

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

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

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

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Trường, tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi.....giờ, ngày.....tháng.....năm 2026

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Đại học Y Hà Nội

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 (DIC muộn) của cả FM, antithrombin, aPC. Chúng tôi khuyến nghị sử dụng các xét nghiệm này sớm trong vòng 24 giờ đầu ở các đơn vị có nguồn lực cho bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng nhập PICU để giúp phát hiện cũng như can thiệp kịp thời cho bệnh nhân.

Đồng thời chúng tôi khuyến nghị tiếp tục nghiên cứu động học FM, antithrombin, aPC 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, tiền lượng MODS của FM, antithrombin, aPC ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng.

cứu đa trung tâm trong tương lai ở trẻ em với cỡ mẫu lớn hơn để khẳng 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%).

FM, 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 µg/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, FM 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 FM 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 FM cao hơn và aPC thấp hơn ở nhóm tử vong, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

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

DANH MỤC 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.
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.

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Tính thời sự của đề tài

Rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng (Sepsis-induced coagulopathy – SIC) trong đó hay gặp nhất là đông máu nội mạch rải rác (Disseminated intravascular coagulation – DIC) đã được chứng minh liên quan chặt chẽ đến tiên lượng bệnh nặng cũng như tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng. Tuy nhiên các nghiên cứu trên đối tượng trẻ em đưa ra ngưỡng giá trị chẩn đoán DIC, cũng như tiên lượng bệnh nặng của fibrin monomer, antithrombin, và protein C còn rất hạn chế. Vì vậy, đề tài 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 lý”** được tiến hành với hai mục tiêu sau:

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 lý 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 yếu tố kháng đông sinh lý ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng.

2. Những đóng góp mới của luận án

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 những kết luận quan trọng sau:

- Xác định được ngưỡng cut-off tối ưu của fibrin monomer, antithrombin, protein C trong chẩn đoán DIC ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng.
- Phân tích vai trò của fibrin monomer, antithrombin, protein C trong tiên lượng tử vong ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng.
- Đề xuất sử dụng fibrin monomer, antithrombin, protein C như những dấu ấn sinh học đông máu trong chẩn đoán DIC trên thực hành lâm sàng.

3. Bố cục của luận án

Luận án gồm 116 trang, trong đó phần đặt vấn đề 02 trang, tổng quan tài liệu 32 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 16 trang, kết quả nghiên cứu 29 trang, bàn luận 34 trang, kết luận 01 trang và kiến nghị 01 trang. Luận án có 31 bảng, 13 hình, và 17 biểu đồ; 127 tài liệu tham khảo.

Nghiên cứu sinh có 02 bài báo đã đăng trên các tạp chí chuyên ngành có uy tín, trong đó có 01 bài báo tiếng Anh, 01 bài báo Tiếng Việt.

AUROC chỉ là 0,61. Tại điểm cut-off 7,69 giá trị tiên lượng dương tính chỉ 29%. 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.

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

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 sự trên đối tượng người lớn.

4.6. 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. 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.

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. 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 kết quả.

Cuối cùng, do thời gian và nguồn lực nghiên cứu này có hạn nên việc tiến hành nghiên cứu động học của FM, antithrombin, aPC không thể tiến hành. Tuy nhiên các phát hiện trong nghiên cứu này cũng gợi mở các nghiên

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.

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 tỷ 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 năm 2023 trên đối tượng người lớn nhiễm khuẩn nặng ở Việt Nam

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

Khi tiến hành đánh giá khả năng chẩn đoán DIC muộn của FM 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%.

Nghiên cứu lớn nhất đánh giá khả năng chẩn đoán DIC của FM là của Park và cộng sự tại Hàn Quốc năm 2011. Nghiên cứu kết luận rằng khả năng chẩn đoán DIC của FM là tương đương D-dimer. FM 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.

4.4. Giá trị tiên lượng tử vong của fibrin monomer

Khi tiến hành đánh giá khả năng tiên lượng tử vong của FM ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng, kết quả cho thấy FM có khả năng tiên lượng “kém” với

CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Nhiễm khuẩn nặng và rối loạn đông máu ở trẻ em

1.1.1. Các tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em

Nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em là tình trạng bệnh lý nghiêm trọng, nếu không được kiểm soát sẽ dẫn đến suy chức năng đa cơ quan và tử vong. Tiêu chuẩn IPSCC-2005 được sử dụng nhiều nhất trong cả lâm sàng cũng như nghiên cứu từ trước đến nay. Tiêu chuẩn này có những ưu điểm dễ áp dụng, độ nhạy cao. Tuy nhiên nó cũng có những nhược điểm lớn như độ đặc hiệu không cao, được xây dựng dựa trên đồng thuận của các chuyên gia từ các nước phát triển. Chính vì thế tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng mới Phoenix được ra đời dựa trên dữ liệu nghiên cứu thực tế thay thế cho tiêu chuẩn cũ IPSCC-2005. Tiêu chuẩn mới với ưu điểm áp dụng được cả ở các nước có nguồn lực cao đồng thời ở các nước có nguồn lực thấp, có khả năng phân loại mức độ nặng của bệnh. Tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu ở Việt Nam sử dụng tiêu chuẩn mới để phân tích giá trị chẩn đoán.

1.1.2. Rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng

Rối loạn đông máu gây ra bởi nhiễm khuẩn nặng (Sepsis-induced coagulopathy – SIC) là một biến chứng hay gặp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng với tỷ lệ ở người lớn khoảng 29%. Trong đó đông máu nội mạch rải rác (Disseminated intravascular coagulation – DIC) là một rối loạn hay gặp nhất với tỷ lệ từ 30-50%. Tại Việt Nam, theo tác giả Tạ Anh Tuấn và cộng sự nghiên cứu năm 2021 trên 55 bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng, tỷ lệ DIC muộn rất cao tới 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: fibrin monomer (FM), antithrombin, protein C hoạt hoá (activated protein C – aPC). FM được giải phóng từ fibrinogen bởi thrombin trong giai đoạn sớm tăng đông, ngược lại so với D-dimer tăng cao sau quá trình tiêu sợi huyết thứ phát khi huyết khối đã hình thành. Chính vì thế FM được kỳ vọng có thể chẩn đoán DIC ở giai đoạn sớm. Thực tế đã có nghiên cứu nhận thấy FM có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính, 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, aPC là các protein chống đông sinh lý đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh DIC. Một nghiên cứu đã nhận thấy 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 khuẩn.

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 chọn đối tượng nghiên cứu

Tất cả trẻ em từ 1 tháng đến 18 tuổi đủ các tiêu chuẩn sau được đưa vào nghiên cứu:

- Nhập khoa Điều trị tích cực Nội khoa (PICU), Bệnh viện Nhi Trung ương.
- Được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng.

2.1.2. Định nghĩa ca bệnh

Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng:

- 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.
- 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.

2.1.3. 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 thu thập số liệu hồi cứu 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.

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 3.15, Bảng 3.19). 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”). 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.

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.

3.2.12. Khả năng tiên lượng tử vong của antithrombin

Bảng 3.23. Khả năng tiên lượng tử vong của antithrombin

Yếu tố	Antithrombin
Diện tích dưới đường cong (95% CI)	0,64 (0,51–0,77)
p	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

3.2.13. Khả năng tiên lượng tử vong của protein C

Bảng 3.24. 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

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

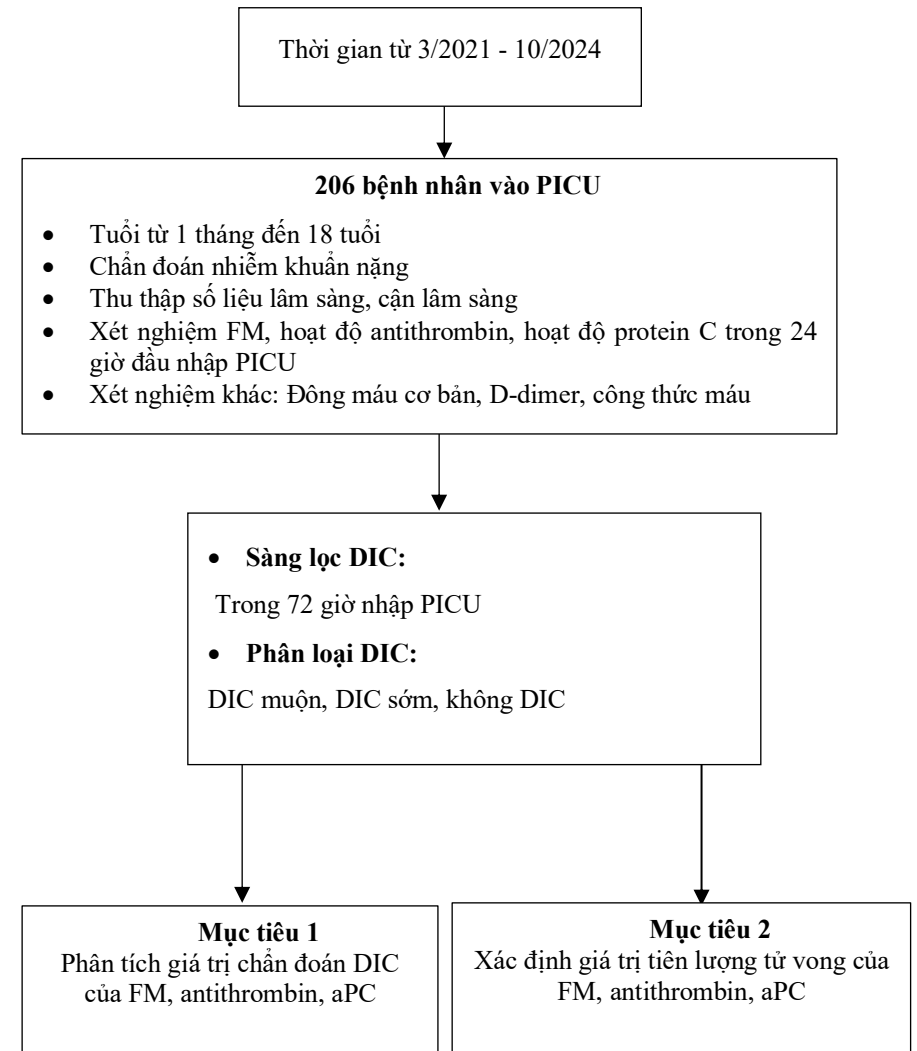
Bảng 3.25. Phân tích đa biến yếu tố liên quan tử vong

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 nguy cơ (95% khoảng tin cậy)

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

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 FM, antithrombin, aPC.

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 yếu tố 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:

- + Tuổi (tháng): biến định lượng liên tục.
- + Giới: nam/nữ, biến phân loại.
- + Cân nặng khi vào PICU (kg): biến định lượng liên tục.
- + Bệnh nền: biến phân loại. Chẩn đoán bệnh theo phân loại ICD-10.
- + Sốc nhiễm khuẩn: biến định tính.
- + Cây máu (+): biến định tính.
- + Thời gian thở máy (ngày): từ lúc bắt đầu thở máy đến lúc cai máy thở, biến định lượng liên tục.
- + Thời gian nằm PICU (ngày): từ lúc nhập khoa PICU đến khi xuất khoa, biến định lượng liên tục.
- + Điều trị: lọc máu, ECMO, biến định tính.
- + Điểm PRISM III: đánh giá trong vòng 24 giờ đầu sau khi được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng theo tác giả Pollack.
- + Tiêu chuẩn chẩn đoán suy chức năng các cơ quan:

Bệnh nhân được chẩn đoán suy chức năng cơ quan từ khi được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng trong vòng 72 giờ đầu theo tiêu chuẩn mới PODIUM năm 2022 bao gồm: hô hấp, tuần hoàn, thần kinh, thận, gan, tiêu hoá, huyết học, đông máu, nội tiết, miễn dịch. 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.

- + Kết quả điều trị: sống/tử vong, tính đến ngày thứ 28, biến định tính.

b. Các biến số nghiên cứu mục tiêu 1

+ Vị trí nhiễm khuẩn khởi phát: hô hấp, da và mô mềm, thần kinh, tiêu hoá, tiết niệu, ổ bụng, hoặc không xác định rõ; Đánh giá theo ICD-10 dựa vào hỏi bệnh, khám lâm sàng, cận lâm sàng, xác định trong vòng 24 giờ đầu nhập viện. Biến phân loại.

- + Chỉ số vận mạch (Vasoactive-inotropic score: VIS) tại thời điểm 24h sau khi vào PICU; Biến định lượng.

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

Bảng 3.21. 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> *
Tiêu 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: Tỉ suất nguy cơ (95% khoảng tin cậy)

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

3.2.11. Khả năng tiên lượng tử vong của fibrin monomer

Bảng 3.22. Khả năng tiên lượng tử vong của FM

Yếu tố	Fibrin monomer
Diện tích dưới đường cong (95% CI)	0,61 (0,49–0,73)
<i>p</i> *	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

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

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 (x10⁹/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 (μg/mL), trung vị (IQR)	7,69 (3,97–15,83)	4,80 (2,43–8,51)	1,06 (0,95–1,19)	0,310
Antithrombin (%),trung vị (IQR)	59 (43–75)	89 (59,5–104,5)	0,97 (0,95–0,99)	0,002
Protein C (%),trung vị (IQR)	35 (24–52)	49,5 (29,8–72)	0,98 (0,96–1,00)	0,031

IQR: Khoảng từ phân vị 25th–75th

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

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

VIS = dopamine (μg/kg/phút) + dobutamin (μg/kg/phút) + 100 × epinephrine (μg/kg/phút) + 100 × norepinephrine (μg/kg/phút) + 10 × milrinone (μg/kg/phút) + 10000 × vasopressin (U/kg/phút).

+ Tình trạng rối loạn đông máu trên lâm sàng trong vòng 72 giờ từ khi chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng: chảy máu, huyết khối, hoặc cả hai. Huyết khối được ghi nhận dựa vào khám lâm sàng kết hợp siêu âm Doppler mạch máu, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ mạch máu.

+ Tình trạng bệnh nhân bị tăng đông khi r aPTT < 0,8, giảm đông khi r aPTT > 1,2 theo tác giả Tripodi và cộng sự.

+ Bạch cầu, bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho, hemoglobin, tiểu cầu, ure, creatinine, AST, ALT, bilirubin, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Calci, pH, HCO₃⁻, lactate, glucose, kết quả cấy máu.

+ Một số xét nghiệm đông cầm máu:

o FM (μg/mL), antithrombin (%), aPC (%) trong vòng 24 giờ đầu nhập PICU.

o Thời gian prothrombin (PTs), thời gian thrombin hoạt hoá một phần (aPTTs), fibrinogen (g/L), D-dimer tại các thời điểm nhập PICU, sau 24, 48, 72 giờ.

Phân tích giá trị chẩn đoán đông máu nội mạch rải rác của fibrin monomer và một số yếu tố kháng đông sinh lý ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng

- Bệnh nhân được sàng lọc chẩn đoán DIC trong vòng 72 giờ đầu nhập PICU:

Tiêu chuẩn ISTH 2001 được sử dụng để chẩn đoán và phân loại DIC:

DIC muộn nếu ≥ 5 điểm, DIC sớm nếu từ 1–4 điểm, không có DIC nếu 0 điểm.

Giá trị xấu nhất sẽ được ghi nhận để tính điểm DIC.

- So sánh một số yếu tố giữa các nhóm có DIC muộn, DIC sớm, và không có DIC tại thời điểm nhập PICU.

- Phân tích khả năng chẩn đoán DIC muộn, DIC sớm của FM, antithrombin, aPC.

c. Các biến số nghiên cứu mục tiêu 2

- So sánh một số yếu tố lâm sàng, điều trị giữa nhóm sống và nhóm tử vong.

- Phân tích mối tương quan giữa FM, antithrombin, aPC với chỉ số vận mạch VIS, thời gian nằm PICU, MODS.

- So sánh một số yếu tố lâm sàng, xét nghiệm đông máu, tại thời điểm nhập PICU giữa các nhóm:

+ Nhóm sống và nhóm tử vong.

+ Nhóm có sốc và không sốc.

+ Nhóm có MODS và nhóm không có MODS.

- Phân tích khả năng tiên lượng tử vong của FM, antithrombin, aPC.

- Phân tích đa biến để xác định yếu tố độc lập liên quan tử vong.

Các biến nếu được đánh giá nhiều lần trong ngày sẽ chọn kết quả xấu nhất đưa vào nghiên cứu.

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 Natricitrat 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

Xét nghiệm FM được thực hiện dựa trên phương pháp miễn dịch đo độ đục trên hệ thống máy STA-R (Diagnostic Stago, France).

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

Xét nghiệm hoạt độ antithrombin (%), aPC (%) 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 aPC (46,6–150,9%).

Xét nghiệm ĐMCB theo tiêu chuẩn ISO 15189:2012.

2.7.4. Quy 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

- Đưa ra các tiêu chí lựa chọn đối tượng nghiên cứu và tiêu chuẩn loại trừ rõ ràng ngay từ đầu.

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

- 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

- Các số liệu về biến số lâm sàng và cận lâm sàng sau khi thu thập được xử lý và biểu diễn:

3.2.5. So sánh các chỉ số đông máu giữa nhóm sốc và nhóm không sốc tại thời điểm nhập PICU

Bảng 3.19. 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 (x10⁹/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
Antithrombin (%),trung vị (IQR)	59 (43–75)	79,5 (54,5–97,5)	0,98 (0,96–0,99)	0,003
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 nguy cơ (95% khoảng tin cậy)

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

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 3.17. Mối tương quan giữa FM, antithrombin, aPC với số cơ quan suy chức năng

Chỉ số đông máu \ MODS	Số cơ quan suy chức năng (n = 206, trung vị 3)	
	r_s	p
Fibrin monomer	0,36	$< 0,001$
Antithrombin	- 0,31	$< 0,001$
Protein C	- 0,20	$0,04$

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

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

Bảng 3.18. Mối tương quan giữa FM, antithrombin, aPC với thời gian nằm PICU

Chỉ số \ Thời gian nằm PICU	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
Antithrombin	- 0,17	0,083	0,08	0,717
Activated Protein C	- 0,19	0,070	- 0,02	0,950

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

- + 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 AUROC, tính diện tích dưới đường cong để tính toán khả năng chẩn đoán của các chỉ số FM, 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 tuần suất, độ nhạy, độ đặc hiệu để tính giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính của FM, 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), so sánh trung bình bằng phép kiểm định Mann-Whitney U Test với các biến phân bố không chuẩn, tỉ số nguy cơ (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 antithrombin, aPC với chỉ số VIS và thời gian nằm PICU.

+ Phân tích hồi quy đa biến được tiến hành để phân tích yếu tố tiên lượng độc lập.

+ Các biến số được xử lí 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-HĐĐĐ, 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, antithrombin, aPC 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 FM 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 - 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 tiền cứu.

Kết quả nghiên cứu phân tích dựa theo 2 mục tiêu nghiên cứu:

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.

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 3.15. 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)	p*
Tuổi (tháng), trung vị (IQR)	7 (2–26,3)	25 (6,3–73,5)	1,01 (1,00–1,02)	0,002
Giới nam, n (%)	99 (59,6%)	27 (67,5%)	1,41 (0,68–2,92)	0,361
Chảy máu, n (%)	10 (6%)	10 (25%)	5,20 (1,99–13,58)	< 0,001
Huyết khối, n (%)	10 (6%)	2 (5%)	0,82 (0,17–3,90)	0,804
Cả chảy máu và huyết khối, n (%)	1 (0,6%)	7 (17,5%)	35,00 (4,17–294,04)	0,001
DIC muộn, n (%)	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: Tỉ suất nguy cơ (95% khoảng tin cậy)

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

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

Bảng 3.16. Mối tương quan giữa FM, 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
Antithrombin	- 0,30	0,002	- 0,43	0,048
Protein C	- 0,30	0,005	- 0,30	0,278

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

3.1.9. Khả năng chẩn đoán DIC muộn của antithrombin

Bảng 3.11. 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

3.1.10. Khả năng chẩn đoán DIC sớm của antithrombin

Bảng 3.12. 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

3.1.11. Khả năng chẩn đoán DIC muộn của protein C

Bảng 3.13. 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

3.1.12. Khả năng chẩn đoán DIC sớm của protein C

Bảng 3.14. 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

Phân bố theo nhóm tuổi

Bảng 3.2. Phân bố theo nhóm tuổi

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

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, n (%)	88	42,7
Da và mô mềm, n (%)	41	19,9
Thần kinh, n (%)	31	15
Tiêu hoá, n (%)	25	12,1
Ổ bụng, n (%)	10	4,9
Tiết niệu, n (%)	5	2,4
Không xác định được, n (%)	7	3,4
Tổng số	206	100

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

3.1.3. Đặc điểm rối loạn đông máu trên lâm sàng

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

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

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

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

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

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

Xét nghiệm	Số bệnh nhân (n = 206)	Tỉ lệ (%)
Tiểu cầu < 150 ($\times 10^9$)	36	17,5
INR $\geq 1,4$	82	39,8
aPTT ≥ 40 (giây)	68	33
Fibrinogen < 1 (g/L)	7	3,4
D-dimer ≥ 400	186	90,3
Fibrin monomer ≥ 7 ($\mu\text{g/L}$)	88	42,7
Antithrombin < 69 (%)	79	38,3
Protein C < 46 (%)	71	34,5

3.1.5. Phân bố DIC trong 72 giờ đầu nhập khoa

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

Tình trạng đông máu nội mạch rải rác	Số bệnh nhân	Tỉ 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 (%)

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

Bảng 3.8. 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
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, n (%)	40 (62,5)	16 (11,7)	6,04 (2,65–13,74)	< 0,001
ECMO, n (%)	4 (6,3)	0 (0)	-	0,999
Tử vong, n (%)	24 (37,5)	16 (11,7)	4,54 (2,19–9,38)	< 0,001

IQR: Khoảng tứ phân vị 25th–75th

OR 95% CI: Tỉ suất nguy cơ (95% khoảng tin cậy)

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

3.1.7. Khả năng chẩn đoán DIC muộn của fibrin monomer

Bảng 3.9. Khả năng chẩn đoán DIC muộn của FM

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

3.1.8. Khả năng chẩn đoán DIC sớm của fibrin monomer

Bảng 3.10. Khả năng chẩn đoán DIC sớm của FM

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