

SỰ THAY ĐỔI MỘT SỐ CHỈ SỐ TIÊU SỢI HUYẾT TRONG XÉT NGHIỆM NATeM Ở BỆNH NHÂN CÓ TÌNH TRẠNG NHIỄM KHUẨN

Nghiêm Thị Phương Hồng^{1*}, Vũ Tường Lâm², Vũ Minh Phương², Nguyễn Đạt Anh²

TÓM TẮT: Hiện tượng ức chế tiêu sợi huyết xảy ra rất sớm trong nhiễm khuẩn và có thể được phát hiện bằng xét nghiệm NaTEM. **Mục tiêu:** Đánh giá bước đầu vai trò các chỉ số phản ánh giai đoạn tiêu sợi huyết của xét nghiệm NaTEM so với các xét nghiệm procalcitonin, CRP, bạch cầu trong chẩn đoán sớm nhiễm khuẩn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu được tiến hành trên 98 bệnh nhân (65 bệnh nhân có tình trạng nhiễm khuẩn; 33 bệnh nhân không nhiễm khuẩn). Các bệnh nhân được làm các xét nghiệm NaTEM, Procalcitonin, CRP, tế bào máu ngoại vi trong 24h sau khi nhập khoa cấp cứu. **Kết quả:** Các chỉ số LI30, LI45, LI60, ML của NaTEM và procalcitonin khác biệt có ý nghĩa thống kê trong nhóm bệnh nhân có và không nhiễm khuẩn với $p < 0,05$. Diện tích dưới đường cong trong chẩn đoán nhiễm khuẩn của chỉ số ly giải tương ứng ML là 0,862 (CI: 0,777-0,946, $p < 0,05$); LI60 là 0,832 (CI: 0,738-0,926, $p < 0,05$); LI45 là 0,809 (CI: 0,696- 0,922, $p < 0,05$). Số lượng bạch cầu và CRP không khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân. **Kết luận:** Hiện tượng giảm tiêu sợi huyết xảy ra rất sớm, giúp phân biệt nhiễm khuẩn tốt hơn 1 số marker viêm như CRP, số lượng bạch cầu. Chỉ số LI60, chỉ số ly giải tương ứng ML trong xét nghiệm NaTEM có thể là một công cụ chẩn đoán tình trạng nhiễm khuẩn trong tương lai.

Từ khóa: Giảm tiêu sợi huyết, NaTEM, nhiễm khuẩn, chỉ số ly giải.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn (sepsis) là bệnh lý thường gặp tại khoa cấp cứu. Tỷ lệ tử vong do nhiễm khuẩn nặng tại Châu Á là 44,5 % [1]. Mỗi giờ chậm sử dụng kháng sinh làm tăng tỷ lệ tử vong do sepsis 7,6% [2]. Do đó việc chẩn đoán sớm sepsis rất quan trọng. Hiện nay tại Việt Nam, các xét nghiệm chẩn đoán sepsis áp dụng thường quy trong thực hành lâm sàng như bạch cầu, CRP, procalcitonin còn nhiều hạn chế [3]. ROTeM (rotation thromboelastometry) là một phương pháp đo độ nhót của máu để đánh tình trạng chung và diễn biến quá trình đông máu một cách định tính trong đó NaTEM là 1 dạng có phức hồi canxi. Tại Việt Nam, xét nghiệm này chủ yếu được dùng để chẩn đoán các bệnh lý rối loạn đông máu cấp và hướng dẫn truyền các chế phẩm máu phù hợp. Gần đây trên thế giới người ta phát hiện ra giá trị của ROTeM trong chẩn đoán, tiên lượng bệnh lý

sepsis nhưng cần thêm nghiên cứu để khẳng định. Một số nghiên cứu báo cáo về hiện tượng giảm tiêu sợi huyết trên xét nghiệm ROTeM ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và tiềm năng chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng với độ chính xác cao [4], tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về sự thay đổi các chỉ số ly giải trên bệnh nhân nhiễm khuẩn nói chung. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá bước đầu vai trò các chỉ số phản ánh giai đoạn tiêu sợi huyết trong xét nghiệm NaTEM so với các xét nghiệm procalcitonin, CRP, bạch cầu trong chẩn đoán sớm nhiễm khuẩn.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm bệnh: 65 bệnh nhân nhập viện khoa cấp cứu từ tháng 10/2016-8/2017 được chẩn đoán có tình trạng nhiễm khuẩn theo tiêu chuẩn chẩn đoán sepsis iii được chọn vào nghiên cứu [5].

- Nhóm chứng: 35 bệnh nhân có biểu hiện của đáp ứng viêm hệ thống nhưng không do nhiễm khuẩn [5].

- Tiêu chuẩn loại trừ: Các bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống đông, chống ngưng tập tiểu cầu, thuốc tiêu sợi huyết, có bệnh lý về

¹ Bệnh viện Đồng Đa.

² Trường Đại học Y Hà Nội.

* Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Nghiêm Thị Phương Hồng

Email: phuonghongnghiemthi@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/8/2017

Ngày phản biện: 25/8/2017

Ngày chấp nhận đăng: 8/9/2017

máu, bệnh nhân mới truyền máu trước đó, bệnh nhân và gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Các bệnh nhân được khám, theo dõi lâm sàng, đánh giá điểm SOFA, SAPS II.

- Vật liệu nghiên cứu: máu tĩnh mạch được lấy trong vòng 24h chẩn đoán.

- Các xét nghiệm: NaTEM để đánh giá các chỉ số LI30, LI45, LI60, ML, procalcitonin, CRP, tế bào máu ngoại vi.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm các bệnh nhân tham gia nghiên cứu

	Không nhiễm khuẩn N=33 (min-max)	Nhiễm khuẩn N=34 (min-max)	Sốc nhiễm khuẩn N= 31 (min-max)	P
Tuổi	51,64 ± 15,63 (26-93)	59,44 ± 16,48 (24-89)	67,35 ± 12,37 (44-91)	>0,05
Giới (nam) ^{***}	66,7%	61,8%	58,1%	>0,05
Ngày của bệnh ^{***}	2,67 ± 2,9 (1-14)	7,29 ± 6,26 (1-34)	4,13 ± 3,47 (1-14)	<0,05
ĐTĐ ^{***}	0%	24,9%	22,6%	<0,05
THA ^{***}	33,3%	41,2%	25,8%	>0,05
Nghiện rượu ^{***}	24,2%	14,7%	22,6%	>0,05
Sau phẫu thuật ^{***}	18,2%	14,7%	9,7%	>0,05
SAPS II	29,18 ± 11,58 (10-59)	37,15 ± 14,08 (12-67)	45,84 ± 11,22 (27-76)	<0,05
SOFA ^{***}	2,97 ± 2,28 (0-7)	5,21 ± 2,97 (1-14)	10,61 ± 3,28 (4-19)	<0,05

^{*}: Kiểm định ANOVA 1 chiều. ^{**}: Kiểm định Kruskal Wallis.

^{***}: Kiểm định Chi Square; ĐTĐ: Đái tháo đường; THA: Tăng huyết áp.

Nhận xét: Các bệnh nhân trong các nhóm nghiên cứu tương đồng về tuổi giới và tiền sử bệnh mạn tính (p>0,05). Tỷ lệ ĐTĐ, điểm

SOFA, SAPS II ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn, sốc nhiễm khuẩn cao hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,05) (Bảng 1).

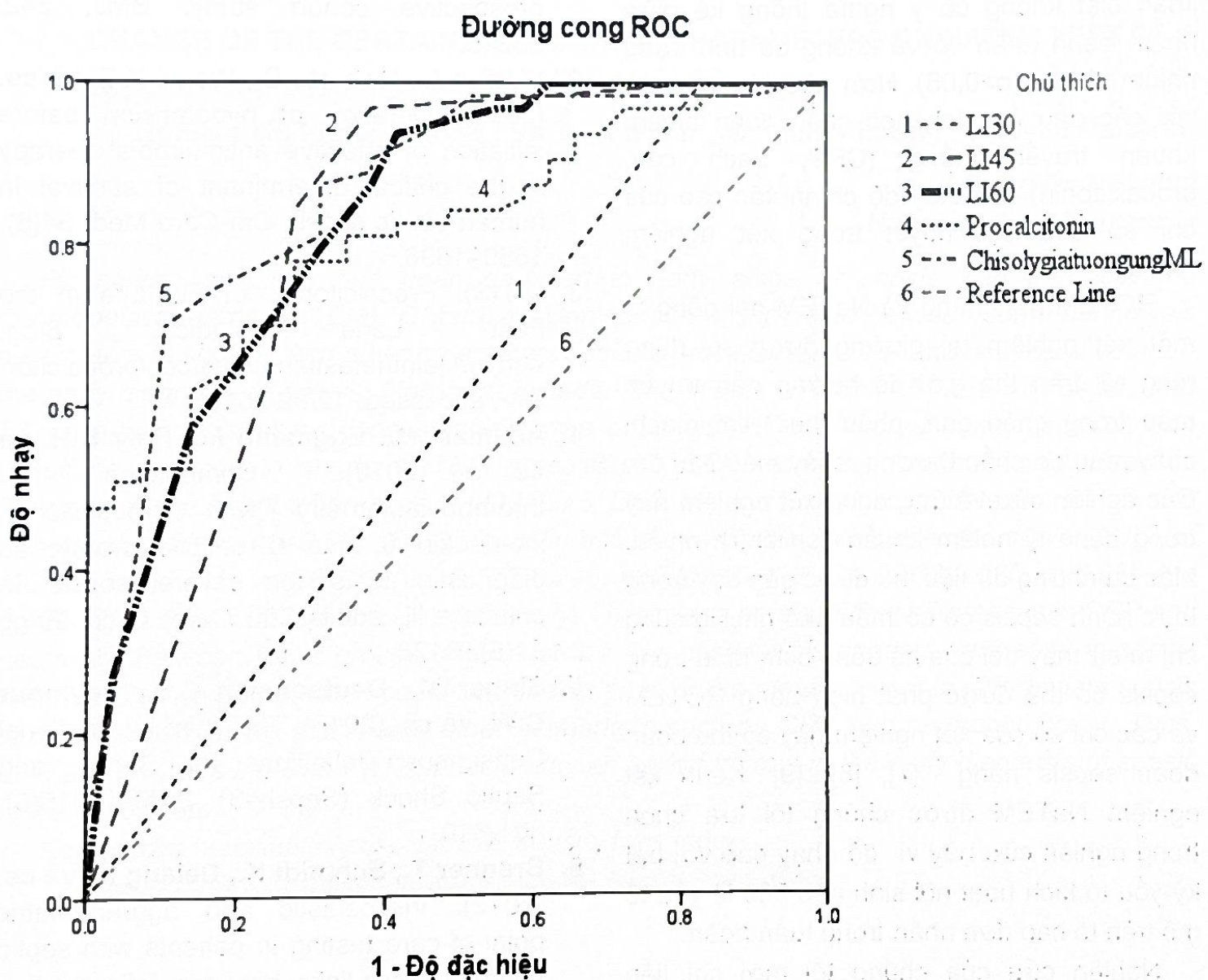
Bảng 2. So sánh các chỉ số tiêu sợi huyết và các dấu ấn sinh học chẩn đoán nhiễm khuẩn.

	Không nhiễm khuẩn N= 33	Nhiễm khuẩn N= 65	P
LI30 ^{**}	99,85 ± 0,36	99,98 ± 0,12	<0,05
LI45 ^{**}	97,24 ± 2,39	99,37 ± 1,03	<0,05
LI60 ^{**}	93,94 ± 4,21	98,11 ± 2,02	<0,05
ML ^{**}	9,48 ± 5,52	3,48 ± 3,04	<0,05
Bạch cầu trung tính [*]	12,15 ± 5,20	13,62 ± 7,60	>0,05
CRP ^{**}	30,48 ± 21,89	33,36 ± 27,79	>0,05
Procalcitonin ^{**}	1,87 ± 3,03	33,99 ± 40,37	<0,05

^{*}: Kiểm định T test; ^{**}: Kiểm định Mann-Whitney U.

Nhận xét: LI30, LI45, LI60 lớn hơn, ML nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh

nhân nhiễm khuẩn so với nhóm không nhiễm khuẩn (p<0,05).



Hình 1. Đường cong ROC so sánh giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn của các chỉ số ly giải và procalcitonin.

Nhận xét: Kết quả phân tích ROC cho thấy chỉ số ly giải tương ứng ML có giá trị cao nhất trong chẩn đoán nhiễm khuẩn với diện tích dưới đường cong là 0,862 (CI: 0,777-0,946, $p < 0,05$); thứ hai là LI60 với diện tích dưới đường cong là 0,832 (CI: 0,738-0,926, $p < 0,05$); procalcitonin theo sau với diện tích dưới đường cong là 0,813 (CI: 0,727-0,899, $p < 0,05$); cuối cùng là LI45 với diện tích dưới đường cong là 0,809 (CI: 0,696- 0,922, $p < 0,05$); LI30 có diện tích dưới đường cong không khác biệt 0,5 ($p > 0,05$). Giá trị cut-off tối ưu của chỉ số ly giải tương ứng ML $> 96,5\%$; độ nhạy 69,8%, độ đặc hiệu 89,7%. Cut-off của LI60 $> 94,5\%$, độ nhạy 93,7%, độ đặc hiệu 58,6%. Giá trị cut-off tối ưu của procalcitonin trong nghiên cứu của chúng tôi

là $> 1,435$ độ nhạy 77,8%, độ đặc hiệu 72,8%. LI45 có giá trị cut-off tối ưu là $> 97,5$ độ nhạy 96,8%, độ đặc hiệu 62,1%.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự thay đổi các chỉ số tiêu sợi huyết trong xét nghiệm NaTEM có thể giúp phân biệt bệnh nhân có hoặc không có tình trạng nhiễm khuẩn.

Theo kết quả bảng 2, nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Adamzik và Brenner [4], [6]. Độ ly giải sợi huyết tối đa của 2 nhóm bệnh nhân đều nằm trong giới hạn bình thường ($ML < 15\%$) (Bảng 2). Chúng tôi sử dụng khái niệm "chỉ số ly giải tương ứng ML" để thể hiện gián tiếp giá trị của chỉ số ML trong chẩn đoán nhiễm khuẩn dưới dạng ROC. (Chỉ số ly giải tương ứng ML

= 100% - ML). CRP và bạch cầu trung tính khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân có và không có tình trạng nhiễm khuẩn ($p > 0,05$). Hơn nữa khi so sánh với các dấu ấn sinh học chẩn đoán nhiễm khuẩn truyền thống (CRP, bạch cầu, procalcitonin) cho thấy độ chính xác cao của chỉ số tiêu sợi huyết trong xét nghiệm NaTEM.

ROTEM nói chung và NaTEM nói riêng là một xét nghiệm tại giường được sử dụng rộng rãi trên thế giới để hướng dẫn truyền máu trong ghép gan, phẫu thuật tim mạch, chảy máu do chấn thương, chảy máu sau đẻ. Các nghiên cứu về ứng dụng xét nghiệm này trong bệnh lý nhiễm khuẩn còn chưa nhiều. Mặc dù những dữ liệu thu được gần đây trong thực hành sepsis có cỡ mẫu nhỏ nhưng cũng chỉ ra sự thay đổi của hệ đông cầm máu trong sepsis có thể được phát hiện bằng ROTEM và các chỉ số của xét nghiệm này có thể chẩn đoán sepsis nặng [7], [8], [9]. Kênh xét nghiệm NaTEM được chúng tôi lựa chọn trong nghiên cứu này vì độ nhạy cao với bất kỳ yếu tố kích hoạt nội sinh nào bộc lộ yếu tố mô trên tế bào đơn nhân trong tuần hoàn.

Nghiên cứu của chúng tôi mới chỉ tiến hành trên một nhóm nhỏ bệnh nhân; độ nhạy, độ đặc hiệu của các chỉ số tiêu sợi huyết cũng như procalcitonin, CRP, bạch cầu có thể khác với các nghiên cứu khác. Đây mới chỉ là những kết quả bước đầu, cần tiếp tục những nghiên cứu sâu hơn để khẳng định.

5. KẾT LUẬN

Có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê về các chỉ số tiêu sợi huyết của xét nghiệm NaTEM phản ánh hiện tượng giảm tiêu sợi huyết ở bệnh nhân có tình trạng nhiễm khuẩn trong đó LI45, LI60 và chỉ số ly giải tương ứng ML có giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn cao, trong khi bạch cầu trung tính và CRP không thay đổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phua J., Koh Y., Du B. và cs. (2011). Management of severe sepsis in patients

- admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ*, 342, d3245.
2. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. và cs. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 34(6), 1589–1596.
3. (2013). Procalcitonin. LITFL: Life in the Fast Lane Medical Blog, <<http://lifeinthefastlane.com/ccm/procalcitonin/>>, accessed: 12/09/2016.
4. Adamzik M., Eggmann M., Frey U.H. và cs. (2010). Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults. *Crit Care Lond Engl*, 14(5), R178.
5. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. và cs. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810.
6. Brenner T., Schmidt K., Delang M. và cs. (2012). Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic shock - cross-links between inflammation and haemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 56(10), 1277–1290.
7. Zacharowski K., Sucker C., Zacharowski P. và cs. (2006). Thrombelastography for the monitoring of lipopolysaccharide induced activation of coagulation. *Thromb Haemost*, 95(3), 557–561.
8. Daudel F., Kessler U., Folly H. và cs. (2009). Thromboelastometry for the assessment of coagulation abnormalities in early and established adult sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care Lond Engl*, 13(2), R42.
9. Müller M.C., Meijers J.C., Vroom M.B. và cs. (2014). Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care*, 18(1), R30.

SUMMARY

CHANGE OF THE CERTAINS FIBRINOLYSIS PARAMETERS ON NATEM TEST OF SEPTIC PATIENTS

Nghiem Thi Phuong Hong¹, Vu Tuong Lan², Vu Minh Phuong², Nguyen Dat Anh²¹ Dong Da Hospital² Hanoi Medical University

Fibrinolysis inhibition has been detected in early stage of sepsis with non-activated thromboelastometry (NaTEM). **Objective:** Comparison of the value between some fibrinolysis parameters in NaTEM and other parameters such as procalcitonin, CRP and neutrophil count in the early diagnosis of sepsis. **Methods:** Included 98 patients, in which 65 were with sepsis and 33 were without sepsis. Blood samples were obtained within 24 hours from admission and simultaneously sent to labs for NaTEM, procalcitonin, CRP and white blood cell count. **Results:** There were significant differences in LI30, LI45, LI60, ML and procalcitonin between sepsis and non-sepsis patients ($p < 0.05$). The diagnostic accuracy with the area under the curve (AUC) of ML, LI60 and LI45 are 0.862 (CI: 0.777-0.946, $p < 0.05$); 0.832 (CI: 0.738-0.926, $p < 0.05$) and 0.809 (CI: 0.696- 0.922, $p < 0.05$), respectively. There were no significant differences in CRP and neutrophil between the 2 groups. **Conclusions:** Hypofibrinolysis appears very early in sepsis and hypofibrinolysis detection could be used as an effective measurement to differentiate sepsis and non-sepsis better than some other biomarkers such as CRP and neutrophil count. Thus, LI60 and ML lysis index in NaTEM could play an important role in the early diagnosis of sepsis in the near future.

Keywords: hypofibrinolysis, NaTEM, sepsis, lysis index.