

MỘT SỐ CHỈ SỐ LIÊN QUAN ĐẾN TIÊN LƯỢNG Ở BỆNH NHÂN NHI SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE NẶNG

Cao Thế Hưng¹, Bùi Vũ Huy¹, Đặng Thị Thuý²,
Lê Minh Giang¹, Tạ Thị Diệu Ngân¹, Nguyễn Thanh Bình²,
Nguyễn Hải Vân², Nguyễn Vũ Trung¹, Nguyễn Văn Kính².

Năm 2009, Tổ chức Y tế Thế giới đã đưa ra phác đồ khuyến cáo điều trị tăng cường ở bệnh nhân sốt xuất huyết dengue (SXHD) có dấu hiệu cảnh báo nhằm giảm nguy cơ nặng. *Mục tiêu:* xác định các chỉ số tiên lượng nặng ở bệnh nhân Nhi SXHD. *Phương pháp:* nghiên cứu ghép cặp, gồm 27 bệnh nhân SXHD nặng và nhóm đối chứng là 81 bệnh nhân gồm 54 bệnh nhân SXHD và 27 bệnh nhân SXHD có dấu hiệu cảnh báo. *Kết quả:* sau can thiệp điều trị bù dịch tích cực, các chỉ số có giá trị tiên lượng SXHD nặng là đau bụng vùng gan (OR: 3,7; CI: 1,1 - 12,7), số lượng tiểu cầu dưới 50.000 G/L (OR: 5,7; CI: 1,2 - 27,5), nồng độ AST trên 500 U/l (OR: 10,2; CI: 1,1 - 93,0), nồng độ ALT trên 250 U/l (OR: 4,5; CI: 1,05 - 19,0) và chỉ số đông máu APTT kéo dài trên 44 giây (OR: 90,7; CI: 1,8 - 4691,1). *Kết luận:* cần lưu ý các dấu hiệu tiên lượng nặng để có các biện pháp điều trị kịp thời giảm nguy cơ tử vong ở bệnh nhân SXHD.

Từ khóa: Sốt xuất huyết dengue, sốt xuất huyết dengue nặng, sốt xuất huyết dengue cảnh báo, hội chứng sốc dengue.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt xuất huyết dengue (SXHD) được ghi nhận lần đầu tiên năm 1790 và được mô tả với bệnh cảnh sốt dengue và hiếm khi bệnh diễn biến nặng. Tuy nhiên, kể từ những vụ dịch năm 1954 tại Philippin và Thái lan, bệnh SXHD đã có sự thay đổi về mức độ nặng với nhiều trường hợp tử vong^[1]. Đến nay dịch bệnh SXHD ngày càng có xu hướng lan rộng và để góp phần tiên lượng tình trạng nặng, một số nghiên cứu và Tổ chức Y tế Thế giới đã đưa ra các dấu hiệu cảnh báo sốc^[2,3,4,5]. Ngoài ra, Bộ Y tế Việt Nam cũng như Tổ chức Y tế Thế giới cũng đề xuất giải pháp truyền dịch ở những bệnh nhân SXHD có dấu hiệu cảnh báo nhằm giảm tình trạng nặng của bệnh^[2,6]. Trên thực hành lâm sàng, mặc dù đã áp dụng đầy đủ phác đồ hướng dẫn, vẫn có tình trạng nặng như sốc, suy tạng xảy ra. Vì vậy cần có nghiên cứu xác định thêm các chỉ số cảnh báo

chuyển mức độ nặng trong bệnh SXHD. *Mục tiêu:* Xác định các yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân Nhi mắc bệnh SXHD.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: bệnh nhân được chẩn đoán SXHD gồm: SXHD có dấu hiệu cảnh báo và SXHD nặng. Tuổi dưới 18 tuổi, được điều trị nội trú tại Khoa Nhi, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, trong thời gian: 01/01/2017 - 30/12/2017.

Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: ghép cặp.

- Một ca bệnh SXHD nặng ghép cặp tương ứng với 3 ca chứng (SXHD: SXHD cảnh báo = 1 : 2).

- Các chỉ số sử dụng ghép cặp gồm: (1) Giới tính; (2) Độ tuổi (± 2 tuổi); (3) Cùng tháng nhập viện.

Các chỉ số nghiên cứu:

- Chỉ số lâm sàng: gồm 8 dấu hiệu cảnh báo đã được khuyến cáo^[2,3,4,5].

+ Ý thức: thay đổi từ li bì đến hôn mê.

+ Nôn nhiều, biểu hiện nôn tăng.

⁽¹⁾Trường Đại Học Y Hà Nội, ⁽²⁾Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 07/6/2020.

Ngày phân biệt xong: 26/6/2020.

Ngày duyệt đăng: 26/8/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Cao Thế Hưng, Trường Đại học Y Hà Nội.

Điện thoại: 01684558630. E-mail: hungcao227@gmail.com

- + Tiểu ít.
- + Gan to nhanh.
- + Đau bụng vùng gan.
- + Xuất huyết: nơi tiêm truyền, xuất huyết niêm mạc nặng (chảy máu chân răng, chảy máu cam, nôn ra máu, đi ngoài phân có máu, nước tiểu có máu, chảy máu âm đạo bất thường).
- + Hematocrits tăng nhanh.
- + Số lượng tiểu cầu giảm nhanh.
- Ngoài ra trong nghiên cứu này chúng tôi có đánh giá thêm các dấu hiệu:
 - + Tràn dịch các màng, phù.
 - + Các xét nghiệm chức năng thận (creatinin), chức năng gan (ALT, AST, albumin), đông máu cơ bản (PT, APTT, Fibrinogen), CK, CK MB.

Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu: các tiêu chuẩn chẩn đoán SXHD, SXHD có dấu hiệu cảnh báo, SXHD nặng dựa theo tiêu chuẩn Bộ Y tế năm 2011^[6]. Trong nghiên cứu này SXHD nặng bao gồm các trường hợp có sốc giảm thể tích, xuất huyết nặng và suy tạng (viêm cơ tim, ALT > 1000U/l, khó thở).

Xử lý kết quả: phân tích hồi quy đa biến có điều kiện (conditional logistic regression) bằng Stata/MP 14 để tìm sự liên quan giữa các biến dự báo với yếu tố SXHD nặng (hệ số hồi quy β hoặc tỷ suất chênh hiệu chỉnh aOR).

KẾT QUẢ

Trong nghiên cứu này, nhóm bệnh có 27 bệnh nhân SXHD nặng (gồm 18 SXHD có sốc, 6 bệnh nhân suy tạng và 3 trường hợp kết hợp sốc và suy tạng). Nhóm chứng có 81 bệnh nhân (gồm 54 bệnh nhân SXHD và 27 SXHD có dấu hiệu cảnh báo). Một số đặc điểm của nhóm bệnh được mô tả ở bảng 1.

Bảng 1. Một số đặc điểm của nhóm bệnh

| Đặc điểm | Nhóm bệnh (n = 27) |
|---------------------------------------|--------------------|
| Tuổi trung bình | 12,1 ± 4,1 |
| Giới tính Nam | 17 (63,0) |
| Tháng nhập viện | Tháng 6 - 11 |
| Bệnh nền | 0 |
| Phân loại nặng | |
| - SXHD có sốc | 18 |
| - Suy tạng nặng | 6 |
| - SXHD có sốc kết hợp suy tạng | 3 |
| Ngày có biến chứng tính theo ngày sốt | 2 - 9 |

Bảng 2. Các chỉ số dự báo lâm sàng

| Chỉ số | SXH Dengue nặng (n = 27) | SXH Dengue không nặng (n = 81) | p |
|---------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------|
| Nôn | 7 (25,9) | 22 (27,2) | 0,75 |
| Đau bụng vùng gan | 16 (59,3) | 24 (29,6) | 0,041* |
| Xuất huyết niêm mạc | 9 (33,3) | 21 (25,9) | 0,45 |
| Gan to | 6 (22,2) | 3 (3,7) | 0,098 |
| Li bì | NA | NA | |
| Tiểu ít | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Tràn dịch các màng | 4 (14,8) | 7 (8,6) | 0,76 |

*Thông số mô hình hồi quy điều kiện: $R^2 = 17,9\%$, $p = 0,02$.

Bảng 3. Các chỉ số dự báo cận lâm sàng

| Chỉ số | SXH Dengue nặng (n = 27) | SXH Dengue không nặng (n = 81) | p |
|-------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Tiểu cầu < 50.000G/L | 7 (29,2) | 6 (8,3) | 0,03 |
| Creatinin > 120mm/L | 1 (3,7) | 2 (2,5) | 0,92 |
| AST > 500 U/L | 5 (18,5) | 2 (2,5) | 0,04[£] |
| ALT > 250 U/L | 5 (18,5) | 4 (4,9) | 0,043[£] |
| Albumin < 20 g/L | 19 (70,4) | 54 (66,7) | 0,45 |
| PT < 40% | 21 (77,8) | 54 (66,7) | 0,15 |
| Fibrinogen < 1,6g/l | 23 (85,2) | 60 (74,1) | 0,83 |
| APTT > 44s | 5 (18,5) | 4 (4,9) | 0,025 |

Mô hình hồi quy logistic điều kiện $R^2 = 33,2\%$, $p = 0,006$,

[£]Kết quả phân tích đơn biến.

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở nhóm bệnh nhân diễn biến nặng biểu hiện đau bụng vùng gan là dấu hiệu vẫn có giá trị để cảnh báo SXHD nặng (OR: 3,7; CI: 1,1 - 12,7; $p < 0,041$), trong khi các biểu hiện khác như thay đổi ý thức (li bì, kích thích...) nôn nhiều... đều không có giá trị tiên lượng (bảng 2). Trong các chỉ số cận lâm sàng các chỉ số sự báo SXHD nặng là số lượng tiểu cầu dưới 50.000G/L (OR: 5,7; CI: 1,2 - 27,5; $p < 0,03$), nồng độ AST trên 500U/l (OR: 10,2; CI: 1,1 - 93,0; $p < 0,04$), nồng độ ALT trên 250 U/l (OR: 4,5; CI: 1,05 - 19,0; $p < 0,043$) và chỉ số đông máu APTT kéo dài trên 44 giây (OR: 90,7; CI: 1,8 - 4691,1; $p < 0,025$).

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này toàn bộ bệnh nhân được chúng tôi phân loại lâm sàng theo 3 mức độ SXHD, SXHD có dấu hiệu cảnh báo và SXHD nặng. Các điều trị bù dịch cũng được áp dụng theo hướng dẫn^[4]. Khác với các kết quả

nghiên cứu trước đây^[3,4,5], chúng tôi nhận thấy ở bệnh nhân có dấu hiệu cảnh báo (chưa có biểu hiện sốc/chưa đủ tiêu chuẩn nặng), sau khi được điều trị truyền dịch theo đúng hướng dẫn, các biểu hiện nôn nhiều, thay đổi ý thức (li bì, kích thích), gan to nhanh cải thiện nhanh, đặc biệt là lượng nước tiểu tăng rõ rệt, cũng như nồng độ hematocrit thuyên giảm hẳn. Tuy nhiên biểu hiện đau vùng gan ở nhóm bệnh vẫn gặp với tỷ lệ cao 16/27 (59,3%) so với nhóm chứng là 24/81 (29,6%). Chúng tôi dựa vào mô hình hồi quy logistic đa biến để tìm dấu hiệu dự báo, kết quả cho thấy biểu hiện đau bụng vùng gan có giá trị trong dự báo nặng (OR = 3,7), mặc dù bệnh nhân đã được bù dịch đầy đủ (bảng 2).

Tương tự với các chỉ số nghiên cứu cận lâm sàng, trong quá trình điều trị và theo dõi, số lượng tiểu cầu dưới 50.000G/L (OR = 5,7), nồng độ AST trên 500U/l (OR = 10,2), nồng độ ALT trên 250U/l (OR = 4,5) và chỉ số đông máu APTT kéo dài trên 44 giây (OR = 90,7), là các chỉ số có giá trị dự báo nguy cơ diễn biến nặng (bảng 2). Đối chiếu với các nghiên cứu có cách phân loại như của chúng tôi (SXHD, SXHD có dấu hiệu cảnh báo và SXHD nặng), như nghiên cứu của Saranya T^[7] cho rằng biểu hiện ho và ALT tăng có giá trị tiên lượng SXHD nặng (tác giả nghiên cứu trên 357 bệnh nhân, trong đó 28,3% có dấu hiệu cảnh báo và 10,6% SXHD nặng). Nghiên cứu của Thanachartwet V^[8] thực hiện trên 153 bệnh nhân, gồm 7 bệnh nhân SXHD, 125 SXHD cảnh báo và 21 SXHD nặng

(sốc và chảy máu nặng) cho rằng các yếu tố tiên lượng gồm > 40 tuổi, nôn liên tục, tế bào lympho không điển hình > 300/ μ L và lactate \geq 2,0mmol/L. Tuy nhiên khác với hai nghiên cứu trên, nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu ghép cặp, hơn nữa cả hai tác giả trên đều nghiên cứu ở người trưởng thành và cũng không nói rõ những can thiệp trong quá trình theo dõi diễn biến lâm sàng. Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân SXHD nặng bao gồm cả SXHD có sốc và SXHD có suy tạng. Chúng tôi nhận thấy, ngoài chỉ số tiểu cầu có giá trị cảnh báo sốc thì các chỉ số AST, ALT và APTT tăng cao và có giá trị cảnh báo trên những bệnh nhân suy tạng. Một vấn đề khác là cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ (n = 27). Vì vậy cần tiến hành nghiên cứu với số lượng bệnh nhân đủ lớn và cần có nghiên cứu riêng giữa SXHD có sốc và SXHD có suy tạng.

KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu các chỉ số tiên lượng nặng ở 27 bệnh nhân SXHD nặng và nhóm đối chứng là 81 bệnh nhân SXHD/SXHD cảnh báo cho thấy các chỉ số có giá trị tiên lượng nặng là đau bụng vùng gan (OR: 3,7; CI: 1,1 - 12,7; p < 0,03), số lượng tiểu cầu dưới 50.000G/L (OR: 5,7; CI: 1,2 - 27,5; p < 0,03), nồng độ AST trên 500U/l (OR: 10,2; CI: 1,1 - 93,0; p < 0,04), nồng độ ALT trên 250U/l (OR: 4,5; CI: 1,05 - 19,0; p < 0,043) và chỉ số đông máu APTT kéo dài trên 44 giây (OR: 90,7; CI: 1,8 - 4691,1; p < 0,025).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stephen J. Thomas, Timothy P. Endy, Alan L. Rothman,...et al (2015). Flaviviruses, chapter 155, Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, ed John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser, Eighth edition, Elsevier Inc, Philadelphia, Volume 1, page 1881 - 1903.e6.
2. World Health Organization (2009). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, New edition, Geneva.
3. Bùi Vũ Huy, Đào Đình Đức (1995). Tìm hiểu một số dấu hiệu chẩn đoán sớm hội chứng sốc Dengue ở trẻ em Y học Thực hành Kỷ yếu công trình NCKH viện BVSKTE 1991-1995, trang 143-146.
4. Potts JA1, Gibbons RV, Rothman AL,et al (2010) Prediction of dengue disease severity among pediatric Thai patients using early clinical laboratory indicators,PLoS Negl Trop Dis.,3;4(8):e769.
doi: 10.1371/journal.pntd.0000769.
5. Surangrat Pongpana, Apichart Wisitwong, Chamaiporn Tawichasria, et al (2013) Prognostic Indicators for Dengue Infection Severity, Int J Clinical Pediatric and Elmer Press™ | www.ijcp.elmerpress.com 2(1):12-18.
6. Bộ Y tế (2011). Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh sốt xuất huyết dengue, Ban hành kèm theo Quyết định số 458/QĐ-BYT ngày 16 tháng 02 năm 2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
7. Saranya Temprasertudee,Vipa Thanachartwet, Varunee Desakorn,et al (2018). A multicenter study of clinical presentations and predictive factors for severe manifestation of dengue in adults, Japanese journal of infectious diseases, 10.7883/yoken.JJID.2017.457.
8. Thanachartwet V, Oer - Areemitr N, Chamnanchanunt S,... et al (2015). Identification of clinical factors associated with severe dengue among Thai adults: a prospective study.BMC Infect Dis. 2015 Oct 14;15:420. doi: 10.1186/s12879-015-1150-2.

DETERMINE THE PROGNOSTIC FACTORS FOR SEVERE DENGUE HEMORRHAGIC FEVER IN CHILDREN

Summary

With the purpose to decrease the mortality of severe dengue hemorrhagic fever, the World Health Organization (WHO) recommended to intensive treatment for DHF patients with warning sign. *Objectives:* To determine the prognostic factors for severe dengue hemorrhagic fever. *Methods:* We conducted a study to compared a pair 27 severe DHF patients and a pair of 81 patients in control group including 27 DHF patients with warning signs and 54 DHF patients. *Results:* Although intensive treatment

for DHF patients with warning sign,the prognostic factors for severe DHF were abdominal pain (OR: 3.7; CI: 1.1 - 12.7), platelet \leq 50.000G/L (OR: 5.7; CI: 1.2 - 27.5), AST > 500U/l (OR: 10,2; CI: 1.1 - 93.0), ALT > 250U/l (OR: 4.5; CI: 1.05 - 19.0) and APTT > 44 seconds (OR: 90.7; CI: 1.8 - 4691.1). *Conclusion:* Need to note the prognostic factors in severe DHF patients for timely treatment to reduce the risk of death.

Key words: DHF, severe dengue hemorrhagic fever, warning signs of severe DHF, dengue shock syndrome.