

ĐÁNH GIÁ NỒNG ĐỘ LACTATE VÀ PROCALCITONIN Ở BỆNH NHÂN COVID-19

Nguyễn Thanh Xuân^{1*}, Tôn Thất Ngọc¹, Trần Hữu An¹, Phan Hoàng Duy¹,
Nguyễn Hoàng Sơn¹, Nguyễn Phúc Duy Quang¹, Văn Ngọc Hiếu¹, Nguyễn Việt Duy¹,
Trương Diên Hải¹, Thái Hồng Chuyên¹, Nguyễn Văn Sơn¹, Trần Minh Tuấn¹, Trần Thị Cẩm Lai¹

DOI: 10.38103/jcmhch.2022.75.8

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh COVID-19 đa dạng từ không có triệu chứng đến có các triệu chứng nhẹ cho đến viêm phổi nặng, hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), nhiễm khuẩn huyết suy đa tạng và tử vong. Người cao tuổi, người có bệnh mạn tính sẽ có nguy cơ diễn biến nặng nhiều hơn. Nghiên cứu này nhằm xác định nồng độ lactate và PCT ở những bệnh nhân Covid-19 và xét mối liên quan giữa lactate và PCT trên bệnh nhân Covid-19.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 126 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm Sars-Cov-2 bằng xét nghiệm RT-PCR.

Kết quả: Tuổi trung bình $55,98 \pm 17,1$ tuổi (4 - 98 tuổi). Bệnh nhân > 60 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (42,8%). Trung vị PCT: 3,6 (95%CI:3,21 - 3,75) ng/ml; trung vị lactate 1,5 (95%CI:1,21 - 1,91) mmol/L; lactate có tương quan thuận và yếu với procalcitonin với $r = 0,241$; $p < 0,001$. Nồng độ procalcitonin > 0,1 ng/ml; lactate > 2 mmol/l ở bệnh nhân Covid-19 chiếm tỷ lệ cao với 89,7% và 39,7%.

Kết luận: Chỉ điểm procalcitonin, lactate tăng cao ở bệnh nhân Covid-19.

Từ khóa: Covid-19, procalcitonin, lactate.

ABSTRACT

ASSESSMENT OF SERUM LEVEL OF LACTATE AND PROCALCITONIN IN COVID-19 PATIENTS

Nguyen Thanh Xuan^{1*}, Ton That Ngoc¹, Tran Huu An¹, Phan Hoang Duy¹,
Nguyen Hoang Son¹, Nguyen Phuc Duy Quang¹, Van Ngoc Hieu¹, Nguyen Viet Duy¹,
Truong Dien Hai¹, Thai Hong Chuyen¹, Nguyen Van Son¹, Tran Minh Tuan¹, Tran Thi Cam Lai¹

Background: Sars-CoV-2 has been identified as the cause of acute respiratory infections in Wuhan city, Hubei province, China, and has since spread worldwide. Sars-CoV-2 is capable of aerosol transmission in enclosed, crowded, and poorly ventilated spaces. COVID-19 illness ranges from asymptomatic to mild symptoms to severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis, multiple organ failure, and death. This study aims to determine lactate and PCT levels in Covid-19 patients and examine the relationship between lactate and PCT in Covid-19 patients.

Methods: A cross-sectional study was performed on 126 patients diagnosed with Sars-Cov-2 infection by RT-PCR.

¹Bệnh viện Trung Ương Huế

- Ngày nhận bài (Received): 28/11/2021; Ngày phản biện (Revised): 01/12/2021;

- Ngày đăng bài (Accepted): 04/01/2022

- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thanh Xuân

- Email: thanhxuanbvhu@gmail.com; SĐT: 0945313999

Bệnh viện Trung ương Huế

Results: Mean age was 55.98 ± 17.1 years (range: 4-98 years). Patients more than 60 years old were accounted for the highest rate (42.8%). Median PCT: 3.6 (95%CI:3.21 - 3.75) ng/ml; median lactate 1.5 (95%CI:1.21 - 1,91) mmol/L; lactate has a positive and weak correlation with procalcitonin with $r = 0.241$; $p < 0.001$. Procalcitonin concentration > 0.1 ng/ml; lactate > 2 mmol/l in patients with Covid-19 accounted for a high rate with 89.7% and 39.7%.

Conclusion: Serum level of procalcitonin and lactate raise highly in Covid-19 patients.

Keywords: Covid-19, procalcitonin, lactate.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dịch viêm đường hô hấp do vi rút corona diễn ra ở Vũ Hán, Trung Quốc từ tháng 12 năm 2019 đã lây lan toàn cầu với số ca nhiễm và tử vong không ngừng gia tăng theo từng ngày. Theo thống kê số liệu của Tổ chức Y tế Thế giới, tính đến ngày 08 tháng 11 năm 2021, trên toàn thế giới có 250.589.368 ca mắc, 5.064.365 ca tử vong, và dịch đã xảy ra trên 223 quốc gia, lãnh thổ, số bệnh nhân bình phục 226.808.878 người. Ở Việt Nam, tính đến ngày 17 tháng 11 năm 2021 cả nước có 1.055.246 ca nhiễm Sars-Cov-2; điều trị khỏi bệnh là 874.870 bệnh nhân, và tử vong 23.337 bệnh nhân. Khi số lượng ca nhiễm tăng, các bệnh viện quá tải, tỉ lệ bệnh nặng ngày càng tăng và có nhiều bệnh nhân được nhập viện điều trị tại các bệnh viện trong cả nước, trong đó có Bệnh viện Dã chiến số 14 trực thuộc Bệnh viện Trung ương Huế đã tiếp nhận và điều trị nhiều bệnh nhân khỏi bệnh và trở lại cuộc sống bình thường. Trong quá trình điều trị bệnh nhân, các bác sĩ chỉ định một số xét nghiệm trong đó có xét nghiệm định lượng lactate và định lượng procalcitonin để góp phần đánh giá hiệu quả điều trị [1, 2]. Ngoài ra để đánh giá sơ lược về hai xét nghiệm này trên bệnh nhân Covid-19 nên chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm xác định nồng độ lactate và PCT ở những bệnh nhân Covid-19 và xét mối liên quan giữa lactate và PCT trên bệnh nhân Covid-19

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: gồm những bệnh nhân được điều trị tại Trung tâm hồi sức Tích cực người bệnh Covid-19 Bệnh viện Trung ương Huế tại thành phố Hồ Chí Minh

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm virus Sars-CoV-2 có kết quả xét nghiệm

RT PCR dương tính. Bệnh nhân được nhập viện, điều trị và thực hiện các xét nghiệm lactate và procalcitonin và các xét nghiệm khác.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân không thực hiện đồng thời hai xét nghiệm trên

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 9 năm 2021 đến tháng 11 năm 2021

Địa điểm: Trung Tâm Hồi Sức Tích Cực Người bệnh Covid-19 Bệnh viện TW Huế.

Các xét nghiệm thực hiện trong nghiên cứu:

Lactate

- Nguyên lý xét nghiệm lactate: lactate bị oxi hóa bởi lactat oxidase tạo thành pyruvat và hydrogen peroxid. Một sản phẩm màu được tạo từ hydrogen peroxide vừa tạo thành, 4 - aminoantipyrine và chất hydrogen donor. Dưới tác dụng của peroxydase, sản phẩm màu được đo bằng máy đo quang. Độ đậm màu tỉ lệ với nồng độ lactate có trong bệnh phẩm.

- Bệnh phẩm: sử dụng huyết tương chống đông bằng sodium fluoride oxalate - kali, không sử dụng huyết thanh. Mẫu ổn định: ổn định trong 14 ngày khi bảo quản tại 2 đến 8°C và 8 giờ khi bảo quản ở 15-25°C. Phân tích mẫu ngay lập tức hoặc tách huyết tương và bảo quản lạnh ngay trong vòng 15 phút sau thu thập mẫu.

- Máy thực hiện: máy sinh hóa tự động AU680 - Beckman Coulter.

- Nồng độ lactate máu bình thường: Máu tĩnh mạch 0,5 - 2,2 mmol/L. Tăng lactate máu do oxy cung cấp cho mô không đủ, tạo lactat quá mức hoặc do suy giảm chuyển hóa hoặc giảm đào thải lactate, hoặc do di truyền

Procalcitonin

Đánh giá nồng độ Lactate và Procalcitonin ở bệnh nhân Covid-19

- Nguyên lý xét nghiệm định lượng PCT: Procalcitonin được định lượng bằng phương pháp miễn dịch sandwich sử dụng công nghệ hóa phát quang hay điện hóa phát quang. Procalcitonin có trong mẫu thử đóng vai trò kháng nguyên được kẹp giữa hai kháng thể, kháng thể thứ nhất là kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng procalcitonin đánh dấu biotin, kháng thể thứ hai là kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng procalcitonin đánh dấu ruthenium tạo thành phức hợp miễn dịch kiểu sandwich. Cường độ phát quang tỷ lệ thuận với nồng độ procalcitonin có trong mẫu thử.

- Mẫu bệnh phẩm: Lấy 2 ml máu tĩnh mạch vào ống không có chất chống đông hay ống có chất chống đông là Li-Heparin và K3-EDTA. Máu không vỡ hồng cầu. Sau khi lấy máu, đem ly tâm tách lấy huyết thanh hoặc huyết tương. Bệnh phẩm ổn định 24 giờ ngày ở 2 - 8°C, 3 tháng ở - 20°C.

- Máy thực hiện: PCT được đo trên máy miễn dịch Architect i2000 - Abbott

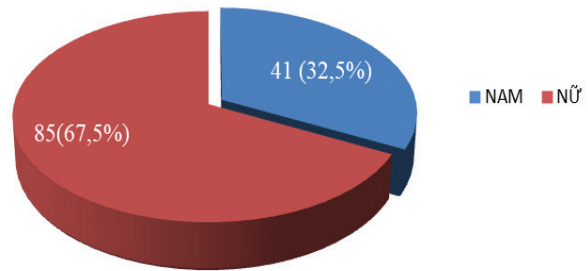
- Trị số bình thường PCT: < 0,05 ng/mL. Procalcitonin máu tăng trong: Nhiễm trùng huyết, có giá trị tiên lượng nhiễm trùng huyết, Viêm tụy cấp, có giá trị tiên lượng biến chứng trong viêm tụy cấp, Viêm phổi do thở máy hoặc viêm đường hô hấp mắc phải trong cộng đồng. Các trường hợp tăng procalcitonin không do nhiễm trùng: Sốc tim kéo dài hay nghiêm trọng, Ung thư phổi tế bào nhỏ hay ung thư tế bào C của tuyến giáp, sau chấn thương nặng, can thiệp phẫu thuật nặng, bỏng lớn, trẻ sơ sinh, 48h sau sinh.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1: Đặc điểm về tuổi nhóm nghiên cứu

Nhóm tuổi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	P
< 20	3	2,4%	< 0,001
20 - 40	19	15,1%	
40 - 60	50	39,7%	
> 60	54	42,8%	
Tổng	126	100	
$\bar{X} \pm SD$	55,98 ± 17,1 tuổi; Min: 4 tuổi; Max: 98 tuổi		

Nhóm bệnh nhân có độ tuổi trên 60 nhiễm Sars-CoV-2 chiếm tỉ lệ cao nhất trong nhóm nghiên cứu với 42,8%.



Biểu đồ 1: Đặc điểm về giới nhóm nghiên cứu

Trong nhóm nghiên cứu nữ giới nhiễm Sars-Cov-2 chiếm ưu thế so với nam giới với tỉ lệ 67,5%.

Bảng 2: Đặc điểm xét nghiệm lactate và procalcitonin nhóm nghiên cứu

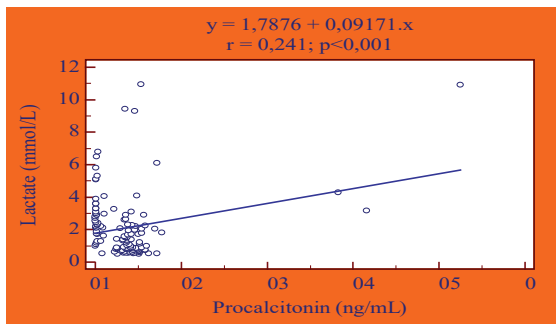
Xét nghiệm	$\bar{X} \pm SD$, Trung vị, n (%)	Min, max
Procalcitonin (ng/ml)	3,72 ± 5,28 3,6 (95% CI:3,21-3,75)	Min: 0,02; Max: 42,5
Lactate (mmol/l)	2,12 ± 1,98; 1,5 (95% CI:1,21-,191)	Min: 0,51; Max: 10,9
Lactate ≤ 2mmol/l	76 (60,3%)	p = 0,0373
Lactate > 2mmol/L	50 (39,7%)	

Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ lactate ≥ 2mmol/L khác biệt với tỷ lệ bệnh nhân lactate < 2mmol/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Bảng 3: Phân bố nồng độ procalcitonin ở nhóm nghiên cứu

Procalcitonin (ng/ml)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	p
≥ 0,1	113	89,7	< 0,001
< 0,1	13	10,3	
≥ 0,25	107	84,9	< 0,001
< 0,25	29	15,1	
≥ 0,5	94	74,6	< 0,001
< 0,5	32	25,4	

Sự khác biệt ở các mức nồng độ của procalcitonin gấp 2,5 và 10 lần bình thường so với nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê ($p < 0,005$).



Biểu đồ 2: Tương quan giữa nồng độ lactate và procalcitonin

Lactate có tương quan thuận, yếu với procalcitonin

Bảng 4: So sánh tuổi trung bình và tỉ lệ mắc ở nam giới của các tác giả trên thế giới [6]

Tác giả (Quốc gia)	Số bệnh nhân (n)	Tuổi trung bình (tuổi)	Nam (n,%)
Bahn (Mỹ)	1461	62 ± 17,8	770 (52,7%)
Nicholson (Trung Quốc)	1042	64 ± 16,3	572 (56,8%)
Zhao (Trung Quốc)	641	60	384 (59,9%)
Su (Trung Quốc)	651	60,7 ± 16,3	332 (51%)
Jiang (Trung Quốc)	1717	61,3 ± 14,1	739 (48,17%)
Chúng tôi	126	55,98 ± 17,1	41 (32,5%)

IV. BÀN LUẬN

Ở bảng 1 chúng tôi có tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 55,98 ± 17,1 tuổi; tuổi bệnh nhân nhỏ nhất 4 tuổi; tuổi lớn nhất là 98 tuổi, nhóm bệnh nhân < 20 tuổi chiếm tỉ lệ thấp nhất 2,4%, nhóm tuổi có số bệnh nhân nhiều nhất là > 60 tuổi, với tỉ lệ 42,8%; nhóm bệnh nhân trẻ tuổi từ 20 - 40 có đến 19 bệnh nhân. Sự khác biệt giữa các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Khi so với các tác giả nghiên cứu khác trên thế giới thì cho kết quả tương tự với kết quả của chúng tôi, tuổi bệnh nhân bị Covid-19 thường gặp ở những người lớn tuổi, trên bệnh lý nền, tuy nhiên cũng gặp ở những người trẻ tuổi và tử vong ở những đối tượng này vẫn có thể xảy ra. Theo nghiên cứu của Heer R. S., và cộng sự (2021) thì tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 57 ± 12 tuổi [3]. Theo tác giả Dolci A., và cộng sự khi nghiên cứu “Tìm kiếm vai trò của procalcitonin trong xác định COVID-19: một nghiên cứu thuần tập của những bệnh nhân nhập viện” thì tuổi trung bình của 83 bệnh nhân trong nghiên cứu là 64 tuổi [4]. Ở biểu đồ 4.1 Trong nhóm nghiên cứu nữ giới nhiễm Sars-Cov-2 chiếm ưu thế so với nam giới với tỉ lệ 67,5%; Nam giới chiếm 32,5%. So với các nghiên cứu khác thì các tác giả nước ngoài thì Nam giới chiếm ưu thế. Theo Gok A., và cộng sự (2019) khi nghiên cứu “Tỷ lệ lactate/albumin như một yếu tố tiên lượng cho tỷ lệ tử vong trong thời gian ngắn ở những bệnh nhân mắc bệnh vi - rút corona 2019 trầm trọng”, trên tổng số 282 bệnh nhân thì tuổi trung bình là 66,34 ± 12,08 tuổi, trong đó 179 bệnh nhân nam chiếm ưu thế với tỉ lệ 63,5% [5].

Đánh giá nồng độ Lactate và Procalcitonin ở bệnh nhân Covid-19

Ở **bảng 2** chúng tôi có nồng độ trung bình lactate là $2,12 \pm 1,98$ mmol/L, giá trị nhỏ nhất là 0,51mmol/L; giá trị lớn nhất là 10,9 mmol/L. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ lactate > 2 mmol/L có 50 bệnh nhân với tỉ lệ 39,7%; khác biệt với nhóm bệnh nhân có lactate ≤ 2 mmol/L có 76 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 60,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo nghiên cứu của Gok A., và cộng sự thì nồng độ trung bình của lactate 2,0mmol/l; giá trị nhỏ nhất là 0,5mmol/l; giá trị lớn nhất là 12,2mmol/L. Và khi lactate > 2 mmol/l có 135 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 47,9%; lactate ≤ 2 mmol/l có 147 bệnh nhân với tỉ lệ 52,1%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ lactate > 2 mmol/L thấp hơn tác giả Gok A., có thể là do quần thể nghiên cứu, cách thức chọn mẫu đưa vào nghiên cứu khác nhau [5].

Trung vị của procalcitonin là 3,6 ng/ml khoảng tin cậy 95% CI:3,21 - 3,75; giá trị lớn nhất là 42,5ng/ml; giá trị nhỏ nhất 0,02 mmol/L. Theo nghiên cứu của Taha S. I., và cộng sự (2021) thì các giá trị của PCT và PCT-c với những thay đổi tăng dần ở những người sống sót và không sống sót. Nồng độ PCT huyết thanh tăng lên đáng kể với tỷ lệ tử vong khi nhập viện. So với những người sống sót và những người không sống sót thì giá trị PCTD1 cao hơn đáng kể (nồng độ trung bình:1,20ng/ml (IQR:0,23-1,96) so với 0,12ng/ml (0,06 - 0,34); $p \leq 0,001$), PCTD3 (nồng độ trung bình: 1,6ng/ml (0,99 - 2,2) so với 0,08ng/ml (0,06 - 0,14); $p \leq 0,001$) và PCTD5 (trung bình: 3,2ng/ml (IQR:2,05 - 7,1)so với 0,05ng/ml (0,04 - 0,08); $p \leq 0,001$). Tác giả kết luận khi nồng độ PCT cao liên tục có liên quan đến tỷ lệ bệnh nhân Covid-19 tử vong khi nhập viện. Ngoài ra khi nồng độ PCT tăng cao và theo dõi động học tiến triển của PCT có thể hữu ích trong việc dự

đoán kết quả ở những bệnh nhân COVID-19 [7].

Ở **bảng 4.4** sự khác biệt về nồng độ PCT giữa nhóm bệnh nhân có nồng độ PCT $\geq 0,1$ ng/ml với nhóm PCT $< 0,1$ ng/ml; nhóm PCT $\geq 0,25$ ng/ml với PCT $< 0,25$ ng/ml và nhóm bệnh nhân có PCT $\geq 0,5$ ng/ml với nhóm PCT $< 0,5$ ng/ml khác biệt có ý nghĩa thống kê, ngoài ra số lượng các bệnh nhân ở các mức trên nồng độ PCT $\geq 0,1$ ng/ml; $\geq 0,25$ ng/ml và $\geq 0,5$ ng/ml luôn có số lượng bệnh nhân chiếm tỉ lệ cao. Theo tác giả Krause M., và cộng sự (2020) khi khảo sát “Mối liên hệ giữa mức procalcitonin và thời gian thở máy trong COVID-19 bệnh nhân” trên 93 bệnh nhân, tác giả cho kết quả như sau: với nồng độ PCT $> 0,1$ ng/ml có 78 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 83,9%; PCT $> 0,25$ ng/ml có 42 bệnh nhân chiếm 45,2% và PCT $> 0,5$ ng/ml có 25 (26,9%)[8]. So với kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì số bệnh nhân có nồng độ PCT $> 0,5$ ng/ml của Krause M. có tỉ lệ thấp hơn chúng tôi, điều này có thể giải thích là nhóm bệnh nhân nghiên cứu của tôi đa số là bệnh nhân nặng nên nồng độ PCT tăng cao và tăng trên nhiều bệnh nhân. Ngoài ra Krause M. tìm thấy mối liên quan giữa mức procalcitonin huyết tương ban đầu $> 0,1$ ng/ml và thời gian thở máy. Kết luận này có thể giúp xác định những bệnh nhân khi nhập viện sẽ có nguy cơ thở máy kéo dài. Ở biểu đồ 4.2 khi xét mối tương quan giữa nồng độ lactate với PCT trên bệnh nhân Covid-19 thì 2 chỉ điểm này có tương quan thuận, mức độ yếu với $r = 0,241$; $p < 0,001$ [8].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, hai chỉ điểm lactate, PCT có giá trị trong theo dõi điều trị, tiên lượng bệnh nhân Covid-19. Và chỉ điểm lactate tương quan thuận với procalcitonin ở bệnh nhân Covid-19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Xu J-b, Xu C, Zhang R-b, Wu M, Pan C-k, Li X-j, et al. Associations of procalcitonin, C-reaction protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio with mortality in hospitalized COVID-19 patients in China. Scientific reports. 2020. 10: 1-10.
2. Bộ y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19. 4689/QĐ-BYT. 2021.
3. Heer RS, Mandal AK, Kho J, Szawarski P, Csabi P, Grenshaw D, et al. EXPRESS: elevated procalcitonin levels in severe Covid-19 may not reflect bacterial co-infection. Annals of clinical biochemistry. 2021: 00045632211022380.
4. Dolci A, Robbiano C, Aloisio E, Chibireva M, Serafini L, Falvella FS, et al. Searching for a role

- of procalcitonin determination in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2021. 59: 433-440.
5. Gok A, Kasapoglu US, Delen LA, Ozmen F, Banazili S. The Lactate/Albumin Ratio As A Prognostic Factor For Short Time Mortality In Critically Ill COVID-19 Patients.
 6. Shen Y, Cheng C, Zheng X, Jin Y, Duan G, Chen M, et al. Elevated Procalcitonin Is Positively Associated with the Severity of COVID-19: A Meta-Analysis Based on 10 Cohort Studies. *Medicina*. 2021. 57: 594.
 7. Taha SI, Shata AK, Baioumy SA, Fouad SH, Youssef MK. The Clinical Utility of Serial Procalcitonin and Procalcitonin Clearance in Predicting the Outcome of COVID-19 Patients. *medRxiv*. 2021.
 8. Krause M, Douin DJ, Tran TT, Fernandez-Bustamante A, Aftab M, Bartels K. Association between procalcitonin levels and duration of mechanical ventilation in COVID-19 patients. *Plos one*. 2020. 15: e0239174.