

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ, NĂM 2025

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC
PGS. TS HOÀNG BÙI BẢO

HUẾ, NĂM 2025

LỜI CẢM ƠN

Với tất cả tấm lòng và sự kính trọng, tôi xin chân thành cảm ơn:

Ban Giám đốc, Ban Đào tạo và Công tác sinh viên Đại học Huế.

Ban Giám Hiệu, Phòng Đào tạo Sau Đại học, Bộ môn Nội, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.

Ban Giám đốc, Phòng Tổ chức cán bộ, Phòng Kế hoạch tổng hợp, Phòng Nghiên cứu khoa học, Bệnh viện Trung ương Huế.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn và sự kính trọng tới thầy GS.TS. Trần Văn Huy, Ban Chủ Nhiệm, cùng tất cả quý Thầy Cô Bộ môn Nội, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế đã tạo mọi điều kiện, đôn đốc, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban giám đốc TTĐTTYC & QT, Tập thể Cán bộ nhân viên Khoa Gây mê hồi sức - TTĐTTYC & QT, Khoa Hồi sức tích cực, Khoa Gây mê hồi sức A, Khoa Hóa Sinh, Khoa Vi Sinh, Trung tâm Huyết học Truyền máu, Bệnh viện Trung ương Huế đã tạo mọi điều kiện và giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới thầy PGS.TS. Hoàng Bùi Bảo, là người thầy đã tận tình hướng dẫn, đôn đốc, giúp đỡ, dành nhiều thời gian và công sức cho tôi trong suốt quá trình học tập.

Tôi xin chân thành cảm ơn tất cả những bệnh nhân và gia đình bệnh nhân đã tình nguyện tham gia vào nghiên cứu để tôi có thể hoàn thành công trình nghiên cứu này.

Xin chân thành cảm ơn bạn bè, quý đồng nghiệp đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi hoàn thành khóa học.

Cuối cùng, tôi luôn ghi nhớ những tình cảm yêu thương nhất của gia đình, vợ và các con đã luôn bên cạnh hỗ trợ, động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập.

Xin gửi đến tất cả mọi người lòng biết ơn chân thành của tôi.

Tác giả luận án

NCS. Nguyễn Văn Trí

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan, đây là công trình nghiên cứu của riêng chúng tôi, các số liệu và kết quả trong luận án này là trung thực và chưa được công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu nào khác. Nếu có gì sai sót, tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Tác giả luận án

NCS. Nguyễn Văn Trí

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
1. Tính cấp thiết của đề tài	1
2. Mục tiêu nghiên cứu	2
3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn	2
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Nhiễm khuẩn huyết	3
1.2. Tổn thương thận cấp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.....	11
1.3. Thrombomodulin	22
1.4. Các nghiên cứu liên quan đến đề tài	36
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu	44
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu.....	62
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	64
3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	64
3.2. Nồng độ thrombomodulin huyết thanh và mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng	66
3.3. Giá trị tiên lượng tổn thương thận cấp và tử vong của thrombomodulin huyết thanh.....	83
Chương 4. BÀN LUẬN	93
4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	93
4.2. Nồng độ thrombomodulin huyết thanh và mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng	96
4.3. Giá trị tiên lượng tổn thương thận cấp và tử vong của thrombomodulin huyết thanh.....	118

HẠNH CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	136
KẾT LUẬN	137
KIẾN NGHỊ.....	139
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ	
CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ	140
TÀI LIỆU THAM KHẢO	141
PHỤ LỤC	

BẢNG CHỮ VIẾT TẮT

ADQI	: Acute Disease and Quality Initiative Tổ Chức Sáng Kiến Chất Lượng Bệnh Cấp Tính
AKI	: Acute Kidney Injury Tổn thương thận cấp
AKIN	: Acute Kidney Injury Network Mạng lưới tổn thương thận cấp
APACHE II	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Thang điểm lượng giá bệnh lý cấp tính và mạn tính
APC	: Activated Protein C Protein C hoạt hóa
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển
BC	: Bạch cầu
BN	: Bệnh nhân
COPD	: Chronic Obstructive Pulmonary Disease Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
CVP	: Central Venous Pressure Áp lực tĩnh mạch trung tâm
DAMP	: Damage-associated molecular patterns Mẫu phân tử liên quan đến tổn thương
DASH	: Dầu ăn sinh học
DIC	: Disseminated intravascular coagulation Hội chứng đông máu rải rác nội mạch
GBD	: Global Burden of Disease Gánh nặng bệnh tật toàn cầu
EGF	: Epidermal Growth Factor Yếu tố tăng trưởng biểu bì
eGFR	: estimated Glomerular Filtration Rate Mức lọc cầu thận ước tính
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assays Phương pháp miễn dịch hấp thụ liên kết với enzym
FDP	: Fibrin degradation products Các sản phẩm thoái hóa fibrin
HATB	: Huyết áp trung bình
HATT	: Huyết áp tâm thu
HATTr	: Huyết áp tâm trương
HC	: Hồng cầu
HSTC	: Hồi sức tích cực
ICU	: Intensive care unit Đơn vị hồi sức tích cực
IL-18	: Interleukin 18
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcome Hội đồng về cải thiện kết cục bệnh thận toàn cầu

NEWS	: National Early Warning Score : Thang điểm cảnh báo sớm Quốc gia
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease Study : Nghiên cứu thay đổi chế độ ăn ở bệnh thận
MLCT	: Mức lọc cầu thận
MRSA	: Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Tụ cầu vàng kháng methicillin
MODS	: Multiorgan dysfunction syndrome : Hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan
NGAL	: Neutrophil gelatinase associated lipocalin Lipocalin liên kết gelatinase bạch cầu trung tính
NKH	: Nhiễm khuẩn huyết
NKN	: Nhiễm khuẩn nặng
PAMP	: Pathogen-Associated Molecular Pattern Mẫu phân tử liên quan mầm bệnh
qSOFA	: quick Sequential organ failure assessment score Thang điểm lượng giá suy cơ quan theo thời gian nhanh
RIFLE	: Risk, Injury, Failure, Loss Nguy cơ, tổn thương, suy thận, mất chức năng thận
RL	: Rối loạn
SIC	Sepsis induced coagulopathy Bệnh lý đông máu do nhiễm khuẩn huyết
SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome Hội chứng đáp ứng viêm toàn thân
SLB	: Sinh lý bệnh
SNK	: Sốc nhiễm khuẩn
SOFA	: Sequential organ failure assessment score Thang điểm lượng giá suy cơ quan theo thời gian
SSC	: Surviving Sepsis Campaign Chiến dịch sống còn trong nhiễm khuẩn huyết
TAFI	: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor Chất ức chế tiêu sợi huyết hoạt hoá thrombin
TB	: Tế bào
TBMD	: Tế bào miễn dịch
TC	: Tiểu cầu
TM	: Thrombomodulin
TMD1	: Thrombomodulin domain 1 Miền thrombomodulin thứ nhất
TMD6	: Thrombomodulin domain 6 : Miền thrombomodulin thứ sáu
TTTC	: Tổn thương thận cấp
TV	: Trung vị

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn.....	8
Bảng 1.2. Phân độ giai đoạn tổn thương thận cấp theo KDIGO 2012	18
Bảng 1.3. Phân loại các dấu ấn sinh học trong tổn thương thận cấp.....	19
Bảng 1.4. Bộ kit ELISA định lượng thrombomodulin hòa tan trên thị trường ..	35
Bảng 2.1. Thang điểm DIC và SIC.....	41
Bảng 2.2. Thang điểm SOFA	42
Bảng 2.3. Tỷ lệ tử vong theo thang điểm SOFA	42
Bảng 2.4. Thang điểm APACHE II.....	43
Bảng 2.5. Tỷ lệ tử vong theo thang điểm APACHE II.....	44
Bảng 2.6. Định nghĩa và cách đo lường các biến trong nghiên cứu.....	58
Bảng 2.7. Ý nghĩa của diện tích dưới đường cong ROC.....	61
Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới, chiều cao, cân nặng và BMI.....	64
Bảng 3.2. Đặc điểm bệnh lý kèm theo ở nhóm nghiên cứu	64
Bảng 3.3. Đặc điểm đường vào nhiễm khuẩn ở nhóm nghiên cứu	65
Bảng 3.4. Tỷ lệ các chủng vi sinh vật được phân lập từ máu.....	66
Bảng 3.5. Đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC.....	66
Bảng 3.6. Đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong...	67
Bảng 3.7. Đặc điểm XN huyết học ở nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC	67
Bảng 3.8. Đặc điểm XN huyết học ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong.....	68
Bảng 3.9. Đặc điểm XN sinh hóa ở nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC	69
Bảng 3.10. Đặc điểm XN sinh hóa ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong.....	70
Bảng 3.11. Đặc điểm XN huyết học và sinh hóa tại các thời điểm T0, T2, T7..	71
Bảng 3.12. Nồng độ creatinin tại các thời điểm ở nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC	72
Bảng 3.13. Nồng độ creatinin tại các thời điểm ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong	72

Bảng 3.14. Đặc điểm TTTC theo KDIGO 2012 ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong	73
Bảng 3.15. Các thang điểm đánh giá mức độ nặng ở nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC	73
Bảng 3.16. Các thang điểm đánh giá mức độ nặng ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong.....	74
Bảng 3.17. Kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC ..	74
Bảng 3.18. Kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong....	75
Bảng 3.19. Nồng độ thrombomodulin ở nhóm tham chiếu và nhóm bệnh	75
Bảng 3.20. Nồng độ thrombomodulin theo nhóm tuổi ở nhóm tham chiếu và nhóm bệnh	76
Bảng 3.21. Tương quan giữa thrombomodulin với một số yếu tố lâm sàng..	76
Bảng 3.22. Tương quan giữa thrombomodulin với một số yếu tố cận lâm sàng	80
Bảng 3.23. Tương quan giữa thrombomodulin với creatinin huyết thanh tại thời điểm T0, T2, T7	81
Bảng 3.24. Nồng độ thrombomodulin ở các nhóm nghiên cứu	83
Bảng 3.25. Nồng độ thrombomodulin theo giai đoạn TTTC ở bệnh nhân NKH sống sót và tử vong.....	83
Bảng 3.26. Giá trị tiên lượng TTTC của TM huyết thanh so với một số yếu tố khác tại thời điểm T0	84
Bảng 3.27. Mô hình hồi quy logistic đa biến xác định yếu tố tiên lượng TTTC...	86
Bảng 3.28. Giá trị tiên lượng SNK của TM huyết thanh so với một số yếu tố khác tại thời điểm T0	87
Bảng 3.29. Mô hình hồi quy logistic đa biến xác định yếu tố tiên lượng SNK .	89
Bảng 3.30. Giá trị tiên lượng tử vong của TM huyết thanh so với một số yếu tố khác tại thời điểm T0	90
Bảng 3.31. Mô hình hồi quy Cox đa biến xác định yếu tố tiên lượng tử vong ..	92

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Sinh lý bệnh của nhiễm khuẩn huyết gây suy đa cơ quan	5
Hình 1.2. Đáp ứng của hệ miễn dịch với nhiễm khuẩn huyết.....	6
Hình 1.3. Hình ảnh mô bệnh học TTTC ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết....	13
Hình 1.4. Tăng sinh, lắng đọng fibrin và apoptosis ở ống kẽ thận	14
Hình 1.5. Sinh lý bệnh của tổn thương thận cấp trong nhiễm khuẩn huyết...	15
Hình 1.6. Đáp ứng viêm và rối loạn chức năng vi tuần hoàn.....	16
Hình 1.7. Quá trình giảm tiêu thụ năng lượng của tế bào	17
Hình 1.8. Ứng dụng dấu ấn sinh học trong chẩn đoán sớm TTTC	19
Hình 1.9. Các dạng cấu trúc của thrombomodulin.....	23
Hình 1.10. Trình tự sắp xếp các acid amin trên phân tử thrombomodulin	24
Hình 1.11. Chức năng chống đông máu của thrombomodulin	25
Hình 1.12. Chức năng chống viêm và bảo vệ tế bào của thrombomodulin ...	26

DANH MỤC BIỂU ĐỒ - SƠ ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Kết quả cây máu ở nhóm nghiên cứu	65
Biểu đồ 3.2. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với HATT	77
Biểu đồ 3.3. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với thời gian LMLT	77
Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với thời gian thở máy	78
Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với thang điểm SOFA	78
Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với thang điểm APACHE II	79
Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với thang điểm SIC	79
Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với nồng độ urê máu	80
Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với nồng độ lactate máu	81
Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với creatinin máu tại thời điểm T2	82
Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với creatinin máu tại thời điểm T7	82
Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC dự báo xảy ra TTTC của thrombomodulin, lactate và urê	85
Biểu đồ 3.13. Đường cong ROC dự báo xảy ra SNK của thang điểm SOFA, thang điểm APACHE II, lactate máu và thrombomodulin	88
Biểu đồ 3.14. Đường cong ROC dự báo xảy ra tử vong của thrombomodulin, thang điểm SOFA, thang điểm APACHE II, urê và lactate	91
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	63

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 [28]. Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết toàn cầu ước tính khoảng 50 triệu người mỗi năm. Tử vong chung của nhiễm khuẩn huyết là 26,7%, tử vong tại hồi sức là 42% [132], [155]. Tồn thương thận cấp là biến chứng thường gặp ở nhiễm khuẩn huyết, tỷ lệ tồn thương thận cấp liên quan đến nhiễm khuẩn huyết dao động từ 14 - 87% và tử vong từ 11 - 77% [165]. Trong một nghiên cứu đa trung tâm ở 24 quốc gia châu Âu ghi nhận tỷ lệ tồn thương thận cấp do nhiễm khuẩn huyết chiếm 51% và ở Trung Quốc là 61,7% [129], [151]. Ở Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Hải Ghi và cs cho thấy tỷ lệ tồn thương thận cấp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn là 64,7% [5]. Tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết không có tồn thương thận cấp là 16,6%, trong khi ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có tồn thương thận cấp là 25,7% [82]. Nghiên cứu trên 300 đơn vị hồi sức trên toàn thế giới cho thấy tỷ lệ tồn thương thận cấp dao động từ 2,5 - 92,2%, thời gian điều trị tại hồi sức từ 5 - 21 ngày, điều trị thay thế thận từ 0,8 - 59,2%, tử vong từ 5 - 80% [137].

Có nhiều dấu ấn sinh học được sử dụng trong dự báo sớm tồn thương thận cấp như: NGAL, KIM-1, IL-18, TIMP-2, thrombomodulin...[156]. Trong đó, thrombomodulin là một glycoprotein xuyên màng típ 1 được tìm thấy trong máu, nước tiểu, mô..., lưu hành chính trong cơ thể dưới dạng hòa tan có nhiều miền, được tạo ra từ các thrombomodulin nguyên vẹn ở bề mặt tế bào nội mô sau khi được các enzym thủy phân và giải phóng vào lòng mạch trong các điều kiện khác nhau [25], [84], [152]. Vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của nhiễm khuẩn huyết là các phản ứng viêm không được kiểm soát gây tổn thương các tế bào nội mô [121]. Do đó, các dấu ấn sinh học phản ánh tổn thương nội mô có khả năng dự báo sự phát triển tổn thương thận cấp và tử vong ở những bệnh nhân này [73]. Thrombomodulin được xem là dấu ấn sinh học phản ánh sớm tổn thương nội mô ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết [66], [167]. Trong điều kiện bình thường, nồng độ thrombomodulin hòa tan rất thấp trong máu, nhưng nó tăng trong một số tình trạng bệnh lý liên quan đến rối loạn chức năng và tổn thương nội mô như viêm, nhiễm khuẩn, tổn thương thận cấp và hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch [25], [167]. Do đó, thrombomodulin hòa tan được sử dụng để theo dõi sự tiến triển và mức độ nặng của rối loạn chức năng đa cơ quan ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết [25].

Thrombomodulin 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 [32], [35], [76]. Đây 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 [73]. 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 [169]. Thrombomodulin tăng cao có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, và có mối tương quan thuận với thang điểm SOFA, có mối 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 [93], [113], [168]. 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 [26]. Tuy nhiên, hiện chưa có nghiên cứu nào về thrombomodulin trong tiên lượng tổn thương thận cấp và tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Việt Nam. 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”**.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

2.1. 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.

2.2. 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.

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

3.1. Ý nghĩa khoa học

- 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.

- 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.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

- Thrombomodulin huyết thanh là chất chỉ điểm sinh học dễ xét nghiệm và có thể áp dụng rộng rãi, mang lại hiệu quả điều trị cao và kết cục tốt.

- 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.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. NHIỄM KHUẨN HUYẾT

1.1.1. Định nghĩa

- Năm 2016 các chuyên gia hội sức châu Âu và Hoa Kỳ đã đồng thuận đưa ra định nghĩa mới về nhiễm khuẩn huyết (Sepsis 3): Với sự hiểu biết rõ hơn về sinh lý bệnh của NKH, các chuyên gia nhận thấy các bệnh nhân NKH và NKN gần tương tự nhau. Vì vậy, Hội nghị đồng thuận đã bỏ thuật ngữ “nhiễm khuẩn nặng”, chỉ sử dụng thuật ngữ “nhiễm khuẩn huyết” và “sốc nhiễm khuẩn” [140].

+ NKH được định nghĩa 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 [140].

+ Suy hoặc rối loạn chức năng cơ quan: Mức độ rối loạn chức năng cơ quan được đánh giá bằng hệ thống tính điểm khác nhau để định lượng các bất thường theo phát hiện lâm sàng, dữ liệu xét nghiệm và can thiệp điều trị. Rối loạn cơ quan được xác định khi thang điểm SOFA ≥ 2 điểm.

+ Sốc nhiễm khuẩn được xem là một phân nhóm của NKH. Chẩn đoán SNK khi bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn của NKH và huyết áp (HA) thấp cần phải dùng thuốc vận mạch để duy trì huyết áp trung bình (HATB) ≥ 65 mmHg, kèm theo tăng nồng độ lactate huyết tương > 2 mmol/L (18 mg/dL) mặc dù đã được hồi sức dịch đầy đủ.

+ Hội nghị thống nhất không sử dụng hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS) trong chẩn đoán NKH và SNK mà thay vào đó là thang điểm qSOFA và SOFA. Điểm SOFA cơ bản được gán bằng 0 đối với những bệnh nhân không được biết rối loạn chức năng cơ quan từ trước. Những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm khuẩn nằm ICU kéo dài hoặc tử vong trong bệnh viện có thể dùng thang điểm qSOFA tại giường [23].

- Hướng dẫn của Chiến dịch sống còn trong nhiễm khuẩn huyết SSC 2021

+ Khuyến cáo đã đưa ra các thang điểm để sàng lọc và phát hiện sớm NKH như: qSOFA, NEWS, MEWS để cải thiện chăm sóc và điều trị trong quần thể mắc bệnh cấp tính và nguy cơ cao. Khuyến cáo không nên chỉ sử dụng duy nhất qSOFA để sàng lọc NKH và SNK mà phải dùng thêm SIRS, NEWS hoặc MEWS để sàng lọc [40], [142].

1.1.2. Dịch tễ học

Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết toàn cầu ước tính khoảng 50 triệu người, tử vong khoảng 11 triệu người mỗi năm [132]. Ở Hoa Kỳ có hơn 970.000 trường hợp NKH được nhập viện, với 50% trường hợp tử vong hằng năm [111].

Tại Đông Nam Á, nghiên cứu trên những bệnh nhân nhập viện với chẩn đoán NKH cho thấy, 48% người lớn và 56% trẻ em NKH có ít nhất một tác nhân gây bệnh. Tỷ lệ tử vong do NKH ở Nepal và Bangladesh được báo cáo lần lượt là 39,3% và 37% [111]. Ở Trung Quốc, tỷ lệ mắc NKH tại ICU là 25,5%, tỷ lệ tử vong do NKH là 40%, tỷ lệ mắc ở nam cao hơn ở nữ [81]. Ở Việt Nam, tỷ lệ tử vong do NKH tại bệnh viện là 41,1%, tỷ lệ tử vong tại ICU 33,3% [37].

1.1.3. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

1.1.3.1. Nguyên nhân

Tác nhân gây bệnh NKH có thể là virus, vi khuẩn, ký sinh trùng, nấm hoặc tác nhân không thể xác định.

- Virus liên quan đến NKH: Virus dengue, virus cúm, rhino virus, virus hợp bào hô hấp, rota virus, adeno virus...

- Vi khuẩn: vi khuẩn gram âm như *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Burkholderia pseudomallei* và vi khuẩn Gram dương như *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. suis* và *Streptococcus spp.*

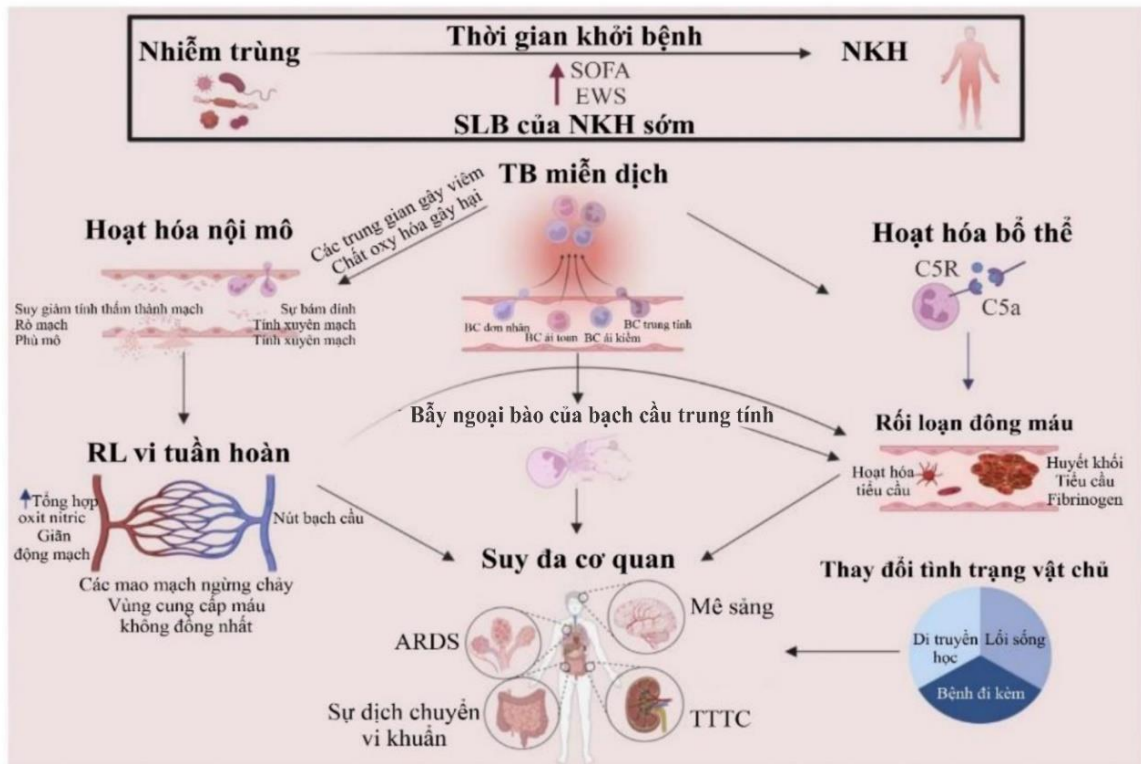
- Ký sinh trùng: *Entamoeba histolytica*, giun lươn và *cryptosporidium* là những ký sinh trùng chính gây NKH [111].

Nghiên cứu tại Bệnh viện TW Huế trong giai đoạn từ năm 2011 đến năm 2015 ghi nhận, vi khuẩn gây NKH thường gặp là *E. coli* (47,6%), *K. pneumoniae* (5,8%) và *S. suis* (23,8%) [4].

Nghiên cứu khác cho thấy, vi khuẩn là nguyên nhân phổ biến nhất của NKH, với 62,2% bệnh nhân cấy máu dương tính là vi khuẩn Gram âm, 46,8% là Gram dương, 19,4% là nấm, ký sinh trùng là 0,7% và vi sinh vật khác là 3,9%. Nhiễm trùng đường hô hấp, đặc biệt viêm phổi, là vị trí nhiễm trùng phổ biến nhất và có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao nhất [109].

1.1.3.2. Cơ chế bệnh sinh

Sinh lý bệnh của NKH là một quá trình phức tạp liên quan đến nhiều cơ quan trong cơ thể. Quá trình phản ứng miễn dịch quá mức của vật chủ, kích hoạt hàng loạt các chuỗi phản ứng xảy ra và cuối cùng dẫn đến suy cơ quan. Rối loạn cân bằng miễn dịch giữa viêm và kháng viêm ở NKH trái ngược với nhiễm trùng tại chỗ vì nhiễm trùng tại chỗ được kiểm soát tốt hơn [50].



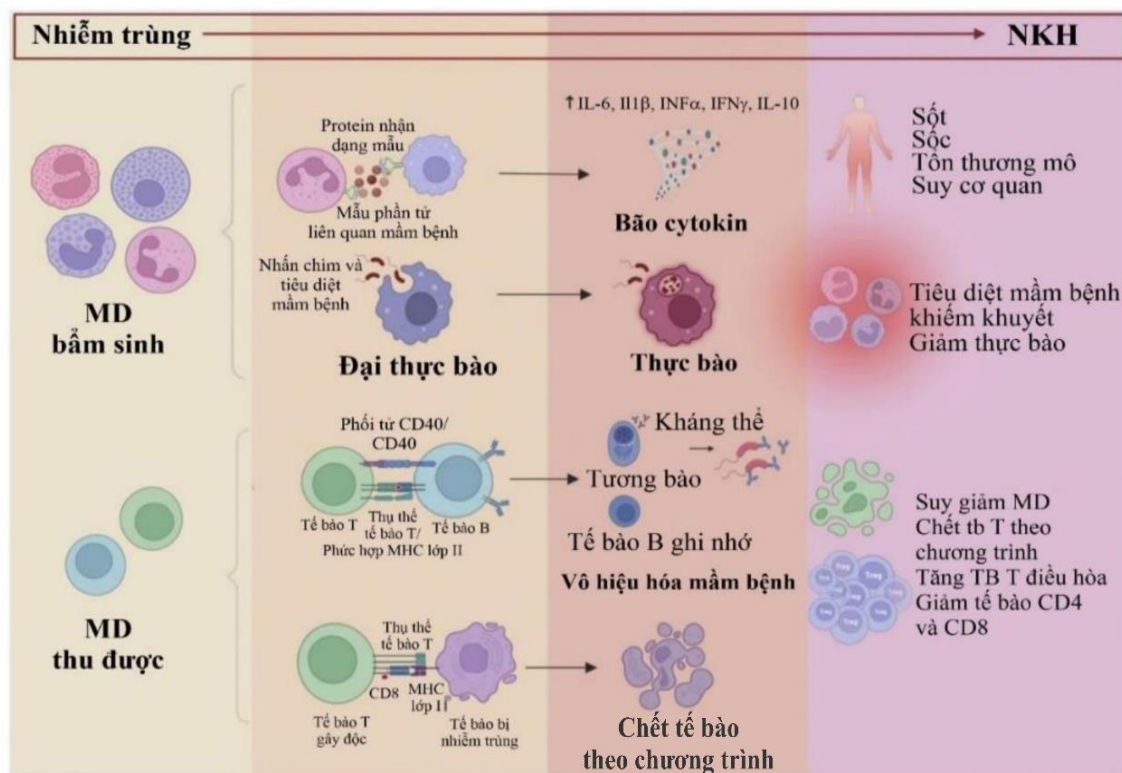
Hình 1.1. Sinh lý bệnh của nhiễm khuẩn huyết gây suy đa cơ quan [18]

- Rối loạn hệ miễn dịch: đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thu được

Hệ miễn dịch bẩm sinh (MDBS) không đặc hiệu, sử dụng ba cơ chế bảo vệ: (1) Các rào cản vật lý là các màng biểu mô (da, màng nhầy của đường hô hấp, đường tiêu hóa và đường tiết niệu) ngăn chặn sự xâm nhập của mầm bệnh. (2) Thành phần tế bào của hệ thống MDBS liên quan đến nhiều loại tế bào bao gồm đại thực bào, tế bào đuôi gai và tế bào giết tự nhiên, chúng nhận biết và loại bỏ mầm bệnh cũng như mảnh vụn tế bào. (3) Phần thể dịch gồm chuỗi các protease serine của bổ thể và hệ thống đông máu cũng như các kháng thể xuất hiện tự nhiên. Ba cơ chế này đóng vai trò là lớp bảo vệ ban đầu của vật chủ [50].

Các PAMPs như lipopolysaccharide được tìm thấy trên màng tế bào vi khuẩn gram âm, các protein flagellin (tiên mao) của vi khuẩn, axit lipoteichoic của vi

khuẩn gram dương, kháng nguyên nấm, các biến thể của axit nucleic như RNA sợi kép liên quan đến vi rút. Mỗi PAMP này được nhận dạng đặc biệt bởi các thụ thể giống Toll của vật chủ khác nhau [50].



Hình 1.2. Đáp ứng của hệ miễn dịch với nhiễm khuẩn huyết [18]

Mục đích của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh là loại bỏ PAMP và DAMP. Nếu hệ miễn dịch bẩm sinh không thể tiêu diệt mầm bệnh, thì tín hiệu cytokin của nó sẽ đóng vai trò là chất kích hoạt và điều khiển hệ miễn dịch thu được tiếp tục kiểm soát. Hệ miễn dịch thu được thường xuất hiện chậm hơn, chúng được tạo ra từ tế bào lympho T, lympho B và kháng thể. Đáp ứng miễn dịch ban đầu của hệ miễn dịch bẩm sinh là các cytokin tiền viêm, đó là các chất trung gian hóa học gây viêm như IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF- α , INF- γ ... Và sau đó là đáp ứng chống viêm gồm IL-4, IL-10, IL-13 và TGF- β [50].

- Rối loạn chức năng nội mô và vi tuần hoàn trong nhiễm khuẩn huyết

Các tế bào nội mô hình thành trạng thái cân bằng động giữa phản ứng viêm, hệ MDBS, hệ thống bổ thể và đông máu để điều chỉnh đáp ứng của vật chủ trong NKH. Rối loạn chức năng vi tuần hoàn trong NKH bắt đầu bằng việc kích hoạt lớp nội mô và thay đổi thành kiểu hình tiền viêm của các tế bào nội mô. Con bão cytokin làm tổn thương tế bào nội mô, gây rối loạn trương lực mạch máu và cân bằng nội môi, làm tổn thương hàng rào mao

mạch. Sự bong lớp glycocalyx làm tăng hoạt hóa, kết dính và thoát mạch của bạch cầu bằng cách trình diện các phân tử kết dính (P-selectin, E-selectin, ICAM-1), tạo điều kiện thuận lợi cho thu hút bạch cầu và tiểu cầu gây nên huyết khối vi mạch [18].

- Rối loạn hệ thống bổ thể và đông máu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Hệ MDBS bảo vệ cơ thể chống lại vi khuẩn với sự phối hợp của nhiều thành phần của hệ thống miễn dịch với hệ thống bổ thể. Phản ứng của bổ thể trở nên quá mức và bị kích thích không phù hợp dẫn đến rối loạn điều hòa và có khả năng gây hại. Giai đoạn đầu của NKH kích hoạt một cách đồng bộ hệ thống bổ thể tạo ra một lượng lớn C3a và C5a. Chúng kích hoạt tạo ra đáp ứng tiền viêm làm tăng tính thấm thành mạch và hóa ứng động bạch cầu. Sự hoạt hóa quá mức của chúng dẫn đến rò nội mạch và tổn thương mô [18], [159].

C5a tương tác với các thụ thể của nó trên bề mặt tế bào cơ tim gây ra điều hòa giảm $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ và sự trao đổi $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ của mạng lưới nội chất dẫn đến mất canxi cần thiết để duy trì khả năng co bóp của cơ tim [18].

- Giãn mạch

Giãn mạch quá mức trong SNK sẽ gây tụt huyết áp do mất khả năng phản ứng của cơ trơn mạch máu và giảm khả năng đáp ứng với các chất co mạch tự nhiên. Hoạt hóa hệ renin-angiotensin và sự thiếu hụt vasopressin làm trầm trọng thêm tình trạng giãn mạch. Hậu quả của giãn mạch qua hai cơ chế chính: tăng tổng hợp nitric oxit và prostacyclin. Prostacyclin và NO được tổng hợp và giải phóng bởi các tế bào nội mô do tác động của nội độc tố và cytokine gây viêm [50].

- Rối loạn chức năng ty thể

Tổn thương hoặc rối loạn chức năng ty thể dẫn đến sản xuất không đủ năng lượng và gây stress oxy hóa, làm rối loạn chuyển hóa tế bào. Các cơ chế như thiếu oxy mô, tạo ra ROS, thay đổi nội tiết và giảm gen phiên mã protein ty thể. Điều này làm cho quá trình chết theo chương trình ở tế bào cơ quan và TBMD, dẫn đến sự bất hòa về miễn dịch và suy đa cơ quan [50], [166].

1.1.4. Chẩn đoán

Hướng dẫn của SSC 2016 đã đưa ra tiêu chuẩn sàng lọc, chẩn đoán và điều trị nhằm giảm biến chứng và tử vong do NKH [140].

Hướng dẫn của SSC 2021 đã đưa ra các khuyến cáo về nhận biết và chăm sóc và điều trị sớm NKH và SNK. Các thang điểm để sàng lọc và chẩn đoán sớm NKH như: qSOFA, NEWS, MEWS giúp cải thiện chăm sóc và điều trị

trong quần thể mắc bệnh cấp tính và nguy cơ cao [40], [142]. Khuyến cáo không nên chỉ sử dụng duy nhất qSOFA để sàng lọc NKH và SNK mà phải dùng thêm thang điểm SIRS, NEWS hoặc MEWS [40].

Bảng 1.1. Chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn [53], [86], [140]

Chẩn đoán	Sepsis 2 (2001)	Sepsis 3 (2016)
Nhiễm khuẩn huyết	≥ 2 tiêu chí SIRS Và nghi ngờ nhiễm trùng	Điểm SOFA ≥ 2 so với ban đầu và nghi ngờ nhiễm trùng
Nhiễm khuẩn nặng	Nhiễm khuẩn huyết Và MODS (thay đổi điểm SOFA ≥ 2 điểm) bao gồm lactate > 2 mmol/L	Không áp dụng
Sốc nhiễm khuẩn	Nhiễm khuẩn huyết Và hạ huyết áp mặc dù hồi sức đủ dịch và cần dùng thuốc vận mạch Hoặc lactate máu ≥ 4 mmol/L	Nhiễm khuẩn huyết và cần phải dùng vận mạch để nâng HATB ≥ 65 mmHg mặc dù đã hồi sức đủ dịch và lactate > 2 mmol/L

1.1.5. Điều trị

NKH và SNK là một cấp cứu y tế, cần có những biện pháp được thực hiện nhanh chóng và đồng thời. Chiến dịch sống còn trong NKH (Surviving Sepsis Campaign - SSC), trong đó gói xử trí NKH (Sepsis bundle) là trung tâm trong thực hành lâm sàng của chiến dịch này. Các thành tố của gói xử trí NKH này được xây dựng sao cho có thể được cập nhật mỗi khi có bằng chứng mới. Do đó, SSC đã có sự cập nhật theo thời gian như SSC 2004, SSC 2008, SSC 2012, SSC 2016 [140], điều chỉnh bổ sung năm 2018 (SSC 2018) [85] và SSC 2021 [40].

Hướng dẫn về điều trị NKH và SNK theo SSC 2018:

- Áp dụng gói 1 giờ:

- + Định lượng nồng độ lactate máu. Định lượng lại nếu nồng độ lactate ban đầu ≥ 2 mmol/L.
- + Lấy máu cấy trước khi sử dụng kháng sinh.
- + Sử dụng kháng sinh phổ rộng.
- + Truyền dịch tinh thể nhanh 30ml/kg nếu hạ HA hoặc lactate ≥ 4 mmol/L.
- + Sử dụng thuốc vận mạch nếu BN tụt huyết áp trong lúc hoặc sau khi được hồi sức bù dịch để duy trì HATB ≥ 65 mmHg [85].

Hướng dẫn về điều trị NKH và SNK theo SSC 2021:

- Hồi sức ban đầu

+ NKH và SNK là những trường hợp cấp cứu y tế, và khuyến cáo nên bắt đầu điều trị và hồi sức ngay lập tức. *(Tuyên bố về phương pháp thực hành tốt nhất)*

+ Đối với bệnh nhân NKH có hạ huyết áp hoặc SNK cần hồi sức tối thiểu 30 ml/kg dịch tinh thể trong vòng 3 giờ đầu tiên. *(Giảm mức độ khuyến cáo: mức độ mạnh ở SSC 2016 xuống mức độ yếu ở SSC 2021)*

+ Đối với người lớn SNK, khuyến cáo nên sử dụng thời gian làm đầy mao mạch để hướng dẫn hồi sức như là một phương pháp thay thế cho các phương pháp đánh giá tưới máu khác. *(Mới so với SSC 2016) [40].*

- Huyết áp động mạch trung bình:

Đối với người lớn SNK đang dùng thuốc vận mạch, khuyến cáo HATB mục tiêu ban đầu là 65 mmHg hơn là với mục tiêu HATB cao hơn [40].

- Nhập viện tại hồi sức:

Đối với người lớn NKH hoặc SNK cần nhập ICU, nên đưa bệnh nhân vào ICU trong vòng 6 giờ. *(Khuyến cáo yếu, chất lượng bằng chứng thấp).*

- Kiểm soát nhiễm khuẩn:

Đối với người lớn bị nghi ngờ NKH hoặc SNK nhưng nhiễm trùng chưa được xác nhận, nên liên tục đánh giá lại và tìm kiếm các chẩn đoán thay thế và ngừng sử dụng thuốc kháng sinh theo kinh nghiệm nếu một nguyên nhân khác gây bệnh được chứng minh hoặc nghi ngờ mạnh hơn. *(Tuyên bố về phương pháp thực hành tốt nhất) [40].*

- Các chỉ số sinh học để bắt đầu dùng và ngưng kháng sinh

Đối với người lớn nghi ngờ NKH hoặc SNK, khuyến cáo không nên sử dụng procalcitonin kết hợp với đánh giá lâm sàng để quyết định thời điểm bắt đầu dùng kháng sinh, mà chỉ nên đánh giá lâm sàng đơn thuần.

- Chọn lựa kháng sinh

+ Bệnh nhân NKH hoặc SNK có nguy cơ cao nhiễm tụ cầu vàng kháng methicillin, nên sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm phủ MRSA thay vì sử dụng kháng sinh không phủ MRSA. *(Tuyên bố về phương pháp thực hành tốt nhất).*

+ Bệnh nhân NKH hoặc SNK, nên tối ưu hóa các chiến lược dùng kháng sinh dựa trên các nguyên tắc dược động học/ dược lực học được chấp nhận và các đặc tính thuốc cụ thể. *(Tuyên bố về phương pháp thực hành tốt nhất).*

- Kháng nấm

Đối với người lớn bị NKH hoặc SNK có nguy cơ nhiễm nấm cao, nên sử dụng liệu pháp kháng nấm theo kinh nghiệm thay vì không dùng liệu pháp kháng nấm. *(Khuyến cáo yếu, chất lượng bằng chứng thấp)* [40].

- Các thuốc vận mạch

Đối với người lớn SNK, khuyến cáo nên sử dụng noradrenalin như một thuốc đầu tay thay vì các thuốc vận mạch khác. *(Khuyến cáo mạnh)*

- Theo dõi huyết động

Đối với người lớn SNK, nên sử dụng theo dõi huyết áp động mạch xâm lấn thay vì theo dõi không xâm lấn càng sớm càng tốt và nếu có sẵn nguồn lực. *(Khuyến cáo yếu, chất lượng bằng chứng rất thấp)* [40].

- Hỗ trợ hô hấp

+ Đối với người lớn bị ARDS do NKH, nên sử dụng chiến lược thông khí thể tích thấp (6ml/kg), thay vì chiến lược thông khí thể tích cao (> 10 ml/kg). *(Khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng cao)*

+ Khi sử dụng các thủ thuật huy động phế nang, không nên sử dụng chiến lược chuẩn độ PEEP gia tăng. *(Khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng vừa phải)*

- Trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể (ECMO)

Đối với người lớn bị ARDS nặng do NKH, khuyến cáo nên sử dụng ECMO tĩnh mạch - tĩnh mạch (V-V) khi thở máy thất bại ở các trung tâm có kinh nghiệm với cơ sở hạ tầng đầy đủ. *(Khuyến cáo yếu, chất lượng bằng chứng thấp)*

- Corticosteroid

Bệnh nhân SNK cần tiếp tục điều trị thuốc vận mạch, nên dùng corticosteroid đường tĩnh mạch trong trường hợp hồi sức dịch và dùng vận mạch không đảm bảo duy trì được huyết động ổn định. *(Khuyến cáo yếu; chất lượng bằng chứng vừa phải).*

- Truyền máu

Hạn truyền máu hơn là tự do. Truyền máu khi nồng độ hemoglobin 7g/dL, kết hợp với đánh giá lâm sàng *(Khuyến cáo mạnh; chất lượng bằng chứng vừa phải)*

- Dự phòng loét dạ dày - tá tràng do stress

Những người có các yếu tố nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa, nên sử dụng dự phòng loét do stress. *(Khuyến cáo yếu, chất lượng bằng chứng trung bình)*

- Dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu

Sử dụng dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu bằng thuốc trừ khi có chống chỉ định. *(Khuyến cáo mạnh, chất lượng bằng chứng vừa phải)* [40].

- Điều trị thay thế thận

NKH, SNK có TTTC cần điều trị thay thế thận, nên sử dụng LMLT hoặc ngắt quãng. *(Khuyến cáo yếu, chất lượng bằng chứng thấp)*

- Kiểm soát đường máu

Bắt đầu dùng insulin khi đường huyết ≥ 180 mg/dL. Mục tiêu là 144 - 180 mg/dL (8 - 10 mmol/L). *(Khuyến cáo mạnh; bằng chứng vừa phải)*.

- Sử dụng bicarbonat

+ Đối với SNK và giảm tưới máu do tăng acid lactic máu, không nên sử dụng liệu pháp natri bicarbonat để cải thiện huyết động hoặc để giảm nhu cầu vận mạch.

+ Đối với SNK, toan chuyển hóa nặng ($\text{pH} \leq 7,2$) và TTTC (AKIN giai đoạn 2 hoặc 3), nên sử dụng liệu pháp natri bicarbonat. *(Khuyến cáo yếu, bằng chứng thấp)*

- Dinh dưỡng

Đối với người lớn NKH hoặc SNK khi có thể cho ăn qua đường tiêu hóa, nên bắt đầu nuôi dưỡng đường tiêu hóa sớm (trong vòng 72 giờ)

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

1.2.1. Đại cương

1.2.1.1. Định nghĩa

Năm 2004, thuật ngữ “tổn thương thận cấp” ra đời thay thế cho thuật ngữ “suy thận cấp”. Trước đó, có hơn 35 định nghĩa về suy thận cấp [47].

Năm 2012, Hội nghị đồng thuận về cải thiện kết cục bệnh thận toàn cầu (KDIGO), một tổ chức của Hội thận học Quốc tế, đã đưa ra Hướng dẫn thực hành lâm sàng về TTTC. Đây là Hướng dẫn nhằm mục đích hỗ trợ các nhà lâm sàng chẩn đoán, chăm sóc, điều trị người lớn hoặc trẻ em có nguy cơ hoặc mắc TTTC [74].

- Định nghĩa TTTC theo KDIGO

Theo KDIGO 2012, TTTC khi có ít nhất một trong các biểu hiện sau:

- + Creatinin máu tăng $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$ trong vòng 48 giờ; hoặc
- + Creatinin máu $\geq 1,5$ lần giá trị creatinine máu nền trong vòng 7 ngày; hoặc
- + Giảm thể tích nước tiểu $< 0,5$ ml/kg/giờ trong vòng 6 giờ [12], [74].

Điểm mạnh và hạn chế của tiêu chuẩn KDIGO 2012

+ *Điểm mạnh:*

Tạo ra một sự thống nhất trong phân loại và gắn kết quốc tế trong nghiên cứu. Có thể sử dụng creatinin nền nếu có sẵn, nhưng nó không có nghĩa là cần thiết. Về mặt lý thuyết, KDIGO 2012 đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán và tiên lượng TTTC chính xác hơn các phân loại trước đây [43].

+ *Hạn chế:*

Người ta nhận thấy rằng các dấu ấn sinh học (NAGL, KIM-1, thrombomodulin...) mới giúp cải thiện định nghĩa của TTTC và ứng dụng nó trong chẩn đoán sớm [26], [43]. Phân loại dựa vào creatinin máu, MLCT và nước tiểu là các chỉ số không nhạy, không đặc hiệu và không tính đến thời gian và nguyên nhân của nó. Creatinin bị ảnh hưởng bởi các yếu tố (tuổi, giới, chế độ ăn và khối lượng cơ...), bài tiết và thay đổi theo sự thay đổi cân bằng dịch [43].

Creatinin nền thường không được biết, thường sử dụng creatinin trước nhập viện hoặc dựa vào công thức MDRD. Lượng nước tiểu khó đánh giá nếu không có xông tiểu, giảm do thiếu dịch hoặc tăng do dùng lợi tiểu [43].

- **Định nghĩa TTTC theo RIFLE**

+ Tăng creatinine huyết thanh $\geq 1,5$ lần; hoặc mức lọc cầu thận giảm $> 25\%$; hoặc lượng nước tiểu $< 0,5$ ml/ kg/ 6giờ [99].

- **Định nghĩa TTTC theo AKIN**

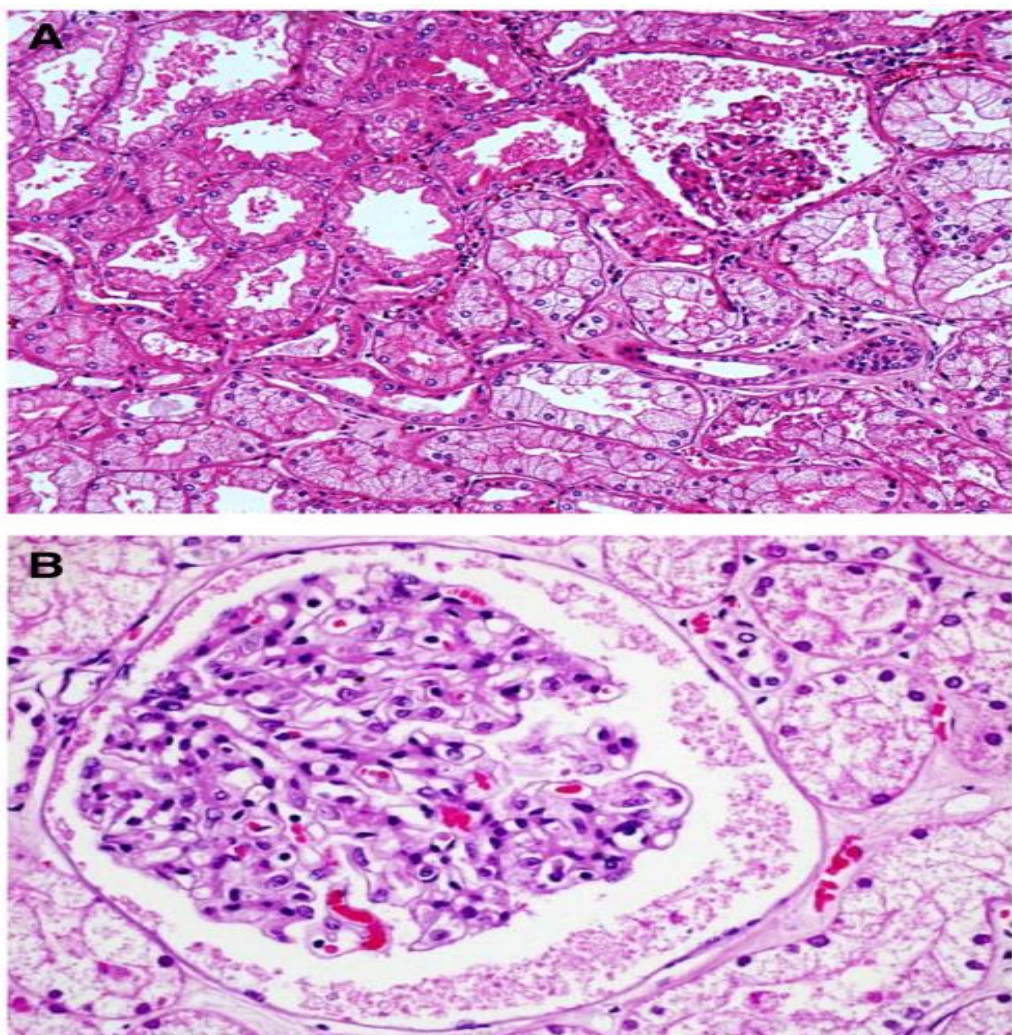
+ Creatinin máu tăng $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$ ($\geq 0,3$ mg/dl) trong vòng 48 giờ; hoặc creatinin máu $\geq 150 - 200\%$ ($\geq 1,5 - 2$ lần) giá trị creatinine máu nền trong vòng 48 giờ; hoặc giảm thể tích nước tiểu $< 0,5$ ml/kg/giờ kéo dài trên 6 giờ [99].

1.2.1.2. Dịch tễ học

Khoảng 1/3 trường hợp NKH gây ra TTTC, tỷ lệ TTTC liên quan đến NKH trên toàn cầu xấp xỉ 6 triệu người/ năm, tương đương 1/1000 dân. Tuy nhiên, con số này thấp hơn nhiều so với ước tính, tỷ lệ TTTC hằng năm trên thế giới khoảng 98 triệu người [129]. Nghiên cứu cho thấy khoảng 25 - 75% TTTC có liên quan đến NKH và SNK trên toàn cầu [165]. 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 và 61,7% ở một nghiên cứu đa trung tâm ở Trung Quốc [129], [151]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Hải Ghi và cs, tỷ lệ TTTC do NKH và SNK là 64,7% [5].

1.2.1.3. Mô bệnh học

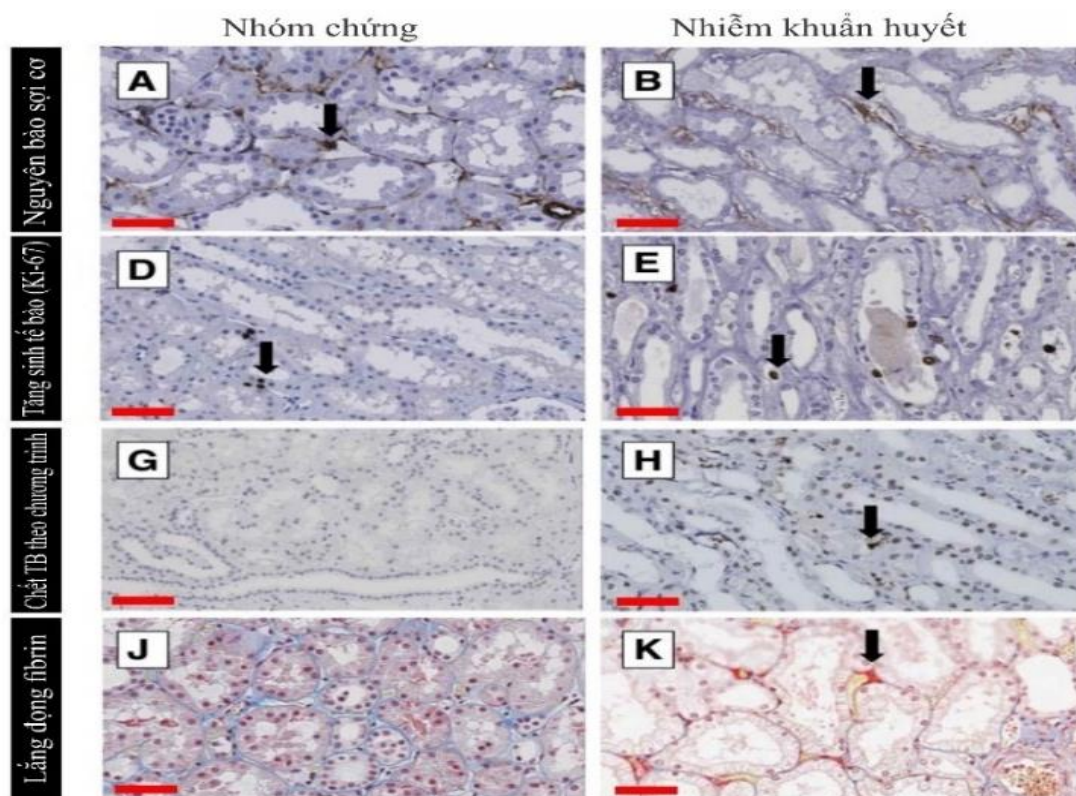
Những hiểu biết về mô bệnh học về rối loạn chức năng cơ quan do NKH rất quan trọng, đặc biệt là rối loạn chức năng gây tổn thương thận. Sự thay đổi biểu hiện bởi sự hoại tử ống thận cấp chỉ ra vai trò giảm tưới máu giai đoạn đầu của NKH là chiếm ưu thế, do đó việc hồi sức dịch tích cực có thể được chỉ định để điều trị và ngăn ngừa TTTC. Mặc khác, nếu viêm chiếm ưu thế hơn so với hoại tử ống thận thì các liệu pháp chống viêm có thể hiệu quả trong điều trị và ngăn ngừa TTTC do NKH [45].



Hình 1.3. Hình ảnh mô bệnh học TTTC ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết [45]

A. Biến dạng, xếp cầu thận và hoại tử ống thận cấp

B. Phù nề, tắc nghẽn cầu thận và ống thận



Hình 1.4. Tăng sinh, lắng đọng fibrin và apoptosis ở ống kẽ thận [19]

A, B. Nguyên bào sợi cơ; D, E. Tăng sinh tế bào

G, H. Apoptosis; J, K. Lắng đọng fibrin

Sinh thiết thận được thực hiện trên 40 bệnh nhân TTTC do NKH, trong đó có 11 trường hợp (27,5%) tổn thương ống thận hoặc cầu thận không đặc hiệu, 9 trường hợp (22,5%) tổn thương mạch máu và 20 trường hợp (50%) có hoại tử ống thận [33]. Trong 117 trường hợp TTTC do NKH được đánh giá mô bệnh học thì có 26 trường hợp (22%) trường hợp hoại tử ống thận [80].

1.2.2. Sinh lý bệnh

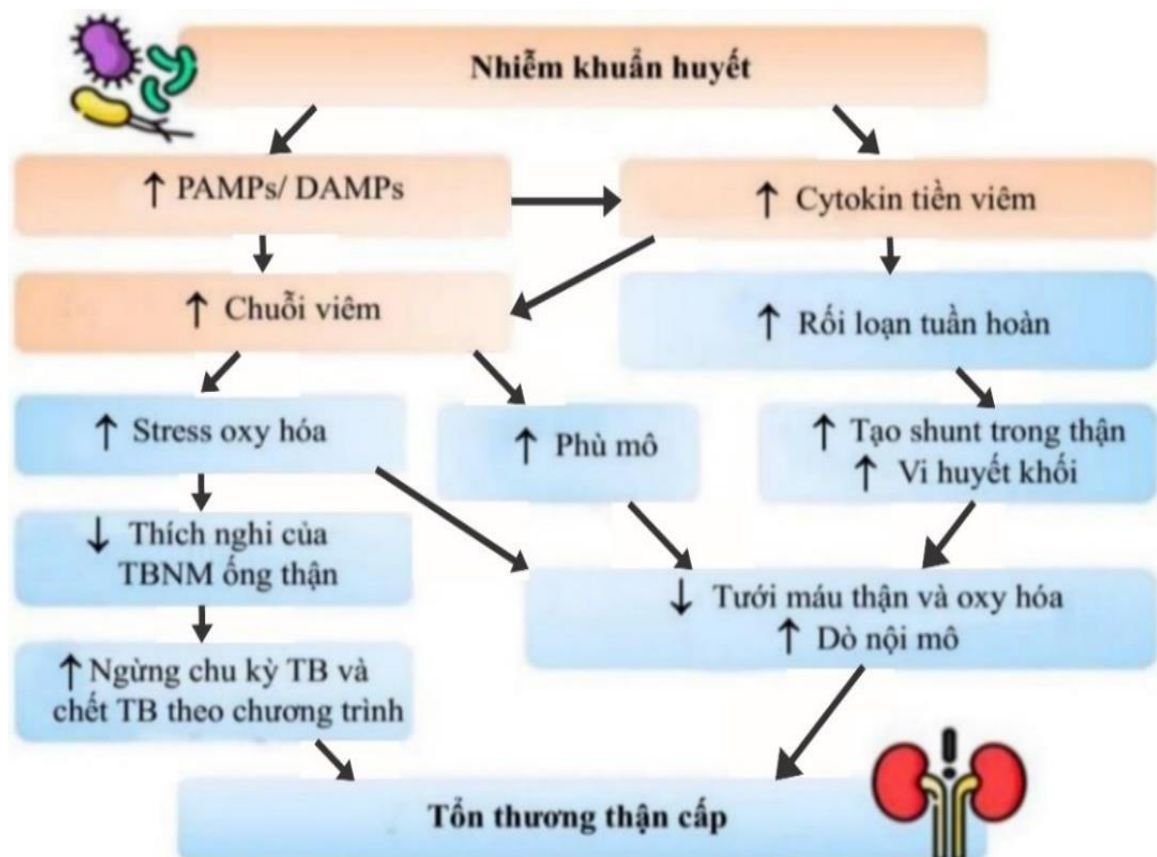
Viện Sức Khỏe Quốc Gia Hoa Kỳ đã đưa ra sáng kiến về “Dự án Y học chính xác về Thận” nhằm mục đích mở rộng hiểu biết về TTTC bằng cách tiến hành sinh thiết thận ở những bệnh nhân TTTC do NKH [129].

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 [130]. 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 [104], [129].

1.2.2.1. Chuỗi dây chuyển viêm

Trong quá trình NKH, các phân tử trung gian gây viêm như: PAMP, DAMP được giải phóng vào trong lòng mạch máu và liên kết với các thụ thể giống Toll trên bề mặt của TBMD [30], [130]. Các phản ứng này bắt đầu một chuỗi các tín hiệu, sản xuất và giải phóng các cytokin tiền viêm. Bên cạnh đó, tế bào biểu mô ống thận trình diện thụ thể giống Toll, đặc biệt là thụ thể Toll 2 và Toll 4. Do vậy, một con đường tương tự sẽ được kích hoạt ngay khi PAMP hoặc DAMP được lọc qua cầu thận, dẫn đến tăng stress oxy hóa, tạo ra các ROS và tổn thương ty thể [30].

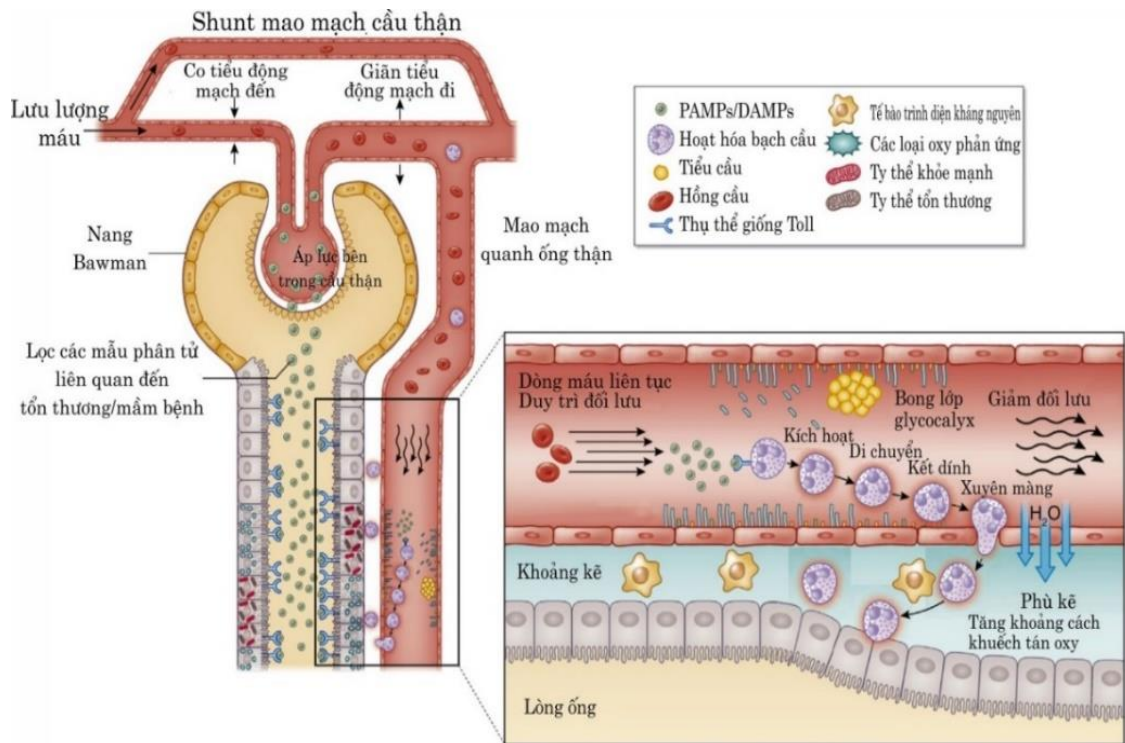


Hình 1.5. Sinh lý bệnh của tổn thương thận cấp trong nhiễm khuẩn huyết [30]

1.2.2.2. Rối loạn tuần hoàn

Song song với chuỗi dây chuyền viêm, co các tiểu động mạch đến, giãn các tiểu động mạch đi và tạo shunt bên trong thận góp phần gây rối loạn tuần hoàn ở các mạch máu lớn.

Rối loạn tuần hoàn làm chuyển hướng dòng máu từ tủy thận đến vỏ thận, làm giảm tưới máu và oxy ở vùng tủy thận, làm giảm chức năng lọc của thận. Đối với hệ thống vi mạch, các cytokin tiền viêm và bạch cầu hoạt hóa tăng cao trong NKH có thể dẫn đến hình thành các tiểu huyết khối trong mao mạch thận [30], [136].



Hình 1.6. Đáp ứng viêm và rối loạn chức năng vi tuần hoàn [129]

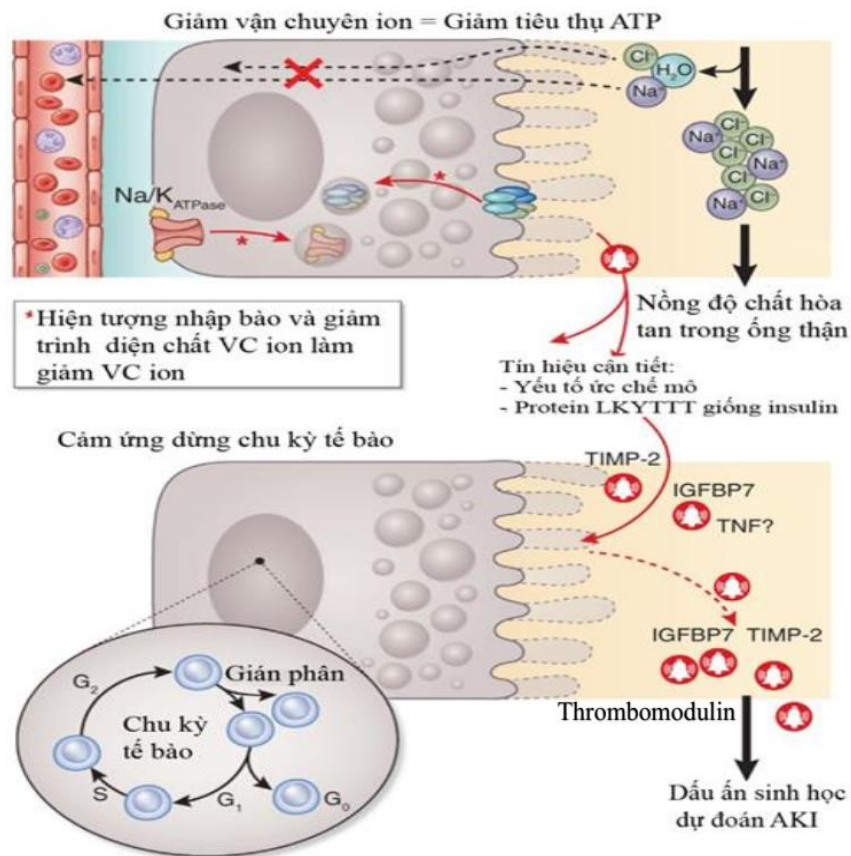
Sự hình thành các vi huyết khối làm giảm lưu lượng máu và khuếch tán oxy đến mô bị viêm và phù nề. Sự rối loạn chức năng mạch máu này cũng tạo ra các sản phẩm gốc oxy hóa hoạt động có nguồn gốc từ oxy làm tổn thương thêm hàng rào nội mô dẫn đến rò nội mô [30].

1.2.2.3. Tái lập trình chuyển hóa

Cho đến nay có nhiều giả thuyết đưa ra để giải thích cho sự “chuyển hóa thích nghi” mà tế bào biểu mô ống thận trải qua trong quá trình NKH. Các khái niệm cơ bản của giả thuyết này bao gồm tối ưu hóa việc sử dụng năng lượng, ưu tiên bảo tồn chức năng quan trọng của tế bào, tránh chết tế bào. Quá trình này giảm sử dụng năng lượng trong các chức năng không cần thiết của

sự sống (ví dụ: tổng hợp protein, vận chuyển ion...), duy trì năng lượng cho các chức năng quan trọng của tế bào (ví dụ: chức năng bơm Na^+/K^+ -ATPase của màng tế bào) [104], [129].

Trong quá trình NKH, tế bào thích nghi bằng cách điều hòa giảm quá trình đường phân hiếu khí và tăng quá trình phosphoryl hóa oxy hóa làm cho cơ thể ít bị tổn thương hơn khi phát triển TTTC. Sao chép tế bào cần tiêu tốn nhiều năng lượng, quá trình này qua nhiều trạm kiểm tra để đánh giá xem liệu tế bào có đủ năng lượng để trải qua quá trình sao chép trong chu kỳ tế bào hay không. Nếu năng lượng được coi là không đủ, tế bào sẽ tiến hành ngừng chu kỳ tế bào để tránh suy giảm năng lượng và chết tế bào theo chương trình. Cả dừng chu kỳ tế bào và chết tế bào theo chương trình đều đóng vai trò thiết yếu trong quá trình TTTC do NKH gây ra [30].



Hình 1.7. Quá trình giảm tiêu thụ năng lượng của tế bào [129]

1.2.2.4. Một số cơ chế tổn thương thận cấp liên quan nhiễm khuẩn huyết khác

- Vai trò của protein gây viêm thụ thể giống NOD-3 (NLRP-3)
- Vai trò của microRNA (miRNA), con đường phản xạ viêm, vitamin D
- Vai trò của vi nang ngoại bào hay thể tiết ngoại bào (Extracellular Vesicles)
- Hiện tượng tự thực bào và loại bỏ tế bào chết (Autophagy and Efferocytosis)

1.2.3. Chẩn đoán

1.2.3.1. Chẩn đoán xác định

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

- (1) Nhiễm khuẩn huyết theo tiêu chuẩn Sepsis 3 năm 2016 [140] 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 [74]

ADQI lần thứ 28 diễn ra tại Vicenza, Ý vào ngày 17 - 19 tháng 6 năm 2022 cũng đưa ra tuyên bố đồng thuận về chẩn đoán TTTC liên quan đến NKH như trên [165].

1.2.3.2. Chẩn đoán giai đoạn

Bảng 1.2. Phân độ giai đoạn tổn thương thận cấp theo KDIGO 2012 [74]

Giai đoạn	Nước tiểu	Creatinin huyết thanh
1	< 0,5mL/kg/giờ trong 6-12 giờ	Tăng hơn 1,5-1,9 lần so với creatinin cơ bản hoặc $\geq 0,3\text{mg/dL}$ ($\geq 26,5\mu\text{mol/L}$)
2	< 0,5 mL/kg/giờ ≥ 12 giờ	Tăng creatinin huyết thanh 2-2,9 lần so với cơ bản
3	< 0,3mL/kg/giờ ≥ 24 giờ hoặc vô niệu ≥ 12 giờ	Tăng gấp 3 lần so với cơ bản hoặc creatinin huyết thanh tăng $\geq 4\text{mg/dL}$ ($\geq 353,6\mu\text{mol/L}$) hoặc bệnh nhân bắt đầu lọc máu hoặc ở bệnh nhân < 18 tuổi, giảm eGFR < 35mL/phút/1,73m ²

1.2.3.4. Các dấu ấn sinh học sử dụng trong chẩn đoán

Creatinin máu và nước tiểu là hai dấu ấn sinh học thường được sử dụng để xác định chẩn đoán TTTC, nhưng những dấu ấn này thường thay đổi chậm sau khi thận bị tổn thương, độ nhạy và độ đặc hiệu thấp. Một số dấu ấn sinh học mới đã được chứng minh là phát hiện TTTC sớm và nhạy hơn creatinin huyết thanh [126].

- Các xét nghiệm truyền thống:

- + Lượng nước tiểu
- + Que thử nước tiểu và kiểm tra bằng kính hiển vi
- + Các chỉ số nước tiểu
- + Enzym ống thận [123]

- Các dấu ấn sinh học chức năng

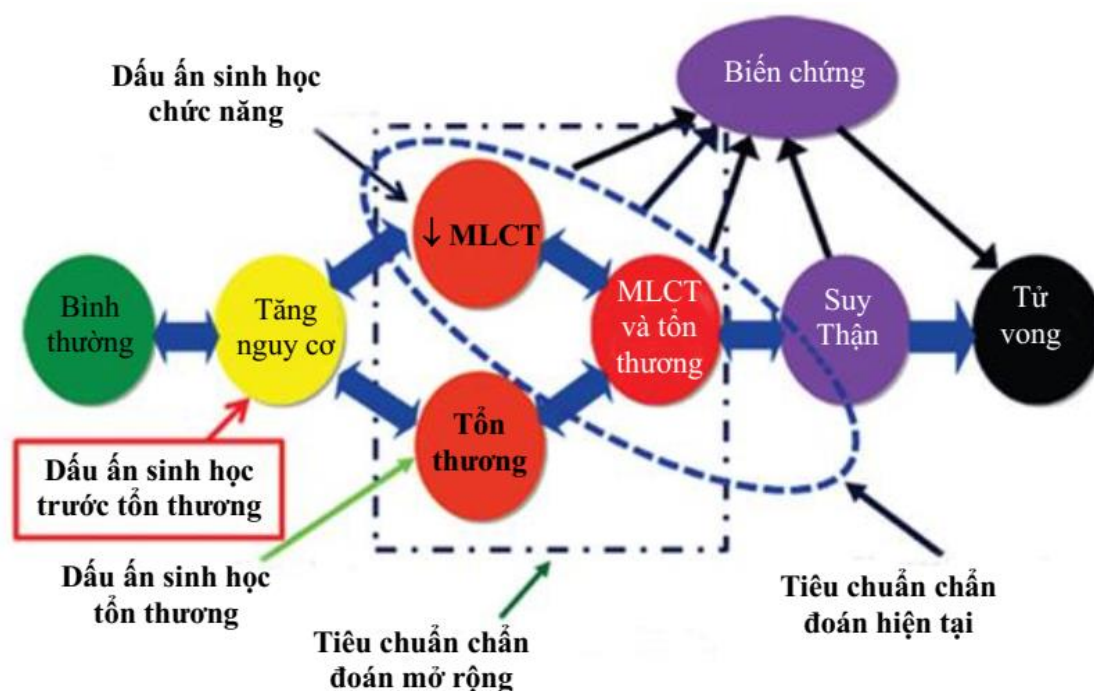
+ Creatinin huyết thanh: phản ánh chức năng trong và ngoài thận, cân bằng giữa sản xuất và bài tiết. Creatinin không cho biết mức độ nghiêm trọng của TTTC cho đến khi đạt trạng thái ổn định. Đây là dấu ấn sinh học chậm và không nhạy về những thay đổi trong chức năng thận [123].

+ Cystatin C: sản xuất với tốc độ không đổi, lọc bởi cầu thận, tái hấp thu gần như hoàn toàn và dị hóa ở ống lượn gần. Sử dụng cystatin C huyết thanh để đo chức năng thận, dự báo nguy cơ tử vong, các biến cố tim mạch ở người lớn tuổi tốt hơn creatinin. Tuy nhiên, nó bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như: Lớn tuổi, corticosteroid, cường giáp, viêm, ung thư, hút thuốc lá và uống rượu [123].

Bảng 1.3. Phân loại các dấu ấn sinh học trong tổn thương thận cấp [123]

Dấu ấn sinh học chức năng	Những enzym ống thận	Dấu ấn sinh học tổn thương	Dấu ấn sinh học trước tổn thương
- Creatinin máu - Cystatin-C máu	- AAP (alanine aminopeptidase) - AP (alkaline phosphatase) - α-GST (α-glutathione-S-transferase) - NAG (N-acetyl-b-glucosaminidase)	- KIM-1 - NGAL - IL-18 - L-FABP - Thrombomodulin - L-FABP - Hemojuvelin - Clusterin - Osteopontin	- TIMP-2 - IGFBP-7 - microRNA

- Hiện nay có nhiều nghiên cứu về phát hiện sớm TTTC ở những bệnh nhân điều trị tại ICU, đặc biệt là ứng dụng các dấu ấn sinh học trong tiên lượng và chẩn đoán nhằm giảm tỷ lệ biến chứng và tử vong ở những bệnh nhân này.



Hình 1.8. Ứng dụng dấu ấn sinh học trong chẩn đoán sớm TTTC [123]

1.2.4. Điều trị

1.2.4.1. Chiến lược dự phòng tổn thương thận cấp do nhiễm khuẩn huyết

Chiến lược dự phòng TTTC liên quan NKH còn nhiều thách thức, chủ yếu tập trung vào điều trị nhiễm khuẩn và dự phòng TTTC theo các vấn đề sau:

- Thứ nhất: kịp thời sử dụng kháng sinh thích hợp để điều trị NKH.
- Thứ hai: bù đủ dịch, dùng thuốc vận mạch để duy trì huyết áp trung bình > 65 mmHg đảm bảo tưới máu thận và tự điều hòa của cơ thể.
- Thứ ba: chọn dịch tinh thể cân bằng hơn là dùng NaCl 0,9% khi truyền tĩnh mạch. Chúng có vai trò bảo vệ thận và tránh tác dụng phụ nghiêm trọng trên thận. Dịch này được tạo nên bằng cách thay thế một phần ion Cl⁻ bằng các chất đệm hữu cơ bền vững có điện tích âm như lactate, gluconate hay acetate [30], [139].
- Thứ tư: tránh các tác nhân gây độc cho thận ở bệnh nhân NKH có nguy cơ TTTC cao. Một số tác nhân gây độc thận như aminoglycoside và vancomycin, đặc biệt khi kết hợp piperacillin - tazobactam và amphotericin B nên hết sức thận trọng khi sử dụng. Bên cạnh đó, việc tiêm thuốc cản quang khi chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ nên được cân nhắc thận trọng.
- Thứ năm: nên áp dụng Hướng dẫn KDIGO 2012 trong điều trị TTTC cho bệnh nhân NKH. Đây là một biện pháp dự phòng để làm giảm sự xuất hiện cũng như mức độ nghiêm trọng của TTTC ở những bệnh nhân NKH có nguy cơ cao.
- Thứ sáu: cảnh giác cao với hội chứng chèn ép khoang bụng, vì áp lực trong ổ bụng tăng là một yếu tố làm xấu đi tình trạng TTTC do NKH [30], [59].

1.2.4.2. Tiếp cận điều trị tổn thương thận cấp do nhiễm khuẩn huyết

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], [104], [129].

- Liệu pháp kháng sinh

+ Liệu pháp kháng sinh giống với điều trị kháng sinh ở bệnh nhân NKH theo SSC 2021. Kháng sinh phổ rộng nên được sử dụng trong vòng 1 giờ ngay khi được chẩn đoán NKH [40].

+ Đối với người lớn NKH hoặc SNK có nguy cơ nhiễm nấm cao, khuyến cáo nên sử dụng liệu pháp kháng nấm theo kinh nghiệm thay vì không dùng.

+ Một số loại thuốc như: vancomycin, aminoglycosides, hoặc amphotericin B nên sử dụng thận trọng vì gây độc trên thận.

+ Chậm trễ sử dụng kháng sinh có liên quan đến phát triển TTTC sớm [40], [56].

- Hồi sức dịch và thuốc vận mạch

+ Dịch tinh thể cân bằng là lựa chọn đầu tay trong hồi sức bệnh nhân NKH.

+ NKH có dấu hiệu giảm tưới máu hoặc SNK, nên dùng dung dịch tinh thể truyền tĩnh mạch ít nhất 30 ml/kg trong vòng 3 giờ đầu tiên [40].

+ Thuốc vận mạch nên bắt đầu sử dụng khi truyền dịch đủ nhưng không thể nâng huyết áp động mạch trung bình ≥ 65 mmHg.

+ Noradrenalin là thuốc điều trị đầu tay để nâng huyết áp. Hồi sức dịch giúp tăng tưới máu vi tuần hoàn, có lợi cho bệnh nhân TTTC do NKH [56].

+ KDIGO 2012 khuyến cáo nên sử dụng các thông số huyết động và oxy dựa trên phác đồ chuẩn để ngăn ngừa sự phát triển hoặc xấu đi của TTTC ở bệnh nhân có nguy cơ cao sau phẫu thuật hoặc NKH [74].

- Kiểm soát đường máu

Đối với bệnh nhân NKH hoặc SNK, khuyến cáo bắt đầu dùng insulin để kiểm soát đường máu khi đường máu ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L). Kiểm soát đường huyết chặt chẽ có thể làm giảm tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của TTTC [74].

- Dinh dưỡng

Kiểm soát dinh dưỡng ở bệnh nhân TTTC phải xem xét đến rối loạn chuyển hóa, yếu tố tiền viêm liên quan đến suy thận, bệnh nền cũng như mất cân bằng dinh dưỡng do điều trị thay thế thận gây ra [74].

+ Khuyến cáo của KDIGO 2012 đối với TTTC, tổng năng lượng cho bệnh nhân là 20 - 30 kcal/kg/ngày ở bất kỳ giai đoạn nào của TTTC. (2C)

+ Bệnh nhân TTTC không lọc máu cung cấp 0,8 - 1 g/kg/ngày protein không dị hóa, 1 - 1,5 g/kg/ngày hoặc tối đa 1,7g/kg/ngày ở bệnh nhân LMLT và tăng chuyển hóa. (2D)

+ Cung cấp dinh dưỡng ưu tiên qua đường tiêu hóa ở bệnh nhân TTTC. (2C)

- Dùng lợi tiểu ở bệnh nhân tổn thương thận cấp do NKH

+ Không sử dụng lợi tiểu để ngăn ngừa TTTC [74] (1B)

+ Không dùng lợi tiểu để điều trị TTTC, ngoại trừ điều trị quá tải dịch. (2C)

- Điều trị thay thế thận

+ Thời gian bắt đầu điều trị thay thế thận theo KDIGO 2012: bắt đầu điều trị thay thế thận khẩn cấp khi có những thay đổi đe dọa đến tính mạng về dịch, điện giải và cân bằng kiềm toan.

+ Xem xét một cách toàn diện về tình trạng lâm sàng, sự thay đổi các xét nghiệm khác thay vì chỉ dựa vào ngưỡng của BUN và creatinin khi đưa ra quyết định bắt đầu điều trị thay thế thận [74].

+ Ngừng điều trị thay thế thận khi chức năng thận đã phục hồi đến mức đủ để đáp ứng nhu cầu của bệnh nhân, hoặc do điều trị thay thế thận không còn phù hợp với mục tiêu chăm sóc.

1.3. THROMBOMODULIN

1.3.1. Cấu trúc và chức năng

1.3.1.1. Cấu trúc

- Thrombomodulin (TM, CD141 hoặc fetomodulin), là một glycoprotein xuyên màng tít 1, được phát hiện lần đầu tiên bởi Esmon và Owen vào năm 1981 trên tế bào nội mô như một đồng yếu tố để hoạt hóa protein C qua xúc tác của thrombin [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 [107], [145].

- Thrombomodulin (TM) được tìm thấy trong nhau thai, nội mạc tử cung, biểu mô nước, tế bào sừng, đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tiểu cầu, bạch cầu trung tính... Ngoài ra chúng cũng được tìm thấy trên nhiều loại tế bào được nuôi cấy như tế bào cơ trơn, tế bào nhỏ trong ung thư phổi. Dạng TM đột biến hòa tan chỉ phát hiện trong nước tiểu và huyết thanh [107].

- 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 [13], [48], [107]:

Miền TMD1: miền giống lectin có đầu tận cùng nitơ.

Miền TMD2: miền giống yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF).

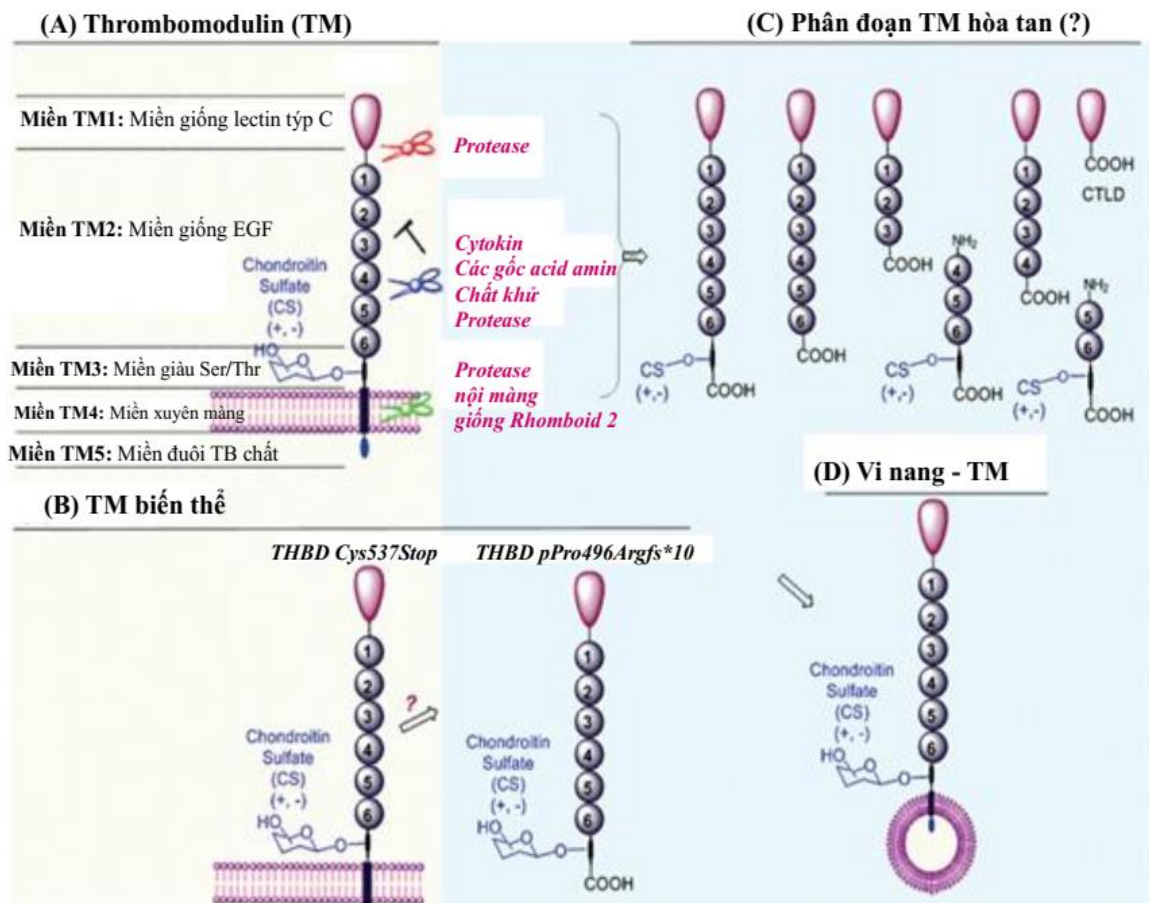
Miền TMD3: miền giàu serine/threonine (Ser/Thr) ngoại bào.

Miền TMD4: miền xuyên màng.

Miền TMD5: miền đuôi tế bào chất.

Trong đó, miền giống yếu tố tăng trưởng biểu bì (TMD2) vùng 4, 5, 6 chịu trách nhiệm về hoạt tính chống đông của TM. Miền giống yếu tố tăng trưởng biểu bì vùng 5, 6 của TM liên kết và chiếm giữ vị trí ngoại I (exosite-I), điều này ngăn

chặn sự gắn kết của thrombin với các chất tiền đông máu của nó, chẳng hạn như fibrinogen và các yếu tố đông máu V và VIII, đồng thời thúc đẩy protein C liên kết với miền EGF vùng số 4 và 5 của TM theo cách sao cho liên kết cắt của protein C trình diện một cách tối ưu với vùng hoạt động của thrombin. TM cũng thúc đẩy quá trình hoạt hóa qua trung gian thrombin của chất ức chế tiêu sợi huyết hoạt hóa thrombin (TAFI) theo cách tương tự như protein C [68].

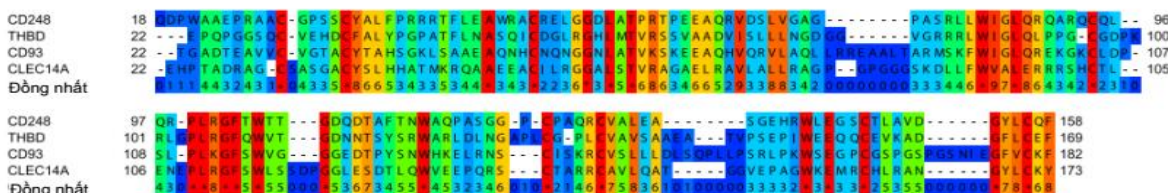


Hình 1.9. Các dạng cấu trúc của thrombomodulin [25]

Miền giống lectin có đầu tận cùng nitơ (TMD1) không liên quan đến các hoạt động chống đông máu của thrombomodulin. Thay vào đó, miền này đóng một vai trò quan trọng trong việc điều hòa các đáp ứng viêm bằng cách ức chế NF- κ B hoạt hóa, ức chế sự trình diện của phân tử liên kết tế bào (CAM - Cell adhesion molecules) và sự bám dính của bạch cầu trung tính với nội mô. Hơn nữa, người ta đã chứng minh rằng miền giống lectin tương tác với các gốc carbohydrate đặc hiệu của các phân tử gây viêm như HMGB-1 và lipopolysaccharit (LPS), do đó cô lập chúng trên bề mặt tế bào bị viêm và làm giảm sự tương tác của chúng với các thụ thể gây viêm [48].

Trình tự sắp xếp các acid nucleic của TM lần lượt là: vùng giống lectin đầu tận cùng nito (1 - 154 gốc), vùng kỵ nước (155 - 222 gốc), sáu phân tử giống yếu tố tăng trưởng biểu bì (223 - 462 gốc), vùng giàu Ser/Thr (463 - 497 gốc), một đoạn nhóm chức xuyên màng gồm 23 amino acid (498 - 521 gốc) và một đuôi 35 amino acid ở tế bào chất (522 - 557 gốc) [48].

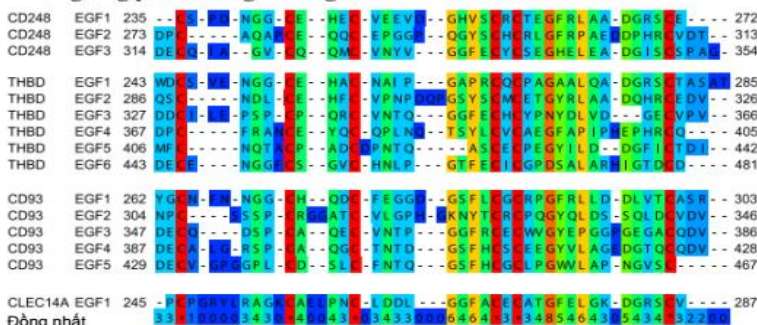
Miền giống lectin tít C



Miền giống sushi/vùng kỵ nước của thrombomodulin

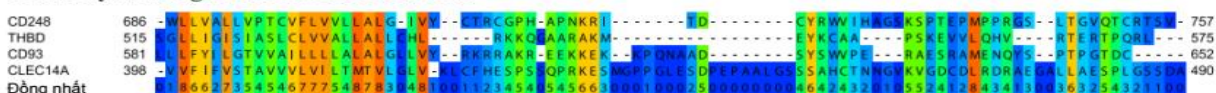


Miền giống yếu tố tăng trưởng biểu bì



Ghi chú
Không đồng nhất
Đồng nhất

Miền xuyên màng và miền đuôi tế bào chất



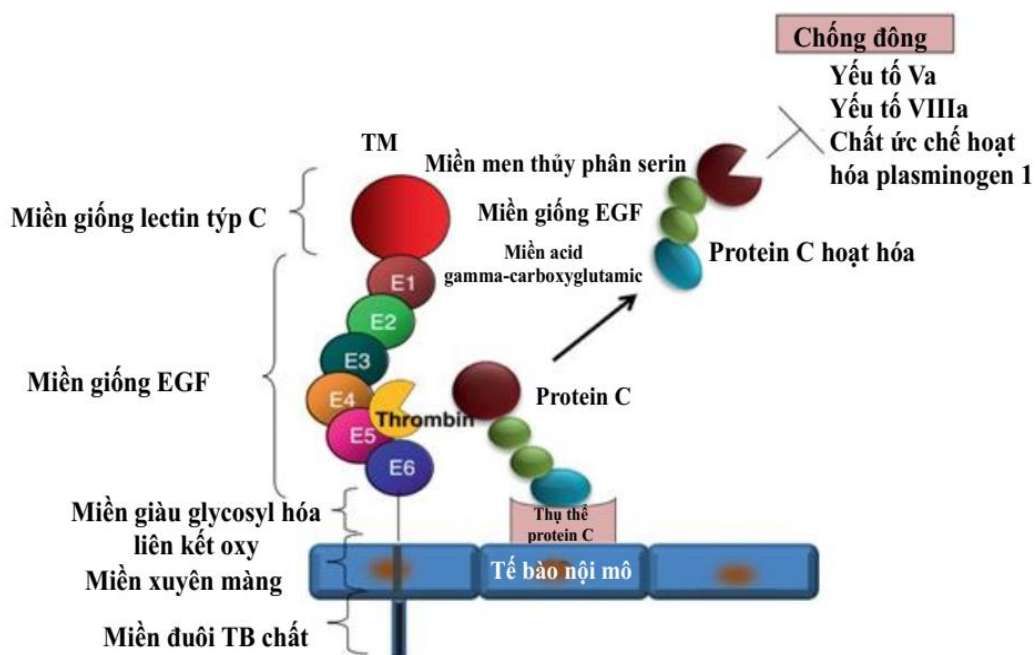
Hình 1.10. Trình tự sắp xếp các acid amin trên phân tử thrombomodulin [76]

1.3.1.2. Chức năng

- Chức năng chống đông

Một trong những chức năng chính của TM là điều chỉnh dòng thác đông máu bằng cách liên kết với thrombin qua protein thủy phân. Phương thức nhận biết để tạo ra liên kết này dựa vào miền EGF của TM. Điều này làm ngăn cản sự tương tác giữa thrombin với các chất tiền đông máu trong hệ tuần hoàn. Sự liên kết này làm ức chế quá trình thủy phân fibrinogen thành fibrin, do đó gây ra tác dụng chống đông. Liên kết TM-thrombin này làm tăng hoạt tính chống đông của protein C lên 1000 lần so với khi không liên kết với thrombin [76], [107].

Protein C hoạt hóa tham gia vào quá trình bất hoạt yếu tố đông máu Va và VIIIa. Ngoài ra, phức hợp TM-thrombin làm tăng khoảng 1250 lần hoạt tính của TAFI chống tiêu sợi huyết. Như vậy bằng cách chuyển hướng từ hoạt động phân cắt sang hoạt hóa các protein chống đông và chống tiêu sợi huyết, TM có thể làm giảm dòng thác đông máu theo các cơ chế khác nhau [76].



Hình 1.11. Chức năng chống đông máu của thrombomodulin [65]

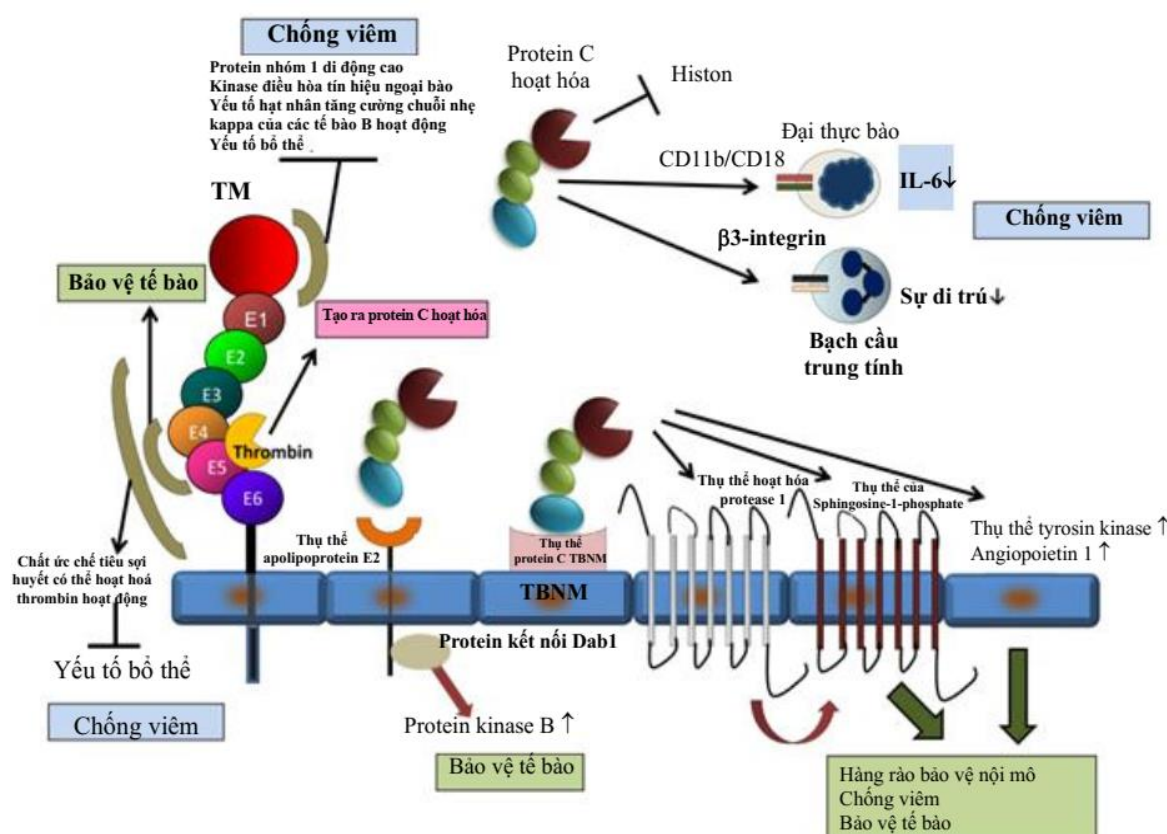
Khi TM kết hợp với thrombin thì ái lực của thrombin với yếu tố VII, VIII và fibrinogen bị mất góp phần vào quá trình chống đông máu của TM [13]. Mất khả năng tạo protein C hoạt hóa qua trung gian TM gây huyết khối ở chuột khi loại bỏ TM cũng như chuột chứa TM đột biến. Bổ sung protein C hoạt hóa ở chuột loại bỏ TM được chứng minh giảm khiếm khuyết về đông máu và tiêu sợi huyết, tuy nhiên không làm giảm tính thấm thành mạch phổi và IL-6 huyết tương, điều này cho thấy TM có chức năng chống đông độc lập với protein C hoạt hóa [48].

- Chức năng chống viêm

Trên bề mặt miền TMD1 không có tác dụng chống đông nhưng có tác dụng chống viêm khác nhau. TM trực tiếp hoạt động như một chất điều hòa viêm tự nhiên thông qua miền giống lectin TMD1 bằng cách: (1) ức chế tổn thương nội mạch qua trung gian bạch cầu, (2) trung hòa DAMP, bao gồm protein nhóm 1 di động cao (HMGB1) và histone, (3) liên kết với các thành phần có nguồn gốc từ vi khuẩn, và (4) ức chế hệ thống bổ thể [152].

TMD2 và TMD3 (miền giàu threonine/ serine hay còn gọi là miền giống chất nhầy) cũng có tác dụng chống viêm gián tiếp thông qua sản xuất protein C hoạt hóa, kích hoạt thụ thể hoạt hóa protease 1 (PAR-1) trên lớp tế bào nội mô để bảo vệ tế bào bằng cách ức chế tín hiệu của yếu tố hạt nhân tăng cường chuỗi nhẹ kappa của các tế bào B hoạt động (NF- κ B) [48].

Chất ức chế tiêu sợi huyết hoạt hóa thrombin (TAFI) được hoạt hóa qua trung gian phức hợp thrombomodulin-thrombin phân tách protein trong bổ thể C3a và C5a, làm bất hoạt chúng và suy giảm bradykinin góp phần điều chỉnh quá trình viêm. Điều này đã được chứng minh trong thực nghiệm và trên người. TM liên kết với bổ thể C3b và tăng cường sự thoái hóa của chúng qua trung gian yếu tố H và yếu tố Y thành dạng không hoạt động (iC3b), một cơ chế điều hòa âm của con đường hoạt hóa bổ thể tắt. TM có chức năng điều chỉnh quá trình viêm, hệ thống bổ thể và bảo vệ nội mô ngoài việc chống đông máu trong quá trình tổn thương nội mạch, do đó duy trì được cân bằng nội môi mạch máu [76].



Hình 1.12. Chức năng chống viêm và bảo vệ tế bào của thrombomodulin [65]

Đặc tính chống viêm của thrombomodulin được phát huy thông qua cơ chế độc lập hoặc phụ thuộc APC [68]:

+ *Chức năng chống viêm và bảo vệ tế bào phụ thuộc APC*

TM thúc đẩy hoạt hóa protein C qua trung gian thrombin. APC không chỉ tác động lên yếu tố Va, VIIIa mà còn tác động lên PAR-1 (thụ thể hoạt hoá protease 1). APC phân cắt phần ngoại bào của PAR-1 làm hoạt hóa các con đường truyền tín hiệu nội bào ở các tế bào nội mô và bạch cầu, dẫn đến điều hòa giảm con đường tiền viêm và giảm thúc đẩy quá trình chết tế bào, điều hòa tăng chống viêm và chống chết tế bào. Chức năng bảo vệ tế bào bao gồm ổn định hàng rào biểu mô và nội mô, chống chết tế bào theo chương trình và chống viêm. APC cũng có tác dụng chống viêm thông qua quá trình bất hoạt phân giải protein của các histone ngoại bào và đóng vai trò là chất trung gian của rối loạn chức năng nội mô, suy cơ quan và tử vong trong điều kiện NKH [68].

+ *Chức năng chống viêm không phụ thuộc APC*

Ngoài tác dụng chống viêm phụ thuộc APC, TM có hoạt động chống viêm trực tiếp và tác dụng chống viêm phụ thuộc vào TAFI. Chất ức chế tiêu sợi huyết hoạt hóa thrombin có chức năng chống viêm và hoạt động chống viêm liên quan APC. TM có thể ức chế bổ thể, PAMP, DAMP, HMGB1 [68].

TM ức chế bổ thể: TM ức chế bổ thể bằng cách thúc đẩy nhanh quá trình bất hoạt C3b qua trung gian yếu tố I. TM cũng ức chế bổ thể bằng cách thúc đẩy hoạt hóa TAFI dẫn đến bất hoạt C3a và C5a. Miền giống lectin chịu trách nhiệm một phần về tác dụng ức chế bổ thể của TM [68].

TM ức chế DAMP: TM có thể ngăn chặn các DAMP thông qua miền giống lectin của TM liên kết với HMGB-1, do đó ngăn chặn sự tương tác của DAMP này với các thụ thể bề mặt tế bào trên các tế bào miễn dịch bẩm sinh. Hơn nữa, miền giống EGF cùng với miền giàu O-glycosylated serine /threonine thúc đẩy quá trình thoái hóa HMGB-1 qua trung gian thrombin thành dạng ít gây viêm hơn [68].

TM ức chế PAMP: TM ngăn chặn đáp ứng viêm do nội độc tố gây ra theo nhiều cách, miền TMD1 găng với nội độc tố và vô hiệu hóa các phản ứng viêm do nội độc tố gây ra. Điều trị bằng miền TMD1 tái tổ hợp có thể bảo vệ được chuột NKH khỏi nguy cơ tử vong do vi khuẩn gram âm. Hơn nữa, miền giống EGF và miền giàu O-glycosylated serine/threonine của TM tái tổ hợp kết hợp với CD14, đây là một thụ thể nhận dạng đối với nội độc tố và ức chế phản ứng viêm. Vì vậy, miền giống EGF và miền giàu O-glycosylated serine/threonine của TM tái tổ hợp có tác dụng ức chế đáp ứng viêm do nội độc tố gây ra cũng tốt như miền giống lectin của TM tái tổ hợp [68].

- Thrombomodulin và tân sinh mạch

Hiệu quả tân sinh mạch được báo cáo đối với miền TMD2 và miền giống chất nhầy (miền giàu Ser/Thr - TMD3) của TM tái tổ hợp cho thấy tăng sinh nội mô, hình thành ống tuyến mới, di chuyển và điều hòa tăng men thủy phân protein cấu trúc (matrix metalloproteinase) trong thực nghiệm. TM tái tổ hợp này cũng có tác dụng tân sinh mạch trên tế bào gốc đơn năng nội mô thông qua con đường phụ thuộc phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Vùng thứ 5 miền EGF của thrombomodulin chứng minh có chức năng tân sinh mạch cũng như tác dụng bảo vệ tế bào nội mô [24], [76].

Miền TMD1 liên kết với kháng nguyên Lewis Y, là một tetrasaccharide bề mặt tế bào xuất hiện chủ yếu trong quá trình phát triển và tân sinh khối u. Miền TMD1 hòa tan có thể độc lập tác động lên quá trình tân sinh mạch trong thực nghiệm, do sự tương tác của nó với kháng nguyên Lewis Y nằm trên thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì thứ nhất (EGFR-1), do đó ức chế hoạt tính tân sinh mạch. Những phát hiện này cho thấy miền lectin tít C của thrombomodulin thể hiện các vai trò khác biệt với các miền EGF và có thể chiếm ưu thế về mặt chức năng ở dạng hòa tan. TM trên bề mặt tế bào có thể được điều hòa bằng cách gắn miền TMD1 với Kringle 1-5 (một đoạn plasminogen bị phân giải protein). Sự liên kết này dẫn đến quá trình nhập bào và thoái biến của TM làm mất đi vai trò tân sinh mạch của TM liên kết màng [60], [76].

1.3.2. Tổng hợp, cơ chế giải phóng, chuyển hóa và thải trừ của thrombomodulin

1.3.2.1. Tổng hợp

Cho đến nay, cơ chế tổng hợp của thrombomodulin vẫn chưa rõ ràng. Nghiên cứu cho thấy đây là một glycoprotein biểu hiện trên bề mặt tế bào, chủ yếu được tổng hợp bởi tế bào nội mô mạch máu, là một đồng yếu tố quan trọng để hoạt hóa protein C qua trung gian thrombin, đặc tính này được tăng lên bởi thụ thể protein C trên tế bào nội mô. Nghiên cứu gần đây cho thấy TM, protein C hoạt hóa, thụ thể protein C trên tế bào nội mô không chỉ tác động đến quá trình đông máu mà còn tác động đến tình trạng viêm, tiêu sợi huyết và tăng sinh tế bào [35]. Ngoài ra, TM cũng được tổng hợp bởi tế bào nuôi không lồ, đây là nơi rất quan trọng cho sự sống của phôi [32]. Điều hòa TM trong quá trình viêm, bằng chứng sớm nhất cho thấy có mối liên quan giữa TM với tình trạng

viêm, có sự biến đổi thông qua hiện tượng nhập bào khi có hoặc không có thrombin để đáp ứng với các cytokin tiền viêm và yếu tố hoại tử u. Mặc dù về mặt sinh lý vẫn chưa được xác định nhưng việc giảm biểu hiện của TM trên bề mặt tế bào nội mô tại các vị trí bị tổn thương có thể thúc đẩy tình trạng viêm và đông máu và có thể giúp loại bỏ thrombin ra khỏi tuần hoàn [32]. Trong thực nghiệm khi bổ sung lipopolysaccharide hoặc các cytokin vào tế bào nội mô làm giảm quá trình tổng hợp TM [167].

Biểu hiện gen TM ở các tế bào nội mô mạch máu sẽ tăng lên khi có các kích thích như lực tác động trượt song song lên bề mặt tế bào nội mô ở mức độ trung bình, vitamin A, AMP vòng, histamin, adenosin, statin, prostaglandin E1 và interleukin. Ngược lại, giảm khi có những kích thích như lực tác động trượt song song lên bề mặt tế bào nội mô ở mức độ yếu hoặc rất mạnh, thiếu oxy, nồng độ thrombin cao, TNF- α , IL-1 β , lipopolysaccharide, protein C phản ứng và lipoprotein tỷ trọng thấp đã bị oxy hóa [32], [144].

1.3.2.2. Cơ chế giải phóng thrombomodulin

Ở người khỏe mạnh, nồng độ TM hòa tan huyết thanh ở mức thấp khoảng 1,3 (0,9 - 2,4) ng/mL, trong khi nồng độ TM hòa tan cao ở các bệnh khác nhau [170]. Một nghiên cứu khác trên những bệnh nhân khỏe mạnh, cân nặng bình thường, kết quả cho thấy nồng độ TM huyết thanh trung bình là $1,56 \pm 0,29$ ng/mL [75]. Sự gia tăng nồng độ TM hòa tan trong một số bệnh lý được xem là DASH tuần hoàn quan trọng để đánh giá rối loạn chức năng nội mô và nguy cơ mạch máu. Nghiên cứu cho thấy, TM hòa tan tương quan với DIC, đột quy, suy đa cơ quan và tử vong [25], [93]. TM bị đột biến thiếu ba axit amin cuối cùng của miền xuyên màng và miền đuôi tế bào chất và có liên quan đến sự gia tăng TM hòa tan trong huyết tương. Mặt khác, nội mô bị kích hoạt có thể giải phóng các vi hạt chứa TM hòa tan [98]. Nhìn chung, cơ chế giải phóng TM rất phức tạp và chưa hiểu rõ hoàn toàn. Cả kích thích ngoại bào và khiếm khuyết trong tổng hợp TM hòa tan góp phần tăng nồng độ TM trong huyết tương.

- Giải phóng thrombomodulin hòa tan thông qua thủy phân protein

Nghiên cứu trước đây tập trung chủ yếu vào việc giải phóng TM hòa tan từ các tế bào, chúng tồn tại trong các dịch sinh học cơ thể như huyết tương,

nước tiểu và dịch khớp. Quá trình giải phóng TM là quá trình mà TM tách ra khỏi bề mặt tế bào sau khi tiếp xúc với các enzym thủy phân đặc hiệu [25], [98]. TM hòa tan được tạo ra bởi quá trình phân cắt protein của enzym thủy phân. Nó được giải phóng trong các rối loạn liên quan đến tổn thương mạch máu, bao gồm nhiễm trùng, NKH và viêm. Các enzym thủy phân protein có nguồn gốc từ bạch cầu trung tính, enzym thủy phân có nguồn gốc từ tế bào hình thoi, enzym thủy phân protein có cơ chế xúc tác liên quan đến kim loại (metalloprotease) và một số cytokin cũng có thể tách TM từ bề mặt tế bào nội mô [25]. Đặc biệt, elastase và cathepsin G có nguồn gốc từ bạch cầu trung tính đã gây ra sự giảm TM nhanh chóng trên bề mặt tế bào nội mô [22].

- Giải phóng thrombomodulin hòa tan thông qua cơ chế hóa học

TM hòa tan có thể được tạo ra bằng cách phân cắt hóa học từ TM liên kết màng. Người ta chứng minh rằng các chất khử như glutathion, axit dihydrolipoic và acetylcysteine có thể kích thích giải phóng TM hòa tan ở tế bào nội mô [25]. Sử dụng chất khử để tăng giải phóng TM hòa tan sẽ làm bất hoạt TM. Các gốc oxy cũng gây độc trực tiếp lên tế bào nội mô trong thực nghiệm khi ở nồng độ cao, tính gây độc này liên quan chặt chẽ với sự gia tăng nồng độ TM hòa tan trong dịch nuôi cấy sau khi xử lý tế bào nội mô bằng các gốc oxy [22], [25].

- Giải phóng thrombomodulin thông qua cơ chế vật lý

Giải phóng TM theo cơ chế thủy phân protein và cơ chế hóa học là hai cơ chế chính tạo ra TM trong máu. Tuy nhiên, lực vật lý từ dòng chảy của máu cũng gây ra sự giải phóng TM hòa tan từ các tế bào nội mô. Các lực trên huyết động liên quan đến dòng chảy của máu như sự căng giãn tuần hoàn và sự biến dạng cấu trúc do áp suất [106]. Tế bào nội mô luôn phản ứng với các kích thích hóa học, vật lý trong hệ tuần hoàn cũng như điều hòa hằng định nội môi, trương lực mạch máu và các đáp ứng miễn dịch cũng như đáp ứng viêm. Người ta nhận thấy rằng các lực trên huyết động gây ra sự giải phóng TM trên các tế bào nội mô động mạch chủ ở người. Do đó sự căng giãn sinh lý có thể gây ra sự giải phóng TM hòa tan, tùy thuộc vào thời gian, liều lượng và tần suất. TM hòa tan không giải phóng khi ức chế các enzym thủy phân protein

có cơ chế xúc tác liên quan đến kim loại (MMPs) hoặc men thủy phân protein của nhóm rhomboids, tuy nhiên điều này không hiệu quả đối với sự giải phóng TM hòa tan do căng giãn tuần hoàn [25].

- Giải phóng các vi nang ngoại bào chứa thrombomodulin

Vi nang ngoại bào (MVs - microvesicles) là các túi ngoại bào có kích thước từ 0,1 - 1 μm , được giải phóng từ bề mặt của tế bào. MVs được giải phóng ra bên ngoài màng tế bào thông qua sự mất tính không đối xứng của phospholipid màng tế bào phụ thuộc canxi và sự sắp xếp lại khung tế bào [120]. Các vi nang ngoại bào được giải phóng khỏi bề mặt tế bào đáp ứng với quá trình hoạt hóa tế bào hoặc chết tế bào theo chương trình và được tìm thấy trong tuần hoàn ở mức thấp trong điều kiện sinh lý bình thường, nhưng ở mức cao trong nhiều loại bệnh khác nhau. Trong dịch của cơ thể, các vi nang ngoại bào tăng là dấu hiệu đáng tin cậy của tổn thương tế bào [25].

- Giải phóng biến thể của thrombomodulin

TM đột biến làm suy giảm chức năng của TM và liên quan đến sự phát triển của bệnh. Biến thể TM cũng liên quan đến tăng nồng độ TM hòa tan trong máu [25], [71]. Cho đến nay, hai biến thể của TM gây tăng TM hòa tan trong huyết tương: Một là, THBD Cys537Stop, một biến thể đầu tiên của TM được xác định tạo ra từ mã kết thúc sớm ở Cys537, dẫn đến việc phân cắt TM trong miền xuyên màng. Hai là, THBD pPro496Argfs*10, do sự thay đổi trình tự AND tạo mã kết thúc mới, vậy nên tổng hợp biến thể TM bị cắt bớt ở vùng đầu cuối C gần màng tế bào của miền ngoại bào. Những người sở hữu hai TM biến thể này có mức TM hòa tan trong huyết tương tăng gấp 100 lần so với người bình thường [25], [71], [153].

1.3.2.3. Chuyển hóa và thải trừ

Về mặt chuyển hóa, TM có thể được thải trừ qua thận, nhưng cơ chế cụ thể và thời gian bán hủy của nó trong cơ thể chưa được nghiên cứu đầy đủ. Một số nghiên cứu cho thấy rằng TM có thể tồn tại trong huyết tương trong một khoảng thời gian nhất định trước khi bị thải trừ, nhưng thông tin chi tiết về quá trình này còn hạn chế. Nhìn chung cơ chế giải phóng của TM rất phức tạp và chưa được hiểu đầy đủ. TM giải phóng khỏi tế bào nội mô chủ yếu bằng phân cắt enzym và/ hoặc phân cắt hóa học [25].

Nồng độ thrombomodulin trong huyết thanh cũng phụ thuộc vào sự thoái hóa của TM tế bào có trên các tế bào nội mô bị tách ra do quá trình chuyển hóa tự nhiên. Quá trình thải trừ TM xảy ra ở thận, còn ở gan vẫn chưa rõ ràng [23]. Nồng độ thrombomodulin tăng cao trong suy thận và sự gia tăng này cho thấy mối tương quan đáng kể với nồng độ creatinin huyết thanh. Thời gian bán hủy của TM là khoảng mười phút. TM huyết thanh có thể được biểu thị dưới dạng tỷ lệ giữa TM hòa tan/creatinin huyết thanh, để phân biệt sự gia tăng TM thường xuyên xảy ra trong quá trình suy thận với sự gia tăng do tổn thương tế bào nội mô. Sản xuất TM của tế bào nội mô được điều chỉnh tăng chủ yếu bởi cAMP, axit retinoic và IL-4 và IL-13 [23], [27].

Sự bài tiết TM hòa tan ở thận sẽ ảnh hưởng đến nồng độ TM hòa tan ở huyết thanh và nước tiểu. Do đó, bệnh nhân có bệnh thận sẽ ảnh hưởng đến mức TM hòa tan trong huyết thanh và nước tiểu. Ở những bệnh nhân bị suy thận mà nguyên nhân không phải do tổn thương tế bào nội mô thì nồng độ TM huyết thanh vẫn tăng. Nồng độ TM huyết thanh có mối tương quan thuận với nồng độ creatinin huyết thanh và tương quan nghịch với mức lọc cầu thận [25]. Trong điều kiện bình thường nồng độ TM rất thấp trong máu, khi bị viêm do nhiễm khuẩn, dưới tác động của các cytokin tiền viêm, hoạt hóa đại thực bào và bạch cầu trung tính, TM liên kết màng sẽ bị phân cắt bởi các enzym thủy phân và giải phóng ra các mảnh dạng hòa tan lưu hành trong máu và thải trừ qua nước tiểu [164].

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

TM biểu hiện trên bề mặt tất cả các tế bào nội mô mạch máu, bao gồm động mạch, tĩnh mạch, mao mạch và mạch bạch huyết. TM cũng biểu hiện trên bề mặt tế bào lá nuôi, nơi cần thiết để duy trì thai kỳ bằng cách ức chế quá trình đông máu ở chỗ tiếp xúc thai nhi và mẹ. TM xuất hiện nhiều ở tế bào nội mô mao mạch phế nang của phổi. TM cũng được phát hiện ở tế bào hình sao, tế bào sừng, tế bào trung biểu mô, nguyên bào xương, bạch cầu đơn nhân, bạch cầu trung tính, tế bào sụn, tế bào biểu mô phế nang, tế bào biểu mô không có sắc tố của mắt và tế bào đuôi gai [32], [98].

TM cũng được tổng hợp bởi các nguyên bào nuôi khổng lồ, rất quan trọng cho sự sống của phôi. Các dạng TM hòa tan có nguồn gốc từ sự phân giải protein của protein liên kết màng, lưu hành trong máu và được bài tiết qua nước tiểu [32].

Chức năng nội mô trong quá trình sinh lý bệnh của NKH được điều hòa bằng cách kiểm soát tính thấm thành mạch, đông máu và hệ thống viêm. 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, hội chứng DIC và TTTC [73], [167]. 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 tuyến. Thrombomodulin được xem là dấu ấn sinh học phản ánh sớm tổn thương nội mô ở bệnh nhân NKH [66], [167].

Trong quá trình NKH, việc tiếp xúc với các chất trung gian hóa học gây viêm và sự tương tác với tế bào miễn dịch gây ra hoạt hóa nội mô. Các tế bào nội mô bị hoạt hóa hoặc tổn thương làm tăng hoạt tính tiền đông máu góp phần hình thành một lượng lớn các vi huyết khối, dẫn đến suy tuần hoàn. Do đó, các dấu ấn sinh học phản ánh tổn thương nội mô và bệnh lý đông máu có khả năng dự báo sự phát triển TTTC [73]. Vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của NKH là các phản ứng viêm không được kiểm soát gây tổn thương các tế bào nội mô. Nồng độ TM hòa tan tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân NKH [121]. Nồng độ TM hòa tan được dùng để chẩn đoán, tiên lượng và tử vong ở bệnh nhân NKH [25], [113].

TM là một đồng yếu tố chống đông máu nội mô thúc đẩy quá trình hoạt hóa protein C qua trung gian thrombin. Vì sự biểu hiện của TM được điều hòa giảm trong quá trình NKH, nên việc sử dụng TM tái tổ hợp trong điều trị đông máu rải rác nội mạch do bệnh này đã được phát triển ở Nhật Bản [63].

Người ta tìm thấy một lượng lớn vi nang ngoại bào chứa TM ở bệnh nhân NKH nặng so với bệnh nhân khỏe mạnh, điều này gợi ý nó đóng vai trò quan trọng trong tiến triển của đông máu rải rác lòng mạch gây ra do NKH. Một nghiên cứu khác cho thấy tăng có ý nghĩa số lượng vi nang ngoại bào có chứa TM được phân lập từ tế bào nội mô tĩnh mạch cuốn rốn sau khi làm nghiệm pháp căng giãn tuần hoàn [25], [120].

Trong điều kiện bình thường, nồng độ TM hòa tan rất thấp trong máu, nhưng nó tăng trong một số tình trạng bệnh lý liên quan đến rối loạn chức năng và tổn thương nội mô như viêm, nhiễm khuẩn, TTTC và DIC [25], [167]. Do đó, TM hòa tan được sử dụng để theo dõi sự tiến triển và mức độ nặng của bệnh như DIC, NKH, rối loạn chức năng đa cơ quan... Ngoài ra, các vi nang chứa TM liên kết màng được giải phóng ra từ các tế bào được hoạt hóa, góp phần tăng nồng độ TM hòa tan trong máu ở một số bệnh. Một số cơ chế giải phóng TM và các vi nang chứa TM đã được báo cáo như cơ chế enzym, cơ chế hóa học và cơ chế đột biến TM [25].

Ngoài dạng biểu hiện protein màng trên bề mặt tế bào, phân đoạn TM cũng được tìm thấy trong máu, nước tiểu và các dịch sinh học khác. Những phân đoạn TM thiếu miền xuyên màng gọi là TM hòa tan. Chúng có nguồn gốc từ TM màng bằng cách phân cắt thông qua sự thủy phân protein, hoặc stress hóa học và stress vật lý. TM hòa tan gồm các phân đoạn có trọng lượng phân tử khác nhau và hiện diện ở nhiều bệnh khác nhau, nồng độ TM hòa tan ở các mức khác nhau được tìm thấy ở nhiều bệnh khác nhau [25], [27].

1.3.4. Định lượng thrombomodulin

- Các kỹ thuật phổ biến được sử dụng để đo nồng độ TM hòa tan là xét nghiệm miễn dịch enzym (EIA) và xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết với enzym (ELISA) là một kỹ thuật ứng dụng tính đặc hiệu của kháng thể, cũng như độ nhạy của các xét nghiệm enzym, để phát hiện và định lượng các phân tử như hormone, peptide, kháng thể và protein.

- Ngoài ra, phương pháp Western blot và phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) cũng được sử dụng để định lượng TM hòa tan trong các mẫu bệnh phẩm [25].

Bảng 1.4. Bộ kit ELISA định lượng thrombomodulin hòa tan trên thị trường [25]

Tên bộ kit	Kháng thể phát hiện	Loại mẫu	Độ nhạy	Công ty
Human thrombomodulin ELISA kit	Biotin kháng thrombomodulin người	Không có số liệu	41,25 pg/mL	Biorbyt
TM (CD141) human ELISA Kit	Biotin kháng thrombomodulin	Dịch bề mặt nuôi cấy tế bào, huyết thanh, huyết tương	< 0,38 ng/mL	BioVendor
Human TM ELISA kit	Biotin kháng TM người	Dịch nuôi cấy, huyết thanh, huyết tương	0,31 ng/mL	Cell Sciences
Human thrombomodulin ELISA kit (ab214029)	Kháng thể kháng thrombomodulin đánh dấu horseradish peroxidase	Dịch nuôi cấy tế bào, dịch bề mặt nuôi cấy tế bào, huyết thanh, huyết tương (EDTA, citrate), nước tiểu	3 pg/mL	Abcam, Mỹ

- Phương pháp miễn dịch enzym (EIA) và phương pháp miễn dịch hấp thụ liên kết với enzym (ELISA)

Phương pháp EIA và ELISA là những cách phổ biến nhất để định lượng nồng độ TM hòa tan. Các giới hạn phát hiện có thể đạt tới phạm vi pg/mL, nhưng thường dùng nhất trong phạm vi ng/mL [25].

Về mặt lý thuyết, chỉ có TM hòa tan mới có thể liên kết với kháng thể phát hiện hoặc bắt giữ còn tất cả các phân tử khác sẽ bị cuốn trôi và không được phát hiện. Điều này cho phép xét nghiệm miễn dịch xử lý các mẫu phức tạp như huyết tương, nước tiểu. Các 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, huyết tương, dịch nổi trên bề mặt tế bào nuôi cấy, mô hoặc các dịch khác. Tuy nhiên, không có sẵn thông tin liên quan đến tính đặc hiệu của miễn TM đối với tất cả các kit ELISA này. Nếu các phân đoạn TM hòa tan trình diện mà không chứa miền đặc hiệu được các kháng thể nhận ra thì chúng sẽ không được phát hiện và định lượng. Ngoài ra, không có nhà sản xuất bộ kit ELISA nào cung cấp bằng chứng cho thấy mức độ đáp ứng đối

với từng phân đoạn TM hòa tan là giống nhau. Và thông thường loại kháng thể được sử dụng trong bộ kit xét nghiệm không được tiết lộ, ngay cả khi chúng đơn dòng hay đa dòng. Một vấn đề khác là các nhà cung cấp khác nhau đưa ra các thông tin rất khác nhau về tính đặc hiệu, tiêu chuẩn và độ tin cậy [25].

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], [113]. 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 [113]. 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].

- Nghiên cứu của Zhang và cs cho thấy nồng độ TM hòa tan tăng cao là yếu tố dự báo độc lập về kết cục xấu trong 60 ngày ở bệnh nhân NKH. TM hòa tan được xem là dấu ấn sinh học nhạy để dự báo sớm SNK và DIC do NKH, với diện tích dưới đường cong lần lượt là 0,765 (0,687 - 0,842) và 0,864 (0,794 - 0,935). Hầu hết các bệnh nhân NKH đều xuất hiện rối loạn đông máu và liên quan chặt chẽ với tổn thương nội mô ở giai đoạn đầu của NKH. TM hòa tan được sử dụng để theo dõi mức độ nghiêm trọng của NKH và diễn tiến của bệnh, giúp chẩn đoán sớm SNK và từ đó điều trị sớm để giảm tỷ lệ tử vong. Các vi nang ngoại bào chứa TM đã được nghiên cứu, phần lớn như là các dấu ấn sinh học tiềm năng trong SNK [167].

- Tổn thương tế bào nội mô là một diễn tiến nghiêm trọng trong quá trình tiến triển từ hội chứng DIC đến hội chứng MODS và tử vong sau đó ở bệnh nhân NKH. Nồng độ TM hòa tan trong huyết thanh có thể được sử dụng để theo dõi DIC và hội chứng MODS ở những bệnh nhân này [95].

- Bệnh nhân NKH, SNK có điểm SOFA ≥ 12 có nồng độ TM hòa tan huyết thanh cao hơn đáng kể so với nhóm có điểm SOFA < 12 . Nồng độ TM hòa tan cao sau khi chẩn đoán NKH có liên quan đến mức độ nặng của bệnh và nhu cầu điều trị thay thế thận [135].

- Nghiên cứu về mối liên quan giữa các dấu ấn sinh học của tổn thương nội mô và mức độ nặng của tổn thương cơ quan trong suốt quá trình NKH, Zhou và cs đã ghi nhận nồng độ TM hòa tan huyết thanh ở nhóm SNK tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm NKH, và có mối tương quan thuận với thang điểm SOFA. Nồng độ TM huyết thanh có khả năng dự báo sớm SNK với diện tích dưới đường cong AUC là 0,88, $p < 0,001$ [168].

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 [25], [57].

- Kết quả nghiên cứu của Bao và cs cho thấy nồng độ TM hòa tan tăng đáng kể ở bệnh nhân bệnh thận mạn và có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh. TM hòa tan có thể đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của bệnh thận mạn. Đây là một dấu ấn sinh học của tổn thương tế bào nội mô, chống đông máu và chống viêm [21].

- Nghiên cứu của Katayama và cs trên 514 bệnh nhân nhập viện với NKH ghi nhận có 68,3% bệnh nhân phát triển thành TTTC, nồng độ TM ở nhóm TTTC cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không TTTC, với $p < 0,001$. Dấu ấn sinh học nội mô thay đổi đáng kể ở bệnh nhân TTTC do NKH, đặc biệt nồng độ TM hòa tan, đây là dấu ấn sinh học dự báo độc lập sự phát triển của 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 và mô hình hồi quy

logistic đa biến 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, với $p < 0,001$ và tỷ suất chênh OR là 1,09 (1,03 - 1,16), $p = 0,004$ [73].

- Kết quả nghiên cứu của Bouchard và cs cho thấy giá trị tiên đoán TTTC của TM ở bệnh nhân nặng tại ICU khá tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,77 (95%CI: 0,62 - 0,89, $p < 0,001$). Trong khi đó, giá trị dự báo TTTC của NGAL huyết thanh với diện tích dưới đường cong AUC là 0,59 (95% CI: 0,37 - 0,80), NGAL nước tiểu là 0,67 (95%CI: 0,51 - 0,85), cystatin C huyết thanh là 0,71 (95%CI: 0,31 - 0,87), cystatin C nước tiểu là 0,72 (95%CI: 0,53 - 0,87), KIM-1 nước tiểu là 0,67 (95%CI 0,51 - 0,82), L-FABP nước tiểu là 0,61 (95%CI 0,46 - 0,77), protein C là 0,63 (95%CI: 0,44 - 0,78), thang điểm APACHE II là 0,67 (95%CI 0,54 - 0,79). Trong các dấu ấn sinh học trên thì thrombomodulin huyết thanh có giá trị dự báo TTTC tốt nhất [26].

- Tác giả Zhou và cs nghiên cứu trên 173 bệnh nhân nặng ở Hồi sức tích cực, trong đó có 71 bệnh nhân TTTC và 102 bệnh nhân không TTTC, kết quả cho thấy nồng độ TM hòa tan huyết thanh ở nhóm TTTC cao hơn nhóm không TTTC, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nồng độ TM hòa tan thay đổi có ý nghĩa ở những bệnh nhân tử vong trong vòng 28 ngày sau nhập viện. Giá trị tối ưu của nồng độ TM hòa tan huyết thanh trong tiên lượng xảy ra TTTC là 9,18 ng/mL và nồng độ TM hòa tan huyết thanh trong tiên lượng xảy ra tử vong là 11,98 ng/mL [169].

- Nghiên cứu của Rodrigues và cs trên bệnh nhân NKH và SNK cho thấy nồng độ TM huyết thanh nhóm bệnh nhân có điểm SOFA ≥ 12 điểm cao hơn nhóm bệnh nhân có điểm SOFA < 12 điểm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ số T/H (thrombomodulin/ HMGB1) cao hơn ở nhóm bệnh nhân có số điểm SOFA ≥ 12 , $p < 0,05$, tỷ số T/H cao hơn gấp ba lần ở nhóm bệnh nhân cần điều trị thay thế thận. Nồng độ TM huyết thanh và tỷ T/H cao hơn trong 24 giờ đầu sau chẩn đoán NKH có liên quan đến tình trạng bệnh nặng hơn và cần phải điều trị thay thế thận, trong khi nhóm có kết quả lâm sàng tốt hơn và ra viện trước 28 ngày có tỷ số T/H thấp hơn [135].

- Kết quả nghiên cứu của Inkinen và cs trên 619 bệnh nhân NKH cho thấy nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân NKH TTTC và tử vong cao hơn nhóm bệnh nhân NKH không TTTC và sống sót, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Phân tích hồi quy đa biến cũng cho thấy, nồng độ TM huyết thanh có giá trị dự báo xảy ra TTTC ở bệnh nhân NKH với tỷ suất chênh OR là 12,71 (95%CI, 2,96 - 54,67), $p < 0,001$. TM huyết thanh liên quan độc lập với tăng nguy cơ tử vong trong vòng 90 ngày ở bệnh nhân NKH [66].

- Tác giả Mihajlovic và cs cũng ghi nhận ở bệnh nhân NKH nồng độ TM huyết tương cao hơn có ý nghĩa ở nhóm có hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan so với nhóm không có hội chứng MODS ($p < 0,05$), TM huyết tương là yếu tố tiên đoán mạnh nhất sự xuất hiện TTTC trong vòng 24 giờ đầu tiên sau nhập viện, với $p < 0,05$ [113].

- Tác giả Atreya và cs đã nghiên cứu trên 414 bệnh nhi sốc nhiễm khuẩn cho thấy nồng độ TM huyết thanh liên quan độc lập với TTTC theo creatinin máu ở bệnh nhân NKH ngày thứ 3, phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy giá trị tiên đoán TTTC của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH ngày thứ 3 với tỷ suất chênh OR là 18,7 (3,8 - 93,2), $p < 0,001$ [20].

- Nghiên cứu của Mahmoud và cs đã ghi nhận giá trị đường cong ROC cho tiên lượng tử vong của TM huyết thanh ở bệnh nhân SNK là rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,87, độ nhạy là 90%, độ đặc hiệu là 66,7%, giá trị tiên đoán dương tính 76,9%, giá trị tiên đoán âm tính 85,7%, độ chính xác 80%. Mức TM huyết thanh có giá trị chính xác hơn CRP trong dự báo tử vong ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn [103].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Nhóm bệnh:

- + Các bệnh nhân nhập viện tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Trung ương Huế được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết theo Sepsis 3 năm 2016 [140].
- + 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, khám sức khỏe tại Khoa Khám Bệnh, Trung tâm Điều trị theo yêu cầu và Quốc tế, Bệnh viện Trung ương Huế.
- + Không có bệnh nền.
- + Các xét nghiệm tổng quát và urê, creatinin máu bình thường.
- + Không có các triệu chứng gợi ý bệnh lý.
- + Có kết luận khám sức khỏe tổng quát 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

- **Chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn:** theo Hội nghị đồng thuận Quốc tế về định nghĩa nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn (Sepsis 3) năm 2016.

+ Chẩn đoán NKH khi: Điểm SOFA ≥ 2 so với ban đầu và nghi ngờ nhiễm trùng

+ Chẩn đoán SNK khi: Nhiễm khuẩn huyết và cần phải dùng vận mạch để nâng HATB ≥ 65 mmHg mặc dù đã hồi sức đủ dịch và lactate > 2 mmol/L [140].

- **Chẩn đoán tổn thương thận cấp theo tiêu chuẩn KDIGO 2012:**

+ Nước tiểu $< 0,5$ mL/kg/giờ trong 6 giờ; hoặc

+ Creatinin máu tăng $\geq 26,5$ μ mol/L trong vòng 48 giờ; hoặc

+ Creatinin máu $\geq 1,5$ lần giá trị creatinine nền trong vòng 7 ngày [74].

- **Chẩn đoán giai đoạn TTTC theo KDIGO 2012:** tại Bảng 1.2

2.1.4. Các thang điểm sử dụng trong nghiên cứu

2.1.4.1. Thang điểm DIC và SIC

Bảng 2.1. Thang điểm DIC và SIC [62]

Thông số		DIC	SIC
	Điểm	Giá trị	Giá trị
Tiểu cầu (G/L)	2	< 50	< 100
	1	$\geq 50, < 100$	$\geq 100, < 150$
FDP/D-dimer	3	Tăng mạnh	-
	2	Tăng trung bình	-
Thời gian prothrombin (INR)	2	$\geq 6s$	$(> 1,4)$
	1	$\geq 3s, < 6s$	$(> 1,2, \leq 1,4)$
Fibrinogen (g/L)	1	< 1	-
Điểm SOFA	2	-	≥ 2
	1	-	1
Tổng điểm SIC hoặc DIC		≥ 5	≥ 4

- Chẩn đoán Hội chứng đông máu rải rác nội mạch theo Hiệp hội Quốc tế về Huyết khối và Cầm máu khi thang điểm DIC ≥ 5 .

- Chẩn đoán bệnh lý đông máu do bệnh nhân NKH khi thang điểm SIC ≥ 4 với tổng điểm SOFA của 4 cơ quan (Hô hấp, tim mạch, gan, thận) [62].

2.1.4.2. Thang điểm SOFA

Bảng 2.2. Thang điểm SOFA [41]

Điểm	0	1	2	3	4
Hô hấp (PaO ₂ /FiO ₂)	> 400	≤ 400	≥ 300	≥ 200	≥ 100
Đông máu TC (G/L)	> 150	≤ 150	≥ 100	≥ 50	≥ 20
Gan Bilirubin (μmol/L)	< 20	20 - 32	33 - 101	102 - 204	> 204
Tim mạch Tụt HA	Không tụt HA	HATB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 Hoặc Dobutamin ≤ 5	Dopamin > 5 Hoặc Adre ≤ 0,1 Hoặc Nor ≤ 0,1	Dopamin > 15 Hoặc Adre > 0,1 Hoặc Nor > 0,1
Thần kinh Điểm Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Thận Creatinin (μmol/L) Hoặc lượng nước tiểu	< 110	110 - 170	171 - 299	300 - 400 Hoặc < 500ml/ngày	> 440 Hoặc < 200ml/ngày

Bảng 2.3. Tỷ lệ tử vong theo thang điểm SOFA [41]

Điểm	Tỷ lệ tử vong
0 - 6	< 10%
7 - 9	15 - 20%
10 - 12	40 - 50%
13 - 14	50 - 60%
15	> 80%
15 - 24	> 90%

2.1.4.3. Thang điểm APACHE II

Bảng 2.4. Thang điểm APACHE II [79]

[illegible]

Bảng 2.5. Tỷ lệ tử vong theo thang điểm APACHE II [79]

Điểm	Tỷ lệ tử vong
0 - 4	4%
5 - 9	8%
10 -14	15%
15 - 19	25%
20 - 24	40%
25 - 29	55%
30 - 34	75%
> 34	85%

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 tiến cứu cho Mục tiêu 2.

2.2.2. Ước tính cỡ mẫu

- Ước tính cỡ mẫu cho mục tiêu 1:

Ước tính cỡ mẫu dựa vào trung bình của nồng độ thrombomodulin ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết theo công thức [9]:

$$n = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \delta^2}{\varepsilon^2 \mu^2}$$

n là cỡ mẫu tối thiểu

$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2$ là giá trị từ phân phối chuẩn được tính dựa trên mức ý nghĩa thống

kê ($Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 = 1,96$ với mức ý nghĩa thống kê 5%)

δ là giá trị độ lệch chuẩn ước tính là 3,19 ng/mL theo tác giả Yue [163]

ε là mức sai số tương đối chấp nhận là 0,1 ng/mL

μ là giá trị trung bình ước tính là 9,27 ng/mL theo tác giả Yue

Thay vào công thức ta có cỡ mẫu ước tính tối thiểu là 40 bệnh nhân.

- Ước tính cỡ mẫu cho mục tiêu 2:

+ Ước tính cỡ mẫu cho giá trị tiên lượng tổn thương thận cấp của thrombomodulin:

Xác định cỡ mẫu nghiên cứu tính theo diện tích dưới đường cong AUC bằng phần mềm Medcalc [102]:

$$N = \frac{(r + 1)}{r} \left[\frac{Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}}{\lg \theta - \lg \theta_0} \right]^2 \left[\frac{r \operatorname{var}(p_j) + \operatorname{var}(q_i)}{\theta^2(1 - \theta)^2} \right]$$

$$\operatorname{var}(p_j) = \frac{\sum_{j=1}^n (p_j - \bar{p})^2}{n - 1}$$

$$\operatorname{var}(q_j) = \frac{\sum_{j=1}^m (q_j - \bar{q})^2}{m - 1}$$

N là tổng số mẫu nghiên cứu

m là cỡ mẫu cho nhóm bệnh nhân NKH TTTC hoặc tử vong

n là cỡ mẫu cho nhóm bệnh nhân NKH không TTTC hoặc sống sót

r là tỷ số cỡ mẫu nhóm âm tính/ dương tính (Ratio of sample sizes in negative/ positive groups). Theo tác giả Katayama, nhóm không có TTTC so với nhóm có TTTC là 0,464 [73].

Theo nghiên cứu của Katayama và cs, diện tích dưới đường cong AUC tiên lượng TTTC của thrombomodulin là 0,758 [73].

α là xác suất sai lầm loại I (type I): 0,05

β là xác suất sai lầm loại II (type II): 0,05

θ là giá trị ước tính từ nghiên cứu trước: 0,758

θ_0 là giá trị tham chiếu: 0,5

var: là phương sai

p_j : là giá trị ước tính đường cong tương ứng cho nhóm TTTC hoặc tử vong.

q_j : là giá trị ước tính diện tích đường cong tương ứng cho nhóm không TTTC hoặc sống sót.

Thay vào công thức ta tính ra cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm bệnh nhân NKH TTTC là $m = 42$ bệnh nhân và cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm bệnh nhân NKH không TTTC là $n = 20$ bệnh nhân.

Tổng cỡ mẫu của hai nhóm là $N = m + n = 62$ bệnh nhân.

+ Ước tính cỡ mẫu cho giá trị tiên lượng tử vong của thrombomodulin:

Áp dụng công thức trên ta có:

Theo nghiên cứu của Lin và cs, ta có θ là 0,803, r là 2,125 [95].

Tính ra cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm bệnh nhân sống sót là $n = 32$ bệnh nhân. Và cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm bệnh nhân tử vong là $m = 15$ bệnh nhân.

Tổng cỡ mẫu của hai nhóm là $N = m + n = 47$ bệnh nhân

Tổng cỡ mẫu của hai mục tiêu sau lấy tăng số lượng lên 10%, thì số bệnh nhân tối thiểu cần nghiên cứu là 70 bệnh nhân.

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Máy theo dõi đa chức năng của hãng Phillips: cho phép theo dõi các dấu hiệu sinh tồn như nhịp tim, huyết áp động mạch xâm lấn và không xâm lấn, độ bão hòa oxy trong máu ngoại vi (Saturation of peripheral oxygen: SpO_2), độ biến thiên của áp lực mạch đập.

- Các phương tiện hồi sức hô hấp: cung cấp oxy qua mũi, mặt nạ oxy, đèn nội khí quản, ống nội khí quản các cỡ, mask, ambu, máy thở Dräger Evita Infinity® V500.

- Các phương tiện hồi sức huyết động: catheter ngoại vi các cỡ, catheter tĩnh mạch trung tâm...

- Bơm tiêm điện, máy truyền dịch của hãng Terumo.

- Máy X-Quang tim phổi tại giường.

- Máy siêu âm bụng và siêu âm tim tại giường.

- Các xét nghiệm huyết học, chức năng đông máu toàn bộ, D-dimer được thực hiện trên máy xét nghiệm huyết học đa thông số của Trung tâm Huyết học Truyền máu, Bệnh viện TW Huế.

- Các xét nghiệm sinh hóa, lactate máu, PCT, IL-6, khí máu, điện giải đồ, ure, creatinin, SGOT, SGPT được làm thường quy trên máy tự động AU 5800

- Olympus và COBAS Pro tại Khoa Hóa Sinh, Bệnh viện Trung ương Huế.

- Xét nghiệm định lượng nồng độ thrombomodulin huyết thanh được thực hiện bằng phương pháp ELISA trên máy ETI-Max 3000 tại Trung tâm Huyết học Truyền máu, Bệnh viện Trung ương Huế.

- Kít xét nghiệm thrombomodulin huyết thanh: Ab214029 Human Thrombomodulin Elisa Kit, hộp 96 test, hãng Abcam, Hoa Kỳ.

- Tủ lạnh để bảo quản mẫu: Nhiệt độ nhỏ hơn $- 80^{\circ}C$ tại Trung tâm Huyết học Truyền máu, Bệnh viện Trung ương Huế.

- Các thang điểm SOFA, APACHE II, DIC, SIC in sẵn để tra cứu và tính điểm.

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.4.1. Thời gian nghiên cứu

- Thời gian lấy mẫu nghiên cứu từ tháng 1/2022 đến tháng 3/2023.
- Thời gian theo dõi bệnh nhân là 28 ngày.
- Thời điểm đánh giá các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng:
 - + Thời điểm T0: là thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán NKH.
 - + Thời điểm T2: là thời điểm 48 giờ sau khi bệnh nhân được chẩn đoán NKH.
 - + Thời điểm T7: là thời điểm 7 ngày sau khi bệnh nhân được chẩn đoán NKH.

2.2.4.2. Thu thập bệnh nhân nghiên cứu

- Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán NKH được nhóm nghiên cứu thăm khám, sàng lọc và theo dõi liên tục. 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/ hoặc gia đình bệnh nhân chúng tôi tiến hành các bước tiếp theo:

- + Xét nghiệm creatinin máu và lấy 5ml máu để tách huyết thanh và chiết vào 3 cốc sau đó bảo quản ở tủ đông - 80⁰C trở xuống để chuẩn bị mẫu cho xét nghiệm thrombomodulin.
- + Nếu kết quả xét nghiệm creatinin huyết thanh trong giới hạn bình thường và không có TTTC theo tiêu chí nước tiểu của KDIGO 2012 thì chúng tôi mới thu nhận bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu.

2.2.4.3. Lập phiếu nghiên cứu cho từng bệnh nhân

- Bệnh nhân lựa chọn vào nhóm nghiên cứu sẽ được theo dõi lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng và định lượng nồng độ thrombomodulin huyết thanh.

- Phiếu nghiên cứu với các nội dung:
 - + Đặc điểm dân số học: tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, BMI, nghề nghiệp...
 - + Đặc điểm bệnh lý kèm và đường vào nhiễm khuẩn.
 - + Đặc điểm lâm sàng: tần số thở, mạch, HATT, HATB, HATTr, SpO₂, Glasgow, CVP... tại thời điểm chẩn đoán NKH.
 - + Mức độ nặng của bệnh nhân: đánh giá theo thang điểm SOFA, APACHE II, DIC, SIC tại thời điểm chẩn đoán NKH.
 - + Bảng chứng về vi sinh vật được thực hiện qua cấy máu, tìm chủng loại vi sinh vật được phân lập và làm kháng sinh đồ.

- + Kết quả các xét nghiệm huyết học: BC, HC, Hb, Hct, TC, tỷ prothrombin, thời gian prothrombin, INR, fibrinogen, D-dimer.
- + Kết quả các xét nghiệm sinh hóa: đường máu, bilirubin TP, AST, ALT, ure, creatinin, albumin, canxi ion hóa, Na^+ , K^+ , Cl^- , lactate, IL-6, PCT, khí máu.
- + Nồng độ thrombomodulin huyết thanh.
- + Tỷ lệ bệnh nhân tổn thương thận cấp, các giai đoạn tổn thương thận cấp.
- + Thời gian điều trị tại khoa Hồi sức tích cực.
- + Tỷ lệ bệnh nhân lọc máu liên tục, thời gian lọc máu liên tục.
- + Tỷ lệ bệnh nhân thở máy, thời gian thở máy.
- + Tỷ lệ bệnh nhân tử vong trong vòng 28 ngày.

2.2.4.4. Áp dụng phác đồ điều trị trong nghiên cứu

(1). Điều trị NKH khi chưa có tổn thương thận cấp

- Áp dụng gói 1 giờ:

- + Định lượng lactate máu. Định lượng lại nếu lactate ban đầu $\geq 2\text{mmol/L}$.
- + Lấy máu cấy trước khi sử dụng kháng sinh.
- + Sử dụng kháng sinh phổ rộng.
- + Truyền dịch tinh thể nhanh 30ml/kg nếu hạ huyết áp hoặc lactate $\geq 4\text{ mmol/L}$.

+ Sử dụng thuốc vận mạch nếu bệnh nhân hạ huyết áp trong lúc hoặc sau khi được hồi sức bù dịch để duy trì HATB $\geq 65\text{ mmHg}$ [85].

- Kiểm soát, duy trì đường thở và hô hấp:

+ Thở oxy, duy trì SpO_2 khoảng 94 - 98% đối với tất cả các bệnh nhân nhập viện. Duy trì SpO_2 khoảng 88 - 92% đối với bệnh nhân COPD. Duy trì SpO_2 khoảng 94 - 98% đối với các bệnh nhân nặng nguy kịch [131].

+ Đặt nội khí quản sớm và thở máy đối với các bệnh nhân có rối loạn ý thức, tím hoặc SpO_2 không cải thiện với thở oxy, có dấu hiệu mệt cơ hô hấp, không hồi phục được huyết động.

- Hồi sức ban đầu: theo SSC 2021

+ NKH và SNK là trường hợp cấp cứu y tế, khi được chẩn đoán xác định thì bắt đầu điều trị và hồi sức ngay lập tức.

+ Đối với bệnh nhân NKH có tụt huyết áp hoặc SNK cần hồi sức tối thiểu 30 ml/kg dịch tinh thể (NaCl 0,9%, Ringer lactate) trong vòng 3 giờ đầu tiên. Sau đó điều chỉnh tùy theo đáp ứng và đánh giá lâm sàng [40].

+ Bồi phụ thể tích: truyền dịch tinh thể (NaCl 0,9%, Ringer lactate), truyền trong 30 phút đến 1 giờ đầu tiên. Điều chỉnh tùy theo đáp ứng và đánh giá lâm sàng.

+ Mục tiêu hồi sức:

Áp lực tĩnh mạch trung tâm 8 - 12 mmHg.

Huyết áp trung bình ≥ 65 mmHg.

Lượng nước tiểu $\geq 0,5$ ml/kg/giờ.

Độ bão hòa oxy máu tĩnh mạch trung tâm ($ScvO_2$) $\geq 70\%$ hay độ bão máu tĩnh mạch trộn (SvO_2) $\geq 65\%$ [10], [134].

+ Dừng vận mạch:

Chỉ dừng vận mạch khi đã bù đủ dịch.

Noradrenalin là lựa chọn đầu tay.

Liều khởi đầu noradrenalin 0,05 μ g/kg/phút tăng dần liều mỗi 0,05 μ g sau 5 - 10 phút nếu không đáp ứng, liều tối đa 5 μ g/kg/phút.

Hiện tại vẫn chưa đủ bằng chứng để đưa ra khuyến cáo sử dụng chiến lược kiểm soát dịch một cách chặt chẽ hoặc tự do trong hồi sức 24 giờ đầu trên bệnh nhân NKH hoặc SNK vẫn còn triệu chứng của giảm tưới máu mô và thiếu dịch sau khi hồi sức ban đầu [40].

Các trường hợp không đáp ứng với thuốc trên có thể dùng thêm adrenalin.

- Huyết áp động mạch trung bình:

+ Đối với bệnh nhân SNK đang dùng thuốc vận mạch, duy trì HATB mục tiêu ban đầu là 65 mmHg hơn là với mục tiêu HATB cao hơn.

- Kiểm soát nhiễm khuẩn và nấm:

+ Cây máu trước khi dùng kháng sinh [40].

+ Sử dụng kháng sinh ngay lập tức, lý tưởng nhất là trong vòng 1 giờ sau khi chẩn đoán NKH.

+ Nhanh chóng xác định hoặc loại trừ chẩn đoán vị trí cụ thể của nhiễm khuẩn, cần kiểm soát ổ nhiễm khuẩn khẩn cấp và thực hiện bất kỳ can thiệp nào để kiểm soát nguồn nhiễm khuẩn.

+ Nhanh chóng loại bỏ các dụng cụ đặt trong mạch máu có thể là nguồn gây NKH hoặc SNK sau khi đã thiết lập đường khác.

+ NKH hoặc SNK có nguy cơ cao nhiễm tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA), nên sử dụng thuốc kháng sinh theo kinh nghiệm phủ MRSA [40].

+ NKH hoặc SNK có nguy cơ nhiễm nấm cao, được chỉ định sử dụng liệu pháp kháng nấm theo kinh nghiệm.

- Hỗ trợ hô hấp

+ Đối với ARDS do NKH hoặc SNK: sử dụng chiến lược thông khí thể thấp (6ml/kg) để bảo vệ phổi.

+ Đối với ARDS nặng do NKH: sử dụng mục tiêu giới hạn trên cho áp lực bình nguyên là 30 cmH₂O [40].

+ NKH gây ra ARDS mức độ trung bình - nặng, nên thở máy nằm sấp trong hơn 12 giờ mỗi ngày.

- Các biện pháp điều trị khác

+ Corticosteroid: đối với SNK cần tiếp tục điều trị thuốc vận mạch, nên sử dụng corticosteroid đường tĩnh mạch khi liều noradrenalin hoặc adrenalin $\geq 0,25 \mu\text{g/kg/phút}$ đã dùng ít nhất 4 giờ [40].

+ Truyền máu: sử dụng chiến lược truyền máu hạn chế, bao gồm kích hoạt truyền máu khi nồng độ hemoglobin là 7g/dL. Tuy nhiên, việc truyền hồng cầu không được chỉ dựa vào nồng độ hemoglobin. Cần phải đánh giá tình trạng lâm sàng tổng thể của bệnh nhân và xem xét các tình huống như thiếu máu cơ tim cục bộ, giảm oxy máu nặng hoặc xuất huyết cấp tính để đưa ra quyết định truyền máu.

+ Dự phòng loét dạ dày - tá tràng do stress: những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa, nên sử dụng dự phòng loét do stress.

+ Dự phòng huyết khối tĩnh mạch: sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp thay vì heparin không phân đoạn để dự phòng huyết khối tĩnh mạch.

+ Kiểm soát đường máu: NKH hoặc SNK, nên bắt đầu điều trị bằng insulin ở mức đường huyết $\geq 180 \text{ mg/dL}$ (10mmol/L). Sau khi bắt đầu điều trị bằng insulin, khoảng đường huyết mục tiêu là 144 - 180 mg/dL (8 - 10 mmol/L).

+ Sử dụng bicarbonat: đối với SNK và giảm tưới máu do tăng acid lactic máu, không nên sử dụng liệu pháp natri bicarbonat để cải thiện huyết động hoặc để giảm nhu cầu vận mạch. Trường hợp toan chuyển hóa nặng ($\text{pH} \leq 7,2$) và TTTC (AKIN giai đoạn 2 hoặc 3), nên sử dụng liệu pháp natri bicarbonat.

+ Dinh dưỡng: khi có thể cho ăn qua đường tiêu hóa, nên bắt đầu nuôi dưỡng đường tiêu hóa sớm (trong vòng 72 giờ) [40].

(2). Điều trị NKH khi có tổn thương thận cấp theo SSC 2021

- Chiến lược điều trị TTTC liên quan NKH còn nhiều thách thức, chủ yếu tập trung vào điều trị nhiễm khuẩn huyết như trên và dự phòng tránh TTTC thêm theo các vấn đề sau [30], [40]:

- + Sử dụng kháng sinh thích hợp để điều trị NKH.
- + Bù đủ dịch, dùng thuốc vận mạch để duy trì huyết áp trung bình > 65 mmHg đảm bảo tưới máu thận và tự điều hòa của cơ thể.
- + Chọn dịch tinh thể cân bằng hơn là dùng NaCl 0,9% khi truyền tĩnh mạch. Việc sử dụng dịch tinh thể cân bằng có vai trò bảo vệ thận và tránh tác dụng phụ nghiêm trọng trên thận. Dịch này được tạo nên bằng cách thay thế một phần ion Cl⁻ bằng các chất đệm hữu cơ bền vững có điện tích âm như lactate, gluconate hay acetate [30], [139]. Hối sức dịch truyền giúp tưới máu vi tuần hoàn có thể có lợi cho bệnh nhân TTTC liên quan đến NKH [56].
- + Tránh các tác nhân gây độc cho thận ở bệnh nhân NKH có nguy cơ TTTC cao. Một số tác nhân gây độc thận như aminoglycoside và vancomycin, đặc biệt khi kết hợp piperacillin - tazobactam và amphotericin B nên hết sức thận trọng khi sử dụng. Bên cạnh đó, việc tiêm thuốc cản quang khi chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ nên được cân nhắc thận trọng.
- + Áp dụng Hướng dẫn KDIGO 2012 trong điều trị TTTC cho bệnh nhân NKH. Đây là một biện pháp dự phòng để làm giảm sự xuất hiện cũng như mức độ nghiêm trọng của TTTC ở những bệnh nhân này.
- + Cảnh giác cao với hội chứng chèn ép khoang bụng, vì áp lực trong ổ bụng tăng là một yếu tố làm xấu đi tình trạng TTTC do NKH [59]. Đặc biệt là sau chấn thương, phẫu thuật, liệu pháp truyền dịch. Mặc dù chưa có sự đồng thuận về việc giảm áp lực ổ bụng hoặc sử dụng lợi tiểu sớm có giúp ngăn ngừa TTTC hay không nhưng vẫn cần chú ý để loại bỏ yếu tố làm nặng thêm bệnh.

- Về dinh dưỡng

- + Khuyến cáo của KDIGO 2012 đối với TTTC, tổng năng lượng cho bệnh nhân là 20 - 30 kcal/kg/ngày ở bất kỳ giai đoạn nào của TTTC.
- + Tránh hạn chế cung cấp protein với mục đích ngăn ngừa hoặc trì hoãn điều trị thay thế thận.

+ Dùng 0,8 - 1 g/kg/ngày protein không dị hóa ở bệnh nhân TTTC không lọc máu, 1 - 1,5 g/kg/ngày đối với bệnh nhân TTTC có điều trị thay thế thận, tối đa 1,7g/kg/ngày ở bệnh nhân lọc máu liên tục và tăng chuyển hóa.

+ Cung cấp dinh dưỡng ưu tiên qua đường tiêu hóa ở bệnh nhân TTTC.

- Dùng lợi tiểu ở bệnh nhân tổn thương thận cấp

+ Không sử dụng lợi tiểu để ngăn ngừa TTTC ngoại trừ dùng để điều trị quá tải dịch.

- Điều trị thay thế thận

+ Thời điểm bắt đầu điều trị thay thế thận theo KDIGO 2012: bắt đầu điều trị thay thế thận khẩn cấp khi có những thay đổi đe dọa đến tính mạng về dịch, điện giải và cân bằng kiềm toan.

+ Xem xét một cách toàn diện về tình trạng lâm sàng để thay đổi phương pháp điều trị thay thế thận, sự thay đổi các xét nghiệm khác thay vì chỉ dựa vào ngưỡng của BUN và creatinin huyết thanh khi đưa ra quyết định bắt đầu điều trị thay thế thận [74].

- Ngừng điều trị thay thế thận khi chức năng thận đã phục hồi đến mức đủ để đáp ứng nhu cầu của bệnh nhân, hoặc do điều trị thay thế thận không còn phù hợp với mục tiêu chăm sóc.

2.2.4.5. Quy trình kỹ thuật dùng trong nghiên cứu

*** Kỹ thuật định lượng thrombomodulin**

- Nguyên lý: Định lượng thrombomodulin bằng phương pháp ELISA. Về nguyên tắc sử dụng hai kháng thể đơn dòng đặc hiệu với kháng nguyên sẽ gắn kết với thrombomodulin. 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. Để thực hiện xét nghiệm, mẫu hoặc chất chuẩn được thêm vào giếng, sau đó là hỗn hợp kháng thể. Sau khi ủ, các giếng được rửa sạch để loại bỏ vật liệu không liên kết. Thêm cơ chất TMB vào các giếng và quá trình ủ được xúc tác bởi HRP tạo ra màu xanh lam. Phản ứng này sau đó được dừng lại bằng cách thêm dung dịch dừng phản ứng và hoàn thành sự thay đổi màu từ xanh lam sang vàng. Tín hiệu được tạo ra tương ứng với lượng chất phân tích liên kết và cường độ được đo ở bước sóng 450 nm. Nồng độ thrombomodulin được xác định theo đồ thị chuẩn [25], [61].

- Quy trình định lượng:
 - + Lấy 5mL máu tĩnh mạch vào ống nghiệm tách huyết thanh. Máu không vỡ hồng cầu.
 - + Sau khi lấy máu, mẫu được gửi ngay xuống khoa xét nghiệm. Mẫu được quay ly tâm 2000 vòng trong 10 phút để thu nhận huyết thanh.
 - + Mẫu huyết thanh thu được cho vào 3 ống eppendorf được ghi tên, tuổi, số vào viện, mã số mẫu sau đó bảo quản ở tủ đông - 80°C trở xuống.
 - + Cân bằng tất cả các vật liệu và thuốc thử đã chuẩn bị ở nhiệt độ phòng trước khi sử dụng.
 - + 96 giếng đi kèm với bộ dụng cụ được nhà cung cấp chuẩn bị sẵn sàng để sử dụng. Không cần rửa đĩa trước khi thêm thuốc thử.
 - + Các đĩa không sử dụng phải được đưa ngay vào túi giấy bạc có chứa gói hút ẩm, đóng lại và bảo quản ở nhiệt độ 4°C.
 - + Đối với mỗi thử nghiệm được thực hiện, phải sử dụng tối thiểu hai giếng làm đối chứng zero.
 - + Hút 50 µL dung dịch của tất cả mẫu hoặc chất chuẩn vào các giếng thích hợp.
 - + Hút thêm 50 µL cocktail kháng thể vào mỗi giếng.
 - + Đậy kín đĩa và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng trên máy lắc đĩa được đặt ở tốc độ 400 vòng /phút.
 - + Rửa từng giếng với 3 x 350 µL dung dịch Wash Buffer PT. Rửa bằng cách hút hoặc gạn từ các giếng sau đó cho 350 µL dung dịch Wash Buffer PT vào mỗi giếng. Dung dịch Wash Buffer PT nên lưu lại trong giếng ít nhất 10 giây. Loại bỏ hoàn toàn chất lỏng ở mỗi bước là điều cần thiết để đạt được hiệu quả tốt. Sau lần rửa cuối cùng, hãy lật ngược đĩa và thấm vào khăn giấy sạch để loại bỏ chất lỏng dư thừa.
 - + Tiếp theo thêm 100 µL dung dịch phản ứng TMB vào mỗi giếng và ủ trong bóng tối 10 phút trên máy lắc 400 vòng /phút.
 - + Cuối cùng thêm 100 µL dung dịch dừng phản ứng vào mỗi giếng. Lắc đĩa trên máy lắc trong 1 phút để hỗn hợp hòa quyện. Ghi OD ở bước sóng 450 nm.
 - + Đọc độ hấp thụ mật độ quang học OD ở bước sóng 450nm trong vòng 15 phút từ lúc thêm dung dịch dừng phản ứng.

Đường cong tiêu chuẩn có thể được vẽ dựa trên mối liên hệ giữa OD_{450} của mỗi chất chuẩn hòa tan với nồng độ tương ứng của chất đó. Nồng độ thrombomodulin được nội suy từ đường cong tiêu chuẩn [25], [61].

*** Kỹ thuật định lượng procalcitonin (PCT)**

- Nguyên lý:

Định lượng PCT bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang dựa vào nguyên lý 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 katacalcine). Một trong 2 kháng thể này được gắn với chất đánh dấu phát quang, trong khi đó kháng thể còn lại sẽ gắn vào bề 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 [1].

Sau khi phản ứng hoàn thành các kháng thể trong ống nghiệm được rửa kỹ để loại bỏ hết tạp chất. 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 nghiệm và kết quả có sau 1 giờ 30 phút.

- Quy trình định lượng:

+ 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 tên và tuổi bệnh nhân rồi chuyển ngay xuống khoa Hóa Sinh kèm phiếu xét nghiệm.

+ Sau đó tách mẫu máu để lấy huyết thanh 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 nhám 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 Pro.

- 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 [1].

*** Kỹ thuật định lượng IL-6**

- Nguyên lý: Thường sử dụng phương pháp điện hóa phát quang dựa trên nguyên lý phức hợp kháng nguyên - kháng thể, tổng thời gian xét nghiệm 20 phút. Xét nghiệm được thực hiện trên máy miễn dịch Cobas Pro (hãng Roche).

- Quy trình định lượng:

+ Bệnh phẩm: Huyết tương (chống đông bằng Heparin). Mẫu bệnh phẩm được quay li tâm và tiến hành phân tích ngay.

+ Hóa chất Cobas IL-6: Đóng gói 100 xét nghiệm/hộp, bảo quản ở 2 - 8⁰ C. Để ra ngoài 20 phút trước khi nạp vào máy. Ổn định ở 2 - 10⁰ C trong vòng 12 tuần sau khi mở nắp.

+ Thời kỳ ủ đầu tiên: 30 μ L mẫu thử, kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng IL-6 đánh dấu biotin và kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng IL-6 gắn dấu phức hợp ruthenium phản ứng với nhau tạo thành phức hợp bắt cặp [1].

+ Thời kỳ ủ thứ 2: sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác của biotin và streptavidin.

- Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ lên bề mặt điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell/ ProCell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng độ khuếch đại quang tử.

- Các kết quả trên được xác định thông qua đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2 điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử.

- Kết quả

Bình thường: nồng độ IL-6 < 7 pg/L [1].

*** Các xét nghiệm sinh hóa khác**

- Các xét nghiệm khí máu, điện giải đồ, lactate máu, ure, creatinin, ALT, AST, bilirubin TP, albumin, calci ion hóa, đường máu được xét nghiệm tự động trên máy Olympus AU 640 và COBAS Pro hãng Roche tại khoa Hóa Sinh, Bệnh viện Trung ương Huế.

*** Các xét nghiệm huyết học**

- Các xét nghiệm công thức máu, chức năng đông máu, D-dimer được thực hiện trên máy xét nghiệm huyết học tự động tại Trung tâm Huyết học Truyền máu, Bệnh viện Trung ương Huế.

*** Quy trình cấy máu bằng máy cấy máu tự động**

Cấy máu được thực hiện trên máy BacT/Alert 3D - 240, hãng BioMerieux, Mỹ.

- Nguyên tắc

+ Chai cấy máu được theo dõi hàng ngày nhờ hệ thống máy cấy máu tự động ủ và lắc liên tục. Máy cấy máu sử dụng đèn huỳnh quang trong máy quét 10 phút/lần vào lớp màng ở đáy chai để phát hiện nồng độ CO₂ hoặc sử dụng bộ phận cảm ứng đo màu và ánh sáng phản chiếu để phát hiện nồng độ CO₂ hòa tan trong môi trường nuôi cấy. Khi vi sinh vật phát triển trong chai cấy máu, CO₂ sẽ được sản sinh. Bộ phận cảm nhận ở đáy chai cấy máu có khả năng hấp thụ khí CO₂, sẽ chuyển từ màu xanh sẫm sang màu vàng. Máy cấy máu sẽ cảm nhận được thay đổi của phản chiếu qua sự đổi màu từ sẫm sang nhạt. Máy cấy máu sẽ quét và ghi lại sự thay đổi này 10 phút/lần.

+ Kỹ thuật nuôi cấy, phân lập và định danh kinh điển sử dụng các môi trường lỏng như canh thang não - tim và các môi trường thạch đĩa giàu chất dinh dưỡng để nuôi cấy và phân lập vi khuẩn gây bệnh. Các vi khuẩn gây bệnh được định danh dựa vào các đặc điểm về hình thái học, nuôi cấy, một số tính chất chuyển hóa và có thể kết hợp với tính chất kháng nguyên [2].

- Thời điểm lấy máu

+ Lấy máu khi bệnh nhân bắt đầu sốt cao, trước khi có biểu hiện rét run, không được chậm trễ vì theo thời gian lượng vi khuẩn trong máu sẽ giảm xuống sau khi bệnh nhân hạ sốt

+ Lấy máu trước khi bệnh nhân dùng kháng sinh.

+ Bệnh nhân đang truyền (máu, dịch...) phải khóa dây truyền và lấy máu ở tay bên đối diện.

- + Nếu bệnh nhân vừa ăn xong phải chờ 2 - 3 giờ sau ăn mới lấy máu.
- *Kỹ thuật lấy máu*
- + Chọn tĩnh mạch, buộc garô.
- + Sát trùng da bằng cách xoay tròn bông sát trùng từ tâm ra ngoài. Sử dụng cồn 70% và iodine 2% (1 phút) hoặc providone iodine (2 phút).
- + Để khô 1 - 2 phút.
- + Lấy máu bằng bơm tiêm vô trùng.
- + Bơm nhẹ máu chảy dọc theo thành chai cấy máu.
- + Không lắc mạnh, tránh vỡ hồng cầu.
- + Tháo garô, sát trùng da lại.
- + Số lần cấy máu: Lấy 2 mẫu máu ở 1 vị trí, cùng thời điểm: 1 chai cấy máu hiếu khí và 1 chai cấy máu kỵ khí.
- + Dụng cụ chứa: Chai cấy máu thương mại.
- + Thể tích: Tỷ lệ thể tích máu/môi trường là 1/5. Người lớn lấy khoảng 8 đến 10 mL máu/1 chai 50 mL canh thang.
- + Vận chuyển: Gửi ngay đến phòng xét nghiệm càng sớm càng tốt.
- + Bảo quản: Có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng nhưng không quá 4 giờ. Tuyệt đối không được bảo quản trong tủ lạnh [2].
- *Các bước thực hiện*
- + Quan sát và ghi nhận số lượng máu lấy được trong chai cấy máu.
- + Đưa chai cấy máu vào trong máy và ủ ấm: Đưa chai cấy máu vào máy càng sớm càng tốt ngay sau khi nhận được. Chai cấy máu được đưa vào máy theo hướng dẫn sử dụng của từng loại máy, ủ ấm chai cấy máu từ 4 - 7 ngày.
- + Lấy chai cấy máu ra khỏi máy: Nếu có vi khuẩn mọc, máy sẽ báo dương tính. Nếu không có vi khuẩn mọc, chai cấy máu sẽ được báo âm tính sau thời gian ủ đã được cài đặt. Các chai cấy máu dương tính và âm tính được đưa ra khỏi máy theo hướng dẫn của từng loại máy.
- + Chuyển chai cấy máu dương tính và ủ ấm đĩa thạch.
- + Đọc đĩa thạch sau khi ủ ấm.
- + Định danh vi sinh vật và thực hiện kháng sinh đồ.
- + Báo cáo kết quả định danh vi khuẩn/vi nấm đến mức độ chi và/hoặc loài theo đúng qui định [2].

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

Bảng 2.6. Định nghĩa và cách đo lường các biến trong nghiên cứu

Tên biến số	Định nghĩa/ cách đo lường	Đơn vị	Loại biến
Tuổi	Tuổi = năm nhập viện - năm sinh	Năm	Liên tục
Giới	Ghi nhận trong bệnh án		Nhị phân (nam, nữ)
BMI	$BMI = \text{Cân nặng} / (\text{chiều cao})^2$	kg/m ²	Liên tục
Tần số tim	Đếm tần số tim trong 1 phút	lần/ phút	Liên tục
HATT HATTr HATB	Đặt động mạch xâm nhập, đặt vị trí zero ngang tim, tiến hành quá trình zero trên máy monitor đa chức năng, điều chỉnh mức sóng ở giá trị tối ưu. Ghi nhận giá trị HATT, HATTr, HATB trên máy.	mmHg	Liên tục
Tăng huyết áp	Bệnh nhân đã được chẩn đoán có: - Tăng huyết áp - Đang điều trị với thuốc hạ áp - Bệnh nhân có chỉ số HATT ≥ 140 và/ hoặc HATTr ≥ 90 mmHg đo được qua 2 lần thăm khám		Phân loại (có /không)
Đái tháo đường	- Bệnh nhân đã có chẩn đoán đái tháo đường, đang điều trị thuốc hạ đường huyết - Bệnh nhân có trị số HbA1c $\geq 6,5\%$ - Bệnh nhân có trị số đường huyết đói ≥ 126 mg/dL, 2 mẫu khác nhau - Bệnh nhân có trị số đường huyết bất kỳ ≥ 200 mg/dL kèm các triệu chứng của tăng đường huyết Trong nghiên cứu chúng tôi không sử dụng tiêu chuẩn về Nghiệm pháp dung nạp glucose.		Phân loại (có /không)
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)	- Bệnh nhân có tiền sử được chẩn đoán xác định COPD theo tiêu chuẩn GOLD 2022:		Phân loại (có /không)

Tên biến số	Định nghĩa/ cách đo lường	Đơn vị	Loại biến
	+ Triệu chứng: khó thở, ho mạn tính, khạc đàm + Phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ: hút thuốc lá, thuốc lào, ô nhiễm môi trường trong, ngoài nhà, tiếp xúc khói, khí, bụi nghề nghiệp + Đo chức năng hô hấp để chẩn đoán xác định: FEV1/FVC < 70 % sau test phục hồi phế quản		Phân loại (có /không)
BC Neu HC Hb Hct Tiểu cầu Tỷ prothrombin INR Thời gian prothrombin Fibrinogen D-Dimer	Lấy máu thời điểm T0, T2, T7	G/L % T/L g/L % G/L % Giây g/L ng/mL	Liên tục
Ure Creatinin Bilirubin TP AST, ALT Điện giải đồ Albumin Khí máu Lactate IL-6 PCT	Lấy máu thời điểm T0, T2, T7	mmol/L µmol/L µmol/L U/L mmol/L g/L mmol/L pg/mL ng/mL	Liên tục

Tên biến số	Định nghĩa/ cách đo lường	Đơn vị	Loại biến
Thrombomodulin	Lấy máu thời điểm T0	ng/mL	Liên tục
Cấy máu	Lấy máu thời điểm T0		Phân loại (có /không)
Các thang điểm đánh giá độ nặng SOFA APACHE II SIC DIC	Đánh giá tại thời điểm T0	Điểm	Liên tục
Thời gian điều trị tại khoa HSTC	Tính từ thời điểm bắt đầu vào khoa HSTC đến thời điểm ra khỏi khoa HSTC	Ngày	Liên tục
Lọc máu liên tục	Bệnh nhân được điều trị lọc máu liên tục		Nhị phân (có /không)
Thời gian lọc máu liên tục	Tính từ thời điểm bắt đầu có chỉ định lọc máu liên tục đến thời điểm kết thúc lọc máu liên tục	Giờ	Liên tục
Thở máy	Bệnh nhân có chỉ định thở máy		Nhị phân (có /không)
Thời gian thở máy	Tính từ thời điểm bắt đầu có chỉ định thở máy đến thời điểm kết thúc thở máy	Ngày	Liên tục
Tử vong	Tử vong hay chết là sự chấm dứt không hồi phục mọi hoạt động sống của một cơ thể bao gồm ngừng tim, ngừng thở và mất tri giác.		Phân loại (có /không)

2.2.6. Xử lý số liệu

- Các số liệu được xử lý theo các phép toán thống kê y học, với phần mềm SPSS 22.0 và Medcalc 14.8.1.0

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

- Các biến liên tục phân phối chuẩn: tuổi, điểm APACHE II, Hb, Hct, fibrinogen và albumin được tính trung bình và độ lệch chuẩn. So sánh trung bình giữa 2 nhóm bằng kiểm định t-test và trong 1 nhóm ở 2 thời điểm bằng paired t-test, chọn mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

- Các biến liên tục không có phân phối chuẩn được mô tả bằng trung vị, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất và khoảng tứ phân vị. So sánh giữa hai nhóm bằng kiểm định Mann-Whitney test. Và trong một nhóm mà trên 2 thời điểm bằng kiểm định Friedman test, chọn mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

Sử dụng phương trình tương quan tuyến tính để tìm hiểu mối tương quan giữa thrombomodulin với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân NKH, mức độ tương quan dựa trên giá trị $|r|$.

$|r| > 0,7$: 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

$|r| = 0$: Không có tương quan

- Sử dụng đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) để xác định giá trị tiên lượng tổn thương thận cấp và tử vong của thrombomodulin và một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm T_0 . Xác định độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), diện tích dưới đường cong ROC (AUC) và điểm cắt tối ưu (Youden $J = Se + Sp - 1$ có giá trị lớn nhất).

Bảng 2.7. Ý nghĩa của diện tích dưới đường cong ROC

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

- So sánh giá trị tiên lượng tổn thương thận cấp và tử vong của thrombomodulin huyết thanh ở bệnh nhân NKH bằng cách sử dụng diện tích dưới đường cong (AUC) với test De Long, có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

- Phân tích hồi quy Logistic và Cox đa biến với mô hình đầy đủ và rút gọn để xác định yếu tố độc lập tiên lượng tổn thương thận cấp và tử vong ở bệnh nhân NKH, với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

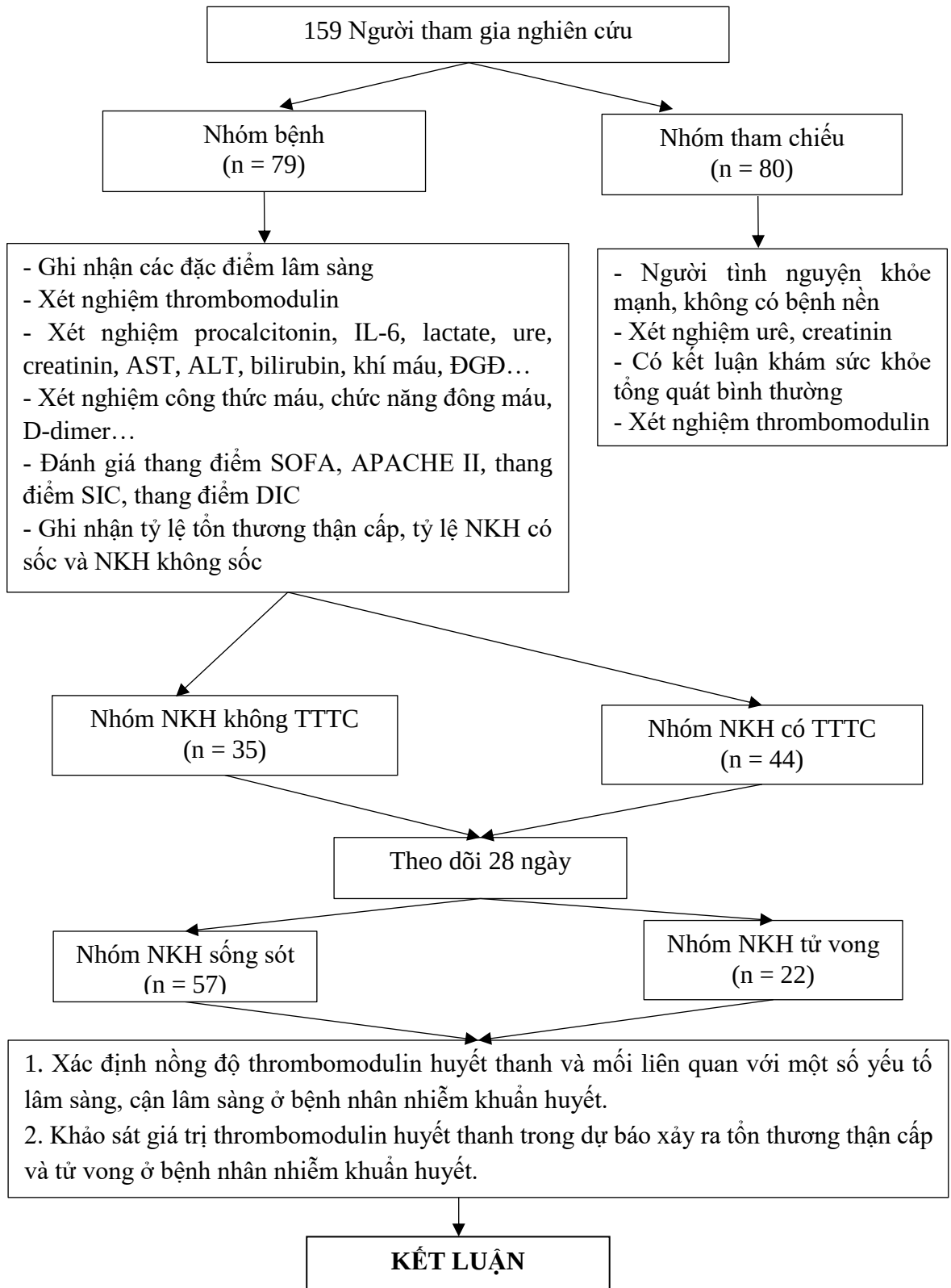
- Đề tài chúng tôi được thông qua các Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học theo Quyết định số H2022/036 của trường Đại học Y - Dược Huế, Đại học Huế và Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Trung Ương Huế ngày 30 tháng 9 năm 2021.

- 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.

- Các kết quả xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu là những xét nghiệm được sử dụng trong chẩn đoán và điều trị nhiễm khuẩn huyết.

- Tất cả các thông tin cá nhân và bệnh tật của bệnh nhân đều được mã số hóa và giữ bí mật để đảm bảo quyền lợi riêng tư của bệnh nhân. Bên cạnh đó, chúng tôi luôn hạn chế sự tiếp cận những thông tin thu thập được cho người khác biết trừ người hướng dẫn khoa học đề tài này.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ 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

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới, chiều cao, cân nặng và BMI

Đặc điểm \ Nhóm	Nhóm tham chiếu (n = 80)	Nhóm bệnh (n = 79)	p
Tuổi (năm)	63,31 ± 6,06	64,22 ± 16,09	0,641
Chiều cao (cm)	161,55 ± 6,69	161,39 ± 7,99	0,893
Cân nặng (kg)	62,75 (43,70 - 85,50)	61,5 (43,5 - 82,0)	0,858
BMI (kg/m ²)	23,78 ± 2,76	23,49 ± 3,03	0,535
Nam	41 (51,2%)	49 (62,0%)	0,093
Nữ	39 (48,8%)	30 (38,0)	

Nhận xét:

- Tuổi trung bình ở nhóm tham chiếu là 63,31 ± 6,06 tuổi.
- Tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân NKH là 64,22 ± 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

Bảng 3.2. Đặc điểm bệnh lý kèm theo ở nhóm nghiên cứu

Đặc điểm \ Nhóm	Nhóm chung (n = 79)		Nhóm không TTTC (n = 35)		Nhóm TTTC (n = 44)		p
	n	%	n	%	n	%	
Tăng huyết áp	31	39,2	13	37,1	18	40,9	0,733
Đái tháo đường type 2	23	29,1	10	28,6	13	29,5	0,925
COPD	11	13,9	5	14,3	6	13,6	1,0
Bệnh mạch vành	11	13,9	6	17,1	5	11,4	0,524
Xơ gan	8	10,1	3	8,6	5	11,4	1,0
Suy tim	8	10,1	7	20,0	1	2,3	0,019
Bệnh khác	5	6,3	1	2,9	4	9,1	0,376

Nhận xét:

- 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 NKH có bệnh lý kèm suy tim.

3.1.3. Đặc điểm đường vào nhiễm khuẩn

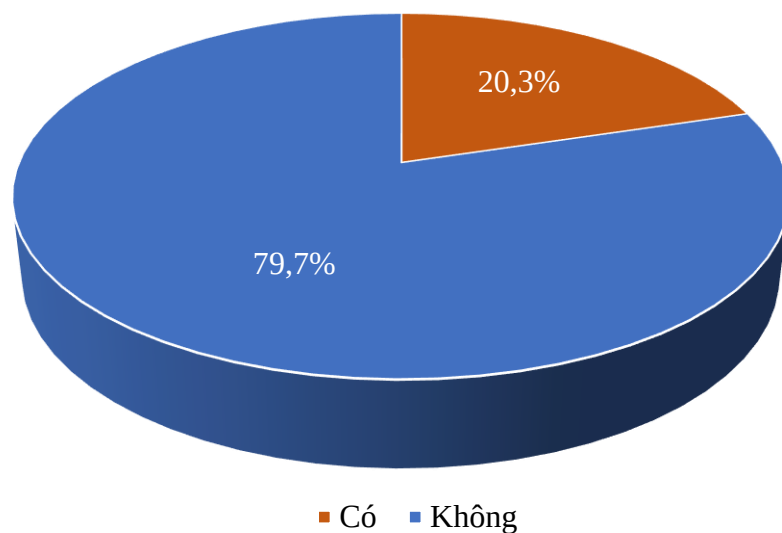
Bảng 3.3. Đặc điểm đường vào nhiễm khuẩn ở nhóm nghiên cứu

Nhóm Đặc điểm	Nhóm chung (n = 79)		Nhóm không TTTC (n = 35)		Nhóm TTTC (n = 44)		p
	n	%	n	%	n	%	
Hô hấp	30	38,0	13	37,1	17	38,6	0,544
Tiêu hóa	28	35,4	15	42,9	13	29,6	
Tiết niệu	14	17,7	5	14,3	9	20,5	
Da và mô mềm	4	5,1	2	5,7	2	4,5	
Khác	3	3,8	0	0	3	6,8	

Nhận xét:

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

3.1.4. Kết quả cấy máu



Biểu đồ 3.1. Kết quả cấy máu ở nhóm nghiên cứu

Nhận xét:

- Kết quả cấy máu dương tính chiếm 20,3%, kết quả cấy máu âm tính chiếm 79,7%.

Bảng 3.4. Tỷ lệ các chủng vi sinh vật được phân lập từ máu

Loại vi sinh vật	Chủng vi sinh vật	Số bệnh nhân (n = 16)	Tỷ lệ (%)
Gram âm		12	75,0
	<i>Escherichia coli</i>	6	37,4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	25,0
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	6,3
	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	1	6,3
Gram dương		3	18,8
	<i>Streptococcus suis</i>	2	12,5
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	6,3
Nấm	<i>Candida albicans</i>	1	6,3

Nhận xét:

- Vi khuẩn gram (-) chiếm tỷ lệ cao nhất trong các chủng vi khuẩn được phân lập (75%). Trong đó, *E. coli* chiếm 37,4%, *K. pneumoniae* chiếm 25%.

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

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng tại thời điểm T0

Bảng 3.5. Đặc điểm lâm sàng 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
Tần số thở (lần/ phút)	23 (14 - 41)	21 (14 - 41)	26 (15 - 40)	0,01
Mạch (lần/ phút)	112(65 - 152)	100 (72 - 152)	120,5 (65 - 152)	0,094
HATT (mmHg)	90 (69 - 185)	100 (76 - 160)	84 (69 - 185)	0,004
HATTr (mmHg)	52 (43,5 - 90,5)	52 (47 - 90,5)	51,3 (43,5 - 77,5)	0,415
HATB (mmHg)	64 (55 - 112)	67 (57 - 112)	63 (55 - 109)	0,016
SpO ₂ (%)	96 (85 - 100)	97 (91 - 100)	94(85 - 100)	0,007
CVP (cmH ₂ O)	9 (1 - 30)	12 (4 - 30)	6 (1 - 25)	< 0,001
Glasgow	14 (10 - 15)	14 (10 - 15)	14(10 - 15)	0,651

Nhận xét:

- Tần số thở, HATT, HATB, SpO₂, CVP khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC, với $p < 0,05$.

- Mạch, HATTr, Glasgow khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC, với $p > 0,05$.

Bảng 3.6. Đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong

Đặc điểm \ Nhóm	Nhóm chung (n = 79)	Nhóm sống sót (n = 57)	Nhóm tử vong (n = 22)	p
Tần số thở (lần/ phút)	23 (14 - 41)	21 (14 - 41)	31,5 (18 - 40)	< 0,001
Mạch (lần/ phút)	112 (65 - 152)	100 (65 - 152)	133 (76 - 152)	0,002
HATT (mmHg)	90 (69 - 185)	100 (76 - 185)	81 (69 - 95)	< 0,001
HATTr (mmHg)	52 (43,5 - 90,5)	52 (46 - 90,5)	51,3 (43,5 - 62,5)	0,066
HATB (mmHg)	64 (55 - 112)	68 (57 - 112)	61,5 (55 - 68)	< 0,001
SpO ₂ (%)	96 (85 - 100)	98 (91 - 100)	91,5 (85 - 97)	< 0,001
CVP (cmH ₂ O)	9 (1 - 30)	10 (1 - 30)	5 (2 - 25)	0,034
Glasgow	14 (10 - 15)	14 (10 - 15)	12 (11 - 15)	0,166

Nhận xét:

- Tần số thở, mạch, HATT, HATB, SpO₂, CVP khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong, với $p < 0,05$.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng tại thời điểm T0**3.2.2.1. Đặc điểm xét nghiệm huyết học****Bảng 3.7.** Đặc điểm XN huyết học ở nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC

Đặc điểm \ Nhóm	Nhóm chung (n = 79)	Nhóm không TTTC (n = 35)	Nhóm TTTC (n = 44)	p
Bạch cầu (G/L)	13,6 (1,8 - 45,9)	11,3 (1,8 - 30,6)	17,35 (1,82 - 45,9)	0,004
Hồng cầu (T/L)	3,79 (2,26 - 6,19)	3,96 (2,26 - 6,19)	3,66 (2,57 - 5,83)	0,160
Huyết sắc tố (g/dL)	11,22 ± 2,20	11,76 ± 2,17	10,78 ± 2,15	0,049
Tiểu cầu (G/L)	151 (13 - 439)	176 (13 - 439)	136 (24 - 422)	0,199
Prothrombin (%)	61,87 ± 22,05	68,87 ± 23,56	56,31 ± 19,27	0,011
INR	1,4 (0,88 - 3,44)	1,3 (0,88 - 3,29)	1,48 (1,05 - 3,44)	0,010
TG prothrombin (s)	15,5 (10,1 - 40,1)	14,4 (10,1 - 36,6)	16,5 (11,5 - 40,1)	0,018
Fibrinogen (g/L)	4,53 ± 1,53	4,43 ± 1,52	4,61 ± 1,55	0,624
D-Dimer (ng/mL)	4014 (73-69843)	2518 (73-33153)	5220,5 (830-69843)	0,095

Nhận xét:

- BC, Hb, prothrombin, INR, thời gian prothrombin khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC, với $p < 0,05$.

- Hồng cầu, tiểu cầu, fibrinogen, D-Dimer khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC, với $p > 0,05$.

Bảng 3.8. Đặc điểm XN huyết học ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong

Nhóm Đặc điểm	Nhóm chung (n = 79)	Nhóm sống sót (n = 57)	Nhóm tử vong (n = 22)	p
Bạch cầu (G/L)	13,6 (1,8 - 45,9)	12,4 (1,8 - 45,9)	17,7 (4 - 35,9)	0,076
Hồng cầu (T/L)	3,79 (2,26 - 6,19)	3,79 (2,49 - 6,19)	3,71 (2,26 - 5,67)	0,314
Huyết sắc tố (g/dL)	11,22 ± 2,20	11,37 ± 2,09	10,83 ± 2,45	0,335
Tiểu cầu (G/L)	151 (13 - 439)	171 (13 - 439)	114,5 (24 - 250)	0,018
Prothrombin (%)	61,87 ± 22,05	63,72 ± 22,91	57,09 ± 19,31	0,233
INR	1,4 (0,88 - 3,44)	1,35 (0,88 - 3,44)	1,47 (1,12 - 3,42)	0,092
TG prothrombin (s)	15,5 (10,1 - 40,1)	15,4 (10,1 - 40,1)	15,5 (11,5 - 38)	0,221
Fibrinogen (g/L)	4,53 ± 1,53	4,76 ± 1,53	3,93 ± 1,38	0,029
D-Dimer (ng/mL)	4014 (73-69843)	3670 (73-69843)	4574,5 (856-33153)	0,186

Nhận xét:

- Bạch cầu, hồng cầu, Hb, prothrombin, INR, thời gian prothrombin, D-Dimer khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong, $p > 0,05$.

- Tiểu cầu, fibrinogen khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong, $p < 0,05$.

3.2.2.2. Đặc điểm xét nghiệm sinh hóa

Bảng 3.9. Đặc điểm XN sinh hóa 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
Glucose (mmol/L)	7,5 (2,7 - 22,2)	7,9 (5 - 22,2)	7 (2,7 - 17)	0,240
Bilirubin TP (μmol/L)	18 (2,2 - 526,7)	18 (2,2 - 341,6)	17,75 (6 - 526,7)	0,515
AST (U/L)	65,16 (15 - 6627,5)	67,3 (17,59 - 362,5)	63,64 (15 - 6627,5)	0,604
ALT (U/L)	44 (5 - 3443)	42,6 (10,39 - 500)	45,5 (5 - 3443)	0,704
Urê (mmol/L)	7,7 (1,82 - 29)	6,1 (1,82 - 17,08)	11,65 (2,1 - 29)	< 0,001
Albumin (g/L)	28,64 ± 4,43	28,78 ± 4,83	28,53 ± 4,14	0,745
Calci ion hóa (mmol/L)	1,0 (0,46 - 1,94)	1,02 (0,68 - 1,2)	0,96 (0,46 - 1,94)	0,048
Na ⁺ (mmol/L)	136,1 (126 - 157)	138 (128 - 157)	136 (126 - 155)	0,113
K ⁺ (mmol/L)	3,68 (2,18 - 6,05)	3,61 (2,18 - 5,26)	3,73 (2,44 - 6,05)	0,752
Lactate (mmol/L)	2,60 (0,8 - 22)	2,03 (0,8 - 9,3)	3,35 (0,8 - 22)	0,001
IL-6 (pg/mL)	159,2 (1,82 - 5000)	108,4 (1,82 - 5000)	260,15 (8,16 - 5000)	0,006
PCT (ng/mL)	6,89 (0,23 - 100)	4,46 (0,23 - 100)	10,84 (0,29 - 100)	0,070

Nhận xét:

- Glucose, bilirubin TP, AST, ALT, albumin, Na⁺, K⁺, PCT giữa hai nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

- Urê, calci ion hóa, lactate, IL-6 khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Bảng 3.10. Đặc điểm XN sinh hóa ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong

Nhóm Đặc điểm	Nhóm chung (n = 79)	Nhóm sống sót (n = 57)	Nhóm tử vong (n = 22)	p
Glucose (mmol/L)	7,5 (2,7 - 22,2)	7,5 (4,4 - 22,2)	7,35 (2,7 - 15,2)	0,642
Bilirubin TP (μ mol/L)	18 (2,2 - 526,7)	18 (2,2 - 341,6)	17,75 (8,8 - 526,7)	0,158
AST (U/L)	65,16 (15 - 6627,5)	64,28 (17,59 - 6627,5)	69,08 (15 - 5970)	0,168
ALT (U/L)	44 (5 - 3443)	42,6 (5,29 - 3095,1)	66,28 (5 - 3443)	0,058
Urê (mmol/L)	7,7 (1,82 - 29)	7,23 (1,82 - 17,08)	12,61 (3,6 - 29)	0,006
Albumin (g/L)	28,64 $\pm$ 4,43	28,74 $\pm$ 4,25	28,37 $\pm$ 4,97	0,772
Calci ion hóa (mmol/L)	1,0 (0,46 - 1,94)	1 (0,55 - 1,94)	0,98 (0,46 - 1,32)	0,019
Na ⁺ (mmol/L)	136,1 (126 - 157)	136 (127,7 - 157)	138 (126 - 155)	0,685
K ⁺ (mmol/L)	3,68 (2,18 - 6,05)	3,53 (2,18 - 6,05)	3,9 (2,82 - 5,16)	0,030
Lactate (mmol/L)	2,60 (0,8 - 22)	2,4 (0,8 - 11,6)	4,0 (1,37 - 22,0)	0,001
PCT (ng/mL)	6,89 (0,228 - 100)	8,18 (0,228 - 100)	4,505 (0,29 - 100)	0,319
IL-6 (pg/mL)	159,2 (1,82 - 5000)	136 (1,82 - 5000)	293,95 (8,16 - 5000)	0,035

Nhận xét:

- Glucose, bilirubin TP, AST, ALT, albumin, Na⁺, PCT giữa hai nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

- Urê, calci ion hóa, K⁺, lactate và IL-6 giữa hai nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Bảng 3.11. Đặc điểm XN huyết học và sinh hóa tại các thời điểm T0, T2, T7

Thời điểm Đặc điểm	T0 (n = 79)	T2 (n = 79)	T7 (n = 66)	P
Bạch cầu (G/L)	13,6 (1,8 - 45,9)	11,4 (2,13 - 46,3)	11,69 (4 - 41,9)	0,006
Tiểu cầu (G/L)	151 (13 - 439)	136 (10 - 440)	194,5 (3 - 551)	0,024
D-dimer (ng/mL)	4014 (73 - 69843)	4756 (570 - 76370)	3641 (101 - 48550)	0,750
Calci ion hóa (mmol/L)	1 (0,46 - 1,94)	1 (0,52 - 1,32)	1,02 (0,54 - 2,02)	0,519
Urê (mmol/L)	7,7 (1,82 - 29)	8 (2,5 - 41,4)	6,05 (1,5 - 29,3)	0,006
Creatinin (μmol/L)	77,3 (37 - 103,4)	107 (38,8 - 361)	71,3 (23 - 353)	< 0,001
AST (U/L)	65,16 (15 - 6627,5)	66,91 (9,2 - 4137,4)	47,78 (9,1 - 1222)	< 0,001
ALT (U/L)	44 (5 - 3443)	41 (1 - 4706,6)	35,6 (1 - 1069)	0,018
Bilirubin TP (μmol/L)	18 (2,2 - 526,7)	17 (2,6 - 473,4)	15,95 (2,6 - 466,6)	0,899
Albumin (g/L)	28,4 (17,6 - 39,5)	27 (19,4 - 36,9)	27,25 (17 - 39,4)	0,192
Lactate (mmol/L)	2,60 (0,8 - 22)	2,0 (0,7 - 13,0)	1,65 (0,8 - 4,6)	< 0,001
PCT (ng/mL)	6,89 (0,228 - 100)	3,57 (0,09 - 100)	0,82 (0,02 - 30,35)	< 0,001
IL-6 (pg/mL)	159,2 (1,82 - 5000)	105,8 (2,22 - 4 264)	70,54 (1,84 - 5000)	< 0,001

Nhận xét:

- Bạch cầu, tiểu cầu, urê, creatinin, AST, ALT, lactate, PCT và IL-6 ở các thời điểm T0, T2, T7 khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

- D-dimer, calci ion hóa, bilirubin TP và albumin ở các thời điểm T0, T2, T7 khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

3.2.3. Đặc điểm creatinin ở các nhóm và phân độ tổn thương thận cấp

Bảng 3.12. Nồng độ creatinin tại các thời điểm ở nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC

Nhóm TTTC	Nhóm chung (n = 79)	Nhóm không TTTC (n = 35)	Nhóm TTTC (n = 44)	p
Creatinin ngày 0 ($\mu\text{mol/L}$) (n = 79)	77,3 (37 - 103,4)	71,5 (37,0 - 103,4)	87,7 (41,0 - 99,8)	0,006
Creatinin ngày 2 ($\mu\text{mol/L}$) (n = 79)	107 (38,8 - 361)	65,0 (38,8 - 107)	155,5 (62 - 354,7)	< 0,001
Creatinin ngày 7 ($\mu\text{mol/L}$) (n = 66)	71,3 (23 - 353)	57,4 (23,0 - 96,5)	110,0 (37,0 - 353,0)	< 0,001
p	< 0,001	0,001	< 0,001	

Nhận xét:

- Có sự khác biệt về nồng độ creatinin tại thời điểm T0, T2 và T7 giữa hai nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC cũng như giữa các thời điểm của mỗi nhóm, với $p < 0,05$.

Bảng 3.13. Nồng độ creatinin tại các thời điểm ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong

Nhóm TTTC	Nhóm chung (n = 79)	Nhóm sống sót (n = 57)	Nhóm tử vong (n = 22)	p
Creatinin ngày 0 ($\mu\text{mol/L}$) (n = 79)	77,3 (37 - 103,4)	77,1 (37,0 - 103,4)	86,2 (55,2 - 98,9)	0,626
Creatinin ngày 2 ($\mu\text{mol/L}$) (n = 79)	107 (38,8 - 361)	84,3 (38,8 - 334,7)	118,1 (62,0 - 354,7)	0,001
Creatinin ngày 7 ($\mu\text{mol/L}$) (n = 66)	71,3 (23 - 353)	68,18 (23,0 - 244,8)	133,0 (50,4 - 353,0)	0,007
p	< 0,001	0,029	< 0,001	

Nhận xét:

- Có sự khác biệt về nồng độ creatinin tại thời điểm T2 và T7 giữa hai nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong cũng như giữa các thời điểm của mỗi nhóm, với $p < 0,05$.

Bảng 3.14. Đặc điểm TTTC theo KDIGO 2012 ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và 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 3.15. Các thang điểm đánh giá mức độ nặng ở nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC

Nhóm Thang điểm	Nhóm chung (n = 79)		Nhóm không TTTC (n = 35)		Nhóm TTTC (n = 44)		p
Điểm SOFA	7	(4 - 8)	6	(3 - 8)	7	(5,25 - 9)	0,084
Điểm APACHE II	16,54	$\pm 6,13$	15,11	$\pm 5,78$	17,68	$\pm 6,23$	0,064
Điểm SIC	3,94	$\pm 1,24$	3,60	$\pm 1,31$	4,20	$\pm 1,13$	0,031
Điểm DIC	2	(0 - 4)	2	(0 - 3)	3	(1,25 - 4)	0,028

Nhận xét:

- Trung vị điểm SOFA, APACHE II tại thời điểm T0 giữa nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.
- Điểm SIC, điểm DIC tại thời điểm T0 giữa nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

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

Thang điểm \ Nhóm	Nhóm chung (n = 79)	Nhóm sống sót (n = 57)	Nhóm tử vong (n = 22)	p
Điểm SOFA	7 (4 - 8)	6 (3 - 8)	8 (6,25 - 10,25)	< 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 - 4)	2 (0 - 3)	3 (1 - 5)	0,114

Nhận xét:

- Trung vị điểm DIC tại thời điểm T0 giữa nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.
- 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 (6 - 12)	8 (6 - 10)	9 (6 - 14,75)	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 - 3)	0 (0 - 1,25)	1,5 (0 - 4,75)	< 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 bệnh nhân 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 $p < 0,05$.

Bảng 3.18. Kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong

Đặc điểm	Nhóm chung (n = 79)	Nhóm sống sót (n = 57)	Nhóm tử vong (n = 22)	p
Thời gian điều trị tại khoa HSTC (ngày)	9 (6 - 12)	9 (7 - 14)	6 (4 - 10)	0,012
Lọc máu liên tục n (%)	23 (29,1%)	8 (14,0%)	15 (68,2%)	< 0,001
Thời gian LMLT (giờ)	26,82 ± 5,56	13,49 ± 4,57	61,36 ± 13,77	< 0,001
Thở máy n (%)	26 (32,9%)	7 (12,3%)	19 (86,4%)	<0,001
Thời gian thở máy (ngày)	0 (0 - 3)	0 (0 - 2,25)	4 (1,75 - 10)	<0,001

Nhận xét:

- Thời gian điều trị tại khoa HSTC, tỷ lệ bệnh nhân LMLT, thời gian LMLT, tỷ lệ bệnh nhân thở máy, thời gian thở máy giữa nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

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

TM (ng/mL)	Nhóm tham chiếu (n = 80)			Nhóm bệnh (n = 79)		p
	Nam (n = 41)	Nữ (n = 39)	p	Nam (n = 49)	Nữ (n = 30)	
Trung vị (Tứ phân vị)	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 (Tứ phân vị)	p	n	TV (Tứ phân vị)	p
< 60	26	1,26 (0,75 - 1,47)	0,63	24	3,81 (3,43 - 4,85)	0,34
60 - 69	43	1,06 (0,74 - 1,42)		25	3,76 (2,92 - 4,75)	
≥ 70	11	1,16 (0,86 - 1,65)		30	4,18 (3,60 - 5,03)	

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. Liên quan giữa thrombomodulin huyết thanh 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

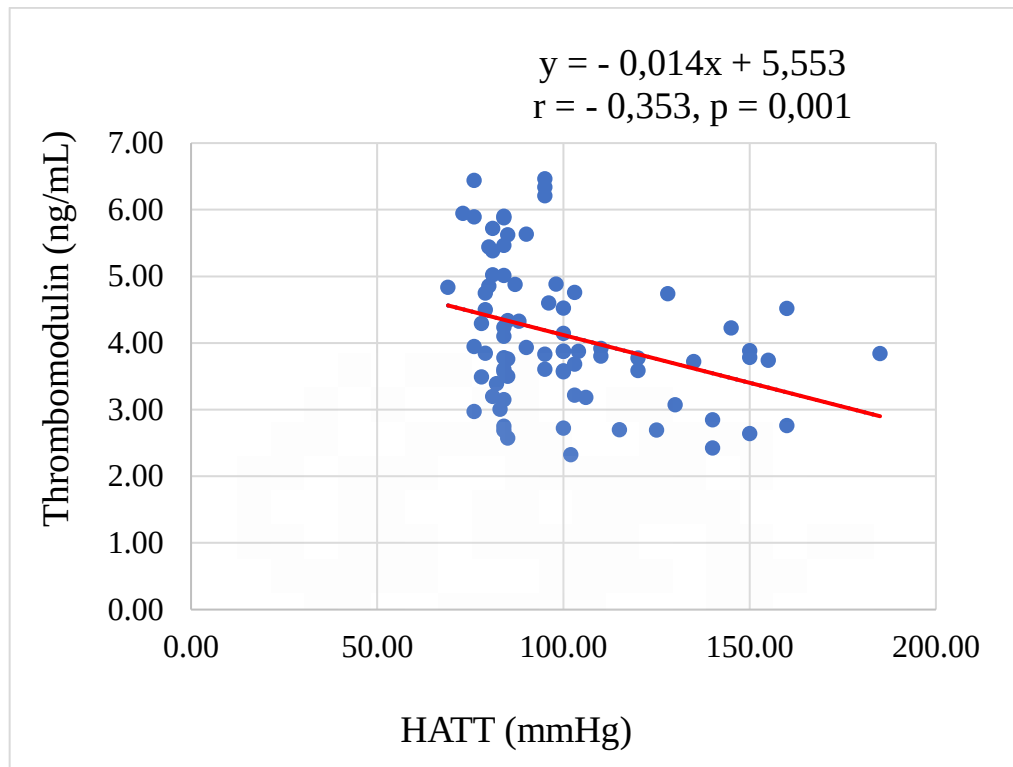
Đặc điểm lâm sàng	n	Hệ số tương quan r^*	p	KTC 95%	
HATT (mmHg)	79	- 0,353	0,001	- 0, 537	- 0,136
HATTr (mmHg)	79	- 0,173	0,128	- 0,385	0,057
HATB (mmHg)	79	- 0,290	0,01	- 0,485	- 0,067
CVP (cmH ₂ O)	79	- 0,326	0,003	- 0,515	- 0,106
Glasgow (điểm)	79	- 0,164	0,148	- 0,378	0,066
Thời gian LMLT (giờ)	23	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

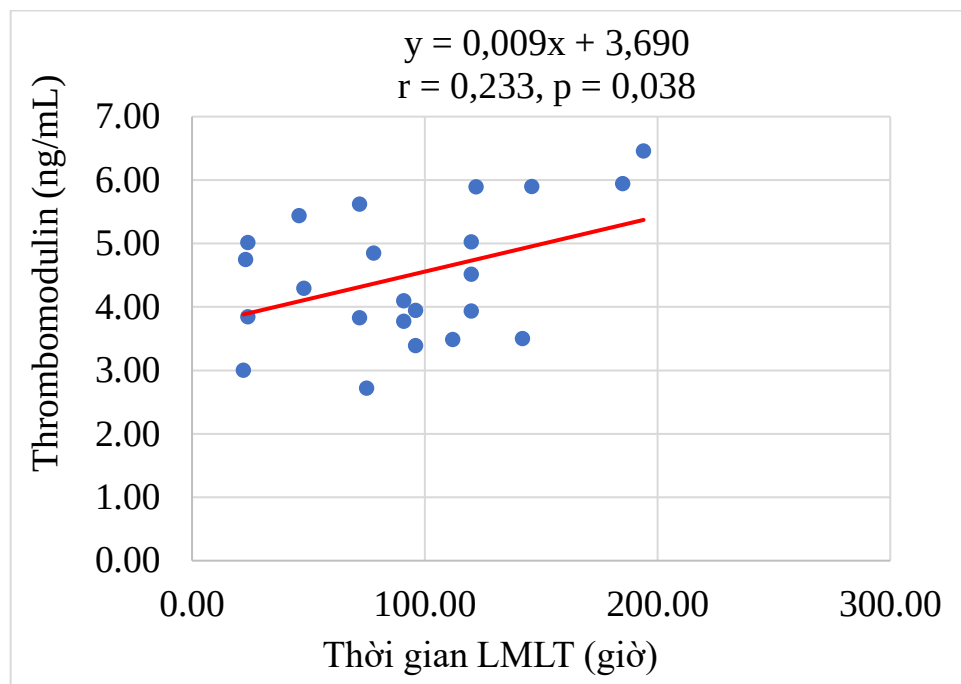
Nhận xét:

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

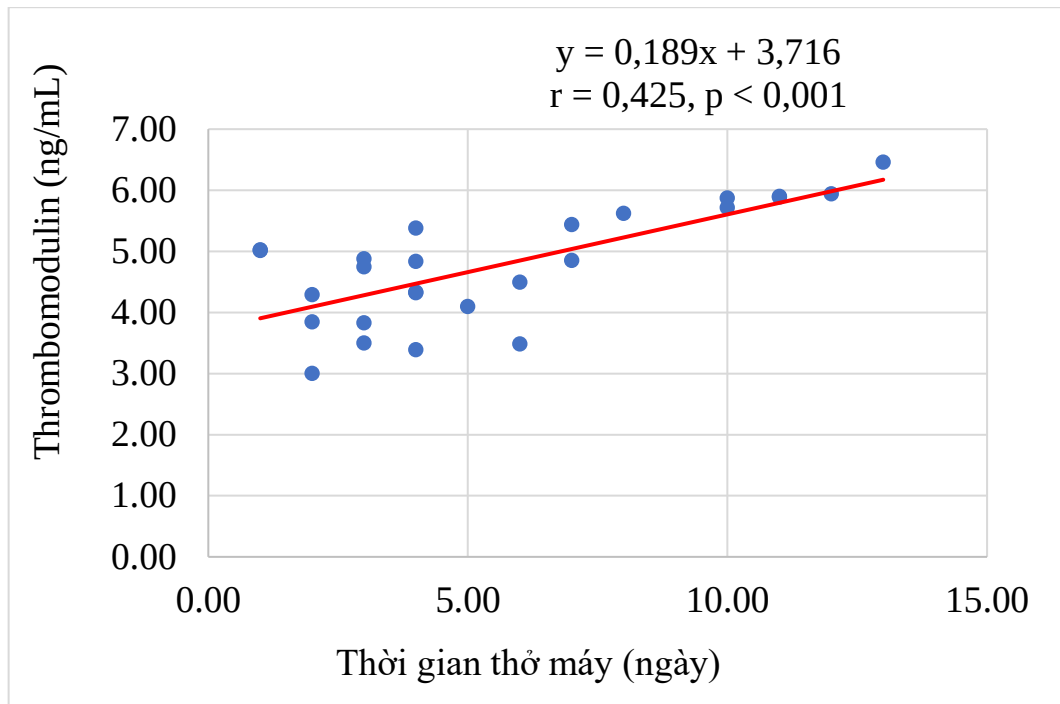
- Có mối tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ TM huyết thanh với HATT và CVP, với $p < 0,05$.



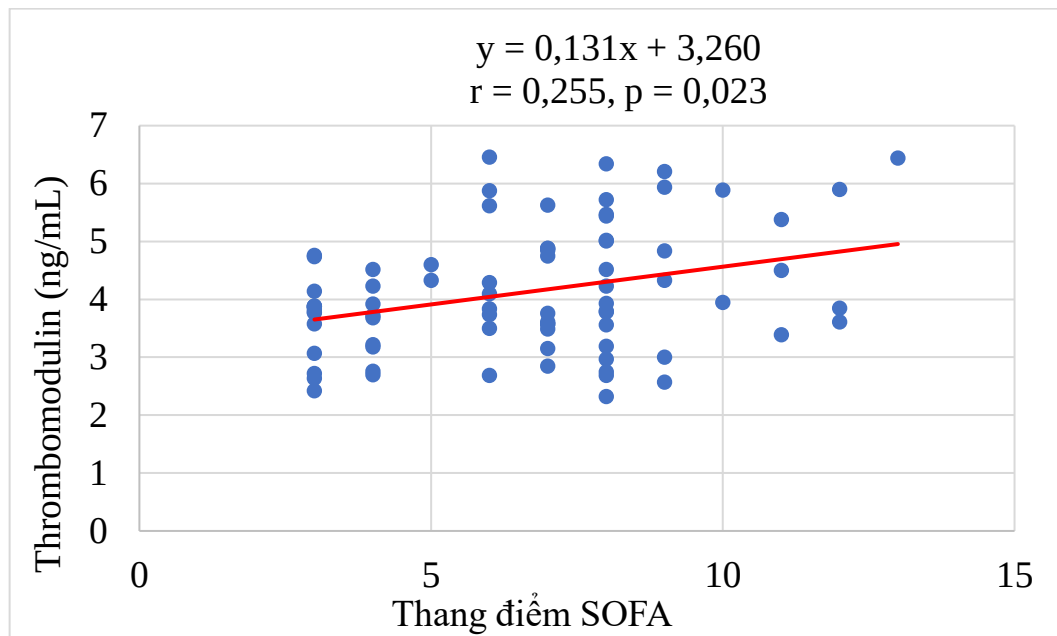
Biểu đồ 3.2. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với HATT



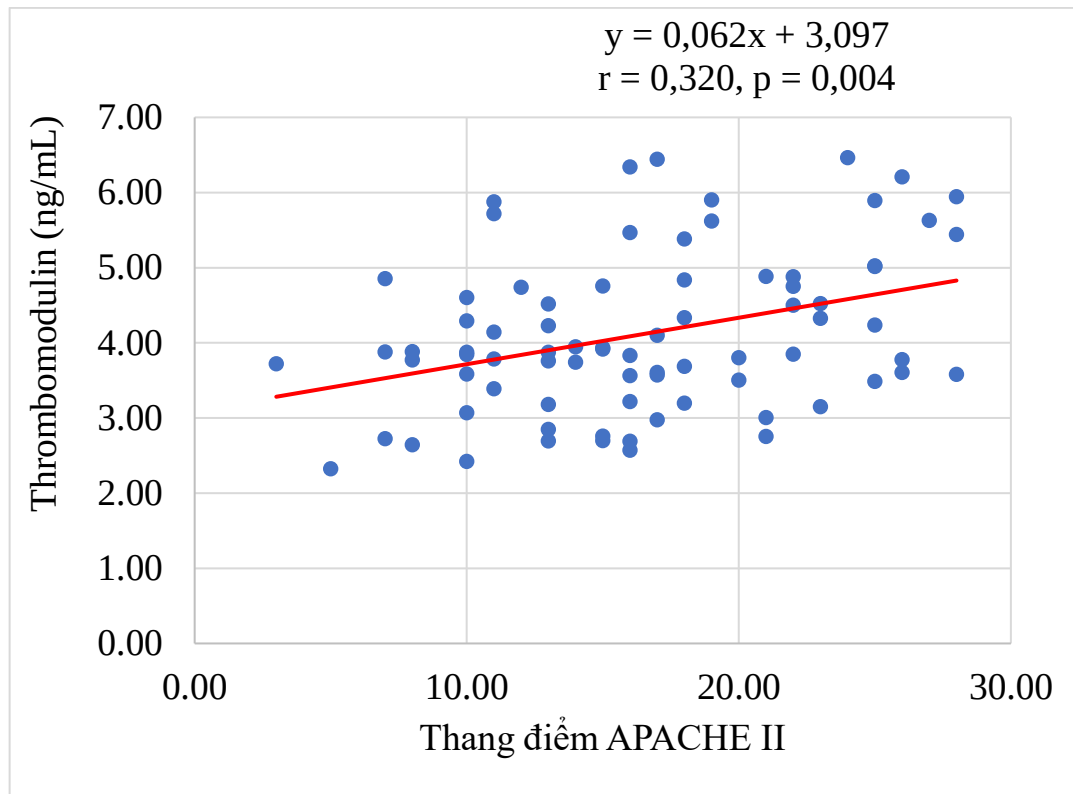
Biểu đồ 3.3. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với thời gian LMLT



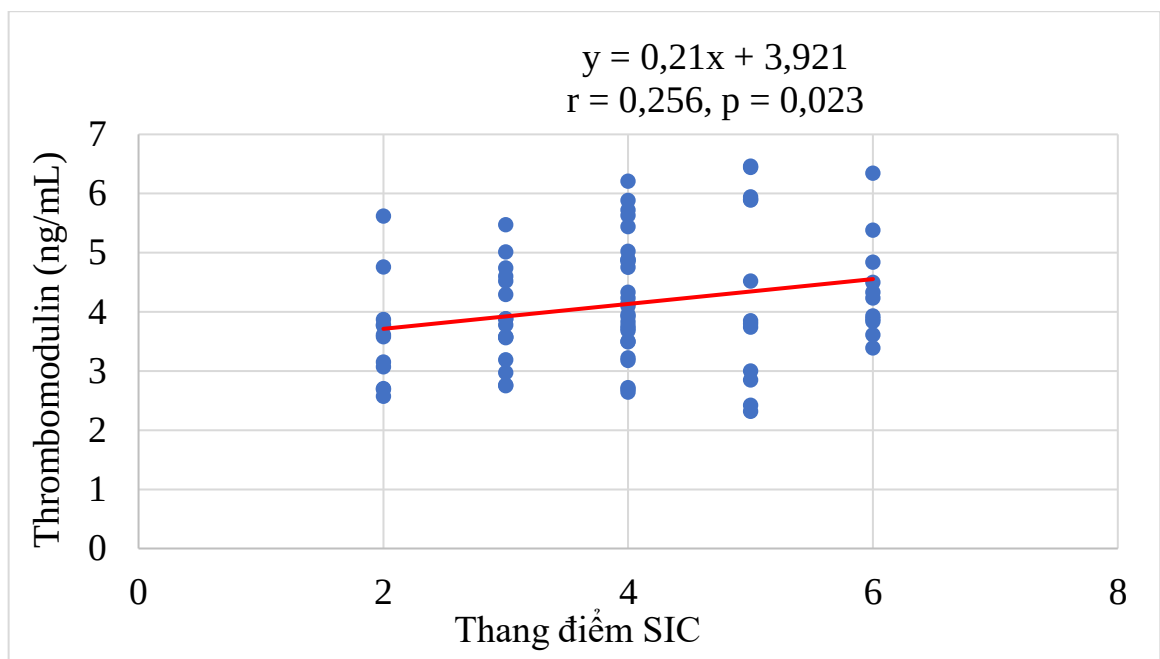
Biểu đồ 3.4. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với thời gian thử máy



Biểu đồ 3.5. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với thang điểm SOFA



Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với thang điểm APACHE II



Biểu đồ 3.7. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với thang điểm SIC

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

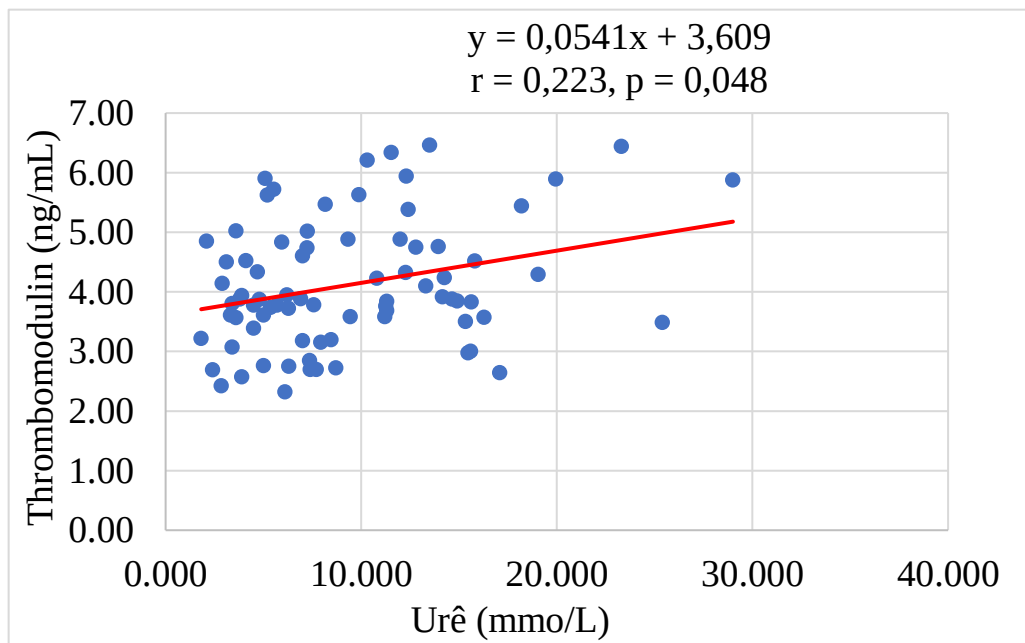
Bảng 3.22. Tương quan giữa thrombomodulin với một số yếu tố cận lâm sàng (n = 79)

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 (μmol/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

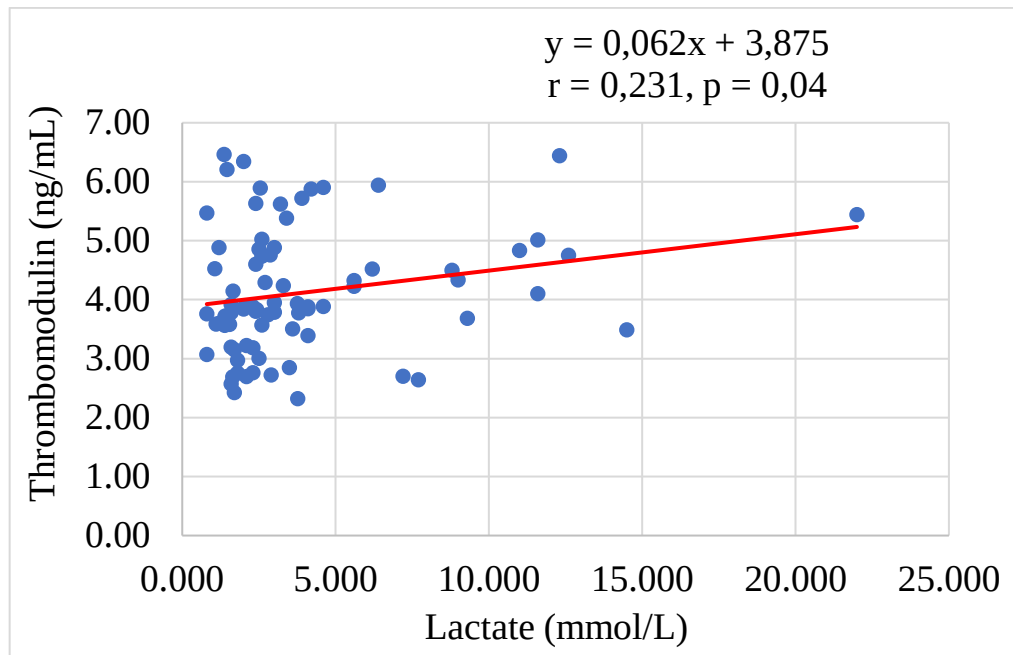
* Tương quan Spearman

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 $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với nồng độ urê máu



Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với nồng độ lactate máu

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

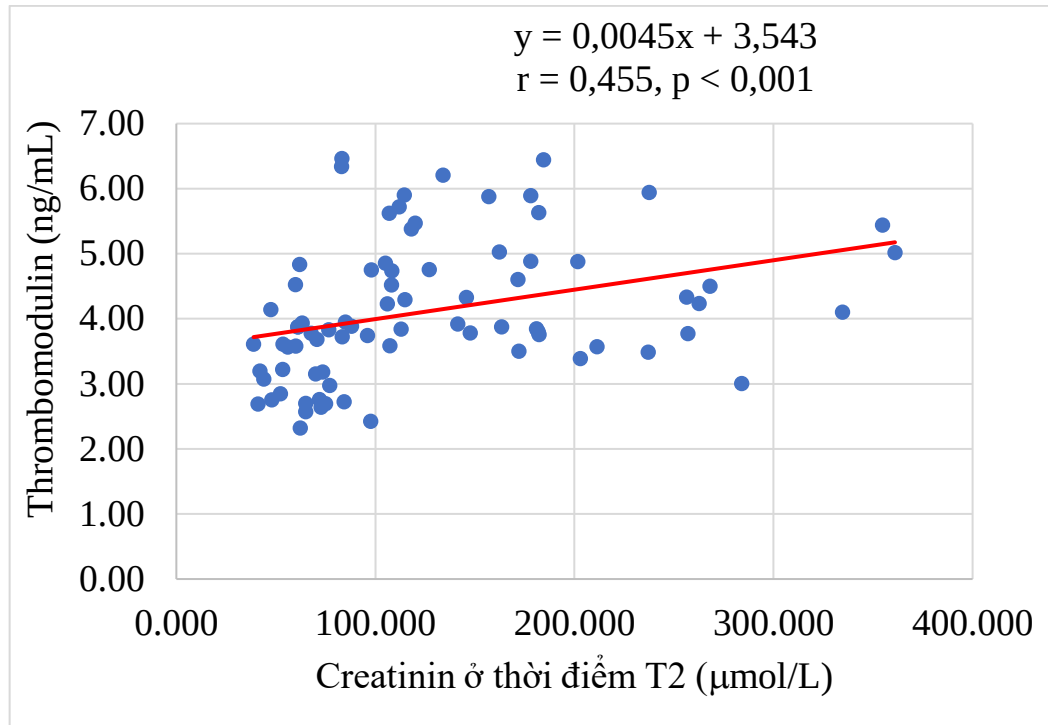
Đặc điểm creatinin	n	Hệ số tương quan r^*	p	KTC 95%	
Creatinin ngày 0	79	0,180	0,112	- 0,049	0,392
Creatinin ngày 2	79	0,455	< 0,001	0,254	0,618
Creatinin ngày 7	66	0,523	< 0,001	0,313	0,684

* Tương quan Spearman

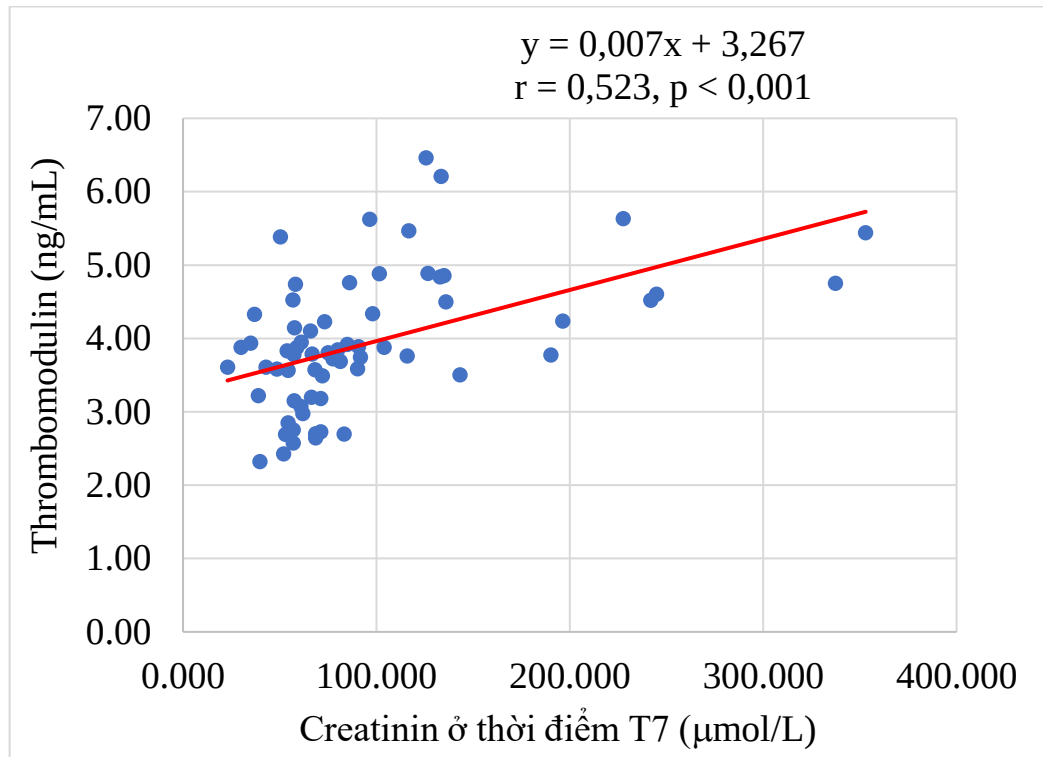
Nhận xét:

- Không có mối tương quan giữa nồng độ TM huyết thanh với nồng độ creatinin tại thời điểm T0, với $p > 0,05$.

- 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 $p < 0,05$.



Biểu đồ 3.10. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với creatinin máu tại thời điểm T2



Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa thrombomodulin huyết thanh với creatinin máu tại thời điểm T7

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

Bảng 3.24. Nồng độ thrombomodulin ở các nhóm nghiên cứu

Nhóm	TM (ng/mL)	n	%	Trung vị (Tứ phân vị)	p
Không TTTC		35	44,3	3,56 (2,75 - 3,87)	< 0,001
Có TTTC		44	55,7	4,56 (3,54 - 5,43)	
NKH không sốt		50	63,3	3,75 (3,05 - 4,16)	< 0,001
NKH có sốt		29	36,7	4,75 (3,94 - 5,53)	
Sốt sốt		57	72,2	3,78 (3,17 - 4,23)	< 0,001
Tử vong		22	27,8	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 sốt và nhóm bệnh nhân NKH có sốt khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.
- Trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân NKH sốt sốt 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 sốt sốt và tử vong

Nhóm	Thrombomodulin (ng/mL)			
	Nhóm chung (n = 44)	Nhóm sốt sốt (n = 24)	Nhóm tử vong (n = 20)	p
	TV (Tứ phân vị)	TV (Tứ phân vị)	TV (Tứ phân vị)	
Giai đoạn 1	4,74 (3,92 - 5,47)	4,28 (3,86 - 4,75)	5,90 (5,36 - 6,05)	0,025
Giai đoạn 2	4,50 (3,79 - 5,67)	4,24 (3,78 - 4,74)	5,80 (4,56 - 6,30)	0,020
Giai đoạn 3	4,63 (3,59 - 5,02)	4,52 (4,31 - 4,68)	4,75 (3,50 - 5,02)	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 sốt sốt 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	$< 0,001$

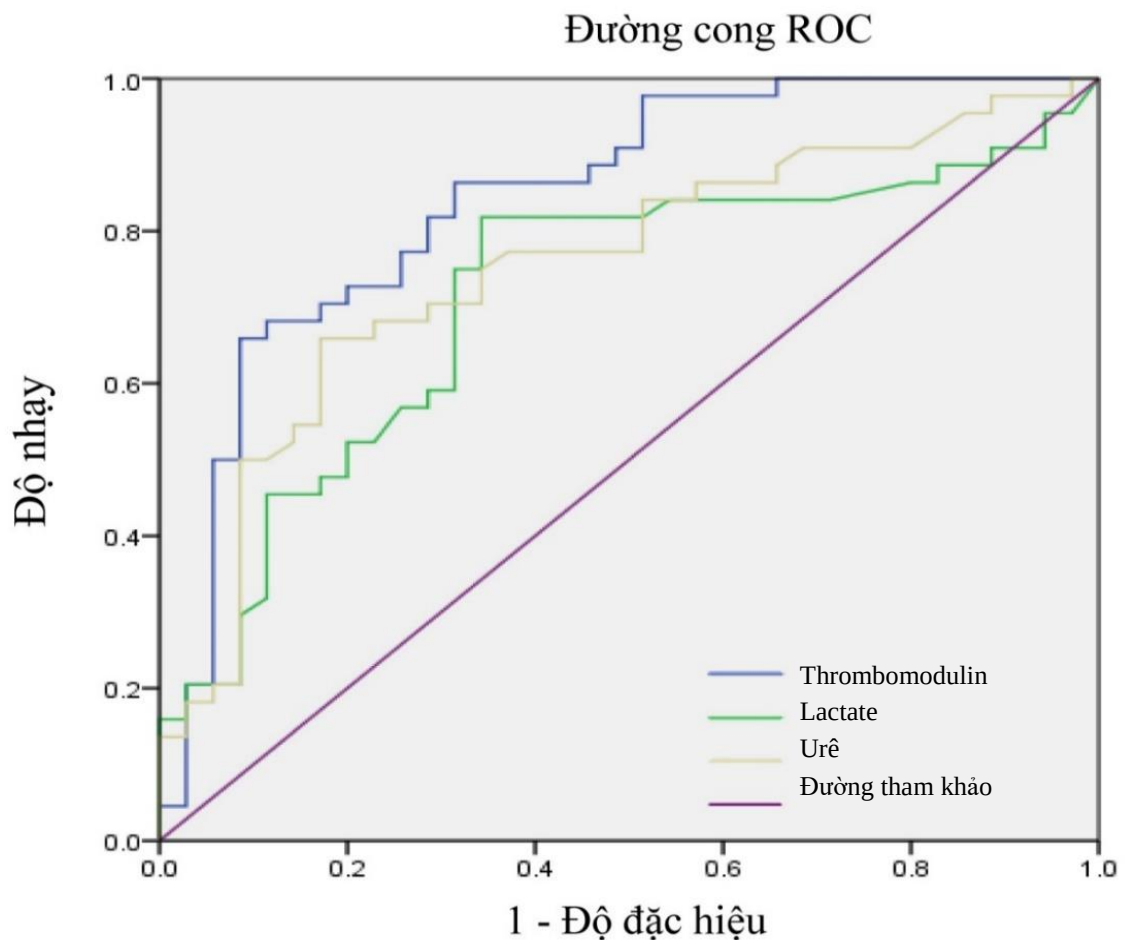
Nhận xét:

- 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, PCT 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.



Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC dự báo xảy ra TTTC của thrombomodulin, lactate và urê

Nhận xét:

Từ biểu đồ 3.12 cho thấy thrombomodulin có giá trị dự báo xảy ra TTTC ở bệnh nhân NKH rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC cao hơn so với lactat và urê.

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 đầy đủ cho thấy hai biến số nồng độ urê máu và TM huyết thanh là các yếu tố có khả năng dự báo xảy ra TTTC với tỷ suất chênh OR lần lượt là 1,26 (KTC 95%: 1,02 - 1,54, $p = 0,029$) và 6,69 (KTC 95%: 2,21 - 20,23, $p = 0,001$).

- 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 dự báo xảy ra 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 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:

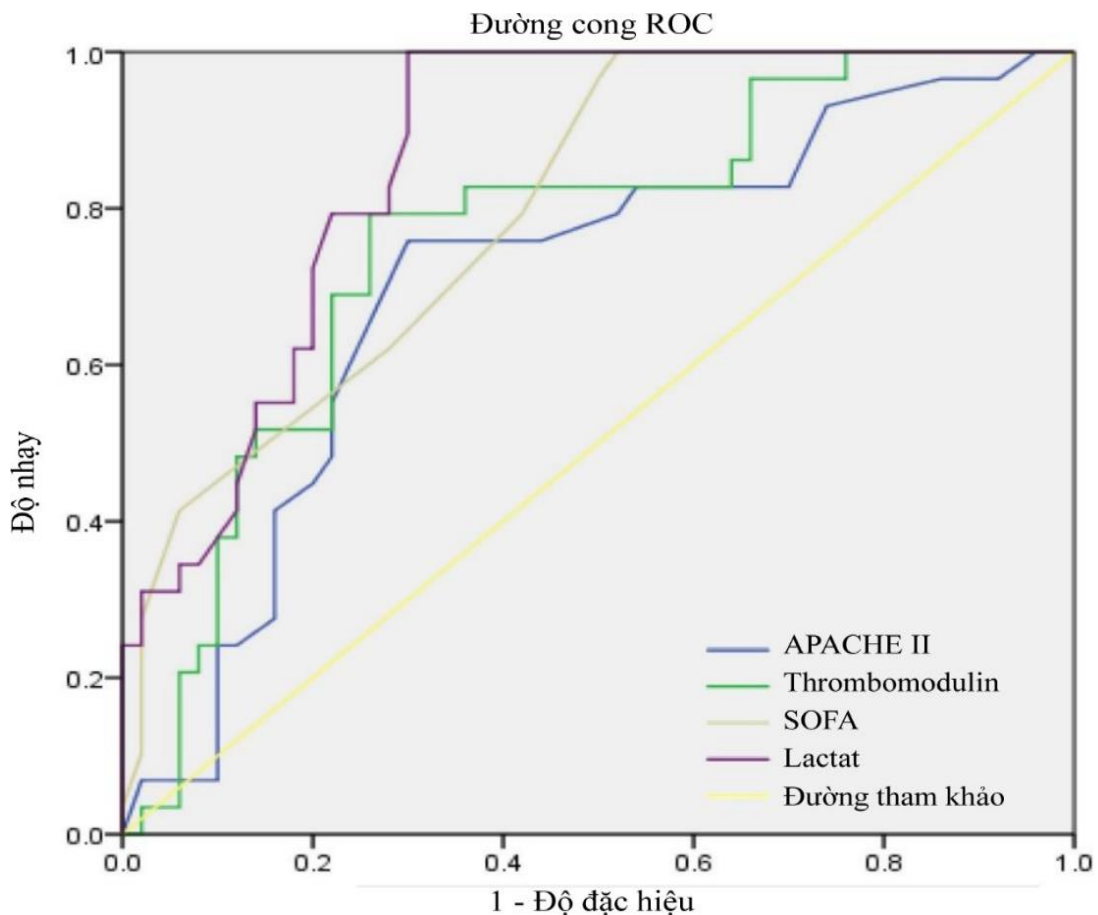
- Điểm cắt tối ưu tiên lượng SNK của thang điểm SOFA là > 4 điểm, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,798 (KTC95%: 0,702 - 0,894, $p < 0,001$), độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 48%, giá trị tiên đoán dương tính là 52,7%, giá trị tiên đoán âm tính là 100%.

- 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.



Biểu đồ 3.13. Đường cong ROC dự báo xảy ra SNK của thang điểm SOFA, thang điểm APACHE II, lactate máu và thrombomodulin

Nhận xét:

Từ biểu đồ 3.13 cho thấy thrombomodulin huyết thanh có giá trị dự báo xảy ra SNK ở bệnh nhân NKH khá tốt, với diện tích dưới đường cong AUC thấp hơn so với lactat nhưng tương đương với thang điểm SOFA và APACHE II.

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

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 đầy đủ cho thấy ba biến số gồm thang điểm SOFA, nồng độ lactate máu và TM huyết thanh là các yếu tố có khả năng dự báo xảy ra SNK với tỷ suất chênh OR lần lượt là 2,53 (KTC 95%: 1,28 - 4,99, $p = 0,007$), 2,21 (KTC 95%: 1,31 - 3,73, $p = 0,003$) và 2,31 (KTC 95%: 1,02 - 5,23, $p = 0,045$).

- 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 TM huyết thanh là các yếu tố có khả năng dự báo xảy ra 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 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:

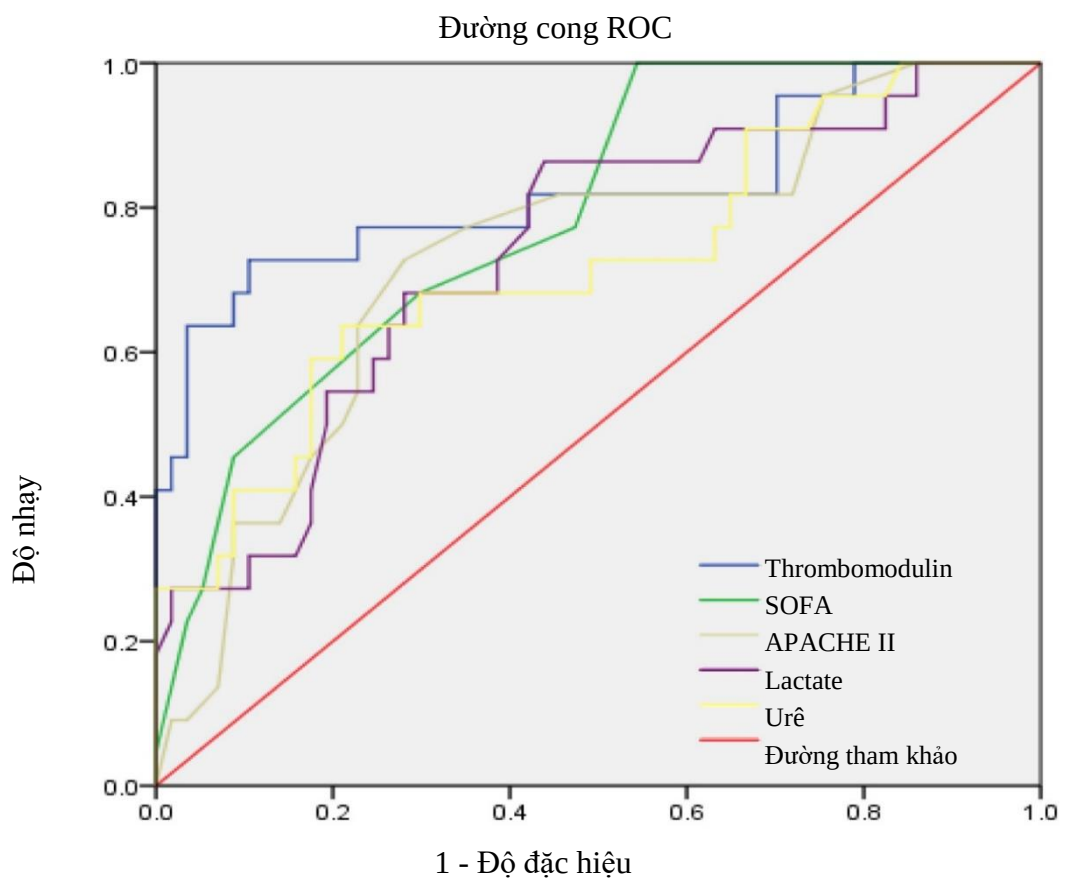
- Điểm cắt tối ưu tiên lượng tử vong của TM huyết thanh là > 4,74 ng/mL, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,823 (KTC95%: 0,702 - 0,944, p < 0,001), độ nhạy 72,7%, độ đặc hiệu 89,5%, giá trị tiên đoán dương tính là 72,7%, giá trị tiên đoán âm tính là 89,5%.

- 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, tỷ prothrombin, 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.



Biểu đồ 3.14. Đường cong ROC dự báo xảy ra tử vong của thrombomodulin, thang điểm SOFA, thang điểm APACHE II, urê và lactate

Nhận xét:

Từ biểu đồ 3.14 cho thấy thrombomodulin huyết thanh có giá trị dự báo xảy ra tử vong ở bệnh nhân NKH rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC cao hơn so với thang điểm SOFA, thang điểm APACHE II, lactat và urê.

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
Thời gian thở máy (ngày)	1,087	2,96 (0,50 - 17,67)	0,233
Thời gian LMLT (giờ)	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
Thời gian thở máy (ngày)	1,644	5,17 (1,36 - 19,65)	0,016
Thời gian LMLT (giờ)	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 đầy đủ cho thấy có ba biến số thời gian LMLT, urê và TM là các yếu tố có khả năng dự báo xảy ra tử vong 28 ngày ở bệnh nhân NKH với tỷ số nguy cơ HR lần lượt là 6,39 (KTC 95%: 1,57 - 26,01, p = 0,01); 1,09 (KTC 95%: 1,00 - 1,19, p = 0,495) và 2,60 (KTC 95%: 1,15 - 5,87, p = 0,022).

- Kết quả phân tích hồi quy Cox đa biến với mô hình rút gọn cho thấy có bốn biến số gồm TM, thời gian thở máy, thời gian LMLT và điểm SOFA là các yếu tố có khả năng dự báo xảy ra 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 tham chiếu 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 $p > 0,05$. Nghiên cứu của Lengquist và cs, tuổi trung bình ở bệnh nhân NKH nhập viện tại ICU là 69 tuổi [83]. Báo cáo của Katayama và cs cho thấy tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân NKH TTTC là 71 tuổi và nhóm bệnh nhân NKH không TTTC là 65 tuổi [73]. Một nghiên cứu khác cho thấy tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót là 62 tuổi, nhóm NKH tử vong là 73 tuổi [66]. Tác giả Zhou và cs ghi nhận tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân NKH không sốc là 59 ± 18 tuổi, nhóm NKH có sốc là 62 ± 17 tuổi. Qua nghiên cứu của các tác giả cho thấy bệnh nhân NKH nhập viện tại ICU đa số là các bệnh nhân lớn tuổi. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn nặng tăng hơn 100 lần theo tuổi ($0,2/1000$ ở trẻ em; $5,3/1000$ ở bệnh nhân 60 - 64 tuổi và $26,2/1000$ ở bệnh nhân > 85 tuổi) và tỷ lệ tử vong tăng từ 10% ở trẻ em lên đến 38% ở những bệnh nhân trên 85 tuổi [3], [17]. Một số nguyên nhân đã được đưa ra để giải thích cho những kết quả này là do đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và đáp ứng miễn dịch mắc phải đều bị ảnh hưởng bởi quá trình lão hóa, điều này góp phần lớn vào việc tăng tỷ lệ nhiễm trùng ở người lớn tuổi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam giới chiếm 62%, nữ giới chiếm 38%. Katayama và cs báo cáo tỷ lệ nam giới mắc NKH là 53,9%. Một nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ nữ giới mắc NKH là 36% [66], [73]. Người ta cho rằng nam giới có tình trạng suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào trong NKH, 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 và bảo vệ cơ thể [16]. Mặt khác, khả năng tổng hợp immunoglobulin chống lại nhiễm khuẩn nằm trên nhiễm sắc thể X, mà nam chỉ có 1 nhiễm sắc thể X, trong khi nữ có đến 2 nhiễm sắc thể này, do đó nữ giới có khả năng chống lại nhiễm

khuẩn cao hơn nam giới [100]. Mặc dù vậy, các tác dụng này là không hoàn toàn rõ ràng và cho dù tỷ lệ mắc NKH và SNK ở nam cao hơn 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 (THA) 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%. Nghiên cứu của Inkinen và cs cho thấy, tỷ lệ bệnh kèm THA ở bệnh nhân NKH là 53,2%, đái tháo đường là 25,5%, bệnh động mạch vành hoặc xơ cứng động mạch là 14,4%, suy tim mạn là 11,5% và COPD là 12,8% [66]. Một nghiên cứu trên gần 400 nghìn bệnh nhân NKH từ năm 2011 đến 2016 tại Hàn Quốc cho thấy bệnh nhân NKH có bệnh kèm THA là 46,7%, đái tháo đường là 23,6%, xơ gan là 7,4%, bệnh thận mạn là 13,7%, bệnh ác tính là 30,7%. Trong đó, THA là bệnh lý kèm phổ biến nhất ở bệnh nhân NKH và liên quan đến tăng tỷ lệ sống sót. Bệnh nhân NKH có bệnh kèm là xơ gan, bệnh thận mạn và bệnh ác tính có tỷ lệ tử vong cao hơn THA và đái tháo đường, và là những yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong tại bệnh viện ở những bệnh nhân này [72]. Nghiên cứu của Gameiro và cs cho thấy những bệnh nhân NKH có TTTC có bệnh THA kèm theo là 46,1%, đái tháo đường là 22,3%, bệnh lý tim mạch là 29,3%, COPD là 7%, xơ gan là 3,9%, bệnh thận mạn 55,5% [44]. Báo cáo của Liu và cs ghi nhận bệnh nhân NKH có bệnh kèm đái tháo đường là 40,8%, tăng huyết áp là 51%, bệnh lý tim mạch là 18,4%, bệnh thận mạn 34,7%, bệnh phổi mạn tính 12,2% [96]. Qua các nghiên cứu trên cho thấy đa số các bệnh nhân NKH nằm tại ICU thường có bệnh kèm 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 [140].

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%. Kết quả nghiên cứu của Inkinen và cs ghi nhận NKH tiêu điểm từ phổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 47,8%, NKH tiêu điểm từ đường tiêu hóa chiếm 25,2%, đường tiết niệu là 7,4%, da và mô mềm là 8,9% [66]. Một nghiên cứu khác trên 1,3 triệu bệnh nhân NKH cho thấy NKH tiêu điểm từ đường hô hấp

chiếm 54%, từ đường tiết niệu sinh dục chiếm 33,9%, từ ổ bụng là 5,8%, từ da và mô mềm là 5% [31]. Gameiro và cs nghiên cứu cho thấy nhiễm khuẩn huyết tiêu điểm từ tiêu hóa là 41,4%, từ hô hấp là 29,7%, từ thận - tiết niệu là 13,7% [44]. 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. NKH từ đường tiết niệu thường có tỷ lệ tử vong thấp nhất. Nghiên cứu từ năm 2004 đến 2018, với tỷ lệ tử vong điều chỉnh theo tuổi cho thấy NKH tiêu điểm từ phổi có tỷ lệ tử vong là 111,8/1.000.000, từ tiêu hóa là 46,7/1.000.000, từ tiết niệu sinh dục là 52/1.000.000, tỷ lệ tử vong cả ba vị trí nhiễm khuẩn này đều tăng dần theo thời gian [132]. Kiểm soát nguồn nhiễm khuẩn là yếu tố quan trọng trong điều trị NKH và SNK. Mục tiêu của kiểm soát nguồn nhiễm khuẩn tại các tiêu điểm nhiễm khuẩn là loại bỏ nguồn lây, kiểm soát ổ nhiễm khuẩn đang tiến triển, khôi phục lại giải phẫu và chức năng của cơ quan tổn thương như ban đầu [34].

4.1.4. Kết quả cấy máu

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, kết quả cấy máu dương tính chiếm 20,3%. Trong đó vi khuẩn gram âm chiếm 75%, *Escherichia coli* chiếm 37,4%, *Klebsiella pneumoniae* chiếm 25%. Vi khuẩn gram dương chiếm 18,8%, nấm chiếm 6,3%. Kết quả nghiên cứu của Bùi Thị Hương Giang cho thấy tỷ lệ cấy máu dương tính 21%, tỷ lệ vi khuẩn dương tính chiếm 49%, vi khuẩn gram âm chiếm 51%. Trong đó, vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* chiếm 21%, *Acinetobacter baumannii* chiếm 21%, trực khuẩn mũ xanh là 18%, *E. coli* là 8% và tụ cầu vàng là 13% [6].

Tác giả Nguyễn Viết Quang Hiển nghiên cứu cho thấy tỷ lệ cấy máu dương tính là 27,5%, trong đó vi khuẩn gram âm chiếm ưu thế (77,3%), vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao là *Escherichia coli* (36,3%), trực khuẩn mũ xanh (22,8%). Vi khuẩn gram dương là tụ cầu vàng và cầu khuẩn ruột (18,1%). Nấm *Candida* chiếm 4,6% [7].

Các nghiên cứu khác cũng ghi nhận vi khuẩn gram âm (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.* và *Burkholderia pseudomallei*), vi khuẩn gram dương (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus suis* và *Streptococcus spp.*) là những tác nhân gây bệnh chính ở bệnh nhân NKH tại các nước Đông Nam Á [111]. Báo cáo của

Nadeem và cs cho thấy ở các bệnh nhân NKH cấy máu dương tính thì thời gian xuất hiện cấy máu dương tính không dự báo được thời gian tử vong và thời gian nằm viện tại ICU [119].

Nghiên cứu tại Bệnh viện TW Huế trong khoảng 5 năm (2011 - 2015) cho thấy số trường hợp NKH có kết quả cấy máu dương tính là 125 trường hợp. Đường xâm nhập của vi khuẩn phổ biến là đường tiêu hóa, gan mật chiếm 39,7%, đường hô hấp chiếm 12,2%. Tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn là 47,6%, tỷ lệ tử vong là 40,5%. Các tác nhân gây bệnh chủ yếu là *E. coli*, *Burkholderia*. sp và *S. suis*. Một số vi khuẩn thường gặp khác là *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*...[4]

Nghiên cứu của chúng tôi tương tự các tác giả trên, tác nhân gây bệnh trong NKH đa số là vi khuẩn gram âm. Một báo cáo khác với 7 nghiên cứu trên 22.655 bệnh nhân NKH nhập viện tại các đơn vị ICU, kết quả cho thấy, tỷ lệ cấy máu dương tính là 40,1%, cấy máu âm tính hay dương tính không liên quan đến tỷ lệ tử vong ở NKH và SNK. Hơn nữa, nhóm bệnh nhân NKH cấy máu dương tính có thời gian nằm tại ICU, cần thở máy, điều trị thay thế thận tương tự nhóm cấy máu âm tính. Tuy nhiên, 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].

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy rằng đa số bệnh nhân NKH có kết quả cấy máu âm tính. Các nghiên cứu khác cũng chỉ ra rằng, bệnh nhân NKH tỷ lệ cấy máu âm tính dao động từ 28 - 89%, điều này có thể giải thích do bệnh nhân được dùng kháng sinh theo kinh nghiệm trước lấy máu, chẩn đoán sai về NKH như hội chứng cai, hội chứng serotonin, hoặc nhiễm vi khuẩn, vi rút không thể nuôi cấy. 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 [146].

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

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng tại thời điểm T0

Giá trị trung vị của tần số thở, SpO₂, HATT, HATB, CVP trong nghiên cứu chúng tôi tại thời điểm T0 giữa nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC, nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Xu và cs trên những bệnh nhân NKH sau khi

hồi sức đủ dịch cho thấy tần số tim, HATB, CVP của nhóm sống sót và tử vong cũng khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ [158]. Báo cáo của Li và cs đã ghi nhận bệnh nhân NKH TTTC có HATT, HATT_r, HATB thấp hơn nhóm không TTTC, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [92].

Nghiên cứu của Alhabashy và cs cho thấy HATB và tần số tim ở giờ thứ 6 và giờ thứ 12 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ giữa nhóm kiểm soát huyết động dưới hướng dẫn của siêu âm tim và nhóm sử dụng liệu pháp hướng mục tiêu sớm ở bệnh nhân NKH nặng và SNK. Ngoài ra, CVP ở giờ thứ 12 và giờ thứ 24 cũng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ giữa hai nhóm trên. Sử dụng siêu âm tim để kiểm soát huyết động trong hồi sức ở bệnh nhân NKH nặng và SNK làm giảm tỷ lệ tử vong, giảm tổng lượng dịch truyền, tăng liều thuốc vận mạch, cai thuốc vận mạch sớm hơn, giảm số ngày thở máy, giảm thời gian ở ICU và thời gian nằm viện [14]. Jarvisalo và cs đã báo cáo trên những bệnh nhân TTTC do NKH cần điều trị thay thế thận và cấy máu dương tính có trung vị HATB ở nhóm sống sót là 71 (60 - 80) mmHg cao hơn nhóm tử vong là 67 (58 - 80) mmHg, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ [69]. Nghiên cứu của White và cs trên gần 85 nghìn bệnh nhân NKH tại các đơn vị Hồi sức tích cực cho thấy trung vị HATB ở nhóm bệnh nhân TTTC do NKH là 75,7 (70,33 - 84) mmHg thấp hơn nhóm bệnh nhân NKH không có TTTC là 79 (72,29 - 89) mmHg, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [154].

HATB là yếu tố chính quyết định áp lực đổ đầy hệ thống trung bình, đây là yếu tố chính thúc đẩy hồi lưu tĩnh mạch và cung lượng tim. Do đó, việc tăng HATB thường dẫn đến tăng lưu lượng máu đến mô và làm tăng cung cấp tưới máu cho mô bên cạnh. Trong khi một số mô như não và thận có khả năng tự động điều hòa lưu lượng máu, thì HATB dưới ngưỡng (thường được hiểu là xấp xỉ 60 mmHg) có liên quan đến việc giảm tưới máu cơ quan khác. Một phân tích tổng hợp về hai thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên về HATB, mục tiêu HATB cao hơn 70 mmHg không cải thiện khả năng sống sót ở bệnh nhân NKH ((RR 1,05; 95% CI, 0,90-1,23)) [40], [108].

Hồi sức dịch thích hợp và ngay lập tức để đảm bảo tưới máu mô, giảm nguy cơ tổn thương cơ quan, đặc biệt là TTTC ở bệnh nhân NKH và SNK, đây được xem là một cấp cứu nội khoa. Mặc dù bằng chứng bắt nguồn từ các nghiên

cứu quan sát, nhưng khuyến cáo này được coi là phương pháp thực hành tốt nhất và không có dữ liệu mới nào cho thấy cần phải thay đổi. Hầu hết bệnh nhân cần tiếp tục truyền dịch sau hồi sức ban đầu, vấn đề này tiềm ẩn nguy cơ quá tải dịch. Hậu quả tăng thời gian thở máy, tiến triển tổn thương thận cấp và tăng tỷ lệ tử vong [40]. Để tránh tình trạng hồi sức quá dịch hoặc không đủ dịch, việc truyền dịch sau lần hồi sức ban đầu cần phải được đánh giá một cách cẩn thận tình trạng thể tích nội mạch và tưới máu cơ quan. Tần số tim, CVP, HATT là những chỉ số phản ánh không chính xác về tình trạng dịch của bệnh nhân. Trong theo dõi đáp ứng bù dịch, phương pháp động đã chứng minh độ chính xác trong chẩn đoán tốt hơn phương pháp tĩnh. Phương pháp động bao gồm nâng chân thụ động kết hợp với đo cung lượng tim (CO), nghiệm pháp truyền dịch nhanh đo thể tích nhất bóp, huyết áp tâm thu, áp lực mạch và thay đổi thể tích nhất bóp đáp ứng với thay đổi áp lực trong lòng ngực [40].

4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng tại thời điểm T0

- Đặc điểm huyết học

Trong nghiên cứu chúng tôi, trung vị BC, Hb, tỷ prothrombin tại thời điểm T0 giữa hai nhóm NKH có TTTC và không TTTC khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$, tuy nhiên, không có sự khác biệt về trung vị HC, TC giữa hai nhóm này. Trung vị BC ở các thời T0, T2 và T7 khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Nghiên cứu chúng tôi tương tự Katayama và cs, trung vị của Hb ở nhóm NKH có TTTC và không có TTTC lần lượt là 10,4 (8,6 - 12,0) g/dL và 10,7 (9,3 - 12,2) g/dL, trung vị tỷ prothrombin ở nhóm NKH có TTTC và không có TTTC lần lượt là 52,4 (42,5 - 67,6)% và 63,3 (50,3 - 75,8)%, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p < 0,05$ [66]. Báo cáo của Gonçalves và cs cho thấy nồng độ Hb trung bình ở bệnh nhân NKH có TTTC và không có TTTC lần lượt là $10,0 \pm 1,7$ g/dL và $10,5 \pm 2,0$ g/dL, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$ [49]. Tác giả Li và cs nghiên cứu cho thấy số lượng BC ở nhóm NKH có TTTC và không TTTC lần lượt là $15,7 \pm 13,0$ G/L và $14,9 \pm 8,4$ G/L, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Số lượng TC ở nhóm NKH có TTTC và không TTTC lần lượt là $96,1 \pm 83,8$ G/L và $187,0 \pm 140,8$ G/L, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ [92]. Tác giả Xin và cs nghiên cứu trên 1051 bệnh nhân NKH cho thấy procalcitonin, BC, TC, tỷ prothrombin, INR, D-dimer, APTT có

sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân NKH có TTTC và nhóm NKH không có TTTC, với $p < 0,01$. Kết quả cũng cho thấy, mô hình kết hợp 3 biến số tiểu cầu, procalcitonin và tỷ prothrombin là yếu tố dự báo mạnh mẽ TTTC ở bệnh nhân NKH [157]. Trong tương lai cần có những nghiên cứu lớn hơn về mối liên quan giữa bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu với TTTC ở bệnh nhân NKH.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung vị TC và fibrinogen giữa hai nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Trung vị TC ở các thời T0, T2 và T7 khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Trong khi đó, trung vị BC, tỷ prothrombin, Hb và D-dimer giữa hai nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Nghiên cứu của Liu và cs cho thấy trung vị của TC, fibrinogen và D-dimer không có sự khác biệt giữa nhóm sống sót và tử vong ở bệnh nhân NKH hay SNK. Trong khi đó, có sự khác biệt có nghĩa thống kê với $p < 0,05$ về trung vị thời gian prothrombin, APTT, INR giữa nhóm sống sót và tử vong ở bệnh nhân NKH hay SNK [96]. Nadeem và cs nghiên cứu trên 101 bệnh nhân NKH ghi nhận trung vị BC giữa nhóm NKH sống sót và tử vong lần lượt là 13,2 G/L và 14,9 G/L, với $p > 0,05$, trung vị TC giữa nhóm NKH sống sót và tử vong lần lượt là 197 G/L và 150 G/L, với $p > 0,05$ [119]. Li và cs báo cáo cho thấy, trung vị BC, TC, thời gian prothrombin, INR, APTT, fibrinogen giữa hai nhóm NKH sống sót và tử vong khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Ngược lại, trung vị D-dimer ở nhóm NKH sống sót và tử vong lần lượt là 2,27 (1,17 - 5,13) mg/L và 4,24 (1,75 - 7,88) mg/L, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ [87].

Nghiên cứu của Wang và cs trên gần 11,5 nghìn bệnh nhân NKH cho thấy khi số lượng tiểu cầu dưới 100 G/L, đó là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về nguy cơ tử vong do NKH, nguy cơ tử vong do NKH giảm 13% cho mỗi mức tăng tiểu cầu 10 G/L. Khi số lượng tiểu cầu đạt tới trên 100 G/L, xác suất tử vong do NKH trong vòng 28 ngày sẽ giảm 1% cho mỗi lần số lượng tiểu cầu tăng 10 G/L [150]. Giảm tiểu cầu thường gặp ở các bệnh nhân nặng tại ICU, tỷ lệ giảm tiểu cầu gặp khoảng 15 - 58%, phụ thuộc vào giá trị tiểu cầu dùng để chẩn đoán. Trong NKH nặng, tiểu cầu góp phần kích hoạt dòng thác tiền đông máu và các biến chứng tiếp theo liên quan đến huyết khối vi tuần hoàn và rối loạn chức năng đa cơ quan tiếp theo sau đó. Tiểu cầu là nhân tố quan trọng của quá trình

này, do đó, giảm tiểu cầu có thể là yếu tố tiên lượng trong SNK. Phát hiện sớm và điều trị thích hợp giảm tiểu cầu trong vòng vài giờ đầu sau khi NKH có thể cải thiện được kết cục xấu ở những bệnh nhân này [150].

- Đặc điểm sinh hóa

Trong nghiên cứu chúng tôi, trung vị bilirubin TP, AST, albumin, Na^+ , K^+ , PCT tại thời điểm T0 giữa các nhóm NKH có TTTC và không TTTC cũng như nhóm NKH sống sót và tử vong khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Nghiên cứu của Katayama và cs cho thấy, trung vị bilirubin TP giữa hai nhóm NKH có TTTC và không có TTTC khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$, tuy nhiên, trung vị albumin và lactate giữa hai nhóm này khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ [73]. Tương tự nghiên cứu của Gonçalves và cs cũng cho thấy trung bình albumin và lactate giữa hai nhóm NKH có TTTC và không có TTTC khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ [49]. Một nghiên cứu khác trên 209 bệnh nhân NKH đã ghi nhận giá trị trung bình albumin và lactate ở nhóm NKH sống sót và tử vong khác nhau có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,01$ [87]. Xin và cs nghiên cứu cho thấy trung vị PCT ở nhóm NKH có TTTC và không TTTC lần lượt là 14,74 (3,62 - 45,75) ng/mL và 0,94 (0,31 - 3,29) ng/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ [157].

Kết quả nghiên cứu của Liu và cs trên những bệnh nhân NKH cho thấy trung vị bilirubin TP và PCT giữa hai nhóm NKH sống sót và tử vong khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Tuy nhiên, trung vị lactate và IL-6 giữa hai nhóm này khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ [96]. Nghiên cứu của Nguyễn Viết Quang Hiền cho thấy nồng độ lactate máu động mạch ở bệnh nhân SNK ($5,3 \pm 1,3$ mmol/L) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nhiễm khuẩn nặng ($3,0 \pm 1,7$ mmol/L), với $p < 0,05$ [7].

Trung vị lactate trong nghiên cứu của chúng tôi tại các thời điểm T0, T2, T7 khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Lactate tăng trong NKH và SNK thường cho thấy sự suy giảm phosphoryl hóa oxy hóa thứ phát do giảm cung cấp oxy cho tế bào và/ hoặc giảm tưới máu mô. Nồng độ lactate trong máu có thể được xác định dễ dàng và nhanh chóng, nên chúng được sử dụng làm đại diện cho tình trạng giảm tưới máu mô ở những bệnh nhân bị bệnh nặng nhập viện tại khoa Cấp cứu hoặc tại ICU. Nghiên cứu cũng cho thấy bệnh nhân NKH và SNK nhập viện tại ICU với nồng độ lactate lớn hơn 2,5 mmol/L làm tăng

nguy cơ tử vong và là ngưỡng dự báo tử vong trong vòng 28 ngày [133]. Lactate là chỉ điểm sinh học cho tình trạng giảm tưới máu mô, hậu quả của chuyển hóa yếm khí. Những bệnh nhân NKH hoặc SNK, có sự gia tăng nồng độ lactate trong máu và giảm độ bão hòa oxy trong máu tĩnh mạch trộn, nếu được hồi sức tích cực sẽ cải thiện tình trạng giảm tưới máu mô và tiên lượng sống còn. Ngược lại, nếu bệnh diễn tiến vào giai đoạn muộn, dẫn đến tình trạng suy giảm oxy hóa mô thì tiên lượng tử vong rất cao. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền và cs cho thấy, nồng độ lactate máu tại thời điểm sau sốc 48h có giá trị tiên lượng tử vong tốt ở bệnh nhân SNK. Do vậy cần xét nghiệm lactate máu nhiều lần sau SNK, đặc biệt là sau sốc 48h, nhằm giúp tiên lượng người bệnh tốt hơn [8], [134]. Theo tác giả Lê Văn Nam và cs nghiên cứu cho thấy nồng độ lactate máu ≥ 5 mmol/L là yếu tố tiên lượng xảy ra TTTC ở bệnh nhân NKH với tỷ suất chênh OR là 2,76 (95% KTC 1,02 - 7,51, $p < 0,05$) [11].

Trung vị urê trong nghiên cứu chúng tôi là 7,7 mmol/L, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm NKH có TTTC và không TTTC, nhóm NKH sống sót và tử vong, với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Li và cs cho thấy, có mối tương quan phi tuyến tính giữa xét nghiệm BUN và tử vong 30 ngày ở bệnh nhân NKH. Với điểm cắt BUN là 41,1mg/dL ở bệnh nhân NKH sẽ có nguy cơ tử vong khác nhau đáng kể [90]. Tác giả Harazim và cs ghi nhận trên 9126 bệnh nhân NKH nhập viện tại ICU, khi so sánh nhóm bệnh nhân NKH với giá trị BUN từ 10 - 20 mg/dL với nhóm > 40 mg/dL, tại điểm cắt tối ưu là 23 mg/dL, BUN có giá trị dự báo tử vong trong vòng 28 ngày ở bệnh nhân NKH với tỷ số nguy cơ HR là 2,76 (CI 95% 2,37-3,20; $p < 0,001$) [54]. Urê là sản phẩm chính chuyển hóa cuối cùng của protein trong cơ thể và được bài tiết chủ yếu qua thận. Mức urê sẽ tăng khi có sự phân hủy protein quá mức hoặc mức lọc cầu thận giảm. Do đó, mức urê có thể phản ánh quá trình dị hóa protein trong cơ thể và là dấu hiệu của tình trạng suy thận. Tốc độ dị hóa protein tăng lên đáng kể ở bệnh nhân NKH và đặc biệt là NKH gây ra tổn thương thận cấp. Các nghiên cứu cho thấy mức urê máu tăng cao có thể dự đoán độc lập tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân nặng tại ICU [90].

Trung vị canxi ion hóa trong nhóm nghiên cứu chúng tôi là 1,0 mmol/L, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm NKH có TTTC và không TTTC, nhóm NKH sống sót và tử vong, với $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu của Cekmen và cs trên 145 bệnh nhân NKH cho thấy tử vong tại bệnh viện là 113 trường hợp,

bệnh nhân tử vong có mức canxi ion hóa thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân sống sót, với $p < 0,05$. Giá trị điểm cắt tiên lượng tử vong của nồng độ canxi ion hóa là 0,93 mmol/L. Nhóm bệnh nhân NKH có nồng độ canxi ion hóa $> 0,93$ mmol/L có tỷ lệ tử vong thấp hơn và tỷ lệ sống sót cao hơn nhóm bệnh nhân NKH có nồng độ canxi ion hóa $\leq 0,93$ mmol/L. Phân tích hồi quy Cox đa biến cho thấy nồng độ canxi ion hóa $\leq 0,93$ mmol/L là yếu tố dự báo độc lập tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân NKH nặng [29]. Các rối loạn nồng độ canxi máu rất thường gặp ở các bệnh nhân tại ICU. Nồng độ canxi máu thấp gặp tới 88% bệnh nhân ICU [105]. Hơn nữa, tình trạng giảm canxi máu được sử dụng như một chỉ số đánh giá mức độ nặng của bệnh và tỷ lệ tử vong. Giảm nồng độ albumin máu rất thường gặp ở bệnh nhân tại ICU do nồng độ albumin giảm trong đáp ứng viêm hệ thống và khi bệnh nhân hồi sức bằng một thể tích lớn. Nghiên cứu cho thấy giảm nồng độ canxi ion hóa gặp 30% các trường hợp NKH do vi khuẩn gram âm song không gặp trường hợp nào do vi khuẩn gram dương. Về cơ chế chưa được hiểu biết hoàn toàn, song hầu hết bệnh nhân có tăng nồng độ PTH và nồng độ calcitriol thấp. Tăng nồng độ procalcitonin được tìm thấy ở nhiều trường hợp trong số các bệnh nhân này, gợi ý tiền chất hormon này có thể có tác dụng gây hạ canxi máu ở bệnh nhân nặng tại ICU [105].

Trung vị nồng độ IL-6 trong nghiên cứu chúng tôi là 159,2 pg/mL, nồng độ IL-6 ở nhóm NKH có TTTC và nhóm NKH tử vong cao hơn nhóm NKH không TTTC và nhóm NKH sống sót, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Trung vị nồng độ IL-6 thấp dần theo thời gian và có sự khác biệt có nghĩa thống kê về trung vị nồng độ IL-6 tại các thời điểm T0, T2 và T7, với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Song và cs cho thấy nồng độ IL-6 huyết thanh có thể giúp chẩn đoán phân biệt được NKH và nhiễm khuẩn thông thường với AUC là 89%, điểm cắt là 52,6pg/mL, với $p < 0,001$, độ nhạy 80,4% và độ đặc hiệu 88,9%. Nồng độ IL-6 trong chẩn đoán phân biệt giữa NKH và SNK với AUC là 80%, điểm cắt là 348,92 pg/mL, với $p < 0,001$, độ nhạy 76,1% và độ đặc hiệu 78,4%. IL-6 là yếu tố dự báo độc lập nguy cơ tử vong trong vòng 28 ngày ở bệnh nhân NKH với tỷ số rủi ro HR là 1,0004 (CI 95% 1,0003 - 1,0005; $p < 0,024$). IL-6 có giá trị dự báo và chẩn đoán NKH và SNK cao hơn pentraxin-3 và procalcitonin [141]. Kết quả nghiên cứu của Liu và cs cho thấy trung vị IL-6 ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót là 217,6 pg/mL và nhóm tử vong là 4809

pg/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Báo cáo cũng cho thấy sự kết hợp của ba dấu ấn sinh học IL-6, NT-proBNP và INR có giá trị dự báo tử vong trong vòng 28 ngày ở bệnh nhân NKH và SNK rất tốt, với AUC là 89,0%, $p < 0,001$, tốt hơn so với thang điểm SOFA hoặc APACHE II [96]. IL-6 là một cytokin tiền viêm được tổng hợp từ tế bào Lympho T, nguyên bào sợi, tế bào nội mô và bạch cầu đơn nhân... IL-6 đóng vai trò như một chất trung gian hóa học quan trọng trong giai đoạn viêm cấp để đáp ứng viêm trong NKH, giá trị lâm sàng của nó cũng được đánh giá ở những bệnh nhân có các tình trạng nhiễm khuẩn khác nhau, tuy nhiên, giá trị chẩn đoán và tiên lượng của IL-6 vẫn còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu gần đây ghi nhận IL-6 là dấu ấn sinh học được sử dụng để chẩn đoán nhiễm khuẩn cũng như tiên lượng ở bệnh nhân MODS. IL-6 giúp phân biệt hội chứng đáp ứng viêm toàn thân giữa viêm do NKH và viêm không do nhiễm khuẩn [141].

4.2.3. Đặc điểm creatinin ở các nhóm và phân độ tổn thương thận cấp

Nồng độ creatinin tại các thời điểm T0, T2 và T7 lần lượt là 77,3 (37-103,4) $\mu\text{mol/L}$; 107(38,8-361) $\mu\text{mol/L}$ và 71,3(23-353) $\mu\text{mol/L}$, sự khác biệt creatinin giữa 3 thời điểm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Trung vị nồng độ creatinin ở thời điểm T2 giữa các nhóm bệnh nhân NKH có TTTC và không TTTC, nhóm NKH sống sót và tử vong khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Katayama và cs cho thấy nồng độ creatinin lúc nhập viện ở nhóm TTTC cao hơn nhóm không TTTC, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$ [73]. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự tác giả Li và cs, nồng độ creatinin ở nhóm bệnh nhân NKH tử vong cao hơn nhóm sống sót, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [87]. Nghiên cứu trên 545 bệnh nhân NKH tại 3 Trung tâm Hồi sức tích cực tại Thượng Hải, Trung Quốc cho thấy trung vị nồng độ creatinin ở nhóm bệnh nhân NKH tử vong là 147,2 (81,7 - 260,9) $\mu\text{mol/L}$ cao hơn nhóm sống sót là 98,7 (62,5 - 175,8) $\mu\text{mol/L}$, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Phân tích hồi quy đa biến về nguy cơ tử vong 28 ngày ở bệnh nhân NKH đối với creatinin với tỷ suất chênh OR là 1,002 (95%CI (1,000 - 1,003), $p = 0,026$) [88]. Kết quả nghiên cứu của Lu và cs trên 1218 bệnh nhân NKH ghi nhận trung vị nồng độ creatinin ở bệnh nhân NKH là 127 (86 - 215) $\mu\text{mol/L}$, trong đó trung vị nồng độ creatinin ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót là 118 (81,8 - 179,3) $\mu\text{mol/L}$ thấp hơn nhóm bệnh nhân NKH

tử vong là 199,5 (106 - 348,8) $\mu\text{mol/L}$, với $p < 0,001$. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy nguy cơ tử vong ở bệnh nhân NKH đối với creatinin với tỷ suất chênh OR là 1,001 (95%CI (1,000 - 1,003), $p = 0,012$) [101].

Hiện nay, công cụ để chẩn đoán TTTC là creatinin huyết thanh và lượng nước tiểu, cả hai đều là chỉ điểm của chức năng thận nhưng không phải tổn thương thận. Creatinin phản ánh chức năng trong và ngoài thận khác nhau, nồng độ của nó cho thấy sự cân bằng giữa sản xuất và bài tiết. Nồng độ creatinin huyết thanh không cho biết mức độ nghiêm trọng của tổn thương thận cho đến khi đạt trạng thái ổn định trong máu. Do đó, creatinin huyết thanh là dấu ấn sinh học chậm và không nhạy về những thay đổi trong chức năng thận. Hơn nữa, nồng độ creatinin không phân biệt được tổn thương cấu trúc hay chức năng do sự thay đổi về huyết động và có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố. Đặc biệt, những bệnh nhân nằm tại các đơn vị hồi sức, creatinin nền có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như ước tính creatinin ban đầu, quá tải dịch, suy dinh dưỡng và nhược cơ. Trong tương lai cần nghiên cứu giá trị creatinin huyết thanh và dự trữ chức năng thận như một công cụ hỗ trợ và sàng lọc, dự đoán phục hồi chức năng thận hoặc tiến triển thành bệnh thận mạn [123].

Tổn 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%. 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 [129]. Báo cáo của Wang và cs trên 2175 bệnh nhân NKH ở 18 đơn vị hồi sức ở Trung Quốc ghi nhận tỷ lệ TTTC ở bệnh nhân NKH là 61,7% [151]. Theo nghiên cứu của Katayama và cs cho thấy tỷ lệ TTTC liên quan đến NKH là 68,3%. Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn tác giả Katayama, điều này có thể do thời gian nghiên cứu của tác giả Katayama dài hơn và cỡ mẫu cũng lớn hơn chúng tôi [73]. 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%. Tỷ lệ TTTC thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi, có thể do tác giả sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán NKH khác chúng tôi và tiêu chuẩn chọn bệnh cũng khác với chúng tôi [66].

Báo cáo của Gameiro và cs trong 256 bệnh nhân TTTC liên quan đến NKH tại đơn vị hồi sức được ra viện ghi nhận tỷ lệ bệnh thận cấp chiếm 53,9%, tỷ lệ hồi phục thận hoàn toàn chiếm 46,1%. Trong đó, TTTC theo

KDIGO 2012 giai đoạn 1 là 27,3%, giai đoạn 2 là 30,9% và giai đoạn 3 là 41,8% [44]. Tác giả White và cs nghiên cứu trên 84.528 bệnh nhân nhập viện ở 12 đơn vị hồi sức ở Úc từ năm 2015 đến 2021, trong đó, 13.451 bệnh nhân TTTC do NKH, tỷ lệ TTTC do NKH chiếm 18%, cao nhất vào năm 2021. Tỷ lệ TTTC do NKH theo KDIGO 2012 giai đoạn 1 là 25%, giai đoạn 2 là 15% và giai đoạn 3 là 15% [154].

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%. Tỷ lệ này khác chúng tôi, điều này có thể do tiêu chuẩn chọn bệnh và cỡ mẫu nghiên cứu khác chúng tôi [5]. Theo tác giả Lê Văn Nam và cs tỷ lệ TTTC tại khoa Tuyền nhiễm Bệnh viện Quân Y 103 là 41,9%, trong đó TTTC theo KDIGO giai đoạn 1 chiếm 55,6%, giai đoạn 2 chiếm 30,6% và giai đoạn 3 chiếm 13,8% [11]. Tỷ lệ TTTC này thấp hơn chúng tôi và đa số là TTTC theo KDIGO giai đoạn 1, điều này có thể do đa số các bệnh vào khoa Hồi sức tích cực là những bệnh NKH nặng và đánh giá giai đoạn TTTC trong nghiên cứu của chúng tôi là 48 giờ sau khi bệnh nhân được chẩn đoán xác định NKH nên tỷ lệ và giai đoạn TTTC khác nhau.

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

Trung vị điểm SOFA, SIC, DIC và trung bình điểm APACHE II của nhóm bệnh nhân chúng tôi nghiên cứu lần lượt là 7 điểm, 2 điểm, 4 điểm và $16,54 \pm 6,13$ điểm. Điểm SOFA, APACHE II và SIC ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Điểm SIC và DIC giữa nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không có TTTC khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Iba và cs nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ SIC ở bệnh nhân NKH chiếm khoảng 60%, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NKH có SIC là $\geq 30\%$ [62]. Lin và cs báo cáo cho thấy, tỷ lệ DIC ở bệnh nhân NKH là 30%, điểm DIC trung bình ở nhóm NKH có hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch là $6,6 \pm 1,2$ điểm và nhóm không có hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch $2,6 \pm 1,4$ điểm [95].

Lengquist và cs báo cáo trên 2008 bệnh nhân được chẩn đoán xác định NKH tại các đơn vị hồi sức tích cực, điểm trung bình SOFA là $8,2 \pm 3,6$ điểm [83]. Nghiên cứu của Li và cs trên 90 bệnh nhân NKH, điểm SOFA trung bình ở nhóm NKH có TTTC và không có TTTC lần lượt là $12,5 \pm 3,4$ điểm và $6,7 \pm 3,8$ điểm, điểm APACHE II trung bình ở nhóm NKH có TTTC và không có

TTTC lần lượt là $24,2 \pm 5,7$ điểm và $16,8 \pm 5,7$ điểm, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [92]. White và cs báo cáo trên 84.528 bệnh nhân nhập viện tại các đơn vị hồi sức, trong đó 13.451 bệnh nhân NKH có TTTC với trung vị điểm APACHE II là 21 (16 - 27) điểm, và 71.077 bệnh nhân NKH không có TTTC có trung vị điểm APACHE II là 14 (10 - 19) điểm, sự khác biệt giữa hai nhóm này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [154].

Nghiên cứu của Zhou và cs cho thấy, trung vị điểm SOFA của nhóm NKH có sốc và NKH không có sốc lần lượt là 11 (9 - 14) điểm và 5 (4 - 8) điểm, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Trung vị điểm APACHE II ở nhóm NKH có sốc là 17 (15 - 19) điểm cao hơn nhóm NKH không có sốc là 16 (14 - 19) điểm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ [168]. Jarvisalo và cs nghiên cứu trên những bệnh nhân NKH nặng cấy máu dương tính cần điều trị thay thế thận, điểm SOFA trung bình ở nhóm tử vong là $15,6 \pm 3,5$ điểm cao hơn nhóm sống sót là $13,7 \pm 2,9$ điểm, tương tự như vậy điểm APACHE II trung bình ở nhóm tử vong là $29,1 \pm 7,7$ điểm cao hơn nhóm sống sót $24,4 \pm 5,9$ điểm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,01$ [69].

Nghiên cứu của Bùi Thị Hương Giang, bệnh nhân SNK tại khoa Hồi sức tích cực có điểm SOFA trung bình là $11,3 \pm 3,63$ điểm, điểm APACHE II trung bình là $25,3 \pm 7,29$ điểm [6]. So với tác giả Bùi Thị Hương Giang thì nghiên cứu của chúng tôi có điểm SOFA và APACHE II thấp hơn, điều này có thể lý giải là do mẫu nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả bệnh nhân NKH và SNK. Nghiên cứu của Đỗ Ngọc Sơn và cs trên 15 đơn vị Hồi sức tích cực ở Việt Nam với 252 bệnh nhân NKH, trung vị điểm SOFA ở nhóm tử vong là 9 (6 ± 12) điểm cao hơn nhóm sống sót là 6 (4 ± 9) điểm [37]. Trung vị điểm APACHE II ở nhóm tử vong là 22 (16 - 27) điểm cao hơn nhóm sống sót là 15 (12 - 21) điểm, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Báo cáo của Nguyễn Viết Quang Hiển cho thấy, điểm SOFA trung bình ở bệnh nhân NKN ($5,1 \pm 2,6$ điểm) thấp hơn so với nhóm SNK ($10,9 \pm 3,5$ điểm), điểm APACHE II trung bình ở nhóm bệnh nhân NKN ($16,3 \pm 5,0$ điểm) thấp hơn so với nhóm SNK ($22,7 \pm 6,3$ điểm), sự khác biệt về điểm SOFA và APACHE II giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,01$ [7].

Thang điểm SOFA dựa trên sáu cơ quan khác nhau, điểm cho mỗi cơ quan hô hấp, tim mạch, gan, đông máu, thận và thần kinh, điểm được chấm từ 0 đến

4 điểm, với điểm tăng dần phản ánh tình trạng rối loạn chức năng cơ quan ngày càng trầm trọng [41]. Điểm SOFA có độ nhạy cao và khả năng dự báo xảy ra NKH rất tốt. Điểm SOFA có khả năng phân biệt tốt về dự báo cấp cứu và tử vong tại viện [148]. Trong tương lai một số nghiên cứu đề xuất cập nhật SOFA 2.0, với các biến bổ sung như: đối với gan đánh giá thêm vàng da, đối với đông máu xét thêm yếu tố truyền tiểu cầu, đối với hô hấp bổ sung các yếu tố như SpO_2 , thở máy không xâm nhập, VV-ECMO. Đối với tim mạch bổ sung các yếu tố như dùng vasopressin (và các dẫn xuất), phenylephrine, metaraminol, angiotensin II, các thuốc tăng co bóp khác, VA-ECMO, thiết bị hỗ trợ tim, lactate máu. Đối với thận xét thêm yếu tố điều trị thay thế thận. Đối với hệ thần kinh trung ương thêm thang điểm glasgow sau khi ngưng thuốc an thần [117]. Tương tự như vậy, điểm APACHE II đóng vai trò là dấu hiệu cảnh báo sớm tử vong và khuyến cáo các bác sĩ lâm sàng nâng cấp phác đồ điều trị. Đây là một công cụ hữu ích để dự đoán lâm sàng về tỷ lệ tử vong ở ICU. Điểm APACHE II ngày 3 là một chỉ số tối ưu để dự báo kết cục của bệnh nhân tại ICU. APACHE II ≥ 17 là ngưỡng tốt nhất để xác định bệnh nhân có nguy cơ tử vong cao [147].

4.2.5. Đặc điểm một số kết quả điều trị

Trong nghiên cứu chúng tôi, trung vị thời gian điều trị tại khoa HSTC là 9 ngày. Trung vị thời gian điều trị tại khoa HSTC ở nhóm bệnh nhân NKH TTTC và không có TTTC khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Tuy nhiên, trung vị thời gian điều trị tại khoa HSTC ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Inkinen và cs trên 618 bệnh nhân NKH, trung vị thời gian điều trị tại khoa HSTC là 4 ngày, trong đó, trung vị thời gian điều trị tại khoa HSTC ở nhóm sống sót và tử vong lần lượt là 4 ngày và 5 ngày, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ [66]. Một nghiên cứu khác trên 66 bệnh nhân NKH cho thấy, thời gian nằm viện trung bình ở nhóm bệnh nhân NKH sống sót $12,1 \pm 7,1$ ngày cao hơn so với nhóm NKH tử vong là $9,5 \pm 11,6$ ngày, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$ [96].

Báo cáo của Li và cs (2023), trung bình thời gian điều trị đối với bệnh nhân NKH tại khoa HSTC là $34,4 \pm 54,7$ ngày, trong đó, nhóm NKH có TTTC là $51,2 \pm 66,9$ ngày và nhóm NKH không có TTTC là $11,4 \pm 9,7$ ngày, sự khác biệt giữa hai nhóm này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$ [92]. Một nghiên

cứu khác của Li và cs (2024), trung vị thời gian điều trị tại bệnh viện của bệnh nhân NKH là 13 ngày, trong đó, nhóm bệnh nhân NKH sống sót có thời gian điều trị tại bệnh viện là 17 ngày, cao hơn so với nhóm bệnh nhân NKH tử vong 7,5 ngày, với $p < 0,001$ [87].

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy thời gian điều trị bệnh nhân NKH tại đơn vị hồi sức giữa các tác giả khác nhau, điều này có thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố như đối tượng nghiên cứu, cỡ mẫu, chuyên môn kỹ thuật cũng như điều kiện cơ sở vật chất và trang thiết bị của các bệnh viện khác nhau. Một số nghiên cứu cho thấy các yếu tố nguy cơ làm kéo dài thời gian điều trị tại các đơn vị hồi sức như: tuổi, giới, quốc tịch, tiêu điểm nhiễm trùng, bệnh kèm như tăng huyết áp, đái tháo đường, béo phì, hen phế quản, bệnh thận mạn, suy giảm miễn dịch và bệnh tim mạch...[15].

Tỷ lệ lọc máu liên tục trong nghiên cứu chúng tôi là 29,1%. Số bệnh nhân LMLT và thời gian LMLT giữa nhóm bệnh nhân NKH TTTC và nhóm NKH không TTTC, nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong khác nhau có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Inkinen và cs trên 619 bệnh nhân NKH, tỷ lệ điều trị thay thế thận là 16,3%. Nhóm NKH tử vong có tỷ lệ điều trị thay thế thận (27,2%) cao hơn nhóm sống sót (11,8%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [66]. Báo cáo của Gameiro và cs trên 256 bệnh nhân NKH có TTTC, tỷ lệ điều trị thay thế thận là 16,8%. Bệnh thận cấp sau TTTC do NKH có liên quan độc lập với nguy cơ phải lọc máu lâu dài và/ hoặc suy giảm chức năng thận cũng như nguy cơ tử vong sau khi xuất viện [44]. Báo cáo của Gonçalves và cs cho thấy, bệnh nhân NKH không có TTTC có tỷ lệ điều trị thay thế thận là 0%, nhóm NKH có TTTC có tỷ lệ điều trị thay thế thận là 27,1% [49].

Nghiên cứu của Jarvisalo và cs cho thấy, bệnh nhân NKH TTTC cấy máu dương tính có trung vị thời gian bắt đầu LMLT sau khi nhập viện tại ICU ở nhóm sống sót là 11,6 giờ và nhóm tử vong là 8,7 giờ, sự khác biệt về thời gian giữa hai nhóm này không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$ [69].

Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng số lượng lớn về so sánh việc điều trị thay thế thận sớm và muộn ở bệnh nhân nặng có TTTC, kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân thấp hơn và tỷ lệ hồi phục thận cao hơn ở nhóm TTTC bắt đầu điều trị thay thế thận sớm [110]. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác cho

thấy, tỷ lệ tử vong của nhóm TTTC điều trị thay thế thận sớm và muộn tương đương nhau [46]. TTTC là một hội chứng phổ biến ở bệnh nhân nặng tại các đơn vị HSTC, làm tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong ở bệnh nhân NKH. Mặc dù có nhiều tiến bộ về khoa học kỹ thuật bao gồm cả LMLT nhưng tỷ lệ tử vong của TTTC do NKH vẫn còn cao, chỉ định LMLT thường mang tính chủ quan và chủ yếu dựa trên đánh giá của bác sĩ lâm sàng mà không có hướng dẫn hoặc quy trình thống nhất và cụ thể về thời điểm bắt đầu và ngừng lọc máu liên tục cũng như cách quản lý các biến chứng của nó. Theo KDIGO 2012, chỉ định điều trị thay thế thận cấp cứu khi có sự thay đổi đe dọa tính mạng về dịch, điện giải và cân bằng kiềm toan. Xem xét một cách toàn diện về tình trạng lâm sàng để thay đổi phương pháp điều trị thay thế thận cũng như sự thay đổi các xét nghiệm khác thay vì chỉ dựa vào ngưỡng của BUN và creatinin khi đưa ra quyết định bắt đầu điều trị thay thế thận [74].

Tỷ lệ thở máy trong nghiên cứu chúng tôi là 32,9%. Trung vị thời gian thở máy ở nhóm bệnh nhân NKH có TTTC và không TTTC, nhóm bệnh nhân NKH sống sót và tử vong khác nhau có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Báo cáo của Gonçalves và cs cho thấy, tỷ lệ thở máy ở bệnh nhân NKH tại HSTC là 76,6%, nhóm bệnh nhân NKH không TTTC là 8,9%, nhóm NKH có TTTC là 77,4%, sự khác biệt giữa hai nhóm này không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$ [49]. Nghiên cứu của Wang và cs, tỷ lệ thở máy ở bệnh nhân NKH tại HSTC là 78,5%, tỷ lệ thở máy ở bệnh nhân NKH có TTTC và không TTTC lần lượt là 80,6% và 75,2%, tỷ lệ thở máy ở nhóm bệnh nhân NKH có TTTC cao hơn nhóm không TTTC, với p là 0,003 [151]. Nghiên cứu chúng tôi tương tự nghiên cứu của Kang và cs, tỷ lệ thở máy ở bệnh nhân NKH dao động từ 21,7% đến 32,8% [72]. Nghiên cứu của Inkinen và cs cho thấy, tỷ lệ thở máy ở bệnh nhân NKH là 65,3%, trong đó, bệnh nhân NKH sống sót và tử vong có tỷ lệ thở máy lần lượt là 59,5% và 79,4%, tỷ lệ thở máy ở nhóm bệnh nhân NKH tử vong cao hơn nhóm NKH sống sót, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [66]. Báo cáo của Järvisalo và cs trên bệnh nhân NKH cấy máu dương tính có TTTC và có chỉ định điều trị thay thế thận cho thấy, tỷ lệ thở máy ở những bệnh nhân này là 76%, trong đó nhóm sống sót là 70%, nhóm tử vong là 84% với p là 0,05 [69]. Qua nghiên cứu của các tác giả chúng tôi nhận thấy, tỷ lệ thở máy ở bệnh nhân NKH tại khoa HSTC khá cao và khác nhau giữa các tác giả. Phần lớn bệnh nhân NKH

nằm tại khoa HSTC đều ở mức độ nặng. Có nhiều yếu tố làm tăng nguy cơ thở máy ở bệnh nhân NKH như: tuổi, bệnh kèm, kiểm soát NKH muộn, suy đa cơ quan... Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng thở máy là yếu tố nguy cơ làm tăng mức độ nặng, tỷ lệ tử vong cũng như chi phí điều trị ở bệnh nhân NKH.

Tử vong trong vòng 28 ngày trong nghiên cứu chúng tôi là 22 trường hợp (chiếm 27,8%). Nhóm bệnh nhân NKH TTTC có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm không TTTC, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Li và cs cho thấy, tỷ lệ tử vong trong vòng 28 ngày ở bệnh nhân NKH là 30%, tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân NKH có TTTC là 42,3% và nhóm NKH không có TTTC là 13,2%, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với p là 0,003 [92]. Báo cáo của Gonçalves và cs ghi nhận, tỷ lệ tử vong 28 ngày ở bệnh nhân NKH tại ICU là 23,7%, trong đó, tỷ lệ tử vong ở nhóm NKH có TTTC và nhóm NKH không có TTTC lần lượt là 25,3% và 12,3%, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với p là 0,03 [49]. Một nghiên cứu khác của Lengquist và cs trên 2008 bệnh nhân NKH ghi nhận tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày ở bệnh nhân NKH tại ICU là 29%, trong khi đó các nhiễm khuẩn khác có tỷ lệ tử vong là 27% [83]. Nghiên cứu chúng tôi tương tự nghiên cứu của Wang và cs, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NKH ở tại khoa HSTC của tác giả này là 27,1%. Nhóm NKH có TTTC có tỷ lệ tử vong (31,1%) cao hơn nhóm NKH không TTTC (20,8%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [151].

Nghiên cứu của Đỗ Ngọc Sơn và cs trên 15 đơn vị HSTC người lớn ở Việt Nam vào 4 ngày đại diện cho các mùa khác nhau trong năm 2019 cho thấy, tỷ lệ tử vong tại bệnh viện do NKH là 40,1%, tỷ lệ tử vong tại hồi sức là 33,3%. Báo cáo cho thấy, các yếu tố nguy cơ như thở máy và điều trị thay thế thận làm tăng tỷ lệ tử vong tại HSTC ở những bệnh nhân này [37]. Nghiên cứu của Nguyễn Viết Quang Hiển cho thấy, tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở bệnh nhân NKN và SNK sau mổ là 28,8%, nhóm bệnh nhân SNK có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm NKN, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [7].

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NKH vẫn còn rất cao. Vì vậy, cần có những cải tiến trong quản lý bệnh nhân NKH, tăng cường nguồn lực chất lượng cao tại các cơ sở y tế, đào tạo và cập nhật các

Hướng dẫn mới về sàng lọc, chẩn đoán và điều trị NKH và SNK. Dự phòng các biến chứng của tổn thương đa cơ quan do NKH, điều trị và kiểm soát tốt các bệnh lý nền nhằm giảm các biến chứng và tử vong do NKH gây ra.

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 $1,09$ ng/mL. Nghiên cứu của Zhou và cs cho thấy nồng độ TM huyết thanh ở người khỏe mạnh là $1,3$ ng/mL [170]. Báo cáo của Dharmasaroja và cs trên 76 bệnh nhân nhóm chứng khỏe mạnh, tuổi trung bình $63,9 \pm 12,1$ tuổi, nồng độ TM huyết thanh trung bình là $2,57 \pm 1,15$ ng/mL [36]. 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 $1,56 \pm 0,29$ ng/mL [75]. Minakami và cs nghiên cứu trên người lớn khỏe mạnh cho thấy mức TM huyết thanh ở nữ là $1,8 \pm 0,2$ ng/mL, nam là $1,9 \pm 0,4$ ng/mL [114]. Báo cáo của Khattab và cs khi nghiên cứu trên 50 trẻ em khỏe mạnh độ tuổi từ 1,9 - 193 tháng cho thấy nồng độ TM trung bình là $2,34 \pm 0,17$ ng/mL [78]. Qua các nghiên cứu trên chúng tôi nhận thấy nồng độ thrombomodulin huyết thanh khác nhau giữa các tác giả, điều này tùy thuộc vào đặc điểm bệnh lý, tuổi, giới, vùng miền khác nhau và kỹ thuật xét nghiệm khác nhau... Trong tương lai cần có nhiều nghiên cứu về nồng độ thrombomodulin ở người khỏe mạnh với các độ tuổi, các giới, các bệnh lý cũng như kỹ thuật xét nghiệm khác nhau từ đó đưa ra được giá trị thrombomodulin huyết thanh chuẩn nhằm cung cấp minh chứng trong dữ liệu khoa học về nồng độ thrombomodulin huyết thanh ở người trong khu vực và trên thế giới.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân NKH là $3,88$ ng/mL. Nghiên cứu của Inkinen và cs trên 619 bệnh nhân NKH cho thấy trung vị nồng độ TM huyết thanh ở những bệnh nhân này là $5,30$ ng/mL [66]. Kết quả nghiên cứu của Mihajlovic và cs cho thấy nồng độ TM huyết tương 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 $10,40 \pm 4,58$ ng/mL và $7,6 \pm 3,10$ ng/mL, sự khác biệt hai nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ [113]. Nghiên cứu của Yue và cs trên 137

bệnh nhân NKH và 121 bệnh nhân khỏe mạnh cho thấy bệnh nhân NKH có nồng độ TM huyết thanh trung bình là $9,27 \pm 3,19$ ng/mL cao hơn nhóm chứng là $3,87 \pm 1,21$ ng/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có nghĩa thống kê, với $p < 0,001$ [163]. Báo cáo của Zhou và cs trên 105 bệnh nhân, trong đó, 28 bệnh nhân nhiễm khuẩn, 31 bệnh nhân NKH không sốc và 46 bệnh nhân NKH có sốc cho thấy, trung vị nồng độ TM huyết thanh lần lượt là 5,05 (4,15 - 6,24) ng/mL; 6,82 (5,55 - 7,73) ng/mL và 8,58 (7,45 - 10,16) ng/mL, sự khác nhau giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$ [168].

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, hoặc do rối loạn vi tuần hoàn thì chúng được giải phóng vào lòng mạch, có vai trò kích hoạt protein C thành protein C hoạt hóa có hoạt tính chống đông, chống viêm và ngăn quá trình chết tế bào theo chương trình nên có tác dụng ngăn ngừa hình thành huyết khối và bảo vệ tế bào, là một chất tái tạo trên cơ sở kích thích sự hình thành thần kinh, mạch máu và chữa lành vết thương [52], [65].

4.2.7. Nồng độ thrombomodulin theo tuổi và giới

Trung vị nồng độ TM trong nghiên cứu chúng tôi ở nam và nữ lần lượt là 1,10 ng/mL và 1,07 ng/mL ở nhóm tham chiếu; 3,78 ng/mL và 3,90 ng/mL ở nhóm bệnh, không có sự khác biệt về nồng độ TM giữa hai giới, với $p > 0,05$. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, không có sự khác biệt về nồng độ TM huyết thanh giữa các nhóm tuổi (nhóm < 60 tuổi, nhóm 60 - 69 tuổi và nhóm ≥ 70 tuổi) ở nhóm bệnh cũng như nhóm tham chiếu.

Báo cáo của Minakami và cs cho thấy mức TM huyết tương ở sản phụ tiền sản giật cao hơn so với các phụ nữ khác và nam giới, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,01$. Nồng độ TM ở sản phụ tiền sản giật là $3,0 \pm 1,0$ ng/mL, sản phụ mang thai khỏe mạnh $2,0 \pm 0,3$ ng/mL, phụ nữ giai đoạn nang trứng $1,8 \pm 0,2$ ng/mL, phụ nữ giai đoạn nang hoàng thể $1,8 \pm 0,2$ ng/mL, nam giới $1,9 \pm 0,4$ ng/mL [114].

Một nghiên cứu khác cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ TM giữa hai giới và các độ tuổi khác nhau [25]. Öhlin và cs nghiên cứu cho thấy có mối tương quan giữa mức kháng nguyên TM trong huyết tương và mức TM hoạt động trong huyết tương ở người khỏe mạnh. Nghiên cứu cũng chứng minh rằng, chỉ có

22% những mảnh kháng nguyên TM hòa tan và TM hoạt động trong huyết tương nam giới và 16% đối với nữ giới. Sự khác biệt giữa nam và nữ được giải thích theo giả thuyết là do mô hình thoái hóa khác nhau giữa các giới. Để chứng minh một cách chắc chắn hoạt động đồng yếu tố của các mảnh TM lưu hành trong máu của nam và nữ cần phải phân lập, tách riêng và mô tả đặc điểm của từng mảnh TM [124].

Mohammed và cs báo cáo có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) về nồng độ TM giữa nhóm sản phụ tiền sản giật và sản phụ khỏe mạnh, nồng độ TM tăng đáng kể ở nhóm sản phụ tiền sản giật nhẹ, tiền sản giật nặng và hội chứng HELLP. Nồng độ thrombomodulin huyết thanh được xem là dấu ấn sinh học tốt để đánh giá tăng huyết áp khi mang thai [115].

Nghiên cứu của Öhlin và cs cho thấy, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ TM giữa nam và nữ, với $p < 0,001$. Bằng phương pháp Western Blot, tác giả đã xác định giá trị TM huyết tương của nam là $3,5 \pm 1,2$ ng/mL và giá trị TM huyết tương của nữ là $2,9 \pm 1,0$ ng/mL [125].

Ochi và cs nghiên cứu trên 773 bệnh nhân nhập viện tại khoa Tim mạch, Bệnh viện Đại học Showa, Tokyo. Trong đó, nhóm tuổi ≤ 64 tuổi là 432 bệnh nhân, nhóm tuổi 65 - 74 là 212 bệnh nhân và nhóm tuổi ≥ 75 là 129 bệnh nhân, nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt về nồng độ TM huyết tương giữa các nhóm tuổi, khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Qua nghiên cứu đã chứng minh rằng mức TM trong tuần hoàn tăng dần theo tuổi, điều này cho thấy mức TM giảm ở trên tế bào nội mô mạch máu [122].

Starr và cs nghiên cứu về độ tuổi dễ bị nhiễm độc tố nội sinh liên quan đến giảm các yếu tố chống đông máu hoạt hóa protein C và thrombomodulin khi tiêm nội độc tố lipopolysaccharide (LPS) cho chuột đã ghi nhận sự hình thành huyết khối chỉ tăng lên ở nhóm chuột 24 tháng tuổi, nồng độ protein C hoạt hóa tăng ở nhóm chuột 4 tháng tuổi, trình diện thrombomodulin bị suy giảm nghiêm trọng ở nhóm chuột 24 tháng tuổi. Qua nghiên cứu cho thấy, con đường protein C hoạt hóa bị ức chế theo tuổi, nồng độ thrombomodulin giảm theo tuổi, là một phần nguyên nhân gây ra huyết khối liên quan đến tuổi và tăng tỷ lệ tử vong trong quá trình nhiễm nội độc tố của vi khuẩn [143].

Một nghiên cứu khác cho thấy khả năng trình diện TM của các tế bào nội mô ở chuột 24 tháng tuổi bị giảm khi được kích thích bằng huyết thanh bệnh

nhân NKH. Phát hiện này đóng vai trò rất quan trọng vì các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng tình trạng mất thrombomodulin theo tuổi ở các mao mạch phổi trong quá trình nhiễm nội độc tố có thể góp phần làm tăng đông máu và tăng tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi [149].

Hiện tượng ngừng chu kỳ tế bào trong quá trình lão hóa do stress, tạo ra vi môi trường gây viêm dẫn đến tình trạng viêm mạn tính và các bệnh lý liên quan đến tuổi tác. Xác định con đường tín hiệu thúc đẩy quá trình lão hóa thay vì chết tế bào theo chương trình, điều này có thể giúp xác định được thuốc chống lão hóa để khôi phục lại cân bằng mô. Thrombomodulin được xem là yếu tố phân tử quan trọng quyết định số phận của tế bào lão hóa. Tại tế bào nội mô, thrombomodulin được điều chỉnh tăng nhanh và duy trì trong suốt các giai đoạn của quá trình lão hóa ở các mô của động vật có vú và trong mô hình tế bào lão hóa. Về mặt cơ chế, thrombomodulin hoạt hóa “con đường truyền tín hiệu phân giải protein” bằng cách làm vững phức hợp đa protein trong các thể nội bào sớm, do đó hình thành cơ sở phân tử cho quá trình lão hóa diễn ra liên tục và đảm bảo sự sống của tế bào già. Về mặt điều trị, sự suy giảm hay ức chế con đường tín hiệu của TM bằng thuốc vorapaxar được FDA chấp thuận, có hiệu quả trong việc loại bỏ các tế bào già và phục hồi cân bằng mô [128].

4.2.8. Môi liên quan giữa thrombomodulin huyết thanh 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 ($r = 0,256$, $p = 0,023$).

Johansen và cs báo cáo trên 1103 bệnh nhân NKH tại ICU cho thấy ở những bệnh nhân HATB < 50 mmHg không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân NKH có nồng độ thrombomodulin huyết thanh < 7 ng/mL và nhóm bệnh nhân NKH có nồng độ thrombomodulin huyết thanh $>$

14 ng/mL, với $p = 0,877$ [70]. Yue và cs nghiên cứu trên 137 bệnh nhân NKH từ năm 2018 đến năm 2020 cho thấy, có mối tương quan thuận giữa nồng độ TM huyết thanh với thang điểm APACHE II với hệ số tương quan là $r = 0,516$, $p < 0,05$. Báo cáo của Zhou và cs trên 105 bệnh nhân nhiễm khuẩn, NKH và SNK cho thấy, có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ TM huyết thanh với thang điểm SOFA với hệ số tương quan $r = 0,6$, $p < 0,001$. Nghiên cứu cũng chỉ ra không có mối tương quan giữa nồng độ TM huyết thanh với thang điểm APACHE II với hệ số tương quan $r = 0,184$, $p = 0,073$ [168]. Ostrowski và cs nghiên cứu trên những bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng cho thấy, nồng độ TM huyết thanh có tương quan thuận khá chặt chẽ với thang điểm SOFA với hệ số tương quan $r = 0,70$, $p < 0,001$ [127].

Nghiên cứu của Lin và cs cho thấy có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ TM huyết thanh với thang điểm DIC với hệ số tương quan $r = 0,553$, $p < 0,001$ [93]. Rodrigues và cs báo cáo, nhóm bệnh nhân có bệnh lý đông máu do NKH có nồng độ TM huyết thanh cao hơn nhóm bệnh nhân không có bệnh lý đông máu do NKH, với $p = 0,007$ [135]. Mei và cs nghiên cứu cho thấy, bệnh nhân NKH có hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch có mức TM huyết tương cao hơn nhóm không có hội chứng này, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$ [112]. Zhang và cs báo cáo, TM huyết thanh có giá trị dự báo xảy ra DIC ở bệnh nhân NKH rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,864 (0,794 - 0,935). Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy, TM huyết thanh có giá trị dự báo DIC ở bệnh nhân NKH với tỷ suất chênh OR là 1,109 (KTC 95%: 1,065 - 1,158), $p < 0,001$ [167].

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy có mối tương quan yếu giữa nồng độ thrombomodulin huyết thanh với HATB, HATT, thang điểm SOFA, thang điểm APACHE II, thang điểm SIC. Điều này có thể giải thích do cỡ mẫu nghiên cứu chúng tôi nhỏ (với $n = 79$), thời gian nghiên cứu ngắn nên chưa đánh giá hết các kết cục xấu sau 60 ngày, 90 ngày và một năm sau khi ra viện. Tuy nhiên, các tương quan này đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,005$.

Nghiên cứu của Intenov và cs cho thấy trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân không điều trị thay thế thận (8,62 (6,1 - 11,4) ng/mL) thấp hơn nhóm bệnh nhân cần điều trị thay thế thận (13,7 (9,6 - 17,2) ng/mL), với p

< 0,01 [67]. Báo cáo của Rodrigues và cs ghi nhận, bệnh nhân NKH LMLT có nồng độ TM huyết thanh cao hơn nhóm không LMLT, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,002$ [135]. Gonçalves và cs ghi nhận trên 457 bệnh nhân người lớn NKH tại Bồ Đào Nha, tỷ lệ TTTC chiếm 87,5%, tỷ lệ điều trị thay thế thận ở bệnh nhân NKH là 23,7% [49]. Báo cáo của Yoon và cs trên 158 bệnh nhân SNK từ năm 2016 đến năm 2018 tại khoa HSTC cho thấy, điểm cắt thời gian bắt đầu LMLT (từ khi khởi phát TTTC đến khi bắt đầu LMLT) tiên lượng tử vong tại ICU là 16,5 giờ, với diện tích dưới đường cong tiên lượng tử vong tại ICU là 0,786 (95% CI 0,716 - 0,856; $p < 0,001$). Trung vị thời gian lọc máu liên tục ở nhóm bệnh nhân SNK sống sót là 78 (52 - 146) giờ và nhóm tử vong là 67 (31 - 212) giờ, sự khác biệt về thời gian giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$ [162].

Nghiên cứu của Katayama và cs cho thấy nhóm bệnh nhân NKH TTTC có tỷ lệ thở máy cao hơn nhóm NKH không có TTTC (85,8% so với 76,7%, $p = 0,011$) [73]. Báo cáo của Khattab và cs ghi nhận nhóm bệnh nhân NKH thở máy có mức TM cao hơn nhóm không thở máy ($5,48 \pm 0,55$ ng/mL so với $3,54 \pm 1,11$ ng/mL, $p < 0,001$) [78]. Schønemann-Lund và cs nghiên cứu trên 459 bệnh nhân thở máy nhập viện tại ICU cho thấy, trung vị nồng độ TM là 10,1 (5,0 - 18,0) ng/mL, nồng độ TM càng cao thì khả năng cai máy thở càng thấp [138]. Qua các nghiên cứu chúng tôi thấy, bệnh nhân thở máy tại ICU có nồng độ TM huyết thanh cao hơn bệnh nhân không thở máy. TM có thể dùng để tiên lượng nguy cơ thở máy và khả năng cai máy ở những bệnh nhân này.

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 môi 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]. Đối với bệnh nhân NKH, khi huyết áp thấp làm thiếu máu và oxy tổ chức, đây có thể là nguyên nhân gây ra tổn thương tế bào nội mô làm tăng giải phóng TM hòa tan ra tuần hoàn.

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

Trong nghiên cứu chúng tôi cho thấy, không có mối tương quan giữa nồng độ TM huyết thanh với D-dimer ($r = 0,128$, $p = 0,262$), IL-6 ($r = 0,103$, $p = 0,368$) và PCT ($r = 0,046$, $p = 0,685$). Nghiên cứu chúng tôi tương tự nghiên cứu của Zhou và cs, không có mối tương quan giữa nồng độ TM huyết thanh và D-dimer ở bệnh nhân nhiễm trùng và NKH, với hệ số tương quan $r = 0,173$, $p = 0,087$ [168]. Báo cáo của Iba và cs cũng cho thấy, không có mối tương quan giữa nồng độ TM huyết thanh với D-dimer ở bệnh nhân NKH [64]. Tuy nhiên, báo cáo của Ochi và cs cho thấy, có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ TM huyết thanh và D-dimer, với hệ số tương quan $r = 0,37$, $p < 0,001$ [122]. Qua nghiên cứu của các tác giả, chúng tôi nhận thấy có sự khác nhau về mối tương quan giữa TM huyết thanh với D-dimer, điều này có thể do tiêu chuẩn chọn bệnh nghiên cứu khác nhau, cỡ mẫu khác nhau và chủng tộc khác nhau... Trong tương lai cần có nhiều nghiên cứu hơn về mối tương quan này để có hướng điều trị, dự phòng đúng trên bệnh nhân NKH.

Mota và cs báo cáo cho thấy, ít có mối tương quan giữa TM huyết thanh với IL-6, với hệ số tương quan $r = 0,23$, $p = 0,01$ [118]. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Inkien và cs trên 619 bệnh nhân NKH cho thấy không có mối tương quan giữa nồng độ TM huyết thanh và IL-6, với hệ số tương quan $r = 0,093$, $p = 0,021$ [66].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ít có mối tương quan giữa nồng độ TM huyết thanh với nồng độ lactate máu với hệ số tương quan $r = 0,231$, $p = 0,04$. Tuy nhiên, Zhou và cs 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 là $r = 0,458$, $p < 0,001$ [168]. Ostrowski và cs nghiên cứu trên những bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng ghi nhận nồng độ TM huyết thanh có tương quan thuận khá chặt chẽ với nồng độ lactate máu với hệ số tương quan $r = 0,58$, $p = 0,008$ [127]. Điều này chứng minh rằng tổn thương nội mô liên quan chặt chẽ với tưới máu mô và thiếu oxy 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 điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 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 $p < 0,001$. Ít có tương quan giữa nồng độ TM huyết thanh và nồng độ urê máu với hệ số tương quan $r = 0,223$, với $p = 0,048$. Báo cáo của Ho và cs trên 73 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống, trong đó, 35 bệnh nhân có bệnh thận do lupus ban đỏ, 38 bệnh nhân lupus ban đỏ chưa biến chứng thận ghi nhận có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa TM huyết thanh với urê cũng như creatinin máu với hệ số tương quan lần lượt là $r = 0,534$, $p = 0,001$ và $r = 0,646$, $p < 0,0001$ [58]. Mota và cs báo cáo cho thấy ít có mối tương quan giữa TM và creatinin máu với hệ số tương quan $r = 0,2$, $p = 0,01$ [118]. Nghiên cứu của Lin và cs trên 42 bệnh nhân nhi NKH cho thấy, có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ TM huyết thanh với BUN với hệ số tương quan $r = 0,386$, $p = 0,015$, cũng như creatinin với hệ số tương quan $r = 0,330$, $p = 0,04$ [93]. Báo cáo của Yamazaki và cs trên 183 bệnh nhân nhiễm Covid-19 mức độ nhẹ và vừa dựa vào SpO_2 cho thấy, có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa TM huyết thanh và urê, với hệ số tương quan $r = 0,590$, $p < 0,001$, và creatinin với hệ số tương quan $r = 0,426$, $p < 0,001$ [160]. Drożdż và cs báo cáo cho thấy có mối tương quan thuận khá chặt chẽ giữa nồng độ TM huyết thanh với urê cũng như creatinin máu, với hệ số tương quan lần lượt là 0,522 và 0,666, $p < 0,001$ [38]. Qua các nghiên cứu trên chúng tôi nhận thấy, kết quả nghiên cứu của đa số các tác giả ghi nhận 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 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 TIỀN LƯỢNG TÔN THƯƠNG THẬN CẤP VÀ TỬ VONG CỦA THROMBOMODULIN HUYẾT THANH

4.3.1. Nồng độ thrombomodulin ở các nhóm nghiên cứu

4.3.1.1. Nồng độ thrombomodulin ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tổn thương thận cấp và không tổn thương thận cấp

Trong nghiên cứu chúng tôi, trung vị nồng độ TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH TTTC và không TTTC lần lượt là 4,56 ng/mL và 3,56 ng/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Báo cáo của Inkinen và cs cho thấy nồng độ TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH TTTC là 5,84 ng/mL, cao hơn bệnh nhân NKH không TTTC là 4,61 ng/mL. Phân tích mô hình hồi quy logistic đa biến ghi nhận nồng độ TM huyết thanh liên quan với khả năng xuất hiện TTTC sau 12 giờ nhập viện ở bệnh nhân NKH tại ICU với tỷ suất chênh OR 12,71 (95% CI (2,96 - 54,67), $p = 0,001$) [66].

Lin và cs nghiên cứu trên 125 bệnh nhân suy tim cấp mất bù ghi nhận, trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân có TTTC và không có TTTC lần lượt là 6,67 (4,71 - 11,95) ng/mL và 4,13 (3,33 - 5,53) ng/mL, $p < 0,001$). Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy nồng độ TM huyết thanh là yếu tố nguy cơ độc lập duy nhất dự báo xảy ra TTTC với tỷ suất chênh là OR 13,83 (95%CI (3,02 - 63,28), $p = 0,001$) [94].

Katayama và cs nghiên cứu trên 514 bệnh nhân NKH tại ICU cho thấy, nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân NKH không có TTTC thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có TTTC, với $p < 0,001$. TM huyết thanh là dấu ấn sinh học dự báo độc lập sự phát triển tổn thương thận cấp vượt trội hơn các dấu ấn sinh học về viêm và đông máu cũng như xét nghiệm chức năng các cơ quan ở bệnh nhân NKH [73].

Bouchard và cs báo cáo cho thấy trên 80 bệnh nhân nặng tại ICU có tỷ lệ TTTC chiếm 70%, trong đó, 22,5% bệnh nhân TTTC theo tiêu chí tăng creatinin máu, 47,5% bệnh nhân TTTC theo tiêu chí nước tiểu. Thời gian xuất hiện TTTC sau khi nhập viện tại ICU theo tiêu chí tăng creatinin máu là 1 (0 - 2,3) ngày, theo tiêu chí nước tiểu là 0,9 (0 - 2,5) ngày. Tỷ lệ tử vong tại bệnh viện ở nhóm TTTC theo tiêu chí creatinin là 27,8%, theo tiêu chí nước tiểu là 0%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân TTTC theo tiêu chí creatinin máu cao hơn nhóm bệnh nhân TTTC theo tiêu chí nước tiểu. Mức TM tăng cao 48 giờ trước khi TTTC theo tiêu chí creatinin xảy ra và giảm nhẹ sau đó. Mức TM tăng cao đáng kể trong vòng 24 giờ đầu tiên trước khi xảy ra TTTC theo tiêu chí creatinin ở nhóm bệnh nhân TTTC so với nhóm không TTTC (3,53 (2,16 - 9,81) ng/mL và 1,25 (0,22 - 2,61) ng/mL, $p = 0,002$) [26].

Nghiên cứu Mota và cs trên 160 bệnh nhân ghép thận ghi nhận nồng độ TM huyết thanh ở nhóm mức lọc cầu thận < 60 mL/min/1,73 m² cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mức lọc cầu thận ≥ 60 mL/min/1,73 m² (6,65 ng/mL so với

6,19 ng/mL, $p = 0,02$). Nồng độ TM có mối tương quan nghịch với mức lọc cầu thận [118]. Hatton và cs nghiên cứu trên 520 bệnh nhân chấn thương, trung vị tuổi là 38 (27 - 54) tuổi, tỷ lệ TTTC trong vòng 7 ngày nhập viện chiếm 51%, bệnh nhân TTTC có trung vị nồng độ TM huyết tương cao hơn bệnh nhân không TTTC (6,5 ng/mL so với 4,8 ng/mL, $p < 0,001$), điều này gợi ý rằng bệnh nhân TTTC bị rối loạn chức năng nội mô nghiêm trọng hơn so với những người không phát triển TTTC. Hơn nữa, bệnh nhân TTTC cần thời gian nằm viện dài hơn (13 ngày so với 4 ngày), tỷ lệ tử vong cao hơn (17% so với 3%). Tăng nồng độ TM hòa tan huyết tương liên quan đến tăng nguy cơ phát triển TTTC, kéo dài thời TTTC, tăng mức độ nghiêm trọng của TTTC (giai đoạn 2 và 3) và tăng tỷ lệ tử vong [55].

Liu và cs nghiên cứu trên 132 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, tỷ lệ bệnh nhân phát triển TTTC trong vòng 48 giờ là 9,8%, nồng độ TM huyết thanh ở nhóm có TTTC cao hơn nhóm không có TTTC ($7,60 \pm 2,26$ ng/mL so với $5,34 \pm 2,0$ ng/mL, $p < 0,001$). Giá trị TM ngày thứ nhất dự báo xảy ra TTTC trong vòng 48 giờ có diện tích dưới đường cong AUC là 0,796 (95% CI: 0,681 - 0,911, $p < 0,001$), với độ nhạy là 84,6%, độ đặc hiệu là 62,2%. Nồng độ TM huyết thanh đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển TTTC ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp [97].

Atreya và cs nghiên cứu trên 414 bệnh nhân SNK, tỷ lệ TTTC theo creatinin huyết tương theo phân độ KDIGO ngày thứ 3 là 33,8%, nồng độ TM huyết thanh ở nhóm SNK có TTTC cao hơn so với nhóm SNK không TTTC. Phân tích hồi quy logistic đa biến giữa TTTC theo creatinin huyết tương ngày thứ 3 với các dấu ấn sinh học nội mô cho thấy, TM huyết thanh có mối liên quan độc lập với nguy cơ xảy ra TTTC nặng do NKH với tỷ suất chênh OR là 18,7 (95%CI: 3,8 - 93,2), $p < 0,001$ [20].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị nồng độ TM ở nhóm bệnh nhân TTTC giai đoạn 1, giai đoạn 2 và giai đoạn 3 lần lượt là 4,74 (3,58-6,21) ng/mL, 4,50 (3,39-6,46) ng/mL và 4,63 (3,0-5,94) ng/mL, sự khác biệt về trung vị nồng độ TM giữa các giai đoạn không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Nghiên cứu của Forker và cs trên những bệnh nhân ghép khối tim phổi, gồm 61 bệnh nhân giai đoạn 2004 - 2006 và 67 bệnh nhân giai đoạn 2013 - 2015, tỷ lệ TTTC xảy ra 45% ở cả hai giai đoạn, 22% giai đoạn 1 và 23% giai đoạn 2 - 3, mức TM huyết thanh tăng liên quan đến các giai đoạn TTTC, phân tích hồi quy logistic đa biến cả hai giai đoạn để xác định mối liên quan giữa TM huyết thanh với TTTC cho

thấy, nồng độ TM huyết thanh có giá trị dự báo xảy ra TTTC với tỷ suất chênh OR là 1,76 (95% CI: 1,19 - 2,60, $p = 0,005$) [42]. Hatton và cs báo cáo, tăng nồng độ TM huyết thanh đồng nghĩa với tăng rối loạn chức năng nội mô ở những bệnh nhân này. Nồng độ TM huyết thanh cao liên quan đến tỷ lệ mắc TTTC cao hơn, mức độ tổn thương thận cấp nghiêm trọng hơn (giai đoạn 2 và 3), thời gian TTTC kéo dài hơn. Các phương pháp điều trị ổn định nội mô hứa hẹn điều trị hiệu quả TTTC ở những bệnh nhân này [55]. Drożdż và cs nghiên cứu trên 59 trẻ em bệnh thận mạn tuổi từ 0 - 18 tuổi ghi nhận nồng độ TM huyết thanh tăng theo giai đoạn bệnh thận mạn. Trung vị nồng độ TM huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 1 - 2, giai đoạn 3, giai đoạn 4 và giai đoạn 5 lần lượt là 7,82 ng/mL, 9,30 ng/mL, 10,44 ng/mL và 15,25 ng/mL, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. TM phụ thuộc mạnh vào các yếu tố chức năng thận, mức LDL bị oxy hóa, giá trị HATT và HATB trong 24 giờ. TM là dấu ấn sinh học rất có giá trị đối với rối loạn chức năng nội mô ở bệnh nhân bệnh thận mạn, tương quan tốt với các giai đoạn của bệnh thận mạn, cũng như các dấu ấn sinh học stress oxy hóa, huyết áp và chỉ số khối cơ thất trái [38].

Itenov và cs ghi nhận trên 213 bệnh nhân nặng TTTC nhập viện tại ICU, 99 bệnh nhân hồi phục thận trong vòng 28 ngày, nhóm bệnh nhân có TTTC có nồng độ TM huyết thanh cao hơn nhóm bệnh nhân không TTTC ((12,56 (9,18 - 15,80) ng/mL so với 7,94 ng/mL (5,66 - 9,97) ng/mL, $p < 0,001$)). Nhóm bệnh nhân hồi phục chức năng thận có nồng độ TM lúc nhập viện thấp hơn nhóm bệnh nhân không hồi phục thận. Qua các nghiên cứu cho thấy mức TM huyết thanh cao làm giảm cơ hội hồi phục chức năng thận ở bệnh nhân TTTC lúc nhập viện. Các phương pháp điều trị nhằm ổn định hoặc tái tạo lớp nội mô có khả năng tác động tích cực đến những bệnh nhân mắc hoặc có nguy cơ cao phát triển TTTC không hồi phục [67].

Li và cs báo cáo về mối liên quan giữa gen TM đa hình đơn nucleotide và nguy cơ dễ mắc NKH cũng như sự xuất hiện và tiên lượng xảy ra TTTC ở bệnh nhân NKH, khi nghiên cứu các kiểu gen THBD rs1962, rs3176123 và rs1042580 trên 178 bệnh nhân NKH có TTTC, 243 bệnh nhân NKH không có TTTC và 103 bệnh nhân khỏe mạnh ghi nhận: Gen THBD rs1962 mang alen C có nhiều khả năng phát triển TTTC và NKH hơn alen T với tỷ suất chênh OR lần lượt là 1,61 (95% CI: 1,18 - 2,19, $p < 0,01$) và 2,16 (95% CI: 1,42 - 3,29, $p < 0,01$).

Gen THBD rs3176123 mang alen G tăng nguy cơ TTTC và NKH với tỷ suất chênh OR lần lượt là 1,41 (95% CI: 1,06 - 1,88, $p = 0,2$) và 1,91 (95% CI: 1,33 - 2,75), $p < 0,1$). Gen THBD rs1042580 mang alen C giảm nguy cơ TTTC và NKH hơn alen T với tỷ suất chênh OR lần lượt là 0,58 (95% CI: 0,37 - 0,91, $p = 0,2$) và 0,38 (95% CI: 0,26 - 0,55, $p < 0,01$). Bệnh nhân NKH có gen THBD rs1962 mang alen TC + CC tăng nguy cơ tử vong hơn mang alen TT với tỷ suất chênh OR là 10,93 (95% CI: 5,05 - 26,96, $p < 0,01$) [89].

Qua các nghiên cứu trên chúng tôi nhận thấy ở bệnh nhân NKH bên cạnh tổn thương nội mô mạch máu và ống thận gây tăng thrombomodulin, còn có yếu tố đột biến gen làm tăng nguy cơ phát triển TTTC và độ thanh thải thrombomodulin ở ống thận giảm làm tăng nồng độ thrombomodulin trong máu.

4.3.1.2. Nồng độ thrombomodulin ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết không sốc và nhiễm khuẩn huyết có sốc

Trung vị nồng độ TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,88 (2,32 - 6,46) ng/mL. Trong đó, nhóm bệnh NKH không sốc là 3,75 (2,32 - 6,46) ng/mL, nhóm NKH có sốc là 4,75 (3 - 6,44) ng/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn báo cáo của Khan và cs khi nghiên cứu trên 45 bệnh nhân phẫu thuật NKH nặng, bằng phương pháp định lượng Elisa cho thấy trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân này là 2,90 (2,6 - 3,42) ng/mL [77]. Một nghiên cứu khác của Goshua và cs trên những bệnh nhân nhiễm Covid-19 ở các mức độ nặng khác nhau ghi nhận trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm nhập viện tại ICU là 4,20 (2,6 - 6,5) ng/mL và nhóm không nhập viện tại ICU là 3,0 (2,6 - 3,2) ng/mL [51].

Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Inkinen và cs (nghiên cứu trên 619 bệnh nhân NKH cho thấy trung vị nồng độ TM huyết thanh ở những bệnh nhân này là 5,30 (4,02 - 7,13) ng/mL) [66]. Mihajlovic và cs đã báo cáo khi nghiên cứu trên 60 bệnh nhân NKH, mức TM tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân NKH có hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan so với nhóm không có hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan. 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 $10,40 \pm 4,58$ ng/mL và $7,6 \pm 3,10$ ng/mL, với $p < 0,05$. Mức TM không chỉ có khả năng phân biệt mức độ nghiêm trọng của NKH mà còn là yếu tố dự báo tốt về sự phát triển của MODS [113].

Nghiên cứu của Yue và cs trên 137 bệnh nhân NKH và 121 bệnh nhân khỏe mạnh cho thấy bệnh nhân NKH có nồng độ TM huyết thanh trung bình là $9,27 \pm 3,19$ ng/mL cao hơn nhóm chứng là $3,87 \pm 1,21$ ng/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Mức TM ở nhóm NKH ($6,82 \pm 2,54$ ng/mL) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm NKN ($9,76 \pm 3,16$ ng/mL) và nhóm SNK ($13,65 \pm 4,28$ ng/mL), với $p < 0,001$. Bệnh nhân NKH có nồng độ TM cao hơn, tương quan thuận với mức độ nặng của bệnh và có giá trị dự báo, tiên lượng kết cục xấu [163].

Ostrowski và cs báo cáo trên 20 bệnh nhân NKN ghi nhận nồng độ TM huyết thanh trung bình khi mới nhập viện là $9,9 \pm 4,6$ ng/mL [127]. Nghiên cứu của tác giả này cao hơn chúng tôi, điều này có thể lý giải do cỡ mẫu khác nhau, tiêu chuẩn chọn mẫu khác nhau và đặc tính vùng miền khác nhau. Báo cáo của Zhou và cs trên 105 bệnh nhân, trong đó, 28 bệnh nhân nhiễm khuẩn, 31 bệnh nhân NKH không sốc và 46 bệnh nhân NKH có sốc cho thấy trung vị nồng độ TM huyết thanh lần lượt là 5,05 (4,15 - 6,24) ng/mL; 6,82 (5,55 - 7,73) ng/mL và 8,58 (7,45 - 10,16) ng/mL, sự khác nhau giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Nồng độ TM huyết thanh có mối tương quan thuận khá chặt chẽ với mức độ nặng cũng như mức độ tổn thương đa cơ quan của bệnh và có giá trị dự báo xảy ra NKH và SNK ở bệnh nhân nặng tại ICU [168].

Khattab và cs báo cáo trên 140 bệnh nhi bệnh nặng cấp tính nhập viện tại ICU và 50 trẻ khỏe mạnh, nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhi bệnh nặng cấp tính, nhóm bệnh nhi có hội chứng SIRS, nhóm bệnh nhi NKH và nhóm bệnh nhi NKN tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ khỏe mạnh, với $p < 0,001$. Nhóm bệnh nhi bệnh nặng cấp tính có nồng độ TM huyết thanh trung bình là $2,34 \pm 0,17$ ng/mL, nhóm bệnh nhi có hội chứng SIRS là $2,88 \pm 0,17$ ng/mL, nhóm bệnh nhi NKH là $3,94 \pm 0,80$ ng/mL và nhóm bệnh nhi NKN là $5,49 \pm 0,22$ ng/mL [78].

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy rằng, nồng độ TM huyết thanh tăng cao ở bệnh nhân NKH so với các bệnh nhân nặng khác. Bệnh nhân SNK có nồng độ TM huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân NKH không sốc. TM là một dấu ấn sinh học được sử dụng để dự báo khả năng xảy ra NKH, SNK và hội chứng suy đa cơ quan ở bệnh nhân nặng tại ICU.

4.3.1.3. Nồng độ thrombomodulin ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết sống sót và tử vong

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị nồng độ TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH sống sót và tử vong lần lượt là 3,78 (2,32 - 5,63) ng/mL và 5,41 (3 - 6,46) ng/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$.

Nghiên cứu của Lin và cs cho thấy, nồng độ TM huyết thanh trung bình ở bệnh nhân NKH không có hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan và có hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan này thứ nhất lần lượt là $4,3 \pm 0,4$ ng/mL và $10,3 \pm 0,7$ ng/mL (sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$), nhóm NKH có hội chứng DIC và không có hội chứng DIC lần lượt là $11,1 \pm 1,0$ ng/mL và $5,3 \pm 0,5$ ng/mL (sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$). Nhóm NKH tử vong và NKH sống sót lần lượt là $10,1 \pm 0,7$ ng/mL và $5,3 \pm 0,6$ ng/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,01$ [95].

Báo của Iba và cs trên 60 bệnh nhân NKH cho thấy, nồng độ TM huyết tương ở bệnh nhân NKH không có suy cơ quan và có suy cơ quan lần lượt là $2,94 \pm 0,91$ ng/mL và $8,53 \pm 2,50$ ng/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Nồng độ TM huyết tương có liên quan với mức độ nặng của NKH, bệnh nhân NKH sống sót có suy cơ quan và bệnh nhân NKH tử vong có nồng độ TM huyết tương lần lượt là $7,36 \pm 1,32$ ng/mL và $10,40 \pm 2,85$ ng/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$ [64]. Nghiên cứu của Goshua và cs trên 68 bệnh nhân mắc Covid-19 cho thấy, nồng độ TM huyết thanh lớn hơn 3,26 ng/mL có liên quan với giảm tỷ lệ ra viện và giảm khả năng sống sót dựa trên phân tích Kaplan - Meier với tỷ số rủi ro HR là 5,9 (95% CI: 1,9 - 18,4; $p = 0,0087$) [51]. Báo cáo của Khattab và cs trên 140 bệnh nhân NKH ghi nhận nồng độ TM trung bình ở nhóm bệnh nhân NKH tử vong và bệnh nhân NKH sống sót lần lượt là $5,40 \pm 0,78$ ng/mL và $4,07 \pm 1,06$ ng/mL, với $p = 0,005$ [78].

Nghiên cứu của Inkinen và cs trên 619 bệnh nhân NKH nằm tại ICU cho thấy, nồng độ TM huyết thanh là yếu tố liên quan độc lập với tăng nguy cơ tử vong 90 ngày. Nồng độ TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH tử vong là 5,90 (4,37 - 8,19) ng/mL cao hơn so với bệnh nhân NKH sống sót là 5,08 (3,88 - 6,81) ng/mL, $p < 0,001$. Sau khi điều chỉnh các yếu tố nhiễu, TM huyết thanh là yếu tố tiên lượng tử vong rất tốt với tỷ suất chênh OR là 7,35 (95% CI: 2,29 - 23,57) và $p < 0,001$ [66]. Zhang và cs ghi nhận, mức TM huyết thanh là yếu tố dự báo độc lập kết cục xấu 60 ngày ở bệnh nhân NKH với tỷ số nguy cơ HR là 1,012 (95% CI: 1,003 - 1,022) và $p = 0,012$. Hầu hết các bệnh nhân phát triển bệnh lý đông máu đều có liên quan chặt chẽ với tổn thương nội mô ở pha đầu của NKH, điều này được chứng minh bằng những bất thường về các dấu ấn sinh học tổn thương nội mô và mối liên quan chặt chẽ của chúng với tiên lượng tử vong trong 60 ngày và sự phát triển thành SNK và DIC do NKH gây ra [167].

Yamazaki và cs báo cáo trên 183 bệnh nhân Covid-19 cho thấy, nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân Covid-19 nhẹ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân nặng, với $p < 0,001$. Nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân tử vong cao hơn nhóm bệnh nhân sống sót, với $p < 0,05$. TM huyết thanh có giá hữu ích trong dự báo tử vong ở bệnh nhân mắc Covid-19. Hơn nữa, dữ liệu nghiên cứu chỉ ra rằng giá trị TM sau khi điều chỉnh creatinine có thể là dấu hiệu dự báo độc lập về kết cục xấu của bệnh, ngoại trừ chức năng thận [160].

Qua các nghiên cứu cho thấy, bệnh nhân SNK, bệnh nhân NKH có TTTC, bệnh nhân NKH tử vong có nồng độ TM huyết thanh cao hơn bệnh nhân NKH không sốc, bệnh nhân NKH không TTTC và bệnh nhân NKH sống sót. Nồng độ TM huyết thanh có giá trị trong chẩn đoán và phát hiện sớm NKH, SNK, TTTC ở những bệnh nhân nặng tại ICU [78]. TM đã được chứng minh tồn tại trong huyết tương, và TM hòa tan có nhiều mảnh có trọng lượng phân tử khác nhau, được tạo ra từ việc thủy phân TM bề mặt tế bào hoặc có nguồn gốc từ các tế bào nội mô bị tổn thương hoặc bị viêm [64]. Tổn thương tế bào nội mô là tình trạng nặng của quá trình tiến triển đông máu rải rác nội mạch đến hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan và tử vong ở bệnh nhân NKH. Nồng độ TM trong huyết thanh có thể được sử dụng để theo dõi đông máu rải rác nội mạch và hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan ở những bệnh nhân này [95].

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, giá trị dự báo xảy ra TTTC của thrombomodulin huyết thanh ở bệnh nhân NKH rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,844 và $p < 0,001$. Báo cáo của Bouchard và cs cho thấy, giá trị tiên đoán TTTC của TM ở bệnh nhân nặng tại ICU khá tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,77 (95%CI: 0,62 - 0,89, $p < 0,001$). Trong khi đó, giá trị dự báo TTTC của NGAL huyết thanh với diện tích dưới đường cong AUC là 0,59 (95% CI: 0,37 - 0,80), NGAL nước tiểu là 0,67 (95%CI: 0,51 - 0,85), cystatin C huyết thanh là 0,71 (95%CI: 0,31 - 0,87), cystatin C nước tiểu là 0,72 (95%CI: 0,53 - 0,87), KIM-1 nước tiểu là 0,67 (95%CI 0,51 - 0,82), L-FABP nước tiểu là 0,61 (95%CI 0,46 - 0,77), protein C là 0,63 (95%CI: 0,44 - 0,78), thang điểm APACHE II là 0,67 (95%CI 0,54 - 0,79). Trong các dấu ấn sinh học trên, thrombomodulin huyết thanh có giá trị dự báo xảy ra TTTC tốt nhất [26]. Liu và cs nghiên cứu cho thấy, giá trị tiên đoán TTTC ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp của TM huyết thanh khá tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,796 (95%CI: 0,681 - 0,911), $p < 0,001$ và điểm cắt là 5,44 ng/mL. Báo cáo cũng cho thấy, mức TM huyết thanh ngày thứ nhất là yếu tố dự báo độc lập xảy ra TTTC trong vòng 48 giờ sau nhồi máu cơ tim cấp [97].

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 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. Nghiên cứu của tác giả Katayama và cs cho thấy, giá trị tiên đoán TTTC của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH với diện tích dưới đường cong AUC khá tốt là 0,758 (95%CI: 0,677 - 0,825), với $p < 0,001$, trong khi đó, một số dấu ấn sinh học khác có giá trị tiên đoán TTTC với diện tích dưới đường cong AUC thấp hơn như protein C là 0,634 (95%CI: 0,581 - 0,685); E-selectin là 0,629 (95%CI: 0,492 - 0,748); PAI-1 là 0,669 (0,566 - 0,758). Phân tích mô hình hồi quy logistic đa biến về giá trị TM huyết thanh trong dự báo xảy ra TTTC ở bệnh nhân NKH cho thấy, tỷ suất chênh OR ở mô hình 1 (bao gồm các dấu ấn sinh học nội mô, các dấu ấn sinh học đông máu và viêm) là 1,10 (1,04 - 1,16), $p = 0,001$, tỷ suất chênh OR ở mô hình 2 (bao gồm các dấu ấn sinh học nội mô, các dấu ấn sinh học đông máu, viêm, chức năng cơ quan, tuổi và huyết áp) là 1,09 (1,03 - 1,16), $p = 0,004$ [73].

Itenov và cs báo cáo trên 213 bệnh nhân nặng TTTC nhập viện tại ICU cho thấy, nồng độ TM huyết thanh có giá trị tiên đoán mạnh về khả năng hồi phục thận ở những bệnh nhân này, tại điểm cắt 15,8 ng/mL, giá trị tiên đoán khả năng phục hồi thận khi tiến hành phân tích hồi quy Cox đa biến ghi nhận tỷ số nguy cơ HR là 0,39 (0,21 - 0,73), $p = 0,003$. Tại điểm cắt 12,4 ng/mL, giá trị TM huyết thanh có khả năng dự báo sẽ điều trị thay thế thận trong vòng 28 ngày ở những bệnh nhân này rất tốt với tỷ số nguy cơ HR là 2,5 (1,23 - 5,11), $p = 0,01$. Qua nghiên cứu cho thấy nếu giá trị TM huyết thanh càng cao thì khả năng hồi phục thận của bệnh nhân càng giảm và tỷ lệ điều trị thay thế thận càng tăng và ngược lại [67]. Atreya và cs báo cáo trên 414 bệnh nhi sốc nhiễm khuẩn cho thấy, nồng độ TM huyết thanh liên quan độc lập với TTTC theo creatinin máu do NKH ngày thứ 3, phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy giá trị tiên đoán TTTC của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH ngày thứ 3 rất tốt với tỷ suất chênh OR là 18,7 (3,8 - 93,2), $p < 0,001$ [20].

Báo cáo của Inkinen và cs trên 619 bệnh nhân NKH ghi nhận, giá trị tiên đoán TTTC của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH khi phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy, tỷ suất chênh OR là 30,72 (8,37 - 112,67) và $p < 0,001$. Phân tích hồi quy logistic đa biến có điều chỉnh các yếu tố nhiễu như tuổi, giới, BMI, tiền sử bệnh thận mạn, tiền sử đái tháo đường, nhiễm trùng đường tiêu, nhiễm trùng da và mô mềm, thang điểm APACHE II, lactate, IL-6 và cần dùng vận mạch cho thấy giá trị tiên đoán TTTC của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH 12 giờ đầu sau nhập viện tại ICU rất tốt, với tỷ suất chênh OR là 12,71 (2,96 - 54,67), $p = 0,001$ [66]. Nghiên cứu của Hatton và cs trên 477 bệnh nhân đa chấn thương cho thấy, tỷ lệ TTTC chiếm 51%, nhóm bệnh nhân TTTC có nồng độ TM huyết thanh cao hơn nhóm bệnh nhân không TTTC, phân hồi quy đa biến cho thấy giá trị tiên lượng TTTC của TM huyết thanh với tỷ số nguy cơ RR là 1,25 (1,16 - 1,37) và $p < 0,001$, và giá trị tiên lượng kéo dài thời gian mắc TTTC của TM huyết thanh với tỷ số nguy cơ RR là 1,20 (1,11 - 1,30), $p < 0,001$ [55].

Lin và cs báo cáo trên 125 bệnh nhân suy tim mất bù cấp nhập viện tại ICU, trong đó có 14 bệnh nhân (11,2%) phát triển hội chứng tim thận type I trong vòng 7 ngày đầu tiên cho thấy, diện tích dưới đường cong AUC đối với mức thrombomodulin huyết thanh trong dự báo xảy ra TTTC là 0,789 (95%CI: 0,675 - 0,903), $p < 0,001$, độ nhạy là 78,6%, độ đặc hiệu là 69,1% và điểm cắt

tối ưu dự báo xác định TTTC là 4,86 ng/mL. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến ghi nhận giá trị TM huyết thanh có khả năng dự báo TTTC ở bệnh nhân suy tim cấp có tỷ suất chênh OR lần lượt là 15,67 (95%CI: 3,62 - 67,82, $p < 0,0001$) và 13,83 (95%CI: 3,02 - 63,28, $p < 0,001$). Nồng độ TM huyết thanh cao hơn có liên quan đến TTTC ở bệnh nhân suy tim mất mù cấp, những phát hiện này gợi ý một phương pháp tiếp cận mới để giải quyết TTTC ở bệnh nhân suy tim mất bù cấp thông qua các dấu ấn sinh học để phát hiện và điều trị sớm TTTC ở những bệnh nhân này [94].

Nghiên cứu của Zhou và cs trên 173 bệnh nhân nguy kịch tại ICU cho thấy, nhóm bệnh nhân TTTC có nồng độ TM huyết thanh trung bình là $11,88 \pm 3,37$ ng/mL, nhóm bệnh nhân không có TTTC là $7,68 \pm 2,17$ ng/mL, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Giá trị tối ưu của TM huyết thanh để xác định xảy ra TTTC ở những bệnh nhân này là 9,18 ng/mL. Giá trị dự báo xảy ra TTTC khi kết hợp 3 dấu ấn sinh học gồm TM huyết thanh, sTREM-1 huyết thanh và sTREM-1 nước tiểu rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,879 (95%CI: 0,775 - 0,937), độ nhạy là 91,6%, độ đặc hiệu là 88,2%, giá trị tiên đoán dương tính 84,4%, giá trị tiên đoán âm tính 93,8% [169].

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 kéo dài thời gian rối loạn và tổn thương đa cơ quan, đặc biệt là TTTC. 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]. Thận là một trong những cơ quan trao đổi chất quan trọng nhất trong cơ thể, khi NKH xảy ra, thận có thể trải qua những thay đổi về cấu trúc ở cầu thận, ống thận, chức năng lọc, chức năng nội tiết và ngoại tiết, làm tăng mức độ nghiêm trọng của bệnh, đặc biệt là tổn thương nội mô mạch máu và nội mô ống thận, điều này có thể dẫn đến tổn thương lan tỏa và gây suy nhiều cơ quan trong cơ thể [169].

4.3.3. Giá trị tiên lượng sốc nhiễm khuẩn của thrombomodulin

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, giá trị dự báo sốc 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, $p < 0,001$), thấp hơn thang điểm SOFA là 0,798 (95%CI: 0,702 - 0,894, $p < 0,001$) và lactate

là 0,863 (95%CI: 0,786 - 0,941, $p < 0,001$). Điểm cắt của TM huyết thanh dự báo xảy ra SNK trong nghiên cứu của chúng tôi 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 trong nhóm nghiên cứu chúng tôi với tỷ suất chênh OR là 2,15 (1,11 - 4,15) và $p = 0,023$.

Nghiên cứu của Yin và cs trên tổng số 680 bệnh nhân, trong đó, 372 bệnh nhân NKH, 210 bệnh nhân NKN, 98 bệnh nhân SNK cho thấy TM huyết thanh có giá trị tiên đoán bệnh nhân NKH chuyển sang nhiễm khuẩn nặng rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,859 (95%CI: 0,828 - 0,889, $p < 0,001$). Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy, nồng độ TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH càng tăng thì khả năng xảy ra nhiễm khuẩn nặng càng cao với tỷ suất chênh OR là 1,11 (95%CI: 1,09 - 1,13), $p < 0,001$ [161]. TM huyết thanh là một dấu ấn sinh học có giá trị trong việc phân tầng nguy cơ và đánh giá tiên lượng ở bệnh nhân NKH tại khoa Cấp cứu.

Báo cáo của Lin và cs cho thấy giá trị dự báo SNK của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,867, tại điểm cắt là 4,71 mU/mL. Diện tích dưới đường cong AUC của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH trong dự báo hội chứng suy chức năng đa cơ quan là 0,749, tại điểm cắt là 4,71 mU/mL, tương tự đối với dự báo nguy cơ DIC với AUC là 0,881, tại điểm cắt là 5,71 mU/mL [93]. Bệnh nhân NKH có nồng độ TM huyết thanh cao hơn bệnh nhân khỏe mạnh, mức TM cao có liên quan đến mức độ nặng của bệnh và tăng nguy cơ tử vong. Khat tab và cs báo cáo trên 140 bệnh nhân nặng nhập viện tại ICU cho thấy, nồng độ TM huyết thanh tăng dần theo mức độ nặng của bệnh. Nồng độ TM huyết thanh ở bệnh nhân khỏe mạnh, bệnh nhân hội chứng SIRS, bệnh nhân NKH và bệnh nhân NKN lần lượt là $2,34 \pm 0,17$ ng/mL, $2,88 \pm 0,17$ ng/mL, $3,94 \pm 0,80$ ng/mL và $5,49 \pm 0,22$ ng/mL. Nghiên cứu cũng chỉ ra giá trị tiên đoán NKH ở bệnh nhân nguy kịch tại ICU rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,915 (95%CI: 0,850 - 0,980) và $p < 0,001$, điểm cắt 3,5 ng/mL, độ nhạy 84%, độ đặc hiệu 100%, giá trị tiên đoán dương tính là 100%, giá trị tiên đoán âm tính là 59% và độ chính xác 87% [78]. Mahmoud và cs báo cáo cho thấy giá trị dự báo sốc nhiễm khuẩn của TM huyết thanh rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,91, độ nhạy là 91,5%, độ đặc hiệu là 84,7%, giá trị tiên đoán dương tính là 91,9%, giá trị tiên đoán âm tính là 88,3%, độ chính xác 92,94% [103].

Nghiên cứu của Zhou và cs trên những bệnh nhân NKH cho thấy, bệnh nhân NKH có sốc có nồng độ TM huyết thanh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân NKH không sốc, với $p < 0,001$. Giá trị tiên đoán xảy ra NKH của TM huyết thanh khá tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,770 và $p < 0,001$, độ nhạy là 90,3%, độ đặc hiệu là 57,1%, điểm cắt là 5,08 ng/mL. Nghiên cứu cũng cho thấy, giá trị tiên đoán SNK của TM huyết thanh rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,880 và $p < 0,001$, độ nhạy là 64,4%, độ đặc hiệu là 84,8%, điểm cắt là 7,43 ng/mL [168].

Johansen và cs nghiên cứu trên 1103 bệnh nhân NKH ghi nhận, nồng độ TM huyết thanh tăng dần theo mức độ nặng của bệnh và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Phân tích hồi quy Cox đa biến, sau khi loại các yếu tố nhiễu như tuổi, phẫu thuật, BMI, bệnh mạn tính, thay đổi PCT, suy hô hấp, suy gan, suy thận cho thấy giá trị dự báo suy gan và suy thận của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH rất tốt với tỷ số nguy cơ HR lần lượt là 3,1 (CI 95%: 1,3 - 7,7, $p = 0,013$) và 3,3 (CI 95%: 1,8 - 5,8, $p = 0,0002$). Giá trị dự báo suy đa cơ quan (≥ 2 cơ quan) của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH cũng rất tốt, với tỷ số nguy cơ HR là 3,5 (95%CI: 1,5 - 8,3), $p = 0,005$. Qua các nghiên cứu cho thấy, mức cao TM huyết thanh phản ánh mạnh mẽ về tổn thương nội mô, nồng độ TM huyết thanh lúc nhập viện là dấu ấn sinh học dự báo độc lập tử vong 90 ngày và suy đa cơ quan ở bệnh nhân nhập viện tại ICU [70].

Báo cáo của Yue và cs trên 137 bệnh nhân NKH cho thấy, nhóm bệnh nhân NKH nhẹ có nồng độ TM huyết thanh thấp hơn nhóm bệnh nhân NKH nặng và nhóm SNK. Giá trị tiên đoán mức độ nặng của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,913 (95%CI: 0,832 - 0,994) và $p < 0,0001$, độ nhạy là 83,9%, độ đặc hiệu là 94,3%, điểm cắt là 10,53 ng/mL. Khi kết hợp giữa TM và BNP thì giá trị tiên đoán mức độ nặng của NKH sẽ cao hơn, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,937 (95%CI: 0,865 - 1,000) và $p < 0,0001$ [163].

Zhang và cs nghiên cứu trên 179 bệnh nhân NKH và 125 bệnh nhân không NKH tại ICU cho thấy, giá trị tiên đoán SNK của TM huyết thanh khi phân tích hồi quy logistic đa biến ghi nhận tỷ suất chênh OR là 1,049 (95% CI: 1,020 - 1,078), $p = 0,001$, đối với lactate với OR là 1,307 (95% CI: 1,039 - 1,644, $p = 0,022$ và đối với thang điểm APACHE II với OR là 1,076 (95% CI: 1,019 - 1,137, $p = 0,009$).

Đánh giá giá trị tiên đoán sức nhiễm khuẩn của ba biến trên thông qua phân tích diện tích dưới đường cong cho thấy, TM huyết thanh có AUC là 0,765 (95%CI: 0,687 - 0,842), AUC của lactate là 0,691 (95%CI: 0,593 - 0,790) và AUC của thang điểm APACHE II là 0,755 (95%CI: 0,674 - 0,837), AUC kết hợp của ba biến trên là 0,811 (95%CI: (0,738 - 0,884) [167].

Qua các nghiên cứu chúng tôi nhận thấy, TM huyết thanh có liên quan với mức độ nặng của suy đa cơ quan ở bệnh nhân NKH. TM rất có giá trị trong phát hiện sớm NKH, đặc biệt là sức nhiễm khuẩn ở các bệnh nhân nặng tại ICU. TM huyết thanh là một dấu ấn sinh học đầy hứa hẹn đối với bệnh nhân NKH. Các nghiên cứu cũng cho thấy, 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. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng, 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 [167].

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), 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 tối ưu xác định tử vong của TM huyết thanh là 4,74 ng/mL. Giá trị dự báo xảy ra tử vong khi phân tích hồi quy Cox đa biến mô hình rút gọn của TM huyết thanh trong nghiên cứu chúng tôi rất tốt, với tỷ số nguy cơ HR là 1,97 (1,17 - 3,32) và $p = 0,011$, đối với thang điểm SOFA là 1,37 (1,11 - 1,69) và $p = 0,003$, đối với thở máy là 5,17 (1,36 - 19,65) và $p = 0,016$, đối với LMLT là 3,84 (1,32 - 11,15) và $p = 0,013$.

Báo cáo của Lin và cs cho thấy, giá trị tiên đoán tử vong của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,863, điểm cắt 5,95 mU/mL. Nghiên cứu này cũng chứng minh rằng, TM là một dấu ấn sinh học tổn thương nội mô, tăng ở bệnh nhân NKH và liên quan đến mức

độ nặng và tử vong. Nồng độ TM huyết thanh là công cụ hữu ích để đánh giá mức độ nghiêm trọng và tử vong của bệnh, giúp phát hiện sớm SNK, hội chứng DIC và suy đa cơ quan để có chiến lược điều trị phù hợp [93].

Báo cáo của Mahmoud và cs ghi nhận, giá trị đường cong ROC tiên lượng tử vong của TM huyết thanh ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn là rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,87, độ nhạy là 90%, độ đặc hiệu là 66,7%, giá trị tiên đoán dương tính 76,9%, giá trị tiên đoán âm tính 85,7%, độ chính xác 80%. Mức TM huyết thanh có giá trị chính xác hơn CRP trong dự báo tử vong ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn [103].

Monteiro và cs nghiên cứu trên 432 bệnh nhi thở máy tại ICU cho thấy, phân tích hồi quy logistic đa biến về tiên lượng tử vong của TM cho thấy, mức tăng TM huyết thanh hằng ngày (sau khi được điều chỉnh các yếu tố phụ thuộc) có liên quan đến tăng tỷ suất chênh OR cho mỗi đơn vị tăng TM huyết thanh. Phân tích hồi quy Cox đơn biến và đa biến cũng ghi nhận TM huyết thanh có liên quan ý nghĩa với tử vong, với tỷ số nguy cơ HR là 1,003 (95% CI: 1,001 - 1,005, $p < 0,002$) đối với phân tích đơn biến và 1,003 (95% CI: 1,000 - 1,005, $p = 0,024$) đối với phân tích đa biến cho mỗi ng/mL thrombomodulin huyết thanh tăng. Giá trị dự báo tử vong của TM huyết thanh ở những bệnh nhi thở máy do suy hô hấp cấp tại ICU khá tốt, với diện tích dưới đường cong AUC ngày thứ nhất là 0,70 và AUC ngày thứ 2 là 0,63. Nồng độ TM huyết thanh có liên quan đến tỷ lệ tử vong, mức độ nặng của thiếu oxy, mức độ nghiêm trọng của suy đa cơ quan ngoài phổi ở bệnh nhân suy hô hấp cấp. Điều này cho thấy vai trò của TM huyết thanh trong tổn thương mạch máu đối với cơ chế bệnh sinh của suy hô hấp cấp và áp dụng chiến lược điều trị sớm và phù hợp với liệu pháp điều trị nhắm mục tiêu [116].

Nghiên cứu của Li và cs cho thấy, bệnh nhân NKH tử vong có nồng độ TM huyết thanh cao hơn bệnh nhân sống sót, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,021$. Giá trị tiên đoán tử vong của thang điểm SOFA với diện tích dưới đường cong AUC là 0,764 (95%CI: 0,616 - 0,911) và $p = 0,002$, lactate là 0,717 (95%CI: 0,656 - 0,869) và $p = 0,013$. Trong khi đó, giá trị tiên đoán tử vong của TM huyết thanh kết hợp với tiểu cầu là rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,889 (95%CI: 0,781 - 0,956) và $p < 0,001$. Phân tích hồi quy logistic đa biến về giá trị tiên đoán tử vong ở bệnh nhân NKH của tiểu cầu

với tỷ suất chênh OR là 0,958 (95%CI: 0,925 - 0,992), $p = 0,016$ và TM huyết thanh có tỷ suất chênh OR là 1,355 (95%CI: 1,085 - 1,692), $p = 0,007$. Qua nghiên cứu cho thấy, số lượng tiểu cầu ở bệnh nhân NKH càng cao thì tỷ lệ tử vong càng thấp và nồng độ TM huyết thanh càng cao thì tỷ lệ tử vong càng cao và ngược lại [88].

Johansen và cs báo cáo trên 1103 bệnh nhân NKH nhập viện tại ICU từ năm 2006 đến năm 2009 cho thấy, giá trị tiên đoán tử vong 90 ngày của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH sau khi phân tích hồi quy Cox đa biến ghi nhận tỷ số nguy cơ HR khi chưa hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu là 2,1 (95%CI: 1,6 - 2,8), $p < 0,0001$ và sau khi hiệu chỉnh (tuổi, giới, phẫu thuật, điều trị nội khoa, BMI, bệnh mạn tính, PCT và suy đa cơ quan) là 2,2 (95%CI: 1,2 - 4,0), $p = 0,014$. Nghiên cứu đã chứng minh rằng tổn thương nội mô nghiêm trọng được thể hiện bằng nồng độ TM huyết thanh cao và có thể dự báo nguy cơ suy đa tạng và tử vong sắp xảy ra ở bệnh nhân NKH. TM vẫn là yếu tố độc lập về dự báo tử vong 90 ngày sau khi điều chỉnh các yếu tố nhiễu [70].

Nghiên cứu của Mei và cs trên 444 bệnh nhân nghi ngờ hội chứng DIC từ năm 2016 đến năm 2017 ghi nhận, giá trị tiên đoán tử vong 28 ngày của TM huyết thanh ở những bệnh nhân này khá tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,783 (95%CI: 0,732 - 0,834) và $p < 0,0001$. Nghiên cứu cũng chỉ ra TM huyết thanh có giá trị chẩn đoán và tiên lượng hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch ở những bệnh nhân có các bệnh lý nền khác nhau và cũng có giá trị dự báo kết cục xấu ở những bệnh nhân này [112]. Báo cáo của Hatton và cs về tổn thương thận cấp ở bệnh nhân đa chấn thương cho thấy, bệnh nhân đa chấn thương có TTTC kéo dài thời gian nằm viện hơn bệnh nhân không có TTTC (13 ngày so với 4 ngày) và có tỷ lệ tử vong cao hơn (17% so với 3%). Giá trị tiên đoán tử vong của TM huyết thanh ở những bệnh nhân này khá tốt, với tỷ số nguy cơ RR là 1,13 (95%CI: 1,04 - 1,23) và $p = 0,004$ [55].

Báo cáo của Yue và cs khi nghiên cứu trên 137 bệnh nhân NKH cho thấy, bệnh nhân NKH tử vong có nồng độ TM huyết thanh cao hơn bệnh nhân sống sót ($15,29 \pm 4,05$ ng/mL so với $7,51 \pm 2,94$ ng/mL), với $p < 0,001$. Bệnh nhân

NKH có kết cục xấu có liên quan với chức năng thận giảm, dẫn đến giảm chuyển hóa. Trong khi đó, đào thải giảm và tăng tổng hợp sẽ dẫn đến tăng nồng độ TM trong máu. Nồng độ TM huyết thanh có tương quan thuận với mức độ nặng và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NKH [163].

Nghiên cứu của Lin và cs trên 100 bệnh nhân NKH cho thấy, nồng độ TM huyết thanh ở nhóm tử vong ($10,1 \pm 0,7$ ng/mL) cao hơn nhóm sống sót ($5,3 \pm 0,6$) ng/mL, với $p < 0,01$. Giá trị tiên đoán tử vong trong vòng 28 ngày của TM huyết thanh rất tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,803, với $p < 0,01$. Phân tích hồi quy Cox đa biến về giá trị tiên đoán tử vong của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH ghi nhận tỷ số nguy cơ HR là 1,19 và $p < 0,001$. Nghiên cứu cũng chứng minh rằng nồng độ TM huyết thanh tăng và thay đổi theo diễn tiến của hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan (MODS) và hội chứng đông máu rải rác nội mạch (DIC) ở bệnh nhân NKH, nồng độ TM huyết thanh giảm khi đã giải quyết hai hội chứng trên và tiếp tục tăng khi hai hội chứng này còn tồn tại dai dẳng. Ngoài ra, TM huyết thanh ngày thứ nhất ở bệnh nhân NKH có giá trị dự báo độc lập hội chứng DIC, MODS và tử vong ở những bệnh nhân này [95]. Báo cáo của Iba và cs ghi nhận, bệnh nhân NKH tử vong trong tuần đầu tiên có nồng độ TM huyết thanh cao hơn các bệnh nhân tử vong sau một tuần nhập viện. Bệnh nhân NKH xuất hiện nhiều biến chứng hơn khi nồng độ TM huyết thanh tăng trên mức 6 ng/mL. Những bệnh nhân tử vong thường có mức TM duy trì cao liên tục, trong khi những bệnh nhân sống sót hoặc không phát triển suy đa cơ quan thì mức tăng TM thấp và chỉ tăng tạm thời [64].

Báo cáo của Yin và cs cho thấy, giá trị dự báo tử vong của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH khá tốt, với diện tích dưới đường cong AUC là 0,78 (95%CI: 0,743 - 0,816), $p < 0,001$. Bên cạnh đó, phân tích hồi quy logistic đa biến trong dự báo xảy ra tử vong ở bệnh nhân NKH của TM huyết thanh kết quả rất tốt, với tỷ suất chênh OR là 1,059 (95%CI: 1,045 - 1,073) và $p < 0,001$ [161]. Giá trị này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, điều này lý giải có thể do cỡ mẫu, tiêu chuẩn chọn mẫu khác nhau, mẫu có nhiều bệnh nặng và mạn tính kèm theo.

Kết quả nghiên cứu của Inkinen và cs cho thấy, nồng độ TM huyết thanh ở nhóm bệnh nhân NKH tử vong cao hơn nhóm bệnh nhân NKH sống sót, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Giá trị dự báo tử vong của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH rất tốt sau khi phân tích hồi quy logistic đa biến có tỷ suất chênh OR là 7,35 (2,29 - 23,57), $p = 0,001$. Mô hình này đã điều chỉnh các yếu tố như tuổi, giới, BMI, bệnh xơ vữa mạch máu, bệnh suy tim mạn, bệnh thận mạn, đái tháo đường, tiền sử dùng corticosteroid, nhập viện có phẫu thuật, nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương, nhiễm khuẩn khác, dùng vận mạch trong vòng 24 giờ đầu, thang điểm SAPS II, lactate, TTTC trong 5 ngày đầu tiên ở ICU, thừa dịch trong 5 ngày đầu tiên, thở máy và IL-6. Nghiên cứu đã chứng minh TM huyết thanh là yếu tố liên quan độc lập đối với phát triển TTTC ở bệnh nhân NKH, và liên quan độc lập với tăng nguy cơ tử vong 90 ngày. Những phát hiện này ủng hộ tầm quan trọng của tổn thương nội mô trong cơ chế bệnh sinh của TTTC do NKH và làm nổi bật vai trò của lớp glycocalyx và TM ở tế bào nội mô trong dự báo kết cục xấu của bệnh [66].

Zhang và cs báo cáo trên 179 bệnh nhân NKH (tử vong chiếm 48%) và 125 bệnh nhân nhóm chứng không NKH (tử vong chiếm 19,2%), trung vị nồng độ TM huyết thanh ở nhóm tử vong cao hơn nhóm sống sót, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Giá trị dự báo tử vong 60 ngày của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH có diện tích dưới đường cong AUC là 0,697 (95%CI: 0,620 - 0,775), với $p < 0,001$. Phân tích hồi quy Cox đa biến về dự báo tử vong 60 ngày của TM huyết thanh ở bệnh nhân NKH tại ICU cho thấy đây là dấu ấn sinh học dự báo độc lập đối với tử vong, với tỷ số nguy cơ HR là 1,012 (95%CI: 1,003 - 1,022) và $p = 0,012$. 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 giữa 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 [167].

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

- Nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện tại một trung tâm, nên dân số trong mẫu nghiên cứu chưa đại diện cho toàn bộ bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Việt Nam.
- Thời gian theo dõi chỉ 28 ngày nên chưa biết được sự biến đổi của nồng độ thrombomodulin huyết thanh ở nhóm bệnh nhân tổn thương thận cấp chuyển sang bệnh thận mạn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu giá trị thrombomodulin trong tiên lượng tổn 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 liên 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 người Việt Nam khỏe mạnh 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 về nồng độ thrombomodulin huyết thanh giữa nhóm bệnh và nhóm tham chiếu 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 dự báo xảy ra tổn thương thận cấp của thrombomodulin huyết thanh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết 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 dấu ấn sinh học có khả năng dự báo xảy ra 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 dự báo xảy ra tử vong của thrombomodulin huyết thanh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết 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 dấu ấn sinh học có khả năng dự báo xảy ra 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

TÀI LIỆU THAM KHẢO**Tiếng Việt**

1. Bộ Y tế (2014), *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hóa sinh*, Quyết định số 320 /QĐ-BYT ngày 23 tháng 01 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
2. Bộ Y tế (2017), *Hướng dẫn thực hành kỹ thuật xét nghiệm Vi sinh lâm sàng*, Ban hành kèm theo Quyết định số 1539/QĐ-BYT ngày 20 tháng 4 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
3. Trần Xuân Chương (2020), *Nhiễm khuẩn huyết và Sốc nhiễm khuẩn*, Nhà xuất bản Y học, tr.15-215.
4. Trần Xuân Chương, Phan Từ Khánh Phương, Phan Trung Tiến (2017), "Nghiên cứu căn nguyên và tính kháng kháng sinh của một số vi khuẩn ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết điều trị tại Bệnh viện đa khoa Trung ương Huế 2011 - 2015", *Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam*. 1(17), tr. 18-22.
5. Nguyễn Hải Ghi, Đỗ Thanh Hòa, Lê Xuân Dương (2024), "Giá trị của L-FABP niệu trong dự đoán tổn thương thận cấp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn", *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108* Tập 19 - Số 4/2024, tr. 38-44.
6. 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*", Đại học Y Hà Nội, Luận án Tiến sĩ Y học.
7. Nguyễn Viết Quang Hiền (2019), *Nghiên cứu giá trị của presepsin trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn*, Luận án Tiến sĩ Y học, Viện nghiên cứu khoa học Y Dược lâm sàng 108.
8. Nguyễn Thị Huyền, Tạ Thị Diệu Ngân (2023), "Giá trị tiên lượng tử vong của lactat máu ở người bệnh sốc nhiễm khuẩn điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương giai đoạn 2018-2022", *Tạp chí Y học Việt Nam*. 522(2). tr.168-173.

9. Hoàng Văn Minh, Lưu Ngọc Hoạt (2020), *Phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học sức khỏe*, Đại học Y tế công cộng.
10. Nguyễn Văn Minh, Trần Xuân Thịnh (2021), *Nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn*, Giáo trình Sau đại học - Gây mê hồi sức, Tập 2, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 372-380.
11. Lê Văn Nam, Nguyễn Việt Phương (2024), "Nghiên cứu đặc điểm tổn thương thận cấp trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết điều trị tại Khoa Truyền Nhiễm Bệnh viện Quân Y 103 năm 2022", *Tạp chí Y học Cộng đồng*. 65(CD2), tr. 339-346.
12. Võ Tam, Hoàng Bùi Bảo (2021), *Suy thận cấp*, Bệnh thận - Tiết niệu, Giáo trình Nội khoa Sau đại học, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 339-362.

Tiếng Anh

13. Aboalkher M. M., Elsayed S. K., Sayed S. S. et al. (2021), "Thrombomodulin in skin diseases", *Journal of Recent Advances in Medicine*. 2(2), pp. 230-235.
14. Alhabashy W. S., Shalaby O. M., Elgebaly. A. S. et al. (2021), "Echocardiography-guided hemodynamic management of severe sepsis and septic shock in adults: a randomized controlled trial", *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*. 25(6), pp. 722-732.
15. Alharbi K. K., Arbaein T. J., Alzhrani A. A. et al. (2023), "Factors Affecting the Length of Stay in the Intensive Care Unit among Adults in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study", *Journal of Clinical Medicine*. 12(21), pp. 6787-6797.
16. Angele M. K., Sebastian Pratschke, William J Hubbard et al. (2014), "Gender differences in sepsis: cardiovascular and immunological aspects", *Virulence*. 5(1), pp. 12-19.

17. Angus D. C., Walter T Linde-Zwirble, Jeffrey Lidicker et al. (2001), "Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care", *Critical Care Medicine*. 29(7), pp. 1303-1310.
18. Arora J., Mendelson A. A. and Fox-Robichaud A. (2023), "Sepsis: network pathophysiology and implications for early diagnosis", *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 324(5), pp. R613-R624.
19. Aslan A., Marius C van den Heuvel, Coen A Stegeman et al. (2018), "Kidney histopathology in lethal human sepsis", *Critical Care*. 22, pp. 1-12.
20. Atreya M. R., Natalie Z Cvijanovich, Julie C Fitzgerald et al. (2023), "Prognostic and predictive value of endothelial dysfunction biomarkers in sepsis-associated acute kidney injury: risk-stratified analysis from a prospective observational cohort of pediatric septic shock", *Critical Care*. 27(1), pp. 260-271.
21. Bao Y. S., Jia X. B., Wang D. et al. (2014), "Characterization of soluble thrombomodulin levels in patients with stage 3 - 5 chronic kidney disease", *Biomarkers*. 19(4), pp. 275-280.
22. Boehme M. W. J., Galle P. and Stremmel W. (2002), "Kinetics of thrombomodulin release and endothelial cell injury by neutrophil-derived proteases and oxygen radicals", *Immunology*. 107(3), pp. 340-349.
23. Boffa MC. (1996), "Considering cellular thrombomodulin distribution and its modulating factors can facilitate the use of plasma thrombomodulin as a reliable endothelial marker", *Haemostasis*. 26(4), pp. 233-243.
24. Borah S., Vasudevan D. and Swain R. K. (2019), "C-type lectin family XIV members and angiogenesis", *Oncology Letters*. 18(4), pp. 3954-3962.
25. Boron M., Tiffany Hauzer-Martin, Joseph Keil et al. (2022), "Circulating thrombomodulin: Release mechanisms, measurements, and levels in diseases and medical procedures", *TH Open*. 6(03), pp. e194-e212.

26. Bouchard J., Rakesh Malhotra, Shamik Shah et al. (2015), "Levels of protein C and soluble thrombomodulin in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective observational study", *PLoS One*. 10(3), pp. e0120770.
27. Califano F., Giovanniello T., Pantone P. et al. (2000), "Clinical importance of thrombomodulin serum levels", *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 4, pp. 59-66.
28. Cavaillon J. M., Singer M. and Skirecki T. (2020), "Sepsis therapies: learning from 30 years of failure of translational research to propose new leads", *EMBO molecular medicine*. 12(4), pp. e10128.
29. Cekmen B., Ramazan Koylu, Nazire Belgin Akilli et al. (2021), "Ionized calcium level predicts in-hospital mortality of severe sepsis patients: A retrospective cross-sectional study", *Journal of Acute Disease*. 10(6), pp. 247-251.
30. Chang YM., Chou YT., Kan WC. and Shiao CC. (2022), "Sepsis and Acute Kidney Injury: A Review Focusing on the Bidirectional Interplay", *International Journal of Molecular Sciences*. 23(16), pp. 9159-9173.
31. Chen Y. S., Tin-Yun Liao, Tzu-Chun Hsu et al. (2020), "Temporal trend and survival impact of infection source among patients with sepsis: a nationwide study", *Critical Care and Resuscitation*. 22(2), pp. 126-132.
32. Conway E. M. (2012), Thrombomodulin and its role in inflammation, *Seminars Immunopathology, Springer*, 34(1) pp. 107-125.
33. De Leon M. D., SA Moreno, DJ Gonzalez et al. (2006), "Severe sepsis as a cause of acute renal failure", *Nefrologia*. 26(4), pp. 439-444.
34. De Waele J. J., Massimo Girardis and Ignacio Martin-Loeches (2022), "Source control in the management of sepsis and septic shock", *Intensive Care Medicine*. 48(12), pp. 1799-1802.
35. de Wouwer M. V., Collen D. and Conway E. M. (2004), "Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 24(8), pp. 1374-1383.

36. Dharmasaroja P., Dharmasaroja A. P. and Sobhon P. (2012), "Increased plasma soluble thrombomodulin levels in cardioembolic stroke", *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 18(3), pp. 289-293.
37. Do S. N., Dao C. X., Nguyen T. A. et al. (2023), "Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score for predicting mortality in patients with sepsis in Vietnamese intensive care units: a multicentre, cross-sectional study", *BMJ open*. 13(3), pp. e064870.
38. Drożdż D., Monika Łątka, Tomasz Drożdż et al. (2018), "Thrombomodulin as a new marker of endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018(1), pp. 1-9.
39. Esmon C. T. and Owen W. G. (1981), "Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C", *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 78(4), pp. 2249-2252.
40. Evans L., Andrew Rhodes, Waleed Alhazzani et al. (2021), "Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021", *Intensive Care Medicine*. 47(11), pp. 1181-1247.
41. Ferreira F. L., Daliana Peres Bota, Annette Bross et al. (2001), "Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients", *JAMA*. 286(14), pp. 1754-1758.
42. Forker C. M., Miano T. A., Reilly J. P. et al. (2019), "Postreperfusion plasma endothelial activation markers are associated with acute kidney injury after lung transplantation", *American Journal of Transplantation*. 19(8), pp. 2366-2373.
43. Gameiro J., Agapito Fonseca J., Jorge S. J. et al. (2018), "Acute kidney injury definition and diagnosis: a narrative review", *Journal of Clinical Medicine*. 7(10), pp. 307-320.
44. Gameiro J., Carolina Carreiro, Jose Agapito Fonseca et al. (2021), "Acute kidney disease and long-term outcomes in critically ill acute kidney injury patients with sepsis: A cohort analysis", *Clinical Kidney Journal*. 14(5), pp. 1379-1387.

45. Garofalo A. M., Marta Lorente-Ros, Gesly Goncalvez et al. (2019), "Histopathological changes of organ dysfunction in sepsis", *Intensive Care Medicine Experimental*. 7(Suppl 1), pp. 45-60.
46. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. et al. (2018), "Timing of renal support and outcome of septic shock and acute respiratory distress syndrome. A post hoc analysis of the AKIKI randomized clinical trial", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 198(1), pp. 58-66.
47. Gaut J. P. and Liapis H. (2021), "Acute kidney injury pathology and pathophysiology: a retrospective review", *Clinical Kidney Journal*. 14(2), pp. 526-536.
48. Giri H., Cai X., Panicker S. R. et al. (2019), "Thrombomodulin regulation of mitogen-activated protein kinases", *International Journal of Molecular Sciences*. 20(8), pp. 1851-1865.
49. Gonçalves M., Joana Gameiro, Marta Pereira et al. (2017), "Serum lactates and acute kidney injury in patients with sepsis: a cohort analysis", *Cogent Medicine*. 4(1), pp.1-9.
50. Gopalan P. D. (2022), "Pathophysiology of sepsis", *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*. 28(5) pp. S23-S29.
51. Goshua G., Pine A. B., Meizlish M. L. et al. (2020), "Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study", *The Lancet Haematology*. 7(8), pp. e575-e582.
52. Griffin J. H., Zlokovic B. V. and Mosnier L. O. (2015), "Activated protein C: biased for translation", *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 125(19), pp. 2898-2907.
53. Gyawali B., Ramakrishna K. and Dhamoon A. S. (2019), "Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management", *SAGE Open Medicine*. 7(1), pp. 1-13.
54. Harazim M., Kaiquan Tan, Marek Nalos et al. (2023), "Blood urea nitrogen-independent marker of mortality in sepsis", *Biomedical Papers*. 167(1), pp. 24-29.

55. Hatton G. E., Isbell K. D., Henriksen H. H. et al. (2021), "Endothelial dysfunction is associated with increased incidence, worsened severity, and prolonged duration of acute kidney injury after severe trauma", *Shock*. 55(3), pp. 311-315.
56. He F. F., Wang Y. M., Chen Y. Y. et al. (2022), "Sepsis-induced AKI: From pathogenesis to therapeutic approaches", *Frontiers in Pharmacology*. 13(1), pp. 3858-3873.
57. Hergesell O., Andrassy K., Geberth S. et al. (1993), "Plasma thrombomodulin levels are dependent on renal function", *Thrombosis research*. 72(5), pp. 455-458.
58. Ho C. Y., CK Wong, EK Li et al. (2003), "Elevated plasma concentrations of nitric oxide, soluble thrombomodulin and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in patients with systemic lupus erythematosus", *Rheumatology*. 42(1), pp. 117-122.
59. Honore P. M., Jacobs R., Hendrickx I. et al. (2015), "Prevention and treatment of sepsis-induced acute kidney injury: an update", *Annals of intensive care*. 5(1), pp. 1-10.
60. Hsu Y. Y., Shi G. Y., Wang K. C. et al. (2016), "Thrombomodulin promotes focal adhesion kinase activation and contributes to angiogenesis by binding to fibronectin", *Oncotarget*. 7(42), pp. 68122-68139.
61. Human thrombomodulin ELISA kit (ab214029). (2020), *ab214029 – Human Thrombomodulin SimpleStep ELISA® Kit*, Copyright © 2020 Abcam, USA.
62. Iba T., Levi M., Thachil J. et al. (2023), "Communication from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis on sepsis-induced coagulopathy in the management of sepsis", *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 21(1), pp. 145-153.

63. Iba T., Levy J. H., Warkentin T. E. et al. (2019), "Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation", *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 17(11), pp. 1989-1994.
64. Iba T., Yoshihiro Yagi, Akio Kidokoro et al. (1995), "Increased plasma levels of soluble thrombomodulin in patients with sepsis and organ failure", *Surgery Today*. 25(10), pp. 585-590.
65. Ikezoe T. (2015), "Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation", *Journal of Intensive Care*. 3(1), pp. 1-8.
66. Inkinen N., Pettilä V., Lakkisto P. et al. (2019), "Association of endothelial and glycocalyx injury biomarkers with fluid administration, development of acute kidney injury, and 90-day mortality: data from the FINNAKI observational study", *Annals of intensive care*. 9(1), pp. 1-11.
67. Itenov T. S., Jens-Ulrik Jensen, Sisse R Ostrowski et al. (2017), "Endothelial damage signals refractory acute kidney injury in critically ill patients", *Shock*. 47(6), pp. 696-701.
68. Ito K., Kakihana Y. and Maruyama I. (2016), "Thrombomodulin as an intravascular safeguard against inflammatory and thrombotic diseases", *Expert Opin. Ther. Targets*. 20(2), pp. 151-158.
69. Järvisalo M. J., Hellman T. and Uusalo P. (2021), "Mortality and associated risk factors in patients with blood culture positive sepsis and acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy - A retrospective study", *PLoS One*. 16(4), pp. e0249561.
70. Johansen M. E., Johansson P. I., Ostrowski S. R. et al. (2015), Profound endothelial damage predicts impending organ failure and death in sepsis, Seminars in thrombosis and hemostasis, *Thieme Medical Publishers*. 41(1), pp. 16-25.
71. Jourdy Y., Enjolras N., Le Quellec S. et al. (2017), "Why patients with THBD c. 1611C > A (p. Cys537X) nonsense mutation have high levels of soluble thrombomodulin?", *Plos One*. 12(11), pp. e0188213.

72. Kang C., Choi S., Jang E. J. et al. (2024), "Prevalence and outcomes of chronic comorbid conditions in patients with sepsis in Korea: a nationwide cohort study from 2011 to 2016", *BMC Infectious Diseases*. 24(1), pp. 184-195.
73. Katayama S., Nunomiya S., Koyama K. et al. (2017), "Markers of acute kidney injury in patients with sepsis: The role of soluble thrombomodulin", *Critical Care*. 21(1), pp. 1-9.
74. KDIGO Guidelines. (2012), "Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury", *Kidney International Supplements*. 2(1), pp. 1-141.
75. Keshk W. A., Doaa H Zineldeen, Yasser A El-Heneedy et al. (2018), "Thrombomodulin, alarmin signaling, and copeptin: cross-talk between obesity and acute ischemic stroke initiation and severity in Egyptians", *Neurological Sciences*. 39, pp. 1093-1104.
76. Khan K. A., McMurray J. L., Mohammed F. et al. (2019), "C-type lectin domain group 14 proteins in vascular biology, cancer and inflammation", *The FEBS journal*. 286(17), pp. 3299-3332.
77. Khan M. A. O., Tarun Kumar Suvvari, Syed Asif Shah Harooni et al. (2024), "Assessment of soluble thrombomodulin and soluble endoglin as endothelial dysfunction biomarkers in seriously ill surgical septic patients: correlation with organ dysfunction and disease severity", *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 50(3), pp. 897-904.
78. Khattab A. A., Dawood A. A. El R. and Saleh N. Y. (2021), "Value of thrombomodulin as a marker for sepsis in critically ill children", *Indian Journal of Pediatrics*. 88, pp. 864-871.
79. Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. P. et al. (1985), "APACHE II: a severity of disease classification system", *Critical Care Medicine*. 13(10), pp. 818-829.
80. Langenberg C., Bagshaw S. M., May C. N. et al. (2008), "The histopathology of septic acute kidney injury: A systematic review", *Critical Care*. 12(2), pp. 1-7.

81. Lei S., Li X., Zhao H. et al. (2022), "Prevalence of sepsis among adults in China: A systematic review and meta-analysis", *Frontiers in Public Health*. 10, pp. 1-14.
82. Lemon J. B., Bohn Q. and Sloan S. NB. (2022), "Sepsis and acute kidney failure outcomes investigated in a rural, Midwestern population", *J Emerg Crit Care Med*. 6(13), pp. 1-7.
83. Lengquist M., Anjali Varadarajan, Shiva Alestam et al. (2024), "Sepsis mimics among presumed sepsis patients at intensive care admission: a retrospective observational study", *Infection*. 52(1), pp. 1-13.
84. Levi M. and Van Der Poll T. (2013), "Thrombomodulin in sepsis", *Minerva Anestesiologica*. 79(3), pp. 294-298.
85. Levy M. M., Evans L. E. and Rhodes A. (2018), "The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update", *Intensive Care Medicine*. 44, pp. 925-928.
86. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C. et al. (2003), "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference", *Intensive Care Medicine*. 29, pp. 530-538.
87. Li J., Huizhen Liu, Na Wang et al. (2024), "Persistent high sepsis-induced coagulopathy and sequential organ failure assessment scores can predict the 28-day mortality of patients with sepsis: A prospective study", *BMC Infectious Diseases*. 24(1), pp. 282-291.
88. Li M., Peijie Huang, Weiwei Xu et al. (2022), "Risk factors and a prediction model for sepsis: A multicenter retrospective study in China☆", *Journal of Intensive Medicine*. 2(03), pp. 183-188.
89. Li Q., Wenjuan Yang, Keming Zhao et al. (2021), "Thrombomodulin gene polymorphism and the occurrence and prognostic value of sepsis acute kidney injury", *Medicine*. 100(26), pp. e26293.

90. Li X., Ruixia Zheng, Tian Zhang et al. (2021), "Association between blood urea nitrogen and 30-day mortality in patients with sepsis: a retrospective analysis", *Annals of Palliative Medicine*. 10(11), pp. 11654-11663.
91. Li Y., Guo J., Yang H. et al. (2021), "Comparison of culture-negative and culture-positive sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis", *Critical Care*. 25(1), pp. 167-176.
92. Li Y., Qingsheng Huang, Mingxing Fang et al. (2023), "Prognostic value of serum levels of multiple adhesion factors in patients with sepsis-induced acute kidney injury", *International Urology and Nephrology*. 55(5), pp. 1229-1237.
93. Lin J. J., Hsiao H. J., Chan O. W. et al. (2017), "Increased serum thrombomodulin level is associated with disease severity and mortality in pediatric sepsis", *PLoS One*. 12(8), pp. e0182324.
94. Lin S. M., Chih-Hsiang Chang, Ting-Yu Lin et al. (2022), "Plasma thrombomodulin levels are associated with acute kidney injury in patients with acute heart failure", *Annals of Medicine*. 54(1), pp. 3168-3175.
95. Lin SM., Wang YM., Lin HC. et al. (2008), "Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis", *Critical Care Medicine*. 36(3), pp. 683-689.
96. Liu J., Bai C., Li B. et al. (2021), "Mortality prediction using a novel combination of biomarkers in the first day of sepsis in intensive care units", *Scientific Reports*. 11(1), pp. 1275-1284.
97. Liu K. L., Kuang-Tso Lee, Chih-Hsiang Chang et al. (2014), "Elevated plasma thrombomodulin and angiopoietin-2 predict the development of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction", *Critical Care*. 18, pp. 1-8.

98. Loghmani H. and Conway E. M. (2018), "Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin", *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 132(2), pp. 148-158.
99. Lopes J. A. and Jorge S. (2013), "The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review", *Clinical kidney journal*. 6(1), pp. 8-14.
100. Lopez A., Lakbar I. and Leone M. (2021), "Effect of Sex and Gender in Sepsis and Septic Shock: A Narrative Review", *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2021*, Springer International Publishing, Cham, pp. 3-13.
101. Lu B., Pan X., Wang B. et al. (2023), "Development of a nomogram for predicting mortality risk in sepsis patients during hospitalization: a retrospective study", *Infection and Drug Resistance*. 16. pp. 2311-2320.
102. Lu G. (2021), *Sample size formulas for estimating areas under the receiver operating characteristic curves with precision and assurance*, The University of Western Ontario, Canada.
103. Mahmoud A. T., Dina A Midan, Mohamed A Mohamed Farea et al. (2021), "Serum thrombomodulin level in neonates with septic shock", *Menoufia Medical Journal*. 34(2), pp. 655-660.
104. Manrique-Caballero C. L., Del Rio-Pertuz G. and Gomez H. (2021), "Sepsis-associated acute kidney injury", *Critical Care Clinics*. 37(2), pp. 279-301.
105. Marin H. K. and Warren I. (2018), *The Washington manual of critical care*, Third Edition, Philadelphia, Copyright © Wolters Kluwer.
106. Martin F. A., McLoughlin A., Rochfort K. D. et al. (2014), "Regulation of thrombomodulin expression and release in human aortic endothelial cells by cyclic strain", *PLoS One*. 9(9), pp. e108254.

107. Martin F. A., Murphy R. P. and Cummins P. M. (2013), "Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 304(12), pp. H1585-H1597.
108. Mathieu H., Moller M. H., Pierre A. et al. (2017), "A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension", *Canadian Journal of Anesthesia*. 64(7), pp. 703-715.
109. Mayr F. B., Yende S. and Angus D. C. (2014), "Epidemiology of severe sepsis", *Virulence*. 5(1), pp. 4-11.
110. Meersch M., Küllmar M., Schmidt C. et al. (2018), "Long-term clinical outcomes after early initiation of RRT in critically ill patients with AKI", *Journal of the American Society of Nephrology*. 29(3), pp. 1011-1019.
111. Mehta Y., Paul R., Rabbani R. et al. (2022), "Sepsis Management in Southeast Asia: A Review and Clinical Experience", *Journal of Clinical Medicine*. 11(13), pp. 3635-3654.
112. Mei H., Ying Jiang, Lili Luo et al. (2019), "Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: A multi-center prospective observational study", *Thrombosis Research*. 173, pp. 20-26.
113. Mihajlovic D. M., Lendak D. F., Draskovic B. G. et al. (2015), "Thrombomodulin is a strong predictor of multiorgan dysfunction syndrome in patients with sepsis", *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 21(5), pp. 469-474.
114. Minakami H., Takahashi T., Izumi A. et al. (1993), "Increased levels of plasma thrombomodulin in preeclampsia", *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 36(4), pp. 208-210.
115. Mohammed H. F., Yasser M. Abou Taleb., Nashwa N. El-Khazragy. et al. (2022), "Evaluation of Serum level of thrombomodulin in cases with preeclampsia", *Ginekologia I Poloznictwo*. 3(64), pp. 1-9.

116. Monteiro A. C. C., Flori H., Dahmer M. K. et al. (2021), "Thrombomodulin is associated with increased mortality and organ failure in mechanically ventilated children with acute respiratory failure: biomarker analysis from a multicenter randomized controlled trial", *Critical Care*. 25, pp. 1-9.
117. Moreno R., Rhodes A., Piquilloud L. et al. (2023), "The Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score: Has the time come for an update?", *Critical Care*. 27(15), pp. 1-5.
118. Mota A. P. L., Martins S. R., Alves L. V. et al. (2018), "Thrombomodulin and interleukin 6 as potential biomarkers of endothelial dysfunction and inflammation after renal transplant", *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 54, pp. 379-386.
119. Nadeem R., Ashraf M Elhoufi, Lamiaa Salama et al. (2021), "Time to Grow Positive Blood Cultures and Its Impact on Clinical Outcomes in Patients with Bacteremia Admitted to Intensive Care Unit", *Dubai Medical Journal*. 4(1), pp. 47-52.
120. Nomura S. and Shimizu M. (2015), "Clinical significance of procoagulant microparticles", *Journal of Intensive Care*. 3(1), pp. 1-11.
121. Nozaki Y., Ri J., Sakai K. et al. (2020), "Protective effects of recombinant human soluble thrombomodulin on lipopolysaccharide-induced acute kidney injury", *International Journal of Molecular Sciences*. 21(7), pp. 2519-2533.
122. Ochi A., Taro Adachi, Koichiro Inokuchi et al. (2016), "Effects of aging on the coagulation fibrinolytic system in outpatients of the cardiovascular department", *Circulation Journal*. 80(10), pp. 2133-2140.
123. Oh Dong-Jin. (2020), "A long journey for acute kidney injury biomarkers", *Renal Failure*. 42(1), pp. 154-165.
124. Öhlin A. K., Larsson K. and Hansson M. (2005), "Soluble thrombomodulin activity and soluble thrombomodulin antigen in plasma", *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 3(5), pp. 976-982.

125. Öhlin A. K., Morser J. and Öhlin H. (1996), "Soluble thrombomodulin antigen in plasma is increased in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy", *Thrombosis Research*. 82(4), pp. 313-322.
126. Ostermann M., Zarbock A., Goldstein S. et al. (2020), "Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the acute disease quality initiative consensus conference: a consensus statement", *JAMA Network Open*. 3(10), pp. e2019209-e2019209.
127. Ostrowski S. R., Ronan MG Berg, Nis A Windeløv et al. (2013), "Coagulopathy, catecholamines, and biomarkers of endothelial damage in experimental human endotoxemia and in patients with severe sepsis: a prospective study", *Journal of Critical Care*. 28(5), pp. 586-596.
128. Pan C. C., Maeso-Díaz R., Lewis T. R. et al. (2023), "Antagonizing the irreversible thrombomodulin-initiated proteolytic signaling alleviates age-related liver fibrosis via senescent cell killing", *Cell Research*. 33(7), pp. 516-532.
129. Peerapornratana S., Manrique-Caballero C. L., Gómez H. et al. (2019), "Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment", *Kidney International*. 96(5), pp. 1083-1099.
130. Petejova N., Martinek A., Zadrazil J. et al. (2020), "Acute kidney injury in septic patients treated by selected nephrotoxic antibiotic agents - Pathophysiology and biomarkers - A review", *International Journal of Molecular Sciences*. 21(19), pp. 7115-7131.
131. Piraino T., Madden M., Roberts K. J. et al. (2022), "AARC clinical practice guideline: management of adult patients with oxygen in the acute care setting", *Respiratory Care*. 67(1), pp. 115-128.
132. Prest J., Nguyen T., Rajah T. et al. (2022), "Sepsis-Related Mortality Rates and Trends Based on Site of Infection", *Critical Care Explorations*. 4(10), pp. e0775.

133. Rabello F. R., Rocha L. L., Corrêa T. D. et al. (2016), "Blood lactate levels cutoff and mortality prediction in sepsis - Time for a reappraisal? A retrospective cohort study", *Shock*. 46(5), pp. 480-485.
134. Rhodes A., Evans L. E., Alhazzani W. et al. (2017), "Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016", *Intensive Care Medicine*. 43, pp. 304-377.
135. Rodrigues A. T., Rodrigues J. T., Rodrigues C. T. et al. (2020), "Association between thrombomodulin and high mobility group box 1 in sepsis patients", *World Journal of Critical Care Medicine*. 9(4), pp. 63-73.
136. Ronco C., Bellomo R. và Kellum J. A. (2019), "Acute kidney injury", *The Lancet*. 394(10212), pp. 1949-1964.
137. Santos R. P. D., Carvalho A. R. S., Peres L. A. B. et al. (2019), "An epidemiologic overview of acute kidney injury in intensive care units", *Revista da Associação Médica Brasileira*. 65, pp. 1094-1101.
138. Schønemann-Lund M., Theis S Itenov, Johan E Larsson et al. (2022), "Endotheliopathy is associated with slower liberation from mechanical ventilation: A cohort study", *Critical Care*. 26(1), pp. 33-48.
139. Semler M. W., Self W. H., Wanderer J. P. et al. (2018), "Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults", *New England Journal of Medicine*. 378(9), pp. 829-839.
140. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. (2016), "The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)", *JAMA*. 315(8), pp. 801-810.
141. Song J., Park D. W., Moon S. et al. (2019), "Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions", *BMC Infectious Diseases*. 19, pp. 1-11.
142. Srzić I., Neseek Adam V. and Tunjić Pejak D. (2022), "Sepsis definition: What's new in the treatment guidelines", *Acta Clin Croat*. 61(Supplement 1), pp. 67-72.

143. Starr M. E., Junji Ueda, Hitoshi Takahashi et al. (2010), "Age-dependent vulnerability to endotoxemia is associated with reduction of anticoagulant factors activated protein C and thrombomodulin", *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 115(23), pp. 4886-4893.
144. Suzuki K. (2024), "Thrombomodulin - A key regulator of intravascular blood coagulation and inflammation, and a treatment for disseminated intravascular coagulation ", *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 101(2), pp. 75-97.
145. Suzuki K., Hiroshi Kusumoto, Yoshihiro Deyashiki et al. (1987), "Structure and expression of human thrombomodulin, a thrombin receptor on endothelium acting as a cofactor for protein C activation", *The EMBO journal*. 6(7), pp. 1891-1897.
146. Thorndike J. and Kollef M. H. (2020), "Culture-negative sepsis", *Current Opinion in Critical Care*. 26(5), pp. 473-477.
147. Tian Y., Yang Yao, Jing Zhou et al. (2022), "Dynamic APACHE II score to predict the outcome of intensive care unit patients", *Frontiers in Medicine*. 8, pp. 1-9.
148. Toker A. K., Kose S. and Turken M. (2021), "Comparison of SOFA Score, SIRS, qSOFA, and qSOFA+ L Criteria in the Diagnosis and Prognosis of Sepsis", *The Eurasian journal of medicine*. 53(1), pp. 40-47.
149. Tucsek Z., Tripti Gautam, William E Sonntag et al. (2013), "Aging exacerbates microvascular endothelial damage induced by circulating factors present in the serum of septic patients", *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 68(6), pp. 652-660.
150. Wang D., Wang Suning., Wu Hao. et al. (2022), "Association between platelet levels and 28-day mortality in patients with sepsis: A retrospective analysis of a large clinical database MIMIC-IV", *Frontiers in Medicine*. 9, pp. 1-9.

151. Wang D. H., Jin-Chao Zhao, Xiu-Ming Xi et al. (2024), "Attributable mortality of acute kidney injury among critically ill patients with sepsis: a multicenter, retrospective cohort study", *BMC nephrology*. 25(1), pp. 125-135.
152. Watanabe-Kusunoki K., Nakazawa D., Ishizu A. et al. (2020), "Thrombomodulin as a physiological modulator of intravascular injury", *Frontiers in Immunology*. 11, pp. 1-12.
153. Westbury S. K., Whyte C. S., Stephens J. et al. (2020), "A new pedigree with thrombomodulin-associated coagulopathy in which delayed fibrinolysis is partially attenuated by co-inherited TAFI deficiency", *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 18(9), pp. 2209-2214.
154. White K. C., Ary Serpa-Neto, Rod Hurford et al. (2023), "Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes. A multicenter, observational study", *Intensive Care Medicine*. 49(9), pp. 1079-1089.
155. World Health Organization. (2020), "Global report on the epidemiology and burden of sepsis: Current evidence, identifying gaps and future directions".
156. Xie Y., Huang P., Zhang J. et al. (2021), "Biomarkers for the diagnosis of sepsis-associated acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis", *Annals of Palliative Medicine*. 10(4), pp. 4159-4173.
157. Xin Q., Xie T., Chen R. et al. (2022), "A predictive model based on inflammatory and coagulation indicators for sepsis-induced acute kidney injury", *Journal of Inflammation Research*, 15, pp. 4561-4571.
158. Xu H. P., Xiao-An Zhuo, Jin-Jian Yao et al. (2021), "Prognostic value of hemodynamic indices in patients with sepsis after fluid resuscitation", *World Journal of Clinical Cases*. 9(13), pp. 3008-3013.

159. Xu R., Fang Lin, Chunmei Bao et al. (2017), "Mechanism of C5a-induced immunologic derangement in sepsis", *Cellular & Molecular Immunology*. 14(9), pp. 792-793.
160. Yamazaki A., Yoko Nukui, Takahiro Kameda et al. (2023), "Variation in presepsin and thrombomodulin levels for predicting COVID-19 mortality", *Scientific Reports*. 13(1), pp. 1-14.
161. Yin Q., Bo Liu, Yunxia Chen et al. (2013), "The role of soluble thrombomodulin in the risk stratification and prognosis evaluation of septic patients in the emergency department", *Thrombosis Research*. 132(4), pp. 471-476.
162. Yoon B. R., Ah Young Leem, Moo Suk Park et al. (2019), "Optimal timing of initiating continuous renal replacement therapy in septic shock patients with acute kidney injury", *Scientific Reports*. 9(1), pp. 11981-11990.
163. Yue L., Deng X., Yang Mengdie. et al. (2021), "Elevated B-type natriuretic peptide (BNP) and soluble thrombomodulin (sTM) indicates severity and poor prognosis of sepsis", *Annals of Palliative Medicine*. 10(5), pp. 5561-5567.
164. Zaharia LC., Tutunaru D., Oprea V. D. et al. (2024), "Thrombomodulin Serum Levels - A Predictable Biomarker for the Acute Onset of Ischemic Stroke", *Current Issues in Molecular Biology*. 46(1), pp. 677-688.
165. Zarbock A., Nadim M. K., Pickkers P. et al. (2023), "Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup", *Nature Reviews Nephrology*, pp. 1-17.
166. Zhang H., Feng Y. W. and Yao Y. M. (2018), "Potential therapy strategy: targeting mitochondrial dysfunction in sepsis", *Military Medical Research*. 5(1), pp. 1-11.

167. Zhang J., Xue M., Chen Y. et al. (2021), "Identification of soluble thrombomodulin and tissue plasminogen activator-inhibitor complex as biomarkers for prognosis and early evaluation of septic shock and sepsis-induced disseminated intravascular coagulation", *Ann Palliative Medicine*. 10(10), pp. 10170-10184.
168. Zhou G., Liu J., Zhang H. et al. (2022), "Elevated endothelial dysfunction related biomarker levels indicate the severity and predict the incidence of sepsis", *Scientific Reports*. 12(1), pp. 21935-21944.
169. Zhou J., Wang L., Guo J. et al. (2020), "Correlation between sTREM-1 and serum sTM in patients with AKI and the predictive value of their joint evaluation in AKI occurrence and patients' death", *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 13(4), pp. 2798-2806.
170. Zhou X., Luo J., Liang X. et al. (2024), "Plasma thrombomodulin as a candidate biomarker for the diagnosis and prognosis of HBV-related acute-on-chronic liver failure", *Infection and Drug Resistance*, 17, pp. 1185-1198.