

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



LÊ PHƯỚC TRUYỀN

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP.HỒ CHÍ MINH, Năm 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LÊ PHƯỚC TRUYỀN

NT-PROBNP VÀ TROPONIN I Ở BỆNH NHI
SỐC SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

NGÀNH: NHI KHOA

MÃ SỐ: 97 20 106

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:
PGS.TS.BS. PHÙNG NGUYỄN THẾ NGUYỄN

TP.HỒ CHÍ MINH, Năm 2024

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn thầy PGS.TS.BS. Phùng Nguyễn Thế Nguyên đã hướng dẫn tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án một cách tốt nhất. Tôi trân trọng cảm ơn thầy PGS.TS. Thái Thanh Trúc, phó trưởng bộ môn Thống kê Y học và Tin học, khoa Y tế công cộng và các thầy cô của Bộ môn Nhi - Khoa Y, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh đã hướng dẫn và góp ý cho tôi trong quá trình xác định phương pháp nghiên cứu và xử lý kết quả nghiên cứu.

Tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn tới Ban giám hiệu, phòng Đào tạo sau đại học của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh đã hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn tới ban lãnh đạo, bác sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên, hộ lý của khoa Cấp Cứu, Hồi sức Tích cực - Chống độc và khoa Sinh hoá – bệnh viện Nhi Đồng 1 và khoa Sinh hoá – bệnh viện Chợ Rẫy đã hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu. Đồng thời, tôi xin gửi lời cảm ơn tới gia đình, bạn bè và đồng nghiệp đã luôn giúp đỡ và động viên tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Cuối cùng, nhưng cũng là quan trọng nhất, tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn đến toàn thể bệnh nhi cùng thân nhân đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu; góp phần quan trọng cho kết quả nghiên cứu của đề tài này.

TP. Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 2024

Tác giả

Lê Phước Truyền

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên Lê Phước Truyền, là nghiên cứu sinh chuyên ngành Nhi khoa, khóa 2020 - 2023, tôi xin cam đoan:

(1) Luận án là do chính bản thân tôi thực hiện, dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS.TS.BS. Phùng Nguyễn Thế Nguyên;

(2) Các tài liệu tham khảo được tôi xem xét, chọn lọc kỹ lưỡng, trích dẫn và liệt kê tài liệu tham khảo đầy đủ;

(3) Kết quả trình bày trong luận án được hoàn thành dựa trên các kết quả nghiên cứu của bản thân tôi và các kết quả của nghiên cứu này chưa được dùng cho bất cứ đề tài cùng cấp nào khác.

TP. Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 2024

Người hướng dẫn

Tác giả thực hiện

PGS.TS.BS. Phùng Nguyễn Thế Nguyên

Lê Phước Truyền

MỤC LỤC

TRANG PHỤ BÌA	
LỜI CAM ĐOAN	
MỤC LỤC	i
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	ii
DANH MỤC CÁC BẢNG	iv
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ	v
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Một số vấn đề về bệnh sốt xuất huyết dengue	3
1.2. Troponin I ở bệnh nhân nhiễm DENV	19
1.3. NT-proBNP ở bệnh nhân nhiễm DENV	23
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	29
2.1. Thiết kế nghiên cứu	29
2.2. Đối tượng nghiên cứu	29
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	29
2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu	29
2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc	30
2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu	39
2.7. Quy trình nghiên cứu	40
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu	42
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu	43
Chương 3. KẾT QUẢ	44
3.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị	45
3.2. Đặc điểm NT-proBNP và troponin I trong nghiên cứu	59
3.3. Tỷ lệ tử vong và các yếu tố liên quan	65
Chương 4. BÀN LUẬN	70
4.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị	70
4.2. Đặc điểm NT-proBNP và troponin I trong nghiên cứu	93
4.3. Tỷ lệ tử vong và các yếu tố liên quan	105
KẾT LUẬN	116
KIẾN NGHỊ	117
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT VÀ ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH – VIỆT

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ALT	Alanine Transferase	
ANP	Atrial Natriuretic Peptide	
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time	Thời gian đông máu nội sinh
aPTTr	Activated Partial Thromboplastin Time Ratio	Thời gian đông máu nội sinh hiệu chỉnh
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp
AST	Aspartate Transferase	
AUC	Area Under Curve	Diện tích dưới đường cong
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BNP	Brain-Type-Natriuretic Peptide	
BV		Bệnh viện
CI	Cardiac Output Index	Chỉ số cung lượng tim
CK	Creatine Kinase	
CK-MB	Creatine Kinase - Myocardial Band	
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy	Lọc máu liên tục/Điều trị thay thể thận liên tục
CRP	C-Reactive Protein	Protein phản ứng C
CRT	Capillary Refill Time	Thời gian đổ đầy mao mạch
cTn	Cardiac Troponin	
CVVHDF	Continuous Venovenous Hemodiafiltration	Siêu lọc – thẩm tách máu tĩnh mạch – tĩnh mạch liên tục
DENV	Dengue Virus	Siêu vi dengue
ECG	Electrocardiogram	Điện tâm đồ
EF	Ejection Fraction	Phân suất tống máu
FiO ₂	Fraction Of Inspired Oxygen	Phân suất oxy trong khí hít vào
HES	Hydroxyethyl starch	
HSTC-CD		Hồi sức Tích cực - Chống độc
HA		Huyết áp

ICU	Intensive Care Unit	Đơn vị chăm sóc tăng cường
IgG	Immunoglobulin G	
IL	Interleukin	
INR	International Normalized Ratio	
IP	Inspiratory Pressure	Áp lực thì hít vào
LDH	Lactate Dehydrogenase	
MAP	Mean Airway Pressure	Áp lực đường thở trung bình
MIF	Macrophage Migration Inhibitory Factor	Yếu tố ức chế di chuyển đại thực bào
NCPAP	Nasal Continuous Positive Airway Pressure	Áp lực dương liên tục qua mũi
NPR-A	Natriuretic Peptide Receptor - A	Thụ thể natriuretic peptide – A
NS	Non-Structural (proteins)	
NT-proBNP	N-Terminal - Pro - Brain-Type - Natriuretic Peptide	
NYHA	New York Heart Association	Hiệp Hội Tim Mạch New York
OR	Odds Ratio	
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure	Áp lực dương cuối kỳ thở ra
PPV	Pulse Pressure Variation	Sự thay đổi áp lực mạch
PT	Prothrombin Time	Thời gian đông máu ngoại sinh
RNA	Ribonucleic Acid	
ROC	Receiver-Operating Characteristics	
RR	Relative Risk	
ScvO ₂	Central Venous Oxygen Saturation	Độ bão hoà oxy tại tĩnh mạch trung tâm
SIPA	Shock Index Pediatric Age-Adjusted	Chỉ số sốc hiệu chỉnh theo tuổi ở trẻ em
SpO ₂	Pulse Oxygen Saturation	Độ bão hoà oxy mao mạch
SVV	Stroke Volume Variation	Sự thay đổi thể tích nhát bóp
SXHD		Sốt xuất huyết dengue
TNF- α	Tumor Necrosis Factor - Alpha	Yếu tố hoại tử u – alpha
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

DANH MỤC CÁC BẢNG

STT	Tên bảng	Trang
Bảng 2.1.	Định nghĩa các biến số	30
Bảng 2.2.	Phân độ dinh dưỡng dựa vào BMI theo tuổi	36
Bảng 2.3.	Ngưỡng mạch nhanh, hạ huyết áp tâm thu	37
Bảng 2.4.	Ngưỡng thở nhanh theo Tổ chức Y tế Thế giới	37
Bảng 2.5.	Ngưỡng nhịp tim, huyết áp tâm thu và SIPA	37
Bảng 3.1.	Phân bố địa chỉ của dân số nghiên cứu	46
Bảng 3.2.	Phân bố lý do nhập viện	46
Bảng 3.3.	Triệu chứng lâm sàng chẩn đoán SXHD	48
Bảng 3.4.	Triệu chứng lâm sàng chung	49
Bảng 3.5.	Kết quả xét nghiệm sinh hóa lúc nhập viện	50
Bảng 3.6.	Kết quả xét nghiệm huyết học lúc nhập viện	53
Bảng 3.7.	Thời gian hỗ trợ hô hấp theo từng loại	54
Bảng 3.8.	Thông số thở máy của dân số nghiên cứu	54
Bảng 3.9.	Dịch chống sốc của dân số nghiên cứu	55
Bảng 3.10.	Truyền máu và các chế phẩm	55
Bảng 3.11.	Sử dụng thuốc vận mạch và tăng co bóp cơ tim	57
Bảng 3.12.	So sánh theo mức độ sốc	60
Bảng 3.13.	Ngưỡng NT-proBNP và troponin I tiên lượng thở máy	61
Bảng 3.14.	So sánh giữa nhóm có và không tăng NT-proBNP	64
Bảng 3.15.	Sử dụng vận mạch trong nhóm tử vong	65
Bảng 3.16.	So sánh lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị theo kết cục	66
Bảng 3.17.	Ngưỡng NT-proBNP trong tiên lượng tử vong	67
Bảng 3.18.	Các yếu tố nguy cơ tử vong trong phân tích đơn biến	68
Bảng 3.19.	Các yếu tố nguy cơ tử vong trong phân tích đa biến	68

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

STT	Tên biểu đồ	Trang
	Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi của dân số nghiên cứu	45
	Biểu đồ 3.2. Phân bố ngày bệnh khi vào sức	47
	Biểu đồ 3.3. Phân bố BMI	47
	Biểu đồ 3.4. Diễn tiến của men gan	51
	Biểu đồ 3.5. Diễn tiến của albumin	51
	Biểu đồ 3.6. Diễn tiến của lactate	52
	Biểu đồ 3.7. Diễn tiến dung tích hồng cầu.....	52
	Biểu đồ 3.8. So sánh tốc độ truyền dịch giữa hai nhóm	56
	Biểu đồ 3.9. So sánh thời gian điều trị của hai nhóm	58
	Biểu đồ 3.10. Nồng độ NT-proBNP trong nghiên cứu.....	59
	Biểu đồ 3.11. Nồng độ troponin I trong nghiên cứu.....	59
	Biểu đồ 3.12. Nồng độ NT-proBNP và troponin I với nguy cơ thở máy	61
	Biểu đồ 3.13. Nguy cơ thở máy trong nhóm sốc sớm	62
	Biểu đồ 3.14. Nguy cơ thở máy trong nhóm thừa cân béo phì.....	62
	Biểu đồ 3.15. Nồng độ NT-proBNP lần 1 và ngưỡng dịch nguy cơ quá tải.....	63
	Biểu đồ 3.16. Nồng độ NT-proBNP, troponin I và nguy cơ tử vong	67
	Biểu đồ 3.17. Khác biệt tử vong giữa 2 nhóm có và không tăng NT-proBNP	69

DANH MỤC HÌNH – LƯU ĐỒ

STT	Tên hình – lưu đồ	Trang
Hình 1.1.	Cơ chế bệnh sinh của bệnh SXHD	6
Hình 1.2.	Diễn tiến tự nhiên của bệnh nhân bị sốc SXHD	9
Hình 1.3.	Nồng độ troponin tim trong các bệnh lý	21
Lưu đồ 2.1.	Lưu đồ nghiên cứu	41
Lưu đồ 3.1.	Lưu đồ theo dõi trong nghiên cứu	44
Lưu đồ 3.2.	Lưu đồ hỗ trợ hô hấp trong nghiên cứu.....	53

ĐẶT VẤN ĐỀ

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,¹ khiến khoảng 50 triệu người mắc hàng năm.² 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 2021.³ DENV có 4 type huyết thanh (1-4) với các genotype khác nhau. Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization - WHO) phân loại bệnh nhân nhiễm DENV thành: dengue có hoặc không có dấu hiệu cảnh báo và dengue nặng với thất thoát huyết tương nặng, xuất huyết nặng hoặc suy tạng.² Trẻ em có nguy cơ nhiễm DENV nặng và tử vong cao hơn người lớn với tử vong chủ yếu do sốc và tổn thương cơ quan.⁴ Tỷ lệ tử vong do sốc cao hơn gấp 50 lần so với không sốc. Tuy nhiên, nếu được nhận biết và điều trị kịp thời, tỷ lệ tử vong do dengue nặng có thể giảm từ hơn 20% xuống dưới 1%.⁵ Các yếu tố liên quan đến nhiễm DENV nặng gồm chủng siêu vi, tình trạng miễn dịch, cơ địa gen và các yếu tố khác như tuổi, giới, bệnh nền.⁶ 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.

Nguyên nhân tử vong ở các bệnh nhi SXHD liên quan chủ yếu đến sốc kéo dài, tổn thương đa cơ quan.⁴ Hiện nay, điều trị sốc SXHD chủ yếu là bồi hoàn thể tích tuần hoàn cho các trường hợp thất thoát huyết tương nặng và lượng dịch truyền trung bình cho các trường hợp sốc SXHD nặng lên đến 200-300 ml/kg.⁷ Đồng thời, việc điều trị bồi hoàn thể tích tuần hoàn ở các bệnh nhân sốc SXHD chủ yếu dựa vào mạch, huyết áp, dung tích hồng cầu; tuy nhiên việc ước đoán lượng dịch thất thoát là tương đối, dẫn đến đôi khi truyền dịch quá mức cho bệnh nhân, đặc biệt các trường hợp có tổn thương tim. Các nghiên cứu trước đây cho thấy khi lượng dịch truyền chống sốc cho bệnh nhân sốc SXHD nhiều hơn thì tỷ 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.^{7,8} 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) là một sản phẩm của hormon lợi niệu được phát hiện từ lâu, là chỉ điểm sinh học quan trọng trong chẩn đoán, theo dõi điều trị suy tim và quá tải dịch.⁹ NT-proBNP được sản xuất khi có tình trạng quá tải dịch làm căng thành tim hoặc thiếu oxy tế bào cơ tim.^{10,11} 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.^{12,13} Theo Sandeep M và cộng sự¹⁴, có khoảng 24% bệnh nhân nhiễm DENV có tổn thương tim; ngoài ra trẻ em nhiễm DENV có nguy cơ tổn thương tim cao hơn so với người lớn và các bệnh nhân có tổn thương có nguy cơ tử vong cao hơn.¹⁵ 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-CĐ) 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. Mô tả 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.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Một số vấn đề về bệnh sốt xuất huyết dengue

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.¹⁶

1.1.1. Tình hình sốt xuất huyết dengue

1.1.1.1. Tình hình sốt xuất huyết dengue trên thế giới

Sốt dengue được nhận biết là bệnh dịch từ những năm cuối thế kỷ 18, dù căn nguyên của bệnh là do DENV được xác định vào những năm 40 của thế kỷ trước.¹⁷ Dịch tễ của bệnh thay đổi đáng kể từ chiến tranh thế giới thứ hai, với vùng dịch tễ của bệnh tiếp tục lan rộng đến ngày nay, với hơn 2,5 tỉ người sống trong vùng có nguy cơ nhiễm dengue.¹⁸ Nhiễm DENV là bệnh lan truyền từ người sang người qua trung gian muỗi, chủ yếu do nhiễm một trong bốn nhóm type huyết thanh DENV-1 đến DENV-4. Một số tác giả đề xuất DENV-5 là type huyết thanh được phát hiện ở Malaysia với đặc điểm đáp ứng kháng thể khác biệt.^{19,20} SXHD gây gánh nặng lớn về y tế, kinh tế và xã hội cho các khu vực lưu hành bệnh, đặc biệt là ở Đông Nam Á. Số ca bệnh hàng năm báo cáo cho WHO từ 0,4 đến 1,3 triệu trong giai đoạn 1996-2005, nhưng số liệu này thay đổi do báo cáo thiếu và chẩn đoán sai. Trẻ em có nguy cơ mắc dengue nặng cao và cần được chăm sóc đặc biệt. Từ năm 2000, dịch đã lan rộng ra các khu vực mới. Ở Indonesia, Myanmar, Sri Lanka, Thái Lan và Timor-Leste, dengue là nguyên nhân chính gây nhập viện và tử vong ở trẻ em. Tỷ lệ tử vong được báo cáo khoảng 1%, nhưng có thể lên đến 3-5% ở một số nơi. Năm 2007, Indonesia ghi nhận 150.000 ca, Myanmar 9.578 ca, và Thái Lan 58.836 ca. WHO đã triển khai chiến lược phòng chống dengue giai đoạn 2008-2015 với sáu yếu tố chính: giám sát, quản lý ca bệnh, ứng phó dịch, quản lý vector, huy động xã hội và nghiên cứu.²

1.1.1.1. Tình hình sốt xuất huyết dengue tại Việt Nam

Tại Việt Nam, bệnh SXHD có tỉ lệ mắc trên 100.000 dân là 56,7, thấp hơn so với một số nước và trung bình tỉ lệ tử vong trong các trường hợp mắc là 0,029%, thấp

nhất so với các quốc gia trong khu vực. Bệnh lưu hành ở hầu hết các tỉnh, thành phố, nhưng tập trung chủ yếu tại các tỉnh miền Nam và miền Trung. Giai đoạn từ 1980 đến 1999, trung bình mỗi năm ghi nhận 100.000 trường hợp mắc, 300 - 400 trường hợp tử vong, tỉ lệ tử vong trung bình từ 0,08-0,09%. Trong đó, có năm 1987 bệnh bùng phát với số mắc trên 300.000 trường hợp, gây nên trên 1.500 trường hợp tử vong (năm 1983, 1987). Giai đoạn từ 2000 đến 2015, tình hình dịch đã giảm, trung bình mỗi năm ghi nhận khoảng 50.000 đến 100.000 trường hợp mắc với gần 100 trường hợp tử vong.²¹ Tuy nhiên vào năm 2022, nước ta ghi nhận 367.729 ca nhiễm DENV, với 140 trường hợp tử vong, cao hơn 5 lần so với năm 2021.³ Tại Việt Nam, SXHD xảy ra quanh năm, cao điểm là vào mùa mưa (từ tháng 4 đến tháng 10 ở miền Bắc và tháng 6 đến tháng 12 ở miền Nam). Bệnh gặp ở cả trẻ em và người lớn.¹⁶

1.1.2. Siêu vi dengue và sinh lý bệnh khi nhiễm dengue

1.1.2.1. Cấu trúc siêu vi dengue

Siêu vi dengue (DENV) là thành viên của gia đình *Flaviviridae* dòng *Flavivirus*, cùng với *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Orthomyxoviridae* và *Reoviridae* trong nhóm *Arboviruses*.²² Cấu trúc DENV trưởng thành có bề mặt trơn láng với đường kính khoảng 50 nanometers (nm). Bộ gen mã hóa cho ba protein cấu trúc (capsid (C, 100 amino acids (aa)), pre-membrane/membrane (prM/M, 75 aa) và vỏ bao (E, 495 aa), và bảy protein không cấu trúc non-structural (NS) proteins (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B và NS5). Các protein cấu trúc hình thành nên DENV, trong khi các protein không cấu trúc tham gia vào quá trình sao chép RNA.²²

1.1.2.2. Sự lan truyền của siêu vi dengue

DENV có thể được lan truyền ở khu vực thành thị (người) hay rừng núi (động vật linh trưởng). Lan truyền ở người diễn ra ở 128 quốc gia có các vector truyền bệnh chính là muỗi *Aedes (A). aegypti* và *A. albopictus*. Lan truyền ở rừng núi vùng Đông Nam Á và Tây Phi với các véc tơ chính là muỗi *A. luteocephalus*, *A. furcifer* và *A. taylori*. Ngoài ra, lan truyền dọc của siêu vi từ muỗi mẹ sang muỗi con xảy ra trong các mùa khô hạn và giữa các đợt dịch. Do đó, sự loại trừ DENV là khó khăn do sự

phức tạp trong đường lây truyền của chúng. Bên cạnh đó, lan truyền siêu vi không thông qua véc tơ cũng được ghi nhận như: truyền máu, ghép tủy xương, lan truyền dọc từ mẹ sang con. Hơn thế nữa, sự toàn cầu hóa và phát triển của các phương tiện giao thông hiện đại làm cho siêu vi lan truyền nhanh hơn và rộng hơn đến những vùng trước đây không có dịch.²²

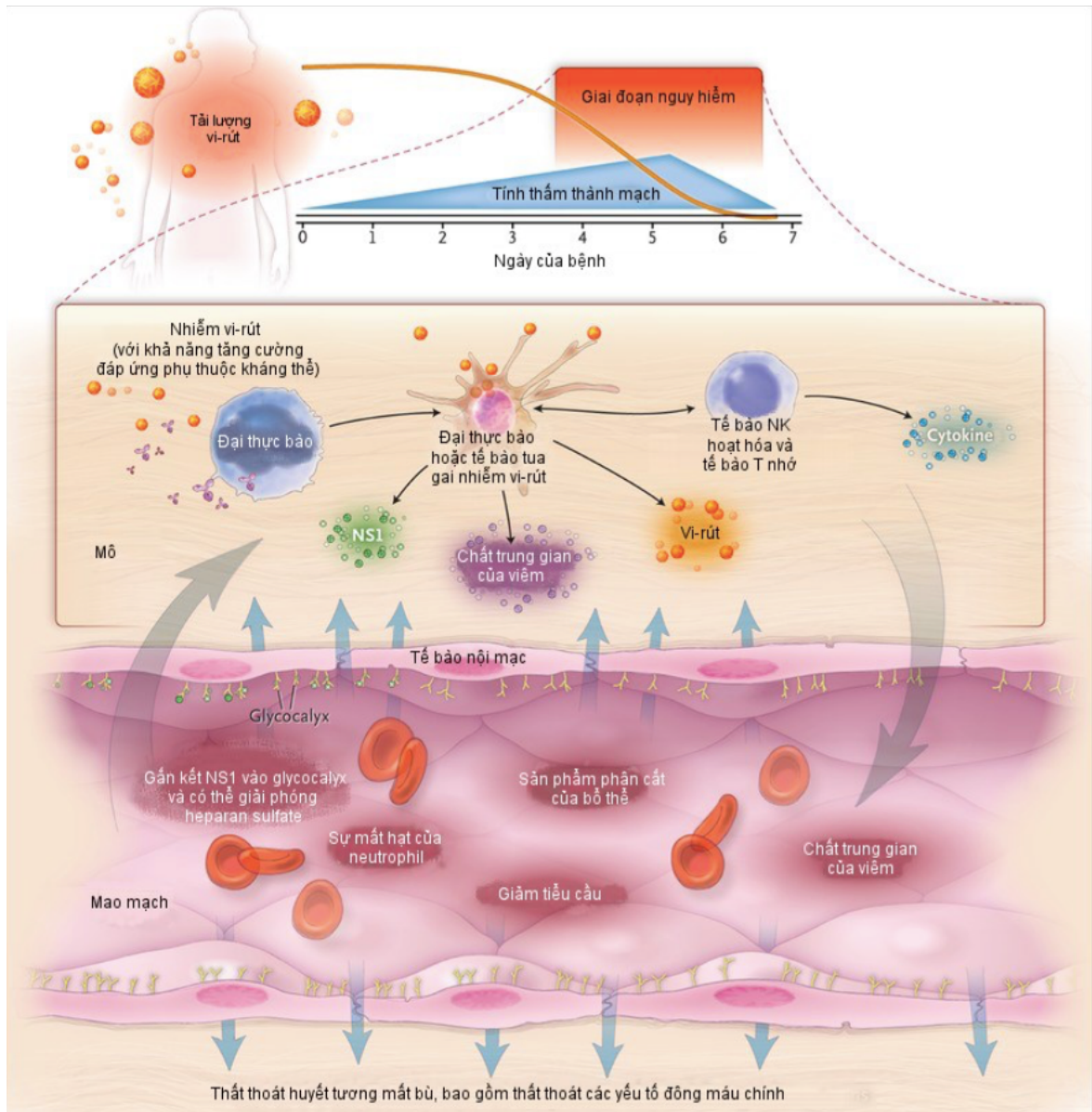
1.1.2.3. Cơ chế bệnh sinh

Bệnh sinh của nhiễm DENV rất phức tạp, vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn 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.²³ Bốn yếu tố chính kiểm soát đáp ứng khi nhiễm DENV theo một dải phản ứng: tình trạng miễn dịch, dòng siêu vi, đặc điểm di truyền và tuổi tác.²⁴ Đáp ứng miễn dịch đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của bệnh bởi bệnh nhân diễn tiến nặng nhất lúc khoảng ngày thứ tư đến ngày thứ sáu của bệnh là giai đoạn mà siêu vi đang được thải trừ khỏi bệnh nhân bởi hệ miễn dịch của ký chủ chứ không phải giai đoạn siêu vi đạt đỉnh trong máu.²³ Nhiều giả thuyết được đưa ra để giải thích cho các trường hợp nhiễm SXHD nặng hoặc tử vong trong nhiễm DENV. Tác giả Halstead đề cập đến tám cơ chế chính giải thích bệnh sinh của SXHD,²⁵ trong đó, cơ chế về nhiễm DENV tăng cường phụ thuộc kháng thể (Antibody Dependent Enhancement – ADE) và đáp ứng tế bào T quá mức được chứng minh qua nhiều nghiên cứu nhất có thể giải thích bệnh sinh của SXHD.

1.1.2.4. Tình trạng thất thoát huyết tương

Có nhiều giả thiết được đưa ra về tình trạng tăng tính thấm thành mạch ở các bệnh nhân nhiễm DENV. Thời điểm bệnh nhân giảm sốt thường khoảng ngày 3 đến ngày 7 của bệnh, tình trạng tăng tính thấm thành mạch xảy ra gây nên tình trạng cô đặc máu biểu hiện bởi tăng dần của dung tích hồng cầu. Thời gian xảy ra thất thoát huyết tương này thường kéo dài khoảng 24 – 48 giờ.² Tình trạng giảm dần số lượng bạch cầu và giảm nhanh của tiểu cầu thường xảy ra trước khi có tình trạng thất thoát huyết tương. Ở thời điểm bớt sốt này, các bệnh nhân không có tình trạng tăng tính thấm thành mạch sẽ hồi phục, ngược lại các bệnh nhân có tình trạng tăng tính thấm

thành mạch sẽ diễn tiến nặng với thất thoát huyết tương. Mức độ thất thoát huyết tương của các bệnh nhân thay đổi, mức độ tăng của dung tích hồng cầu so với mức nền của bệnh nhân phản ánh mức độ nặng của tình trạng thất thoát huyết tương. Khi huyết tương bị thoát ra khỏi lòng mạch, làm giảm thể tích tuần hoàn hiệu quả, giảm tiền tải, khi quá 20% thể tích tuần hoàn sẽ dẫn đến sốc.²⁶



Hình 1.1. Cơ chế bệnh sinh của bệnh SXHD, “Nguồn: Simmons, 2012”²⁶

Nếu không được điều trị phù hợp, bệnh nhân sẽ bị sốc, hậu quả là giảm tưới máu các cơ quan dẫn đến tổn thương đa cơ quan, toan chuyển hóa và đông máu nội mạch lan tỏa. Điều này sẽ gây ra xuất huyết nặng làm giảm dung tích hồng cầu ở các

bệnh nhân nặng. Ngoài ra, các tổn thương cơ quan nặng như xuất huyết nặng, suy gan, SXHD thể não hay tổn thương tim ở bệnh nhân SXHD càng làm cho diễn tiến bệnh và điều trị phức tạp thêm.

Lượng thất thoát tổng cộng

Bảng 1.1. Tổng kết dịch truyền trong các nghiên cứu SXHD

Tác giả	Năm	Đối tượng	Tổng lượng dịch truyền	Cao phân tử	Thời gian truyền dịch
Đông Thị Hoài Tâm và cs ⁸	2008	305 trẻ sốc SXHD độ III,IV	123,3± 33,2	21,53 ± 18,1	24-28
Nguyễn Trọng Nghĩa và cs ²⁷	2010	113 trẻ sốc SXHD dư cân, béo phì	139-170	27-52	27-35
Lương Thị Xuân Khánh, Đinh Anh Tuấn ²⁸	2011	305 trẻ sốc SXHD dư cân	137,6 ± 35,8	87,8±44,4	30,2± 15,8
Phạm Thái Sơn, Bùi Quốc Thắng ²⁹	2012	167 trẻ sốc SXHD độ III, IV	141,4±38,2	81,6±36,5	28,2 ± 7,2
Nguyễn Minh Tuấn và cs ³⁰	2014	83 trẻ SXHD tái sốc	172,4±23,9	80,2±36,5	39,7±15,1
Nguyễn Minh Tiến và cs ⁴	2016	102 trẻ sốc SXHD tử vong	215,4 ± 16,2	173,5 ± 18,6	33,4 ± 16,5
Nguyễn Minh Tiến và cs ⁷	2018	76 trẻ sốc SXHD độ III, IV	217,4 ± 28,6	164,5 ± 27,2	37,2 ± 9,4
Lê Vũ Phương Thy, Phạm Văn Quang ³¹	2019	76 trẻ sốc SXH độ III, IV	223,5 (189,2; 267,2)	168 (128,7; 212,5)	42 (34; 56)
Phạm Thị Kiều Trang và cs ³²	2019	800 trẻ sốc SXHD độ III.IV	135-148	53-70	27
Nguyễn Tô Bảo Toàn và cs ³³	2020	39 trẻ sốc SXHD	169 ± 75,4	117,9 ± 46,8	29,7 ± 1,3

Theo hướng dẫn của WHO, tổng lượng dịch truyền cho bệnh nhân sốc SXHD khoảng 120 ml/kg và khoảng 150 ml/kg cho bệnh nhân sốc SXHD nặng, với tổng thời gian truyền dịch khoảng 24 đến 48 giờ, tương ứng với thời gian thất thoát huyết tương ở các bệnh nhân SXHD có sốc.²

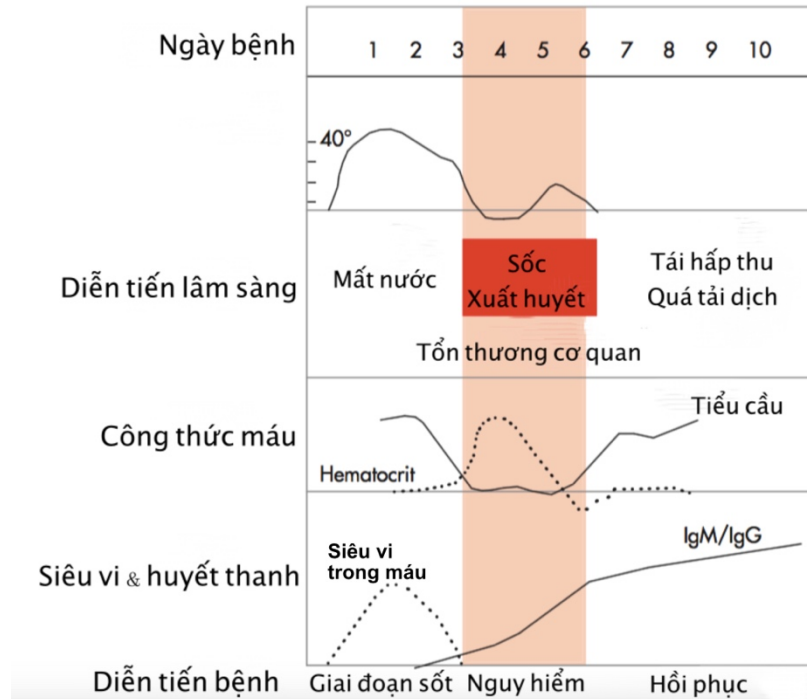
Tại Việt Nam, nghiên cứu của Đông Thị Hoài Tâm và cộng sự cũng có tổng lượng dịch truyền tương ứng với hướng dẫn của WHO.⁸ Nhưng các nghiên cứu sau đó cho thấy tổng lượng dịch truyền nhiều hơn hẳn, đặc biệt là các nghiên cứu ở các trẻ sốc SXHD tái sốc của tác giả Nguyễn Minh Tuấn và cộng sự³⁰ với tổng lượng dịch truyền 170 ml/kg/40 giờ hay nghiên cứu ở các trẻ tử vong do sốc SXHD của tác giả Nguyễn Minh Tiến và cộng sự⁷ với tổng lượng dịch truyền là 215 ml/kg/33 giờ và nghiên cứu của tác giả Lê Vũ Phượng Thy và cộng sự³¹ với tổng lượng dịch truyền là 223 ml/kg/42 giờ.

Tốc độ truyền dịch trung bình

Theo hướng dẫn điều trị của WHO 2009, một trẻ sốc SXHD (độ 3) sẽ cần truyền khoảng 60 ml/kg trong 6 giờ đầu, tương ứng khoảng 10ml/kg/giờ; sẽ giảm xuống khoảng 4-5 ml/kg/giờ trong 6 giờ tiếp theo và khoảng 3 ml/kg/giờ trong những giờ kế.² Nếu bệnh nhân ổn định, dung tích hồng cầu không thay đổi và không có xuất huyết kèm theo thì tốc độ thất thoát trung bình của bệnh nhân tương ứng với tốc độ dịch truyền được truyền vào. Từ các nghiên cứu trên, ta có thể thấy được hầu hết các trẻ có tốc độ thất thoát trung bình khoảng 5 ml/kg/giờ tính cho cả đợt điều trị. Tuy nhiên, theo WHO lượng thất thoát ở bệnh nhân sốc SXHD không đều nhau mà tăng dần, đạt đỉnh ở khoảng ngày 3 – ngày 6 của bệnh, sau đó giảm dần như hình 1.2.

Để dễ hình dung lượng thất thoát và so sánh mức độ nặng nhẹ về tốc độ thất thoát ở các bệnh nhân sốc SXHD khác nhau ta có thể tính toán tốc độ thất thoát trung bình của bệnh nhân trong vòng 6 giờ. Nếu dung tích hồng cầu của bệnh nhân không đổi và bệnh nhân không đang truyền hồng cầu, tốc độ thất thoát trung bình của bệnh nhân trong 6 giờ sẽ bằng tổng lượng dịch truyền vào trừ tổng lượng xuất trong 6 giờ. Tính toán tốc độ thất thoát trung bình trong 6 giờ giúp so sánh mức độ nặng về tốc

độ thất thoát giữa các trường hợp sốc SXHD khác nhau và giúp hướng dẫn điều trị tốc độ dịch truyền bồi hoàn tiếp theo cho bệnh nhân.



Hình 1.2. Diễn tiến tự nhiên của bệnh nhân bị sốc SXHD, “*Nguồn: WHO, 2009*”²

1.1.2.5. Tình trạng rối loạn đông máu

Bên cạnh thất thoát huyết tương là cơ chế chính, người ta còn thấy có tình trạng giảm tiểu cầu, rối loạn đông máu, hoạt hóa bổ thể, tổn thương gan, tăng tính thấm thành mạch ở ngay trước thời điểm bệnh nhân giảm sốt gợi ý rằng sốc SXHD có thể do nồng độ của một số yếu tố lưu hành trong máu trong giai đoạn cấp vượt “ngưỡng” ở thời điểm bệnh nhân giảm sốt. Các yếu tố đó có thể là NS1 hoặc các thành phần khác của DENV phản ứng với hệ thống bổ thể, làm kéo dài aPTT gây nên tình trạng rối loạn đông máu. Rối loạn đông máu chính ở bệnh nhân SXHD bao gồm giảm tiểu cầu và rối loạn đông máu.³⁴

Giảm tiểu cầu ở bệnh nhân SXHD do ức chế tuỷ thoáng qua và tăng phá hủy tiểu cầu trong máu ngoại vi trong giai đoạn sốt và hạ sốt. Tiểu cầu có thể thấp đến 5000 tiểu cầu trong một ml máu. Mặc dù giảm tiểu cầu có thể gặp trong nhiều bệnh cảnh nhiễm siêu vi khác nhau, nếu bệnh nhân có giảm tiểu cầu nhiều kèm với tăng tính thấm thành mạch là khá đặc trưng trong bệnh cảnh SXHD.^{2,34,35}

Rối loạn đông máu ở bệnh nhân SXHD bao gồm thay đổi trong hệ thống đông máu, dẫn đến tăng aPTT và giảm fibrinogen. Mặc dù nồng độ các yếu tố tiền đông có thể tăng ở một số trường hợp, hầu hết bệnh nhân nhiễm DENV đều giảm đáng kể nồng độ các protein kháng đông.³⁴ Trong phân tích gộp từ 12.221 bệnh nhân DENV của Adane T, tỉ lệ kéo dài aPTT là 42,91% và PT là 16,48%. Đặc biệt, trẻ em có tỉ lệ kéo dài aPTT cao hơn người lớn, 51,21% so với 44,89%.³⁶ Wills BA và cộng sự nghiên cứu trên 167 trẻ em bị SXHD cho thấy PT và aPTT tăng nhẹ vào ngày sóc và ngày sau đó, mặc dù vẫn trong giới hạn bình thường. Khi so sánh với giá trị của chính bệnh nhân một tháng sau khi xuất viện, PT và aPTT tăng có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu cũng cho thấy sự giảm các protein ức chế đông máu như protein S, protein C, antithrombin III, trong khi các yếu tố gây tăng đông và hủy fibrin như yếu tố mô, thrombomodulin và plasminogen activator inhibitor type 1 lại tăng đáng kể.³⁷ Tuy nhiên, khi đánh giá nồng độ protein ở bệnh nhân SXHD, cần lưu ý đến sự thất thoát protein cùng huyết tương và sự pha loãng do truyền dịch. Sự tương tác giữa hai hệ đông máu và việc sử dụng quá mức các protein đông máu cũng ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm.

Nhiều cytokin và chemokine tiền viêm tăng ở bệnh nhân nhiễm DENV bao gồm yếu tố ức chế di chuyển đại thực bào (macrophage migration inhibitory factor - MIF). Nồng độ MIF trong huyết thanh của bệnh nhân tương quan với độ nặng và tử vong ở bệnh nhân nhiễm DENV.³⁸ Ngoài ra, các tế bào khác nhau bị nhiễm DENV cũng bị kích thích sản xuất MIF. Đến lượt mình, MIF lại kích thích sản xuất các cytokin và chemokine khác như tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , vascular cell adhesion molecule-1, intracellular cell adhesion molecule-1, matrix metalloproteinases và yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu. Sau đó, các cytokin như tumor necrosis factor- α và interleukin-1 β kích thích sự tổng hợp của yếu tố hoạt hóa tiểu cầu. Yếu tố hoạt hóa tiểu cầu có vai trò quan trọng gây giảm tiểu cầu, rối loạn đông máu, thất thoát huyết tương và tử vong.³⁹ Bên cạnh đó, người ta cũng thấy nồng độ interleukin-6 (IL-6) trong huyết tương của bệnh nhân nhiễm DENV cao. Nồng độ IL-6 cao này đóng vai trò quan trọng trong việc kích thích sản xuất các tự kháng thể kháng tiểu cầu, kháng

nội mạc mạch máu, cũng như ảnh hưởng đến quá trình đông máu. Theo đó, IL-6 làm giảm sản xuất yếu tố XII trong con đường đông máu nội sinh, làm kéo dài aPTT.⁴⁰

NS1 có thể phản ứng với bổ thể và gắn kết với thrombin và prothrombin. Sự gắn kết với prothrombin ức chế hoạt động của nó, góp phần kéo dài aPTT ở bệnh nhân DENV. Điều này giải thích tại sao aPTT bất thường ở giai đoạn nặng khi lượng kháng thể còn thấp.³⁹ Ở hầu hết các bệnh nhân nhiễm DENV, rối loạn đông máu là không đáng kể và tự hồi phục trong vài ngày. Ở các bệnh nhân bị sốc SXHD, tình trạng rối loạn đông máu này còn bị làm nặng thêm bởi tình trạng hạ huyết áp và giảm cung cấp oxy cho mô, làm cho bệnh nhân bị xuất huyết nặng hơn. Ở bệnh nhân SXHD, bệnh nhân có thể bị xuất huyết tiêu hóa lượng nhiều nhưng chưa biểu hiện trên lâm sàng.^{24,34}

Hậu quả của sốc kéo dài

Sốc là một hội chứng, từ giảm tưới máu ban đầu đến tổn thương đa cơ quan và cuối cùng là tử vong. Khi huyết áp tâm thu giảm, sốc mất bù xảy ra, ảnh hưởng đến tất cả các cơ quan. Giảm oxy cung cấp có thể gây rối loạn đông máu và tổn thương gan, làm giảm tổng hợp các yếu tố đông máu. Hạ thân nhiệt và toan chuyển hóa cũng làm nặng thêm tình trạng rối loạn đông máu ở bệnh nhân sốc SXHD. Sốc tiềm ẩn là tình trạng huyết áp bình thường nhưng giảm tưới máu vẫn tồn tại, thường không được điều trị đầy đủ và gây tử vong ở đơn vị chăm sóc tích cực (ICU). Ở bệnh nhân sốc, giảm tưới máu mô có thể xảy ra trước khi hạ huyết áp biểu hiện. Suy đa cơ quan có thể xảy ra đồng thời với giảm tưới máu và tiến triển khi bệnh nhân bị sốc tiềm ẩn. Tình trạng giảm tưới máu kéo dài ảnh hưởng lên nhiều cơ quan. Rối loạn chức năng đa cơ quan phụ thuộc vào mức độ tổn thương do thiếu máu cục bộ và khả năng dự trữ sinh lý của từng cơ quan.⁴¹

Tình trạng rối loạn đông máu, rối loạn chức năng nội mạc, tổn thương cấu trúc và hoạt hóa kéo dài của các đáp ứng viêm khu trú, cùng với sự tiến triển của tổn thương các cơ quan do rối loạn phân bố tưới máu và giảm oxy mô. Bất kể nguyên nhân sốc là gì, nếu không được điều trị tốt, hậu quả cuối cùng cũng sẽ giống nhau, đó là giảm oxy máu toàn thể. Nếu không được điều trị hay điều trị không đủ ở giai đoạn

mất bù, có thể dẫn đến “điểm không thể quay đầu”, khi tất cả các loại sốc chuyển qua giai đoạn tiến triển đến tử vong mà bệnh nhân sẽ không đáp ứng với vận mạch, giảm chuyển hóa, hạ thân nhiệt, và giảm tiêu thụ oxy ở tế bào với $ScvO_2$ không phụ thuộc vào nguyên nhân sốc. Giai đoạn này gọi là sốc không hồi phục.⁴¹

Tóm lại, cơ chế chính gây sốc ở bệnh nhân SXHD giai đoạn đầu là sốc giảm thể tích do thất thoát huyết tương, kết hợp với xuất huyết do rối loạn đông máu. Khi đó, cơ thể cố gắng duy trì huyết áp và áp lực tưới máu cho các cơ quan quan trọng bằng cách co mạch ngoại biên. Tổn thương tim có thể góp phần, nhưng giảm sức co bóp thường không đáng kể ở bệnh nhân không có bệnh tim trước đó. Ở giai đoạn sau, sốc kéo dài gây giảm tưới máu và oxy cho các tế bào, đặc biệt là cơ tim và mạch máu, dẫn đến sự kết hợp của sốc giảm thể tích, giảm co bóp cơ tim và giãn mạch.

1.1.2.6. Tổn thương cơ quan trong nhiễm siêu vi dengue

Tổn thương gan

Ở các bệnh nhân sốc SXHD, gan là cơ quan thường bị tổn thương nhất, với khoảng 60-90% bệnh nhân nhiễm DENV. Các biến chứng trên gan thường là gan to, tăng men gan, vàng da, viêm gan cấp nặng, suy gan. Hầu hết các trường hợp biểu hiện với tăng men gan nhẹ đến trung bình. Tuy nhiên, tăng men gan gấp mười lần hiện diện ở khoảng từ 3-11% các trường hợp nhiễm DENV. Tổn thương gan ở bệnh nhân nhiễm DENV được giải thích do tổn thương trực tiếp của siêu vi và rối loạn miễn dịch. Tổn thương gan ở bệnh nhân nhiễm DENV thay đổi từ tăng men gan không triệu chứng đến suy gan cấp. Suy gan cấp thường gặp ở trẻ em hơn so với người lớn, thường xuất hiện ở khoảng 7,5 ngày sau khi bệnh nhân bắt đầu sốt. Tùy theo các báo cáo khác nhau, suy gan cấp thường gặp ở khoảng 18,5% đến 35% bệnh nhân nhiễm DENV.⁴²

Các bệnh nhân suy gan thường có đáp ứng viêm quá mức kèm theo tình trạng giãn mạch quá mức, thất thoát dịch ra khỏi mao mạch, làm nặng thêm tình trạng giảm thể tích ở bệnh nhân sốc SXHD và làm cho sốc diễn tiến nặng hơn. Ngoài ra, các bệnh nhân suy gan cấp bị rối loạn miễn dịch và dễ bị nhiễm khuẩn hơn. Điều này làm cho các thay đổi huyết động ở bệnh nhân suy gan khó đánh giá hơn. Đối với các bệnh

nhân nhiễm DENV có suy gan cấp, để ổn định tình trạng huyết động, ngoài việc hồi phục thể tích tuần hoàn, cần sử dụng vận mạch. Đối với các bệnh nhân có tình trạng giãn mạch hệ thống, vận mạch được chọn là norepinephrine. Đối với các bệnh nhân có suy tim đi kèm, norepinephrine nên được sử dụng sớm và sử dụng dịch vừa đủ để duy trì tưới máu.⁴³

Tổn thương thận

Tổn thương thận là một trong những biến chứng nghiêm trọng và phổ biến ở bệnh nhân SXHD, gây ra nhiều loại bệnh lý thận khác nhau, từ tăng creatinine huyết thanh đến suy thận cấp, hoại tử ống thận, hội chứng tán huyết ure huyết, protein niệu, bệnh cầu thận và hội chứng thận hư. Nguyên nhân của các tổn thương thận này rất đa dạng, bao gồm tác động trực tiếp của siêu vi, rối loạn huyết động, tiêu cơ vân, tự miễn dịch và tổn thương cầu thận cấp tính. Suy thận cấp ở bệnh nhân nhiễm DENV là một biến chứng nổi bật, với tỉ lệ mắc dao động từ 0,3% đến 14,2%, tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh, phương pháp đánh giá và thời gian điều trị. Suy thận cấp ở bệnh nhân nhiễm DENV có thể xảy ra ở bất kỳ độ tuổi nào, với các yếu tố gây nên suy thận cấp bao gồm xâm nhập trực tiếp của siêu vi vào tế bào thận, rối loạn huyết động, tiêu cơ vân, viêm cầu thận, hội chứng tan máu-ure huyết và phức hợp kháng nguyên-kháng thể. Xâm nhập trực tiếp của siêu vi vào tế bào thận là một trong những nguyên nhân chính gây tổn thương thận. Các nghiên cứu cho thấy siêu vi có thể tấn công trực tiếp vào các tế bào cầu thận và ống thận, gây ra viêm nhiễm và tổn thương. Ngoài ra, phản ứng viêm mạnh mẽ do các cytokin viêm (như IL-6, IL-17, IL-18 và TNF- α) cũng gây tổn thương nội mô và kích hoạt hệ thống bổ thể, dẫn đến tổn thương thận. Tiêu cơ vân do các cytokin độc cơ như TNF- α và các tổn thương cơ trực tiếp cũng gây ra co thắt mạch thận và tổn thương ống thận, dẫn đến suy thận cấp. Tự miễn dịch là một cơ chế khác gây tổn thương thận do SXHD. Hiện tượng này dẫn đến sự xuất hiện của các tự kháng thể chống lại tiểu cầu, tế bào nội mô và các phân tử đông máu. Những tự kháng thể này gây ra rối loạn chức năng tiểu cầu, tổn thương nội mô và rối loạn đông máu. Viêm cầu thận và hội chứng tan máu-ure huyết là các dạng bệnh lý cầu thận liên quan đến SXHD, có thể gây ra tổn thương thận nghiêm trọng và dẫn đến

suy thận cấp. Tiểu protein và tiểu máu cũng là các triệu chứng phổ biến ở bệnh nhân nhiễm DENV. Protein niệu có thể xuất hiện ở mức độ nhẹ đến trung bình, nhưng cũng có thể đạt đến mức độ nặng ở một số bệnh nhân, chỉ ra rằng thận đang bị tổn thương nghiêm trọng. Tiểu máu, mặc dù thường không tiến triển đến mức độ nghiêm trọng, nhưng cũng là dấu hiệu của tổn thương cầu thận do các phức hợp miễn dịch. Rối loạn điện giải là triệu chứng thường gặp nhất ở bệnh nhân SXHD, với hạ natri máu là hiện tượng phổ biến nhất. Mức độ natri trong máu liên quan mật thiết đến mức độ nghiêm trọng của bệnh, với mức natri thấp nhất được ghi nhận ở những bệnh nhân sốc dengue. Hạ kali máu cũng được báo cáo ở một số bệnh nhân, mặc dù cơ chế chính xác chưa được làm rõ, nhưng có thể liên quan đến tổn thương ống thận và bài tiết kali quá mức qua nước tiểu.⁴²

Chẩn đoán và điều trị kịp thời tổn thương thận do SXHD là rất quan trọng để giảm thiểu tỉ lệ tử vong và biến chứng. Điều trị bao gồm việc cung cấp dịch truyền, máu hoặc huyết tương, và sử dụng các loại thuốc phù hợp. Việc nghiên cứu và hiểu rõ hơn về các cơ chế gây tổn thương thận do SXHD sẽ giúp cải thiện quản lý và điều trị bệnh, từ đó giảm thiểu gánh nặng y tế, kinh tế và xã hội do bệnh này gây ra.

Tổn thương tim

Tổn thương tim ở bệnh nhân SXHD là một vấn đề phức tạp do thiếu tiêu chí rõ ràng để xác định. Các biểu hiện như tụt huyết áp, sốc, loạn nhịp tim và phù phổi thường gặp ở bệnh nhân sốc SXHD nặng. Tình trạng rối loạn huyết động và mất cân bằng nội môi do thất thoát huyết tương và giảm tưới máu mô là nguyên nhân chủ yếu. Trong sốc SXHD, giảm thể tích nhát bóp của thất trái tương quan với tăng mất dịch qua khoang thứ ba và tăng lượng dịch chống sốc. Rối loạn điện giải và loạn nhịp tim cũng phổ biến, do đó cần đánh giá toàn diện lâm sàng, điện tim, sinh hóa tim và siêu âm tim khi đánh giá tổn thương tim ở bệnh nhân sốc SXHD.⁴⁴

Trong một tổng quan hệ thống và phân tích gộp từ 16 nghiên cứu với 2.795 bệnh nhân DENV, tỉ lệ viêm cơ tim là 24%, với sự khác biệt lớn giữa các nghiên cứu do tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau,¹⁴ dao động từ 2,4% trong nghiên cứu của Mansanguan C và cộng sự⁴⁵ đến 78% trong nghiên cứu của Buntubatu S và cộng sự⁴⁶.

Trong nghiên cứu của Buntubatu S và cộng sự, các tác giả này định nghĩa viêm cơ tim khi có tăng bất kỳ loại men tim nào như: CK, CK-MB, troponin I hoặc có bất thường ECG bất kỳ như nhịp nhanh xoang, chậm xoang, điện thế QRS thấp, thay đổi STT, kéo dài khoảng QT, block nhĩ thất, hoặc bất cứ rối loạn nhịp nhĩ hoặc thất nào. Định nghĩa này của tác giả Buntubatu S và cộng sự là quá nhạy để chẩn đoán viêm cơ tim ở các bệnh nhân nhiễm DENV. Ngược lại, trong nghiên cứu của Mansanguan C và cộng sự, tiêu chuẩn chẩn đoán viêm cơ tim rất nghiêm ngặt dựa trên tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch Châu Âu, bao gồm tăng men tim như troponin I và/hoặc CK-MB, kèm theo giảm sức co bóp cơ tim với phân suất tống máu thất trái giảm dưới 50% trên siêu âm tim. Do đó, trong nghiên cứu của Mansanguan C và cộng sự tỉ lệ viêm cơ tim là thấp với 2,4%. Đồng thời, cũng giống như Buntubatu S và cộng sự, nghiên cứu này cũng cho thấy các bệnh nhân nhiễm DENV nặng như SXHD hay sốc SXHD nguy cơ tổn thương tim cao hơn so với các bệnh nhân nhiễm DENV đơn thuần.⁴⁵ Một phân tích gộp khác từ 26 nghiên cứu với 6.622 bệnh nhân DENV cho thấy tỉ lệ viêm cơ tim là 12,4%, với tỉ lệ cao hơn ở châu Á so với Mỹ La tinh và trẻ em có nguy cơ cao hơn người lớn. Viêm cơ tim làm tăng nguy cơ bệnh nặng và tử vong, với tỉ lệ tử vong cao gấp 19 lần so với bệnh nhân không viêm cơ tim.¹⁵

Cơ chế tổn thương tim ở bệnh nhân sốc SXHD có thể do tổn thương tế bào cơ tim bởi cytokin, xâm lấn trực tiếp của siêu vi, tình trạng toan hóa máu và rối loạn phân bố canxi trong tế bào cơ tim.^{42,44} Các nghiên cứu cho thấy type huyết thanh DENV-2 và DENV-3 liên quan đến tổn thương tim, từ viêm cơ tim không triệu chứng đến rối loạn chức năng cơ tim ở bệnh nhân sốc SXHD. Biểu hiện lâm sàng thường gặp bao gồm đau ngực, hồi hộp, loạn nhịp, nhịp chậm xoang, nhịp nhanh xoang, tràn dịch màng tim, giảm động thành tim, phù phổi và tăng men tim. Chẩn đoán và điều trị kịp thời tổn thương tim là rất quan trọng để giảm thiểu biến chứng và tử vong ở bệnh nhân SXHD.⁴²

1.1.2.7. Suy hô hấp ở bệnh nhân sốt xuất huyết dengue

Suy hô hấp ở bệnh nhân sốc SXHD có thể do nhiều nguyên nhân như tràn dịch màng bụng, tràn dịch màng phổi, quá tải dịch, hội chứng nguy kịch hô hấp (ARDS),

sốt xuất huyết thể não. Quá tải dịch ở bệnh nhân SXHD có thể do nhiều nguyên nhân, bao gồm truyền dịch quá nhiều hoặc quá nhanh; sử dụng dung dịch nước muối nhược trương thay vì đẳng trương; truyền quá nhiều dịch không đúng chỉ định ở bệnh nhân bị chảy máu nặng không được nhận biết; truyền không đúng các chế phẩm máu như huyết tương tươi đông lạnh, tiểu cầu đậm đặc và tiểu cầu lạnh; tiếp tục truyền dịch sau khi đã ngừng thoát huyết tương (24-48 giờ sau khi hết sốt); và các bệnh đồng mắc như bệnh tim bẩm sinh hoặc bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh phổi và thận mạn tính. Các dấu hiệu lâm sàng sớm của quá tải dịch bao gồm: khó thở, thở nhanh, thở co lõm, khò khè hoặc ran ẩm, tràn dịch màng phổi lượng nhiều, bụng báng căng và tăng áp lực tĩnh mạch cảnh.²

ARDS là một biến chứng nghiêm trọng ở các bệnh nhân sốc SXHD, đặc biệt thường gặp trong các đơn vị chăm sóc tích cực trẻ em tại các khu vực lưu hành bệnh. ARDS xảy ra ở các bệnh nhân sốc SXHD, khi kháng nguyên của DENV được phát hiện trong các tế bào phế nang, gây tăng tính thấm thành mạch và dẫn đến sự thất thoát dịch vào mô kẽ và phế nang. SXHD liên quan đến tăng tính thấm mạch máu, giảm tiểu cầu và xuất huyết. Sự thay đổi chức năng của nội mô là nguyên nhân chính dẫn đến thoát huyết tương trong SXHD, mặc dù các biến chứng mạch máu này thường có thể hồi phục nhanh chóng mà không để lại di chứng nghiêm trọng. Các nghiên cứu cho thấy quá trình sao chép của DENV chủ yếu xảy ra trong tế bào biểu mô phổi, và phổi được xem là cơ quan dễ bị nhiễm DENV, với sự hiện diện của hạt siêu vi trong tế bào phổi, sự tổng hợp RNA của DENV và sự giải phóng hạt DENV vào ngoại bào. Hiệu quả sao chép của DENV trong tế bào phổi khác biệt ở các type huyết thanh với DENV-2 > DENV-3 > DENV-4 > DENV-1. Các tế bào biểu mô phổi có khả năng bị tấn công bởi DENV, trong đó IL-6 và RANTES có vai trò then chốt trong cơ chế gây bệnh liên quan đến biến chứng phổi do DENV. Các tổn thương phổi ở bệnh nhân SXHD bao gồm tràn dịch màng phổi, tăng tính thấm mạch máu, thoát huyết tương và rối loạn cầm máu.⁴²

1.1.3. Một số vấn đề về điều trị

Theo hướng dẫn của Bộ Y tế³⁵ thì mục tiêu của hồi sức dịch ở bệnh nhân sốc SXHD là nhằm cải thiện tình trạng tưới máu trung tâm và ngoại biên (giảm nhịp tim nhanh, cải thiện huyết áp, trương lực mạch, chi hồng ấm và CRT < 2 giây) và cải thiện tưới máu cơ quan đích như ổn định tri giác, thể tích nước tiểu $\geq 0,5$ ml/kg/giờ, giảm tình trạng toan chuyển hóa. Với cơ chế chính là thất thoát huyết tương dẫn đến sốc giảm thể tích, điều trị sốc SXHD chủ yếu là hồi sức dịch, chủ yếu là dịch tinh thể đẳng trương, khi bệnh nhân thất thoát nhiều, giảm áp lực keo thì cân nhắc sử dụng dung dịch cao phân tử. Một tỉ lệ nhỏ bệnh nhân sốc kéo dài, có tổn thương tim kèm hay quá tải dịch thì có chỉ định sử dụng thuốc tăng co bóp cơ tim. Với các bệnh nhân có tình trạng giãn mạch như suy gan, sốc kéo dài thì có chỉ định thuốc co mạch.

Khi bệnh nhân sốc mất bù cần được điều trị tích cực, như được mô tả ở phụ lục 7 với lưu đồ điều trị sốc SXHD nặng. Khởi đầu với hồi sức dịch 20 ml/kg truyền tĩnh mạch nhanh trong 15 phút để nhanh chóng đưa bệnh nhân ra khỏi sốc. Nếu tình trạng bệnh nhân cải thiện thì giảm dịch theo phác đồ. Nếu tình trạng bệnh nhân không cải thiện kèm theo cô đặc máu cần chuyển sang bolus dịch cao phân tử. Nếu không cải thiện thì thử dung tích hồng cầu nếu giảm xem xét truyền máu càng sớm càng tốt; nếu dung tích hồng cầu vẫn cao thì tiếp tục bolus cao phân tử liều ba sau đó giảm liều tùy theo đáp ứng của bệnh nhân. Các bệnh nhân sử dụng dịch với tốc độ càng cao càng cần theo dõi sát tình trạng quá tải đồng thời đảm bảo đủ thể tích nội mạch cho bệnh nhân. Bệnh nhân cần được theo dõi sát sinh hiệu, nước tiểu, SpO₂, ECG và nên được đo huyết áp động mạch xâm lấn để theo dõi sát. Thay đổi dung tích hồng cầu ở bệnh nhân sốc SXHD nặng cần được đánh giá cùng lúc với các dấu hiệu lâm sàng.

Với trẻ sốc SXHD còn bù, được mô tả ở phụ lục 7 tại lưu đồ điều trị sốc SXHD, trong một giờ đầu, phải nhanh chóng thay thế lượng huyết tương thất thoát bằng ringer lactate hoặc NaCl 0,9% 20 ml/kg/giờ sau đó đánh giá lâm sàng, dung tích hồng cầu. Nếu lâm sàng bệnh nhân cải thiện và dung tích hồng cầu trở về bình thường thì giảm dần dịch theo lưu đồ và ngưng dịch truyền sau 24-48 giờ.

- Nếu lâm sàng không cải thiện và còn cô đặc máu thì chuyển sang cao phân tử 10-20 ml/kg/giờ. Nếu bệnh nhân cải thiện, giảm tốc độ dịch truyền cao phân tử sau đó chuyển sang điện giải và ngưng dịch truyền sau 24-48 giờ. Nếu lâm sàng không cải thiện, tiếp tục cao phân tử 10-20 ml/kg/giờ đồng thời điều chỉnh tình trạng toan máu, đường huyết, điện giải.
- Nếu lâm sàng không cải thiện và dung tích hồng cầu giảm cần thăm khám để phát hiện xuất huyết nội và truyền máu. Sau đó điều chỉnh tốc độ dịch truyền tùy vào đáp ứng lâm sàng và dung tích hồng cầu của bệnh nhân.

Với trẻ sốc SXHD nặng, thì nhanh chóng bơm trực tiếp lượng huyết tương thất thoát bằng ringer lactate hoặc NaCl 0,9% 20 ml/kg trong 15 phút sau đó đánh giá lại mạch, huyết áp người bệnh.

- Nếu bệnh nhân ra sốc, chuyển sang cao phân tử 10 ml/kg/giờ và giảm tốc độ dịch truyền cao phân tử; nếu bệnh nhân đáp ứng thì giảm dần dịch theo lưu đồ và ngưng dịch truyền sau 24-48 giờ.
- Nếu bệnh nhân còn sốc, truyền dung dịch cao phân tử 15-20 ml/kg/giờ và giảm dịch sau đó nếu bệnh nhân cải thiện.
- Nếu bệnh nhân còn sốc sau khi truyền dung dịch cao phân tử 15-20 ml/kg/giờ, đánh giá lại lâm sàng và dung tích hồng cầu. Nếu dung tích hồng cầu còn cao thì tiếp tục cao phân tử 10-20 ml/kg/giờ. Nếu dung tích hồng cầu thấp thì truyền máu song song với cao phân tử 10 ml/kg/giờ. Nếu mạch huyết áp vẫn không đo được thì bơm tĩnh mạch trực tiếp dung dịch cao phân tử 20 ml/kg trong 15 phút sau đó xử trí tiếp theo dựa vào lâm sàng, áp lực tĩnh mạch trung tâm, dung tích hồng cầu.

Tiêu chuẩn ngưng truyền dịch ở trẻ sốc SXHD dựa vào phối hợp lâm sàng ổn định như chi ấm, mạch rõ, huyết áp ổn định, tiểu khá và dung tích hồng cầu ổn định. Thời điểm ngưng dịch truyền thường là 24 giờ sau khi hết sốc và bệnh nhân có các dấu hiệu của giai đoạn hồi phục. Tổng dịch truyền thường là 120-150 ml/kg trong sốc SXHD. Với các bệnh nhân sốc SXHD nặng, thời gian truyền dịch và thể tích dịch truyền thường nhiều hơn. Ngoài ra, nếu bệnh nhân có dấu hiệu quá tải hoặc phù phổi

cần ngưng dịch truyền. Khi điều trị sốc, cũng cần phải chú ý đến điều chỉnh rối loạn điện giải và thăng bằng kiềm toan. Chỉ định truyền máu khi dung tích hồng cầu $\leq 35\%$ kèm sốc thất bại hoặc kém đáp ứng với bù dịch ≥ 40 ml/kg; dung tích hồng cầu giảm nhanh $> 20\%$ kèm sốc thất bại hoặc kém đáp ứng với bù dịch; hoặc dung tích hồng cầu $\leq 40\%$ kèm đang xuất huyết ồ ạt.

Chỉ định truyền huyết tương tươi đông lạnh khi bệnh nhân có rối loạn đông máu nặng như PT tăng trên 2 lần bình thường hoặc INR $> 1,5$ kèm theo đang có tình trạng xuất huyết nặng trên lâm sàng hay bệnh nhân có chỉ định chọc màng bụng, màng phổi hoặc phải truyền máu khối lượng lớn tương ứng $\geq \frac{1}{2}$ thể tích máu của bệnh nhân.

Sử dụng thuốc vận mạch ở các bệnh nhân sốc SXHD chủ yếu theo kinh nghiệm khi bệnh nhân còn sốc dù đã được truyền đủ dịch qua đánh giá áp lực tĩnh mạch trung tâm hoặc siêu âm hoặc các thông số đánh giá tiền tải khác như PPV hay SVV. Dopamin là thuốc lựa chọn đầu tay với liều 5-10 mcg/kg/phút. Dobutamin được chỉ định khi có giảm sức co bóp cơ tim hoặc phù phổi hoặc thất bại với dopamin. Nếu thất bại với dopamin và dobutamin thì sẽ phối hợp với noradrenalin với liều 0,05-0,3 $\mu\text{g/kg/phút}$ khi bệnh nhân có giảm kháng lực mạch máu hệ thống hoặc phối hợp với adrenalin với liều 0,05 - 0,3 $\mu\text{g/kg/phút}$ khi bệnh nhân có giảm sức co bóp cơ tim, giảm cung lượng tim.³⁵

1.2. Troponin I ở bệnh nhân nhiễm DENV

1.2.1. Các chỉ điểm sinh học đánh giá tổn thương tế bào cơ tim

Sử dụng các chỉ điểm sinh học để chẩn đoán hoặc loại trừ nhồi máu cơ tim đã có nhiều tiến bộ đáng kể. Ban đầu, các chỉ điểm sinh học như aspartate aminotransferase (AST), creatine kinase (CK), và lactate dehydrogenase (LDH) được sử dụng, nhưng thiếu đặc hiệu cho cơ tim. Creatine kinase - myocardial band (CK-MB), mặc dù chủ yếu ở cơ tim, cũng chiếm 5% trong cơ vân. Troponin, được phát hiện vào thập niên 1960, là protein mới trong cơ vân và tim. Troponin tim như troponin I và T có các isoform đặc hiệu cho cơ tim.⁴⁷ Cuối thập niên 1980, Cummins và cộng sự phát triển miễn dịch phóng xạ cho cTnI và nhận thấy cTnI tăng cao ở bệnh nhân vài giờ sau nhồi máu cơ tim cấp, đạt đỉnh sau 18 giờ.⁴⁸ Điều này làm cho các

troponin tim trở thành chỉ điểm quan trọng và đặc hiệu cho tổn thương cơ tim, thay thế CK-MB. Các xét nghiệm troponin tim hiện nay, như hs-cTn, nhạy và đặc hiệu hơn nhiều, tạo ra tiêu chuẩn mới cho chẩn đoán tổn thương tế bào cơ tim.⁴⁷ Troponin tim (cTn) gồm ba tiểu đơn vị: troponin T gắn phức hợp troponin vào sợi actin, troponin C là vị trí liên kết canxi, troponin I ức chế tương tác với myosin khi thiếu canxi. Troponin C có trong cơ vân và cơ tim, còn troponin T và I đặc hiệu cho tế bào cơ tim.⁴⁹

1.2.2. Giá trị bình thường của troponin I

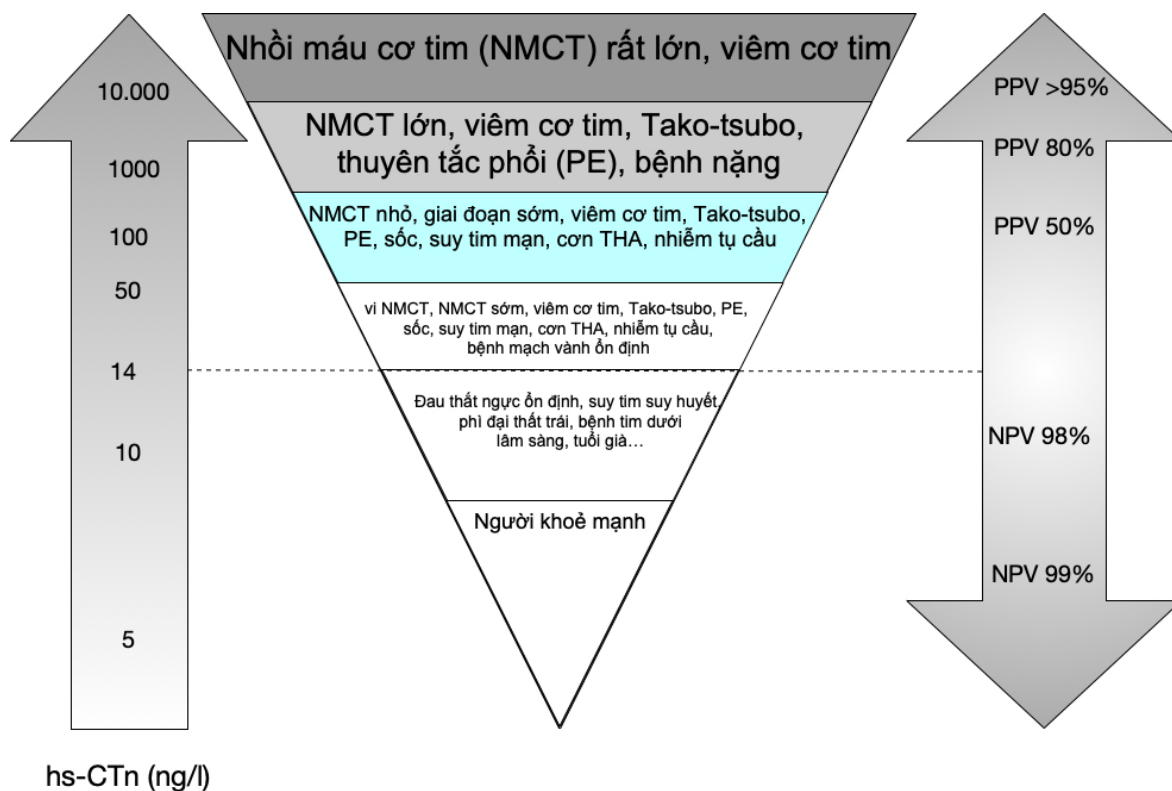
Các protein của tế bào cơ tim rất nhạy cảm với các tình trạng bệnh lý, từ tổn thương cấp tính như nhồi máu cơ tim đến các bệnh mãn tính như suy tim sung huyết và bệnh cơ tim giãn. Chẩn đoán tổn thương cơ tim chủ yếu dựa vào phát hiện các protein nội bào như troponin I và T.¹³ Từ năm 2000, các hướng dẫn toàn cầu đã khuyến cáo sử dụng troponin tim là chỉ số sinh học ưu tiên để chẩn đoán hội chứng vành cấp ở người lớn. Tổn thương cơ tim có thể xảy ra mà không có đau ngực trong một số bệnh lý tim mạch và toàn thể. Nồng độ của các chỉ điểm sinh học tim có thể đo được, nhưng giá trị lâm sàng của các xét nghiệm này ở trẻ em vẫn còn gây tranh cãi. Tuy nhiên, tăng cao nồng độ của hs-cTnI hoặc hs-cTnT trong bệnh cảnh cấp có thể giúp phát hiện tổn thương cơ tim do bệnh tim chưa biết hoặc suy tim diễn tiến, đặc biệt khi kết hợp với các chỉ số sinh học khác như NT-proBNP.⁵⁰

Nồng độ troponin I thay đổi theo tuổi, cao nhất trong tháng đầu đời, sau đó giảm nhanh trong 6 tháng đầu tiên và đạt nồng độ ổn định. Nồng độ troponin I ở nam giới thường cao hơn so với nữ giới. Các phương pháp định lượng nồng độ troponin khác nhau cần được phân tích khi so sánh giữa các nghiên cứu.⁵⁰ Dựa trên phân tích của Clerico A⁵⁰ và Dionne A⁵¹, 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.

1.2.3. Nồng độ troponin I trong các bệnh lý

Troponin là chỉ điểm chính cho tổn thương cơ tim cấp, nhưng cũng tăng trong các tình trạng khác như thuyên tắc phổi, nhiễm trùng huyết, suy tim, viêm cơ tim, chấn thương cơ tim, hóa trị độc tim, sốc điện khử rung, rung nhĩ và bệnh thận giai

đoạn cuối. Nồng độ troponin I trong máu tăng cao thường tiên lượng xấu, bất kể cơ chế giải phóng từ tế bào tim.¹²



Hình 1.3. Nồng độ troponin tim trong các bệnh lý, “Nguồn: Garg, 2017”⁴⁹

Phát hiện cTn-T hoặc cTn-I trong máu là dấu hiệu đặc hiệu của tổn thương tim. 92–95% troponin gắn vào sợi actin trong sarcomere tim, còn 5–8% tự do trong bào tương tế bào. Troponin tự do được giải phóng ngay sau tổn thương tế bào và loại bỏ nhanh chóng nếu chức năng thận bình thường. Ngược lại, cTn liên kết trong sarcomere phân hủy dần trong vài ngày, dẫn đến giải phóng troponin ổn định hơn. Thời gian bán thải trong huyết tương của cTn là khoảng 2 giờ.⁴⁹ Hình 1.3 mô tả giá trị tiên đoán dương và âm của troponin I trong các bệnh lý tim theo các mức nồng độ.⁴⁹

1.2.4. Các nghiên cứu về tổn thương tim ở bệnh nhân nhiễm DENV

Tác giả Tawatchai Kirawittaya nghiên cứu ở 181 trẻ nhiễm DENV vào năm 2015, kết quả cho thấy tăng troponin I thường gặp ở nhóm SXHD hơn là nhóm nhiễm DENV không kèm theo sốc.⁵² Tương tự, nghiên cứu của Sarah Buntubatu vào năm

2019 cho thấy rằng tăng các men tim như CK, CK-MB, và troponin I thường gặp ở nhóm SXHD hơn so với nhóm nhiễm DENV.⁴⁶ Nghiên cứu của Parag Viren Papalkar vào năm 2019 cũng thấy rằng nhóm SXHD và sốc SXHD có tỉ lệ CK-MB bất thường cao hơn nhóm nhiễm DENV.⁵³ Kết quả nghiên cứu của Dominic Wichmann vào năm 2009 thấy rằng nhiễm DENV thứ phát có nồng độ men tim như CK-MB hay troponin T cao hơn so với nhiễm DENV nguyên phát, với tăng troponin T gặp ở khoảng 1,5% bệnh nhân.⁵⁴ Nghiên cứu của Arjun Lakshman vào năm 2018 cho thấy có tương quan giữa các triệu chứng tim và sốc với tình trạng tăng các chỉ điểm sinh học tim (troponin I, CK-MB và myoglobin tim).⁵⁵

Trong một tổng quan hệ thống kèm phân tích gộp của Sandeep M và cộng sự¹⁴ vào năm 2023 từ 16 nghiên cứu với 2.795 bệnh nhân nhiễm DENV, tỉ lệ viêm cơ tim là 24% với khoảng tin cậy từ 11% đến 36%. Phân tích gộp này bao gồm các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ viêm cơ tim ở bệnh nhân nhiễm DENV khác biệt nhiều, dao động từ 2,4% trong nghiên cứu của Mansanguan C và cộng sự⁴⁵ đến 78% trong nghiên cứu của Buntubatu S và cộng sự⁴⁶. Sự khác biệt lớn này chủ yếu nằm trong tiêu chuẩn chẩn đoán viêm cơ tim của các tác giả khác nhau.

Trong một phân tích gộp của Farrukh AM và cộng sự vào năm 2024, tổng hợp từ 26 nghiên cứu với 6.622 bệnh nhân nhiễm DENV cho thấy tỉ lệ viêm cơ tim là 12,4%, với tỉ lệ ở người châu Á cao hơn so với Mỹ La tinh, trẻ em có nguy cơ bệnh nặng hơn so với người lớn. Viêm cơ tim làm tăng nguy cơ bệnh nặng với RR = 2,44, 95% CI 1,007–5,93, P = 0,048 và tăng nguy cơ tử vong với RR = 19,41, 95% CI 7,19–52,38, P < 0,001.¹⁵

Các men tim có vai trò trong chẩn đoán quá tải dịch ở các bệnh nhân bị SXHD theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới.² Các men tim được sử dụng trong các nghiên cứu để đánh giá tổn thương tim ở bệnh nhân SXHD gồm troponin I, troponin T, NT-proBNP, CK, và CK-MB.^{14,15} Trong đó, troponin I và T là các chỉ điểm sinh học về tổn thương tế bào cơ tim,⁴⁷ còn NT-proBNP – một peptide natriuretic tim đánh giá tình trạng quá tải dịch khi điều trị.⁵⁶

1.3. NT-proBNP ở bệnh nhân nhiễm DENV

Trong một bài báo đăng vào năm 1981, de Bold và cộng sự đã mô tả một chất có hoạt tính lợi niệu và thải natri có trong cơ tim nhĩ.⁵⁷ Chất này sau đó đã được chiết xuất và nhận diện là ANP (Atrial Natriuretic Peptide - hormon lợi niệu tâm nhĩ).⁹ Sau đó, các hormon lợi niệu khác của tim cũng được xác định bao gồm BNP và NT-proBNP.⁵⁸ Tế bào cơ tim (cardiomyocytes) bao gồm bốn nhóm tế bào được biệt hóa để thực hiện các chức năng khác nhau: tế bào phát nhịp, tế bào dẫn truyền, tế bào cơ thất, và tế bào cơ tâm nhĩ. Đây là loại tế bào cơ tim được phát hiện sau cùng, có khả năng tổng hợp, dự trữ và điều hòa bài tiết các hormon polypeptide. Các hormon natriuretic peptides này bao gồm ANP và brain-type - B-type natriuretic peptide (BNP).⁵⁶ Nhiều nghiên cứu về vai trò của BNP và NT-proBNP trong chẩn đoán, phân độ, và hướng dẫn điều trị suy tim đã được công bố. Các natriuretic peptide có hoạt động nội tiết, cận tiết và tự tiết, đồng thời có chức năng điều hòa miễn dịch và dẫn truyền thần kinh.¹⁰

1.3.1. Gen mã hóa cho hormon lợi niệu tim

Các gen mã hóa cho ANP và BNP, được đặt tên là NPPA (gen Natriuretic Peptide A) và NPPB (gen Natriuretic Peptide B) tương ứng, nằm trên nhiễm sắc thể số 1 của người. Arden và cộng sự đã xác nhận các gen này nằm ở phân vùng 1p36 bằng phân tích FISH và Southern blot.⁵⁹ Gen mã hóa NPPB dài 1.466 bp bao gồm ba exon và hai intron. Gen BNP của người mã hóa cho một phân tử pre-pro-BNP là chuỗi peptide gồm 134 axit amin với một peptide tín hiệu dài 26 axit amin. Phân tử này sau đó được phân tách thành pro-hormone bởi các enzym cắt đi protein tín hiệu ở đầu N-terminal. Quá trình phân tách này xảy ra đồng thời với quá trình tổng hợp protein trong lưới nội bào tương có hạt trước khi quá trình tổng hợp đầu C-terminal của chuỗi pro-hormone hoàn thành. BNP được tạo ra từ một phân tử pro-hormone gồm 108 axit amin, proBNP1-108, thường được gọi là proBNP. Trước khi được bài tiết, proBNP được phân tách bởi các enzyme thành hai peptide: proBNP1-76 (đoạn peptide nằm ở đầu NH₂-terminal, thường được gọi là NT-proBNP), không có hoạt

tính sinh học và proBNP77-108 (đoạn peptide nằm ở đầu COO-terminal), là dạng hormon hoạt động (BNP).¹⁰

1.3.2. Chức năng của hormon lợi niệu tim

Hormon lợi niệu tim đóng vai trò sinh học quan trọng trong nhiều mô và cơ quan. Các natriuretic peptide sẽ gắn kết với ba loại thụ thể natriuretic peptide gắn trên màng tế bào bao gồm: NPR-A, NPR-B và NPR-C. BNP chủ yếu gắn lên thụ thể NPR-A, thụ thể này có nhiều ở hệ thống nội mô mạch máu, đồng thời hiện diện ở não, thận và tuyến thượng thận.⁶⁰ Chức năng của các hormon lợi niệu tim rất đa dạng: tác động lên hệ tim mạch, cân bằng nước và điện giải của cơ thể, tác động lên hệ miễn dịch, nội tiết và các ảnh hưởng khác.¹⁰

1.3.3. Chuyển hóa, sản xuất của BNP

Các nghiên cứu cho thấy rằng chuyển hóa BNP chậm hơn so với ANP với thời gian bán hủy trong huyết tương khoảng 13-20 phút; mức độ lưu hành của BNP ổn định hơn so với ANP ở những người khỏe mạnh trưởng thành.¹⁰ BNP được tạo ra chủ yếu ở cơ tim thất đáp ứng với tình trạng căng dẫn sợi cơ bởi gia tăng thể tích hoặc quá tải áp lực lên tâm thất. BNP được điều hòa bởi các tiến trình sau phiên mã, do đó số lượng sản phẩm của gen có thể tăng lên rất nhanh để đáp ứng với các kích thích. Khi đạt ngưỡng kích thích, pre-pro-BNP peptide gồm 134 axit amin được tạo ra, được tiếp tục cắt thành pro-BNP với 108 axit amin; sau đó tiếp tục cắt thành peptide BNP có hoạt tính sinh học với 32 axit amin và đoạn N-terminal peptide (NT-proBNP) dài 76 axit amin.⁶⁰ Tuy nhiên, NT-proBNP không có hoạt tính sinh học, được thanh thải qua thận, với thời gian bán hủy khoảng 60-120 phút, ổn định hơn so với BNP.⁶¹

Cơ chế bài tiết NT-proBNP

ProANP và BNP được lưu trữ đồng thời trong các hạt chuyên biệt ở tâm nhĩ và được bài tiết khi được kích thích bởi các chất dẫn truyền tín hiệu qua thụ thể Gq hoặc khi cơ tâm nhĩ bị căng dẫn. Bài tiết điều hòa thông qua phóng thích ngoại bào của proANP và BNP từ các hạt chuyên biệt ở tâm nhĩ không cần thiết cho việc phóng thích kích thích của các hormon lợi niệu tim. Có ít nhất ba cơ chế khác nhau tham gia vào việc bài tiết kích thích của NPs: bài tiết qua căng dẫn thụ thể Go α -activated, bài

tiết qua Gq α -coupled, và bài tiết qua cytokin. Trong hai cơ chế đầu, ANP và BNP được bài tiết đồng thời theo tỉ lệ tương ứng với tỉ lệ hormone được lưu trữ trong tế bào cơ tim, còn cơ chế thứ ba chỉ áp dụng cho BNP, khi sự bài tiết của nó được kích thích đặc hiệu bởi tín hiệu cytokin.⁵⁶

1.3.4. Giá trị bình thường của NT-proBNP

NT-proBNP là chỉ điểm sinh học được nghiên cứu rộng rãi nhất trong suy tim nhi khoa và mặc dù bị ảnh hưởng bởi tuổi, giới và tình trạng tim mạch cơ bản, nó vẫn là chỉ điểm sinh học nhạy cảm và đặc hiệu nhất cho rối loạn chức năng tim. Ở trẻ em khỏe mạnh, mức NT-proBNP cao nhất trong năm đầu đời và giảm dần suốt thời thơ ấu. Nghiên cứu của Roche và LIFE Child đã xác định các giá trị tham chiếu cho NT-proBNP dựa trên 97,5th percentiles ở trẻ khỏe mạnh. Cả hai nghiên cứu đều chỉ ra rằng nữ có mức NT-proBNP cơ bản cao hơn nam cùng tuổi. Tuy nhiên, sự hiện diện của bệnh tim bẩm sinh (CHD) có thể ảnh hưởng đến mức NT-proBNP cơ bản, do đó các giá trị tham chiếu cho trẻ em khỏe mạnh không thể áp dụng cho trẻ mắc bệnh tim bẩm sinh.⁶²

Tác giả Ngô Anh Vinh, thực hiện một nghiên cứu cắt ngang, định lượng nồng độ NT-proBNP huyết tương ở 272 trẻ khỏe mạnh từ 1 ngày đến 15 tuổi đến kiểm tra sức khỏe tại BV Nhi Trung ương từ tháng 4 năm 2018 đến tháng 10 năm 2019. Trung vị nồng độ NT-proBNP là 31 pg/ml, giá trị nhỏ nhất là 19 và lớn nhất là 57,6 pg/ml,⁶³ tương ứng là 3,658 (2,242 – 6,797 pmol/l) với 1 pg/ml = 0,118 pmol/l. Do đó, chúng tôi chọn ngưỡng NT-proBNP > 7 pmol/l là bất thường.

1.3.5. Nồng độ của NT-proBNP trong các bệnh lý

Những hiểu biết về các natriuretic peptides đưa đến nhiều ứng dụng trong thực hành lâm sàng, trong cả chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh.⁶⁴ Ở trẻ em, các kết quả của các nghiên cứu về vai trò của natriuretic peptide ở trẻ em có bệnh tim tương tự như ở người lớn. Nhìn chung, ở trẻ em có mối tương quan giữa mức độ suy tim và nồng độ BNP hoặc NT-proBNP. Tăng nồng độ của natriuretic peptide cũng phát hiện ở bệnh nhi bị suy tim do bệnh tim cấu trúc và bệnh cơ tim dẫn nở. Trẻ bị khó thở do bệnh tim cũng có nồng độ NT-proBNP cao hơn trẻ khó thở do bệnh phổi hay trẻ ở

nhóm chứng. Các kết quả này giúp hỗ trợ phân biệt khó thở ở trẻ do tim hay do phổi.⁶⁵ Ngoài ra, BNP được bài tiết bởi sợi cơ khi bị căng dẫn ở các bệnh nhân suy tim, nồng độ BNP cao tương quan với giảm tỉ lệ sống sót. Ở các bệnh nhân suy thận phải lọc máu, nồng độ BNP tăng cao có thể do suy tim, quá tải dịch hay cả hai. Các bệnh nhân lọc máu khi rút dịch có thể làm giảm được BNP.⁶⁶ Olli Tenhunen và cộng sự nghiên cứu trên chuột cho thấy làm tăng sức căng thành tâm thất trái với bóng áp lực sau một giờ, hai giờ làm tăng biểu hiện của gen BNP gấp 1,2 và 1,6 lần, tương ứng.⁶⁷

1.3.6. Các nghiên cứu về NT-proBNP

Tác giả Vũ Hoàng Vũ và Đặng Vạn Phước nghiên cứu cắt ngang phân tích 250 bệnh nhân vào khoa tim mạch bệnh viện Chợ Rẫy trong khoảng thời gian từ tháng 5 năm 2005 đến tháng 3 năm 2006. Kết quả cho thấy nồng độ NT-proBNP máu ở nhóm bệnh nhân suy tim (2.677 ± 957 pg/ml) cao hơn nhóm bệnh nhân không có triệu chứng suy tim (778 ± 397 pg/ml) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Diện tích dưới đường cong ROC của NT-proBNP trong chẩn đoán suy tim là 0,981. Tại điểm cắt 1.310pg/ml , NT-proBNP có độ chính xác cao nhất 89%, độ nhạy 90%, độ đặc hiệu 89%. Không có sự khác biệt giữa NT-proBNP và BNP trong chẩn đoán suy tim.⁶⁸

Tác giả Hà Thị Anh và Nguyễn Thị Thu Trà nghiên cứu 112 ở bệnh nhân suy tim tại BV Chợ Rẫy vào năm 2010 cho thấy nồng độ NT-proBNP tăng theo mức độ suy tim, với trung vị là 3.352 pg/ml ($1.039,5 - 7.667,5$), cao hơn so với nhóm chứng. Xét nghiệm NT-proBNP rất cần thiết để chẩn đoán và đánh giá tiến triển của suy tim.⁶⁹

Tác giả Lê Xuân Trường và cộng sự nghiên cứu cắt ngang trên 196 bệnh nhân suy tim cấp tại BV Đa Khoa tỉnh Bình Định vào năm 2015. Kết quả cho thấy nồng độ NT-proBNP trung vị ở nhóm suy tim cấp là 12.107 pg/ml, cao hơn nhóm không suy tim cấp là 546 pg/ml. NT-proBNP có độ nhạy 96,3% và độ đặc hiệu 92% trong chẩn đoán suy tim cấp. Nồng độ NT-proBNP máu tương quan thuận khá chặt với phân độ suy tim theo NYHA với $r = 0,68$ và tuổi có ảnh hưởng rõ rệt đến nồng độ NT-proBNP, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).⁷⁰

Tác giả Lê Bảo Huy và cộng sự nghiên cứu trên 113 bệnh nhân khó thở cấp cứu vào năm 2014 cho thấy NT-proBNP có giá trị chẩn đoán suy tim trái với giá trị trung bình là 2.180 pg/ml, độ nhạy 78,6% và độ đặc hiệu 69,1%.⁷¹

Tác giả Lê Mộng Toàn và Hồ Thượng Dũng nghiên cứu 128 bệnh nhân có dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh mạch vành được chụp mạch vành cản quang vào năm 2011. Kết quả nghiên cứu cho thấy NT-proBNP tương quan với mức độ tổn thương mạch qua chụp mạch vành cản quang, độc lập với rối loạn chức năng thất trái.⁷²

Tác giả Bùi Văn Thủy và Võ Thành Nhân nghiên cứu ở 126 bệnh nhân chạy thận nhân tạo (CTNT) cho thấy NT-proBNP sau CTNT tương quan nghịch với EF và tương quan thuận với đường kính tĩnh mạch chủ dưới. Ngưỡng giá trị của NT-proBNP để dự đoán quá tải thể tích là 6.950 pg/ml với diện tích dưới đường cong ROC (AUC): 0,719, $p < 0,0001$. Độ nhạy: 85%, độ đặc hiệu: 66%, giá trị dự đoán dương: 54,69%, giá trị dự đoán âm: 88,71%.⁷³

Tác giả Trần Ngọc Thái Hoà và Trần Văn Ngọc nghiên cứu ở 190 bệnh nhân nhập khoa cấp cứu do khó thở cấp, chia thành 2 nhóm suy tim và nhóm bệnh hô hấp. Kết quả nghiên cứu cho thấy NT-proBNP ở nhóm suy tim cấp cao hơn nhóm hô hấp có ý nghĩa thống kê. Có mối tương quan thuận giữa nồng độ NT-proBNP và độ nặng suy tim. Điểm cắt 899 pg/ml NT-proBNP giúp chẩn đoán khó thở cấp do suy tim cấp. Bệnh nhân vào đợt cấp COPD có nồng độ NT-proBNP cao hơn các bệnh hô hấp khác. Việc kết hợp NT-proBNP và thăm khám lâm sàng giúp chẩn đoán suy tim cấp cao hơn.⁷⁴

Amiram Nir và cộng sự nghiên cứu ở 690 trẻ để xác định giá trị bình thường của NT-proBNP, nồng độ NT-proBNP giảm dần khi trẻ lớn lên, đặc biệt sau giai đoạn sơ sinh. Nồng độ NT-proBNP bình thường ở trẻ sơ sinh (0-11 ngày) là 2,210 – 3,183 pg/ml, trẻ 1 tháng – 2 tuổi là 129-141 pg/ml, trẻ 2 tuổi – 18 tuổi là 34-70 pg/ml.⁶⁵

Tác giả Ngô Anh Vinh thực hiện nghiên cứu về “nồng độ NT-proBNP huyết tương ở trẻ em Việt Nam khỏe mạnh”, kết quả cho thấy giá trị NT-proBNP cho trẻ từ 1 tháng đến 15 tuổi là 31 (19 - 57,6 pg/ml).⁶³ Ngoài ra, nghiên cứu “giá trị chẩn đoán của chỉ số NT-proBNP trong suy tim ở trẻ em” của tác giả Ngô Anh Vinh với 136

bệnh nhi suy tim và 272 trẻ nhóm chứng, nồng độ NT-proBNP trung vị là 31 pg/ml, (khoảng tứ vị: 19-57,6) pg/ml ở nhóm chứng và nồng độ NT-proBNP trung vị ở nhóm suy tim là 2.778 pg/ml, (khoảng tứ vị: 708 – 4.138) pg/ml.⁷⁵

Tóm lại, qua phần tổng quan trên, chúng tôi nhận thấy rằng 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; như vậy, 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.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả theo dõi dọc.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Dân số mục tiêu

Trẻ được chẩn đoán sốt sốt xuất huyết dengue

2.2.2. Dân số chọn mẫu

Trẻ được chẩn đoán sốt sốt xuất huyết dengue trong thời gian nghiên cứu, tại khoa Hồi sức Tích cực – Chống độc Bệnh viện Nhi Đồng 1 thỏa tiêu chí chọn mẫu.

2.2.3. Tiêu chí chọn mẫu

- **Tiêu chuẩn đưa vào**

Trẻ từ 1 tháng – 15 tuổi được chẩn đoán sốt SXHD theo hướng dẫn chẩn đoán, điều trị SXHD của Bộ Y tế năm 2019 có NS1 (+) hoặc ELISA IgM Dengue (+).⁷⁶

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-CĐ.

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

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.3.1. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trong 2 năm từ ngày 1/1/2021 đến ngày 31/12/2022.

2.3.2. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện (BV) Nhi Đồng 1

2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu

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

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

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

Trong đó: α : xác suất sai lầm loại I. Chọn $\alpha = 0,05$ nên $Z (1-\alpha/2) = 1,96$;

Hiện chưa có nghiên cứu về diện tích dưới đường cong của NT-proBNP ở bệnh nhân sốc SXHD; NT-proBNP ở bệnh nhân sốc SXHD được sản xuất khi có tình trạng căng dẫn tế bào cơ tim do quá tải dịch như mô tả trong phần tổng quan tài liệu, cơ chế tương tự như ở bệnh nhân suy tim. Do đó chúng tôi tham khảo diện tích dưới đường cong (AUC) = 0,81 từ tác giả Ngô Anh Vinh và cộng sự trong nghiên cứu về NT-proBNP trong chẩn đoán suy tim.⁷⁷

Chọn sai số ước tính $d = 0,1$ thì $nb = nkb \geq 45$

Suy ra $N = 90$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, NT-proBNP là chỉ điểm sinh học quan trọng, tiềm năng phản ánh tình trạng quá tải dịch ở bệnh nhân sốc SXHD; còn troponin I là chỉ điểm phản ánh tình trạng tổn thương tế bào cơ tim có thể góp phần vào tình trạng quá tải dịch này. Hiện tại chưa có giá trị tham khảo về diện tích dưới đường cong của troponin I ở bệnh nhân sốc SXHD, nên chúng tôi sử dụng cỡ mẫu của NT-proBNP để mô tả troponin I ở bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi.

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

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

Bảng 2.1. Định nghĩa các biến số

Biến số	Loại biến	Định nghĩa, đo lường, giá trị
Biến phụ thuộc		
Mức độ sốc	Nhị giá	Sốc SXHD nặng, Sốc SXHD
Thở máy	Nhị giá	Có, không
Tử vong	Nhị giá	Tử vong, sống
Biến độc lập		
Tuổi	Định lượng	Từ ngày sinh đến ngày nhập viện
Nhóm tuổi	Định danh	4 nhóm: dưới 1 tuổi, từ 1 – 5 tuổi, từ 5 – 10 tuổi và trên 10 tuổi

Giới	Nhị giá	Nam, nữ
Địa chỉ	Định danh	Tên tỉnh, thành phố
Lý do nhập viện	Định danh	Tên lý do nhập viện
Ngày bệnh	Định lượng	Số ngày tính từ lúc khởi phát sốt đến khi nhập viện
Cân nặng	Định lượng	kg
Chiều cao	Định lượng	m
BMI	Định lượng	kg/m ²
Tình trạng dinh dưỡng	Định danh	Suy dinh dưỡng, bình thường, thừa cân, béo phì bảng 2.2
Tri giác	Định danh	Tỉnh, kích thích, lơ đãng, lơ mơ và hôn mê theo WHO
Tươi máu chi	Định danh	Hồng, tái
Nhiệt độ chi	Định danh	Ấm, mát, lạnh
Cường độ mạch	Định danh	Rõ, nhẹ, không bắt được mạch
Thời gian đồ đầy mao mạch	Định lượng	Giây
Tần số mạch	Định lượng	lần/phút
Mạch nhanh	Nhị giá	Có, không, phân loại mạch nhanh theo tuổi dựa vào bảng 2.3
Huyết áp tâm thu	Định lượng	mmHg
Hạ huyết áp tâm thu	Nhị giá	Có, không, phân loại hạ huyết áp tâm thu theo tuổi dựa vào bảng 2.3
Huyết áp tâm trương	Định lượng	mmHg
Tần số thở	Định lượng	lần/phút
Thở nhanh	Nhị giá	Có, không, phân loại thở nhanh theo tuổi dựa vào bảng 2.4
Thở co kéo	Nhị giá	Có, không

SIPA	Nhị giá	Bình thường, bất thường
Độ bão hoà oxy	Định lượng	phần trăm
Natri	Định lượng	mEq/L
Kali	Định lượng	mEq/L
Canxi	Định lượng	mEq/L
pH	Định lượng	
PCO ₂	Định lượng	mmHg
PO ₂	Định lượng	mmHg
HCO ₃ ⁻	Định lượng	mmol/L
BE	Định lượng	mmol/L
Lactate	Định lượng	mmol/L
Albumin	Định lượng	g/dL
AST	Định lượng	IU/L
AST> 1000 IU/L	Nhị giá	Có, không
ALT	Định lượng	IU/L
ALT> 1000 IU/L	Nhị giá	Có, không
Ure	Định lượng	mmol/L
Creatinin	Định lượng	μmol/L
CRP	Định lượng	mg/L
Bạch cầu máu	Định lượng	x10 ⁶ /L
Dung tích hồng cầu	Định lượng	%
Tiểu cầu	Định lượng	x10 ⁹ /L
INR	Định lượng	Bình thường: 0,97 – 1,3
aPTTr	Định lượng	Bình thường: 0,95 – 1,29
Fibrinogen	Định lượng	g/L, bình thường: 2,12 – 4,33
D-dimer	Định lượng	μg/ml, bình thường: 0,0 – 0,5
NT-proBNP	Định lượng	pmol/l
Troponin I	Định lượng	ng/ml

Thở oxy cannula	Nhị giá	Có, không
Lưu lượng oxy cannula	Định lượng	Lít/phút
Thời điểm bắt đầu thở oxy cannula	Định lượng	Giờ, tính từ lúc nhập viện
Thời gian thở oxy cannula	Định lượng	Giờ
Thở oxy qua mak	Nhị giá	Có, không
Lưu lượng oxy qua mask	Định lượng	Lít/phút
Thời điểm bắt đầu thở oxy qua mask	Định lượng	Giờ, tính từ lúc nhập viện
Thời gian thở oxy qua mask	Định lượng	Giờ
Thở NCPAP	Nhị giá	Có, không
Áp lực NCPAP	Định lượng	cmH ₂ O
FiO ₂ qua NCPAP	Định lượng	%
Thời điểm bắt đầu thở NCPAP	Định lượng	Giờ, tính từ lúc nhập viện
Thời gian thở NCPAP	Định lượng	Giờ
Thở máy	Nhị giá	Có, không
Tần số thở máy	Định lượng	Lần/phút
Áp lực hít vào (IP)	Định lượng	cmH ₂ O
PEEP	Định lượng	cmH ₂ O
Trigger	Định lượng	Lít/phút
Thể tích khí lưu thông	Định lượng	ml/kg

FiO ₂ thở máy	Định lượng	%
Thời điểm bắt đầu thở máy	Định lượng	Giờ, tính từ lúc nhập viện
Thời gian thở máy	Định lượng	Giờ
Lượng dịch truyền chống sốc mỗi 6 giờ	Định lượng	ml/kg
Loại dịch truyền chống sốc	Định tính	Điện giải, cao phân tử
Tốc độ dịch truyền trung bình	Định lượng	ml/kg/giờ
Thuốc vận mạch, tăng co bóp cơ tim	Định tính	Dopamin, dobutamin, adrenaline, noradrenaline, khác
Thời điểm bắt đầu vận mạch	Định lượng	Giờ, tính từ lúc nhập viện
Liều khởi đầu	Định lượng	μg/kg/phút
Liều cao nhất	Định lượng	μg/kg/phút
Thời gian sử dụng vận mạch	Định lượng	Giờ
Đo áp lực ổ bụng	Nhị giá	Có, không
Dẫn lưu ổ bụng	Nhị giá	Có, không
Điều trị thay thế thận	Nhị giá	Có, không
Phương thức điều trị thay thế thận	Định tính	Lọc máu liên tục, lọc màng bụng
Thời gian điều trị	Định lượng	Ngày

2.5.1. Biến phụ thuộc

Các biến số phụ thuộc là mức độ sốc SXHD, thở máy, tử vong.

Chẩn đoán sốc SXHD theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y Tế.³⁵

Định nghĩa sốc và phân độ mức độ sốc của bệnh nhân dựa trên mạch, huyết áp:

- Sốc: mạch nhanh, huyết áp kẹt.

- Sốc nặng: hạ huyết áp tâm thu theo tuổi, giới, chiều cao hoặc không đo được huyết áp.

Trẻ sốc SXHD không đáp ứng với điều trị được nhập khoa HSTC-CD (phụ lục 8).

Thở máy: biến nhị giá gồm thở máy, không thở máy

Chỉ định thở máy trong nghiên cứu này dựa trên phụ lục 7 điều trị suy hô hấp cấp trong hướng dẫn chẩn đoán SXHD của Bộ Y Tế năm 2023 như sau:³⁵

- Sốc SXHD kèm suy hô hấp

- + Thất bại với CPAP + dẫn lưu dịch màng bụng theo chỉ định

- + Phù phổi/quá tải + thất bại CPAP, vận mạch

- + ARDS + thất bại CPAP

- + Thất bại CPAP tràn dịch màng bụng hoặc màng phổi lượng nhiều vào ngày 3, 4, đầu ngày 5 của bệnh

- + Đang thở CPAP + tổn thương gan nặng (men gan tăng $> 1000\text{IU/L}$ hoặc tăng dần)

- + Đang sốc còn thở nhanh, rút lõm ngực với NCPAP kể cả khi $\text{SpO}_2 \geq 95\%$, (tốc độ dịch $\geq 7\text{ ml/kg/giờ}$ trong nhiều giờ).

- SXHD thể não kèm suy hô hấp

- + Suy hô hấp thất bại với thở oxy cannula

- + Ngưng thở hoặc cơn ngừng thở.

Tử vong: biến nhị giá gồm sống, tử vong.

2.5.2. Biến độc lập

- Các biến về đặc điểm dịch tễ như tuổi bệnh nhân, giới tính, địa chỉ

Tuổi của bệnh nhân được tính là khoảng thời gian từ ngày sinh đến ngày nhập viện. Các bệnh nhân trong dân số được chia thành bốn nhóm tuổi: dưới 1 tuổi, từ 1 – 5 tuổi, từ 5 – 10 tuổi và trên 10 tuổi.

- Các biến về đặc điểm lâm sàng như lý do nhập viện, ngày bệnh, cân nặng, chiều cao, BMI, các triệu chứng lâm sàng như tri giác, tưới máu chi, nhiệt độ chi, cường độ mạch, thời gian đổ đầy mao mạch (CRT), tần số mạch, mạch nhanh, huyết

áp tâm thu, hạ huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, tần số thở, thở nhanh, thở co kéo, sốc kéo dài, SIPA, độ bão hoà oxy.

BMI được tính bằng cách chia cân nặng tính theo đơn vị kg cho bình phương chiều cao tính theo đơn vị m. Tất cả các trẻ được đo chiều cao (chiều dài) khi nằm và hiệu chỉnh theo hướng dẫn của WHO. BMI sau khi tính được so với bảng bách phân vị BMI theo tuổi, giới của WHO.⁷⁸ Các bệnh nhân được phân loại dinh dưỡng theo bảng sau.⁷⁹

Bảng 2.2. Phân độ dinh dưỡng dựa vào BMI theo tuổi

Tình trạng dinh dưỡng	Mức bách phân vị
Suy dinh dưỡng	Dưới bách phân vị 5 th
Bình thường	Từ bách phân vị 5 th - dưới 85 th
Thừa cân	Từ bách phân vị 85 th - dưới 95 th
Béo phì	Từ bách phân vị 95 th

Tri giác được chia thành có rối loạn tri giác và không rối loạn tri giác theo hướng dẫn của WHO.² Trong đó rối loạn tri giác bao gồm: kích thích, lơ đãng, lơ mơ và hôn mê.

Tươi máu chi được đánh giá dựa vào quan sát da niêm: hồng, tái.

Nhiệt độ chi được đánh giá dựa vào cảm giác khi sờ vào chi, bao gồm chi ấm, chi mát hay chi lạnh.

Cường độ mạch được đánh giá dựa vào cảm giác khi sờ vào mạch ngoại biên (mạch quay, mạch mu chân) của bệnh nhân, bao gồm mạch rõ, mạch nhẹ, không bắt được mạch.

Thời gian đổ đầy mao mạch (capillary refill time – CRT) được tính từ khi ngưng đè ép lên vùng móng tay đến khi màu sắc mao mạch giường móng trở về bình thường, đơn vị là giây. CRT kéo dài khi trên 2 giây.

Ngưỡng tần số mạch, nhịp tim nhanh theo nhóm tuổi, ngưỡng hạ huyết áp theo nhóm tuổi, sử dụng theo tiêu chuẩn trong định nghĩa hội chứng đáp ứng viêm toàn thân của tác giả Brahm Goldstein năm 2005.⁸⁰ Ngưỡng thở nhanh theo WHO.⁸¹

Bảng 2.3. Ngưỡng mạch nhanh, hạ huyết áp tâm thu

Nhóm tuổi	Mạch, nhịp tim (lần/phút)	Huyết áp tâm thu (mmHg)
< 12 tháng	> 180	< 100
12 tháng – 60 tháng	>140	<94
60 tháng – 144 tháng	>130	<105
> 144 tháng	>110	<117

Bảng 2.4. Ngưỡng thở nhanh theo Tổ chức Y tế Thế giới

Nhóm tuổi	Tần số thở (lần/phút)
< 12 tháng	≥ 50
12 tháng – 60 tháng	≥ 40
60 tháng – 144 tháng	≥ 30
> 144 tháng	≥ 20

Sốc kéo dài khi bệnh nhân vẫn còn sốc sau 6 giờ điều trị.

Sốc sớm khi sốc trong vòng 4 ngày đầu của bệnh.

SIPA (shock index pediatric age-adjusted - chỉ số sốc hiệu chỉnh ở trẻ em) là chỉ số sốc được hiệu chỉnh theo tuổi của trẻ. Chỉ số sốc là thương số của mạch cho huyết áp tâm thu của trẻ. Bảng 2.5 mô tả ngưỡng SIPA bất thường ở trẻ.⁸²

Bảng 2.5. Ngưỡng nhịp tim, huyết áp tâm thu và SIPA

Nhóm tuổi	Nhịp tim (lần/phút)	Huyết áp tâm thu (mmHg)	Ngưỡng SIPA
1–3 tuổi	70–110	90–110	1,2
4–6 tuổi	65–110	90–110	1,2
7–12 tuổi	60–100	100–120	1,0
>12 tuổi	55–90	100–135	0,9

Các biến xét nghiệm sinh hóa: natri, kali, canxi, lactate, albumin, AST, ALT, ure, creatinin, xét nghiệm huyết học: số lượng bạch cầu máu, dung tích hồng cầu, số lượng tiểu cầu, INR, aPTTr, fibrinogen, D-dimer, NT-proBNP, troponin I.

Phân độ tổn thương gan cấp theo hướng dẫn của Bộ Y Tế³⁵ như sau:

- Nhẹ: AST hoặc ALT: 120 – 400 IU/L
- Trung bình: AST hoặc ALT: 400 – 1000 IU/L
- Nặng: AST hoặc ALT: $\geq$ 1000 IU/L

Các biến về điều trị bao gồm tổng lượng dịch truyền, loại dịch truyền, thời gian truyền dịch, hỗ trợ hô hấp, thời gian hỗ trợ hô hấp, vận mạch – tăng co bóp cơ tim, áp lực bàng quang, dẫn lưu ổ bụng, điều trị thay thế thận, thời gian điều trị.

Tổng lượng dịch truyền được tính bằng tổng lượng dịch chống sốc gồm tổng lượng dịch điện giải (ringer lactate; natrichlorua 0,9%; ringer acetate), cao phân tử (HES 6% 200/0,5; HES 6% 130/0,4; dextran, albumin), tổng lượng dịch truyền chống sốc được tính mỗi 6 giờ và cho toàn bộ quá trình điều trị sốc; tổng lượng dịch truyền không bao gồm dịch glucose, kháng sinh, các thuốc khác.

Hỗ trợ hô hấp: được chia như sau

- Thở oxy cannula, lưu lượng qua cannula: lít/phút
- Thở oxy mask, lưu lượng qua mask: lít/phút
- Thở NCPAP, mức hỗ trợ áp lực (cmH₂O) và FiO₂ (%)
- Thở máy kiểm soát áp lực, các thông số máy thở: tần số (F), IP, PEEP (cmH₂O), FiO₂ (%), thể tích khí lưu thông, trigger.

Hỗ trợ thuốc vận mạch, tăng co bóp cơ tim: loại thuốc, thời điểm bắt đầu sử dụng, liều khởi đầu, liều cao nhất, thời gian sử dụng.

Áp lực ổ bụng: thời điểm bắt đầu đo, áp lực ổ bụng ban đầu, áp lực ổ bụng tối đa, thời gian đo.

Dẫn lưu ổ bụng: thời điểm dẫn lưu ổ bụng, lượng dịch, thời gian dẫn lưu, biến chứng.

Điều trị thay thế thận: phương thức (lọc màng bụng, CRRT), thời điểm bắt đầu, kiểu CRRT, tốc độ rút máu, liều CRRT, tốc độ rút dịch qua CRRT, kháng đông, thời gian CRRT, biến chứng.

2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

Thu thập số liệu dựa vào hỏi bệnh sử, khám và kết quả xét nghiệm từ hồ sơ bệnh án vào bệnh án mẫu. Chúng tôi ghi nhận đầy đủ các dữ liệu từ hồ sơ bệnh án vào bệnh án mẫu theo thứ tự sau đây:

- Đặc điểm dịch tễ: tuổi, giới, địa chỉ, cân nặng, chiều cao.
- Đặc điểm lâm sàng: ngày bệnh, các triệu chứng sốt, xuất huyết, đau bụng, gan to, sốc, suy hô hấp, tổn thương cơ quan, bệnh nền, bệnh đi kèm. Tình trạng lâm sàng: tri giác, màu sắc môi, độ bão hoà oxy (SpO_2), turgor máu chi, thời gian đổ đầy mao mạch, nhiệt độ chi, cường độ mạch, tần số mạch, nhịp tim, huyết áp, tần số thở, thở co kéo, ran phổi ghi nhận lúc nhập viện, lúc nhập khoa HSTC-CD (khoảng 6 giờ sau nhập viện), mỗi 6 giờ sau đó.
- Đặc điểm cận lâm sàng: dung tích hồng cầu mỗi 2 giờ, khí máu mỗi 6 giờ, lactate mỗi 6 giờ, tổng phân tích tế bào máu bằng laser, men gan AST, ALT, chức năng thận ure, creatinin, điện giải đồ, đông máu toàn bộ, đường huyết mao mạch, albumin máu, Elisa SXHD IgM, IgG, test nhanh NS1, X-quang ngực, siêu âm bụng – ngực, siêu âm tim.

Ngoại trừ NT-proBNP và troponin I được xét nghiệm tại khoa sinh hóa BV Chợ Rẫy, các xét nghiệm còn lại được xét nghiệm tại BV Nhi Đồng 1.

Ngưỡng bất thường của NT-proBNP và troponin Ihs trong nghiên cứu:

Theo tác giả Ngô Anh Vinh và cộng sự, giá trị NT-proBNP cho trẻ từ 1 tháng đến 15 tuổi là 31 (19 - 57,6 pg/ml) tương ứng là 3,658 (2,242 – 6,797 pmol/l) với 1 pg/ml = 0,118 pmol/l.⁶³ Do đó, chúng tôi chọn ngưỡng NT-proBNP > 7 pmol/l là bất thường. Theo tác giả Clerico A⁵⁰ và Dionne A⁵¹ troponin Ihs > 0,1 ng/mL là bất thường.

- Đặc điểm điều trị: dịch (loại dịch, lượng dịch, thời gian, tốc độ), chế phẩm máu, vận mạch, hỗ trợ hô hấp (phương thức, mức độ), lọc máu, điều trị khác. Ghi nhận lượng dịch truyền và tốc độ dịch truyền mỗi 6 giờ.

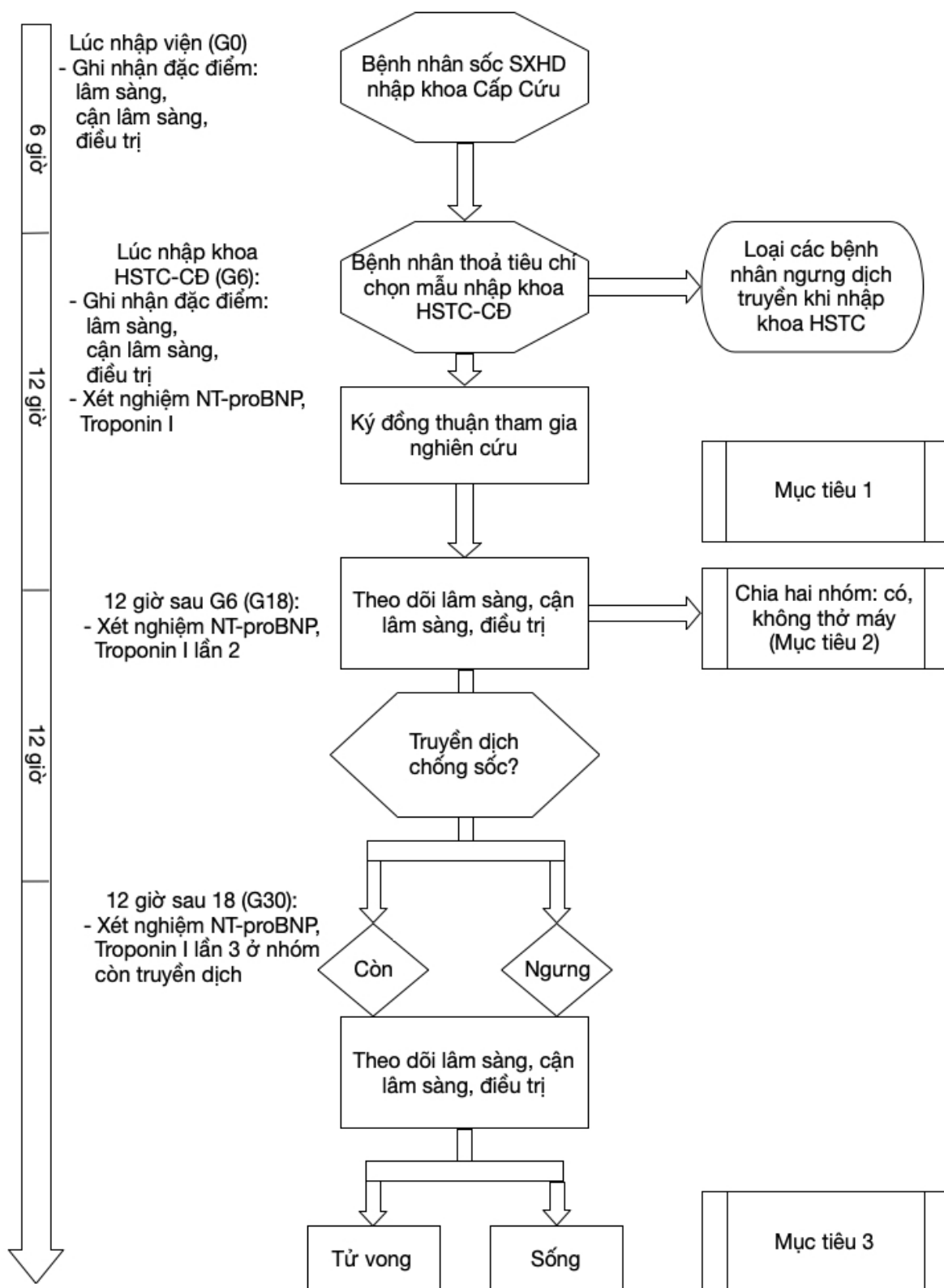
Tổng lượng dịch truyền được tính bằng tổng lượng dịch truyền vào bệnh nhân, tổng lượng điện giải, cao phân tử, chế phẩm máu, thuốc và dịch truyền khác.

2.7. Quy trình nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhi thỏa tiêu chí chọn mẫu khi nhập khoa HSTC-CD được đưa vào lô nghiên cứu ghi nhận các đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị theo bệnh án mẫu. Các bệnh nhân được chẩn đoán sốc SXHD theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y Tế có NS1 và/hoặc IgM Dengue (+), được lấy máu xét nghiệm NT-proBNP và troponin I lần 1 khi nhập khoa HSTC-CD (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 tổng lượng dịch truyền, sốc, phù phổi, hỗ trợ hô hấp. Các bệnh nhân này được theo dõi diễn tiến lâm sàng tối thiểu mỗi 3 giờ, dung tích hồng cầu tối thiểu mỗi 2 giờ và các cận lâm sàng khác tối thiểu mỗi 6 giờ, theo dõi các điều trị khác và tính tổng thể tích dịch truyền. 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 2.1. Toàn bộ bệnh nhân được theo dõi đến khi xuất viện ghi nhận các kết cục: sống/tử vong; tổng lượng dịch truyền, thuốc vận mạch – tăng co bóp cơ tim được sử dụng (loại, liều), thời gian điều trị, hỗ trợ hô hấp, suy cơ quan, lọc máu liên tục. Chúng tôi chọn khoảng cách giữa 2 lần xét nghiệm gấp khoảng 5 lần thời gian bán hủy NT-proBNP và trùng với thời gian các xét nghiệm theo dõi khác được thực hiện. Chọn khoảng cách thời gian giữa các lần xét nghiệm khoảng 12 giờ tương ứng với 5 lần thời gian bán hủy của NT-proBNP.

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. Quá trình thu thập mẫu máu, chiết tách huyết thanh, bảo quản và vận chuyển mẫu đảm bảo theo qui định yêu cầu của xét nghiệm để đảm bảo thu được kết quả chính xác và tin cậy. Hướng dẫn thu thập mẫu, bảo quản, nguyên lý, quy trình xét nghiệm của NT-proBNP và troponin Ihs trong nghiên cứu này được mô tả chi tiết ở phụ lục 4.

Lưu đồ nghiên cứu



Lưu đồ 2.1. Lưu đồ nghiên cứu

2.8. 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 phương pháp Shapiro-Wilk test để kiểm định phân bố số liệu.

Biến số định tính: tính tần số và tỉ lệ phần trăm (%).

Biến số định lượng: tính trung bình và độ lệch chuẩn đối với biến định lượng có phân bố chuẩn; tính trung vị (median) với khoảng bách phân vị thứ 25 và 75 (25th, 75th Interquartile Range - IQR) đối với phân bố không chuẩn.

Test kiểm định Chi bình phương (χ^2) (có hiệu chỉnh theo Exact's Fisher) để so sánh các tỉ lệ.

Sử dụng T-test để so sánh trung bình của 2 mẫu độc lập hoặc Anova test với nhiều mẫu độc lập đối với phân bố chuẩn. Sử dụng Mann - Whiney test so sánh trung vị của 2 mẫu độc lập hoặc KruskalWallis với nhiều mẫu độc lập đối với phân phối không chuẩn.

Sử dụng Paired T-test để so sánh biến định lượng trước và sau trong cùng 1 nhóm với biến phân phối chuẩn và Wilcoxon signed rank test để so sánh biến định lượng trước và sau trong với phân phối không chuẩn.

Kiểm định có ý nghĩa thống kê được thực hiện với $p < 0,05$.

Sử dụng phân tích tương quan Pearson nhằm kiểm tra mối tương quan tuyến tính của hai biến định lượng.

Vẽ 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, dựa vào hệ thống điểm sau:

- 0,5 - 0,59: không có giá trị chẩn đoán.
- 0,6 - 0,69: ít có giá trị chẩn đoán.
- 0,7 - 0,79: có giá trị chẩn đoán tương đối tốt.
- 0,8 - 0,89: có giá trị chẩn đoán tốt.
- 0,9 - 1: có giá trị chẩn đoán rất tốt.

Xác định điểm cắt (cut off): dùng chỉ số Youdex (Youdex index J) và Index of Union (IU) để xác định điểm J nào có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất với công thức tính:

$$J = \max (Se+Sp -1)$$

$$IU = \min (|Se - AUC| + |Sp - AUC|)$$

Trong đó: Se (sensitivity) là độ nhạy, Sp (specificity) là độ đặc hiệu

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 ($p > 0,05$).

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

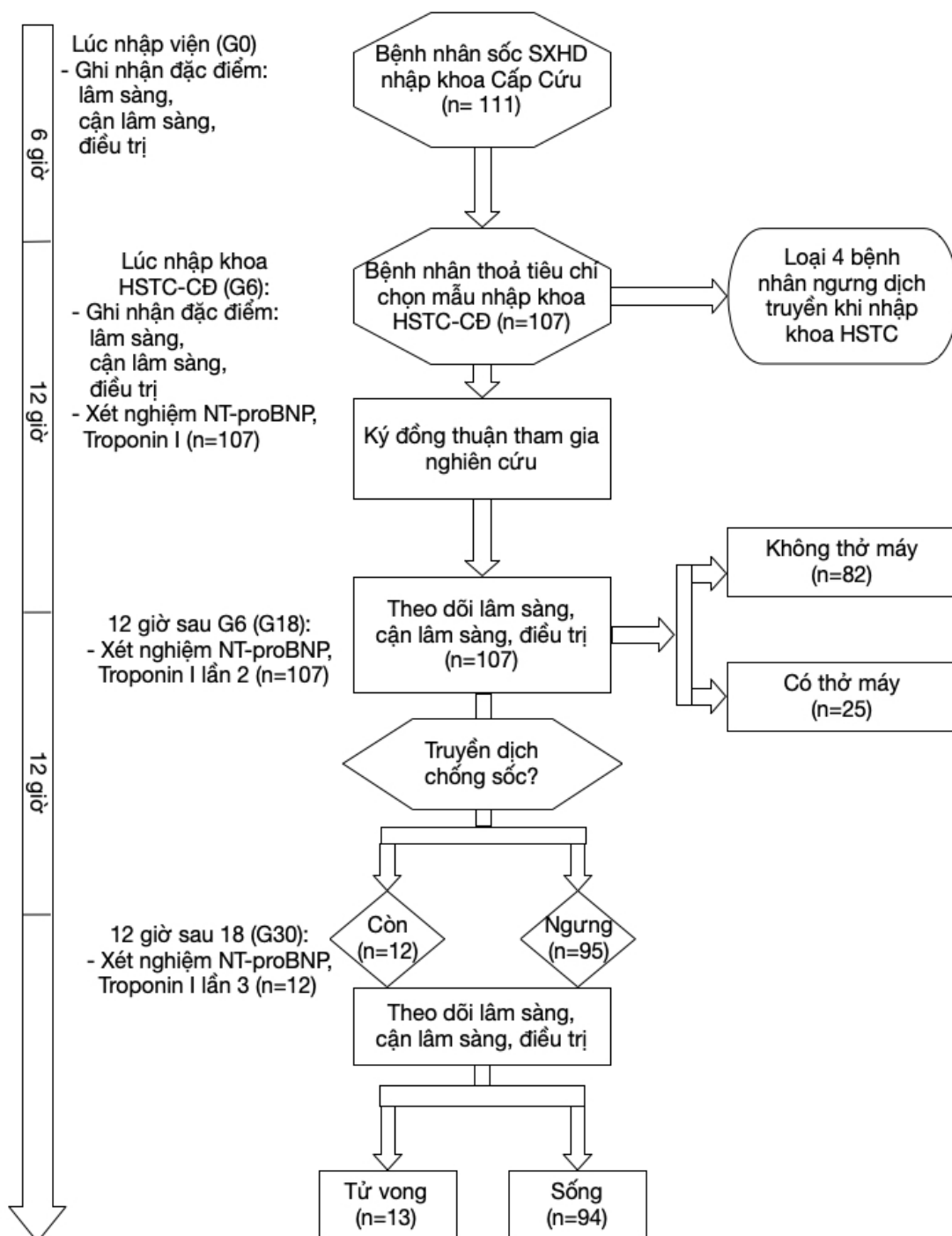
Nghiên cứu của chúng tôi đã thông qua Hội Đồng Đạo Đức Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh theo mã số 38/HĐĐĐ-ĐHYD và được sự chấp thuận của Hội Đồng Đạo Đức bệnh viện Nhi Đồng 1 theo giấy chứng nhận 19/GCN-BVNĐ1. Chúng tôi cũng đã được duyệt đề cương nghiên cứu tại Bộ Môn Nhi - Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.

Đây là nghiên cứu quan sát nên không làm thay đổi phác đồ điều trị và kết quả điều trị cũng như không ảnh hưởng đến sức khỏe của bệnh nhân. Tất cả các trường hợp tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, ký đồng ý tham gia nghiên cứu sau khi được giải thích đầy đủ (informed consent).

Thông tin cá nhân được bảo mật, thông tin thu thập chỉ sử dụng cho các mục tiêu nghiên cứu và khoa học. 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.

Chương 3. KẾT QUẢ

Trong thời gian hai năm từ 01/01/2021 đến 31/12/2022, có 107 bệnh nhi sốc SXHD thoả tiêu chuẩn nghiên cứu, được theo dõi như lưu đồ sau.

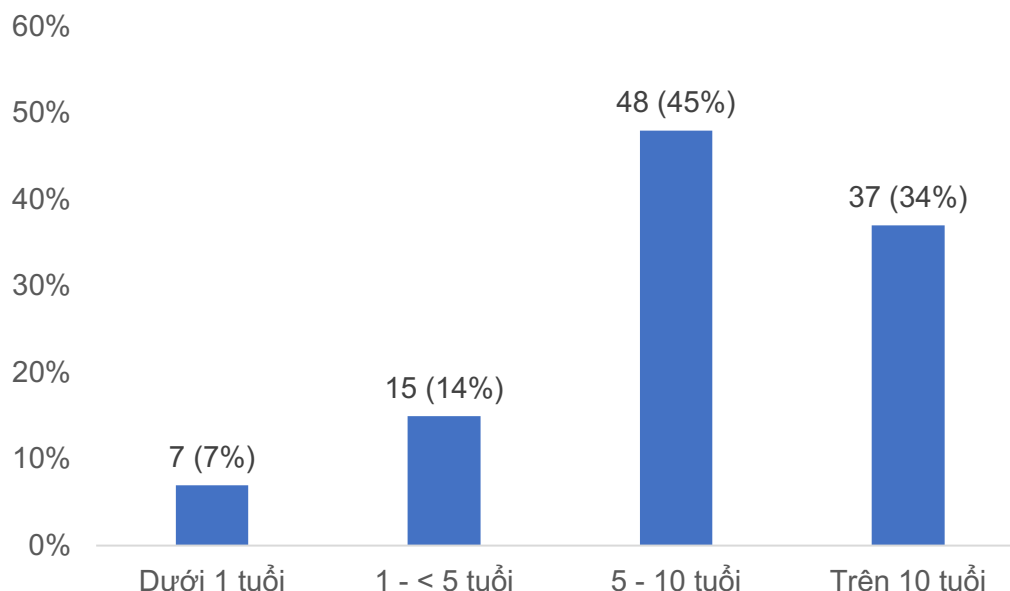


Lưu đồ 3.1. Lưu đồ theo dõi trong nghiên cứu

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

3.1.1. Đặc điểm chung dân số

3.1.1.1. Tuổi và giới



Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi của dân số nghiên cứu (n=107)

Tuổi trung vị của dân số trong nghiên cứu là 9 tuổi (6,4; 11,7); trong đó nhóm trẻ 5-10 tuổi chiếm tỉ lệ nhiều nhất với 45%.

Trong 107 bệnh nhân trong nghiên cứu có 65 nam chiếm tỉ lệ 60,7% và 42 nữ chiếm tỉ lệ 39,3%. Tỉ lệ nam: nữ là 1,6:1.

3.1.1.2. Địa chỉ

Trong 107 trẻ trong nghiên cứu, có 76 trẻ ở thành phố Hồ Chí Minh, chiếm tỉ lệ 71%, trong đó phần lớn ở Củ Chi, Bình Tân, Hóc Môn, quận 12, Tân Phú, Tân Bình, quận 6. Tiếp theo là các tỉnh thuộc phân tuyến quản lý SXHD của bệnh viện (BV) Nhi Đồng 1 như Tây Ninh, Bình Dương, Tiền Giang, An Giang, các tỉnh còn lại chiếm tỉ lệ thấp. Các tỉnh khác bao gồm: Bà Rịa - Vũng Tàu, Bình Phước, Đồng Nai, Đồng Tháp, Huế, Quảng Nam, mỗi tỉnh có 1 trẻ. Trong 107 trẻ này có 58 (54%) bệnh nhi tự đến và 49 (46%) bệnh nhi được chuyển viện từ tuyến trước. Bảng 3.1 sau đây mô tả phân bố địa chỉ của dân số nghiên cứu.

Bảng 3.1. Phân bố địa chỉ của dân số nghiên cứu (n=107)

	Số lượng (n= 107)	Tỉ lệ (100%)
TP. Hồ Chí Minh	76	71,0
Tây Ninh	8	7,5
Bình Dương	5	4,7
Tiền Giang	4	3,7
An Giang	2	1,9
Bến Tre	2	1,9
Long An	2	1,9
Vĩnh Long	2	1,9
Khác	6	5,5

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

3.1.2.1. Lý do nhập viện

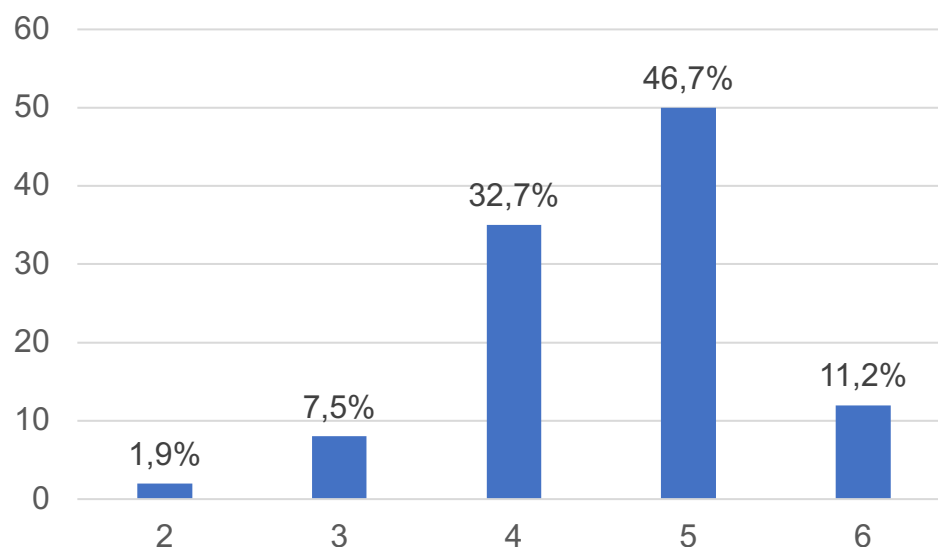
Bảng 3.2. Phân bố lý do nhập viện (n=107)

	Số lượng (n= 107)	Tỉ lệ (100%)
Lừ đừ	51	47,7
Đau bụng	20	18,7
Ói nhiều	17	15,9
Sốt	12	11,2
Tay chân lạnh	4	3,7
Co giật	2	1,9
Tiêu chảy	1	0,9

Trong các lý do nhập viện thì trẻ nhập viện do lừ đừ chiếm số lượng lớn nhất với 51 trẻ tương ứng 47,7%, tiếp theo là đau bụng 20 trẻ (18,7%) và ói nhiều 17 trẻ (15,9%), đây là các triệu chứng cảnh báo trẻ vào sốc. Có một trẻ nhập viện vì tiêu chảy, đây là trẻ nhũ nhi 6 tháng 20 ngày tuổi, trẻ này chẩn đoán ban đầu lúc nhập viện là sốc giảm thể tích, tiêu chảy cấp có mất nước, sau khi có đầy đủ cận lâm sàng và diễn tiến thì chẩn đoán cuối cùng là sốc SXHD nặng.

3.1.2.2. Phân loại sốc và ngày vào sốc

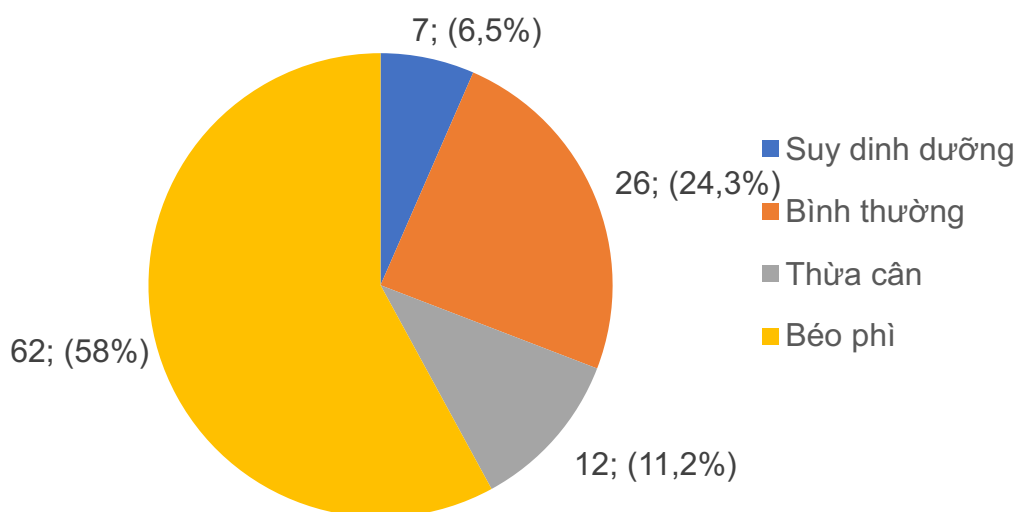
Trong nghiên cứu có 68 trẻ sốc SXHD chiếm 64% và 39 trẻ sốc SXHD nặng chiếm 36%.



Biểu đồ 3.2. Phân bố ngày bệnh khi vào sốc (n=107)

Phần lớn các trẻ vào sốc vào ngày thứ 4 (35 trẻ chiếm 33%) và thứ 5 (50 trẻ chiếm 47%) của bệnh. Có 45 (42%) bệnh nhân nằm trong nhóm sốc sớm.

3.1.2.3. Tình trạng dinh dưỡng



Biểu đồ 3.3. Phân bố BMI (n=107)

Các bệnh nhân trong nghiên cứu có cân nặng trung vị là 40 kg (26; 51), chiều cao trung vị là 135 cm (120; 150). Thừa cân và béo phì chiếm tỉ lệ lớn trong nghiên cứu lần lượt là 11% và 58%.

3.1.2.4. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.3. Triệu chứng lâm sàng chẩn đoán SXHD (n=107)

	Số lượng (n= 107)	Tỉ lệ (%)
Chấm xuất huyết	79	73,8
Gan to > 2cm dưới sườn phải	22	20,6
Sốt lúc nhập viện	14	13,1
Xuất huyết khác	10	9,3

Chấm xuất huyết chiếm tỉ lệ nhiều nhất trong các triệu chứng lâm sàng để chẩn đoán SXHD. Các triệu chứng xuất huyết khác ghi nhận bao gồm bầm da rải rác, chảy máu răng, chảy máu mũi, xuất huyết âm đạo, chảy máu nơi tiêm chích.

* Các triệu chứng đánh giá tưới máu

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 (G0), 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 ($p < 0,01$). Có 59 trẻ (55%) có thở nhanh tuy nhiên độ bão hoà oxy của trẻ trong giới hạn bình thường.

Sau điều trị ban đầu với thời gian trung vị là 5 giờ (4; 6,5), bệnh nhân được chuyển khoa HSTC-CD, tại thời điểm này vẫn có 8 (7,5%) bệnh nhân vẫn còn sốc, đây là các trẻ sốc kéo dài. Tần số mạch, tỉ lệ mạch nhanh, thời gian đổ đầy mao mạch ở giờ thứ 6 thấp hơn so với khi nhập viện, huyết áp tâm thu cao hơn so với khi nhập viện, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.4. Triệu chứng lâm sàng chung (n=107)

	Lúc nhập viện	6 giờ	P
Tri giác			
Rối loạn tri giác	19 (17,8%)	17 (15,9%)	<0,001 [†]
Không rối loạn tri giác	88 (82,2%)	90 (84,1%)	
Tưới máu chi			
Hồng	68 (63,6%)	95 (88,8%)	0,812 [†]
Tái	39 (36,4%)	12 (11,2%)	
Nhiệt độ chi			
Chi ấm	24 (22,4%)	94 (87,9%)	0,442 [†]
Chi mát hoặc chi lạnh	83 (77,6%)	13 (12,1%)	
Cường độ mạch			
Mạch rõ	40 (37,4%)	102 (95,3%)	0,077 [†]
Giảm cường độ mạch	67 (62,6%)	5 (4,7%)	
CRT (giây)	2 (1,5; 2,5)*	1,5 (1,5; 1,5)*	<0,001 [‡]
CRT kéo dài	48 (44,9%)	6 (5,6%)	0,051 [†]
Tần số mạch (lần/phút)	130 (110; 145)*	111(95; 130)*	<0,001 [‡]
Mạch nhanh (%)	58 (54,2%)	23 (21,5%)	<0,001 [†]
HA tâm thu (mmHg)	95 (80; 110)*	118 (108; 130)*	<0,001 [‡]
Hạ HA tâm thu (%)	78 (72,9%)	27 (25,2%)	0,097 [†]
HA tâm trương (mmHg)	70 (50; 80)*	72 (65; 80)*	0,257 [‡]
SIPA bất thường	96 (89,7%)	36 (33,6%)	0,013 [†]
Sốc khi nhập viện (G0)	69 (64,5%)		
Sốc kéo dài		8 (7,5%)	
Tần số thở (lần/phút)	27 (22; 35)*	30 (26; 36)*	0,003 [‡]
Thở nhanh (%)	59 (55,1%)	71 (66,4%)	<0,001 [†]
Độ bão hoà oxy (%)	98 (97; 98)*	99 (98; 100)*	<0,001 [‡]

* Các giá trị được trình bày theo trung vị (khoảng bách phân vị thứ 25 và 75)

[†]: kiểm định Chi bình phương (χ^2); [‡]: Mann-Whitney test

3.1.2.5. Xét nghiệm sinh hóa lúc nhập viện

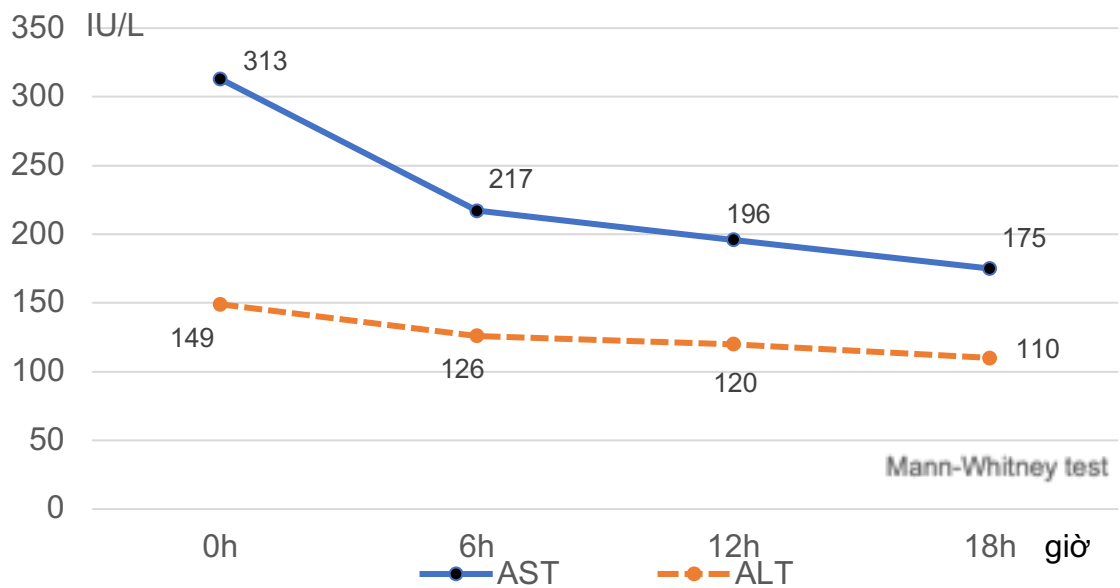
Bảng 3.5. Kết quả xét nghiệm sinh hóa lúc nhập viện

Xét nghiệm	Chung	Thở máy (n=25)	Không thở máy (n=82)	p
Natri (mmol/L)	130 (127; 133)	128 (126; 131)	131 (127; 134)	0,033[‡]
Kali (mmol/L)	4 (3,6; 4,5)	4,4 (3,9; 4,8)	3,9 (3,6; 4,3)	0,007[‡]
Canxi (mmol/L)	1 (0,99; 1, 09)	1 (0,9; 1)	1 (1; 1,1)	< 0,001[‡]
Ure (mmol/L)	4,7 (3,4; 6,5)	6,6 (53; 110)	4,3 (3,3; 5,8)	0,002[‡]
Creatinin (μmol/L)	59 (50; 75)	69 (53; 110)	58 (49; 72)	0,019[‡]
AST (IU/L)	313 (131; 1053)	1295 (360; 3143)	225 (104; 661)	< 0,001[‡]
AST ≥ 400IU/L	45 (42,1%)	17 (68%)	28 (34,1%)	0,003[†]
ALT (IU/L)	149 (53; 384)	398 (142; 1222)	125 (44; 307)	< 0,001[‡]
ALT ≥ 400IU/L	25 (23,4%)	12 (48%)	13 (15,9%)	0,001[†]
pH	7,47(7,42; 7,5)	7,37 (7,25; 7,46)	7,48 (7,45; 7,52)	< 0,001[‡]
BE	-5,5 (-10; -2,5)	-14,4 (-19,3; -7,1)	-4,7 (-8,3; -1,6)	< 0,001[‡]
Lactate (mmol/L)	3,31 (2,07; 5,33)	7,25 (4,02; 12,32)	3,04 (2,01; 4,41)	< 0,001[‡]
Albumin (g/dL)	2,4 (1,7; 3,1)	2,1 (1,5; 2,9)	2,5 (1,8; 3,1)	0,084 [‡]
CRP (mg/L)	4 (2,3; 8,5)	7,4 (2,6; 15,5)	3,6 (1,8; 3,1)	0,026[‡]

[†]: biến định tính - kiểm định Chi bình phương (χ^2); [‡]: biến định lượng – kiểm định Mann-Whitney test

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.

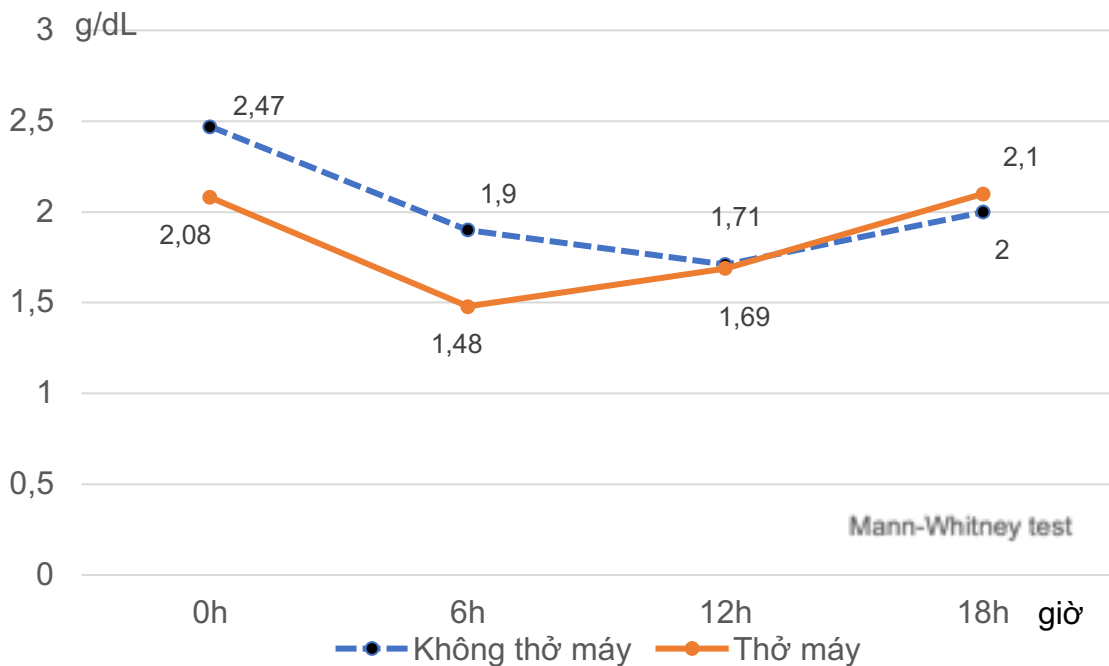
3.1.2.6. Diễn tiến của tổn thương gan theo thời gian



Biểu đồ 3.4. Diễn tiến của men gan (n=107)

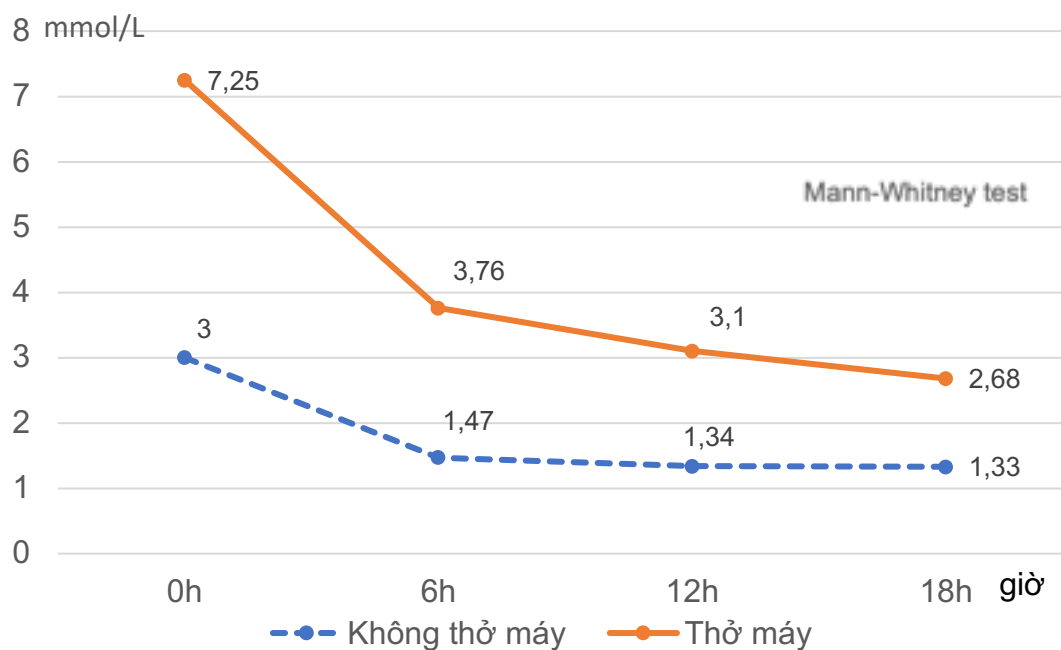
Cả AST và ALT ở thời điểm 6 giờ đều giảm hơn so với lúc nhập viện; sau đó có một số bệnh nhân men gan tăng cao dù cho giá trị trung vị của men gan trong toàn bộ dân số có giảm.

3.1.2.7. Diễn tiến của albumin



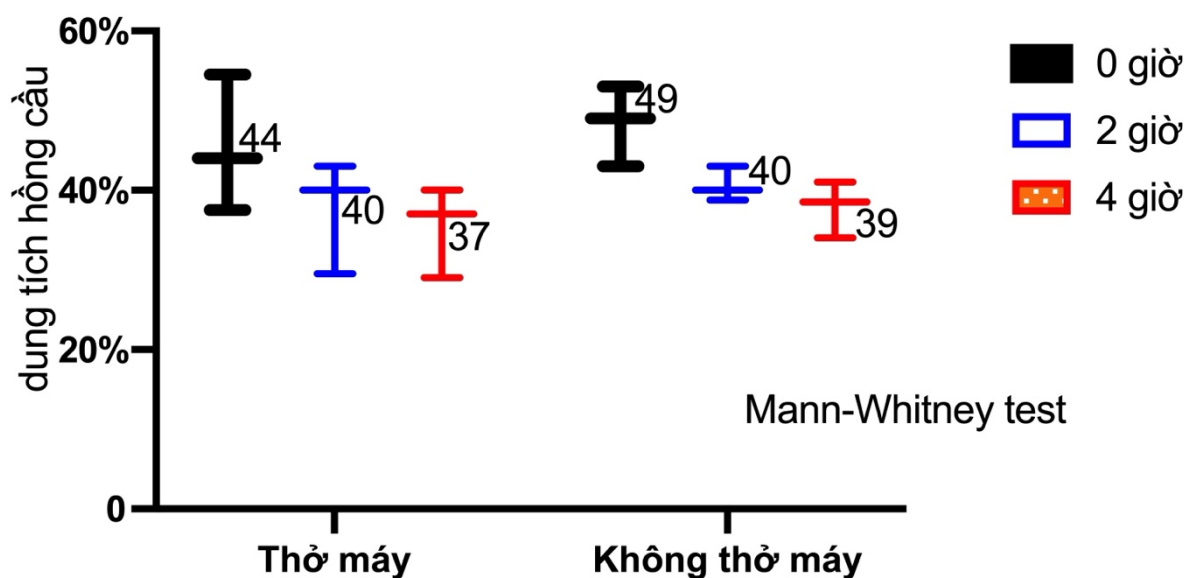
Biểu đồ 3.5. Diễn tiến của albumin (n=107)

3.1.2.8. Diễn tiến của lactate



Biểu đồ 3.6. Diễn tiến của lactate (n=107)

3.1.2.9. Diễn tiến của dung tích hồng cầu



Biểu đồ 3.7. Diễn tiến dung tích hồng cầu (n=107)

Dung tích hồng cầu trung vị của hai nhóm thở máy và không thở máy không khác biệt đáng kể. Tuy nhiên, khoảng tứ phân vị của nhóm thở máy phân bố rộng hơn so với không thở máy.

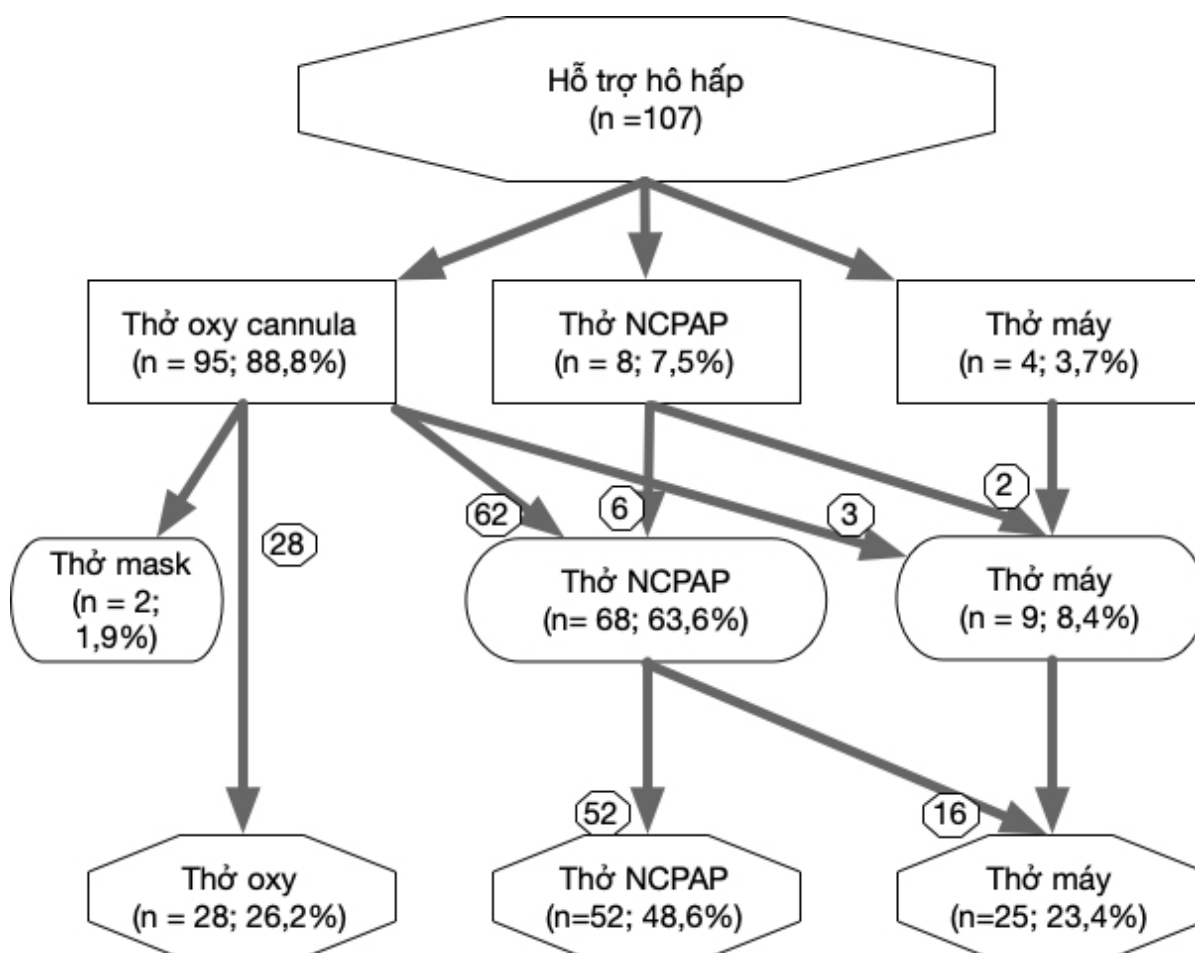
3.1.2.10. Xét nghiệm huyết học lúc nhập viện

Bảng 3.6. Kết quả xét nghiệm huyết học lúc nhập viện (n=107)

Xét nghiệm	Chung	Thở máy (n=25)	Không thở máy (n=82)	P
WBC	5,81 (4,06; 8,05)	6,64 (3,81; 9,4)	5,61 (4,09; 8)	0,471
Hct	43,7 (38,3; 48,5)	42,7 (35,3; 48,8)	43,9 (40,4; 48,6)	0,206
PLT	23 (16; 38)	26 (18; 38)	23 (15,8; 37,5)	0,848
INR	1,39 (1,12; 1,8)	1,58 (1,16; 3,04)	1,35 (1,11; 1,58)	0,015
aPTTr	1,57 (1,33; 2)	1,79 (1,37; 2,68)	1,55 (1,31; 2)	0,118
Fibrinogen	1,21 (0,97; 1,92)	1,11 (0,92; 2,12)	2,76 (1; 1,86)	0,645
D-dimer	1,51 (0,95; 2,47)	2,19 (1; 7,56)	1,37 (0,91; 2)	0,114

3.1.3. Đặc điểm điều trị

3.1.3.1. Hỗ trợ hô hấp



Lưu đồ 3.2. Lưu đồ hỗ trợ hô hấp trong nghiên cứu

Ngay khi nhập viện, 107 bệnh nhi 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. Các bệnh nhi thở NCPAP đều đã được điều trị ở tuyến trước sau đó chuyển viện đến BV Nhi Đồng 1. Trong khi đó các bệnh nhân thở máy ngay từ đầu có rối loạn tri giác kèm sốc.

Trong quá trình điều trị, trong 95 bệnh nhi thở oxy thì có 2 bệnh nhi phải chuyển sang thở mask do chảy máu mũi, ngoài ra có 62 bệnh nhi suy hô hấp nặng hơn phải chuyển sang thở NCPAP.

Bảng 3.7. Thời gian hỗ trợ hô hấp theo từng loại

Loại hỗ trợ hô hấp	N	Thời điểm bắt đầu	Thời gian sử dụng
Oxy cannula	95	Giờ 0	20,5 giờ (19,6; 29)
NCPAP	70	Giờ thứ 12 (5,5; 24)	42 giờ (24; 48)
Thở máy	25	Giờ thứ 17 (0,6; 31)	10 ngày (5,5; 17,5)

3.1.3.2. Phân tích nhóm thở máy

Trong 25 bệnh nhi thở máy, toàn bộ đều được thở máy với mode kiểm soát áp lực (A/C PC), thời gian thở máy trung vị là 10 ngày (5,5; 17,5), ngắn nhất là 25 giờ, dài nhất là 57 ngày. Thời điểm khởi đầu thở máy trung vị 17 giờ (0,63; 31).

Bảng 3.8. Thông số thở máy của dân số nghiên cứu (n=25)

Thông số	Thông số ban đầu	Thông số cao nhất
Áp lực hít vào (IP – cmH ₂ O)	20 (16; 23)	30 (27; 32)
Áp lực dương cuối kỳ thở ra (cmH ₂ O)	12 (8; 14)	18 (16; 24)
Tần số thở (RR - lần/phút)	25 (20; 27,5)	30 (30; 30)
FiO ₂ (%)	80 (60; 100)	100
Trigger (lít/phút)	2	2
Thể tích khí lưu thông (ml/kg)	6 (6; 7)	8

Các bệnh nhi trong nghiên cứu, khi khởi đầu được cài đặt tần số thở máy ban đầu theo lứa tuổi, sau đó tần số thở máy được tăng, đồng thời IP cũng tăng dần. Ngoài

ra, toàn bộ các bệnh nhi trong nghiên cứu được sử dụng áp lực dương cuối kỳ thở ra (PEEP) cao và thể tích khí lưu thông (VT) thấp từ 6-8 ml/kg.

Trong 25 bệnh nhân thở máy này có 21 trường hợp được đo áp lực ổ bụng thông qua áp lực bàng quang. Các trường hợp này đều có tăng áp lực ổ bụng.

3.1.3.3. Dịch chống sốc

Bảng 3.9. Dịch chống sốc của dân số nghiên cứu

	Chung (n =107)	Không thở máy (n =82)	Thở máy (n =25)	p
Lượng dịch (ml/kg)	193 (165; 253)	178 (159; 208)	460 (325; 617)	<0,001
Thời gian truyền (giờ)	36,5 (32; 45)	35,5 (30; 40)	52 (48; 72)	<0,001
Tốc độ (ml/kg/giờ)	5,3 (4,82; 6,34)	5,16 (4,73; 5,7)	7,8 (5,99; 9,54)	<0,001
Điện giải (ml/kg)	72 (40; 130)	96 (45; 150)	40 (20; 68)	<0,001
Cao phân tử (n=87)	136 (84; 232)	116 (70; 150)	423 (277; 564)	<0,001
- HES 200/0,5 (n=81)	116 (71; 171)	92,5 (61; 128)	232 (141; 333)	<0,001
- HES 130/0,4 (n=24)	56 (26; 80)	40 (20; 76)	70,5 (40; 95)	0,167
- Dextran (n=9)	40 (26; 88,5)	38 (22; 85)	76 (60; 76)	0,333
- Albumin 5% (n=43)	60 (30; 130)	30 (20; 40)	124(70; 189)	<0,001

‡: Mann-Whitney Test

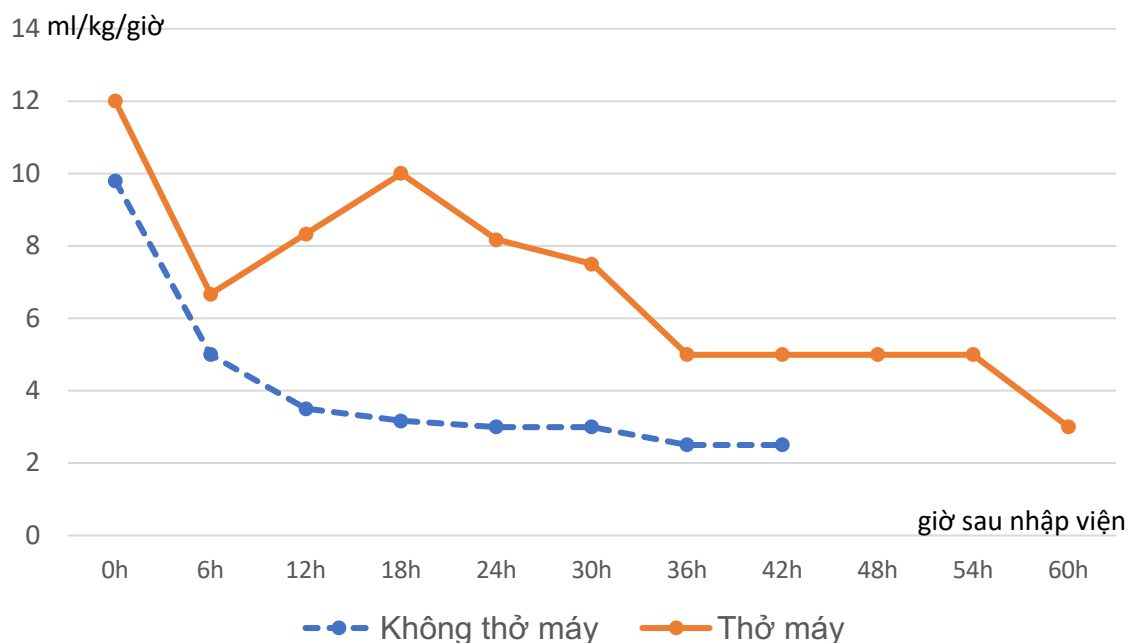
3.1.3.4. Truyền máu và các chế phẩm của máu

Trong nghiên cứu, có 47 trẻ (43,9%) được truyền máu hoặc các chế phẩm của máu. Trong đó có trẻ chỉ truyền 1 loại chế phẩm máu, có trẻ được truyền nhiều loại chế phẩm máu. Tổng kết lượng máu và các chế phẩm đã truyền được bảng sau.

Bảng 3.10. Truyền máu và các chế phẩm (n = 107)

Loại chế phẩm máu	Số ca (%)	Thể tích truyền (ml/kg)
Hồng cầu lắng	37 (34,6)	20 (10; 55)
Huyết tương tươi	33 (30,8)	30 (10; 41)
Kết tủa lạnh	25 (23,4)	15 (8,5; 30)
Tiểu cầu đậm đặc	36 (33,6)	15 (5; 30)

3.1.3.5. Tốc độ dịch truyền mỗi 6 giờ



Biểu đồ 3.8. So sánh tốc độ truyền dịch giữa hai nhóm

Kết quả nghiên cứu cho thấy, có sự phân ly rõ ràng giữa nhóm thở máy và nhóm không thở máy từ thời điểm 6 giờ sau nhập khoa HSTC-CĐ. Ở nhóm không thở máy, mức độ thất thoát giảm dần và tốc độ dịch truyền chống sốc giảm dần; ngược lại ở nhóm thở máy, tốc độ thất thoát cao, tốc độ dịch truyền chống sốc cao.

3.1.3.6. Áp lực ổ bụng và dẫn lưu ổ bụng

Trong nghiên cứu, có 21 trẻ được đo áp lực bàng quang với thời điểm bắt đầu đo trung vị là 20 giờ (16; 29), áp lực ổ bụng ở thời điểm lúc bắt đầu đo là 22 mmHg (17,5; 24), áp lực ổ bụng cao nhất là 31 mmHg (26,5; 33,5).

Sau khi đo và theo dõi áp lực ổ bụng, 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). Không có trường hợp nào tụt huyết áp khi đang dẫn lưu được ghi nhận.

3.1.3.7. Thuốc vận mạch và tăng co bóp cơ tim

Trong nghiên 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. Tổng kết các trường hợp sử dụng vận mạch trong nghiên cứu được bảng sau.

Bảng 3.11. Sử dụng thuốc vận mạch và tăng co bóp cơ tim (n=25)

Loại thuốc	Dopamin (n = 17)	Dobutamin (n = 21)	Adrenaline (n = 17)	Noradrenaline (n = 13)
Thời điểm bắt đầu (giờ sau khi sốc)	21 (17,5; 39)	38 (21,5; 45,5)	51 (17; 71)	50 (26,5; 67)
Liều khởi đầu ($\mu\text{g/kg/phút}$)	5 (3; 5)	3 (3; 4)	0,1	0,1
Liều cao nhất ($\mu\text{g/kg/phút}$)	12 (10; 15)	10 (4,7; 13)	1 (1; 2)	1 (0,35; 1,25)
Thời gian sử dụng (giờ)	128 (83; 238)	66 (36,5; 88,5)	91 (40; 155)	69 (25; 128)

3.1.3.8. Điều trị thay thế thận

Có 1 trường hợp được điều trị thay thế thận bằng lọc màng bụng.

Có 15 được điều trị bằng lọc máu liên tục với giờ khởi đầu CRRT trung vị là 67 giờ (60; 85), tương ứng với sau ngưng dịch trung vị 4 giờ (2; 17), có hai trường hợp khởi đầu CRRT trong lúc vẫn đang truyền dịch, hai trường hợp này có một trường hợp sống và một trường hợp tử vong.

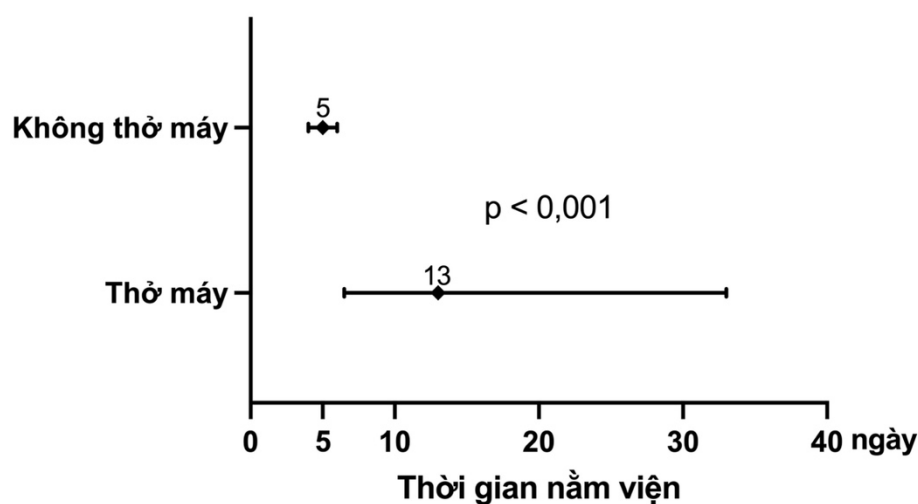
Toàn bộ 15 trường hợp CRRT đều được lọc bằng mode CVVHDF, với tốc độ rút máu (blood pump) trung vị là 120 ml/giờ (100; 180), toàn bộ được lọc máu với liều cao (high-dose) với liều lọc máu trung vị là 60 ml/kg (55; 80), tốc độ rút dịch (fluid removal) trung vị là 200 ml/h (50; 200). Thời gian lọc máu trung vị là 14 ngày (12; 23). Có 1 trường hợp được CRRT 10 đợt trong 35 ngày, trường hợp này được sinh thiết thận cho kết quả phù hợp với hoại tử ống thận cấp gồm: ống thận giãn rộng, mô kẽ có nhiều tế bào lympho và xơ hoá 10%.

3.1.3.9. Điều trị hỗ trợ suy gan

Trong nghiên cứu có 27 trường hợp bệnh nhân suy gan. Tất cả các bệnh nhân này đều được hỗ trợ hô hấp, ổn định đường huyết, điện giải và chích vitamin K1. Có 15 trường hợp được điều trị bằng N-acetylcystein và 3 trường hợp được thay huyết tương. Trong đó có 1 trường hợp được thay huyết tương 1 lần và 2 trường hợp được thay huyết tương 3 lần. Tất cả các trường hợp được thay huyết tương bằng huyết tương tươi đông lạnh với thể tích thay thế khoảng 2 lần thể tích huyết tương của bệnh nhân.

Ngoài ra, tất cả các trường hợp bệnh nhân suy gan có thở máy đều được điều trị tăng áp lực nội sọ với mannitol 20% liều 0,5 g/kg/lần mỗi 8 giờ và phối hợp với natri chlorua 3% liều 4 ml/kg/lần mỗi 8 giờ.

3.1.3.10. Thời gian và kết quả điều trị

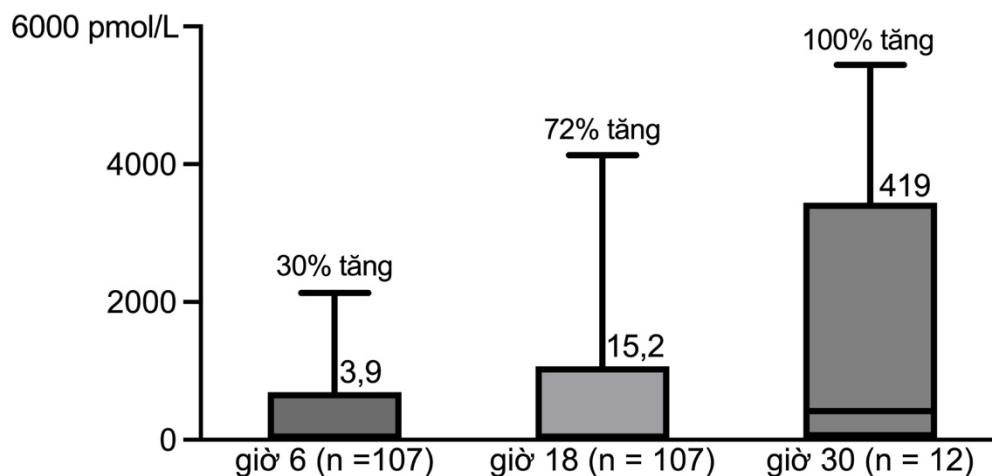


Biểu đồ 3.9. So sánh thời gian điều trị của hai nhóm

Thời gian điều trị chung của toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu trung vị là 5 (4; 8) ngày, tối thiểu là 1 ngày, tối đa là 87 ngày. Kết quả điều trị có 94 (87,9%) bệnh nhân sống và 13 (12,1%) bệnh nhân tử vong. Đặc điểm bệnh nhân tử vong được mô tả trong mục 3.3.

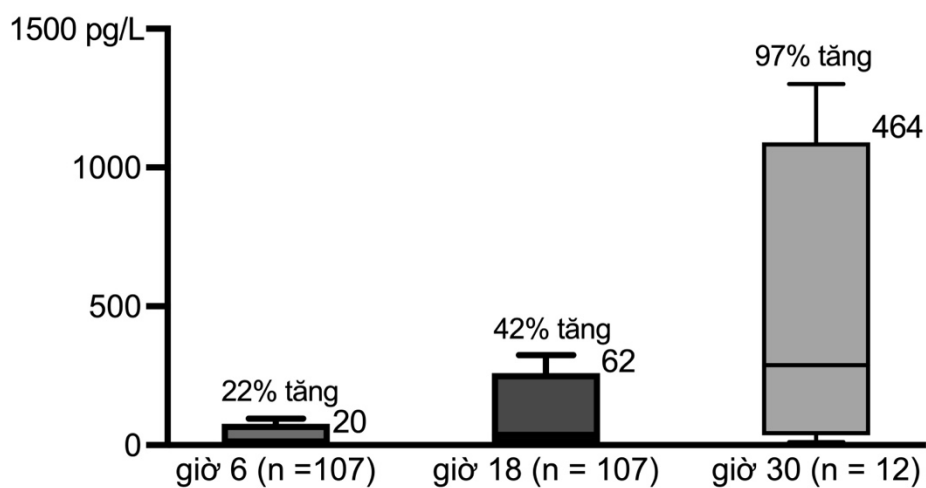
3.2. Đặc điểm NT-proBNP và troponin I trong nghiên cứu

3.2.1. Nồng độ NT-proBNP và troponin I trong nghiên cứu



Biểu đồ 3.10. Nồng độ NT-proBNP 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.



Biểu đồ 3.11. Nồng độ troponin I trong nghiên cứu

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.

3.2.2. So sánh lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị theo mức độ sốc

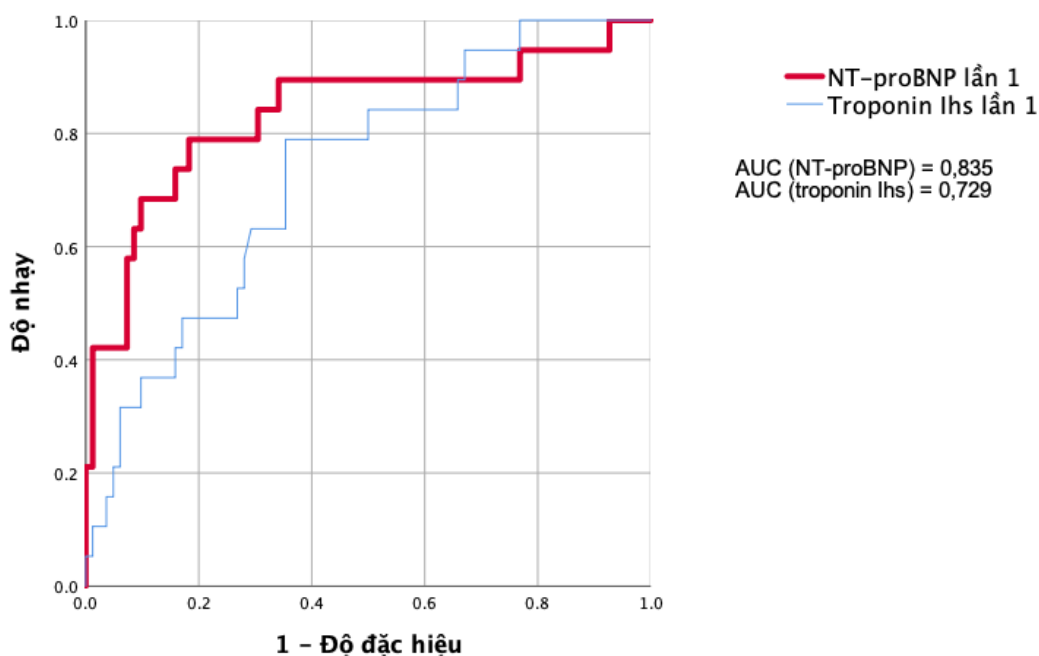
Bảng 3.12. So sánh theo mức độ sốc

Thông số	Nhóm chung	Sốc SXHD nặng (n= 39)	Sốc SXHD (n= 68)	P
Lâm sàng				
Tuổi	9 (6,4; 11,7)	7,6 (4; 10)	9,3 (7,4; 12,7)	0,014
Nam/nữ	1,55:1	2,25:1	1,27: 1	0,174
Ngày vào sốc	4 (5; 5)	4 (4; 5)	5 (4; 5)	0,011
BMI	21,7 (18; 24,9)	22,2 (18,3; 24,4)	21,2 (18; 25,1)	0,641
Rối loạn tri giác	17,8%	38,5%	5,9%	<0,001
Giảm tưới máu chi	77,6%	87,2%	72,1%	0,071
Mạch nhanh	54,2%	79,5%	39,7%	<0,001
Mạch rõ	62,6%	71,8%	57,4%	0,137
Hạ HA tâm thu	72,9%	76,9%	70,6%	0,478
Đang sốc ở G0	64,5%	74,4%	58,8%	0,106
Cận lâm sàng				
Lactate	3,31 (2,07; 5,33)	4,94 (2,95; 10,4)	2,7 (1,91; 4,14)	<0,001
BE	-5,5 (-10; -2,5)	-7,8 (-15,9; -5,4)	-4,6 (-8,9; -1,4)	<0,001
AST (IU/L)	313 (131; 1053)	388 (189; 1217)	280 (99; 969)	0,164
ALT (IU/L)	149 (53; 384)	187 (71; 398)	146 (46; 383)	0,434
Troponin I lần 1	20,1 (6; 95)	60 (9; 177)	12,9 (4; 84)	0,01
Troponin I lần 2	62 (12; 325)	136 (28; 487)	32,2 (10; 230)	0,004
NT-proBNP lần 1	3,9 (1,9; 10,3)	6,1 (2,9; 27,4)	3,5 (1,8; 6,3)	0,013
NT-proBNP lần 2	15,2 (5,8; 46,3)	27,8 (12; 134)	13,5 (4,7; 29)	0,006
Điều trị				
Tổng lượng dịch	193 (165; 253)	205 (162; 371)	188 (167; 219)	0,116
Thời gian	36,5 (32; 45)	37 (32; 49)	36 (31; 44)	0,431
Thở máy	23%	43,6%	11,8%	<0,001
Vận mạch	25,2%	43,6%	14,7%	0,001
Tử vong	12%	28,2%	2,9%	<0,001

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 mặc dù tổng lượng dịch và thời gian khác biệt không đáng kể so với nhóm sốc SXHD. Troponin I và NT-proBNP ở nhóm sốc SXHD nặng cao hơn nhóm sốc SXHD có ý nghĩa thống kê.

3.2.3. Giá trị của NT-proBNP và troponin I trong tiên lượng thở máy

Chúng tôi loại bỏ 6 trường hợp bệnh nhân được thở máy trước khi làm xét nghiệm NT-proBNP và troponin Ihs lần 1 trong phân tích nguy cơ thở máy.



Biểu đồ 3.12. Nồng độ NT-proBNP và troponin I với nguy cơ thở máy (n=101)

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.

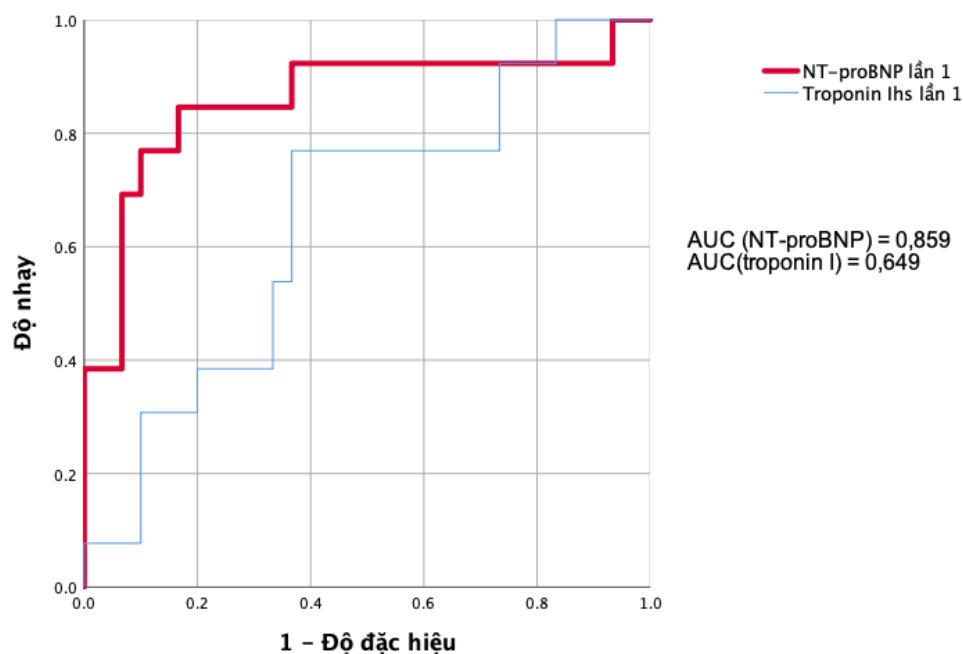
Bảng 3.13. Ngưỡng NT-proBNP và troponin I tiên lượng thở máy (n=101)

Thông số	Ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Youden Index	Index of Union
NT-proBNP lần 1	6,13	79%	79%	0,582	0,088
NT-proBNP lần 1	6,445	79%	82%	0,607	0,063
NT-proBNP lần 1	7,09	68%	84%	0,526	0,157
Troponin I lần 1	31,95	79%	65%	0,436	0,234

Điểm cắt NT-proBNP = 6,445 pmol/L có YI lớn nhất và IU nhỏ nhất.

Sau khi loại bỏ 6 trường hợp bệnh nhân được thở máy trước khi làm xét nghiệm NT-proBNP và troponin Ihs lần 1; chúng tôi tiến hành phân tích dưới nhóm ở 43 bệnh nhân trong nhóm sốc sớm và 69 bệnh nhân trong nhóm thừa cân béo phì.

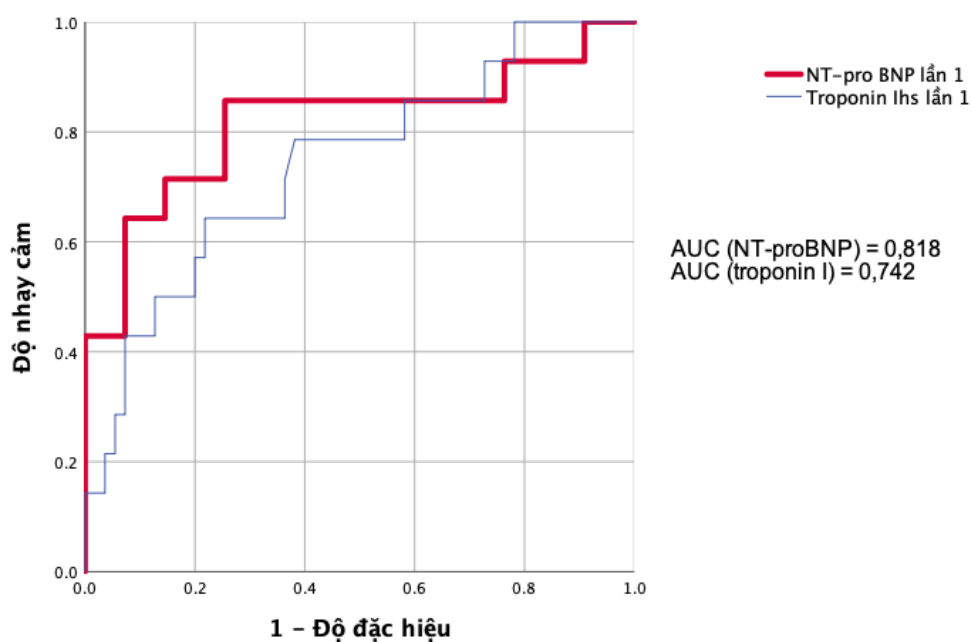
3.2.3.1. Trong nhóm sốc sớm (n=43)



Biểu đồ 3.13. Nguy cơ thở máy trong nhóm sốc sớm (n=43)

Giá trị NT-proBNP lần 1 có giá trị tốt trong tiên lượng thở máy với AUC = 0,859. Điểm cắt NT-proBNP = 6,38 pmol/L có độ nhạy = 85% và độ đặc hiệu = 83% tốt nhất trong tiên lượng thở máy với YI cao nhất và IU thấp nhất.

3.2.3.2. Trong nhóm thừa cân béo phì (n=69)



Biểu đồ 3.14. Nguy cơ thở máy trong nhóm thừa cân béo phì (n=69)

Giá trị NT-proBNP lần 1 có giá trị tốt trong tiên lượng thở máy với $AUC = 0,818$. Điểm cắt NT-proBNP = 4,635 pmol/L có độ nhạy tốt nhất (86% - YI lớn nhất) và điểm cắt NT-proBNP = 5,925 pmol/L có độ đặc hiệu tốt nhất (82% - IU nhỏ nhất).

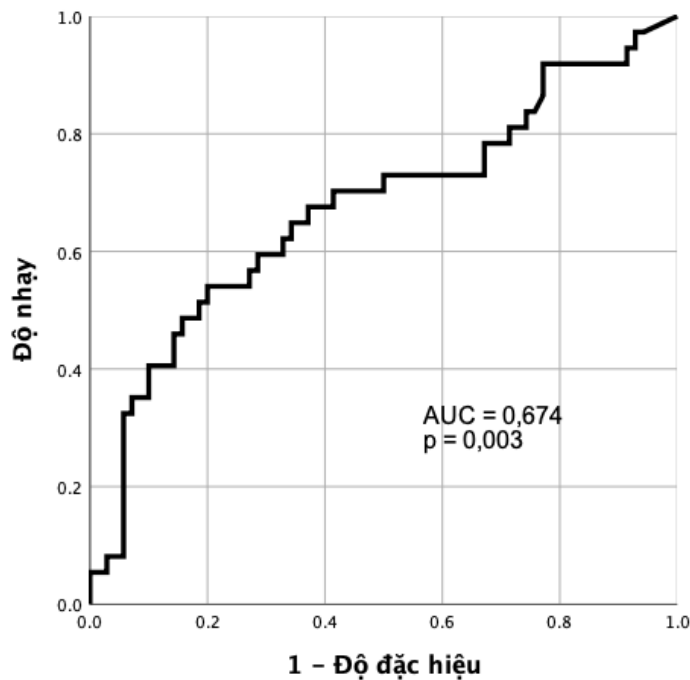
3.2.4. Tương quan giữa NT-proBNP và lượng dịch đã truyền

NT-proBNP ở thời điểm G6 có mối tương quan trung bình với tổng lượng dịch đến giờ thứ 6 với hệ số tương quan $r = 0,318$ ($p = 0,001$).

NT-proBNP ở thời điểm G18 có mối tương quan mạnh với tổng lượng dịch đến giờ thứ 18 với hệ số tương quan $r = 0,572$ ($p < 0,001$).

Theo mô tả ở mục 1.1 về tình trạng thất thoát huyết tương và lượng dịch truyền tổng cộng thì tổng lượng dịch truyền theo hướng dẫn của WHO là từ 120 – 150 ml/kg cho toàn bộ thời gian chống sốc. Do đó, chúng tôi giả định tổng lượng dịch truyền đến giờ thứ 6 (G6) vượt quá 150 ml/kg là có nguy cơ quá tải và phân tích liên quan giữa NT-proBNP với ngưỡng dịch truyền này.

NT-proBNP lần 1 và ngưỡng dịch nguy cơ quá tải



Biểu đồ 3.15. Nồng độ NT-proBNP lần 1 và ngưỡng dịch nguy cơ quá tải

NT-proBNP lần 1 và ngưỡng dịch nguy cơ quá tải có liên quan với nhau nhưng ít với $AUC = 0,674$.

3.2.5. So sánh giữa nhóm có tăng NT-proBNP và không tăng

Bảng 3.14. So sánh giữa nhóm có và không tăng NT-proBNP

Thông số	Nhóm chung	NT-proBNP > 7 (n = 32)	NT-proBNP ≤7 (n= 75)	P
Lâm sàng				
Tuổi	9 (6,4; 11,7)	6,6 (2,6; 9,3)	9,5 (7,6; 12,7)	<0,001
Nam/nữ	1,55:1	1:1	1,88: 1	0,137
Ngày vào sức	4 (5; 5)	5 (4; 5)	5 (4; 5)	0,214
BMI	21,7 (18; 24,9)	20,8 (16,8; 23,9)	22,2 (18,2; 25,2)	0,135
Thừa cân – béo phì	69,1%	62,5%	72%	0,422
Rối loạn tri giác	17,8%	34,4%	10,7%	0,003
Giảm tưới máu chi	77,6%	75%	78,7%	0,677
Mạch nhanh	54,2%	62,5%	50,7%	0,261
Mạch rõ	62,6%	50%	68%	0,078
Hạ HA tâm thu	72,9%	68,8%	74,7%	0,528
Đang sốc ở G0	64,5%	50%	70,7%	0,041
Cận lâm sàng				
Lactate	3,31 (2,07; 5,33)	5 (2,8; 10,9)	3,1 (1,98; 4,54)	0,003
BE	-5,5 (-10; -2,5)	-7,8 (-17,9; -4,7)	-4,8 (-8,7; -1,7)	0,010
AST (IU/L)	313 (131; 1053)	742(176; 2710)	227 (110; 760)	0,008
ALT (IU/L)	149 (53; 384)	275 (76; 1038)	127 (51; 313)	0,021
Troponin I lần 1	20,1 (6; 95)	76 (23; 254)	12,5 (3,2; 69,9)	<0,001
Troponin I lần 2	62 (12; 325)	219 (64; 609)	27,9 (8,7; 146)	<0,001
Điều trị				
Tổng lượng dịch	193 (165; 253)	258 (204; 498)	179 (159; 217)	<0,001
Thời gian	36,5 (32; 45)	44,5 (34,5; 52,8)	36 (30; 41)	0,001
Thở máy	23%	59,4%	8%	<0,001
Vận mạch	25,2%	59,4%	10,7%	<0,001
Tử vong	12%	37,5%	1,3%	<0,001

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.

3.3. Tỷ lệ tử vong và các yếu tố liên quan

3.3.1. Đặc điểm chung nhóm tử vong

Trong nghiên cứu có 13 bệnh nhi (12,1%) tử vong với tỷ 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. Trong nhóm tử vong này, có 10 trẻ được chuyển viện từ các bệnh viện tuyến trước, 3 trẻ nhập BV Nhi Đồng 1 ngay từ đầu.

Về hỗ trợ hô hấp, có 3 bệnh nhi được thở máy ngay từ đầu, 2 bệnh nhân được thở NCPAP và 8 bệnh nhân thở oxy. Sau đó tất cả các bệnh nhân đều được thở máy.

Về lượng dịch chống sốc, lượng dịch chống sốc trung vị là 504 ml/kg (368; 674) trong thời gian trung vị là 50 giờ (45; 69), dẫn đến tốc độ dịch chống sốc là 9 ml/kg/giờ. Trong đó, lượng dịch điện giải là 45 ml/kg (20; 65), lượng cao phân tử là 459 ml/kg (313; 634).

Bảng 3.15. Sử dụng vận mạch trong nhóm tử vong

Loại thuốc	Dopamin (n=8)	Dobutamin (n=9)	Adrenaline (n=11)	Noradrenaline (n=10)
Thời điểm bắt đầu (giờ sau khi sốc)	20 (9,5; 36)	22 (14; 38)	51 (4; 78)	57 (33; 72)
Liều khởi đầu (μ g/kg/phút)	5 (3; 5)	3 (3; 4)	0,1	0,1
Liều cao nhất (μ g/kg/phút)	14,5 (11; 19)	12 (10; 18)	1 (1; 1,8)	1 (0,8; 1,18)
Thời gian sử dụng (giờ)	155 (92; 286)	82 (62; 167)	101 (66; 170)	84 (39; 168)

Toàn bộ các bệnh nhân này đều được sử dụng vận mạch. Trong đó, loại vận mạch được sử dụng nhiều nhất là noradrenaline. Có 8 trường hợp sử dụng phối hợp bốn loại vận mạch, 2 trường hợp phối hợp ba loại vận mạch, 1 trường hợp phối hợp hai loại vận mạch và 1 trường hợp chỉ sử dụng dopamin.

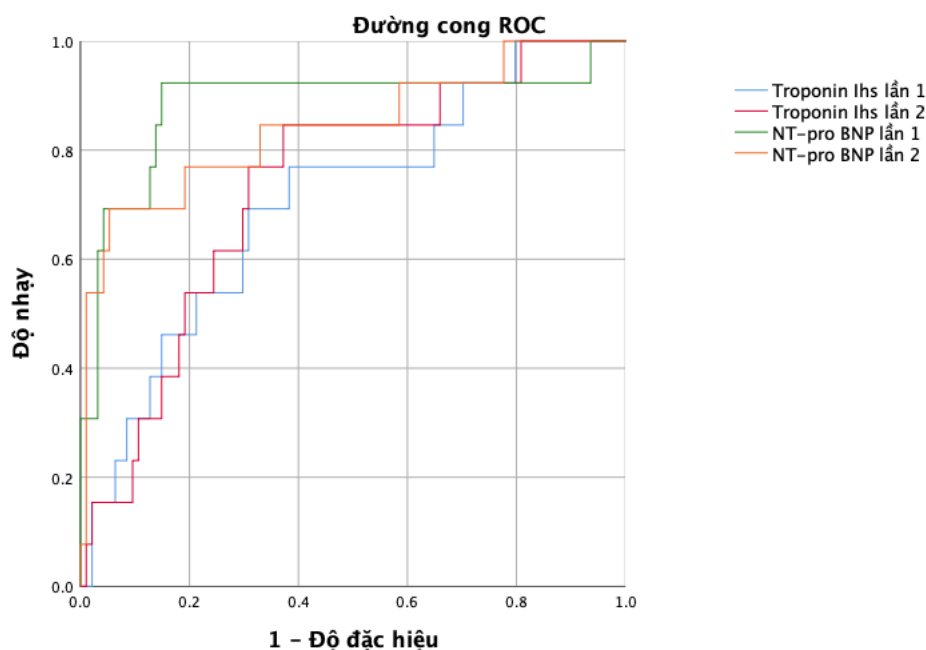
3.3.2. Các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và kết cục

Bảng 3.16. So sánh lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị theo kết cục

Thông số	Nhóm chung	Tử vong (n = 13)	Sống (n = 94)	P
Lâm sàng				
Tuổi	9 (6,4; 11,7)	4,6 (3,6; 9,8)	9,1 (6,8; 12,2)	0,024
Ngày bệnh	5 (4; 5)	4 (3; 5)	5 (4; 5)	0,026
BMI	21,7 (18; 24,9)	20,8 (16,7; 23,7)	22,2 (18,2; 25,2)	0,326
Sốc SXHD nặng	36,4%	84,6%	29,8%	<0,001
Sốc lúc nhập viện	64,4%	61,5%	64,9%	0,813
Sốc kéo dài	7,5%	46,2%	2,1%	<0,001
SIPA G0 bất thường	89,7%	92,3%	89,4%	0,743
SIPA G6 bất thường	33,6%	76,9%	27,7%	<0,001
Cận lâm sàng				
Lactate	3,31 (2,07; 5,33)	10,4 (4,7; 13,1)	3,13 (2,01; 4,97)	<0,001
Albumin	2,38 (1,71; 3,05)	1,66 (1,1; 2,6)	2,47 (1,76; 3,2)	0,011
AST	313 (131; 1053)	1393 (542; 4240)	250 (115; 778)	<0,001
ALT	149 (53; 384)	551 (234; 1396)	143 (48; 343)	<0,001
Troponin I lần 1	20,1 (6; 95)	95(26; 342)	18,5 (5,2; 86)	0,016
Troponin I lần 2	62 (12; 325)	342 (117; 667)	39,9 (11,4; 264)	0,006
NT-proBNP lần 1	3,9 (1,9; 10,3)	127 (13,7; 439)	3,5 (1,9; 6,4)	<0,001
NT-proBNP lần 2	15,2 (5,8; 46,3)	689 (35; 1061)	13,6 (5,5; 29,6)	<0,001
Điều trị				
Tổng dịch	193 (165; 253)	504 (368; 674)	183 (161; 218)	<0,001
Thời gian	36,5 (32; 45)	50 (45; 69)	36 (31; 43)	0,001
Tổng dịch đến G12	144 (111; 205)	223 (207; 308)	136 (110; 182)	<0,001
Tốc độ dịch G6	5 (4,17; 6,25)	8,33 (6,29; 16,67)	5 (4; 5,83)	<0,001
Tốc độ dịch G12	4 (3; 5,09)	10 (5; 16,25)	3,71 (3; 5)	<0,001
Thở máy	23,3%	100%	12,8%	<0,001
Vận mạch	25,2%	100%	14,9%	<0,001

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.

3.3.3. Giá trị của NT-proBNP và troponin I trong tiên lượng tử vong



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.

Biểu đồ 3.16. Nồng độ NT-proBNP, troponin I và nguy cơ tử vong (n=107)

Bảng 3.17. Ngưỡng NT-proBNP trong tiên lượng tử vong (n=107)

Thông số	Ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Youden Index	Index of Union
NT-proBNP lần 1	10,7	92%	85%	0,774	0,072
NT-proBNP lần 1	11,6	85%	86%	0,708	0,058
NT-proBNP lần 2	43,5	77%	81%	0,578	0,108
NT-proBNP lần 2	170,4	69%	95%	0,639	0,255

3.3.4. Phân tích nguy cơ tử vong

Từ bảng 3.14 ở trên, 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. Sau đó, chúng tôi xét mối tương quan logistic đơn biến giữa từng yếu tố với kết cục điều trị và loại những yếu tố nào không có ý nghĩa ($p > 0,05$) được bảng sau.

Bảng 3.18. Các yếu tố nguy cơ tử vong trong phân tích đơn biến

Thông số	OR	95% CI	P
Sốc SXHD nặng	12,96	2,7 – 62,3	0,001
Sốc kéo dài	39,43	6,68 – 232,7	<0,001
SIPA T6 bất thường	8,72	2,22 – 34,208	0,002
Lactate (mmol/l)	1,45	1,21 – 1,74	<0,001
AST (IU/L)	1	1 – 1,001	0,015
Tổng dịch (ml/kg)	1,01	1,005 – 1,014	<0,001
Thời gian (giờ)	1,08	1,032 – 1,119	0,001
Tổng dịch đến G12 (ml/kg)	1,026	1,012 – 1,039	<0,001
Tốc độ dịch G6 (ml/kg/giờ)	1,486	1,209 – 1,826	<0,001
Tốc độ dịch G12 (ml/kg/giờ)	1,731	1,297 – 2,309	<0,001
Tăng troponin I lần 1	3,62	1,084 – 12,081	0,036
Tăng troponin I lần 2	5,62	1,45 – 21,81	0,013
Tăng NT-proBNP lần 1	44,4	5,44 – 362,2	<0,001

Sau đó xét mối tương quan logistic đa biến.

Tỉ lệ sốc SXHD nặng, sốc kéo dài, AST >1000 IU/L, tăng NT-proBNP1 đưa vào phân tích đa biến

Bảng 3.19. Các yếu tố nguy cơ tử vong trong phân tích đa biến

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 trên 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

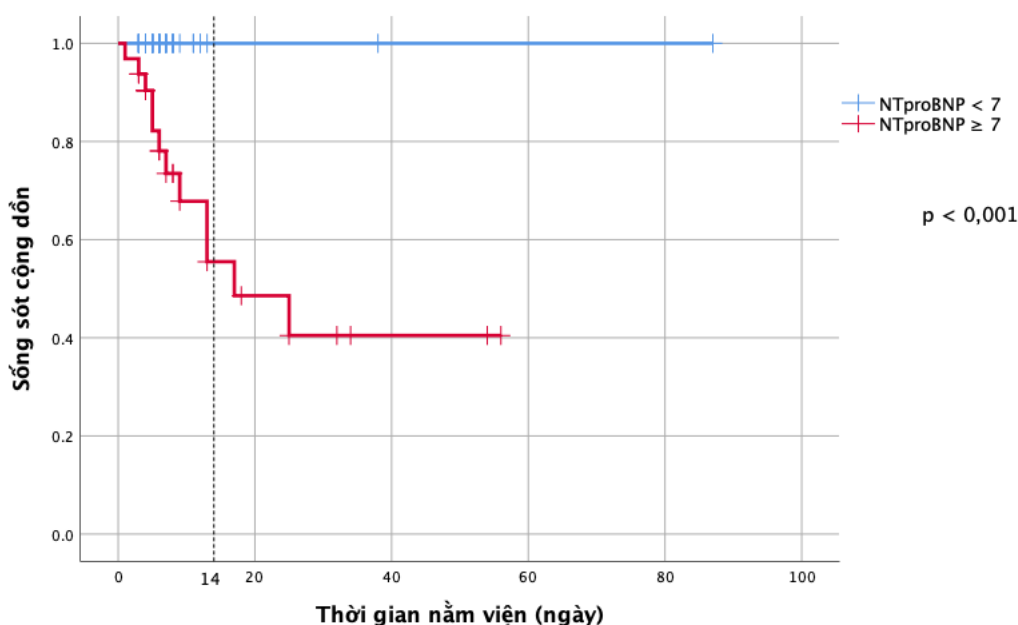
Với B là hệ số hồi quy

Phương trình hồi quy

$$\log_e \left[\frac{p_i}{1-p_i} \right] = -7,982 + 0,222 (\text{Số SXHD nặng}) + 0,343 (\text{Số kéo dài}) + 0,162 (\text{AST lúc nhập viện trên } 1000 \text{ IU/L}) + 0,281 (\text{tăng NT – proBNP})$$

Phân tích sống còn

Có một bệnh nhân tử vong trong nhóm có NT-proBNP lần 1 < 7 , đây là bệnh nhân suy gan, được đặt nội khí quản do hôn mê gan, sau khi đã ngưng dịch truyền, tử vong trong bệnh cảnh hôn mê gan, suy đa cơ quan, chúng tôi loại khỏi trong phân tích sống còn.



Biểu đồ 3.17. Khác biệt tử vong giữa 2 nhóm có và không tăng NT-proBNP

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.

Chương 4. BÀN LUẬN

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

4.1.1. Đặc điểm chung dân số

4.1.1.1. Tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi trong hai năm, từ ngày 01/01/2021 đến 31/12/2022, có 107 bệnh nhi bị sốc SXHD thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu, với tuổi trung vị là 9 tuổi (6,4; 11,7) và 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 sự³² (2019) tại BV Nhi Đồng Đồng Nai, với tuổi trung bình là 9,3 tuổi $\pm$ 3,3, và nghiên cứu của Phan Thị Thanh Huyền và cộng sự⁸³ (2008) tại BV Nhi Đồng 2 với nhóm tuổi 5-10 chiếm 47,1%. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Lê Vũ Phượng Thy và cộng sự³¹ (2019) tại BV Nhi Đồng 1, nhóm tuổi 5-15 chiếm tới 78,9%, cao hơn đáng kể so với nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt này có thể do các tiêu chí chọn mẫu và đặc điểm bệnh nhân khác nhau giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Tiến và cộng sự⁷ (2018) tại BV Nhi Đồng thành phố cũng ghi nhận nhóm nhũ nhi chiếm 15,8%, trong khi nhóm dưới 1 tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chiếm 7%, cho thấy sự khác biệt trong đối tượng nghiên cứu và tiêu chuẩn nhập viện. Nghiên cứu mô tả 102 trường hợp trẻ SXHD tử vong trên toàn quốc của Nguyễn Minh Tiến và cộng sự⁴ trong bốn năm 2012-2015 có tuổi trung bình thấp hơn, là 6,3 tuổi $\pm$ 3,5, phản ánh đặc điểm của các trường hợp tử vong và các yếu tố nguy cơ liên quan. Trong phân tích của Guzmán và cộng sự, trẻ em từ 3-10 tuổi có nguy cơ bị nặng và tử vong cao hơn nhiều lần so với trẻ trên 10.⁸⁴

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 7 trẻ (6,5%) là trẻ nhũ nhi, với trẻ nhỏ nhất là 5 tháng 5 ngày tuổi, lớn nhất là 9,5 tháng, với trung vị 6,2 tháng (6; 8,5); kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hùng và cộng sự.⁸⁵ Trong 7 trẻ này có 1 trẻ tử vong, đây là trẻ sốc kéo dài; khi nhập viện trẻ được chẩn đoán sốc nhiễm trùng, sau khi đủ xét nghiệm và diễn tiến thì chẩn đoán là sốc SXHD nặng, trẻ này có nhiều yếu tố nặng như nhũ nhi, BMI = 20,2, sốc SXHD nặng, sốc kéo dài, tốc độ

truyền dịch trung bình cao ở thời điểm 6 giờ, 12 giờ, albumin máu giảm nặng (albumin máu lúc nhập viện = 0,69 g/dl), men gan tăng rất cao AST = 11.288 IU/L, suy thận nặng creatinin = 174,6 μ mol/l). Các yếu tố nguy cơ nặng ở trẻ nhũ nhi này cũng đã được đề cập trong các nghiên cứu trước đó. Tác giả Khen M cũng nhận thấy rằng trẻ nhũ nhi bị nhiễm DENV nặng lúc 7-9 tháng tuổi.⁸⁶ Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hùng và cộng sự cho thấy tổn thương tế bào nội mạc in vivo được biểu hiện qua sự gia tăng nồng độ thrombomodulin trong máu có thể đóng vai trò trong sinh bệnh học giải thích sự gia tăng tính thấm thành mạch trong SXHD ở nhũ nhi bị sơ nhiễm DENV.⁸⁷ Trẻ nhũ nhi bị SXHD nặng hoặc có sốc thường ở giai đoạn trẻ 6-12 tháng tuổi khi lượng kháng thể bảo vệ từ mẹ qua đã giảm,²⁴ điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Về phân bố giới tính, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trẻ nam nhiều hơn, với tỉ lệ nam/nữ là 1,55:1. Tỉ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Phạm Thị Kiều Trang và cộng sự³² (2019), với tỉ lệ nam là 52%. Nghiên cứu của Lê Vũ Phượng Thy và cộng sự³¹ (2019) có tỉ lệ nam/nữ gần giống với nghiên cứu của chúng tôi (53,9%/46,1%). Trong nghiên cứu của Nguyễn Minh Tiến và cộng sự⁷ (2018), tỉ lệ nam cũng tương đồng (60,5%). Nghiên cứu của Phan Thị Thanh Huyền và cộng sự⁸³ (2008) lại cho thấy nữ chiếm ưu thế (55,4%) so với nam (44,6%). Ngoài ra, trong phân tích của Nguyễn Minh Tiến và cộng sự⁴ về các trường hợp sốc SXHD tử vong trên toàn quốc từ năm 2012-2015 về đặc điểm dịch tễ lâm sàng cũng cho thấy tỉ lệ nam/nữ là 36/66, thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt về tỉ lệ giới tính giữa các nghiên cứu có thể do nhiều yếu tố khác nhau như ảnh hưởng địa điểm nghiên cứu, thời gian nghiên cứu và các yếu tố dân số học khác. Sorawat Sangkaew và cộng sự thực hiện một tổng quan kèm phân tích gộp từ 150 nghiên cứu, kết quả cho thấy giới nữ có nguy cơ bị nhiễm DENV nặng hơn so với nam trong phân tích chính, nguy cơ nhiễm dengue nặng ở trẻ nữ là 16,2% so với 10,5% ở trẻ nam, odds ratio (OR) = 1,13 nhưng khi phân tích dưới nhóm thì không thấy khác biệt về giới ở trẻ em.⁸⁸ Như vậy, giới tính có lẽ không phải là yếu tố gây ra sự khác biệt giữa các nhóm trẻ sốc SXHD hoặc chỉ ảnh hưởng rất nhỏ.

4.1.1.2. Địa chỉ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 107 trẻ tham gia được phân bố theo địa chỉ như sau: 76 trẻ (71%) ở thành phố Hồ Chí Minh, 8 trẻ (7,5%) ở Tây Ninh, 5 trẻ (4,7%) ở Bình Dương, 4 trẻ (3,7%) ở Tiền Giang, 2 trẻ (1,9%) ở An Giang, 2 trẻ (1,9%) ở Bến Tre, 2 trẻ (1,9%) ở Long An, và 2 trẻ (1,9%) ở Vĩnh Long. Các tỉnh khác bao gồm Bà Rịa - Vũng Tàu, Bình Phước, Đồng Nai, Đồng Tháp, Huế và Quảng Nam, mỗi tỉnh có 1 trẻ (chiếm tỉ lệ 5,6% tổng số bệnh nhân). So sánh với các nghiên cứu trước đây, nghiên cứu của Nguyễn Minh Tiến⁷ (2018) tại BV Nhi Đồng thành phố ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân từ thành phố Hồ Chí Minh là 40,8% và từ các tỉnh thành khác là 59,2%, thấp hơn nhiều so với kết quả 71% của chúng tôi. Ngược lại, trong phân tích về các trường hợp tử vong do SXHD của tác giả Nguyễn Minh Tiến và cộng sự⁴ (2012-2015) ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân từ các tỉnh thành khác chiếm 85,3%, trong khi thành phố Hồ Chí Minh chỉ chiếm 14,7%, cũng thấp hơn so với kết quả của chúng tôi. Nghiên cứu của Lý Tố Khanh⁸⁹ (2009) tại BV Nhi Đồng 1 và Phan Thị Thanh Huyền⁸³ (2008) tại BV Nhi Đồng 2 cho thấy tỉ lệ bệnh nhân từ thành phố Hồ Chí Minh lần lượt là 72,9% và 72,9%, tương đồng với kết quả của chúng tôi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự phân bố địa lý của bệnh nhân SXHD tại thành phố Hồ Chí Minh chiếm tỉ lệ cao, đây là đô thị lớn với mật độ dân số cao, các khu vực ngoại thành đang phát triển là điều kiện để muỗi phát triển gây lan truyền DENV trong cộng đồng. So sánh với các nghiên cứu trước đây, chúng tôi nhận thấy sự tương đồng về xu hướng tập trung bệnh nhân tại các quận huyện ngoại thành thuộc thành phố Hồ Chí Minh, tuy nhiên cũng có những khác biệt đáng kể về tỉ lệ phân bố. Sự khác biệt này có thể được lý giải bởi các yếu tố như sự tập trung của các bệnh viện và dịch vụ y tế chất lượng cao tại thành phố Hồ Chí Minh, tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiếp cận và điều trị bệnh nhân, cũng như chính sách chuyển tuyến và quản lý bệnh tại các bệnh viện lớn. Việc hiểu rõ sự phân bố địa lý của bệnh nhân có thể giúp cải thiện các chiến lược phòng ngừa và điều trị bệnh SXHD, đặc biệt là trong việc phân bổ nguồn lực và nâng cao chất lượng dịch vụ y tế tại các khu vực có tỉ lệ bệnh cao.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.1.2.1. Lý do nhập viện

Lý do nhập viện của trẻ bị SXHD có vai trò quan trọng trong việc đánh giá tình trạng lâm sàng và quyết định can thiệp y tế kịp thời. 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, cho thấy trẻ có nguy cơ cao bị sốc và cần được can thiệp y tế sớm.³⁵ Việc lừ đừ chiếm tỉ lệ cao phản ánh rằng nhiều trẻ đến BV khi đã vào giai đoạn sốc mất bù và ảnh hưởng đến tri giác của trẻ.

Đau bụng và ói nhiều là hai lý do nhập viện phổ biến tiếp theo, lần lượt chiếm 18,7% và 15,9%. Ở bệnh nhân SXHD, đau bụng là dấu hiệu của tụ dịch bao gan hoặc tổn thương gan, trong khi ói nhiều có thể dẫn đến mất nước và mất điện giải, làm trầm trọng thêm tình trạng giảm thể tích tuần hoàn. Cả hai triệu chứng này đều là các dấu hiệu cảnh báo quan trọng, giúp nhận diện trẻ có nguy cơ cao tiến triển thành sốc SXHD.² Việc đau bụng và ói nhiều đứng thứ hai và thứ ba trong các lý do nhập viện cho thấy rằng các triệu chứng này là những biểu hiện lâm sàng quan trọng mà bác sĩ cần lưu ý chẩn đoán bệnh nhân khi theo dõi bệnh nhân SXHD.

Một trường hợp đặc biệt là trẻ nhập viện vì tiêu chảy, chiếm tỉ lệ nhỏ nhất (0,9%). Trẻ này là nữ nhi 6 tháng 20 ngày tuổi, ban đầu được chẩn đoán là sốc giảm thể tích do tiêu chảy cấp có mất nước. Tuy nhiên, sau khi tiến hành các xét nghiệm cận lâm sàng và theo dõi diễn tiến, chẩn đoán cuối cùng được xác định là sốc SXHD nặng. Trường hợp này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc chẩn đoán phân biệt và theo dõi sát sao để xác định chính xác nguyên nhân và tình trạng bệnh ở trẻ nữ nhi.⁸⁵ Tiêu chảy không phải là triệu chứng điển hình của SXHD, nhưng trong trường hợp này, nó làm che giấu triệu chứng của bệnh chính, dẫn đến chẩn đoán ban đầu không chính xác.

Sốt là lý do nhập viện của 12 trẻ (11,2%), mặc dù trẻ sốc SXHD khi vào sốc thường giảm sốt nhưng vẫn có một tỉ lệ nhỏ trẻ vẫn còn sốt khi vào sốc. Đồng thời,

các trẻ sốc SXHD còn sốt khi vào sốc là một yếu tố tiên lượng nặng³⁵ cần được lưu ý khi điều trị trẻ sốc SXHD.

Tay chân lạnh, mặc dù chỉ chiếm 3,7%, là một dấu hiệu quan trọng của sốc. Triệu chứng này phản ánh tình trạng giảm tưới máu ngoại vi, thường xuất hiện khi cơ thể không thể duy trì huyết áp và lưu lượng máu đủ cho các cơ quan ngoại vi. Đối với những trẻ có triệu chứng này, cần phải có sự can thiệp ngay lập tức để ngăn ngừa tình trạng sốc tiến triển.

Co giật, chiếm tỉ lệ 1,9%, là triệu chứng nguy hiểm, phản ánh tình trạng tổn thương thần kinh trung ương do thiếu oxy hoặc tổn thương hệ thần kinh trực tiếp từ DENV. Mặc dù ít gặp, nhưng khi xuất hiện, co giật là dấu hiệu của tình trạng bệnh rất nặng và yêu cầu can thiệp khẩn cấp ở các bệnh nhân SXHD thể não. SXHD thể não có tỉ lệ tử vong cao (23,1%)⁹⁰, do đó các trẻ này cần được theo dõi sát và điều trị tích cực để giảm tỉ lệ tử vong.

Những lý do nhập viện của trẻ bị SXHD phản ánh mức độ nghiêm trọng của bệnh và các triệu chứng cảnh báo cần được chú ý để có thể can thiệp kịp thời. Triệu chứng lừ đừ chiếm tỉ lệ cao nhất, đây là triệu chứng cảnh báo trẻ vào sốc trước khi nhập viện. Đau bụng và ói nhiều cũng là các triệu chứng cảnh báo quan trọng, giúp nhận diện trẻ có nguy cơ cao tiến triển thành sốc SXHD. Các triệu chứng như sốt, tay chân lạnh và co giật, mặc dù ít gặp hơn, nhưng cũng cần được lưu ý kỹ lưỡng trong quá trình chẩn đoán và điều trị. Trường hợp đặc biệt như trẻ nhập viện vì tiêu chảy cho thấy tầm quan trọng của việc chẩn đoán phân biệt và theo dõi sát sao để xác định chính xác nguyên nhân và tình trạng bệnh. Những phân tích này giúp củng cố hiểu biết về các biểu hiện lâm sàng của SXHD, từ đó cải thiện chiến lược quản lý và điều trị cho bệnh nhân, giảm thiểu tỉ lệ tử vong và biến chứng.

4.1.2.2. Phân loại sốc và ngày vào sốc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ trẻ mắc sốc SXHD là 64% và sốc SXHD nặng là 36%, cho thấy mức độ nghiêm trọng của dịch bệnh trong quần thể nghiên cứu. So sánh với nghiên cứu của Võ Duy Minh⁹¹ (2021) lấy mẫu tại khoa Cấp Cứu BV Nhi Đồng 1, tỉ lệ sốc và sốc nặng lần lượt là 29/6, cho thấy tỉ lệ sốc nặng thấp

hơn đáng kể so với nghiên cứu của chúng tôi. Trong khi đó, Nguyễn Minh Tiến (2016) ghi nhận tỉ lệ sốc nặng cao hơn với sốc chiếm 39% và sốc nặng chiếm 61% trên toàn quốc, điều này có thể trong nghiên cứu này tác giả chỉ mô tả các trường hợp tử vong ở bệnh nhân SXHD. Tạ Văn Trâm⁹² (2001) tại BVĐK Tiền Giang và Nguyễn Minh Tiến⁹³ (2016) nghiên cứu về lọc máu liên tục ở bệnh nhân sốc SXHD suy đa cơ quan lần lượt ghi nhận tỉ lệ sốc và sốc nặng tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, nhưng với sự khác biệt nhỏ. Đông Thị Hoài Tâm⁸ (2008) tại BV Nhiệt Đới ghi nhận tỉ lệ sốc (247 bệnh nhân – 81%) cao hơn so với sốc nặng (58 bệnh nhân – 19%), điều này có thể do khác biệt về cách tiếp cận điều trị và quản lý bệnh giữa các bệnh viện. Nhìn chung, mặc dù có sự khác biệt về tỉ lệ mắc sốc và sốc nặng giữa các nghiên cứu, xu hướng chung cho thấy rằng sốc nặng chiếm một phần không nhỏ trong các ca bệnh SXHD, đòi hỏi phải lưu ý dặn bệnh nhân SXHD ngoại trú tái khám sớm hơn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ngày vào sốc chủ yếu là vào ngày thứ 5 của bệnh (47%), tiếp theo là ngày thứ 4 (33%) và ngày thứ 6 (11%). So sánh với nghiên cứu của Võ Duy Minh⁹¹ (2021), ngày vào sốc tập trung nhiều vào ngày thứ 5 với 20 trường hợp, phản ánh sự tương đồng về thời điểm bệnh diễn tiến nghiêm trọng. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Tiến⁴ (2016) cho thấy ngày vào sốc phân bố đều hơn giữa các ngày thứ 3-4 và ngày thứ 5-6 với tỉ lệ lần lượt là 46,1% và 53,9%, cho thấy sự biến thiên về thời điểm sốc có thể xảy ra. Nghiên cứu của Tạ Văn Trâm⁹²(2001) và Nguyễn Minh Tiến⁹³ (2016) cũng cho thấy sự phân bố tương tự, với ngày vào sốc tập trung nhiều vào ngày thứ 4 và thứ 5, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong giai đoạn này. Đông Thị Hoài Tâm⁸ (2008) cũng ghi nhận ngày thứ 5 chiếm tỉ lệ cao nhất (48,5%), củng cố thêm cho kết quả của chúng tôi rằng ngày thứ 5 là thời điểm then chốt trong diễn tiến của SXHD. Những khác biệt nhỏ về ngày vào sốc giữa các nghiên cứu có thể do đặc điểm dân số nghiên cứu, điều kiện địa lý, và phương pháp tiếp cận điều trị khác nhau. Tuy nhiên, xu hướng chung cho thấy rằng giai đoạn từ ngày thứ 3 đến ngày thứ 6 của bệnh là khoảng thời gian bệnh nhân có nguy cơ cao rơi vào tình trạng sốc, đòi hỏi sự quan tâm đặc biệt từ các nhân viên y tế.

4.1.2.3. Tình trạng dinh dưỡng

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 sốt SXHD đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu.^{94,95} Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân béo phì là 62%, cao hơn nhiều so với các nghiên cứu trước đó, chẳng hạn như nghiên cứu của Nguyễn Anh Tú và cộng sự⁹⁶ (2013) với tỉ lệ béo phì là 20,9% và nghiên cứu của Phạm Thị Đức Lợi và cộng sự⁹⁷ (2011) với tỉ lệ 11,6%. Điều này có thể do nghiên cứu được thực hiện ở khoa HSTC-CĐ 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. Tình trạng thừa cân và béo phì có thể làm tăng nguy cơ biến chứng nặng nề ở bệnh nhân mắc SXHD, do tình trạng viêm mạn tính và rối loạn chuyển hóa đi kèm. Mô mỡ dư thừa có thể là một nguồn phát sinh cytokin tiền viêm, làm tăng tình trạng viêm hệ thống và ảnh hưởng tiêu cực đến đáp ứng miễn dịch. Điều này có thể giải thích tại sao bệnh nhân thừa cân và béo phì có nguy cơ cao hơn đối với sốt SXHD và các biến chứng nặng như suy đa cơ quan. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Tiến và cộng sự⁴ (2016) trên 102 trẻ tử vong do SXHD cũng chỉ ra rằng tỉ lệ dư cân là 20,6%, cao hơn. Ngoài ra, nghiên cứu của Lê Vũ Phượng Thy và cộng sự³¹ (2019) tại BV Nhi Đồng 1 với tỉ lệ 39,5%. Nghiên cứu này nhấn mạnh mối liên hệ giữa thừa cân, béo phì và tăng nguy cơ tử vong do SXHD. Chao-Ying Chen và cộng sự tiến hành một tổng quan hệ thống kèm phân tích gộp từ 15 nghiên cứu với 6.508 bệnh nhân nằm viện, chủ yếu là trẻ em, nhận thấy rằng có mối liên quan giữa béo phì và nhiễm DENV nặng với OR = 1,50; 95%CI: 1,15–1,97;⁹⁴ tương tự Armenda S cũng cho thấy béo phì là nguy cơ nặng khi nhiễm DENV.⁹⁵ Do nghiên cứu của chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân nằm ở khoa HSTC-CĐ với tỉ lệ bệnh nhân sốt SXHD nặng cao cho nên tỉ lệ dư cân-béo phì trong nghiên cứu của chúng tôi lên đến 69%. Nghiên cứu này một lần nữa khẳng định béo phì là yếu tố tiên lượng nặng cần được đánh giá khi chẩn đoán ban đầu bệnh nhân sốt SXHD, từ đó xây dựng các phương pháp điều trị và phòng ngừa hiệu quả. Như vậy, tình trạng dinh dưỡng không chỉ là một yếu tố nền tảng mà còn là một yếu tố quan trọng trong việc quản lý và điều trị bệnh nhân SXHD.

4.1.2.4. Triệu chứng lâm sàng

Đối với các bệnh nhân sốc SXHD, triệu chứng xuất huyết dưới da là thường gặp nhất với tỉ lệ 73,8%, hữu ích giúp các bác sĩ chẩn đoán SXHD. Tuy nhiên, có một tỉ lệ bệnh nhân không có chấm xuất huyết ở thời điểm nhập viện, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân nữ nhi. Các triệu chứng xuất huyết khác thường ít gặp hơn ở thời điểm nhập viện, cần lưu ý theo dõi trong quá trình điều trị cho bệnh nhân để bồi hoàn hồng cầu lắng nếu có chỉ định.

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. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 19 trẻ (17,8%) nhập viện trong tình trạng rối loạn tri giác, tất cả đều thuộc nhóm sốc nặng. Tỉ lệ bệnh nhân đang sốc khi nhập viện là 64,5%, trong đó 23,2% có rối loạn tri giác. 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 ($p < 0,01$).

So sánh với các nghiên cứu trước, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ sốc nặng cao hơn nghiên cứu của Phạm Thị Kiều Trang và cộng sự³² (2019) tại BV Nhi đồng Đồng Nai, với chỉ 3,1% trẻ bị sốc nặng và 89,2% trẻ có CRT kéo dài. Nguyễn Hà Phương và cộng sự⁹⁸ (2024) tại BV Nhi Đồng 1 và Nhi Đồng 2 báo cáo tỉ lệ sốc nặng là 35%, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Bạch Văn Cam và cộng sự⁹⁹ (2006) ghi nhận 100% bệnh nhân tại BV Nhi Đồng 1 bị sốc, với mạch trung bình $123,4 \pm 18,1$ lần/phút, huyết áp tâm thu/tâm trương $95,4 \pm 10,7/74,5 \pm 11,3$ mmHg, và tỉ lệ suy hô hấp cao (86,3%), vượt trội so với nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể do khác biệt trong tiêu chí suy hô hấp trong nghiên cứu trước đó.

Nghiên cứu của Phan Thị Thanh Huyền và cộng sự⁸³ (2008) về các yếu tố liên quan tới tái sốc SXHD cho thấy mạch tăng ở 46 trẻ, giảm ở 206 trẻ và không đổi ở 26 trẻ; hiệu áp < 10 mmHg ở 27 trẻ, từ 10-20 mmHg ở 33 trẻ và trên 20 mmHg ở 220 trẻ. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Tiến và cộng sự⁷ (2018) tại BV Nhi Đồng Thành phố cũng cho thấy 100% bệnh nhân bị sốc, trong đó 21,1% bị sốc nặng và 3,9% không đo được huyết áp, phản ánh mức độ nghiêm trọng thấp hơn so với nghiên cứu của

chúng tôi. Lý Tổ Khanh và cộng sự⁸⁹ (2009) tại BV Nhi Đồng 1 ghi nhận mạch trung bình ở nhóm tái sốc là 119 ± 12 lần/phút, tương đồng với tần số mạch trung bình 130 (110; 145) lần/phút trong nghiên cứu của chúng tôi, nhưng tỉ lệ suy hô hấp cao hơn ở nhóm tái sốc (68,8%) so với nhóm không tái sốc (30,6%).

Nhìn chung, sự khác biệt về tỉ lệ và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng lâm sàng giữa các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về dân số nghiên cứu, tiêu chí nhập viện, và phương pháp đánh giá lâm sàng. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc đánh giá toàn diện và kịp thời các triệu chứng lâm sàng để có chiến lược điều trị hiệu quả, giảm thiểu nguy cơ biến chứng và tử vong ở bệnh nhân SXHD.

Diễn tiến triệu chứng lâm sàng sau sáu giờ

Khi phân tích sự thay đổi của các triệu chứng lâm sàng từ lúc nhập viện đến 6 giờ sau đó, ta thấy có sự cải thiện rõ rệt trong tình trạng của các bệnh nhân. Lúc nhập viện, tỉ lệ bệnh nhân có rối loạn tri giác là 17,8%, nhưng sau 6 giờ, tỉ lệ này giảm xuống còn 15,9%, cho thấy sự cải thiện trong tình trạng tri giác của bệnh nhân, có thể nhờ vào các biện pháp can thiệp y tế kịp thời và hiệu quả. Tình trạng tưới máu chi cũng có sự thay đổi tích cực, với tỉ lệ chi hồng tăng từ 63,6% lúc nhập viện lên 88,8% sau 6 giờ, trong khi tỉ lệ chi tái giảm từ 36,4% xuống còn 11,2%. Nhiệt độ chi cũng cải thiện rõ rệt, với tỉ lệ chi ấm tăng từ 22,4% lên 87,9%, và tỉ lệ chi mát hoặc chi lạnh giảm từ 77,6% xuống còn 12,1%, cho thấy sự cải thiện đáng kể trong tình trạng tuần hoàn và nhiệt độ chi của bệnh nhân. Cường độ mạch cũng có sự thay đổi tích cực, với tỉ lệ mạch rõ tăng từ 37,4% lên 95,3% và tỉ lệ giảm cường độ mạch giảm từ 62,6% xuống còn 4,7%. Thời gian làm đầy mao mạch (CRT) cũng được cải thiện, từ mức trung bình 2 giây (1,5; 2,5) lúc nhập viện giảm xuống còn 1,5 giây (1,5; 1,5) sau 6 giờ, với tỉ lệ CRT kéo dài giảm từ 44,9% xuống còn 5,6%. Tần số mạch trung bình giảm từ 130 (110; 145) lần/phút xuống còn 111 (95; 130) lần/phút, và tỉ lệ mạch nhanh giảm từ 54,2% xuống còn 21,5%. Huyết áp tâm thu và tâm trương cũng cải thiện, với huyết áp tâm thu tăng từ 95 (80; 110) mmHg lên 118 (108; 130) mmHg, và tỉ lệ hạ huyết áp tâm thu giảm từ 72,9% xuống còn 25,2%. SIPA bất thường cũng giảm từ 89,7% xuống còn 33,6%. Tình trạng sốc của bệnh nhân cũng 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, cần lưu ý rằng vẫn còn 8 (7,5%) bệnh nhân tiếp tục bị sốc sau 6 giờ điều trị, điều này rất đáng lo ngại. Sốc kéo dài có liên quan mật thiết đến tăng nguy cơ tử vong, do sự thiếu hụt oxy và dưỡng chất kéo dài đến các cơ quan quan trọng, dẫn đến tổn thương cơ quan không phục hồi và suy đa cơ quan. Mặc dù tần số thở và tỉ lệ thở nhanh tăng, độ bão hòa oxy của bệnh nhân vẫn trong giới hạn bình thường, từ 98 (97; 98)% lên 99 (98; 100)%. Những thay đổi tích cực này phản ánh sự hiệu quả của các biện pháp can thiệp y tế trong việc cải thiện tình trạng lâm sàng của bệnh nhân SXHD trong giai đoạn cấp tính. Việc theo dõi và đánh giá thường xuyên các triệu chứng lâm sàng là cần thiết để điều chỉnh kịp thời các phương pháp điều trị, đảm bảo sự phục hồi tốt nhất cho bệnh nhân. Đồng thời, cần chú ý đặc biệt đến nhóm bệnh nhân sốc kéo dài để có các biện pháp can thiệp tích cực hơn, giảm nguy cơ biến chứng nghiêm trọng và tử vong.

4.1.2.5. Xét nghiệm sinh hóa lúc nhập viện

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, phản ánh mức độ nghiêm trọng của bệnh trạng. 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 ($p < 0,001$). Tương tự, nồng độ ALT ở nhóm thở máy là 398 IU/L, so với 125 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.¹⁰⁰⁻¹⁰² Mức albumin trung bình không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm ($p = 0,084$), nhưng nhìn chung mức albumin thấp (2,4 g/dL), phản ánh tình trạng thất thoát huyết tương nhiều hơn và khả năng duy trì áp lực keo trong máu giảm hơn ở nhóm bệnh nhân nặng. Giảm albumin có liên quan đến mức độ thất thoát huyết tương và độ nặng của xuất huyết, số lượng tiểu cầu, prothombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, AST, ALT của bệnh SXHD.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Tình trạng chuyển hoá khi xem xét qua giá trị pH trong nghiên cứu của chúng tôi với pH chung là 7,47(7,42; 7,5) và BE = -5,5 (-10; -2,5), tương tự như nghiên cứu của tác giả Phạm Thái Sơn và cộng sự với pH dao động từ 7,43-7,46 và BE = -5,95 – -7.²⁹ Ngược lại, khi so sánh với tác giả Nguyễn Minh Tuấn và cộng sự thì pH khuynh hướng thấp hơn dù cho BE của chúng tôi thấp hơn, với pH là 7,38-7,39 và BE = -2,1 – -2,9,³⁰ điều này một phần do các bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Tuấn ít bị kiềm hô hấp bù trừ hơn với $PCO_2 = 29,9 - 31,2$. Ngoài ra, chỉ số lactate máu, phản ánh hậu quả của tình trạng giảm tưới máu mô, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Tuấn, với lactate là 3,31 (2,07; 5,33) mmol/l so với $2,8 \pm 1,7$ mmol/l. Đặc biệt trong nhóm bệnh nhân thở máy nồng độ lactate lúc nhập viện còn cao hơn 7,25 (4,02; 12,32) mmol/l. Nồng độ lactate này cao nhóm sống và thấp hơn nhóm tử vong trong nghiên cứu về các trường hợp CRRT ở bệnh nhân của tác giả Nguyễn Minh Tiến và cộng sự với lactate là 5,15 mmol/l ở nhóm sống và 9,86 mmol/l ở nhóm tử vong.⁹³ Khi so sánh giữa hai nhóm có thở máy và không thở máy, chúng tôi nhận thấy nhóm bệnh nhân thở máy có pH toan hơn với BE thấp hơn và lactate cao hơn đáng kể so với nhóm không thở máy.

CRP, một dấu ấn viêm, có giá trị trung bình ở nhóm thở máy là 7,4 mg/L, cao hơn so với 3,6 mg/L ở nhóm không thở máy ($p=0,026$). Điều này cho thấy phản ứng viêm cao hơn ở những bệnh nhân cần hỗ trợ hô hấp. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Lam Vương và cộng sự cho thấy rằng sự gia tăng nồng độ CRP sớm sau khi xuất hiện sốt giúp tiên lượng nhiễm DENV nặng với tỉ lệ cơ hội là OR = 1,17 cho mỗi tăng gấp đôi của nồng độ CRP.¹⁰⁶ Rao R nghiên cứu trên bệnh nhân người lớn cũng cho thấy rằng CRP là yếu tố dự đoán nhiễm DENV nặng.¹⁰⁷ Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi khi các bệnh nhân nặng có nồng độ CRP cao hơn.

Nhìn chung, các chỉ số sinh hóa này cho thấy bệnh nhân thở máy có tình trạng nặng hơn rõ rệt, với rối loạn điện giải, suy giảm chức năng thận và gan, và phản ứng viêm cao hơn. Do đó, việc xác định các yếu tố nguy cơ khiến cho trẻ diễn tiến nặng

phải thở máy là quan trọng, nhằm theo dõi sát bệnh nhân để có thể điều chỉnh kịp thời các biện pháp điều trị, giảm nguy cơ tử vong.

4.1.2.6. Diễn tiến của các xét nghiệm sinh hóa

Diễn tiến của men gan AST và ALT ở bệnh nhi sốc SXHD trong 18 giờ đầu cho thấy xu hướng giảm rõ rệt theo thời gian. Cụ thể, AST giảm từ 313 U/L lúc nhập viện xuống còn 175 U/L sau 18 giờ, trong khi ALT giảm từ 149 U/L xuống 110 U/L. Đáng chú ý, mức giảm lớn nhất xảy ra trong 6 giờ đầu, phản ánh sự cải thiện bước đầu trong tình trạng tổn thương gan hoặc đáp ứng sớm với điều trị. Tuy nhiên, không phải tất cả bệnh nhân đều có diễn tiến giống nhau. Một số trường hợp có men gan tăng cao trở lại sau 6 giờ, điều này có thể liên quan đến tình trạng sốc kéo dài, tổn thương do tái tưới máu, hoặc phản ứng viêm hệ thống, cho thấy biến thiên lớn trong đáp ứng của từng cá nhân. Diễn tiến này nhấn mạnh rằng sự giảm của men gan trung vị không đồng nghĩa với phục hồi hoàn toàn, mà cần được theo dõi sát sao để phát hiện các tổn thương gan tiềm tàng. Những biến đổi không đồng nhất này cũng gợi ý vai trò quan trọng của các nghiên cứu sâu hơn về cơ chế gây tổn thương gan, đặc biệt là ảnh hưởng của cytokine, đáp ứng miễn dịch và mức độ viêm toàn thân ở bệnh nhân sốc SXHD. Việc xác định các yếu tố nguy cơ gây tăng men gan kéo dài hoặc tổn thương gan không phục hồi sẽ hỗ trợ cải thiện chiến lược điều trị và giảm thiểu các biến chứng lâu dài.

Trong nghiên cứu về nồng độ albumin máu ở hai nhóm bệnh nhân sốc SXHD, kết quả cho thấy có sự khác biệt rõ rệt giữa nhóm bệnh nhân thở máy và nhóm không thở máy qua các thời điểm khác nhau. Tại thời điểm nhập viện, nồng độ albumin máu của cả hai nhóm đều giảm với nhóm không thở máy là 2,47 g/dl, trong khi nhóm thở máy là 2,08 g/dl. Điều này cho thấy nhóm không thở máy có thất thoát huyết tương ít hơn tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Sau 6 giờ, nồng độ albumin máu ở cả hai nhóm đều giảm, với nhóm không thở máy giảm xuống còn 1,9 g/dl và nhóm thở máy giảm mạnh hơn xuống 1,48 g/dl. Sự giảm sút này phản ánh mức độ nặng của bệnh và có thể liên quan đến tình trạng thoát mạch và mất albumin vào khoang dịch ngoài mạch máu, một hiện tượng thường gặp trong sốc SXHD.

Tại thời điểm 12 giờ, nồng độ albumin máu của nhóm không thở máy tiếp tục giảm nhẹ xuống 1,71 g/dL, trong khi nhóm thở máy có dấu hiệu tăng nhẹ lên 1,69 g/dL, gần ngang bằng với nhóm không thở máy. Điều này do nhóm thở máy nặng hơn đã được truyền albumin nhiều hơn làm cho nồng độ albumin được cải thiện, mặc dù mức độ tăng này không đáng kể. Đến thời điểm 18 giờ, nồng độ albumin máu của nhóm không thở máy tăng lên 2 g/dl, do được tiếp tục truyền albumin, trong khi nhóm thở máy cũng tăng lên 2,1 g/d, cao hơn so với ban đầu. Sự gia tăng này do việc điều trị tích cực và truyền albumin ở nhóm thở máy. Tuy nhiên, sự khác biệt giữa hai nhóm tại thời điểm này không còn rõ rệt, cho thấy rằng qua thời gian, với các biện pháp điều trị phù hợp, nồng độ albumin máu có thể được cải thiện ở cả hai nhóm bệnh nhân sốc SXHD. Kết quả này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi và điều trị kịp thời.

Trong phân tích về diễn tiến của nồng độ lactate máu ở hai nhóm bệnh nhân sốc SXHD, kết quả đã chỉ ra những khác biệt đáng kể giữa nhóm thở máy và không thở máy qua các thời điểm khác nhau. Ban đầu, tại thời điểm nhập viện, nhóm không thở máy có nồng độ lactate máu là 3 mmol/l, trong khi nhóm thở máy có nồng độ rất cao đến 7,25 mmol/l. Điều này phản ánh bệnh nhân nhóm thở máy có mức độ sốc nặng hơn, sâu hơn, cho thấy sự suy giảm tưới máu mô nghiêm trọng và sự thiếu hụt oxy tế bào nhiều hơn so với nhóm không thở máy. Nồng độ lactate cao ban đầu ở nhóm thở máy cũng có thể là dấu hiệu của sự chuyển hóa yếm khí do suy giảm chức năng tuần hoàn nghiêm trọng. Qua thời gian, sau 6 giờ, nồng độ lactate máu của cả hai nhóm đều giảm, tuy nhiên, sau giảm nhóm thở máy vẫn còn cao hơn so với nhóm không thở máy. Cụ thể, nồng độ lactate máu ở nhóm không thở máy giảm xuống còn 1,47 mmol/L, trong khi ở nhóm thở máy là 3,76 mmol/L. Điều này cho thấy việc điều trị và can thiệp đã giúp cải thiện tình trạng tưới máu và giảm bớt tình trạng chuyển hóa yếm khí, nhưng nhóm thở máy vẫn đang ở mức độ nghiêm trọng hơn. Đến thời điểm 12 giờ và 18 giờ, nồng độ lactate máu của nhóm không thở máy tiếp tục giảm nhẹ, lần lượt đạt 1,34 mmol/L và 1,33 mmol/L, duy trì ở mức ổn định và gần với ngưỡng bình thường. Trong khi đó, nhóm thở máy cũng ghi nhận sự giảm dần của nồng độ

lactate, từ 3,1 mmol/L xuống 2,68 mmol/L sau 18 giờ, tuy nhiên vẫn cao hơn so với nhóm không thở máy. Việc giảm dần nồng độ lactate ở cả hai nhóm thể hiện sự cải thiện trong tình trạng tưới máu mô và sự hiệu quả của các biện pháp điều trị. Tuy nhiên, nhóm thở máy, do tình trạng ban đầu nặng hơn, cần thời gian dài hơn và các biện pháp điều trị tích cực hơn để đạt được sự ổn định tương tự như nhóm không thở máy.

4.1.2.7. Xét nghiệm huyết học lúc nhập viện

Khi phân tích các xét nghiệm huyết học của bệnh nhân tại thời điểm nhập viện, ta thấy một số khác biệt giữa nhóm bệnh nhân thở máy và không thở máy. Số lượng bạch cầu (WBC) trung bình ở nhóm bệnh nhân thở máy là $6,64 \times 10^9/L$, cao hơn so với $5,61 \times 10^9/L$ ở nhóm không thở máy, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,471$). Bên cạnh đó, dung tích hồng cầu (hematocrit - hct) trung bình ở nhóm bệnh nhân thở máy là 42,7%, thấp hơn so với 43,9% ở nhóm không thở máy, nhưng sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,206$). Điều này cho thấy tình trạng cô đặc máu hoặc mất máu không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm. Mặc dù vậy, độ biến thiên của hct ở nhóm thở máy cao hơn so với nhóm không thở máy với hct = 44% (37,5; 54,5) so với 49% (43; 53). Điều này do nhóm bệnh nhân thở máy nặng hơn bao gồm 2 nhóm: một nhóm có tình trạng cô đặc máu nặng nên hct cao và một nhóm có xuất huyết đi kèm nên hct thấp; dù vậy khi tổng kết lại thì hct trung vị cũng tương đương với nhóm thở máy. Số lượng tiểu cầu (PLT) trung bình cũng tương tự giữa hai nhóm, với $26 \times 10^9/L$ ở nhóm thở máy và $23 \times 10^9/L$ ở nhóm không thở máy ($p=0,848$), cho thấy rằng tình trạng giảm tiểu cầu, một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân SXHD, đều ở mức thấp có thể do cả hai nhóm bệnh nhân đều có sốc, không phân biệt rõ ràng giữa bệnh nhân cần thở máy và không thở máy.

Tuy nhiên, các chỉ số đông máu như INR và aPTT lại có sự khác biệt đáng kể. INR trung bình ở nhóm thở máy là 1,58, cao hơn so với 1,35 ở nhóm không thở máy ($p=0,015$), cho thấy tình trạng rối loạn đông máu nghiêm trọng hơn ở nhóm bệnh nhân thở máy. aPTT trung bình cũng cao hơn ở nhóm thở máy (1,79) so với nhóm

không thở máy (1,55), dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,118$). Fibrinogen, một protein quan trọng trong quá trình đông máu, không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm ($p=0,645$), nhưng mức trung bình ở nhóm thở máy là 1,11 g/L, thấp hơn so với nhóm không thở máy (2,76 g/L). Điều này cho thấy rằng bệnh nhân thở máy có thể có xu hướng tiêu thụ fibrinogen nhiều hơn do quá trình viêm và đông máu rải rác trong lòng mạch. D-dimer, một dấu ấn của sự tan fibrin, có giá trị trung bình ở nhóm thở máy là 2,19 mg/L, cao hơn so với 1,37 mg/L ở nhóm không thở máy ($p=0,114$), mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, nhưng mức D-dimer cao hơn có thể gợi ý về tình trạng tăng đông và tiêu fibrin ở nhóm bệnh nhân nặng hơn. Những khác biệt này phản ánh rằng nhóm bệnh nhân thở máy có tình trạng đông máu rối loạn và tiêu fibrin nghiêm trọng hơn, cho thấy mức độ tổn thương và đáp ứng viêm cao hơn.

Những kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước đây. Nghiên cứu của Huỳnh Nguyễn Duy Liêm và cộng sự¹⁰⁸ (2010) tại BV Đa khoa Bạc Liêu cho thấy PT trung bình là 19,8 giây, với 18,4% bệnh nhân có $PT > 20$ giây và aPTT trung bình là 56,8 giây, với 24,8% bệnh nhân có $aPTT > 60$ giây. Nồng độ fibrinogen trung bình là 1 g/L, với 39,4% bệnh nhân có fibrinogen < 1 g/L. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hùng và cộng sự⁸⁵ (2003) về SXHD nhũ nhi tại BV Nhi Đồng 1 cho thấy PT trung bình là 24,7 giây và aPTT trung bình là 102,3 giây, với fibrinogen trung bình là 0,7 g/L. Bạch Văn Cam và cộng sự¹⁰⁹ (2008) nghiên cứu SXHD ở trẻ dưới hai tuổi báo cáo PT trung bình là 18,5 giây, aPTT trung bình là 62,45 giây, và fibrinogen trung bình là 1,07 g/L, với 70% bệnh nhân có D-dimer dương tính. Phạm Thái Sơn và cộng sự²⁹ (2012) tại BV Nhi Đồng 2 cũng cho thấy sự gia tăng của INR và aPTT sau khi sử dụng HES. Nguyễn Minh Tuấn và cộng sự³⁰ (2014) tại BV Nhi Đồng 1 báo cáo PT trung bình là 15,9 giây ở thời điểm T0 và 17,1 giây ở T12, aPTT trung bình là 54,3 giây ở thời điểm T0 và 58,2 giây ở T12, fibrinogen trung bình là 1,5 g/L ở thời điểm T0 và 1,3 g/L ở T12. Những dữ liệu này nhấn mạnh rằng các bệnh nhân SXHD nặng, đặc biệt là những bệnh nhân cần thở máy, thường có rối loạn đông máu nghiêm

trọng hơn, đòi hỏi sự theo dõi chặt chẽ và điều chỉnh kịp thời các biện pháp điều trị để giảm nguy cơ biến chứng và tử vong.

4.1.2.8. Diễn tiến của dung tích hồng cầu

Chúng tôi phân tích kết quả xét nghiệm diễn tiến của dung tích hồng cầu ở các thời điểm 0 giờ, 2 giờ và 4 giờ giữa hai nhóm thở máy và không thở máy, là giai đoạn sớm khi chưa ảnh hưởng bởi truyền hồng cầu lắng, chúng tôi xem xét và so sánh các giá trị trung bình của dung tích hồng cầu tại mỗi thời điểm cụ thể.

Tại thời điểm 0 giờ, giá trị dung tích hồng cầu của nhóm thở máy là 44%, trong khi đó nhóm không thở máy có giá trị cao hơn đáng kể, đạt 49%. Điều này cho thấy ngay từ ban đầu, nhóm không thở máy đã có dung tích hồng cầu cao hơn so với nhóm thở máy. Tiếp theo, tại thời điểm 2 giờ, giá trị dung tích hồng cầu của nhóm thở máy là 40% (29,5; 44), so với nhóm không thở máy, là 40% (38,75; 49). Sau đó, tại thời điểm 4 giờ, giá trị dung tích hồng cầu của nhóm thở máy là 37% (29; 40) và nhóm không thở máy là 39% (34; 41). Sự chênh lệch giữa hai nhóm tại thời điểm này không còn đáng kể, cả hai nhóm đều có giá trị dung tích hồng cầu gần như bằng nhau. Từ các kết quả trên, chúng ta có thể rút ra một số nhận định: mặc dù dung tích hồng cầu không khác biệt giữa hai nhóm, độ biến thiên của hct ở nhóm thở máy cao hơn so với nhóm không thở máy. Điều này do nhóm bệnh nhân thở máy vừa có phối hợp tình trạng cô đặc máu nặng và các bệnh nhân xuất huyết đi kèm. Do đó, khi đánh giá bệnh nhân SXHD nặng cần phối hợp hct và các dữ kiện lâm sàng khác vì bệnh nhân SXHD nặng có thể phối hợp cả cô đặc máu và xuất huyết đi kèm.

4.1.3. Đặc điểm điều trị

4.1.3.1. Hỗ trợ hô hấp

Trong nghiên cứu này, việc điều trị hỗ trợ hô hấp cho 107 bệnh nhi đã được thực hiện ngay khi nhập viện, cho thấy sự chú trọng đến vấn đề hô hấp trong điều trị bệnh nhi. Cụ thể, 95 bệnh nhi được thở oxy qua cannula, 8 bệnh nhi thở NCPAP và 4 bệnh nhi thở máy. Thở oxy qua cannula là phương pháp hỗ trợ hô hấp đơn giản, hiệu quả và được áp dụng rộng rãi, với 95/107 bệnh nhi được thở oxy cannula, chiếm tỉ lệ cao nhất. Tuy nhiên, trong quá trình điều trị, có 2 bệnh nhi phải chuyển sang thở

mask do chảy máu mũi. Thở NCPAP được chỉ định cho 8 bệnh nhi đã được điều trị ở tuyến trước và chuyển viện đến BV Nhi Đồng 1, và cũng là phương pháp được chọn khi 62 bệnh nhi ban đầu thở oxy qua cannula nhưng suy hô hấp nặng hơn. Điều này cho thấy rằng NCPAP là một bước điều trị tiếp theo cần thiết khi oxy cannula không đủ để duy trì chức năng hô hấp. Thở máy được chỉ định ngay từ đầu cho 4 bệnh nhi có rối loạn tri giác kèm sốc và sau đó thêm 3 bệnh nhi từ nhóm thở oxy phải chuyển sang thở máy do suy hô hấp kèm rối loạn tri giác.

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. Việc lựa chọn phương pháp thở phù hợp với từng giai đoạn bệnh và tình trạng cụ thể của bệnh nhân là yếu tố quyết định trong việc cải thiện kết quả điều trị. 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 được mô tả đầy đủ trong phần phương pháp nghiên cứu ở mục 2.5.1.

Bàn luận về thời gian hỗ trợ hô hấp ta thấy có sự khác biệt rõ rệt giữa các phương pháp thở oxy cannula, NCPAP và thở máy. Đối với thở oxy cannula, 95 bệnh nhi đã bắt đầu hỗ trợ ngay từ giờ đầu tiên nhập viện (Giờ 0) với thời gian sử dụng trung bình là 20,5 giờ (khoảng dao động từ 19,6 đến 29 giờ). Điều này cho thấy thở oxy là biện pháp đầu tiên được sử dụng để ổn định hô hấp ngay từ đầu, và thường chỉ cần sử dụng trong khoảng thời gian ngắn để cải thiện tình trạng hô hấp của bệnh nhi. Trong khi đó, 73 bệnh nhi được hỗ trợ thở NCPAP bắt đầu từ giờ thứ 12 (5,5; 24 giờ) và tiếp tục trong khoảng thời gian trung vị là 42 giờ (24; 48). Việc chuyển sang NCPAP thường xảy ra sau khi bệnh nhi không đáp ứng đủ với thở oxy qua cannula hoặc có dấu hiệu suy hô hấp nặng hơn. Hiệu quả hỗ trợ hô hấp của NCPAP tốt hơn so với oxy mask đã được chứng minh trong các nghiên cứu trước đó.¹¹⁰ Thời gian sử dụng NCPAP dài hơn cho thấy sự cần thiết của biện pháp này trong việc duy trì và cải thiện chức năng hô hấp trong những trường hợp suy hô hấp trung bình đến nặng.

Về hỗ trợ hô hấp xâm lấn, thở máy được chỉ định cho 25 bệnh nhi, 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 nghiêm trọng, khi các biện pháp khác không hiệu quả hoặc khi bệnh nhi có rối loạn tri giác kèm sốc. Thời gian thở máy kéo dài cho thấy tính chất nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý cũng như sự cần thiết của hỗ trợ hô hấp tích cực và dài hạn để duy trì sự sống và cải thiện chức năng hô hấp của bệnh nhi.

4.1.3.2. Phân tích đặc điểm hỗ trợ thở máy

Trong nhóm 25 bệnh nhi thở máy, tất cả đều được thở máy với mode kiểm soát áp lực (A/C - PC). Các thông số thở máy ban đầu và cao nhất được ghi nhận như sau: áp lực hít vào (IP) ban đầu trung vị là 20 cmH₂O (16-23 cmH₂O) và cao nhất là 30 cmH₂O (27-32 cmH₂O), áp lực dương cuối kỳ thở ra (PEEP) ban đầu trung vị là 12 cmH₂O (8-14 cmH₂O) và cao nhất là 18 cmH₂O (16-24 cmH₂O), tần số thở (RR) ban đầu trung vị là 25 lần/phút (20-27,5 lần/phút) và cao nhất là 30 lần/phút, FiO₂ ban đầu trung vị là 80% (60-100%) và cao nhất là 100%, trigger ổn định ở mức 2 lít/phút, và thể tích khí lưu thông (VT) ban đầu trung vị là 6 ml/kg (6-7 ml/kg) và cao nhất là 8 ml/kg. Các thông số thở máy trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu trước đó của tác giả Lê Vũ Phượng Thy về các trường hợp thở máy ở bệnh nhân sốc SXHD với IP cao nhất là 29±4,5 cmH₂O, PEEP cao nhất là 18,3±4,2 cmH₂O, FiO₂ cao nhất là 63,6±19,4 cmH₂O.³¹

Các bệnh nhi trong nghiên cứu được cài đặt tần số thở máy ban đầu theo lứa tuổi và sau đó tần số thở máy được tăng dần để đảm bảo thông khí phút khi 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. Ngược lại, áp lực khí hít vào phải tăng dần để đảm bảo thể tích khí lưu thông, điều này dẫn đến việc IP tăng dần. IP và PEEP của các bệnh nhân trong nghiên cứu rất cao do tình trạng tăng áp lực ổ bụng của các bệnh nhân. Đồng thời, các bệnh nhi trong nghiên cứu có độ đàn hồi của phổi và lồng ngực thấp nên cần sử dụng PEEP cao để duy trì thể tích khí căn chức năng và tránh xẹp phổi. Thể tích khí lưu thông cũng được giữ ở mức thấp từ 6-8 ml/kg theo chiến lược bảo vệ phổi. Việc tăng FiO₂ lên mức 100% trong các trường hợp cần thiết cho thấy sự nghiêm

trọng của tình trạng thiếu oxy ở các bệnh nhi. Kết quả nghiên cứu cho thấy rằng việc quản lý và điều chỉnh các thông số thở máy là rất quan trọng để đảm bảo hiệu quả điều trị cho các bệnh nhi thở máy. Việc theo dõi và điều chỉnh kịp thời các thông số này dựa trên tình trạng cụ thể của từng bệnh nhi giúp tăng cơ hội hồi phục và giảm nguy cơ biến chứng.

4.1.3.3. Dịch chống sốc

Trong nghiên cứu này, dịch chống sốc được phân tích và so sánh giữa hai nhóm bệnh nhi không thở máy và thở máy. Kết quả cho thấy sự khác biệt đáng kể về lượng dịch, thời gian truyền, tốc độ truyền và loại dịch sử dụng giữa hai nhóm này. Lượng dịch trung vị được truyền trong nhóm chung 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 trong nhóm chung 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 $p < 0,001$. Tốc độ truyền trung vị trong nhóm chung là 5,3 ml/kg/giờ (4,82-6,34 ml/kg/giờ), nhóm không thở máy là 5,16 ml/kg/giờ (4,73-5,7 ml/kg/giờ) và nhóm thở máy là 7,8 ml/kg/giờ (5,99-9,54 ml/kg/giờ), sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. So với các nghiên cứu trước đó về lượng dịch truyền và thời gian chống sốc được tổng hợp trong bảng 1.1, 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.

Loại dịch truyền cũng có sự khác biệt đáng kể. Sử dụng điện giải trung vị trong nhóm chung là 72 ml/kg (40-130 ml/kg), nhóm không thở máy là 96 ml/kg (45-150 ml/kg) và nhóm thở máy là 40 ml/kg (20-68 ml/kg), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Sử dụng dịch cao phân tử trung vị trong nhóm chung là 136 ml/kg (84-232 ml/kg), nhóm không thở máy là 116 ml/kg (70-150 ml/kg) và nhóm thở máy là 423 ml/kg (277-564 ml/kg), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong đó, HES 200/0,5 trung vị trong nhóm chung là 116 ml/kg (71-171 ml/kg), nhóm không thở máy là 92,5 ml/kg (61-128 ml/kg) và nhóm thở máy là 232 ml/kg

(141-333 ml/kg), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Đối với HES 130/0,4, trung vị trong nhóm chung là 56 ml/kg (26-80 ml/kg), nhóm không thở máy là 40 ml/kg (20-76 ml/kg) và nhóm thở máy là 70,5 ml/kg (40-95 ml/kg), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,167$. Đối với Dextran, trung vị trong nhóm chung là 40 ml/kg (26-88,5 ml/kg), nhóm không thở máy là 38 ml/kg (22-85 ml/kg) và nhóm thở máy là 76 ml/kg (60-76 ml/kg), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,333$. Đối với Albumin 5%, trung vị trong nhóm chung là 60 ml/kg (30-130 ml/kg), nhóm không thở máy là 30 ml/kg (20-40 ml/kg) và nhóm thở máy là 124 ml/kg (70-189 ml/kg), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Nhóm bệnh nhi thở máy cần lượng dịch truyền nhiều hơn, thời gian truyền dài hơn và tốc độ truyền cao hơn so với nhóm không thở máy. Điều này có thể do tình trạng thất thoát huyết tương nhiều hơn, suy hô hấp nặng và yêu cầu duy trì huyết động ổn định ở nhóm thở máy. Việc sử dụng dịch cao phân tử và albumin 5% cũng phổ biến hơn ở nhóm thở máy, cho thấy nhu cầu sử dụng các loại dịch này để hỗ trợ tình trạng sốc kèm suy hô hấp nghiêm trọng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc điều chỉnh liệu pháp dịch truyền dựa trên tình trạng lâm sàng cụ thể của bệnh nhi để đảm bảo hiệu quả điều trị và tăng cơ hội hồi phục.

Truyền máu và các chế phẩm của máu

Truyền máu và các chế phẩm là quan trọng trong điều trị bệnh nhân sốc SXHD.³⁵ Đặc biệt ở các bệnh nhân có xuất huyết tiêu hoá ở giai đoạn sớm khi bệnh nhân chưa đi tiêu ra máu. Mặc dù lượng hồng cầu lắng trung vị ở 37 trường hợp được truyền máu là 20 (10; 55) ml/kg, lượng máu truyền ở các bệnh nhân này phân bố rộng. Truyền máu nhiều thường gặp ở bệnh nhân có bệnh nền gây xuất huyết tiêu hoá; ví dụ trong nghiên cứu có một trường hợp được truyền rất nhiều máu đến 250 ml/kg hồng cầu lắng, đó là một bé trai, 9 tuổi, tiền căn Beta-Thalassemia, nhập viện vì sốt N1, vào sốc vào cuối N2, NS1(+). Trẻ này được mổ, phát hiện đại tràng góc gan có ổ loét chảy máu, cắt đại tràng góc gan nối tận – tận, giải phẫu bệnh thấy hình ảnh ổ loét mạn tính.

Tốc độ dịch truyền

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự phân ly rõ ràng giữa tốc độ dịch truyền chống sốc ở nhóm bệnh nhi thở máy và nhóm không thở máy từ thời điểm 6 giờ sau khi nhập khoa HSTC-CD. Ở nhóm không thở máy, tốc độ dịch truyền giảm dần theo thời gian, phản ánh mức độ thất thoát dịch giảm và tình trạng bệnh nhi dần ổn định hơn. Cụ thể, tốc độ dịch truyền ở nhóm này bắt đầu từ 9,8 ml/kg/giờ và giảm dần xuống 2,5 ml/kg/giờ sau 36 giờ. Ngược lại, ở nhóm thở máy, tốc độ dịch truyền duy trì ở mức cao hơn trong thời gian dài hơn, bắt đầu từ 12 ml/kg/giờ và giảm xuống 3 ml/kg/giờ sau 60 giờ. Đáng chú ý là từ 12 giờ sau nhập khoa, tốc độ dịch truyền ở nhóm thở máy tăng đáng kể, đạt đỉnh ở mức 10 ml/kg/giờ vào 18 giờ, sau đó giảm dần nhưng vẫn duy trì ở mức cao hơn so với nhóm không thở máy.

Điều này cho thấy nhóm bệnh nhi thở máy có tình trạng nặng hơn và cần nhiều dịch truyền hơn để duy trì huyết động và ổn định tình trạng sốc. Việc duy trì tốc độ dịch truyền cao trong thời gian dài có thể là do tình trạng thất thoát dịch lớn, cần bù dịch liên tục để duy trì thể tích tuần hoàn hiệu quả. Sự gia tăng nhu cầu bù dịch sau 12 giờ ở nhóm thở máy có thể phản ánh tình trạng bệnh nhi xấu đi hoặc không đáp ứng tốt với điều trị ban đầu. Sự khác biệt này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi và điều chỉnh tốc độ dịch truyền dựa trên tình trạng lâm sàng cụ thể của từng bệnh nhi. Ở những bệnh nhi có tình trạng nặng, việc duy trì tốc độ dịch truyền cao và liên tục là cần thiết để đảm bảo huyết động ổn định và hỗ trợ quá trình hồi phục. Trong khi đó, ở những bệnh nhi có tình trạng ổn định hơn, việc giảm dần tốc độ dịch truyền giúp tránh nguy cơ quá tải dịch và các biến chứng liên quan. Qua đó chúng ta thấy được rằng diễn tiến tốc độ dịch truyền từ thời điểm 6 giờ sau nhập viện là yếu tố giúp dự đoán nguy cơ trẻ phải thở máy sau đó.

Bàn luận về dẫn lưu ổ bụng

Trong nghiên cứu này, áp lực ổ bụng và dẫn lưu ổ bụng là hai yếu tố quan trọng được đánh giá ở các bệnh nhi. Có 21 trẻ được đo áp lực bàng quang với thời điểm bắt đầu đo trung vị là 20 giờ (16-29 giờ), và áp lực ổ bụng ở thời điểm bắt đầu đo trung vị là 22 mmHg (17,5-24 mmHg), áp lực ổ bụng cao nhất trung vị là 31 mmHg (26,5-

33,5 mmHg). Kết quả này cho thấy tình trạng áp lực ổ bụng tăng cao ở các bệnh nhi, điều này có thể ảnh hưởng đến các cơ quan nội tạng và tuần hoàn, đòi hỏi phải theo dõi và can thiệp kịp thời để giảm nguy cơ biến chứng. Việc xác định và theo dõi áp lực ổ bụng là cần thiết để đánh giá tình trạng bệnh nhi và đưa ra các biện pháp điều trị phù hợp.

Dẫn lưu ổ bụng được thực hiện ở 21 trẻ này với thời điểm bắt đầu trung vị là 24 giờ (18-32,5 giờ), thể tích dẫn lưu trung vị lần đầu tiên ngay sau khi chọc là 5 ml/kg (5-7,5 ml/kg), và thời gian dẫn lưu trung vị là 45 giờ (39-64,5 giờ). Không có trường hợp nào tụt huyết áp khi đang dẫn lưu, điều này cho thấy quy trình dẫn lưu ổ bụng được thực hiện an toàn và hiệu quả. Dẫn lưu ổ bụng giúp giảm áp lực ổ bụng, cải thiện tình trạng tuần hoàn và chức năng cơ quan. Tóm lại, nghiên cứu này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi và kiểm soát áp lực ổ bụng, cũng như việc thực hiện dẫn lưu ổ bụng an toàn để cải thiện tình trạng lâm sàng của bệnh nhi.

Nghiên cứu của Phạm Văn Quang (2011), đã chỉ ra rằng áp lực bàng quang phản ánh chính xác áp lực ổ bụng, và việc chọc dò ổ bụng giải áp giúp giảm đáng kể áp lực bàng quang và cải thiện các chỉ số huyết động học và hô hấp.^{111,112} So sánh với nghiên cứu của chúng tôi, có sự tương đồng trong các phát hiện về áp lực ổ bụng cao và hiệu quả của chọc dò ổ bụng. Tuy nhiên, nghiên cứu hiện tại bổ sung thêm dữ liệu về thời gian và thể tích dẫn lưu ổ bụng, cho thấy dẫn lưu sớm và kịp thời là cần thiết trong quản lý tăng áp lực ổ bụng, mà không gây biến chứng tụt huyết áp. Điều này củng cố thêm rằng chọc dò ổ bụng để xử trí tăng áp lực ổ bụng ở trẻ em bị SXHD là một phương pháp hiệu quả giúp giảm áp lực ổ bụng, hứa hẹn cải thiện kết quả điều trị và giảm thiểu biến chứng.

4.1.3.4. Thuốc vận mạch và tăng co bóp cơ tim

Trong nghiên cứu này, thuốc vận mạch và tăng co bóp cơ tim được sử dụng ở 25 bệnh nhân. Bảng 3.9 cung cấp thông tin chi tiết về thời điểm bắt đầu, liều khởi đầu, liều cao nhất và thời gian sử dụng các loại thuốc này, giúp chúng ta hiểu rõ hơn về cách thức và hiệu quả của từng loại thuốc trong việc quản lý tình trạng sốc.

Dopamin được sử dụng cho 17 bệnh nhân, với thời điểm bắt đầu trung vị là 21 giờ (17,5; 39), liều khởi đầu là 5 $\mu\text{g/kg/phút}$ (3; 5) và liều cao nhất đạt 12 $\mu\text{g/kg/phút}$ (10; 15). Thời gian sử dụng dopamin kéo dài trung bình 128 giờ (83; 238), cho thấy đây là loại thuốc được sử dụng liên tục và lâu dài nhất trong nhóm thuốc vận mạch. Điều này cũng phù hợp với hướng dẫn của Bộ Y Tế,³⁵ phản ánh khả năng đáp ứng tốt của bệnh nhân với dopamin trong việc duy trì huyết áp và cải thiện tưới máu cơ tim. Dobutamin được sử dụng cho 21 bệnh nhân, với thời điểm bắt đầu muộn hơn, trung vị là 38 giờ (21,5; 45,5), liều khởi đầu là 3 $\mu\text{g/kg/phút}$ (3; 4) và liều cao nhất đạt 10 $\mu\text{g/kg/phút}$ (4,7; 13). Thời gian sử dụng dobutamin ngắn hơn so với dopamin, trung bình là 66 giờ (36,5; 88,5). Sự khác biệt về thời gian và liều lượng cho thấy dobutamin có thể được sử dụng khi cần tăng cường co bóp cơ tim hoặc ở bệnh nhân phù phổi, thất bại với dopamin. Liều dopamin, dobutamin trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng so với các nghiên cứu trước đó.^{4,7,33}

Adrenaline, được sử dụng ở 17 bệnh nhân, bắt đầu trung vị sau 51 giờ (17; 71), với liều khởi đầu là 0,1 $\mu\text{g/kg/phút}$ và liều cao nhất đạt 1 $\mu\text{g/kg/phút}$ (1; 2). Thời gian sử dụng adrenaline trung bình là 91 giờ (40; 155). Ngoài ra noradrenaline, được sử dụng cho 13 bệnh nhân, bắt đầu trung vị sau 50 giờ (26,5; 67), với liều khởi đầu là 0,1 $\mu\text{g/kg/phút}$ và liều cao nhất đạt 1 $\mu\text{g/kg/phút}$ (0,35; 1,25). Thời gian sử dụng noradrenaline trung bình là 69 giờ (25; 128). Adrenaline và noradrenaline thường ít được ưu tiên ở bệnh nhân sốc SXHD, thường được sử dụng sau khi thất bại với dopamin và dobutamin. Bệnh nhân được phối hợp với noradrenaline khi có giảm sức cản mạch máu hệ thống giúp tăng huyết áp bằng cách co mạch và phối hợp với adrenaline khi có giảm sức co bóp cơ tim, giảm cung lượng tim. Liều adrenaline và noradrenaline trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu trước đó.^{4,33}

Trong nghiên cứu có 9 trường hợp sử dụng 4 loại vận mạch, đây là các trường hợp rất nặng, tỉ lệ tử vong rất cao với 8/9 trường hợp đã tử vong. Có 5 trường hợp được phối hợp 3 vận mạch, với hai kiểu phối hợp là dopamin, dobutamin, adrenaline và dobutamin, adrenaline, noradrenaline. Việc phối hợp vận mạch theo kinh nghiệm

lâm sàng dựa trên cơ chế tác động của thuốc và tình trạng bệnh nhân với ưu thế giãn mạch sẽ được sử dụng thuốc co mạch, trong khi các bệnh nhân ưu thế giảm co bóp cơ tim sẽ được sử dụng thuốc tăng co bóp cơ tim.

Tóm lại, 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 có xu hướng được sử dụng kéo dài hơn, đây là các thuốc được sử dụng từ lâu và được lựa chọn ưu tiên trong phác đồ của Bộ Y Tế,^{16,35} 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.

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

4.2.1. Nồng độ NT-proBNP và troponin I trong nghiên cứu

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.^{9,10} Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy một bức tranh rõ ràng về sự biến đổi của nồng độ NT-proBNP trong diễn tiến điều trị. Cụ thể, nồng độ trung vị của NT-proBNP lần đầu (giờ 6) đo được là 3,9 pmol/L với khoảng tứ phân vị là 1,9 đến 10,3 pmol/L, trong đó 30% bệnh nhân có nồng độ trên 7 pmol/L. Sau 12 giờ, nồng độ trung vị tăng lên 15,2 pmol/L (5,8; 46,3), với tỉ lệ bệnh nhân có nồng độ trên 7 pmol/L tăng lên 72%. Sau 24 giờ, nồng độ trung vị tăng lên đến 419 pmol/L (25,5; 1439), và tất cả các bệnh nhân đều có nồng độ trên 7 pmol/L. Sự gia tăng rõ rệt trong nồng độ NT-proBNP qua các thời điểm cho thấy một xu hướng tăng áp lực lên tim hoặc quá tải tuần hoàn nhiều hơn. Kết quả này cho thấy NT-proBNP không chỉ tăng ở một số ít bệnh nhân mà lan rộng ra phần lớn nhóm nghiên cứu. Sự gia tăng đột ngột này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi sát nồng độ NT-proBNP trong suốt quá trình điều trị.

So với nghiên cứu của tác giả Shah C ở 320 bệnh nhân người lớn nhiễm DENV theo tiêu chuẩn chẩn đoán của WHO 2009 trong năm 2016 -2017 được nhập viện, tỉ lệ tăng NT-proBNP là 5,9%;¹¹³ nghiên cứu của tác giả Soneja M ở 183 bệnh nhân người lớn nhiễm DENV với 25% nhiễm DENV nặng, tỉ lệ tăng NT-proBNP là 12%;¹¹⁴ tỉ lệ tăng NT-proBNP trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều. 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.^{53,55}

Những số liệu này cũng chỉ ra rằng có một sự biến thiên lớn trong nồng độ NT-proBNP giữa các bệnh nhân, phản ánh qua độ lệch chuẩn cao ở cả ba lần đo, đặc biệt là lần 3. Điều này có thể được giải thích bởi nhiều yếu tố như mức độ quá tải tuần hoàn khác nhau, khả năng đáp ứng của cơ thể từng bệnh nhân, và các yếu tố lâm sàng khác. Trong nghiên cứu của Hồ Quang Chánh và cộng sự nghiên cứu ở 90 bệnh nhân sốc SXHD trong hai năm 2018-2020 cũng thấy NT-proBNP cũng tăng dần trong quá trình điều trị và khác biệt tùy theo mức độ sốc.¹¹⁵ Sự biến thiên này nhấn mạnh sự cần thiết của việc cá nhân hóa điều trị và theo dõi kỹ lưỡng từng bệnh nhân trên lâm sàng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khẳng định rằng NT-proBNP là một chỉ điểm sinh học hữu ích trong việc theo dõi và quản lý quá tải tuần hoàn, đồng thời cung cấp thông tin quý giá cho việc điều chỉnh phương pháp điều trị phù hợp, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Troponin Ihs

Troponin I là một chỉ điểm sinh học đặc hiệu và nhạy cảm được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán và theo dõi tổn thương cơ tim.^{50,51} Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy sự thay đổi của nồng độ troponin I trong diễn tiến bệnh. Nồng độ trung vị của troponin I lần đầu đo được là 20 pg/L, với khoảng tứ phân vị từ 6 đến 95 pg/L, trong đó có 22% bệnh nhân có nồng độ trên 100 pg/L. Sau 12 giờ, nồng độ trung vị tăng lên 62 pg/L (12; 325), với 42% bệnh nhân có nồng độ trên 100 pg/L. Đến 24 giờ, nồng độ trung vị tiếp tục tăng mạnh mẽ đạt 464 pg/L (111; 1300), và 97% bệnh

nhân có nồng độ trên 100 pg/L. Sự gia tăng nồng độ troponin I qua các thời điểm cho thấy cần đánh giá tổn thương cơ tim lặp lại trong theo dõi bệnh nhân sốc SXHD. Kết quả này phản ánh sự gia tăng mức độ nghiêm trọng của tổn thương cơ tim theo thời gian, đặc biệt là sau 24 giờ. Sự gia tăng mạnh mẽ này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi nồng độ troponin I trong các giai đoạn trong diễn tiến bệnh, nhằm đánh giá chính xác mức độ tổn thương cơ tim và điều chỉnh phương pháp điều trị kịp thời.

Trong lần xét nghiệm troponin I đầu tiên, 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%;⁴⁶ tuy nhiên lại cao hơn gần gấp đôi so với tác giả Bhatt M với tỉ lệ tăng troponin là 14%.¹¹⁶ Sự khác biệt này có thể do tác giả Bhatt M chọn toàn bộ bệnh nhân nhiễm DENV nhập viện trong khi nghiên cứu của chúng tôi chỉ chọn các bệnh nhân sốc SXHD. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nồng độ troponin I tăng dần theo thời gian, đây là điểm khác biệt so với các nghiên cứu trước đây. Do đó, các trường hợp sốc SXHD nên được xét nghiệm lặp lại troponin I để đánh giá tổn thương tim tiến triển trong diễn tiến của bệnh và điều chỉnh điều trị phù hợp. Các nghiên cứu trước đây cũng cho thấy các bệnh sốc SXHD có nguy cơ men tim cao hơn và tổn thương tim cũng liên quan với bệnh nặng hơn.^{55,117}

Các số liệu cũng cho thấy sự biến thiên lớn trong nồng độ troponin I giữa các bệnh nhân, điều này có thể do nhiều yếu tố như mức độ tổn thương cơ tim khác nhau, khả năng phục hồi và đáp ứng của cơ thể mỗi bệnh nhân. Độ lệch chuẩn cao trong các lần đo, đặc biệt là lần 3, phản ánh sự đa dạng trong tình trạng bệnh lý của các bệnh nhân. Điều này nhấn mạnh sự cần thiết của việc cá nhân hóa phương pháp điều trị và theo dõi sát sao từng bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khẳng định rằng troponin I là một chỉ điểm sinh học hữu ích và đáng tin cậy trong việc chẩn đoán và theo dõi tổn thương cơ tim, đồng thời cung cấp thông tin quan trọng giúp nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

4.2.2. So sánh lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị theo mức độ sốc

Troponin I và NT-proBNP là hai chỉ điểm sinh học quan trọng trong việc đánh giá tổn thương tim và theo dõi mức độ nghiêm trọng của sốc SXHD. Kết quả nghiên

cứu của chúng tôi đã cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa hai chỉ điểm sinh học này trong các nhóm bệnh nhân bị sốc SXHD và sốc SXHD nặng. Ở lần đầu đo, nồng độ trung vị của troponin I trong nhóm sốc SXHD nặng là 60 pg/L, cao hơn rõ rệt so với 12,9 pg/L ở nhóm sốc SXHD không nặng ($P = 0,01$). Tương tự, nồng độ trung vị của NT-proBNP lần đầu đo ở nhóm sốc SXHD nặng là 6,1 pg/L, cao hơn so với 3,5 pg/L ở nhóm sốc SXHD không nặng ($P = 0,013$). Điều này chỉ ra rằng cả hai chỉ điểm sinh học đều có sự gia tăng nồng độ ở bệnh nhân bị sốc SXHD nặng, cho thấy nhóm bệnh nhân sốc SXHD nặng bị tổn thương tim nhiều hơn hoặc có thể tổn thương tim góp phần vào độ nặng của nhóm bệnh nhân này.

Sự gia tăng nồng độ của troponin I và NT-proBNP sau 12 giờ tiếp tục phản ánh tình trạng tăng cường của tổn thương tim ở bệnh nhân. Troponin I tăng lên 136 pg/L ở nhóm sốc SXHD nặng so với 32,2 pg/L ở nhóm không nặng ($P = 0,004$), trong khi NT-proBNP tăng lên 27,8 pg/L ở nhóm sốc SXHD nặng so với 13,5 pg/L ở nhóm không nặng ($P = 0,006$). Sự khác biệt này nhấn mạnh rằng các giá trị cao hơn của cả hai chỉ điểm sinh học liên quan chặt chẽ với mức độ nặng của sốc. Đặc biệt, sự tăng nồng độ troponin I có thể phản ánh tổn thương cơ tim cấp và NT-proBNP tăng thể hiện sự suy tim hoặc có quá tải áp lực hay quá tải thể tích trong tâm thất trái.

Ngoài troponin I và NT-proBNP, nghiên cứu của chúng tôi còn đánh giá nhiều thông số lâm sàng và cận lâm sàng khác để hiểu rõ hơn về tình trạng của bệnh nhân bị sốc SXHD và mức độ nghiêm trọng của sốc. Một trong những thông số quan trọng là tuổi, với nhóm bệnh nhân bị sốc SXHD nặng có tuổi trung bình là 7,6 tuổi, thấp hơn so với 9,3 tuổi ở nhóm bị sốc SXHD ($P = 0,014$). Điều này cho thấy trẻ nhỏ có nguy cơ cao hơn bị sốc SXHD nặng, cần lưu ý khi theo dõi, điều trị và chăm sóc cho nhóm bệnh nhân này.

Bên cạnh đó, tỉ lệ nam/nữ và ngày vào sốc cũng là những biến lâm sàng quan trọng cần được thảo luận. Tỉ lệ nam/nữ ở nhóm bệnh nhân bị sốc SXHD nặng là 2,25:1, cao hơn so với 1,27:1 ở nhóm sốc SXHD không nặng ($P = 0,174$). Mặc dù sự khác biệt này không đạt mức ý nghĩa thống kê, nhưng vẫn cho thấy có một tỉ lệ nam

giới cao hơn bị ảnh hưởng nặng bởi sốc SXHD. Điều này có thể liên quan đến các yếu tố sinh học khác biệt giữa nam và nữ.

Ngày vào sốc là một yếu tố khác được xem xét, với nhóm bệnh nhân bị sốc SXHD nặng có ngày vào sốc trung bình là ngày thứ 4 của bệnh, so với ngày thứ 5 ở nhóm sốc SXHD ($P = 0,011$). Sự khác biệt này cho thấy nhóm bệnh nhân sốc sớm có nguy cơ tiến triển nặng hơn với thời gian thất thoát dài hơn. Điều này cũng nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi sát sao và can thiệp sớm trong quá trình điều trị bệnh nhân bị SXHD để ngăn chặn sự diễn tiến nặng của bệnh.

Triệu chứng lâm sàng như rối loạn tri giác (RLTG), giảm tưới máu chi và mạch nhanh cũng được đánh giá. Tỷ lệ RLTG cao hơn đáng kể ở nhóm sốc SXHD nặng (38,5%) so với nhóm SXHD (5,9%) ($P < 0,001$), cho thấy mức độ ảnh hưởng nghiêm trọng đến hệ thần kinh trung ương ở nhóm bệnh nhân nặng. Tương tự, tỷ lệ mạch nhanh cũng cao hơn ở nhóm sốc SXHD nặng (79,5%) so với nhóm SXHD (39,7%) ($P < 0,001$), phản ánh sự căng thẳng và đáp ứng của hệ tim mạch đối với tình trạng sốc.

Giảm tưới máu chi là một dấu hiệu lâm sàng quan trọng trong đánh giá tình trạng sốc, đặc biệt ở bệnh nhân bị SXHD. Tỷ lệ giảm tưới máu chi ở nhóm sốc SXHD nặng là 87,2%, cao hơn so với 72,1% ở nhóm không nặng ($P = 0,071$). Mặc dù sự khác biệt này không đạt mức ý nghĩa thống kê, nhưng tỷ lệ cao của giảm tưới máu chi ở nhóm sốc SXHD nặng cho thấy mức độ suy tuần hoàn nghiêm trọng hơn. Đây là một dấu hiệu quan trọng cho các bác sĩ trong việc đánh giá tình trạng lâm sàng và quyết định can thiệp kịp thời.

Các biến số liên quan đến mạch như mạch nhanh và mạch rõ cũng cung cấp thông tin quan trọng về tình trạng tim mạch của bệnh nhân. Tỷ lệ mạch nhanh cao hơn đáng kể ở nhóm sốc SXHD nặng (79,5%) so với nhóm SXHD (39,7%) ($P < 0,001$), phản ánh mức độ căng thẳng và đáp ứng của hệ tim mạch đối với tình trạng sốc. Ngược lại, tỷ lệ mạch rõ không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm, với 71,8% ở nhóm sốc SXHD nặng và 57,4% ở nhóm SXHD ($P = 0,137$). Điều này có thể cho thấy rằng mặc dù có sự gia tăng nhịp tim, khả năng phát hiện mạch rõ ràng không

thay đổi nhiều giữa hai nhóm, có thể do tình trạng suy tuần hoàn làm giảm khả năng cảm nhận mạch.

Hạ huyết áp tâm thu (HATT) là một trong những tiêu chí chẩn đoán quan trọng cho tình trạng sốc. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ HATT không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm, với 76,9% ở nhóm sốc SXHD nặng và 70,6% ở nhóm không nặng ($P = 0,478$). Tuy nhiên, tỉ lệ cao của hạ HATT trong cả hai nhóm nhấn mạnh mức độ nghiêm trọng của SXHD và nhu cầu theo dõi sát sao các dấu hiệu huyết động.

Một biến số khác là tỉ lệ bệnh nhân có sốc lúc nhập viện, với 74,4% ở nhóm sốc SXHD nặng và 58,8% ở nhóm SXHD (P = 0,106). Mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, nhưng tỉ lệ cao hơn ở nhóm sốc nặng cho thấy rằng những bệnh nhân này thường nhập viện trong tình trạng nặng hơn, đòi hỏi sự can thiệp y tế nhanh chóng và hiệu quả.

Các thông số cận lâm sàng cũng cung cấp những thông tin quan trọng. Nồng độ lactate, một chỉ số của sự thiếu oxy mô, cao hơn đáng kể ở nhóm sốc SXHD nặng (4,94 mmol/L) so với nhóm không nặng (2,7 mmol/L) ($P < 0,001$). Điều này phản ánh tình trạng thiếu oxy mô nghiêm trọng hơn ở nhóm sốc SXHD nặng. Tương tự, kiềm dư (base excess - BE) thấp hơn đáng kể ở nhóm sốc SXHD nặng (-7,8) so với nhóm sốc SXHD (-4,6) ($P < 0,001$), cho thấy mức độ toan chuyển hóa nghiêm trọng hơn. Nồng độ AST và ALT cũng được theo dõi, với sự khác biệt không đáng kể giữa hai nhóm, nhưng vẫn cho thấy một mức độ tổn thương gan cao hơn ở nhóm sốc SXHD nặng.

Điều trị cũng có sự khác biệt rõ rệt giữa hai nhóm. Tỉ lệ bệnh nhân cần thở máy và sử dụng thuốc vận mạch cao hơn đáng kể ở nhóm sốc SXHD nặng. Cụ thể, 43,6% bệnh nhân ở nhóm sốc SXHD nặng cần thở máy so với 11,8% ở nhóm sốc SXHD ($P < 0,001$), và 43,6% bệnh nhân ở nhóm sốc SXHD nặng cần sử dụng thuốc vận mạch so với 14,7% ở nhóm sốc SXHD ($P = 0,001$). Điều này phản ánh mức độ phức tạp và nghiêm trọng hơn trong việc điều trị bệnh nhân bị sốc SXHD nặng.

Việc đánh giá tổng lượng dịch truyền và thời gian điều trị là rất quan trọng trong quản lý bệnh nhân bị sốc SXHD. Tổng lượng dịch truyền trung vị ở nhóm sốc SXHD

nặng là 205 ml, cao hơn so với 188 ml ở nhóm không nặng ($P = 0,116$). Mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, nhưng lượng dịch truyền lớn hơn ở nhóm nặng phản ánh nhu cầu bù dịch cao hơn để duy trì huyết động ổn định. Thời gian điều trị trung bình không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm, với 37 giờ ở nhóm sốc SXHD nặng và 36 giờ ở nhóm không nặng ($P = 0,431$), cho thấy thời gian điều trị tương đối đồng đều giữa các mức độ sốc.

Cuối cùng, tỉ lệ tử vong cao hơn đáng kể ở nhóm sốc SXHD nặng (28,2%) so với nhóm không nặng (2,9%) ($P < 0,001$). Sự khác biệt này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời để cải thiện tiên lượng và giảm tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân bị sốc SXHD.

Tóm lại, các kết quả nghiên cứu đã cho thấy sự khác biệt rõ rệt giữa các bệnh nhân bị sốc SXHD nặng và không nặng. Những biến số như tỉ lệ nam/nữ, ngày vào sốc, giảm tưới máu chi, mạch nhanh, lactate, và base excess đều cung cấp thông tin quan trọng giúp đánh giá mức độ nghiêm trọng của sốc và hỗ trợ trong việc quản lý và điều trị bệnh nhân. Sự khác biệt trong các biến số điều trị và kết quả lâm sàng cũng nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi sát và can thiệp kịp thời để cải thiện tiên lượng và giảm tỉ lệ tử vong. Những phát hiện này củng cố giá trị của các marker sinh học như troponin I và NT-proBNP trong việc chẩn đoán và quản lý bệnh nhân bị sốc SXHD, đồng thời cung cấp cơ sở khoa học cho các chiến lược điều trị hiệu quả hơn.

4.2.3. Giá trị của NT-proBNP và troponin I trong tiên lượng thở máy

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. Nghiên cứu tiên lượng thở máy giúp cung cấp những thông tin quan trọng cho việc quản lý và điều trị bệnh nhân. 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.

NT-proBNP là một peptit natri lợi tiểu được phóng thích từ tim khi có tình trạng căng giãn tế bào cơ tim. Trong bối cảnh suy tim hoặc quá tải dịch, nồng độ NT-

proBNP tăng cao là biểu hiện của sự căng tế bào cơ tim. Với AUC cao và ngưỡng cắt NT-proBNP = 6,445 pmol/L có YI lớn nhất và IU nhỏ nhất thì độ nhạy là 79% và độ đặc hiệu là 82% trong tiên đoán thở máy. Khi nồng độ NT-proBNP càng tăng thì độ đặc hiệu càng tăng. Đây là một chỉ số có độ tin cậy cao trong việc tiên lượng nguy cơ thở máy. Điều này có thể giúp các bác sĩ lâm sàng nhận diện và quản lý tốt hơn các bệnh nhân có nguy cơ cao cần thở máy. Như đã mô tả trong phần 3.1 các bệnh nhân thở máy nặng hơn và nguy cơ tử vong cao hơn. Có nhiều yếu tố góp phần vào nguy cơ thở máy của bệnh nhân và quá tải dịch là một trong các nguy cơ đó. Khi tình trạng dư dịch trong lòng mạch càng nhiều thì NT-proBNP càng tăng và nguy cơ thở máy càng tăng, dựa trên độ đặc hiệu của NT-proBNP trong tiên lượng thở máy. Do đó, khi NT-proBNP tăng trên 6,445 pmol/L các bác sĩ lâm sàng cần cân nhắc sử dụng vận mạch để nâng huyết áp và cải thiện tưới máu hơn là tiếp tục truyền dịch cho bệnh nhân sốc SXHD.

Bên cạnh NT-proBNP, troponin I là một protein đặc hiệu của cơ tim, nồng độ trong máu tăng cao khi có tổn thương cơ tim. Mặc dù có giá trị AUC thấp hơn so với NT-proBNP, troponin I vẫn có giá trị trong tiên lượng thở máy, đặc biệt trong bối cảnh tổn thương cơ tim cấp tính ở bệnh nhân sốc SXHD. Cả NT-proBNP và troponin I đều có vai trò quan trọng trong tiên lượng nguy cơ thở máy, với NT-proBNP cho thấy độ chính xác cao hơn. Việc sử dụng kết hợp cả hai chỉ số này có thể mang lại hiệu quả tốt hơn trong việc đánh giá và quản lý bệnh nhân.

Phân tích dưới nhóm

Trong nhóm bệnh nhân bị sốc sớm, NT-proBNP lần 1 có giá trị tốt trong tiên lượng thở máy với AUC = 0,859. Điều này cho thấy NT-proBNP là một chỉ số sinh học đáng tin cậy để dự báo nguy cơ cần thở máy ở nhóm bệnh nhân này. Với các bệnh nhân sốc sớm, việc nhận diện nhanh chóng và chính xác bệnh nhân có nguy cơ cao cần thở máy dựa trên mức NT-proBNP có thể giúp các bác sĩ lâm sàng can thiệp kịp thời, từ đó cải thiện kết quả điều trị và giảm thiểu biến chứng. Troponin I, mặc dù có giá trị AUC thấp hơn so với AUC của NT-proBNP, cũng được biết đến như một chỉ số đặc hiệu của tổn thương cơ tim. Trong bối cảnh sốc sớm, mức tăng cao

của troponin I có thể chỉ ra tổn thương cơ tim cấp tính, góp phần vào việc tiên lượng nguy cơ thở máy. Sự kết hợp giữa NT-proBNP và troponin I có thể cung cấp cái nhìn toàn diện hơn về tình trạng tim mạch của bệnh nhân, giúp tối ưu hóa các quyết định lâm sàng.

Trong nhóm bệnh nhân thừa cân - béo phì, NT-proBNP cũng chứng tỏ giá trị tiên lượng tốt với AUC là 0,818. Béo phì là yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân sốc SXHD như đã mô tả trước đây qua nhiều nghiên cứu.^{94,95} Mức NT-proBNP tăng cao trong nhóm bệnh nhân thừa cân - béo phì có thể chỉ ra tình trạng căng thẳng tim mạch và dự báo nguy cơ cần thở máy cao hơn. Điểm cắt của NT-proBNP khi phân tích dưới nhóm thấp hơn so với dân số chung, điểm cắt NT-proBNP là 6,38 pmol/L cho nhóm sốc sớm và 4,635 pmol/L cho nhóm thừa cân – béo phì. Điều này nhấn mạnh vai trò của NT-proBNP như một công cụ hữu ích để đánh giá và quản lý bệnh nhân sốc SXHD sớm hoặc có thừa cân - béo phì. Troponin I cũng đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng thở máy khi phân tích dưới nhóm. Việc sử dụng cả NT-proBNP và troponin I trong tiên lượng thở máy có thể giúp các bác sĩ lâm sàng nhận diện sớm các bệnh nhân có nguy cơ cao và áp dụng các biện pháp can thiệp phù hợp.

NT-proBNP và troponin I đều có vai trò quan trọng trong tiên lượng thở máy, đặc biệt khi phân tích dưới nhóm là nhóm sốc sớm và nhóm thừa cân béo phì. NT-proBNP, với giá trị AUC cao, là một chỉ số mạnh mẽ để dự báo nguy cơ cần thở máy, trong khi troponin I cung cấp thông tin về tổn thương cơ tim. Với ngưỡng NT-proBNP = 6,445 pmol/L cho nhóm bệnh nhân sốc SXHD và có thể thấp hơn (6,38 pmol/L cho nhóm sốc sớm; 5,925 cho nhóm thừa cân - béo phì) giúp tiên lượng thở máy. Sự kết hợp giữa hai chỉ số này có thể mang lại hiệu quả cao trong việc đánh giá và quản lý bệnh nhân, giúp cải thiện kết quả điều trị và giảm thiểu các biến chứng nguy hiểm.

4.2.4. Tương quan giữa NT-proBNP và lượng dịch đã truyền

Khi so sánh tương quan giữa NT-proBNP và lượng dịch đã truyền cho bệnh nhân cũng cho thấy những kết quả thú vị. Kết quả cho thấy rằng NT-proBNP có mối tương quan đáng kể với lượng dịch đã truyền trong quá trình điều trị cho bệnh nhân bị sốc SXHD. Cụ thể, NT-proBNP lần đầu tại thời điểm G6 có mối tương quan trung

bình với tổng lượng dịch truyền đến giờ thứ 6 với hệ số tương quan $r = 0,318$ ($p = 0,001$), trong khi NT-proBNP lần 2 tại thời điểm G18 có mối tương quan mạnh hơn với tổng lượng dịch truyền đến giờ thứ 18, với hệ số tương quan $r = 0,572$ ($p < 0,001$).

Mối tương quan này cho thấy rằng khi lượng dịch truyền tăng lên, mức NT-proBNP cũng có xu hướng tăng theo. NT-proBNP là một chỉ số sinh học liên quan đến sự căng dẫn của tế bào cơ tim, thường tăng trong các tình huống quá tải tuần hoàn. Tuy nhiên mối tương quan này không mạnh lắm. Điều này có thể được giải thích như sau: lượng thất thoát huyết tương ở mỗi bệnh nhân sốc SXHD là khác nhau và lượng dịch còn lại trong lòng mạch gây căng thành tế bào cơ tim tỉ lệ với hiệu số của lượng dịch truyền chống sốc với lượng dịch thất thoát. Ở giai đoạn sớm (G6), mối tương quan trung bình giữa NT-proBNP và lượng dịch truyền cho thấy rằng lượng dịch thất thoát còn nhiều và cơ thể đáp ứng tương đối ổn định với việc bù dịch, tuy nhiên khi tiến đến giai đoạn G18, mối tương quan mạnh hơn phản ánh rằng việc truyền dịch kéo dài có thể dẫn đến quá tải tuần hoàn và làm tăng nguy cơ căng thẳng tim mạch. Do đó sử dụng NT-proBNP giúp tiên lượng nguy cơ quá tải tốt hơn so với sử dụng lượng dịch đơn thuần và $AUC = 0,674$ của NT-proBNP cho tiên lượng ngưỡng dịch quá tải cũng giúp khẳng định lại điều này.

Kết quả này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc cân nhắc cẩn thận khi truyền dịch cho bệnh nhân SXHD; đặc biệt trong giai đoạn sau 6-12 giờ điều trị khi lượng dịch truyền vào bệnh nhân đã nhiều, tiếp tục truyền dịch có thể gây quá tải. Mặc dù dịch truyền là cần thiết để duy trì huyết động trong giai đoạn sốc, việc truyền quá nhiều dịch có thể gây ra quá tải dịch dẫn đến tăng NT-proBNP. Theo dõi sát mức NT-proBNP có thể giúp bác sĩ điều chỉnh lượng dịch truyền hợp lý, tránh các biến chứng liên quan đến quá tải dịch, và bảo vệ chức năng tim mạch của bệnh nhân.

4.2.5. So sánh giữa nhóm có tăng NT-proBNP và không tăng

Trong nghiên cứu này, so sánh giữa nhóm có tăng NT-proBNP và nhóm không tăng cho thấy nhiều sự khác biệt về các thông số lâm sàng. Nhóm có tăng NT-proBNP có tuổi trung bình thấp hơn đáng kể (6,6 tuổi) so với nhóm không tăng NT-proBNP (9,5 tuổi) với $p < 0,001$. Tỉ lệ nam/nữ giữa hai nhóm không có sự khác biệt đáng kể

($p = 0,137$). Ngày vào sức ($p = 0,214$) và chỉ số BMI ($p = 0,135$) giữa hai nhóm không khác biệt. Tỷ lệ thừa cân – béo phì cũng không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm ($p = 0,422$). Tuy nhiên, tỷ lệ rối loạn tri giác ở nhóm có tăng NT-proBNP cao hơn đáng kể (34,4%) so với nhóm không tăng NT-proBNP (10,7%) với $p = 0,003$. Điều này có thể giải thích bằng việc NT-proBNP tăng cao nặng hơn, giảm tưới máu não nhiều hơn nên ảnh hưởng đến tri giác của bệnh nhân nhiều hơn. Các thông số khác như giảm tưới máu chi ($p = 0,677$), mạch nhanh ($p = 0,261$), mạch rõ ($p = 0,078$), và hạ huyết áp tâm thu ($p = 0,528$) không có sự khác biệt đáng kể. Thêm vào đó, tỷ lệ bệnh nhân có sốc lúc nhập viện thấp hơn ở nhóm có tăng NT-proBNP có thể gợi ý rằng những bệnh nhân này đã được nhận diện và điều trị sớm hơn, dẫn đến việc kiểm soát sốc hiệu quả hơn. Các bác sĩ lâm sàng cần lưu ý đến những chỉ số này trong việc đánh giá và quản lý bệnh nhân, đặc biệt là ở những bệnh nhân trẻ tuổi với mức NT-proBNP tăng để có các biện pháp can thiệp kịp thời và hiệu quả.

Cận lâm sàng

So sánh giữa nhóm có tăng NT-proBNP và nhóm không tăng NT-proBNP cho thấy sự khác biệt rõ rệt về các thông số cận lâm sàng. Nồng độ lactate trung bình ở nhóm có tăng NT-proBNP cao hơn đáng kể (5 mmol/L) so với nhóm không tăng NT-proBNP (3,1 mmol/L) với $p = 0,003$. Bệnh nhân nhóm có tăng NT-proBNP cũng có tình trạng toan máu hơn với giá trị BE (base excess) ở nhóm có tăng NT-proBNP là -7,8, thấp hơn so với nhóm không tăng NT-proBNP là -4,8 với $p = 0,010$. Nồng độ AST và ALT cũng cao hơn đáng kể ở nhóm có tăng NT-proBNP (742 IU/L và 275 IU/L) so với nhóm không tăng NT-proBNP (227 IU/L và 127 IU/L) với p lần lượt là 0,008 và 0,021. Xét nghiệm troponin I lần 1 và lần 2 cũng cho thấy sự khác biệt lớn giữa hai nhóm, với nồng độ trung bình ở nhóm có tăng NT-proBNP lần lượt là 76 và 219 ng/L, trong khi ở nhóm không tăng NT-proBNP là 12,5 và 27,9 ng/L, với $p < 0,001$ cho cả hai lần đo.

Kết quả trên cho thấy rõ sự khác biệt về các thông số cận lâm sàng giữa hai nhóm bệnh nhân, nhấn mạnh tầm quan trọng của NT-proBNP như một chỉ số dự báo tiên lượng. Nồng độ lactate cao hơn ở nhóm có tăng NT-proBNP phản ánh mức độ

nghiêm trọng hơn của thiếu oxy mô và rối loạn chuyển hóa. Điều này có thể giải thích bằng việc nhóm bệnh nhân này thường có tình trạng suy tim hoặc sốc nặng, dẫn đến tăng sản xuất lactate. BE thấp hơn ở nhóm có tăng NT-proBNP cũng cho thấy tình trạng toan hóa máu nặng nề hơn, điều này có thể do sốc sâu hơn hoặc sự suy giảm chức năng thận và khả năng bù trừ kiềm của cơ thể. Các enzym gan AST và ALT cao hơn ở nhóm có tăng NT-proBNP cho thấy tổn thương gan cấp tính nghiêm trọng hơn. Điều này có thể là kết quả của sự giảm tưới máu gan hoặc tác động trực tiếp của siêu vi DENV trong bối cảnh suy tim hoặc sốc. Tăng troponin I trong cả hai lần đo ở nhóm có NT-proBNP >7 là dấu hiệu của tổn thương cơ tim, phản ánh tình trạng thiếu máu cơ tim hoặc tổn thương tim trực tiếp hoặc qua phức hợp miễn dịch có thể gặp ở những bệnh nhân này.

Điều trị

So sánh giữa nhóm có tăng NT-proBNP và nhóm không tăng NT-proBNP cũng cho thấy sự khác biệt đáng kể về các thông số điều trị. Tổng lượng dịch trung bình ở nhóm có tăng NT-proBNP cao hơn đáng kể (258 ml/kg) so với nhóm không tăng NT-proBNP (179 ml/kg) với $p < 0,001$. Thời gian điều trị ở nhóm có tăng NT-proBNP cũng dài hơn (44,5 giờ) so với nhóm không tăng NT-proBNP (36 giờ) với $p = 0,001$. Tỷ lệ thở máy ở nhóm có tăng NT-proBNP là 59,4%, cao hơn nhiều so với nhóm không tăng NT-proBNP là 8% với $p < 0,001$. Tương tự, tỷ lệ sử dụng vận mạch ở nhóm có tăng NT-proBNP là 59,4%, trong khi ở nhóm không tăng NT-proBNP chỉ là 10,7% với $p < 0,001$. Tỷ lệ tử vong ở nhóm có tăng NT-proBNP cũng cao hơn đáng kể (37,5%) so với nhóm không tăng NT-proBNP (1,3%) với $p < 0,001$.

Kết quả trên cho thấy sự khác biệt rõ rệt về các thông số điều trị giữa hai nhóm bệnh nhân, nhấn mạnh vai trò của NT-proBNP như một chỉ số quan trọng trong việc tiên lượng và quản lý điều trị. Tổng lượng dịch cao hơn ở nhóm có tăng NT-proBNP có thể do nhóm bệnh nhân này sốc sâu hơn, thiếu dịch nhiều hơn hoặc cũng có thể đã được truyền dịch nhiều hơn so với hướng dẫn điều trị làm dư dịch trong lòng mạch dẫn đến căng dẫn thành tế bào cơ tim gây phóng thích NT-proBNP. Điều này cũng có thể liên quan đến việc nhóm bệnh nhân này có tình trạng suy tim hoặc tổn thương

nặng hơn, đòi hỏi lượng dịch lớn hơn để duy trì huyết động ổn định. Thời gian điều trị dài hơn ở nhóm có tăng NT-proBNP cho thấy mức độ nặng hơn của bệnh, đòi hỏi sự chăm sóc và điều trị kéo dài; hoặc cũng có thể thời gian truyền dịch dài hơn thời gian bệnh nhân thực sự thoát huyết tương. Tỷ lệ thở máy cao hơn ở nhóm có NT-proBNP >7 phản ánh mức độ suy hô hấp nặng hơn, cần sự hỗ trợ hô hấp cơ học. Tỷ lệ sử dụng vận mạch cao hơn ở nhóm này cũng cho thấy tình trạng sốc và tụt huyết áp nặng nề hơn, đòi hỏi sự can thiệp bằng thuốc vận mạch để duy trì huyết áp và tưới máu cơ quan. Tỷ lệ tử vong cao hơn đáng kể ở nhóm có NT-proBNP >7 (37,5%) so với nhóm không tăng NT-proBNP (1,3%) là một kết quả quan trọng, cho thấy rằng NT-proBNP cao liên quan đến tiên lượng xấu. Các bác sĩ lâm sàng cần lưu ý đến mức NT-proBNP khi đánh giá và quản lý bệnh nhân, đặc biệt là ở những bệnh nhân có mức NT-proBNP cao, để có các biện pháp can thiệp kịp thời và hiệu quả nhằm giảm thiểu nguy cơ tử vong. Nhìn chung, NT-proBNP không chỉ là một chỉ số sinh học giúp đánh giá mức độ nghiêm trọng của bệnh lý tim mạch mà còn là một công cụ hữu ích trong việc tiên lượng và quản lý điều trị cho bệnh nhân sốc SXHD. Việc sử dụng NT-proBNP trong thực hành lâm sàng có thể giúp cải thiện chất lượng chăm sóc và kết quả điều trị cho bệnh nhân sốc SXHD.

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

4.3.1. Đặc điểm chung nhóm tử vong

Trong nghiên cứu, có 13 bệnh nhi (12,1%) tử vong với tỉ lệ nam/nữ là 7/6, cho thấy không có sự chênh lệch đáng kể về giới tính trong nhóm này. Tuổi trung vị của các trẻ tử vong là 4,6 tuổi, với trẻ nhỏ nhất chỉ 6 tháng tuổi, cho thấy rằng trẻ nhỏ, đặc biệt là những trẻ dưới 5 tuổi, có nguy cơ tử vong cao hơn khi bị sốc sốt xuất huyết dengue (SXHD). Trong nghiên cứu có tới 10 trẻ trong nhóm tử vong được chuyển viện từ các bệnh viện tuyến trước, đây là các trường hợp rất nặng, trước khi được điều trị tại BV Nhi Đồng 1. Chỉ có 3 trẻ nhập viện ngay từ đầu, điều này gợi ý rằng việc chuyển viện có thể làm chậm trễ quá trình điều trị kịp thời và hiệu quả. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu trước đó,^{7,31,99} nhưng thấp hơn so với các nghiên cứu chỉ tiến hành trên các nhóm bệnh nhân

nặng.^{93,98} Điều này có thể được giải thích do thời điểm tiến hành nghiên cứu là ngay đợt dịch bùng phát với 140 trường hợp tử vong trên toàn quốc trong năm 2022.³

Về hỗ trợ hô hấp, tất cả các bệnh nhi trong nhóm tử vong đều cần thở máy cuối cùng, mặc dù ban đầu chỉ có 3 bệnh nhi thở máy ngay từ đầu, 2 bệnh nhân thở NCPAP và 8 bệnh nhân thở oxy. Điều này cho thấy rằng tình trạng suy hô hấp của bệnh nhân có thể tiến triển nhanh chóng và nghiêm trọng, đòi hỏi phải có sự can thiệp hỗ trợ hô hấp tích cực. Lượng dịch chống sốc được sử dụng trung vị là 504 ml/kg trong thời gian trung vị là 50 giờ, với tốc độ dịch chống sốc là 9 ml/kg/giờ. Lượng dịch điện giải là 45 ml/kg, và lượng cao phân tử là 459 ml/kg, cho thấy một sự cần thiết lớn về dịch truyền để duy trì huyết động và chống sốc. Tuy nhiên, lượng dịch cao này có thể dẫn đến các biến chứng như quá tải dịch, phù phổi và suy hô hấp, góp phần vào tỉ lệ tử vong cao.

Kết quả này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc nhận diện sớm và điều trị tích cực cho những trẻ bị sốc SXHD, đặc biệt là ở những trẻ nhỏ tuổi và những trường hợp cần chuyển viện. Các biện pháp hỗ trợ hô hấp và quản lý dịch truyền cần được thực hiện cẩn thận và theo dõi chặt chẽ để tránh các biến chứng nghiêm trọng. Việc cải thiện quy trình chuyển viện và đào tạo nâng cao cho các bệnh viện tuyến trước có thể giúp tăng cường khả năng chăm sóc và điều trị sớm cho các bệnh nhân, từ đó giảm thiểu tỉ lệ tử vong.

Sử dụng thuốc vận mạch

Việc sử dụng thuốc vận mạch trong điều trị bệnh nhân bị sốc SXHD đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì huyết động và cải thiện tình trạng tuần hoàn. Dựa trên kết quả từ bảng 3.13, các loại thuốc vận mạch được sử dụng bao gồm dopamin, dobutamin, adrenaline, và noradrenaline với các đặc điểm sử dụng khác nhau.

Trong nhóm bệnh nhân tử vong, dopamin được sử dụng cho 8 bệnh nhân, bắt đầu ở thời điểm trung vị là 20 giờ sau khi nhập viện, với liều khởi đầu trung vị là 5 mcg/kg/phút và liều cao nhất trung vị là 14,5 mcg/kg/phút. Thời gian sử dụng dopamin trung vị là 155 giờ. Dopamin là thuốc vận mạch được sử dụng phổ biến trong sốc SXHD để tăng cường co bóp cơ tim và cải thiện lưu lượng máu, là thuốc

vận mạch ưu tiên được sử dụng trong các trường hợp sốc SXHD đặc biệt khi bệnh nhân đang có huyết áp thấp.³⁵

Dobutamin được sử dụng cho 9 bệnh nhân, bắt đầu ở thời điểm trung vị là 22 giờ, với liều khởi đầu trung vị là 3 mcg/kg/phút và liều cao nhất trung vị là 12 mcg/kg/phút. Thời gian sử dụng dobutamin trung vị là 82 giờ. Dobutamin giúp tăng cường co bóp cơ tim mà ít ảnh hưởng đến huyết áp hơn so với dopamin, đặc biệt được sử dụng cho các trường hợp bệnh nhân có giảm sức co bóp cơ tim hoặc phù phổi kèm theo, nhưng việc sử dụng cũng cần được theo dõi chặt chẽ để tránh biến chứng.

Adrenaline được sử dụng cho 11 bệnh nhân, bắt đầu ở thời điểm trung vị là 51 giờ, với liều khởi đầu trung vị là 0,1 mcg/kg/phút và liều cao nhất trung vị là 1 mcg/kg/phút. Thời gian sử dụng adrenaline trung vị là 101 giờ. Adrenaline là thuốc vận mạch mạnh, giúp cải thiện huyết áp và lưu lượng máu nhưng cũng có nguy cơ cao gây loạn nhịp tim và tăng huyết áp quá mức.

Noradrenaline được sử dụng cho 10 bệnh nhân, bắt đầu ở thời điểm trung vị là 57 giờ, với liều khởi đầu trung vị là 0,1 mcg/kg/phút và liều cao nhất trung vị là 1 mcg/kg/phút. Thời gian sử dụng noradrenaline trung vị là 84 giờ. Noradrenaline là thuốc lựa chọn khi có tình trạng sốc kèm theo hạ huyết áp nặng, giúp tăng cường co mạch máu hệ thống và cải thiện huyết áp. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc này cũng cần thận trọng để tránh biến chứng. Kết quả này cho thấy rằng việc sử dụng thuốc vận mạch trong nhóm bệnh nhân tử vong là phổ biến và cần thiết để duy trì huyết động. Tuy nhiên, việc sử dụng các loại thuốc này cũng cần được theo dõi và điều chỉnh cẩn thận để tránh các biến chứng liên quan. Các bác sĩ lâm sàng cần phải cân nhắc kỹ lưỡng trong việc lựa chọn và điều chỉnh liều lượng thuốc vận mạch, dựa trên tình trạng lâm sàng cụ thể phối hợp với các thông số huyết động như sức cản mạch máu hệ thống, sức co bóp cơ tim hay cung lượng tim, nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị và giảm nguy cơ tử vong.

Mặc dù cơ chế chính yếu ở các bệnh nhân sốc SXHD là giảm thể tích, do đó việc bồi hoàn thể tích tuần hoàn là quan trọng; tuy nhiên với các trường hợp bệnh nhân bị sốc SXHD nặng hoặc sốc kéo dài hay có kèm tổn thương gan thì các cơ chế

góp phần như giãn mạch, giảm sức co bóp cơ tim. Do đó, khi điều trị các bệnh nhân nặng cần hết sức lưu ý với lượng dịch vừa đủ tránh gây quá tải dịch, sử dụng các thuốc tăng co bóp cơ tim như dobutamin, dopamin, adrenaline liều thấp và phối hợp với thuốc co mạch như noradrenaline hay adrenaline liều co mạch khi cần.

4.3.2. Các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị và kết cục

Phân tích các thông số lâm sàng giữa nhóm bệnh nhân sống sót và nhóm tử vong cho thấy nhiều sự khác biệt đáng kể. Nhóm tử vong có tuổi trung bình thấp hơn đáng kể (4,6 tuổi) so với nhóm sống sót (9,1 tuổi) với $p = 0,024$. Số ngày diễn tiến sốt đến khi vào sốc trung bình ở nhóm tử vong cũng ngắn hơn (4 ngày) so với nhóm sống sót (5 ngày) với $p = 0,026$. Chỉ số BMI giữa hai nhóm không có sự khác biệt đáng kể ($p = 0,326$). Tỷ lệ bệnh nhân có sốc SXHD nặng (độ 4 cũ) ở nhóm tử vong cao hơn nhiều (84,6%) so với nhóm sống sót (29,8%) với $p < 0,001$. Tỷ lệ bệnh nhân có sốc lúc nhập viện không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm ($p = 0,813$), nhưng tỷ lệ có sốc tại thời điểm giờ thứ 6 cao hơn nhiều ở nhóm tử vong (46,2%) so với nhóm sống sót (2,1%) với $p < 0,001$. Qua đó thấy được sốc kéo dài là yếu tố quan trọng trong tiên lượng tử vong ở trẻ sốc SXHD. Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số SIPA bất thường lúc nhập viện không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm ($p = 0,743$), tuy nhiên, tỷ lệ SIPA bất thường ở thời điểm giờ thứ 6 cao hơn đáng kể ở nhóm tử vong (76,9%) so với nhóm sống sót (27,7%) với $p < 0,001$. Điều này có thể được giải thích là các bệnh nhân nhập viện với tình trạng sốc, SIPA bất thường nhưng nếu được điều trị tích cực và diễn tiến thuận lợi thì SIPA sẽ trở về bình thường ở thời điểm giờ thứ 6 (G6) và bệnh nhân sống; ngược lại điều trị không phù hợp hay diễn tiến không thuận lợi thì SIPA vẫn tiếp tục bất thường ở thời điểm G6 và bệnh nhân tử vong sau đó. Do đó, việc theo dõi và đánh giá lại SIPA là quan trọng trong theo dõi và điều trị bệnh nhân bị sốc SXHD.

Kết quả trên cho thấy rằng các thông số lâm sàng có sự khác biệt rõ rệt giữa nhóm bệnh nhân sống sót và nhóm tử vong, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi và đánh giá cẩn thận các yếu tố này trong quá trình điều trị. Các bệnh nhân nhỏ tuổi, sốc sớm, sốc SXHD nặng, sốc kéo dài có nguy cơ diễn tiến tử vong cao hơn. Chỉ số BMI không khác biệt giữa hai nhóm, cho thấy rằng cân nặng và chiều cao

không phải là yếu tố tiên lượng tử vong trong nhóm bệnh nhân này. SIPA bất thường lúc nhập viện không khác biệt giữa hai nhóm, nhưng SIPA bất thường ở thời điểm giờ thứ 6 cao hơn ở nhóm tử vong có thể gợi ý rằng nếu bệnh nhân sốc có SIPA bất thường ở thời điểm nhập viện nhưng được điều trị tích cực thì cho kết quả tốt; nhưng nếu bệnh nhân vẫn sốc kéo dài – SIPA bất thường sau 6 giờ điều trị thì thường có tiên lượng xấu. Đây có thể do bệnh nhân nặng, tốc độ thất thoát dịch cao hoặc bệnh nhân quá nặng không đáp ứng với điều trị sốc ban đầu. Những kết quả này chỉ ra rằng các bác sĩ lâm sàng cần chú ý đặc biệt đến các bệnh nhân trẻ tuổi, những người có mức độ bệnh nặng và biểu hiện sốc, để có thể can thiệp kịp thời và hiệu quả, nhằm giảm thiểu nguy cơ tử vong.

Cận lâm sàng

Phân tích các thông số cận lâm sàng giữa nhóm bệnh nhân sống sót và nhóm tử vong cho thấy nhiều sự khác biệt đáng kể. Nồng độ lactate trung bình ở nhóm tử vong cao hơn rất nhiều (10,4 mmol/L) so với nhóm sống sót (3,13 mmol/L) với $p < 0,001$. Mức albumin trung bình ở nhóm tử vong thấp hơn (1,66 g/dl) so với nhóm sống sót (2,47 g/dl) với $p = 0,011$. Nồng độ AST và ALT cũng cao hơn rõ rệt ở nhóm tử vong, với AST trung bình là 1393 IU/L và ALT trung bình là 551 IU/L, so với nhóm sống sót là 250 IU/L và 143 IU/L, với $p < 0,001$ cho cả hai chỉ số.

Kết quả trên cho thấy các thông số cận lâm sàng có sự khác biệt rõ rệt giữa nhóm bệnh nhân sống sót và nhóm tử vong, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi chặt chẽ các chỉ số này trong quá trình điều trị. Nồng độ lactate cao hơn ở nhóm tử vong phản ánh tình trạng thiếu oxy mô và rối loạn chuyển hóa nghiêm trọng hơn. Lactate là sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa kỵ khí, và nồng độ cao của nó thường chỉ ra tình trạng thiếu oxy mô hoặc sốc. Mức lactate cao là một dấu hiệu tiên lượng xấu, cho thấy rằng bệnh nhân có thể đang ở trong tình trạng nguy kịch và cần được can thiệp ngay lập tức.

Albumin là một protein quan trọng trong huyết tương, đóng vai trò trong duy trì áp suất keo và cân bằng dịch. Mức albumin thấp hơn ở nhóm tử vong có thể phản ánh rằng các bệnh nhân nhóm tử vong có mức độ thất thoát dịch nhiều hơn, làm albumin

giảm nhiều hơn. Tình trạng giảm albumin có thể làm giảm khả năng duy trì áp suất keo, dẫn đến giảm áp lực keo và suy giảm tưới máu các cơ quan, góp phần vào tình trạng nặng của bệnh nhân.

Nồng độ AST và ALT cao hơn ở nhóm tử vong cho thấy tổn thương gan nghiêm trọng hơn. AST và ALT là các enzym gan, tăng cao khi có tổn thương tế bào gan. Sự tăng cao của các enzym này ở nhóm tử vong có thể do nhiều nguyên nhân, bao gồm thiếu máu cục bộ gan do sốc, tổn thương gan nặng do DENV. Tổn thương gan nghiêm trọng có thể dẫn đến suy gan, làm tăng nguy cơ tử vong.

Các bác sĩ lâm sàng cần chú ý đặc biệt đến các thông số cận lâm sàng này khi đánh giá tình trạng và tiên lượng bệnh nhân. Việc phát hiện sớm và can thiệp kịp thời khi các chỉ số này tăng cao có thể cải thiện kết quả điều trị và giảm thiểu nguy cơ tử vong. Điều này bao gồm việc quản lý tích cực tình trạng sốc, duy trì cân bằng dịch và hỗ trợ chức năng gan.

Điều trị

Phân tích các thông số điều trị giữa nhóm bệnh nhân sống sót và nhóm tử vong cũng cho thấy nhiều sự khác biệt đáng kể. Tổng lượng dịch trung bình ở nhóm tử vong cao hơn rất nhiều (504 ml/kg) so với nhóm sống sót (183 ml/kg) với $p < 0,001$. Thời gian điều trị trung bình ở nhóm tử vong cũng dài hơn (50 giờ) so với nhóm sống sót (36 giờ) với $p = 0,001$. Tổng lượng dịch đến giờ thứ 12 (T12) ở nhóm tử vong cao hơn (223 ml/h) so với nhóm sống sót (136 ml/h) với $p < 0,001$. Tốc độ truyền dịch ở thời điểm giờ thứ 6 (T6) và T12 cũng cao hơn rõ rệt ở nhóm tử vong (8,33 ml/kg/giờ và 10 ml/kg/giờ) so với nhóm sống sót (5 mL/kg/giờ và 3,71 mL/kg/giờ) với $p < 0,001$ cho cả hai thông số. Tất cả các bệnh nhân trong nhóm tử vong đều cần thở máy và sử dụng vận mạch (100%), trong khi ở nhóm sống sót, tỉ lệ này lần lượt là 12,8% và 14,9% với $p < 0,001$ cho cả hai thông số.

Kết quả trên cho thấy sự khác biệt rõ rệt về các thông số điều trị giữa nhóm bệnh nhân sống sót và nhóm tử vong, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc quản lý điều trị hiệu quả để cải thiện tiên lượng bệnh nhân. Tổng lượng dịch cao hơn ở nhóm tử vong cho thấy rằng những bệnh nhân này cần được bù dịch nhiều hơn do tình trạng sốc và

mất dịch nghiêm trọng hơn. Tuy nhiên, lượng dịch truyền lớn cũng có thể gây ra quá tải dịch, phù phổi và các biến chứng khác, đòi hỏi sự cân nhắc kỹ lưỡng trong việc điều trị. Thời gian điều trị dài hơn ở nhóm tử vong phản ánh mức độ nặng hơn của bệnh và sự phức tạp trong quá trình điều trị. Các bệnh nhân này thường cần sự chăm sóc và theo dõi chặt chẽ hơn, điều này có thể kéo dài thời gian nằm viện và tăng nguy cơ biến chứng. Tốc độ truyền dịch cao hơn ở nhóm tử vong cho thấy nhu cầu bù dịch nhanh chóng để duy trì huyết động ổn định. Tuy nhiên, tốc độ truyền dịch quá nhanh cũng có thể gây ra các biến chứng như quá tải dịch, phù phổi và suy hô hấp, điều này cần được theo dõi và điều chỉnh kịp thời.

Tỉ lệ thở máy và sử dụng vận mạch cao hơn ở nhóm tử vong phản ánh mức độ suy hô hấp và tụt huyết áp nghiêm trọng hơn, đòi hỏi sự can thiệp bằng các biện pháp hỗ trợ hô hấp và thuốc vận mạch để duy trì sự sống. Các bác sĩ lâm sàng cần chú ý đặc biệt đến các bệnh nhân có nhu cầu thở máy và sử dụng vận mạch, vì những yếu tố này thường liên quan đến tiên lượng xấu và nguy cơ tử vong cao. Tổng kết lại, việc quản lý điều trị hiệu quả là yếu tố quan trọng để cải thiện kết quả điều trị và giảm thiểu nguy cơ tử vong. Các bác sĩ lâm sàng cần theo dõi chặt chẽ các thông số điều trị và điều chỉnh kịp thời để đảm bảo bệnh nhân nhận được sự chăm sóc tốt nhất, từ đó cải thiện tiên lượng và chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

4.3.2. Giá trị của NT-proBNP và troponin I trong tiên lượng tử vong

Trong tiên lượng tử vong, NT-proBNP và troponin I đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá nguy cơ tử vong của bệnh nhân. NT-proBNP có giá trị chẩn đoán tốt, troponin I có giá trị chẩn đoán tương đối tốt trong tiên lượng nguy cơ tử vong. Theo kết quả nghiên cứu, NT-proBNP lần 1 và lần 2 có giá trị AUC lần lượt là 0,883 và 0,843, cao hơn so với troponin I lần 1 và lần 2 có giá trị AUC lần lượt là 0,706 và 0,735. Điều này cho thấy NT-proBNP có độ chính xác cao hơn trong việc dự báo nguy cơ tử vong so với troponin I. Nồng độ NT-proBNP cao phản ánh mức độ quá tải dịch và tổn thương tim có thể có, do đó, NT-proBNP là một chỉ số sinh học quan trọng trong việc tiên lượng kết cục xấu, giúp các bác sĩ lâm sàng xác định và quản lý bệnh nhân nguy cơ cao hiệu quả hơn. Troponin I cũng có vai trò quan trọng trong tiên

lượng tử vong, mặc dù giá trị AUC thấp hơn so với NT-proBNP. Troponin I là chỉ dấu đặc hiệu của tổn thương cơ tim, và nồng độ tăng cao cho thấy tình trạng tổn thương cơ tim cấp tính, có thể dẫn đến suy tim và các biến chứng nghiêm trọng khác. Trong bối cảnh lâm sàng, sự kết hợp giữa NT-proBNP và troponin I có thể cung cấp cái nhìn toàn diện hơn về tình trạng tim mạch của bệnh nhân, từ đó giúp điều chỉnh các biện pháp can thiệp kịp thời. Sự phối hợp này có thể nâng cao khả năng dự báo và cải thiện kết quả điều trị, giảm thiểu nguy cơ tử vong ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

4.3.3. Phân tích nguy cơ tử vong

Phân tích hồi quy logistic cho thấy nhiều yếu tố có liên quan đến nguy cơ tử vong ở bệnh nhân bị sốc SXHD. Các yếu tố có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) và tỉ lệ odds (OR) cùng khoảng tin cậy 95% (95% CI) được trình bày ở bảng 3.15 ở trang 67.

Kết quả phân tích hồi quy logistic cho thấy nhiều yếu tố có ý nghĩa trong việc tiên lượng tử vong ở bệnh nhân bị sốc SXHD. Trong đó, mức độ nặng của bệnh (sốc SXHD nặng), sốc kéo dài, và mức độ bất thường của chỉ số SIPA (Shock Index Pediatric Adjusted) đều là những yếu tố quan trọng với giá trị OR cao, cho thấy rằng các bệnh nhân sốc SXHD nặng và sốc kéo dài có nguy cơ tử vong cao hơn đáng kể. Đặc biệt, yếu tố sốc kéo dài có $OR = 39,43$, chỉ ra rằng đây là yếu tố nguy cơ rất cao đối với tử vong, phản ánh tình trạng sốc không được kiểm soát hiệu quả có thể dẫn đến kết cục xấu.

Các chỉ số sinh học như lactate, AST, và các chỉ số liên quan đến dịch truyền (tổng dịch, tốc độ dịch) cũng cho thấy sự liên quan đến nguy cơ tử vong. Nồng độ lactate cao phản ánh tình trạng thiếu oxy mô và rối loạn chuyển hóa nghiêm trọng hơn, trong khi AST là một chỉ số tổn thương gan. Tăng lượng dịch truyền, đặc biệt là trong 12 giờ đầu, cho thấy tình trạng bệnh nhân cần nhiều dịch để duy trì huyết động, nhưng cũng có thể dẫn đến quá tải dịch và các biến chứng liên quan. Các yếu tố này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc quản lý dịch truyền một cách cẩn thận và chính xác để tránh các biến chứng nghiêm trọng.

Các chỉ số tim mạch, bao gồm tăng troponin I và NT-proBNP, cũng có giá trị tiên lượng cao. Đặc biệt, tăng NT-proBNP có OR rất cao (44,4), chỉ ra rằng mức NT-proBNP cao là một yếu tố tiên lượng mạnh mẽ cho nguy cơ tử vong, phản ánh sự căng thẳng và tổn thương tim mạch nghiêm trọng. Tăng troponin I cũng là chỉ dấu tổn thương cơ tim, góp phần vào việc xác định nguy cơ tử vong. Sự kết hợp giữa các chỉ số sinh học và lâm sàng có thể giúp các bác sĩ lâm sàng nhận diện những bệnh nhân nguy cơ cao và áp dụng các biện pháp can thiệp kịp thời và hiệu quả để giảm thiểu nguy cơ tử vong.

Phân tích hồi quy logistic đa biến đã xác định được các yếu tố nguy cơ tử vong ở bệnh nhân bị sốc SXHD là sốc SXHD nặng, sốc kéo dài, mức AST lúc nhập viện trên 1000 IU/L và tăng NT-proBNP. Trong số đó, tăng NT-proBNP là yếu tố có giá trị dự báo tử vong cao nhất với $\text{Exp}(B) = 14,253$, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc theo dõi sát tình trạng tim mạch của bệnh nhân. Việc quản lý kịp thời các yếu tố này, đặc biệt là kiểm soát tình trạng sốc kéo dài và tổn thương gan, có thể giúp giảm thiểu nguy cơ tử vong. Phương trình hồi quy cho thấy rằng mỗi yếu tố này đều có sự ảnh hưởng đáng kể đến nguy cơ tử vong, với các giá trị hệ số hồi quy B và mức ý nghĩa thống kê p tương ứng như sau: sốc SXHD nặng ($B = 0,222$, $p = 0,004$), sốc kéo dài ($B = 0,343$, $p < 0,001$), AST lúc nhập viện trên 1000IU/L ($B = 0,162$, $p = 0,041$), và tăng NT-proBNP ($B = 0,281$, $p = 0,001$). Phương trình hồi quy này giúp các bác sĩ lâm sàng đưa ra các quyết định điều trị dựa trên mức độ nguy cơ cụ thể của từng bệnh nhân, từ đó có thể cải thiện kết quả điều trị và giảm nguy cơ tử vong.

Kết quả này chỉ ra rằng sốc kéo dài là yếu tố có ảnh hưởng mạnh nhất đến nguy cơ tử vong, với giá trị hệ số hồi quy B cao nhất (0,343) và $p < 0,001$, cho thấy rằng tình trạng sốc kéo dài làm tăng nguy cơ tử vong một cách đáng kể. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc kiểm soát sốc hiệu quả và kịp thời để giảm thiểu nguy cơ tử vong. Sốc SXHD nặng cũng là một yếu tố quan trọng với $B = 0,222$ và $p = 0,004$, cho thấy rằng bệnh nhân ở mức độ nặng này có nguy cơ tử vong cao hơn, phản ánh sự nghiêm trọng của bệnh lý và sự cần thiết phải có các biện pháp điều trị tích cực.

Mức AST lúc nhập viện trên 1000 IU/L là một chỉ số của tổn thương gan nghiêm trọng, tương ứng với phân loại suy gan cấp ở bệnh nhân SXHD theo Bộ Y Tế,³⁵ và kết quả cho thấy rằng điều này cũng liên quan đến nguy cơ tử vong cao hơn ($B = 0,162$, $p = 0,041$). Tổn thương gan nặng có thể dẫn đến suy gan và các biến chứng liên quan, làm tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân SXHD. Tăng NT-proBNP cũng là một yếu tố quan trọng với $B = 0,281$ và $p = 0,001$, cho thấy rằng mức NT-proBNP cao liên quan đến nguy cơ tử vong cao hơn. NT-proBNP là chỉ số phản ánh tình trạng căng thẳng và tổn thương tim mạch, và mức tăng cao của nó có thể chỉ ra tình trạng suy tim hoặc tổn thương tim nghiêm trọng, góp phần vào nguy cơ tử vong.

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 sốc 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.

4.3.4. Điểm mạnh và hạn chế của nghiên cứu

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.

Mặc dù chỉ định đặt nội khí quản thở máy trong nghiên cứu này chặt chẽ theo hướng dẫn chẩn đoán SXHD của Bộ Y Tế năm 2023 như mô tả trong phần 2.5.1, nhưng nghiên cứu không thể phân tách rạch ròi sự góp phần của các nguyên nhân khác nhau góp phần vào chỉ định thở máy như tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng bụng lượng nhiều, quá tải dịch, ARDS, SXHD thể não. Đồng thời, tử vong ở bệnh nhân sốc SXHD bên cạnh do góp phần bởi nhiều nguyên nhân đã biết như sốc, sốc kéo dài, suy gan, xuất huyết, suy đa cơ quan, thì tăng NT-proBNP cũng góp phần vào

nguy cơ tử vong ở bệnh nhân sốc SXHD. Số lượng bệnh nhân trong nhóm thở máy còn ít so với nhóm không thở máy.

KẾT LUẬN

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. Tỷ 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.

KIẾN NGHỊ

Qua phần 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 CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN

1. Lê Phước Truyền, Quan Minh Phú, Dương Hà Khánh Linh, Trần Thành Vinh, Phùng Nguyễn Thế Nguyên. 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; Nguyen, Phung Nguyen The. 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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. World Health Organization: Dengue and severe dengue. Accessed 2024 Apr 20th, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
2. WHO. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition*. World Health Organization Copyright ©; 2009.
3. WHO. Dengue Situation Updates 2023. Accessed 10 November 2023, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/365676>
4. Nguyễn Minh Tiến, Thy LVP, Tùng TQ, Khoa NT, Phương CD. Phân tích các trường hợp tử vong sốt xuất huyết trẻ em trên toàn quốc từ 2012-2015. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2016;4(20):16-23.
5. Yuan K, Chen Y, Zhong M, Lin Y, Liu L. Risk and predictive factors for severe dengue infection: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2022;17(4):e0267186. doi:10.1371/journal.pone.0267186.
6. Tejo AM, Hamasaki DT, Menezes LM, Ho Y-L. Severe dengue in the intensive care unit. *Journal of Intensive Medicine*. 2024/01/01/ 2024;4(1):16-33. doi:10.1016/j.jointm.2023.07.007.
7. Nguyễn Minh Tiến, Nhân NH, Thy LVP, An NVT. Điều trị sốc sốt xuất huyết dengue kéo dài, biến chứng nặng tại khoa Cấp Cứu – Hồi Sức bệnh viện Nhi Đồng thành phố. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2018;5(22):89-96.
8. Đông Thị Hoài Tâm, Trung NQ, Hường NTC, et al. Sử dụng dung dịch đại phân tử trong điều trị sốc sốt xuất huyết dengue ở trẻ em tại bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2008;12(1):125-130.
9. Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. The past, the present, and the future of natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure. *European Heart Journal Supplements*. 2018;20(suppl_G):G11-G20. doi:10.1093/eurheartj/suy024 %J European Heart Journal Supplements
10. Aldo C, Michele E. *Natriuretic Peptides: The Hormones of the Heart*. Springer; 2006 edition (July 6, 2006); 2006.
11. Arjamaa O. Physiology of natriuretic peptides: The volume overload hypothesis revisited. *World journal of cardiology*. Jan 26 2014;6(1):4-7. doi:10.4330/wjc.v6.i1.4
12. Akwe J, Halford B, Kim E, A M. A Review of Cardiac and Non-cardiac Causes of Troponin Elevation and Clinical Relevance Part I: Cardiac Causes. *J Cardiol Curr Res*. 2017;10(2):00360. doi:0.15406/jccr.2017.10.00360
13. Wu AHB. *Pathology and Laboratory Medicine: Cardiac Markers*. 2nd ed. Humana Press; 2003:125-135.
14. Sandeep M, Padhi BK, Yella SST, et al. Myocarditis manifestations in dengue cases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health*. 2023/11/01 2023;16(11):1761-1768. doi:10.1016/j.jiph.2023.08.005.

15. Farrukh AM, Ganipineni VDP, Jindal U, et al. Unveiling the Dual Threat: Myocarditis in the Spectrum of Dengue Fever. *Curr Probl Cardiol*. Jan 2024;49(1 Pt A):102029. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.102029.
16. Bộ Y Tế. Cẩm nang điều trị sốt xuất huyết Dengue. 2019;
17. Ashburn PM, Craig CF. Experimental investigations regarding the etiology of dengue fever. *The Journal of infectious diseases*. May 1 2004;189(9):1747-83; discussion 1744-6. doi:10.1086/383418
18. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. Apr 25 2013;496(7446):504-7. doi:10.1038/nature12060
19. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India*. Jan 2015;71(1):67-70. doi:10.1016/j.mjafi.2014.09.011
20. Stanley SM, Khera HK, Chandrasingh S, George CE, Mishra RK. A comprehensive review of dengue with a focus on emerging solutions for precision and timely detection. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024/01/01/ 2024;254:127613. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127613>
21. Bộ Y Tế. Công tác điều trị người bệnh sốt xuất huyết Dengue và các giải pháp giảm tử vong. 2019;
22. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, Imrie A. Dengue: A Minireview. *Viruses*. Jul 30 2020;12(8)doi:10.3390/v12080829
23. Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. *Curr Microbiol*. Jan 2021;78(1):17-32. doi:10.1007/s00284-020-02284-w.
24. Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(1):16055. doi:10.1038/nrdp.2016.55.
25. Halstead SB. Pathogenesis of Dengue: Dawn of a New Era. *F1000Res*. 2015;4 doi:10.12688/f1000research.7024.1
26. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen v V, Wills B. Dengue. *The New England journal of medicine*. Apr 12 2012;366(15):1423-32. doi:10.1056/NEJMr1110265
27. Nguyễn Trọng Nghĩa, Trần TV, Thắng BQ. Kết quả điều trị sốt xuất huyết độ III ở trẻ dư cân – béo phì bằng hai phương pháp truyền dịch dựa trên cân nặng theo tuổi và cân nặng theo BMI 50th. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2010;14(1):50-56.
28. Lương Thị Xuân Khánh, Đinh Anh Tuấn. Đặc điểm sốt xuất huyết ở các bệnh nhi dư cân tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP. HCM. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2011;15(3):50-57.
29. Phạm Thái Sơn, Bùi Quốc Thắng. Kết quả điều trị sốc sốt xuất huyết dengue bằng dung dịch hydroxyethyl starch 200/0.5 6% tại bệnh viện Nhi Đồng 2 năm 2010. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2012;16(2):59-65.
30. Nguyễn Minh Tuấn, Liên LB, Tuấn ĐA, et al. Khảo sát sự thay đổi huyết động học, dung tích hồng cầu, điện giải, chức năng gan, thận, đường huyết, toan kiềm và chức năng đông máu trong điều trị sốc sốt xuất huyết với dung dịch 10% HES 130. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2014;18(4):196-203.

31. Lê Vũ Phượng Thy, Phạm Văn Quang. Tổn thương phổi ở bệnh nhi sốt xuất huyết dengue có hỗ trợ hô hấp. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2019;3(23):274-282.
32. Phạm Thị Kiều Trang, Nghĩa NT, Tuấn TD, Nguyễn PNT. Sốt xuất huyết dengue tại bệnh viện Nhi Đồng Đồng Nai. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2019;4(23):93 - 98.
33. Nguyễn Tô Bảo Toàn. Đặc điểm tổn thương các cơ quan và điều trị SXHD nặng có sốt tại Khoa Hồi sức Tích cực Chống độc, Bệnh viện Nhi đồng 1. *Luận văn bác sĩ chuyên khoa II*. 2020;
34. Azeredo ELd, Monteiro RQ, de-Oliveira Pinto LM. Thrombocytopenia in Dengue: Interrelationship between Virus and the Imbalance between Coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators. *Mediators of Inflammation*. 2015/04/27 2015;2015:313842. doi:10.1155/2015/313842
35. Bộ Y Tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sốt xuất huyết Dengue. *Quyết định số 2760/QĐ-BYT*. 2023;ngày 04 tháng 07 năm 2023 của Bộ trưởng Bộ Y Tế.
36. Adane T, Getawa S. Coagulation abnormalities in Dengue fever infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2021;15(8):e0009666. doi:10.1371/journal.pntd.0009666
37. Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, et al. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic Fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with Dengue shock syndrome. *Clin Infect Dis*. Aug 1 2002;35(3):277-85. doi:10.1086/341410
38. Chen LC, Lei HY, Liu CC, et al. Correlation of serum levels of macrophage migration inhibitory factor with disease severity and clinical outcome in dengue patients. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. Jan 2006;74(1):142-7.
39. Chuang YC, Lin YS, Liu CC, et al. Factors contributing to the disturbance of coagulation and fibrinolysis in dengue virus infection. *J Formos Med Assoc*. Jan 2013;112(1):12-7. doi:10.1016/j.jfma.2012.10.013
40. Rachman A, Rinaldi I. Coagulopathy in dengue infection and the role of interleukin-6. *Acta Med Indones*. Apr-Jun 2006;38(2):105-8.
41. Bonanno FG. Clinical pathology of the shock syndromes. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4(2):233-243. doi:10.4103/0974-2700.82211
42. Mallhi TH, Khan YH, Adnan AS, Tanveer N, Aftab RA. *Expanded Dengue Syndrome*. vol 1. Springer, Singapore; 2021:156.
43. Weiss E, Paugam-Burtz C, Jaber S. Shock Etiologies and Fluid Management in Liver Failure. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. Oct 2018;39(5):538-545. doi:10.1055/s-0038-1672139
44. Shivanthan MC, Navinan MR, Constantine GR, Rajapakse S. Cardiac involvement in dengue infection. *Journal of infection in developing countries*. Apr 15 2015;9(4):338-46. doi:10.3855/jidc.6200
45. Mansanguan C, Hanboonkunupakarn B, Muangnoicharoen S, et al. Cardiac evaluation in adults with dengue virus infection by serial echocardiography. *BMC infectious diseases*. Sep 10 2021;21(1):940. doi:10.1186/s12879-021-06639-x

46. Buntubatu S, Prawirohartono EP, Arguni E. Myocarditis Prevalence in Paediatric Dengue Infection: A Prospective Study in Tertiary Hospital in Yogyakarta, Indonesia. *Journal of tropical pediatrics*. Dec 1 2019;65(6):603-608. doi:10.1093/tropej/fmz020
47. Krychtiuk KA, Newby LK. High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: Ready for Prime Time! *Annu Rev Med*. Jan 29 2024;75:459-474. doi:10.1146/annurev-med-051022-113931
48. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. Jun 1987;113(6):1333-44. doi:10.1016/0002-8703(87)90645-4
49. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Internal and emergency medicine*. Mar 2017;12(2):147-155. doi:10.1007/s11739-017-1612-1
50. Clerico A, Aimo A, Cantinotti M. High-sensitivity cardiac troponins in pediatric population. *Clin Chem Lab Med*. Jan 26 2022;60(1):18-32. doi:10.1515/cclm-2021-0976
51. Dionne A, Kheir JN, Sleeper LA, Esch JJ, Breitbart RE. Value of Troponin Testing for Detection of Heart Disease in Previously Healthy Children. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(4):e012897. doi:10.1161/JAHA.119.012897
52. Kirawittaya T, Yoon IK, Wichit S, et al. Evaluation of Cardiac Involvement in Children with Dengue by Serial Echocardiographic Studies. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015;9(7):e0003943. doi:10.1371/journal.pntd.0003943
53. Papalkar P, Sarode R, Acharya S, Kumar S. Cardiac manifestations in dengue. Original Article. January 1, 2019 2019;10(1):30-34. doi:10.4103/injms.Injms_34_18
54. Wichmann D, Kularatne S, Ehrhardt S, et al. Cardiac involvement in dengue virus infections during the 2004/2005 dengue fever season in Sri Lanka. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. Jul 2009;40(4):727-30.
55. Lakshman A, Balasubramanian P, Nampoothiri RV, Vijayvergiya R, Bhalla A, Varma SC. Elevated cardiac biomarkers and echocardiographic left ventricular dysfunction at admission in patients with dengue fever: report from a tertiary care center in Northwest India. *Tropical doctor*. Oct 2018;48(4):261-265. doi:10.1177/0049475518785315
56. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nature Reviews Cardiology*. 2020/11/01 2020;17(11):698-717. doi:10.1038/s41569-020-0381-0
57. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life sciences*. Jan 5 1981;28(1):89-94. doi:10.1016/0024-3205(81)90370-2
58. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. Mar 3 1988;332(6159):78-81. doi:10.1038/332078a0
59. Arden KC, Viars CS, Weiss S, Argentin S, Nemer M. Localization of the human B-type natriuretic peptide precursor (NPPB) gene to chromosome 1p36. *Genomics*. Mar 20 1995;26(2):pp. 385-9. doi:10.1016/0888-7543(95)80225-b
60. Maalouf R, Bailey S. A review on B-type natriuretic peptide monitoring: assays and biosensors. *Heart failure reviews*. Sep 2016;21(5):567-78. doi:10.1007/s10741-016-9544-9

61. Sakhuja R, Januzzi JL. NT-proBNP — A New Test for Diagnosis, Prognosis and Management of Congestive Heart Failure. *US Cardiology* 2004;1(1):148–9. 2004;doi:10.15420/usc.2004.1.1.148
62. McGinn C, Casey FA, Watson C, Morrison L. Paediatric heart failure - understanding the pathophysiology and the current role of cardiac biomarkers in clinical practice. *Cardiol Young*. Apr 2023;33(4):503-513. doi:10.1017/s1047951123000331
63. Ngô Anh Vinh. Nồng độ NT-proBNP huyết tương ở trẻ em khỏe mạnh. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 01/28 2022;149(1):18-24. doi:10.52852/tcncyh.v149i1.386
64. Pandit K, Mukhopadhyay P, Ghosh S, Chowdhury S. Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. Oct 2011;15 Suppl 4(Suppl4):S345-53. doi:10.4103/2230-8210.86978
65. Nir A, Lindinger A, Rauh M, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatric cardiology*. Jan 2009;30(1):3-8. doi:10.1007/s00246-008-9258-4
66. Chazot C, Rozes M, Vo-Van C, et al. Brain Natriuretic Peptide Is a Marker of Fluid Overload in Incident Hemodialysis Patients. *Cardiorenal medicine*. Jun 2017;7(3):218-226. doi:10.1159/000471815
67. Tenhunen O, Szokodi I, Ruskoaho H. Posttranscriptional activation of BNP gene expression in response to increased left ventricular wall stress: role of calcineurin and PKC. *Regulatory peptides*. Jun 30 2005;128(3):187-96. doi:10.1016/j.regpep.2004.12.024
68. Vũ Hoàng Vũ, Đặng Vạn Phước. Giá trị của NT-proBNP (N-Terminal B-type Natriuretic Peptide) trong chẩn đoán suy tim. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2009;Vol.13 - Supplement of No1:67-71.
69. Hà Thị Anh, Nguyễn Thị Thu Trà. Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ NT-proBNP máu với mức độ suy tim *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2010;Vol. 14 Supplement of No 2:212 – 219.
70. Lê Xuân Trường, Sương NnTBn, Trầm NnT, Trà TnTBt. Nghiên cứu giá trị của xét nghiệm NT-proBNP trong chẩn đoán suy tim cấp ở các bệnh nhân khó thở nhập khoa cấp cứu tại bệnh viện đa khoa bình định. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2015;Vol. 19 - Supplement of No 1:549-555.
71. Lê Bảo Huy, Trang NnTy, Hương NnTT, Vương ĐB. Nhận xét ban đầu về vai trò của NT-proBNP trong chẩn đoán suy tim cấp ở bệnh nhân khó thở vào cấp cứu. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2014;Vol.18- No3:150-153.
72. Lê Mộng Toàn, Hồ Thượng Dũng. Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ mạn tính. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2011;Vol. 15 - Supplement of No 1:162.169.
73. Bùi Văn Thủy, Võ Thành Nhân. Tương quan giữa NT-proBNP huyết thanh với phân suất tống máu và quá tải thể tích ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo định kỳ. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2015;Vol. 19 - Supplement of No 1:146-150.
74. Trần Ngọc Thái Hoà, Trần Văn Ngọc. Vai trò NT-proBNP (N-terminal pro B type Natriuretic Peptide) trong chẩn đoán khó thở cấp. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2011;Vol. 15 - Supplement of No 1:324-330.

75. Ngô Anh Vinh. Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của chỉ số B-type natriuretic peptide trong suy tim ở trẻ em. *Luận án Tiến sĩ Y học*. 2019;
76. Bộ Y Tế. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết Dengue. 2019;
77. Ngô Anh Vinh, Phạm Hữu Hoà. Nghiên cứu giá trị điểm cắt của NT-ProBNP huyết tương trong chẩn đoán suy tim ở trẻ em. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 03/01 2022;151(3):153-161. doi:10.52852/tencyh.v151i3.628
78. WHO. Child growth standards: Body mass index-for-age (BMI-for-age). Accessed 2024 July 01, <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age>
79. CDC. Healthy Weight and Growth. Accessed 2024 July 01, https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/about_childrens_bmi.html
80. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. Jan 2005;6(1):2-8. doi:10.1097/01.Pcc.0000149131.72248.E6
81. WHO. Pocket book of hospital care for children: Guidelines for the management of common childhood illnesses. World Health Organization ©; 2013.
82. Huang KC, Yang Y, Li CJ, et al. Shock Index, Pediatric Age-Adjusted Predicts Morbidity and Mortality in Children Admitted to the Intensive Care Unit. *Front Pediatr*. 2021;9:727466. doi:10.3389/fped.2021.727466
83. Phan Thị Thanh Huyền, Nguyễn Thị Thanh Minh. Đặc điểm các trường hợp sốt xuất huyết tái shock tại bệnh viện Nhi Đồng 2 năm 2007-2008. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2008;12(4):31-35.
84. Guzmán MG, Kouri G, Bravo J, Valdes L, Vazquez S, Halstead SB. Effect of age on outcome of secondary dengue 2 infections. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. Jun 2002;6(2):118-24. doi:10.1016/s1201-9712(02)90072-x
85. Nguyễn Thanh Hùng, Lân NT, Liên LB, Hà ĐQ, Hương VTQ, Mỹ LT. Đặc điểm lâm sàng, điều trị sốt xuất huyết dengue ở trẻ nhũ nhi. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2003;7(1):138-144.
86. Khen M, Husada D, Lestari P. Profile of Dengue Fever Complication in Infant at Tertiary Referral Hospital in East Java, Indonesia. *Biomolecular and Health Science Journal*. 04/28 2022;5(1):11-15. doi:10.20473/bhsj.v5i1.34827
87. Nguyễn Thanh Hùng, Lân NT, Lei H-Y, et al. Tổn thương tế bào nội mạc ở trẻ nhũ nhi bị sốt xuất huyết do sơ nhiễm vi rút Dengue *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2004;8(1):144-147.
88. Sangkaew S, Ming D, Boonyasiri A, et al. Risk predictors of progression to severe disease during the febrile phase of dengue: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Jul 2021;21(7):1014-1026. doi:10.1016/s1473-3099(20)30601-0

89. Lý Tố Khanh, Hùng NT, Thắng BQ. Các yếu tố liên quan đến tái sốc trong sốc sốt xuất huyết dengue tại bệnh viện Nhi Đồng 1 năm 2007 -2008. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2009;13(1):200-206.
90. Nguyễn Bạch Huệ. Các yếu tố nguy cơ sốt xuất huyết dạng não ở trẻ em. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2003;7(1):160-168.
91. Võ Duy Minh, Phùng Nguyễn Thế Nguyên. Đặc điểm lâm sàng và điều trị sốc sốt xuất huyết dengue ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Đồng 1 từ 2019-2020. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021;509(1):374-377.
92. Tạ Văn Trâm, Nguyễn Trọng Lân. Các yếu tố liên quan tử vong trong sốt xuất huyết dengue. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2001;5(2):106-110.
93. Nguyễn Minh Tiến, Quang PV, Nguyễn PNT, et al. Kết quả lọc máu liên tục trong điều trị sốc sốt xuất huyết dengue biến chứng suy đa cơ quan tại khoa hồi sức tích cực chống độc bệnh viện Nhi Đồng 1 từ năm 2004-2016. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2016;5(20):248-255.
94. Chen CY, Chiu YY, Chen YC, et al. Obesity as a clinical predictor for severe manifestation of dengue: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*. Jul 31 2023;23(1):502. doi:10.1186/s12879-023-08481-9
95. Armenda S, Rusmawatinings D, Makrufardi F, Arguni E. Factors associated with clinical outcomes of pediatric dengue shock syndrome admitted to pediatric intensive care unit: A retrospective cohort study. *Annals of medicine and surgery (2012)*. Jun 2021;66:102472. doi:10.1016/j.amsu.2021.102472
96. Nguyễn Anh Tú, Đông Thị Hoài Tâm. Mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng và độ nặng bệnh sốt xuất huyết dengue ở trẻ em. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2013;17(1):158-164.
97. Phạm Thị Đức Lợi, Đoàn Thị Ngọc Diệp. Giá trị của thang điểm PRISM II trong đánh giá độ nặng trên bệnh nhân sốc sốt xuất huyết dengue. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2011;15(1):313-319.
98. Nguyễn Hà Phương, Nguyễn PNT, Việt ĐC. Chỉ định và kết quả lọc máu liên tục ở trẻ sốt xuất huyết dengue. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024;536(2):69-73.
99. Bạch Văn Cam, Mỹ LT, Tiến NM. Tồn thương các cơ quan trong sốc sốt xuất huyết dengue kéo dài. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2006;10(1):143-151.
100. de Souza LJ, Nogueira RM, Soares LC, et al. The impact of dengue on liver function as evaluated by aminotransferase levels. *Braz J Infect Dis*. Aug 2007;11(4):407-10. doi:10.1590/s1413-86702007000400007
101. Trung DT, Thao le TT, Hien TT, et al. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. Oct 2010;83(4):774-80. doi:10.4269/ajtmh.2010.10-0090
102. Phan Hữu Nguyệt Diễm. Tồn thương gan trong những trường hợp tử vong do sốt xuất huyết dengue ở trẻ em. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2004;8(1):132-137.
103. Nguyễn Văn Hào. Biến đổi albumin máu trong bệnh nhiễm dengue cấp ở người lớn. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2013;17(1):173-180.

104. Nguyễn Văn Hào. Mối liên quan của biến đổi albumin máu với độ nặng xuất huyết trong bệnh nhiễm dengue người lớn. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2017;21(2):58-64.
105. Nguyễn Văn Hào. Mối liên quan giữa biến đổi albumin máu với độ nặng của giảm tiểu cầu và rối loạn đông máu trong bệnh nhiễm dengue người lớn. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2018;22(2):106-112.
106. Nguyễn Lam Vương, Le Duyen HT, Lam PK, et al. C-reactive protein as a potential biomarker for disease progression in dengue: a multi-country observational study. *BMC Med*. Feb 17 2020;18(1):35. doi:10.1186/s12916-020-1496-1
107. Rao R, Nayak S, Pandey AK, Kamath SU. Diagnostic performance of C-reactive protein level and its role as a potential biomarker of severe dengue in adults. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2020;13(8):358-365. doi:10.4103/1995-7645.289440
108. Huỳnh Nguyễn Duy Liêm, Lâm Thị Mỹ. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị ở trẻ em bị sốc sốt xuất huyết có rối loạn đông máu. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2010;14(1):67-74.
109. Bạch Văn Cam, Tiên NM, Trâm NTB, Bằng BNV. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị sốc sốt xuất huyết dengue ở trẻ dưới 2 tuổi tại khoa Hồi Sức bệnh viện Nhi Đồng 1. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2008;12(4):75-83.
110. Bạch Văn Cam, Tuan DT, Fonsmark L, et al. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *Journal of tropical pediatrics*. Dec 2002;48(6):335-9. doi:10.1093/tropej/48.6.335
111. Phạm Văn Quang, Diệp ĐTN, Trữ VH. Vai trò của đo áp lực bàng quang trong chẩn đoán tăng áp lực ổ bụng trên bệnh nhi sốc sốt xuất huyết dengue. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2011;15(40920)(4)
112. Phạm Văn Quang, Diệp ĐTN, Trữ VH. Chọc dò ổ bụng giải áp dựa trên áp lực bàng quang trong xử trí tăng áp lực ổ bụng trên bệnh nhi sốc sốt xuất huyết dengue. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2011;15(35)(4)
113. Shah C, Vijayaraghavan G, Kartha CC. Spectrum of cardiac involvement in patients with dengue fever. *Int J Cardiol*. Feb 1 2021;324:180-185. doi:10.1016/j.ijcard.2020.09.034
114. Soneja M, Bhatt M, Farooqui FA, et al. Myocarditis in Dengue: A Prospective Observational Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019;6(Supplement_2):S928-S929. doi:10.1093/ofid/ofz360.2332
115. Ho Quang Chanh, Trieu HT, Tran Kim H, et al. Kinetics of cardiovascular and inflammatory biomarkers in paediatric dengue shock syndrome. *Oxford Open Immunology*. 2024;5(1)doi:10.1093/oxfimm/iqae005
116. Bhatt M, Soneja M, Farooqui FA, et al. Myocarditis in admitted patients with dengue fever. *Infection*. 2020/12/01 2020;48(6):899-903. doi:10.1007/s15010-020-01500-w
117. Atmaja GT, Buntubatu S, Wijaya CS, et al. Comparison of cardiac marker profiles in dengue myocarditis. 2023. 2023-01-24 2023;55(1)doi:10.19106/JMedSci005501202304