

Bs Lê Văn Tuấn -

Nhi m trùng huyết đ c đ nh nghĩa là m t ph n ng không đ c ki m soát c a v t ch đ i v i nhi m trùng đ n đ n r i lo n ch c năng c quan đe đ a tính m ng. Nó có t l t vong trong 30 ngày c tính là 24,4% và tăng lên 34,7% nh ng b nh nhân b s c. Tr c t chính trong qu n lý nhi m trùng huyết là b t đ u dùng kháng sinh s m. Tuy nhiên, vi c s d ng kháng sinh ph r ng không phù h p có th đ n đ n tình tr ng kháng kháng sinh và th m chí làm tăng t l t vong. Vi c xác đ nh 30,6% đ n 56,4% b nh nhân nhi m trùng huyết âm tính có th ng n ng a nh ng k t qu b t l i này thông qua vi c th c hi n gi m leo thang kháng sinh và ngay c nh ng ng i có k t qu nuôi c y đ ng tính, có th gi m th i gian đ u tr . Ngoài ra, các h th ng tính đ m đ a trên phòng thí nghi m và lâm sàng hi n t i thi u đ nh y và đ đ c hi u đ h ng đ n các bác sĩ lâm sàng đ a ra quy t đ nh phân lo i và tiên l ng. Đ gi i quy t nh ng tình hu ng khó x này, các bác sĩ lâm sàng đã chuy n sang s d ng các đ u n sinh h c, đ c đ nh nghĩa là các phân t có th đ c đo l ng và đánh giá m t cách khách quan nh m t ch báo v các quá trình sinh h c c b n.



Đu n sinh h c lý t ng trong nhi m trùng huyết s h tr m t ho c nhi u lĩnh v c sau: 1) b t đ u dùng kháng sinh và phân bi t gi a nhi m vi khu n, nhi m vi rút và viêm nhi m vô trùng; 2) th i gian đ u tr kháng sinh; và 3) tiên l ng. Trong t ng quan này, chúng tôi th o lu n v các ng d ng c th này cho các đ u n sinh h c hi n có và m i n i sau đây: procalcitonin, presepsin, pentraxin-3 và protein s i tuy n t y trong nhi m trùng huyết. Cu i cùng, chúng tôi th o lu n v các đ u n sinh h c này đ so sánh, cũng nh ng d ng đa ph ng th c c a chúng trong nhi m trùng huyết.

1. Procalcitonin

Procalcitonin (PCT) là ti n ch t protein c a calcitonin đ c s n xu t b i t bào C c n nang c a tủy n giáp (B ng 1). Đ đ i phó v i tình tr ng viêm, quá trình t ng h p PCT ho t đ ng nh m t ch t ph n ng trong giai đo n c p tính và đ c kích ho t t các mô ngo i biên nh th n và gan, sau đó là s gia tăng n ng đ trong huyết thanh, lên t i 100.000 l n so v i m c bình th ng, trong b i c nh nhi m vi khu n. S gia tăng này có xu h ng đ c quan sát c th khi ph n ng v i vi khu n, nh ng ít h n v i vi rút. Đ c t vi khu n và các cytokine c a v t ch đ ng nh làm tăng n ng đ PCT, trong khi các phân t đ c t o ra đ đáp ng v i virus làm gi m s n xu t PCT. V i đ c tính này, PCT đã đ c nghi n c u r ng rãi nh m t đ u n sinh h c trong nhi m trùng huyết, đ c bi t liên quan đ n nhi m trùng đ ng hô h p đ i. Nó đã đ c đánh giá trong t t c các khía c nh c a ng đ ng đ u n sinh h c nh đã mô t tr c đây, bao g m h ng đ n b t đ u dùng kháng sinh, xác đ nh th i gian dùng kháng sinh và tiên l ng. Hi n t i, ti n ích lâm sàng phù h p nh t c a nó là h ng đ n th i gian dùng kháng sinh, trong khi tính h u ích c a nó trong các ng đ ng khác v n còn đang đ c tranh lu n. Trong các h ng đ n nhi m trùng huyết hi n t i, nên s đ ng PCT, cùng v i d li u lâm sàng, đ h ng đ n th i gian đi u tr ch không ph i đ xác đ nh khi nào b t đ u đi u tr .

Ch n đoán và b t đ u dùng kháng sinh

Vi c s đ ng PCT đ h ng đ n b t đ u dùng kháng sinh đã đ c nghi n c u trong m t s th nghi m lâm sàng ng u nhiên có ki m soát (RCT), v i ph n l n các b nh nhi m trùng ph i và b nh đ ng hô h p bao g m đ t c p c a b nh ph i t c ngh n m n tính (COPD). Các th nghi m này s đ ng các phép đo n i ti p n ng đ PCT đ xác đ nh vi c b t đ u ho c ng ng s đ ng kháng sinh, so v i th c hành tiêu chu n, t i th i đi m các RCT đ c ti n hành. K t qu c a nh ng th nghi m này đã mâu thu n. Ví d , hai trong s các th nghi m l n h n, th nghi m ProHOSP và ProACT cho k t qu khác nhau. Th nghi m ProHOSP cho th y thu t toán d a trên PCT đã rút ng n đáng k s ngày dùng kháng sinh trung bình (5,7 so v i 8,7 ngày) đ i v i nhi m trùng đ ng hô h p, trong khi th nghi m ProACT không cho th y s khác bi t có ý nghĩa (4,2 so v i 4,3 ngày). M t l p lu n ng h th nghi m ProHOSP là th nghi m ProACT đ c ti n hành g n m t th p k sau th nghi m ProHOSP khi th c hành tiêu chu n đã k t h p th i gian dùng kháng sinh ng n h n. Đi u này có th th y s khác bi t v s ngày dùng kháng sinh trung bình gi a hai RCT. Tuy nhiên, các k t qu lâm sàng khác nh tác đ ng ph và tái phát nhi m trùng không khác bi t đáng k gi a các nhóm th nghi m.

Các lĩnh v c m h khác bao g m các m c ng ng ch p nh n đ c khác nhau đ i v i vi c b t đ u s đ ng kháng sinh. M c $\geq 0,25$ $\mu\text{g/L}$ đã đ c s đ ng làm ng ng chung cho các b nh nhi m trùng do vi khu n; tuy nhiên, các nghi n c u v nhi m trùng đ ng hô h p đã ch ng minh r ng không có giá tr c th nào đ đoán đ y đ tình tr ng nhi m vi khu n. Do đó, các h ng đ n chuyên môn nh chi n d ch đi u tr nhi m trùng huyết còn s ng sót và h ng đ n đi u tr viêm ph i t Hi p h i B nh truy n nhi m Hoa K (IDSA)/Hi p h i L ng ng c Hoa K (ATS), cũng nh Hi p h i Hô h p Châu Âu (ERS) đã khuy n cáo không nên d a vào v PCT

trong vi c h ng dn bt đu s d ng kháng sinh. H n n a, trong khi PCT có th tăng đ c bi t đ đ p ng v i nhi m trùng do vi khu n, đ cao sai có th đ c quan sát trong viêm vô trùng. Các ví d bao g m, nh ng không gi i h n i viêm t y, ch n th ng, ph u thu t, b ng và ng ng tim.

Th i gian dùng kháng sinh

D li u g n đây ng h vi c s d ng PCT trong vi c h ng dn th i gian dùng kháng sinh. Ba th nghi m RCT liên quan đ n b nh nhân nhi m trùng huyết n ng – TH NGHI M PRORATA, SAPS và PROGRESS – đã ch ra r ng các phép đo n i ti p, v i m c đ PCT gi m dn, có th đ c s d ng nh m t th c đo an toàn đ ng ng kháng sinh k t h p v i đánh giá lâm sàng t t nh t. Các th nghi m đã s d ng $\leq 0,5 \mu\text{g/L}$ ho c gi m 80% so v i m c ban đu nh m t h ng dn cho vi c ng ng s d ng kháng sinh. C ba th nghi m đu cho th y th i gian dùng kháng sinh ng n h n đáng k khi đu u tr theo h ng dn c a PCT. Th nghi m PRORATA cho th y không có s khác bi t đáng k v t l t vong và nguy c tái nhi m. Tuy nhiên, trong các th nghi m SAPS và PROGRESS, t l t vong gi m đáng k sau 28 ngày (đ ng th i gi m t l t vong trong 1 năm đ i v i th nghi m SAPS). H n n a, th nghi m PROGRESS, ban đu đ c thi t k đ đánh giá nguyên nhân đ ng sau vi c gi m t l t vong đ c quan sát th y trong th nghi m SAPS, cho th y gi m các k t qu b t l i lâu dài khi đu u tr theo h ng dn c a PCT nh t n th ng th n c p tính và tiêu ch y. Tuy nhiên, s xâm l n c a các sinh v t đa kháng thu c (MDRO) là t ng t nhau gi a hai nhóm.

Tiên l ng

Giá tr tiên l ng c a PCT ch y u đ c đánh giá trong nhi m trùng đ ng hô h p d i (LRTI) và có th có giá tr trong th c hành lâm sàng khi k t h p v i các mô hình đ đoán r i ro khác. Tăng PCT ban đu, và h n th n a, m c tăng theo xu h ng có liên quan đ n tăng t l t vong ho c th t b i đu u tr b nh nhân m c LRTI. Nh ng phát hi n này đã đ c quan sát trong m t phân tích t ng h p c a 14 th nghi m, cũng nh trong m t s nghi n c u quan sát. Gi ng nh khi bt đu dùng kháng sinh, không có giá tr gi i h n nào cho m t phép đo đ n l có liên quan c th đ n k t qu kém. H n n a, các nghi n c u đã báo cáo các k t qu trái ng c nhau v vi c li u m c đ PCT có th c s đ đoán đ c t l t vong hay không. M t cách ti p c n kh thi có th là s d ng các phép đo n i ti p đ tiên l ng.

2. Presepsin

Presepsin là m t đ u n sinh h c mi n đ ch m i n i, là m t đ ng hòa tan c a CD14. CD14 là m t glycoprotein b m t và là thành viên c a các th th gi ng Toll, đ c bi u hi n b i đ i th c bào và b ch c u đ n nhân, có ái l c v i các ph i t c a vi khu n nh lipopolysaccharit. V i s hi n di n c a m m b nh vi khu n, n ng đ presepsin tăng s m, vì nó là s n ph m ph c a ph n ng mi n đ ch b m sinh. Đi u này đ c bi t thu n l i trong vi c xác đ nh nhi m trùng huy t do vi khu n s m trong quá trình b nh. M c dù hi n t i nó không đ c ph bi n r ng rãi, nh ng presepsin đã đ c đánh giá trong vi c h ng đ n ch n đoán nhi m trùng huy t do vi khu n, th i gian dùng kháng sinh và tiên l ng nhi m trùng huy t.

Ch n đoán nhi m trùng huy t do vi khu n

Presepsin có kh năng phân bi t nhi m trùng do vi khu n v i nhi m trùng không do vi khu n là nguyên nhân gây nhi m trùng huy t, đ a trên m t s nghiên c u quan sát. N ng đ presepsin cao h n có liên quan đ n nhi m trùng huy t do vi khu n so v i nhi m trùng huy t không do vi khu n, phù h p v i sinh h c c b n c a nó. Các giá tr ng ng cho th y nhi m trùng huy t do vi khu n đã đ c báo cáo trong ph m vi 600 ng/L, v i đ nh y đ c báo cáo là 87,8% và đ đ c hi u là 81,3%. Tuy nhiên, ph m vi giá tr khác nhau gi a các nghiên c u, cũng nh giá tr tiên đoán c a nó. Do đó, t i th i đ i m này không có h ng đ n ho c khu y n ngh nào v giá tr phân bi t đ c ch p nh n cho đ n khi các nghiên c u ti p theo đ c ti n hành.

Th i gian dùng kháng sinh

Gi ng nh PCT, presepsin có giá tr ti m năng đ c i thi n vi c qu n lý kháng sinh và góp ph n đ a ra các quy t đ nh tăng ho c gi m li u pháp kháng sinh. Trong m t th nghi m đa trung tâm, không ng u nhiên Trung Qu c trên 656 b nh nhân, m t phác đ đ i u tr theo h ng đ n c a presepsin đ c so sánh v i tiêu chu n chăm sóc. Li u pháp kháng sinh đã b ng ng khi n ng đ đ t đ i 350 pg/mL ho c gi m $\geq 80\%$ so v i ban đ u. Không có s khác bi t đáng k v t l t vong trong 28 ngày và nhóm dùng presepsin đã gi m đáng k s ngày dùng kháng sinh so v i tiêu chu n chăm sóc (14,54 so v i 11,01 ngày). Ng c l i v i m c đ gi m đ n, n ng đ presepsin tăng ho c tăng liên t c có liên quan đ n vi c đ i u tr không đ y đ và c y máu đ ng tính kéo dài. Do đó, ngoài vi c gi m leo thang kháng sinh, presepsin có th đ c s đ ng đ tăng li u pháp khi thích h p v m t lâm sàng.

Tiên l ng

Presepsin cũng có ti m năng trong tiên l ng nhi m trùng huy t, ch ng h n nh d đoán t l t vong, m c đ nghiêm tr ng c a b nh và k t qu b t l i. M c đ tăng cao ban đ u ho c m c đ tăng đ n liên t c có liên quan đ n k t qu b t l i trong nhi u nghiên c u. Chúng bao g m s phát tri n c a t n th ng th n c p tính, tăng th i gian n m vi n, tăng s ngày th máy, tăng th i gian dùng thu c v n m ch, gi m kh năng thanh th i nhi m trùng và t vong.

Nhìn chung, các nghiên c u b sung là c n thi t đ h tr các ng đ ng lâm sàng ti m năng c a presepsin. Tuy nhiên, d li u hi n có cho th y m t t ng lai đ y h a h n cho đ u n sinh h c này trong vi c h ng đ n qu n lý nhi m trùng huy t.

3. Pentraxin 3

Pentraxin 3 (PTX3) tham gia vào ph n ng mi n đ ch b m sinh vì nó đ c t o ra b i các t bào đuôi gai, b ch c u đ n nh n và đ i th c bào (cùng v i nhi u lo i khác) khi kích thích các cytokine ti n viêm TNF α và IL-1 β ho c phân t liên quan đ n t n th ng. PTX3 sau đó có th thúc đ y quá trình viêm thông qua kích ho t và opsonin hóa b th nh ng cũng làm gi m ph n ng mi n đ ch b ng cách liên k t P-selectin v i b ch c u trung tính, làm gi m vi c tuy n đ ng chúng vào các v trí viêm. PTX3 có th là m t đ u n sinh h c lý t ng trong nhi m trùng huy t khi m c đ tăng theo m c đ nghiêm tr ng c a b nh, ví d nh t h i ch ng đáp ng viêm h th ng (SIRS) đ n s c nhi m trùng.

ng đ ng ch n đoán

Là m t protein giai đo n c p tính, PTX3 có th h tr ch n đoán lâm sàng nhi m trùng huy t. nh ng b nh nh n đ n khoa c p c u (ED), PTX3 đ c phát hi n tăng nh ng b nh nh n nhi m trùng huy t n ng so v i nh ng b nh nh n không nhi m trùng huy t n ng (giá tr trung bình 16,7 ng/mL so v i 4,9 ng/mL, $p < 0,001$) và m c c t giá tr t t 14,1 ng/mL có liên quan đ n t l m c nhi m trùng huy t n ng cao h n (t l chênh 6,77, KTC 95% 3,64 – 12,59, $p < 0,001$). Trong m t nghiên c u trên 213 b nh nh n trong đ n v ch m sóc đ c bi t (ICU) b nhi m trùng huy t và s c nhi m trùng PTX3 t ng quan t t v i lactate cao h n, đi m APACHE II và SOFA.

ng đ ng tiên l ng

M c đ PTX3 tăng cao đã cho th y ti n ích tiên l ng trong vi c đ đoán suy n i t ng trong t ng lai và m c đ nghiêm tr ng c a b nh. Nhi u nghiên c u đã ch ra r ng n ng đ PTX3 tăng cao có liên quan đ n t l t vong cao h n b nh nhân nhi m trùng huy t và s c nhi m trùng. M t phân tích t ng h p g n đây đã xác nh n m i liên quan gi a n ng đ PTX3 tăng cao và t l t vong (t l r i ro 2,09; KTC 95% 1,55 – 2,81 $p < 0,001$, AUC 0,73; KTC 95% 0,7 – 0,77 $p < 0,001$); tuy nhiên, có s không đ ng nh t cao trong các nghiên c u đ c phân tích và giá tr gi i h n t i u đ đoán t l t vong v n ch a ch c ch n.

Tóm l i, PTX3 đ ng nh là m t đ u n sinh h c h u ích trong vi c đ đoán m c đ nghiêm tr ng và t l t vong c a b nh. Tuy nhiên, các nghiên c u l n h n và cân b ng h n nên đ c th c hi n tr c khi có th đ a ra b t k k t lu n ch c ch n nào.

4. Protein s i tuy n t y

Protein s i tuy n t y (PSP) là m t phân t đ c ti t ra ch y u b i tuy n t y, nh ng cũng có trong các t bào nhu mô khác trong ph n ng c ng th ng. Tr c đây nó đ c xác đ nh là hai phân t riêng bi t, lithostathine và protein tái t o 1. Tuy nhiên, sau đó chúng đ c phát hi n là gi ng nhau và cu i cùng đ c đ i tên thành PSP. Các ch c năng khác nhau c a PSP v n đang đ c đi u tra và t p t c đ c làm sáng t . Tuy nhiên, nó đã đ c công nh n là có vai trò trong quá trình viêm và ph n ng mi n đ ch b m sinh, ch ng h n nh kích ho t các t bào đa nhân. N ng đ c a PSP đã đ c quan sát th y tăng lên khi đ i phó v i c ng th ng và ch n th ng, đ c bi t là khi s ki n kích đ ng đ n đ n nhi m trùng và nhi m trùng huy t.

Ch n đoán nhi m trùng huy t

Ti n ích c a PSP xu t phát t kh năng xác đ nh s m nhi m trùng huy t, ngay c tr c khi xu t hi n các đ u hi u và tri u ch ng lâm sàng. Các phép đo PSP trong huy t thanh n i t p tăng lên đ n đ n nhi m trùng b nh vi n v i m c đ tăng cao đ c phát hi n s m nh t là 5 ngày tr c đó. T ng t , trong m t nghiên c u liên quan đ n b nh nhân b ng, PSP cho th y m c tăng m nh 72 gi tr c khi phát tri n nhi m trùng huy t và có th phân bi t gi a b nh nhân nhi m trùng và không nhi m trùng. T i th i đi m nh p vi n, PSP có th có đ chính xác cao trong ch n đoán nhi m trùng huy t có nhi m trùng so v i b nh nhân không nhi m trùng (AUC 0,839; 95% CI 0,773 – 0,904) và nh ng ng i b nhi m trùng huy t so v i SIRS không nhi m trùng (AUC 0,91; KTC 95% 0,86 – 0,96). M t đánh giá h th ng g n đây và phân tích t ng h p

c p đ b nh nhân cho th y PSP có đ chính xác ch n đoán v a ph i đ phân bi t b nh nhân nhi m trùng và không nhi m trùng v i đ đ c hi u là 0,83 và đ nh y là 0,66 khi s d ng ng ng giá tr là 44,18 ng/mL. Cu i cùng, v i c tri n khai mô hình cây quy t đ nh PSP b nh nhân nghi ng nhi m trùng huyết đã giúp gi m chi phí chăm sóc s c kh e t i ED và ICU so v i tiêu chu n chăm sóc. Đi u này cho th y r ng PSP không ch có ích trong ch n đoán nhi m trùng huyết mà còn trong v i c gi m chi phí chăm sóc s c kh e.

Tiên l ng

Trong m t nghiên c u thu n t p t ng lai, Que et al. (2012) đã nghiên c u li u PSP đ c v trong vòng 24 gi sau khi nh p vi n có th đ đoán t l t vong trong b nh vi n hay không. Ng đ trung bình c a PSP tăng lên b nh ng b nh nhân t vong so v i nh ng ng i s ng sót (397 ng/mL so v i 216,1 ng/mL, $p < 0,02$). Tuy nhiên, đ chính xác tiên l ng t ng th m c trung bình t t nh t và đ chính xác tiên l ng đ i v i t l t vong trong b nh vi n là kém (AUC 0,65; KTC 95% 0,51 – 0,80). Đ chính xác tiên l ng kém c a PSP có th đ c c i thi n khi b sung th c đo m c đ nghi m tr ng lâm sàng nh APACHE II ho c Đi m sinh lý c p tính đ n gi n hóa II (SAPS II). Nghiên c u sâu h n liên quan đ n các nhóm l n b nh nhân nhi m trùng huyết và s c nhi m trùng là c n thi t đ làm rõ h n ý nghĩa tiên l ng c a PSP.

5. So sánh PCT, Presepsin, PTX3 và PSP

Vì PCT là m t trong nh ng đ u n sinh h c s m nh t và đ c nghiên c u nhi u nh t trong nhi m trùng huyết và LRTI, ti n ích c a nó đã đ c so sánh v i các đ u n sinh h c m i h n và m i n i. Lu và c ng s . (2013) đã ki m tra đ chính xác tiên l ng c a presepsin so v i PCT trong b i c nh b nh nhân đ n khoa c p c u v i SIRS. H phát hi n ra r ng v i c s d ng giá tr ng ng 317 pg/mL cho presepsin t o ra đ nh y 70,8% và đ đ c hi u 85,8% so v i đ nh y 60% và đ đ c hi u 77,7% đ i v i PCT (giá tr ng ng 0,25 ng/ mL). Nh ng phát hi n này khác v i m t nghiên c u quan sát ti n c u g n đây trên 420 b nh nhân b suy c quan không nhi m trùng, nhi m trùng huyết và s c nhi m trùng.

Biomarker	Properties	Diagnostic Ability	Prognostic Utility
Procalcitonin	- Protein precursor of calcitonin, produced by parafollicular C cells. - Acute phase reactant, levels are higher in bacterial than viral infections.	- Cut-off value of ≥ 0.25 $\mu\text{g/L}$ can help distinguish bacterial from viral respiratory infections. - Current IDSA/ATS and ERS guidelines recommend against using this solely to guide antibiotic initiation.	- Reduction of more than 80% from initial values can help guide antibiotic discontinuation. - Elevated or persistently increasing values are associated with increased mortality.
Presepsin	- Soluble form of CD14. - Levels increase in setting of bacterial pathogens.	- Higher levels in bacterial sepsis compared to non-bacterial sepsis.	- Can be used to determine antibiotic duration.
Pentraxin- 3	- Secreted by cells within the innate immune system upon stimulation by pro- inflammatory cytokines. - Levels track with disease severity.	- Elevated in patients with severe sepsis. - Higher levels correlate with elevated lactate, APACHE II, and SOFA score. - Highly sensitive for ruling out sepsis and septic shock.	- Elevated levels can predict mortality, disease severity, acute kidney injury, and ventilator days.
Pancreatic Stone Protein	- Secreted by the pancreas. - Levels increase in stress and trauma. - Plays a role in the innate immune response.	- Able to identify sepsis up to 5 days prior to onset. - Identifies sepsis from non-infectious inflammation.	- Moderate prognostic accuracy for in-hospital mortality but improves when combined with clinical measures (e.g. APACHE II).

Table 1. Current and Emerging Biomarkers in Sepsis
Abbreviations: APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), IDSA (Infectious Disease Society of America), ATS (American Thoracic Society), ERS (European Respiratory Society).