

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN ĐĂNG XOAY

**GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN ĐÔNG MÁU NỘI MẠCH RẢI RÁC,
TIỀN LƯỢNG Ở TRẺ EM NHIỄM KHUẨN NẶNG
CỦA FIBRIN MONOMER VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ
KHÁNG ĐÔNG SINH LÍ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2026

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN ĐĂNG XOAY

**GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN ĐÔNG MÁU NỘI MẠCH RẢI RÁC,
TIỀN LƯỢNG Ở TRẺ EM NHIỄM KHUẨN NẶNG
CỦA FIBRIN MONOMER VÀ MỘT SỐ
YẾU TỐ KHÁNG ĐÔNG SINH LÍ**

Chuyên ngành: Nhi khoa

Mã số: 9720106

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học chính: PGS.TS. Tạ Anh Tuấn

Người hướng dẫn khoa học phụ: TS. Trần Thị Kiều My

HÀ NỘI - 2026

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn đến Ban giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Phòng Đào tạo sau Đại học cùng các Thầy Cô đã tạo điều kiện thuận lợi để tôi có thể hoàn thành chương trình nghiên cứu sinh.

Tôi xin chân thành cảm ơn đến Đảng uỷ, Ban giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương, Ban lãnh đạo khoa Điều trị tích cực Nội khoa đã tạo điều kiện cho tôi được tham gia dự tuyển cũng như học tập để nâng cao trình độ với mục đích phục vụ bệnh nhân tốt hơn.

Tôi xin chân thành biết ơn sâu sắc đến PGS.TS. Tạ Anh Tuấn và TS. Trần Thị Kiều My đã dành thời gian, công sức, trí tuệ để trực tiếp hướng dẫn tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn tới Ban chủ nhiệm và các Thầy Cô Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y Hà Nội đã hướng dẫn và giúp tôi hoàn thành chương trình nghiên cứu sinh.

Tôi xin cảm ơn các bệnh nhân, gia đình người bệnh đã hợp tác tham gia nghiên cứu này. Tôi cũng đồng thời cảm ơn các anh chị đồng nghiệp tại Khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Khoa Huyết học Bệnh viện Nhi Trung ương đã giúp tôi thu thập số liệu, xét nghiệm để phục vụ luận án.

Sau cùng, tôi xin dành sự biết ơn sâu sắc tới gia đình tôi, bố mẹ, vợ và hai con của tôi. Gia đình là chỗ dựa vững chắc, động viên tôi vượt qua khó khăn để tôi hoàn thành chương trình nghiên cứu sinh này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2026

Trần Đăng Xoay

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Đăng Xoay, nghiên cứu sinh khoá 42, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Tạ Anh Tuấn và TS. Trần Thị Kiều My.

2. Luận án này không trùng lặp với bất kì nghiên cứu nào khác đã được công bố ở Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được chấp thuận và xác nhận tại cơ sở nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2026

Người viết cam đoan

Trần Đăng Xoay

DANH MỤC CÁC THUẬT NGỮ

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
aPC	Activated Protein C	Protein C hoạt hoá
aPTT	Activated partial thromboplastin time	Thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	Đông máu nội mạch rải rác
FDP	Fibrinogen Degradation Products	Sản phẩm thoái giáng fibrinogen
FM	Fibrin monomer	
IPSCC-2005	The 2005 International Pediatric Sepsis Consensus Conference	Hội nghị Quốc tế đồng thuận nhiễm khuẩn trẻ em 2005
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis	Hiệp hội Huyết khối và Đông máu Quốc tế
JAAM	Japanese Association of Acute Medicine	Hội bệnh cấp tính Nhật Bản
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1	
PICU	Pediatric Intensive Care Unit	Khoa Điều trị tích cực Nội khoa
PT	Prothrombin Time	Thời gian Prothrombin
Sepsis	Sepsis	Nhiễm khuẩn nặng
SIC	Sepsis-induced coagulopathy	Rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome	Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống
TAT	Thrombin-antithrombin	
TF	Tissue Factor	Yếu tố mô
vWF	von Willebrand factor	Yếu tố von Willebrand

MỤC LỤC

DANH MỤC BẢNG	8
DANH MỤC BIỂU ĐỒ	10
DANH MỤC HÌNH	11
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1	3
TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Các định nghĩa, tiêu chuẩn về nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em.....	3
1.2. Một số thuật ngữ rối loạn đông máu trong nhiễm khuẩn nặng	7
1.3. Sinh bệnh học của rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn.....	9
1.4. Biểu hiện lâm sàng rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng	14
1.5. Các xét nghiệm đông máu để chẩn đoán rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng	15
1.6. Chẩn đoán rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng	21
1.7. Điều trị rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn.....	26
1.8. Các nghiên cứu về fibrin monomer, antithrombin, protein C	30
CHƯƠNG 2	35
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ đối tượng nghiên cứu.....	35
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	38
2.3. Thiết kế nghiên cứu	38
2.4. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu	40
2.5. Nội dung và các biến số nghiên cứu.....	40
2.6. Phương pháp/công cụ thu thập thông tin.....	48
2.7. Kỹ thuật can thiệp sử dụng trong nghiên cứu.....	48
2.8. Sai số tiềm năng và biện pháp khống chế.....	50

2.9. Phương pháp thống kê để phân tích số liệu.....	50
2.10. Đạo đức trong nghiên cứu	52
CHƯƠNG 3.....	53
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	53
3.1. Mục tiêu 1	53
Phân tích giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng tại khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương	53
3.2. Mục tiêu 2.....	66
Xác định giá trị tiên lượng tử vong của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng.....	66
CHƯƠNG 4.....	80
BÀN LUẬN	80
4.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu	80
4.2. Đặc điểm rối loạn đông máu của nhóm nghiên cứu	85
4.3. Giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác của fibrin monomer	91
4.4. Giá trị tiên lượng tử vong của fibrin monomer	100
4.5. Giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác của antithrombin, protein C	102
4.6. Giá trị tiên lượng tử vong của antithrombin, protein C.....	110
4.7. Hạn chế của nghiên cứu	113
KẾT LUẬN	115
KHUYẾN NGHỊ.....	116
CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN....	117
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	118
PHỤ LỤC	137

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Các thang điểm chẩn đoán SIC và DIC	22
Bảng 1.2. Thang điểm SIC sửa đổi cho trẻ em.....	24
Bảng 2.1. Thang điểm chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng Phoenix	36
Bảng 2.2. Đánh giá mức độ tương quan.....	51
Bảng 3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu.....	53
Bảng 3.2. Phân bố theo nhóm tuổi	54
Bảng 3.3. Vị trí nhiễm khuẩn khởi phát	54
Bảng 3.4. Đặc điểm rối loạn đông máu trên lâm sàng	55
Bảng 3.5. Đặc điểm rối loạn đông máu trên xét nghiệm.....	55
Bảng 3.6. Tỷ lệ bệnh nhân rối loạn đông máu trên xét nghiệm	56
Bảng 3.7. Phân bố DIC trong 72 giờ đầu nhập PICU	56
Bảng 3.8. So sánh một số yếu tố giữa nhóm DIC muộn với.....	57
Bảng 3.9. So sánh một số yếu tố giữa nhóm DIC sớm.....	58
Bảng 3.10. So sánh một số yếu tố giữa nhóm DIC muộn với.....	59
Bảng 3.11. Khả năng chẩn đoán DIC muộn của fibrin monomer	60
Bảng 3.12. Khả năng chẩn đoán DIC sớm của fibrin monomer	61
Bảng 3.13. Khả năng chẩn đoán DIC muộn của antithrombin.....	62
Bảng 3.14. Khả năng chẩn đoán DIC sớm của antithrombin	63
Bảng 3.15. Khả năng chẩn đoán DIC muộn của aPC.....	64
Bảng 3.16. Khả năng chẩn đoán DIC sớm của aPC	65
Bảng 3.17. So sánh đặc điểm lâm sàng giữa nhóm sống và nhóm tử vong ...	66
Bảng 3.18. Mối tương quan giữa fibrin monomer, antithrombin, aPC	67
Bảng 3.19. Mối tương quan giữa fibrin monomer, antithrombin, aPC với....	70
Bảng 3.20. Mối tương quan giữa fibrin monomer, antithrombin, aPC với....	72
Bảng 3.21. So sánh chỉ số đông máu giữa nhóm sốc và không sốc	73
Bảng 3.22. So sánh các chỉ số đông máu giữa nhóm MODS với.....	74

Bảng 3.23. So sánh các chỉ số đông máu giữa nhóm sống và nhóm tử vong.	75
Bảng 3.24. Khả năng tiêu lượng tử vong của fibrin monomer.....	76
Bảng 3.25. Khả năng tiêu lượng tử vong của antithrombin	77
Bảng 3.26. Khả năng tiêu lượng tử vong của aPC	78
Bảng 3.27. Phân tích đa biến yếu tố liên quan tử vong	79

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Đường cong AUROC khả năng chẩn đoán DIC muộn của FM	60
Biểu đồ 3.2. Đường cong AUROC khả năng chẩn đoán DIC sớm của FM...	61
Biểu đồ 3.3. Đường cong AUROC khả năng chẩn đoán DIC muộn của antithrombin	62
Biểu đồ 3.4. Đường cong AUROC khả năng chẩn đoán DIC sớm của antithrombin	63
Biểu đồ 3.5. Đường cong AUROC khả năng chẩn đoán DIC muộn của aPC	64
Biểu đồ 3.6. Đường cong AUROC khả năng chẩn đoán DIC sớm của aPC..	65
Biểu đồ 3.7. Môi tương quan giữa VIS 24h với antithrombin ở nhóm sống..	68
Biểu đồ 3.8. Môi tương quan giữa VIS 24h với aPC ở nhóm sống.....	68
Biểu đồ 3.9. Môi tương quan giữa VIS 24h với FM ở nhóm tử vong.....	69
Biểu đồ 3.10. Môi tương quan giữa VIS 24h với antithrombin ở nhóm tử vong	69
Biểu đồ 3.11. Môi tương quan giữa số cơ quan suy chức năng với FM	71
Biểu đồ 3.12. Môi tương quan giữa số cơ quan suy chức năng với antithrombin	71
Biểu đồ 3.13. Môi tương quan số cơ quan suy chức năng với aPC.....	71
Biểu đồ 3.14. Môi tương quan số ngày nằm PICU với FM ở nhóm sống.....	72
Biểu đồ 3.15. Đường cong AUROC khả năng tiên lượng tử vong của FM ...	76
Biểu đồ 3.16. Đường cong AUROC khả năng tiên lượng tử vong của antithrombin	77
Biểu đồ 3.17. Đường cong AUROC khả năng tiên lượng tử vong của aPC ..	78

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Tiến triển từ SIC sang DIC giai đoạn muộn trong	8
Hình 1.2. Mô hình đông máu dựa trên tế bào.....	10
Hình 1.3. Quá trình tạo thrombin trong nhiễm khuẩn	11
Hình 1.4. Rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng.....	12
Hình 1.5. Cơ chế rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng.....	13
Hình 1.6. Quá trình hình thành fibrin và tiêu sợi huyết.....	16
Hình 1.7. Biến đổi nồng độ các sản phẩm thoái hoá fibrinogen	18
Hình 1.8. Cơ chế hoạt động của protein C	20
Hình 1.9. Lưu đồ chẩn đoán rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn.....	25
Hình 1.10. Biểu đồ nồng độ của D-dimer (A) và fibrin monomer (B).....	32
Hình 1.11. Tỷ lệ tử vong theo thang điểm DIC nhóm dùng D-dimer và nhóm dùng FM	33
Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	39
Hình 2.2. Nguyên lý xét nghiệm định lượng FM	49

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đông máu nội mạch rải rác (Disseminated intravascular coagulation - DIC) là hội chứng gặp phải khi các rối loạn đông máu ở giai đoạn sớm tiến triển mất kiểm soát.¹ DIC chia thành hai giai đoạn: 1) DIC sớm khi các rối loạn đông máu mới bắt đầu và các triệu chứng lâm sàng chưa rõ ràng; 2) DIC muộn khi các rối loạn đông máu mất kiểm soát dẫn đến biểu hiện chảy máu và/hoặc huyết khối.^{1,2-5} Các nghiên cứu về DIC chủ yếu ở bệnh nhân người lớn bị nhiễm khuẩn nặng, hiểu biết về DIC ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng còn rất hạn chế. Tỷ lệ DIC ở người lớn gặp nhiều ở người bị nhiễm trùng (30–50%),² ở những người bệnh bị u đặc,⁶ chấn thương, hoặc tai biến sản khoa khoảng 10%.⁷ Tỷ lệ tử vong ngày thứ 28 ở nhóm người bệnh nặng cần nhập hồi sức cấp cứu có DIC rất cao từ 20–50% tùy thuộc vào đối tượng mắc bệnh và trình độ của các khoa hồi sức cấp cứu.⁷ Tại Việt Nam, theo Tạ Anh Tuấn và cộng sự⁸ khi nghiên cứu rối loạn đông máu năm 2021 trên 55 bệnh nhi được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng tại Khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương nhận thấy tỷ lệ DIC muộn rất cao (20%). Tỷ lệ tử vong của trẻ em nhiễm khuẩn nặng có DIC cũng rất cao so với nhóm không có DIC (55 % so với 31%).

Chẩn đoán DIC sớm đóng vai trò rất quan trọng giúp can thiệp điều trị sớm từ đó giúp giảm tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng. Tuy nhiên cho tới nay vẫn chưa có tiêu chuẩn vàng giúp chẩn đoán sớm DIC, vì vậy hiệp hội Huyết khối và Đông máu Quốc tế (International Society on Thrombosis and Haemostasis - ISTH) đã đưa ra hướng dẫn chẩn đoán DIC giai đoạn sớm dựa trên nhiều yếu tố đông máu khác nhau bao gồm: antithrombin, protein C hoạt hoá (activated protein C - aPC), phức hợp thrombin–antithrombin (TAT), phức hợp fibrin monomer.^{9,10} Hướng dẫn đã dựa trên cơ chế DIC ở giai đoạn sớm tăng đông thì phức hợp fibrin monomer

tăng cao do được giải phóng từ fibrinogen bởi thrombin. Ngược lại với fibrin monomer thì D-dimer tăng cao bởi quá trình tiêu sợi huyết thứ phát xảy ra ở giai đoạn muộn của DIC, khi fibrin đã được hình thành.^{11,12} Chính vì vậy các nhà khoa học đã giả thuyết rằng phức hợp fibrin monomer có khả năng giúp chẩn đoán DIC ở giai đoạn sớm. Một số nghiên cứu nhận thấy fibrin monomer có khả năng chẩn đoán DIC tương đương với D-dimer,¹³ hoặc chẩn đoán DIC sớm tốt hơn so với D-dimer.¹⁴ Nghiên cứu của Park và cộng sự¹⁵ nhận thấy fibrin monomer có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm tính cao hơn so với D-dimer để chẩn đoán xác định giữa không có DIC với DIC muộn. Antithrombin và aPC là các protein chống đông sinh lí đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh DIC. Nghiên cứu của Jackson Chornenki và cộng sự¹⁶ chỉ ra D-dimer tăng và fibrinogen giảm là biểu hiện của DIC giai đoạn muộn, nhưng khi kết hợp giữa thang điểm ISTH với antithrombin và aPC giúp chẩn đoán DIC sớm ở các bệnh nhân nhiễm trùng.

Cho đến nay ở Việt Nam các nghiên cứu đưa ra được ngưỡng giá trị để chẩn đoán DIC cũng như tiên lượng bệnh nặng của các xét nghiệm fibrin monomer, antithrombin, aPC trên nhóm đối tượng trẻ em nhiễm khuẩn nặng còn rất hạn chế. Giả thuyết đặt ra là nồng độ fibrin monomer tăng cao, hoạt độ antithrombin, aPC thấp liên quan đến DIC và mức độ nặng của bệnh ở nhóm bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng. Từ khoảng trống nghiên cứu và giả thuyết nêu trên, đề tài **“Giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác, tiên lượng ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí”** được tiến hành với hai mục tiêu:

1. Phân tích giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng tại Khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương.

2. Xác định giá trị tiên lượng tử vong của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Các định nghĩa, tiêu chuẩn về nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em

Trong nghiên cứu này, thuật ngữ “nhiễm khuẩn nặng” được dùng tương đương với “severe sepsis” của tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em của Hội nghị đồng thuận quốc tế về nhiễm khuẩn trẻ em (The 2005 International Pediatric Sepsis Consensus Conference – IPSCC-2005)¹⁷, và tương đương với “sepsis” của tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em Phoenix cập nhật tháng 2 năm 2024.¹⁸

1.1.1. Tiêu chuẩn nhiễm khuẩn trẻ em IPSCC-2005

Tiêu chuẩn IPSCC-2005 được sử dụng nhiều nhất trên lâm sàng cũng như nghiên cứu trên đối tượng trẻ em nhiễm khuẩn nặng.¹⁷ Trẻ được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng khi có hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (Systemic inflammatory response syndrome - SIRS), là kết quả của nghi ngờ nhiễm khuẩn hoặc nhiễm khuẩn đã xác định.

Ưu điểm của tiêu chuẩn IPSCC-2005: thứ nhất, đây là tiêu chuẩn chuẩn hoá đầu tiên được áp dụng trên lâm sàng và trong các nghiên cứu về nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em theo độ tuổi. Từ đây đã xoá bỏ việc áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng của người lớn cho trẻ em. Thứ hai là tiêu chuẩn IPSCC-2005 tập trung vào đánh giá rối loạn chức năng các cơ quan giúp xác định các ca bệnh nặng.¹⁹

Nhược điểm của tiêu chuẩn IPSCC-2005: tiêu chuẩn có độ đặc hiệu thấp do trong tiêu chuẩn có sử dụng tiêu chí SIRS để chẩn đoán nhiễm khuẩn. Tiêu chí SIRS này có độ nhạy cao, nhưng độ đặc hiệu thấp, do SIRS thể gặp ở nhiều nhóm bệnh khác không do nhiễm khuẩn (nhiễm vi rút, bệnh tự miễn, ung thư, ...). Vì vậy việc áp dụng tiêu chí SIRS ở trẻ em có thể dẫn đến chẩn đoán quá mức.³ Mặt khác tiêu chuẩn IPSCC-2005 xây dựng chủ yếu dựa trên

sự đồng thuận của các chuyên gia đến từ các nước có nguồn lực cao nên không bao phủ được cho các nước có nguồn lực thấp.

Năm 2016 định nghĩa nhiễm khuẩn nặng-3 ở người lớn được giới thiệu và áp dụng trong thực hành lâm sàng và nghiên cứu. Sự ra đời của tiêu chuẩn đánh dấu sự thay đổi khái niệm SIRS liên quan đến nhiễm khuẩn sang khái niệm nhiễm khuẩn gây ra suy chức năng các cơ quan.²⁰

Để khắc phục những nhược điểm của tiêu chuẩn IPSCC-2005 và dựa trên những khuyến cáo trong tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng-3 ở người lớn, năm 2019 các chuyên gia nhi khoa nghiên cứu về nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em được triệu tập để cập nhật định nghĩa nhiễm khuẩn nặng.¹⁸ Các nhà nghiên cứu đã đưa ra 3 hướng tiếp cận bao gồm: khảo sát toàn cầu,²¹ nghiên cứu phân tích gộp,²² và phát triển 1 hệ thống chấm điểm suy chức năng cơ quan mới. Thang điểm mới đồng nhất với định nghĩa nhiễm khuẩn nặng-3 ở người lớn.²⁰ Thang điểm nhiễm khuẩn nặng Phoenix cập nhật mới đã được xây dựng để thay thế thang điểm cũ IPSCC-2005.²³ Mục tiêu của thang điểm mới là xác định các yếu tố liên quan đến tử vong ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng, cùng với giá trị chẩn đoán dương tính và độ nhạy đóng vai trò là giá trị đo lường tiên phát. Sau đó nhóm nghiên cứu đã đồng thuận đưa ra định nghĩa nhiễm khuẩn nặng mới theo qui trình Delphi sửa đổi.

1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng Phoenix

Tiêu chuẩn Phoenix được giới thiệu tháng 2 năm 2024, không sử dụng tiêu chí SIRS giống như tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng 3 ở người lớn. Tiêu chuẩn Phoenix được xây dựng là tập hợp thang điểm dựa trên các tiêu chí: tình trạng rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng của hô hấp, tim mạch, đông máu, và/hoặc hệ thần kinh.¹⁸ Một trẻ được nghi ngờ hoặc xác định nhiễm khuẩn nặng khi có ≥ 2 điểm theo thang điểm Phoenix. Sốc nhiễm khuẩn được chẩn đoán khi có tình trạng nhiễm khuẩn nặng kèm theo điểm

phần tim mạch ≥ 1 (giảm huyết áp nặng, lactate máu > 5 , hoặc cần truyền thuốc vận mạch).

Ưu điểm của thang điểm Phoenix mới là áp dụng tốt hơn ở các nơi có điều kiện khác nhau so với tiêu chuẩn cũ IPSCC-2005. Thay đổi đáng kể nhất là tiêu chuẩn mới loại bỏ yếu tố chẩn đoán SIRS. Điều này làm rõ ràng hơn và giảm sự nhầm lẫn, đặc biệt tại môi trường khoa cấp cứu, nơi có rất nhiều trẻ không có nhiễm khuẩn nặng nhưng vẫn đủ tiêu chuẩn SIRS (ví dụ một trẻ viêm tiểu phế quản vào viện vì sốt và nhịp tim nhanh, thở nhanh). Thêm vào đó, phân loại tình trạng nhiễm khuẩn nặng (severe sepsis) đã được loại bỏ, thuật ngữ “sepsis” được hiểu là nhiễm khuẩn nặng. Nhiễm khuẩn nặng tác động khác nhau giữa các nơi thể hiện trong báo cáo năm 2020: tỉ lệ tử vong trẻ em là 7,1% ở các nước có nguồn lực cao, và 28,5% ở các nước có nguồn lực thấp.²³ Trong đó tỉ lệ tử vong trong 24 giờ đầu là 10,8% ở các nước nguồn lực cao và 33,5% ở các nước có nguồn lực thấp. Chính vì vậy, thang điểm mới này cần được đánh giá thêm vì nó ảnh hưởng đến các bác sĩ nhi khoa trên toàn thế giới, đặc biệt là các nước có nguồn lực thấp.²⁴ Một ưu điểm nữa của tiêu chuẩn mới là nó có giá trị tiên lượng chẩn đoán dương tính và độ nhạy cao hơn so với tiêu chuẩn cũ để chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng, sốc nhiễm khuẩn.

Một số hạn chế của tiêu chuẩn Phoenix cần được cân nhắc khi áp dụng trong thực hành lâm sàng:

Trong nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn này, chỉ có 3,1% trẻ được tuyển chọn ở các nước nguồn lực thấp, do đó quần thể nghiên cứu chưa phản ánh đầy đủ đặc điểm dịch tễ và thực hành lâm sàng tại các quốc gia này. Điều này có thể góp phần làm giảm độ nhạy của tiêu chuẩn Phoenix khi áp dụng tại các quốc gia có nguồn lực hạn chế so với tiêu chuẩn IPSCC-2005 (23% so với 77%).²¹

Bên cạnh đó, tiêu chuẩn Phoenix xây dựng dựa trên khảo sát ý kiến của

các bác sĩ toàn cầu, nhưng chủ yếu ở các bác sĩ lâm sàng làm việc trong môi trường bệnh viện, trong đó các bác sĩ hồi sức tích cực chiếm tỉ lệ cao (57%), trong khi các bác sĩ làm tại khoa cấp cứu chỉ chiếm 15%.²¹ Ngoài ra, các cơ sở y tế tại các quốc gia có nguồn lực thấp tham gia nghiên cứu đều có khoa hồi sức tích cực nhi (Pediatric Intensive Care Unit – PICU), vì vậy có thể chưa phản ánh đầy đủ thực hành lâm sàng tại các cơ sở không có khoa PICU hoặc tại các chuyên khoa khác.

Một hạn chế khác là tiêu chuẩn mới yêu cầu thực hiện một số xét nghiệm như định lượng lactate và các chỉ số đông máu. Tuy nhiên, các xét nghiệm này không phải lúc nào cũng sẵn có tại các cơ sở y tế có nguồn lực hạn chế, đặc biệt tại các tuyến điều trị ban đầu. Mặc dù vậy, một số nghiên cứu cho thấy thang điểm nhiễm khuẩn nặng Phoenix vẫn áp dụng tốt ngay cả khi không định lượng được lactate máu.

Cuối cùng, cần lưu ý rằng tiêu chuẩn Phoenix không phải là công cụ để sàng lọc hoặc chẩn đoán sớm nhiễm khuẩn nặng. Thang điểm này chủ yếu nhằm hỗ trợ bác sĩ lâm sàng xác định tình trạng nhiễm khuẩn nặng khi trẻ đã có suy chức năng các cơ quan, và không tiên lượng diễn tiến của bệnh.¹⁸ Vì vậy, trong thực hành lâm sàng, việc nhận định một trẻ đang “nghi ngờ nhiễm khuẩn” vẫn cần dựa trên đánh giá lâm sàng và kinh nghiệm của bác sĩ, không nên áp dụng thang điểm Phoenix một cách cứng nhắc.²⁵

1.1.3. Tiêu chuẩn đánh giá rối loạn chức năng các cơ quan

Hậu quả của nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn dẫn tới suy chức năng đa cơ quan và tử vong. Từ trước đến nay các bác sĩ Nhi khoa chủ yếu sử dụng tiêu chuẩn đánh giá suy chức năng cơ quan IPSCC-2005 trên thực hành lâm sàng cũng như nghiên cứu.¹⁷ Tiêu chuẩn này được đưa ra từ đồng thuận của các chuyên gia sau nghiên cứu RESOLVE. Tuy nhiên tiêu chuẩn này không thực sự rõ ràng và các dữ liệu đã cũ. Chính vì thế tiêu chuẩn mới

PODIUM (Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate - PODIUM) được đưa ra năm 2022 (Phụ lục).²⁶

Ưu điểm tiêu chuẩn mới đã trả lời khoảng trống “khả năng đánh giá lâm sàng cũng như suy chức năng cơ quan đơn độc hoặc suy chức năng đa cơ quan của các thang điểm hiện tại đến đâu?”. Mục tiêu lâu dài của việc đưa ra tiêu chuẩn mới là để cải thiện kết quả trẻ em bị suy đa cơ quan. Điểm khác biệt của tiêu chuẩn mới PODIUM so với tiêu chuẩn cũ IPSCC-2005 là đánh giá suy chức năng 10 cơ quan bao gồm: hô hấp, tuần hoàn, thần kinh, thận, tiêu hoá, gan, huyết học, đông máu, nội tiết, và miễn dịch. Trong khi tiêu chuẩn cũ IPSCC 2005 chỉ đánh giá chức năng 5 cơ quan: hô hấp, tuần hoàn, thần kinh, thận, gan.

Cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu tại Việt Nam sử dụng thang điểm PODIUM để đánh giá suy chức năng đa cơ quan ở trẻ em và cần nghiên cứu thêm.

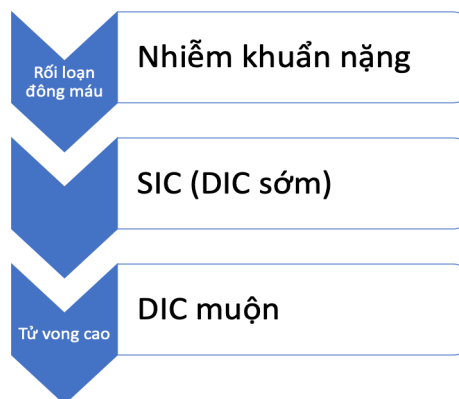
1.2. Một số thuật ngữ rối loạn đông máu trong nhiễm khuẩn nặng

Rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng (Sepsis-induced coagulopathy - SIC) là một tình trạng có thể gặp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng.^{27,28} Theo nghiên cứu của Saito và cộng sự²⁹ năm 2019 tại Nhật Bản trên 1895 ca bệnh người lớn, tần suất bệnh nhân được chẩn đoán SIC ở các bệnh nhân nằm hồi sức chiếm tới hơn 29%. Việc chẩn đoán SIC ở người lớn được khuyến cáo sử dụng tiêu chuẩn của Hội Huyết khối và Đông máu quốc tế (International Society on Thrombosis and Haemostasis - ISTH). Tiêu chuẩn này bao gồm giảm tiểu cầu, thời gian prothrombin kéo dài, và suy cơ quan dựa vào thang điểm SOFA (Sequential Organ Failure Assessment - SOFA).²⁷

Đông máu nội mạch rải rác (Disseminated intravascular coagulation - DIC) là hội chứng gặp phải khi các rối loạn đông máu ở giai đoạn sớm tiến triển mất kiểm soát.¹ DIC chia thành hai giai đoạn: 1) DIC sớm khi các rối loạn đông máu mới bắt đầu và các triệu chứng lâm sàng chưa rõ ràng; 2) DIC

muộn khi các rối loạn đông máu mất kiểm soát dẫn đến biểu hiện chảy máu và/hoặc huyết khối.^{1,2-5}

ISTH đã đưa ra thang điểm chẩn đoán DIC sớm cùng với thang điểm DIC muộn. Tuy nhiên nhược điểm của thang điểm chẩn đoán DIC sớm cần các tiêu chí như phức hợp thrombin-antithrombin (TAT), antithrombin, và protein C (aPC) không sẵn có ở các bệnh viện cũng như cần thời gian chờ đợi các xét nghiệm này. Chính vì thế thang điểm này ít được sử dụng trên lâm sàng cũng như nghiên cứu. Kết quả là chỉ có thang điểm chẩn đoán DIC muộn được sử dụng, và DIC được coi là pha toàn phát của rối loạn đông máu. Tuy nhiên, DIC không được định nghĩa là tình trạng suy giảm chức năng đông máu còn bù mà là tình trạng rối loạn đông máu hoạt hoá hệ thống. Kể từ khi tình trạng giảm tiểu cầu trong nhiễm khuẩn được phát hiện liên quan đến quá trình viêm, SIC có thể được chẩn đoán sớm ngay từ khi bệnh nhân nhập khoa cấp cứu. Đến khi bệnh nhân nhập ICU thì tần suất SIC đã tăng lên rất cao. Các rối loạn đông máu này đã xuất hiện trước đó nên việc phát hiện sớm SIC cần phải được thúc đẩy. Nếu để đến khi bệnh nhân được chẩn đoán DIC muộn thì không thể giúp cải thiện kết quả điều trị.



Hình 1.1. Tiến triển từ SIC sang DIC muộn trong nhiễm khuẩn nặng³⁰

1.3. Sinh bệnh học của rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn

1.3.1. Sinh lý đông cầm máu bình thường

Quá trình đông cầm máu bình thường có 4 giai đoạn: co mạch tại chỗ, tạo nút tiểu cầu, tạo cục máu đông, co cục máu đông và tan cục máu đông.³¹

Co mạch tại chỗ: ngay sau khi bị tổn thương, mạch máu co lại do có tính đàn hồi, cơ chế thần kinh-thể dịch, các chất trung gian hoá học được giải phóng. Đồng thời, tiểu cầu được hoạt hoá giải phóng serotonin gây co mạch tại chỗ.

Hình thành nút tiểu cầu: tế bào nội mạc tổn thương bộc lộ lớp collagen, tiểu cầu bị hoạt hoá, kết dính lại tạo nút tiểu cầu.

Tạo cục máu đông: chia làm 3 giai đoạn.

1) Giai đoạn hình thành phức hợp prothrombinase: con đường đông máu nội sinh và con đường đông máu ngoại sinh để tạo thành thrombin.

2) Giai đoạn hình thành thrombin: prothrombin chuyển thành thrombin dưới tác dụng của prothrombinase.

3) Giai đoạn hình thành fibrin: fibrinogen chuyển thành fibrin dưới tác dụng của thrombin. Fibrin liên kết với nhau tạo thành cục máu đông.

Co cục máu đông: sau khi cục máu đông hình thành, nó co lại dưới tác dụng của tiểu cầu. Tiểu cầu bám dính trên lưới fibrin, giải phóng yếu tố 8 tiểu cầu làm lưới fibrin co lại. Ngoài ra co cục máu đông còn có sự tham gia của thrombin, ion calci tạo điều kiện liền vết thương.

Tan cục máu đông và tiêu sợi huyết: Sau khi cục máu đông hình thành, mô bị tổn thương giải phóng chất hoạt hoá plasminogen chuyển thành plasmin. Plasmin có vai trò enzym tiêu fibrin và fibrinogen làm tan cục máu. Nếu hệ tiêu sợi huyết bị rối loạn sẽ dẫn đến chảy máu hoặc huyết khối.

Mô hình thác đông cầm máu kinh điển giải thích các yếu tố đông máu kích hoạt theo một chuỗi phản ứng liên tiếp. Tuy nhiên mô hình này không

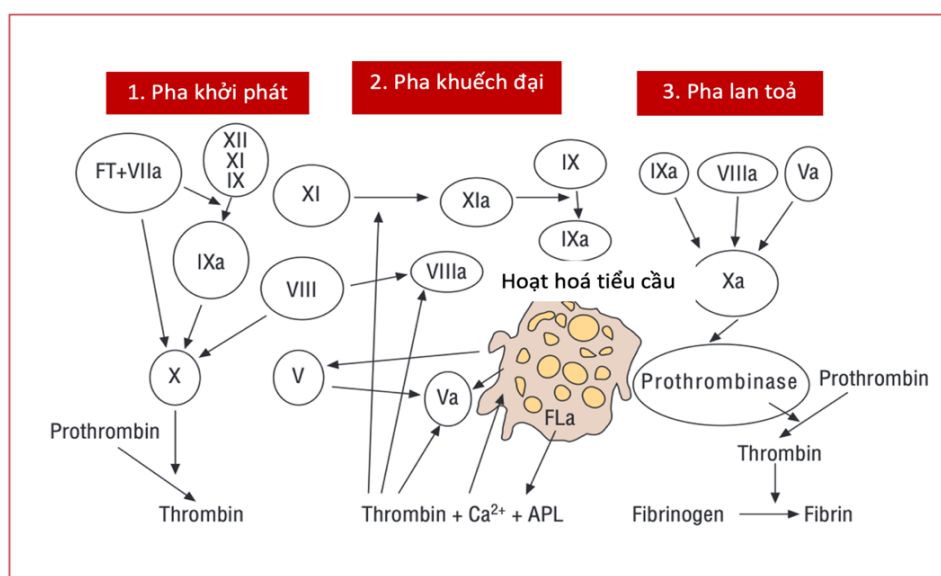
giải thích chính xác quá trình đông cầm máu trong cơ thể người. Năm 2001 Monroe và Hoffman đã đề xuất mô hình đông máu dựa trên tế bào (Cell-Based Model of Coagulation).³² Mô hình này chia quá trình đông máu thành 3 giai đoạn chồng lấp nhau: 1) pha khởi phát, 2) pha khuếch đại, 3) pha lan toả.

Pha khởi phát: xảy ra khi máu tiếp xúc với yếu tố mô (Tissue factor - TF), sau đó TF liên kết với yếu tố VIIa tạo thành phức hợp TF-VIIa hoạt hoá yếu tố IX, X thành IXa, Xa. Yếu tố Xa kết hợp với yếu tố Va tạo thành prothrombinase để chuyển prothrombin thành thrombin.

Pha khuếch đại: tăng cường hoạt hoá tiểu cầu và tạo thrombin. Thrombin kích hoạt tiểu cầu, làm bộc lộ lớp phospholipid tích điện âm giúp gắn kết các yếu tố đông máu. Thrombin tiếp tục kích hoạt Va, VIIIa, XIa.

Pha lan toả: tạo lượng thrombin lớn, thrombin chuyển fibrinogen thành fibrin giúp ổn định cục máu đông. Đồng thời yếu tố VIIa kết hợp với yếu tố IXa tạo thành phức hợp tenase kích hoạt yếu tố Xa trên bề mặt tiểu cầu. Yếu tố Xa kết hợp với yếu tố Va để hình thành thrombin với tốc độ cao.

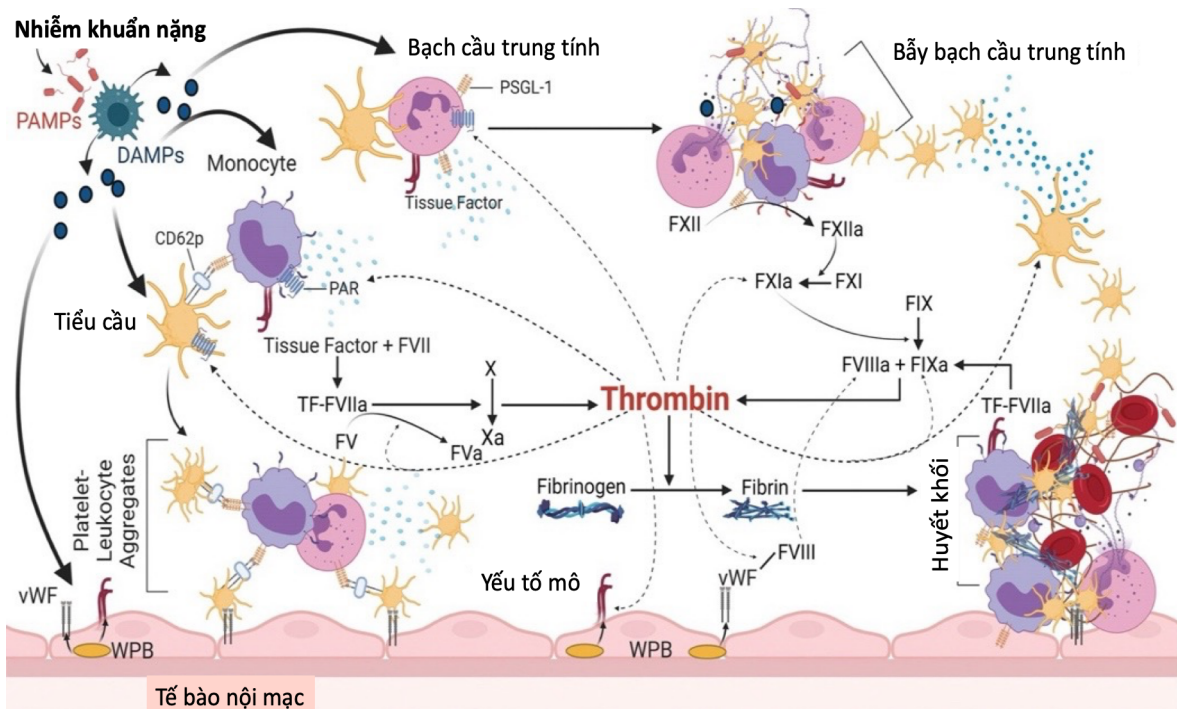
Ưu điểm của mô hình mới: phản ánh được không chỉ phản ứng trong huyết tương mà còn phản ánh tương tác TF, tiểu cầu, các yếu tố đông máu.



Hình 1.2. Mô hình đông máu dựa trên tế bào³³

1.3.2. Sự hình thành thrombin trong nhiễm khuẩn

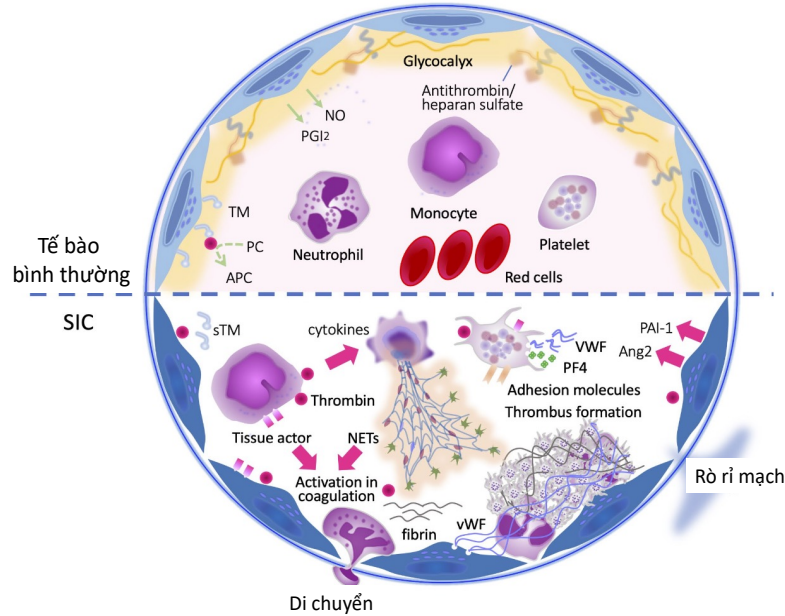
Thrombin hay còn gọi là yếu tố IIa là một serine protease, chuyển hoá fibrinogen thành fibrin hoà tan, đồng thời là chất trung gian mạnh kích hoạt tiểu cầu.³⁴ Quá trình tạo thành thrombin xảy ra qua 3 pha: khởi phát, khuếch đại, và lan toả.³⁵ Pha khởi phát bắt đầu bằng TF tiếp xúc với các tế bào như tế bào đơn nhân, tế bào nội mạc, hoặc tiểu cầu. TF gắn vào và hoạt hoá chuyển yếu tố VII thành yếu tố VIIa. TF và VII là những protein đông máu quan trọng mà nếu thiếu hụt sẽ dẫn đến hậu quả chảy máu sớm. Phức hợp TF + VIIa sẽ hoạt hoá yếu tố X và V thành prothrombinase để phân tách prothrombin thành thrombin. Trong pha khuếch đại, thrombin gây ra hoạt hoá tiểu cầu mạnh mẽ, tạo ra cục máu đông bề mặt. Thrombin cũng tách yếu tố VIII từ chất mang, yếu tố von Willebrand (vWF), và chuyển nó thành yếu tố VIIIa. Yếu tố Xa sẽ khuếch đại quá trình tạo thrombin. Trong pha cuối cùng nhân lên, lượng thrombin liên tục được tạo ra trên tiểu cầu được kích hoạt để tiếp tục con đường đông máu.



Hình 1.3. Quá trình tạo thrombin trong nhiễm khuẩn³⁰

1.3.3. Vai trò của bạch cầu đơn nhân và bạch cầu trung tính

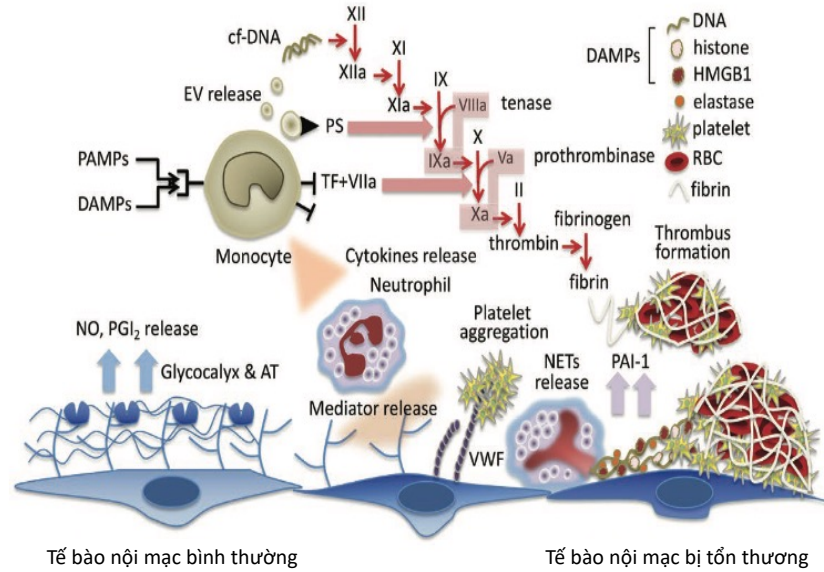
Nồng độ TF tăng trong huyết tương người nhiễm khuẩn đã được ghi nhận ở một số nghiên cứu.³⁶



Hình 1.4. Rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng²⁷

1.3.4. Vai trò của tiểu cầu

Tiểu cầu đóng vai trò quan trọng trong đông máu và quá trình viêm. Giảm tiểu cầu liên quan đến tiên lượng xấu và tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng.³⁷ Trong SIC, tiểu cầu gắn với hoạt hoá bạch cầu mono hoặc trung tính, hoặc gắn với tế bào nội mạc bị tổn thương hoặc hoạt hoá thông qua tiếp xúc với các protein như yếu tố vWF, dẫn đến cô lập tế bào nội mạc và vi mạch và làm giảm tiểu cầu sớm. ADAMTS-13 là một chất phân huỷ vWF làm giảm kích thước của nó đồng thời hoạt hoá vWF gắn tiểu cầu. Ở các bệnh nhân có SIC, 49% ghi nhận giảm nghiêm trọng mức độ hoạt động của ADAMTS-13 (<20%).³⁸ Do sự suy giảm hoạt hoá ADAMTS-13 trong nhiễm khuẩn nặng, tế bào nội mạc tổn thương tiếp xúc nhiều hơn với vWF trong huyết tương, đóng góp vào quá trình tăng gắn tiểu cầu, hoạt hoá, và cô lập trong SIC.



Hình 1.5. Cơ chế rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng¹

1.3.5. Tổn thương nội mạc và suy giảm cơ chế kháng đông

Tế bào nội mạc đáp ứng chịu trách nhiệm giúp thành mạch toàn vẹn, ổn định nội môi, và duy trì chống hình thành huyết khối. Đặc điểm chống đông của tế bào nội mạc toàn vẹn bao gồm giải phóng con đường ức chế TF, nitric oxide, và prostaglandins, toàn vẹn lớp glycocalyx tế bào nội mạc chứa heparan sulfate proteoglycan, glycosaminoglycan, và thrombomodulin. Trong nhiễm khuẩn nặng, các tác nhân như lipopolysaccharid, và các cytokine viêm như yếu tố hoại tử u α , interleukin-6 khởi phát tế bào nội mô hoạt hoá. Hiện tượng tăng tính thấm thành mạch làm giảm thể tích lòng mạch, dẫn đến giảm tưới máu và thiếu máu mô cùng với giải phóng chất oxy hoá và tổn thương tế bào nội mạc do oxy hoá gây ra. Quá trình tổn thương nội mạc làm suy yếu 2 protein chống đông máu nội sinh là thrombomodulin và antithrombin.³⁹

Thrombomodulin được bộ lộ ở trên nội mạc, dọn dẹp thrombin, và ngăn ngừa nó gắn với fibrinogen và tiểu cầu. Thrombomodulin là một đồng yếu tố cần thiết để tạo aPC thông qua thrombin. aPC ức chế yếu tố Va và Xa

và có vai trò kháng viêm.¹⁰ Nồng độ thrombomodulin tăng lên trong huyết tương được ghi nhận ở các bệnh nhân bị DIC, gợi ý rằng nội mạc mất thrombomodulin và suy giảm cơ chế kháng đông ở các bệnh nhân này.⁴⁰ Ngoài ra trong nhiễm trùng thrombomodulin còn bị suy giảm do tăng bạch cầu trung tính dẫn đến bị mất protein.⁴¹

Antithrombin là một protein phân huỷ serine được tạo ra ở gan và ức chế thrombin nội mạch và yếu tố Xa. Trong nhiễm khuẩn nặng, mức độ hoạt động antithrombin giảm đáng kể còn 40–60% ở các bệnh nhân bị DIC muộn⁴² (hoạt độ bình thường 80–120%) dẫn đến tăng tổng hợp và tiêu thụ thrombin, thông qua sự bất hoạt bằng cách tăng nồng độ elastase bạch cầu trung tính trong tuần hoàn. Antithrombin gắn với nội mạc bị giảm còn 40% sau khi thử nghiệm bởi các yếu tố cytokine tiền viêm như IL-1 β và TNF α .⁴³ Các cytokine viêm và nội độc tố kích hoạt khởi phát giải phóng angiopoietin-2 từ tế bào nội mạc dẫn đến thoái hoá heparan sulfate và làm giảm antithrombin do mất vị trí liên kết, hậu quả dẫn đến rối loạn đông máu.

1.4. Biểu hiện lâm sàng rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng

Rối loạn đông máu là thuật ngữ chung để chỉ tình trạng mất cân bằng của hệ tiền đông máu, kháng đông máu, và con đường tiêu sợi huyết nên lâm sàng biểu hiện rất đa dạng.

Các biểu hiện lâm sàng của DIC:

Biểu hiện nhiễm trùng nặng: hội chứng đáp ứng viêm hệ thống, sốc nhiễm trùng, suy chức năng đa cơ quan, và tử vong.

Biểu hiện của tăng đông gây huyết khối: huyết khối vi mạch gặp nhiều hơn các mạch máu lớn. Huyết khối có thể bị cả tĩnh mạch và động mạch. Lâm sàng huyết khối tĩnh mạch sâu có thể chỉ sưng nề, giảm tưới máu, động mạch bắt không rõ.

Triệu chứng chảy máu do thiếu hụt các yếu tố đông máu: chảy máu, bầm tím các nơi, xuất huyết dưới da dạng giấm tiểu cầu SIC thường biểu hiện lâm sàng giống DIC sớm trong nhiễm khuẩn nặng.

1.5. Các xét nghiệm đông máu để chẩn đoán rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng

1.5.1. Các xét nghiệm đông máu cơ bản

Các xét nghiệm đông máu cơ bản để chẩn đoán SIC, DIC bao gồm: tiểu cầu, prothrombin, thời gian hoạt hoá thrombin từng phần, fibrinogen, D-dimer. Tuy nhiên nhược điểm rất lớn của các xét nghiệm đông máu cơ bản đó là không có ngưỡng giá trị để phân biệt nguy cơ chảy máu hay huyết khối, đồng thời không xác định được tình trạng tiêu sợi huyết của bệnh nhân.

1.5.2. Các xét nghiệm sản phẩm giáng hoá fibrin

1.5.2.1. D-dimer

D-dimer là một sản phẩm phân hủy fibrin bởi quá trình tiêu sợi huyết. Phân tử D-dimer chứa hai đoạn D của protein fibrin nối với nhau bằng một liên kết chéo.⁴⁴

D-dimer tăng cao rõ rệt ở bệnh nhân huyết khối nội mạch và trong DIC, bóc tách động mạch chủ cấp tính và thuyên tắc phổi. Tuy nhiên nó cũng có thể tăng cao trong một vài trường hợp khác như trong thai kì bình thường, tăng gấp hai đến bốn lần khi sinh, D-dimer cũng tăng theo độ tuổi, hạn chế sử dụng ở những người trên 80 tuổi.

D-dimer là một xét nghiệm chỉ điểm phân tử của quá trình đông máu và trong chẩn đoán DIC. Xét nghiệm này sẽ giúp phân biệt giữa những bệnh nhân có hoặc không có DIC, đặc biệt là khi kết hợp với một số xét nghiệm đông máu khác như antithrombin và fibrinopeptide-A.⁴⁵ Theo kết quả của nghiên cứu này, D-dimer là xét nghiệm có độ nhạy cao nhất (nồng độ tăng cao ở 93,7% bệnh nhân DIC), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê so với fibrinopeptide-A (89,5%), antithrombin (87,5%) và FDP (83,7%).

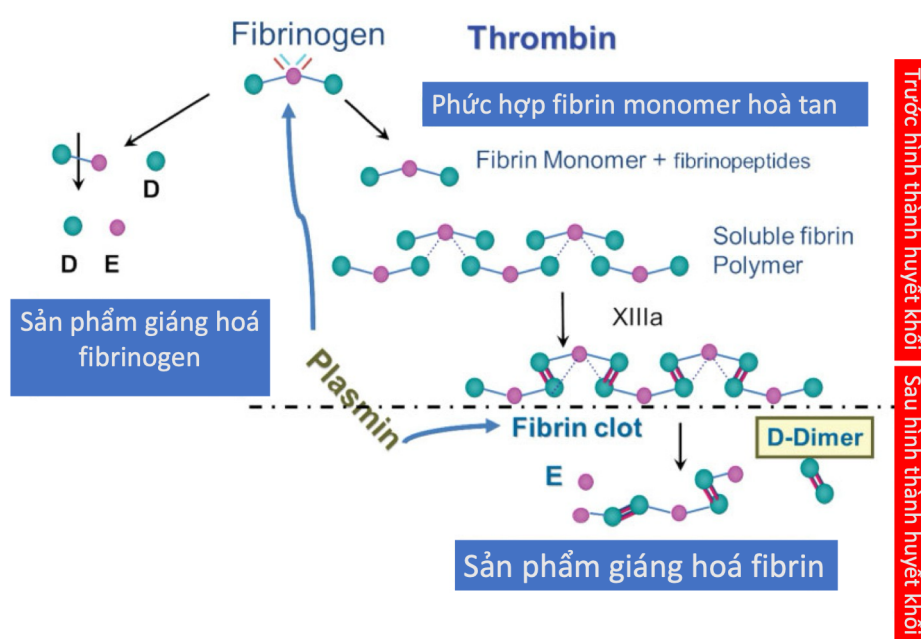
Tuy nhiên, xét nghiệm D-dimer có một số nhược điểm: thứ nhất là D-dimer phát hiện các mảnh phân giải protein tương đối nhỏ của cục máu đông, kết quả dương tính có thể phản ánh cả sự tạo fibrin ngoại mạch và nội mạch, nên không đặc hiệu hoàn toàn cho chẩn đoán DIC. Thứ hai là D-dimer xuất

hiện trong máu sau khi cục máu đông bị phân hủy bởi quá trình tiêu sợi huyết, nên nó không nhạy trong chẩn đoán DIC sớm, ngay khi cục máu đông bắt đầu hình thành.¹¹

1.5.2.2. Fibrin monomer

Fibrin monomer được tạo thành do thrombin phân cắt fibrinogen thành fibrin giải phóng chuỗi fibrinopeptide A và B. Tùy thuộc vào nồng độ và điều kiện môi trường, fibrin monomer có thể kết hợp với fibrinogen và các sản phẩm giáng hoá của fibrin/fibrinogen tạo thành phức hợp fibrin monomer hoà tan.

Fibrin hoà tan gồm phần lớn là desAA–FM hoặc desAABB–FM, vì vậy có thể coi fibrin hoà tan là phức hợp fibrin monomer hoà tan. Nhờ các kháng thể đơn dòng nhận diện chuỗi α của fibrinogen tạo thành fibrin giúp định lượng được nồng độ SF/SFMC có giá trị trong chẩn đoán rối loạn đông máu. Cũng như D-dimer, fibrin monomer là các chất chỉ thị nhạy cảm về kích hoạt quá trình đông máu hoặc tiêu sợi huyết thứ phát. Gần đây fibrin monomer và D-dimer đã được chứng minh là hữu ích trong việc chẩn đoán DIC và các bệnh huyết khối.^{15,46,47}



Hình 1.6. Quá trình hình thành fibrin và tiêu sợi huyết⁴⁸

Giá trị tham khảo fibrin monomer ở người lớn được coi là bình thường nếu nhỏ hơn 6 $\mu\text{g/mL}$.⁴⁸ Gần đây, Tạ Anh Tuấn và cộng sự⁴⁹ đã nghiên cứu trên 86 trẻ em khoẻ mạnh trước phẫu thuật chỉnh hình và đưa ra giá trị trung vị của fibrin monomer là 2,56 $\mu\text{g/mL}$ (khoảng tứ phân vị 2,5th–97,5th: 0,11–5,93 $\mu\text{g/mL}$). Đồng thời nồng độ fibrin monomer không có khác biệt giữa các nhóm tuổi và giới.

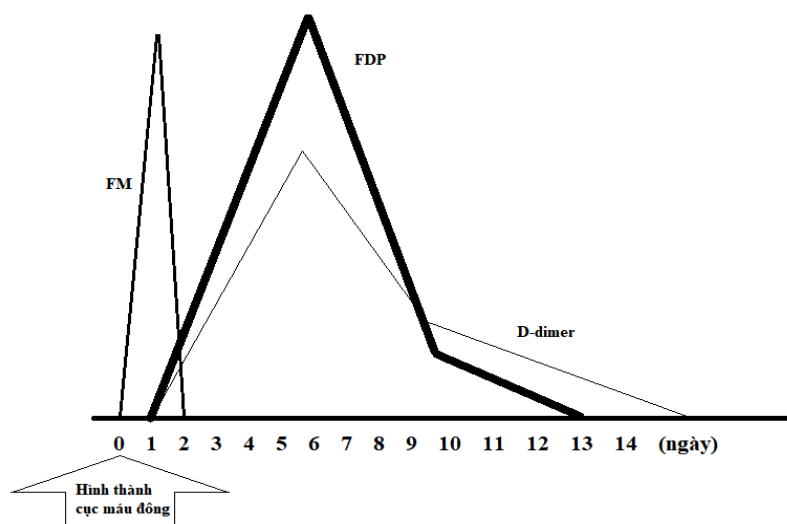
Thông thường nồng độ fibrin monomer tăng trong một số trường hợp: DIC, huyết khối, phụ nữ có thai. Ở phụ nữ có thai khoẻ mạnh, nồng độ fibrin monomer thường trong giới hạn bình thường. Tuy nhiên, nhóm phụ nữ mang thai có nguy cơ huyết khối ghi nhận fibrin monomer tăng cao, do đó đây là một xét nghiệm giúp đánh giá tình trạng tăng đông và dự báo nguy cơ huyết khối.⁵⁰

Nghiên cứu về vai trò của các sản phẩm thoái hoá fibrinogen trong chẩn đoán huyết khối của Wada và cộng sự¹² nhận thấy nồng độ của fibrin monomer trong huyết tương của người lớn bình thường nhỏ hơn 6,0 $\mu\text{g/mL}$, và nồng độ fibrin monomer huyết tương có xu hướng tăng cao trong các bệnh lý tiềm ẩn đến huyết khối. Nồng độ fibrin monomer cũng tăng cao trong trường hợp có huyết khối, sau ghép gan hoặc sau phẫu thuật. Hơn 50% người bệnh có nồng độ fibrin monomer tăng trên 6,0 $\mu\text{g/mL}$ có một biến cố liên quan đến huyết khối. Điều đó cho thấy rằng người bệnh có nồng độ fibrin monomer trong máu cao có nguy cơ cao mắc các bệnh lý liên quan đến tình trạng hoạt hoá đông máu quá mức.

So sánh sự khác nhau về biến đổi nồng độ D-dimer và fibrin monomer trong các giai đoạn của bệnh lý huyết khối

Fibrin monomer được giải phóng từ fibrinopeptid A từ fibrinogen bởi thrombin trong giai đoạn tăng đông,¹¹ ngược lại D-dimer được tạo thành bởi quá trình tiêu sợi huyết liên kết chéo thứ phát từ fibrin trong giai đoạn sau của huyết khối.¹² Nồng độ fibrin monomer trong huyết tương tăng ngay trước khi tạo huyết khối và giảm sau đó 2–3 ngày. Song song với đó, nồng

độ D-dimer huyết tương tăng ở thời điểm huyết khối đã hình thành và duy trì ở mức cao 7 ngày sau đó. Vì vậy việc dự báo bệnh nhân có nguy cơ huyết khối có thể bị bỏ qua ở giai đoạn sớm nếu chỉ quan tâm nồng độ D-dimer, do đó nên khảo sát cả fibrin monomer và D-dimer.



Hình 1.7. Biến đổi nồng độ các sản phẩm thoái hoá fibrinogen theo thời gian¹²

1.5.3. Các protein chống đông sinh lí

1.5.3.1. *Antithrombin*

Antithrombin III thường được gọi là antithrombin, là một chuỗi đơn glycoprotein được sản xuất ở gan. Antithrombin là một thành viên của chất ức chế siêu họ protease serine. Nó ức chế con đường nội sinh (yếu tố XIa), ngoại sinh (yếu tố VIIa), và con đường đông máu chung (yếu tố Xa, thrombin).⁵¹ Ở trạng thái tự nhiên, antithrombin hoạt động để trung hoà từ enzyme serin. Glycosaminoglycan trong thành mạch máu làm tăng mạnh hoạt tính antithrombin.⁵² Antithrombin được tăng cường hoạt động bằng heparin, làm tăng hoạt tính gấp 1000 bằng cách gắn với antithrombin và ngăn ngừa nó tương tác với heparan sulfantithrombine trên tế bào nội mạc.⁵³

Antithrombin được cho là có tác dụng chống viêm bằng cách ức chế con đường thác đông máu và ức chế thrombin. Thrombin hoạt hoá tiểu cầu và

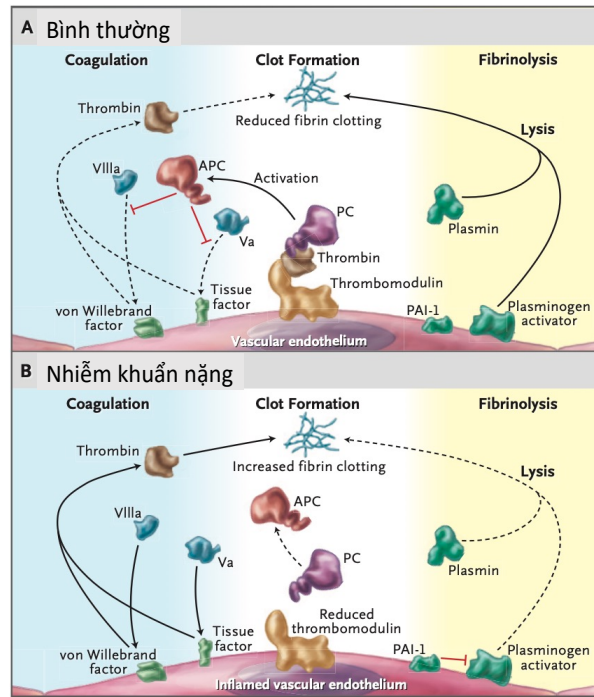
tế bào nội mạc, dẫn đến tăng phản ứng viêm tại chỗ. Tiểu cầu phản ứng với phản ứng viêm tại chỗ, làm tăng tiết các chất trung gian gây viêm, huy động bạch cầu trung tính và các tế bào gây viêm khác, do đó lan truyền quá trình gây viêm. Thêm vào đó, antithrombin gây ra giải phóng prostacyclin, gây ức chế hoạt hoá và ngưng tập tiểu cầu, và hoạt động xa hơn ở phía dưới con đường đông máu bằng cách ngăn ngừa hoạt hoá bạch cầu trung tính. Antithrombin gắn với các receptor của bạch cầu và bạch cầu lympho, ngăn chặn chúng tương tác với tế bào nội mạc, do đó làm giảm quá trình viêm tại chỗ. Antithrombin đã được nhận thấy suy giảm ở các bệnh nhân người lớn nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn, do giảm tổng hợp, tăng thoái hoá do bạch cầu trung tính, tăng tiêu thụ do tăng tổng hợp thrombin trong DIC.⁵⁴ Rất nhiều các cytokine tiền viêm được chỉ ra có vai trò làm giảm tổng hợp các glycosaminoglycan nội sinh, vì thế gián tiếp làm giảm hoạt tính của antithrombin.

1.5.3.2. Protein C

Protein C là một chất hoà tan, phụ thuộc vitamin K, phân huỷ protein serin huyết tương, đóng vai trò trung tâm trong chống đông nội sinh.⁵⁵ Protein C được hoạt hoá khi thrombin gắn với phân tử thrombomodulin, tương tác và phân tách protein C zymogen. Protein C được hoạt hoá là một chất chống đông máu mạnh, đồng thời là chất tiền tiêu sợi huyết có khả năng bất hoạt các yếu tố đông máu Va, VIIIa⁵⁶ và PAI-1.⁵⁷ Các cytokines tiền viêm như yếu tố hoại tử u làm suy giảm hoạt tính thrombomodulin vì thế làm giảm hoạt tính protein C. Giảm hoạt tính protein C ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng đã được chỉ ra có mối tương quan với tăng tỉ lệ tử vong.⁵⁸⁻⁶¹ Các nghiên cứu này dẫn đến giả thuyết rằng bổ sung protein C có thể có ích với các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng.

Ngoài vai trò chống đông, protein C còn được chỉ ra có vai trò ức chế đáp ứng viêm hệ thống ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng.^{55,62} Thêm vào đó, protein C hoạt hoá được báo cáo có vai trò ức chế NO gây ra rối loạn chức

năng mạch máu, chết theo chương trình của tế bào lympho và tế bào nội mạc, và hoạt hoá bạch cầu trung tính. Trong các nghiên cứu trên động vật, protein C biến đổi gen vẫn giữ được vai trò chống đông, làm giảm nguy cơ chảy máu. Ngược lại, ở động vật có viêm phúc mạc và viêm phổi, hiệu quả của protein C hoạt hoá liên quan đến tác dụng chống đông.



Hình 1.8. Cơ chế hoạt động của protein C⁶³

1.5.4. Các xét nghiệm khác

Một số xét nghiệm phân tử được sử dụng để chẩn đoán SIC bao gồm phức hợp thrombin-antithrombin, fibrin hoà tan, mảnh vỡ prothrombin được sửa đổi trong đề xuất tiêu chuẩn của Hội huyết khối và đông máu Nhật Bản.⁶⁴ Một trong các biểu hiện đặc trưng của SIC là ức chế quá trình tiêu sợi huyết do tăng sản xuất ức chế hoạt hoá plasminogen-1, đồng thời nó cũng được ghi nhận là chất chỉ thị hữu dụng xác định mức độ nặng của nhiễm trùng.⁶⁵ Sự ức chế quá trình tiêu sợi huyết cũng được đánh giá qua tỉ số thrombin-antithrombin/phức hợp plasmin-ức chế plasmin, tỉ số này được ghi nhận cao hơn ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng.⁶⁶

Gần đây, nghiên cứu của Tạ Anh Tuấn và cộng sự⁶⁷ trên 56 trẻ em nhiễm khuẩn huyết nhận thấy nhóm bị suy giảm quá trình tiêu sợi huyết đánh giá bởi ghi động học cục máu đông (Rotational thromboelastometry - ROTEM) liên quan tới thời gian nằm PICU dài hơn ở nhóm sống, và tiên lượng tử vong sớm hơn ở nhóm tử vong. Một nghiên cứu khác nhận thấy ROTEM có thể nhận biết DIC tốt, đồng thời tăng khả năng chẩn đoán khi kết hợp với các protein chống đông khác như aPC hoặc antithrombin.⁶⁸

Các túi ngoại bào là một dấu ấn sinh học mới tiềm năng, số lượng túi ngoại bào từ bạch cầu được báo cáo là một dấu ấn sớm và liên quan đến SIC.⁶⁹ Tuy nhiên vẫn cần các nghiên cứu thêm để khẳng định hiệu quả của các xét nghiệm này có thể ứng dụng trên lâm sàng.

Dấu ấn sinh học đông máu quan trọng nữa trong nhiễm khuẩn gồm các phân tử bị phá huỷ trong tuần hoàn như DNA tế bào tự do và các histones cũng được ghi nhận tác động đến đông máu bằng cách thúc đẩy hoạt hoá con đường đông máu, ngưng tập tiểu cầu, và ức chế quá trình tiêu sợi huyết.⁷⁰

1.6. Chẩn đoán rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng

1.6.1. Các thang điểm chẩn đoán

Có rất nhiều thang điểm để chẩn đoán rối loạn đông máu trong nhiễm khuẩn nặng. Cho đến hiện tại, thang điểm DIC ISTH-2001 được sử dụng nhiều nhất. Ưu điểm của thang điểm ISTH-2001 là dễ sử dụng và có khả năng phân biệt được trẻ bị DIC muộn, DIC sớm, và không DIC ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng.^{67,71} Nhược điểm là thang điểm DIC ISTH-2001 chưa có hiệu chỉnh riêng cho đối tượng trẻ em.

Bảng 1.1. Các thang điểm chẩn đoán SIC và DIC¹

Thang điểm Tiêu chí	Hội Huyết khối và Đông máu quốc tế (ISTH-DIC)	Hội Huyết khối và Đông máu quốc tế sửa đổi (mISTH-DIC)	Hội Huyết khối và Đông máu quốc tế (ISTH-SIC)	Hội bệnh cấp tính Nhật Bản (JAAM-DIC)
SOFA ^a			1: 1 điểm 2: 2 điểm	≥ 3: 1 điểm
Tiểu cầu ($\times 10^9/L$)	≤ 100: 1 điểm ≤ 50: 2 điểm	≤ 100: 1 điểm ≤ 50: 2 điểm	< 150: 1 điểm < 100: 2 điểm	< 120: 1 điểm < 80: 3 điểm
Fibrin monomer ($\mu g/mL$)				≥ 10: 1 điểm ≥ 25: 3 điểm
D-dimer ($\mu g/mL$)	≥ 1: 2 điểm > 2: 3 điểm	≥ 1: 2 điểm ≥ 2: 3 điểm		
Fibrinogen (mg/dL)	≤ 100: 1 điểm			
PT (s)	≥ 3: 1 điểm ≥ 6: 2 điểm	≥ 3: 1 điểm ≥ 6: 2 điểm		
PT bệnh/chứng				≥ 1,2: 1 điểm
PT/INR			> 1,2: 1 điểm > 1,4: 2 điểm	
Chẩn đoán DIC/SIC	≥ 5 điểm	≥ 5 điểm	≥ 4 điểm	≥ 4 điểm

^aSOFA: chấm điểm suy chức năng các cơ quan: hô hấp, tuần hoàn, thần kinh, thận, đông máu

ISTH đã đưa ra bảng điểm sàng lọc SIC bổ sung với ưu điểm có khả năng tiên lượng mạnh tử vong ngày thứ 28 ở bệnh nhân bị SIC. Bởi vì giai đoạn sớm nhiễm khuẩn đặc trưng bởi nồng độ ức chế plasminogen-1 (PAI-1) tăng cao và ức chế quá trình tiêu sợi huyết với giá trị fibrinogen bình thường, thang điểm SIC chấm lúc giai đoạn DIC sớm không bao gồm fibrinogen và sản phẩm thoái giáng fibrinogen. Trong một nghiên cứu hồi cứu năm 2017 tại Nhật Bản của Iba và cộng sự⁷² ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, fibrinogen, các sản phẩm thoái giáng fibrinogen không khác biệt giữa nhóm sống và nhóm tử vong, vì thế nó có thể không liên quan đến khả năng chẩn

đoán phân biệt sớm. Cả thang điểm mISTH và SIC đều có khả năng độc lập liên quan đến mức độ nặng của bệnh và tử vong ở ICU, nhưng thang điểm mISTH tiên lượng tử vong tốt hơn so với thang điểm SIC. Thang điểm SIC được thiết kế để xác định sớm tình trạng rối loạn đông máu từ DIC sớm chuyển sang DIC muộn. Khi sàng lọc trước bằng thang điểm SIC sau đó sử dụng thang điểm ISTH để theo dõi với độ đặc hiệu cao hơn.

Trên đối tượng trẻ em, có rất ít nghiên cứu về SIC. Nghiên cứu của Jhang và cộng sự⁷³ tại Hàn Quốc năm 2020 sửa đổi thang điểm SIC của người lớn để áp dụng trên đối tượng 135 trẻ sốc nhiễm trùng. Thang điểm SIC cho trẻ em này bao gồm PT, D-dimer, và suy chức năng 5 cơ quan (pediatric Sequential Organ Failure Assessment–pSOFA)⁷⁴ (hô hấp, tuần hoàn, gan, thận, và đông máu). Thang điểm pSOFA cho trẻ em khác thang điểm SOFA của người lớn bao gồm cả tiểu cầu. Nghiên cứu này thay thế tiểu cầu bằng D-dimer vào thang điểm DIC của ISTH. Khi phân tích logistic hồi qui đa biến nhận thấy thang điểm SIC sửa đổi cho trẻ em là một yếu tố độc lập tiên lượng tử vong ngày thứ 28 (OR 1,87, 95% CI 1,20–2,90), $p = 0,005$). Khả năng dự đoán tử vong ngày thứ 28 khi sử dụng diện tích dưới đường cong AUROC là 0,771 (95% CI: 0,658–0,883) của thang điểm SIC sửa đổi tốt hơn thang điểm SIC của người lớn và thang điểm DIC.

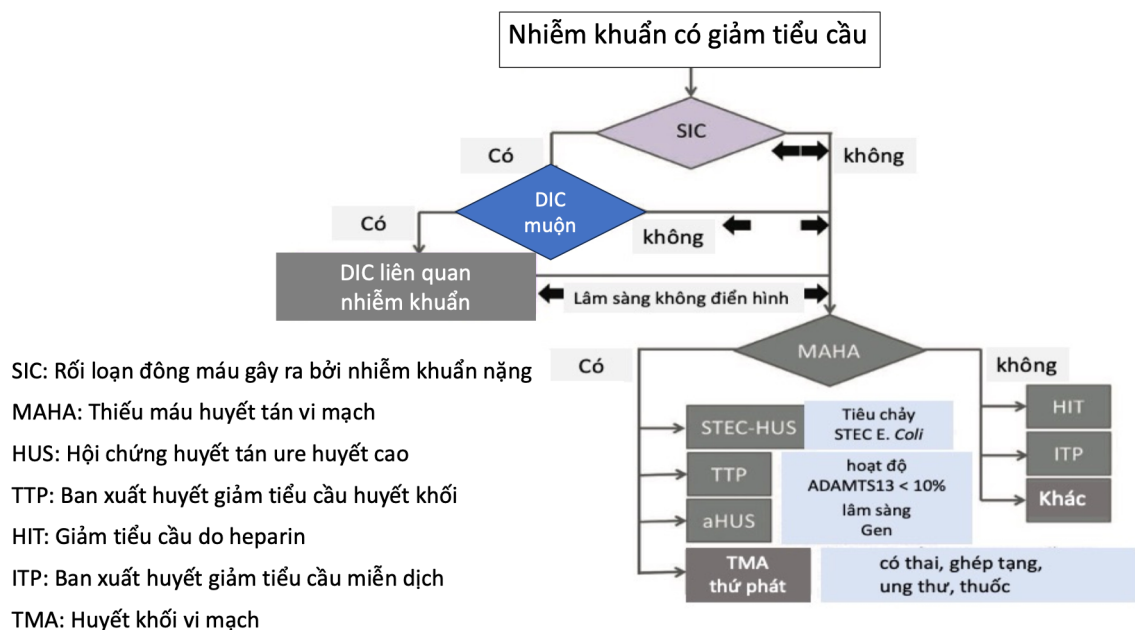
Bảng 1.2. Thang điểm SIC sửa đổi cho trẻ em⁷³

Thang điểm Tiêu chí	SIC			SIC sửa đổi		
	0	1	2	0	1	2
Điểm						
Tiểu cầu ($\times 10^9/L$)	> 150	100–150	< 100	–	–	–
D-dimer	–	–	–		Tăng nhẹ	Tăng nhiều
Fibrinogen	–	–	–	–	–	–
INR		1,2–1,4	> 1,4		1,2–1,4	> 1,4
SOFA		1	≥ 2			
pSOFA ^b				≤ 5	5–10	> 10
Chẩn đoán	≥ 4 điểm			≥ 4 điểm		

^bpSOFA đánh giá suy chức năng 5 cơ quan: hô hấp, tuần hoàn, gan, thận, đông máu.

1.6.2. Chẩn đoán phân biệt

Giảm tiểu cầu tiến triển là dấu hiệu nhận biết rối loạn đông máu trong SIC (Hình 1.5). Tuy nhiên tình trạng này cũng gây ra bởi nhiều nguyên nhân khác ở các bệnh nhân nặng. Cần phân biệt với bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối do bẩm sinh hoặc mắc phải. Các bệnh nhân bị huyết khối vi mạch do nút tiểu cầu được hình thành quá mức trong lòng mạch gây giảm tiểu cầu và thiếu máu tan máu. Bệnh giảm tiểu cầu mắc phải là một bệnh lý tự miễn gây ra bởi sự suy giảm hoặc ức chế enzyme ADAMTS13 làm phân tách yếu tố vWF để ngăn ngừa tình trạng tăng đông. Sự suy giảm ADAMTS13 thường đến từ tình trạng nhiễm trùng⁷⁵ và cần thay huyết tương hàng ngày để điều trị bệnh và làm giảm tỉ lệ tử vong.⁷⁶



Hình 1.9. Lưu đồ chẩn đoán rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn¹

Một tình trạng khác cũng gây giảm tiểu cầu là hội chứng huyết tán ure huyết cao. Có hai loại hội chứng huyết tán ure huyết cao: *Escherichia coli* sinh độc tố Shiga thường gây bệnh ở trẻ em, đặc trưng bởi viêm đại tràng chảy máu nặng, thiếu máu huyết tán vi mạch, và tổn thương thận cấp với nguy cơ tử vong cao.⁷⁷ Loại hội chứng huyết tán ure huyết cao thứ hai ít gặp hơn là hội chứng không điển hình, có biểu hiện tương tự loại điển hình như gây ra bởi hoạt hoá bổ thể, điều trị bằng thuốc eculizumab tác dụng ức chế bổ thể.⁷⁸

Một tình trạng bệnh lý huyết khối vi mạch quan trọng khác trên lâm sàng có thể gặp là giảm tiểu cầu do heparin (heparin-induced thrombocytopenia HIT). Đây là tình trạng bệnh lý tự miễn gây ra bởi các kháng thể hoạt hoá tiểu cầu, nhận biết bởi phức hợp đa phân tử yếu tố tiểu cầu 4 gắn với heparin. Bệnh lý này gặp ở các bệnh nhân có sử dụng thuốc chống đông heparin. Đánh giá lâm sàng HIT gắn với “4 T: thrombocytopenia, Timing of platelet count fall, thrombosis or other sequelae, other causes for thrombocytopenia–giảm tiểu cầu, thời gian khởi phát, huyết khối, và các nguyên nhân khác gây giảm tiểu

cầu”.⁷⁹ Ngoài ra xét nghiệm miễn dịch phụ thuộc yếu tố tiêu cầu 4 dương tính cũng hỗ trợ cho chẩn đoán.⁸⁰ Trên thực tế lâm sàng, tình trạng giảm tiêu cầu do heparin dễ nhầm lẫn với SIC, đặc biệt ở các trường hợp sốc gan, chảy máu thượng thận, hoại tử da hoặc chi.⁸¹ Để giải quyết tình trạng này cần sử dụng các thuốc chống đông ức chế trực tiếp thrombin như atroxan hoặc bivalirubin.

1.7. Điều trị rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn

Về kiểm soát SIC, DIC các nghiên cứu gần đây cho thấy việc trì hoãn điều trị có thể gây tác hại.⁸² Việc điều trị cần nhanh chóng kiểm soát nhiễm trùng. Các biện pháp khác bao gồm ức chế tác động của prothrombin. Heparin và các đồng phân được sử dụng rộng rãi nhất để điều trị và phòng ngừa huyết khối. Tuy nhiên, hiệu quả của nó để điều trị SIC hoặc DIC vẫn còn nhiều tranh cãi và tác dụng hạn chế trong phòng ngừa huyết khối sâu.

Cho đến thời điểm hiện tại chưa có một hướng dẫn thống nhất toàn cầu về điều trị đặc hiệu SIC. Hiệu quả của các protein chống đông tự nhiên như antithrombin, aPC, chất ức chế con đường yếu tố mô được thử nghiệm nhưng chưa cho kết quả khả quan. Ngược lại, các phân tích được tiến hành đánh giá ở nhóm bệnh nhân DIC cho thấy hiệu quả khả quan của antithrombin và aPC tái tổ hợp.^{83,84} Mặc dù có nghiên cứu chỉ ra hiệu quả sử dụng antithrombin ở các bệnh nhân nhiễm trùng có DIC.⁸⁵ Tuy nhiên các hướng dẫn điều trị nhiễm trùng huyết ở cả người lớn và trẻ em đều chưa đề cập đến liệu pháp này.^{86,87}

Mặc dù huyết tương đông lạnh được sử dụng cho các bệnh nhân DIC có chảy máu hoặc thiếu hụt các yếu tố đông máu ngoài antithrombin, tuy nhiên chưa có các nghiên cứu để làm rõ vai trò của liệu pháp này. Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng về hiệu quả của thrombomodulin tái tổ hợp ghi nhận kết quả tỉ lệ tử vong 28 ngày cải thiện 2,6% ở 800 bệnh nhân người lớn có nhiễm trùng, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê.⁸⁸

Cả hai quá trình viêm và rối loạn đông máu đều đóng vai trò quan trọng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng. Chính vì thế việc sử dụng liệu pháp thay thế

antithrombin được đề xuất trong các nghiên cứu trước đó.⁸⁹ Luận cứ của liệu pháp này đến từ nghiên cứu trước đó nhận thấy nồng độ antithrombin, protein C, protein S giảm đáng kể ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng. Fourrier và cộng sự⁵⁸ nhận thấy nồng độ antithrombin dưới 50% thì có giá trị tiên lượng tử vong sớm với độ nhạy 96% và độ đặc hiệu 76%. Trong một thử nghiệm lâm sàng nhỏ, Fourrier và cộng sự⁹⁰ thay thế antithrombin ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và kết quả ghi nhận tỉ lệ tử vong giảm tới 49%, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê vì cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nhỏ khác so sánh antithrombin với giả dược điều trị trên 42 bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng nhận thấy các bệnh nhân điều trị với antithrombin giảm 39% tỉ lệ tử vong (25% tử vong, 5/20) so với 41% tử vong (9/22).⁹¹ Liệu pháp thay thế antithrombin ghi nhận là biện pháp an toàn và các tác dụng không mong muốn là tối thiểu. Mặc dù các thử nghiệm lâm sàng này cho thấy lợi ích giảm tỉ lệ tử vong rất nhỏ, tuy nhiên nó cũng khuyến khích các thử nghiệm lâm sàng lớn hơn ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng.

Năm 2001 Warren và cộng sự⁹² nghiên cứu một thử nghiệm lâm sàng lớn mù đôi, thuốc–giả dược, ngẫu nhiên đánh giá hiệu quả của liệu pháp thay thế antithrombin ở 2314 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng trong thử nghiệm KyberSept. Các bệnh nhân được ngẫu nhiên thay thế antithrombin hoặc giả dược, sau đó đánh giá tỉ lệ tử vong sau 28 ngày. Các đánh giá tiếp theo ở 56 ngày và 90 ngày, thời gian nằm ICU và tần suất xuất hiện mới suy chức năng cơ quan. Nồng độ antithrombin dưới ngưỡng bình thường 60% chiếm tới hơn 50% ở cả 2 nhóm. Không có khác biệt nào được ghi nhận ở cả 2 nhóm, bao gồm tỉ lệ tử vong ở 28 ngày, 56 ngày, và 90 ngày, thời gian nằm ICU. Hơn nữa, không có khác biệt về tần suất xuất hiện mới suy chức năng cơ quan. Ngược lại, thử nghiệm này ghi nhận liệu pháp thay antithrombin an toàn (khi dùng không kèm heparin). Cuối cùng, nghiên cứu nhận thấy các bệnh nhân

được dùng antithrombin có nồng độ antithrombin tăng lên 115%, còn nhóm giả dược thì không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Trong phần bàn luận nghiên cứu, các tác giả đưa ra một số giả thuyết lí giải vì sao kết quả nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê. Tần suất bệnh nhân tham gia nghiên cứu bị suy giảm nồng độ antithrombin dưới 60%, vì vậy khi bổ sung antithrombin làm nghiên cứu không có khác biệt có ý nghĩa thống kê. Hơn nữa nồng độ đạt 200–250% của bình thường thì mới đạt mức mong muốn, và các bệnh nhân không thể đạt được nồng độ mong muốn đó. Cuối cùng phân nhóm bệnh nhân sử dụng heparin có thể làm giảm kết quả mong đợi của nghiên cứu vì heparin có thể ức chế khả năng chống viêm tự nhiên của antithrombin bằng cách ngăn chặn việc gắn kết giữa glycosaminoglycan trên bề mặt nội mô.^{93,94} Phân tích nhóm nhỏ bệnh nhân nhận cả hai phương pháp điều trị antithrombin và heparin liều thấp để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu không đáp ứng khả thi với liệu pháp bổ sung antithrombin. Mặc dù không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ tử vong, nghiên cứu nhận thấy các bệnh nhân có sử dụng heparin có tỉ lệ chảy máu cao hơn.⁹³

Cho đến hiện tại có rất ít nghiên cứu về liệu pháp thay thế antithrombin tại Mỹ và châu Âu, tại châu Á thì đây cũng là lĩnh vực được Nhật Bản quan tâm nghiên cứu. Một nghiên cứu nhỏ của Gando và cộng sự⁹⁵ nhận thấy bổ sung antithrombin giúp cải thiện khả năng hồi phục DIC. Một nghiên cứu khác quan sát trên 1000 bệnh nhân nhận thấy liệu pháp bổ sung antithrombin làm giảm tỉ lệ tử vong ở những bệnh nhân có nồng độ antithrombin <43%.⁹⁶

Cũng có một số nghiên cứu kết hợp giữa bổ sung antithrombin và thrombomodulin ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng có rối loạn đông máu. Thrombomodulin là một protein tế bào nội mạc hoạt hoá protein C, sản xuất aPC có vai trò ức chế hình thành thrombin.⁹⁷ Trong năm 2007, một thử nghiệm lâm sàng nhỏ tại Nhật Bản trên 234 bệnh nhân bị DIC nhận được cả

thrombomodulin hoà tan tái tổ hợp của người hoặc liều thấp heparin và kết quả nhận thấy nhóm nhận được thrombomodulin cải thiện đáng kể DIC.⁹⁸ Kể từ đó, bổ sung thrombomodulin trở thành một chiến lược điều trị tại Nhật Bản từ 2008, mặc dù không có thêm thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng chứng minh cải thiện tỉ lệ tử vong.

Cho đến nay chưa có nghiên cứu nào so sánh giữa liệu pháp bổ sung thrombomodulin và bổ sung antithrombin. Một thử nghiệm nhỏ trên 129 bệnh nhân nhiễm trùng gây ra DIC so sánh liệu pháp bổ sung thrombomodulin và antithrombin so với bổ sung antithrombin độc lập nhận thấy biện pháp kết hợp giúp cải thiện số lượng tiểu cầu và làm giảm nồng độ D-dimer nhanh hơn liệu pháp bổ sung antithrombin đơn độc.⁹⁹ Thêm vào đó, tỉ lệ tử vong ngày thứ 28 giảm đáng kể ở nhóm kết hợp bổ sung thrombomodulin và antithrombin. Nghiên cứu này khuyến khích thêm các nghiên cứu thử nghiệm đa trung tâm lớn hơn về liệu pháp kết hợp bổ sung thrombomodulin và antithrombin trong tương lai.

Tóm lại, cho đến hiện tại thì liệu pháp bổ sung thrombomodulin và antithrombin để điều trị nhiễm trùng gây ra rối loạn đông máu đều được cho phép tại Mỹ. Mặc dù thử nghiệm pha 2 cho kết quả khả quan, thử nghiệm pha 3 không nhận thấy cải thiện tỉ lệ tử vong ở nhóm nhận được liệu pháp thay thế các chất kháng đông tự nhiên. Có một vài nghiên cứu nhận thấy hiệu quả ở nhóm bệnh nhân đặc biệt, tuy nhiên cần thêm những nghiên cứu lớn hơn chứng minh hiệu quả của phương pháp này.

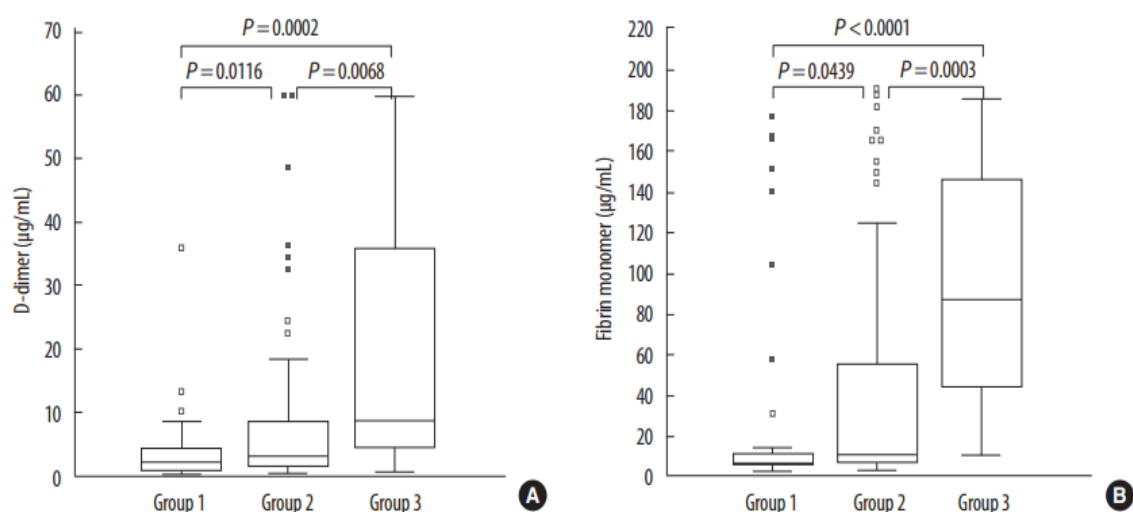
1.8. Các nghiên cứu về fibrin monomer, antithrombin, protein C

Cho đến nay vẫn có rất ít nghiên cứu trên thế giới được tiến hành để đánh giá khả năng chẩn đoán DIC của fibrin monomer ở trẻ em, chủ yếu là các nghiên cứu ở người lớn. Nghiên cứu của Singh và cộng sự¹⁰⁰ năm 2017 tại Ấn Độ trên 70 bệnh nhân người lớn nhận thấy giá trị trung vị của D-dimer và fibrin monomer ở nhóm bệnh nhân DIC muộn cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân DIC sớm và nhóm không có DIC. Điều thú vị là không giống như D-dimer, fibrin monomer cũng được ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm DIC sớm và nhóm không có DIC ($p = 0,001$). Giá trị đường cong AUROC nhận thấy fibrin monomer có giá trị tiên lượng dương tính, độ đặc hiệu, và giá trị tiên lượng âm tính cao hơn D-dimer trong tiên lượng khởi phát DIC muộn. Phân tích đa biến nhận thấy chỉ có fibrin monomer là một yếu tố tiên lượng độc lập hữu ích trong việc phân biệt bệnh nhân DIC muộn với bệnh nhân không có DIC (OR 18,3; CI 3,45–97,19; $p = 0,001$). Nghiên cứu kết luận rằng fibrin monomer là một xét nghiệm chỉ báo tốt hơn D-dimer trong phân biệt bệnh nhân có DIC muộn và DIC sớm với bệnh nhân không có DIC, tăng khả năng phát hiện sớm bệnh nhân có nguy cơ DIC giúp cho việc chẩn đoán và can thiệp kịp thời.

Nghiên cứu của Wada và cộng sự¹¹ năm 2010 tại Nhật Bản trên 1184 bệnh nhân người lớn DIC. Tác giả nhận thấy fibrin monomer có giá trị chẩn đoán DIC cao hơn so với các xét nghiệm khác. Ở nhóm bệnh nhân có DIC muộn hoặc DIC sớm, nồng độ của hầu hết các dấu ấn sinh học của quá trình đông cầm máu (fibrin và sản phẩm giáng hoá fibrinogen, phức hợp thrombin-antithrombin, phức hợp plasmin-ức chế antiplasmin, D-dimer, thrombomodulin, và fibrin hoà tan trong máu) đều cao hơn rõ rệt so với nhóm

bệnh nhân không có DIC. Trong nhóm DIC muộn theo tiêu chuẩn ISTH, hầu hết các dấu ấn sinh học cũng tăng đáng kể ở các bệnh nhân DIC muộn hơn các bệnh nhân không có DIC muộn. Nồng độ fibrin hoà tan ở bệnh nhân DIC muộn cao hơn đáng kể so với các bệnh nhân DIC sớm, và không có DIC. Nồng độ fibrin hoà tan trong máu cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân DIC muộn so với bệnh nhân không rõ ràng. Phân tích đường cong AUROC chỉ ra rằng nồng độ fibrin hoà tan là dấu ấn chỉ điểm tốt hơn để chẩn đoán DIC muộn. Nghiên cứu kết luận các phát hiện trên gợi ý rằng nồng độ fibrin hoà tan trong máu có thể là dấu ấn hữu ích để chẩn đoán DIC muộn.

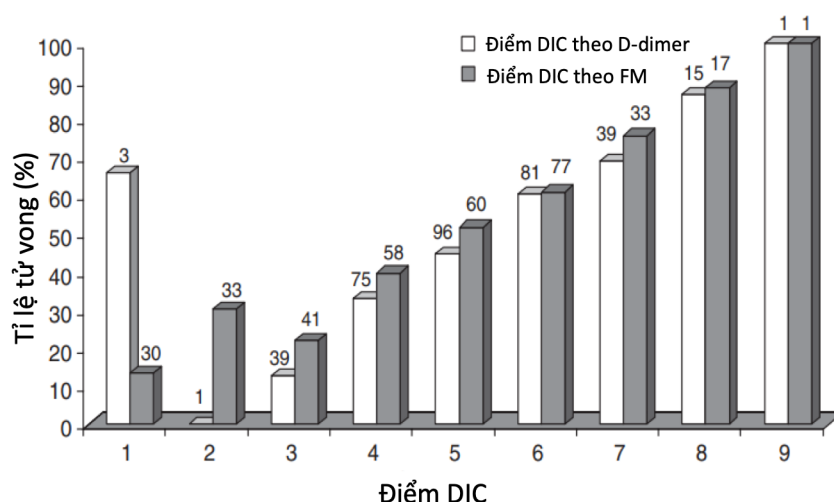
Nghiên cứu của Park K-J và cộng sự¹⁵ tại Hàn Quốc năm 2011 tiến hành trên 139 bệnh nhân người lớn đánh giá khả năng chẩn đoán DIC của fibrin monomer. Kết quả của nghiên cứu nhận thấy giá trị tham khảo của fibrin monomer ở nhóm chứng là 7,8 $\mu\text{g/mL}$. Bệnh nhân được chẩn đoán DIC được chia làm 3 nhóm: không có DIC ($n = 43$), DIC sớm ($n = 80$), và DIC muộn ($n = 16$). Phân tích đường cong AUROC chỉ ra khả năng chẩn đoán DIC của fibrin monomer tương đương so với D-dimer ở cả nhóm DIC sớm và DIC muộn (lần lượt $p = 0,596$ và $0,553$). Thêm vào đó fibrin monomer có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên lượng dương tính, giá trị tiên lượng âm tính cao hơn D-dimer để chẩn đoán phân biệt DIC muộn với không có DIC. Nghiên cứu kết luận rằng fibrin monomer có khả năng chẩn đoán DIC tương đương D-dimer. Fibrin monomer có thể có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn D-dimer trong chẩn đoán DIC muộn, nhưng không phải nhóm DIC sớm.



Hình 1.10. Biểu đồ nồng độ của D-dimer (A) và fibrin monomer (B) của 3 nhóm bệnh nhân¹⁵

Nghiên cứu của Dempfle và cộng sự¹⁴ năm 2004 tại Đức trên 359 bệnh nhân người lớn nằm ICU, so sánh giá trị tiên lượng ở nhóm bệnh nhân hồi sức sau phẫu thuật sử dụng D-dimer hoặc fibrin monomer trong thang điểm DIC muộn của ISTH. Kết quả nghiên cứu nhận thấy sử dụng fibrin monomer trong thang điểm tỉ lệ tử vong ngày 28 của bệnh nhân có DIC muộn ngày đầu tiên là 50%, bệnh nhân không có DIC muộn là 14% ($p < 0,0001$). Trong khi sử dụng D-dimer trong thang điểm thì tỉ lệ tử vong ngày 28 là 35,5% ở bệnh nhân có DIC muộn, và 15,5% ở bệnh nhân không có DIC muộn. Nghiên cứu kết luận việc sử dụng fibrin monomer thay cho D-dimer giúp làm tăng giá trị chẩn đoán DIC muộn của thang điểm ISTH.

Bên cạnh vai trò chẩn đoán DIC, một vài nghiên cứu gần đây còn chỉ ra vai trò của thang điểm DIC theo ISTH trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng. Nghiên cứu của Gris JC và cộng sự⁹ trên 350 bệnh nhân người lớn nhận thấy tăng điểm DIC ≥ 4 tính theo fibrin monomer tăng nổi bật nguy cơ tử vong.



Hình 1.11. Tỷ lệ tử vong theo thang điểm DIC nhóm dùng D-dimer và nhóm dùng fibrin monomer⁹

Ở trẻ em có rất ít nghiên cứu về antithrombin. Một trong những nghiên cứu nổi bật là của Niederwanger và cộng sự¹⁰¹ tại Áo năm 2018, hồi cứu trên 164 trẻ em ($42 < 1$ tuổi; $122 \geq 1$ tuổi) nhận thấy trẻ dưới 1 tuổi có antithrombin dưới 41,5% liên quan đến tử vong cao hơn (AUROC 0,83, giá trị chẩn đoán “tốt”), và với trẻ trên 1 tuổi dưới 67,5% (AUROC 0,68, giá trị chẩn đoán “kém”). Lí do nghiên cứu phân tích theo ngưỡng tuổi là vì giả thuyết hoạt độ antithrombin thay đổi theo lứa tuổi. Đây là một hướng nghiên cứu cần làm rõ hơn trong tương lai.

Ứng dụng protein C trên lâm sàng trong chẩn đoán DIC được tiến hành ở một số nghiên cứu nổi bật sau. Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đầu tiên sử dụng protein C hoạt hoá tái tổ hợp điều trị các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng có tên PROWESS.¹⁰² Đây là nghiên cứu giả dược, ngẫu nhiên, mù đôi trên 1690 bệnh nhân, khoảng 75% bệnh nhân có suy đa cơ quan. Kết quả nhóm điều trị với protein C hoạt hoá tỷ lệ tử vong là 24,7% tại ngày 28 so với 30,8% ở nhóm giả dược ($p = 0,005$). Tỷ lệ gặp biến chứng chảy máu ở nhóm

dùng thuốc là 24,9% so với 17,7% ở nhóm giả dược ($p = 0,001$). Tần suất chảy máu nghiêm trọng trong nghiên cứu này cao hơn nhóm giả dược (3,5% so với 2%, $p = 0,06$). Dựa vào dữ liệu của nghiên cứu này, năm 2001 cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc Hoa Kỳ và cơ quan quản lý thuốc châu Âu đã chấp thuận sử dụng protein C hoạt hoá để điều trị cho các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng có nguy cơ tử vong cao. Mặc dù quyết định này gây ra một số tranh cãi vì lý do có một số bệnh nhân tử vong trong 28 ngày vì bệnh nền. Theo hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn nặng của người lớn, việc sử dụng protein C là hợp lý ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, có nguy cơ cao.

Nghiên cứu của Samransamruajkit và cộng sự¹⁰³ tại Thái Lan năm 2007 trên 1100 trẻ em nhập PICU ghi nhận tỉ lệ sốc nhiễm khuẩn chiếm 6,8%, tỉ lệ tử vong là 39%, hoạt độ protein C hoạt hoá thấp hơn ở nhóm tử vong so với nhóm sống ($p = 0,002$). Những trẻ có hoạt độ protein C dưới 25% có tỉ suất nguy cơ tử vong cao hơn 5,6 lần ($p = 0,02$). Nghiên cứu kết luận trẻ nhiễm khuẩn nặng có protein C hoạt hoá thấp có liên quan đến nguy cơ tử vong cao hơn. Khoảng trống của các nghiên cứu nêu trên là chưa có nghiên cứu nào chỉ ra ngưỡng giá trị hoạt độ antithrombin và aPC để chẩn đoán DIC cũng như tiên lượng tử vong ở trẻ em.

Khoảng trống kiến thức ở trẻ em đó là có rất ít nghiên cứu đưa ra ngưỡng giá trị để chẩn đoán DIC, tiên lượng bệnh nặng của fibrin monomer, antithrombin, aPC ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng. Đây cũng là định hướng nghiên cứu của luận án này.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

Tổng số 206 trẻ em từ 1 tháng đến 18 tuổi được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng tại Khoa Điều trị tích cực Nội khoa (PICU), Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian từ tháng 3/2021 đến tháng 10/2024 được đưa vào nghiên cứu.

Các đối tượng nghiên cứu được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng theo tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhi nhập viện điều trị từ tháng 3 năm 2021 đến tháng 1 năm 2024 được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng theo tiêu chuẩn Hội nghị Quốc tế thống nhất về nhiễm khuẩn nặng trẻ em IPSCC-2005.¹⁷

- Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng khi bệnh nhi có:

Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS) và có bằng chứng của nhiễm khuẩn hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn.

SIRS được chẩn đoán khi có sự hiện diện của ít nhất 2/4 tiêu chuẩn, trong đó có 1 tiêu chí bắt buộc là nhiệt độ trung tâm hoặc số lượng bạch cầu bất thường:

✓ Nhiệt độ trung tâm $>38,5^{\circ}\text{C}$ hoặc $<36^{\circ}\text{C}$.

✓ Nhịp tim nhanh, được định nghĩa là nhịp tim trên mức bình thường theo tuổi 2 độ lệch chuẩn (2 SD) hoặc đối với trẻ em dưới 1 tuổi: nhịp tim chậm, được định nghĩa là nhịp tim trung bình $<$ phân vị thứ 10 cho độ tuổi khi không có kích thích từ bên ngoài phế vị, thuốc beta-blocker, hoặc bệnh tim bẩm sinh; hoặc suy giảm không giải thích được trong khoảng thời gian 0,5 giờ.

✓ Nhịp thở trung bình 2 SD trên mức bình thường đối với tuổi hoặc thở máy trong một tình huống cấp tính không liên quan đến cơ thần kinh cơ hoặc gây mê toàn thân.

✓ Số lượng bạch cầu tăng cao hoặc suy giảm theo lứa tuổi (không phải thứ phát sau giảm bạch cầu do hóa trị) hoặc thay đổi 10% bạch cầu trung tính chưa trưởng thành.

▪ Tiêu chuẩn chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn:

Sốc nhiễm khuẩn là biểu hiện nhiễm khuẩn nặng kèm theo có rối loạn chức năng tuần hoàn dẫn đến tụt huyết áp cần dùng thuốc tăng sức bóp cơ tim, vận mạch, hoặc giảm tưới máu.

- Bệnh nhi nhập viện điều trị từ tháng 2 năm 2024, được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng theo tiêu chuẩn mới Phoenix cập nhật tháng 2 năm 2024.¹⁸

Bảng 2.1. Thang điểm chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng Phoenix¹⁸

Biến số	0 điểm	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Hô hấp (0-3 điểm)				
	PaO ₂ : FiO ₂ ≥ 400 hoặc SpO ₂ :FiO ₂ ≥ 292	PaO ₂ :FiO ₂ < 400 khi hỗ trợ hô hấp hoặc SpO ₂ :FiO ₂ < 292 khi hỗ trợ hô hấp	PaO ₂ :FiO ₂ 100-200 và IMV hoặc SpO ₂ :FiO ₂ 148-220 và IMVD	PaO ₂ :FiO ₂ < 100 và IMV hoặc SpO ₂ :FiO ₂ < 148 và IMVD
Tim mạch (0-6 điểm)				
		Mỗi tiêu chí 1 điểm (tối đa 3 điểm)	Mỗi tiêu chí 2 điểm (tối đa 6 điểm)	

Biến số	0 điểm	1 điểm	2 điểm	3 điểm
	không vận mạch	1 thuốc vận mạch	≥ 2 thuốc vận mạch	
	lactate < 5	lactate 5-10,9 mmol/L	lactate > 11 mmol/L	
Tuổi				
	Huyết áp trung bình theo lứa tuổi			
< 1 tháng	> 30	17–30	< 17	
1 đến 11 tháng	> 38	25–38	< 25	
1 đến < 2 tuổi	> 43	31–43	< 31	
2 đến < 5 tuổi	> 44	32–44	< 32	
5 đến < 12 tuổi	> 48	36–48	< 36	
12 đến 17 tuổi	> 51	38–51	< 38	
Đông máu (0-2 điểm)				
		Mỗi tiêu chí 1 điểm (tối đa 2 điểm)		
	Tiểu cầu > 100 G/L	Tiểu cầu < 100 G/L		
	INR < 1,3	INR > 1,3		
	D-dimer < 2000	D-dimer > 2000		
	Fibrinogen > 1 g/L	Fibrinogen < 1 g/L		
Thần kinh (0-2 điểm)				
	GCS > 10, đồng tử phản xạ	GCS ≤ 10	Đồng tử 2 bên giãn cố định	

Biến số	0 điểm	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Tiêu chuẩn nhiễm khuẩn nặng Phoenix				
Nhiễm khuẩn nặng	Nghi ngờ nhiễm khuẩn và điểm Phoenix ≥ 2			
Sốc nhiễm khuẩn	Nhiễm khuẩn nặng cùng với điểm tim mạch ≥ 1			

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

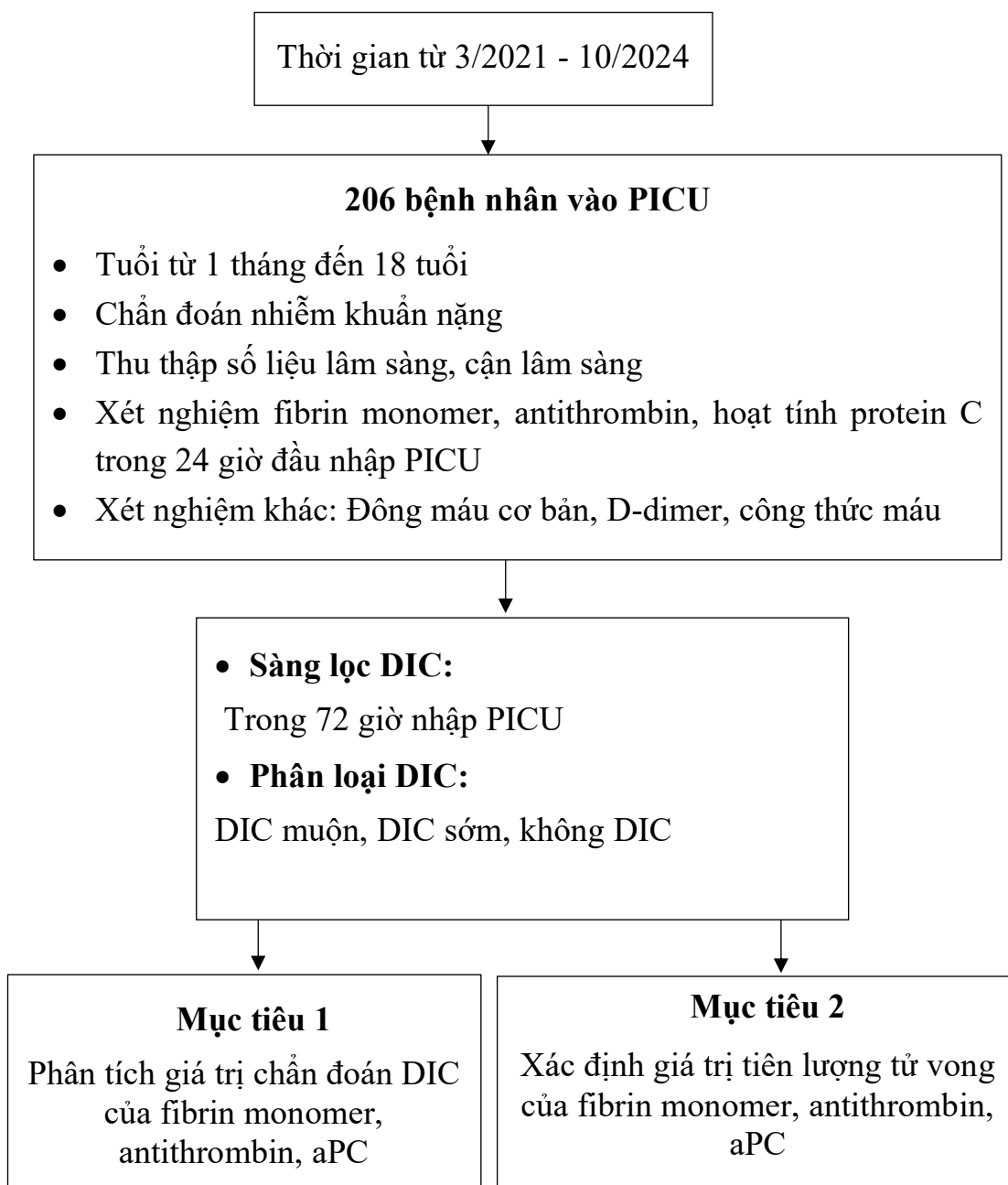
- Trẻ có tiền sử rối loạn đông máu bẩm sinh.
- Trẻ đang sử dụng các thuốc chống đông điều trị bệnh trước đó.
- Trẻ được truyền máu và chế phẩm máu trong vòng 7 ngày trước đó.
- Trẻ có các bệnh lý kèm theo như: bệnh gan mạn tính, bệnh ung thư, chấn thương nặng.
- Không có đủ các thông tin nghiên cứu theo mẫu bệnh án.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương.
- Thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện từ ngày 10/4/2023, trong đó các số liệu hồi cứu được thu thập từ tháng 3 năm 2021 đến tháng 4 năm 2023. Thu thập số liệu tiền cứu từ tháng 4 năm 2023 đến tháng 10 năm 2024.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả, phân tích một loạt ca bệnh.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU**Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu**

2.4. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

- Chọn mẫu theo phương pháp thuận tiện: Lấy toàn bộ các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nhiễm khuẩn nặng được xét nghiệm fibrin monomer, antithrombin, hoạt tính protein C.

- Phương pháp lấy mẫu:

Mẫu nghiên cứu sẽ được chọn bao gồm 2 nhóm:

+ Nhóm hồi cứu: số liệu thu thập từ tháng 3/2021 - 4/2023.

+ Nhóm tiền cứu: những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu trong giai đoạn từ 4/2023 - 10/2024 sẽ được đưa vào nghiên cứu.

2.5. Nội dung và các biến số nghiên cứu

2.5.1. Nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu.

- Mục tiêu 1: Phân tích giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng tại khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương

- Mục tiêu 2: Xác định giá trị tiên lượng tử vong của fibrin monomer và một số kháng đông sinh lí ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng

2.5.2. Các biến số nghiên cứu

a. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu:

Biến số	Định nghĩa biến	Phân loại biến	Kĩ thuật thu thập
Nhân khẩu học			
1. Tuổi	Theo tiêu chuẩn WHO, 2006	Định lượng	Khai thác hồ sơ bệnh án và hỏi bệnh
2. Giới	Nam, nữ	Phân loại	
3. Tiền sử	- Đẻ non: chẩn đoán theo WHO là trẻ sinh ra sống từ 22–37 tuần - Bệnh mạn tính: chẩn đoán theo ICD-10	Định tính	
4. Cân nặng	Tính tại thời điểm nhập PICU	Định lượng	
Mức độ nặng của bệnh			
5. Sốc nhiễm khuẩn	Theo tiêu chuẩn IPSCC-2005 hoặc tiêu chuẩn mới Phoenix	Định tính	
6. Cây máu (+)	Cấy máu tại thời điểm nhập viện hoặc nhập PICU, kết quả từ Khoa Vi sinh	Định tính	
7. Điểm PRISM III	Đánh giá trong vòng 24 giờ đầu sau khi được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng theo tác giả Pollack (phụ lục). ¹⁰⁴	Định lượng liên tục	

Điều trị			
8. Biện pháp điều trị	- Thời gian thở máy: từ lúc bắt đầu thở máy đến lúc cai máy thở	Định lượng liên tục	
	- Thời gian nằm PICU: từ lúc nhập khoa PICU đến khi xuất khoa	Định lượng liên tục	
	- Lọc máu - ECMO	Định tính Định tính	
9. Kết quả điều trị	Sống/tử vong tính đến ngày thứ 28	Định tính	

b. Các biến số mục tiêu 1

Phân tích giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng tại khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương

Biến số	Định nghĩa biến số	Phân loại biến	Kỹ thuật thu thập
Đặc điểm lâm sàng			
1. Vị trí nhiễm khuẩn tiên phát	- Đường hô hấp - Da và mô mềm - Thần kinh - Tiêu hoá - Tiết niệu - Ổ bụng - Không xác định rõ	Định tính	Đánh giá theo ICD-10 dựa vào hỏi bệnh, khám lâm sàng, cận lâm sàng. Xác định trong vòng 24 giờ đầu nhập PICU

Biến số	Định nghĩa biến số	Phân loại biến	Kỹ thuật thu thập
2. Suy chức năng đa cơ quan	- Hô hấp - Tuần hoàn - Thần kinh - Thận - Gan - Tiêu hoá - Huyết học - Đông máu - Nội tiết - Miễn dịch.	Định tính	- Theo tiêu chuẩn đánh giá suy chức năng đa cơ quan mới năm 2022 PODIUM (phụ lục).²⁶ - Hai tiêu chuẩn suy chức năng huyết học và đông máu được loại khỏi thang điểm vì có thể gây ra sai số trong quá trình tính toán khả năng tiên lượng của các yếu tố đông máu
3. Tình trạng lâm sàng	- Nhịp tim (chu kì/phút) - Huyết áp tối đa (mmHg), huyết áp tối thiểu (mmHg) - Chỉ số vận mạch (Vasoactive-inotropic score: VIS)	Định lượng liên tục	- Khai thác hồ sơ bệnh án và quan sát trong 24h đầu nhập PICU. - Lấy chỉ số xấu nhất trong 24h đầu.

Biến số	Định nghĩa biến số	Phân loại biến	Kỹ thuật thu thập
	VIS = dopamine ($\mu\text{g/kg/phút}$) + dobutamin ($\mu\text{g/kg/phút}$) + 100 $\times$ epinephrine ($\mu\text{g/kg/phút}$) + 100 $\times$ norepinephrine ($\mu\text{g/kg/phút}$) + 10 $\times$ milrinone ($\mu\text{g/kg/phút}$) + 10000 $\times$ vasopressin (U/kg/phút). ¹⁰⁵		
4. Tình trạng rối loạn đông máu	- Chảy máu - Huyết khối - Cả chảy máu và huyết khối	Định tính	- Dựa vào khám lâm sàng kết hợp siêu âm Doppler mạch máu, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ mạch máu. - Đánh giá trong vòng 72 giờ đầu nhập PICU

Biến số	Định nghĩa biến số	Phân loại biến	Kỹ thuật thu thập
Xét nghiệm			
1. Tình trạng tăng đông	- Tăng đông khi $r\text{ aPTT} < 0,8$ - Giảm đông khi $r\text{ aPTT} > 1,2$	Định tính	Dựa theo theo tác giả Tripodi và cộng sự. ¹⁰⁶
2. Xét nghiệm huyết học, sinh hoá	- Bạch cầu - Hemoglobin, ure, creatinine, AST, ALT, bilirubin, điện giải đồ, pH, HCO_3^-, lactate, glucose		
3. Vi sinh	Kết quả cấy máu	Định tính	
4. Đông cầm máu	- Fibrin monomer ($\mu\text{g/mL}$), hoạt tính antithrombin (%), hoạt tính protein C (%) - Tiểu cầu (G/L) - Thời gian prothrombin (PTs), thời gian thrombin hoạt hoá một phần (aPTTs), fibrinogen	Định lượng liên tục	Trong vòng 24 giờ đầu nhập PICU

Biến số	Định nghĩa biến số	Phân loại biến	Kỹ thuật thu thập
	(g/L), D-dimer (ng/mL FEU)		
Giá trị chẩn đoán DIC của fibrin monomer, antithrombin, aPC			
1. DIC	Tiêu chuẩn ISTH 2001 được sử dụng để chẩn đoán và phân loại DIC¹⁰⁷: DIC muộn nếu ≥ 5 điểm, DIC sớm nếu từ 1–4 điểm, không có DIC nếu 0 điểm.	Định lượng liên tục	Giá trị xấu nhất sẽ được ghi nhận để tính điểm DIC.
2. Yếu tố tiên lượng	- So sánh một số yếu tố giữa các nhóm có DIC muộn, DIC sớm, và không có DIC tại thời điểm nhập PICU tìm sự khác biệt. - Phân tích khả năng chẩn đoán DIC muộn, DIC sớm của fibrin monomer, antithrombin, aPC.	Định tính	

c. Các biến số mục tiêu 2

Xác định giá trị tiên lượng tử vong của fibrin monomer và một số kháng đông sinh lí ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng

Biến số	Định nghĩa biến số	Phân loại biến	Kỹ thuật thu thập
1. Yếu tố lâm sàng	So sánh các nhóm: - Sống và nhóm tử vong - Có sốc và không sốc - Có MODS và không có	Định tính	Các biến nếu được đánh giá nhiều lần trong ngày sẽ chọn kết quả xấu nhất đưa vào nghiên cứu.
2. Yếu tố xét nghiệm đông máu	So sánh các nhóm: - Sống và nhóm tử vong - Có sốc và không sốc - Có MODS và không có - Mối tương quan FM, hoạt độ antithrombin, hoạt độ protein C với VIS, thời gian nằm PICU	Định tính	
3. Yếu tố điều trị	So sánh các nhóm: - Sống và nhóm tử vong - Có sốc và không sốc - Có MODS và không có - Phân tích đa biến để xác định yếu tố độc lập liên quan tử vong.	Định tính	

2.6. Phương pháp/công cụ thu thập thông tin

+ Bệnh nhân hồi cứu: thu thập hồi cứu qua hồ sơ lưu trữ bệnh án và phần mềm điện tử trong khoảng thời gian từ tháng 3/2021 đến 4/2023 vào mẫu bệnh án nghiên cứu (phụ lục).

+ Bệnh nhân tiền cứu: các biến số trong nghiên cứu được thu thập từ hồ sơ bệnh án, phần mềm điện tử, và quan sát tiền cứu vào mẫu bệnh án nghiên cứu, sau đó số liệu được nhập và mã hoá vào excel.

2.7. Kỹ thuật can thiệp sử dụng trong nghiên cứu

2.7.1. Quy trình lấy mẫu và xét nghiệm

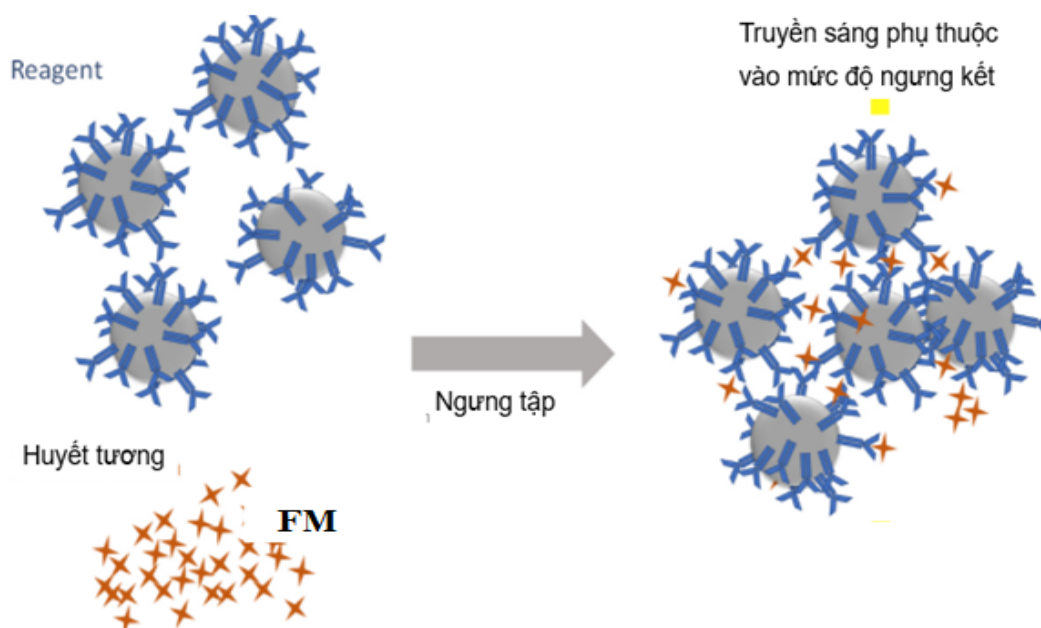
Bệnh nhân được lấy 2 mL máu toàn phần cho vào ống có chống đông bằng Natri citrat 3,2%, sau đó được xét nghiệm tại khoa Huyết học, Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.7.2. Quy trình xét nghiệm fibrin monomer

Huyết tương nghèo tiểu cầu tách từ máu toàn phần được chống đông bằng natri citrat 3,2% ống S-Monovette (Sarstedt, Australia) với tỉ lệ 1 thể tích chống đông và 9 thể tích máu theo chương trình li tâm 3500 vòng trong 15 phút tại nhiệt độ phòng. Huyết tương được làm đông và bảo quản ở nhiệt độ -20°C trong tối đa 1 tháng tại tủ âm sâu. Các mẫu huyết tương đông lạnh được rã đông ở nhiệt độ 37°C trong bể ấm ổn nhiệt. Các mẫu được xét nghiệm trong vòng 2h sau khi rã đông. Xét nghiệm định lượng fibrin monomer được thực hiện dựa trên phương pháp miễn dịch đo độ đục trên hệ thống máy đông máu tự động STA-R (Diagnostics Stago, France).⁴⁹

Khi ủ huyết tương của bệnh nhân với hỗn dịch bao gồm các hạt Latex đã được gắn kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên fibrin monomer, fibrin monomer trong huyết tương của bệnh nhân sẽ được gắn kháng thể đặc hiệu ở

trên các hạt latex dẫn tới hiện tượng ngưng kết, mức độ ngưng kết tỉ lệ với nồng độ fibrin monomer trong huyết tương bệnh nhân và được đo dựa vào sự thay đổi mật độ quang. Nồng độ fibrin monomer bao gồm fibrin monomer trong phức hòa tan và fibrin monomer tự do trong huyết tương bệnh nhân.



Hình 2.2. Nguyên lí xét nghiệm định lượng fibrin monomer

2.7.3. Qui trình xét nghiệm antithrombin và protein C hoạt hoá

Xét nghiệm hoạt độ antithrombin (%), hoạt độ protein C (%) bằng máy ACL TOP 750 LAS (Werfen, Barcelona, Spain) theo tiêu chuẩn ISO 15189:2012. Giá trị tham chiếu hoạt độ antithrombin (69,1–121,8%) và hoạt độ protein C (46,6–150,9%).

Xét nghiệm đông máu cơ bản theo tiêu chuẩn ISO 15189:2012.

2.7.4. Qui trình thực hiện các xét nghiệm khác

- Xét nghiệm sinh hóa thực hiện trên máy AU 5800 tại khoa Sinh hoá, Bệnh viện Nhi Trung ương theo tiêu chuẩn ISO 15189:2012.

- Xét nghiệm vi sinh: Các xét nghiệm vi sinh, cấy máu được thực hiện

tại khoa Vi sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương theo tiêu chuẩn ISO 15189:2012.

2.8. Sai số tiềm năng và biện pháp không chế

2.8.1. Phương pháp quản lý số liệu

Số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án thống nhất, sau đó được nhập và mã hoá trong file excel.

2.8.2. Sai số tiềm năng và biện pháp không chế

- Tiêu chí lựa chọn đối tượng nghiên cứu có hai giai đoạn hồi cứu và tiến cứu, đồng thời sử dụng hai tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng có thể dẫn đến sai số lựa chọn không đồng nhất. Chính vì thế các đối tượng nghiên cứu được chọn chặt chẽ theo hai tiêu chuẩn này, đồng thời tiêu chuẩn loại trừ rõ ràng ngay từ đầu.

- Dùng bệnh án mẫu thống nhất để thu thập thông tin.

- Các tiêu chí bắt buộc phải có để đưa vào phân tích bao gồm: lâm sàng, tình trạng DIC, MODS, kết cục điều trị.

- Các xét nghiệm nồng độ fibrin monomer, hoạt độ antithrombin, hoạt độ protein C được thu thập, xét nghiệm theo cùng một qui trình tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Nhập và kiểm tra số liệu nhiều lần.

- Sử dụng các test phân tích số liệu phù hợp với các biến tương ứng.

2.9. Phương pháp thống kê để phân tích số liệu

- Mô tả dữ liệu: các số liệu về biến số lâm sàng và cận lâm sàng sau khi thu thập được xử lý và biểu diễn:

+ Biến phân loại biểu thị dưới dạng: n (%).

+ Biến định lượng phân bố không chuẩn biểu diễn dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR, 25th-75th).

- Phân tích số liệu:

+ Sử dụng phương pháp phân tích đường cong AUROC¹⁰⁸, tính diện tích dưới đường cong để tính toán khả năng chẩn đoán của các xét nghiệm fibrin monomer, antithrombin, aPC, xác định điểm cut-off, độ nhạy, độ đặc hiệu. Nếu AUROC càng lớn thì giá trị dự báo tiên lượng càng tốt, kết quả có ý nghĩa khi $p < 0,05$. Xác suất sau kiểm định được thực hiện dựa vào tần suất, độ nhạy, độ đặc hiệu để tính giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính của fibrin monomer, antithrombin, aPC dựa theo lưu đồ Fagan.

+ So sánh sự khác biệt tỉ lệ phần trăm bằng phép kiểm định χ^2 (Chi-square test), tỉ suất chênh (odds ratio - OR) và 95% khoảng tin cậy (95% CI) với các biến định tính. Hệ số tương quan Spearman được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa nồng độ fibrin monomer, hoạt độ antithrombin, hoạt độ protein C với chỉ số VIS và thời gian nằm PICU. Các phép so sánh, hệ số tương quan có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$. Đánh giá mức độ tương quan dựa vào hệ số tương quan⁴¹ theo *Bảng 2.2*.

Bảng 2.2. Đánh giá mức độ tương quan

Hệ số tương quan	Ý nghĩa
$\pm 0,01$ đến $\pm 0,1$	Mối tương quan không đáng kể
$\pm 0,2$ đến $\pm 0,4$	Mối tương quan thấp
$\pm 0,4$ đến $\pm 0,6$	Mối tương quan trung bình
$\pm 0,6$ đến $\pm 0,8$	Mối tương quan cao
$\pm 0,8$ trở lên	Mối tương quan rất cao

+ Phân tích hồi quy đa biến: được tiến hành sau khi phân tích hồi qui đơn biến để phân tích yếu tố tiên lượng độc lập liên quan tử vong.

+ Các biến số được xử lý sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS

31.0 (Armonk, NY: IBM Corp).

2.10. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương nơi tiến hành nghiên cứu (Số 641/BVNTW-HĐDD, ngày cấp 10/4/2023) và Trường Đại học Y Hà Nội.

- Bố hoặc mẹ hoặc người bảo trợ các bệnh nhân tham gia nghiên cứu được giải thích và kí giấy đồng ý chấp thuận tham gia nghiên cứu.

- Đây là nghiên cứu quan sát mô tả nên không ảnh hưởng đến kết quả điều trị bệnh nhân.

- Các xét nghiệm đông máu cơ bản, hoạt độ antithrombin, hoạt độ protein C là các xét nghiệm thường qui được tiến hành trong quá trình theo dõi và điều trị bệnh nhân, được bảo hiểm chi trả.

- Xét nghiệm nồng độ fibrin monomer lấy bệnh phẩm từ ống máu xét nghiệm cơ bản, không lấy thêm bệnh phẩm, kinh phí do nghiên cứu viên chi trả, bệnh nhân không phải trả phí.

- Mọi thông tin của đối tượng nghiên cứu đều được mã hoá và bảo mật, đảm bảo chỉ phục vụ cho nghiên cứu.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 3/2021 đến 10/2024, nghiên cứu thu thập được 206 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, trong đó có 67 bệnh nhân hồi cứu và 139 bệnh nhân tiến cứu. Kết quả nghiên cứu được trình bày sau đây:

3.1. Mục tiêu 1

Phân tích giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng tại khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương

3.1.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Biến số	Tổng số (n = 206)	Tỉ lệ (%)
Tuổi (tháng), trung vị (IQR)	9 (3–32)	-
Giới nam, n (%)	126	61,2
Cân nặng (kg), trung vị (IQR)	8 (5–12,4)	-
Bệnh nền*, n (%)	47	22,8
Sốc nhiễm khuẩn, n (%)	153	74,3
Suy chức năng đa cơ quan, n (%)	185	89,8
Điểm PRISM III, trung vị (IQR)	11 (7–20)	-
Cấy máu (+), n (%)	81	39,3
Lọc máu, n (%)	38	18,4
ECMO, n (%)	4	1,9
Thời gian thở máy (ngày), trung vị (IQR)	5 (3–8,3)	-
Thời gian nằm PICU (ngày), trung vị (IQR)	8 (5–13)	-
Tử vong, n (%)	40	19,4

Biến phân loại được trình bày dưới dạng: n (%), IQR: Khoảng tứ phân vị 25th–75th

* Ghi chú: 47 (22,8%) bệnh nhân có bệnh nền: 9 đẻ non, 5 hội chứng Down, 4 bại não, 3 động kinh, 3 tim bẩm sinh, 2 đa dị tật, 2 suy giảm miễn dịch, 2 giãn đại tràng bẩm sinh, 2 chậm phát triển tinh thần vận động, 1 dò hậu môn, 1 không hậu môn, 1 giãn đường mật, 1 tắc ruột, 1 khe hở vòm, 1 động kinh và bại não, 1 giảm trương lực cơ, 1 lupus, 1 béo phì, 1 pompe, 1 prader willi, 1 teo thận, 1 hội chứng ruột ngắn và suy dinh dưỡng, 1 thalassemia, 1 rối loạn chu trình ure.

Nhận xét:

- Trẻ mắc bệnh có tuổi nhỏ, chủ yếu là tuổi nhũ nhi (trung vị là 9 tháng tuổi), giới nam chiếm chủ yếu 61,2%.

- Bệnh nhi có bệnh nền chiếm tỉ lệ 23,3%. Bệnh nhi sốc nhiễm khuẩn, suy chức năng đa cơ quan và tỉ lệ tử vong lần lượt là 74,3%, 89,8%, và 19,4%.

Phân bố theo nhóm tuổi

Bảng 3.2. Phân bố theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Tuổi < 12 tháng	113	54,9
12 – 36 tháng	44	21,3
≥ 36 tháng	49	23,8
Tổng số	206	100

Nhận xét: Nhóm tuổi dưới 12 tháng chiếm chủ yếu (54,9%), tiếp theo là nhóm 12–36 tháng chiếm 21,3%, nhóm ≥ 36 tháng chiếm 23,8%.

3.1.2. Vị trí nhiễm khuẩn khởi phát

Bảng 3.3. Vị trí nhiễm khuẩn khởi phát

Vị trí nhiễm khuẩn khởi phát	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Hô hấp, <i>n</i> (%)	88	42,7
Da và mô mềm, <i>n</i> (%)	41	19,9
Thần kinh, <i>n</i> (%)	31	15
Tiêu hoá, <i>n</i> (%)	25	12,1
Ổ bụng, <i>n</i> (%)	10	4,9
Tiết niệu, <i>n</i> (%)	5	2,4
Không xác định được, <i>n</i> (%)	6	2,9
Tổng số	206	100

*Biến phân loại được trình bày dưới dạng: *n* (%)*

Nhận xét: Vị trí nhiễm khuẩn khởi phát gặp chủ yếu ở đường hô hấp (42,7%), tiếp đến là ổ nhiễm khuẩn ở da – mô mềm (19,9%) và thần kinh (15%).

3.1.3. Đặc điểm rối loạn đông máu trên lâm sàng

Bảng 3.4. Đặc điểm rối loạn đông máu trên lâm sàng

Biến chứng	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Chảy máu, <i>n</i> (%)	20	9,7
Huyết khối, <i>n</i> (%)	12	5,8
Cả chảy máu và huyết khối, <i>n</i> (%)	8	3,9
Không có rối loạn đông máu, <i>n</i> (%)	166	80,6
Tổng số	206	100

Biến phân loại được trình bày dưới dạng: n (%)

Nhận xét: Biến chứng rối loạn đông máu gặp khá cao chiếm 19,4% trong đó chảy máu chiếm 9,7%, tiếp đến là huyết khối chiếm 5,8%, số bệnh nhân bị cả chảy máu và huyết khối chiếm 3,9%.

3.1.4. Đặc điểm rối loạn đông máu trên xét nghiệm tại thời điểm nhập PICU

Bảng 3.5. Đặc điểm rối loạn đông máu trên xét nghiệm

Tình trạng	Số bệnh nhân (n = 206)	Tỉ lệ (%)
Tăng đông	1	0,5
Giảm đông	77	37,4
Tổng số	78	37,9

Nhận xét: Tình trạng giảm đông chiếm chủ yếu tại thời điểm bệnh nhân nhập PICU tới 37,4%. Trong khi đó chỉ có 0,5% bệnh nhân bị tăng đông.

Bảng 3.6. Tỷ lệ bệnh nhân rối loạn đông máu trên xét nghiệm

Xét nghiệm	Số bệnh nhân rối loạn (n = 206)	Tỷ lệ (%)
Tiểu cầu < 150 (G/L)	36	17,5
INR $\geq$ 1,4	82	39,8
aPTT $\geq$ 40 (giây)	68	33
Fibrinogen < 1 (g/L)	7	3,4
D-dimer $\geq$ 400 (ng/mL FEU)	186	90,3
Fibrin monomer $\geq$ 7 (μ g/mL)	88	42,7
Hoạt độ antithrombin < 69 (%)	79	38,3
Hoạt độ protein C < 46 (%)	71	34,5

Nhận xét: Các bệnh nhân có rối loạn đông máu trên xét nghiệm rất đa dạng.

3.1.5. Phân bố đông máu nội mạch rải rác trong 72 giờ đầu nhập PICU

Bảng 3.7. Phân bố DIC trong 72 giờ đầu nhập PICU

Tình trạng đông máu nội mạch rải rác	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
DIC muộn, n (%)	64	31,1
DIC sớm, n (%)	137	66,5
Không DIC, n (%)	5	2,4
Tổng	206	100

Biến phân loại được trình bày dưới dạng: n (%)

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhi nhiễm khuẩn huyết có DIC rất cao chiếm 97,6%, trong đó DIC muộn chiếm khá cao 31,1%, DIC sớm 66,5%.

3.1.6. So sánh một số yếu tố giữa nhóm DIC muộn với nhóm không DIC

Bảng 3.8. So sánh một số yếu tố giữa nhóm DIC muộn với nhóm không DIC

DIC Yếu tố	DIC muộn (n = 64)	Không DIC (n = 5)	OR (95% CI)	p*
Tuổi (tháng), trung vị (IQR)	12 (5–44)	4 (2,5–12)	1,07 (0,93–1,24)	0,327
Bệnh nền, n (%)	15 (23,4)	3 (60)	0,20 (0,03–1,34)	0,098
Sốc nhiễm khuẩn, n (%)	55 (85,9)	3 (60)	4,07 (0,59–27,87)	0,152
Suy chức năng đa cơ quan, n (%)	61 (95,3)	3 (60)	13,56 (1,61–114,28)	0,017
Số ngày thở máy, trung vị (IQR)	7 (4–12,8)	4 (1,5–7)	1,28 (0,92–1,79)	0,144
Số ngày nằm PICU, trung vị (IQR)	9 (5–14)	8 (4–9,5)	1,09 (0,91–1,31)	0,334
Lọc máu, n (%)	40 (62,5)	1 (0,2)	-	0,998
ECMO, n (%)	4 (6,3)	1 (0,2)	-	0,999
Tử vong, n (%)	24 (37,5)	0 (0)	-	0,998
Fibrin monomer (µg/mL), trung vị (IQR)	12,59 (7,27–31,73)	3,72 (2,19–3,72)	2,07 (0,72–5,95)	0,178
Hoạt độ antithrombin (%), trung vị (IQR)	47 (29,5–58,5)	95,5 (54,8–119,8)	0,93 (0,89–0,99)	0,013
Hoạt độ protein C (%), trung vị (IQR)	26 (16,3–39,5)	54 (29–73,8)	0,95 (0,90–1,00)	0,051

IQR: Khoảng tứ phân vị 25th–75th. Dấu “-” thể hiện không ước lượng

OR 95% CI: Tỷ suất chênh (95% khoảng tin cậy)

**Hồi qui logistic test; p < 0,05 được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê*

Nhận xét: Nhóm DIC muộn có tỷ suất chênh về MODS cao hơn rõ rệt, hoạt độ antithrombin thấp hơn rõ rệt so với nhóm không DIC.

3.1.7. So sánh một số yếu tố giữa nhóm DIC sớm với nhóm không DIC

**Bảng 3.9. So sánh một số yếu tố giữa nhóm DIC sớm
với nhóm không DIC**

DIC Yếu tố	DIC sớm (n = 137)	Không DIC (n = 5)	OR (95% CI)	p*
Tuổi (tháng), trung vị (IQR)	7 (2–29)	4 (2,5–12)	1,05 (0,95–1,16)	0,325
Bệnh nền, n (%)	29 (21,2)	3 (60)	0,18 (0,03–1,12)	0,066
Sốc nhiễm khuẩn, n (%)	95 (69,3)	3 (60)	1,51 (0,24–9,36)	0,659
Suy chức năng đa cơ quan, n (%)	121 (88,3)	3 (60)	5,04 (0,78–32,50)	0,089
Số ngày thở máy, trung vị (IQR)	5 (3–8)	4 (1,5–7)	1,10 (0,87–1,40)	0,426
Số ngày nằm PICU, trung vị (IQR)	8 (5–12)	8 (4–9,5)	1,09 (0,89–1,34)	0,372
Lọc máu, n (%)	16 (11,7)	1 (0,2)	-	0,999
ECMO, n (%)	0 (0)	1 (0,2)	-	0,999
Tử vong, n (%)	16 (11,7)	0 (0)	-	0,999
Fibrin monomer (µg/mL), trung vị (IQR)	6,03 (3,72–12,10)	3,72 (2,19–3,72)	1,31 (0,72–2,38)	0,381
Hoạt độ antithrombin (%), trung vị (IQR)	66 (53–87,5)	95,5 (54,8–119,8)	0,97 (0,94–1,01)	0,149
Hoạt độ protein C (%), trung vị (IQR)	41 (29–56)	54 (29–73,8)	0,99 (0,95–1,03)	0,544

IQR: Khoảng tứ phân vị 25th–75th. Dấu “-” thể hiện không ước lượng

OR 95% CI: Tỷ suất chênh (95% khoảng tin cậy)

*Hồi qui logistic test; $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê

Nhận xét: Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm DIC sớm với nhóm không DIC.

3.1.8. So sánh một số yếu tố giữa nhóm DIC muộn với nhóm DIC sớm

Bảng 3.10. So sánh một số yếu tố giữa nhóm DIC muộn với nhóm DIC sớm

DIC Yếu tố	DIC muộn (n = 64)	DIC sớm (n = 137)	OR (95% CI)	p*
Tuổi (tháng), trung vị (IQR)	12 (5–44)	7 (2–29)	1,01 (1,00–1,01)	0,037
Bệnh nền, <i>n (%)</i>	15 (23,4)	29 (21,2)	1,14 (0,56–2,32)	0,717
Sốc nhiễm khuẩn, <i>n (%)</i>	55 (85,9)	95 (69,3)	2,70 (1,22–5,97)	0,014
Suy chức năng đa cơ quan, <i>n (%)</i>	61 (95,3)	121 (88,3)	2,69 (0,75–9,58)	0,127
Số ngày thở máy, trung vị (IQR)	7 (4–12,8)	5 (3–8)	1,07 (1,02–1,12)	0,005
Số ngày nằm PICU, trung vị (IQR)	9 (5–14)	8 (5–12)	1,01 (0,98–1,05)	0,441
Lọc máu, <i>n (%)</i>	40 (62,5)	16 (11,7)	6,04 (2,65–13,74)	< 0,001
ECMO, <i>n (%)</i>	4 (6,3)	0 (0)	-	0,999
Tử vong, <i>n (%)</i>	24 (37,5)	16 (11,7)	4,54 (2,19–9,38)	< 0,001
Fibrin monomer (µg/mL), trung vị (IQR)	12,59 (7,27–31,73)	6,03 (3,72–12,10)	1,01 (1,00–1,02)	0,012
Hoạt độ antithrombin (%), trung vị (IQR)	47 (29,5–58,5)	66 (53–87,5)	0,95 (0,93–0,97)	< 0,001
Hoạt độ protein C (%), trung vị (IQR)	26 (16,3–39,5)	41 (29–56)	0,96 (0,93–0,98)	0,002

IQR: Khoảng tứ phân vị 25th–75th. Dấu “-” thể hiện không ước lượng

OR 95% CI: Tỷ suất chênh (95% khoảng tin cậy)

**Hồi qui logistic test; p < 0,05 được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê*

Nhận xét: Nhóm DIC muộn có tỷ suất chênh về tuổi, sốc nhiễm khuẩn, số ngày thở máy, cần lọc máu, tử vong, fibrin monomer lớn hơn rõ rệt, antithrombin, aPC thấp hơn rõ rệt so với nhóm DIC sớm.

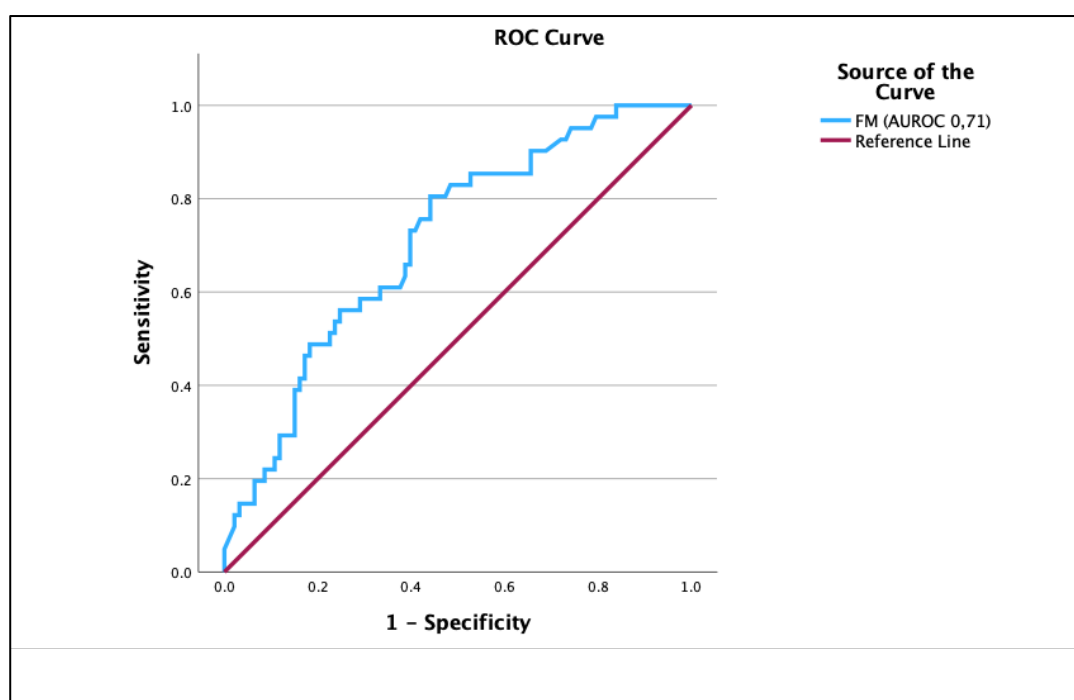
3.1.9. Khả năng chẩn đoán DIC muộn của fibrin monomer

Bảng 3.11. Khả năng chẩn đoán DIC muộn của fibrin monomer

Yếu tố	Fibrin monomer
Diện tích dưới đường cong (95% CI)	0,71 (0,6–0,8)
p^*	$< 0,001$
Giá trị cut-off (Độ nhạy; độ đặc hiệu)	6,94 (0,81; 0,56)
Giá trị chẩn đoán dương tính	0,45
Giá trị chẩn đoán âm tính	0,86

Kiểm định xác suất theo lưu đồ Fagan; $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê

Nhận xét: Khả năng chẩn đoán DIC muộn của fibrin monomer là “khá” với AUROC 0,71. Tần suất DIC muộn 31,1% (64/206), tại điểm cắt 6,94, độ nhạy 0,81, độ đặc hiệu 0,56, giá trị chẩn đoán dương tính 45%, giá trị chẩn đoán âm tính 86%. Biểu đồ 3.1 minh họa khả năng chẩn đoán DIC muộn của fibrin monomer.



Biểu đồ 3.1. Đường cong AUROC khả năng chẩn đoán DIC muộn của fibrin monomer

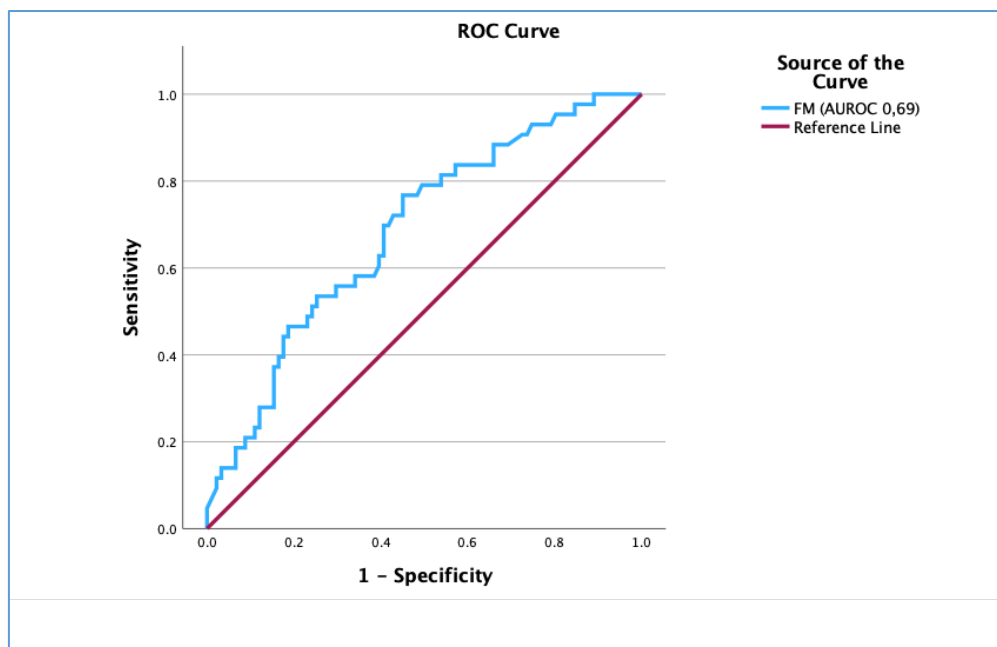
3.1.10. Khả năng chẩn đoán DIC sớm của fibrin monomer

Bảng 3.12. Khả năng chẩn đoán DIC sớm của fibrin monomer

Yếu tố	Fibrin monomer
Diện tích dưới đường cong (95% CI)	0,69 (0,6–0,8)
p^*	$< 0,001$
Giá trị cut-off (Độ nhạy; độ đặc hiệu)	6,67 (0,77; 0,54)
Giá trị chẩn đoán dương tính	0,77
Giá trị chẩn đoán âm tính	0,54

Kiểm định xác suất theo lưu đồ Fagan; $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê

Nhận xét: Khả năng chẩn đoán DIC sớm của fibrin monomer là “kém” với AUROC 0,69. Tần suất DIC sớm 66,5% (137/206), tại điểm cắt 6,67, độ nhạy 0,77, độ đặc hiệu 0,54, giá trị chẩn đoán dương tính 77%, giá trị chẩn đoán âm tính 54%. Biểu đồ 3.2 minh họa khả năng chẩn đoán DIC sớm của fibrin monomer.



Biểu đồ 3.2. Đường cong AUROC khả năng chẩn đoán DIC sớm của fibrin monomer

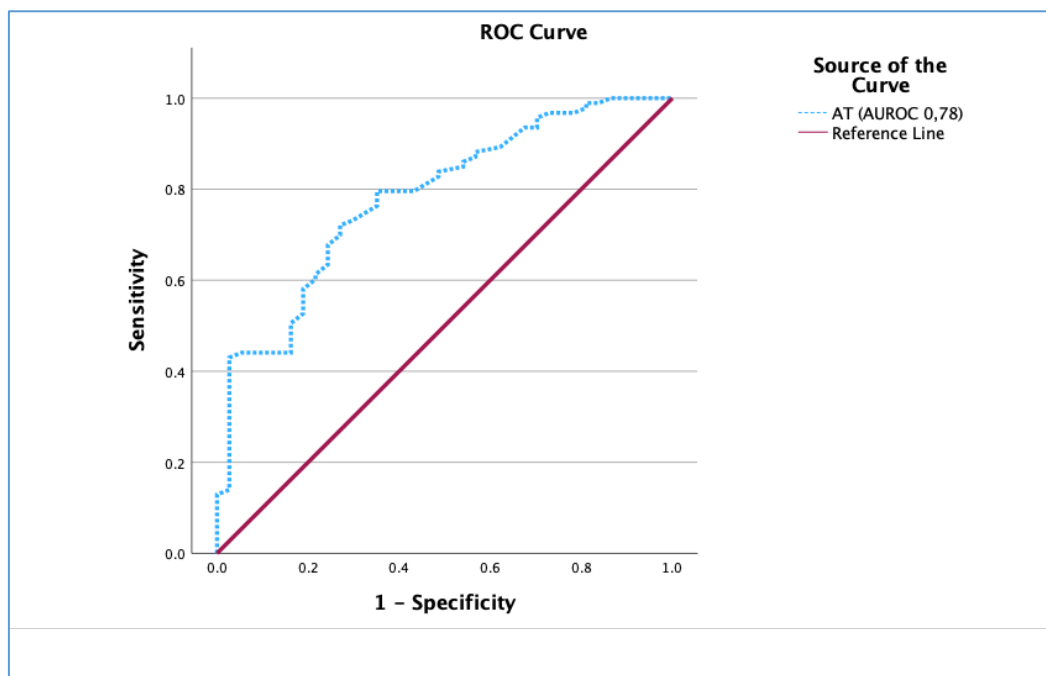
3.1.11. Khả năng chẩn đoán DIC muộn của antithrombin

Bảng 3.13. Khả năng chẩn đoán DIC muộn của antithrombin

Yếu tố	Antithrombin
Diện tích dưới đường cong (95% CI)	0,78 (0,70–0,87)
p^*	$< 0,001$
Giá trị cut-off (Độ nhạy; độ đặc hiệu)	55,5 (0,72; 0,73)
Giá trị chẩn đoán dương tính	0,54
Giá trị chẩn đoán âm tính	0,85

Kiểm định xác suất theo lưu đồ Fagan; $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê

Nhận xét: Khả năng chẩn đoán DIC muộn của antithrombin là “khá”, với giá trị cut-off 55,5%, AUROC 0,78. Tần suất DIC muộn 31,1% (64/206), độ nhạy 0,72, độ đặc hiệu 0,73, giá trị chẩn đoán dương tính 54%, giá trị chẩn đoán âm tính 85%. Biểu đồ 3.3 minh họa khả năng chẩn đoán DIC muộn của antithrombin.



Biểu đồ 3.3. Đường cong AUROC khả năng chẩn đoán DIC muộn của antithrombin

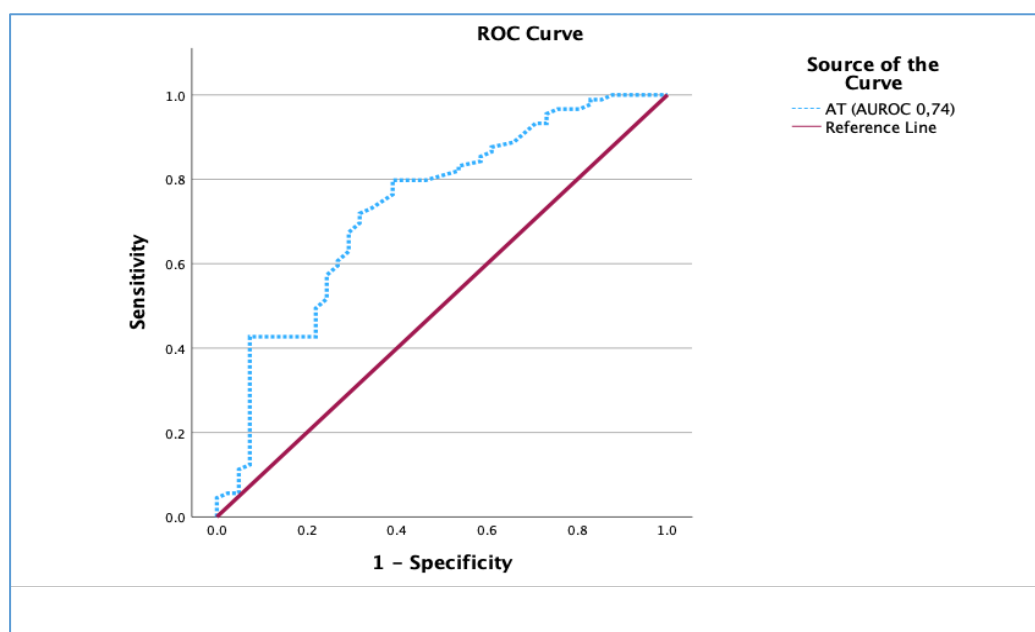
3.1.12. Khả năng chẩn đoán DIC sớm của antithrombin

Bảng 3.14. Khả năng chẩn đoán DIC sớm của antithrombin

Yếu tố	Antithrombin
Diện tích dưới đường cong (95% CI)	0,74 (0,64–0,83)
p^*	$< 0,001$
Giá trị cut-off (Độ nhạy; độ đặc hiệu)	73,5 (0,43; 0,93)
Giá trị chẩn đoán dương tính	0,92
Giá trị chẩn đoán âm tính	0,45

Kiểm định xác suất theo lưu đồ Fagan; $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê

Nhận xét: Khả năng chẩn đoán DIC sớm của antithrombin là “khá”, với giá trị cut-off 73,5%, AUROC 0,74. Tần suất DIC sớm 66,5% (137/206), độ nhạy 0,43, độ đặc hiệu 0,93, giá trị chẩn đoán dương tính 92%, giá trị chẩn đoán âm tính 45%. Biểu đồ 3.4 minh họa khả năng chẩn đoán DIC sớm của antithrombin.



Biểu đồ 3.4. Đường cong AUROC khả năng chẩn đoán DIC sớm của antithrombin

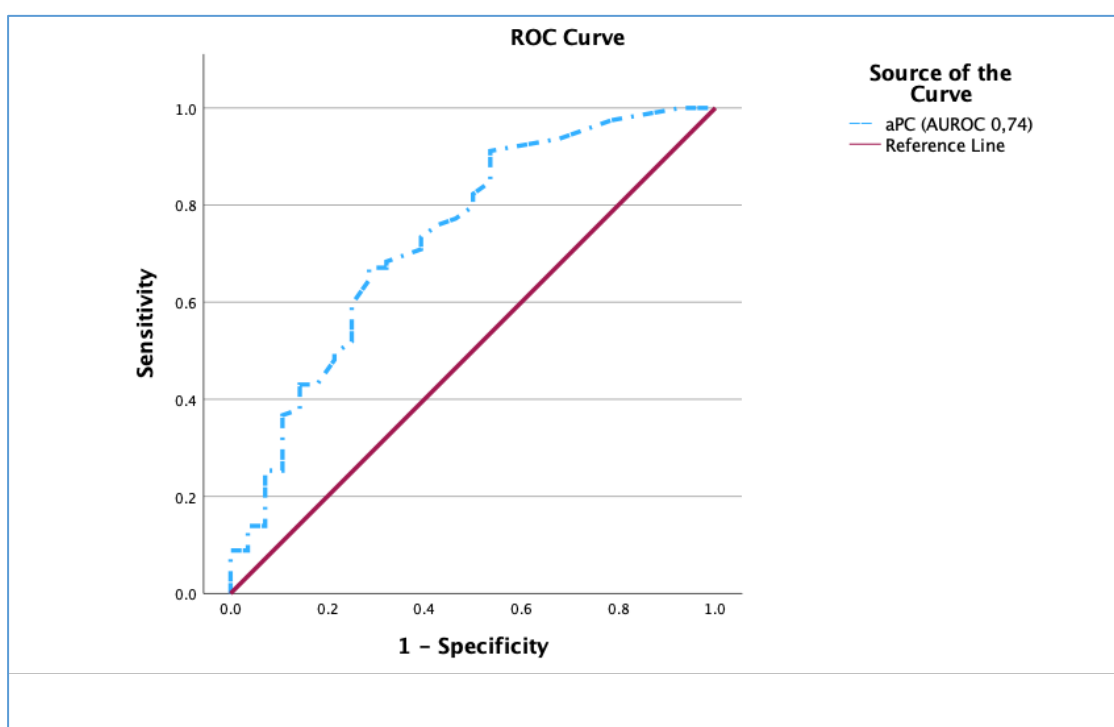
3.1.13. Khả năng chẩn đoán DIC muộn của protein C

Bảng 3.15. Khả năng chẩn đoán DIC muộn của aPC

Yếu tố	Protein C
Diện tích dưới đường cong (95% CI)	0,74 (0,62–0,85)
p	$< 0,001$
Giá trị cut-off (Độ nhạy; độ đặc hiệu)	33,5 (0,67; 0,71)
Giá trị chẩn đoán dương tính	0,51
Giá trị chẩn đoán âm tính	0,82

Kiểm định xác suất theo lưu đồ Fagan; $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê

Nhận xét: Khả năng chẩn đoán DIC muộn của aPC là “khá”, với giá trị cut-off 33,5%, AUROC 0,74. Tần suất DIC muộn 31,1% (64/206), độ nhạy 0,67, độ đặc hiệu 0,71, giá trị chẩn đoán dương tính 51%, giá trị chẩn đoán âm tính 82%. Biểu đồ 3.5 minh họa khả năng chẩn đoán DIC muộn của aPC.



Biểu đồ 3.5. Đường cong AUROC khả năng chẩn đoán DIC muộn của aPC

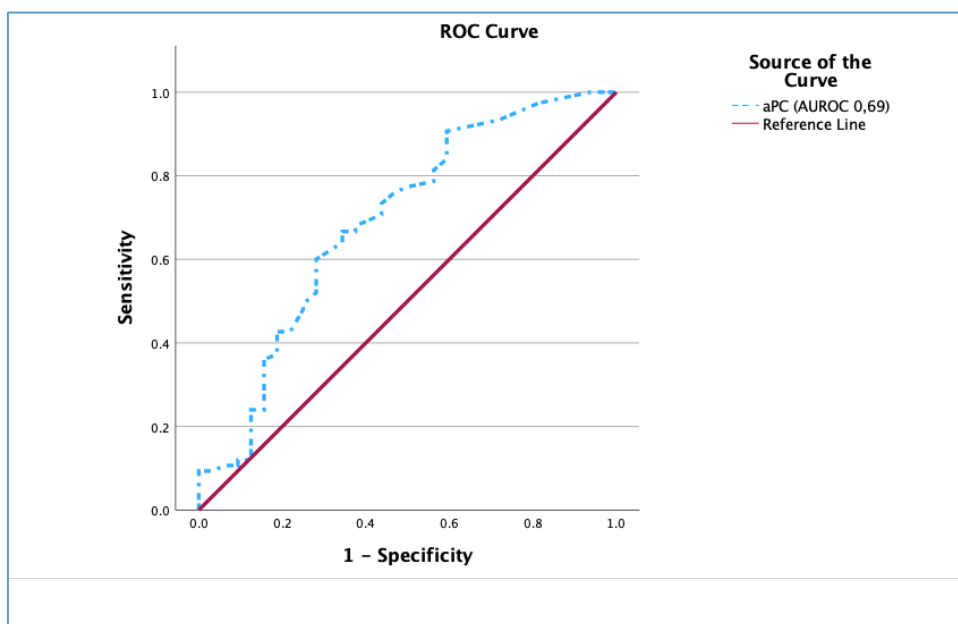
3.1.14. Khả năng chẩn đoán DIC sớm của protein C

Bảng 3.16. Khả năng chẩn đoán DIC sớm của aPC

Yếu tố	Protein C
Diện tích dưới đường cong (95% CI)	0,69 (0,58–0,81)
p	0,001
Giá trị cut-off (Độ nhạy; độ đặc hiệu)	33,5 (0,67; 0,66)
Giá trị chẩn đoán dương tính	0,79
Giá trị chẩn đoán âm tính	0,50

Kiểm định xác suất theo lưu đồ Fagan; $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê

Nhận xét: Khả năng chẩn đoán DIC sớm của aPC là “kém”, với giá trị cut-off 33,5%, AUROC 0,69. Tần suất DIC sớm 66,5% (137/206), độ nhạy 0,67, độ đặc hiệu 0,66, giá trị chẩn đoán dương tính 79%, giá trị chẩn đoán âm tính 50%. Biểu đồ 3.6 minh họa khả năng chẩn đoán DIC sớm của aPC.



Biểu đồ 3.6. Đường cong AUROC khả năng chẩn đoán DIC sớm của aPC

3.2. Mục tiêu 2

Xác định giá trị tiên lượng tử vong của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng

3.2.1. So sánh đặc điểm lâm sàng giữa nhóm sống và nhóm tử vong

Bảng 3.17. So sánh đặc điểm lâm sàng giữa nhóm sống và nhóm tử vong

Đặc điểm	Nhóm sống (n = 166)	Nhóm tử vong (n = 40)	OR (95% CI)	<i>p</i> *
Tuổi (tháng), trung vị (IQR)	7 (2–26,3)	25 (6,3–73,5)	1,01 (1,00–1,02)	0,002
Giới nam, <i>n</i> (%)	99 (59,6%)	27 (67,5%)	1,41 (0,68–2,92)	0,361
Chảy máu, <i>n</i> (%)	10 (6%)	10 (25%)	5,20 (1,99–13,58)	< 0,001
Huyết khối, <i>n</i> (%)	10 (6%)	2 (5%)	0,82 (0,17–3,90)	0,804
Cả chảy máu và huyết khối, <i>n</i> (%)	1 (0,6%)	7 (17,5%)	35,00 (4,17–294,04)	0,001
DIC muộn, <i>n</i> (%)	40 (24,1%)	24 (60%)	4,73 (2,29–9,76)	< 0,001
Số cơ quan suy chức năng, trung vị (IQR)	3 (2–4)	4 (3–5)	2,71 (1,87–3,92)	< 0,001

IQR: Khoảng tứ phân vị 25th–75th

OR 95% CI: Tỷ suất chênh (95% khoảng tin cậy)

**Hồi qui logistic test; $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê*

Nhận xét: Nhóm tử vong có tỉ suất chênh tuổi lớn hơn, tần suất chảy máu, cả chảy máu và huyết khối, DIC muộn, số cơ quan bị suy chức năng nhiều hơn rõ rệt so với nhóm sống.

3.2.2. Mối tương quan giữa fibrin monomer, antithrombin, protein C và chỉ số vận mạch

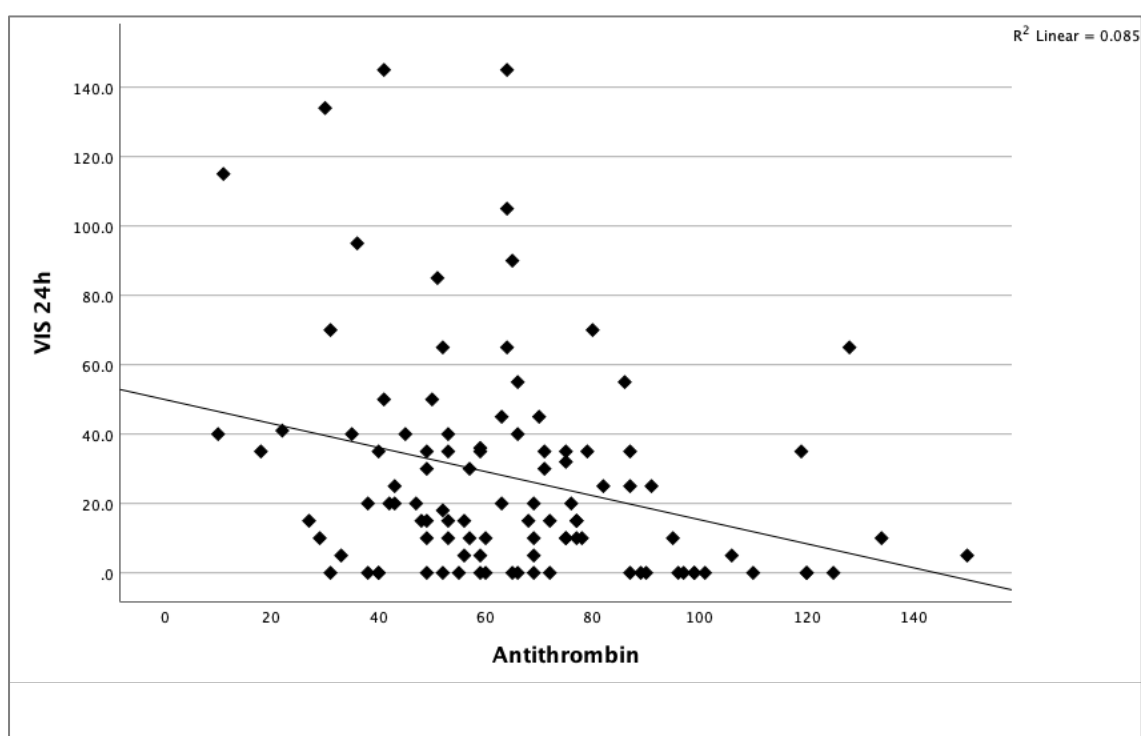
Bảng 3.18. Mối tương quan giữa fibrin monomer, antithrombin, aPC và VIS

Chỉ số VIS tại thời điểm 24h Chỉ số đông máu	Nhóm sống (n = 166, trung vị VIS 15)		Nhóm tử vong (n = 40, trung vị VIS 45)	
	r_s	p	r_s	P
Fibrin monomer	0,07	0,513	0,42	0,039
Hoạt độ antithrombin	- 0,30	0,002	- 0,43	0,048
Hoạt độ protein C	- 0,30	0,005	- 0,30	0,278

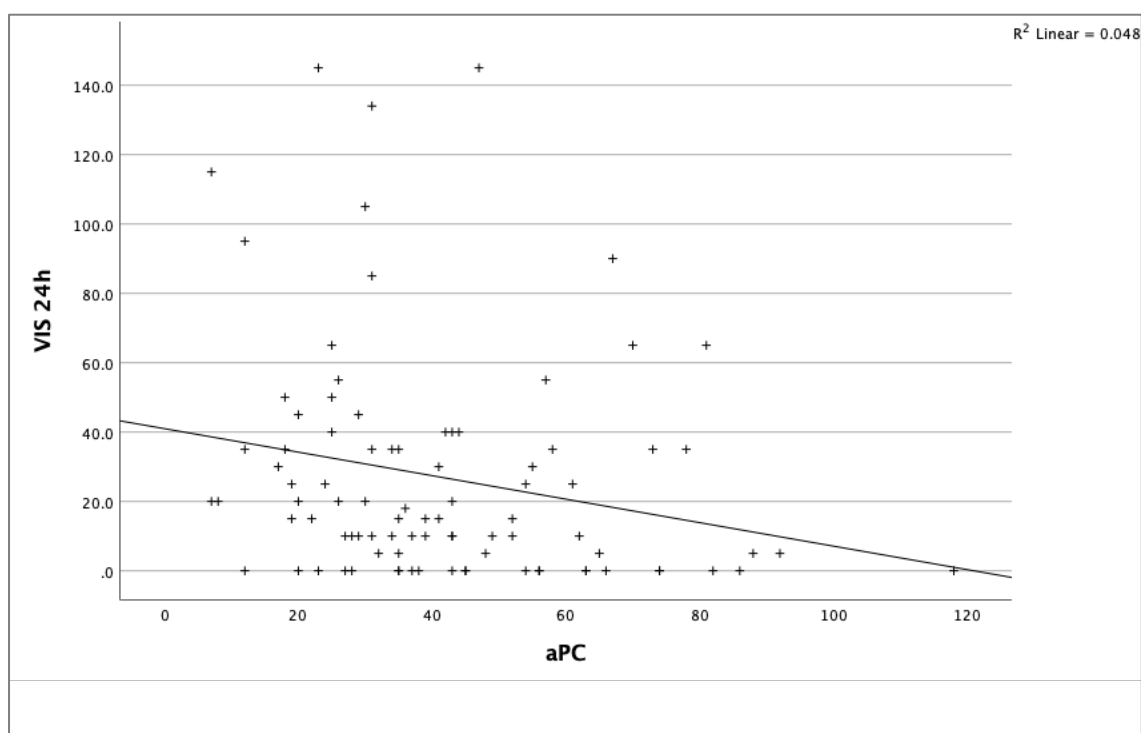
r_s : mối tương quan giữa hai đại lượng tính bằng Spearman test

Nhận xét:

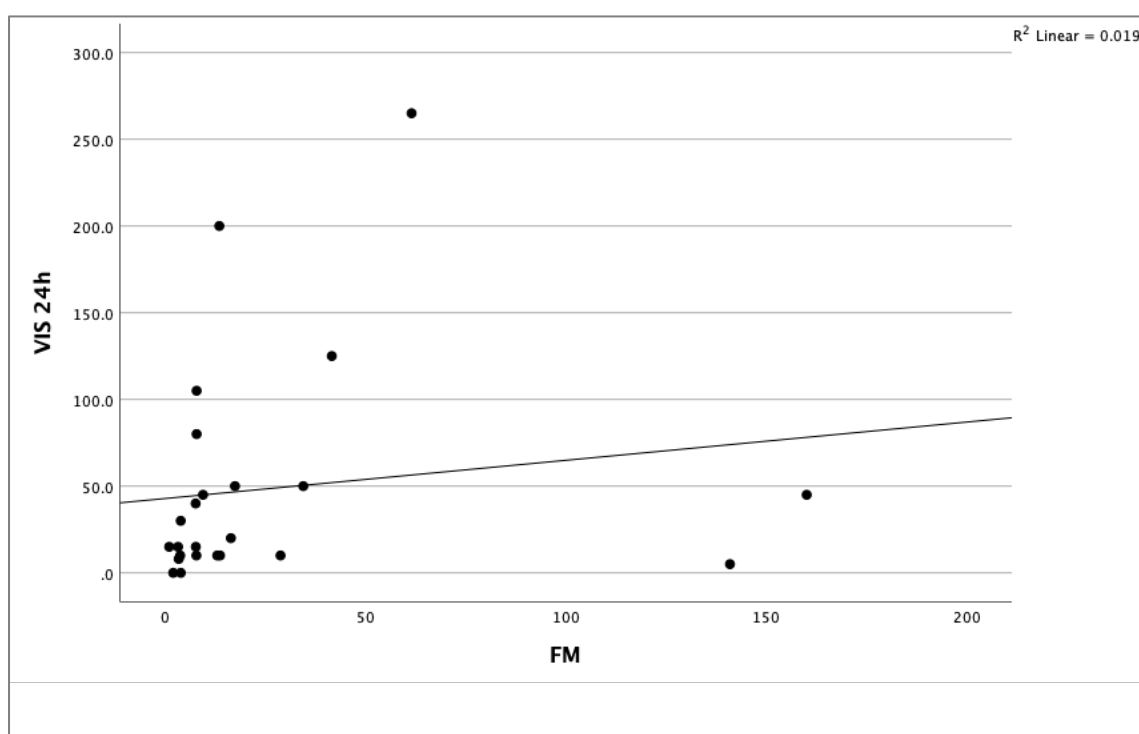
- Ở nhóm tử vong, fibrin monomer có tương quan thuận với VIS, hoạt độ antithrombin có tương quan nghịch với VIS.
- Ở nhóm sống, antithrombin và hoạt độ protein C có tương quan nghịch với VIS.
- Biểu đồ 3.7, 3.8, 3.9, 3.10 minh họa mối tương quan fibrin monomer, hoạt độ antithrombin, hoạt độ protein C với VIS.



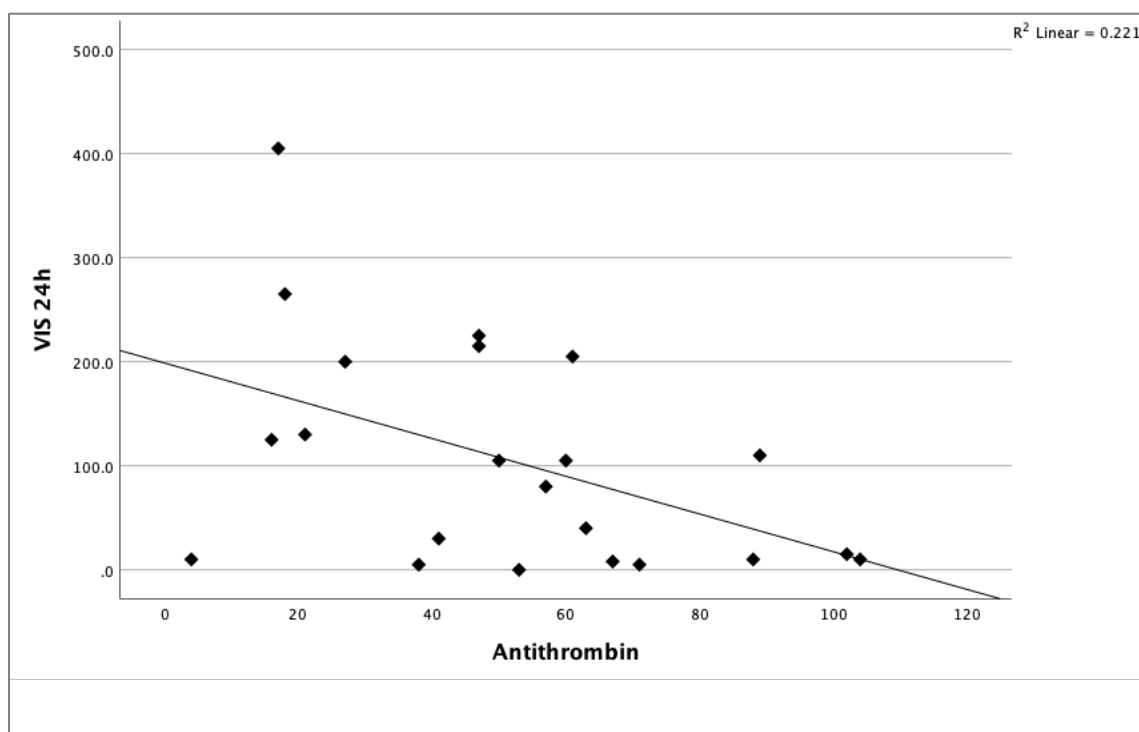
Biểu đồ 3.7. Mối tương quan giữa VIS 24h với antithrombin ở nhóm sống



Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa VIS 24h với aPC ở nhóm sống



Biểu đồ 3.9. Mối tương quan giữa VIS 24h với fibrin monomer ở nhóm tử vong



Biểu đồ 3.10. Mối tương quan giữa VIS 24h với antithrombin ở nhóm tử vong

3.2.3. Mối tương quan giữa fibrin monomer, antithrombin, protein C và số cơ quan suy chức năng tại thời điểm nhập PICU

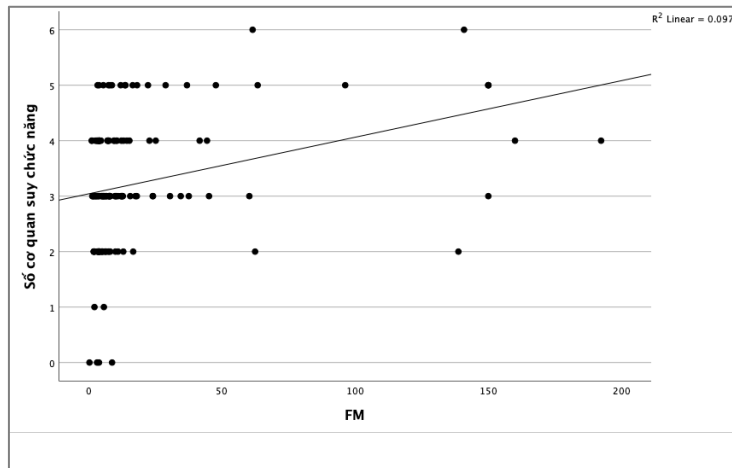
Bảng 3.19. Mối tương quan giữa fibrin monomer , antithrombin, aPC với số cơ quan suy chức năng

Suy chức năng cơ quan Chỉ số đông máu	Số cơ quan suy chức năng (n = 206, trung vị 3)	
	r_s	P
Fibrin monomer	0,36	$< 0,001$
Hoạt độ antithrombin	- 0,31	$< 0,001$
Hoạt độ protein C	- 0,20	$0,04$

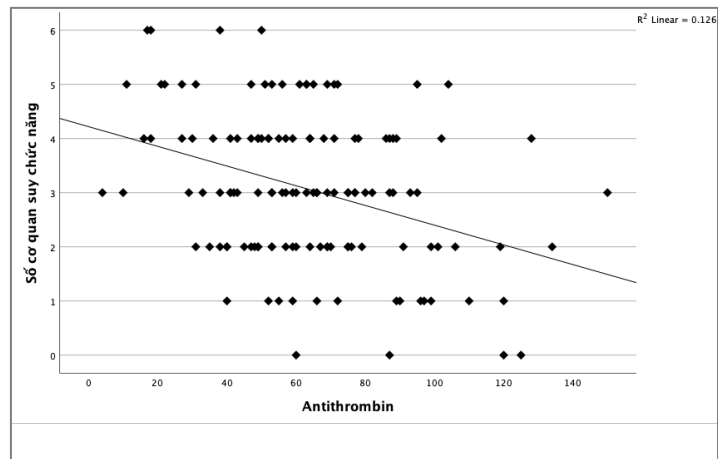
r_s : mối tương quan giữa hai đại lượng tính bằng Spearman test

Nhận xét:

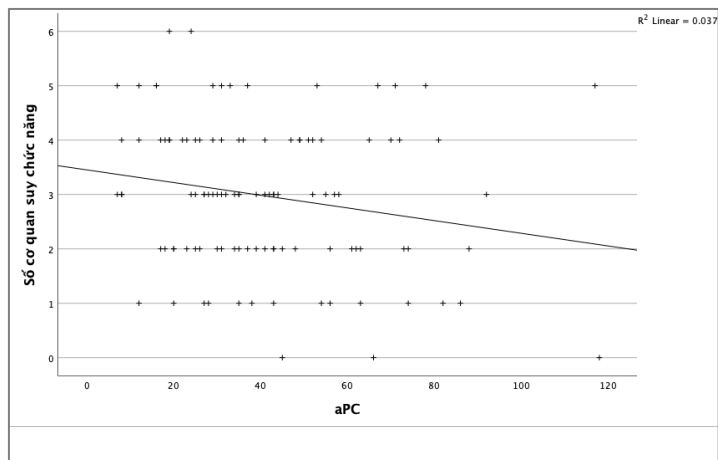
- Nồng độ fibrin monomer có tương quan thuận với số cơ quan bị suy chức năng.
- Hoạt độ antithrombin, protein C có tương quan nghịch với số cơ quan bị suy chức năng.
- Biểu đồ 3.11, 3.12, 3.13 minh họa mối tương quan fibrin monomer, hoạt độ antithrombin, protein C với số cơ quan suy chức năng.



Biểu đồ 3.11. Mối tương quan giữa số cơ quan suy chức năng với fibrin monomer



Biểu đồ 3.12. Mối tương quan giữa số cơ quan suy chức năng với antithrombin



Biểu đồ 3.13. Mối tương quan số cơ quan suy chức năng với aPC

3.2.4. Mối tương quan giữa fibrin monomer, antithrombin, protein C với thời gian nằm PICU

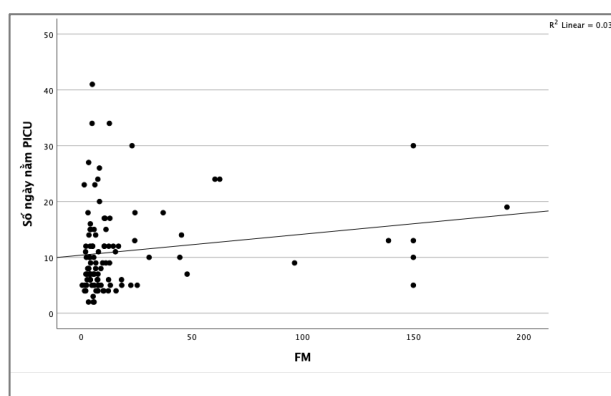
Bảng 3.20. Mối tương quan giữa fibrin monomer, antithrombin, aPC với thời gian nằm PICU

Thời gian nằm PICU Chỉ số đông máu	Nhóm sống (n = 166, trung vị 8 ngày)		Nhóm tử vong (n = 40, trung vị 5,5 ngày)	
	r_s	p	r_s	P
Fibrin monomer	0,20	0,037	- 0,24	0,212
Hoạt độ antithrombin	- 0,17	0,083	0,08	0,717
Hoạt độ protein C	- 0,19	0,070	- 0,02	0,950

r_s : mối tương quan giữa hai đại lượng tính bằng Spearman test

Nhận xét:

- Nồng độ fibrin monomer tương quan thuận với thời gian nằm PICU ở nhóm sống.
- Không có mối tương quan giữa fibrin monomer, hoạt độ antithrombin, protein C với thời gian nằm PICU ở nhóm tử vong.
- Biểu đồ 3.14 minh họa mối tương quan fibrin monomer với thời gian nằm PICU.



Biểu đồ 3.14. Mối tương quan số ngày nằm PICU với fibrin monomer ở nhóm sống

3.2.5. So sánh các chỉ số đông máu giữa nhóm sốc và nhóm không sốc tại thời điểm 24 giờ đầu nhập khoa

Bảng 3.21. So sánh chỉ số đông máu giữa nhóm sốc và không sốc

Chỉ số đông máu	Nhóm sốc (n = 153)	Nhóm không sốc (n = 53)	OR (95% CI)	<i>p</i> [*]
Tiểu cầu (x10 ⁹ /L), trung vị (IQR)	246 (130–367)	309 (161–500)	0,99 (0,99–1,00)	0,034
International Normalise Ratio, trung vị (IQR)	1,3 (1,2–1,7)	1,2 (1,1–1,4)	1,97 (0,94–4,15)	0,074
Activated Partial Thromboplastin Time (s), trung vị (IQR)	37,4 (32,9–45,5)	33,4 (29,7–38,4)	1,07 (1,02–1,12)	0,003
Fibrinogen (g/L), trung vị (IQR)	3,0 (2,0–4,1)	4,1 (2,6–5,2)	0,72 (0,59–0,89)	0,002
D-dimer (ng/mL FEU), trung vị (IQR)	3355 (1429–10241)	3605 (1485–7096)	1,00 (1,00–1,00)	0,708
Fibrin monomer (µg/mL), trung vị (IQR)	7,85 (3,94–16,57)	6,05 (3,89–11,77)	1,00 (0,99–1,02)	0,590
Hoạt độ antithrombin (%), trung vị (IQR)	59 (43–75)	79,5 (54,5–97,5)	0,98 (0,96–0,99)	0,003
Hoạt độ protein C (%), trung vị (IQR)	35,5 (23,8–49,5)	49 (35–70)	0,97 (0,95–0,99)	0,003

IQR: Khoảng tứ phân vị 25th–75th

OR 95% CI: Tỷ suất chênh (95% khoảng tin cậy)

**Hồi qui logistic test; $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê*

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân sốc có tỷ suất chênh tiểu cầu, fibrinogen, antithrombin, aPC thấp hơn, trong khi aPTT kéo dài hơn đáng kể so với nhóm không sốc.

3.2.6. So sánh các chỉ số đông máu giữa nhóm suy chức năng đa cơ quan và nhóm không có tại thời điểm nhập PICU

Bảng 3.22. So sánh các chỉ số đông máu giữa nhóm MODS với nhóm không có MODS

Chỉ số đông máu	Suy chức năng đa cơ quan (+) (n = 185)	Suy chức năng đa cơ quan (-) (n = 21)	OR (95% CI)	<i>p</i> *
Tiểu cầu ($\times 10^9/L$), trung vị (IQR)	244 (122–372)	424 (306–551)	0,99 (0,99–1,00)	0,003
International Normalise Ratio, trung vị (IQR)	1,3 (1,1–1,6)	1,2 (1,1–1,4)	3,15 (0,75–13,24)	0,118
Activated Partial Thromboplastin Time (s), trung vị (IQR)	36,5 (32,3–44,2)	32,6 (29,2–39,4)	1,06 (0,99–1,13)	0,066
Fibrinogen (g/L), trung vị (IQR)	3,1 (2,0–4,4)	4,4 (3,3–5,8)	0,62 (0,46–0,82)	< 0,001
D-dimer (ng/mL FEU), trung vị (IQR)	3609 (1492–9277)	3092 (940–7252)	1,00 (1,00–1,00)	0,497
Fibrin monomer ($\mu g/mL$), trung vị (IQR)	7,69 (3,97–15,83)	4,80 (2,43–8,51)	1,06 (0,95–1,19)	0,310
Hoạt độ antithrombin (%),trung vị (IQR)	59 (43–75)	89 (59,5–104,5)	0,97 (0,95–0,99)	0,002
Hoạt độ protein C (%),trung vị (IQR)	35 (24–52)	49,5 (29,8–72)	0,98 (0,96–1,00)	0,031

IQR: Khoảng tứ phân vị 25th–75th

OR 95% CI: Tỷ suất chênh (95% khoảng tin cậy)

**Hồi qui logistic test; $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê*

Nhận xét: Nhóm có MODS (+) có tỷ suất chênh tiểu cầu, fibrinogen, antithrombin, aPC thấp hơn rõ rệt so với nhóm không có MODS.

3.2.7. So sánh chỉ số đông máu giữa nhóm sống và nhóm tử vong tại thời điểm nhập khoa

Bảng 3.23. So sánh các chỉ số đông máu giữa nhóm sống và nhóm tử vong

Chỉ số đông máu	Nhóm sống (n = 166)	Nhóm tử vong (n = 40)	OR (95% CI)	<i>p</i> *
Tiểu cầu ($\times 10^9/L$), trung vị (IQR)	279 (174–417)	137 (67–266)	0,99 (0,99–1,00)	0,003
International Normalise Ratio, trung vị (IQR)	1,3 (1,1–1,6)	1,5 (1,3–1,9)	2,04 (1,27–3,27)	0,003
activated Partial Thromboplastin Time (s), trung vị (IQR)	35,7 (31,8–41,7)	40,8 (34,2–62,9)	1,03 (1,01–1,05)	<0,001
Fibrinogen (g/L), trung vị (IQR)	3,4 (2,3–4,8)	2,2 (1,3–3,4)	0,64 (0,49–0,83)	<0,001
D-dimer (ng/mL FEU), trung vị (IQR)	2740 (1383–7272)	6024 (1783–20000)	1,00 (1,00–1,00)	0,120
Fibrin monomer ($\mu g/mL$), trung vị (IQR)	7,10 (3,89–12,87)	10,81 (4,72–33,14)	1,01 (0,99–1,02)	0,391
Antithrombin (%), trung vị (IQR)	64 (49–80)	53 (27–67)	0,98 (0,96–1,00)	0,027
Protein C hoạt hoá (%), trung vị (IQR)	37 (26–56)	28 (16,3–50,5)	0,98 (0,95–1,01)	0,140

IQR: Khoảng tứ phân vị 25th–75th

OR 95% CI: Tỷ suất chênh (95% khoảng tin cậy)

**Hồi qui logistic test; $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê*

Nhận xét:

- Nhóm tử vong có tỷ suất chênh tiểu cầu, fibrinogen, antithrombin thấp hơn rõ rệt, trong khi INR tăng cao hơn, aPTT kéo dài hơn rõ rệt so với nhóm sống.

3.2.8. Khả năng tiên lượng tử vong của fibrin monomer

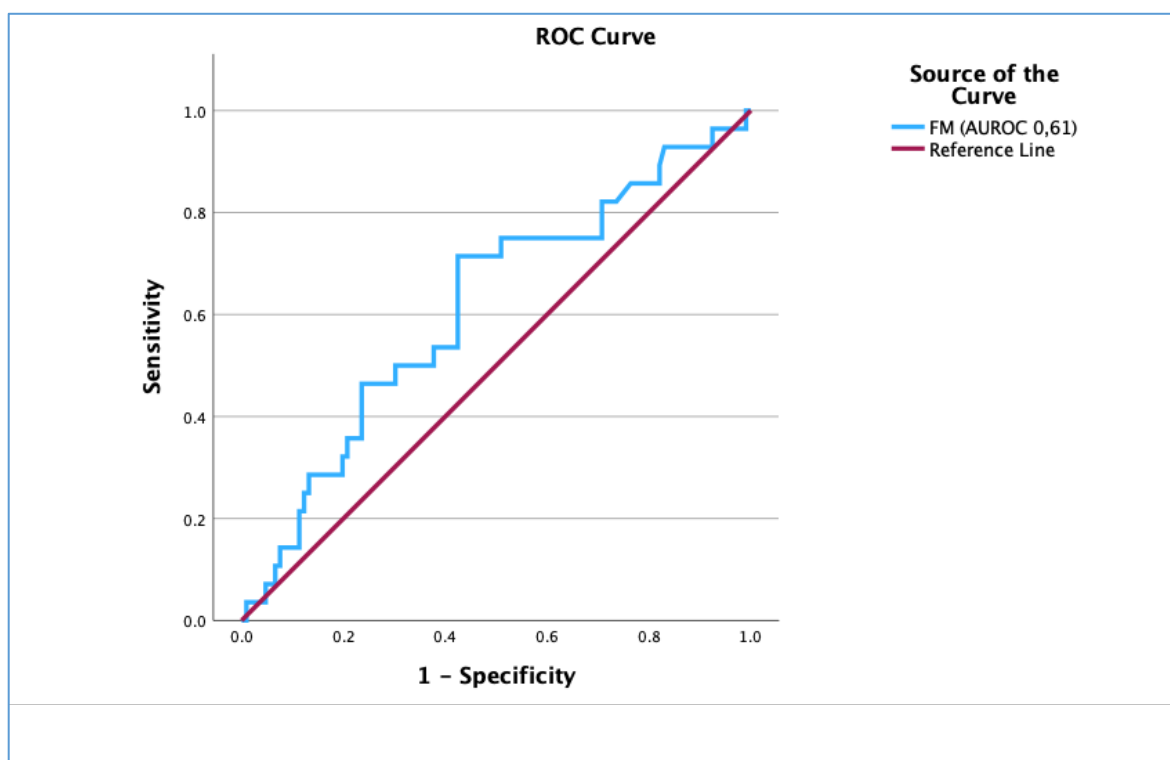
Bảng 3.24. Khả năng tiên lượng tử vong của fibrin monomer

Yếu tố	Fibrin monomer
Diện tích dưới đường cong (95% CI)	0,61 (0,49–0,73)
p^*	0,062
Giá trị Cut-off (Độ nhạy; Độ đặc hiệu)	7,69 (0,71; 0,58)
Giá trị tiên lượng dương tính	0,29
Giá trị tiên lượng âm tính	0,89

Kiểm định xác suất theo lưu đồ Fagan; $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê

Nhận xét: fibrin monomer có khả năng tiên lượng tử vong “kém” với AUROC 0,61. Tại giá trị cut-off 7,69, tần suất tử vong là 19,4% (40/206), độ nhạy 0,71, độ đặc hiệu 0,58, giá trị chẩn đoán dương tính 29%, giá trị chẩn đoán âm tính 89%.

Biểu đồ 3.15 minh họa khả năng tiên lượng tử vong của fibrin monomer



Biểu đồ 3.15. Đường cong AUROC khả năng tiên lượng tử vong của FM

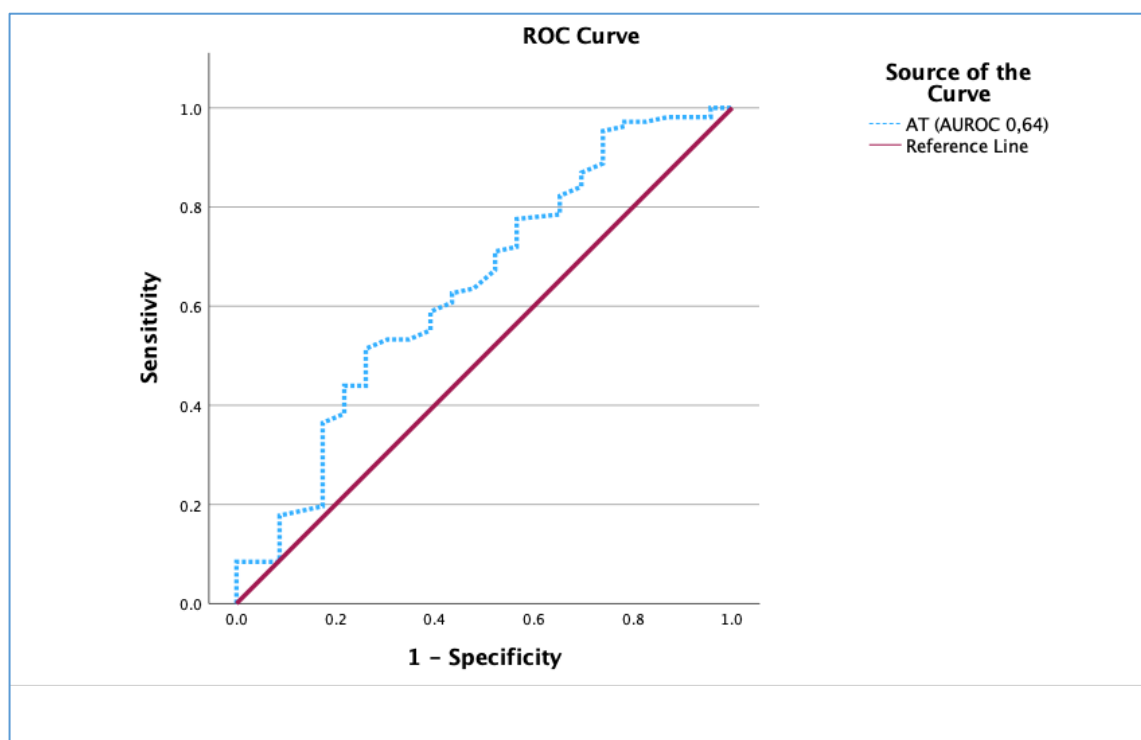
3.2.9. Khả năng tiên lượng tử vong của antithrombin

Bảng 3.25. Khả năng tiên lượng tử vong của antithrombin

Yếu tố	Antithrombin
Diện tích dưới đường cong (95% CI)	0,64 (0,51–0,77)
<i>P</i>	0,037
Giá trị Cut-off (Độ nhạy; Độ đặc hiệu)	63,5 (0,51; 0,74)
Giá trị tiên lượng dương tính	0,32
Giá trị tiên lượng âm tính	0,86

Kiểm định xác suất theo lưu đồ Fagan; $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê

Nhận xét: Antithrombin có khả năng tiên lượng tử vong “kém” với AUROC 0,64. Tại giá trị cut-off 63,5%, tần suất tử vong 19,4%, độ nhạy 0,51, độ đặc hiệu 0,74, giá trị chẩn đoán dương tính 32%, giá trị chẩn đoán âm tính 86%. Biểu đồ 3.16 minh họa khả năng tiên lượng tử vong của antithrombin.



Biểu đồ 3.16. Đường cong AUROC khả năng tiên lượng tử vong của antithrombin

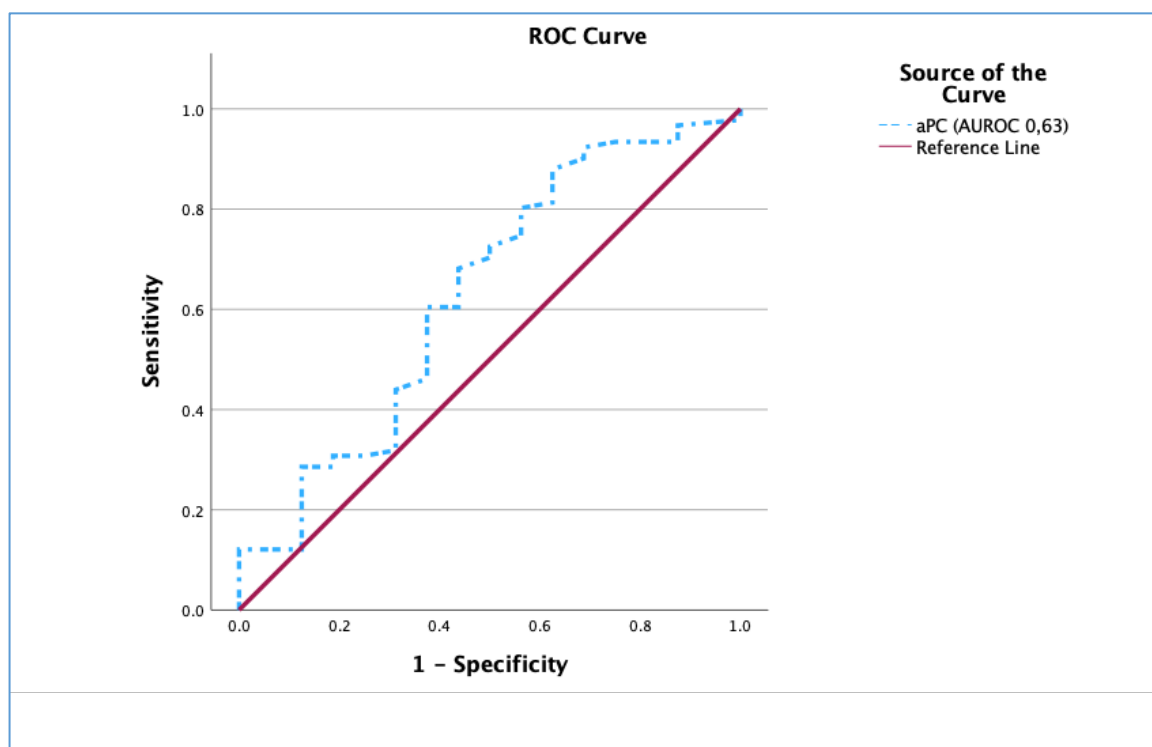
3.2.10. Khả năng tiên lượng tử vong của protein C

Bảng 3.26. Khả năng tiên lượng tử vong của aPC

Yếu tố	Protein C
Diện tích dưới đường cong (95% CI)	0,63 (0,47–0,79)
p^*	0,111
Giá trị Cut-off (Độ nhạy; Độ đặc hiệu)	29,5 (0,68; 0,56)
Giá trị tiên lượng dương tính	0,27
Giá trị tiên lượng âm tính	0,88

Kiểm định xác suất theo lưu đồ Fagan; $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê

Nhận xét: Khả năng tiên lượng tử vong của aPC “kém” với AUROC 0,63. Tại giá trị cut-off 29,5%, tần suất tử vong 19,4%, độ nhạy 0,68, độ đặc hiệu 0,56, giá trị chẩn đoán dương tính 27%, giá trị chẩn đoán âm tính 88%. Biểu đồ 3.12 minh họa khả năng tiên lượng tử vong của aPC.



Biểu đồ 3.17. Đường cong AUROC khả năng tiên lượng tử vong của aPC

3.2.11. Phân tích đa biến yếu tố liên quan đến tử vong của bệnh nhân

Bảng 3.27. Phân tích đa biến yếu tố liên quan tử vong

Yếu tố	OR (95% CI)	p^*
Tuổi	1,01 (1,00–1,02)	0,017
Tình trạng DIC muộn	4,27 (2,03–8,95)	< 0,001

OR 95% CI: Tỷ suất chênh (95% khoảng tin cậy)

**Hồi qui logistic test; $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê*

Nhận xét: Qua phân tích hồi qui logistic đa biến nhận thấy nhóm tử vong có tuổi lớn hơn, đồng thời tỉ suất chênh tình trạng DIC muộn gấp 4,27 lần nhóm sống.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

4.1.1. Tuổi

Tuổi ở trẻ em đóng vai trò quan trọng trong các nghiên cứu về nhiễm khuẩn nặng. Các nghiên cứu chỉ ra tuổi nhỏ có nguy cơ nhiễm khuẩn nặng hơn do hệ miễn dịch chưa hoàn thiện, trẻ dễ mắc bệnh nặng và tiến triển nặng hơn.

Kết quả nghiên cứu này ở Bảng 3.1 cho thấy đối tượng nghiên cứu chủ yếu nhỏ tuổi ở nữ nhi với tuổi trung vị 9 tháng, và nhóm dưới 12 tháng chiếm tỉ lệ cao 54,9%. Nghiên cứu còn nhận thấy nhóm tử vong có tuổi lớn hơn, trong khi antithrombin và aPC lại thấp hơn so với nhóm sống (Bảng 3.17, Bảng 3.23). Từ đó giả thuyết được đặt ra là sự khác biệt về hoạt độ antithrombin và aPC liên quan đến tuổi của bệnh nhân. Phát hiện này tương đồng với một nghiên cứu gần đây năm 2018 của Niederwanger và cộng sự tại Áo trên 164 trẻ ($42 < 1$ tuổi; $122 \geq 1$ tuổi) nhận thấy những trẻ dưới 1 tuổi có hoạt độ antithrombin trên 41,5% liên quan đến khả năng sống sót cao hơn (AUROC 0,83, giá trị tiên lượng “tốt”), và ở nhóm trẻ dưới 1 tuổi, ngưỡng trên 67,5% (AUROC 0,68, giá trị tiên lượng “kém”).¹⁰¹ Cũng theo nghiên cứu của Niederwanger, nguy cơ tử vong cao hơn đáng kể khi antithrombin dưới ngưỡng này (41,7% so với 3,3% ở trẻ < 1 tuổi; 32,2% so với 9,5% ở trẻ ≥ 1 tuổi). Nghiên cứu của Niederwanger cũng nhận thấy giảm antithrombin liên quan đến MODS. Sự khác nhau giữa các ngưỡng cut-off antithrombin trong hai nghiên cứu của chúng tôi và của Niederwanger có thể do quần thể và cỡ mẫu nghiên cứu khác nhau. Đồng thời, hệ antithrombin thay đổi, hoàn thiện dần theo lứa tuổi khi trẻ trưởng thành là một giả thuyết giải thích cho sự khác

nhau này. Đây là một phát hiện cần được nghiên cứu mở rộng để khẳng định trong tương lai.

4.1.2. Giới

Nghiên cứu nhận thấy giới nam chiếm chủ yếu 61,2% (Bảng 3.1). Giới nam ở nhóm tử vong có tỉ suất chênh cao hơn so với nhóm sống là 1,3 lần. Tỉ lệ này tương đương với nghiên cứu trên đối tượng sốc nhiễm khuẩn của tác giả Tạ Anh Tuấn năm 2021.¹⁰⁹

Trong nghiên cứu của Jhang và cộng sự năm 2018 ở trẻ em sốc nhiễm khuẩn, ghi nhận giới nam 84/135 chiếm 62,2%, nữ chiếm 37,8%.¹¹⁰ Nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của chúng tôi khi nhóm nam chiếm ưu thế hơn nhóm nữ. Tuy nhiên khi so sánh giữa nhóm sống ($n = 110$) và nhóm tử vong ($n = 25$), sự khác biệt về giới tính là không đáng kể ($p = 0,477$). Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, đồng thời chưa có nghiên cứu ghi nhận khác biệt về giới liên quan đến mức độ nặng của trẻ em nhiễm khuẩn nặng.

4.1.3. Bệnh nền

Bệnh nền là một yếu tố đóng vai trò quan trọng đến nguy cơ mắc bệnh, mức độ nặng và tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn. Các trẻ có bệnh nền như đẻ non, suy giảm miễn dịch có nguy cơ cao hơn mắc nhiễm khuẩn nặng.

Nghiên cứu của chúng tôi có 47/206 bệnh nhân mắc bệnh nền chiếm tỉ lệ khá cao 22,8%. Các bệnh nền hay gặp là đẻ non chiếm 4,4%, hội chứng Down chiếm 2,4%, bại não chiếm 1,9%, tim bẩm sinh chiếm 1,5%, đa dị tật, suy giảm miễn dịch, giãn đại tràng bẩm sinh, chậm phát triển tinh thần vận động đều chiếm 1%. Còn lại các bệnh lí khác như dò hậu môn, không hậu môn, giãn đường mật, tắc ruột, khe hở vòm, động kinh và bại não, giảm

trương lực cơ, lupus, béo phì, pompe, prader willi, teo thận, hội chứng ruột ngắn và suy dinh dưỡng, thalassemia, rối loạn chu trình ure chiếm 0,5%.

Trong các nghiên cứu khác về DIC, ở đối tượng người lớn có bệnh nền rất đa dạng. Nghiên cứu của Wada và cộng sự¹¹¹ năm 2010 tại Nhật Bản về tiêu chẩn chẩn đoán DIC trên 613 bệnh nhân người lớn nhận thấy các bệnh nền chính bao gồm: bệnh truyền nhiễm chiếm 35,7%, bệnh lý u đặc do ung thư chiếm 23,3%, u máu ác tính hoặc rối loạn tạo máu chiếm 18,8%, bệnh lý phình mạch chiếm 3%, bệnh sản khoa chiếm 1,6%, chấn thương chiếm 3,8%.

Ở đối tượng trẻ em nhiễm khuẩn nặng, nghiên cứu của Tạ Anh Tuấn và cộng sự¹⁰⁹ trên 56 bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng ghi nhận 14,3% bệnh nhân có bệnh nền. Các bệnh lý nền là một yếu tố làm tăng nặng quá trình bệnh, đồng thời gây khó khăn trong quá trình điều trị.

4.1.4. Vị trí nhiễm khuẩn khởi phát

Vị trí nhiễm khuẩn khởi phát đóng vai trò trong cách các căn nguyên gây bệnh xâm nhập vào cơ thể cũng như phát tán vào trong máu. Nghiên cứu của Schlapbach và cộng sự¹¹² năm 2018 nhận thấy vị trí nhiễm khuẩn ở phổi hoặc ổ bụng có nguy cơ tử vong cao hơn đáng kể so với vị trí hệ tiết niệu hoặc mô mềm. Nhóm bệnh nhân có vị trí nhiễm khuẩn ban đầu không xác định cũng có nguy cơ tử vong cao hơn do chẩn đoán nhiễm khuẩn thường muộn và điều trị kháng sinh bị chậm trễ. Việc xác định vị trí ổ nhiễm khuẩn đóng vai trò quan trọng trong điều trị vì cần quyết định lựa chọn kháng sinh hợp lý bao phủ được vi khuẩn hay gặp ở cơ quan đó đồng thời kháng sinh có tác dụng tại cơ quan đó. Thêm vào đó, đa số trường hợp có ổ mủ ở màng phổi, ổ khớp, mủ dưới màng cứng, ... cần chỉ định dẫn lưu.

Kết quả nghiên cứu này nhận thấy vị trí nhiễm khuẩn khởi phát hay gặp

nhất từ đường hô hấp chiếm tới 42,7%. Tiếp theo là vị trí da và mô mềm chiếm 19,9%. Hai vị trí nhiễm khuẩn khởi phát này tương tự với các nghiên cứu khác về vị trí nhiễm khuẩn khởi phát ở trẻ em. Đáng chú ý là trong nghiên cứu của Tạ Anh Tuấn và cộng sự⁷¹ trên đối tượng trẻ em nhiễm khuẩn nặng, khi tiến hành phân tích so sánh giữa nhóm tử vong và nhóm sống, ở nhóm tử vong thì vị trí đường hô hấp, da và mô mềm, ổ bụng có tỉ suất chênh lớn hơn.

4.1.5. Tỉ lệ tử vong

Tỉ lệ tử vong trong các nghiên cứu về nhiễm khuẩn nặng khác nhau phụ thuộc vào nhóm bệnh nhân nghiên cứu, cũng như giai đoạn bệnh. DIC đã được chỉ ra có mối liên quan chặt chẽ đến mức độ nghiêm trọng của bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và là một yếu tố liên quan tử vong. Nghiên cứu này nhận thấy tỉ lệ tử vong là 40/206 chiếm 19,4% là khá cao.

Tỉ lệ tử vong của bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn thường là 35–45%, tỉ lệ này cao hơn ở những bệnh nhân có DIC.¹¹³ Trong phân tích sau thử nghiệm lâm sàng lớn PROWESS cho thấy tỉ lệ tử vong ngày 28 ở nhóm DIC muộn dùng giả được là 43%, so với 27% bệnh nhân không DIC, từ đó nghiên cứu cũng xác nhận DIC là yếu tố tiên lượng tử vong đáng kể.¹⁰²

Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên SCARLET năm 2019, dùng thrombomodulin tái tổ hợp so với giả được ở 800 bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng có rối loạn đông máu.⁸⁸ Kết quả lại cho thấy không có khác biệt về tỉ lệ tử vong ngày thứ 28 giữa hai nhóm.

Nghiên cứu của Wada và cộng sự tiến hành năm 2010 tại Nhật Bản tiến cứu trên 613 bệnh nhân có bệnh nền liên quan đến DIC đã so sánh tỉ lệ tử vong giữa các nhóm chẩn đoán khác nhau nhận thấy tỉ lệ tử vong cao hơn ở nhóm DIC so với nhóm DIC sớm (37,6% so với 22,7%, $p < 0,05$), hoặc nhóm

không DIC (37,6% so với 13,7%, $p < 0,01$).¹¹¹

Theo nghiên cứu của Gris và cộng sự⁹ năm 2011, bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn điều trị tại ICU, bệnh nhân có DIC muộn có nguy cơ tử vong cao hơn (tỉ suất rủi ro là 2,45 khi tính điểm DIC bằng D-dimer, và tỉ suất rủi ro 2,84 khi tính điểm DIC bằng fibrin monomer). Nghiên cứu này nhận thấy nguy cơ tử vong tăng lên khi điểm DIC tăng lên (DIC 5 điểm, tỉ lệ tử vong 47/77 chiếm 61%; DIC 6 điểm, tỉ lệ tử vong 25/33 chiếm 75,8%; DIC 7 điểm, tỉ lệ tử vong 15/17 chiếm 88,2%; DIC 8 điểm, tỉ lệ tử vong 1/1 chiếm 100%). Nghiên cứu cho thấy bệnh nhân có điểm DIC muộn cao hơn là yếu tố tăng nguy cơ tử vong (tỉ suất nguy cơ 2,45, $p < 0,001$).

Theo nghiên cứu của Iba và cộng sự ở nhóm bệnh nhân SIC tại Nhật Bản, tỉ lệ tử vong khoảng 25%.²⁷ Trong một nghiên cứu hồi cứu khác, bệnh nhân nhập viện cấp cứu được chẩn đoán SIC là yếu tố tiên lượng tử vong với OR 2,28.

Ở đối tượng trẻ em, Tạ Anh Tuấn và cộng sự¹⁰⁹ mô tả 56 trẻ được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 8 năm 2019 đến tháng 8 năm 2020 nhận thấy tỉ lệ tử vong nhóm bệnh nhân này là 30,4%. Một thử nghiệm lâm sàng khác của Nawawy và cộng sự¹¹⁴ năm 2021 đánh giá kết cục của việc can thiệp truyền yếu tố đông máu sớm ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng bị DIC sớm nhập ICU. Nghiên cứu bao gồm 80 trẻ nhiễm khuẩn nặng hoặc sốc nhiễm khuẩn trong giai đoạn DIC sớm được chia làm 2 nhóm ngẫu nhiên. Nhóm 1 ($n = 40$) được can thiệp truyền các chế phẩm đặc biệt như huyết tương tươi, dùng liều thấp heparin, và axit tranexamic. Nhóm 2 không có can thiệp là nhóm chứng. Kết quả cho thấy nhóm 2 có tỉ lệ tử vong cao hơn đáng kể (tỉ lệ tử vong nhóm 1 là 4/40 chiếm 10%, nhóm 2 là 20/40 chiếm

50%, $p < 0,001$). Đáng chú ý là nhóm 2 có tình trạng tiến triển thành DIC muộn cao hơn rõ rệt so với nhóm 1 (45% và 10%, $p < 0,0001$). Từ đó nghiên cứu kết luận can thiệp sớm truyền kết hợp các yếu tố đông máu huyết tương tươi, liều thấp heparin, và axit tranexamic có thể là một yếu tố tiên lượng sống sót cũng như tiến triển thành DIC muộn ở các bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng mà không tăng nguy cơ chảy máu.

4.2. Đặc điểm rối loạn đông máu của nhóm nghiên cứu

4.2.1. Tỷ lệ đông máu nội mạch rải rác

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ DIC muộn là 64/206 chiếm 31,1%, DIC sớm 137/206 chiếm 66,5% (Bảng 3.7). Nhóm tử vong có tỷ suất DIC muộn cao hơn rõ rệt so với nhóm sống (Bảng 3.17). Kết quả này cho thấy tần suất bị DIC muộn ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng rất cao. Đồng thời khi tiến hành phân tích đa biến, trẻ nhiễm khuẩn nặng bị DIC muộn là một yếu tố độc lập liên quan đến tử vong (Bảng 3.27).

Tỷ lệ DIC ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng hoặc sốc nhiễm khuẩn có sự khác biệt đáng kể tùy thuộc vào tiêu chuẩn chẩn đoán cũng như nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Trong các thử nghiệm lâm sàng lớn ở người lớn gần đây, nghiên cứu KyberSept năm 2001 ghi nhận tần suất DIC là 40,7%.⁹² Nghiên cứu PROWESS năm 2001 ghi nhận tần suất DIC là 22,4%.¹⁰²

Tại Việt Nam, Tạ Anh Tuấn và cộng sự¹⁰⁹ nhận thấy tần suất DIC gặp khoảng 38% ở bệnh nhi sốc nhiễm khuẩn và có liên quan đến MODS. Một nghiên cứu khác của Iba và cộng sự¹¹³ nhận thấy hơn một nửa số bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng điều trị tại ICU bị biến chứng DIC. Trong một nghiên cứu khác của Dempfle¹⁴ theo dõi bệnh nhân nằm ICU sau phẫu thuật ghi nhận

khoảng 25% bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng đủ tiêu chuẩn DIC muộn vào ngày thứ nhất, và con số này tăng lên một nửa trong suốt thời gian điều trị tại ICU. Trong nghiên cứu của Wada¹¹¹ năm 2010 trên 74 bệnh nhân nằm ICU có bệnh nền tiềm ẩn liên quan DIC, nếu sử dụng tiêu chuẩn của Nhật Bản, tỉ lệ DIC muộn là 43,2%, và DIC sớm là 74,3%.

Sự khác biệt trong tỉ lệ DIC có sự ảnh hưởng lớn bởi tiêu chuẩn chẩn đoán được sử dụng. Tiêu chuẩn phổ biến nhất là tiêu chuẩn chẩn đoán DIC muộn của ISTH năm 2001.¹⁰⁷ Nghiên cứu của chúng tôi cũng sử dụng tiêu chuẩn này vì tính phổ biến toàn cầu cũng như chưa có một tiêu chuẩn DIC riêng dành cho trẻ em. Tiêu chuẩn này nghiêm ngặt và chẩn đoán DIC muộn khi ở giai đoạn muộn khi rối loạn đông máu mất bù và có thể biểu hiện lâm sàng. Một tiêu chuẩn chẩn đoán khác là tiêu chuẩn JAAM DIC của Hiệp hội Cấp cứu Nhật Bản. Tiêu chuẩn này nhạy hơn và có thể phát hiện DIC ở thời điểm sớm hơn.¹

Năm 2025 ISTH vừa công bố bản cập nhật tiêu chuẩn chẩn đoán DIC mới, trong đó có nhiều sự khác biệt đáng kể.¹¹⁵ Bản cập nhật mới 2025 phản ánh sự hiểu biết hiện tại về sinh lý bệnh của DIC, đặc biệt nhấn mạnh vào tính chất động học của bệnh và tầm quan trọng của việc phát hiện sớm DIC. Về định nghĩa năm 2001, ISTH định nghĩa DIC là một hội chứng mắc phải đặc trưng bởi sự hoạt hoá đông máu nội mạch cùng sự mất khu trú phát sinh do các nguyên nhân khác nhau.¹⁰⁷ Nó có thể bắt nguồn và gây tổn thương vi mạch, dẫn đến rối loạn chức năng đa cơ quan. Trong khi đó định nghĩa năm 2025 toàn diện hơn, bổ sung các khía cạnh sinh lý bệnh quan trọng và tính chất tiến triển của bệnh, DIC là một rối loạn nội mạch mắc phải, đe dọa tính mạng, đặc trưng bởi sự hoạt hoá đông máu toàn thân, rối loạn quá trình tiêu

sợi huyết, và tổn thương nội mô, dẫn đến vi huyết khối. DIC phát sinh từ các nguyên nhân cơ bản khác nhau và tiến triển từ giai đoạn sớm không có triệu chứng đến giai đoạn rõ ràng với triệu chứng xuất huyết và/hoặc rối loạn chức năng các cơ quan. Tiêu chuẩn 2025 cũng nhấn mạnh vào rối loạn quá trình tiêu sợi huyết và tổn thương nội mô là những khía cạnh ít được nhấn mạnh ở các định nghĩa trước đó. Ngoài ra, tiêu chuẩn 2025 tập trung vào tiến triển động học của DIC, từ giai đoạn sớm đến giai đoạn muộn. Nhược điểm của tiêu chuẩn 2001 là không nhấn mạnh về tiến triển động học của DIC và tầm quan trọng của phát hiện sớm để cải thiện kết quả điều trị. Thêm vào đó, tiêu chuẩn DIC sớm không được áp dụng rộng rãi trong lâm sàng vì cần xét nghiệm antithrombin, aPC, TAT không phổ biến tại các bệnh viện. Do đó DIC thường bị hiểu lầm đồng nghĩa với DIC muộn trên thực hành lâm sàng. Về thuật ngữ, tiêu chuẩn 2025 giới thiệu khái niệm về giai đoạn sớm DIC (Early-phase DIC) đồng nghĩa với DIC sớm để thúc đẩy việc phát hiện kịp thời, và DIC giai đoạn muộn (Late-phase DIC) đồng nghĩa DIC muộn. Các tác giả cũng đề xuất tiêu chí chẩn đoán DIC giai đoạn sớm cần được điều chỉnh dựa theo bệnh lý nền, ví dụ tiêu chí SIC cho nhiễm khuẩn nặng vì sinh lý bệnh khác nhau của các loại nguyên nhân. Điều này khác biệt lớn so với quan điểm trước đây cho rằng DIC có thể đánh giá bằng bộ tiêu chuẩn chung, mặc dù các nguyên nhân là khác nhau. Trong tiêu chuẩn 2025, tiêu chí D-dimer được chấm điểm rõ ràng hơn khi D-dimer > 3 lần giới hạn trên bình thường được tính 2 điểm, D-dimer > 7 lần giới hạn trên bình thường được tính 3 điểm. Tóm lại, tiêu chuẩn cập nhật 2025 cung cấp tiêu chí chẩn đoán và điều trị chính xác và sớm hơn bằng cách cập nhật định nghĩa bao gồm các khía cạnh sinh lý bệnh như rối loạn tiêu sợi huyết, tổn thương nội mô, chuẩn hoá

ngưỡng D-dimer trong thang điểm, và thúc đẩy việc sử dụng tiêu chí chẩn đoán cho từng bệnh nền ở giai đoạn sớm DIC.

Gần đây tiêu chuẩn SIC được đưa ra nhằm phát hiện DIC ở giai đoạn sớm ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng. SIC là thuật ngữ được sử dụng riêng cho các rối loạn đông máu liên quan đến nhiễm khuẩn nặng. SIC được hiểu là giai đoạn sớm của DIC trong nhiễm khuẩn nặng. Tiêu chí chấm điểm SIC khác DIC ở chỗ đã loại bỏ tiêu chí fibrinogen và sản phẩm giáng hoá fibrin do các tiêu chí này phản ánh quá trình tiêu sợi huyết, và quá trình này diễn ra muộn sau khi vi huyết khối đã hình thành. Một nghiên cứu nhận thấy tỉ lệ chẩn đoán SIC có độ nhạy gấp đôi so với tiêu chuẩn ISTH, và bệnh nhân thường đáp ứng tiêu chí SIC sớm hơn. Trong một nghiên cứu ở trẻ em sử dụng thang điểm sửa đổi pSIC ghi nhận tỉ lệ SIC là 59,3%.⁷³ Trong tương lai cần nghiên cứu thêm về tiêu chuẩn SIC để sàng lọc DIC ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng giai đoạn sớm.

4.2.2. Đặc điểm rối loạn đông máu

Một trong những phát hiện chính trong nghiên cứu này là biến chứng chảy máu gặp 20/206 chiếm 9,7%, biến chứng huyết khối gặp 12/206 chiếm 5,8%, biến chứng cả chảy máu và huyết khối gặp 8/206 chiếm 3,9% (Bảng 3.4). Nhóm tử vong có tỉ suất biến chứng chảy máu, hoặc cả hai biến chứng cao hơn rõ rệt so với nhóm sống (Bảng 3.17). Phát hiện này tương đồng với với nghiên cứu của Bùi Thị Hạnh Duyên và cộng sự¹¹⁶ năm 2023 trên đối tượng người lớn nhiễm khuẩn nặng ở Việt Nam. Kết quả nghiên cứu nhận thấy tần suất bệnh nhân giảm đông gặp phổ biến tới 37% ở các bệnh nhân tại thời điểm nhập PICU. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Tạ Anh Tuấn và cộng sự⁷¹ năm 2021 cũng trên nhóm bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng xác định

bằng ROTEM nhận thấy xu hướng giảm đông chiếm chủ yếu. Kết quả này có thể giải thích bởi thực tế nhóm tử vong có biểu hiện lâm sàng xuất huyết và huyết khối cũng như bất thường trên xét nghiệm đông máu cơ bản nhiều hơn. Trong khi aPTT kéo dài hoặc INR tăng cao gây ra suy giảm quá trình hình thành cục máu đông đã được công nhận trên thí nghiệm thì giá trị tiên lượng chảy máu của chúng chưa được thiết lập. Đồng thời, chúng tôi nhận thấy aPTT và INR có thể không tiên lượng được chảy máu. Ngược lại, các yếu tố chống đông sinh lí như antithrombin thấp hơn ở bệnh nhân người lớn nhiễm khuẩn nặng đã được ghi nhận gây ra nguy cơ huyết khối cao hơn.⁵⁴ Trong quá trình sinh lí bệnh SIC, quá trình hình thành huyết khối được tăng cường khi đông máu được hoạt hoá, sự suy giảm của các yếu tố chống đông sinh lí như antithrombin, suy giảm quá trình thoái giáng fibrin, suy giảm quá trình tiêu sợi huyết.^{52,67}

Tần suất các biến chứng rối loạn đông máu như chảy máu, huyết khối ghi nhận trong các nghiên cứu là khác nhau. Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng KyberSept năm 2001, tỉ lệ chảy máu ở nhóm dùng antithrombin là 23,8% so với 13,5% ở nhóm dùng giả dược.⁹² Nghiên cứu này cũng lưu ý rằng bổ sung liều cao antithrombin có liên quan đến tăng nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân được dùng đồng thời với heparin.

Trong thử nghiệm PROWESS, việc điều trị bằng aPC (drotrecogin alfa) làm tăng nguy cơ chảy máu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, từ đó liệu pháp bổ sung aPC không được cấp phép sử dụng trên lâm sàng.¹⁰²

Ở trẻ em, trong nghiên cứu của Xiang và cộng sự¹¹⁷ tại Trung Quốc về thang điểm SIC ở trẻ em, các tác giả nhận thấy nguy cơ chảy máu lớn ở nhóm bị SIC là 62,9% cao hơn đáng kể so với nhóm không bị là 10,8% ($p < 0,001$). Tỉ lệ chảy máu nặng trong nghiên cứu này là 22,22% ở nhóm SIC, còn nhóm

không có SIC không ghi nhận trường hợp nào chảy máu nặng. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu này. Từ đó cho thấy chảy máu là biểu hiện chính của bệnh nhân SIC, đồng thời SIC ở giai đoạn sớm thường tiến triển dẫn đến biến chứng chảy máu.

Biến chứng huyết khối cũng là một biểu hiện lâm sàng trong DIC bởi vì tăng quá trình hoạt hoá thrombin và giảm các yếu tố chống đông sinh lí. Trong nghiên cứu ở 76 bệnh nhân bị u đặc có DIC, 31 bệnh nhân bị huyết khối chiếm 40,8%.⁶ Các vị trí huyết khối bao gồm: huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới, viêm tĩnh mạch nông do huyết khối, thuyên tắc phổi, huyết khối tĩnh mạch mạc treo và tĩnh mạch chậu, huyết khối tĩnh mạch thận. Tỷ lệ này là rất lớn cho thấy biến chứng huyết khối hay gặp ở nhóm bệnh nhân ung thư. Trong nghiên cứu của chúng tôi biến chứng huyết khối xuất hiện với tần suất 5,8% (Bảng 3.4). Tỷ lệ này là khá thấp so với các nghiên cứu của người lớn. Tuy nhiên việc phát hiện huyết khối trên lâm sàng không dễ dàng vì cần kết hợp cả lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính hoặc chụp cộng hưởng từ mạch máu. Chính vì thế có thể một tỷ lệ nhất định bệnh nhân bị bỏ sót biến chứng huyết khối.

Nghiên cứu của Okamoto và cộng sự¹¹⁸ năm 2010 tại Nhật Bản đánh giá về các rối loạn đông máu và tình trạng khởi phát DIC ở 613 bệnh nhân có bệnh nền để xác định dấu ấn sinh học hiệu quả để chẩn đoán tiền DIC (các tác giả định nghĩa tiền DIC là tình trạng của bệnh nhân trong vòng 1 tuần trước khi khởi phát DIC). Kết quả cho thấy ban đầu 34,4% các bệnh nhân được chẩn đoán DIC, khoảng 8,5% các bệnh nhân không có DIC được chẩn đoán DIC trong 1 tuần sau khi đưa vào nghiên cứu. Tỷ lệ tử vong của DIC, tiền DIC, và không DIC lần lượt là 35,3%, 32,4%, và 17,2%. Tất cả các chỉ số đông máu đều xấu đi rõ ràng ở bệnh nhân tiến triển thành DIC so với không

DIC. Các chỉ số đông máu PT, tiểu cầu, FM có thể phân loại thành 3 nhóm DIC, tiền DIC, và không DIC. Nghiên cứu thất bại trong việc xác định điểm cắt của các dấu ấn sinh học để phân biệt tiền DIC với không DIC. Nghiên cứu cũng tiến hành phân tích hồi qui đa biến để xác định các triệu chứng lâm sàng liên quan đến tiên lượng kết cục xấu. Từ đó nghiên cứu kết luận DIC cần phải điều trị ngay lập tức, và không có dấu ấn sinh học nào đặc hiệu để xác định tình trạng tiền DIC.

4.3. Giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác của fibrin monomer

4.3.1. Sự biến đổi fibrin monomer ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng

Nghiên cứu của Tạ Anh Tuấn và cộng sự⁴⁹ năm 2024 là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam cung cấp giá trị tham chiếu ở trẻ em khỏe mạnh. Đây là một nghiên cứu cắt ngang được tiến hành tại khoa Huyết học, Bệnh viện Nhi Trung ương. Đối tượng nghiên cứu là trẻ em khỏe mạnh không có tiền sử bị rối loạn đông máu hay sử dụng các thuốc chống đông nhập viện để chuẩn bị phẫu thuật chỉnh hình hoặc thoát vị bẹn. Fibrin monomer trong nghiên cứu này được định lượng bằng phương pháp đo độ đục. Kết quả 86 trẻ (58 trẻ nam và 28 trẻ nữ) đã được đưa vào nghiên cứu. Giá trị trung vị fibrin monomer (khoảng tứ phân vị 2,5th-97,5th) là 2,56 (0,11-5,93) $\mu\text{g/mL}$, không có khác biệt giữa các nhóm tuổi 1 tháng đến 3 tuổi, từ 3 đến 13 tuổi, và 13 đến 18 tuổi. Từ kết quả của nghiên cứu đã đưa ra qui trình xét nghiệm fibrin monomer cho trẻ em khám và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Đồng thời nghiên cứu cũng cung cấp thông tin hữu ích để so sánh với fibrin monomer trên đối tượng trẻ em nhiễm khuẩn nặng trong nghiên cứu của chúng tôi.

Ở đối tượng người lớn, nghiên cứu của Refaai và cộng sự⁴⁸ năm 2018

với mục tiêu đánh giá khả năng sử dụng fibrin monomer để phát hiện tình trạng tăng đông của bệnh nhân. Nghiên cứu tổng hợp y văn về nồng độ fibrin monomer ở các bệnh nhân tăng đông như bị DIC, đột quỵ nhồi máu cấp, rung nhĩ, nhồi máu cơ tim cấp, huyết khối tĩnh mạch, ung thư, phụ nữ mang thai, hoặc những người trải qua phẫu thuật. Nghiên cứu xác định giá trị fibrin monomer $< 6 \mu\text{g/mL}$ được coi là bình thường. Kết quả nghiên cứu ghi nhận fibrin monomer tăng ở các bệnh nhân bị DIC và ung thư. Ngược lại, việc phát hiện huyết khối tĩnh mạch hoặc huyết khối tĩnh mạch sâu tiến triển sau phẫu thuật có thể được tăng cường nếu kết hợp sử dụng cả fibrin monomer và D-dimer. Tương tự, đánh giá nồng độ fibrin monomer cùng với các dấu ấn sinh học khác có thể đem lại nhiều lợi ích ở các bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ cấp do nhồi máu. Cuối cùng, nồng độ fibrin monomer biến thiên nhiều ở các bệnh nhân mang thai và chưa xác định rõ vai trò của fibrin monomer.

Ngoài ra trong nghiên cứu của Park và cộng sự¹⁵ tại Hàn Quốc năm 2011 đánh giá vai trò fibrin monomer trong chẩn đoán DIC ở người lớn có thiết lập khoảng tham chiếu ở bệnh nhân bình thường làm nhóm chứng. Nghiên cứu thiết lập trên 210 người khỏe mạnh và xác định fibrin monomer dưới $7,80 \mu\text{g/mL}$ được coi là bình thường. Xét nghiệm fibrin monomer dựa vào phương pháp miễn dịch đo độ đục và có thể bị ảnh hưởng kết quả do tan máu, tăng bilirubin máu, và tăng lipid máu.

Dựa vào các nghiên cứu trên, nghiên cứu của chúng tôi chọn thời điểm định lượng nồng độ fibrin monomer tại thời điểm trong vòng 24 giờ đầu nhập PICU vì nồng độ fibrin monomer tăng cao trong vòng 48 giờ sau khi huyết khối hình thành. Đồng thời tại thời điểm nhập PICU thì nồng độ fibrin monomer chưa bị ảnh hưởng bởi các yếu tố điều trị như truyền chế phẩm máu

hay dùng các thuốc chống đông. Trong nghiên cứu của chúng tôi lấy ngưỡng fibrin monomer $\geq 7 \mu\text{g/mL}$ được coi là tăng cao bất thường. Kết quả nghiên cứu nhận thấy số bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng có fibrin monomer tăng cao bất thường là 88/206 chiếm 42,7%. Trong đó, số bệnh nhân fibrin monomer tăng cao bất thường ở nhóm tử vong cao hơn 2,4 lần so với nhóm sống. Tương tự, nồng độ fibrin monomer cao hơn ở nhóm sốc so với nhóm không sốc (Bảng 3.21). Tuy khác biệt không có ý nghĩa thống kê vì cỡ mẫu còn nhỏ, nhưng kết quả này có thể lý giải do nhóm sốc và nhóm tử vong có rối loạn tổng hợp fibrin cũng như tiêu sợi huyết nhiều hơn.

4.3.2. Giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác của fibrin monomer

Tình trạng tăng đông và tiêu sợi huyết thứ phát là những cơ chế chính trong DIC. Để chẩn đoán được DIC cần kết hợp cả lâm sàng và cận lâm sàng. Ngoài các xét nghiệm đông máu cơ bản như PT, aPTT, fibrinogen, D-dimer thì fibrin monomer là một dấu ấn sinh học mới được nghiên cứu để sử dụng chẩn đoán DIC. Tuy nhiên, việc tiến hành xét nghiệm định lượng fibrin monomer gặp rất nhiều khó khăn như không sẵn có tại nhiều cơ sở khám chữa bệnh, giá thành còn cao vì không phổ biến, đặc biệt chưa được chuẩn hoá thống nhất để đưa ra các ngưỡng tham chiếu cho các trường hợp cụ thể. Chính vì vậy mà D-dimer vẫn là xét nghiệm đại diện cho sự giáng hoá fibrinogen được sử dụng trên lâm sàng và nghiên cứu nhiều nhất trong chẩn đoán DIC. Tuy nhiên, D-dimer đã được ghi nhận là phản ứng sau quá trình hình thành huyết khối, phản ánh quá trình tiêu sợi huyết nên khi D-dimer tăng cao thì có thể DIC đã có từ trước.^{12,47} Đồng thời D-dimer còn tăng cả trong nội mạch và ngoại mạch dẫn đến không đặc hiệu hoàn toàn cho DIC. Ngược lại, fibrin monomer được ghi nhận tăng cao đạt đỉnh sớm sau khi huyết khối được hình

thành trong vòng 48 giờ đầu, sau đó giảm nhanh.¹¹ Từ phát hiện này, các nghiên cứu được tiến hành để đánh giá khả năng của fibrin monomer chẩn đoán DIC ở các nhóm bệnh nhân khác nhau.

Nghiên cứu này nhận thấy nồng độ fibrin monomer của nhóm DIC muộn cao hơn rõ rệt so với nhóm không DIC. Đồng thời fibrin monomer của nhóm DIC sớm cũng cao hơn rõ rệt so với nhóm không DIC. Khi so sánh nhóm DIC muộn với nhóm DIC sớm, fibrin monomer ở nhóm DIC muộn cao hơn rõ rệt. Khi tiến hành đánh giá khả năng chẩn đoán DIC muộn của fibrin monomer là “khá” với AUROC 0,71. Tần suất DIC muộn 31,1%, tại điểm cắt 6,94, độ nhạy 0,81, độ đặc hiệu 0,56, giá trị chẩn đoán dương tính 45%, giá trị chẩn đoán âm tính 86%. Khi tiến hành đánh giá khả năng chẩn đoán DIC sớm của fibrin monomer là “kém” với AUROC 0,69. Tần suất DIC sớm 66,5%, tại điểm cắt 6,67, độ nhạy 0,77, độ đặc hiệu 0,54, giá trị chẩn đoán dương tính 77%, giá trị chẩn đoán âm tính 54%.

Nghiên cứu lớn nhất đánh giá khả năng chẩn đoán DIC của fibrin monomer là của Park và cộng sự¹⁵ tại Hàn Quốc năm 2011. Mục tiêu nghiên cứu là đánh giá khả năng chẩn đoán DIC các dấu ấn sinh học của sản phẩm thoái giáng fibrin như fibrin monomer và D-dimer. Đối tượng nghiên cứu là 139 bệnh nhân bị DIC, sau đó fibrin monomer được định lượng bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục như nghiên cứu của chúng tôi. Các bệnh nhân được phân nhóm thành DIC muộn, DIC sớm, và không có DIC. Kết quả chính của nghiên cứu cho thấy khoảng tham chiếu fibrin monomer < 7,8 µg/mL được coi là bình thường. Các bệnh nhân bị DIC muộn, DIC sớm, không bị DIC lần lượt chiếm 16/139, 80/139, 43/139. Khi tiến hành phân tích đường cong

AUROC nhận thấy khả năng chẩn đoán của fibrin monomer tương đương so với D-dimer ở cả nhóm DIC sớm ($p = 0,596$) và DIC muộn ($p = 0,553$). Thêm vào đó, fibrin monomer có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính cao hơn D-dimer để phân biệt giữa DIC muộn với không DIC. Kết quả của nghiên cứu cũng cho thấy hoạt độ antithrombin, aPC lần lượt thấp hơn ở các nhóm không bị DIC, DIC sớm, DIC muộn ($p < 0,001$). Nghiên cứu kết luận rằng khả năng chẩn đoán DIC của fibrin monomer là tương đương D-dimer. Fibrin monomer có thể có độ nhạy, đặc hiệu cao hơn D-dimer trong phân biệt DIC muộn, còn không vượt trội khi phân biệt DIC sớm.

Nghiên cứu nổi bật tiếp theo của Demple và cộng sự¹⁴ tại Đức năm 2004 lại cho kết quả trái ngược. Giả thuyết nghiên cứu của các tác giả là fibrin monomer có khả năng đánh giá hình thành fibrin nội mạch nhạy và đặc hiệu hơn D-dimer. Mục tiêu chính của nghiên cứu là so sánh khả năng chẩn đoán DIC muộn của fibrin monomer và D-dimer ở nhóm bệnh nhân người lớn phải nhập hồi sức tích cực ngoại khoa. Kết quả chính nghiên cứu nhận thấy khi sử dụng fibrin monomer làm thành phần tính điểm DIC, dự báo tỉ lệ tử vong ngày thứ 28 của bệnh nhân DIC muộn phát hiện từ ngày đầu nhập viện là 50%, ngược lại tỉ lệ tử vong ngày thứ 28 của bệnh nhân không có DIC muộn chỉ là 14% ($p < 0,0001$). Khi sử dụng D-dimer làm thành phần tính điểm DIC, dự báo tỉ lệ tử vong ngày 28 của nhóm DIC muộn khoảng 35,5% đến 39,3%, còn nhóm không có DIC là 15,5%–15,6%. Như vậy việc chọn fibrin monomer hay D-dimer làm thành phần trong thang điểm tính DIC ảnh hưởng đáng kể đến hiệu năng tiên lượng của điểm số DIC. Việc sử dụng fibrin monomer có thể tăng khả năng phân biệt giữa nhóm DIC và không có DIC so với sử dụng D-dimer. Nghiên cứu cũng đưa ra dữ liệu phân phối các

giá trị của sản phẩm thoái giáng fibrin ở các bệnh nhân nhập ICU, từ đó giúp xác định giới hạn 2 và 3 điểm trong thang điểm tính DIC. Nghiên cứu kết luận việc sử dụng fibrin monomer thay cho D-dimer để tính điểm DIC trong thang điểm của ISTH có thể tăng khả năng tiên lượng phân biệt bệnh nhân DIC và không có DIC ở bệnh nhân nằm ICU sau phẫu thuật. Mặc dù khác biệt là không lớn, tuy nhiên kết quả này gợi ý một hướng nghiên cứu mới trong việc sử dụng fibrin monomer thay cho D-dimer trong thang điểm DIC của ISTH. Tuy nhiên nghiên cứu cũng có một số hạn chế như đây là nghiên cứu đơn trung tâm, số lượng bệnh nhân DIC muộn không lớn. Từ đó cần tiếp tục các nghiên cứu với thiết kế và cỡ mẫu lớn hơn.

Một nghiên cứu khác của Singh và cộng sự¹⁰⁰ tại Ấn Độ năm 2017 đánh giá và so sánh khả năng chẩn đoán DIC của fibrin monomer và D-dimer. Trong nghiên cứu này các bệnh nhân được chia làm 3 nhóm: DIC muộn, DIC sớm, và không DIC. DIC muộn được chẩn đoán theo thang điểm của ISTH, DIC sớm chẩn đoán theo tiêu chuẩn chẩn đoán DIC sớm sửa đổi. Các xét nghiệm đông máu được thu thập. Song song với đó thì fibrin monomer và D-dimer được định lượng theo phương pháp miễn dịch li tâm. Kết quả chính của nghiên cứu cho thấy giá trị trung vị của fibrin monomer và D-dimer ở bệnh nhân DIC muộn cao hơn đáng kể so với 2 nhóm bệnh nhân còn lại. Đáng chú ý là không giống như D-dimer, nồng độ fibrin monomer có sự khác biệt đáng kể giữa các bệnh nhân bị DIC sớm và không DIC ($p = 0,0001$). Khi tiến hành phân tích AUROC, fibrin monomer có độ đặc hiệu cao hơn và giá trị chẩn đoán dương tính cao hơn so với D-dimer trong tiên lượng DIC muộn. Khi tiến hành phân tích hồi qui đa biến chỉ ra rằng chỉ có fibrin monomer là một yếu tố tiên lượng độc lập hữu ích để phân biệt bệnh nhân DIC muộn so với không

DIC (OR 43,3; CI 4,61–406,68; $p = 0,001$), cũng như phân biệt DIC sớm với không DIC (OR 18,3; CI 3,45–97,19; $p = 0,001$). Nghiên cứu kết luận rằng fibrin monomer là một chỉ báo tốt hơn so với D-dimer để phân biệt bệnh nhân bị DIC muộn và không rõ ràng với không DIC. Từ đó giúp cho chẩn đoán sớm DIC muộn và hỗ trợ bác sĩ đưa ra các quyết định lâm sàng kịp thời. Kết quả này trái ngược với nghiên cứu của Park và cộng sự¹⁵ đã nêu trước đó nhận thấy fibrin monomer không vượt trội so với D-dimer về độ nhạy, giá trị chẩn đoán âm tính và tỉ suất chênh.

Ở đối tượng trẻ sơ sinh, nghiên cứu của Selim và cộng sự¹¹⁹ năm 2005 trên 33 trẻ sơ sinh đánh giá khả năng chẩn đoán sớm DIC ở trẻ sơ sinh bị nhiễm khuẩn nặng. Các bệnh nhân được chia làm 3 nhóm: nhóm I là 10 trẻ khoẻ mạnh làm nhóm chứng, nhóm II gồm 13 trẻ bị nhiễm khuẩn nặng, nhóm 3 gồm 10 trẻ bị DIC muộn tiến triển từ nhóm II theo tiêu chuẩn chẩn đoán DIC của ISTH 2001. Fibrin monomer trong nghiên cứu này được định lượng trong huyết thanh. Kết quả chính nghiên cứu nhận thấy nồng độ fibrin monomer giữa các nhóm khác nhau rõ rệt ($p < 0,001$). Nồng độ fibrin monomer ở nhóm II ($33,69 \pm 11,85$ mg/L) cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($24,5 \pm 6,09$ mg/L) ($p < 0,05$). Hơn thế nữa, nồng độ fibrin monomer cao hơn rõ rệt ở nhóm nhiễm khuẩn nặng có DIC muộn ($73,2 \pm 31,55$ mg/L) so với nhóm không có DIC ($p < 0,001$). Các tác giả lí giải sự khác nhau về nồng độ giữa các nhóm có sự đóng góp của hoạt hoá con đường đông máu kích hoạt bởi độc tố vi khuẩn dẫn đến tăng cường tổng hợp và hoạt hoá thrombin. Từ đó fibrin monomer phản ánh quá trình hình thành của thrombin. Một khác biệt lớn giữa hệ thống đông máu của trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non đó là xu hướng tăng đông ngay cả khi không có nhiễm trùng so với trẻ lớn. Trong

quá trình nhiễm khuẩn, quá trình tăng đông bị phá vỡ bởi suy giảm các yếu tố chống đông như antithrombin, protein C và protein S, kết hợp với ức chế con đường tiêu sợi huyết bởi PAI-1. Từ đó dẫn đến quá trình DIC. Khi tiến hành đánh giá khả năng chẩn đoán DIC muộn của fibrin monomer ở nhóm III, điểm cắt fibrin monomer 48,5 mg/L có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 93% với AUROC cao tới 97,5%. Các phát hiện này cho thấy fibrin monomer có khả năng chẩn đoán DIC muộn với độ nhạy rất cao. Một phát hiện quan trọng nữa trong nghiên cứu này đó là nồng độ fibrin monomer ở nhóm đẻ non phải nhập ICU ban đầu định lượng là 22 mg/L. Sau đó ở giai đoạn bị nhiễm khuẩn, nồng độ fibrin monomer tăng lên 42 mg/L, và tăng lên 70 mg/L khi tiến triển thành DIC muộn. Sự thay đổi này gợi ý theo dõi sự biến đổi nồng độ fibrin monomer có thể là việc quan trọng trong giám sát chức năng đông máu ở trẻ sơ sinh đẻ non nhiễm khuẩn nặng. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Wada và cộng sự¹¹ khi báo cáo rằng nồng độ fibrin monomer tương quan thuận với điểm DIC ở bệnh nhân người lớn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu trên khi nồng độ fibrin monomer có khả năng chẩn đoán DIC ở giai đoạn sớm tức là DIC sớm. Việc tiếp tục tiến hành thêm các nghiên cứu tiếp theo theo dõi động học của nồng độ fibrin monomer ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn là cần thiết để cung cấp bằng chứng rõ ràng cho các bác sĩ lâm sàng đưa ra quyết định điều trị.

Tại Việt Nam, Nguyễn Thị Minh Phương và cộng sự¹²⁰ đã nghiên cứu về vai trò của fibrin monomer hoà tan trong chẩn đoán DIC ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn tại Trung tâm cấp cứu A9 Bệnh viện Bạch Mai đã được tiến hành năm 2021. Nghiên cứu mô tả tình trạng DIC ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn trong khoảng thời gian từ tháng 6 năm 2020 đến tháng 4 năm 2021.

Kết quả nhận thấy ở 61 bệnh nhân thu thập được, độ tuổi trung bình $59,95 \pm 12,23$, nam giới chiếm 73,8%. Vị trí nhiễm trùng ban đầu chủ yếu từ ổ bụng, tiết niệu. Tổng số có 34 bệnh nhân được chẩn đoán DIC chiếm tỉ lệ 55,8%. Số bệnh nhân bị DIC muộn tử vong là 26 (76,5%), số bệnh nhân bị DIC sớm tử vong là 13 (48,1%). Fibrin monomer tại điểm cắt $15,25 \mu\text{g/mL}$ có khả năng chẩn đoán DIC với độ nhạy 67,6%, độ đặc hiệu 70,4%, giá trị chẩn đoán dương tính 74,19%, giá trị chẩn đoán âm tính 63,33%. Trong khi đó D-dimer tại điểm cắt 6,63 có khả năng chẩn đoán DIC với độ nhạy 70,6%, độ đặc hiệu 51,9%, giá trị chẩn đoán dương tính 64,86%, giá trị chẩn đoán âm tính 58,33%. Nghiên cứu kết luận fibrin monomer có vai trò trong chẩn đoán DIC với AUROC, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán âm tính, giá trị chẩn đoán dương tính cao hơn so với D-dimer.

Fibrin monomer ngoài để chẩn đoán DIC còn được nghiên cứu để chẩn đoán huyết khối. Lí do là fibrin monomer phản ánh giai đoạn sớm hình thành huyết khối cấp tính. Wada và cộng sự nhận thấy nồng độ fibrin monomer tăng cao rõ rệt ở các bệnh nhân bị huyết khối như huyết khối tĩnh mạch sâu, DIC.¹² Trong một nghiên cứu khác của Wada và cộng sự năm 2008, hơn 50% bệnh nhân có nồng độ fibrin monomer trong huyết tương $> 6 \mu\text{g/mL}$ có huyết khối. Ngoài ra fibrin monomer còn được ghi nhận tăng cao rõ rệt ở các bệnh nhân trước khi khởi phát huyết khối, vì thế nó còn hữu ích trong việc xác định bệnh nhân có nguy cơ huyết khối cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy nồng độ fibrin monomer cao hơn ở 20 bệnh nhân có huyết khối. Tuy nhiên việc chẩn đoán huyết khối trên lâm sàng không dễ dàng, cần kết hợp giữa khám và chẩn đoán hình ảnh nên có thể một số bệnh nhân không được phát

hiện. Do cỡ mẫu các bệnh nhân có sự kiện huyết khối quá nhỏ nên các phép toán phân tích và so sánh không có ý nghĩa thống kê. Nhưng kết quả này gợi ý cần tiếp tục nghiên cứu thêm về khả năng chẩn đoán huyết khối của fibrin monomer ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng.

4.4. Giá trị tiên lượng tử vong của fibrin monomer

4.4.1. Mối tương quan giữa fibrin monomer và suy chức năng đa cơ quan

Nghiên cứu nhận thấy bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng phần lớn bị biến chứng MODS với tỉ lệ rất cao chiếm tới 89,8% (Bảng 3.1). Giá trị trung vị số cơ quan bị suy chức năng là 3 cơ quan. Phát hiện quan trọng của nghiên cứu này nhận thấy nồng độ fibrin monomer có mối tương quan thuận với VIS ở nhóm tử vong (Bảng 3.18). Đồng thời fibrin monomer cũng có mối tương quan thuận với số cơ quan bị suy chức năng (Bảng 3.19). Trong sinh lí của quá trình đông cầm máu, ở giai đoạn tăng đông, dưới tác dụng của thrombin, fibrin monomer được tạo thành bởi sự phân tách fibrinogen giải phóng ra fibrinopeptide A.⁴⁷ Fibrin monomer đã được nghiên cứu về chẩn đoán DIC ở người lớn nhiễm khuẩn nặng, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào ở trẻ em về vai trò của fibrin monomer liên quan tới suy chức năng đa cơ quan. Theo hiểu biết của tác giả, đây là nghiên cứu tiên ở trẻ em về mối tương quan giữa fibrin monomer với MODS ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng. Phát hiện quan trọng của nghiên cứu nhận thấy nồng độ fibrin monomer tăng cao tương quan thuận với số cơ quan bị suy chức năng. Kết quả này được giải thích bởi sự lắng đọng fibrin ở vi tuần hoàn của các cơ quan dẫn đến các cơ quan không được tưới máu cũng như cung cấp đủ oxy gây ra MODS, và hậu quả cuối cùng là tử vong.⁶⁷ Đồng thời fibrin monomer tăng cao cũng phản ánh tình trạng tiêu sợi huyết cũng bị rối loạn. Phát hiện này rất quan trọng trong việc đánh giá rối loạn

đông máu ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng. Kết quả này khẳng định giả thuyết fibrin monomer tăng cao ở các bệnh nhân có MODS của chúng tôi là đúng. Từ kết quả này gợi ý sử dụng fibrin monomer trong thực hành lâm sàng để tiên lượng và phát hiện sớm dấu hiệu MODS ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng nếu fibrin monomer có xu hướng tăng cao.

4.4.2. Giá trị tiên lượng tử vong của fibrin monomer

Khi tiến hành đánh giá khả năng tiên lượng tử vong của fibrin monomer ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng, kết quả cho thấy fibrin monomer có khả năng tiên lượng “kém” với AUROC chỉ là 0,61. Tại điểm cut-off 7,69 giá trị tiên lượng dương tính chỉ 29%. Kết quả này có thể do cỡ mẫu của nhóm tử vong còn nhỏ, cần nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để cho kết quả rõ ràng hơn. Khi tìm các nghiên cứu tương tự để so sánh, chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào công bố về vấn đề này trên đối tượng người lớn cũng như trẻ em nhiễm khuẩn nặng. Mặc dù nghiên cứu đã đưa ra được những kết quả khả quan về vai trò của fibrin monomer trong tiên lượng MODS và tử vong ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng, vẫn cần thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thiết kế tốt hơn để khẳng định vai trò này.

Gần đây nghiên cứu của Smadja và cộng sự¹²¹ năm 2023 trên 246 bệnh nhân người lớn bị COVID-19. Nghiên cứu tiến hành trong bối cảnh đại dịch COVID-19 gây ra nhiều bệnh nhân nặng, rối loạn đông máu là một yếu tố kích hoạt bệnh nặng. Nghiên cứu tập trung đánh giá fibrin monomer và D-dimer là các sản phẩm giáng hoá của fibrin liên quan đến kết cục bệnh nặng cũng như tử vong. Kết quả nghiên cứu nhận thấy nồng độ fibrin monomer cao hơn ở các bệnh nhân phải nhập ICU so với các bệnh nhân chỉ nhập khoa thông thường. Hơn thế nữa, nồng độ fibrin monomer cao hơn rõ rệt ở các

bệnh nhân tử vong. Tại thời điểm nhập viện, chỉ 27 (11%) bệnh nhân ghi nhận fibrin monomer $> 7 \mu\text{g/mL}$; nhóm này không khác biệt so với các nhóm bệnh nhân khác về mức độ nặng hoặc tần suất tử vong. Khi tiến hành phân tích fibrin monomer trong vòng 9 ngày nhập viện, các tác giả nhận thấy 37% các bệnh nhân có fibrin monomer $> 7 \mu\text{g/mL}$ ít nhất 1 lần trong quá trình điều trị và các bệnh nhân này tăng nguy cơ tử vong ($p = 0,001$). Vì vậy, các tác giả sử dụng đường cong Kaplan-Meier không hiệu chỉnh để đánh giá tử vong và nhận thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê (tỉ suất rủi ro = 1,48, 95% CI: 1,25–1,76, $p < 0,001$). Tuy nhiên khi so sánh AUROC của bệnh nhân có fibrin monomer $> 7 \mu\text{g/mL}$ với tỉ suất D-dimer $> 70\%$ nhận thấy kết hợp này vượt trội so với sử dụng fibrin monomer đơn thuần. Nghiên cứu kết luận xét nghiệm fibrin monomer $> 7 \mu\text{g/mL}$ ở các bệnh nhân COVID-19 nhập viện là công cụ hữu ích giúp tiên lượng bệnh nặng và nguy cơ tử vong.

4.5. Giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác của antithrombin, protein C

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy khi so sánh nhóm tử vong với nhóm sống, nhóm tử vong liên quan tới tỉ suất chênh DIC muộn cao hơn (Bảng 3.17). Khi so sánh giữa nhóm DIC muộn với nhóm DIC sớm nhận thấy nhóm DIC muộn có hoạt độ antithrombin và aPC thấp hơn có ý nghĩa thống kê. Phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu trước đó năm 2001 của Levi và cộng sự⁵⁴ trên đối tượng người lớn. Trong nghiên cứu của Levi và cộng sự chỉ ra tình trạng viêm làm bộc lộ TF bị tổn thương, đồng thời con đường đông máu ngoại sinh bị kích hoạt. Song song với đó là hệ thống đông máu nội sinh bao gồm antithrombin, aPC, thrombomodulin bị suy giảm rõ rệt. Hoạt động của hệ thống tiêu sợi huyết bị ức chế bởi PAI-1. Kết quả dẫn đến mất cân bằng giữa đông máu và chống đông biểu hiện trên lâm

sàng có thể vừa chảy máu vừa xuất huyết. Ứng dụng vào điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng thực tế không chỉ dùng thuốc chống đông đơn độc dễ gây nguy cơ chảy máu mà còn phải bù các yếu tố chống đông sinh lí đã bị ức chế.

Hiệu quả của các protein chống đông tự nhiên như antithrombin, aPC, chất ức chế con đường yếu tố mô được thử nghiệm nhưng chưa cho kết quả khả quan. Ngược lại, các phân tích được tiến hành đánh giá ở nhóm bệnh nhân DIC cho thấy hiệu quả khả quan của antithrombin và aPC tái tổ hợp.^{83,84} Mặc dù có nghiên cứu chỉ ra hiệu quả sử dụng antithrombin ở các bệnh nhân nhiễm trùng có DIC.⁸⁵ Tuy nhiên các hướng dẫn điều trị nhiễm trùng huyết ở cả người lớn và trẻ em đều chưa đề cập đến liệu pháp này.^{86,87}

Mặc dù huyết tương tươi đông lạnh được sử dụng cho các bệnh nhân DIC có chảy máu hoặc thiếu hụt các yếu tố đông máu ngoài antithrombin, tuy nhiên chưa có các nghiên cứu để làm rõ vai trò của liệu pháp này. Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng về hiệu quả của thrombomodulin tái tổ hợp ghi nhận kết quả tỉ lệ tử vong 28 ngày cải thiện 2,6% ở 800 bệnh nhân người lớn có nhiễm trùng, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê.⁸⁸

Cả hai quá trình viêm và rối loạn đông máu đều đóng vai trò quan trọng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng. Chính vì thế việc sử dụng liệu pháp thay thế antithrombin được đề xuất trong các nghiên cứu trước đó.⁸⁹ Luận cứ của liệu pháp này đến từ nghiên cứu trước đó nhận thấy nồng độ antithrombin, protein C, protein S giảm đáng kể ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng. Fourrier và cộng sự⁵⁸ nhận thấy nồng độ antithrombin dưới 50% thì có giá trị tiên lượng tử vong sớm với độ nhạy 96% và độ đặc hiệu 76%. Trong một thử nghiệm lâm sàng nhỏ, Fourrier và đồng nghiệp⁹⁰ thay thế antithrombin ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và kết quả ghi nhận tỉ lệ tử vong giảm tới 49%,

tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê vì cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ. Harper và cộng sự đã thử nghiệm thay antithrombin cho các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng có nồng độ antithrombin dưới 70%, mặc dù kết quả không làm giảm tỉ lệ tử vong nhưng việc thay thế antithrombin làm giảm tỉ lệ tổn thương thận. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên nhỏ khác so sánh antithrombin với giả dược điều trị trên 42 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng nhận thấy các bệnh nhân điều trị với antithrombin giảm 39% tỉ lệ tử vong (25% tử vong, 5/20) so với 41% tử vong (9/22).⁹¹ Liệu pháp thay thế antithrombin ghi nhận là biện pháp an toàn và các tác dụng không mong muốn là tối thiểu. Mặc dù các thử nghiệm lâm sàng này cho thấy lợi ích giảm tỉ lệ tử vong rất nhỏ, tuy nhiên nó cũng khuyến khích các thử nghiệm lâm sàng lớn hơn ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng.

Năm 2001 Warren và cộng sự⁹² nghiên cứu một thử nghiệm lâm sàng lớn mù đôi, thuốc–giả dược, ngẫu nhiên đánh giá hiệu quả của liệu pháp thay thế antithrombin ở 2314 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng trong thử nghiệm KyberSept. Các bệnh nhân được ngẫu nhiên thay thế antithrombin hoặc giả dược, sau đó đánh giá tỉ lệ tử vong sau 28 ngày. Các đánh giá tiếp theo ở 56 ngày và 90 ngày, thời gian nằm ICU và tần suất xuất hiện mới suy chức năng cơ quan. Nồng độ antithrombin dưới ngưỡng bình thường 60% chiếm tới hơn 50% ở cả 2 nhóm. Không có khác biệt nào được ghi nhận ở cả 2 nhóm, bao gồm tỉ lệ tử vong ở 28 ngày, 56 ngày, và 90 ngày, thời gian nằm ICU. Hơn nữa, không có khác biệt về tần suất xuất hiện mới suy chức năng cơ quan. Ngược lại, thử nghiệm này ghi nhận liệu pháp thay antithrombin an toàn (khi dùng không kèm heparin). Cuối cùng, nghiên cứu nhận thấy các bệnh nhân được dùng antithrombin có nồng độ antithrombin tăng lên 115%, còn nhóm

giả được thì không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Trong phần bàn luận nghiên cứu, các tác giả đưa ra một số giả thuyết lí giải vì sao kết quả nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê. Một trong những giả thiết đó là có dưới 60% bệnh nhân tham gia nghiên cứu bị suy giảm nồng độ antithrombin, vì vậy khi bổ sung antithrombin làm nghiên cứu không có khác biệt có ý nghĩa thống kê. Hơn nữa nồng độ đạt 200–250% của bình thường thì mới đạt mức mong muốn, và các bệnh nhân không thể đạt được nồng độ mong muốn đó. Cuối cùng phân nhóm bệnh nhân sử dụng heparin có thể làm giảm kết quả mong đợi của nghiên cứu vì heparin có thể ức chế khả năng chống viêm tự nhiên của antithrombin bằng cách ngăn chặn việc gắn kết giữa glycosaminoglycan trên bề mặt nội mô.^{93,94} Phân tích nhóm nhỏ bệnh nhân nhận cả hai phương pháp điều trị antithrombin và heparin liều thấp để dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu không đáp ứng khả thi với liệu pháp bổ sung antithrombin. Mặc dù không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ tử vong, nghiên cứu nhận thấy các bệnh nhân có sử dụng heparin có tỉ lệ chảy máu cao hơn.⁹³

Cho đến hiện tại có rất ít nghiên cứu về liệu pháp thay thế antithrombin tại Mỹ và châu Âu, tại châu Á thì đây cũng là lĩnh vực được Nhật Bản quan tâm nghiên cứu. Một nghiên cứu nhỏ của Gando và cộng sự nhận thấy bổ sung antithrombin giúp cải thiện khả năng hồi phục DIC.⁹⁵ Một nghiên cứu khác quan sát trên 1000 bệnh nhân nhận thấy liệu pháp bổ sung antithrombin làm giảm tỉ lệ tử vong ở những bệnh nhân có nồng độ antithrombin <43%.⁹⁶

Cũng có một số nghiên cứu kết hợp giữa bổ sung antithrombin và thrombomodulin ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng có rối loạn đông máu. Thrombomodulin là một protein tế bào nội mạc hoạt hoá protein C, sản xuất

aPC có vai trò ức chế hình thành thrombin.⁹⁷ Trong năm 2007, một thử nghiệm lâm sàng nhỏ tại Nhật Bản trên 234 bệnh nhân bị DIC nhận được cả thrombomodulin hoà tan tái tổ hợp của người hoặc liều thấp heparin và kết quả nhận thấy nhóm nhận được thrombomodulin cải thiện đáng kể DIC.⁹⁸ Kể từ đó, bổ sung thrombomodulin trở thành một chiến lược điều trị tại Nhật Bản từ 2008, mặc dù không có thêm thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng chứng minh cải thiện tỉ lệ tử vong.

Nghiên cứu lớn SCARLET công bố gần đây là một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, mù đôi, đa quốc gia, đa trung tâm tiến hành ở 159 địa điểm, 26 quốc gia.¹²² Nghiên cứu trên 816 bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng có rối loạn đông máu (INR >1,4 và tiểu cầu 30–150 x10⁹/L hoặc tiểu cầu giảm trên 30% trong 24 giờ) được nhận thrombomodulin hoặc giả dược trong 6 ngày. Kết quả không thấy khác biệt về tỉ lệ tử vong tại thời điểm 28 ngày (tỉ lệ tử vong 26,8 ở nhóm nhận thrombomodulin so với 29,4% ở nhóm giả dược). Nguy cơ gặp biến chứng chảy máu nghiêm trọng cao hơn ở nhóm nhận thrombomodulin (5,8%) so với nhóm giả dược (4%). Một nghiên cứu khác nhận thấy cải thiện tỉ lệ tử vong ở nhóm rối loạn đông máu nặng được nhận thrombomodulin, tuy nhiên cần thêm nghiên cứu để khẳng định phát hiện này.¹²³

Cho đến nay chưa có nghiên cứu thử nghiệm so sánh nào giữa liệu pháp bổ sung thrombomodulin và bổ sung antithrombin. Một thử nghiệm nhỏ trên 129 bệnh nhân nhiễm trùng gây ra DIC so sánh liệu pháp bổ sung thrombomodulin và antithrombin so với bổ sung antithrombin độc lập nhận thấy biện pháp kết hợp giúp cải thiện số lượng tiểu cầu và làm giảm nồng độ D-dimer nhanh hơn liệu pháp bổ sung antithrombin đơn độc.⁹⁹ Thêm vào đó,

tỉ lệ tử vong ngày thứ 28 giảm đáng kể ở nhóm kết hợp bổ sung thrombomodulin và antithrombin. Nghiên cứu này khuyến khích thêm các nghiên cứu thử nghiệm đa trung tâm lớn hơn về liệu pháp kết hợp bổ sung thrombomodulin và antithrombin trong tương lai.

Cho đến hiện tại thì liệu pháp bổ sung thrombomodulin và antithrombin để điều trị nhiễm trùng gây ra rối loạn đông máu đều được cho phép tại Mỹ. Mặc dù thử nghiệm pha 2 cho kết quả khả quan, thử nghiệm pha 3 không nhận thấy cải thiện tỉ lệ tử vong ở nhóm nhận được liệu pháp thay thế các chất kháng đông tự nhiên. Có một vài nghiên cứu nhận thấy hiệu quả ở nhóm bệnh nhân đặc biệt, tuy nhiên cần thêm những nghiên cứu lớn hơn chứng minh hiệu quả của phương pháp này.

Khi so sánh với nghiên cứu trên đối tượng trẻ em, chúng tôi cũng nhận thấy các kết quả nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu của Goldstein và cộng sự năm 2006.¹²⁴ Nghiên cứu đa trung tâm trên 188 trẻ sơ sinh đủ tháng đến trẻ dưới 18 tuổi bị nhiễm trùng nặng, tỉ lệ tử vong ngày 28 là 13,4%, khoảng 57,6% trẻ có aPC giảm nặng thời điểm đầu ($\leq 40\%$ so với mức bình thường). Đồng thời nồng độ aPC bị giảm liên quan đáng kể tới nguy cơ tử vong.

Một nghiên cứu khác của Favalaro và cộng sự⁶⁸ năm 2010 tại Mỹ nhận thấy sử dụng ghi động học cục máu đông (Rotation ThromboElastoMetry - ROTEM) kết hợp với các yếu tố kháng đông sinh lí như antithrombin, protein C làm tăng khả năng chẩn đoán DIC ở các bệnh nhân người lớn. Tại Việt Nam, ROTEM đã được sử dụng để nghiên cứu về rối loạn đông máu ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng. Nghiên cứu của Tạ Anh Tuấn và cộng sự năm 2021 trên 55 bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng, tại thời điểm được chẩn đoán, xét nghiệm

ROTEM cho thấy tần suất đông máu bình thường, tăng đông, giảm đông lần lượt là 29, 29, và 42%. Tuy nhiên hầu hết các bệnh nhân bị DIC muộn và nhóm tử vong tiến triển thành giảm đông với tần suất lần lượt là 82% và 64%. Khi so sánh nhóm DIC muộn với nhóm DIC sớm, nhóm DIC muộn có điểm PELOD-2 >8, PRISM-III >11, xu hướng giảm đông thể hiện qua thời gian hình thành cục máu đông kéo dài, thời gian cục máu đông tối đa kéo dài ($p < 0,05$). Các xét nghiệm đông máu cơ bản giữa nhóm đông máu bình thường với nhóm tăng đông không có khác biệt ($p > 0,05$). Nhóm giảm đông có các biểu hiện đặc trưng như số lượng tiểu cầu thấp và nồng độ fibrinogen thấp, PT kéo dài, INR, aPTT, D-dimer cao hơn so với nhóm tăng đông ($p < 0,005$). Nghiên cứu kết luận xu hướng giảm đông nhận biết bằng xét nghiệm ROTEM liên quan đến mức độ nặng của sốc nhiễm khuẩn. Trong khi các xét nghiệm đông máu thông thường có thể thất bại trong việc chẩn đoán tăng đông, đây là điều quan trọng trong thực hành lâm sàng thời điểm quyết định dùng thuốc chống đông. Một nghiên cứu khác sử dụng ROTEM cũng của Tạ Anh Tuấn và cộng sự⁶⁷ năm 2021 trên đối tượng 56 bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng đánh giá mối liên quan giữa giảm tiêu sợi huyết với nguy cơ tử vong. Kết quả chính của nghiên cứu nhận thấy giai đoạn tiêu sợi huyết trên ROTEM tương quan nghịch với chỉ số vận mạch tại thời điểm sau 24 giờ nhập PICU, nồng độ lactate cao nhất trong 24 giờ đầu, điểm PELOD-2, điểm PRISM-III ($p < 0,05$). Khi so sánh nhóm bị DIC muộn với nhóm DIC sớm, nhóm bị DIC muộn suy nhiều hơn 2 tạng, và những bệnh nhân bị DIC muộn tử vong có giảm tiêu sợi huyết rõ rệt hơn thể hiện qua chỉ số li giải (%) cao hơn, và li giải tối đa (%) thấp hơn ($p < 0,05$). Ngưỡng giá trị để tiên lượng tử vong là chỉ số

li giải thời điểm 60 phút lớn hơn 97,5 (AUROC = 0,86; độ nhạy 73%; độ đặc hiệu 90%), thời gian li giải tối đa lớn hơn 6,5 (AUROC = 0,83; độ nhạy 73%; độ đặc hiệu 87%), và chỉ số li giải thời điểm 45 phút dưới 99,5 (AUROC = 0,83; độ nhạy 73%; độ đặc hiệu 85%). Giảm tiêu sợi huyết liên quan đến thời gian nằm PICU dài hơn ở nhóm sống và tử vong sớm hơn ở nhóm tử vong. Nghiên cứu kết luận giảm tiêu sợi huyết ở trẻ em sốc nhiễm khuẩn liên quan đến tăng mức độ nặng của bệnh và nguy cơ tử vong. Qua hai nghiên cứu nổi bật trên ở trẻ em sốc nhiễm khuẩn, xét nghiệm ROTEM cho thấy vượt trội hơn xét nghiệm đông máu cơ bản ở khả năng chẩn đoán giảm đông cũng như giảm tiêu sợi huyết. Việc sử dụng xét nghiệm ROTEM trên lâm sàng ở các bệnh nhân có rối loạn đông máu phức tạp được khuyến khích sử dụng nhằm xác định rối loạn đông máu ở khâu nào, giúp đưa ra quyết định điều trị phù hợp. Về hướng nghiên cứu kết hợp sử dụng ROTEM với antithrombin, aPC để đánh giá đông máu ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng là một lựa chọn rất hứa hẹn trong tương lai.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy khi so sánh trẻ em bị MODS so với nhóm không bị thì nhóm bị MODS có hoạt độ antithrombin và aPC thấp hơn. Kết quả này có thể giải thích do trẻ bị DIC có thể dẫn đến lắng đọng fibrin tại vi mạch các cơ quan dẫn đến MODS.¹ Thêm vào đó, mức độ hoạt hoá của các protein chống đông sinh lý như antithrombin và aPC có thể bị suy giảm trong sốc nhiễm trùng và cơ chế này liên quan đến một loạt nguyên nhân bao gồm tăng tiêu thụ, tăng thanh thải và bất hoạt cũng như bị giảm tổng hợp ở gan hoặc bất hoạt do sự giải phóng elastase từ bạch cầu trung tính dưới sự hoạt hoá của heparin.¹⁸

Gần đây, các tiêu chí đông máu được thêm vào thang điểm Phoenix 2024 để chẩn đoán nguy cơ trẻ nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn.^{111,125}

Các tiêu chí đông máu trong thang điểm mới này bao gồm tiểu cầu, INR, D-dimer, và fibrinogen cũng là các tiêu chí để đánh giá DIC. Chính vì vậy thang điểm Phoenix gợi ý việc sàng lọc DIC trở thành thường qui trong thực hành lâm sàng. Kết quả nghiên cứu này nhận thấy antithrombin, aPC là các yếu tố có thể giải thích tình trạng DIC muộn, DIC sớm. Nhưng không may là giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính không cao và cần thêm nhiều nghiên cứu để khẳng định vai trò của các yếu tố này trong chẩn đoán DIC. Kết quả nghiên cứu có thể ủng hộ việc sử dụng thang điểm DIC sửa đổi của ISTH sử dụng antithrombin và aPC kết hợp với các yếu tố đông máu cơ bản để chẩn đoán DIC sớm.^{111,114,125}

4.6. Giá trị tiên lượng tử vong của antithrombin, protein C

4.6.1. Mối liên quan giữa antithrombin, protein C với suy chức năng đa cơ quan

Phát hiện quan trọng tiếp theo trong nghiên cứu này là hoạt độ antithrombin và aPC ở nhóm bị MODS thấp hơn đáng kể khi so sánh với nhóm không bị MODS (Bảng 3.22). Antithrombin có khả năng tiên lượng MODS “khá” với AUROC 0,74. Tồn suất MODS là 89,8%, độ nhạy 0,59, độ đặc hiệu 0,82, giá trị chẩn đoán dương tính cao 96%, giá trị chẩn đoán âm tính 19%. Khi tiến hành đánh giá khả năng tiên lượng MODS của aPC thì kết quả là “kém” với AUROC chỉ 0,66.

Bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng bị DIC dẫn đến MODS đã được chỉ ra trong y văn ở các nghiên cứu trước.^{42,54,61,67,71} Nghiên cứu đầu tiên và nổi bật nhất là của Fourrier và cộng sự⁴² năm 1992 trên 60 bệnh nhân người lớn sốc nhiễm trùng với mối liên quan với hoạt độ của các protein chống đông sinh lí như antithrombin, aPC, protein S. Nghiên cứu nhận thấy antithrombin, aPC,

và protein S thiếu hụt ở các bệnh nhân sốc nhiễm trùng và MODS, đặc biệt antithrombin, aPC thiếu hụt phổ biến ở các bệnh nhân bị DIC. Từ đó nhấn mạnh vai trò của của con đường đông máu và tiến triển của bệnh. Các phát hiện này gợi ý rằng thiếu hụt các protein chống đông sinh lí này phổ biến và là một đặc điểm quan trọng ở các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng có DIC. Đồng thời gợi ý hướng điều trị tiềm năng của liệu pháp bổ sung các yếu tố protein chống đông bị thiếu hụt.

Hoạt độ của antithrombin, aPC bị suy giảm dẫn đến DIC, hình thành huyết khối vi mạch, hậu quả dẫn đến MODS và tử vong đã được chỉ ra trong các nghiên cứu trước đó. Nghiên cứu của Levi và cộng sự⁵⁴ năm 2001 kết luận rằng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng có DIC, việc điều trị bổ sung khôi phục các chất chống đông tự nhiên như antithrombin, aPC, TFPI có thể cải thiện rối loạn đông máu và giảm tổn thương các cơ quan, mặc dù bằng chứng lâm sàng tại thời điểm đó có nhiều hạn chế. Một nghiên cứu khác về aPC là của Powars và cộng sự⁶¹ năm 1993 trên 113 bệnh nhân nhiễm não mô cầu và ban xuất huyết. Nghiên cứu này tập trung tìm mối liên quan giữa DIC với các protein chống đông tự nhiên như protein C, protein S. Trong 59/113 bệnh nhân có tình trạng DIC, sự suy giảm hoạt độ protein C, giảm tiểu cầu, và sự gia tăng sản phẩm giáng hoá fibrin liên quan trực tiếp đến mức độ nặng của bệnh ($p = 0,0053$). Vì vậy, ở những bệnh nhân bệnh nặng, nguy cơ ban xuất huyết tối cấp cùng với tử vong hoặc biến chứng tăng cao hơn đáng kể nếu tiểu cầu $< 50,000$ tế bào/mm³ ($p = 0,0001$) và hoạt độ aPC thấp ($p = 0,0158$). Hệ thống protein C chưa hoàn thiện ở trẻ em dưới 4 tuổi có thể là nguyên nhân đóng góp vào quá trình sinh bệnh học của ban xuất huyết tối cấp. Các tác giả cũng gợi ý liệu pháp thay thế trực tiếp các protein

chống đông tự nhiên như protein C có thể cải thiện tiên lượng cho các bệnh nhân bị ban xuất huyết tối cấp.

4.6.2. Giá trị tiên lượng tử vong của antithrombin, protein C

Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy khi so sánh nhóm tử vong với nhóm sống thì nhóm tử vong có hoạt độ antithrombin thấp hơn rõ rệt (Bảng 3.23). Khi sử dụng antithrombin làm test chẩn đoán thì khả năng tiên lượng tử vong có giá trị chẩn đoán dương tính 32%, giá trị chẩn đoán âm tính 86%. Các kết quả này không khả quan để sử dụng trong các quyết định lâm sàng, tuy nhiên nó có thể có giá trị trong việc phân tầng nguy cơ cho các thử nghiệm lâm sàng trong tương lai. Ý nghĩa của kết quả này có thể ủng hộ việc điều trị truyền huyết tương tươi đông lạnh ở các bệnh nhân có rối loạn đông máu nặng bởi vì chúng có chứa antithrobin giúp cải thiện DIC và tử vong.¹¹⁴ Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng bổ sung antithrombin ở bệnh nhân người lớn bị nhiễm khuẩn nặng chưa cho kết quả khả quan.^{51,92,126}

Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa chỉ ra được mối liên quan giữa nồng độ aPC với nguy cơ tử vong. Lí do là cỡ mẫu của nhóm tử vong khá nhỏ, dẫn đến các thuật toán so sánh không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên chúng ta có thể thấy, hoạt độ aPC nhóm tử vong vẫn thấp hơn so với nhóm sống. Trong nghiên cứu của Goldstein và cộng sự¹²⁴ với cỡ mẫu đủ lớn ở 15 trung tâm, kết quả cho thấy hoạt độ aPC thấp liên quan đáng kể tới nguy cơ tử vong. Điều này có thể giải thích do aPC thấp dẫn đến nguy cơ suy chức năng đa cơ quan lớn hơn, từ đó dẫn đến nguy cơ tử vong cao hơn.

Ngoài vai trò là các protein chống đông sinh lí, antithrombin và aPC cũng có vai trò là các chất chống viêm thông qua trung hoà thrombin.^{51,126}

aPC ức chế các yếu tố Va và Xa hoạt hoá từ đó có khả năng chống viêm.⁴¹ Trong nhiễm khuẩn nặng, hệ tuần hoàn bị tổn thương liên quan mật thiết tới các protein tiền viêm, hoạt hoá quá trình viêm, và hệ thống đông máu.¹⁰¹ Một thử nghiệm in vitro nhận thấy antithrombin gắn với tế bào nội mạc giảm 40% sau khi điều trị bằng các cytokine tiền viêm như interleukin - 1β và yếu tố hoại tử u - α .⁴³

Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy antithrombin, aPC tương quan nghịch với VIS ở nhóm sống (Bảng 3.18). Điều này gợi ý mức độ viêm ở nhóm sống có thể thấp hơn so với nhóm tử vong. Tương tác giữa antithrombin, aPC với lớp glycocalyx và tế bào nội mạc có thể đóng vai trò thúc đẩy quá trình viêm mà cơ chế còn chưa được hiểu biết rõ.¹²⁷

4.7. Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi mặc dù đã đưa ra được một số kết quả khả quan, tuy nhiên vẫn còn tồn tại những hạn chế. Thứ nhất, đây là nghiên cứu quan sát đơn trung tâm và cỡ mẫu nhỏ. Thứ hai, tần suất của các sự kiện như nhóm tử vong, nhóm không DIC thấp. Chính vì thế một số phát hiện trong nhóm tử vong không có ý nghĩa thống kê. Thiết kế nghiên cứu kết hợp hồi cứu và tiến cứu, đồng thời việc sử dụng 2 tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng do tiêu chuẩn mới Phoenix 2024 được áp dụng có thể gây ra các sai số không đồng nhất về lựa chọn đối tượng.

Thêm vào đó, các điểm cắt của xét nghiệm fibrin monomer, hoạt độ antithrombin, và aPC phụ thuộc nhiều vào kỹ thuật xét nghiệm. Do thời gian và nguồn lực nghiên cứu này có hạn nên chúng tôi không tính cỡ mẫu mà chọn mẫu thuận tiện, đồng thời việc nghiên cứu động học của fibrin monomer, antithrombin, aPC không thể tiến hành. Cuối cùng, một số yếu tố

điều trị sau khi bệnh nhân nhập PICU có thể ảnh hưởng đến các chỉ số đông máu, cho nên khả năng ngoại suy từ kết quả nghiên cứu này sang quần thể bệnh nhân tuyến dưới còn hạn chế. Tuy vậy, các phát hiện trong nghiên cứu này cũng gợi mở các nghiên cứu tiếp theo ở trẻ em với cỡ mẫu lớn hơn để kiểm định các giả thuyết được nêu ra.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 206 trẻ em nhiễm khuẩn nặng tại khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 3/2021 đến tháng 10/2024 đã đưa ra các kết luận quan trọng sau:

1. Giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng

Ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng, DIC gặp với tỉ lệ cao, trong đó khoảng một phần ba là DIC muộn (31,1%).

Fibrin monomer, antithrombin và aPC hoạt hóa đều có giá trị chẩn đoán mức độ “khá” đối với DIC muộn, trong đó antithrombin có khả năng phân biệt tốt nhất (điểm cắt lần lượt 6,94 $\mu\text{g/mL}$, 55,5%, và 33,5%).

Antithrombin, đặc biệt ở các ngưỡng cắt cao, có độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương tính cao, gợi ý vai trò trong xác định DIC; trong khi đó, fibrin monomer có độ nhạy cao hơn và có thể hữu ích trong sàng lọc.

Nhìn chung, antithrombin là chỉ dấu có giá trị lâm sàng nổi bật nhất trong chẩn đoán DIC ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng, trong khi fibrin monomer và aPC đóng vai trò bổ sung.

2. Giá trị tiên lượng tử vong của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng

Trẻ em nhiễm khuẩn nặng có tỉ lệ tử vong cao (19,4%). Các yếu tố tuổi lớn hơn và tình trạng DIC muộn là các yếu tố độc lập liên quan đến tử vong.

Hoạt độ antithrombin giảm rõ rệt ở nhóm tử vong so với nhóm sống, đồng thời cả antithrombin và aPC đều thấp hơn đáng kể ở nhóm có MODS.

Mặc dù nồng độ fibrin monomer cao hơn và aPC thấp hơn ở nhóm tử vong, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Khả năng tiên lượng tử vong của fibrin monomer, antithrombin, và aPC đều ở mức độ “kém”.

KHUYẾN NGHỊ

Vai trò của rối loạn đông máu đóng góp vào quá trình bệnh sinh của nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em ngày càng được hiểu biết rõ hơn. Từ các phát hiện về khả năng chẩn đoán DIC ở giai đoạn muộn của cả fibrin monomer, antithrombin, aPC. Chúng tôi khuyến nghị cân nhắc sử dụng các xét nghiệm này sớm trong vòng 24 giờ đầu ở những đơn vị có khả năng xét nghiệm cho bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng nhập PICU, kết hợp với lâm sàng, thang điểm DIC và các xét nghiệm khác để phân tầng nguy cơ giúp phát hiện DIC cũng như can thiệp kịp thời cho bệnh nhân.

Đồng thời chúng tôi khuyến nghị tiếp tục nghiên cứu động học fibrin monomer, hoạt độ antithrombin, hoạt độ protein C về khả năng chẩn đoán DIC ở giai đoạn sớm theo tiêu chuẩn chẩn đoán DIC của ISTH cập nhật 2025 với thiết kế nghiên cứu đa trung tâm và cỡ mẫu lớn hơn. Thêm vào đó cần nghiên cứu theo tiêu chuẩn SIC đặc hiệu cho bệnh nhân nhiễm trùng nặng.

Cuối cùng, chúng tôi khuyến nghị cần tiếp tục các nghiên cứu đánh giá khả năng chẩn đoán huyết khối, tiên lượng MODS của fibrin monomer, antithrombin, aPC ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng.

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Xoay TD, Tuan TA, Ha NT, Quan TQ, Duyen NT, My TTK. Antithrombin and Activated Protein C in Pediatric Sepsis: Prospective Observational Study of Outcome. *Pediatr Crit Care Med*. 2025;26(2): e197-e205. DOI: 10.1097/PCC.00000000000003677
2. Trần Đăng Xoay, Trần Thị Kiều My, Nguyễn Tất Kiên, Nguyễn Thị Trang, Nguyễn Thị Duyên và Tạ Anh Tuấn. “Giá trị tiên lượng suy chức năng đa cơ quan và tử vong của fibrin monomer ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng”. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, tập 191, số 6 năm 2025, trang 296–302. <https://doi.org/10.52852/tencyh.v191i6.3579>

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Levy JH, Iba T. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Anesthesiology*. 2020;132:1238-1283. doi:10.1097/ALN.0000000000003122
2. Okabayashi K, Wada H, Ohta S, Shiku H, Nobori T, Maruyama K. Hemostatic markers and the sepsis-related organ failure assessment score in patients with disseminated intravascular coagulation in an intensive care unit. *Am J Hematol*. 2004;76(3):225-229. doi:10.1002/AJH.20089
3. Papageorgiou C, Jourdi G, Adjambri E, et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. *Clinical and Applied Thrombosis*. 2018;24(9S):8-28. doi:10.1177/1076029618806424
4. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2191-2195. doi:10.1097/01.CCM.0000281468.94108.4B
5. Dempfle CE. Disseminated intravascular coagulation and coagulation disorders. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2004;17(2):125-129. doi:10.1097/00001503-200404000-00006
6. S Sallad, J Y Wan, N P Nguyen, L R Hanrahan, G Sigounas. Disseminated Intravascular Coagulation in Solid Tumors: Clinical and Pathologic Study. *Thromb Haemost*. 2001;86(3):828-833. Accessed October 12, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11583315/>
7. Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. *Crit Care Med*. 2008;36(1):145-150. doi:10.1097/01.CCM.0000295317.97245.2D

8. Tuan TA, Ha NTT, Xoay TD, My TTK, Nghiem LT, Dien TM. Hypocoagulable Tendency on Thromboelastometry Associated With Severity and Anticoagulation Timing in Pediatric Septic Shock: A Prospective Observational Study. *Front Pediatr.* 2021;9. doi:10.3389/fped.2021.676565
9. Gris JC, Faillie JL, Cochery-Nouvellon É, Lissalde-Lavigne G, Lefrant JY. ISTH overt disseminated intravascular coagulation score in patients with septic shock: Automated immunoturbidimetric soluble fibrin assay vs. D-dimer assay. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2011;9(6):1252-1255. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04270.x
10. van Ommen CH, Albisetti M, Bhatt M, et al. International pediatric thrombosis network to advance pediatric thrombosis research: Communication from the ISTH SSC subcommittee on pediatric and neonatal thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2021;19(4): 1123-1129. doi:10.1111/JTH.15260
11. Wada H, Sase T, Matsumoto T, et al. Increased soluble fibrin in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003;9(3):233-240. doi:10.1177/107 602960300 900308
12. Wada H, Sakuragawa N. Are fibrin-related markers useful for the diagnosis of thrombosis? *Semin Thromb Hemost.* 2008;34(1):33-38. doi:10.1055/S-2008-1066021
13. Ezaki M, Wada H, Ichikawa Y, et al. Plasma Soluble Fibrin Is Useful for the Diagnosis of Thrombotic Diseases. *J Clin Med.* 2023;12(7). doi:10.3390/JCM12072597

14. Dempfle CE, Wurst M, Smolinski M, et al. Use of soluble fibrin antigen instead of D-dimer as fibrin-related marker may enhance the prognostic power of the ISTH overt DIC score. *Thromb Haemost.* 2004;91(4):812-818. doi:10.1160/TH03-09-0577
15. Park KJ, Kwon EH, Kim HJ, Kim SH. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Disseminated Intravascular Coagulation. *Korean J Lab Med.* 2011;31(3):143. doi:10.3343/ KJLM.2011.31.3.143
16. Jackson Chornenki NL, Dwivedi DJ, Kwong AC, Zamir N, Fox-Robichaud AE, Liaw PC. Identification of hemostatic markers that define the pre-DIC state: A multi-center observational study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(10):2524-2531. doi:10.1111/ jth.14973
17. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1). doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
18. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* Published online January 21, 2024. doi:10.1001/JAMA.2024.0179
19. Richter RP. International Perspective on a Revised Pediatric Sepsis Definition. *Pediatrics.* 2022;149(6). doi:10.1542/PEDS.2022-056410/ 188113

20. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/JAMA.2016.0287
21. Morin L, Hall M, de Souza D, et al. The Current and Future State of Pediatric Sepsis Definitions: An International Survey. *Pediatrics*. 2022;149(6). doi:10.1542/PEDS.2021-052565/188114
22. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, et al. Criteria for Pediatric Sepsis - A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Med*. 2022;50(1):21-36.
doi:10.1097/ CCM.00000000000005294
23. Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, DeWitt PE, et al. Development and Validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. Published online January 21, 2024.
doi:10.1001/ JAMA.2024.0196
24. Tan B, Wong JJM, Sultana R, et al. Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(4):352-362.
doi:10.1001/ JAMAPEDIATRICS.2018.4839
25. Jabornisky R, Kuppermann N, González-Dambrauskas S. Transitioning From SIRS to Phoenix With the Updated Pediatric Sepsis Criteria: The Difficult Task of Simplifying the Complex. *JAMA*. Published online January 21, 2024. doi:10.1001/JAMA.2023.27988
26. Bembea MM, Agus M, Akcan-Arikan A, et al. Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate (PODIUM) Contemporary

- Organ Dysfunction Criteria: Executive Summary. *Pediatrics*. 2022;149(1 Suppl 1). doi:10.1542/PEDS.2021-052888B
27. Iba T, Helms J, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy (SIC) in the management of sepsis. *Ann Intensive Care*. 2024;14(1):1-10. doi:10.1186/S13613-024-01380-5/TABLES/3
 28. Curtiaud A, Iba T, Angles-Cano E, Meziani F, Helms J. Biomarkers of sepsis-induced coagulopathy: diagnostic insights and potential therapeutic implications. *Ann Intensive Care*. 2025;15(1):1-10. doi:10.1186/S13613-025-01434-2/FIGURES/2
 29. Saito S, Uchino S, Hayakawa M, et al. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J Crit Care*. 2019;50:23-30. doi:10.1016/J.JCIRC.2018.11.009
 30. Williams B, Zou L, Pittet JF, Chao W. Sepsis-Induced Coagulopathy: A Comprehensive Narrative Review of Pathophysiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management Strategies. *Anesth Analg*. 2024;138(4):696-711. doi:10.1213/ANE.0000000000006888
 31. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 2026. doi:10.1016/B978-0-443-11101-3.00108-6
 32. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(1):1-11. doi:10.1016/J.HOC.2006.11.004
 33. The New Coagulation Cascade and Its Possible Influence on the Delicate Balance Between Thrombosis and Hemorrhage. Accessed March 11, 2025. <https://www.elsevier.es/es-revista-cardiocre-298-pdf-13114167>

34. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(2):227-236.
doi:10.1097/ACO .00000000 000000163
35. Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958-965. doi:10.1055/S-0037-1615947
36. Xue M, Sun Z, Shao M, et al. Diagnostic and prognostic utility of tissue factor for severe sepsis and sepsis-induced acute lung injury. *J Transl Med.* 2015;13(1). doi:10.1186/S12967-015-0518-9
37. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med.* 2000;28(6):1871-1876. doi:10.1097/00003246-200006000-00031
38. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor–cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. *Blood.* 2006;107(2):528-534. doi:10.1182/BLOOD-2005-03-1087
39. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(2):227-236.
doi:10.1097/ACO .00000000 000000163
40. Lin SM, Wang YM, Lin HC, et al. Serum thrombomodulin level relates to the clinical course of disseminated intravascular coagulation, multiorgan dysfunction syndrome, and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2008;36(3):683-689.
doi:10.1097/CC M.0B013E31816537D8

41. Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care*. 2015;3(1):1-8. doi:10.1186/S40560-014-0050-7/FIGURES/2
42. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest*. 1992;101(3):816-823. doi:10.1378/CHEST.101.3.816
43. Shimada K, Ozawa T, Kobayashi M. Human recombinant interleukin-1 β - and tumor necrosis factor α -mediated suppression of heparin-like compounds on cultured porcine aortic endothelial cells. *J Cell Physiol*. 1990;144(3):383-390. doi:10.1002/jcp.1041440304
44. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113(13):2878-2887. doi:10.1182/BLOOD-2008-06-165845
45. Bick RL, Baker WF. Diagnostic efficacy of the D-dimer assay in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Thromb Res*. 1992;65(6):785-790. doi:10.1016/0049-3848(92)90116-R
46. Horan JT, Francis CW. Fibrin degradation products, fibrin monomer and soluble fibrin in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2001;27(6):657-666. doi:10.1055/s-2001-18870
47. Wada H, Kobayashi T, Abe Y, et al. Elevated levels of soluble fibrin or D-dimer indicate high risk of thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1253-1258. doi:10.1111/J.1538-7836.2006.01942.X
48. Refaai MA, Riley P, Mardovina T, Bell PD. The Clinical Significance of Fibrin Monomers. *Thromb Haemost*. 2018;118:1856-1866. doi:10.1055/s-0038-1673684

49. Tuan TA, Xoay TD, My TTK, et al. Reference Value Fibrin Monomer in Healthy Children: A Cross-Sectional Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2024;30. doi:10.1177/10760296241247560
50. Kristoffersen AH, Petersen PH, Bjørge L, Røraas T, Sandberg S. Concentration of fibrin monomer in pregnancy and during the postpartum period. *Ann Clin Biochem.* 2019;56(6):692-700. doi:10.1177/0004563219869732/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_0004563219869732-FIG2.JPEG
51. Ilias W, List W, Decruyenaere J, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis: a pharmacokinetic study. *Intensive Care Med.* 2000;26(6):704-715. doi:10.1007/S001340051236
52. Levi M, Van Der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010;38(2 Suppl). doi:10.1097/CCM.0B013E3181C98D21
53. Opal SM, Kessler CM, Roemisch J, Knaub S. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate. *Crit Care Med.* 2002;30(5 Suppl). doi:10.1097/00003246-200205001-00024
54. Levi M, De Jonge E, Van der Poll T, Vincent JL, Ficher C, Reinhart K. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2001;29(7 Suppl). doi:10.1097/00003246-200107001-00028
55. Griffin JH, Fernández JA, Gale AJ, Mosnier LO. Activated protein C. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1(SUPPL. 1):73-80. doi:10.1111/J.1538-7836.2007.02491.X

56. Gerlach H, Esposito C, Stern DM. Modulation of endothelial hemostatic properties: an active role in the host response. *Annu Rev Med.* 1990;41(1):15-24. doi:10.1146/ANNUREV.ME.41.020190.000311
57. Hekman CM, Loskutoff DJ. Fibrinolytic pathways and the endothelium. *Semin Thromb Hemost.* 1987;13(4):514-527.
doi:10.1055/S-2007-1003527
58. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* 1992;101(3):816-823. doi:10.1378/CHEST.101.3.816
59. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, et al. Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest.* 1993;103(5):1536-1542. doi:10.1378/CHEST.103.5.1536
60. Boldt J, Papsdorf M, Rothe A, Kumle B, Piper S. Changes of the hemostatic network in critically ill patients--is there a difference between sepsis, trauma, and neurosurgery patients? *Crit Care Med.* 2000;28(2):445-450. doi:10.1097/00003246-200002000-00026
61. Powars D, Larsen R, Johnson J, et al. Epidemic meningococemia and purpura fulminans with induced protein C deficiency. *Clin Infect Dis.* 1993;17(2):254-261. doi:10.1093/CLINIDS/17.2.254
62. Levi M, van der Poll T. Recombinant human activated protein C: current insights into its mechanism of action. *Crit Care.* 2007;11 Suppl 5(Suppl 5). doi:10.1186/CC6154
63. Toussaint S, Gerlach H. Activated Protein C for Sepsis. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(27):2646-2652. doi:10.1056/NEJMCT0808063/SUPPL_FILE/NEJMCT0808063_DISCLOSURES.PDF

64. Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, et al. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J*. 2016;14(1):1-13.
doi:10.1186/S12959-016-0117-X/TABLES/5
65. Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ : British Medical Journal*. 2003;327(7421):974.
doi:10.1136/BMJ.327.7421.974
66. Kidokoro A, Iba T, Fukunaga M, Yagi Y. Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis. *Shock*. 1996;5(3):223-228.
doi:10.1097/00024382-199603000-00010
67. Tuan TA, Ha NTT, Xoay TD, My TTK. Fibrinolytic Impairment and Mortality in Pediatric Septic Shock: A Single-Center Prospective Observational Study*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2021;22(11):969-977. doi:10.1097/PCC.0000000000002759
68. Favaloro EJ. Laboratory testing in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(4):458-467.
doi:10.1055/S-0030-1254055
69. Delabranche X, Quenot JP, Lavigne T, et al. Early Detection of Disseminated Intravascular Coagulation During Septic Shock: A Multicenter Prospective Study. *Crit Care Med*. 2016;44(10):e930-e939.
doi:10.1097/CCM.0000000000001836
70. Liaw PC, Ito T, Iba T, Thachil J, Zeerleder S. DAMP and DIC: The role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC. *Blood Rev*. 2016;30(4):257-261. doi:10.1016/J.BLRE.2015.12.004
71. Tuan TA, Ha NTT, Xoay TD, My TTK, Nghiem LT, Dien TM. Hypocoagulable Tendency on Thromboelastometry Associated With

- Severity and Anticoagulation Timing in Pediatric Septic Shock: A Prospective Observational Study. *Front Pediatr.* 2021;9. doi:10.3389/fped.2021.676565
72. Iba T, Di Nisio M, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open.* 2017;7(9). doi:10.1136/BMJOPEN-2017-017046
 73. Jhang WK, Park SJ. Evaluation of Sepsis-Induced Coagulopathy in Critically Ill Pediatric Patients with Septic Shock. *Thromb Haemost.* 2021;121(4):457-463. doi:10.1055/s-0040-1718736
 74. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):e172352-e172352. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2017.2352
 75. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012;158(3):323-335. doi:10.1111/J.1365-2141.2012.09167.X
 76. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathogenesis, Diagnosis, and Potential Novel Therapeutics. *J Thromb Haemost.* 2017;15(10):1889. doi:10.1111/JTH.13764
 77. Bianchi L, Gaiani F, Vincenzi F, et al. Hemolytic uremic syndrome: Differential diagnosis with the onset of inflammatory bowel diseases. *Acta Biomedica.* 2018;89:153-157. doi:10.23750/abm.v89i9-S.7911

78. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2169-2181. doi:10.1056/NEJMOA1208981
79. Warkentin TE. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2016;116(5):813-822. doi:10.1160/TH16-06-0435
80. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2099-2114. doi:10.1111/JTH.13813
81. Warkentin TE. Ischemic Limb Gangrene with Pulses. *N Engl J Med.* 2015;373(7):642-655. doi:10.1056/NEJMRA1316259
82. Iba T, Gando S, Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan. *J Thromb Haemost.* 2014;12(7):1010-1019. doi:10.1111/JTH.12596
83. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2004;2(11):1924-1933. doi:10.1111/J.1538-7836.2004.00955.X
84. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006;4(1):90-97. doi:10.1111/J.1538-7836.2005.01697.X
85. Wiedermann CJ. Antithrombin concentrate use in disseminated intravascular coagulation of sepsis: meta-analyses revisited. *J Thromb Haemost.* 2018;16(3):455-457. doi:10.1111/JTH.13950

86. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):E1063-E1143. doi:10.1097/CCM.0000000000005337
87. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatric Critical Care Medicine.* Published online 2020:E52-E106. doi:10.1097/PCC.0000000000002198
88. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(20):1993-2002. doi:10.1001/JAMA.2019.5358
89. Levi M. Antithrombin in sepsis revisited. *Crit Care.* 2005;9(6):624. doi:10.1186/CC3819
90. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest.* 1993;104(3):882-888. doi:10.1378/CHEST.104.3.882
91. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med.* 1998;24(7):663-672. doi:10.1007/S001340050642
92. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High-Dose Antithrombin III in Severe Sepsis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2001;286(15):1869-1878. doi:10.1001/JAMA.286.15.1869

93. Opal SM. Therapeutic rationale for antithrombin III in sepsis. *Crit Care Med.* 2000;28(9 Suppl). doi:10.1097/00003246-200009001-00008
94. Okajima K, Uchiba M. The anti-inflammatory properties of antithrombin III: new therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24(1):27-32. doi:10.1055/S-2007-995820
95. Gando S, Saitoh D, Ishikura H, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care.* 2013;17(6). doi:10.1186/CC13163
96. Hayakawa M, Kudo D, Saito S, et al. Antithrombin Supplementation and Mortality in Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Shock.* 2016;46(6):623-631. doi:10.1097/SHK.0000000000000727
97. Iba T, Yamada A, Hashiguchi N, Nagaoka I. New therapeutic options for patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(6):321-328. doi:10.20452/PAMW.2299
98. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5(1):31-41. doi:10.1111/J.1538-7836.2006.02267.X
99. Yasuda N, Goto K, Ohchi Y, Abe T, Koga H, Kitano T. The efficacy and safety of antithrombin and recombinant human thrombomodulin combination therapy in patients with severe sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Crit Care.* 2016;36:29-34.
doi:10.1016 /J.JCRC .2016.06.008

100. Singh N, Pati HP, Tyagi S, Upadhyay AD, Saxena R. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomer in Comparison to d -Dimer in Patients with Overt and Nonovert Disseminated Intravascular Coagulation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(5):460-465. doi:10.1177/1076029615615959
101. Niederwanger C, Hell T, Hofer S, et al. Antithrombin deficiency is associated with mortality and impaired organ function in septic pediatric patients: A retrospective study. *PeerJ*. 2018;2018(9). doi:10.7717 /peerj.5538
102. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699-709. doi:10.1056/NEJM200103083441001
103. Samransamruajkit R, Hiranrat T, Prapphal N, Sritippayawan S, Deerojanawong J, Poovorawan Y. Levels of protein C activity and clinical factors in early phase of pediatric septic shock may be associated with the risk of death. *Shock*. 2007;28(5):518-523. doi:10.1097/shk.0b013e318054de02
104. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med*. 1996;24(5):743-752. doi:10.1097/00003246-199605000-00004
105. McIntosh AM, Tong S, Deakyne SJ, Davidson JA, Scott HF. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017;18(8):750. doi:10.1097/ PCC.000000 0000001191

106. Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood*. 2004;104(12):3631-3634. doi:10.1182/blood-2004-03-1042
107. Taylor J, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86(5):1327-1330. doi:10.1055/s-0037-1616068
108. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol*. 2010;5(9):1315-1316. doi:10.1097/JTO.0B013E3181EC173D
109. Tạ Anh Tuấn, Nguyễn Thị Thu Hà. Mối liên quan giữa rối loạn đông cầm máu và suy chức năng đa cơ quan trên bệnh nhi sốc nhiễm khuẩn tại khoa Điều trị tích cực Nội, Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021;504(2).
110. Jhang WK, Ha EJ, Park SJ. Evaluation of disseminated intravascular coagulation scores in critically ill pediatric patients with septic shock. *J Crit Care*. 2018;47:104-108. doi:10.1016/J.JCRC.2018.06.017
111. Wada H, Hatada T, Okamoto K, et al. Modified non-overt DIC diagnostic criteria predict the early phase of overt-DIC. *Am J Hematol*. 2010;85(9):691-694. doi:10.1002/AJH.21783
112. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018;44(2):179-188. doi:10.1007/S00134-017-5021-8/FIGURES/3

113. Iba T, Levi M, Thachil J, Levy JH. Disseminated Intravascular Coagulation: The Past, Present, and Future Considerations. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48(8):978-987. doi:10.1055/S-0042-1756300
114. El-Nawawy AA, Elshinawy MI, Khater DM, et al. Outcome of Early Hemostatic Intervention in Children with Sepsis and Nonover Disseminated Intravascular Coagulation Admitted to PICU: A Randomized Controlled Trial. *Pediatric Critical Care Medicine.* Published online 2021:E168-E177. doi:10.1097/ PCC.00000000 000002578
115. Iba T, Levy JH, Maier CL, et al. Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2025;23(7):2356-2362. doi:10.1016/j.jtha.2025.03.038
116. Bui-Thi HD, To Gia K, Le Minh K. Coagulation profiles in patients with sepsis/septic shock identify mixed hypo-hypercoagulation patterns based on rotational thromboelastometry: A prospective observational study. *Thromb Res.* 2023;227:51-59. doi:10.1016/j.thromres. 2023.05.010
117. Xiang L, Ren H, Wang Y, et al. Clinical value of pediatric sepsis-induced coagulopathy score in diagnosis of sepsis-induced coagulopathy and prognosis in children. *J Thromb Haemost.* 2021;19:2930-2937. doi:10.1111/jth.15500
118. Kohji Okamoto, Hideo Wada, Tsuyoshi Hatada, et al. Frequency and hemostatic abnormalities in pre-DIC patients. *Thromb Res.* 2010;126(1). doi:10.1016/j.thromres.2010.03.017
119. Tarek E. Selim, Hayam R. Ghoneim, Mohammad T. Khashaba, Sherin A. Rakha. Plasma soluble fibrin monomer complex is a useful predictor of disseminated intravascular coagulation in neonatal sepsis. *Haematologica.* 2005;90(3).

120. Nguyễn Thị Minh Phương, Đỗ Ngọc Sơn, Trần Thị Kiều My. Vai trò của fibrin monomer hoà tan trong chẩn đoán đông máu nội quan rải rác ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn tại Trung tâm cấp cứu A9 Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021;2(509).
121. Smadja DM, Gendron N, Philippe A, et al. Fibrin monomers evaluation during hospitalization for COVID-19 is a predictive marker of in-hospital mortality. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10.
doi:10.3389/fcvm.2023.1001530
122. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(20):1993-2002. doi:10.1001/JAMA.2019.5358
123. Kato T, Matsuura K. Recombinant human soluble thrombomodulin improves mortality in patients with sepsis especially for severe coagulopathy: a retrospective study. *Thromb J*. 2018;16(1).
doi:10.1186/S12959-018-0172-6
124. Goldstein B, Nadel S, Peters M, et al. ENHANCE: results of a global open-label trial of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7(3):200-211.
doi:10.1097/01.PCC.00000217470.68764.36
125. Aota T, Wada H, Yamashita Y, et al. An Evaluation of the Modified Diagnostic Criteria for DIC Established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(6):579-584.
doi:10.1177/1076029616654263

126. Levi M. Inflammation and Coagulation. *Inflammation - From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic*. Published online October 31, 2017:833-860. doi:10.1002/9783527692156.CH32
127. Schlömmner C, Brandtner A, Bachler M. Antithrombin and Its Role in Host Defense and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8). doi:10.3390/IJMS22084283

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: Thông tin thêm về các bảng điểm trong nghiên cứu

Bảng 1. Giá trị tham chiếu các chỉ số đông máu

Chỉ số	Đơn vị	Dải tham chiếu	Đặc điểm
Tiểu cầu	G/L	150 – 400	Biến định lượng, phân bố không chuẩn
PT	giây	10 – 14	
aPTT	giây	30 – 40	
r aPTT	không	0,9 – 1,15	
Fibrinogen	g/L	2 – 4	
D-dimer	ng/mL FEU	< 399	Biến định lượng, phân bố không chuẩn
Fibrin monomer	µg/mL	< 7	
Hoạt độ antithrombin	%	69,1 – 121,8	Biến định lượng, phân bố không chuẩn
Hoạt độ protein C	%	46,6 – 150,9	Biến định lượng, phân bố không chuẩn

Bảng 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán suy chức năng các cơ quan PODIUM²⁶

Cơ quan	Tiêu chuẩn suy chức năng cơ quan	Ngưỡng gợi ý	Tình trạng	Mức độ
Thần kinh	GCS	≤ 8	Không	Không phân độ
	GCS-m	≤ 4	Không	Không phân độ
	CAPD	≥ 9	Không	Không phân độ
	EEG giảm hoạt động và ức chế; điện học hoạt động co giật	Không áp dụng	Không áp dụng ở các bệnh nhân có tiền sử co giật hoặc chấn thương thần kinh cấp khi nhập viện	Không phân độ
Hô hấp	Pao ₂ /Fio ₂	≤ 300	Nếu thở HFNC (≥ 1.5 L/kg/phút hoặc ≥ 30 L/phút), NIV, nonrebreather, hoặc venturi; Fio ₂ ≥ 0.4 ở tất cả các mode hỗ trợ	Không nặng
	Spo ₂ /Fio ₂	≤ 264	- Nếu HFNC (≥ 1.5 L/kg/phút hoặc ≥ 30 L/phút), NIV, nonrebreather, hoặc venturi; Fio₂ ≥ 0.4 ở tất cả các mode hỗ trợ - Khi $80\% \leq \text{Spo}_2 \leq 97\%$	Không nặng

Cơ quan	Tiêu chuẩn suy chức năng cơ quan	Ngưỡng gợi ý	Tình trạng	Mức độ
	Thông khí thất bại (bệnh phổi tắc nghẽn, hen, không có giảm oxy)	NIV	Nếu HFNC (≥ 1.5 L/kg/phút hoặc ≥ 30 L/phút), NIV, nonrebreather, hoặc venturi; $F_{IO_2} \geq 0.4$ ở tất cả các mode hỗ trợ	Không nặng
		Thông khí xâm nhập	Nếu thông khí xâm nhập	Không nặng
	$OI = (F_{IO_2} \times mPaw \times 100) / P_{aO_2}$	≥ 4 to < 16	Nếu thông khí xâm nhập	Không nặng
		≥ 16	Nếu thông khí xâm nhập	Nặng
	$OSI = (F_{IO_2} \times mPaw \times 100) / Sp_{O_2}$	≥ 5 đến < 12.3	- Nếu thông khí xâm nhập - Khi $80\% \leq Sp_{O_2} \leq 97\%$	Không nặng
		$\geq 12,3$	- Nếu thông khí xâm nhập - Khi $80\% \leq Sp_{O_2} \leq 97\%$	Nặng
	ECMO cho bất cứ nguyên nhân suy hô hấp	Không áp dụng	Nếu thông khí xâm nhập	Nặng
Tuần hoàn	VA-ECMO; tạm thời hoặc vĩnh viễn LVAD hoặc hỗ trợ RVAD	Không áp dụng	Không	Nặng
	Ngừng tim	Không áp dụng	Không	Nặng
	Nhịp tim (HR)	> 2 SD trên bình thường với lứa tuổi	Nếu xuất hiện cùng lúc với bất kì tiêu chuẩn khác của suy	Không phân độ

Cơ quan	Tiêu chuẩn suy chức năng cơ quan	Ngưỡng gợi ý	Tình trạng	Mức độ
		• 0–7 d: HR > 180 lần/phút • > 1 wk đến 1 m: HR > 180 lần/phút • > 1 m đến < 1 y: HR > 180 lần/phút • > 1 y đến < 6 y: HR > 160 lần/phút • 6 y đến < 13 y: HR > 150 lần/phút • 13 y đến < 18 y: HR > 130	tuần hoàn	
	Huyết áp tâm thu (SBP)	> 2 SD dưới ngưỡng bình thường lứa tuổi • 0–7 d: SBP < 50 mm Hg • > 1 wk to 1 m: SBP < 70 mm Hg • > 1 m to < 1 y: SBP < 75 mm Hg • 1 y to < 6 y: SBP < 75 mm Hg • 6 y to < 13 y: SBP < 80 mm Hg • 13 y to < 18 y: SBP < 80 mm Hg	Nếu xuất hiện cùng lúc với bất kì tiêu chuẩn khác của suy tuần hoàn	Không phân độ
	Chỉ số vận mạch	≥ 5	Nếu xuất hiện cùng lúc với bất kì tiêu chuẩn khác của suy tuần hoàn	Không phân độ
	Lactate máu	≥ 3 đến < 5 mmol/L	Nếu xuất hiện cùng lúc với bất kì tiêu chuẩn khác của suy tuần hoàn	Không nặng

Cơ quan	Tiêu chuẩn suy chức năng cơ quan	Ngưỡng gợi ý	Tình trạng	Mức độ
		≥ 5 mmol/L	Nếu xuất hiện cùng lúc với bất kì tiêu chuẩn khác của suy tuần hoàn	Nặng
	Troponin I máu	0,6–2,0 ng/mL	Nếu xuất hiện cùng lúc với bất kì tiêu chuẩn khác của suy tuần hoàn	Không nặng
		> 2.0 ng/mL	Nếu xuất hiện cùng lúc với bất kì tiêu chuẩn khác của suy tuần hoàn	Nặng
	Bão hoà oxy máu tĩnh mạch (S_vO_2)	$< 70\%$	Nếu xuất hiện cùng lúc với bất kì tiêu chuẩn khác của suy tuần hoàn • Ở bệnh nhân không có tim bẩm sinh tím • Mẫu lí tương lấy ở nhĩ phải hoặc động mạch phổi ở bệnh nhân không có bất thường cấu trúc tim, nhưng phía gần SVC và IVC được chấp nhận • Máu toàn phần là tiêu chuẩn, nhưng cân nhắc xâm nhập	Không phân độ
	Siêu âm tim đánh giá phân suất tống máu thất trái	30% to $< 50\%$	Nếu xuất hiện cùng lúc với bất kì tiêu chuẩn khác của suy tuần hoàn	Không nặng

Cơ quan	Tiêu chuẩn suy chức năng cơ quan	Ngưỡng gợi ý	Tình trạng	Mức độ
		<30%	Nếu xuất hiện cùng lúc với bất kì tiêu chuẩn khác của suy tuần hoàn	Nặng
Thận	Nước tiểu	<0.5 mL/kg/h trong ≥ 6 h	Đồng thời creatinine máu tăng 1,5–1,9 lần so với nền hoặc tăng $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$)	Không phân độ
		<0.5 mL/kg/h trong ≥ 12 h	Không	Không phân độ
	Creatinine máu	Tăng 1,5–1,9 lần so với nền hoặc tăng $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$)	Đồng thời nước tiểu <0.5 mL/kg/h trong ≥ 6 h	Không phân độ
		Tăng ≥ 2 lần mức nền	Không	Không phân độ
	eGFR	Giảm đến <35 mL/min/1.73 m ²	Trừ sơ sinh <30 d tuổi	Không phân độ
	Bắt đầu thay thế thận	Không áp dụng	Bắt đầu thay thế thận vì bất cứ lí do gì ngoài ngộ độc hoặc tăng ammoniac máu	Không phân độ
	Quá tải dịch	20%	Đo sau khi nhập ICU 48 h	Không phân độ
Tiêu hoá	Thiếu máu ruột	• Thủng ruột hoặc viêm phổi ruột	Không	Nặng

Cơ quan	Tiêu chuẩn suy chức năng cơ quan	Ngưỡng gợi ý	Tình trạng	Mức độ
		hoặc thiếu máu cục bộ (phẫu thuật) hoặc trên phim bụng, CT hoặc MRI • Bong ruột		
Gan	AST	>100 IU/L	• Không có tan máu hoặc bệnh lý cơ (bệnh Wilson là một ngoại lệ vì tan máu nghiêm trọng với Coombs âm tính) • Biểu hiện rối loạn đông máu trên bệnh gan nên cùng với bệnh não gan	Không phân độ
	ALT	>100 IU/L	• Không có tan máu hoặc bệnh lý cơ (bệnh Wilson là một ngoại lệ vì tan máu nghiêm trọng với Coombs âm tính) • Biểu hiện rối loạn đông máu trên bệnh gan nên cùng với bệnh não gan	Không phân độ
	GGT	>100 IU/L	• Không có tắc mật • Biểu hiện rối loạn đông máu trên bệnh gan nên cùng với bệnh não gan	Không phân độ
	Bilirubin toàn phần	>5 mg/dL (>85,5 μ mol/L)	• không nghi ngờ bệnh Gilbert • Biểu hiện rối loạn	Không phân độ

Cơ quan	Tiêu chuẩn suy chức năng cơ quan	Ngưỡng gợi ý	Tình trạng	Mức độ
			đông máu trên bệnh gan nền cùng với bệnh não gan	
	Bilirubin trực tiếp	>2 mg/dL (>34,2 $\mu\text{mol/L}$)	• Không có tắc mật • Biểu hiện rối loạn đông máu trên bệnh gan nền cùng với bệnh não gan	Không phân độ
	Rối loạn đông máu trên nền bệnh gan cùng với hội chứng não gan	PT ≥ 15 s hoặc INR ≥ 1.5 kết hợp lâm sàng hội chứng não gan • Với bệnh nhân PT ≥ 20 s hoặc INR $\geq 2,0$, bệnh não gan nhưng nên đánh giá, không bắt buộc • Hội chứng não gan được xác định bởi tuổi đặc hiệu theo thang điểm	Hiện diện: • AST >100 IU/L hoặc • ALT >100 IU/L hoặc • GGT >100 IU/L hoặc • Bilirubin toàn phần >5 mg/dL (>85,5 $\mu\text{mol/L}$) hoặc • Bilirubin trực tiếp >2 mg/dL (>34,2 $\mu\text{mol/L}$) Để đảm bảo thiếu vitamin K không phải cơ chế góp phần rối loạn đông máu, một liều vitamin K tĩnh mạch (1 mg cho trẻ nhũ nhi đến 10 mg ở trẻ lớn) được thực hiện sau đó làm PT/INR sau 6–8 h	Không phân độ
Huyết học	Tiểu cầu	<100 000 tế bào/ μL	Bệnh nhân không có bệnh nền huyết học hoặc ung thư	Không phân độ

Cơ quan	Tiêu chuẩn suy chức năng cơ quan	Ngưỡng gợi ý	Tình trạng	Mức độ
		<30 000 tế bào/ μ L	Bệnh nhân có bệnh nền huyết học hoặc ung thư	Không phân độ
		Giảm 50% từ nền	Bệnh nhân có giảm tiểu cầu ban đầu bất kể nguyên nhân gì (vd tiểu cầu lúc vào đã <100 000 tế bào/ μ L)	Không phân độ
	Số lượng bạch cầu	<3000 tế bào/ μ L	Không	Không phân độ
	Hemoglobin	5 đến <7 g/dL	Không	Không nặng
		<5 g/dL	Không	Nặng
Đông máu	Tiểu cầu	<100 000 tế bào/ μ L	- Không có suy chức năng gan - Biểu hiện ít nhất thêm một tiêu chuẩn rối loạn đông máu	Không phân độ
	INR	>1,5	- Không có suy chức năng gan - Biểu hiện ít nhất thêm một tiêu chuẩn rối loạn đông máu	Không phân độ
	Fibrinogen	<150 mg/dL (<4,41 μ mol/L)	- Không có suy chức năng gan - Biểu hiện ít nhất thêm một tiêu chuẩn rối loạn đông máu	Không phân độ
	D-dimer	>10 $\times$ giới hạn trên bình thường,	Không có suy chức năng gan	Không phân

Cơ quan	Tiêu chuẩn suy chức năng cơ quan	Ngưỡng gợi ý	Tình trạng	Mức độ
		hoặc cao hơn giới hạn trên của xét nghiệm nếu giới hạn này <10× giới hạn trên bình thường	• Biểu hiện ít nhất thêm một tiêu chuẩn rối loạn đông máu	độ
Nội tiết	Glucose máu	≥150 mg/dL (≥8,3 mmol/L)	Không	Không phân độ
		<50 mg/dL (<2,8 mmol/L)	Không	Không phân độ
	Thyroxine toàn phần máu	<4,2 µg/dL (<54 nmol/L)	Không áp dụng cho bệnh nhân có bệnh tuyến giáp trung ương từ trước	Không phân độ
	Cortisol máu trước và sau nghiệm pháp kích thích ACTH	Đỉnh <18 µg/dL (500 nmol/L) và/hoặc tăng dưới <9 µg/dL (250 nmol/L) sau nghiệm pháp kích thích ACTH	- Sau kích thích nồng độ cortisol nên được đo lúc 30 phút sau test liều thấp và 1h sau test liều cao - Test chỉ nên cân nhắc ở các bệnh nhân nghi ngờ lâm sàng suy thượng thận tiên phát (vd hạ Natri máu không giải thích được, tăng kali máu, hạ đường máu, huyết động không ổn định)	Không phân độ
Miễn dịch	Số lượng tuyệt đối bạch cầu trung tính ngoại vi	<500 tế bào/µL	Không	Không phân độ

Cơ quan	Tiêu chuẩn suy chức năng cơ quan	Ngưỡng gợi ý	Tình trạng	Mức độ
	Số lượng tuyệt đối bạch cầu lympho ngoại vi	<1000 tế bào/ μ L	Không	Không phân độ
	Số lượng CD4 ⁺ T-lymphocyte	<750 tế bào/ μ L	Tuổi <1 y	Không phân độ
		<500 tế bào/ μ L	Tuổi 1–5 y	Không phân độ
		<200 tế bào/ μ L	Tuổi $\geq$ 6 y	Không phân độ
	Tỉ lệ phần trăm CD4 ⁺ T-lymphocyte trong tổng số tế bào lympho	<26%	Tuổi <1 y	Không phân độ
		<22%	Tuổi 1–5 y	Không phân độ
		<14%	Tuổi $\geq$ 6 y	Không phân độ
	Biểu hiện đơn bào HLA-DR (nơi lâm sàng sẵn có)	< 30%	Không	Không phân độ
	Khả năng sản xuất TNF- α gây ra bởi LPS (nơi lâm sàng có sẵn)	Dưới ngưỡng đưa ra bởi nhà sản xuất	Không	Không phân độ

Bảng 4. Thang điểm PRISM III¹⁸

Các chỉ số	Giới hạn theo tuổi				Điểm chuẩn	Điểm ghi được
	Sơ sinh	Trẻ nhỏ	Trẻ lớn	Vị thành niên		
HATT (mmHg)	40–45 <40	45–65 <45	55–75 <55	65–85 <65	3 7	
Nhiệt độ	Dưới 33°C hoặc trên 40°C				3	
Tần số tim	215–225 >225	215–225 >225	185–205 >205	145–155 >155	3 4	
Toan pH hoặc tCO ₂ (mmol/l)	pH 7,0–7,28 hoặc tCO ₂ 5–16,9 pH < 7,0 hoặc tCO ₂ <5				2 6	
pH	Tất cả các nhóm tuổi: 7,48–7,55 Tất cả các nhóm tuổi: pH >7,55				2 3	
PCO ₂ (mmHg)	Tất cả các nhóm tuổi PCO ₂ : 50–75 Tất cả các nhóm tuổi PCO ₂ : >75				1 3	
tCO ₂	>34				4	
PaO ₂ (mmHg)	42–49,9 <42				3 6	
Đường máu (mmol/l)	>11				2	
Kali (mmol/l)	>6,9				3	
Creatinin(μmol/l)	>75	>80	>80	>115	2	
Ure (mmol/l)	>4,3		>5,4		3	

Bạch cầu	Tất cả các nhóm tuổi < 3000		4	
PT (s) hoặc PTT (s)	>22 >85	>22 >57	3	
Tiểu cầu	100–200 G/L		2	
	50–100 G/L		4	
	<50 G/L		5	
Đồng tử giãn			6	
Tổng điểm				

PHỤ LỤC 2: Công cụ thu thập thông tin

Mã nghiên cứu:

I. HÀNH CHÍNH

1. Họ và tên: Giới: Nam ☐ Nữ ☐
 2. Ngày sinh: Cân nặng: (kg)
 3. Địa chỉ: Dân tộc:
 4. Điện thoại liên hệ:
 5. Chẩn đoán:
 6. Ngày vào viện:

II. CHUYÊN MÔN

1. Lí do vào viện:
 2. Tiền sử
 - Tiền sử bản thân:
 - Tiền sử gia đình:
 3. Lâm sàng

Thời điểm	24h	48h	72h
Lâm sàng			
Thời gian khởi phát bệnh			
Ô nhiễm trùng ban đầu			
Mạch			
Huyết áp			
Tần số thở			
Tri giác (Glasgow)			
Nhiệt độ			
Chảy máu			
Huyết khối			

Tình trạng rối loạn chức năng cơ quan

Cơ quan	Trong vòng 48h nhập PICU
(1) Tuần hoàn	
(2) Hô hấp	
(3) Thần kinh	
(4) Thận	
(5) Gan	
(6) Huyết học	
(7) Đông máu	
(8) Nội tiết	
(9) Miễn dịch	

4. Cận lâm sàng

a. Xét nghiệm cơ bản

Chỉ số	Thời điểm	24h	48h	72h
WBC (G/L)				
NEU				
LYM				
RBC (T/L)				
PLT (G/L)				
CRP (mg/L)				
Protein/ Albumin (g/L)				
Ure (mmol/L)				
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)				
Billirubin(TP/TT/GT)($\mu\text{mol/L}$)				
AST/ ALT (UI/L)				
$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ (mmol/L)				
Ca^{2+} (mmol/L)				
Glucose (mmol/l)				

b. Khí máu

Chỉ số	pH	PCO ₂	P _a O ₂	HCO ₃ ⁻	S _c vO ₂	Lactat	TCO ₂

c. Đông máu

Chỉ số \ Thời điểm	24h	48h	72h
Tiểu cầu (G/L)			
PT (s)			
INR			
aPTT (s)			
r aPTT			
Fibrinogen (g/L)			
D-dimer (ng/mL FEU)			
FM (μg/mL)			
Hoạt độ antithrombin (%)			
Hoạt độ protein C (%)			

5. Điều trị:

- Thở máy: ngày đặt NKQ ngày rút NKQ Số ngày thở máy
 - Ngày vào PICU ngày ra PICU Số ngày nằm PICU
 - Lọc máu
 - ECMO
 - VIS
 - Thang điểm
- DIC: 24-, 48-, 72 h
- PRISM III
- Kết quả điều trị: sống/tử vong

PHỤ LỤC 3: Phiếu cung cấp thông tin cho người tham gia nghiên cứu (ICF)

I. THÔNG TIN CHUNG:

Tên nghiên cứu:

“Giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác, tiên lượng ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí”

Chủ nhiệm đề tài: TRẦN ĐĂNG XOAY

Đơn vị chủ trì: Bệnh viện Nhi Trung ương

Đơn vị tài trợ: Không

Thời gian thực hiện: Từ tháng 3 năm 2021 đến tháng 10 năm 2024

Địa điểm triển khai: Khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương

Mã số người tham gia nghiên cứu:

II. PHẦN CHÀO HỎI

Xin chào anh/chị, tôi xin cảm ơn anh/chị đã dành thời gian cho cuộc phỏng vấn này.

Tên tôi là: TRẦN ĐĂNG XOAY

Tôi là nghiên cứu viên đang công tác tại: Bệnh viện Nhi Trung ương

Tôi đang thực hiện nghiên cứu: **“Giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác, tiên lượng ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí”**

Mục tiêu nghiên cứu: Phân tích giá trị chẩn đoán rối loạn đông máu nội mạch rải rác, xác định giá trị tiên lượng tử vong của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lí ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng.

Tôi đã được đào tạo kĩ lưỡng về qui trình triển khai nghiên cứu, đảm bảo tuân thủ khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu và thực hành lâm sàng tốt.

Tôi đang trao đổi thông tin về nghiên cứu này với anh/chị đề mời con anh/chị HOẶC người được giám hộ bởi anh/chị tham gia vào nghiên cứu này cùng với chúng tôi.

Anh/chị được mời tham gia nghiên cứu vì anh/chị/bạn HOẶC người được giám hộ bởi anh/chị có đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu này.

Anh/chị có quyền tham gia hoặc không tham gia vào nghiên cứu, anh/chị/bạn có thể dừng tham gia nghiên cứu bất cứ khi nào anh chị mong muốn. Việc không tham gia hoặc dừng tham gia nghiên cứu của anh/chị/bạn không làm ảnh hưởng đến việc chăm sóc và điều trị bệnh của anh/chị/bạn và những quyền lợi khác hiện đang được hưởng.

Tôi sẽ cung cấp tới anh/chị/bạn đầy đủ thông tin về nghiên cứu này. Trong quá trình tôi cung cấp thông tin, nếu có câu hỏi gì anh/chị/bạn có thể yêu cầu tôi giải đáp ngay để đảm bảo anh/chị/bạn hiểu rõ về nghiên cứu.

III. PHẦN THÔNG TIN NGHIÊN CỨU

1. Tại sao nghiên cứu này cần được thực hiện?

Rối loạn đông máu trong nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em có thể gây suy đa cơ quan và tử vong. Để hiểu biết hơn về rối loạn đông máu ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này. Kết quả nghiên cứu sẽ giúp ích cho quá trình điều trị cho trẻ em sau này.

2. Tôi HOẶC con/cháu/người được giám hộ bởi tôi cần làm gì nếu đồng ý tham gia vào nghiên cứu này?

Nếu đồng ý tham gia vào nghiên cứu này, chúng tôi sẽ yêu cầu anh/chị/bạn thực

hiện những hoạt động sau:

- Phỏng vấn (thời gian phỏng vấn, số lần phỏng vấn): Phỏng vấn một lần để giải thích và kí đơn xin tình nguyện tham gia nghiên cứu.

- Lấy mẫu bệnh phẩm:

Bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng nhập khoa Điều trị tích cực Nội khoa sẽ được lấy máu để làm các xét nghiệm cơ bản phục vụ điều trị. Chúng tôi sẽ xét nghiệm thêm fibrin monomer mà không lấy thêm máu. Kinh phí do nhóm nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương trả tiền. Đồng thời xét nghiệm hoạt độ antithrombin, và protein C cũng được xét nghiệm thường qui, chi phí do bảo hiểm y tế chi trả. Bạn và gia đình hoàn toàn không phải chi trả thêm khoản chi phí nào khi tham gia nghiên cứu.

- Hồi cứu hồ sơ bệnh án.

3. Có bao nhiêu người sẽ tham gia vào nghiên cứu này giống tôi HOẶC con/cháu/người được giám hộ bởi tôi?

Chúng tôi đề nghị con của anh/chị HOẶC bạn và khoảng 200 cháu được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng khác tham gia vào nghiên cứu.

4. Những rủi ro/bất lợi tôi HOẶC con/cháu/người được giám hộ bởi tôi có thể gặp phải khi tham gia nghiên cứu là gì?

- Nghiên cứu sẽ không lấy thêm máu của bệnh nhân mà chỉ thực hiện xét nghiệm thêm nồng độ fibrin monomer để nghiên cứu.

- Do đây chỉ là một nghiên cứu quan sát, không can thiệp điều trị thêm nên không gây ra bất kỳ rủi ro hoặc tác động tiêu cực nào đến con/trẻ em được bạn bảo trợ trong suốt quá trình điều trị.

5. Nếu gặp rủi ro/bất lợi trực tiếp đến sức khỏe, tôi HOẶC con/cháu/người

được giám hộ bởi tôi sẽ được chăm sóc như thế nào?

Nếu gặp rủi ro/bất lợi trực tiếp đến sức khỏe, con/cháu/người được giám hộ HOẶC bạn vẫn được điều trị theo phác đồ. Đồng thời anh/chị/bạn có thể dừng tham gia nghiên cứu bất cứ lúc nào.

6. Những lợi ích mà tôi HOẶC con/cháu của tôi có thể được hưởng khi tham gia nghiên cứu là gì?

Khi tham gia vào nghiên cứu này, con/trẻ em được bạn bảo trợ sẽ được cung cấp thông tin khoa học về xét nghiệm fibrin monomer, antithrombin, protein C. Các xét nghiệm này được miễn phí. Những phát hiện của chúng tôi trong nghiên cứu này giúp các bác sĩ điều trị sẽ đưa ra được những khuyến cáo tốt hơn trong việc thực hành điều trị cho bệnh nhân nặng tại hồi sức cấp cứu có tình trạng bệnh tương tự như con/trẻ em được bạn bảo trợ.

7. Nếu tôi không tham gia vào nghiên cứu này, bệnh của tôi hoặc con tôi có được điều trị bằng một phương pháp khác không?

Không áp dụng.

8. Biện pháp bảo mật thông tin/hồ sơ liên quan đến cá nhân tôi HOẶC người được giám hộ bởi tôi?

Chúng tôi sẽ giữ bí mật thông tin của con/trẻ em được bạn bảo trợ. Chúng tôi lưu trữ tất cả giấy tờ một cách bảo mật và sẽ chỉ được truy cập bởi các nhà nghiên cứu.

Mọi thông tin trên máy tính sẽ được bảo mật bằng mật khẩu và thông tin định danh bệnh nhân sẽ được mã hóa. Thông tin định danh sẽ không được xuất hiện trong bất kì hình thức trao đổi thông tin hay chia sẻ dữ liệu nào.

9. Trong trường hợp có câu hỏi thêm về nghiên cứu này tôi cần liên lạc với ai?

- Nghiên cứu viên chính: Trần Đăng Xoay

Địa chỉ: Khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương

SĐT: +84 39 698 5698; Email: dr.trandangxoay@gmail.com

- Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học cấp cơ sở, Trường Đại học Y Hà Nội: Phòng 426 Nhà A1, Trường Đại học Y Hà Nội, Số 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội.

Điện thoại: 024 388 527 622; Email: irb@hmu.edu.vn

Xin trân trọng cảm ơn anh/chị/bạn đã tham gia cuộc trao đổi!

Ngày tháng năm
Người cung cấp thông tin
 (Kí và ghi rõ họ tên)

Ngày tháng năm
Người được cung cấp thông tin
 (Kí và ghi rõ họ tên)

Trần Đăng Xoay