

DOI: 10.59715/pntjimp.2.2.5

Giá trị của tỷ số neutrophil trên lymphocyte trong tiên đoán tổn thương thận cấp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn điều trị tại khoa hồi sức tích cực Bệnh viện Nhân Dân 115

Đặng Công Duy¹, Vũ Đình Thắng², Trần Thị Khánh Tường¹, Trần Hoàng Đăng Khoa¹

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

²Bệnh viện Nhân dân 115

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Tổn thương thận cấp là biến chứng phổ biến trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Biến chứng trên thận làm kéo dài thời gian và chi phí điều trị, gia tăng đáng kể tỷ lệ tử vong cũng như đưa đến suy thận giai đoạn cuối. Dự đoán sớm những bệnh nhân có nguy cơ tiến triển tổn thương thận cấp giúp nhà lâm sàng có thái độ xử trí tích cực, phòng ngừa tổn thương thận xảy ra. Hiện nay creatinine vẫn là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán tổn thương thận cấp. Tuy nhiên creatinine thường tăng ở giai đoạn tương đối muộn và bị ảnh hưởng bởi khối lượng cơ cũng như tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân, điều này có thể dẫn đến chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị. Một số dấu ấn sinh học mới giúp phát hiện sớm tổn thương thận nhưng chi phí cao và chưa sẵn có trong thực hành lâm sàng. Trong khi đó, nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ số neutrophil trên lymphocyte có giá trị tương đối cao trong tiên đoán biến chứng này là một xét nghiệm thường quy, chi phí thấp, không xâm lấn. Vì thế chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này nhằm đánh giá vai trò của tỷ số neutrophil trên lymphocyte trong tiên đoán sớm tổn thương thận cấp trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn.

Mục tiêu: Xác định các yếu tố nguy cơ của tổn thương thận cấp (TTTC) trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết (NKH) và sốc nhiễm khuẩn (SNK). So sánh một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NKH và SNK có TTTC và không TTTC. Xác định điểm cắt tối ưu, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, AUC của tỷ số neutrophil trên lymphocyte (NLR) trong tiên đoán tổn thương thận cấp ở bệnh nhân NKH và SNK.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ trên bệnh nhân NKH và SNK tại khoa Hồi sức tích cực - Chống độc Bệnh viện Nhân dân 115 từ tháng 12/2021 đến tháng 6/2022.

Kết quả: Tỷ lệ TTTC là 59,18%, trong đó giai đoạn 2 chiếm đa số (46,55%). Dân số nghiên cứu có tuổi trung bình là $66 \pm 12,02$, điểm APACHE II và SOFA trung vị lần lượt là 21 và 7 điểm, HATB 68,35 mmHg và tỷ lệ cần sử dụng thuốc vận mạch là 62,1%. Tỷ lệ tử vong trong nhóm có TTTC cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không TTTC (51,72% so với 22,50%). Hô hấp là cơ quan nhiễm trùng thường gặp nhất (47,96%). Tỷ lệ cấy máu và cấy bệnh phẩm dương tính lần lượt là 18,37% và 81,6%. Trong đó, tác nhân gây bệnh thường gặp nhất là Klebsiella Pneumoniae (22,67%). Các yếu tố nguy cơ độc lập của TTTC sau khi phân tích hồi quy đơn và đa biến bao gồm: TC (OR = 0,99 (0,98 - 0,99)), tỷ số NLR (OR = 1,17 (1,03 - 1,34)) và điểm APACHE II (OR = 1,29 (1,07 - 1,54)). Điểm cắt NLR $\geq 12,28$ có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 90,24% và 75% và AUC = 0,83 trong tiên đoán tổn thương thận.

Ngày nhận bài:

20/02/2023

Ngày phân biện:

15/3/2023

Ngày đăng bài:

20/4/2023

Tác giả liên hệ:

Đặng Công Duy

Email: duy.dangcong95@gmail.com

ĐT: 0948878155

Kết luận: Có thể sử dụng tỷ số NLR với ngưỡng điểm cắt $\geq 12,28$ từ mẫu công thức máu tại thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán NKH hoặc SNK để xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao diễn tiến TTTC.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết, tổn thương thận cấp, tỷ số NLR.

Abstract

Predictive value of neutrophil - to - lymphocyte ratio for acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock treated at the Intensive Care Unit of 115 People's Hospital

Background: Acute kidney injury is a common complication among septic patients, which is associated with prolonged treatment duration, significant increase in mortality, treatment costs and development of chronic complications such as end-stage renal failure. Early prediction patients at risk of developing AKI can facilitate proactive intervention by healthcare providers and prevents the occurrence of renal damage. Although creatinine is a conventional predictor for AKI, its dependence on the patient's muscle mass, nutritional status and late increase can potentially lead to delayed diagnosis and treatment. Several urinary biomarkers aid diagnosis of AKI earlier than a rise in serum creatinine; however, their high costs make the measurements are not possible nowadays. There is now increasing experimental and clinical studies for an undeniable role of inflammation in the pathophysiology of AKI. Neutrophil - lymphocyte ratio is an indicator of systemic inflammation, calculated easily from complete blood count which is a routine and cost - effective test with minimal invasiveness. Therefore, this study aims to evaluate the role of the Neutrophil - lymphocyte ratio in early prediction of AKI in patients with sepsis and septic shock.

Objectives: Determination the risk factors of acute kidney injury (AKI) in patient with sepsis and septic shock. Comparison the clinical, laboratory, and mortality outcomes between patients with and without AKI. Determination the optimal cut - off value, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and AUC of the Neutrophil - to - Lymphocyte Ratio (NLR) in predicting AKI in patients with sepsis and septic shock.

Method: Prospective cohort study conducted on patients with sepsis and septic shock admitted to the Intensive Care Unit and Toxicology Department of Hospital 115 from December 2021 to June 2022.

Results: The rate of AKI accounted for 59,18%, of which stage 2 had the highest proportion (46,55%). The average age was $66 \pm 12,02$, the median APACHE II and SOFA scores were 21 and 7 points respectively, the average blood pressure was 68,35 mmHg and the rate of vasopressor use was 62,1%. The mortality rate in the AKI group was statistically significant higher compared to the non - AKI group at (51,72% vs 22,5%). Respiratory tract was the most common source of infection (47,96%). The rates of blood and specimen culture positivity were 18,37% and 81,6%, respectively. Among them, the most common pathogen was *Klebsiella pneumoniae* (22,67%). Independent risk factors of septic AKI after multivariate logistic regression analysis included: platelet (OR = 0,99, 95% CI: 0,98 - 0,99), NLR (OR = 1,17, 95% CI: 1,03 - 1,34), and APACHE II score (OR = 1,29, 95% CI: 1,07 - 1,54). NLR cut - off value 12,28 had a sensitivity 90,24%, specificity 75% and an AUC of 0,83 in predicting AKI.

Conclusion: The NLR from the blood sample at the time of diagnosing sepsis or septic shock with a cut - off point $\geq 12,28$ can be used to identify patients at high risk of progressing to AKI.

Key words: Sepsis, acute kidney injury, NLR.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết là trạng thái đáp ứng mất kiểm soát hệ miễn dịch với nhiễm trùng gây rối loạn chức năng và tổn thương đa cơ quan đe dọa tính mạng. Tần suất nhiễm khuẩn huyết đang có xu hướng gia tăng cùng với sự xuất hiện các chủng vi khuẩn đa kháng. Tỷ lệ tử vong do nhiễm khuẩn huyết và các biến chứng chiếm 20%. Trong đó, 85% đến từ các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình thấp [1]. Tổn thương thận cấp là biến chứng phổ biến và nghiêm trọng trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết với tỷ lệ từ 26% - 50% [2]. Tổn thương thận cấp làm kéo dài thời gian điều trị, tăng tỷ lệ tử vong và các biến chứng lâu dài như suy thận giai đoạn cuối, chạy thận nhân tạo [3]. Dự đoán sớm những bệnh nhân có nguy cơ tiến triển tổn thương thận cấp giúp nhà lâm sàng có thái độ xử trí tích cực, phòng ngừa tổn thương thận xảy ra. Hiện nay creatinine vẫn là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán tổn thương thận cấp. Tuy nhiên creatinine này thường tăng ở giai đoạn tương đối muộn và bị ảnh hưởng bởi khối lượng cơ cũng như tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân, điều này có thể dẫn đến chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị. Nhiều dấu ấn sinh học mới (KIM-1, NGAL) giúp phát hiện sớm tổn thương thận nhưng chi phí cao và chưa sẵn có trong thực hành lâm sàng. Trong khi đó, tổng phân tích tế bào máu ngoại biên là một xét nghiệm thường quy, nhanh chóng, chi phí thấp, ít xâm lấn và từ đó có thể tính được tỷ số giữa neutrophil trên lymphocyte. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ số này có khả năng tiên lượng các bệnh cảnh liên quan đến tình trạng viêm đặc biệt là nhiễm khuẩn huyết [4] [5]. Sự thay đổi tỷ số neutrophil trên lymphocyte phản ánh phần nào sinh lý bệnh cũng như mức độ nặng của nhiễm khuẩn huyết, giúp đưa ra cảnh báo sớm thay vì phải thực hiện các xét nghiệm chuyên sâu khác [6]. Trên thực tế, một số nghiên cứu thực hiện ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết cho thấy tỷ số neutrophil trên lymphocyte trong máu ngoại biên có giá trị tiên lượng tử vong cũng như dự đoán biến chứng tổn thương thận cấp [7]. Trong xu thế đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá tỷ số neutrophil trên lymphocyte trong tiên đoán tổn thương thận cấp trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn với mục tiêu: xác định điểm cắt tối ưu, độ nhạy, độ đặc

hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, AUC của tỷ số neutrophil trên lymphocyte trong tiên đoán tổn thương thận cấp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân từ 16 tuổi nhập khoa hồi sức tích cực (HSTC) với chẩn đoán NKH hoặc SNK theo hội đồng thuận Sepsis - 3 và có kết quả tổng phân tích tế bào máu ngoại vi trong vòng 24 giờ từ khi chẩn đoán.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có thời gian điều trị tại khoa ≤ 24 giờ, có bệnh thận mạn hoặc tiền căn ghép thận, tổn thương thận cấp do nguyên nhân sau thận (dựa trên hình ảnh tắc nghẽn đài bể thận, niệu quản, bàng quang, niệu đạo trên hình ảnh siêu âm hoặc CT scan bụng) hoặc tiếp xúc với chất cản quang, thuốc độc thận trong vòng 1 tuần trước khi nhập hồi sức. Bệnh nhân có bệnh lý huyết học, đang hóa trị, dùng corticoid hoặc có các yếu tố làm ảnh hưởng số lượng lymphocyte như nhiễm HIV, suy dinh dưỡng, bệnh tự miễn, bệnh ác tính.

Định nghĩa biến số:

- Tiêu chuẩn nhiễm khuẩn huyết [8]: Tình trạng rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng gây ra bởi nhiễm trùng xác định bởi sự thay đổi thang điểm SOFA tăng cấp tính ≥ 2 điểm (từ giá trị SOFA nền). Nếu bệnh nhân không ghi nhận rối loạn chức năng cơ quan từ trước thì điểm SOFA nền được mặc định là 0 điểm.

- Tiêu chuẩn sốc nhiễm khuẩn [8]: Bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tụt huyết áp dai dẳng cần sử dụng thuốc vận mạch để duy trì huyết áp trung bình (MAP) ≥ 65 mmHg dù đã bù dịch thích hợp và nồng độ lactate máu > 2 mmol/L (18 mg/dL).

- Tiêu chuẩn tổn thương thận cấp theo KDIGO 2012 [9]: Tăng Creatinine $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$) trong vòng 48 giờ hay tăng Creatinine $\geq 1,5$ lần mức nền trong vòng 7 ngày trước đó hay thể tích nước tiểu $< 0,5$ ml/kg/giờ kéo dài trên 6 giờ.

- Tỷ số Neutrophil trên Lymphocyte: Tính bằng số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính chia số lượng tuyệt đối bạch cầu lympho trong cùng mẫu công thức máu lấy tại thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán NKH hoặc SNK.

Phương pháp thống kê

Để tìm các yếu tố nguy cơ TTTC, chúng tôi phân tích hồi quy đơn biến và chọn những yếu tố có $p < 0,05$ tiếp tục đưa vào phân tích hồi quy đa biến. Những yếu tố có $p < 0,05$ được xác định là yếu tố nguy cơ độc lập của tình trạng TTTC. Để khảo sát giá trị tiên đoán của tỷ số NLR, vẽ đường cong ROC và tính AUROC. Diện tích dưới đường cong (AUROC) được dùng để đánh giá độ chính xác. AUROC $\geq 0,60$: độ chính xác kém; $\geq 0,70$: độ chính xác trung bình, $\geq 0,80$: độ chính xác tốt và $\geq 0,90$: độ chính xác rất tốt.

Giá trị ngưỡng (cut - off value) được chọn tại điểm có chỉ số Youden (J) cao nhất với $J = \text{độ nhạy} + \text{độ chuyên} - 1$, giá trị ngưỡng được xử lý thống kê bằng phần mềm R 4.2.2.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 12/2021 đến tháng 06/2022, tại khoa HSTC - CĐ Bệnh viện Nhân Dân 115 có 98 trường hợp bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $64,72 \pm 12,85$ năm. Bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm đa số với tỷ lệ 67,34%. Nữ giới chiếm 53,06% với tỷ lệ nữ/nam = 1:1,1. TTTC xảy ra trên 59,18% bệnh nhân; trong đó giai đoạn 2 cao nhất với 46,55%. Nhiễm trùng hô hấp là bệnh cảnh phổ biến nhất với 47,96% với tác nhân vi sinh thường gặp nhất là *Klebsiella pneumoniae* (21,25%).

Bảng 1: So sánh các đặc điểm của dân số nghiên cứu giữa 2 nhóm bệnh nhân

Đặc điểm	Nhóm 1: Có TTTC (n = 58)	Nhóm 2: Không TTTC (n = 40)	p
Nữ	31 (53,40)	21 (52,50)	0,926
Tuổi	$66 \pm 12,02$	$63,50 \pm 13,50$	0,048
HATB (mmHg)	68,35 (53,30 - 83,32)	83,15 (60,00 - 93,30)	0,010
THA	41 (70,70)	24 (60)	0,271
ĐTĐ	31 (53,40)	28 (70)	0,099
BMV	9 (15,50)	3 (7,50)	0,234
TBMMN	6 (10,30)	3 (7,50)	0,632
COPD	4 (6,90)	1 (2,50)	0,331
Suy tim	6 (10,30)	1 (2,50)	0,138
APACHE II	21 (16,25 - 25)	12 (9,75 - 15)	< 0,001
SOFA	7 (5 - 11)	4 (3 - 6)	< 0,001
Dùng vận mạch	36 (62,10)	6 (15)	< 0,001
Thở máy	40 (69)	20 (50)	0,058
Albumin (g/L)	$27,75 \pm 5,95$	$29,74 \pm 5,65$	0,098
CRP (mg/L)	240,36 (151,60 - 332,30)	197,81 (95,6 - 265,0)	0,182
BC (K/ μ L)	19,58 (15,06 - 24,94)	16,47 (12,69 - 22,07)	0,067
TC (K/ μ L)	195,50 (145,25 - 305)	332 (266 - 390,25)	< 0,001
Neutrophil (K/ μ L)	16,76 (13,02 - 21,89)	14,21 (9,65 - 18,89)	0,009
Lymphocyte (K/ μ L)	0,68 (0,50 - 1,10)	1,60 (0,94 - 2,29)	< 0,001
NLR	23,04 (14,61 - 37,26)	8,54 (6,14 - 12,22)	< 0,001
Thời gian điều trị	16 (11,25 - 20)	10,50 (7 - 16)	< 0,001
Tử vong	30 (51,72)	9 (22,5)	0,004

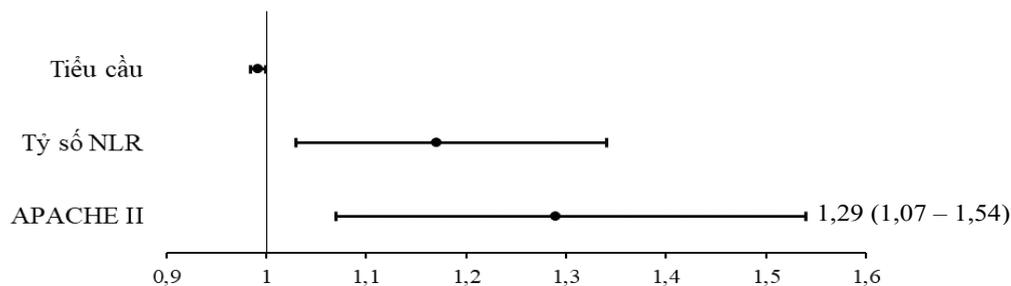
Nhóm 1 có tuổi cao hơn nhóm 2 ($66 \pm 12,02$ so với $63,50 \pm 13,50$, $p < 0,05$). Không có sự khác biệt về giới tính, tỷ lệ các bệnh lý nền, albumin và CRP giữa 2 nhóm. Nhóm 1 có điểm APACHE II, SOFA, tỷ số NLR, thời gian điều trị và tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm 2 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2. Các yếu tố nguy cơ tổn thương thận cấp trên bệnh nhân NKH và SNK

Bảng 2: Các yếu tố nguy cơ tổn thương thận cấp trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn

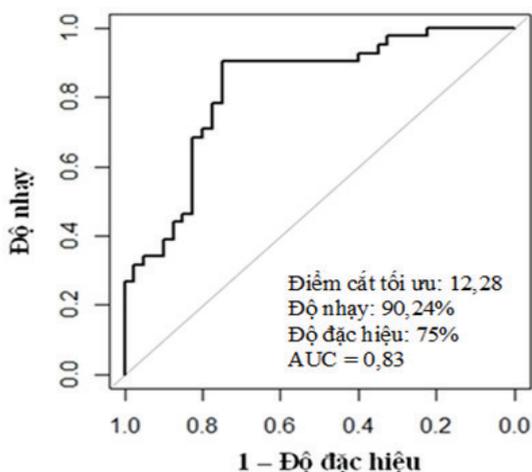
Yếu tố nguy cơ	Hồi quy đơn biến		Hồi quy đa biến	
	OR (KTC 95%)	p	OR (KTC 95%)	p
Tuổi	1,03 (1 - 1,07)	0,080	0,98 (0,93 - 1,04)	0,578
Giới	1,16 (0,48 - 2,77)	0,745		
HATB	0,99 (0,97 - 1,01)	0,331		
Tăng huyết áp	1,44 (0,58 - 3,58)	0,436		
Suy tim	4,22 (0,45 - 39,49)	0,161	1,80 (0,07 - 44,65)	0,719
Bệnh mạch vành	2,11 (0,49 - 9,11)	0,303		
COPD	4,22 (0,45 - 39,49)	0,161	1,91 (0,01 - 259,08)	0,798
Đái tháo đường	0,50 (0,20 - 1,24)	0,129	4,54 (0,61 - 33,91)	0,123
TBMMN	2,11 (0,49 - 9,11)	0,303		
Bạch cầu	1,03 (0,98 - 1,09)	0,276		
Lymphocyte	0,30 (0,15 - 0,59)	< 0,001	1,41 (0,45 - 4,46)	0,559
Tiểu cầu	0,99 (0,98 - 0,99)	< 0,001	0,99 (0,98 - 0,99)	0,031
Tỷ số NLR	1,13 (1,06 - 1,19)	< 0,001	1,17 (1,03 - 1,34)	0,007
CRP	1,00 (0,99 - 1,01)	0,166	1,00 (0,99 - 1,00)	0,269
Albumin	0,95 (0,88 - 1,02)	0,145	1,00 (0,89 - 1,12)	0,972
APACHE II	1,28 (1,15 - 1,43)	< 0,001	1,29 (1,07 - 1,54)	0,003
SOFA	1,48 (1,19 - 1,83)	< 0,001	1,39 (0,79 - 2,43)	0,24
Dùng vận mạch	5,4 (1,87 - 15,61)	< 0,001	0,51 (0,04 - 7,16)	0,614

Hồi quy logistic được sử dụng để đánh giá các yếu tố nguy cơ TTTC. Tất cả biến số được đưa vào đánh giá. Tuy nhiên, sau khi phân tích đơn biến có 12 biến số được chọn tiếp tục đưa vào phân tích hồi quy đa biến bao gồm: tuổi, bệnh nền suy tim, COPD, đái tháo đường, số lượng lymphocyte, tiểu cầu, tỷ số NLR, nồng độ CRP, albumin, điểm APACHE II, điểm SOFA, tỷ lệ sử dụng thuốc vận mạch. Sau khi điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu, sự tiến triển TTTC liên quan độc lập với 3 yếu tố: số lượng tiểu cầu với OR = 0,99 (KTC 95% 0,98 - 0,99), tỷ số NLR với OR = 1,17 (KTC 95% 1,03 - 1,34) và điểm APACHE II OR = 1,29 (KTC 95% 1,07 - 1,54).



Biểu đồ 1: So sánh OR các yếu tố nguy cơ tổn thương thận

3.3. Giá trị của tỷ số NLR trong tiên đoán TTTC



Biểu đồ 2: Đường cong ROC của tỷ số NLR trong tiên đoán TTTC

Tỷ số NLR có điểm cắt tối ưu là 12,28 cho độ nhạy 90,24%, độ đặc hiệu 75%, PPV 88,24%, NPV 78,72% và AUC = 0,83 cho giá trị tiên đoán tốt TTTC.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận độ tuổi trung bình là $64,72 \pm 12,85$ và tỷ lệ nữ/nam = 1/1,1 gần như không khác biệt so với nghiên cứu của các tác giả trong nước và quốc tế [10 - 13]. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ bệnh lý nền cao nhất là tăng huyết áp cũng như không có sự ảnh hưởng của tình trạng bệnh nền lên kết cục TTTC [12, 14]. Tỷ lệ TTTC trên bệnh nhân NKH và SNK là 59,18%, kết quả này gần như tương tự so với các nghiên cứu cùng chủ đề [13 - 15]. Trong đó, giai đoạn 2 chiếm tỷ lệ cao nhất với 43,18%. Ngược lại, nghiên cứu tác giả Xi Bu có tỷ lệ tổn thương thận cấp giai đoạn 3 chiếm đa số với 43,18%. Sự khác biệt này do nghiên cứu của tác giả Xi Bu không loại trừ những bệnh nhân có bệnh thận mạn [13].

Điểm APACHE II trung vị là 16,5 không khác biệt nhiều so với nghiên cứu của các tác giả khác [11, 12]. Điểm SOFA chúng tôi ghi nhận là 5,5 gần như tương đồng với tác giả Trương Như Hảo [12] nhưng thấp hơn nghiên cứu của tác giả Đỗ Ngọc Sơn (7 điểm) và Huỳnh Quang Đại (10,4 điểm) do thời điểm đánh giá khác nhau [11, 16]. Điểm SOFA tại thời điểm mới chẩn đoán NKH với các biểu hiện của hội

chứng đáp ứng viêm toàn thân, tổn thương đa cơ quan chưa rõ ràng sẽ thấp hơn so với điểm trong vòng 24 giờ nhập khoa HSTC. Bệnh nhân NKH nhập khoa HSTC đa phần đều đã được sử dụng kháng sinh từ trước. Do đó, tỷ lệ cấy máu dương tính ghi nhận được chỉ 18,37% thấp hơn so với các nghiên cứu khác [17, 18]. Các cơ quan nhiễm trùng phổ biến là đường hô hấp (47,96%), da/mô mềm (32,65%) và tiêu hóa (9,18%) phù hợp với kết quả cấy vi sinh, trong đó *Klebsiella spp.*, *E.coli* và *Acinetobacter spp.* là 3 tác nhân thường gặp. Thời gian điều trị tại khoa HSTC của bệnh nhân NKH trung bình là $13,74 \pm 5,83$ ngày lâu hơn so với các bệnh lý khác [19]. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu là 39,8% khá tương đồng với các nghiên cứu trong nước [11, 12, 16].

4.2. Các yếu tố nguy cơ của TTTC trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn

Sau khi phân tích hồi quy đơn và đa biến chúng tôi nhận thấy điểm APACHE II, số lượng tiểu cầu và tỷ số NLR là 3 yếu tố độc lập liên quan đến tình trạng TTTC. So sánh với tác giả Hakki Yilmaz ghi nhận 3 yếu tố tiên đoán TTTC gồm điểm APACHE II, tỷ số NLR và thời gian thông khí cơ học [14]. Trong khi đó, tác giả Xi Bu ghi nhận 4 yếu tố gồm: tỷ số NLR, procalcitonin, acid uric và điểm APACHE II [13]. Nhìn chung cả 3 nghiên cứu đều cho thấy TTTC có liên quan độc lập với tỷ số NLR và điểm APACHE II. Ngoài ra, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tiểu cầu cũng có vai trò tiên đoán TTTC. Tiểu cầu là một thành phần của điểm SOFA và tỷ lệ nghịch với mức độ nghiêm trọng của NKH. Nhiều nghiên cứu ghi nhận 20 - 58% bệnh nhân NKH có giảm tiểu cầu. Trong số những bệnh nhân này, 10% giảm tiểu cầu nghiêm trọng làm tăng kết cục tử vong trong 28 ngày [20]. Nghiên cứu của tác giả Venkat C thực hiện trên 304 bệnh nhân NKH ghi nhận bệnh nhân giảm tiểu cầu có tỷ lệ TTTC cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không giảm tiểu cầu [21].

4.3. Giá trị của tỷ số neutrophil trên lymphocyte trong tiên đoán tổn thương thận cấp trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn

Tổng phân tích tế bào máu là một xét nghiệm phổ biến, được dùng rộng rãi trên thực hành để chẩn đoán và theo dõi bệnh, do việc thực hiện

khá đơn giản, nhanh chóng, ít xâm lấn và chi phí thấp. Trong NKH, sau 4 đến 6 giờ nhiễm nội độc tố, neutrophil máu ngoại biên tăng 300% và lymphocyte máu ngoại biên giảm 85% [22]. Neutrophil là tế bào chủ chốt của hệ miễn dịch bẩm sinh, phản ứng nhanh chóng với tình trạng nhiễm trùng làm tăng đáng kể số lượng cytokine. Trái lại, các tế bào lymphocyte đóng một vai trò quan trọng trong việc điều hòa đáp ứng miễn dịch. Đáp ứng miễn dịch quá mức có thể gây cơn bão cytokine dẫn đến ức chế hệ miễn dịch kèm hiện tượng chết tế bào lymphocyte theo chu trình [23]. Ngoài ra lymphocyte máu giảm còn do tăng catecholamine, prolactin, cortisol, sự dịch chuyển lymphocyte về hệ liên võng nội mô [24]. Do đó, NLR được coi là một yếu tố nhạy để tiên đoán mức độ nặng của tình trạng nhiễm trùng do tác động thay đổi lên cả tử số và mẫu số của tỷ số này. Mối liên quan giữa tỷ số NLR và sự tiến triển tổn thương thận do NKH còn có thể đến từ vai trò tại thận trong cơ chế bệnh sinh của TTTC. Nhiều loại tế bào như neutrophil và lymphocyte trong sự tiến triển tổn thương thận đã được khẳng định một phần qua các nghiên cứu trên cả người và động vật. Sự thâm nhập neutrophil được phát hiện trong thận chuột và mẫu sinh thiết từ những bệnh nhân bị TTTC giai đoạn sớm [25].

Chúng tôi ghi nhận điểm cắt tối ưu của tỷ số NLR là 12,28 có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 90,24% và 75% trong tiên đoán TTTC trên bệnh nhân NKH và SNK với AUC = 0,83. Ghi nhận cho đến hiện tại có 2 nghiên cứu đánh giá giá trị của tỷ số NLR trong dự đoán TTTC trên bệnh nhân NKH. Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu của tác giả Hakki Yilmaz năm 2014 cho thấy điểm cắt tối ưu của NLR là 10,15 có độ nhạy 90,2% và độ đặc hiệu 92,9% trong tiên đoán TTTC [14]. Năm 2019, nghiên cứu tác giả Xi Bu cho thấy điểm cắt tối ưu của NLR là 17,11 có độ nhạy 62,1% và độ đặc hiệu 68,9% [13]. Ngưỡng điểm cắt khác nhau giữa 3 nghiên cứu đến từ nhiều lý do. Trước tiên do tiêu chí chọn mẫu có phần khác nhau giữa 3 nghiên cứu. Nghiên cứu chúng tôi và tác giả Xi Bu định nghĩa NKH và SNKH theo tiêu chuẩn Sepsis 3. Trong khi đó tác giả Hakki Yilmaz lựa chọn bệnh nhân NKH nặng theo định nghĩa Sepsis 2. Thứ hai, NKH và SNK là một bệnh cảnh nặng, tỷ lệ tử vong cao

và tiến triển nhanh, vì vậy mọi yếu tố dự đoán ở giai đoạn sớm sẽ có giá trị cao hơn. Do đó, chúng tôi đánh giá tỷ số NLR tại thời điểm bệnh nhân mới được chẩn đoán NKH và SNK so với 2 nghiên cứu còn lại sử dụng công thức máu tại thời điểm nhập khoa HSTC. Cuối cùng nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ số NLR khác nhau giữa các nhóm dân số và chủng tộc [26].

Chúng tôi nhìn nhận một số hạn chế của nghiên cứu. Thứ nhất, chức năng thận bị ảnh hưởng đáng kể bởi các thuốc kháng sinh trong điều trị NKH mà nghiên cứu chưa đánh giá về khía cạnh này. Thứ hai, chỉ những bệnh nhân đáp ứng kháng sinh kém, diễn tiến bệnh nặng mới nhập khoa hồi sức do đó nghiên cứu chưa có giá trị đại diện cho toàn bộ bệnh nhân NKH.

5. KẾT LUẬN

Từ kết quả thu được và những hạn chế của nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị có thể sử dụng tỷ số NLR với ngưỡng điểm cắt $\geq 12,28$ từ mẫu công thức máu tại thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán NKH hoặc sốc nhiễm khuẩn để xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao diễn tiến đến tổn thương thận cấp nhằm có thái độ xử trí tích cực.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. Jan 18 2020;395(10219):200-211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7
2. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, Committee ADM. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*. 2008;12(2):R47. doi:10.1186/cc6863
3. Goldstein SL, Jaber BL, Faubel S, Chawla LS, Acute Kidney Injury Advisory Group of American Society of N. AKI transition of care: a potential opportunity to detect and prevent CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. Mar 2013;8(3):476-83. doi:10.2215/CJN.12101112
4. Yodying H, Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Sakurazawa N, Yamada M, et al. Prognostic Significance of Neutrophil-

- to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Oncologic Outcomes of Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. Feb 2016; 23(2):646-54. doi:10.1245/s10434-015-4869-5
5. Yoshitomi R, Nakayama M, Sakoh T, Fukui A, Katafuchi E, Seki M, et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. Nov 2019;41(1):238-243. doi:10.1080/0886022X.2019.1595645
 6. Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, Wagner TH, Coopersmith CM, Karl IE. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways. *J Immunol*. Apr 15 2005;174(8):5110-8. doi:10.4049/jimmunol.174.8.5110
 7. Korkmaz Pinar, Erarslan Serta, Onur T. Evaluation of the Association Between the Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Mortality in the Patients Followed up with the Diagnosis of Sepsis. *Journal of clinical and analytical medicine*. 2016;70:211-215.
 8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. Feb 23 2016;315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287
 9. Kellum JA, Lameire N, Group KAGW. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. Feb 4 2013;17(1):204. doi:10.1186/cc11454
 10. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. Oct 3 2017;318(13):1241-1249. doi:10.1001/jama.2017.13836
 11. Huỳnh Quang Đại, Trương Dương Tiên, Phạm Thị Ngọc Thảo. Ứng dụng thang điểm SOFA trong tiên lượng tử vong bệnh nhân nhiễm trùng huyết nặng tại khoa Hồi sức cấp cứu. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2011;(15):74-78.
 12. Trương Như Hào. Giá trị của tỷ số giữa Neutrophil và Lymphocyte ở máu ngoại biên trong tiên lượng tử vong bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh; 2018.
 13. Bu X, Zhang L, Chen P, Wu X. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio to acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: A retrospective study. *Int Immunopharmacol*. May 2019;70:372-377. doi:10.1016/j.intimp.2019.02.043
 14. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Ren Fail*. Mar 2015;37(2):225-9. doi:10.3109/0886022X.2014.982477
 15. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. Feb 2006; 34(2):344-53. doi:10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a
 16. Do SN, Luong CQ, Pham DT, Nguyen MH, Nguyen NT, Huynh DQ, et al. Factors relating to mortality in septic patients in Vietnamese intensive care units from a subgroup analysis of MOSAICS II study. *Sci Rep*. Sep 23 2021;11(1):18924. doi:10.1038/s41598-021-98165-8
 17. Dunser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med*. Jul 2009;35(7):1225-33. doi:10.1007/s00134-009-1427-2
 18. Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis*. Oct 2007;7(10):645-57. doi:10.1016/S1473-3099(07)70235-9
 19. Abd ElHafeez S, Tripepi G, Quinn R, Naga Y, Abdelmonem S, AbdelHady M, et al. Risk, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Intensive Care Units in Egypt. *Sci Rep*. Dec 7 2017;7(1):17163. doi:10.1038/s41598-017-17264-7
 20. Drews RE, Weinberger SE. Thrombocytopenic disorders in critically

- ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* Aug 2000;162(2 Pt 1):347-51. doi:10.1164/ajrccm.162.2.ncc3-00
21. Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care.* 2013;1(1):9. doi:10.1186/2052-0492-1-9
22. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med.* Mar 1999;159(3):857-63. doi:10.1164/ajrccm.159.3.9805087
23. Patil NK, Bohannon JK, Sherwood ER. Immunotherapy: A promising approach to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Pharmacol Res.* Sep 2016;111:688-702. doi:10.1016/j.phrs.2016.07.019
24. Ayala A, Herdon CD, Lehman DL, Ayala CA, Chaudry IH. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency, and the nature of the mediators. *Blood.* May 15 1996;87(10):4261-75.
25. Jang HR, Rabb H. Immune cells in experimental acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* Feb 2015;11(2):88-101. doi:10.1038/nrneph.2014.180
26. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One.* 2014;9(11):e112361. doi:10.1371/journal.pone.0112361