượng giúp cho các nhà lâm sàng có thể củng cố được tiên đoán nhiễm trùng huyết ở bệnh nhân mắc SIRS [9]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm hai mục tiêu: 1. Tìm hiểu một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của hội chứng đáp ứng viêm toàn thể (SIRS). 2. Đánh giá nồng độ Procalcitonin trên bệnh nhân mắc hội chứng đáp ứng viêm toàn thể (SIRS).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 2 nhóm bao gồm:

Nhóm bệnh: 55 bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng đáp ứng viêm toàn thể (SIRS) vào Khoa Cấp cứu, Bệnh viện Hữu Nghị Việt Nam Cuba Đồng Hới, Quảng Bình từ tháng 6/2014 đến tháng 6/2015.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng.

- **Tiêu chuẩn chọn bệnh:** theo tiêu chuẩn của Hội thầy thuốc phẫu thuật lồng ngực và Hội chăm sóc tăng cường Mỹ, bệnh nhân được chọn vào nhóm nghiên cứu khi có ít nhất 2 trong 4 dấu chứng sau:

- + Sốt > 38°C hoặc < 36°C.
- + Nhịp tim > 90 nhịp/phút.
- + Nhịp thở > 20 nhịp/phút Hoặc $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$
- + Bạch cầu máu > 12.000/ μL hoặc < 4.000/ μL hoặc > 10% bạch cầu non (bạch cầu dạng dĩa) ở máu ngoại vi.

Nhóm chứng: 69 bệnh nhân có triệu chứng sốt nhưng không đủ các tiêu chuẩn để chẩn đoán mắc SIRS vào nhập viện tại Khoa Cấp cứu Bệnh viện Hữu Nghị Việt Nam Cuba Đồng Hới, Quảng Bình từ tháng 6/2014 đến tháng 6/2015.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** bệnh nhân mắc SIRS nhưng đã được điều trị, bệnh nhân nhiễm trùng huyết, bệnh nhân suy đa phủ tạng,... bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

- Các bước tiến hành:

Thu thập dữ liệu lâm sàng (tuổi, giới, mạch, tần số thở...), cận lâm sàng (số lượng bạch cầu, nồng độ CRP...).

Bệnh nhân được chỉ định lấy 2ml máu tĩnh mạch cho vào ống không có chất chống đông, sau đó tiến hành quay ly tâm (3000 vòng trong 10 phút) để tách huyết thanh. Mẫu huyết thanh của bệnh nhân đều được bảo quản ở -20°C cho đến khi được phân tích.

Sau khi thu thập đủ số lượng mẫu cần thiết, tiến hành rã đông mẫu bệnh phẩm để định lượng nồng độ Procalcitonin theo phương pháp Miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA) trên máy Cobas 6000-module e601 với bộ thuốc thử Elecsys BRAHMS PCT kit 100 test của hãng Roche.

Trước khi tiến hành định lượng nồng độ Procalcitonin trong huyết thanh của bệnh nhân, chúng tôi sử dụng sinh phẩm PCT Calibrator của hãng Roche để thực hiện phép dựng đường chuẩn và sinh phẩm Precicontrol PCT Elecsys để nội kiểm tra chất lượng đánh giá độ tin cậy của xét nghiệm định lượng miễn dịch này.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố nhóm bệnh và nhóm chứng theo nhóm tuổi

Nhóm Nhóm tuổi	Nhóm bệnh (n=55)		Nhóm chứng (n=69)	
	n	%	n	%
<20	0	0	2	2,9
20-39	5	9,1	14	20,3
40-59	16	29,1	19	27,5
≥60	34	61,8	34	49,3
Tổng cộng	55	100,0	69	100,0
Tuổi trung bình	65,53 ± 19,32		56,93 ± 19,15	
p = 0,02				

Nhận xét: Tuổi trung bình trong nhóm bệnh nhân SIRS là 65,53 ± 19,32. Tuổi nhỏ nhất là 20, lớn nhất là 92. Nhóm tuổi mắc SIRS cao nhất là từ 60 trở lên chiếm 61,8%. Sự khác biệt về tuổi trung bình trong nhóm chứng và nhóm bệnh có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 2. Phân bố nhóm bệnh và nhóm chứng theo giới

Giới \ Nhóm	Nhóm bệnh (n=55)		Nhóm chứng (n=69)	
	n	%	n	%
Nam	37	67,3	39	56,5
Nữ	18	32,7	30	43,5
Tổng cộng	55	100,0	69	100,0
p = 0,27				

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân mắc SIRS, nam giới chiếm đa số với 67,3%. Tỷ lệ nam/nữ là 2,1/1. Ở nhóm chứng, tỷ lệ nam/nữ là 1,3/1. Sự khác biệt về giới giữa nhóm bệnh và nhóm chứng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3. Số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi

Nhóm \ Số lượng bạch cầu (x 10 ⁹ /l)	Nhóm bệnh (n=55)		Nhóm chứng (n=69)	
	n	%	n	%
< 4,00	6	10,9	5	7,2
4,00-11,99	19	34,5	53	76,8
≥ 12,00	30	54,6	11	16,0
Tổng cộng	55	100,0	69	100,0
p < 0,001				

Nhận xét: Trong nhóm bệnh, 54,6% bệnh nhân tăng số lượng bạch cầu trong máu, 10,9% bệnh nhân giảm số lượng bạch cầu trong máu. Sự khác biệt về tình trạng bạch cầu trong máu giữa nhóm bệnh và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2. Nồng độ Procalcitonin trong huyết thanh

Bảng 4. Nồng độ Procalcitonin trong huyết thanh

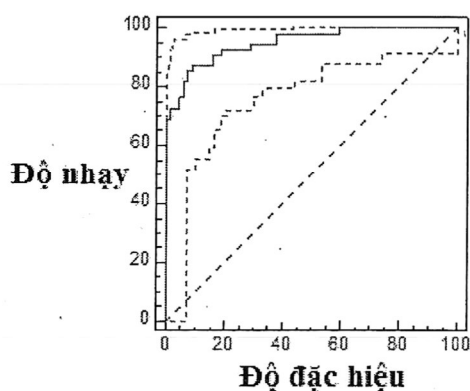
Nhóm	Nhóm bệnh (n=55)	Nhóm chứng (n=69)
Nồng độ PCT trung bình (ng/ml)	4,07 ± 5,06	0,27 ± 0,25
p < 0,001		

Nhận xét: Sự khác biệt về nồng độ Procalcitonin trong huyết thanh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 5. Phân bố nồng độ Procalcitonin trong nhóm bệnh

Nồng độ PCT (ng/ml)	n= 55	%	p<0,001
< 2	30	54,5	
2 - < 10	17	30,9	
≥ 10	8	14,6	
Tổng cộng	55	100,0	

Nhận xét: Nồng độ PCT thấp nhất trong nhóm bệnh là 0,125 ng/ml, cao nhất là 19,32 ng/ml. 14,6% bệnh nhân SIRS có nồng độ PCT ≥ 10 ng/ml.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC của Procalcitonin ở bệnh nhân SIRS

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) = 0,95, $p < 0,001$, ở điểm cắt (cut-off) của PCT ≥ 0,613 ng/ml. Ứng với chỉ số Youden là 0,78. Độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu lần lượt là 87,3% và 91,3%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi bệnh nhân

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 1), độ tuổi trung bình ở bệnh nhân mắc SIRS là 65,53

± 19,32, tuổi nhỏ nhất là 20, lớn nhất là 92. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là trên 60 tuổi với 61,8%. Trẻ nhỏ và người già là hai đối tượng dễ mắc SIRS và thường diễn tiến nặng hơn so với những nhóm tuổi khác. Những nhóm tuổi trẻ, và trung niên thường có kết cục tốt hơn so với người già khi có các chẩn đoán tương đương. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các tác giả trong và ngoài nước.

4.2. Giới

Trong nhóm bệnh nhân mắc SIRS, nam giới chiếm ưu thế so với nữ giới (67,3%). Tỷ lệ nam/nữ trong nhóm bệnh là 2,1/1. Trong nghiên cứu của Pal Comstedt và cộng sự (2009) nam giới chiếm 50%, tỷ lệ nam/nữ là 1/1. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng phụ nữ có khuynh hướng ít viêm so với nam khi có cùng độ kích thích tiền viêm sơ dĩ như vậy là do nữ giới có estrogen làm giảm các hình thái viêm. Tỷ lệ tử vong ở các phụ nữ nhiễm trùng nặng cũng ít hơn so với nam giới cùng độ tuổi [8].

4.3. Số lượng bạch cầu trong máu

Để đánh giá hoàn chỉnh về SIRS, tối thiểu cần

làm một công thức bạch cầu để đánh giá một tình trạng tăng bạch cầu hoặc giảm bạch cầu, vì vậy tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều được làm công thức bạch cầu thường quy. Trong nhóm bệnh nhân SIRS có 54,6% bệnh nhân tăng số lượng bạch cầu và 10,9% bệnh nhân giảm số lượng bạch cầu trong máu. Sự khác biệt về tình trạng bạch cầu trong máu giữa nhóm bệnh và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Việc biến động số lượng bạch cầu, nhất là sự xuất hiện của các bạch cầu hạt chưa trưởng thành trong máu ngoại vi rất có ý nghĩa trong việc dự đoán nguyên nhân nhiễm trùng ở những bệnh nhân mắc SIRS [2].

4.4. Nồng độ Procalcitonin trong huyết thanh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ PCT huyết thanh trung bình của nhóm bệnh là $4,07 \pm 5,06$ ng/ml lớn hơn rất nhiều so với nhóm chứng là $0,27 \pm 0,25$ ng/ml. Sự khác biệt về nồng độ PCT giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Theo Evangelos J. và cộng sự (2004) nồng độ PCT ở bệnh nhân SIRS là $5,45 \pm 1,45$ ng/ml, ở nhóm chứng là $0,61 \pm 0,17$ ng/ml [5]. Theo Suprin E và cộng sự (2000) nồng độ PCT trong SIRS là 4.8 ± 8.7 ng/ml, ở những bệnh nhân có nhiễm trùng nồng độ này cao hơn (25.2 ± 54.2 ng/ml) [10]. Kết quả của chúng tôi khá tương đồng với các tác giả trong ngoài nước.

4.5. Phân bố nồng độ Procalcitonin trong nhóm bệnh nhân SIRS

Nồng độ PCT trong huyết thanh rất quan trọng trong việc xác định có yếu tố nhiễm khuẩn hay không để quyết định can thiệp bằng kháng sinh cũng như đánh giá mức độ nghiêm trọng của SIRS. Trong nhóm bệnh, có tới 45,5% bệnh nhân SIRS có nồng độ PCT huyết thanh ≥ 2 ng/ml và 14,6% bệnh nhân SIRS có nồng độ PCT huyết thanh ≥ 10 ng/ml. Nồng độ PCT huyết thanh càng lớn càng giúp cho các bác sĩ lâm sàng khẳng định chẩn đoán nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết... từ đó đưa ra quyết định dùng kháng sinh kịp thời nhằm giảm thiểu nguy cơ tử vong cho bệnh nhân. Tuy nhiên, nồng độ PCT huyết thanh không phải là tiêu chuẩn vàng giúp

khẳng định yếu tố nhiễm trùng trong SIRS.

4.6. Đường cong ROC của Procalcitonin ở bệnh nhân mắc SIRS

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy diện tích dưới đường cong ROC (AUC) = 0,95, $p < 0,001$, ở điểm cắt (cut-off) của nồng độ PCT trong huyết thanh $\geq 0,613$ ng/ml cho độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu lần lượt là 87,3% và 91,3%. Như vậy, mức độ chính xác của xét nghiệm PCT huyết thanh này là rất tốt thông qua diện tích dưới đường cong ROC nằm trong khoảng $> 0,9$. Kết quả của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Anand D và cộng sự (2015) ở những bệnh nhân SIRS có nghi ngờ nhiễm trùng giá trị cut-off của PCT huyết thanh là 1,43 ng/ml với diện tích dưới đường cong ROC là 0,892, độ nhạy là 92%, độ đặc hiệu là 83% nhưng cao hơn nghiên cứu của Nicola Fiotti (2014) ở những bệnh nhân SIRS giá trị cut-off của PCT huyết thanh là 0,150 ng/ml [1], [7]. Theo Iwan A. Maynaar (2011), trong nhiễm khuẩn huyết, với điểm cắt của PCT huyết thanh là 2 ng/ml sẽ có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 97% và 80% [6]. Theo một tổng quan dựa trên cơ sở dữ liệu của 17 nghiên cứu về nồng độ PCT huyết thanh trong SIRS và nhiễm trùng huyết của Benjamin M P Tang (2007), khi nồng độ PCT thấp gợi ý loại trừ yếu tố nhiễm khuẩn nhưng không có nghĩa là sử dụng rộng rãi nồng độ PCT huyết thanh như là một công cụ chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết tại các đơn vị chăm sóc tăng cường [3].

V. KẾT LUẬN

- Nồng độ PCT huyết thanh trung bình của nhóm bệnh là $4,07 \pm 5,06$ ng/ml lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là $0,27 \pm 0,25$ ng/ml ($p < 0,001$).

- 45,5% bệnh nhân SIRS có nồng độ PCT huyết thanh ≥ 2 ng/ml và 14,6% bệnh nhân SIRS có nồng độ PCT huyết thanh ≥ 10 ng/ml.

- Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) = 0,95, $p < 0,001$, ở điểm cắt (cut-off) của PCT $\geq 0,613$ ng/ml với độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu lần lượt là 87,3% và 91,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anand D., Das S (2015), "Procalcitonin as a rapid diagnostic biomarker to differentiate between culture-negative bacterial sepsis and systemic inflammatory response syndrome: A prospective, observational, cohort study", *Journal of Critical Care*, 30(1), pp.218 - 225.
2. Axel Nierhaus, Stefanie Klatte (2013), "Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis – a prospective, observational study", *BMC Immunology*, 14(8), pp. 1-8.
3. Benjamin M P Tang, Guy D. Eslick, (2007), "Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis", *Lancet Infect Dis*, 7, pp. 210-217.
4. Brun-Buisson C (2000), "the epidemiology of the systemic inflammatory response", *Intensive Care Med.*, 26(1), pp. 64-74.
5. Evangelos J. et al (2004), "Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis?", *Journal of Critical Care*, 19(3), pp.152 - 157.
6. Iwan A. Meynaar, Wouter Droog (2007), "In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful in Differentiating between Sepsis and SIRS than CRP, Il-6, or LBP", *Critical Care Research and Practice*, 2011(11), Article ID 594645, pp 1- 6.
7. Nicola Fiotti, Filippo Mearelli (2014), "Procalcitonin in early rule-in/rule-out of sepsis in SIRS patients admitted to a medical ward", *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2(10), pp. 1473–1478.
8. Pål Comstedt1, Merete Storgaard (2009), "The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study", *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 17(67), pp.1-6.
9. Sigfrido Rangel-Frausto M., Didier Pittet (1995), "The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)", *JAMA*, 273(2), pp. 117-123.
10. Suprin E, Camus C(2000), "Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU?", *Intensive Care Med*, 26(9), pp.1232-1239.