

CÁC CHỈ SỐ XÉT NGHIỆM TIỀN ĐOÁN SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE NẶNG TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG CẦN THƠ

Nguyễn Ngọc Rạng*, Lâm Thị Huệ

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email:nguyennngocrang@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tiên đoán Sốt xuất huyết Dengue (SXHD) nặng cần thiết để điều trị kịp thời làm giảm tử vong. **Mục tiêu:** xác định các chỉ số xét nghiệm có ý nghĩa trong tiên đoán SXHD nặng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu các trường hợp SXHD nhập viện tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ từ 1/5/2018 đến tháng 1/5/2020. Dùng mô hình hồi qui logistic đa biến để xác định các chỉ số xét nghiệm có ý nghĩa tiên đoán mức độ nặng và dùng đường cong ROC để đánh giá giá trị tiên đoán, tính độ nhạy và độ đặc hiệu của từng chỉ số xét nghiệm. **Kết quả:** Có tất cả 230 ca SXHD được đưa vào phân tích gồm 69 bệnh nhân SXHD nặng và 161 SXHD không nặng. Các chỉ số xét nghiệm có giá trị tiên đoán SXHD nặng trong phân tích đa biến bao gồm giảm albumin huyết tương, thời gian APTT kéo dài, AST/ALT tăng, giảm tiểu cầu và INR tăng. Diện tích dưới đường cong ROC của các chỉ số này lần lượt là 0,96; 0,94; 0,94; 0,88 và 0,76. **Kết luận:** Nghiên cứu này gợi ý rằng giảm tiểu cầu, giảm albumin máu, INR tăng, thời gian APTT kéo dài và AST/ALT tăng là các yếu tố có ý nghĩa tiên đoán SXHD nặng ở trẻ em

Từ khóa: Sốt xuất huyết Dengue nặng, SXHD không nặng, chỉ số xét nghiệm

ABSTRACT

LABORATORY PREDICTORS OF SEVERE DENGUE AT CAN THO CHILDREN'S HOSPITAL

Nguyen Ngoc Rang*, Lam Thi Hue

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Prediction of severe dengue is essential for timely treatment to reduce mortality. The purpose of this study was to determine laboratory predictors of severe dengue. **Materials and methods:** A prospective cohort study of hospitalized dengue cases at Can Tho Children's Hospital from May 1, 2018 to May 1, 2020. Using a multivariate logistic regression model to determine laboratory indicators of significance to predict severe dengue and using ROC curve to evaluate the predicted values and calculate the sensitivity and specificity of each laboratory indicator. **Results:** A total of 230 dengue patients, 69 children with severe dengue and 161 non-severe dengue included in the analysis. Laboratory indicators had the predicted value of severe dengue in multivariate analysis included decreased serum albumin, prolonged APTT time, increased AST, increased ALT, thrombocytopenia and increased INR. The area under the ROC curve of these indicators were 0.96; 0.94; 0.94; 0.89; 0.88 and 0.84, respectively. **Conclusion:** Our findings suggest that thrombocytopenia, hypoalbuminemia, prolonged APTT time, increased INR and increased ALT/AST are significant predictors of severe dengue in children.

Keywords: Severe dengue; non-severe dengue; laboratory indicators.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt xuất huyết Dengue (SXHD) là bệnh truyền nhiễm cấp tính do vi-rút Dengue gây ra. Hiện nay, SXHD trở thành một vấn đề sức khỏe cộng đồng của hơn 125 nước trên thế giới, ước tính mỗi năm trên thế giới có khoảng 390 triệu người nhiễm vi-rút Dengue với khoảng 96 triệu người có biểu hiện lâm sàng [1]. Tại Việt Nam, từ năm 2007 đến nay, trung bình hàng năm Việt Nam có 90.844 trường hợp SXHD nhập viện, hơn 50 ca tử vong mỗi năm [2].

Bệnh cảnh lâm sàng của SXHD rất đa dạng từ không triệu chứng đến giống cảm cúm hoặc rất nặng có thể dẫn đến tử vong nếu không phát hiện và xử trí kịp thời. Đặc trưng của SXHD nặng gồm thoát huyết tương, tràn dịch đa màng, suy hô hấp, xuất huyết nặng và tổn thương đa cơ quan [3].

Các dấu hiệu lâm sàng như li bì, vật vã, ói mửa, gan to, đau bụng hoặc xuất huyết tiêu hóa giúp cảnh báo bệnh cảnh nặng tuy nhiên khó định lượng. Theo nhiều nghiên cứu trước đây trên cả người lớn và trẻ em, các chỉ số xét nghiệm dùng để tiên lượng mức độ nặng của SXHD bao gồm giảm tiểu cầu, tăng dung tích hồng cầu (DTHC), kéo dài thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT), giảm fibrinogen máu, giảm albumin máu và tăng men gan (AST, ALT) [4-7].

Mục đích của nghiên cứu này nhằm mô tả các xét nghiệm cận lâm sàng của SXHD thể nặng và không nặng, và xác định giá trị một số các chỉ số xét nghiệm trong tiên đoán mức độ nặng của SXHD tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1 Đối tượng:

Gồm tất cả các trường hợp chẩn đoán nghi ngờ SXHD nhập viện tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ từ tháng 5/2018 đến tháng 5/2020. Định nghĩa lâm sàng SXHD gồm: sốt $\geq 38^\circ\text{C}$ trong vòng 7 ngày và có hai hay nhiều hơn các dấu hiệu và triệu chứng như nhức đầu, đau nhức cơ khớp, phát ban, xuất huyết, hạ huyết áp, cô đặc máu và giảm tiểu cầu.

Chẩn đoán xác định SXHD bằng xét nghiệm kháng nguyên NS1 dương tính hoặc/và xét nghiệm Elisa kháng thể Dengue IgM dương tính.

2.2 Phương pháp

- Thiết kế nghiên cứu: *xác định giá trị của nghiệm pháp chẩn đoán*
- Cỡ mẫu được tính theo công thức sau:

$$n1 \geq \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \text{Sens}(1-\text{Sens})}{d^2 \times \text{Prev}} \text{ và } n2 \geq \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \text{Spec}(1-\text{Spec})}{d^2 \times (1-\text{Prev})}$$

Với độ nhạy (Sens) 90%, độ đặc hiệu (Spec) 90%, sai số chuẩn d là 0,1, sai số $\alpha=0,05$ 5% ($Z=1,96$) với tỉ lệ (Prev) SXHD nặng chiếm khoảng 20%, số đối tượng tính được là 225 ($n1=180$; $n2=45$)

-Cách tiến hành: Tất cả các trường hợp SXHD nhập viện đều ghi nhận các đặc điểm về lâm sàng và nhân khẩu học. Các xét nghiệm được làm ngay cho các trường hợp SXHD nặng nhập vào khoa Hồi sức cấp cứu Nhi. Các trường hợp SXHD không nặng, được làm xét nghiệm từ ngày thứ 4 của bệnh. Nếu xét nghiệm được làm nhiều lần, chọn các chỉ số xét nghiệm có giá trị cao nhất hoặc thấp nhất cho từng loại chỉ số.

- Phương pháp thu thập số liệu: Lập phiếu có sẵn đầy đủ các thông tin cần thu thập về đặc điểm nhân khẩu học (giới, tuổi, cân nặng, chiều cao) và ghi nhận các chỉ số xét nghiệm bao gồm:

DTHC (Dung tích hồng cầu), số lượng tiểu cầu, số lượng bạch cầu, AST, ALT, albumin máu, APTT (Activated partial thromboplastin time) và INR (International Normalized Ratio),

- Đo lường và định nghĩa các biến:

Xác định độ nặng của SXHD theo bảng phân loại của WHO năm 2009. SXHD nặng gồm tất cả các trường hợp có sốc (độ 3 hoặc độ 4 theo bảng phân loại 1997), có biểu hiện tràn dịch màng bụng, màng phổi trên siêu âm hoặc X quang, xuất huyết tiêu hóa nặng

hoặc các trường hợp có tổn thương cơ quan. SXHD không nặng gồm các trường hợp SXHD không sốc, có hoặc không có dấu hiệu cảnh báo.

Xử lý số liệu:

Biến phân loại được trình bày bằng số lượng và tỉ lệ %; biến số được trình bày bằng trung bình và độ lệch chuẩn (ĐLC) nếu có phân phối chuẩn hoặc trình bày bằng trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR) nếu không có phân phối chuẩn.

Dùng đường cong ROC để so sánh giá trị tiên đoán của các biến có ý nghĩa trong mô hình đa biến. Dựa vào chỉ số Youden, tìm điểm cắt thích hợp có độ nhạy, độ đặc hiệu cao nhất cho các chỉ số xét nghiệm tiểu cầu, albumin, APTT, INR, AST và ALT. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $P < 0,05$. Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 để xử lý số liệu.

Vấn đề y đức: Có sự đồng ý của thân nhân bệnh nhân và được duyệt qua Hội đồng Y đức của trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

III. KẾT QUẢ

Tổng cộng có 230 trường hợp, 124 (54%) nam, 106 (46%) nữ, tuổi trung vị là 11 (IQR: 8-13) tuổi. Có 136 (59,1%) trường hợp SXHD, 26 (11,3%) SXHD có dấu hiệu cảnh báo và 69 (29,6%) trường hợp là SXHD nặng. Thời gian điều trị trung bình và độ lệch chuẩn (ĐLC) là $6,3 \pm 1,7$ ngày. Không có trường hợp nào tử vong.

3.1. Đặc điểm nhân khẩu học và các xét nghiệm cận lâm sàng của SXH Dengue:

3.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học:

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học giữa 2 nhóm SXHD không nặng và nặng

	SXHD không nặng (n=161)	SXHD nặng (n=69)	Giá trị P
Giới (Nam/nữ)	91/70	33/36	0,225
Tuổi (năm)	9 (7-13)	11 (9-13)	0,188
Cân nặng (kg)	35 (22-45)	35 (27-43)	0,410
Chiều cao (cm)	138 (121-148)	139 (125-149)	0,246
BMI %	$18,3 \pm 5,5$	$18,9 \pm 4,9$	0,432

Nhận xét: không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm SXH nặng và không nặng về các đặc điểm nhân khẩu học.

3.1.2. Các chỉ số xét nghiệm giữa 2 nhóm SXHD không nặng và nặng:

Bảng 2. So sánh các chỉ số xét nghiệm giữa 2 nhóm SXHD không nặng và nặng

	SXHD không nặng (n=161)	SXHD nặng (n=69)	Giá trị P
Bạch cầu/mm ³	4,0 (1,8-5,5)	5,1 (3,8-6,8)	0,001
DTHC %	40,4 (37,9-43,7)	45,2 (42,0-49,8)	< 0,001
Tiểu cầu/mm ³	100 (52-147)	25 (17- 27)	< 0,001
APTT (giây)	32,2 (30,2-36,1)	46,7 (41,1-71)	< 0,001
PT (giây)	11,4 (11,0-12,0)	13,3 (12,2-14,2)	< 0,001
INR	1,06 (1,02-1,12)	1,22 (1,14-1,36)	< 0,001
Fibrinogen (g/L)	2,6 (2,1-2,7)	1,3 (1,0-1,8)	< 0,001
AST U/L	45,0 (37,6-62,2)	148,1 (105,1-272,0)	< 0,001
ALT U/L	26,1 (19,2-31,8)	86,0 (46,7-144,0)	< 0,001
Albumin (g/L)	39,1 (36,3-39,3)	30,3 (19,8-32,9)	< 0,001
Protein (g/L)	74,5 (70,5-79,1)	60,7 (46,8-68,6)	< 0,001

Nhận xét: Các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng đều khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm SXH Dengue nặng và không nặng (phép kiểm Mann Whiney).

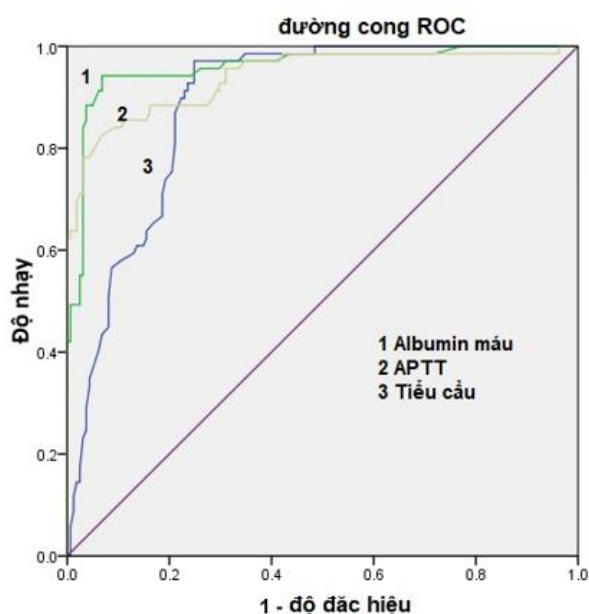
3.2. Xác định giá trị tiên đoán SXH Dengue nặng của các chỉ số xét nghiệm

3.2.1 Giá trị điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của các chỉ số xét nghiệm

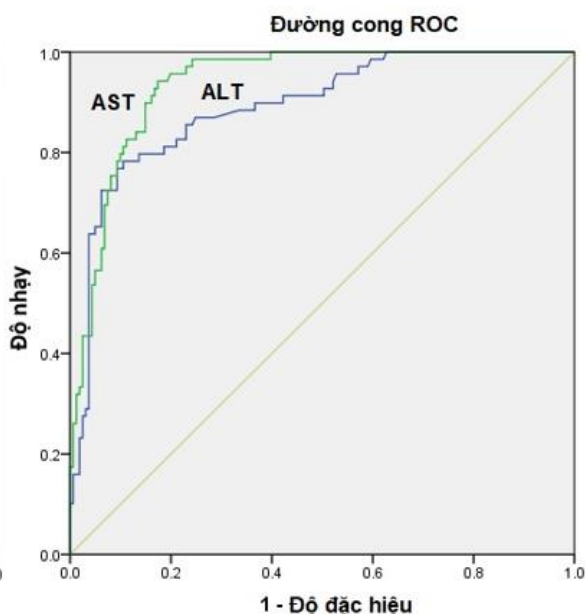
Chỉ số XN	Điểm cắt tối ưu	Diện tích ROC (KTC 95%)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	P
Albumin	35 g/L	0,96 (0,93-0,98)	94,2	93,2	<0,001
APTT	38 giây	0,94 (0,90-0,97)	84,1	90,7	<0,001
Tiểu cầu	50.000/mm ³	0,88 (0,84-0,92)	92,8	76,4	<0,001
AST	80 U/L	0,94 (0,90-0,96)	70,7	92,6	<0,001
ALT	80 U/L	0,89 (0,84-0,93)	87,5	85,2	<0,001
INR	1,2	0,84 (0,77-0,91)	87,0	84,2	<0,001

Nhận xét: Các chỉ số có giá trị từ cao xuống thấp theo AUC là albumin (96%), APTT (94%), AST (94%), ALT (89%), tiểu cầu (88%) và INR (84%)

3.2.2 Biểu đồ diện tích dưới đường cong ROC của các chỉ số xét nghiệm



Hình 1. Diện tích dưới đường cong ROC của albumin, APTT và tiểu cầu



Hình 2. Diện tích dưới đường cong ROC của AST và ALT

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên 230 SXHD với 69 trường hợp SXHD nặng, không có trường hợp tử vong. Chúng tôi nhận thấy cả 8 chỉ số (DTHC, Tiểu cầu, APTT, PT, fibrinogen, AST/ALT, albumin huyết tương) đều có ý nghĩa dự đoán trong phân tích đơn biến, phù hợp với phân tích tổng hợp của Huy NT và CS [7], tuy nhiên trong phân tích đa biến, chỉ còn 6 chỉ số có giá trị dự đoán SXHD nặng gồm tiểu cầu giảm ($\leq 50.000/\text{mm}^3$), APTT tăng (>38), INR tăng ($\geq 1,2$), albumin huyết tương giảm ($\leq 35 \text{ g/L}$) và men gan AST hoặc ALT tăng ($\geq 80 \text{ U/L}$). Sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu nhỏ, hơn nữa chỉ nghiên cứu trên trẻ em dưới 15 tuổi, còn tác giả Huy NT và CS tổng hợp nghiên cứu trên cả người lớn và trẻ em.

Sự thất thoát huyết tương trong SXHD có sức làm cô đặc máu biểu hiện bởi DTHC tăng và albumin máu giảm, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ thấy hạ albumin máu có ý nghĩa tốt nhất để dự đoán SXHD nặng trên đường cong ROC, còn DTHC > 45% chưa thấy khác biệt trong phân tích đa biến. Nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương tự kết quả ghi nhận của các tác giả ở Bzazil nhận thấy chỉ có hạ albumin huyết tương có ý nghĩa, còn DTHC thì không có ý nghĩa trong dự đoán SXHD nặng. [6,8]

Thời gian APTT, PT (hoặc INR) kéo dài có giá trị để tiên đoán SXHD nặng trong nghiên cứu này, phù hợp với nghiên cứu trước đây của chúng tôi [9]. Theo nghiên cứu Wills và CS các yếu tố đông máu giảm trong giai đoạn sớm của SXHD là do thất thoát huyết hơn là do kích hoạt các yếu tố đông máu [10]. Các yếu tố đông máu có phân tử nhỏ và tương đương với albumin thoát ra ngoài thành mạch làm APTT kéo dài và fibrinogen máu giảm.

Gan là cơ quan dễ tổn thương nhất trong SXHD. Một phân tích tổng hợp của Wang và CS ở SXHD người lớn và trẻ em nhận thấy men gan AST tăng 75-80% và ALT tăng trong 54% trong bệnh SXHD [11] Đa số các nghiên cứu đều nhận thấy men AST tăng cao hơn men ALT, bởi vì AST không đặc trưng do tổn thương gan như ALT, mà còn do tổn thương cơ tim, cơ vân và hồng cầu. [12]. Ở trẻ em bị SXHD tại Thái Lan, Kalayanaroj S và CS nhận thấy AST tăng cao hơn trong các trường hợp SXHD độ II (theo bảng phân loại WHO 1997) so với sốt Dengue [13]. Tại Việt nam, Nguyen TL và CS cũng nhận thấy AST và ALT tăng 97,7% và 37,3% trong bệnh SXHD và các bệnh nhân SXH độ IV (bảng phân loại WHO 1997) có AST cao hơn SXH độ II. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng nhận thấy AST tăng cao hơn ALT và cả hai đều có giá trị để dự đoán SXHD nặng.

Tiểu cầu giảm dưới 50.000/ mm³ cũng là yếu tố tiên đoán SXHD nặng trong nghiên cứu này, phù hợp với các nghiên cứu trước đây của Chuansumrit A [4] và Baiduri S [15].

V. KẾT LUẬN

Giảm tiểu cầu, giảm albumin máu, INR tăng, thời gian APTT kéo dài và AST/ALT tăng là các yếu tố có ý nghĩa tiên đoán SXHD nặng ở trẻ em

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP et al. (2013) The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 25;496(7446):504-7.
2. Hung TM, Clapham HE, Bettis A A et al (2018) The Estimates of the Health and Economic Burden of Dengue in Vietnam. *Trends Parasitol*. Oct;34(10):904-918.
3. World Health Organization (2009) and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control.
4. Chuansumrit A, Puripokai C, Butthep P, et al. (2010) Laboratory predictors of dengue shock syndrome during the febrile stage. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 41(2):326–332.
5. Shah I, Deshpande GC, Tardeja PN. (2004) Outbreak of dengue in Mumbai and predictive markers for dengue shock syndrome. *Journal of Tropical Pediatrics*. 50(5):301–305.
6. Ferreira RAX, Kubelka CF, Velarde LGC, et al. (2018) Predictive factors of dengue severity in hospitalized children and adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018 Nov-Dec;51(6):753-760.

7. Huy NT, Van Giang T, Thuy DH, et al. (2013) Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. Sep 26;7(9):e2412.
8. Pone SM, Hökerberg YH, de Oliveira Rde V, Daumas RP, Pone TM, Pone MV (2016) Brasil P. Clinical and laboratory signs associated to serious dengue disease in hospitalized children. *J Pediatr (Rio J)*. Sep-Oct;92(5):464-71.
9. Nguyễn Ngọc Rạng và Đinh Thị Kim Loan. (2011) Giá trị PT và APTT trong tiên đoán mức độ nặng của thất thoát huyết tương trong hội chứng sốc Dengue. *Tạp chí Nhi khoa*, tập 4, số tháng 4, 2011, pp 51-56.
10. Wills B, Tran VN, Nguyen TH, et al (2009) Hemostatic changes in Vietnamese children with mild dengue correlate with the severity of vascular leakage rather than bleeding. *Am J Trop Med Hyg*. Oct;81(4):638-44.
11. Wang XJ, Wei HX, Jiang SC, He C, Xu XJ, Peng HJ (2016) Evaluation of aminotransferase abnormality in dengue patients: A meta analysis. *Acta Trop*. Apr;156:130-6.
12. Samanta J, Sharma V (2015) Dengue and its effects on liver. *World J Clin Cases*. Feb 16;3(2):125-31.
13. Kalayanaroaj S, Vaughn DW, Nimmannitya S, et al. (1997) Early clinical and laboratory indicators of acute dengue illness. *J Infect Dis*. Aug;176(2):313-21.
14. Nguyen TL, Nguyen TH, Tieu NT (1997) The impact of dengue haemorrhagic fever on liver function. *Res Virol*. Jul-Aug;148(4):273-7.
15. Baiduri S, Husada D, Puspitasari D et al. (2020) Prognostic Factors of Severe Dengue Infections in Children.Indonesia. *Journal of Tropical and Infectious disease*. Vol. 8 No. 1, pp. 43-53.

(Ngày nhận bài: 04/09/2020 - Ngày duyệt đăng: 29/11/2020)
