

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

PHẠM MINH HUY

GIÁ TRỊ CỦA CHỈ DẤU SINH HỌC CD64
TRÊN BẠCH CẦU ĐA NHÂN TRUNG TÍNH
TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ TIÊN LƯỢNG
BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT

Ngành: Hồi sức cấp cứu và chống độc

Mã số: 9720103

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, năm 2023

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS Phạm Thị Ngọc Thảo

Phản biện 1:

Phản biện 2

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
họp tại

vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp
- Thư viện Đại học

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Phạm Minh Huy, Phạm Thị Ngọc Thảo (2020), “Giá trị chẩn đoán của CD64 trên bạch cầu đa nhân và mối tương quan với mức độ nặng, tử vong trong nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 24 – Số 2, tr 124 – 130
2. Phạm Minh Huy, Nguyễn Lý Minh Duy, Dương Minh Cường, Trần Thanh Linh, Phạm Thị Ngọc Thảo (2023), “Diagnostic Value of Neutrophil CD64 in Sepsis Patients in the Intensive Care Unit: A Cross-Sectional Study”, *Diagnostics*, 13(8): 1427
DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13081427>

1. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

a. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Nhiễm khuẩn huyết là một rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng do đáp ứng không được điều phối của cơ thể đối với nhiễm khuẩn. Đây cũng là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong tại các khoa Hồi sức cấp cứu. Chẩn đoán sớm nhiễm khuẩn huyết để khởi động việc hồi sức và sử dụng kháng sinh hợp lý là cực kỳ quan trọng, đóng vai trò quyết định trong cải thiện tiên lượng của bệnh nhân. Tuy nhiên, phân biệt một tình trạng nhiễm khuẩn huyết nặng có thể dẫn đến sốc nhiễm khuẩn với hội chứng đáp ứng viêm hệ thống không do nhiễm khuẩn rất khó. Trên thế giới các thầy thuốc đã sử dụng một số chất chỉ dấu sinh học giúp cho việc chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết như là các cytokine (TNF α , IL-1, IL-10, IL-6), protein phản ứng C (CRP), procalcitonin (PCT)...Tuy nhiên các cytokine có thời gian bán huỷ quá ngắn và độ ổn định thấp, điều kiện bảo quản khắt khe. CRP có độ đặc hiệu không cao, PCT có vai trò trong chẩn đoán nhưng kém trong tiên lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

CD64 là một thụ thể trên bề mặt các tế bào miễn dịch còn được gọi là thụ thể Fc γ nhóm I. CD64 trên bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT) tăng biểu hiện trong quá trình trợ viêm đáp ứng với nhiễm khuẩn, hỗ trợ quá trình opsonin hoá và quá trình thực bào. CD64 trên BCĐNTT tăng nhanh vài giờ sau tác nhân kích thích như nhiễm khuẩn, duy trì biểu hiện trên BCĐNTT ổn định trong 30 giờ, giảm sau 48 giờ và về bình thường 7 ngày khi không còn kích thích. Từ đó cho thấy CD64 trên BCĐNTT là một chỉ

dấu sinh học tiềm năng trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

Với mục đích làm sáng tỏ vai trò của chỉ dấu sinh học CD64 trên BCĐNTT về mặt chẩn đoán và tiên lượng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại khoa Hồi sức cấp cứu, đặc biệt áp dụng phương pháp định lượng bằng kỹ thuật phân tích tế bào theo dòng chảy và tiêu chuẩn nhiễm khuẩn huyết mới nhất hiện nay là Sepsis-3, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Giá trị của chỉ dấu sinh học CD64 trên bạch cầu đa nhân trung tính trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết”.

b. Mục tiêu nghiên cứu

- (1) Xác định giá trị chẩn đoán của CD64 trên BCĐNTT ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.
- (2) Xác định giá trị tiên lượng của CD64 trên BCĐNTT ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

c. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: quan sát phân tích, theo dõi dọc.

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân nhập khoa Hồi sức cấp cứu bệnh viện Chợ Rẫy được chia làm 2 nhóm:

- Nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết: bệnh nhân có ổ nhiễm rõ ràng và đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết Sepsis-3 theo hội nghị đồng thuận về nhiễm khuẩn huyết năm 2016 của SCCM/ESICM 1.

- Nhóm bệnh nhân không nhiễm khuẩn huyết: nhóm bệnh nhân nhập khoa Hồi sức cấp cứu nhưng không có dấu hiệu nào của nhiễm khuẩn huyết.

d. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Nhiễm khuẩn huyết là một bệnh lý thường gặp. Khi diễn tiến vào sốc nhiễm khuẩn thì tỉ lệ tử vong tăng cao dù được điều trị tích cực; do đó, cần phải chẩn đoán sớm bệnh lý nặng nề này. Ngoài ra, việc tiên lượng bệnh nhân rất cần thiết để có thể tập trung nguồn lực nhằm tăng hiệu quả điều trị. Trong thời gian gần đây, những rối loạn miễn dịch và các dấu ấn tế bào trong nhiễm khuẩn huyết đang được quan tâm nghiên cứu nhằm làm rõ vai trò của chúng trong cơ chế bệnh sinh của nhiễm khuẩn huyết. Mục tiêu của nghiên cứu là khảo sát biểu hiện của CD64 trên bạch cầu đa nhân trung tính ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, qua đó đánh giá được vai trò chẩn đoán sớm và tiên lượng của chỉ dấu sinh học này. Như vậy, việc thực hiện đề tài luận án là cần thiết, có tính thời sự, cũng như có ý nghĩa khoa học, thực tiễn cao, đáp ứng được nhu cầu hiện nay đối với bệnh lý nhiễm khuẩn huyết.

Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam khảo sát về vai trò của CD64/BCĐNTT trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết được định nghĩa theo tiêu chuẩn Sepsis-3, đồng thời chúng tôi có phân tích sự thay đổi của nồng độ chỉ dấu CD64 trong thời gian 48 giờ để tiên lượng tử vong ở nhóm bệnh nhân này.

Kết quả nghiên cứu cho thấy CD64 có khả năng chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết rất tốt. Khi phối hợp với PCT, tổ hợp CD64+PCT càng làm gia tăng độ chính xác của chẩn đoán.

CD64 T48 có khả năng tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết với mức độ trung bình. Δ CD64 có khả

năng tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tốt hơn các biến đơn khác (kể cả APACHE II và SOFA). Tổ hợp %delta CD64+APACHE II+SOFA có khả năng tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tốt nhất.

e. Bố cục của luận án:

Luận án gồm 131 trang: đặt vấn đề 2 trang, mục tiêu nghiên cứu 1 trang, tổng quan tài liệu 34 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 16 trang, kết quả nghiên cứu 32 trang, bàn luận 42 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 31 bảng, 19 biểu đồ, 2 sơ đồ, 4 hình và 125 tài liệu tham khảo (13 tiếng Việt, 112 tiếng nước ngoài).

2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

2.1 Các định nghĩa nhiễm khuẩn huyết theo thời gian

Sepsis-1: năm 1991, một hội nghị đồng thuận giữa Hội bác sĩ lồng ngực Hoa Kỳ (American College of Chest Physicians - ACCP) và Hiệp hội hồi sức (Society of Critical Care Medicine - SCCM) được tổ chức tại Chicago nhằm đưa ra những định nghĩa về nhiễm khuẩn huyết. Tại đây hội nghị đã đưa ra một thuật ngữ mới gọi là “Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống” (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS), kèm theo các định nghĩa khác.

Sepsis-2: đến năm 2001, hội nghị đồng thuận lần 2 nhận thấy độ đặc hiệu kém của SIRS trong chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết; nhiều bệnh nhân nặng thỏa tiêu chuẩn SIRS mà không có nhiễm khuẩn (bỏng, viêm tụy cấp, chấn thương...). Do đó, hội nghị đồng thuận đã mở rộng các tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm

sàng để tối ưu hóa tiếp cận chẩn đoán. Khái niệm về Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống được mở rộng thành Đáp ứng viêm hệ thống với nhiễm trùng (Systemic Inflammation in Response to Infection) – đây một nhóm các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng bao gồm các dấu hiệu toàn thân, các thông số huyết động, tưới máu và chức năng các cơ quan.

Sepsis-3: đến năm 2016, hội nghị đồng thuận quốc tế lần 3 về nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn đã đưa ra định nghĩa mới về nhiễm khuẩn huyết: là một rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng do đáp ứng không được điều phối của cơ thể đối với nhiễm khuẩn. Nếu điểm SOFA tăng ít nhất 2 điểm so với điểm nền thì coi như bệnh nhân có rối loạn chức năng cơ quan. Điểm SOFA nền thường là 0 điểm nếu bệnh nhân không có những rối loạn chức năng cơ quan (cấp hoặc mạn) đã biết trước khởi điểm của nhiễm khuẩn. Như vậy, bệnh nhân được chẩn đoán là nhiễm khuẩn huyết khi nghi ngờ nhiễm khuẩn và có bằng chứng suy đa cơ quan đánh giá qua điểm $SOFA \geq 2$ so với điểm SOFA nền.

2.2 Các mô hình nhiễm khuẩn huyết

Năm 1991, nhiễm khuẩn huyết được định nghĩa như là SIRS – Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống gây ra bởi tình trạng nhiễm vi khuẩn. Định nghĩa này nhấn mạnh khái niệm phản ứng viêm toàn thân là mấu chốt của nhiễm khuẩn huyết. Trong giai đoạn đầu của nhiễm khuẩn huyết, tình trạng viêm bắt nguồn từ hệ miễn dịch bẩm sinh được kích hoạt bằng nhiều con đường tạo thành cơn bão cytokine (cytokine storm). Sau đó, một lý thuyết mới khác được đặt ra, lý thuyết này chỉ ra rằng có sự ức chế miễn

dịch xảy ra ngay sau quá trình tăng viêm, cuối cùng dẫn đến hiện tượng ức chế miễn dịch kéo dài và đây là mấu chốt của quá trình sinh lý bệnh học của nhiễm khuẩn huyết. Mô hình này cho rằng SIRS – Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống và CARS – Hội chứng đáp ứng kháng viêm bù trừ là 2 quá trình tiếp diễn nhau. Đến năm 2016, sau định nghĩa về nhiễm khuẩn huyết của Sepsis-3, các thầy thuốc cho rằng cả quá trình trợ viêm và kháng viêm đều diễn ra cùng lúc ở giai đoạn sớm của nhiễm khuẩn. Chính sự cân bằng của 2 quá trình này quyết định biểu hiện trên lâm sàng của tình trạng viêm quá mức hay tình trạng ức chế miễn dịch.

2.3 CD64 trên bạch cầu đa nhân trung tính

Về mặt cấu trúc CD64 là một glycoprotein xuyên màng nặng 72 kDa, bao gồm 3 phần: chuỗi α gắn trên bề mặt tế bào trên đó có 3 vùng ái tính với Ig ở ngoài tế bào (D1, D2, D3) theo cấu trúc chữ V, một vùng xuyên bào và vùng trong bào tương. Các góc giữa các phần của CD64 tạo cho CD64 hình dạng như con cá ngựa. Chính cấu trúc này tạo nên tính ái lực cao của CD64 với IgG.

CD64 trên BCĐNTT có nhiều tính chất giúp nó có thể trở thành một chỉ dấu sinh học có giá trị giúp chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết:

- CD64 trên BCĐNTT phản ánh trực tiếp đáp ứng viêm của cơ thể đối với sự xâm nhập của các vi sinh vật và có sự tương quan về mặt chức năng với quá trình thực bào.

- Khi bình thường, nồng độ CD64 trên BCĐNTT khá thấp, chỉ biểu hiện < 1000 vị trí/tế bào. Tuy nhiên khi được kích

hoạt nó gia tăng rất nhanh, có thể gấp 5-10 lần, do đó giúp phân biệt tốt giữa tình trạng bình thường và có bệnh.

- CD64 trên BCĐNTT gia tăng biểu hiện khá nhanh, chỉ 4-6 giờ sau khi BCĐNTT tiếp xúc với các cytokine trợ viêm G-CSF và INF- γ .

- Quá trình điều hòa lên của CD64 trên BCĐNTT khá là đặc hiệu cho phản ứng viêm hệ thống và nhiễm khuẩn. Một số trường hợp khác cũng có thể kích hoạt CD64/BCĐNTT tuy nhiên mức độ thường thấp hơn nhiều so với khi bị nhiễm khuẩn huyết.

- Xét nghiệm CD64 trên BCĐNTT tương đối nhanh và đơn giản, chỉ cần một lượng ít máu và thời gian 30 phút – 1 giờ để thực hiện quá trình phân tích chỉ dấu sinh học này.

2.4 Một số nghiên cứu về vai trò chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết của CD64/BCĐNTT

Năm 2019, nghiên cứu gộp gồm 14 nghiên cứu, 2471 bệnh nhân của tác giả Chun-Fu Yeh so sánh khả năng chẩn đoán chính xác của CD64/BCĐNTT, PCT và CRP đối với nhiễm khuẩn huyết. Kết luận của nghiên cứu cho thấy ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, CD64 là chỉ dấu sinh học có độ chính xác vượt trội so với CRP và PCT. Trong chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết, CD64/BCĐNTT có độ nhạy 87%, độ đặc hiệu là 89%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,94.

Gần đây nhất, năm 2021, một nghiên cứu gộp bao gồm tới 54 nghiên cứu (tiếng Anh và tiếng Hoa) của tác giả Shan Cong được thực hiện để đánh giá giá trị chẩn đoán của CD64/BCĐNTT, PCT và IL-6 trong nhiễm khuẩn huyết. Kết luận

của nghiên cứu cho thấy CD64 có giá trị chẩn đoán cao nhất rồi tới PCT, và cuối cùng là IL-6. CD64 có độ nhạy 88%, độ đặc hiệu 88% và diện tích dưới đường cong AUC 0,94.

2.5 Một số nghiên cứu về vai trò tiên lượng tử vong trong nhiễm khuẩn huyết của CD64/BCĐNTT

Số lượng các nghiên cứu ít hơn so với các nghiên cứu về giá trị chẩn đoán. Đa số cho thấy có CD64 có tương quan với mức độ nặng của nhiễm khuẩn hoặc các thang điểm độ nặng như APACHE II và SOFA, còn kết quả những nghiên cứu về vai trò tiên lượng tử vong của CD64 vẫn còn một số tranh cãi. Có một số nghiên cứu không chứng minh được vai trò tiên lượng tử vong, một số khác thì có nhưng kết quả không rõ ràng, theo những hướng trái ngược nhau.

Cần chú ý là đa số các nghiên cứu về CD64/BCĐNTT trước đây không sử dụng tiêu chuẩn nhiễm khuẩn huyết mới nhất Sepsis-3 theo Hội nghị đồng thuận quốc tế lần 3 năm 2016 mà sử dụng các tiêu chuẩn cũ hơn. Ngoài ra các nghiên cứu về giá trị tiên lượng của CD64 thường chỉ sử dụng nồng độ của chỉ dấu sinh học này ở một thời điểm chứ ít có nghiên cứu theo dõi chỉ dấu này theo thời gian nhằm đánh giá tính hữu ích trong tiên lượng của nó. Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam khảo sát về vai trò của CD64/BCĐNTT trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết được định nghĩa theo tiêu chuẩn Sepsis-3, đồng thời chúng tôi có phân tích sự thay đổi của nồng độ chỉ dấu CD64 trong thời gian 48 giờ để tiên lượng tử vong ở nhóm bệnh nhân này.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1 Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu quan sát phân tích, theo dõi dọc.

3.2 Đối tượng nghiên cứu:

Tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu: Bệnh nhân nhập khoa Hồi sức cấp cứu bệnh viện Chợ Rẫy được chia làm 2 nhóm:

- Nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết: bệnh nhân có ổ nhiễm rõ ràng và đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết Sepsis-3 theo hội nghị đồng thuận về nhiễm khuẩn huyết năm 2016 của SCCM/ESICM.

- Nhóm bệnh nhân không nhiễm khuẩn huyết: nhóm bệnh nhân nhập khoa Hồi sức cấp cứu nhưng không có dấu hiệu nào của nhiễm khuẩn huyết (bao gồm các bệnh nhân tai biến mạch máu não, viêm cơ tim, ngộ độc, điện giật hoặc chấn thương không kèm vết thương hở/thủng tạng rỗng).

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân dưới 16 tuổi, bệnh lý ác tính đang điều trị, bệnh mạn tính giai đoạn cuối (suy thận mạn giai đoạn cuối, xơ gan Child C, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính nhóm D), bệnh nhân nặng, tiên lượng tử vong trong 48 giờ hoặc nằm hồi sức dưới 48 giờ, bệnh nhân suy giảm miễn dịch, bệnh nhân hoặc thân nhân bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

3.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Chúng tôi thực hiện việc chọn bệnh đưa vào nghiên cứu tại khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/2019 đến tháng 10/2020 theo tiêu chuẩn đã nêu trong phần đối tượng nghiên cứu.

3.4 Cỡ mẫu của nghiên cứu:

Cỡ mẫu cho mục tiêu 1 (giá trị chẩn đoán): Sử dụng các công thức tính độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm chẩn đoán:

$$n \geq \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \text{Sens}(1-\text{Sens})}{d^2 p} \quad n \geq \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \text{Spec}(1-\text{Spec})}{d^2(1-p)}$$

Từ đó tính ra cỡ mẫu nghiên cứu cho mục tiêu 1 cần tối thiểu 140 bệnh nhân, và số bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tối thiểu là 71.

Cỡ mẫu cho mục tiêu 2 (giá trị tiên lượng): Cỡ mẫu được tính theo công thức tính theo diện tích dưới đường cong ROC của tác giả Hanley

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2V_1} + Z_{\beta} \sqrt{V_1 + V_2}}{\delta} \right]^2$$

Đưa vào tính bằng phần mềm MedCalc version 20.305.

Từ đó tính ra cỡ mẫu cần thiết cho mục tiêu 2 là là 72 với số ca sống tối thiểu là 48 ca và số ca tử vong tối thiểu là 24 ca.

3.5 Phương pháp thu thập số liệu:

Tất cả bệnh nhân nhập khoa Hồi sức cấp cứu thỏa các tiêu chuẩn nhận bệnh và không có các tiêu chuẩn loại trừ, bệnh nhân/thân nhân bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu được thu nhận vào nghiên cứu.

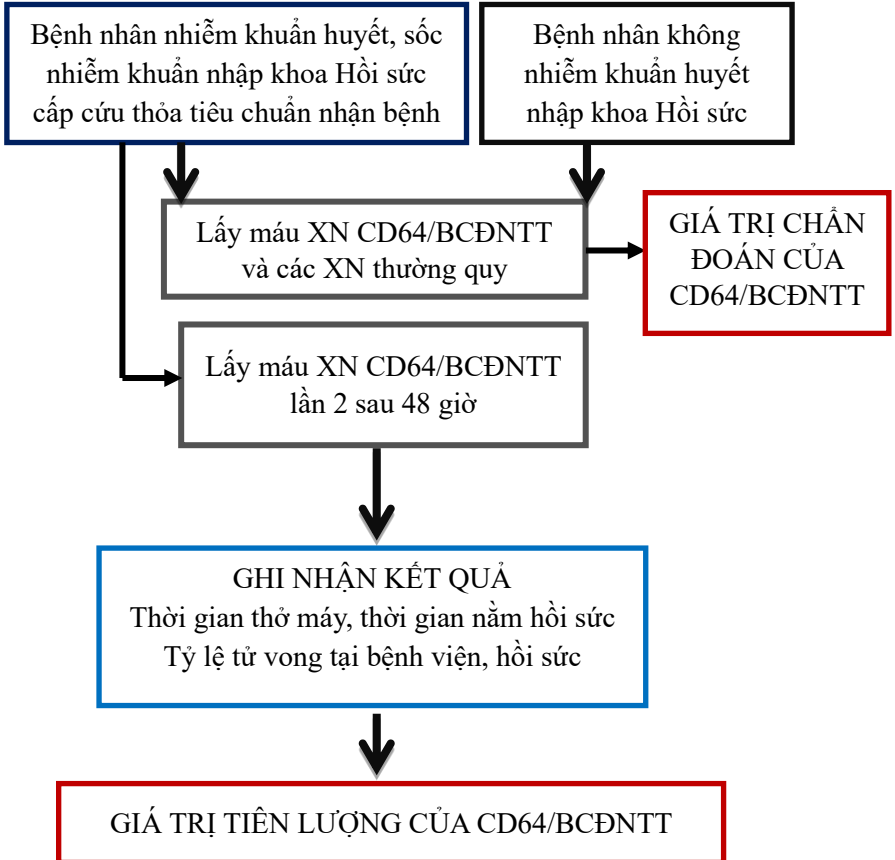
Thân nhân bệnh nhân được giải thích rõ ràng, chi tiết về mục đích và quy trình nghiên cứu. Thân nhân có thể rút khỏi nghiên cứu nếu không muốn tiếp tục mà không gặp bất kỳ trở ngại nào. Thân nhân được cung cấp số điện thoại của nghiên cứu viên để có thể liên lạc bất cứ lúc nào

Bệnh nhân được lấy máu làm xét nghiệm CD64/BCĐNTT bằng kỹ thuật phân tích tế bào theo dòng chảy. Các cận lâm sàng khác được thực hiện như thường quy (công thức máu, đông máu toàn bộ, chức năng gan, thận, điện giải đồ, lactate máu, khí máu động mạch, PCT, cấy máu và cấy các bệnh phẩm). Ghi nhận các giá trị lâm sàng và cận lâm sàng, thang điểm SOFA, APACHE II.

Nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết làm xét nghiệm CD64/BCĐNTT lần thứ hai sau 48 giờ. Ghi nhận động học của CD64/BCĐNTT.

Theo dõi và ghi nhận kết cục điều trị: thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức, thời gian nằm viện, tỷ lệ tử vong tại khoa Hồi sức, tỷ lệ tử vong tại bệnh viện.

3.6 Quy trình nghiên cứu:



3.7 Phương pháp phân tích dữ liệu:

- Các biến định lượng sẽ được kiểm định xem có phân phối chuẩn hay không bằng phép kiểm Shapiro-Wilk (khi cỡ mẫu dưới 50) hoặc phép kiểm Kolmogorov Smirnov. Các mô tả sẽ theo đúng phân bố của các biến định lượng này.

- So sánh 2 nhóm biến định tính bằng phép kiểm χ^2 .

- So sánh 2 nhóm biến định lượng bằng phép kiểm Student t đối với phân phối chuẩn. Nếu biến định lượng không theo phân phối chuẩn, so sánh 2 nhóm biến bất cặp bằng kiểm định Wilcoxon, so sánh 2 nhóm biến độc lập bằng kiểm định Mann-Whitney U.

- Phân tích đơn biến và đa biến bằng mô hình hồi quy logistic, tính tỷ số OR.

- Tương quan Pearson (với biến định lượng có phân phối chuẩn) hoặc Spearman (với biến định lượng không có phân phối chuẩn) được dùng để xác định mối tương quan giữa 2 biến định lượng với hệ số tương quan r.

- Dùng đường cong ROC để đánh giá khả năng phân biệt của các biến số. Khả năng phân biệt được đo lường bằng diện tích dưới đường cong ROC (AUC). Điểm cắt tốt nhất được xác định thông qua chỉ số Youden (chỉ số J). Chỉ số J là trị số cao nhất của tổng độ nhạy và độ đặc hiệu trừ đi 1.

- Các phép so sánh, hệ số tương quan r có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

3.8 Đạo đức trong nghiên cứu:

Đề cương chi tiết của nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội Đồng Đạo Đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh theo giấy chấp thuận số 103/ĐHYD-HĐĐĐ ngày 20 tháng 03 năm 2019.

Nghiên cứu tiến hành với sự đồng ý của người bệnh hoặc thân nhân người bệnh và có quyền ngừng tham gia bất cứ lúc nào.

Đây là nghiên cứu quan sát tiến cứu không can thiệp do đó không ảnh hưởng đến kết quả điều trị của người bệnh. Bệnh nhân không phải trả tiền làm xét nghiệm CD64.

4. KẾT QUẢ

Trong thời gian 22 tháng từ tháng 01/2019 đến tháng 10/2020, nghiên cứu thu nhận được 145 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu trong đó có 86 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và 59 bệnh nhân không nhiễm khuẩn huyết.

4.1 Đặc điểm chung dân số nghiên cứu:

4.1.1 Đặc điểm lâm sàng:

Tỷ lệ nam/nữ là 84/61 (1,38/1).

Tuổi của dân số có trung bình $52,37 \pm 18,28$ tuổi (tuổi thấp nhất là 16 tuổi, cao nhất là 96 tuổi).

Chỉ số khối cơ thể trong dân số nghiên cứu có giá trị trung vị là 22,7 (20,7 - 24,6) kg/m^2 .

4.1.2 Độ nặng của bệnh trong dân số nghiên cứu:

Dân số nghiên cứu chung có điểm APACHE II là 17 (13 - 22) và SOFA là 7 (4 - 10).

4.1.3 Kết cục điều trị:

- Thời gian thở máy là 6 (2 - 10) ngày.
- Thời gian nằm hồi sức là 6 (4 - 11) ngày.
- Thời gian nằm viện là 13 (8 - 20) ngày.
- Trong dân số nghiên cứu ghi nhận có 40/145 bệnh nhân tử vong tại khoa Hồi sức chiếm tỷ lệ 27,6%.
- Trong dân số nghiên cứu ghi nhận có 47/145 bệnh nhân tử vong trong bệnh viện chiếm tỷ lệ 32,4%.

4.2 Giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết của CD64/BCĐNTT

Ở mục tiêu 1 (giá trị chẩn đoán của CD64/BCĐNTT), chúng tôi chỉ sử dụng giá trị CD64 ở thời điểm T0, được gọi chung là CD64.

4.2.1 Tương quan của CD64 với PCT và bạch cầu

Bảng 4.1 Tương quan của CD64 với PCT và bạch cầu

Biến số	Hệ số tương quan (r)	Giá trị p
PCT	0,444	<0,001
BC	-0,002	0,985

Kiểm định Spearman

CD64 có tương quan thuận mức độ trung bình với PCT ($r = 0,444$, $p < 0,001$). CD64 không có tương quan với bạch cầu.

4.2.2 Phân bố các giá trị CD64, PCT và bạch cầu trong 2 nhóm nhiễm khuẩn huyết và không nhiễm khuẩn huyết

Bảng 4.2 Phân bố các giá trị CD64, PCT và bạch cầu trong 2 nhóm nhiễm khuẩn huyết và không nhiễm khuẩn huyết

Đặc điểm	Dân số chung n = 145	Không NKH n = 59	NKH n = 86	P
CD64 (phân tử / tế bào)	2186 (872 - 4082)	800 (510 - 1396)	3205 (2227 - 5573)	<0,001
PCT (ng/mL)	7,2 (1,2 - 54,45)	1,15 (0,3 - 4,82)	34,45 (4,95 - 87,32)	<0,001
Bạch cầu (G/L)	14,5 (10,92 - 18,83)	16,4 (12,2 - 18,54)	14,03 (9,83 - 19)	0,429

Kiểm định Mann-Whitney U

Giá trị trung vị của CD64 ở nhóm nhiễm khuẩn huyết 3205 (2227 - 5573) phân tử/tế bào cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không nhiễm khuẩn huyết 800 (510 - 1396) phân tử/tế bào ($p < 0,001$).

4.2.3 Giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết của CD64/BCĐNTT

Bảng 4.3 Giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết

Biến số	AUC	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	GTĐ (+)	GTĐ (-)
CD64 (phân tử / tế bào)	0,893	1311	94,2%	74,6%	84,4%	89,8%
PCT (ng/mL)	0,873	13,76 5	64%	92,9%	93,2%	62,7%
BC (G/L)	0,556	15,42	62,8%	54,2%	66,7%	50,0%

Tại điểm cắt 1311 phân tử/tế bào, CD64/BCĐNTT có khả năng chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết với độ nhạy 94,2%, độ đặc hiệu 74,6% và giá trị tiên đoán dương 84,4%, giá trị tiên đoán âm 89,8%.

4.2.4 Giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết khi phối hợp các chỉ dấu sinh học

Bảng 4.4 Giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết khi phối hợp các chỉ dấu sinh học

Biến số	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	GTTĐ (+)	GTTĐ (-)
CD64+PCT	0,907	95,3%	75,0%	85,4%	91,3%
CD64+BC	0,891	93,0%	76,3%	85,1%	88,2%
PCT+BC	0,656	34,9%	98,2%	96,8%	49,5%
CD64+BC+PCT	0,906	93,0%	78,6%	87,0%	88,0%

Tổ hợp CD64+PCT có khả năng chẩn đoán NKH tốt nhất với AUC=0,907, kế tiếp là CD64+BC+PCT (0,906).

4.3 Giá trị tiên lượng nhiễm khuẩn huyết của CD64/BCĐNTT (n=86)

Ở mục tiêu 2 (giá trị tiên lượng của CD64/BCĐNTT), chúng tôi chỉ phân tích trên nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết với n=86 bệnh nhân.

4.3.1 Tương quan với độ nặng của nhiễm khuẩn huyết

Bảng 4.5 Phân bố các giá trị điểm APACHE II, SOFA, và CD64 giữa nhóm nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn

Đặc điểm	Nhiễm khuẩn huyết (không sốc) n = 54	Sốc nhiễm khuẩn n = 32	p
APACHE II	15,5 (12,25- 21)	21 (17,5 - 45,0)	0,001
SOFA	5 (3 - 6)	10 (8 - 12,5)	<0,001
nCD64	1514 (1416 - 2542)	3568 (2589 - 5999)	<0,001

Kiểm định Mann-Whitney U

Điểm APACHE II, SOFA, PCT và CD64 ở nhóm sốc nhiễm khuẩn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm nhiễm khuẩn huyết (không sốc).

4.3.2 Tương quan của CD64 với các thang điểm độ nặng APACHE II và SOFA

Bảng 4.6 Tương quan của CD64 với điểm APACHE II và SOFA

Biến số	Hệ số tương quan (r)	Giá trị p
APACHE II	0,111	0,308
SOFA	0,307	0,004

CD64 có tương quan thuận mức độ trung bình với thang điểm SOFA ($r = 0,31$, $p = 0,004$). CD64 không có tương quan với thang điểm APACHE II.

4.3.3 Phân bố giá trị thang điểm APACHE II, SOFA, CD64 T0 và CD64 T48 ở 2 nhóm bệnh nhân tử vong và còn sống

Bảng 4.7 Phân bố giá trị thang điểm APACHE II, SOFA CD64 T0 và CD64 T48 ở 2 nhóm bệnh nhân tử vong và còn sống

Đặc điểm	Dân số chung n = 86	Sống n = 54	Tử vong n = 32	p
APACHE II	20 (17 -25)	19 (16 - 22,25)	24 (17,25- 29)	0,003^u
SOFA	9,49 ± 4,07	8,43 ± 3,56	11,3 ± 4,3	0,003^t
CD64 T0 (phân tử/tế bào)	3205 (2209- 5620)	3331 (2361- 5634)	3115 (1851- 5388)	0,473 ^u
CD64 T48 (phân tử/tế bào)	2284 (1362- 4279)	2129 (1226- 3503)	2778 (1770- 4983)	0,041^u

^tKiểm định t-test

^uKiểm định Mann-Whitney U

Các giá trị APACHE II, SOFA, CD64 T48 cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm tử vong so với nhóm còn sống. Giá trị CD64 T0 khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm tử vong và còn sống (p=0,473).

4.3.4 Giá trị tiên lượng tử vong của thang điểm APACHE II, SOFA và CD64 T48

Bảng 4.8 Giá trị tiên lượng tử vong

Biến số	AUC	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	GTTĐ (+)	GTTĐ (-)
APACHE II	0,677	26	43,8%	92,6%	77,8%	73,5%
SOFA	0,703	9,5	68,8%	63,0%	52,4%	77,3%
CD64 T48 (phân tử/tế bào)	0,628	1294	93,8%	27,8%	43,5%	88,2%

Tại điểm cắt 1294 phân tử/tế bào, CD64 T48 có khả năng tiên lượng tử vong nhiễm khuẩn huyết với AUC=0,628, độ nhạy 93,8%, độ đặc hiệu 27,8%, giá trị tiên đoán dương 43,5% và giá trị tiên đoán âm 88,2%

4.3.5 Biến thiên nồng độ CD64 theo thời gian

Bảng 4.9 Phân bố giá trị CD64 T48, delta CD64 và %delta CD64 ở 2 nhóm bệnh nhân tử vong và còn sống

Đặc điểm	Dân số chung n = 86	Sống n = 54	Tử vong n = 32	p
CD64 T48 (phân tử/tế bào)	2284 (1362 - 4279)	2129 (1226 - 3503)	2778 (1770 - 4983)	0,041
delta CD64 (phân tử/tế bào)	-640 (-2047 - 390)	-1243 (-2702--231)	234 (-1328-922)	0,006
%delta CD64 (%)	-27,1 (-55,7 - 17,6)	-35,3 (-60,1 - -10)	8,0 (-32,7 - 45,5)	0,002

Kiểm định Mann-Whitney U

Các giá trị CD64 T48, delta CD64 và %delta CD64 đều cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm tử vong so với nhóm còn sống.

Bảng 4.10 Giá trị tiên lượng tử vong của CD64 T48, delta CD64 và %delta CD64

Biến số	AUC	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	GTTĐ (+)	GTTĐ (-)
CD64 T48 (phân tử/tế bào)	0,628	1294	93,8%	27,8%	43,5%	88,2%
delta CD64 (phân tử/tế bào)	0,695	-49	62,5%	79,6%	64,5%	78,2%
%delta CD64 (%)	0,715	-1,2	62,5%	79,6%	64,5%	78,2%

Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của %delta CD64 có giá trị cao nhất là 0,715. Tại điểm cắt -1,2%, %delta CD64 có khả năng tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết với độ nhạy 62,5%, độ đặc hiệu 79,6% và giá trị tiên đoán dương 64,5%, giá trị tiên đoán âm 78,2%.

Bảng 4.11 Bảng hồi quy đa biến logistic các biến tiên lượng tử vong Hồi sức ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Yếu tố	OR	KTC 95%	Giá trị p
APACHE II	1,075	0,942 – 1,226	0,284
SOFA	1,033	0,844 – 1,266	0,751
Lactat	1,256	0,984 – 1,603	0,067
Bạch cầu	0,913	0,841 – 0,991	0,029
Natri	1,163	1,037 – 1,304	0,010
% delta CD64	1,014	1,000 – 1,028	0,044

Sau phân tích hồi quy đa biến logistic, còn 3 yếu tố tiên lượng độc lập cho tử vong Hồi sức là bạch cầu ($p=0,029$), Natri ($p=0,01$) và % delta CD64 ($p=0,044$).

4.3.6 Giá trị tiên lượng tử vong Hồi sức ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết khi phối hợp biến thiên nồng độ CD64 với các thang điểm APACHE II và SOFA

Bảng 4.12 Giá trị tiên lượng tử vong Hồi sức ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết khi phối hợp biến thiên nồng độ CD64 với các thang điểm APACHE II và SOFA

Biến số	AUC	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	GTTĐ (+)	GTTĐ (-)
% delta CD64	0,715	-1,2	62,5%	79,6%	64,5%	78,2%
% delta CD64 + APACHE II	0,806		75,0%	79,6%	68,6%	84,3%
% delta CD64 + SOFA	0,780		62,5%	85,2%	71,4%	79,3%
%delta nCD64 + APACHE II + SOFA	0,808		78,1%	75,9%	65,8%	85,4%

Tổ hợp % delta CD64+APACHE II+SOFA có giá trị AUC tốt nhất là 0,808, kế tiếp là %delta CD64+APACHE II (AUC=0,806), %delta CD64+SOFA (AUC=0,78).

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu 145 bệnh nhân (86 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và 59 bệnh nhân không nhiễm khuẩn huyết) tại khoa Hồi sức cấp cứu bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/2019 đến tháng 10/2020, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

5.1 Giá trị chẩn đoán của CD64/BCĐNTT ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

- CD64 có khả năng chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết rất tốt với AUC = 0,893. Tại điểm cắt 1311 phân tử/tế bào, CD64 có khả năng chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết với độ nhạy 94,2%, độ đặc hiệu 74,6% và GTTĐ(+) 84,4%, GTTĐ(-) 89,8%.

- Tổ hợp CD64+PCT có khả năng chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết tốt nhất với AUC = 0,907, độ nhạy 95,3%, độ đặc hiệu 75%, GTTĐ(+) 85,4%, GTTĐ(-) 91,3%.

- CD64 có tương quan thuận mức độ trung bình với PCT ($r = 0,444$, $p < 0,001$).

5.2 Giá trị tiên lượng của CD64/BCĐNTT ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

- CD64 T48 có khả năng tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết với AUC = 0,628. Tại điểm cắt 1294 phân tử/tế bào, CD64 T48 có độ nhạy 93,8%, độ đặc hiệu 27,8%, GTTĐ(+) 43,5% và GTTĐ(-) 88,2%.

- Phân tích mô hình hồi quy đa biến logistic cho thấy 3 yếu tố tiên lượng độc lập cho tử vong là bạch cầu (OR: 0,913; KTC 95%: 0,841-0,991, $p=0,029$), Natri (OR: 1,163; KTC 95%:

1,037-1,304, $p=0,01$) và Δ CD64 (OR: 1,014; KTC 95%: 1,000-1,028, $p=0,044$).

- Δ CD64 có khả năng tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết với $AUC = 0,715$. Tại điểm cắt $-1,2\%$, Δ CD64 có độ nhạy $62,5\%$, độ đặc hiệu $79,6\%$, GTTĐ(+) $64,5\%$ và GTTĐ(-) $78,2\%$.

- Tổ hợp Δ CD64+APACHE II+SOFA có khả năng tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tốt nhất với $AUC = 0,808$, độ nhạy $78,1\%$, độ đặc hiệu $75,9\%$, GTTĐ(+) $65,8\%$, GTTĐ(-) $85,4\%$.

- CD64 tương quan với các giai đoạn nặng của nhiễm khuẩn huyết.

- CD64 có tương quan thuận mức độ trung bình với thang điểm SOFA ($r=0,31$, $p=0,004$).

5.3 Kiến nghị: Qua kết quả ghi nhận từ nghiên cứu, chúng tôi có các kiến nghị sau:

- Cần có thêm những nghiên cứu đa trung tâm với sự tham gia của nhiều khoa Hồi sức cấp cứu để xác định giá trị chẩn đoán và tiên lượng của CD64/BCĐNTT ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết trên dân số Việt Nam.

- Xem xét tiến hành định lượng và theo dõi nồng độ CD64/BCĐNTT để góp phần vào việc chẩn đoán sớm và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Để tăng độ chính xác, có thể sử dụng tổ hợp CD64+PCT cho chẩn đoán và tổ hợp Δ CD64+APACHE II+SOFA cho tiên lượng tử vong bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.