CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT KÈM TOAN CHUYỂN HÓA: DỰA TRÊN PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH KHÍ MÁU ĐỘNG MẠCH ĐỊNH LƯỢNG

Trần Quang Huy[1], Huỳnh Quang Đại[1,2], Phạm Phan Phương Phương[1]
Hoàng Thị Hải Yến[1], Nguyễn Thanh Sơn[1], Lâm Phước Nguyên[1]
Bùi Thị Hạnh Duyên[1], Lê Hữu Thiện Biên[1] và Nguyễn Ngọc Tú[1,2,✉]

[1]Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
[2]Bệnh viện Chợ Rẫy

Toan chuyển hóa là tình trạng thường gặp và là yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Tuy nhiên, mối liên quan này không tuyến tính, được cho là phụ thuộc vào cơ chế và thể toan chuyển hóa. Mục tiêu nghiên cứu nhằm xác định tỉ lệ các thể toan chuyển hóa và các yếu tố liên quan tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết kèm toan chuyển hóa bằng phương pháp phân tích khí máu động mạch. Nghiên cứu mô tả thuận tập hồi cứu x ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có kèm toan chuyển hóa nhập khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 06/2022 đến 06/2024 trên 563 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có 128 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết được đưa vào nghiên cứu. Kết quả cho thấy tỉ lệ toan chuyển hóa nhiễm acid cố định là 46,1% tại thời điểm nhập Hồi sức tích cực, toan chuyển hóa tăng lactate và tăng Clo chiếm tỉ lệ 23,4% và 25,8%. Tỉ lệ nhiễm toan chuyển hóa dai dẳng trên 24 giờ là 56,1% chủ yếu là nhiễm acid cố định. Các yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết kèm toan chuyển hóa là tổn thương thận cấp OR 5,76 (KTC 95%: 1,01 - 26,2). Hai thể lâm sàng toan chuyển hóa nhiễm acid cố định và toan chuyển hóa tăng lactate máu đều liên quan đến tử vong với OR lần lượt 1,94 (KTC 95%: 1,11 - 3,4) và 1,86 (KTC 95%: 1,04 - 3,35).

Từ khóa: Toan chuyển hóa, nhiễm khuẩn huyết, acid cố định.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết là tình trạng bệnh lý đe dọa tính mạng đặc trưng bởi phản ứng mất điều phối của hệ miễn dịch với các tác nhân nhiễm khuẩn, dẫn đến rối loạn và suy chức năng các cơ quan tiến triển. Mặc dù nhiều nỗ lực trong việc nghiên cứu, giúp chẩn đoán sớm, xác định mức độ nặng, tiên lượng nguy cơ tử vong, thời điểm của các can thiệp hỗ trợ như lọc máu, thay huyết tương, bù dịch, thở máy đã được nghiên cứu nhưng tỉ lệ tử vong vẫn cao tại các khoa hồi sức dao động 15 - 20% và lên đến 52% nếu có sốc.[1]

Toan chuyển hóa là rối loạn toan kiềm phổ biến ở bệnh nhân nhập các khoa hồi sức nói chung và bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nói riêng. Với tần suất dao động được báo cáo từ 30 - 40%, tùy thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn huyết, tình trạng suy gan, suy thận, từ đó gây tình trạng giảm pH cơ thể gây ra do tình trạng cơ thể tăng tích tụ hoặc giảm đào thải các acid trong cơ thể hoặc do mất ion bicarbonate như trong tiêu chảy nhiễm khuẩn.[2] Nguyên nhân chủ yếu của tình trạng nhiễm toan chuyển hóa chủ yếu được giải thích là do tăng lactate máu, tuy nhiên trên bệnh nhân

Tác giả liên hệ: Nguyễn Ngọc Tú
Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
Email: ngoctu@ump.edu.vn
Ngày nhận: 10/02/2025
Ngày được chấp nhận: 01/04/2025

nhiễm khuẩn huyết tình trạng tăng lactate chỉ giải thích được khoảng 30% các trường hợp toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion. Mặt khác, 70% trường hợp được giải thích bởi sự tích tụ các acid cố định.[2,3] Nghiên cứu của Masevicius trên nhóm bệnh nhân nhập hồi sức tích cực cho thấy toan chuyển hóa nhiễm acid cố định thường gặp nhất chiếm tỉ lệ 53%, toan nhiễm acid lactic và toan chuyển hóa tăng Clo chiếm tỉ lệ lần lượt 23% và 22% ở các bệnh nhân toan chuyển hóa.[3]

Toan chuyển hóa đã được nghiên cứu và chứng minh là một yếu tố gia tăng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, như trong nghiên cứu của tác giả Ganesh trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, ghi nhận tỉ lệ tử vong nhóm toan chuyển hóa lên đến hơn 50% trong khi nhóm bệnh nhân không nhiễm toan tỉ lệ tử vong chỉ khoảng 25%.[4] Tuy nhiên, đối với nhóm bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa, các chỉ số đánh giá mức độ toan như pH, $HCO3^-$, AG không cho thấy sự khác biệt rõ ràng liên quan đến tỷ lệ tử vong, như trong nghiên cứu của Jiwoo Lee thực hiện năm 2022 cho thấy pH không tương quan với tỉ lệ tử vong ở những bệnh tổn thương thận cấp cần lọc máu liên tục, mối liên hệ này được biểu diễn với biểu đồ chữ U.[5] Hay trong nghiên cứu của tác giả Gunnerson trên 867 bệnh nhân toan chuyển hóa cho thấy loại toan chuyển hóa khi nhập viện, chứ không phải mức độ nghiêm trọng, có liên quan đến tỷ lệ tử vong. Tỷ lệ tử vong cao nhất là ở nhóm tăng lactate (56%), tiếp theo là nhóm nhiễm acid cố định với 39%, trong khi tỷ lệ tử vong ở nhóm tăng Clo gần như tương đương nhóm không toan chuyển hóa (29% so với 26%).[6]

Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm khảo sát các yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết kèm toan chuyển hóa. Với giả thuyết, tử vong ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết kèm toan chuyển hóa khác nhau giữa các thể toan chuyển hóa.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tất cả bệnh nhân từ trên 18 tuổi được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết kèm tình trạng toan chuyển hóa tại thời điểm nhập khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết dựa trên tiêu chuẩn Sepsis-3.[7]

- Có ổ nhiễm nghi ngờ hoặc xác định.

- Có sự gia tăng điểm SOFA ≥ 2 so với nền.

- Nếu bệnh nhân nhập hồi sức tích cực nhiều lần, bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu tại lần đầu tiên bệnh nhân có nhiễm khuẩn huyết theo tiêu chuẩn Sepsis-3.

Tiêu chuẩn chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn dựa trên tiêu chuẩn Sepsis-3.

- Nhiễm khuẩn huyết kèm với hạ huyết áp dai dẳng cần phải sử dụng thuốc vận mạch để duy trì huyết áp động mạch trung bình ≥ 65mmHg và có lactate huyết thanh > 2 mmol/l (18 mg/dl) dù đã được bồi hoàn thể tích đầy đủ.

Tiêu chuẩn chẩn đoán toan chuyển hóa[8]: Dựa trên xét nghiệm khí máu động mạch với: pH < 7,38, BE < -2 mEq/L.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có một trong các tiêu chuẩn sau bị loại ra khỏi nghiên cứu:

- Bệnh nhân tử vong trong 24 giờ đầu nhập khoa.

- Bệnh nhân không có thông tin về tình trạng kiềm toan trong vòng 6 giờ nhập khoa.

- Bệnh nhân được truyền natri bicarbonate hoặc lọc máu trước khi được xét nghiệm khí máu động mạch.

- Bệnh nhân được chẩn đoán ngộ độc các chất gây toan chuyển hóa: methanol, ethanol, ethylen glycol, aspirin, acetaminophen.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả thuận tập hồi cứu.

Ước đoán cỡ mẫu

Dựa theo nghiên cứu của tác giả Marvi Hussain năm 2023, tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết kèm toan chuyển hóa là 38,5%, tỉ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết không kèm toan chuyển hóa là 28,7%.[9] Sử dụng công thức ước tính cỡ mẫu cho so sánh hai tỉ lệ. Với giá trị: α = 0,05; khả năng phát hiện là 80%; P_0 = 0,385 và P_1 = 0,287 thì cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu là 68 bệnh nhân.

Các biến số nghiên cứu chính:

- Các đặc điểm về nhân trắc, ổ nhiễm khuẩn, bệnh nền, đặc điểm huyết động được ghi nhận theo hồ sơ bệnh án tại thời điểm nhập viện, các thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh SOFA, APACHE II, CCI được ghi nhận tại thời điểm nhập hồi sức tích cực. Tổn thương thận cấp được ghi nhận dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán của KDIGO 2012.

- *Các biến số cận lâm sàng:*

+ Kết quả khí máu động mạch, Anion gap, BE: Được thực hiện trên máy khí máu động mạch Cobass 221.

+ Điện giải đồ, nồng độ Creatinine huyết thanh, nồng độ Albumin: Được thực hiện trên hệ thống xét nghiệm trung tâm đạt tiêu chuẩn quốc tế về kiểm định và chất lượng theo chứng nhận ISO15189.

- Các biến số đặc điểm điều trị: thở máy xâm lấn, lọc máu liên tục, liều vận mạch qua điểm VIS, sử dụng hydrocortisone, lượng dịch truyền, kháng sinh điều trị được ghi nhận qua hồ sơ bệnh án.

- Các thông số tính toán từ chỉ số kiềm dư (BE):[8]

+ BE_{Na} = 0,3 x ([Na^+ bn] – 140) (mEq/L)

+ BE_{Cl} = 104 - [Clo^- bn] x140/ [Na^+ bn] (mEq/L)

+ BE_{Alb}= ((0,148 × pH) − 0,82) × (40 − albumin (g/L)) (mEq/L)

+ BE_{lac}= 1 − [Lactate bn] (mEq/L)

+ BE_{UA} = BE − BE_{Na} − BE_{Cl} − BE_{Alb} – BE_{lac} (mEq/L)

+ Phân loại các thể toan chuyển hóa[10]: Toan chuyển hóa tăng acid lactic:

- Toan chuyển hóa
- %BElac = BElac/BE, %BElac > 50%

+ Toan chuyển hóa nhiễm acid cố định:

- Toan chuyển hóa
- %BE_{UA} = BE_{UA}/BE, %BE_{UA} > 50%

+ Toan chuyển hóa tăng Clo:

- Toan chuyển hóa
- %BE_{Cl} = BE_{Cl}/BE, %BE_{Cl} > 50%

+ Toan chuyển hóa hỗn hợp: Những bệnh nhân toan chuyển hóa khác không thỏa tiêu chuẩn của toan chuyển hóa tăng Clo, toan chuyển hóa tăng acid lactic và toan chuyển hóa nhiễm acid cố định.

- Các biến kết cục chính: Kết cục chính được ghi nhận là tử vong được định nghĩa bệnh nhân tử vong tại bệnh viện được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án hoặc chấm dứt điều trị vì sốc phụ thuộc vận mạch liều cao với liều noradrenalin hoặc tương đương ≥ 1 mcg/kg/phút.

Xử lý số liệu

Phần mềm dùng trong nghiên cứu

Số liệu được nhập liệu bằng phần mềm Epidata phiên bản 4.6, lưu trữ dữ liệu bằng phần mềm Microsoft Excel 2021, phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê R phiên bản 4.4.1.

Phân tích số liệu

- Kiểm định phân phối có tuân theo phân phối chuẩn hay không bằng phép kiểm Shapiro-Wilk.

- So sánh giữa hai biến số định tính sử dụng phép kiểm χ^2, hoặc Fisher chính xác khi có 1 giá trị kì vọng trong bảng nhỏ hơn 5.

- So sánh giữa hai biến số định lượng có phân phối chuẩn sử dụng phép kiểm student T-test.

- So sánh giữa hai biến số định lượng không có phân phối chuẩn sử dụng phép kiểm Mann-Whitney U.

- So sánh với hai nhóm trở lên với biến số định lượng có phân phối chuẩn sử dụng phép kiểm ANOVA một chiều.

- Các yếu tố tuổiSOFA, APACHE II, CCI, các thể toan chuyển hóa, tổn thương thận cấp, lượng dịch tinh thể truyền trong 24 giờ, sử dụng hydrocortisone, điểm VIS, sốc nhiễm khuẩn được đưa vào mô hình hồi quy logistic đơn biến để xác định các yếu tố tiên lượng tử vong, với các biến có $p < 0,05$ sẽ được đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến để xác định các yếu tố tiên lượng độc lập, các yếu tố được coi là có ý nghĩa khi $p < 0,05$. Để lựa chọn mô hình hồi quy logistic đa biến tối ưu, chúng tôi lựa chọn mô hình có AIC và số biến số thấp nhất.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu trước khi được tiến hành đã được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh số 2209/ĐHYD-HĐĐĐ.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 06/2022 đến tháng 06/2024, tại Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, chúng tôi ghi nhận 563 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nhập khoa. Có 325 bệnh bị loại khỏi nghiên cứu do không nhiễm toan chuyển hóa, 48 bệnh nhân có truyền natri bicarbonate trước khi có xét nghiệm khí máu động mạch, 36 bệnh nhân tử vong trong vòng 24 giờ nhập khoa, 26 bệnh nhân không đủ thông tin, trong đó có 128 bệnh nhân thỏa đủ tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu.

1. Đặc điểm chung dân số nghiên cứu

Trong 128 bệnh nhân nghiên cứu, có 70 người bệnh là nam giới chiếm tỉ lệ 54,7%, tỉ số nam/nữ 1,20/1. Bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn là 112 chiếm tỉ lệ 87,5%. Độ tuổi trung bình là 70 tuổi với độ lệch chuẩn 15,5 tuổi. Trong đó bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 18 tuổi, lớn tuổi nhất là 103 tuổi. Bệnh nhân có mức độ nặng với điểm APACHE II là 21,5 (17 - 27) điểm, điểm SOFA 11 (8 - 11) điểm. Điểm số đánh giá bệnh nền CCI 5 (3 - 7) điểm.

Đặc điểm khí máu động mạch tại thời điểm nhập khoa và sau 24 giờ

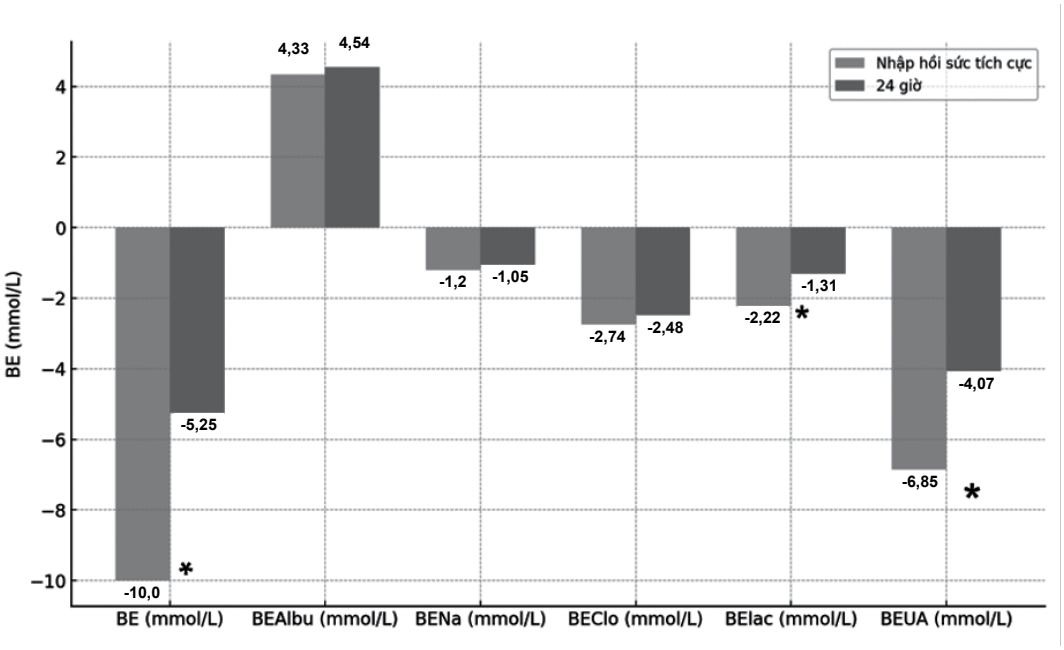
Bảng 1. Đặc điểm khí máu động mạch

Thông số	Nhập HSTC	24 giờ	p
pH (KTPV 25^{th} – 75^{th})	7,29 (7,24 – 7,32)	7,39 (7,34 – 7,43)	< 0,01*
HCO_3^- (mmol/L) (KTPV 25^{th} – 75^{th})	15,8 (13,35 – 19)	20 (17,8 – 22,05)	< 0,01*
$\%BE_{Albu}$ (%) (KTPV 25^{th} – 75^{th})	12 (5 – 16)	10 (3-12)	0,56*
$\%BE_{Na}$ (%) (KTPV 25^{th} – 75^{th})	10 (5 - 15)	12 (6 – 18)	0,08*

Thông số	Nhập HSTC	24 giờ	p
$\%BE_{Clo}$ (%) (KTPV 25^{th} – 75^{th})	22 (8 – 38)	25 (13 – 40)	0,25*
$\%BE_{lac}$ (%) (KTPV 25^{th} – 75^{th})	15 (8 – 31)	13 (7 – 21)	0,05*
$\%BE_{UA}$ (%) (KTPV 25^{th} – 75^{th})	41 (24 – 58)	40 (20 – 58)	0,7*
AG (mmol/L) (KTPV 25^{th} – 75^{th})	22,05 (19 – 25,25)	18,8 (17 – 21,35)	< 0,01*

** Kiểm định T bắt cặp*

Chỉ số đánh giá mức độ toan máu và toan chuyển hóa pH và HCO_3^- tại thời điểm nhập khoa có giá trị trung vị là 7,29 và 15,8 mmol/L và tăng sau 24 giờ, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ phần trăm góp phần vào BE tại thời điểm nhập khoa với BE_{Albu}, BE_{Na}, BE_{Clo}, BE_{lac} và BE_{UA} lần lượt là 12%, 10%, 22%, 15% và 41%. Sau 24 giờ tỉ lệ phần trăm của các thành phần BE thay đổi không có ý nghĩa thống kê. Trong đó BE_{UA} là thành phần chính quyết định BE chiếm khoảng 40 – 41%.



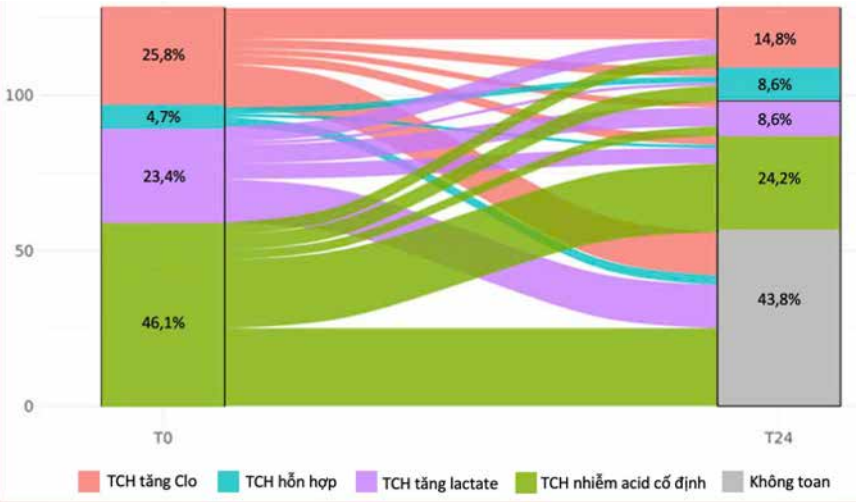
p < 0,05

Biểu đồ 1. Biểu đồ diễn tiến các chỉ số BE theo thời gian

Nồng độ BE trung bình -10 mmol/L, trong đó BE_{UA} góp phần nhiều trong tổng nồng độ BE với nồng độ BE_{UA} trung bình -6,85 mmol/L. BE_{Albu} tác động đến tổng nồng độ BE 4,33 mmol/L và sau 24 giờ BE_{Albu} thay đổi không có ý nghĩa thống kê. Sau 24 giờ tổng nồng độ BE giảm có

ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Thay đổi tổng nồng độ BE sau 24 giờ chủ yếu do sự thay đổi của nồng độ của BE_{lac} và BE_{UA}. BE_{lac} và BE_{UA} sau 24 giờ tăng có ý nghĩa thống kê với BE_{lac} sau 24 giờ là -1,31 mmol/L và -4,07 mmol/L đối với BE_{UA} sau 24 giờ. Thay đổi BE_{Clo} và BE_{Na} có giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê (p 0,88).

2. Tỉ lệ các thể lâm sàng toan chuyển hóa



Biểu đồ 2. Biểu đồ sa mạc diễn tiến toan chuyển hóa tại hai thời điểm

Tại thời điểm nhập khoa, toan chuyển hóa nhiễm acid cố định chiếm tỉ lệ cao nhất với 46,1%, toan chuyển hóa tăng Clo và toan chuyển hóa tăng lactate chiếm tỉ lệ lần lượt là 25,8% và 23,4%, toan chuyển hóa hỗn hợp chiếm tỉ lệ thấp nhất 4,7%. Sau 24 giờ, 56,3% bệnh nhân vẫn còn tình trạng nhiễm toan chuyển hóa. Toan chuyển hóa nhiễm acid cố định chiếm tỷ lệ cao nhất tại cả hai thời điểm nhập khoa và sau 24 giờ.

Đặc điểm kết cục điều trị các thể lâm sàng toan chuyển hóa

Bảng 2. Kết cục điều trị bệnh nhân toan chuyển hóa tại thời điểm nhập hồi sức

	Tăng Clo (n = 33)	Tăng lactate (n = 30)	Nhiễm acid cố định (n = 59)	Hỗn hợp (n = 6)	p
Tử vong nội viện n (%)	6 (18,2)	8 (26,7)	30 (50,9)	1 (16,7)	< 0,01*
Tử vong trong 7 n ngày (%)	3 (9,1)	3 (10)	15 (25,4)	0	< 0,03*
Thời gian nằm hồi sức tích cực n (ngày) (KTPV 25^{th} – 75^{th})	11 (5 – 21)	9 (5- 14)	9 (5 – 25)	10 (7 – 17)	0,78**
Thời gian nằm viện n (ngày) (KTPV 25^{th} – 75^{th})	21 (13 – 28)	16 (9 – 26)	19 (9 – 39)	16 (12 – 23)	0,27**

	Tăng Clo (n = 33)	Tăng lactate (n = 30)	Nhiễm acid cố định (n = 59)	Hỗn hợp (n = 6)	p
Thở máy xâm lấn n (%)	28 (84,9)	22 (73,3)	52 (88,1)	5 (83,3)	0,56*
Thời gian thở máy n (ngày) (KTPV 25^{th} – 75^{th})	5 (3 – 10)	6 (4 – 12)	7 (4 – 14)	10 (5 – 16)	0,65**
Lọc máu liên tục n (%)	15 (45,5)	18 (60)	35 (59,3)	0	0,03*
Thời gian lọc máu liên tục n (ngày) (KTPV 25^{th} – 75^{th})	4 (3– 5)	3 (2 – 8)	3 (2 – 6)	0	0,83**

**: Kiểm định Fisher*

***: Kiểm định Kurskal Wallis*

Tỉ lệ tử vong chung trong dân số nghiên cứu là 35,2%, trong đó tử vong nhóm bệnh nhân toan chuyển hóa nhiễm acid cố định chiếm tỉ lệ cao nhất 50,9%. Có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong nội viện và tử vong trong vòng 7 ngày giữa các thể lâm sàng toan chuyển hóa, sự khác biệt có ý nghĩa thông kê p < 0,05.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian nằm hồi sức, thời gian nằm viện sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Về hỗ trợ chức năng cơ quan, có sự khác biệt về tỷ lệ lọc máu giữa các thể lâm sàng toan chuyển hóa với p 0,03. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ thở máy, thời gian thở máy và thời gian lọc máu liên tục.

3. Các yếu tố nguy cơ tử vong

Bảng 3. Mô hình hồi quy logistic đơn biến với kết cục tử vong

Yếu tố nguy cơ	OR	(KTC 95%)
Điểm APACHE II	1,08	1,01 – 1,14
Tổn thương thận cấp	7,75	1,7 – 34,7
Sử dụng hydrocortisone	2,61	1,08 – 6,35
Toan chuyển hóa tăng tăng lactate	1,85	1,19 – 4,30
Toan chuyển hóa nhiễm acid cố định	3,73	1,46 – 8,23

**: Kiểm định Wald*

Trong mô hình hồi quy logistic đơn biến, các yếu tố: nam giới, điểm APACHE II, tổn thương thận cấp, sử dụng hydrocortisone và hai thể lâm sàng toan chuyển hóa tăng lactate và nhiễm acid cố định có liên quan đến tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, với giá trị p < 0,05.

Bảng 4. Mô hình hồi quy logistic đa biến với kết cục tử vong

Yếu tố nguy cơ	OR	KTC 95%
Nam giới	2,83	1,09 – 7,30
Điểm APACHE II	1,08	0,96 – 1,17
Tổn thương thận cấp	5,76	1,01 – 26,2
Sử dụng hydrocortisone	1,23	0,4 – 3,8
Toan chuyển hóa tăng lactate	1,86	1,04 – 3,35
Toan chuyển hóa nhiễm acid cố định	1,94	1,11 – 3,4

** Kiểm định Wald*

Có 4 yếu tố liên quan đến tăng OR tử vong trong mô hình hồi quy logistic đa biến bao gồm: nam giới, tổn thương thận cấp và hai thể toan chuyển hóa tăng lactate và nhiễm acid cố định, với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới chiếm đa số với tỉ lệ 1,2/1. Đặc điểm ưu thế của nam giới trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết tương tự như trong các nghiên cứu về nhiễm khuẩn huyết trên thế giới, ghi nhận 54 – 61% bệnh nhân nhập viện vì nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn. Trên dân số nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình 70 ± 15 tuổi, cao hơn so với một số báo cáo về bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết được báo cáo tại Việt Nam.[11]

Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc phân tích và phân loại thể toan chuyển hóa dựa trên mô hình phân tích khí máu bằng các thành phần nhỏ của chỉ số kiềm dư (BE) quá đó ghi nhận tại thời điểm nhập hồi sức tích cực, toan chuyển hóa nhiễm acid cố định là nguyên nhân chính gây toan chuyển hóa trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có nhiễm toan chuyển hóa tỉ lệ 46,1%, tiếp đến là toan chuyển hóa tăng Clo và toan chuyển hóa tăng lactate máu chiếm tỉ lệ lần lượt là 25,8% và 23,4%. Kết quả này có kết quả tương tư như kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Masevicius, nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân nhập hồi sức tích cực ghi nhận tỉ lệ nhiễm toan acid cố định chiếm 53%, toan chuyển hóa tăng Clo chiếm tỉ lệ 23%, toan chuyển hóa tăng lactate chiếm 22%, và 3% toan chuyển hóa hỗn hợp.[3] Nghiên cứu của Passos, đánh giá rối loạn toan kiềm trên 149 bệnh nhân sốc cho thấy, có 68,3% bệnh nhân toan chuyển hóa có tăng acid cố định, 38,6% bệnh nhân có tăng lactate máu.[12] Qua các nghiên cứu cho thấy kết quả của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu trên thế giới, với acid cố định thể lâm sàng toan chuyển hóa phổ biến nhất trên nhóm bệnh nhân hồi sức nói chung và nhiễm khuẩn huyết nói riêng. Lý giải nguồn gốc của các acid cố định được cho là do sản phẩm chuyển hóa trung gian của các quá trình chuyển hóa các cơ chất trong quá trình sản xuất năng lượng đáp ứng stress của cơ thể với tình trạng nhiễm khuẩn, hoặc do rối loạn chức năng ty thể, ngoài ra các nghiên cứu còn cho thấy, suy thận là yếu tố liên quan đến tích tụ các acid cố định.[3,6] Tỉ lệ toan chuyển hóa nhiễm acid cố định khác nhau giữa các nghiên cứu, lý do của sự dao động này, xuất phát từ sự khác nhau trong tiêu chuẩn nhận vào, đa số các nghiên cứu đánh giá trên toàn bộ bệnh nhân nhập hồi sức, tỉ lệ nhiễm khuẩn huyết trong các nghiên cứu khác nhau. Đồng thời việc cải thiện BE thông qua gia tăng

BE_{UA} và $BE_{lac,}$ nhưng không thay đổi phần trăm đóng góp có thể được giải thích do tình trạng bệnh cải thiện, các đáp ứng điều hòa chuyển hóa tế bào được hồi phục quá trình chuyển hóa của cơ thể hoặc do các can thiệp của bác sĩ làm thay đổi tổng lượng acid, nhưng thành phần của các acid không đổi. Như trong nghiên cứu của Noritomo trên 60 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn, đánh giá diễn tiến toan kiềm trong 5 ngày liên tiếp, có kết quả tương tự, với việc thay đổi nồng độ natri và Cclo, trong 2 ngày đầu không có ý nghĩa thống kê, nồng độ acid vô cơ được định lượng gián tiếp thông qua chỉ số SIG, không thay đổi sau 24 giờ, nhưng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tử vong và sống sót.[2]

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi đưa vào các yếu tố liên quan đến tử vong được xác định gồm: tổn thương thận cấp, toan chuyển hóa tăng lactate và toan chuyển hóa nhiễm acid cố định.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tổn thương thận cấp là yếu tố nguy cơ tử vong với OR 5,76 (KTC 95%: 1,01 – 26,2). Kết quả có sự tương đồng với nghiên cứu của tác giả Cantos, ghi nhận bệnh nhân toan chuyển hóa kèm tổn thương thận cấp có tỉ lệ tử vong với HR 1,43 (KTC 95%: 1,02 – 2,01), ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết kèm bệnh thận mạn tỉ số HR tăng lên 2,43 (KTC 95%:1,07 – 5,52).[13] Lý giải, trong nghiên cứu của tác giả Gattinoni trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, phân tích hậu kiểm của nghiên cứu ALIBOS, nhằm chứng minh giả thuyết lactate máu tăng ở cả mức độ cao và thấp của độ bão hòa oxy máu tĩnh mạch trung tâm ($ScvO_2$) và tổn thương thận cấp kèm theo quyết định đến sự tác động của lactate lên mức độ pH của cơ thể. Nghiên cứu cho thấy, không có sự tương xứng giữa nồng độ lactate máu và mức độ pH của dịch cơ thể, khi có đến 57% bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có lactate > 2 mmol/L nhưng không nhiễm toan chuyển hóa, đồng thời nồng độ lactate tăng trong cả hai giá trị $ScvO_2$ quá cao hoặc quá thấp.[14] Do đó, tác giả đưa ra cơ chế giải thích, quá trình rối loạn vận chuyển (biểu hiện bằng $ScvO_2$ cao) hoặc sử dụng oxy (biểu hiện bằng $ScvO_2$ thấp) của cơ thể ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết đều dẫn tới tình trạng tăng lactate máu dẫn đến quá trình sụt giảm SID. Tuy nhiên, tình trạng này không đồng nghĩa với việc nhiễm toan chuyển hóa nếu cơ thể đồng thời kích hoạt các đáp ứng bù trừ của cơ thể mà chính yếu là do chức năng thận bù trừ và tình trạng toan chuyển hóa, hay nói lên vai trò của thận trong việc đào thải các gốc sulfur trong quá trình chuyển hóa các acid amin như methinonine, cysteine, lysine.Khi có hiện tượng suy giảm chức năng thận, làm cho cơ thể giảm khả năng đào thải các gốc acid này, dẫn đến tích tụ các aicd cố định là nguyên nhân gây tình trạng toan chuyển hóa.

Hai thể lâm sàng toan chuyển hóa nhiễm acid cố định và tăng lactate đều là yếu tố liên quan đến tử vong với OR lần lượt là 1,86 (KTC 95%: 1,04 – 3,35) và 1,94 (KTC 95%: 1,11 – 3,4). Tương tự với nghiên cứu của Masevicius trên bệnh nhân hồi sức tích cực cho thấy toan chuyển hóa nhiễm acid cố định liên quan đến tử vong với OR = 2,35 (KTC 95%: 1,16 – 4,75) và toan chuyển hóa tăng lactate liên quan đến tử vong với OR = 3,47 (KTC 95%: 1,67 – 7,21).[3] Cho thấy toan chuyển hóa nhiễm acid cố định có ý nghĩa tiên lượng tử vong không thua kém so với lactate – một trong những dấu chỉ về tiên lượng và mục tiêu hồi sức ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Giải thích cho vai trò của acid cố định trên tiên lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết bắt đầu từ thành phần và nguồn gốc của các acid này bao gồm các acid hữu cơ như keto acid, acid sulfuric và acid phosphoric, cũng như các sản phẩm trung gian trong phản ứng chuyển hóa urê và các acid cố định khác nhau.[9] Bản thân phản ứng viêm trong nhiễm khuẩn huyết cũng là một yếu tố quan trọng góp

phần gây tích tụ các acid cố định. Hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS) liên quan đến nhiễm khuẩn huyết thúc đẩy tổn thương mô lan rộng và làm gián đoạn quá trình chuyển hóa tế bào bình thường, dẫn đến sự giải phóng các sản phẩm chuyển hóa có tính acid.[15] Như rối loạn chức năng ty thể,làm suy giảm hô hấp tế bào và tăng sản xuất các loại oxy phản ứng (ROS), có thể dẫn đến tích tụ các acid hữu cơ.[16] Hơn nữa, sự gia tăng quá trình dị hóa và sự suy giảm quá trình phosphoryl hóa oxy hóa có thể tạo ra các acid không đo lường khác như pyruvate và beta-hydroxybutyrate, khó phát hiện bằng các xét nghiệm thông thường.[17] Nghiên cứu của chúng tôi có những điểm hạn chế, đây là nghiên cứu hồi cứu, đơn trung tâm vì vậy khó tránh khỏi các sai sót về sai lệch do chọn mẫu và ghi chép số liệu. Nghiên cứu tập trung vào nhóm bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa tại thời điểm nhập hồi sức tích cực do đó tình trạng toan máu của bệnh nhân có thể bị che giấu bởi hiện tượng kiềm hô hấp liên quan tăng thông khí dẫn đến có thể làm bỏ sót các bệnh nhân toan chuyển hóa. Nghiên cứu chưa tìm được điểm cắt tối ưu của nồng độ acid cố định thông qua BE_{UA} nhằm tiên lượng kết cục ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

V. KẾT LUẬN

Toan chuyển hóa nhiễm acid cố định là loại rối loạn toan chuyển hóa phổ biến nhất tại thời điểm nhập khoa chiếm 46,1%. Sau 24 giờ nhập hồi sức tích cực hơn 50% bệnh nhân vẫn còn tình trạng nhiễm toan chuyển hóa kéo dài, trong đó toan chuyển hóa nhiễm acid cố định vẫn chiếm tỉ lệ cao nhất 24,2%. Các yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết kèm toan chuyển hóa là tổn thương thận cấp với OR = 5,76 (KTC 95%: 1,01 – 26,2) và hai thể lâm sàng toan chuyển hóa nhiễm acid cố định và toan chuyển hóa tăng lactate máu đều liên quan đến tử vong với OR lần lượt 1,94 (KTC 95%: 1,11 – 3,4) và 1,86 (KTC 95%: 1,04 – 3,35).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. Aug 2020; 46(8): 1552-1562. doi:10.1007/s00134-020-06151-x.

2. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Critical care medicine*. Oct 2009; 37(10): 2733-9. doi:10.1097/ccm.0b013e3181a59165.

3. Masevicius FD, Rubatto Birri PN, Risso Vazquez A, et al. Relationship of at Admission Lactate, Unmeasured Anions, and Chloride to the Outcome of Critically Ill Patients. *Critical care medicine*. Dec 2017; 45(12): e1233-e1239. doi:10.1097/ccm.0000000000002730.

4. Ganesh K, Sharma RN, Varghese J, Pillai MG. A profile of metabolic acidosis in patients with sepsis in an Intensive Care Unit setting. *International journal of critical illness and injury science*. Oct-Dec 2016; 6(4): 178-181. doi:10.4103/2229-5151.195417.

5. Lee J, Kim SG, Yun D, et al. Longitudinal trajectory of acidosis and mortality in acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy. *BMC Nephrology*. 2022/12/26 2022; 23(1): 411. doi:10.1186/s12882-022-03047-4.

6. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical care (London, England)*. Feb 2006; 10(1): R22. doi:10.1186/cc3987

7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, 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.

8. Berend K. Diagnostic Use of Base Excess in Acid-Base Disorders. *The New England journal of medicine*. Apr 12 2018; 378(15): 1419-1428. doi:10.1056/NEJMra1711860.

9. Hussain M, Zaki KE, Asef MA, Song H, Treger RM. Unmeasured Organic Anions as Predictors of Clinical Outcomes in Lactic Acidosis due to Sepsis. *Journal of intensive care medicine*. Oct 2023; 38(10): 975-982. doi:10.1177/08850666231177602.

10. Story DA. Acid-Base Analysis in the Operating Room: A Bedside Stewart Approach. *Anesthesiology*. Dec 1 2023; 139(6): 860-867. doi:10.1097/aln.0000000000004712.

11. Hieu TH, Ngoc Thao PT, Cucè F, et al. Burden and mortality of sepsis and septic shock at a high-volume, single-center in Vietnam: a retrospective study. *Hospital practice.* 1995, Dec 2022; 50(5): 407-415. doi:10.1080/21548331.2022.2133414.

12. Dos Passos MG, Blaya LB, Boniatti MM. Comparison of a modified Story approach to traditional evaluation of acid-base disturbances in patients with shock: a cohort study. *Journal of clinical monitoring and computing*. Jun 2022; 36(3): 817-822. doi:10.1007/s10877-021-00713-0.

13. Cantos J, Huespe IA, Sinner JF, et al. Alactic base excess is an independent predictor of death in sepsis: A propensity score analysis. *Journal of critical care*. Apr 2023; 74:154248. doi:10.1016/j.jcrc.2022.154248.

14. Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, et al. Understanding Lactatemia in Human Sepsis. Potential Impact for Early Management. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Sep 1 2019; 200(5): 582-589. doi:10.1164/rccm.201812-2342OC.

15. Vincent JL, Bakker J. Blood lactate levels in sepsis: in 8 questions. *Current opinion in critical care*. Jun 1 2021; 27(3): 298-302. doi:10.1097/mcc.0000000000000824.

16. Hu D, Sheeja Prabhakaran H, Zhang YY, Luo G, He W, Liou YC. Mitochondrial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic perspectives. *Critical care (London, England)*. Sep 3 2024; 28(1): 292. doi:10.1186/s13054-024-05069-w.

17. Szymańska E, Jóźwiak-Dzięcielewska DA, Gronek J, et al. Hepatic glycogen storage diseases: pathogenesis, clinical symptoms and therapeutic management. *Archives of medical science: AMS*. 2021; 17(2): 304-313. doi:10.5114/aoms.2019.83063.

Summary

FACTORS ASSOCIATED WITH MORTALITY IN PATIENTS WITH SEPSIS AND METABOLIC ACIDOSIS BY QUANTITATIVE ABG ANALYSIS

Metabolic acidosis is a common condition and a significant prognostic factor in patients with sepsis. However, this relationship is not linear and is believed to depend on the underlying mechanisms and clinical types of metabolic acidosis. This study aims to determine the prevalence of different clinical types of metabolic acidosis and the factors associated with mortality in patients with sepsis and metabolic acidosis through arterial blood gas analysis. This is a retrospective cohort study with longitudinal follow-up of patients with sepsis and metabolic acidosis admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of the University Medical Center Ho Chi Minh City from June 2022 to June 2024. 563 sepsis patients were admitted to the hospital during the aforementioned time period, of which 128 sepsis patients were selected to be included in the study. The results showed that the prevalence of metabolic acidosis due to unmeasured anions accumulation was 46.1% at ICU admission, while lactic acidosis and hyperchloremic acidosis accounted for 23.4% and 25.8%, respectively. The rate of persistent metabolic acidosis lasting over 24 hours was 56.1%, predominantly due to unmeasured anions accumulation. Factors associated with mortality in patients with sepsis and metabolic acidosis included acute kidney injury with an OR of 5.76 (95% CI: 1.01 - 26.2). Both fixed acid metabolic acidosis and lactic acidosis were associated with increased mortality, with OR of 1.94 (95% CI: 1.11 - 3.4) and 1.86 (95% CI: 1.04 - 3.35), respectively.

Keywords: Metabolic acidosis, sepsis, unmeasured anion.