

MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG XUẤT HUYẾT TRÊN LÂM SÀNG VỚI XÉT NGHIỆM TIỂU CẦU VÀ ĐÔNG MÁU Ở BỆNH NHÂN SỐC DENGUE

Nguyễn Mạnh Trường¹, Phạm Thị Lệ¹.

Mục tiêu: nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng xuất huyết trên lâm sàng với xét nghiệm tiểu cầu và đông máu ở bệnh nhân sốt dengue. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu quan sát mô tả 88 bệnh nhân từ 15 tuổi trở lên, được chẩn đoán SXHD có sốt (sốt dengue) theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế Việt Nam năm 2011, được điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương trong 5 năm từ 1 - 2012 đến 12 - 2016. **Kết quả:** trong các xét nghiệm tiểu cầu (TC), tỷ lệ % PT (prothrombin), APTT (activated partial thromboplastin time), Fibrinogen thì chỉ có sự khác biệt tỷ lệ % PT ở nhóm XH tạng và APTT ở nhóm xuất huyết dưới da (XHDD) và XH tạng là có ý nghĩa thống kê. Trong nhóm có xuất huyết nặng và không có xuất huyết nặng thì sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong trường hợp tỷ lệ % PT < 30% và trường hợp APTT < 40s. **Kết luận:** số lượng tiểu cầu và Fibrinogen không có mối liên quan với tình trạng xuất huyết ở bệnh nhân sốt dengue. Trong khi đó, giảm tỷ lệ % PT và thời gian APTT kéo dài có mối liên quan với tình trạng xuất huyết nặng ở bệnh nhân sốt dengue.

Từ khóa: Hội chứng sốt Dengue (DSS), mối liên quan xuất huyết.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt xuất huyết dengue (SXHD) là một bệnh truyền nhiễm cấp tính gây dịch do vi rút dengue gây ra. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới, hiện nay trên thế giới có khoảng 2,5 - 3 tỷ người sống trong vùng dịch tễ và mỗi năm có khoảng 50 - 100 triệu ca bệnh. Tỷ lệ tử vong của bệnh khoảng 2,5%. Ở SXHD có sốt thì tỷ lệ tử vong có thể lên đến 40%^[2]. Tại Việt Nam, trong những năm vừa qua, dịch SXHD xuất hiện ở hầu hết các tỉnh thành trong phạm vi cả nước với số mắc đứng hàng thứ 5 và tỷ lệ tử vong đứng hàng đầu trong 26 bệnh truyền nhiễm gây dịch.

Nguyên nhân tử vong ở những bệnh nhân SXHD chủ yếu là do sốc. Tuy nhiên, hiện nay người ta thấy rằng nhiều bệnh nhân mặc dù đã điều trị sốc tốt nhưng vẫn tử vong do xuất huyết, suy đa tạng^[4]. Để góp phần đánh giá

sớm tình trạng xuất huyết trên bệnh nhân SXHD có sốc, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm **mục tiêu:** Nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng xuất huyết trên lâm sàng với xét nghiệm tiểu cầu, đông máu ở bệnh nhân sốt dengue.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: gồm 88 bệnh nhân từ 15 tuổi trở lên, được chẩn đoán SXHD có sốt, được điều trị tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương trong thời gian 5 năm từ ngày 01 tháng 01 năm 2012 đến ngày 31 tháng 12 năm 2016.

Tiêu chuẩn chẩn đoán sốt xuất huyết dengue và tiêu chuẩn chẩn đoán sốc dựa theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế năm 2011^[3]. Chẩn đoán xác định bằng phản ứng MAC ELISA và, hoặc PCR dương tính với vi rút Dengue.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân không có đầy đủ các dữ liệu lâm sàng hoặc không được làm đầy đủ các xét nghiệm tiểu cầu, đông máu cơ bản (tỷ lệ PT, APTT, Fibrinogen).

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu quan sát mô tả.

¹Trường Đại học Y Hà Nội.

Ngày nhận bài: 05/5/2020.

Ngày phân biệt xong: 15/5/2020.

Ngày duyệt đăng: 26/8/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Nguyễn Mạnh Trường, Bộ môn Truyền nhiễm, Trường Đại học Y Hà Nội.

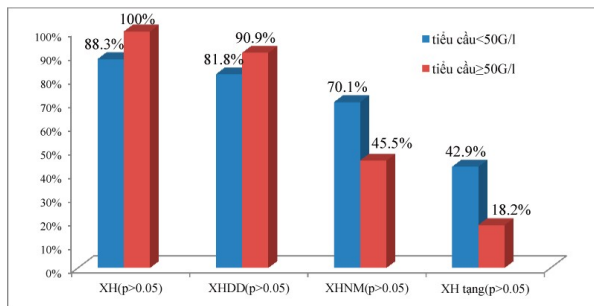
Điện thoại: 01654199979. E-mail: manhtruong33@gmail.com

Phương pháp đánh giá: theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế, Tổ chức Y tế Thế giới

Xử lý số liệu: số liệu được nhập và xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 16.0 theo phương pháp thống kê y học.

KẾT QUẢ

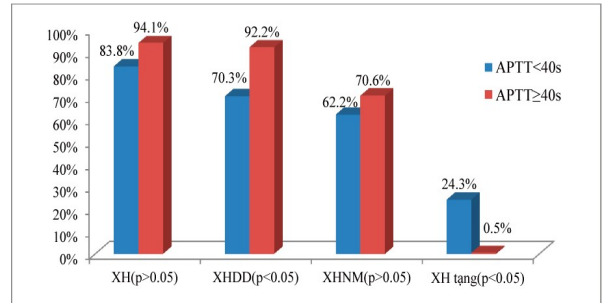
Số bệnh nhân SXHD có sốc điều trị nội trú tại bệnh viện trong giai đoạn nghiên cứu là 200, trong đó có 17 bệnh nhân tử vong và 183 bệnh nhân được điều trị khỏi, tỷ lệ tử vong là 8,5%. Trong đó có 88 bệnh nhân có đầy đủ dữ liệu lâm sàng và xét nghiệm được đưa vào phân tích, kết quả như sau:



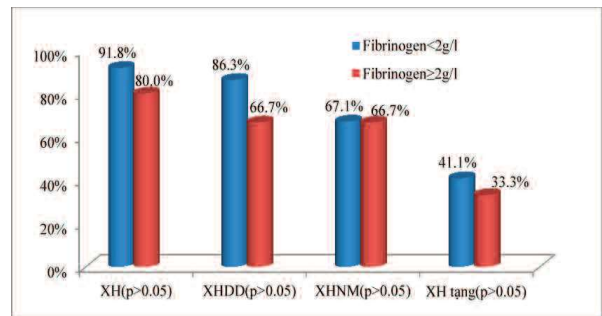
Biểu đồ 1. Mỗi liên quan giữa số lượng tiểu cầu và xuất huyết

Bảng 1. Mỗi liên quan giữa tỷ lệ % PT và tỷ lệ bệnh nhân có xuất huyết

PT	< 30%	30 - 70%	≥ 70%	P
Xuất huyết	100%	94,7%	87,3%	> 0,05
Xuất huyết dưới da	100%	94,7%	77,8%	> 0,05
Xuất huyết niêm mạc	50%	84,2%	63,5%	> 0,05
Xuất huyết tạng	100%	63,2%	27%	< 0,05



Biểu đồ 2. Mỗi liên quan giữa APTT và tỷ lệ bệnh nhân có xuất huyết



Biểu đồ 3. Mỗi liên quan giữa Fibrinogen và tỷ lệ bệnh nhân có xuất huyết

Bảng 2. Mỗi liên quan giữa tình trạng xuất huyết nặng và các xét nghiệm

Nhóm	Có xuất huyết nặng	Không có xuất huyết nặng	P
Xét nghiệm			
TC < 50G/l	49,4%	50,6%	> 0,05
TC ≥ 50G/l	36,4%	63,6%	> 0,05
PT < 30G/l	100%	0%	< 0,05
30 < PT < 70	73,7%	26,3%	> 0,05
PT > 70	34,9%	65,1%	> 0,05
APTT < 40s	29,7%	70,3%	< 0,05
APTT ≥ 40s	60,8%	39,2%	< 0,05

Bảng 3. Giá trị trung bình của các xét nghiệm trong nhóm xuất huyết và xuất huyết nặng

XN	Xuất huyết			Xuất huyết nặng		
	Có	Không	p	Có	Không	p
Tiểu cầu (G/l)	29,91 ± 18,04	24,67 ± 10,58	> 0,05	28,81 ± 14,92	29,89 ± 19,64	> 0,05
PT(%)	87,22 ± 34,54	98,31 ± 25,87	> 0,05	77,27 ± 39,17	98,48 ± 24,23	< 0,05
APTT(s)	48,75 ± 26,6	36,07 ± 9,17	> 0,05	55,7 ± 33,6	39,91 ± 11,05	< 0,05
Fibrinogen(g/l)	1,43 ± 0,6	1,87 ± 0,85	< 0,05	1,31 ± 0,57	1,63 ± 0,66	< 0,05

BÀN LUẬN

Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu và tình trạng xuất huyết

Giảm số lượng tiểu cầu là một biểu hiện cận lâm sàng gợi ý để chẩn đoán sốt xuất huyết dengue và cũng là một trong các nguyên nhân gây nên tình trạng xuất huyết trên lâm sàng. Tuy nhiên trong thực tế lâm sàng nhiều khi mức độ giảm tiểu cầu không tương xứng với mức độ xuất huyết như có những bệnh nhân tiểu cầu giảm rất thấp thậm chí dưới 5G/l nhưng bệnh nhân hoàn toàn không có biểu hiện xuất huyết, trong khi đó có những bệnh nhân số lượng tiểu cầu giảm không nhiều nhưng xuất huyết rất nặng thậm chí tử vong. Một trong những nguyên nhân có thể là vì trong sốt xuất huyết dengue ngoài giảm số lượng còn giảm chức năng của tiểu cầu^[4,1]. Trong nghiên cứu này chúng tôi chia bệnh nhân thành 2 nhóm có tiểu cầu dưới 50G/l và nhóm tiểu cầu từ 50G/l trở lên. Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân có và không có: xuất huyết, xuất huyết dưới da, xuất huyết niêm mạc, xuất huyết tạng ở cả 2 nhóm là khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Cụ thể trường hợp những bệnh nhân có xét nghiệm tiểu cầu trên 50G/l thì 100% có biểu hiện xuất huyết và vẫn có 36,4% có xuất huyết nặng, trong khi đó nhóm bệnh nhân có tiểu cầu giảm dưới 50G/l thì chỉ có 88,3% có xuất huyết, 49,4% có xuất huyết nặng (biểu đồ 1). Giá trị trung bình tiểu cầu ở nhóm bệnh nhân có hay không có xuất huyết của chúng tôi lần lượt là $29,91 \pm 18,04G/l$ và $24,67 \pm 10,58G/l$; nhóm có hay không có xuất huyết nặng là $28,81 \pm 14,92G/l$ và $29,89 \pm 19,64G/l$ (bảng 3) và sự khác biệt giữa các nhóm này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Lum LC và cộng sự khi nghiên cứu 114 bệnh nhân sốc dengue cũng nhận thấy số lượng trung bình tiểu cầu ở 2 nhóm có xuất huyết, xuất huyết nặng và không xuất huyết, không xuất huyết nặng khác biệt không có ý nghĩa thống kê và đưa ra kết luận số lượng tiểu cầu không có giá trị dự báo xuất huyết nặng^[5]. Trong nghiên cứu của Suharti và cộng sự ở Indonesia cho thấy số lượng trung bình tiểu cầu của bệnh nhân sốc dengue cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên thì sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nghiên cứu^[6]. Như vậy với bệnh nhân sốc dengue thì số lượng tiểu cầu không có liên quan đến mức độ xuất huyết.

Mối liên quan giữa xét nghiệm tỷ lệ % prothombin máu và xuất huyết

Tỷ lệ % prothombin máu (PT) là một thông số xét nghiệm quan trọng đánh giá con đường đông máu ngoại sinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi khi tỷ lệ % PT giảm nặng dưới 30% thì 100% các trường hợp có xuất huyết, xuất huyết dưới da, xuất huyết tạng, tuy nhiên xuất huyết niêm mạc chỉ có 50% trường hợp. Khi tỷ lệ % PT giảm nhẹ ở mức 30% đến 70% hay ở mức bình thường trên 70% thì dấu hiệu xuất huyết cũng không có nhiều thay đổi, điển hình là xuất huyết dưới da vẫn ở mức 94,7% và 77,8%, xuất huyết niêm mạc lại tăng lên là 84,2% và 63,5%. Chúng tôi nhận thấy duy nhất có tỷ lệ % PT giảm ở bệnh nhân có xuất huyết nặng (bao gồm cả xuất huyết tạng) là khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 1, bảng 2). Giá trị trung bình tỷ lệ % PT ở hai nhóm có và không xuất huyết lần lượt là $87,22 \pm 34,40\%$ và $98,31 \pm 25,87\%$, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 3). Giá trị trung bình tỷ lệ % PT của bệnh nhân có và không có xuất huyết nặng lần lượt là $77,27 \pm 39,17\%$ và $98,48 \pm 24,23\%$ (bảng 3), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Như vậy tỷ lệ % PT máu không liên quan với có hay không có xuất huyết nhưng có liên quan có hay không có xuất huyết nặng. Theo nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Rạng trên bệnh nhân sốc dengue cho thấy khi PT kéo dài có giá trị để tiên lượng bệnh nhân xuất huyết nặng với độ nhạy và độ đặc hiệu cao^[7]. Cũng theo Nguyễn Thanh Sơn và Nguyễn Trọng Luân thì khi PT kéo dài thì tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa cũng tăng lên rõ rệt và có ý nghĩa thống kê^[8]. Như vậy qua nghiên cứu này tỷ lệ % PT giảm có mối liên quan với tình trạng xuất huyết nặng trong sốc dengue.

Mối liên quan giữa xét nghiệm APTT và xuất huyết.

Theo các nghiên cứu của Chua và cộng sự, Nguyễn Ngọc Rạng thì giá trị APTT kéo dài có ý nghĩa để tiên lượng xuất huyết nặng trong hội chứng sốc dengue^[7,9]. Tuy nhiên theo nghiên cứu của Lum và cộng sự, cũng như nghiên cứu của Wills và cộng sự thì APTT chỉ tăng nhẹ và ít có giá trị trong tiên lượng xuất huyết nặng^[10].

Còn theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì khi APTT kéo dài từ 40s trở lên so với nhóm APTT trong giới hạn bình thường dưới 40s thì tỷ lệ xuất huyết cũng tăng lên có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên giá trị trung bình APTT ở nhóm xuất huyết và nhóm không xuất huyết là khác biệt

không có ý nghĩa thống kê. Giá trị trung bình APTT ở nhóm có xuất huyết nặng kéo dài hơn nhóm không xuất huyết nặng là có ý nghĩa thống kê (29,7% và 60,8%) (bảng 2). APTT ở hai nhóm dưới 40s và trên 40s thì xuất huyết tạng xảy ra là 24,3% tăng lên 51%. Giá trị trung bình của APTT hai nhóm có hay không xuất huyết nặng lần lượt là $55,7 \pm 33,6$ giây và $39,91 \pm 11,05$ giây. Kết quả này phù hợp với kết quả của Nguyễn Ngọc Rạng là $48,7 \pm 17,3$ giây và $39,1 \pm 9,7$ giây ($p < 0,05$)^[7]. Như vậy theo nghiên cứu của chúng tôi thì APTT kéo dài cũng có giá trị để chẩn đoán mức độ xuất huyết nặng ở bệnh nhân sốt dengue.

Mối liên quan giữa xét nghiệm fibrinogen và xuất huyết.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì fibrinogen giữa nhóm có xuất huyết và không có xuất huyết lần lượt là $1,43 \pm 0,6g/l$ và $1,87 \pm 0,85g/l$, nhóm có xuất huyết nặng và không xuất huyết nặng là $1,31 \pm 0,57g/l$ và $1,63 \pm 0,66g/l$ (bảng 6), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên xét trên từng trường hợp cụ thể khi xuất huyết ở hai nhóm có fibrinogen giảm dưới 2g/l và fibrinogen ở mức bình thường trên 2g/l thì sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Cụ thể là nhómXHDD thì 2 nhóm này lần lượt là 86,3% và 66,7%, nhóm XHNM là 67,1% và 66,7%, nhóm XH tạng là 41,1% và 33,3% (biểu đồ 3).

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu Nguyễn Ngọc Rạng, Wills và cộng sự. Các tác giả này cho rằng trong

sốt dengue ngoài hiện tượng kích hoạt các yếu tố đông máu dẫn tới rối loạn đông máu thì các yếu tố đông máu giảm chủ yếu do thoát ra khỏi thành mạch. Sở dĩ fibrinogen không giảm nhiều (sự khác biệt tỷ lệ xuất huyết giữa nhóm có và không có xuất huyết không có ý nghĩa thống kê (biểu đồ 3)) là do fibrinogen có trọng lượng phân tử lớn (34000 dalton) hoặc do ức chế ly giải fibrinogen do vi rút dengue^[7,10]. Như vậy, theo nghiên cứu của chúng tôi giá trị fibrinogen huyết tương không có mối liên quan với xuất huyết trên bệnh nhân sốt dengue.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng xuất huyết trên lâm sàng với xét nghiệm tiểu cầu, đông máu ở bệnh nhân sốt dengue, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

- Số lượng tiểu cầu: mức độ giảm tiểu cầu không tương xứng với mức độ xuất huyết trên lâm sàng. Do vậy, số lượng tiểu cầu trong nghiên cứu chưa thấy có mối liên quan đến tình trạng xuất huyết.

- Tỷ lệ prothobin máu (PT) và thời gian prothomplas-tin từng phần hoạt hóa (APTT): mức độ giảm PT, kéo dài APTT chưa thấy liên quan đến xuất huyết, các hình thái xuất huyết nhưng có mối liên quan mức độ xuất huyết trong sốt dengue.

- Lượng fibrinogen huyết tương: không có liên quan đến mức độ xuất huyết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Đại, (1992). Lâm sàng và rối loạn đông máu ở bệnh nhân Dengue xuất huyết ở người lớn, Học viện quân y108, Hà Nội.
2. World Health Organization, (2009). Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, New edition, WHO, Geneva.
3. Bộ Y tế, (2011). Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt Dengue và sốt xuất huyết dengue, Nhà xuất bản y học.
4. Hoàng Trọng Quang, (2011). Cẩm nang điều trị sốt xuất huyết, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
5. Lum L.C., Mohammad E.A., Adrian Y.T. et al., (2003). Preventive transfusion in dengue shock syndrome – is it necessary? The journal of the pediatrics,2,682-684.
6. Suharti C., Tatty E.S., Eric C.M., (2009). Risk factors for mortality in dengue shock syndrome, Media medika Indonesiana,43, (5): 213-219.
7. Nguyễn Ngọc Rạng, (2002). Giá trị khảo sát tăng tính thấm thành mạch bằng siêu âm và rối loạn đông cầm máu trong tiên đoán sốc sốt xuất huyết Dengue ở trẻ em, Luận văn tiến sĩ y học, Trường đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
8. Nguyễn Thanh Sơn, Nguyễn Trọng Lâm, (1996). Góp phần đánh giá tổn thương gan trong sốt xuất huyết, Thời sự y dược học, 10,7-9.
9. Chua MN, Molanida R, de Guzman M, Laberiza F, (1993). Prothombin time and partial thromboplastin time as a predictor of bleeding in patients with dengue hemorrhagic fever, Southeast Asian J Trop Med Public Health,3,275-277.
10. Will BA, Oragui EE, Stephens AC and colleagues, (2002). Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with dengue shock syndrome, Clinical Infectious Diseases, 3, 277-285.

THE CONNECTION BETWEEN CLINICAL HAEMORRHAGIC SITUATION WITH PLATELET AND COAGULATION ASSAY IN PATIENTS WITH DENGUE SHOCK SYNDROME

Summary

Objective: Research the connections between clinical haemorrhagic situation with the platelet and coagulation assay. *Subjects and method:* An observation research in 88 patients from age 15, who had Dengue shock syndrome as Ministry of Health standard 2011, and full assay. They had treated in National hospital of tropical disease for 5 years (from January, 2011 to December, 2016). In many assays: platelets, PT ratio, APTT, Fibrinogen; only the difference in PT ratio in haemorrhagic organ and APTT in

both cutaneous haemorrhage and haemorrhagic organ was significant. In the serious haemorrhage group and the not one, the significant difference was in PT ratio lower than 30% and APTT smaller than 40s cases. *Conclusion:* The number of platelets and Fibrinogen was not relate with clinical haemorrhage in patients with Dengue shock syndrome. Meanwhile, lower PT ratio and prolong APTT was connect with serious haemorrhagic situation in patients who had dengue shock syndrome.

Key words: Dengue shock syndrome (DSS), haemorrhagic connection.