

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

NGUYỄN THỊ MỘNG HỒNG

**YẾU TỐ TIỀN ĐOÁN DIỄN TIẾN MÃN TÍNH
CỦA BỆNH XUẤT HUYẾT GIẢM TIÊU CẦU
MIỄN DỊCH Ở TRẺ EM**

Ngành: Nhi khoa

Mã số: 62720135

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2024

Công trình được hoàn thành tại: Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Lâm Thị Mỹ

PGS. TS. Bùi Quang Vinh

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

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

LÝ DO VÀ TÍNH CẦN THIẾT CỦA NGHIÊN CỨU

Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (XHGTCMD) là một bệnh lý gây xuất huyết (XH) thường gặp nhất ở trẻ em, đa số hồi phục trong vòng 12 tháng từ khi khởi bệnh, nhưng khoảng 20% trẻ bệnh diễn tiến thành mãn tính cần được theo dõi và điều trị lâu dài. Hiện nay bệnh có tên gọi là giảm tiểu cầu miễn dịch theo Hiệp hội Huyết học Hoa Kỳ, tuy nhiên theo Nelson 2020 vẫn gọi là xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, nên chúng tôi thống nhất tên gọi là XHGTCMD cho toàn luận án. Nguyên nhân dẫn đến XHGTCMD mãn tính vẫn chưa được biết chính xác, tuy nhiên có những yếu tố liên quan đến tình trạng diễn tiến mãn tính đã được khảo sát và là công cụ hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng tiên lượng và theo dõi bệnh nhi tốt hơn. Các yếu tố này có thể là tuổi, thời gian khởi bệnh, tiền sử nhiễm siêu vi trước khởi bệnh, tính chất XH đột ngột hay từ từ, bất thường các yếu tố miễn dịch đi kèm như xuất hiện kháng thể kháng nhân, tình trạng nhiễm CMV mãn tính. Gần đây tính đa hình gen Interferon alpha 17 (IFNA17) cũng được nghiên cứu cho thấy mối liên quan đến xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch. Các thang điểm tiên đoán là một công cụ hữu ích hỗ trợ cho bác sĩ lâm sàng trong quá trình điều trị bệnh lý này.

Tại Việt Nam, xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch chiếm tỉ lệ 12,8% và đứng đầu trong các bệnh rối loạn đông cầm máu, XHGTCMD mãn tính chiếm tỉ lệ 18,2% trong XHGTCMD. Có nhiều nghiên cứu về XHTGTCMD tại Việt Nam, tuy nhiên chưa

có số liệu về tiên đoán mãn tính. Việc xác định được các yếu tố tiên đoán tình trạng mãn tính của XHGT CMD giúp các bác sĩ lâm sàng có chiến lược theo dõi và điều trị tốt hơn đồng thời giúp thân nhân và bệnh nhân chuẩn bị tốt hơn cho quá trình điều trị lâu dài. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với câu hỏi nghiên cứu: “Yếu tố nào giúp tiên đoán diễn tiến mãn tính của bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đồng 1?”

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và đặc điểm gen IFNA17 của xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch.
2. Xác định các yếu tố liên quan xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch mãn tính
3. Xác định yếu tố tiên đoán và thang điểm tiên đoán diễn tiến mãn tính của xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả trẻ từ 1 tháng – 15 tuổi được chẩn đoán XHGT CMD nhập tại khoa Sốt xuất huyết - Huyết học Bệnh viện Nhi đồng 1 từ tháng 01/2020 đến 12/2020, thỏa tiêu chí chọn bệnh nghiên cứu; sau đó những bệnh nhi này được theo dõi tái khám trong 12 tháng.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA NGHIÊN CỨU

Các yếu tố tiên đoán dựa trên các đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cần lâm sàng lúc mới chẩn đoán và trong thời gian theo dõi giúp tiên đoán sớm được khả năng mãn tính của bệnh XHGT CMD. Dựa vào các yếu tố tiên đoán, tính được thang điểm tiên đoán cho từng bệnh nhân, từ đó ước lượng được phần trăm nguy cơ mãn tính của trẻ bị XHGT CMD ở thời điểm sớm.

Xét nghiệm gen IFNA17 là yếu tố giúp ích cho tiên đoán XHGT CMD mãn tính bên cạnh yếu tố dịch tễ, lâm sàng và các xét nghiệm cơ bản.

BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dài 156 trang, gồm 4 chương: Chương 1 – Tổng quan tài liệu (36 trang); Chương 2 – Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (24 trang); Chương 3 – Kết quả (46 trang); Chương 4 – Bàn luận (44 trang); phần đặt vấn đề (3 trang), kết luận - kiến nghị (3 trang). Trong luận án có 61 bảng, 15 hình, biểu đồ, sơ đồ và 130 tài liệu tham khảo.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch

XHGT CMD ở trẻ em được đặc trưng bởi tình trạng giảm tiểu cầu đơn độc với số lượng tiểu cầu $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$, số lượng bạch cầu và hemoglobin bình thường.

XHGT CMD được chia thành: XHGT CMD nguyên phát chiếm đa số, XHGT CMD thứ phát có nguyên nhân nền như

lupus, nhiễm HBV, EBV, CMV, ... Tùy thuộc vào thời gian bệnh, diễn tiến bệnh XHGTCMD được phân loại:

- XHGTCMD mới chẩn đoán: trong vòng 3 tháng
- XHGTCMD dai dẳng: kéo dài từ 3 đến 12 tháng
- XHGTCMD mãn tính: kéo dài hơn 12 tháng

Khoảng 20% XHGTCMD sẽ mãn tính theo Nelson 2020.

Tỉ lệ XHGTCMD mãn tính được ghi nhận trong nghiên cứu của Justiz Vaillant AA năm 2022 15%, Alam Mushtaq N năm 2014 5%, Tülin Güngör năm 2019 28%, và Champatiray J năm 2017 14%. Trẻ em mọi lứa tuổi đều có thể mắc XHGTCMD, nhưng tỉ lệ mắc bệnh cao nhất từ 1 – 4 tuổi. Bệnh có thể gặp ở cả 2 giới với tỉ lệ nam và nữ bằng nhau. Trẻ < 12 tháng nam ưu thế hơn nữ, ở trẻ vị thành niên hay người lớn tỉ lệ nữ cao hơn nam. Bệnh có xu hướng theo mùa, với tỉ lệ mắc cao nhất vào cuối mùa đông và mùa xuân, phù hợp với các yếu tố khởi phát nhiễm siêu vi. Trẻ XHGTCMD có thể không có triệu chứng XH, hoặc XH nhẹ, XH nặng có thể đe dọa tính mạng.

1.2. Các yếu tố liên quan xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch

XHGTCMD mãn tính đa số trẻ ≥ 8 tuổi chiếm ưu thế hơn so với XHGTCMD không mãn tính. Nghiên cứu của Hugo Donato tại Argentina nhận thấy tỉ lệ bệnh mãn tính trẻ 8 tuổi (47,3%), nghiên cứu của Kuhne T trên 2540 trẻ em mắc XHGTCMD cho thấy bệnh XHGTCMD mãn tính ít gặp hơn ở trẻ nhỏ so với trẻ em trên 10 tuổi, nghiên cứu của Yaprak tại Thổ Nhĩ Kỳ cũng báo cáo rằng trẻ em trên 10 tuổi có khả năng mắc bệnh mãn tính tăng ít nhất gấp 2 lần so với nhóm trẻ < 1 tuổi.

Sự khác biệt về giới tính ở trẻ điều trị XHGT CMD cũng ghi nhận tùy diễn tiến mãn tính, tỉ lệ trẻ nữ chiếm đa số trong các trường hợp XHGT CMD mãn tính. Nghiên cứu từ Hội nghiên cứu XHGT CMD trẻ em liên lục địa ở hơn 2000 trẻ sơ sinh và trẻ em trong độ tuổi từ 3 tháng đến 16 tuổi cho thấy tỉ lệ nữ/nam ở XHGT CMD mãn tính khoảng 3/1 ở trẻ lớn. Một số nghiên cứu khác tại Abha, Na'ay cho thấy tỉ lệ nữ chiếm ưu thế trong XHGT CMD mãn tính. Nữ giới, nhóm trẻ lớn, không tình trạng nhiễm trùng, hay chủng ngừa trước khởi phát bệnh là những yếu tố nguy cơ làm gia tăng khả năng bệnh trở thành mãn tính.

Tiểu cầu $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ được sử dụng để xác định XHGT CMD. Tuy nhiên, trong hầu hết các loạt trường hợp thường $< 30 \times 10^3/\mu\text{L}$, do những bệnh nhân mắc bệnh nhẹ ít XH hơn và không đến cơ sở y tế. Nghiên cứu của Katja 2014 cho thấy tiểu cầu giảm không quá thấp tại thời điểm mới chẩn đoán ở những trẻ XHGT CMD mãn tính so với trẻ XHGT CMD hồi phục.

Xét nghiệm gen IFNA17 trong XHGT CMD: các bất thường hay biến đổi của hệ gen được báo cáo có liên quan đến sinh bệnh học của mô hình đa yếu tố của XHGT CMD. Yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong việc sản xuất cytokine. Tính đa hình trong nội tại các gen sản xuất cytokine có thể tác động lên quá trình dịch mã và thay đổi nồng độ cytokine được sản xuất ở từng các thể. Những thay đổi này có thể gây ra sự suy giảm và trì hoãn trong các đáp ứng miễn dịch. Tính đa hình đơn nucleotide (Single nucleotide polymorphisms – SNPs) ở vùng promoter của IFNA17 Ile184Arg (rs9298814) cho thấy có liên

quan đến việc kiểm soát tình trạng nhiễm khuẩn và các bệnh lý tự miễn.

Trong nghiên cứu của Despotovic 2015, đã ghi nhận mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide của gen IFNA17 ở vị trí rs9298814 với XHGTCMD mãn tính. IFNA17 rs9298814 (9:21227622 T > G) chiếm 26% ở nhóm mãn tính, khác biệt có ý nghĩa với nhóm chứng. Biến thể đa hình đơn nucleotide kiểu gen TT này cũng được ghi nhận ở các trường hợp diễn tiến nặng, hoặc cần phối hợp điều trị, điều này cung cấp thêm một cái nhìn khác về sinh bệnh học và cơ chế sinh bệnh của XHGTCMD. Gen IFNA17 có liên quan đến sự bài tiết của TGF- β và có thể ảnh hưởng số lượng và chức năng của tế bào T điều hòa. Những gen khác cũng được ghi nhận trên nghiên cứu này cho thấy mối tương quan giữa XHGTCMD và số lượng hay chức năng của tế bào T như gen DGCR14, SMAD2 hay CD83. Trước đó vào năm 2008, Sood và cộng sự cũng đã xác nhận có tăng tổng hợp tín hiệu IFN nhóm I ở nhóm giảm tiểu cầu so với nhóm chứng. Các con đường tín hiệu liên quan đến diễn tiến và độ nặng của xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch bao gồm IFN, thụ thể gây chết tế bào, Janus kinase/signal transducer và con đường JAK/STAT.

Do đó, trong nghiên cứu này, tiếp nối một số nghiên cứu liên quan đến tính đa hình đơn nucleotide ở gen IFN type I, chúng tôi mong muốn xác định tính đa hình của gen IFNA17 rs9290014 XHGTCMD. Từ đó có thể nêu được mối liên quan giữa SNP rs9298814 IFNA17 với độ nặng và tiên đoán mãn tính của XHGTCMD.

1.3. Yếu tố tiên đoán và thang điểm tiên đoán xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch mãn tính

Các yếu tố tiên đoán mãn tính của XHGTCMD qua các nghiên cứu Marrie Bruin 2004, Rosthoj 2005, Edslev 2007, Glanz J, S. 2008, Donato 2009, Shoshana Revel-Vilk 2013, Katja 2014 được ghi nhận: Trẻ lớn ≥ 8 tuổi, giảm tiểu cầu nhẹ ở lần chẩn đoán đầu tiên, triệu chứng khởi phát chậm, không ghi nhận tiền căn nhiễm trùng/nhiễm siêu vi trước đợt XHGTCMD, không XH niêm mạc khi chẩn đoán lần đầu, hiện diện kháng thể kháng nhân, ...

Thang điểm tiên đoán XHGTCMD mãn tính: Năm 2020, Ying Sun thực hiện hồi cứu ở 234 trẻ XHGTCMD từ 7 đến 15 tuổi, nghiên cứu đánh giá thay đổi về mặt tâm lý trẻ và tìm yếu tố nguy cơ mãn tính của XHGTCMD: Số lượng bạch cầu Lympho, lứa tuổi khởi phát, thời gian khởi phát chậm và thang điểm tiên đoán XHGTCMD mãn tính. Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị tiên đoán XHGTCMD mãn tính dựa vào các yếu tố này có diện tích dưới đường cong ROC là 0,694, độ nhạy 42,5%, độ đặc hiệu 94,1%. Năm 2021, Taylor đưa ra các yếu tố tiên đoán bao gồm tuổi, giới tính, tiểu cầu, số lượng bạch cầu, số lượng tế bào lympho, số lượng bạch cầu ái toan, tiểu cầu chưa trưởng thành, thể tích tiểu cầu trung bình, xét nghiệm kháng globulin trực tiếp, hiệu giá kháng thể kháng nhân (ANA) và nồng độ globulin miễn dịch. Bộ công cụ thống kê đã thực hiện bằng nhiều phương pháp (phương pháp hồi quy logistic, Random forest, Nalve Bayes và phương pháp AdaBoost). Nghiên cứu sử dụng

diện tích dưới đường cong (AUC) của đường cong ROC và độ nhạy, độ đặc hiệu để đưa ra tiên đoán về diễn tiến mãn tính của XHGT CMD. Kết quả nghiên cứu chỉ ra các đặc điểm như tiểu cầu chưa trưởng thành, thể tích tiểu cầu trung bình, số lượng tế bào lympho và hiệu giá ANA giúp tiên đoán XHGT CMD mãn tính. Với AUC xấp xỉ 0,8 như vậy có 80% khả năng mô hình sẽ phân biệt chính xác XHGT CMD mãn tính và XHGT CMD cấp tính (AUC = 0,795, CA = 0,737, F1 = 0,734, Độ đặc hiệu = 0,738, độ nhạy = 0,737). Nghiên cứu cũng sử dụng phương pháp phân tích khác Nalve Bayes cũng cho kết quả tương tự (AUC 0,792, CA = 0,698, F1 = 0,671, độ đặc hiệu = 0,737, độ nhạy = 0,698).

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chí chọn bệnh: trẻ XHGT CMD thỏa các tiêu chí:

- Trẻ từ 1 tháng – 15 tuổi nhập khoa Sốt xuất huyết – Huyết học Bệnh viện Nhi đồng 1.
- Được chẩn đoán lần đầu (thỏa tiêu chuẩn XHGT CMD theo Nelson 2020, theo Hiệp hội Huyết học Hoa Kỳ 2011, 2019).
- Đồng ý tham gia nghiên cứu của cha mẹ, người giám hộ

Tiêu chí loại trừ

- Giảm tiểu cầu không có xương quay hội chứng Wiskott – Aldrich hoặc giảm tiểu cầu bệnh tim bẩm sinh tím, cường lách, suy tủy, bệnh ác tính.
- Bỏ tái khám sau xuất viện.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian thực hiện nghiên cứu: từ 01/2020 đến 12/2021 (lấy mẫu đưa vào từ 01/2020 đến 12/2020, sau đó những bệnh nhi này được theo dõi tiếp 12 tháng.

Địa điểm: khoa Sốt xuất huyết-Huyết học Bệnh viện Nhi Đồng 1

2.4. Cỡ mẫu

- Đối với mục tiêu số 1: kết quả nghiên cứu là một tỉ lệ, mẫu nghiên cứu có một nhóm đối tượng là bệnh nhân XHGTCMD, áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng tỉ lệ của một dân số:

$$N = Z^2 \cdot 1-\alpha/2 \cdot p(1-p)/d^2$$

p là tỉ lệ XHGTCMD mãn tính trong XHGTCMD, p=15% (Justiz Vaillant 2022²²)

Khoảng tin cậy 95% d=0,05, $\alpha = 0,05$, $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

Từ đó tính được cỡ mẫu, N = 196 (đối với mục tiêu 1)

- Đối với mục tiêu số 2, 3: mục tiêu là xác định yếu tố tiên đoán mãn tính, áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n_1 = n_2 \geq \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

n_1 : số ca không phơi nhiễm; n_2 : số ca phơi nhiễm

Sai lầm loại 1 $\alpha = 0,05$; sai lầm loại 2 $\beta = 0,10$

p_1 : tỉ lệ bệnh của nhóm không phơi nhiễm; p_2 : tỉ lệ bệnh của nhóm phơi nhiễm

$$RR = p_2 / p_1$$

$$p = (p_1 + p_2) / 2$$

$$N_{\text{tổng}} \geq n_1 (\text{không phơi nhiễm}) + n_2 (\text{phơi nhiễm})$$

Cỡ mẫu $N \geq 184$ bệnh nhân (đối với mục tiêu 2,3)

Vậy gộp chung 2 cỡ mẫu của mục tiêu 1 và mục tiêu 2,3; ta có cỡ mẫu cần thu thập trong nghiên cứu ≥ 196 bệnh nhân.

2.5. Phương pháp, đo lường, thu thập số liệu

Phương pháp nghiên cứu:

- Tất cả trẻ XHGTCMD nhập khoa Sốt xuất huyết – Huyết học BV Nhi đồng 1 từ tháng 01/2020 – 12/2020, đủ tiêu chuẩn nhận vào và không có tiêu chuẩn loại trừ. Thu thập dữ liệu về đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và xét nghiệm gen IFNA17. Mô tả đặc điểm chung XHGTCMD.
- Bệnh nhân được tái khám trong 12 tháng, thu thập dữ liệu về số lượng tiểu cầu ở các thời điểm 1 tuần, 4 tuần, 3 tháng, 12 tháng. Sau khi theo dõi 12 tháng, chia thành 2 nhóm: nhóm XHGTCMD mãn tính và XHGTCMD không mãn tính.
- So sánh nhóm XHGTCMD mãn tính với nhóm XHGTCMD không mãn tính và nhìn lại theo thời gian xem yếu tố phơi nhiễm ảnh hưởng như thế nào đến kết quả bệnh mãn tính và không mãn tính; từ đó xác định các yếu tố liên quan XHGTCMD mãn tính.
- Xác định các yếu tố tiên đoán XHGTCMD mãn tính và xây dựng thang điểm tiên đoán XHGTCMD mãn tính. Ở bước này chúng tôi đưa ra 2 mô hình tiên đoán: mô hình 1 là mô hình tiên đoán XHGTCMD mãn tính bao gồm cả xét nghiệm gen; mô hình 2 là mô hình tiên đoán XHGTCMD mãn tính không bao gồm xét nghiệm gen.

Quy trình xây dựng thang điểm tiên đoán:

Bước 1: Phân tích đơn biến để xác định các yếu tố liên quan đến XHGTCMD mãn tính. Các yếu tố nguy cơ đưa vào phải đo lường được trên lâm sàng, các xét nghiệm huyết học, xét nghiệm gen.

Bước 2: Phân tích đa biến: Sau khi đã xác định được những biến dự đoán có ý nghĩa thống kê, xét tính tương quan giữa các biến đang nghiên cứu. Với phân tích hồi quy logistic đa biến được dùng để chọn lọc các biến số đặc hiệu yếu tố nguy cơ có thể tiên đoán tốt nhất mắc tính.

Bước 3: Hình thành thang điểm tiên đoán của bệnh liên quan đến mắc tính từ mô hình hồi quy đa biến. Với thành phần và trọng số chính là các biến số độc lập trong phương trình hồi quy logistic, cách tính điểm và lý giải dựa theo nghiên cứu của Lisa M. Sullivan dựa trên phương pháp Framingham.

Xác định điểm trọng số cho từng yếu tố nguy cơ

$$Points_{ij} = \beta_i (W_{ij} - W_{iREF})/B$$

Thang điểm tiên đoán: Được tính bằng tổng điểm của các điểm trọng số của từng yếu tố nguy cơ.

Mô hình để tiên đoán mắc tính: theo công thức sau

$$\hat{p} = \frac{1}{1 + \exp\left(-\sum_{i=0}^P \beta_i X_i\right)}$$

Bước 4: Phân tích đường cong ROC để so sánh 2 mô hình tiên đoán có/ không gen. Đánh giá mô hình tiên đoán bằng phương pháp kiểm định chéo k-fold.

2.6. Phương pháp phân tích dữ liệu

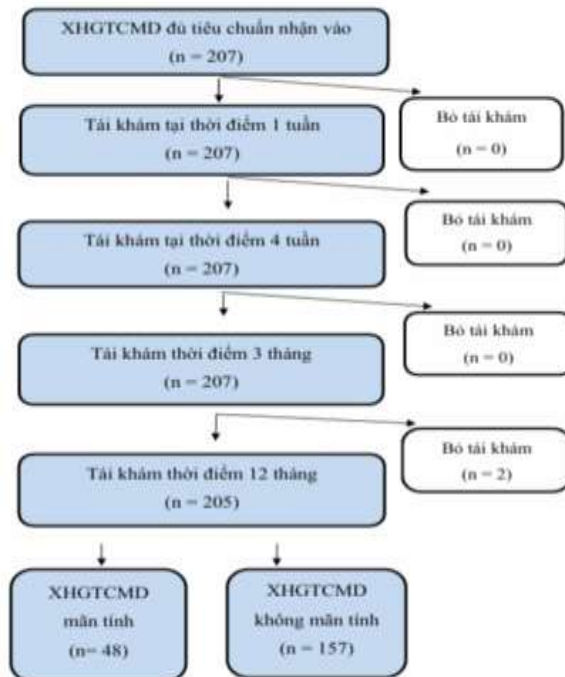
Phân tích dữ liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0, phân tích thay đổi tiểu cầu theo thời gian sử dụng phần mềm R.

Thống kê mô tả: mô tả đặc điểm chung dân số nghiên cứu biểu diễn bằng bảng, biểu đồ, đồ thị. Biến số định tính trình bày tỷ lệ, phần trăm. Biến số định lượng có phân phối chuẩn trình bày

trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. Các biến định lượng không có phân phối chuẩn trình bày trung vị. Dùng phép kiểm Chi bình phương để so sánh các tỉ lệ. Kiểm định khác biệt giữa hai biến định lượng có phân phối chuẩn bằng phép kiểm định Student. Khác biệt được xem có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$ độ tin cậy 95%.

Thống kê suy diễn: phân tích dữ liệu tìm mối liên hệ giữa các biến, xét các nhân tố ảnh hưởng, xây dựng mô hình; từ đó lập thang điểm tiên đoán diễn tiến mãn tính của XHGTCMD. Cuối cùng, chúng tôi phân tích đường cong ROC, tính diện tích dưới đường cong để đánh giá tính chính xác tiên đoán mãn tính của XHGTCMD. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng xác định điểm cắt, độ nhạy và độ đặc hiệu.

Chương 3. KẾT QUẢ

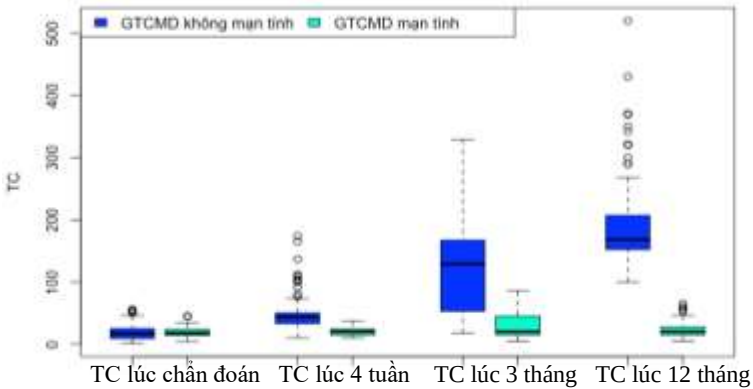


Sơ đồ 3. 1. Sơ đồ bệnh nhân nghiên cứu

3.1. Đặc điểm chung của xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch

Bảng 3. 1. Đặc điểm chung *XHGTCMD*

Đặc điểm		n (%)	TB $\pm$ ĐLC
XHGTCMD	Mãn tính	48 (23,4)	
	Không mãn tính	157 (76,6)	
Tuổi (tháng)			41,3 $\pm$ 47,5
Nhóm tuổi	< 1 tuổi	81 (39,5)	
	1 – < 8 tuổi	97 (47,3)	
	$\geq$ 8 tuổi	27 (13,2)	
Giới	Nữ	102 (49,8)	
	Nam	103 (50,2)	
Thời gian khởi phát XH (ngày)			4,8 $\pm$ 1,8
Thời gian khởi phát xuất huyết	< 7 ngày	156 (76,1)	
	$\geq$ 7 ngày	49 (23,9)	
Tiểu cầu lúc nhập viện ($\times 10^3/\mu\text{L}$)			18,6 $\pm$ 11,2
Tiểu cầu lúc 4 tuần ($\times 10^3/\mu\text{L}$)			40,4 $\pm$ 24,1
Tiểu cầu lúc 3 tháng ($\times 10^3/\mu\text{L}$)			101 $\pm$ 71,9
ANA	Có	12 (5,9)	
	Không	193 (94,1)	
C3	Có	12 (5,9)	
	Không	193 (94,1)	
CMV	Có	12 (5,9)	
	Không	193 (94,1)	
Gen IFNA17	Có biến đổi SNP	140 (68,3)	
	Không	65 (31,7)	



Biểu đồ 3. 1. Biểu đồ xu hướng diễn tiến tiêu cầu

3.2. Các yếu tố liên quan XHGT CMD mãn tính

Bảng 3.2. So sánh 2 nhóm XHGT CMD mãn và không mãn tính

Đặc điểm	XHGT CMD mãn (n = 48)	XHGT CMD không mãn (n = 157)	OR (95%CI)	p
Tuổi	83, 6± 53,4	26,0 ± 39,5	-	< 0,001
< 1 tuổi	17 (35,4)	64 (40,8)	-	< 0,001
1 – < 8 tuổi	6 (12,5)	91 (58,0)		
≥ 8 tuổi	25 (52,1)	2 (1,2)		
Giới Nữ	30 (62,5)	72 (45,9)	0,51	0,044
Nam	18 (37,5)	85 (54,1)	(0,26 – 0,99)	
Thời gian khởi phát XH	8,9 ± 2,1	4,2 ± 1,1	1,23 (0,14 – 2,24)	0,001
< 7 ngày	14 (29,2)	142 (90,4)	-	0,001
≥ 7 ngày	34 (70,8)	15 (9,6)		

Đặc điểm	XHGTCMD mãn (n = 48)	XHGTCMD không mãn (n = 157)	OR (95%CI)	p
Tiểu cầu 4 tuần	20,3 ± 7,4	46,6 ± 24,1	-	0,001
Tiểu cầu 3 tháng	30,4 ± 21,5	122,9 ± 67,8	-	< 0,001
Tiểu cầu 12 tháng	23,9 ± 14,6	188,2 ± 66,2	-	< 0,001
ANA dương	6 (12,5) 42 (87,5)	6 (3,8) 151 (96,2)	-	0,025
C3 giảm	6 (12,5) 42 (87,5)	6 (3,8) 151 (96,2)	3,59 (1,10 – 11,73)	0,025
CMV dương	6 (12,5) 42 (87,5)	6 (3,8) 151 (96,2)	3,59 (1,10 – 11,73)	0,025
Biến đổi SNP gen IFNA17	Không 40 (83,3) Có 8 (16,7)	25 (15,9) 132 (84,1)	26,4 (11,05 – 63,09)	< 0,001

Phân tích đơn biến 2 nhóm XHGTCMD mãn tính và không mãn tính cho thấy có sự khác biệt ($p < 0,05$) của các yếu tố sau:

- ✓ Tuổi (tháng) lúc chẩn đoán, Nhóm tuổi, Giới tính
- ✓ Thời gian khởi phát XH (ngày), Nhóm thời gian khởi phát xuất huyết. Tiểu cầu 4 tuần, Tiểu cầu 3 tháng, Tiểu cầu 12 tháng (nên chúng tôi chọn yếu tố tiểu cầu ở thời điểm 4 tuần để xây dựng mô hình tiên đoán sớm).
- ✓ ANA dương tính, C3 giảm, CMV dương
- ✓ Biến đổi SNP gen IFNA17

3.3. Yếu tố tiên đoán- thang điểm tiên đoán XHGTCMD mãn

Xây dựng hai mô hình riêng biệt để tiên đoán diễn tiến mãn tính: mô hình 1 (không có XN gen), mô hình 2 (có xét nghiệm gen).

Bảng 3. 3. Yếu tố tiên đoán XHGTCMD mãn tính ở Mô hình 1

Biến số	B	p	OR
Nhóm tuổi	0,018	0,027	1,02
Giới	0,093	0,896	1,10
Thời gian khởi phát	1,016	0,000	2,76
Tiểu cầu lúc 4 tuần	– 0,182	0,000	0,83
ANA	4,466	0,003	3,23
C3	0,043	0,963	1,04
CMV	1,173	0,326	3,23
Constant	0,217	0,867	1,24

Phân tích đa biến Mô hình 1, nhận thấy có 4 yếu tố tiên đoán XHGTCMD mãn tính ($p < 0,05$): Nhóm tuổi lúc chẩn đoán, Thời gian khởi phát, Tiểu cầu lúc 4 tuần, ANA dương tính.

Bảng 3.4. Bảng điểm rút gọn đối với mô hình 1

Yếu tố nguy cơ	Nhóm	Điểm
Tuổi	< 12	0
	12 -< 96	1
	≥ 96	2
Thời gian khởi phát	< 7	0
	≥ 7	6
Tiểu cầu lúc 4 tuần	0 – 29	0
	30 – 49	- 3
	≥ 50	- 7
ANA	Không	0
	Có	4

Bảng 3.5. Ước lượng nguy cơ mô hình 1

Tổng điểm	Ước lượng nguy cơ (p)
<-5	0,01
-4	0,02
-3	0,05
-2	0,15
-1	0,33
0	0,59
1	0,81
2	0,92
3	0,97
> 4	0,99

Như vậy, tổng điểm số từ 2 trở lên, ước lượng nguy cơ mắc tính trên 90%. Ví dụ: XHGTCMD 10 tuổi, khởi phát XH 8 ngày, tiểu cầu 3 tuần $30 \times 10^3/\mu\text{L}$, ANA dương: Tổng điểm = $2 + 6 + (-3) + 4 = 9$, ước lượng nguy cơ mắc tính p là 0,99.

Bảng 3.6. Yếu tố tiên đoán XHGTCMD mắc tính ở Mô hình 2

Biến số	B	p	OR
Nhóm tuổi	0,020	0,049	1,02
Giới	0,403	0,650	0,67
Thời gian khởi phát	0,936	0,003	2,6
Tiểu cầu lúc 4 tuần	- 0,188	0,000	0,83
ANA	3,536	0,036	2,20
C3	- 0,429	0,699	0,65
CMV	0,785	0,551	2,19
Gen	- 3,291	0,000	0,04
Constant	2,559	0,126	12,924

Phân tích đa biến ở mô hình 2 có 5 yếu tố tiên đoán XHGTCMD mắc tính ($p < 0,05$): Nhóm tuổi lúc chẩn đoán, Thời gian khởi phát, Tiểu cầu 4 tuần, ANA dương tính, Xét nghiệm gen IFNA17.

Bảng 3.7. Bảng điểm rút gọn đối với Mô hình 2

Yếu tố nguy cơ	Nhóm	Điểm
Tuổi	< 12	0
	12 – < 96	1
	≥ 96	2
Thời gian khởi phát	< 7	0
	≥ 7	6
Tiểu cầu lúc 4 tuần	0 – 29	0
	30 – 49	- 3
	≥ 50	- 6
ANA	Không	0
	Có	3
Biến đổi SNP gen IFNA17	Không	0
	Có	- 3

Bảng 3.8. Ước lượng nguy cơ Mô hình 2

Tổng điểm	Ước lượng nguy cơ
<-5	0,02
- 4	0,07
-3	0,18
-2	0,41
-1	0,69
0	0,87
1	0,95
2	0,98
>3	0,99

Bảng 3.9. Kiểm định so sánh diện tích dưới đường cong AUC của mô hình 1 và mô hình 2

AUC2	AUC1	SE AUC2	SE AUC1
0,953	0,920	0,016	0,002

$P = 0,041 < 0,05$

Cả 2 mô hình đều có độ phân cách tốt ($> 0,9$) nên có khả năng tiên đoán giữa mãn tính và không mãn tính của bệnh XHGT CMD. Diện tích dưới đường cong AUC mô hình 1 là 0,920, điểm cắt 0,683 với độ nhạy 0,792 và độ đặc hiệu 0,892. AUC mô hình 2 là 0,953, điểm cắt 0,772 với độ nhạy 0,938 và độ đặc hiệu 0,834. Khi so sánh AUC của 2 mô hình, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), mô hình 2 có giá trị cao nhất để tiên đoán mãn tính, kế đến là mô hình 1.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của XHGT CMD

Trong thời gian 12 tháng nghiên cứu, có 205 trẻ XHGT CMD; sau 12 tháng theo dõi có 48 bệnh nhi XHGT CMD mãn tính (tỉ lệ 23,4%). Tỉ lệ này tương tự nghiên cứu của Watts 1993 – 2003 24%. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn một số nghiên cứu như của Paul Imbach 2006, Donato H 2009 tỉ lệ 20 – 30%. Điều này có thể lí giải do khác nhau về mốc thời gian chẩn đoán mãn, nghiên cứu của chúng tôi chẩn đoán mãn tính ở mốc 12 tháng sau chẩn đoán, còn các nghiên cứu trước đây sử dụng định nghĩa cũ XHGT CMD có mốc chẩn đoán mãn tính 6 tháng.

Các đặc điểm tuổi, giới, tiền căn nhiễm siêu vi, chủng ngừa; khởi phát xuất huyết, xét nghiệm huyết học, nhiễm trùng, miễn dịch có kết quả như một số nghiên cứu trên thế giới. Trong đó về đặc điểm phân bố kiểu gen và alen của gen IFNA17 rs9298814 ở nhóm XHGTCMD: Sự phân bố alen tương tự theo ghi nhận trong nghiên cứu của Nazif Elaldi khi mô tả về tần suất của alen T và G tại Thổ Nhĩ Kỳ. Tuy nhiên tần suất phân bố của gen IFNA17 rs9298814 vẫn chưa được ghi nhận trong quần thể dân số Việt Nam. Vì thế cũng khó tránh được sự sai biệt với biểu hiện chung của gen trong dân số do số lượng mẫu còn hạn chế. Ghi nhận từ nghiên cứu cho thấy tần suất đột biến từ T sang G thường gặp ở bệnh nhân XHGTCMD. Điều này cũng được nhiều nghiên cứu khác đề cập trên bệnh nhân XHGTCMD. Có nhiều vị trí SNPs trên gen IFNA17 được ghi nhận có liên quan đến biểu hiện của một số bệnh lý nhiễm trùng và tự miễn. SNPs rs9298814 IFNA17 được ghi nhận có liên quan đến bệnh lý XHGTCMD, đặc biệt trong mối tương quan với khả năng diễn tiến mãn tính của bệnh. Cơ chế chính có thể liên quan đến sự bài tiết của TGF- β và điều này có thể ảnh hưởng đến số lượng tế bào chức năng của tế bào T điều hòa. Sự khác biệt giữa 3 kiểu gen TT, TG và GG cũng có ý nghĩa thống kê giữa bệnh nhân XHGTCMD. Nhưng số lượng mẫu còn hạn chế, nên tập trung vào phân tích sự hiện diện của alen G trong so sánh với dân số chung.

4.2. Các yếu tố liên quan XHGTCMD mãn tính

Qua việc phân tích từng yếu tố nguy cơ giữa 2 nhóm XHGTCMD mãn tính và không mãn tính, sau đó phân tích đa biến kết quả nghiên cứu của chúng tôi xác định được các yếu tố liên quan XHGTCMD mãn tính bao gồm: lứa tuổi khởi phát

bệnh, thời gian khởi phát xuất huyết, tiểu cầu lúc 4 tuần, ANA dương tính, đột biến gen IFNA17. Một số nghiên cứu sau đây cũng ghi nhận các 2 đến 5 yếu tố nguy cơ trong nghiên cứu, nhưng kết quả của nghiên cứu chúng tôi cũng như các nghiên cứu khác không hoàn toàn giống nhau về yếu tố liên quan. Các yếu tố như tuổi, giới, thời gian khởi phát xuất huyết, nhiễm CMV, ANA dương, C3 giảm cũng được ghi nhận là các yếu tố liên quan trong các nghiên cứu khác. Tuy nhiên, chúng tôi không tìm thấy các nghiên cứu về tiểu cầu lúc 4 tuần để tiên đoán XHGT CMD mãn tính, một số nghiên cứu cho thấy tiểu cầu tại thời điểm chẩn đoán là yếu tố nguy cơ giúp tiên đoán XHGT CMD mãn tính trong nghiên cứu Katja vào năm 2014. Qua biểu đồ xu hướng diễn tiến tiểu cầu theo thời gian chúng tôi nhận thấy ở nhóm XHGT CMD mãn tính, tiểu cầu dao động thấp quanh mức $20 - 30 \times 10^3/\mu\text{L}$, còn ở nhóm mãn tính tiểu cầu tăng dần theo thời gian và đạt $46,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ ở thời điểm 4 tuần sau chẩn đoán, đạt $122,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ ở thời điểm 3 tháng sau chẩn đoán, đạt $188,2 \times 10^3/\mu\text{L}$ ở thời điểm 12 tháng sau chẩn đoán.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ phân bố alen T/G ở nhóm bệnh nhân XHGT CMD 56,3/43,7. Tỉ lệ XHGT CMD mãn tính 23,4%. Đột biến alen G được ghi nhận xảy ra ở các trường hợp diễn tiến không mãn tính của XHGT CMD. Có mối tương quan nghịch giữa tỉ lệ đột biến gen IFNA17 rs9298814 từ T sang G với XHGT CMD mãn. Điều này cũng được ghi nhận ở các nghiên cứu khác. IFNA cũng giữ vai trò quan trọng trong sự phát triển của các bệnh lý tự miễn, tăng hoạt trong một số bệnh lý tự

miễn như Lupus, viêm tuyến giáp. Tuy nhiên sự đột biến SNPs ở một vài vị trí trên gen IFNA được ghi nhận khiến cho quá trình tạo thành các cytokine viêm giảm đi, từ đó khiến cho các bệnh lý trên diễn tiến thuận lợi hơn. IFNA17 được ghi nhận có ảnh hưởng quan trọng lên con đường tín hiệu TGF- β , sự đột biến tại vị trí rs9298814 T184G làm tăng tín hiệu kích hoạt của TGF- β lên tế bào T điều hòa, giúp cho quá trình điều hòa miễn dịch diễn ra tốt hơn, giúp người mang alen G này dễ kiểm soát sự mất cân bằng giữa T giúp đỡ và T điều hòa. Từ đó khiến cho bệnh dễ đáp ứng và diễn tiến thuận lợi hơn.

4.3. Yếu tố tiên đoán và thang điểm tiên đoán xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch mãn tính

Một số nghiên cứu khác cũng tính điểm số cho từng yếu tố nguy cơ giúp tiên đoán XHGTCMD mãn: Edslev 2007 dựa trên 6 đặc điểm sau: khởi phát đột ngột (5 điểm), tuổi < 10 tuổi (3), nhiễm trùng hoặc chủng ngừa trước đó (2), tiểu cầu < 5×10 , xuất huyết niêm (1) và giới tính nam (1).

Khi so sánh hai mô hình thang điểm tiên đoán XHGTCMD mãn tính, bao gồm mô hình 1 và mô hình 2 với mô hình tiên đoán của tác giả Ying Sun năm 2020 qua 234 ca có diện tích dưới đường cong 0,694 độ nhạy 42,5% độ đặc hiệu 94,1% Taylor năm 2021 có 696 ca có diện tích dưới đường cong 0,795 độ nhạy 73,7% độ đặc hiệu 73,8%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có diện tích dưới đường cong, độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với các nghiên cứu khác, có thể lí giải nhờ vào việc mô hình thang điểm của chúng tôi có bao gồm yếu tố tiểu cầu ở thời điểm

4 tuần sau khi chẩn đoán bên cạnh các dữ kiện dịch tễ lâm sàng cận lâm sàng khác lúc nhập viện; còn các nghiên cứu khác chỉ dùng các biến số ngay lúc nhập viện. Ngoài ra mô hình 2 trong nghiên cứu có thêm xét nghiệm gen IFNA17, có thể lí giải nguyên nhân giúp độ phân cách trong thang điểm tiên đoán cao hơn. Mô hình 2 có giá trị tiên đoán tốt nhất; Trong nghiên cứu này sử dụng phương pháp xác định đột biến SNPs không quá phức tạp nhưng đã cung cấp được thêm khả năng tiên đoán mãn tính. Thiết nghĩ ở những cơ sở trung tâm nên triển khai ứng dụng trên diện rộng để có thể giúp đỡ tốt hơn cho quá trình điều trị và tiên lượng trong thực tế khám và điều trị bệnh.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu bao gồm 205 trẻ XHGTCMD, có 48 trẻ mãn tính, 157 trẻ không mãn tính. Nghiên cứu có các kết luận sau:

1. Xác định được tỉ lệ các đặc điểm dịch tễ, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, xét nghiệm gen, điều trị bệnh XHGTCMD: Sau theo dõi 12 tháng, có 48 ca mãn tính chiếm tỉ lệ 23,4% đa số nhóm không mãn tính 157 ca chiếm tỉ lệ 76,6%. Lứa tuổi trung bình khởi phát bệnh 41,3 tháng. Tiền căn có nhiễm siêu vi chiếm tỉ lệ 19,0 %, chủng ngừa 23,4 %. Trong XHGTCMD, đa số xuất huyết tự nhiên chiếm tỉ lệ 91,2%, vị trí xuất huyết da niêm thường gặp nhất 80,5%, xuất huyết nội tạng chiếm 17,5% và xuất huyết não chiếm 4 %. ANA dương chiếm tỉ lệ 5,9%, C3 dương 5,9%, EBV dương 12,7%, CMV dương trong 5,9%. Có biến đổi SNP của gen IFNA17 trong bệnh XHGTCMD với tỉ lệ 68,3%, số ca không có biến đổi SNP chiếm tỉ lệ 31,7%.

2. Xác định được các yếu tố liên quan đến XHGTCMD mãn tính bao gồm: Có mối tương quan thuận ($p < 0,05$) giữa các yếu tố sau với nhóm XHGTCMD mãn tính: lứa tuổi khởi phát bệnh ở trẻ lớn, thời gian khởi phát xuất huyết dài ngày, tiểu cầu sau 4 tuần điều trị không tăng cao, ANA dương tính. Có mối tương quan nghịch ($p < 0,05$) giữa tỉ lệ biến đổi SNP gen IFNA17 với nhóm XHGTCMD mãn tính.

3. Xác định được yếu tố tiên đoán và xây dựng được mô hình thang điểm tiên đoán diễn tiến mãn tính của XHGTCMD có xét nghiệm gen và mô hình thang điểm không có xét nghiệm gen: Cả hai mô hình thang điểm đều có diện tích dưới đường cong ROC cao, có độ nhạy và đặc hiệu cao, đều có giá trị tiên đoán XHGTCMD mãn tính; đặc biệt mô hình có xét nghiệm gen có giá trị cao hơn để tiên đoán XHGTCMD mãn tính.

KIẾN NGHỊ

Khi trẻ XHGTCMD nhập viện có các yếu tố nguy cơ như: lứa tuổi khởi phát bệnh ở trẻ lớn, thời gian khởi phát xuất huyết dài ngày, tiểu cầu sau 4 tuần điều trị không tăng cao, ANA dương tính, không có biến đổi SNP gen IFNA17 tiên đoán có khả năng làm tăng nguy cơ mãn tính.

Sử dụng thang điểm để tiên đoán mãn tính cho trẻ XHGTCMD: có thể sử dụng mô hình thang điểm có bao gồm xét nghiệm gen ở cơ sở có điều kiện phân tích gen, hoặc có thể sử dụng thang điểm không bao gồm xét nghiệm gen ở cơ sở chưa có điều kiện phân tích gen.

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

1. Nguyễn Thị Mộng Hồng, Nguyễn Thị Mai Anh, Bùi Quang Vinh, Lâm Thị Mỹ (2023). “Các yếu tố liên quan đến bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch mạn tính ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đồng 1”. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 525, số 1B, tr 197-202.
2. Nguyễn Thị Mộng Hồng, Nguyễn Minh Tuấn, Trương Đình Kiều Diễm, Hoàng Anh Vũ, Bùi Quang Vinh, Lâm Thị Mỹ (2023). “Tính đa hình ở vị trí rs9298814 của gen IFNA17 với mức độ nặng và khả năng tiến triển thành mạn tính của giảm tiểu cầu miễn dịch” *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 525, số 1B, tr 99-103.