

## VAI TRÒ CỦA PROCALCITONIN TRONG CHẨN ĐOÁN NHIỄM KHUẨN SƠ SINH SỚM

Phạm Lê Lợi\*, Nguyễn Thị Quỳnh Nga\*\*

\*Bệnh viện Đa khoa Saint-Paul; \*\*Trường Đại học Y Hà Nội

### TÓM TẮT

*Nhiễm khuẩn là một trong những nguyên nhân chủ yếu gây tử vong ở trẻ sơ sinh. Chẩn đoán nhanh và chính xác thường khó khăn do các triệu chứng không đặc hiệu, thời gian cấy máu dài và các xét nghiệm khác có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp.*

*Mục đích của nghiên cứu: Xác định độ nhạy và độ đặc hiệu của Pro-calcitonin (PCT) trong chẩn đoán nhiễm khuẩn sơ sinh sớm (NKSSS). 286 trẻ sơ sinh sẽ được chia làm 3 nhóm: nhiễm khuẩn chắc chắn, nhiễm khuẩn có thể, không nhiễm khuẩn tại khoa Sơ sinh, Bệnh viện Saint-Paul. PCT có khả năng xác định được NKSSS với điểm cắt 0,54 ng/ml thì độ nhạy 92,3% và độ đặc hiệu 80,2%. Nồng độ PCT tăng cao nhất trong nhóm nhiễm khuẩn chắc chắn và khác biệt này có ý nghĩa thống kê so với hai nhóm còn lại.*

*Từ khóa: Procalcitonin, nhiễm trùng sơ sinh sớm*

### ABSTRACT

#### ROLE OF PROCALCITONIN IN DIAGNOSIS OF EARLY ONSET NEONATAL SEPSIS

Neonatal sepsis is a major cause of mortality in developing countries. Accurate and quick diagnosis is difficult because of non-specific signs and symptoms, cultures being timeconsuming and other laboratory tests lack sensitivity and specificity. This study was designed to determine the sensitivity and specificity of Procalcitonin (PCT) levels, as a diagnostic marker of early onset neonatal sepsis (EONS). 286 neonates were categorized into proven, probable and non sepsis on the basis of laboratory findings in neonatal department, Saint-Paul hospital. At a cut-off of 0.54ng/ml, the sensitivity and specificity of PCT in EONS was found to be 92.3% and 80.2% respectively for proven sepsis. PCT level was significantly higher in neonates with proven sepsis ( $p < 0.01$ ). These findings support usefulness of the PCT in diagnosis of EONS.

**Key words:** Procalcitonin, early onset neonatal sepsis.

---

*Nhận bài: 15-3-2019; Chấp nhận: 5-4-2019  
Người trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Quỳnh Nga  
Địa chỉ liên hệ: Bộ môn Nhi - Đại học Y Hà Nội  
Email: ngaquynh2006@gmail.com*

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn sơ sinh (NKSS) rất hay gặp là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ sơ sinh, đặc biệt là nhiễm khuẩn sơ sinh sớm. Tỷ lệ nhiễm khuẩn sơ sinh là 1 -10‰ số trẻ sơ sinh sống trên toàn thế giới, tỷ lệ này cao gấp 10 lần ở trẻ đẻ non [1]. Ở các nước đang phát triển, tỷ lệ mắc và tử vong do nhiễm khuẩn mẹ - con còn rất cao (châu Á từ 2,4 đến 6%, châu Phi từ 6 đến 21%) [2].

Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hà và CS (2003) ở khoa Sơ sinh Bệnh viện Phụ sản Trung ương, tỷ lệ nhiễm khuẩn sơ sinh là 57,6% [3]. Những thống kê trên cho ta thấy NKSS là bệnh lý còn gặp rất nhiều khó khăn trong chẩn đoán đặc biệt là việc chẩn đoán sớm vì các triệu chứng của bệnh đa dạng, không đặc hiệu, diễn biến phức tạp. Trẻ sơ sinh mắc NKSS nhanh chóng rơi vào tình trạng nguy kịch khó kiểm soát nếu không có chẩn đoán kịp thời. Vì vậy khám lâm sàng cẩn thận và xét nghiệm cận lâm sàng phù hợp sẽ giúp chẩn đoán tốt hơn. Cấy máu tìm vi khuẩn là xét nghiệm rất giá trị, tuy nhiên, tỷ lệ cấy máu dương tính còn thấp và cho kết quả chậm. Vì vậy người ta đã nghiên cứu các marker khác như C-reactive protein (CRP), các interleukine (IL), procalcitonin (PCT).v.v... để góp phần chẩn đoán các trường hợp NKSS. Tuy nhiên còn rất ít các nghiên cứu về vai trò của PCT trong nhiễm trùng sơ sinh sớm ở nước ta. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu "Nghiên cứu giá trị của procalcitonin trong nhiễm trùng sơ sinh sớm" với mong muốn được góp phần tìm hiểu về PCT trong chẩn đoán nhiễm trùng sơ sinh sớm.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Tất cả trẻ sơ sinh tại khoa Sơ sinh Bệnh viện Saint-Paul từ lúc sinh đến lúc 72 giờ tuổi từ tháng 10 năm 2014 đến tháng 10 năm 2015 sẽ được chia thành 2 nhóm chính: Nhóm

nhiễm khuẩn và nhóm không nhiễm khuẩn.

• Dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán NKSS theo Anaes [4] chia nhóm nhiễm khuẩn thành 3 nhóm:

- Nhóm 1: Nhiễm khuẩn chắc chắn: có dấu hiệu lâm sàng của nhiễm khuẩn và cấy máu và hoặc cấy dịch não tủy dương tính.

- Nhóm 2: Nhiễm khuẩn nhiều khả năng: có dấu hiệu lâm sàng của nhiễm khuẩn và / hoặc xét nghiệm sinh học bất thường và cấy dịch ngoại biên\* dương tính. (Xét nghiệm bất thường: Số lượng BC  $\geq 30.000/mm^3$  hoặc  $\leq 5.000/mm^3$ . BCĐNTT  $<1.500/mm^3$ , CRP  $\geq 10$  mg/l).

(\* Cấy dịch ngoại biên gồm: cấy dịch dạ dày, dịch ống tai ...)

- Nhóm 3: Nhiễm khuẩn có thể: có dấu hiệu lâm sàng của nhiễm khuẩn và/hoặc xét nghiệm sinh học bất thường nhưng cấy dịch ngoại biên âm tính.

• Nhóm không nhiễm khuẩn:

- Trẻ có tiền sử sản khoa bình thường

- Khám lâm sàng và cận lâm sàng không có dấu hiệu nhiễm khuẩn.

### 2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ bị tổn thương gan nặng.

- Trẻ bị sốc tim nặng hoặc kéo dài.

- Trẻ sau can thiệp phẫu thuật lớn hoặc bỏng nặng.

- Gia đình bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.3. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

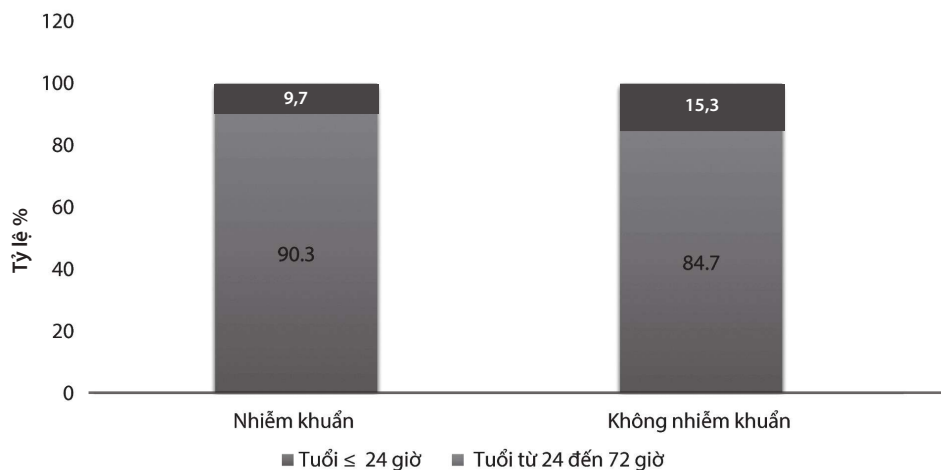
**2.4. Cơ mẫu và phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện.

**2.5. Xử lý số liệu:** Các số liệu sau khi thu thập được mã hóa theo mẫu thống nhất và phân tích bằng phần mềm SPSS 18.0, phép thống kê mô tả được sử dụng để tính tỷ lệ %, trung bình, trung vị.

Kiểm định Mann - Whitney nếu có 2 nhóm so sánh và test Kruskal - Wallis nếu có 3 nhóm so sánh để so sánh trung vị giữa các biến định lượng không tuân theo quy luật chuẩn.

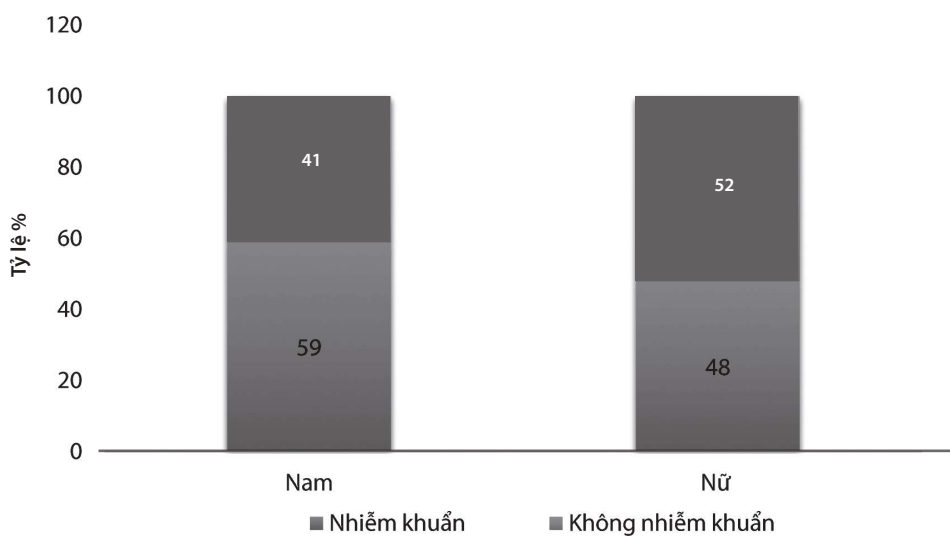
### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm trẻ sơ sinh



**Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân nhiễm khuẩn sơ sinh theo giờ tuổi**

**Nhận xét:** Trong số những trẻ bị nhiễm khuẩn nhóm trẻ dưới 24 giờ tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 90,3%.



**Biểu đồ 2. Phân bố bệnh nhân nhiễm khuẩn sơ sinh theo giới tính**

**Nhận xét:** Phân bố bệnh nhân nhiễm khuẩn sơ sinh trong 2 nhóm Nam và nữ là ngang nhau. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .

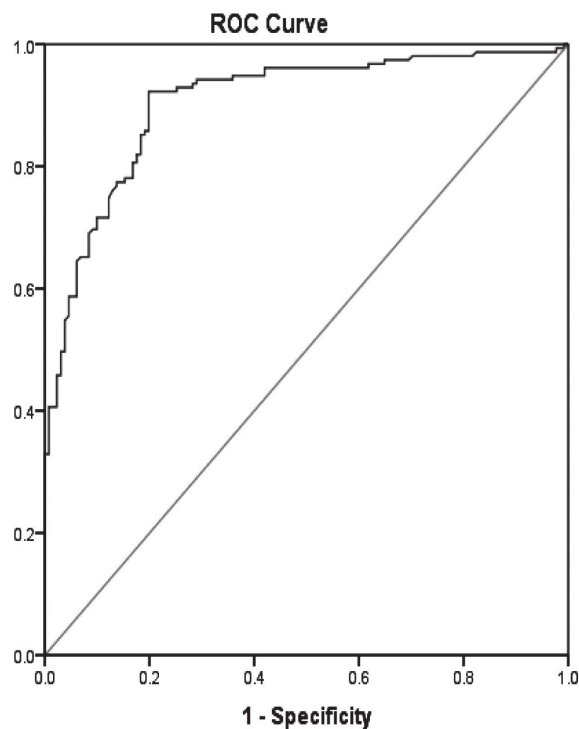
## 3.2. Giá trị của PCT trong chẩn đoán NKSSS

Bảng 1. Nồng độ PCT trong huyết thanh của các nhóm

PCT(ng/ml)	Nhóm nhiễm khuẩn chắc chắn*	Nhóm nhiễm khuẩn có thể	Nhóm không nhiễm khuẩn
	n = 63	n = 92	n = 131
Trung bình	21,55	2,37	0,55
Trung vị	13,86 (0,14 - 100)	1,64 (0,05 - 10,72)	0,27 (0,01 - 6,34)
Độ lệch chuẩn	21,96	2,02	0,87
P	p < 0,001 (Kruskal-Wallis Test)		

\* Nhóm 1: Vì tỷ lệ cấy máu rất thấp nên chúng tôi ghép nhóm nhiễm khuẩn chắc chắn và nhóm nhiễm khuẩn có nhiều khả năng theo ANAES thành nhóm nhiễm khuẩn chắc chắn.

Kết quả bảng trên cho thấy nồng độ PCT trong huyết thanh giữa các nhóm khác nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).



Biểu đồ 3. Giá trị của PCT trong xác định NKSSS

*Nhận xét:* Diện tích dưới đường cong = 0,905 với  $p < 0,001$  có ý nghĩa thống kê, như vậy nồng độ PCT cao hoặc thấp có khả năng xác định được NKSSS với điểm cắt 0,54 ng/ml thì độ nhạy 92,3% và độ đặc hiệu 80,2% tại điểm này chỉ số Youden = 0,725 là cao nhất.

**Bảng 2.** Biến đổi nồng độ PCT trong các nhóm nghiên cứu

PCT	≤ 0,54 ng/ml		≥ 0,54 ng/ml		Trung vị
	n	%	n	%	
Nhiễm khuẩn chắc chắn	9	7,7	54	32	13,86 (0,14 -100)
Nhiễm khuẩn có thể	3	2,6	89	52,7	1,64 ( 0,05 -10,72)
Không nhiễm khuẩn	105	89,7	26	15,4	0,27 ( 0,01 -6,34)
P	$\chi^2= 155,87; p<0,001$				$p^*<0,001$

**Nhận xét:** Nồng độ PCT tăng cao nhất trong nhóm nhiễm khuẩn chắc chắn và khác biệt này có ý nghĩa thống kê so với 2 nhóm còn lại với  $p^*<0,001$  (Kruskal-Wallis Test).

**Bảng 3.** Giá trị phối hợp PCT và CRP trong chẩn đoán NKSSS

	NK		Không NK		Se	Sp	PPV	NPV
	n	%	n	%				
PCT ≥ 0,54ng/ml và hoặc CRP ≥6mg/l	149	92,3	11	22,1	96,1	92	0,93	0,95
PCT < 0,54ng/ml và < 6 mg/l	6	7,7	120	77,9				
Tổng	155	100	131	100				

**Nhận xét:** Trong 155 trẻ nhiễm khuẩn có tới 149 trẻ có nồng độ PCT ≥ 0,54ng/ml và hoặc có CRP >6mg/l chiếm 96,1%, và chỉ có 6 trẻ có đồng thời PCT < 0,54 ng/ml và CRP < 6mg/l.

Trong số 131 trẻ không nhiễm khuẩn có tới 120 trẻ có đồng thời PCT < 6 ng/ml và CRP < 6mg/l.

Như vậy với sự phối hợp giữa PCT và CRP giá trị chuẩn đoán NKSSS có giá trị hơn nhiều thể hiện ở độ nhạy tới 96,1% và độ đặc hiệu 92 %.

#### 4. BÀN LUẬN

Cho đến nay NKSSS vẫn là nguyên nhân quan trọng gây bệnh và tử vong cho trẻ sơ sinh trong những ngày đầu của cuộc sống. Chẩn đoán sớm NKSSS đang còn gặp nhiều khó khăn và chưa kịp thời. Để khắc phục điều đó đòi hỏi sự thăm khám lâm sàng cẩn thận kết hợp xét nghiệm cận lâm sàng kịp thời, có giá trị chẩn đoán cao.

Biểu đồ 2 cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm nhiễm khuẩn và nhóm không nhiễm khuẩn ( $p>0,05$ ), theo nghiên cứu của Shah và

cộng sự [5] cũng cho thấy không có sự liên quan về giới tính trong NKSSS. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bị nhiễm khuẩn huyết ngang nhau chiếm 59,0% ở trẻ nam và 49,0% ở nữ phù hợp với nghiên cứu của Chacko B và cộng sự có tỷ lệ nam chiếm 51,5% và nữ chiếm 48,5% [6] và cũng giống như kết quả nghiên cứu của Naher BS và cộng sự [8] thì tỷ lệ nam là 68% và nữ là 32%.

Bảng 1 cho thấy nồng độ trung bình của PCT ở nhóm nhiễm khuẩn chắc chắn là cao nhất (21,55 ng/ml) và thấp nhất là nhóm không nhiễm khuẩn (0,5 ng/ml) sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p<0,001$  điều này cho thấy nồng độ PCT huyết thanh có ý nghĩa trong phân biệt NKSSS. So với kết quả của Alfred E và cộng sự [7] thì nồng độ PCT ở nhóm NKSSS là 50,3 ng/ml và ở nhóm không nhiễm khuẩn là 0,8 ng/ml. Sự khác nhau trong kết quả có lẽ do nghiên cứu khác nhau ở cỡ mẫu.

Nghiên cứu của Naher BS và cộng sự [8] cho thấy có sự khác biệt rõ về nồng độ PCT trong nhóm NKSSS và nhóm không nhiễm khuẩn với nhóm NKSS là 6,8 ng/ml và nhóm không nhiễm khuẩn là 0,5 ng/ml hoặc nghiên cứu của Minoo Adib và cộng sự [9] tại Iran năm 2012 cũng cho thấy một kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ PCT trong nhóm NKSSS là 6,0ng/ml và ở nhóm không nhiễm khuẩn là 0,6ng/ml với  $p < 0,05$ .

Biểu đồ 3 cho thấy đường cong ROC mô tả giá trị PCT xác định NKSSS có diện tích dưới đường cong bằng 0,905 (so sánh với nhóm không nhiễm khuẩn). So với kết quả của Josefs B và cộng sự [10] nghiên cứu trên 827 mẫu máu từ 317 trẻ sơ sinh trong một nghiên cứu đa trung tâm tại Tây Ban Nha đã cho kết quả từ lúc sinh đến 12h tuổi điểm cut-off của PCT xác định NKSSS là 0,55 ng/ml có độ nhạy và độ đặc hiệu là 75,4% và 72,3%, từ 12 đến 24 giờ tuổi là 4,7ng/ml và trên 24 giờ tuổi là 1,7 ng/ml thì kết quả của chúng tôi tương đồng với điểm cắt ở nhóm trẻ từ lúc sinh đến 24 giờ tuổi. Điều này cũng lý giải được do bệnh nhân có nhóm tuổi dưới 24 giờ trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ rất cao 90,3% ở nhóm NK và 84,7% ở nhóm không nhiễm khuẩn.

Bảng 3 cho ta thấy trong 155 trẻ nhiễm khuẩn có tới 149 trẻ có nồng độ PCT  $\geq 0,54$ ng/ml và hoặc có CRP  $> 6$ mg/l chiếm 96,1%, và chỉ có 6 trẻ có đồng thời PCT  $< 0,54$  ng/ml và CRP  $< 6$ mg/l. Trong số 131 trẻ không nhiễm khuẩn có tới 120 trẻ có đồng thời PCT  $< 6$  ng/ml và CRP  $< 6$ mg/l. Như vậy với sự phối hợp giữa PCT và CRP giá trị chuẩn đoán NKSSS có giá trị hơn nhiều thể hiện ở độ nhạy tới 96,1% và độ đặc hiệu 92%. Nghiên cứu Naher BS [8] và cộng sự cũng cho kết quả tương tự với điểm cut-off của CRP 6mg/l kết hợp

với điểm cut-off PCT 0,5ng/ml sẽ có hiệu quả cao hơn trong chẩn đoán sớm NKSSS.

## 5. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị nồng độ PCT của nhóm nhiễm khuẩn cao hơn so với không nhiễm khuẩn. PCT cao hoặc thấp có khả năng xác định được NKSSS với điểm cắt 0,54 ng/ml thì độ nhạy 92,3% và độ đặc hiệu 80,2% tại điểm này chỉ số Youden = 0,725 là cao nhất. Nồng độ PCT tăng cao nhất trong nhóm nhiễm khuẩn chắc chắn và khác biệt này có ý nghĩa thống kê so với 2 nhóm còn lại với  $p < 0,001$ .

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vergano S, Sharland M, Kazembe P et al (2005). Neonatal sepsis: an international perspective. Neonatal sepsis: an international perspective, 220-224.
2. Aujard Y (1998). Épidémiologie des infections néonatales bactériennes primitives. Arch Pédiatrie., 200-203.
3. Nguyễn Thị Hà (2003). Nghiên cứu lâm sàng nhiễm khuẩn sơ sinh sớm và một số yếu tố liên quan. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II năm 2003, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (2002). Diagnostic et traitement curatif de l'infection bactérienne précoce du nouveau-né. ANAES /Service des recommandations et références professionnelles / septembre 2002.
5. Balchin I., Whittaker J. C., Lamont R. F. et al (2011). Maternal and fetal characteristics associated with meconium-stained amniotic fluid. Obstet Gynecol, 117(4), 828-835.
6. Chacko B., Sohi I. (2005). Early onset neonatal sepsis. Indian J Pediatr, 72(1), 23-26.

7. Alfredo E, Corsino R, Andres C. (2001). Comparison of procalcitonin with C reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neonates and children. *Intensive Care Med.* 27, 211-215.

8. Naher B. S., Mannan M. A., Noor K. et al (2011). Role of serum procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Bangladesh Med Res Counc Bull*, 37(2), 40-46.

9. Minoo Adib, Bakhshiani Z., Fakhri Navaei et al (2012). Procalcitonin: A Reliable Marker for the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *Iran J Basic Med Sci.* 2012 Mar-Apr, 777-787.

10. Lopez Sastre J. B., Solis D. P., Serradilla V. R. et al (2007). Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr*, 7, 9.