

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

NGUYỄN VĂN TRÍ

**NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ THROMBOMODULIN
TRONG TIỀN LƯỢNG TỔN THƯƠNG THẬN CẤP VÀ
TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT**

Ngành: NỘI KHOA
Mã số: 9 72 01 07

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2025

Công trình được hoàn thành tại:
Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS HOÀNG BÙI BẢO

Phản biện 1: **PGS.TS. Nguyễn Thị Băng Thương**
Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Phản biện 2: **TS. Nguyễn Minh Tuấn**
Bệnh viện Chợ Rẫy

Phản biện 3: **TS. Hoàng Trọng Hanh**
Bệnh viện Trung ương Huế

Luận án được bảo vệ tại Hội trường bảo vệ luận án - Đại học Huế,
số 01 Điện Biên Phủ, Thành phố Huế
Vào lúc 08h00 ngày 07 tháng 8 năm 2025.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện quốc gia
2. Thư viện Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Nhiễm khuẩn huyết đã được Tổ chức Y tế Thế giới xác định là ưu tiên hàng đầu trong chăm sóc sức khỏe toàn cầu. Tồn thương thận cấp là biến chứng thường gặp ở nhiễm khuẩn huyết, tỷ lệ tổn thương thận cấp liên quan đến nhiễm khuẩn huyết dao động từ 14 - 87% và tử vong từ 11 - 77%.

Thrombomodulin được xem là dấu ấn sinh học phản ánh sớm tổn thương nội mô ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Chúng giúp điều hòa và duy trì cân bằng nội mô, xuất hiện sớm trong đáp ứng viêm tại chỗ khi mạch máu hoặc ống tuyến bị tổn thương, có vai trò quan trọng trong chống viêm, chống đông, tăng sinh tế bào và tân sinh mạch. Thrombomodulin là dấu ấn sinh học dự báo độc lập tổn thương thận cấp, vượt trội so với các chỉ điểm đông máu và viêm khác ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Thrombomodulin tăng cao ở bệnh nhân tổn thương thận cấp và là yếu tố tiên lượng tử vong trong vòng 28 ngày sau nhập viện ở bệnh nhân nặng tại hồi sức. Thrombomodulin tăng cao có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, có mối tương quan thuận với thang điểm SOFA, có liên quan với mức độ nặng của hội chứng rối loạn chức năng cơ quan và có khả năng dự báo xảy ra sốc nhiễm khuẩn và tử vong rất tốt. Nồng độ thrombomodulin huyết thanh có khả năng dự báo tổn thương thận cấp ở bệnh nhân nặng tại hồi sức tốt hơn protein C, NGAL huyết thanh, NGAL nước tiểu, cystatin C huyết thanh, cystatin C nước tiểu, KIM-1 nước tiểu, L-FABP nước tiểu.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“Nghiên cứu giá trị thrombomodulin trong tiên lượng tổn thương thận cấp và tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết”**, với hai mục tiêu:

1. *Xác định nồng độ thrombomodulin huyết thanh và mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.*

2. *Khảo sát giá trị thrombomodulin huyết thanh trong dự báo xảy ra tổn thương thận cấp và tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.*

2. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

- Thrombomodulin huyết thanh đóng vai trò là chất chỉ điểm sinh học trong tiên lượng tổn thương thận cấp và tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại các đơn vị Hồi sức tích cực. Mục đích góp phần bổ sung vào các nghiên cứu về thrombomodulin huyết thanh trên

người khỏe mạnh và bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết để làm rõ hơn và xác lập vai trò của thrombomodulin về mặt khoa học lâm sàng.

- Thrombomodulin huyết thanh tăng góp phần tiên lượng sớm tổn thương thận cấp và tử vong trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết từ đó có hướng điều trị kịp thời nhằm giảm tỷ lệ biến chứng và tử vong.

3. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

- Nghiên cứu giúp đưa ra giá trị thrombomodulin huyết thanh bình thường ở người Việt Nam khỏe mạnh.

- Xác định được nồng độ thrombomodulin huyết thanh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn, bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có tổn thương thận cấp và không có tổn thương thận cấp, bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết sống sót và tử vong.

- Chứng minh được mối tương quan giữa nồng độ thrombomodulin huyết thanh với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

- Cung cấp độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm tính và dương tính, diện tích dưới đường cong ROC và điểm cắt, tỷ suất chênh (OR), tỷ số nguy cơ (HR) của thrombomodulin huyết thanh giúp các nhà lâm sàng tiên lượng sớm tổn thương thận cấp, sốc nhiễm khuẩn và tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. NHIỄM KHUẨN HUYẾT

Nhiễm khuẩn huyết (NKH): Là tình trạng rối loạn chức năng cơ quan đe dọa đến tính mạng do đáp ứng không được điều hoà của cơ thể đối với nhiễm khuẩn. Định nghĩa này nhấn mạnh đến tầm quan trọng của một đáp ứng mất cân bằng của vật chủ đối với nhiễm khuẩn, nguy cơ tử vong cao hơn rõ rệt so với các nhiễm khuẩn thông thường khác và tính cấp thiết của việc phát hiện sớm NKH [139].

1.2. TỔN THƯƠNG THẬN CẤP Ở BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT

1.2.1. Đại cương

1.2.2. Sinh lý bệnh

Mô hình sinh lý bệnh phổ biến của TTTC liên quan đến NKH là giảm lưu lượng máu qua cầu thận và chết tế bào biểu mô ống thận thứ phát hoặc hoại tử ống thận cấp. Tuy nhiên, ngày càng

thấy rõ rằng thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu không chỉ là cơ chế duy nhất. TTTC liên quan đến NKH có thể xuất hiện mà không có dấu hiệu giảm tưới máu thận hoặc có dấu hiệu rối loạn huyết động và lưu lượng máu qua thận bình thường hoặc tăng. Có nhiều tranh cãi về cơ chế bệnh sinh của TTTC liên quan NKH [129]. Tuy vậy, hiện nay có ba cơ chế chính được nhiều người chấp nhận nhất đó là: Quá trình viêm, rối loạn tuần hoàn và tái lập trình chuyển hóa [103], [128].

1.2.3. Chẩn đoán

Chẩn đoán TTTC liên quan đến NKH khi thỏa mãn hai điều kiện sau:

(1) Nhiễm khuẩn huyết theo tiêu chuẩn Sepsis 3 và

(2) Tổn thương thận cấp theo tiêu chuẩn KDIGO 2012 xảy ra trong vòng 7 ngày kể từ khi được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết [162].

1.2.4. Điều trị

NKH nặng thường dẫn đến hội chứng MODS và chưa có một chiến lược điều trị chuẩn. Hầu hết các phương pháp điều trị hiện nay là hỗ trợ bao gồm kháng sinh kịp thời tránh độc thận, duy trì huyết động ổn định, kiểm soát dịch truyền, duy trì cân bằng axit bazơ và điện giải, hỗ trợ hô hấp, hỗ trợ dinh dưỡng, bổ sung protein và năng lượng, liệu pháp thay thế thận, kiểm soát đường máu, có hoặc không có truyền máu và huyết tương [56], [103], [128].

1.3. THROMBOMODULIN

1.3.1. Cấu trúc và chức năng

1.3.1.1. Cấu trúc

- Thrombomodulin là một glycoprotein xuyên màng tít 1, được phát hiện đầu tiên bởi Esmon và Owen vào năm 1981 trên tế bào nội mô [25], [39]. Gen thrombomodulin của người được Wen và Suzuki phân lập từ thư viện ADN của người. Đây là một protein được mã hóa bởi một gen không intron nằm trên nhiễm sắc thể số 20 [105], [143]. Chuỗi đơn của TM trưởng thành được tạo thành từ 557 gốc axit amin, có trọng lượng phân tử từ 70 - 100 kDa. Về mặt cấu trúc có 5 miền riêng biệt.

1.3.1.2. Chức năng

- Chức năng chống đông
- Chức năng chống viêm
- Chức năng tân sinh mạch

1.3.2. Thrombomodulin ở bệnh nhân tổn thương thận cấp liên quan nhiễm khuẩn huyết

1.3.2.1. Tổn thương thận cấp liên quan nhiễm khuẩn huyết gây tăng thrombomodulin

Trong trường hợp NKH nặng sẽ gây ra điều hòa tăng các phân tử kết dính tiền viêm và giải phóng các chất trung gian hóa học gồm các cytokin và các sản phẩm lipid, rối loạn đông máu làm phá vỡ hàng rào tế bào nội mô. Tổn thương nội mô và bất thường hệ thống đông máu đóng vai trò quan trọng trong phát triển SNK và hội chứng DIC [73], [164]. Đáp ứng viêm toàn thân không được điều hòa đối với nhiễm khuẩn là yếu tố chính dẫn đến sự phát triển tổn thương thận cấp liên quan NKH. Những thay đổi về vi tuần hoàn, tăng tính thấm thành mạch, phù kẽ và tình trạng thiếu oxy biểu mô ống thận là đặc trưng về sinh lý bệnh của TTTC liên quan NKH. Các nghiên cứu gần đây cho thấy vai trò quan trọng của rối loạn chức năng nội mô trong cơ chế bệnh sinh của TTTC liên quan NKH [20]. Khi nội mô bị tổn thương thì thrombomodulin được giải phóng vào máu cũng như các ống tụy. Thrombomodulin được xem là dấu ấn sinh học phản ánh sớm tổn thương nội mô ở bệnh nhân NKH [66], [164]. Nồng độ TM hòa tan được dùng để chẩn đoán, tiên lượng và tử vong ở bệnh nhân NKH [25], [112].

1.3.2.2. Cơ chế giải phóng thrombomodulin

1.3.3. Định lượng thrombomodulin

1.4. CÁC NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

Ở Việt Nam, chúng tôi chưa tìm thấy đề tài nào nghiên cứu về giá trị thrombomodulin ở bệnh nhân NKH có và không có TTTC, cũng như giá trị thrombomodulin trong tiên lượng TTTC và tử vong ở bệnh nhân NKH.

1.4.1. Thrombomodulin ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

- Nhiều nghiên cứu chỉ ra mối tương quan thuận giữa nồng độ TM hòa tan và mức độ nghiêm trọng của NKH ở cả người lớn và trẻ em [51], [112]. TM hòa tan tốt hơn trong việc dự đoán các biến chứng nghiêm trọng của MODS so với các phương pháp đánh giá tiên lượng và rủi ro được chấp nhận khác như SOFA và APACHE II [112]. Ngoài ra, bệnh nhân NKH tử vong có nồng độ TM trong huyết tương cao hơn so với bệnh nhân không NKH và TM liên quan đến mức độ nghiêm trọng và tỷ lệ tử vong của bệnh [93]. Các nghiên cứu khác như: Nghiên cứu của Zhang và cs (2021), Lin và cs (2008), Rodrigues và cs (2020), Zhou và cs (2022)...

1.4.2. Thrombomodulin ở bệnh nhân tổn thương thận cấp liên quan nhiễm khuẩn huyết

- Hergesell và cs nghiên cứu cho thấy sự bài tiết TM hòa tan từ thận sẽ ảnh hưởng đến nồng độ TM trong huyết thanh và nước tiểu của bệnh nhân. Ở bệnh nhân suy thận cơ chế không do tổn thương nội mô thì nồng độ TM hòa tan huyết thanh vẫn tăng. Ngoài ra, còn có mối tương quan thuận giữa TM huyết thanh với creatinin máu, và tương quan nghịch với eGFR.

- Nghiên cứu của Katayama và cs (2017): TM hòa tan là dấu ấn sinh học dự báo độc lập sự phát triển TTTC và rối loạn chức năng cơ quan vượt trội hơn so với các dấu ấn sinh học đông máu và viêm khác. Phân tích đường cong ROC chỉ ra rằng nồng độ TM hòa tan là yếu tố tiên đoán độc lập TTTC với diện tích dưới đường cong là 0,758 và $p < 0,001$ [73].

- Kết quả nghiên cứu của Bouchard và cs (2015): Giá trị tiên đoán TTTC của TM ở bệnh nhân nặng tại ICU tốt hơn NGAL, KIM-1, L-FABP, cystatin C, protein C và thang điểm APACHE II.

- Các nghiên cứu khác cho thấy TM có giá trị tiên lượng TTTC và tử vong rất tốt như: Zhou và cs (2020), Rodrigues và cs (2020), Inkinen và cs (2019), Mihajlovic và cs (2015), Atreya và cs (2023), Mahmoud và cs (2021)...

Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Nhóm bệnh:
 - + 79 bệnh nhân nhập viện tại Khoa Hồi Sức Tích Cực, Bệnh viện TW Huế được chẩn đoán NKH theo Sepsis 3 năm 2016 [139].
 - + Bệnh nhân đủ 18 tuổi trở lên.
 - + Bệnh nhân và/ hoặc người nhà bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Nhóm tham chiếu:
 - + 80 người tình nguyện khỏe mạnh, không có bệnh nền, khám sức khỏe tại Khoa Khám Bệnh, Trung tâm điều trị theo yêu cầu và Quốc tế, Bệnh viện Trung ương Huế và có xét nghiệm urê, creatinin máu bình thường.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang có tổn thương thận cấp, bệnh thận mạn
- Bệnh nhân ghép tạng, bệnh nhân có bệnh lý ác tính
- Phụ nữ mang thai

- Bệnh nhân đa chấn thương, bệnh nhân can thiệp phẫu thuật
- Bệnh nhân tắc nghẽn đường tiết niệu
- Bệnh nhân nằm viện < 48 giờ

2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

2.1.4. Các thang điểm sử dụng trong nghiên cứu

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang cho Mục tiêu 1 và tiền cứu cho Mục tiêu 2.

2.2.2. Ước tính cỡ mẫu

- Ước tính cỡ mẫu cho mục tiêu 1: 40 bệnh nhân
- Ước tính cỡ mẫu cho mục tiêu 2: 62 bệnh nhân

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Kỹ thuật định lượng thrombomodulin (TM): Định lượng TM bằng phương pháp ELISA. Về nguyên tắc sử dụng hai kháng thể đơn dòng đặc hiệu với kháng nguyên sẽ gắn kết với TM. Bộ xét nghiệm ELISA sử dụng kháng thể kháng TM được đánh dấu bằng biotin và horseradish peroxidase để phát hiện TM hòa tan trong huyết thanh.

2.2.5. Định nghĩa và cách đo lường các biến nghiên cứu

2.2.6. Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 22.0 và Medcalc 14.8.1.0

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm dân số học

- Tuổi trung bình ở nhóm nhóm tham chiếu và nhóm chứng lần lượt là $63,31 \pm 6,06$ tuổi và $64,22 \pm 16,09$ tuổi. Không có sự khác biệt về tuổi và giới giữa hai nhóm, với $p > 0,05$.

3.1.2. Đặc điểm bệnh lý kèm theo

- Đa số bệnh nhân NKH có bệnh lý kèm theo là THA và đái tháo đường type 2. Không có sự khác biệt về bệnh kèm giữa hai nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC, với $p > 0,05$, ngoại trừ bệnh nhân có suy tim.

3.1.3. Đặc điểm đường vào nhiễm khuẩn

- Tiêu điểm của NKH chủ yếu là đường tiêu hóa và hô hấp. Không có sự khác biệt về tiêu điểm NKH giữa hai nhóm TTTC và không TTTC, $p > 0,05$.

3.1.4. Kết quả cấy máu

- Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy cấy máu dương tính chiếm 20,3%, cấy máu âm tính chiếm 79,7%. Vi khuẩn gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất trong các chủng vi khuẩn được phân lập.

3.2. NỒNG ĐỘ THROMBOMODULIN HUYẾT THANH VÀ TƯƠNG QUAN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

Bảng 3.14. Đặc điểm TTTC theo KDIGO 2012 ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và nhóm tử vong

Nhóm Giai đoạn	Nhóm chung (n = 79)		Nhóm sống sót (n = 57)		Nhóm tử vong (n = 22)		p
	n	%	n	%	n	%	
TTTC	44	55,7	24	42,1	20	90,9	0,046
Giai đoạn 1	11	25,0	8	33,3	3	15,0	
Giai đoạn 2	21	47,7	13	54,2	8	40,0	
Giai đoạn 3	12	27,3	3	12,5	9	45,0	

Nhận xét:

- Tỷ lệ TTTC ở bệnh nhân NKH là 55,7%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giai đoạn TTTC theo phân độ KDIGO 2012 giữa hai nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong, với $p < 0,05$.

3.2.4. Các thang điểm đánh giá mức độ nặng tại thời điểm T0

Bảng 3.16. Các thang điểm đánh giá mức độ nặng ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và nhóm tử vong

Nhóm Thang điểm	Nhóm chung (n = 79)	Nhóm sống sót (n = 57)	Nhóm tử vong (n = 22)	p
Điểm SOFA	7 (3 - 13)	6 (3 - 12)	8 (6 - 13)	< 0,001
Điểm APACHE II	16,54 ± 6,13	15,4 ± 6,14	20,27 ± 5,81	0,001
Điểm SIC	3,94 ± 1,24	3,72 ± 1,25	4,50 ± 1,06	0,011
Điểm DIC	2 (0 - 7)	2 (0 - 7)	3 (0 - 7)	0,114

Nhận xét:

- Điểm SOFA, điểm APACHE II và điểm SIC tại thời điểm T0 giữa nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

3.2.5. Đặc điểm một số kết quả điều trị

Bảng 3.17. Kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC

Đặc điểm	Nhóm chung (n = 79)	Nhóm không TTTC (n = 35)	Nhóm TTTC (n = 44)	p
Thời gian điều trị tại khoa HSTC (ngày)	9 (3 - 27)	8 (3 - 23)	9 (3 - 27)	0,354
Lọc máu liên tục n (%)	23 (29,1%)	5 (14,3%)	18 (40,9%)	0,011
Thời gian LMLT (giờ)	26,82 ± 5,56	16,4 ± 7,39	35,11 ± 7,93	0,028
Thở máy n (%)	26 (32,9%)	2 (5,7%)	24 (54,5%)	< 0,001
Thời gian thở máy (ngày)	0 (0 - 13)	0 (0 - 7)	1,5 (0 - 13)	< 0,001
Tử vong trong 28 ngày	22 (27,8)	2 (5,7%)	20 (45,5%)	< 0,001

Nhận xét:

- Thời gian điều trị tại khoa HSTC giữa nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

- Tỷ lệ bệnh nhân LMLT, thời gian LMLT, tỷ lệ thở máy, thời gian thở máy, tỷ lệ tử vong trong vòng 28 ngày giữa nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

3.2.6. Nồng độ thrombomodulin huyết thanh ở nhóm tham chiếu và nhóm bệnh

Bảng 3.19. Nồng độ thrombomodulin ở nhóm tham chiếu và nhóm bệnh

Nhóm TM (ng/mL)	Nhóm tham chiếu (n = 80)			Nhóm bệnh (n = 79)		p
Trung vị (Tứ phân vị)	Nam (n = 41)	Nữ (n = 39)	p	Nam (n = 49)	Nữ (n = 30)	
	1,10 (0,76 - 1,42)	1,07 (0,81 - 1,53)	0,874	3,78 (3,21 - 5,02)	3,9 (3,71 - 4,64)	0,739
	1,09 (0,78 - 1,46)			3,88 (3,49 - 4,84)		< 0,001

Nhận xét:

- Trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm tham chiếu và nhóm bệnh nhân NKH khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung vị nồng độ TM huyết thanh giữa hai giới ở mỗi nhóm, với $p > 0,05$.

3.2.7. Nồng độ thrombomodulin theo nhóm tuổi

Bảng 3.20. Nồng độ thrombomodulin theo nhóm tuổi ở nhóm tham chiếu và nhóm bệnh

Nhóm Nhóm tuổi	Thrombomodulin (ng/mL)					
	Nhóm tham chiếu			Nhóm bệnh		
	n	TV (NN - LN)	p	n	TV (NN - LN)	p
< 60	26	1,26 (0,60 - 1,82)	0,63	24	3,81 (2,32 - 6,44)	0,34
60 - 69	43	1,06 (0,50 - 1,93)		25	3,76 (2,64 - 6,46)	
≥ 70	11	1,16 (0,45 - 1,77)		30	4,18 (2,32 - 6,46)	

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung vị nồng độ TM huyết thanh giữa các nhóm tuổi ở nhóm tham chiếu cũng như nhóm bệnh, với $p > 0,05$.

3.2.8. Tương quan giữa thrombomodulin với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng

3.2.8.1. Tương quan giữa thrombomodulin với một số yếu tố lâm sàng tại thời điểm T0

Bảng 3.21. Tương quan giữa thrombomodulin với một số yếu tố lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	n	Hệ số tương quan r*	p	KTC 95%	
HATT (mmHg)	79	- 0,353	0,001	- 0, 537	- 0,136
HATTr (mmHg)	79	- 0,173	0,128	- 0,385	0,057
HATB (mmHg)	79	- 0,290	0,01	- 0,485	- 0,067
CVP (cmH ₂ O)	79	- 0,326	0,003	- 0,515	- 0,106
Glasgow (điểm)	79	- 0,164	0,148	- 0,378	0,066
Thời gian LMLT (giờ)	23	0,233	0,038	0,006	0,438
Thời gian thở máy (ngày)	26	0,425	< 0,001	- 0,488	0,298
Điểm SOFA	79	0,255	0,023	0,029	0,456
Điểm APACHE II	79	0,320	0,004	0,100	0,510
Điểm SIC	79	0,256	0,023	0,030	0,457

* Tương quan Spearman

Nhận xét:

- Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ TM huyết thanh với thời gian thở máy và điểm APACHE II, với $p < 0,05$.

- Có mối tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ TM huyết thanh với HATT và CVP, với $p < 0,05$.

3.2.8.2. Tương quan giữa thrombomodulin với một số yếu tố cận lâm sàng tại thời điểm T0

Bảng 3.22. Tương quan giữa thrombomodulin với một số yếu tố cận lâm sàng (n = 79)

Đặc điểm CLS	Hệ số tương quan r*	p	KTC 95%	
Bạch cầu (G/L)	0,221	0,05	- 0,007	0,427
Tiểu cầu (G/L)	- 0,164	0,149	- 0,377	0,066
Tỷ prothrombin (%)	- 0,149	0,191	- 0,364	0,082
D-dimer (ng/mL)	0,128	0,262	- 0,103	0,345
Bilirubin TP (μ mol/L)	- 0,088	0,442	- 0,309	0,143
AST (U/L)	0,022	0,847	- 0,206	0,248
ALT (U/L)	- 0,068	0,554	- 0,291	0,162
Calci ion hóa (mmol/L)	- 0,116	0,307	- 0,335	0,114
Urê mmol/L)	0,223	0,048	- 0,005	0,429
Lactate (mmol/L)	0,231	0,040	0,004	0,436
IL-6 (pg/mL)	0,103	0,368	- 0,128	0,322
PCT (ng/mL)	0,046	0,685	- 0,183	0,271

* Tương quan Spearman

Nhận xét:

- Có mối tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ TM huyết thanh với nồng độ urê và lactate máu, với $p < 0,05$.

- Không có mối tương quan giữa nồng độ TM huyết thanh với BC, TC, tỷ prothrombin, D-dimer, bilirubin TP, AST, ALT, IL-6, PCT, với $p > 0,05$.

3.2.8.3. Tương quan giữa thrombomodulin với creatinin tại thời điểm T0, T2 và T7

Bảng 3.23. Tương quan giữa thrombomodulin với creatinin huyết thanh tại thời điểm T0, T2, T7

Đặc điểm creatinin	N	Hệ số tương quan r*	p	KTC 95%	
Creatinin ngày 0	79	0,180	0,112	- 0,049	0,392
Creatinin ngày 2	79	0,455	< 0,001	0,254	0,618
Creatinin ngày 7	66	0,523	< 0,001	0,313	0,684

* Tương quan Spearman

Nhận xét:

- Có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ TM huyết thanh với nồng độ creatinin tại thời điểm T2 và T7, với $p < 0,05$.

3.3. GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG TỔN THƯƠNG THẬN CẤP VÀ TỬ VONG CỦA THROMBOMODULIN HUYẾT THANH

3.3.1. Nồng độ thrombomodulin ở các nhóm nghiên cứu

Bảng 3.24. Nồng độ thrombomodulin ở các nhóm

TM (ng/ml) Nhóm	%	n	Trung vị (Tứ phân vị)	p
Không TTTC	44,3	35	3,56 (2,75 - 3,87)	< 0,001
Có TTTC	55,7	44	4,56 (3,54 - 5,43)	
NKH không sốc	63,3	50	3,75 (3,05 - 4,16)	< 0,001
NKH có sốc	36,7	29	4,75 (3,94 - 5,53)	
Sống sót	72,2	57	3,78 (3,17 - 4,23)	< 0,001
Tử vong	27,8	22	5,41 (4,18 - 5,91)	

Nhận xét:

- Trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân NKH không TTTC và nhóm bệnh nhân NKH có TTTC khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

- Trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân NKH không sốc và nhóm bệnh nhân NKH có sốc khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

- Trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và nhóm bệnh nhân NKH tử vong khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Bảng 3.25. Nồng độ thrombomodulin theo giai đoạn TTTC ở bệnh nhân NKH sống sót và tử vong

Nhóm TTTC	Thrombomodulin (ng/mL)			p
	Nhóm chung (n = 79)	Nhóm sống sót (n = 57)	Nhóm tử vong (n = 22)	
	TV (NN-LN)	TV (NN-LN)	TV (NN-LN)	
Giai đoạn 1	4,74 (3,58 - 6,21)	4,28 (3,58 - 5,47)	5,9 (4,84 - 6,21)	0,025
Giai đoạn 2	4,50 (3,39 - 6,46)	4,24 (3,57 - 5,63)	5,8 (3,39 - 6,46)	0,020
Giai đoạn 3	4,63 (3,0 - 5,94)	4,52 (4,10 - 4,85)	4,75 (3,0 - 5,94)	0,926
p	0,837	0,718	0,123	

Nhận xét:

- Có sự khác biệt về nồng độ TM huyết thanh ở những bệnh nhân TTTC giai đoạn 1 và 2 giữa hai nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong, với $p < 0,05$.

- Không có sự khác biệt về nồng độ TM huyết thanh giữa các giai đoạn TTTC với nhau trong mỗi nhóm, với $p > 0,05$.

3.3.2. Giá trị tiên lượng tổn thương thận cấp của thrombomodulin

Bảng 3.26. Giá trị tiên lượng TTTC của TM huyết thanh so với một số yếu tố khác tại thời điểm T0

Biến số	Điểm cắt tối ưu	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	KTC 95%		p
HATB (mmHg)	≤ 64	63,6	65,7	70,0	59,0	0,658	0,543	0,761	0,010
Điểm SOFA	> 4	79,5	42,9	63,6	62,5	0,612	0,487	0,737	0,088
Điểm APACHE II	> 16	59,1	68,6	70,3	57,1	0,614	0,488	0,740	0,083
Điểm SIC	> 3	75,0	48,6	64,7	60,7	0,639	0,513	0,764	0,035
Bạch cầu (G/L)	> 14,7	59,1	74,3	74,3	59,1	0,689	0,572	0,806	0,004
Tỷ prothrompin (%)	≤ 65	75,0	57,1	68,7	64,5	0,665	0,550	0,768	0,009
Urê (mmol/L)	> 8,7	65,9	82,9	82,9	65,9	0,753	0,644	0,862	< 0,001
Canxi ion hóa (mmol/L)	< 0,96	56,8	77,1	75,8	58,7	0,653	0,537	0,757	0,014
Lactate (mmol/L)	> 2,31	81,8	65,7	75,0	74,2	0,713	0,597	0,830	0,001
IL-6 (pg/mL)	> 108,4	77,3	51,4	66,7	64,3	0,682	0,564	0,800	0,006
PCT (ng/mL)	> 44,3	34,1	88,6	78,9	51,7	0,619	0,496	0,743	0,070
Thrombomodulin (ng/mL)	> 4,14	65,9	91,4	90,6	68,1	0,844	0,754	0,933	< 0,001

Nhận xét:

- Điểm cắt tối ưu để tiên lượng TTTC của TM huyết thanh là > 4,14 ng/mL, diện tích dưới đường cong AUC là 0,844 (KTC 95%: 0,754 - 0,933, p < 0,001), độ nhạy là 65,9%, độ đặc hiệu là 91,4%, giá trị tiên đoán dương tính là 91,4%, giá trị tiên đoán âm tính là 68,1%.

- Điểm cắt tối ưu để tiên lượng TTTC của urê là > 8,7 mmol/L, diện tích dưới đường cong AUC là 0,753 (KTC 95%: 0,644 - 0,862, p < 0,001), độ nhạy là 65,9 %, độ đặc hiệu là 82,9%, giá trị tiên đoán dương tính là 82,9%, giá trị tiên đoán âm tính là 65,9%.

- Điểm cắt tối ưu để tiên lượng TTTC của lactate là > 2,31 mmol/L, diện tích dưới đường cong AUC là 0,713 (KTC 95%:

0,597 - 0,830, $p = 0,001$), độ nhạy là 81,8%, độ đặc hiệu là 65,7%, giá trị tiên đoán dương tính là 75,0%, giá trị tiên đoán âm tính là 74,2%.

- HATB, thang điểm SIC, bạch cầu, tỷ prothrombin, nồng độ calci ion hóa, IL-6 có diện tích dưới đường cong AUC từ 0,60 - 0,70, $p < 0,05$ nên ít có giá trị trong tiên lượng TTTC ở bệnh nhân NKH.

Bảng 3.27. Mô hình hồi quy logistic đa biến xác định yếu tố tiên lượng TTTC

Mô hình	Hệ số hồi quy (β)	OR	p
Mô hình đầy đủ*			
HATB (mmHg)	0,022	1,02 (0,96 - 1,1)	0,524
Điểm SOFA	0,395	1,49 (0,91 - 2,44)	0,117
Điểm APACHE II	- 0,088	0,92 (0,77 - 1,09)	0,312
Điểm SIC	- 0,280	0,76 (0,27 - 2,14)	0,597
Bạch cầu (G/L)	0,084	1,09 (0,96 - 1,23)	0,185
Tỷ prothrompin (%)	- 0,006	0,99 (0,95 - 1,04)	0,811
Urê (mmol/L)	0,228	1,26 (1,02 - 1,54)	0,029
Canxi ion hóa (mmol/L)	0,736	2,09 (0,06 - 74,47)	0,687
Lactate (mmol/L)	0,201	1,2 (0,88 - 1,69)	0,228
IL-6 (pg/mL)	0,001	1,001 (1,000 - 1,002)	0,169
PCT (ng/mL)	0,017	1,02 (0,99 - 1,04)	0,167
Thrombomodulin (ng/mL)	1,900	6,69 (2,21 - 20,23)	0,001
Mô hình rút gọn**			
Thrombomodulin (ng/mL)	1,830	6,24 (2,42 - 16,13)	< 0,001
Urê (mmol/L)	0,247	1,28 (1,10 - 1,49)	0,001
IL-6 (pg/mL)	0,001	1,001 (1,000 - 1,001)	0,055

* Mô hình đầy đủ: gồm tất cả các yếu tố

** Mô hình rút gọn dựa vào phương pháp Backward stepwise

Nhận xét:

- Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến với mô hình rút gọn cho thấy hai biến số nồng độ urê máu và TM huyết thanh là các yếu tố có khả năng tiên lượng TTTC với tỷ suất chênh OR lần lượt là 1,28 (KTC 95%: 1,10 - 1,49, $p = 0,001$) và 6,24 (KTC 95%: 2,42 - 16,13, $p < 0,001$).

3.3.3. Giá trị tiên lượng sốc nhiễm khuẩn của thrombomodulin

Bảng 3.28. Giá trị tiên lượng SNK của nồng độ TM huyết thanh so với một số yếu tố khác tại thời điểm T0

Biến số	Điểm cắt tối ưu	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	KTC 95%			p
Điểm SOFA	> 4	100	48,0	52,7	100	0,798	0,702	0,894	< 0,001	
Điểm APACHE II	> 16	75,9	70,0	59,5	83,3	0,703	0,583	0,824	0,003	
Điểm SIC	> 3	86,2	48,0	49,0	85,7	0,686	0,569	0,803	0,006	
Bạch cầu (G/L)	> 8,5	69,0	14,0	31,7	43,8	0,508	0,369	0,646	0,911	
Tiểu cầu (G/L)	≤ 116	55,2	72,0	53,3	73,5	0,327	0,207	0,447	0,011	
Tỷ prothrombin (%)	≤ 67	79,3	46,0	46,0	79,3	0,363	0,233	0,493	0,043	
Urê (mmol/L)	> 11,54	58,6	84,0	68,0	77,8	0,645	0,507	0,783	0,032	
Lactate (mmol/L)	> 2,43	100	70,0	65,9	100	0,863	0,786	0,941	< 0,001	
IL-6 (pg/mL)	> 226,7	65,5	68,0	54,3	77,3	0,676	0,553	0,798	0,01	
PCT (ng/mL)	> 99,83	27,6	96,0	80,0	69,6	0,565	0,429	0,701	0,339	
Thrombomodulin (ng/mL)	> 3,92	79,3	74,0	63,9	86,0	0,761	0,652	0,871	< 0,001	

Nhận xét:

- Điểm cắt tối ưu tiên lượng SNK của thang điểm SOFA là > 4 điểm, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,798 (KTC95%: 0,702 - 0,894, $p < 0,001$), độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 48%, giá trị tiên đoán dương tính là 52,7%, giá trị tiên đoán âm tính là 100%.

- Điểm cắt tối ưu tiên lượng SNK của thang điểm APACHE II là > 16 điểm, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,703 (KTC95%: 0,583 - 0,824, $p = 0,003$), độ nhạy 75,9%, độ đặc hiệu 70%, giá trị tiên đoán dương tính là 59,5%, giá trị tiên đoán âm tính là 83,3%.

- Điểm cắt tối ưu tiên lượng SNK của nồng độ lactate máu là > 2,43 mmol/L, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,863 (KTC95%: 0,786 - 0,941, $p < 0,001$), độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 70%, giá trị tiên đoán dương tính là 65,9%, giá trị tiên đoán âm tính là 100%.

- Điểm cắt tối ưu tiên lượng SNK của nồng độ TM huyết thanh > 3,92 ng/mL, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,761 (KTC95%: 0,652 - 0,871, $p < 0,001$), độ nhạy 79,3%, độ đặc hiệu 74,0%, giá trị tiên đoán dương tính là 63,9%, giá trị tiên đoán âm tính là 86,0%.

- Thang điểm SIC, tiểu cầu, tỷ prothrombin, urê và IL-6 với diện tích dưới đường cong AUC trong khoảng từ 0,3 - 0,7, $p < 0,05$ nên ít có giá trị tiên lượng SNK ở những bệnh nhân này.

Bảng 3.29. Mô hình hồi quy logistic đa biến xác định yếu tố tiên lượng sốc nhiễm khuẩn

Mô hình	Hệ số hồi quy (β)	OR	p
Mô hình đầy đủ*			
Điểm SOFA	0,929	2,53 (1,28 - 4,99)	0,007
Điểm APACHE II	- 0,035	0,97 (0,81 - 1,15)	0,702
Bạch cầu (G/L)	- 0,009	0,99 (0,88 - 1,12)	0,880
Tiểu cầu (G/L)	- 0,001	0,999 (0,989 - 1,009)	0,809
Tỷ prothrombin (%)	0,007	1,01 (0,96 - 1,06)	0,791
Bilirubin TP ($\mu\text{mol/L}$)	- 0,004	0,996 (0,985 - 1,007)	0,498
Lactate (mmol/L)	0,793	2,21 (1,31 - 3,73)	0,003
IL-6 (pg/mL)	0,0005	1,000 (0,999 - 1,001)	0,899
PCT (ng/mL)	0,011	1,01(0,99 - 1,04)	0,377
Thrombomodulin (ng/mL)	0,836	2,31 (1,02 - 5,23)	0,045
Mô hình rút gọn**			
Thrombomodulin (ng/mL)	0,765	2,15 (1,11 - 4,15)	0,023
Lactate (mmol/L)	0,760	2,14 (1,35 - 3,39)	0,001
Điểm SOFA	0,791	2,21 (1,39 - 3,50)	0,001

* Mô hình đầy đủ: gồm tất cả các yếu tố

** Mô hình rút gọn dựa vào phương pháp Backward stepwise

Nhận xét:

- Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến với mô hình rút gọn cho thấy ba biến số gồm thang điểm SOFA, nồng độ lactate máu và thrombomodulin huyết thanh là các yếu tố có khả năng tiên lượng SNK với tỷ suất chênh OR lần lượt là 2,21 (KTC 95%: 1,39 - 3,50, $p = 0,001$), 2,14 (KTC 95%: 1,35 - 3,39, $p = 0,001$) và 2,15 (KTC 95%: 1,11 - 4,15, $p = 0,023$).

3.3.4. Giá trị tiên lượng tử vong của thrombomodulin

Bảng 3.30. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ TM huyết thanh so với một số yếu tố khác tại thời điểm T0

Biến số	Điểm cắt tối ưu	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	KTC 95%		p
HATB (mmHg)	≤ 64	86,4	63,2	47,5	92,3	0,183	0,088	0,279	< 0,001
Điểm SOFA	> 5	100	45,6	41,5	100	0,787	0,683	0,892	< 0,001
Điểm APACHE II	> 17	72,7	71,9	50,0	87,2	0,732	0,607	0,856	0,001
Điểm SIC	> 3	86,4	43,9	37,3	89,3	0,686	0,562	0,811	0,011
Tiểu cầu (G/L)	≤ 250	100	29,8	35,5	100	0,672	0,557	0,774	0,007
Tỷ prothrombin (%)	≤ 67	81,8	43,9	36,0	86,2	0,585	0,469	0,695	0,218
Canxi ion hóa (mmol/L)	≤ 0,85	45,5	87,7	58,8	80,6	0,671	0,556	0,773	0,022
Urê ((mmol/L))	> 11,3	63,6	78,9	53,8	84,9	0,722	0,609	0,817	0,002
Lactate (mmol/L)	> 2,43	86,4	56,1	43,2	91,4	0,738	0,615	0,860	0,001
IL-6 (pg/mL)	> 226,7	72,7	66,7	45,7	86,4	0,654	0,519	0,788	0,035
Thrombomodulin (ng/mL)	> 4,74	72,7	89,5	72,7	89,5	0,823	0,702	0,944	< 0,001

Nhận xét:

- Điểm cắt tối ưu tiên lượng tử vong của TM huyết thanh là > 4,74 ng/mL, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,823 (KTC95%: 0,702 - 0,944, p < 0,001), độ nhạy 72,7%, độ đặc hiệu 89,5%, giá trị tiên đoán dương tính là 72,7%, giá trị tiên đoán âm tính là 89,5%.

- Điểm cắt tối ưu tiên lượng tử vong của thang điểm SOFA là > 5 điểm, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,787 (KTC95%: 0,683 - 0,892, p < 0,001), độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 45,6%, giá trị tiên đoán dương tính là 41,5%, giá trị tiên đoán âm tính là 100%.

- Điểm cắt tối ưu tiên lượng tử vong của thang điểm APACHE II là > 17 điểm, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,732 (KTC95%: 0,607 - 0,856, p = 0,001), độ nhạy 72,7%, độ đặc hiệu 71,9%, giá trị tiên đoán dương tính là 50,0%, giá trị tiên đoán âm tính là 87,2%.

- Urê và lactate với diện tích dưới đường cong AUC từ 0,722 và 0,738, p < 0,05 nên có giá trị tiên lượng tử vong tốt ở bệnh nhân NKH.

- Thang điểm SIC, tiểu cầu, nồng độ calci ion hóa và IL-6 với diện tích dưới đường cong AUC trong khoảng từ 0,6 đến dưới 0,7, p < 0,05 nên ít có giá trị tiên lượng tử vong ở những bệnh nhân này.

Bảng 3.31. Mô hình hồi quy Cox đa biến xác định yếu tố tiên lượng tử vong

Mô hình	Hệ số hồi quy (β)	HR	p
Mô hình đầy đủ*			
Tuổi (năm)	- 0,013	0,99 (0,95 - 1,02)	0,478
HATB (mmHg)	- 0,047	0,95 (0,83 - 1,10)	0,509
Thở máy (%)	1,087	2,96 (0,50 - 17,67)	0,233
LMLT (%)	1,854	6,39 (1,57 - 26,01)	0,01
Điểm SOFA	0,388	1,47 (0,98 - 2,22)	0,064
Điểm APACHE II	- 0,007	0,99 (0,87 - 1,14)	0,918
Điểm SIC	- 0,772	0,46 (0,19 - 1,10)	0,081
Tiểu cầu (G/L)	- 0,006	0,99 (0,98 - 1,01)	0,504
Tỷ prothrombin (%)	- 0,027	0,97 (0,94 - 1,01)	0,111
Calci ion hóa (mmol/L)	- 2,275	0,10 (0,01 - 1,79)	0,118
Urê ((mmol/L))	0,085	1,09 (1,00 - 1,19)	0,049
Lactate (mmol/L)	- 0,039	0,96 (0,86 - 1,08)	0,503
IL-6 (pg/mL)	0,0007	1,000 (0,999 - 1,000)	0,775
Thrombomodulin (ng/mL)	0,957	2,60 (1,15 - 5,87)	0,022
Mô hình rút gọn**			
Thrombomodulin (ng/mL)	0,678	1,97 (1,17 - 3,32)	0,011
Thở máy (%)	1,644	5,17 (1,36 - 19,65)	0,016
LMLT (%)	1,345	3,84 (1,32 - 11,15)	0,013
SOFA	0,316	1,37 (1,11 - 1,69)	0,003

* Mô hình đầy đủ: gồm tất cả các yếu tố

** Mô hình rút gọn dựa vào phương pháp Backward stepwise

Nhận xét:

- Kết quả phân tích hồi quy Cox đa biến với mô hình rút gọn cho thấy có bốn biến số gồm thrombomodulin, thở máy, LMLT và điểm SOFA là các yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong 28 ngày ở bệnh nhân NKH với tỷ số nguy cơ HR lần lượt là 1,97 (KTC 95%: 1,17 - 3,32, $p = 0,011$); 5,17 (KTC 95%: 1,36 - 19,65, $p = 0,016$); 3,84 (KTC 95%: 1,32 - 11,15, $p = 0,013$) và 1,37 (KTC 95%: 1,11 - 1,69, $p = 0,003$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm dân số học

Tuổi trung bình ở nhóm đối chứng và nhóm bệnh trong nghiên cứu chúng tôi lần lượt là $63,31 \pm 6,06$ tuổi và $64,22 \pm 16,09$ tuổi, không có sự khác biệt về tuổi giữa hai nhóm, với $p > 0,05$. Qua nghiên cứu của các tác giả cho thấy bệnh nhân NKH nhập viện tại ICU đa số là các bệnh nhân lớn tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam giới chiếm 62%, nữ giới chiếm 38%. Nhiều nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ mắc NKH và SNK ở nam cao hơn nữ nhưng tỷ lệ tử vong vẫn không thấy có khác biệt giữa hai giới.

4.1.2. Đặc điểm bệnh lý kèm

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy NKH có bệnh kèm tăng huyết áp là 39,2%, đái tháo đường là 29,1%, bệnh mạch vành và COPD là 13,9%, xơ gan và suy tim là 10,1%. Qua các nghiên cứu cho thấy đa số các bệnh nhân NKH nằm tại ICU thường có bệnh nền là THA, đái tháo đường, bệnh lý tim mạch và bệnh phổi mạn tính. Quản lý, chăm sóc và dự phòng tốt các bệnh lý nền này sẽ làm giảm nguy cơ mắc NKH và tỷ lệ tử vong tại bệnh viện và tại ICU.

4.1.3. Đặc điểm đường vào nhiễm khuẩn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhiễm khuẩn từ đường hô hấp chiếm 38,0%, nhiễm khuẩn từ đường tiêu hóa là 35,4%, nhiễm khuẩn từ đường tiết niệu là 17,7%. Trong đa số các nghiên cứu, NKH tiêu điểm từ đường hô hấp, đường tiêu hóa và đường tiết niệu là thường gặp nhất. Nhiều nghiên cứu cho thấy vị trí nhiễm khuẩn là một yếu tố quan trọng trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKH.

4.1.4. Kết quả cấy máu

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, kết quả cấy máu dương tính chiếm 20,3%, đa số là vi khuẩn gram âm. Các nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng, bệnh nhân NKH tỷ lệ cấy máu âm tính dao động từ 28 - 89%. Kết quả nghiên cứu của Li và (2021) cho thấy thời gian nằm viện, thời gian thở máy ở nhóm bệnh nhân NKH cấy máu dương tính dài hơn nhóm cấy máu âm tính [91]. Một thử nghiệm về kiểm tra độ nhạy của cấy máu trước và sau khi dùng kháng sinh tại một số khoa Cấp cứu cho thấy mẫu máu được lấy sau 30 - 240 phút sau sử dụng kháng sinh dẫn đến giảm 50% độ nhạy của cấy máu [144].

4.2. NỒNG ĐỘ THROMBOMODULIN HUYẾT THANH VÀ MỐI TƯƠNG QUAN VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

Tồn thương thận cấp trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là 55,7%. Trong đó TTTC giai đoạn 1 là 25%, TTTC giai đoạn 2 là 47,7% và TTTC giai đoạn 3 là 27,3%. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hải Ghi và cs ghi nhận tỷ lệ TTTC liên quan đến NKH và SNK tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 là 64,7% [5]. Tỷ lệ TTTC ở bệnh nhân NKH được báo cáo là 51% trong một nghiên cứu đa trung tâm ở 24 quốc gia châu Âu [128]. Báo cáo của Wang và cs trên 2175 bệnh nhân NKH ở 18 đơn vị ICU ở Trung Quốc ghi nhận tỷ lệ TTTC ở bệnh nhân NKH là 61,7% [149]. Tác giả Inkinen và cs nghiên cứu cho thấy tỷ lệ TTTC liên quan đến NKH là 51,1%, trong đó, TTTC giai đoạn 1 chiếm 19,7%, TTTC giai đoạn 2 chiếm 8,7% và TTTC giai đoạn 3 chiếm 22,6% [66]. Qua nghiên cứu của các tác giả cho thấy tỷ lệ TTTC ở bệnh nhân NKH là rất cao, có thể tỷ lệ mắc không giống nhau do các tác giả sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán NKH, TTTC và tiêu chuẩn chọn bệnh khác nhau.

4.2.6. Nồng độ thrombomodulin ở người khỏe mạnh và bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung vị nồng độ thrombomodulin huyết thanh ở người Việt Nam khỏe mạnh độ tuổi trung bình $63,31 \pm 6,06$ tuổi là $1,09 \text{ ng/mL}$. Keshk và cs nghiên cứu trên những bệnh nhân khỏe mạnh, cân nặng bình thường, kết quả cho thấy nồng độ TM huyết tương trung bình là $1,56 \pm 0,29 \text{ ng/mL}$ [75]. Minakami và cs nghiên cứu trên người lớn khỏe mạnh cho thấy mức TM huyết thanh ở nữ là $1,8 \pm 0,2 \text{ ng/mL}$, nam là $1,9 \pm 0,4 \text{ ng/mL}$ [113].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân NKH là $3,88 \text{ ng/mL}$. Nghiên cứu của Inkinen và cs (2019) cho thấy trung vị nồng độ TM huyết thanh ở những bệnh nhân NKH là $5,30 \text{ ng/mL}$ [65].

Kết quả nghiên cứu của Mihajlovic và cs (2015) cho thấy nồng độ TM ở nhóm bệnh nhân NKH có hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan và không có hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan lần lượt là $10,40 \pm 4,58 \text{ ng/mL}$ và $7,6 \pm 3,10 \text{ ng/mL}$, với $p < 0,05$ [111]. Nghiên cứu của Yue và cs (2021) cho thấy bệnh nhân NKH có nồng độ TM huyết thanh trung bình là $9,27 \pm 3,19 \text{ ng/mL}$ [160]. Báo cáo của Zhou và cs (2022) cho thấy trung vị TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH là

6,82 ng/mL và [164]. Qua các nghiên cứu của các tác giả cho thấy bệnh nhân NKH có nồng độ TM huyết thanh rất cao, đây là một dấu ấn sinh học của tổn thương nội mô, khi nội mô bị tổn thương do viêm, thiếu oxy hay thiếu máu do rối loạn vi tuần hoàn thì chúng được giải phóng vào lòng mạch và có tác dụng chống đông, chống viêm và chống chết tế bào theo chương trình.

4.2.8. Mối tương quan giữa thrombomodulin với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng tại thời điểm T0

4.2.8.1. Mối tương quan giữa thrombomodulin với một số yếu tố lâm sàng

Trong nghiên cứu chúng tôi, có mối tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ TM huyết thanh với HATT ($r = -0,353$, $p = 0,001$) và CVP ($r = -0,326$, $p = 0,003$), tương quan nghịch mức độ yếu với HATB ($r = -0,290$, $p = 0,01$). Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ TM huyết thanh với thời gian thở máy ($r = 0,425$, $p < 0,001$), tương quan thuận mức độ yếu giữa TM huyết thanh với thời gian LMLT ($r = 0,233$, $p = 0,038$), thang điểm APACHE II ($r = 0,320$, $p = 0,004$), thang điểm SOFA ($r = 0,255$, $p = 0,023$), thang điểm SIC ($r = 0,256$, $p = 0,023$). Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một số tác giả khác như Johansen và cs (2015), Yue và cs (2021), Zhou và cs (2022), Ostrowski và cs (2013), Lin và cs (2017), Rodrigues và cs (2020), Mei và cs (2019), Zhang và cs (2021), Intenov và cs (2017), Khattab và cs (2021), Schønemann-Lund và cs (2022)...

Qua các nghiên cứu chúng tôi nhận thấy nồng độ TM huyết thanh càng tăng thì mức độ bệnh càng nặng. Nồng độ TM ở tế bào nội mô và trong tuần hoàn được điều hòa một cách chặt chẽ để duy trì cân bằng nội mô và đáp ứng nhanh với đông máu và viêm tại chỗ đối với tổn thương [32]. Trong các rối loạn liên quan đến tổn thương mạch máu như nhiễm trùng, nhiễm khuẩn huyết và viêm, nồng độ TM hòa tan tăng lên có thể được phân cắt ra từ các tế bào nội mô bởi các enzym có nguồn gốc từ bạch cầu trung tính và các tế bào hình thoi (một họ protease màng nội bào mới được mô tả gần đây) [35].

4.2.8.2. Mối tương quan giữa thrombomodulin và một số yếu tố cận lâm sàng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ít có mối tương quan giữa nồng độ TM huyết thanh với nồng độ lactate máu với hệ số tương quan $r = 0,231$, $p = 0,04$. Tác giả Zhou và cs (2022), Ostrowski và cs (2013) nghiên cứu cho thấy có mối tương quan khá chặt chẽ giữa nồng

độ TM huyết thanh và lactate máu với hệ số tương quan lần lượt là $r = 0,458$, $p < 0,001$ và $r = 0,58$, $p = 0,008$. Điều này chứng minh rằng tổn thương nội mô liên quan chặt chẽ với tưới máu mô. Những bệnh nhân nặng, đặc biệt là bệnh nhân NKH và SNK, mức lactate thường tăng cao, và có mối tương quan thuận khá chặt chẽ với mức độ nặng của NKH và tử vong, đây là một dấu ấn sinh học thường được dùng để đánh giá thiếu oxy mô, được sử dụng để làm tiêu chuẩn trong đánh giá và tiên lượng điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ít có mối tương quan giữa nồng độ TM huyết thanh và nồng độ urê máu với hệ số tương quan $r = 0,223$, với $p = 0,048$; có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ TM huyết thanh với nồng độ creatinin ngày 2 và ngày 7, với hệ số tương quan lần lượt là 0,455 và 0,513, với $p < 0,001$. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự một số tác giả như: Ho và cs (2003), Mota và cs (2018), Lin và cs (2017), Yamazaki và cs (2023), Drożdż và cs (2018)... Qua các nghiên cứu trên chúng tôi thấy, kết quả nghiên cứu của đa số các tác giả là có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ TM huyết thanh với nồng độ urê và creatinin máu. Theo KDIGO 2012, ngoài nước tiểu thì creatinin máu được xem là chỉ điểm sinh học để đánh giá mức độ TTTC, tuy nhiên, creatinin máu thường tăng muộn, trong khi đó TM huyết thanh tăng sớm hơn nên đây có thể được xem là dấu ấn sinh học giúp phát hiện sớm TTTC để từ đó có hướng xử trí và điều trị kịp thời nhằm giảm tỷ lệ biến chứng và tử vong ở bệnh nhân NKH tại ICU.

4.3. GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG TỔN THƯƠNG THẬN CẤP VÀ TỬ VONG CỦA THROMBOMODULIN HUYẾT THANH

4.3.2. Giá trị tiên lượng tổn thương thận cấp của thrombomodulin

Trong nghiên cứu chúng tôi, trung vị nồng độ TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH TTTC là 4,56 ng/mL cao hơn nhóm bệnh nhân NKH không TTTC là 3,56 ng/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nghiên cứu chúng tôi tương tự tác giả Inkinen và cs (2019), Lin và cs (2022), Katayama và cs (2017), Bouchard và cs (2015), Mota và cs (2018), Hatton và cs (2021), Atreya và cs (2023)...

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị tiên đoán TTTC của thrombomodulin huyết thanh ở bệnh nhân NKH là rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,844 và $p < 0,001$. Phân tích mô hình hồi quy logistic đa biến rút gọn trong nghiên cứu chúng tôi cho thấy,

giá trị TM huyết thanh dự báo nguy cơ xảy ra TTTC ở bệnh nhân NKH với tỷ suất chênh OR là 6,24 (95%CI: 2,42 - 16,13) với $p < 0,001$, với điểm cắt xác định TTTC của TM huyết thanh là 4,14 ng/mL.

Nồng độ TM huyết thanh cao cho thấy đang xảy ra quá trình tổn thương và rối loạn chức năng nội mô, điều này liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh, và làm kéo dài thời gian rối loạn và tổn thương đa cơ quan, đặc biệt là thận. Các phương pháp điều trị nhằm ổn định nội mô có thể là liệu pháp đầy hứa hẹn trong điều trị TTTC ở những bệnh nhân này [55].

4.3.3. Giá trị tiên lượng sức nhiễm khuẩn của thrombomodulin

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh NKH không sốc là 3,75 (2,32 - 6,46) ng/mL thấp hơn nhóm NKH có sốc là 4,75 (3 - 6,44) ng/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Giá trị dự báo sức nhiễm khuẩn của thrombomodulin huyết thanh ở bệnh nhân NKH khá tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,761 (95%CI: 0,652 - 0,871, $p < 0,001$), điểm cắt xảy ra SNK là 3,92 ng/mL. Phân tích hồi quy logistic đa biến mô hình rút gọn cho thấy, giá trị tiên đoán xảy ra SNK ở bệnh nhân NKH rất tốt với tỷ suất chênh OR là 2,15 (1,11 - 4,15) và $p = 0,023$. Nghiên cứu chúng tôi tương tự nghiên cứu của các tác giả như: Yin và cs (2013), Lin và cs (2017), Khattab và cs (2021), Mahmoud và cs (2021), Zhou và cs (2022), Zhang và cs (2021)...

Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng nồng độ thrombomodulin huyết thanh tăng đáng kể ở những bệnh nhân NKH có hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan, sự gia tăng nồng độ TM huyết thanh tương ứng với mức độ tổn thương cơ quan. Ngoài ra, các nghiên cứu gần đây đã ghi nhận mức TM huyết thanh cao có giá trị dự báo độc lập kết cục xấu ở bệnh nhân NKH. Những phát hiện này nhấn mạnh tầm quan trọng của tổn thương nội mô ở bệnh nhân NKH, đặc biệt là việc phát hiện và xử trí sớm tình trạng DIC và SNK do NKH gây ra.

4.3.4. Giá trị tiên lượng tử vong của thrombomodulin

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tử vong trong vòng 28 ngày là 27,8% (22 trường hợp). Kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong lần lượt là 3,78 ng/mL và 5,41 ng/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Giá trị tiên đoán tử vong của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,823 (95%CI: 0,702 - 0,944) và $p < 0,001$, điểm cắt trong xác định tử vong của TM huyết thanh là 4,74 ng/mL. Giá trị tiên đoán tử vong

khi phân tích hồi quy Cox đa biến mô hình rút gọn của TM huyết thanh trong nghiên cứu chúng tôi với tỷ số nguy cơ HR là 1,97 (1,17 - 3,32) và $p = 0,011$. Một số nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy TM huyết thanh có giá trị rất tốt trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKH như: Tác giả Lin và cs (2017), Mahmoud và cs (2022), Monteiro và cs (2021), Li và cs (2022), Yin và cs (2013), Inkinen và cs (2019), Zhang và cs (2021)...

Kết quả nghiên cứu của tác giả đã cung cấp bằng chứng cho thấy hầu hết bệnh nhân NKH đều bị tổn thương tế bào nội mô nghiêm trọng và xảy ra trong giai đoạn đầu của NKH, điều này được chứng minh bằng sự bất thường về các dấu ấn sinh học nội mô và mối liên quan chặt chẽ của chúng với tiên lượng kết cục xấu của bệnh, sự phát triển của sốc nhiễm khuẩn, hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch, hội chứng suy đa cơ quan và tử vong do NKH.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu giá trị thrombomodulin trong tiên lượng tồn thương thận cấp và tử vong ở 79 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi có một số kết luận sau:

1. Nồng độ thrombomodulin huyết thanh và mối tương quan với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

- Nồng độ thrombomodulin huyết thanh ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết là 3,88 ng/mL, ở nam là 3,78 ng/mL và ở nữ là 3,90 ng/mL. Nồng độ thrombomodulin huyết thanh ở nhóm tham chiếu với tuổi trung bình $63,40 \pm 6,29$ tuổi là 1,09 ng/mL, ở nam là 1,10 ng/mL và ở nữ là 1,07 ng/mL. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Có mối tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ thrombomodulin huyết thanh với HATT ($r = -0,353$, $p = 0,001$) và CVP ($r = -0,326$, $p = 0,003$), tương quan nghịch mức độ yếu với HATB ($r = -0,290$, $p = 0,01$). Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ thrombomodulin huyết thanh với thời gian thở máy ($r = 0,425$, $p < 0,001$). Có mối tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ thrombomodulin huyết thanh với thời gian lọc máu liên tục ($r = 0,233$, $p = 0,038$), thang điểm APACHE II ($r = 0,320$, $p = 0,004$), thang điểm SOFA ($r = 0,255$, $p = 0,023$), thang điểm SIC ($r = 0,256$, $p = 0,023$).

- Có mối tương quan thuận mức độ yếu giữa nồng độ thrombomodulin huyết thanh với lactate máu ($r = 0,231$, $p < 0,05$) và urê máu ($r = 0,223$, $p < 0,05$).

- Có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ thrombomodulin huyết thanh với nồng độ creatinin máu ngày 2 ($r = 0,455$, $p < 0,05$) và nồng độ creatinin máu ngày 7 ($r = 0,523$, $p < 0,05$).

2. Giá trị thrombomodulin huyết thanh trong tiên lượng tổn thương thận cấp và tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

- Nồng độ thrombomodulin huyết thanh ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tổn thương thận cấp là 4,56 ng/mL, cao hơn nhóm không tổn thương thận cấp là 3,56 ng/mL, khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Nồng độ thrombomodulin huyết thanh ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết sống sót là 3,78 ng/mL, thấp hơn nhóm tử vong là 5,41 ng/mL, khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Giá trị tối ưu để tiên lượng tổn thương thận cấp của thrombomodulin huyết thanh là $> 4,14$ ng/mL, diện tích dưới đường cong AUC là 0,844 (KTC 95%: 0,754 - 0,933, $p < 0,001$). Phân tích hồi quy logistic đa biến mô hình rút gọn cho thấy thrombomodulin huyết thanh là yếu tố có khả năng tiên lượng tổn thương thận cấp độc lập với tỷ suất chênh OR là 6,24 (KTC 95%: 2,42 - 16,13, $p < 0,05$).

- Giá trị tối ưu để tiên lượng tử vong của thrombomodulin huyết thanh là $> 4,74$ ng/mL, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,823 (KTC95%: 0,702 - 0,944, $p < 0,05$). Phân tích hồi quy Cox đa biến mô hình rút gọn cho thấy thrombomodulin huyết thanh là yếu tố có khả năng tiên lượng tử vong độc lập với tỷ số nguy cơ HR là 1,97 (KTC 95%: 1,17 - 3,32, $p < 0,05$).

KIẾN NGHỊ

Qua những kết quả nghiên cứu, chúng tôi đề xuất kiến nghị sau:

1. Trong thực hành lâm sàng nên chỉ định xét nghiệm dấu ấn sinh học thrombomodulin huyết thanh để tiên lượng tổn thương thận và tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, đặc biệt là tại các đơn vị hồi sức tích cực.

2. Sử dụng giá trị điểm cắt của thrombomodulin huyết thanh để tiên lượng sốc nhiễm khuẩn ($> 3,92$ ng/mL), tổn thương thận cấp ($> 4,14$ ng/mL) và tử vong trong vòng 28 ngày ($> 4,74$ ng/mL) ở những bệnh nhân này.

3. Cần nghiên cứu giá trị thrombomodulin huyết thanh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết với cỡ mẫu lớn hơn và đa trung tâm hơn.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

1. Van Tri Nguyen, Hong Ngoc Nguyen-Phan, That Ngoc Ton, Bui Bao Hoang. (2023), "Value of Serum Thrombomodulin as a Marker and Predictor in Patients with Sepsis-Associated Acute Kidney Injury", International Journal of General Medicine. 10 (16), pp.2933-2941. doi: 10.2147/IJGM.S417410
2. Van Tri Nguyen, Hong Ngoc Nguyen-Phan, Bui Bao Hoang. (2023), "Serum Thrombomodulin Level Can Predict Mortality in Patients With Sepsis?", Medical Archives. 77(6), pp.433-439. doi: 10.5455/medarh.2023.77.433-439
3. Nguyễn Văn Trí, Nguyễn Tất Dũng, Hoàng Bùi Bảo. (2024) "Nghiên cứu đặc điểm tổn thương thận cấp và tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn", Tạp chí Y Dược Huế - Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế - Số 1, tập 14/2024, tr.71-77. doi: 10.34071/jmp.2024.1.10