

SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ ANGIOPOIETIN-1
VÀ ANGIOPOIETIN-2 Ở BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT
TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIỆP GIAI ĐOẠN 2018 - 2020

Lưu Thị Thanh Duyên^{1,2}, Bùi Văn Mạnh¹, Phạm Thái Dũng¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích sự thay đổi nồng độ angiotensin-1 (Ang-1) và angiotensin-2 (Ang-2) ở bệnh nhân (BN) nhiễm khuẩn huyết (NKH). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu trên 105 BN NKH tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp giai đoạn 2018 - 2020. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân NKH không có sốc nhiễm khuẩn (SNK) là 65,8 ± 17,8, ở nhóm SNK là 66,5 ± 14,9. Nồng độ creatinine, pro-calcitonin (PCT), lactate ở nhóm SNK cao hơn nhóm NKH không SNK. Nồng độ Ang-1 (trung vị, khoảng tứ phân vị) ở nhóm NKH không có SNK và có SNK lần lượt là: 307,4 (79,5 - 946,1 pg/mL) và 172,4 (32,4 - 590,1 pg/mL). Nồng độ Ang-2 ở nhóm NKH không có SNK và có SNK lần lượt là: 515,6 (341,4 - 747,3 pg/mL) và 1096,8 (797,4 - 1291,3 pg/mL). Trung vị nồng độ Ang-1 ở các thời điểm chẩn đoán, sau 3 ngày, sau 7 ngày là: 187,1 (55,1-759,4 pg/mL); 390,8 (136,3 - 1290,1 pg/mL); 833,5 (356,8 - 1580,7 pg/mL). Trong khi đó nồng độ Ang-2 ở các thời điểm này là: 785,5 (402,9 - 1162,8 pg/mL); 521,9 (254,1 - 792,3 pg/mL); 353,5 (232,0 - 531,8 pg/mL). **Kết luận:** Nồng độ Ang-1 ở nhóm bệnh nhân NKH cao hơn ở nhóm bệnh nhân SNK; nồng độ Ang-2 ở nhóm NKH thấp hơn nhóm SNK; tỷ số Ang-1/Ang-2 tăng dần từ thời điểm chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết đến 3 ngày và 7 ngày sau chẩn đoán.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết; Angiotensin-1; Angiotensin-2.

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp

*Tác giả liên hệ: Lưu Thị Thanh Duyên (Luuthithanhduyen@gmail.com)

Ngày nhận bài: 13/4/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 02/6/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i5.350>

**CHANGES IN ANGIOPOIETIN-1 AND ANGIOPOIETIN-2 CONCENTRATION
IN PATIENTS WITH SEPSIS AT VIET TIEP HOSPITAL
FROM 2018 - 2020**

Abstract

Objectives: To analyze the change in angiotensin-1 (Ang-1) and angiotensin-2 (Ang-2) levels in patients with sepsis. **Methods:** A prospective study was conducted on 105 sepsis patients at Viet Tiep Hospital in 2018 - 2020. **Results:** The mean age of patients with sepsis without septic shock was 65.8 ± 17.8 , and with septic shock was 66.5 ± 14.9 . The creatinine, pro-calcitonin, lactate indexes in the septic shock were higher than those in the sepsis. The levels (median, interquartile range) of Ang-1 of the sepsis and septic shock were 307.4 (79.5 - 946.1 pg/mL) and 172.4 (32.4 - 590.1 pg/mL), respectively. The median (interquartile range) of Ang-2 in the sepsis and septic shock were 515.6 (341.4 - 747.3 pg/mL) and 1096.8 (797.4 - 1291.3 pg/mL), respectively. The level of Ang-1 at the time of diagnosis, three days, and seven days after were: 187.1 (55.1 - 759.4 pg/mL), 390.8 (136.3 - 1290.1 pg/mL), and 833.5 (356.8 - 1580.7 pg/mL) respectively. Meanwhile, the concentrations of Ang-2 at these times were: 785.5 (402.9 - 1162.8), 521.9 (254.1 - 792.3) and 353.5 (232.0 - 531.8 pg/mL). **Conclusion:** The level of Ang-1 in the sepsis was higher than in the septic shock; Ang-2 concentration in the sepsis group was lower than that in the septic shock group; The Ang-1/Ang-2 ratio gradually increased from the time of diagnosis of sepsis to 3 days and seven days after diagnosis.

Keywords: Sepsis; Angiotensin-1; Angiotensin-2.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết là bệnh nhiễm khuẩn toàn thân nặng, gây ra do vi khuẩn và độc tố của vi khuẩn lưu hành trong máu. NKH có thể là nguyên phát hoặc thứ phát sau viêm phổi, viêm đường tiết niệu... SNK là dạng NKH nặng nhất bắt đầu bằng phản ứng viêm toàn thân (SIRS) và hậu quả dẫn đến suy đa cơ quan, có nguy cơ tử vong cao.

Ang-1 và Ang-2 là các protein lưu hành có vai trò đối lập nhau trong quá trình tạo mạch của phôi thai. Cả hai liên kết với thụ thể Tie-2 trên các tế bào nội mô, nhưng Ang-1 là chất chủ vận Tie-2, trong khi Ang-2 đối kháng với tín hiệu Tie-2. Trong mạch máu đã phát triển, Ang-1 bảo vệ chống rò rỉ mạch máu, trong khi Ang-2 thúc đẩy tăng tính thấm thành mạch. Ang-1 rất

quan trọng đối với sự trưởng thành, bám dính, di chuyển và sống sót của mạch máu trong khi Ang-2 thúc đẩy quá trình chết tế bào và phá vỡ mạch máu. Mất tính toàn vẹn mao mạch bình thường dẫn đến sự tràn dịch ra khỏi mạch máu và vào các mô là một đặc điểm quan trọng. Do đó, SNK được đặc trưng bởi những thay đổi cơ bản trong chức năng nội tại của vi tuần hoàn, đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của suy đa tạng và tỷ lệ tử vong sau đó [1]. Theo hiểu biết của chúng tôi, chưa có nghiên cứu đầy đủ về vai trò của Ang-1 và Ang-2 ở BN NKH tại Việt Nam, do vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm: *Phân tích sự thay đổi nồng độ Ang-1 và Ang-2 ở BN NKH tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp giai đoạn 2018-2020.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 105 BN được chẩn đoán NKH tại khoa Hồi sức cấp cứu (ICU) - Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp, Hải Phòng từ năm 2018 đến 2020.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Dựa theo tiêu chuẩn Sepsis-3 (2016) [2]:

- Sepsis: Rối loạn (RL) chức năng cơ quan + nhiễm khuẩn.

+ RL chức năng cơ quan = Thay đổi cấp tính điểm SOFA ≥ 2 điểm (Tại ICU).

+ RL chức năng cơ quan = quick SOFA ≥ 2 điểm (Ngoài ICU).

- SEPSIS SHOCK = SEPSIS + tụt huyết áp kéo dài cần dùng vận mạch + nồng độ lactate máu ≥ 2 mmol/L (mặc dù đã bù đủ dịch).

- Kết quả cấy máu dương tính lần đầu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN có kết quả cấy máu dương tính với nhiều mầm bệnh.

- Loại các triệu chứng cận lâm sàng nếu các triệu chứng đó thuộc bệnh lý nền.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiền cứu.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện (105 BN được chẩn đoán NKH tại khoa ICU).

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin:*

- Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới tính.

- Các xét nghiệm huyết học, sinh hóa của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán NKH được thực hiện tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp, Hải Phòng.

- Nồng độ Ang-1 được đo trong các mẫu huyết tương của các nhóm BN bằng cách sử dụng Human ProcartaPlex Mix&Match 4-plex (Thermo Fisher

Khoa học, Waltham, MA, Hoa Kỳ; danh mục số: PPX-04-XWCXE3); nồng độ Ang-2 được đo bằng cách sử dụng Bộ ELISA Human Ang-2 (Thermo Fisher Khoa học; danh mục số: KHC1641) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các chỉ tiêu này được thu thập tại 3 thời điểm: T0 (thời điểm chẩn đoán), T1 (sau 3 ngày), T2 (sau 7 ngày).

- Kết quả điều trị: BN sống và tử vong.

+ BN sống: BN ra viện trong tình trạng không cần hỗ trợ về tuần hoàn và hô hấp.

+ BN tử vong: BN tử vong tại bệnh viện và những BN quá nặng, gia đình xin về (sau đó được kiểm tra và xác định).

* *Xử lý số liệu*: Theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm Stata 15.0, tính tần số, tỷ lệ phần trăm cho các biến định tính; tính giá trị trung

bình, độ lệch chuẩn SD, min, max cho biến liên tục, trung vị, khoảng tứ phân vị. So sánh nhóm biến phân loại sử dụng test khi bình phương hoặc Fisher's exact; so sánh nhóm biến liên tục sử dụng T-test hoặc Mann-Whitney U test. Giá trị $p < 0,05$ được xác định là có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

- Đề tài được tiến hành sau khi thông qua Hội đồng Khoa học, được sự chấp thuận của Ban Giám đốc Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp - Hải Phòng.

- BN và gia đình BN tham gia vào nghiên cứu được giải thích đầy đủ về mục đích, nội dung và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Thông tin về đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật. Quy trình nghiên cứu không làm gián đoạn hoặc cản trở quá trình chăm sóc điều trị cho BN.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.

Biến số	Không SNK (n = 52)		Có SNK (n = 53)		Chung NKH (n = 105)		p
	n	%	n	%	n	%	
	Giới tính						
Nam	27	51,9	30	56,6	57	54,3	0,23*
Nữ	25	48,1	23	43,4	48	45,7	
Tuổi TB (min - max)	65,8 ± 17,8 (16 - 90)		66,5 ± 14,9 (38 - 91)		66,2 ± 16,3 (16 - 91)		0,83*
Tuổi ≥ 60	36 (69,2)		36 (67,9)		72 (68,6)		0,9*

*: So sánh nhóm có SNK và không SNK.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi và giới tính giữa nhóm NKH không SNK và SNK ($p > 0,05$).

Bảng 2. Các xét nghiệm cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán NKH.

	Chỉ số	Không SNK	Có SNK	Chung NKH	p
Bạch cầu (G/L)	$\bar{X} \pm SD$	16,5 ± 10,1	14,6 ± 11,1	15,5 ± 10,6	0,38
	Min - max	4,5 - 61,1	0,4 - 64,3	0,4 - 64,3	
	< 4 G/L (n, %)	0 (0)	8 (15,4)	8 (8,1)	0,01
4 - 12 G/L (n, %)	14 (29,8)	16 (30,8)	30 (30,3)		
> 12 G/L (n, %)	33 (70,2)	28 (53,8)	61 (61,6)		
Tiểu cầu (G/L)	$\bar{X} \pm SD$	222,2 ± 116,3	135,4 ± 114,8	176,6 ± 122,9	0,0003
	Min - max	25 - 547	2 - 516	2 - 547	
	< 150 G/L	13(25,0)	34(64,2)	47(44,8)	< 0,001
Hematocrit (%)	$\bar{X} \pm SD$	31,8 ± 5,0	33,7 ± 6,6	32,8 ± 6,0	0,12
	Min - max	20 - 44,4	17,8 - 53,9	17,8 - 53,9	
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	Median	75,7	144,4	99,9	< 0,001
	IQR	62,8 - 100,7	98,1 - 203,4	73,9 - 177,3	
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	Median	16,3	28,8	19,5	0,03
	IQR	10 - 34,6	15,1 - 69,4	13,05 - 47,8	
PCT (ng/mL)	Median	7,5	51,5	30,1	< 0,001
	IQR	2,8 - 32,3	26,9 - 86,4	6,4 - 70	
	≥ 10 ng/mL (n,%)	25 (48,1)	50 (94,3)	75 (71,4)	
Lactate	Median	0	5,8	2,0	< 0,001
	IQR	0 - 1,1	3,8 - 7,5	0 - 5,8	

Median: Trung vị; IQR: Khoảng tứ phân vị.

Số lượng bạch cầu ở cả hai nhóm NKH đều tăng nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Số lượng tiểu cầu ở nhóm SNK thấp hơn nhóm không có sức có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tuy nhiên ở nhóm SNK gặp BN có số lượng bạch cầu giảm (< 4 G/L) và số lượng tiểu cầu giảm (< 150 G/L) cao hơn so với

nhóm NKH không có SNK. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,01 và < 0,001. Nồng độ creatinine, PCT, lactate ở nhóm NKH không SNK thấp hơn so với ở nhóm SNK có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3. Nồng độ Ang-1 và Ang-2 ở thời điểm chẩn đoán NKH.

Biến số	Không SNK	Có SNK	p
	Median (IQR)	Median (IQR)	
Ang-1 (pg/mL)	307,4 (79,5 - 946,1)	172,4 (32,4 - 590,1)	< 0,001
Ang-2 (pg/mL)	515,6 (341,4 - 747,3)	1096,8 (797,4 - 1291,3)	< 0,001
Ang-1/Ang-2	0,51 (0,17 - 2,38)	0,14 (0,04 - 0,71)	< 0,001

Median: trung vị; IQR: khoảng tứ phân vị

Chỉ số Ang-1 và tỷ số Ang-1/Ang-2 ở nhóm BN NKH không có SNK cao hơn ở nhóm SNK. Ngược lại, chỉ số Ang-2 ở nhóm SNK lại cao hơn ở nhóm không có SNK có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 4. Sự thay đổi nồng độ Ang-1 và Ang-2 ở các thời điểm nghiên cứu.

Chỉ số	T0	T1	T2	p
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	
Ang-1 (pg/mL)	187,1 (55,1 - 759,4)	390,8 (136,3 - 1290,1)	833,5 (356,8 - 1580,7)	p1 = 0,03 p2 < 0,001 p3 = 0,004
Ang-2 (pg/mL)	785,5 (402,9 - 1162,8)	521,9 (254,1 - 792,3)	353,5 (232,0 - 531,8)	p1 < 0,001 p2 < 0,001 p3 = 0,002
Ang-1/Ang-2	0,26 (0,09 - 1,46)	1,05 (0,31 - 3,52)	2,34 (0,90 - 3,11)	p1 = 0,004 p2 < 0,001 p3 = 0,011

Median: trung vị; IQR: khoảng tứ phân vị; p1: so sánh giá trị tại thời điểm T0 và T1, p2 so sánh giá trị tại thời điểm T0 và T2, p3: so sánh giá trị tại thời điểm T1 và T2.

Nồng độ Ang-1 và tỷ số Ang-1/Ang-2 tăng dần từ thời điểm chẩn đoán NKH đến 3 ngày và 7 ngày sau chẩn đoán. Ngược lại, nồng độ Ang-2 lại giảm dần từ lúc chẩn đoán NKH đến thời điểm 7 ngày. Những sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 5. Sự thay đổi nồng độ Ang-1 và Ang 2 ở các thời điểm và kết quả điều trị.

Kết quả Thời điểm	BN sống		BN tử vong	P
	Trung vị (Khoảng tứ phân vị)	Trung vị (Khoảng tứ phân vị)	Trung vị (Khoảng tứ phân vị)	
Ang-1	T0	184,9 (54,7 - 755,2)	361,7 (75,3 - 1236,9)	0,45
	T1	390,8 (141,9 - 1287,2)	655,4 (32,4 - 1530,0)	0,94
	T2	788,1 (353,3 - 1540,8)	1021,6 (532,0 - 2436,7)	0,41
Ang-2	T0	519,6 (328,2 - 1031,4)	995,2 (744,4 - 1231,2)	0,03
	T1	401,8 (202,3 - 691,3)	644,3 (355,9 - 1171,3)	0,07
	T2	307,6 (199,4 - 427,2)	727,9 (472,5 - 818,6)	0,002

Nồng độ Ang-2 ở các thời điểm T0, T1 và T2 ở nhóm BN khỏi/đỡ đều thấp hơn so với nhóm tử vong ($p < 0,05$). Nồng độ Ang-1 ở nhóm khỏi/đỡ thấp hơn so với nhóm tử vong, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

BÀN LUẬN

* Một số đặc điểm chung nhóm nghiên cứu:

Bảng 1 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi trung bình và giới tính của 2 nhóm BN ($p > 0,05$). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Phạm Thị Ngọc Thảo [3].

Số lượng bạch cầu trung bình ở nhóm BN không SNK là $16,5 \pm 10,4$ (G/L) cao hơn so với nhóm SNK ($14,6 \pm 11,1$ G/L). Tỷ lệ bạch cầu giảm (< 4 G/L) chiếm 8,1% chủ yếu gặp ở nhóm SNK. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số lượng bạch cầu giữa 2 nhóm NKH. Số lượng tiểu cầu của

nhóm SNK là $135,4 \pm 114,8$ (G/L); thấp hơn ở mức có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) so với nhóm NKH không SNK ($222,2 \pm 116,3$). Tỷ lệ BN giảm tiểu cầu (< 150 G/l) gặp 46,5%, chủ yếu là ở nhóm SNK. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như Phạm Thị Ngọc Thảo (2013), Nguyễn Lan Hương (2021) [3, 4].

* Thay đổi nồng độ Ang-1 và Ang-2:

NKH là một thách thức ở các phòng cấp cứu do các biến chứng trong đáp ứng miễn dịch của BN, tình trạng kháng kháng sinh cũng như sự xuất hiện của các chủng vi khuẩn gây bệnh mới. Các dấu ấn sinh học để xác định tình trạng NKH cũng như dự báo SNK

là rất cần thiết. Angiopoietin đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của NKH, liên quan đến kích hoạt tế bào nội mô gây rò rỉ huyết tương [5]. Do đó, Ang-1 và Ang-2 đã được coi là dấu ấn sinh học hữu ích để cải thiện chẩn đoán sớm, phân tầng nguy cơ và tiên lượng, đặc biệt là trong giai đoạn đầu của NKH. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã ghi nhận sự thay đổi của nồng độ Ang-1, Ang-2 và tỷ số Ang-1/Ang-2 tùy theo mức độ nghiêm trọng của tình trạng NKH khi nhập viện cũng như thời điểm diễn biến sau 3 ngày và 7 ngày.

Khi so sánh nồng độ Ang-1 và Ang-2 ở những BN NKH không có SNK và SNK tại thời điểm T0, chúng tôi nhận thấy nồng độ Ang-1 ở BN không có SNK cao hơn gấp gần 2 lần so với nhóm SNK (307,4 pg/mL so với 172,4 pg/mL, $p < 0,05$); Ngược lại, nồng độ Ang-2 ở BN SNK lại cao hơn gấp gần 2 lần so với nhóm không có SNK (1096,8 pg/mL so với 515,6 pg/mL, $p < 0,05$). Vì vậy, tỷ số Ang-1/Ang-2 cũng cao hơn ở nhóm không có SNK ($p < 0,05$) (Bảng 3). Ang-1 và Ang-2 là các protein lưu hành được gán vai trò đối lập nhau trong quá trình tạo mạch của phôi thai. Cả hai liên kết với thụ thể Tie-2 trên các tế bào nội mô, nhưng Ang-1 là chất chủ vận Tie-2, trong khi

Ang-2 đối kháng với tín hiệu Tie-2. Trong mạch máu đã phát triển, Ang-1 bảo vệ chống rò rỉ mạch máu, trong khi Ang-2 thúc đẩy tăng tính thấm thành mạch. Như vậy, Ang-1 và Ang-2 có tác dụng tương phản trên nội mạc mạch máu. Do sự thay đổi tính thấm của mạch máu là phổ biến trong sốc nhiễm trùng nên Ang-2 trong huyết tương sẽ tăng đáng kể ở BN sốc nhiễm trùng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Giuliano cho thấy nồng độ Ang-2 trong huyết tương tăng đáng kể ở trẻ bị SNK so với trẻ khỏe mạnh và những trẻ bị SIRS và NKH nguy kịch [6]. Một nghiên cứu khác cho thấy nồng độ Ang-2 trong huyết thanh ở những BN có đáp ứng viêm toàn thân, nhiễm khuẩn nặng, NKH và SNK cao hơn so với nhóm chứng và cao nhất ở nhóm SNK [7]. Những kết quả này cho thấy rằng nồng độ Ang-2 và tỷ số Ang-1/Ang-2 có thể là một dấu ấn sinh học hữu ích bổ sung giúp xác định BN NKH có nguy cơ tiến triển SNK cao hơn.

Chúng tôi cũng đo nồng độ Ang-1, Ang-2 ở thời điểm ba ngày (T1) và bảy ngày (T2) sau khi chẩn đoán và so sánh với thời điểm chẩn đoán (T0). Kết quả cho thấy nồng độ Ang-1 tăng lên đáng kể từ thời điểm T0 đến T1, T2 lần lượt là (187,1; 55,1 - 759,4 pg/mL);

(390,8; 136,3 - 1290,1 pg/mL); (833,5; 356,8 - 1580,7 pg/mL). Sự gia tăng này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,026$; $0,0001$ tương ứng). Ngược lại, nồng độ Ang-2 tăng tại thời điểm T0 (785,5; 402,9 - 1162,8 pg/mL) sau đó giảm dần sau ba ngày (521,9; 254,1 - 792,3 pg/mL) và bảy ngày (353,5; 232,0 - 531,8 pg/mL), sự thay đổi này có ý nghĩa với $p < 0,0001$; $< 0,0001$ và $0,002$ tương ứng. Tuy nhiên, tỷ lệ Ang-1/ Ang-2 đã tăng sau ba ngày (1,05) và bảy ngày (2,34) chẩn đoán so với tỷ lệ này tại thời điểm chẩn đoán (0,26) ($p < 0,0001$ và $0,011$ tương ứng) (Bảng 4). Sự thay đổi này có thể liên quan tới tiến triển của BN sau thời gian điều trị. Kết quả từ bảng 5 cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa 2 nhóm BN sống và BN tử vong tại thời điểm T2, tại thời điểm T1 cũng có sự thay đổi tương tự nhưng sự khác biệt chưa rõ rệt với $p > 0,05$. Như vậy, nồng độ Ang-2 giảm đáng kể sau thời điểm T1, T2 có thể được sử dụng như dấu ấn sinh học để tiên lượng BN NKH trong điều trị. Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với tác giả Ricciuto tại Canada cho thấy nồng độ Ang-1 khi nhập viện và cả nồng độ Ang-1 và Ang-2 được đo tương quan với tỷ lệ tử vong trong 28 ngày trong nhiễm trùng huyết nặng. Nồng độ Ang-2 cũng tương quan với rối loạn

chức năng/tổn thương cơ quan và điểm số nhiễm trùng huyết lâm sàng [8]. Như vậy, những kết quả này một lần nữa cho thấy việc sử dụng angiotensin như là dấu ấn sinh học để đánh giá mức độ nghiêm trọng và tiên lượng kết quả điều trị của BN trong NKH.

KẾT LUẬN

- Tuổi trung bình của nhóm NKH là $65,8 \pm 17,8$, nhóm SNK là $66,5 \pm 14,9$.

- Nồng độ Ang-1 ở nhóm NKH không sóc cao hơn nhóm SNK và tăng dần từ thời điểm chẩn đoán NKH đến 3 ngày và 7 ngày sau chẩn đoán.

- Nồng độ Ang-2 ở nhóm SNK cao hơn nhóm NKH không SNK, giảm dần từ thời điểm chẩn đoán NKH đến thời điểm 3 và 7 ngày sau chẩn đoán.

- Tỷ số Ang-1/Ang-2 tăng dần từ thời điểm chẩn đoán NKH đến 3 ngày và 7 ngày sau chẩn đoán.

* *Lời cảm ơn:* Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Bộ môn - Trung tâm Hồi sức Cấp cứu và Chống độc, Học viện Quân y và Khoa Hồi sức Cấp cứu, Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp - Hải Phòng đã phối hợp tạo điều kiện triển khai nghiên cứu, cũng như các BN đã đồng thuận tham gia nghiên cứu. Chúng tôi cam kết không có bất kỳ xung đột lợi ích nào từ kết quả nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Song J, P.D., Moon S., Cho H.J., Park J.H., Seok H., Choi W.S. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: A prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1):968.

2. Singer, M., et al., The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8):801-810.

3. Phạm Thị Ngọc Thảo. Nghiên cứu giá trị tiên lượng các cytokine TNF α , IL - 6, IL - 10 ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. 2013.

4. Nguyễn Lan Hương, Thân Mạnh Hùng, và Lê Văn Nam. Đặc điểm lâm

sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *Klebsiella Pneumoniae*. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2021; 2:74-77.

5. Parikh, S.M. The Angiotensin-Tie2 signaling axis in systemic inflammation. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28(7):1973-1982.

6. Giuliano, J.S., Jr., et al. Admission angiotensin levels in children with septic shock. *Shock.* 2007; 28(6):650-654.

7. Fang, Y., et al. Prognostic significance of the angiotensin-2/angiotensin-1 and ang-1/Tie-2 ratios for early sepsis in an emergency department. *Crit Care.* 2015; 19:367.

8. Ricciuto, D.R., et al. Angiotensin-1 and angiotensin-2 as clinically informative prognostic biomarkers of morbidity and mortality in severe sepsis. *Crit Care Med.* 2011; 39(4):702-710.