

CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG BỆNH SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE DỰA VÀO CÁC BIOMARKERS

Đặng Thị Thúy¹, Bùi Vũ Huy², Ngô Trí Tuấn².

Mục đích: tìm hiểu một số dấu ấn sinh học (biomarkers) có giá trị tiên lượng bệnh sốt xuất huyết Dengue (SXHD) tiến triển nặng. **Phương pháp:** nghiên cứu cắt ngang, đa trung tâm, trong vụ dịch năm 2017, gồm 200 bệnh nhân SXHD ≥ 18 tuổi. Các chỉ số nghiên cứu gồm các chỉ số huyết học, sinh hóa và interleukin. **Kết quả:** kết quả phân tích đơn biến cho thấy các chỉ số có giá trị tiên lượng, trong 3 ngày đầu của sốt gồm hematocrit $> 40\%$, tiểu cầu $< 100.000/\text{mm}^3$ và APTT $> 40\text{s}$. Từ ngày thứ 4 - 6 của sốt là hematocrit $> 40\%$, tiểu cầu $\leq 50.000/\text{mm}^3$, các chỉ số PTs và APTT(s) tăng trên ngưỡng, albumin $< 35\text{g/L}$, AST/ALT $> 400\text{U/L}$, bilirubin TP $> 17\text{mmol/L}$; creatinin $> 120\mu\text{mol/L}$. Kết quả phân tích đa biến cho thấy các biomarker có giá trị tiên lượng bệnh SXHD nặng, trong 3 ngày đầu là tiểu cầu $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (OR = 4,69; 95% CI 1,93 - 11,39), APTT $> 40\text{s}$ (OR = 11,39; 95% CI 5,14 - 25,22), APTTr $> 1,2\text{s}$ (OR = 4,1; 95% CI 1,35 - 12,45). Từ ngày 4 - 6 là Albumin $< 35\text{g/l}$ (OR = 27,4; 95% CI 8,3 - 89,8), bilirubin TP $> 17\text{mmol/L}$ (OR = 36,04; 95% CI 2,7 - 480,9). Các chỉ số interleukin (IL6, IL10, TFN α) không có giá trị tiên lượng trên thực hành lâm sàng. **Kết luận:** trong quản lý bệnh nhân SXHD, ngoài việc phân loại bệnh SXHD theo 3 thể lâm sàng, cần sử dụng các biomarker để tiên lượng bệnh SXHD có nguy cơ tiến triển nặng.

Từ khóa: Biomarker, dengue nặng, tiên lượng dengue.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh SXHD được Tổ chức Y tế thế giới (WHO) ghi nhận là một trong những bệnh mới nổi, một tình trạng y tế công cộng quốc tế khẩn cấp, quan hệ đến an ninh y tế^[1]. Trên lâm sàng, bệnh SXHD luôn có diễn biến bất thường, khó tiên lượng, vì vậy WHO và Bộ Y tế Việt Nam đã khuyến cáo một số dấu hiệu cảnh báo lâm sàng để phát hiện kịp thời các biến chứng^[1,2]. Tuy nhiên, các dấu hiệu cảnh báo thường xảy ra gần thời điểm tiến triển SXHD nặng và vẫn mang tính nhận định chủ quan của người thầy thuốc, nên có những hạn chế trên thực hành lâm sàng.

Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã đề xuất tìm hiểu giá trị của các biomarkers như Interleukine (IL), các chỉ số hóa sinh, huyết học...^[3,4,5] để tiên lượng

SXHD nặng. Tuy nhiên cho đến nay giá trị của các biomarker chưa có sự thống nhất, cũng như điểm ngưỡng của các chỉ số được đề xuất rất khác nhau.

Để hỗ trợ trong thực hành lâm sàng chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "Các yếu tố tiên lượng bệnh sốt xuất huyết dengue dựa vào các biomarkers".

Đề tài này thuộc đề tài cấp Nhà nước "Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học lâm sàng, giá trị của các dấu ấn sinh học (biomarkers) trong tiên lượng bệnh sốt xuất huyết Dengue".

Đôi tượng và phương pháp nghiên cứu

Đôi tượng nghiên cứu: là những bệnh nhân ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán xác định SXHD.

- **Tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu:** bệnh nhân SXHD có kết quả xét nghiệm PCR DENV dương tính.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** bệnh nhân đang mắc các bệnh cấp tính khác, hoặc mắc các bệnh có ảnh hưởng tới các chỉ số nghiên cứu (các bệnh về máu, bị nhiễm HIV) và bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

¹⁾Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương. ²⁾Trường Đại học Y Hà Nội.

Ngày nhận bài: 05/6/2020.

Ngày phản biện xong: 12/6/2020.

Ngày duyệt đăng: 16/6/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Bùi Vũ Huy, Trường Đại học Y Hà Nội.

Điện thoại: 0903253828. E-mail: dr.vuhuy@yahoo.com

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: nghiên cứu được tiến hành từ 01/07/2017 đến 31/12/2017, tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương (phía Bắc) và Bệnh viện Bệnh nhiệt đới, thành phố Hồ Chí Minh (phía Nam).

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu cắt ngang, đa trung tâm.

Các bước tiến hành: tại 2 điểm nghiên cứu, bệnh nhân nhập viện trong 3 ngày đầu của bệnh, được nghỉ ngơi SXHD và có xét nghiệm NS1(+) được chọn vào nghiên cứu. Bệnh nhân được theo dõi, điều trị tại bệnh viện ít nhất 10 ngày đầu của bệnh. Các chỉ số nghiên cứu được đánh giá tại hai thời điểm (thời điểm 1: trong 3 ngày đầu và thời điểm 2: ngày 4 - 6 của bệnh).

Các chỉ số nghiên cứu

- Các chỉ số huyết học: gồm hematocrit, bạch cầu, tiểu cầu, PTs, APTT, fibrinogen.

- Các chỉ số hoá sinh máu: gồm ure, creatinin, AST/ALT, albumin, bilirubin TP/TT).

- Các chỉ số miễn dịch: gồm IL6, IL10, TNF α , NS1.

Phân tích kết quả: kết thúc nghiên cứu chúng tôi chỉ chọn vào để phân tích những bệnh nhân đạt các tiêu chuẩn sau:

- Phân loại lâm sàng: SXHD/SXHD cảnh báo/SXHD nặng (theo tiêu chuẩn của Bộ y tế Việt Nam năm 2019 [2]) đạt tỉ lệ 1/1/1 và

- Có kết quả xét nghiệm PCR DENV(+).

Để phân tích kết quả chúng tôi chia bệnh nhân nghiên cứu thành hai nhóm: SXHD không nặng (gồm: SXHD và SXHD cảnh báo) và SXHD nặng.

Xử lý số liệu: được thực hiện trên phần mềm SPSS 16.0. Các điểm cut của từng chỉ số nghiên cứu được phân tích để tìm giá trị có ý nghĩa tiên lượng. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến được sử dụng trong nghiên cứu.

Đạo đức nghiên cứu: nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương.

KẾT QUẢ

Trong nghiên cứu này 200 bệnh nhân SXHD đạt các tiêu chuẩn nghiên cứu đã được chọn vào để phân tích gồm: 70 bệnh nhân SXHD, 64 bệnh nhân SXHD cảnh báo và 66 bệnh nhân SXHD nặng.

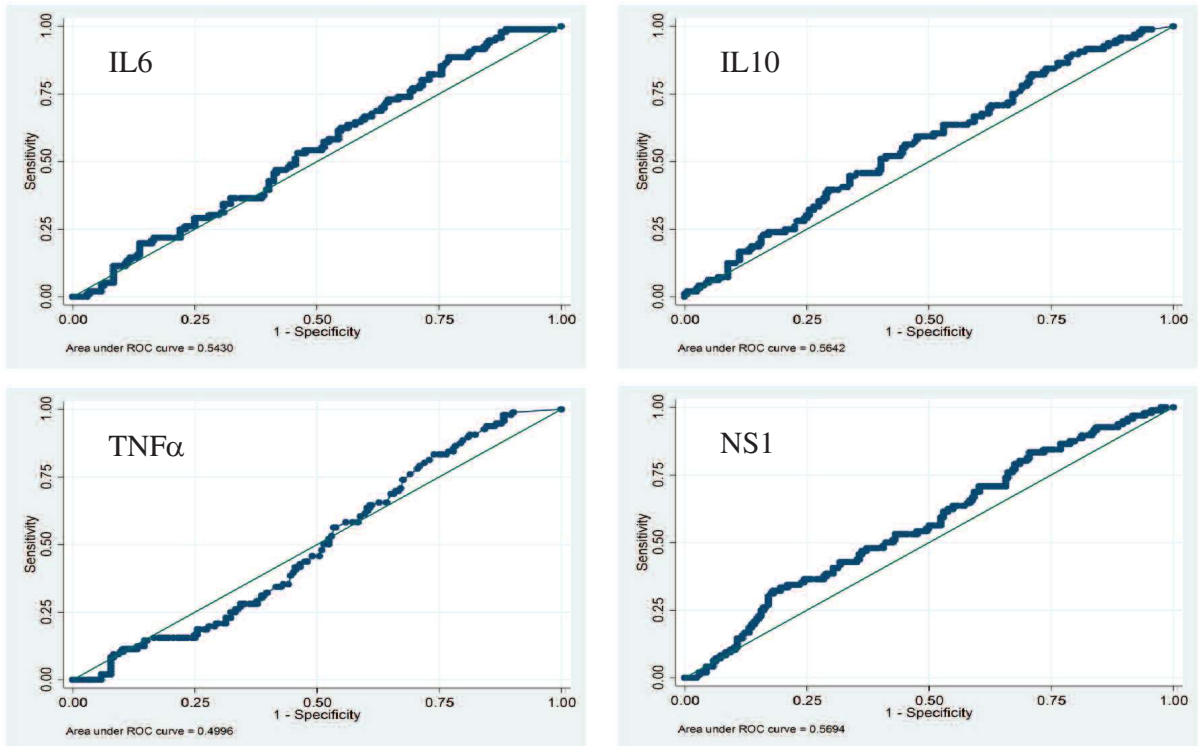
Kết quả phân tích đơn biến giá trị tiên lượng của các biomarkers

Giá trị tiên lượng của các biomarkers trong 3 ngày đầu của bệnh

Bảng 1. Giá trị tiên lượng của các chỉ số huyết học và sinh hóa, trong 3 ngày đầu của bệnh

TT	Các chỉ số	SXHD không nặng n = 134 (%)	SXHD nặng n = 66 (%)	p	OR
Các chỉ số huyết học					
1	Hematocrit (l/l) > 0,4	67 (50,0)	43 (65,2)	0,041	1,87
2	Bạch cầu/mm ³ < 4000	62 (46,3)	31 (47,0)	0,92	0,97
3	Tiểu cầu (x 10 ³ /mm ³) ≤ 100	23 (17,2)	27 (40,9)	0,000	3,34
4	PTs (s) > 13	53 (39,5)	17 (25,8)	0,054	0,53
5	Fibrinogen (g/l) < 2	1 (0,8)	2 (3,0)	0,211	0,24
6	APTT (s) ≥ 40	35 (26,1)	51 (77,3)	0,000	9,617
7	APTT _r > 1,2	93 (69,4)	60 (90,9)	0,003	5,0
Các chỉ số hóa sinh máu					
1	Ure (mmol/L) > 7,5	0	1 (1,5)	NA	NA
2	Creatinin (mmol/L) > 120	2 (1,5)	16 (24,2)	0,000	1,01
3	AST (U/L) > 40	91 (67,9)	55 (83,3)	0,023	1,0
4	ALT (U/L) > 40	73 (54,5)	52 (78,8)	0,001	1,0
5	Albumin (g/L) < 35	4 (3,0)	0	NA	NA
6	Bilirubin TP >17	1 (0,8)	2 (3,0)	0,24	4,1
7	Bilirubin TT > 4,3	2 (1,5)	2 (3,0)	0,47	2,06

Nhận xét: trong 3 ngày đầu của bệnh các chỉ số có giá trị tiên lượng là hematocrit > 40% (OR = 1,87; p = 0,041), số lượng tiểu cầu < 100.000/mm³ (OR = 3,3; p = 0,000) và chỉ số APTT(s) tăng trên ngưỡng bình thường (OR = 9,6; p = 000). Các chỉ số sinh hóa không có giá trị trong tiên lượng SXHD nặng.



Hình 1. Giá trị dự báo của các chỉ số IL6, IL10, TNF α và NS1 trong 3 ngày đầu của bệnh

Nhận xét: mô hình đường cong ROC của các chỉ số IL và NS1 trong 3 ngày đầu của bệnh cho thấy các chỉ số IL6, IL10, TNF α và NS1 không có giá trị tiên lượng SXHD

nặng với diện tích dưới đường cong lần lượt là 0,54 (CI 95% : 0,47 - 0,61); 0,56 (CI 95%: 0,49 - 0,63); 0,49 (CI 95%: 0,43 - 0,56); 0,56 (CI 95%: 0,50 - 0,63).

Giá trị tiên lượng của các biomarkers ngày 4 - 6 của bệnh

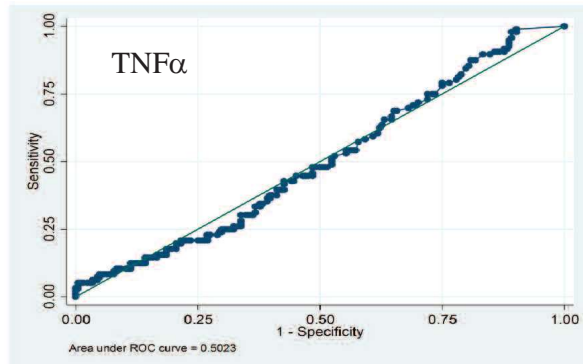
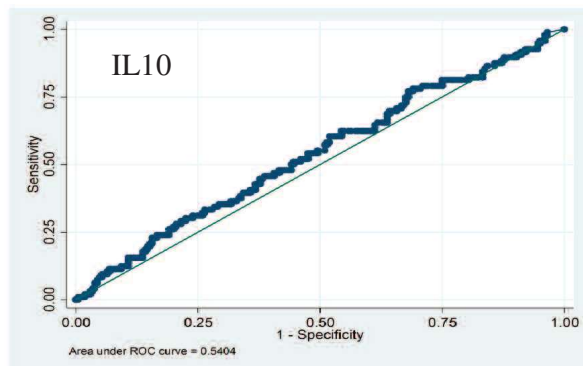
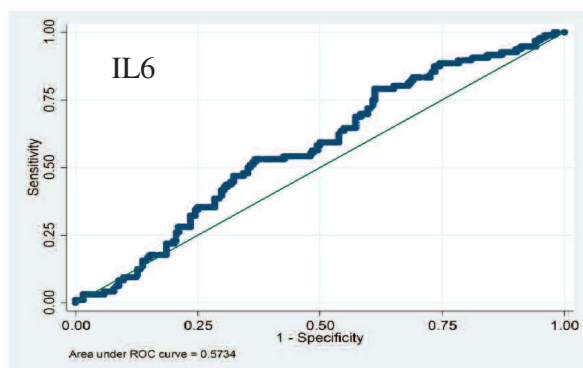
Bảng 2. Giá trị tiên lượng của các chỉ số huyết học và sinh hóa ngày 4 - 6 của bệnh

TT	Các chỉ số	SXHD không nặng n = 134 (%)	SXHD nặng n = 66 (%)	p	OR
Các chỉ số huyết học					
1	Hematocrit (l/l) > 0,4	91 (67,9)	57 (86,4)	0,007	2,99
2	Bạch cầu/mm ³ < 4000	99 (73,9)	40 (60,6)	0,057	1,83
3	Tiểu cầu (x 10 ³ /mm ³) ≤ 50	56 (41,8)	44 (66,7)	0,001	2,78
4	PTs (s) > 13	30 (22,4)	31 (47,0)	0,000	3,07
5	Fibrinogen (g/l) < 2	15 (11,2)	15 (22,7)	0,036	0,4
6	APTT (s) ≥ 40	77 (57,5)	53 (80,3)	0,001	3,01
7	APTT _r > 1,2	127 (94,8)	63 (95,4)	0,83	1,15
Các chỉ số hóa sinh máu					
1	Ure(mmol/L) > 7,5	1 (0,75)	1 (1,5)	0,61	2,0
2	Creatinin (mmol/L) > 120	3 (2,2)	8 (12,1)	0,01	6,02
3	AST (U/L) > 400	10 (7,5)	18 (27,3)	0,000	4,65
4	ALT (U/L) > 400	5 (3,7)	15 (22,7)	0,000	7,58
5	Albumin (g/L) < 35	15 (11,2)	42 (63,6)	0,000	13,88
6	Bilirubin TP > 17	8 (6,0)	19 (28,8)	0,000	6,3
7	Bilirubin TT > 4,3	21 (15,7)	32 (48,5)	0,000	5,9

Nhận xét: từ ngày 4 - 6 của bệnh, các chỉ số có giá trị tiên lượng là:

- Hematocrit > 40% (OR = 2,99; p = 0,007), số lượng tiểu cầu < 50.000/mm³ (OR = 2,78; p = 0,001), chỉ số PTs và APTT tăng trên ngưỡng với giá trị lần lượt là (OR = 3,07; p = 0,000) và (OR = 3,01; p = 0,001).

- Creatinin > 120 μmol/L (OR = 6,02; p = 0,01), AST > 400U/L (OR = 4,65; p = 0,00) và ALT > 400U/L (OR = 7,58; p = 0,00), albumin máu < 35g/L (OR = 13,88; p = 0,000), bilirubin TP > 17mmol/L (OR = 6,3; p = 0,000) và bilirubin TT > 4,3mmol/L (OR = 5,9; p = 0,000).



Hình 2. Giá trị tiên lượng của các chỉ số IL6, IL10, TNFα ngày 4-6 của bệnh

Nhận xét: từ ngày 4 đến ngày 6 của bệnh các chỉ số

IL6, IL10 và TNFα không có giá trị trong tiên lượng SXHD nặng với diện tích dưới đường cong lần lượt là 0,57 (CI 95%: 0,50 - 0,64); 0,54 (CI 95%: 0,46 - 0,61); 0,50 (CI 95%: 0,43 - 0,57).

Kết quả phân tích đa biến giá trị tiên lượng của các biomarkers

Bảng 3. Kết quả phân tích đa biến giá trị tiên lượng của các chỉ số huyết học và sinh hóa trong 3 ngày đầu của bệnh

TT	Biến độc lập (n = 200)	SXHD nặng và không nặng	
		OR	95% CI
1.	Hematocrit > 0,4 l/l	0,79	0,369 - 1,71
2.	Tiểu cầu < 100 x 10 ³ /mm ³	4,69**	1,93 - 11,39
3.	APTT > 40s	11,39***	5,14 - 25,22
4.	APTT _r > 1,2s	4,1*	1,35 - 12,45

*p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Nhận xét: phân tích hồi quy logistic đa biến trong 3 ngày đầu của bệnh, các chỉ số tiểu cầu < 100 x 10³/mm³ (OR = 4,69, 95% CI 1,93 - 11,39), APTT > 40s (OR = 11,39; 95% CI 5,14 - 25,22), APTT_r > 1,2s (OR = 4,1; 95% CI 1,35 - 12,45), là các biomarkers độc lập có giá trị tiên lượng bệnh.

Bảng 4. Kết quả phân tích đa biến giá trị tiên lượng của các chỉ số huyết học và sinh hóa ngày 4 - 6 của bệnh

TT	Biến độc lập (n = 200)	SXHD nặng và không nặng	
		OR	95% CI
1.	Hematocrit > 0,42 l/l	0,42	0,14 - 1,27
2.	Tiểu cầu ≤ 50.000/mm ³	2,1	0,818 - 5,4
3.	Creatinin > 120mmol/L	8,7*	1,35 - 56,1
4.	Albumin < 35 g/l	27,4***	8,3 - 89,8
5.	AST > 400U/L	1,16	0,169 - 8,07
6.	ALT > 400U/L	4,8	0,52 - 43,76
7.	Bilirubin TP > 17mmol/L	36,04**	2,7 - 480,9
8.	Glucose máu > 6,4mmol/L	0,59***	0,018 - 0,191

*p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Nhận xét: từ ngày 4 - 6 của bệnh, các biomarkers có giá trị tiên lượng là creatinin > 120mmol/L (OR = 8,7; 95% CI 1,35 - 56,1), albumin < 35g/l (OR = 27,4; 95% CI 8,3 - 89,8), bilirubin TP > 17mmol/L (OR = 36,04; 95% CI 2,7 - 480,9).

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, ngoài việc đáp ứng mục tiêu nghiên cứu của đề tài cấp Nhà nước (xác định đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh SXHD trên toàn bộ bệnh

nhân nghiên cứu), do hạn chế về kinh phí chúng tôi chủ động làm các xét nghiệm biomarker chỉ trên những bệnh nhân có kết quả PCR DENV dương tính và theo tỷ lệ SXHD/SXHD cảnh báo/SXHD nặng = 1/1/1. Chúng tôi dự kiến có tối thiểu 30 bệnh nhân cho mỗi phân loại lâm sàng. Tuy nhiên kết thúc nghiên cứu chúng tôi đã chọn được 70 bệnh nhân SXHD, 64 bệnh nhân SXHD cảnh báo và 66 bệnh nhân SXHD nặng. Hơn thế nữa, để tìm giá trị tiên lượng của các chỉ số nghiên cứu (điểm cắt hoặc ngưỡng), chúng tôi dựa theo khuyến cáo của các nghiên cứu trước đây.

Dựa trên kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến các biomarkers cho thấy: các chỉ số có giá trị tiên lượng là hematocrit > 40%, số lượng tiểu cầu < 100.000/mm³ (ngày 4 - 6 là < 50.000/mm³) và chỉ số APTT (s) ≥ 40. Tuy nhiên chỉ số APTT > 1,2 chỉ có giá trị trong 3 ngày đầu, còn lại các chỉ số PTs (tăng trên ngưỡng), creatinin > 120μmol/L, AST > 400U/L và ALT > 400U/L, albumin máu < 35g/L, bilirubin TP > 17mmol/L và bilirubin TT > 4,3mmol/L có giá trị từ ngày 4 - 6 của bệnh (Bảng 1 và bảng 2).

Tìm hiểu các nghiên cứu trong nước và trên thế giới chúng tôi ghi nhận: hematocrit là chỉ số tiên lượng SXHD nặng được các nghiên cứu đề xuất nên sử dụng. Các ngưỡng khác nhau cho chỉ số này, như ngưỡng cảnh báo của hematocrit là 0,4 để tiên lượng sốc^[6] và biến chứng xuất huyết nặng, hoặc ngưỡng dự báo nguy cơ sốc là 42%^[7], thậm chí là 0,5^[3]. Tác giả Surangrat^[6] đánh giá trên 777 bệnh nhân SXHD tại Thái lan cũng đưa ra nhận định như của chúng tôi, khi hematocrit tăng > 0,4 nguy cơ SXHD nặng sẽ cao gấp 2 lần (OR = 1,88).

Về chỉ số tiểu cầu trong 3 ngày đầu của sốt, kết quả xét nghiệm cho thấy, trên cả 3 phân loại SXHD, SXHD cảnh báo và SXHD nặng, đều bắt đầu có tình trạng suy giảm. Tại ngưỡng 100.000/mm³ có sự khác biệt rõ rệt giữa SXHD nặng với SXHD/SXHD cảnh báo. Theo ý kiến của chúng tôi, tại thời điểm này, những trường hợp nặng số lượng tiểu cầu sẽ giảm nhanh xuống dưới 100.000/mm³. Vì vậy tại thời điểm 3 ngày đầu của sốt nên lấy điểm cắt là 100.000/mm³ (OR = 3,34; p < 0,000) sẽ có giá trị dự báo bệnh SXHD tiến triển nặng. Từ ngày thứ 4 - 6 của sốt, số lượng tiểu cầu tiếp tục suy giảm ở cả ba phân loại lâm sàng. Tại điểm cắt số tiểu cầu dưới 50.000/mm³ có giá trị tiên lượng SXHD nặng (OR = 2,78;

p = 0,001). Đã có nhiều nghiên cứu đề xuất giá trị của tiểu cầu ở các ngưỡng khác nhau từ 50.000/mm³^[3], đến 100.000^[6]. WHO đề xuất chỉ số tiểu cầu giảm dưới 100.000/mm³ có giá trị để chẩn đoán^[1]. Tuy nhiên theo ý kiến của chúng tôi trong 3 ngày đầu nếu tiểu cầu đã giảm dưới 100.000/mm³ sẽ có nguy cơ nặng.

Đối với các chỉ số đông máu, đã có nhiều nghiên cứu đề cập đến giá trị của các chỉ số APTT và PTs^[1,8]. Chúng tôi thống nhất với các kết quả nghiên cứu trước đây rối loạn đông máu xảy ra rất phổ biến trong bệnh SXHD và làm tăng mức độ nặng của bệnh.

Đánh giá chức năng gan đã cho thấy, trong 3 ngày đầu của sốt các chỉ số này không có ý nghĩa tiên lượng bệnh. Tuy nhiên, từ thời điểm ngày 4 - 6 kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các chỉ số AST/ALT, bilirubin TP/TT (bảng 2) đều có liên quan tới tới tiến triển SXHD nặng. Tình trạng tăng enzym gan được ghi nhận ở hầu hết bệnh nhân SXHD^[1,8]. Các nghiên cứu cũng đề xuất enzym gan với các giá trị khác nhau, như ALT > 300U/L^[5], ALT > 1,5 ngưỡng bình thường hay ALT > 200U/L^[7]. Bilirubin cũng đã được nhiều nghiên cứu nhận xét là một chỉ số liên quan với tiên lượng nặng^[5,10].

Tình trạng giảm albumin máu đã được nhiều tài liệu và nghiên cứu đề cập trong bệnh SXHD nặng^[1,9]. Theo WHO 2011 tình trạng giảm albumin huyết thanh giảm đáng kể > 0,5gm/dl so với ban đầu hoặc < 3,5gm% là bằng chứng bệnh nặng^[9].

Hiện nay, tổn thương thận nặng càng được đề cập nhiều trong bệnh SXHD^[1,11]. Tuy nhiên các nghiên cứu chưa đưa ra các ngưỡng cụ thể của creatinine trong tiên lượng bệnh. Dhanoa A. cũng ghi nhận ở bệnh nhân đồng nhiễm DENV thường có nguy cơ nặng hơn và có nồng độ creatinin thường xuyên tăng cao^[11].

Vai trò của các IL trong tiên lượng SXHD được nhận định rất khác nhau. Một số nghiên cứu nhận định các IL6^[12], hay IL10 và TNF-α^[4], có vai trò trong tiên lượng SXHD. Tuy nhiên vẫn còn nhiều ý kiến trái ngược. Nói chung nghiên cứu đưa ra nhận xét có hiện tượng tăng nồng độ của các cytokine trong SXHD và có ý nghĩa trong sinh bệnh học của nhiễm DENV. Sự thay đổi nồng độ của các cytokine có liên quan với các thời điểm diễn biến bệnh. Nhiều cytokine liên quan với đáp ứng viêm nên cũng tăng trong các bệnh nhiễm vi khuẩn, vi rút và cũng khác nhau trong nhiễm DENV sơ nhiễm và tái nhiễm. Cuối cùng, mặc

dù các cytokine có vai trò trong bệnh sinh SXHD, nhưng vai trò làm tăng mức độ nặng của bệnh chưa được rõ ràng, hơn nữa các nghiên cứu cũng đánh giá do được thực hiện không ngẫu nhiên nên các kết quả cũng không nhất quán. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không nên dùng các chỉ số IL6, IL10 và TNF- α để tiên lượng bệnh trên thực hành lâm sàng.

Tuy nhiên kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy trong 3 ngày đầu của bệnh các chỉ số có giá trị tiên lượng độc lập là tiểu cầu giảm < 100.000/mm³ (OR = 4,69, 95% CI 1,93 - 11,39), APTT > 40s (OR = 11,39; 95% CI 5,14 - 25,22), APTTr > 1,2s (OR = 4,1; 95% CI 1,35 - 12,45) và từ ngày 4 - 6 là các chỉ số albumin < 35g/l (OR = 27,4; 95% CI 8,3 - 89,8), bilirubin TP > 17mmol/L (OR = 36,04; 95% CI 2,7 - 480,9).

KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu các biomarkers có giá trị tiên lượng SXHD nặng, dựa trên 200 bệnh nhân gồm 134 bệnh nhân SXHD/SXHD cảnh báo và 66 bệnh nhân SXHD nặng, chúng tôi đưa ra kết luận như sau

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến: các biomarker có giá trị tiên lượng bệnh SXHD tiến triển nặng

- **Trong 3 ngày đầu** của sốt là hematocrit > 40%, số lượng tiểu cầu < 100.000/mm³ và APTT > 40s.

- Từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 6

+ Hematocrit > 40%, số lượng tiểu cầu < 50.000/mm³, các chỉ số đông máu PT > 13s và APTT > 40s.

+ Creatinin > 120 μ mol/L, AST/ALT > 400U/L, bilirubin TP > 17mmol/L, bilirubinTT > 4,3mmol/L, albumin < 35g/L.

Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến: các biomarker có giá trị dự đoán, tiên lượng bệnh SXHD tiến triển nặng ở người lớn

- **Trong 3 ngày đầu** tiểu cầu giảm nhanh < 100.000/mm³ (OR = 4,69, 95% CI 1,93 - 11,39), APTT > 40s (OR = 11,39; 95% CI 5,14 - 25,22), APTTr > 1,2s (OR = 4,1; 95% CI 1,35 - 12,45).

- **Ngày 4 - 6:** albumin < 35g/l (OR = 27,4; 95% CI 8,3 - 89,8), bilirubin TP > 17mmol/L (OR = 36,04; 95% CI 2,7 - 480,9).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization, Dengue: *Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. 2009, Geneva: New Edition.
2. Bộ Y tế, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý Huyết học, Ban hành kèm theo Quyết định số 1494/QĐ-BYT ngày 22/04/2015 của Bộ Y tế*. 2015.
3. Lê Vũ Phong, et al., Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân sốt xuất huyết dengue người lớn. *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*. 2016. 32: p. 94-99.
4. Patro, A.R.K., et al., Cytokine Signature Associated with Disease Severity in Dengue. *Viruses*, 2019. 11(1).
5. Parkash, O., et al., Severity of acute hepatitis and its outcome in patients with dengue fever in a tertiary care hospital Karachi, Pakistan (South Asia). *BMC Gastroenterol*, 2010. 10: p. 43.
6. Surangrat Pongpan, et al., Prognostic Indicators for Dengue Infection Severity. *Int J Clin Pediatr*, 2013. 2(1): p. 12-18.
7. Đỗ Tuấn Anh and L.V. Nam, Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân sốt xuất huyết dengue điều trị tại khoa truyền nhiễm bệnh viện 103 (năm 2011-2012). *Y Học Thực Hành*, 2014. 4(914): p. 29-32.
8. Ho T.S, Wang S.M, Lin Y.S and Liu C.C (2013). Clinical and laboratory predictive markers for acute dengue infection. *J Biomed Sci*. 20:75
9. World Health Organization and R.O.f.S.-E. Asia, Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever. 2011.
10. Laul, A., et al., Clinical Profiles of Dengue Infection during an Outbreak in Northern India. *J Trop Med*, 2016. 2016: p. 5917934.
11. Dhanoa, A., et al., Impact of dengue virus (DENV) co-infection on clinical manifestations, disease severity and laboratory parameters. *BMC Infect Dis*, 2016. 16(1): p. 406.

PREDICTIVE AND PROGNOSTIC FACTORS BASED ON BIOMARKERS IN DENGUE HEMORRHAGIC FEVER PATIENT

Summary

Purpose: To study the predictive markers of Dengue hemorrhagic fever progressing. *Methods:* A multicenter cross-sectional study, consisting of 200 DHF patients \geq 18 years of age and during the epidemic in 2017. Hematological, biochemical, coagulation and interleukin. *Results:* univariate analysis showed that the prognostic parameters in the first 3 days of fever included hematocrit $>$ 40%, platelets $<$ 100,000/mm³, APTT $>$ 40s and APTTr $>$ 1,2. From days 4 to 6 of the fever were hematocrit $>$ 40%, platelets \leq 50,000/mm³, PTs and APTT (s) rose above the threshold, albumin $<$ 35g/L; AST/ALT $>$ 400U/L, total bilirubin $>$ 17 μ mol/L; creatinine $>$ 120 μ mol/L. The multivariate analysis results showed that

the markers had prognostic value for severe dengue disease, in the first 3 days were platelets $<$ 100 x 10³/mm³ (OR = 4.69; 95% CI 1.93 - 11.39), APTT $>$ 40s (OR = 11.39; 95% CI 5.14 - 25.22), APTTr $>$ 1.2s (OR = 4.1; 95% CI 1.35 - 12.45). From 4 - 6 days, albumin $<$ 35 g/l (OR = 27.4; 95% CI 8.3 - 89.8), total bilirubin $>$ 17 μ mol/L (OR = 36.04; 95% CI 2, 7 - 480,9). The indicators of interleukin (IL6, IL10, TFN α) have no predictive and prognostic values in clinical practice. *Conclusions:* In managing dengue patients, in addition to classifying DHF in three clinical forms, need to be used biomarkers to predict the risk of developing severe dengue disease.

Key words: Biomarker, severe dengue, prognosis dengue.