

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ



LÊ PHƯỚC TRUYỀN

**NT-PRO BNP VÀ TROPONIN I Ở
BỆNH NHI SỐC SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE**

NGÀNH: NHI KHOA

MÃ SỐ: 97 20 106

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Năm 2024

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS.BS Phùng Nguyễn Thế Nguyên

Phản biện 1:

Phản biện 2

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại

vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp
- Thư viện Đại học

1. Giới thiệu luận án

Sốt xuất huyết dengue (SXHD) là bệnh do siêu vi truyền qua muỗi, lây lan rộng khắp trên thế giới, với khoảng 3,9 tỉ người ở 129 quốc gia sống trong vùng dịch tễ, khiến khoảng 50 triệu người mắc hàng năm. Năm 2022, Việt Nam ghi nhận 367.729 ca nhiễm siêu vi dengue (DENV), trong đó có 140 trường hợp tử vong, tăng gấp 5 lần so với năm 2021. Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu, tiên lượng và dự đoán tình trạng nặng vẫn là thách thức, do đó nghiên cứu về các yếu tố tiên lượng là cần thiết để cải thiện quản lý bệnh và giảm tử vong.

Các nghiên cứu trước đây cho thấy khi lượng dịch truyền chống sốc cho bệnh nhân sốc SXHD nhiều hơn thì tỉ lệ suy hô hấp, thở máy và tử vong cao hơn nhưng các dấu hiệu lâm sàng là không đủ để tiên lượng cho các trường hợp suy hô hấp và tử vong. Do đó, cần một chỉ điểm sinh học nhạy hơn để phát hiện sớm các trường hợp suy hô hấp và tử vong.

N-Terminal - Pro - Brain-Type - Natriuretic Peptide (NT-proBNP) được sản xuất khi có tình trạng quá tải dịch làm căng thành tim hoặc thiếu oxy tế bào cơ tim. Bên cạnh đó, troponin I là một chỉ điểm sinh học nhạy để đánh giá tổn thương tim, nó được sản sinh khi tế bào cơ tim bị tổn thương. Câu hỏi nghiên cứu là liệu nồng độ NT-proBNP và troponin I có giúp tiên lượng tình trạng suy hô hấp phải thở máy hoặc tử vong ở bệnh nhi bị sốc SXHD? Giả thuyết nghiên cứu là nồng độ NT-proBNP, troponin I máu có thể giúp tiên lượng tình trạng suy hô hấp phải thở máy hoặc tử vong ở bệnh nhân sốc SXHD. Vì vậy, chúng tôi

tiến hành nghiên cứu nhằm xác định nồng độ NT-proBNP và troponin I ở bệnh nhân sốc SXHD và vai trò của chúng trong tiên lượng bệnh nhân SXHD. Đề tài này nghiên cứu trên bệnh nhi sốc SXHD tại khoa Hồi Sức Tích Cực – Chống Độc (HSTC-CD) bệnh viện (BV) Nhi Đồng 1 trong thời gian từ ngày 01/01/2021 đến 31/12/2022, nhằm thực hiện các mục tiêu sau:

1. Xác định đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và kết quả điều trị ở trẻ sốc SXHD.
2. Xác định giá trị và điểm cắt của NT-proBNP, troponin I trong tiên lượng trẻ sốc SXHD nặng cần thở máy.
3. Xác định các yếu tố liên quan đến tử vong ở trẻ sốc SXHD.

2. Tổng quan tài liệu

Sốt xuất huyết dengue (SXHD) là bệnh truyền nhiễm gây dịch do DENV gây ra, là vấn đề y tế công cộng mang tính toàn cầu, được WHO đánh giá là một trong những bệnh do véc tơ lan truyền quan trọng nhất.

Bệnh sinh của nhiễm DENV rất phức tạp, là sự tương tác giữa các yếu tố siêu vi, gen ký chủ và đáp ứng miễn dịch của ký chủ. Đặc điểm sinh lý bệnh chính trong bệnh SXHD và sốc SXHD là tình trạng thất thoát huyết tương và rối loạn đông máu. Theo hướng dẫn của WHO, tổng lượng dịch truyền cho bệnh nhân sốc SXHD từ 120 ml/kg đến 150 ml/kg trong khoảng 24 đến 48 giờ. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Đông Thị Hoài Tâm và cộng sự cũng có tổng lượng dịch truyền tương ứng với hướng

dẫn của WHO. Nhưng các nghiên cứu sau đó cho thấy tổng lượng dịch truyền nhiều hơn hẳn, như của tác giả Nguyễn Minh Tiến và cộng sự với tổng lượng dịch truyền là 215 ml/kg/33 giờ và nghiên cứu của tác giả Lê Vũ Phượng Thy và cộng sự với tổng lượng dịch truyền là 223 ml/kg/42 giờ.

Bên cạnh thất thoát huyết tương và rối loạn đông máu là cơ chế chính. Tổn thương các cơ quan cũng góp phần vào tình trạng nặng của bệnh nhân sốc SXHD như tổn thương gan, thận, tim và suy hô hấp.

NT-proBNP rất nhạy cảm, được sản xuất khi có tình trạng căng dẫn tế bào cơ tim từ pre-pro-BNP, khi đưa vào máu được phân tách thành BNP và NT-proBNP không có hoạt tính sinh học. NT-proBNP có thời gian bán hủy từ 60-120 phút nên có nồng độ ổn định hơn so với BNP. Đây là biomarker lý tưởng đánh giá tình trạng quá tải áp lực hoặc thể tích. Theo tác giả Ngô Anh Vinh và cộng sự, nồng độ NT-proBNP huyết tương của trẻ em Việt Nam là 3,658 (2,242 – 6,797 pmol/). Bên cạnh đó, troponin I là một trong ba tiểu đơn vị của troponin tim là chỉ điểm chính cho tổn thương cơ tim cấp, là dấu hiệu đặc hiệu của tổn thương tim. Mặc dù có sự khác biệt giữa các nghiên cứu về tuổi, giới, phương pháp xét nghiệm, nồng độ troponin Ihs > 0,1 ng/mL là bất thường.

Vì sốc SXHD chủ yếu là do giảm thể tích tuần hoàn với thất thoát huyết tương, có thể phối hợp với xuất huyết kèm theo; việc bồi hoàn thể tích tuần hoàn là điều trị chính yếu. Tuy nhiên,

do lượng dịch thiếu được ước tính là tương đối, dẫn đến đôi khi tổng lượng dịch và tốc độ dịch truyền cho bệnh nhân là quá nhiều hay quá nhanh, làm cho bệnh nhân bị suy hô hấp. Tình trạng suy hô hấp này có thể do phối hợp với các nguyên nhân khác như tràn dịch màng bụng, tràn dịch màng phổi, ARDS, SXHD thể não, tổn thương tim kèm theo. Có nhiều nghiên cứu trước đây về suy hô hấp ở trẻ sốc SXHD đánh giá các nguyên nhân tràn dịch màng bụng, tràn dịch màng phổi, ARDS, SXHD thể não; nhưng ít có nghiên cứu về quá tải dịch hay tổn thương tim ở bệnh nhân sốc SXHD. Đồng thời, NT-proBNP là chỉ điểm sinh học tiềm năng để đánh giá tình trạng quá tải dịch, troponin I có thể phản ánh các tổn thương tim kèm theo ở các bệnh nhân sốc SXHD. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định nồng độ NT-proBNP và troponin I trên bệnh nhân sốc SXHD giúp xác định tỉ lệ tổn thương tim, lượng dịch truyền, tỉ lệ hỗ trợ hô hấp, sử dụng vận mạch, tỉ lệ tử vong và vai trò của NT-proBNP và troponin I trong tiên lượng bệnh nhân SXHD.

3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả theo dõi dọc.

3.2. Đối tượng nghiên cứu

Trẻ được chẩn đoán sốc sốt xuất huyết dengue trong thời gian nghiên cứu từ ngày 1/1/2021 đến ngày 31/12/2022, tại khoa Hồi Sức Tích Cực – Chống Độc bệnh viện Nhi Đồng 1.

3.3. Tiêu chí chọn mẫu

- Tiêu chuẩn đưa vào

Trẻ từ 1 tháng – 15 tuổi được chẩn đoán sốt sốt xuất huyết dengue theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y Tế năm 2019 có NS1 (+) hoặc ELISA IgM Dengue (+).

Ba/mẹ và trẻ đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại ra

- Trẻ có bệnh tim mạch, cường giáp đã được chẩn đoán trước đó hay đang điều trị thuốc như: insulin, steroid, estrogen, hormon tăng trưởng, hormon tuyến giáp.

- Trẻ đã được ngưng truyền dịch ở thời điểm nhập khoa HSTC-CD.

- Trẻ có chẩn đoán khác đi kèm như nhiễm khuẩn huyết, sốt nhiễm trùng.

3.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho NT-proBNP cho nhóm sốt SXHD:

$$n_b = n_{kb} \geq \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 \cdot V_{AUC}}{a^2} \text{ với } V_{AUC} = (0.0099 \times e^{\frac{-a^2}{2}})(6a^2 + 16)$$

$$a = 1.414 \times Z_{AUC}$$

Trong đó: α : xác suất sai lầm loại I. Chọn $\alpha = 0,05$ nên $Z(1-\alpha/2) = 1,96$; $AUC = 0,81$ (theo tác giả Ngô Anh Vinh và cs).

Chọn sai số ước tính $d = 0,1$ thì $n_b = n_{kb} \geq 45$. Suy ra $N = 90$.

Thực tế, nghiên cứu thu thập được 107 trẻ sốc SXHD.

3.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

- Biến phụ thuộc: mức độ sốc (sốc SXHD nặng, sốc SXHD); thờ máy (có; không); tử vong (có; không)
- Biến độc lập: các biến về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng bao gồm NT-proBNP và troponin I, điều trị.

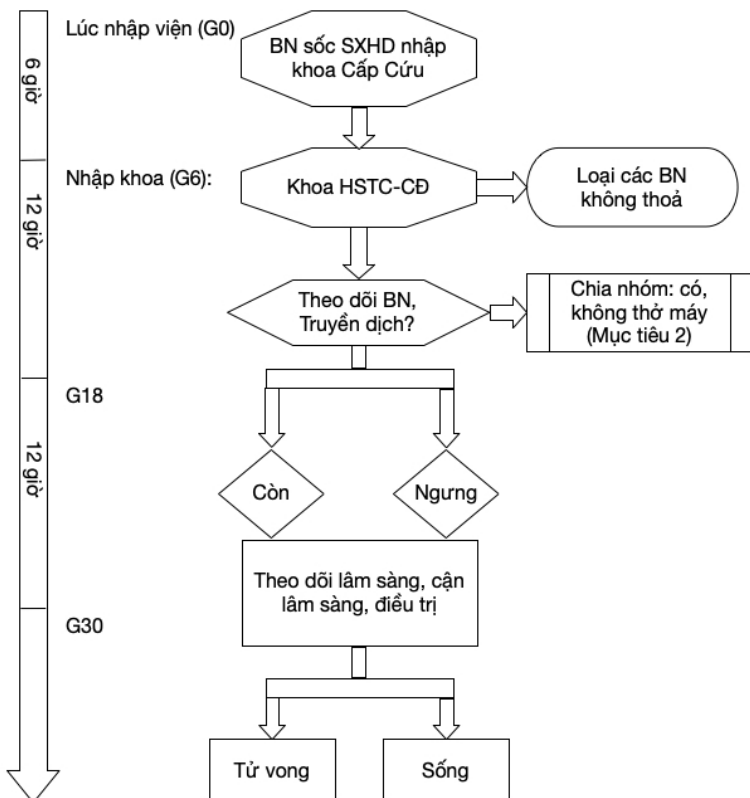
3.6. Thu thập số liệu và qui trình nghiên cứu

Thu thập số liệu theo bệnh án mẫu.

NT-proBNP và troponin I: mẫu máu sau khi thu thập từ bệnh nhân vào ống tách huyết thanh (serum with separator tube – SST - ống đỏ) sẽ được gửi đến khoa sinh hóa BV Nhi Đồng 1, quay ly tâm tách huyết thanh, lấy phần huyết thanh bảo quản tủ đông, sau đó được vận chuyển đến BV Chợ Rẫy để làm xét nghiệm NT-proBNP và troponin Ihs trên máy ARCHITECT 2R10 của hãng Abbott.

Lấy máu xét nghiệm NT-proBNP và troponin I lần 1 khi nhập khoa HSTC-CĐ (G6) cùng thời điểm với các xét nghiệm khác, sau khi giải thích và ký chấp thuận tham gia nghiên cứu với người nhà đồng thời đánh giá các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị. Theo dõi bệnh nhân, xét nghiệm NT-proBNP và troponin I lần 2 ở thời điểm 12 giờ sau lần 1 (G18). Các bệnh nhân còn tiếp tục truyền dịch chống sốc tại thời điểm 12 giờ sau

G18 được xét nghiệm NT-proBNP và troponin I lần 3 (G30) như lưu đồ sau.



Lưu đồ 3.1. Lưu đồ nghiên cứu

3.7. Phương pháp phân tích dữ liệu

Các dữ liệu sau khi thu thập vào bệnh án mẫu sẽ được mã hóa và nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0.

Sử dụng thống kê mô tả để thực hiện mô tả các biến trong mục

tiêu 1.

Về đường cong ROC (receiver-operating characteristics), xác định điểm cắt (cut-off) để đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong (AUC: area under curve). Độ chính xác được đo lường bằng diện tích dưới đường cong ROC cho mục tiêu 2.

Với mục tiêu 3, chúng tôi sử dụng mô hình hồi quy logistic để phân tích mối tương quan giữa biến phụ thuộc (mức độ sốc SXHD, thở máy, tử vong) với các yếu tố ảnh hưởng là biến độc lập (định tính hoặc định lượng). Để loại bỏ những yếu tố gây nhiễu, chúng tôi xét mối tương quan logistic đơn biến giữa từng yếu tố với kết quả điều trị và loại những yếu tố nào không có ý nghĩa ($p > 0,05$). Sau đó xét mối tương quan logistic đa biến rồi loại những yếu tố không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

3.8. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi đã thông qua Hội Đồng Đạo Đức Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh theo mã số 38/HĐĐĐ-DHYD.

Chi phí cho các xét nghiệm NT-ProBNP và troponin I được người làm nghiên cứu trả. Các kết quả nghiên cứu được mã hóa và gia đình bệnh nhân không phải trả bất cứ chi phí nào để làm xét nghiệm NT-ProBNP và troponin I.

4. Kết quả

4.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị

Trong thời gian hai năm từ 01/01/2021 đến 31/12/2022, có 107 bệnh nhi sốc SXHD thoả tiêu chuẩn nghiên cứu. Tuổi trung vị của dân số trong nghiên cứu là 9 tuổi (6,4; 11,7); trong đó có 65 nam và 42 nữ với tỉ lệ nam: nữ là 1,6:1. Các triệu chứng của dấu hiệu cảnh báo như lừ đừ, đau bụng, ói nhiều là các lý do nhập viện chính. Trong nghiên cứu có 68 trẻ sốc SXHD (64%) và 39 trẻ sốc SXHD nặng (36%) với 45 (42%) bệnh nhân nằm trong nhóm sốc sớm. Thừa cân và béo phì chiếm tỉ lệ lớn trong nghiên cứu lần lượt là 11% và 58%.

Lúc nhập viện, có 19 trẻ (17,8%) có rối loạn tri giác, các trẻ này nằm trong nhóm sốc nặng. Có 69 (64,5%) bệnh nhân đang sốc ở thời điểm nhập viện, trong nhóm này có 16 (23,2%) trẻ có rối loạn tri giác. So sánh giữa nhóm có sốc và không sốc tại thời điểm nhập viện thì các triệu chứng giảm tưới máu như: nhiệt độ chi, cường độ mạch, CRT, tưới máu chi, có hạ huyết áp (HA) tâm thu khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Các xét nghiệm sinh hoá lúc nhập viện hầu như đều trong giới hạn bình thường ngoại trừ men gan, lactate có tăng, albumin máu giảm nhẹ. Các bệnh nhân nhóm thở máy có men gan, cả AST và ALT, đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không thở máy; đồng thời tỉ lệ tổn thương mức độ trung bình – nặng cũng cao hơn so với nhóm không thở máy. Nhóm bệnh nhân thở máy cũng toan chuyển hoá nhiều hơn với pH toan hơn, BE âm hơn và lactate

cao hơn so với nhóm không thở máy.

Toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu đều được hỗ trợ hô hấp, trong đó có 95 bệnh nhi được thở oxy, 8 bệnh nhi thở NCPAP và 4 bệnh nhi thở máy. Theo diễn tiến, có 25 bệnh nhi phải thở máy với thời điểm bắt đầu là khoảng giờ thứ 17 sau nhập viện và thời gian thở máy trung vị là 10 ngày (5,5; 17,5). Toàn bộ bệnh nhân thở máy mode kiểm soát áp lực (PC) với IP cao nhất là 30 (27; 32) cmH₂O đạt được VT 8 ml/kg, PEEP cao nhất là 18 (16; 24) cmH₂O, FiO₂ từ 80-100%.

Lượng dịch truyền chống sốc trung vị trong nghiên cứu là 193 (165; 253) ml/kg trong thời gian 36,5 (32; 45); khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm thở máy và không thở máy như bảng sau.

Bảng 4.1. Dịch truyền chống sốc

	Không thở máy (n=82)	Thở máy (n=25)	p
Lượng dịch (ml/kg)	178 (159; 208)	460 (325; 617)	<0,001
Thời gian (giờ)	35,5 (30; 40)	52 (48; 72)	<0,001
Tốc độ (ml/kg/giờ)	5,16 (4,73; 5,7)	7,8 (5,99; 9,54)	<0,001
Điện giải (ml/kg)	96 (45; 150)	40 (20; 68)	<0,001
Cao phân tử (n=87)	116 (70; 150)	423 (277; 564)	<0,001

Trong nghiên cứu, có 21 trẻ được đo áp lực bàng quang với áp lực ổ bụng cao nhất là 31 mmHg (26,5; 33,5). Đồng thời, 21 trẻ này được dẫn lưu ổ bụng với thời điểm bắt đầu dẫn lưu ổ bụng trung vị là 24 giờ (18; 32, 5), thể tích dẫn lưu ổ bụng ở lần đầu tiên ngay sau khi chọc dẫn lưu trung vị là 5 ml/kg (5; 7,5); thời gian dẫn lưu ổ bụng trung vị là 45 giờ (39; 64,5). Trong

nguyên cứu có 25 trường hợp được sử dụng vận mạch. Trong đó có 5 trường hợp được sử dụng một loại thuốc vận mạch. Những trường hợp còn lại được sử dụng phối hợp hai hay nhiều loại vận mạch. Dobutamin là vận mạch được sử dụng nhiều nhất (n=21). Thời gian sử dụng của dopamin, dobutamin, adrenaline và noradrenaline tương ứng là 128, 66, 91 và 69 giờ.

Về điều trị hỗ trợ cơ quan, có 15 trường hợp được lọc máu liên tục và 1 trường hợp lọc màng bụng để điều trị suy thận. Trong 29 trường hợp suy gan có 15 trường hợp được N-acetylcystein và 3 trường hợp được thay huyết tương.

Thời gian điều trị chung của toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu trung vị là 5 (4; 8) ngày. Kết quả điều trị có 94 (87,9%) bệnh nhân sống và 13 (12,1%) bệnh nhân tử vong.

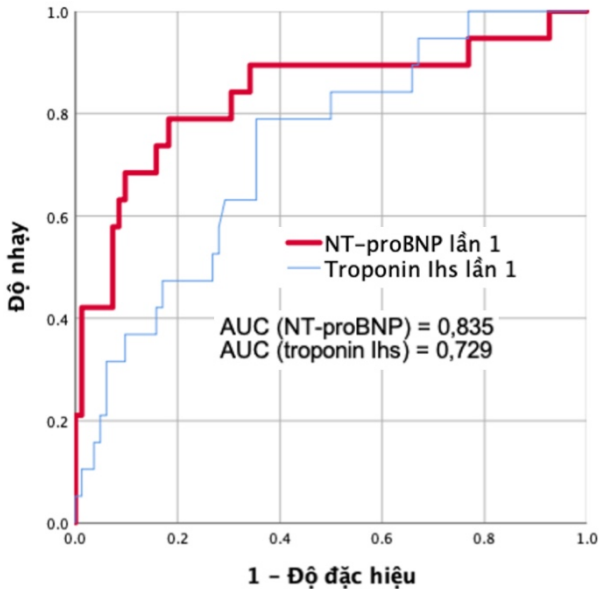
4.2. Đặc điểm NT-proBNP và troponin I trong nghiên cứu

Nồng độ trung vị của NT-proBNP ở lần đầu (giờ 6) là 3,9 pmol/L (1,9; 10,3), có 30% tăng trên 7 pmol/L. Sau 12 giờ thì nồng độ là 15,2 pmol/L (5,8; 46,3), có 72% tăng. Sau 24 giờ thì nồng độ là 419 pmol/L (25,5; 1439) với 100% tăng. Trong khi đó, nồng độ trung vị của troponin I ở lần đầu (giờ 6) là 20 pg/L (6; 95), có 22% tăng trên 100 pg/L. Sau 12 giờ thì nồng độ là 62 pg/L (12; 325), có 42% tăng. Sau 24 giờ thì nồng độ là 464 pg/L (111; 1300) với 97% tăng.

Các bệnh nhân sốc SXHD nặng thường trong nhóm sốc sớm, toan chuyển hoá nhiều hơn, cần điều trị thở máy và vận mạch nhiều hơn. Troponin I và NT-proBNP ở nhóm sốc SXHD

nặng cao hơn nhóm sốc SXHD có ý nghĩa thống kê.

Có 6 bệnh nhân thở máy trước khi làm xét nghiệm NT-proBNP và troponin I lần đầu được loại khỏi phân tích tiên lượng thở máy, thu được biểu đồ sau.



Biểu đồ 4.1. NT-proBNP và troponin I trong tiên lượng thở máy

NT-proBNP lần 1 có giá trị tốt trong tiên lượng thở máy với AUC là 0,835; trong khi đó troponin I lần 1 có giá trị tương đối tốt trong tiên lượng thở máy với AUC là 0,729.

Điểm cắt NT-proBNP là 6,445 pmol/L và troponin I là 31,95 pg/L ở giờ 6 sau nhập viện có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt

nhất trong tiên lượng bệnh nhân thở máy.

Đồng thời trong nghiên cứu cũng cho thấy nhóm bệnh nhân có tăng NT-proBNP ở giờ 6 (G6) có tổng lượng dịch truyền nhiều hơn, thời gian truyền dịch chống sốc kéo dài hơn, cũng như tỉ lệ thở máy, sử dụng vận mạch và tử vong cao hơn so với nhóm không tăng NT-proBNP.

4.3. Tỉ lệ tử vong và các yếu tố liên quan

Bảng 4.2. So sánh giữa nhóm sống và tử vong

Thông số	Tử vong (n = 13)	Sống (n = 94)	P
Lâm sàng			
Tuổi	4,6 (3,6; 9,8)	9,1 (6,8; 12,2)	0,024
Ngày bệnh	4 (3; 5)	5 (4; 5)	0,026
Sốc SXHD nặng	84,6%	29,8%	<0,001
Sốc kéo dài	46,2%	2,1%	<0,001
Cận lâm sàng			
Lactate	10,4 (4,7; 13,1)	3,13 (2,01; 4,97)	<0,001
AST	1393 (542; 4240)	250 (115; 778)	<0,001
ALT	551 (234; 1396)	143 (48; 343)	<0,001
Troponin I G6	95(26; 342)	18,5 (5,2; 86)	0,016
Troponin I G18	342 (117; 667)	39,9 (11,4; 264)	0,006
NT-proBNP G6	127 (13,7; 439)	3,5 (1,9; 6,4)	<0,001
NT-proBNP G18	689 (35; 1061)	13,6 (5,5; 29,6)	<0,001
Điều trị			
Tổng dịch	504 (368; 674)	183 (161; 218)	<0,001
Thời gian	50 (45; 69)	36 (31; 43)	0,001
Thở máy	100%	12,8%	<0,001
Vận mạch	100%	14,9%	<0,001

Trong nghiên cứu có 13 bệnh nhi (12,1%) tử vong với tỉ lệ nam/nữ là 7/6. Trẻ tử vong có tuổi trung vị là 4,6 tuổi (3,6; 9,8), nhỏ nhất là 6 tháng tuổi. Các bệnh nhân nhóm tử vong có tỉ lệ sốc SXHD nặng, sốc kéo dài nhiều hơn, lactate, men gan, troponin I, NT-proBNP cao hơn, đồng thời nhóm bệnh nhân có lượng dịch truyền nhiều hơn, tỉ lệ thở máy và vận mạch nhiều hơn.

NT-proBNP lần 1 và lần 2 có giá trị tốt trong tiên lượng tử vong với AUC lần lượt là 0,883 và 0,843; trong khi đó troponin I lần 1 và lần 2 có giá trị tương đối tốt trong tiên lượng tử vong với AUC lần lượt là 0,706 và 0,735.

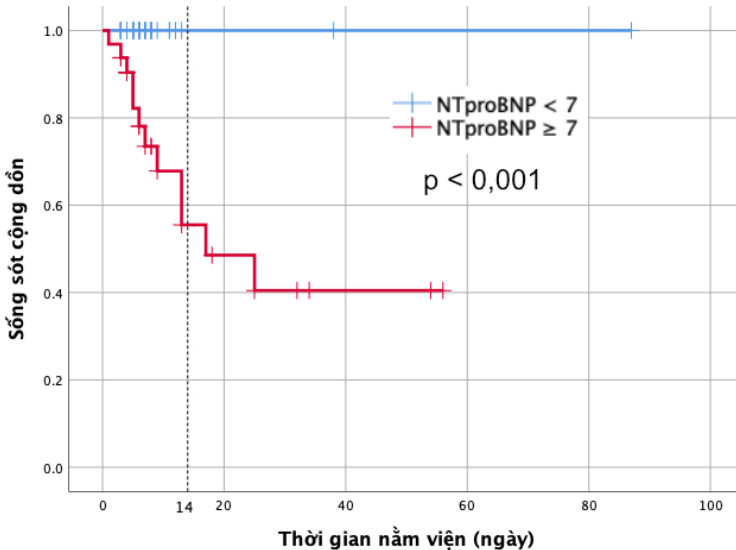
Chọn các biến có khác biệt đáng kể giữa hai nhóm sống và tử vong đưa vào mô hình hồi quy logistic để phân tích mối tương quan giữa biến tử vong với các yếu tố ảnh hưởng. Chúng tôi xét mối tương quan giữa các yếu tố với kết cục điều trị và loại những yếu tố nào không có ý nghĩa được bảng sau.

Bảng 4. 3. Các yếu tố nguy cơ tử vong

Biến số	B	p	Exp (B)
Sốc SXHD nặng	0,222	0,004	8,829
Sốc kéo dài	0,343	<0,001	8,88
AST lúc nhập viện >1000 IU/L	0,162	0,041	4,237
Tăng NT-proBNP	0,281	0,001	14,253
Constant	-7,982	<0,001	<0,001

Phân tích sống còn nhận thấy hầu hết các bệnh nhân tử

vong trong 14 ngày đầu của bệnh trong nhóm NT-proBNP > 7. Sự khác biệt tử vong giữa hai nhóm có tăng NT-proBNP và không tăng có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 4.2. Khác biệt tử vong giữa 2 nhóm có và không tăng NT-proBNP

5. Bàn luận

Trong thời gian hai năm, có 107 bệnh nhi bị sốc SXHD thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu, với tuổi trung vị là 9 tuổi (6,4; 11,7) với nhóm trẻ từ 5-10 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (45%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Phạm Thị Kiều Trang và cộng sự vào năm 2019 tại BV Nhi Đồng Đồng Nai và nghiên cứu của Phan Thị Thanh Huyền và cộng sự vào năm 2008 tại BV Nhi

Đồng 2. Qua nhiều nghiên cứu cho thấy lứa tuổi từ 5-10 có nguy cơ bị nặng khi nhiễm DENV. Bên cạnh đó, trẻ nhũ nhi với tuổi trung vị 6,2 tháng (6; 8,5) cũng có nguy cơ nặng khi chẩn đoán SXHD là khó khăn, được đề cập qua nhiều nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi trẻ nam bị nhiều hơn so với nữ với tỉ lệ nam: nữ là 1,55:1. Phần lớn các trẻ cư ngụ tại thành phố Hồ Chí Minh, chủ yếu ở các quận huyện ngoại thành.

Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng triệu chứng lừ đừ chiếm tỉ lệ lớn nhất, với 51 trẻ (47,7%) nhập viện vì lý do này. Triệu chứng lừ đừ là dấu hiệu của sự suy giảm nghiêm trọng về tình trạng sức khỏe tổng thể, thường liên quan đến tình trạng suy tuần hoàn và thiếu oxy não. Đây là một dấu hiệu cảnh báo quan trọng đã được đề cập trong phác đồ của Bộ Y tế, cho thấy trẻ có nguy cơ cao bị sốc và cần được can thiệp y tế sớm. Các triệu chứng của dấu hiệu cảnh báo như lừ đừ, đau bụng, ói nhiều là các lý do nhập viện chính; do đó việc nhận diện các dấu hiệu này trong những ngày đầu khi nhiễm DENV là quan trọng khi theo dõi bệnh nhân SXHD.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ trẻ mắc sốc SXHD là 64% và sốc SXHD nặng là 36%. Tỉ lệ sốc SXHD nặng cao hơn so với nhiều nghiên cứu do BV Nhi Đồng 1 là BV tuyến cuối, đặc biệt địa điểm nghiên cứu là khoa HSTC-CĐ là nơi chuyên điều trị các trường hợp sốc SXHD nặng, sốc kéo dài, sốc kém đáp ứng với điều trị ban đầu. Bên cạnh đó, mặc dù ngày vào sốc chủ yếu là vào ngày thứ 5 của bệnh (47%), các trường hợp sốc sớm cũng chiếm tỉ lệ lớn với 42%. Những điều này phản ánh

mức độ nặng của dân số nghiên cứu.

Tình trạng dinh dưỡng, đặc biệt là thừa cân và béo phì, có ảnh hưởng đáng kể đến sự phát triển và tiên lượng của sốc SXHD đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân thừa cân - béo phì là 69%, cao hơn nhiều so với các nghiên cứu trước đó. Điều này có thể do nghiên cứu được thực hiện ở khoa HSTC-CD với tỉ lệ bệnh SXHD nặng cao hoặc xu hướng gia tăng của tình trạng thừa cân và béo phì trong cộng đồng bệnh nhân mắc SXHD.

Các triệu chứng giảm tưới máu của bệnh nhân tại thời điểm nhập viện đóng vai trò quan trọng trong việc xác định tiên lượng và hướng điều trị bệnh nhân sốc SXHD. Các triệu chứng giảm tưới máu như nhiệt độ chi, cường độ mạch, thời gian làm đầy mao mạch (CRT), tưới máu chi, và hạ huyết áp tâm thu khác biệt rõ rệt giữa nhóm có sốc và không sốc ($p < 0,01$). Ngoài ra việc theo dõi diễn tiến của các triệu chứng giảm tưới máu cũng đóng vai trò quan trọng. Tình trạng sốc của bệnh nhân cải thiện đáng kể, với tỉ lệ sốc lúc nhập viện là 64,5%, nhưng sau 6 giờ chỉ còn 7,5% bệnh nhân trong tình trạng sốc. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý rằng vẫn còn 8 (7,5%) bệnh nhân vẫn còn sốc sau 6 giờ điều trị, điều này rất đáng lo ngại.

Khi phân tích các xét nghiệm sinh hóa của bệnh nhân tại thời điểm nhập viện, ta thấy có những khác biệt đáng kể giữa nhóm bệnh nhân thở máy và không thở máy. Đặc biệt, nồng độ AST trung bình ở nhóm thở máy là 1295 IU/L, cao hơn rất nhiều

so với 225 IU/L ở nhóm không thở máy ($p < 0,001$). Điều này cho thấy rằng nhóm bệnh nhân thở máy có tổn thương gan nhiều hơn, có thể do tình trạng sốc kéo dài hoặc tổn thương gan do DENV. Tổn thương gan là yếu tố nguy cơ nặng ở bệnh nhân nhiễm DENV được chứng minh qua nhiều nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này, vấn đề hô hấp trong điều trị được chú trọng với hỗ trợ hô hấp cho toàn bộ bệnh nhi ngay khi nhập viện. Cụ thể, 95 bệnh nhi được thở oxy qua cannula, 8 bệnh nhi thở NCPAP và 4 bệnh nhi thở máy. Nghiên cứu đã cho thấy sự linh hoạt và hiệu quả của các phương pháp hỗ trợ hô hấp từ đơn giản đến phức tạp trong điều trị bệnh nhi. Đồng thời, cần có sự theo dõi và đánh giá liên tục để kịp thời điều chỉnh phương pháp hỗ trợ hô hấp, đảm bảo an toàn và hiệu quả tối đa cho bệnh nhi. Chỉ định thở máy trong nghiên cứu này tuân thủ chặt chẽ theo hướng dẫn của Bộ Y Tế dành cho các trường hợp suy hô hấp nặng không đáp ứng với các phương pháp hỗ trợ không xâm lấn. Trong nghiên cứu có 25 bệnh nhi được thở máy bắt đầu từ giờ thứ 17 (0,6; 31) và kéo dài trung vị 10 ngày (5,5; 17,5). Thở máy thường được sử dụng trong những trường hợp suy hô hấp nặng, khi các biện pháp khác không hiệu quả hoặc khi bệnh nhi có rối loạn tri giác kèm sốc. Thông số thở máy trong nghiên cứu này ở mức cao với IP cao nhất là 30 cmH₂O (27-32 cmH₂O), PEEP cao nhất là 18 cmH₂O (16-24 cmH₂O) và FiO₂ từ 80-100%. Điều này có thể do thể tích khí lưu thông giảm khi độ đàn hồi của phổi và lồng ngực giảm do bệnh nhân SXHD nặng bị thất thoát dịch và tình trạng tăng áp lực ổ bụng nặng kèm theo, với áp lực ổ bụng

cao nhất là 31 mmHg (26,5-33,5 mmHg).

Lượng dịch trung vị trong nghiên cứu là 193 ml/kg (165-253 ml/kg), trong đó nhóm không thở máy là 178 ml/kg (159-208 ml/kg) và nhóm thở máy là 460 ml/kg (325-617 ml/kg), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Thời gian truyền trung vị là 36,5 giờ (32-45 giờ), nhóm không thở máy là 35,5 giờ (30-40 giờ) và nhóm thở máy là 52 giờ (48-72 giờ), sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. So với các nghiên cứu trước đó, lượng dịch truyền trong nghiên cứu của chúng tôi thuộc nhóm truyền dịch nhiều trong thời gian dài, đặc biệt trong nhóm bệnh nhân phải thở máy.

Bên cạnh dịch truyền, việc sử dụng các loại thuốc vận mạch và tăng co bóp cơ tim được điều chỉnh dựa trên tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Dopamin và dobutamin được sử dụng đầu tay và trong thời gian dài hơn, đây là các thuốc được sử dụng từ lâu và được lựa chọn ưu tiên trong phác đồ của Bộ Y Tế, phản ánh hiệu quả trong việc duy trì huyết áp và cải thiện chức năng tim. Trong khi đó, adrenaline và noradrenaline được sử dụng khi cần tăng cường nhanh chóng co bóp cơ tim và duy trì huyết áp trong các trường hợp nặng. Sự khác biệt về liều lượng và thời gian sử dụng giữa các loại thuốc này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc cá nhân hóa điều trị dựa trên tình trạng cụ thể của từng bệnh nhân sốc SXHD.

NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) là một marker sinh học quan trọng trong việc đánh giá và theo dõi

quá tải thể tích hoặc áp lực với tim. So với các nghiên cứu trước đây, tỉ lệ tăng NT-proBNP trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Sự khác biệt này có thể do tiêu chí chọn mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ bao gồm những trường hợp sốc SXHD. Các nghiên cứu trước đó cũng cho thấy rằng các bệnh nhân nhiễm DENV nặng như sốc SXHD hay sốc SXHD nặng có nguy cơ tổn thương tim nhiều hơn so với nhiễm DENV đơn thuần.

Đối với troponin I, ở lần xét nghiệm giờ 6, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Buntubatu S với tỉ lệ tăng troponin I là 24%. Tuy nhiên ở các lần xét nghiệm G18 và G30 tỉ lệ tăng troponin I tăng đáng kể, qua đó thấy được vai trò của theo dõi động học men tim theo thời gian.

NT-proBNP và troponin I là hai chỉ số sinh học quan trọng trong việc đánh giá và tiên lượng nguy cơ thở máy ở bệnh nhân sốc SXHD. Biểu đồ diện tích dưới đường cong (AUC) cho thấy NT-proBNP có giá trị AUC cao hơn so với troponin I, AUC của NT-proBNP = 0,835 so với AUC của troponin I = 0,729. Điều này cho thấy NT-proBNP có khả năng tiên lượng nguy cơ thở máy tốt hơn so với troponin I.

Với ngưỡng NT-proBNP là 7 pmol/L; nhóm bệnh nhân có NT-proBNP tăng nhỏ tuổi và có tỉ lệ rối loạn tri giác cao hơn. Các xét nghiệm cận lâm sàng cũng cho thấy nhóm có NT-proBNP tăng sốc sâu hơn với BE âm hơn và lactate cao hơn, tổn thương gan và tim nhiều hơn. Đồng thời nhóm này cũng có lượng

dịch truyền chống sốc và tỉ lệ thở máy, vận mạch cao hơn và tỉ lệ tử vong cao hơn.

Qua phân tích 13 bệnh nhân tử vong trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy nhóm tử vong nhỏ tuổi hơn, tỉ lệ sốc SXHD nặng và sốc sớm nhiều hơn so với nhóm sống. Các đặc điểm cận lâm sàng cũng khác biệt giữa hai nhóm: nhóm tử vong có nồng độ lactate cao hơn đồng thời tổn thương gan và tim nhiều hơn. Phân tích cũng cho thấy NT-proBNP lần 1 và lần 2 có giá trị tốt trong tiên lượng tử vong với AUC lần lượt là 0,883 và 0,843; trong khi đó troponin I lần 1 và lần 2 có giá trị tương đối tốt trong tiên lượng tử vong với AUC lần lượt là 0,706 và 0,735. Chọn các biến có khác biệt đáng kể giữa nhóm sống và nhóm tử vong đưa vào mô hình hồi quy logistic để phân tích mối liên quan giữa tử vong với các biến độc lập chúng tôi nhận thấy sốc SXHD nặng, sốc kéo dài, SIPA bất thường ở G6, lactate, men gan AST, tăng NT-proBNP, tăng troponin I là các biến lâm sàng và cận lâm sàng liên quan tử vong. Bên cạnh đó các biến như tổng lượng dịch, thời gian chống sốc, thở máy cũng liên quan đến tử vong. Sau khi xét mối tương quan logistic đa biến thì còn các yếu tố như tỉ lệ sốc SXHD nặng, sốc kéo dài, AST >1000 IU/L, tăng NT-proBNP1 là có ý nghĩa trong phân tích đa biến. Phân tích hồi quy logistic đa biến cung cấp một phương trình tiên lượng tử vong, giúp các bác sĩ lâm sàng nhận diện và quản lý các yếu tố nguy cơ một cách hiệu quả. Việc phát hiện sớm và can thiệp kịp thời các yếu tố nguy cơ này có thể cải thiện kết quả điều trị và giảm thiểu nguy cơ tử vong cho bệnh nhân bị sốc SXHD. Đặc biệt, việc quản

lý sức kéo dài và tổn thương gan nghiêm trọng, cùng với theo dõi sát sao các chỉ số NT-proBNP, sẽ là chìa khóa trong việc điều trị thành công các trường hợp nặng.

Tóm lại, đây là nghiên cứu đầu tiên về xét nghiệm NT-proBNP và troponin I nhiều thời điểm ở bệnh nhân sốc SXHD để theo dõi, đánh giá bệnh nhân. Ở thời điểm 6 giờ sau điều trị, tỉ lệ tăng NT-proBNP là 30% và tăng troponin I là 22%; tỉ lệ này tăng lên trong quá trình điều trị. NT-proBNP là chỉ điểm sinh học của tình trạng quá tải và tăng NT-proBNP làm tăng nguy cơ thở máy và tử vong với giá trị tốt trong tiên lượng. Tuy nhiên số lượng bệnh nhân trong nhóm thở máy và tử vong còn ít, cần thêm các nghiên cứu lớn hơn với số lượng bệnh nhân tử vong nhiều hơn để phân tích sâu hơn các nguyên nhân ở trẻ sốc SXHD.

6. Kết luận và kiến nghị

Qua nghiên cứu 107 bệnh nhi sốc SXHD tại khoa HSTC-CD bệnh viện Nhi Đồng 1 từ ngày 1/1/2021 đến 31/12/2022, các bệnh nhân này được theo dõi diễn tiến lâm sàng, cận lâm sàng bao gồm cả NT-proBNP, troponin I và điều trị. Nghiên cứu thu được các kết quả sau:

1. Tuổi trung vị của dân số trong nghiên cứu là 9 tuổi (6,4; 11,7); trong đó có 65 nam và 42 nữ; 71% ở thành phố Hồ Chí Minh. Có 68 (64%) trẻ sốc SXHD và 39 (36%) trẻ sốc SXHD nặng, với 8 (7,5%) bệnh nhân sốc kéo dài. Tỉ lệ trẻ thở máy là 23,4% (25 trẻ), nhóm thở máy sốc sâu hơn với nồng độ lactate là 7,25 mmol/l so với nhóm không thở máy là 3 mmol/l, toan máu nhiều hơn, tổn

thương gan nhiều hơn. Lượng dịch truyền chống sốc là 193 ml/kg (165; 253) trong thời gian 36,5 giờ (32; 45). Thời gian điều trị trung vị là 5 (4; 8) ngày, tối thiểu là 1 ngày, tối đa là 87 ngày. Có 13 bệnh nhân tử vong.

2. NT-proBNP ở thời điểm 6 giờ sau nhập viện (G6) có giá trị tốt trong tiên lượng thở máy với AUC là 0,835. NT-proBNP ở thời điểm G6 và 18 giờ sau nhập viện (G18) có giá trị tốt trong tiên lượng tử vong với AUC lần lượt là 0,883 và 0,843. Điểm cắt NT-proBNP = 7 pmol/L ở thời điểm G6 trong tiên lượng thở máy và NT-proBNP = 170 pmol/L ở thời điểm G18 trong tiên lượng tử vong có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt.

Troponin I lần 1 có giá trị tương đối tốt trong tiên lượng thở máy với AUC là 0,729. Nồng độ trung vị của troponin I ở G6 là 20 pg/L (6; 95) với 22% tăng, sau 12 giờ là 62 pg/L (12; 325) với 42% tăng.

3. Các yếu tố liên quan đến tử vong là sốc SXHD nặng, sốc kéo dài, men gan AST >1000 IU/L và tăng NT-proBNP.

Qua phân kết quả nghiên cứu trên chúng tôi đưa ra những kiến nghị như sau:

1. Tỷ lệ tử vong trong sốc SXHD trong nghiên cứu còn cao. Sốc nặng, sốc kéo dài và tổn thương gan liên quan đến tử vong. Cần nghiên cứu chiến lược giúp cải thiện tử vong như chẩn đoán sớm, theo dõi sát, điều trị tích cực các trường hợp bệnh nhân sốc SXHD, đặc biệt các trường hợp có kèm tổn thương gan.

2. Sử dụng NT-proBNP và troponin I trong theo dõi bệnh nhân sốc SXHD để dự đoán nguy cơ suy hô hấp phải thở máy và tử vong.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Lê Phước Truyền, Quan Minh Phú, Dương Hà Khánh Linh, Trần Thành Vinh, Phùng Nguyễn Thế Nguyên (2023), “Giá trị tiên lượng của chỉ số sốc hiệu chỉnh ở trẻ sốc sốt xuất huyết dengue.” *Tạp Chí Y Học Việt Nam* - tập 530 - tháng 9 - số chuyên đề - 2023; trang 268-275.
2. Truyen Phuoc Le, Phung Nguyen The Nguyen (2024), “Prognostic value of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and troponin I in children with dengue shock syndrome.” *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 17(4):p 166-172, April 2024. | DOI: 10.4103/apjtm.apjtm_871_23.