

ĐÁNH GIÁ VAI TRÒ TIÊN LƯỢNG TỬ VONG CỦA NỒNG ĐỘ N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN NẶNG, SỐC NHIỄM KHUẨN

Phạm Thị Hiền^{1,✉}, Nguyễn Thụy², Vũ Hoàng Phương²

¹Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức,

²Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu thực hiện “Đánh giá vai trò của nồng độ NT –proBNP huyết tương trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, sốc nhiễm khuẩn”. Bệnh nhân chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng, sốc nhiễm khuẩn (NKN/SNK) điều trị tại Trung tâm Gây mê hồi sức ngoại khoa - Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức từ tháng 9/2016-9/2017. Xét nghiệm NT-proBNP ngày thứ 1, giá trị NT–proBNP trong tiên lượng tử vong ở mức cao với đường cong AUC = 0,735 (p = 0,02), cut off 3293 pg/ml, độ nhạy (Se) 79,1%, độ đặc hiệu (Sp) 60,9 %, PPV 66,7%, NPV 75%. Bệnh nhân NT –proBNP > 3293 pg/ml có OR 6,00; (CI 95% 1,84 – 19,53). N3, giá trị NT–proBNP trong tiên lượng tử vong ở mức cao với đường cong AUC = 0,765, cut off 10299pg/ml, Se 58,3%, Sp 91,2%, PPV 70,0% và NPV: 86,1%. Bệnh nhân NT–proBNP > 10299pg/ml có OR = 37,20, (CI 95% 7,94 – 174,34). Nồng độ NT–proBNP có giá trị tiên lượng tử vong sớm tại ngày thứ 1 và ngày thứ 3 trong NKN/SNK.

Từ khóa: nhiễm khuẩn nặng, sốc nhiễm khuẩn, NT- proBNP, giá trị tiên lượng tử vong.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn là nguyên nhân chính gây tử vong cho các bệnh nhân điều trị tại khoa hồi sức tích cực. Có khoảng 18 triệu người mắc nhiễm khuẩn mỗi năm trên thế giới.¹ Tại Pháp, Roch (2005) tỷ lệ tử vong do nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn là 56%, tỷ lệ này tại Nhật Bản cũng khoảng 54.5%.^{2,3} Nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn gây ra một chuỗi các phản ứng phức tạp có liên quan đến đáp ứng miễn dịch tự nhiên và thu được thể hiện thông qua sự tham gia của nhiều dấu ấn sinh học khác nhau NT –proBNP là một protein do cơ tim sản xuất. Trong nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn, khi tế bào cơ tim

bị thiếu máu, tăng áp lực trên thành và căng giãn quá mức làm hoạt hoá biểu hiện các gen BNP tim dẫn đến tăng tiết NT-proBNP. Chính vì vậy nồng độ NT – proBNP huyết tương là một trong số các dấu ấn có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn. Một số nghiên cứu cho thấy mối liên quan mật thiết giữa tỷ lệ tử vong và nồng độ NT-proBNP huyết tương ở nhóm bệnh nhân này.⁴ Nghiên cứu của Brueckmann năm 2005 cho thấy những bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn có nồng độ NT –proBNP cao hơn 1400 pg/ml có tỷ lệ tử vong cao gấp 3,9 lần so với những bệnh nhân có nồng độ thấp hơn.⁵ Trong nghiên cứu phân tích cộng gộp đa trung tâm của tác giả Wang năm 2012, NT –proBNP là một dấu ấn có hiệu lực tiên lượng tử vong mạnh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn khi tăng

Tác giả liên hệ: Phạm Thị Hiền

Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức

Email: phamhienpham9191@gmail.com

Ngày nhận: 11/10/2019

Ngày được chấp nhận: 09/01/2020

thì tăng tỉ lệ tử vong với khoảng OR (6,62, 95% CI 2,68 - 16,34, $P < 0,0001$).⁶ Do vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: Đánh giá vai trò của nồng độ NT –proBNP huyết tương trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng, sốc nhiễm, khi nhiễm khuẩn dẫn đến suy chức năng cơ quan hoặc tụt huyết áp kéo dài phải dùng đến thuốc vận mạch, lactac máu $\geq 2\text{mmol/l}$ và bệnh nhân trên 18 tuổi được điều trị tại Trung tâm Gây mê hồi sức ngoại khoa Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức từ tháng 9/2016 đến tháng 9/2017

Các bệnh nhân bị loại ra khỏi nghiên cứu gồm: bệnh nhân có tiền sử suy tim, suy thận mạn, đa chấn thương có điểm ISS ≥ 25 điểm hoặc chấn thương sọ não Glasgow ≤ 8 điểm.

2. Phương pháp

Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang. Tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn, được điều trị theo hướng dẫn chung (Guideline sepsis 2). Thu thập số liệu về nồng độ NT – proBNP, dấu hiệu về lâm sàng và cận lâm sàng như (ý thức, tình trạng hô hấp, tuần hoàn, chức năng gan, thận, lactac, tiểu cầu) tại các thời điểm nghiên cứu ngày thứ 1, thứ 3 và thứ 5 và kết quả của bệnh nhân.

Xét nghiệm NT-proBNP được thực hiện tại khoa Hóa sinh Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức. Chạy bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang Eclia, trên hệ thống Roche Cobas e602, với khoảng giá trị tham chiếu 5 pg/ml tới 35000.

3. Xử lý số liệu

Xử lý và phân tích theo phần mềm SPSS 20.0 và phần mềm Medcalc. Tính trung bình và độ lệch chuẩn, tỷ lệ phần trăm của biến định lượng, tính tỷ lệ phần trăm của các biến định tính. So sánh tỷ lệ của biến định tính bằng test khi bình phương, giá trị trung bình của các biến định lượng bằng test T-student với $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê. Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) để xác định giá trị tiên lượng tử vong của các xét nghiệm, thang điểm, giá trị cut off, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán âm tính, dương tính của các chỉ số.

4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua hội đồng đề cương của Bộ môn Gây mê hồi sức – Trường Đại học Y Hà Nội, Ban lãnh đạo Trung tâm Gây mê và hồi sức ngoại khoa – Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức ngày 21/9/2016. Hồ sơ và các thông tin liên quan chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu và được giữ bí mật tuyệt đối, không tiết lộ cho bất kì đối tượng không liên quan nào khác.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của đối tượng

Tuổi trung bình của nghiên cứu: $64,38 \pm 15,5$ tuổi. Tỷ lệ Nam/nữ: 0,73/1

Điểm APACHE II tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu: $15,22 \pm 10,92$

Điểm SOFA tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu: $10,54 \pm 8,86$

* Tỷ lệ tử vong.

Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi là 40.4%. Tại thời điểm đầu tiên trong nghiên cứu nồng độ NT –proBNP trung bình là 7316,61

pg/ml.

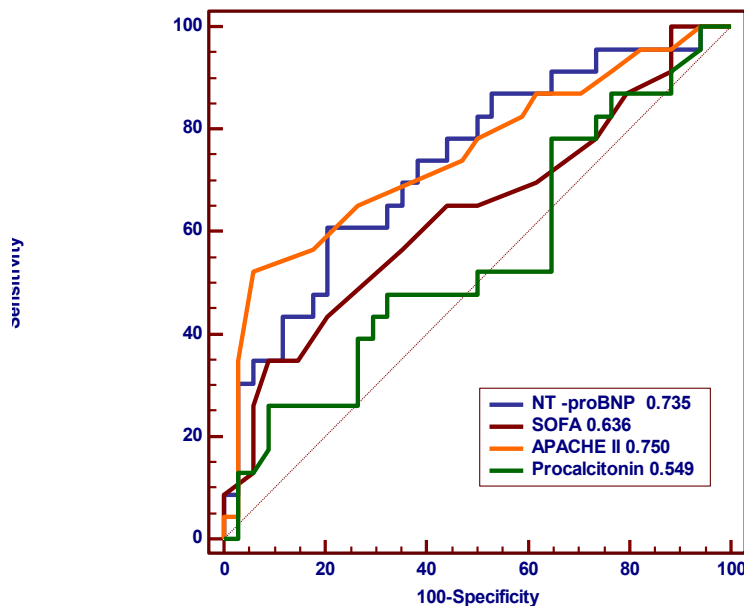
2. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ NT –proBNP

Bảng 1. Nồng độ NT –proBNP ngày thứ 1, ngày thứ 3 và kết quả lâm sàng

Thời điểm	Nhóm bệnh nhân	Số bệnh nhân (n)	$\bar{X} \pm SD$ (pg/ml)	p
Ngày 1	Sống	34	4061,9 ± 7469,4	< 0,05
	Tử vong	23	12127,8 ± 13664,6	
Ngày 3	Sống	34	3484,7 ± 5167,0	< 0,05
	Tử vong	12	13145,5 ± 11817,2	

Nồng độ NT-proBNP ở ngày thứ 1 của nhóm bệnh nhân tử vong cao có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân sống với $p < 0,05$. Ngày thứ 3 nhóm bệnh nhân tử vong 13145,50 pg/ml cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sống sót 3484,65 pg/ml, $p < 0,05$.

2.1. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ NT –proBNP tại ngày thứ 1.



Biểu đồ 1. Diện tích dưới đường cong (AUC) của các chỉ số đánh giá trong tiên lượng tử vong ở ngày thứ nhất (n = 57)

Nồng độ NT-proBNP có hiệu lực tiên lượng tử vong tương đối tốt với diện tích dưới đường cong là 0,735 ($p < 0,05$) và hiệu lực tiên lượng này cũng có giá trị tương đương với chỉ số APACHE II với $AUC = 0,750$ ($p < 0,05$).

Từ dữ liệu nhận thấy NT-proBNP với điểm cut – off là 3293 pg/ml có giá trị tiên lượng tử vong với độ nhạy 79,1%, độ đặc hiệu 60,9%.

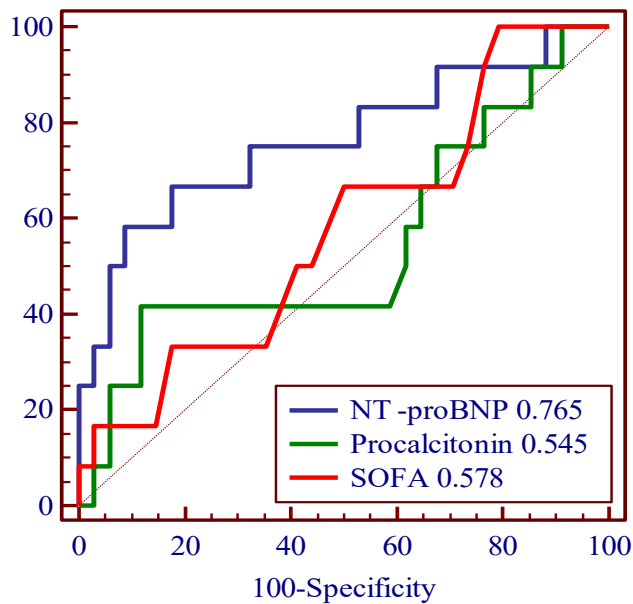
Nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP > 3293 pg/ml ở ngày thứ nhất có nguy cơ tử vong tăng

hơn gấp 6 lần (OR: 6,00, CI95% 1,53 – 21,81) so với nhóm có nồng độ NT-proBNP \leq 3293pg/ml (Bảng 2).

Bảng 2. Liên quan giữa tỷ lệ tử vong với NT-proBNP ngày thứ 1 (n = 57)

		Tỷ lệ tử vong		OR (CI95%)
		Sống	Tử vong	
NT –proBNP (pg/ml)	\leq 3293	(75%)	9(25%)	6,00 (1,84– 19,53)
	$>$ 3293	7 (33,3%)	14 (66,7%)	
Tổng		34 (59,6%)	23 (40,4%)	

2.2. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ NT -proBNP tại ngày thứ 3.



Biểu đồ 2. Diện tích dưới đường cong (AUC) của các chỉ số đánh giá trong tiên lượng tử vong ở ngày thứ 3 (n = 46)

Nồng độ NT-proBNP ở ngày thứ 3 có hiệu lực tiên lượng tử vong ở mức độ tương đối tốt và là cao nhất với diện tích dưới đường cong là AUC = 0,765 so với chỉ số SOFA (AUC = 0,578) và procalcitonin (AUC = 0,545) .

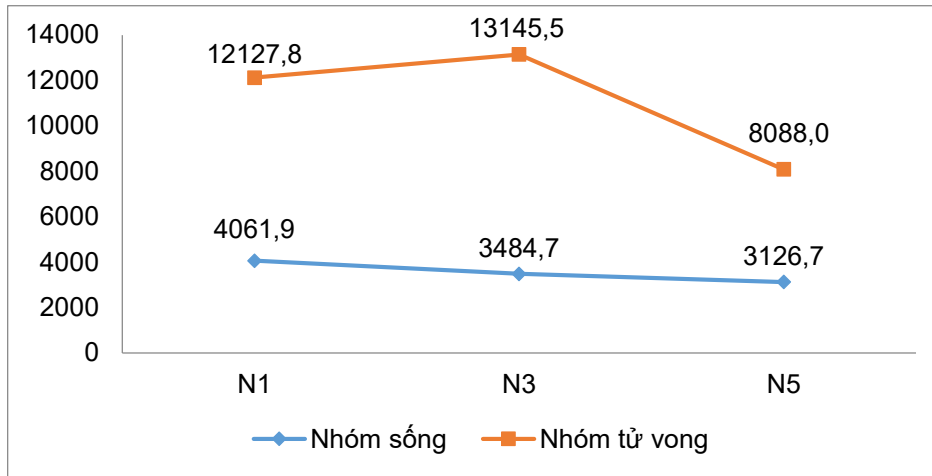
Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP $>$ 10299pg/ml ở ngày thứ 3 có nguy cơ tử vong cao hơn 37 lần (OR = 37,2) so với nhóm bệnh nhân có nồng độ NT-proBNP $<$ 10299 pg/ml.

2.3. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ NT-proBNP tại ngày thứ 5

Tại ngày thứ 5, Nồng độ NT-proBNP huyết tương của bệnh nhân tử vong (8/42) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân sống sót (34/42) (8088 pg/ml vs 3126,68pg/ml) với $p < 0,05$ (kiểm định T Test).

* Thay đổi động học NT-proBNP huyết tương tại các thời điểm nghiên cứu với tiên lượng tử vong.

Nồng độ NT-proBNP huyết tương ở nhóm bệnh nhân tử vong ở mức cao ($> 10,000$), không có xu hướng giảm thậm chí còn tăng lên ở ngày thứ 3. Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) (Biểu đồ 3).



Biểu đồ 3. Động học NT-proBNP nhóm sống và tử vong ở các thời điểm

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ngay từ thời điểm được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn, nồng độ NT –proBNP đều tăng lên ở tất cả các bệnh nhân. Trong đó, nồng độ NT –proBNP của nhóm bệnh nhân tử vong là $12127,8 \pm 13664,6$ pg/ml cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân sống sót $4061,9 \pm 7469,4$ pg/ml ($p < 0,05$). Theo Roch (2005) nhóm tử vong có nồng độ NT –proBNP 34028 pg/ml cao hơn nhiều so với nhóm sống sót 7428 pg/ml ($p < 0,05$).² Khi sử dụng đường cong ROC để xác định vai trò của nồng độ NT –proBNP trong tiên lượng tử vong, chúng tôi thấy đây là một chỉ số có giá trị tốt tiên lượng tử vong ở thời điểm ngày thứ nhất với AUC là $0,735$ (CI 95% $0,602 - 0,868$, $p < 0,05$). Varpula (2007), AUC là $0,631$ (CI 95%, $0,549 - 0,712$, $p < 0,05$).⁷ Giá trị cut-off trong tiên lượng tử vong của NT –proBNP tại thời điểm này 3293 pg/ml với độ nhạy $79,1\%$, độ đặc hiệu $60,9\%$. Mokart sử dụng điểm cut 6624 pg/ml cũng cho tiên lượng tử vong với độ nhạy, độ đặc hiệu rất cao 86% , 77% .⁸ Nhóm bệnh nhân có NT –proBNP

> 3293 pg/ml có nguy cơ tử vong tăng gấp 6 lần (OR $6,00$, CI 95% $1,84 - 19,53$) so với nhóm có nồng độ thấp hơn. Năm 2005, Brueckmann và cộng sự cho thấy nhóm bệnh nhân có nồng độ NT –proBNP > 1400 pg/ml cũng có tỷ lệ tử vong cao gấp $3,9$ lần so với nhóm có nồng độ thấp hơn.⁵ Nồng độ NT –proBNP có giá trị cao để tiên lượng tử vong các ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn tại thời điểm ngày thứ nhất.

Tại thời điểm ngày thứ 3 ngày, chúng tôi thấy nồng độ NT –proBNP của nhóm bệnh nhân tử vong tiếp tục cao hơn nhóm bệnh nhân sống sót với giá trị lần lượt là $13145,50 \pm 11817,17$ pg/ml và $3484,65 \pm 5166,97$ pg/ml và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Chen (2013) cho thấy nồng độ NT –proBNP tại ngày thứ 3 giữa nhóm tử vong và nhóm sống sót cũng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (5320 pg/ml so với 1870 mg/ml)⁹. Tuy nhiên nồng độ NT –proBNP trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác có thể là do tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn và mức

độ nhiễm khuẩn nói chung cao hơn và do vậy tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cũng lớn hơn.

Khi sử dụng đường cong ROC, chúng tôi thấy đây là một chỉ số xét nghiệm có giá trị tiên lượng tốt đối với tử vong AUC 0,765 (CI 95% 0,589 – 0,941, $p < 0,05$). Brueckman đo nồng độ NT –proBNP huyết tương ở ngày thứ 2 cũng cho kết quả AUC là 0,685. Mokart và cộng sự nghiên cứu trên 51 bệnh nhân ung thư bị nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn thấy tại thời điểm 2 ngày sau nhập viện có AUC là 0,870 và đưa ra kết luận nồng độ NT –proBNP tại thời điểm này là yếu tố duy nhất liên quan đến tử vong.⁸ Năm 2011, Liu D và cộng sự nghiên cứu trên 72 bệnh nhân ICU cũng cho kết quả nồng độ NT –proBNP là yếu tố độc lập tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn.¹⁰ Tại thời điểm ngày thứ 3 với số lượng là 12/46 bệnh nhân tử vong là chưa nhiều, nên AUC trong nghiên cứu của chúng tôi chưa có ý nghĩa như là một yếu tố độc lập tiên lượng tử vong và cần tiến hành những nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn để khẳng định ý nghĩa tiên lượng của NT proBNP tại thời điểm này. Tại ngày thứ 3 này, bệnh nhân có nồng độ NT –proBNP cao hơn 10299 pg/ml có nguy cơ tử vong cao gấp 37 lần (OR 37,2) với (CI 95% 7,94 – 174,34) so với nhóm có nồng độ thấp hơn.

Tại thời điểm ngày thứ 5, có 8 trong số 42 bệnh nhân bị tử vong với nồng độ NT –proBNP trung bình là 8088,00 ± 9944,16pg/ml cao hơn so với ở nhóm sống 5940,82 pg/ml nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Theo Chen năm 2013, nồng độ NT –proBNP tại ngày thứ 5 nhóm tử vong cũng cao nhóm sống sót (6900 pg/ml vs 1230 pg/ml và $p < 0,05$).⁹ Diện tích dưới đường cong (AUC) của NT –proBNP tại thời điểm này chỉ có giá trị tiên lượng ở mức trung bình (AUC = 0,680) (p

$> 0,05$). Tác giả cũng cho thấy chưa thể khẳng định được vai trò của NT –proBNP tại ngày thứ 5 trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn.⁹

Trong nghiên cứu, nhóm bệnh nhân tử vong có nồng độ NT –proBNP cao hơn ở nhóm sống sót ở cả 3 thời điểm: ngay khi nhập viện nhóm tử vong đã có nồng độ NT –proBNP cao hơn, giá trị này tiếp tục tăng lên ở ngày thứ 3 và ngày thứ 5. Ở nhóm sống sót, nồng độ NT –proBNP có xu hướng giảm dần qua 3 thời điểm nghiên cứu. Tuy nhiên do số lượng bệnh nhân còn ít, kết quả nghiên cứu của chúng tôi vẫn chưa khẳng định vai trò độc lập động học của NT –proBNP trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn. Hiện nay, cũng chưa có nghiên cứu nào trên thế giới công bố kết quả về vai trò động học của NT –proBNP.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ NT –proBNP huyết tương là một trong các dấu ấn sinh học có giá trị cao trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng/sốc nhiễm khuẩn ở cả 3 thời điểm nghiên cứu và có giá trị cao nhất ở thời điểm ngày thứ 3.

Lời cảm ơn

Tôi xin chân thành cảm ơn các bệnh nhân và gia đình bệnh nhân, các bác sĩ và điều dưỡng Trung tâm Gây mê và Hồi sức ngoại khoa - Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Đặc biệt là GS. Nguyễn Thụ và TS. Vũ Hoàng Phương đã nhiệt tình giúp đỡ, đóng góp những ý kiến quý báu giúp tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. Feb 27 1993;341(8844):515-518.
2. Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, et

al. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Critical care medicine*. May 2005;33(5):1001-1007

3. Ueda S, Nishio K, Akai Y, et al. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock. *Shock*. Aug 2006;26(2):134-139.

4. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg*. 1985;202(6):685–693. doi:10.1097/00000658-198512000-00004

5. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation*. Jul 26 2005;112(4):527-534.

6. Wang F, Wu Y, Tang L, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical care*. May 6 2012;16(3):R74

7. Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, et al. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. May 2007;35(5):1277-1283

8. Mokart D, Sannini A, Brun JP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an early prognostic factor in cancer patients developing septic shock. *Critical care*. 2007;11(2):R37.

9. Chen W, Zhao L, Liu P, et al. The predictive value of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the evaluation of prognosis and the severity of patients with septic shock induced myocardial suppression. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. Jan 2013;25(1):40-44.

10. Liu D, Yin WH, Kang Y, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with severe sepsis and septic shock. *Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban. Journal of Sichuan University. Medical science edition*. May 2011;42(3):369-373

Summary

ASSESSMENT OF MORTALITY PREDICT VALUE OF N-TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (NT-PROBNP) CONCENTRATION IN SEVERE SEPSIS AND SEPSIS SHOCK PATIENTS

This study aims to "Evaluate the role concentration NT -proBNP in plasma in mortality prognosis in patients with SS/SS". Patients were treated at Viet Duc hospital center of Anesthesia and Surgical Intensive Care from 9/2016 – 9/2017. NT – proBNP at 1 day has role in mortality prognosis effect AUC = 0.735 (p = 0.02) with cut off equal to 3293 pg/ml, Se 79.1%, Sp 60.9 %, PPV 66.7% and NPV 75%. Patients with NT– proBNP > 3293 pg/ml, have 6 times higher mortality (OR 6.00; 1.84 – 19.53). NT –proBNP at 3 day has role in mortality prognosis effect AUC equal to 0,765; cut-off 10299; Se 58.3%, Sp 91.2%, PPV 70.0% ; NPV 86.1%. Patients with NT– proBNP> 10299pg/ml, have 37 times higher mortality (OR = 37.20, CI 95% 7.94 – 174.34). In conclusion, the concentration of NT-proBNP at 1 day and 3 day has valuable mortality prognosis in patients with SS/SS.

Keywords: severe sepsis, septic shock, NT - ProBNP, mortality prognosis.