

GIÁ TRỊ TIỀN LƯỢNG SUY CHỨC NĂNG ĐA CƠ QUAN VÀ TỬ VONG CỦA FIBRIN MONOMER Ở TRẺ EM NHIỄM KHUẨN NẶNG

Trần Đăng Xoay^{1,2}, Trần Thị Kiều My¹, Nguyễn Tất Kiên²
Nguyễn Thị Trang², Nguyễn Thị Duyên² và Tạ Anh Tuấn^{1,2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Nhiễm khuẩn nặng là nguyên nhân hàng đầu gây ra bệnh nặng cũng như tử vong ở trẻ em. Tình trạng rối loạn đông máu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng có thể dẫn đến suy chức năng đa cơ quan (Multiple organ dysfunction syndrome - MODS), và liên quan đến tử vong. Fibrin monomer (FM) được tạo thành do quá trình thoái giáng fibrinogen bởi thrombin. Chúng tôi giả thuyết nồng độ FM tăng cao ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng có MODS. Nghiên cứu được tiến hành trên 139 trẻ em nhiễm khuẩn nặng tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 6/2021 đến tháng 10/2024. Phương pháp: nghiên cứu thuần tập với mục tiêu đánh giá khả năng tiên lượng của FM ở trẻ nhiễm khuẩn nặng. Kết quả: nồng độ FM ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng tương quan thuận với số cơ quan suy chức năng. Khả năng tiên lượng MODS của FM là “khá”, trong khi khả năng tiên lượng tử vong của FM là “kém” ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng.

Từ khoá: Trẻ em, nhiễm khuẩn nặng, fibrin monomer, DIC, MODS.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn nặng là tình trạng đáp ứng miễn dịch quá mức của vật chủ với nhiễm trùng dẫn đến tổn thương mô, suy chức năng đa cơ quan (Multiple organ dysfunction syndrome - MODS), và là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong ở trẻ em.¹ Bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng có thể gặp biến chứng đông máu nội mạch rải rác (Disseminated intravascular coagulation - DIC) với tỉ lệ 20 – 50%, dẫn đến MODS, và liên quan đến tử vong.²⁻⁴ Trong quá trình hoạt hoá đông máu, fibrin monomer (FM) được tạo thành do thrombin phân cắt fibrinogen và tăng trong quá trình hoạt hoá quá trình đông máu, tiêu sợi huyết thứ phát. Một số nghiên cứu gần đây báo cáo FM tăng cao trong các trường hợp DIC, huyết khối ở người lớn.^{5,6}

Việc tiên lượng được MODS đóng vai trò

quan trọng trong dự đoán kết cục của bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng. Hiện nay, đông máu đã được đưa vào trở thành một tiêu chí đánh giá suy chức năng đa cơ quan trong tiêu chuẩn mới PODIUM năm 2022.⁷ Tuy nhiên, hiện chưa có các nghiên cứu đánh giá khả năng chẩn đoán MODS cũng như tiên lượng tử vong của FM ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng.

Chính vì thế, nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu: Đánh giá khả năng tiên lượng MODS và tử vong của FM ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng. Chúng tôi giả thuyết nồng độ FM tăng cao ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng có MODS, và có khác biệt giữa nhóm sống và nhóm tử vong.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

139 trẻ em nhiễm khuẩn nặng tại Khoa Điều trị tích cực Nội khoa (PICU), Bệnh viện Nhi Trung ương được tuyển chọn vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Tác giả liên hệ: Tạ Anh Tuấn

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: drtuanpicu@gmail.com

Ngày nhận: 26/04/2025

Ngày được chấp nhận: 20/05/2025

Trẻ em đủ các tiêu chuẩn: tuổi từ 1 tháng đến 18 tuổi; được chẩn đoán nhiễm khuẩn nặng; nhập khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương. Nhóm vào viện từ tháng 6/2021 đến tháng 2/2024 dùng tiêu chuẩn nhiễm khuẩn nặng theo Hội nghị Quốc tế thống nhất về nhiễm khuẩn trẻ em IPSCC-2005;⁸ nhóm vào viện từ tháng 2 năm 2024 dùng tiêu chuẩn Phoenix.⁹

Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh nhân có tiền sử rối loạn đông máu bẩm sinh hoặc mắc phải (bệnh gan, huyết học); hoặc được truyền các chế phẩm máu, dùng thuốc chống đông trước vào viện bị loại khỏi nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thuần tập.

Cỡ mẫu

139 trẻ em nhiễm khuẩn nặng được thu thập theo phương pháp thuận tiện.

Thời gian

Từ tháng 6/2021 đến tháng 10/2024.

Chỉ số nghiên cứu

- Tuổi, giới, cân nặng, bệnh nền, vị trí nhiễm trùng khởi phát, điểm PRISM¹⁰ – Thời điểm đánh giá trong 24 giờ đầu nhập PICU.

- Biểu chứng rối loạn đông máu, MODS được xác định theo tiêu chuẩn PODIUM 2022 gồm suy chức năng các cơ quan: hô hấp, tuần hoàn, thần kinh, thận, gan, 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.⁷ Thời điểm đánh giá trong vòng 72 giờ từ khi nhập PICU.

- Các xét nghiệm đông máu: đông máu cơ bản và FM được đánh giá tại thời điểm nhập PICU.

- Kết quả điều trị bao gồm sống và tử vong được đánh giá tại ngày thứ 28.

Xét nghiệm

FM được xét nghiệm theo phương pháp miễn dịch đo độ đục trên hệ thống máy xét nghiệm đông máu tự động (Diagnostica StagoTM, France), giá trị trung vị FM tham khảo ở trẻ em 2,56 (2,5th – 97,5th: 0,11 – 5,93) µg/mL.¹¹

Xử lý số liệu

Các biến phân loại được biểu diễn dưới dạng số, tỉ lệ, và phần trăm. Các biến phân bố không chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị. Các nhóm được so sánh sử dụng hồi qui logistic, kết quả biểu diễn bằng tỉ suất chênh với khoảng tin cậy 95%. Mỗi tương quan giữa FM và số cơ quan bị suy chức năng được tính bằng Spearman test. Diện tích dưới đường cong được tính toán để đánh giá khả năng tiên lượng MODS và tử vong của FM. Kiểm định xác suất được tiến hành sử dụng tần suất, độ nhạy, độ đặc hiệu để tính giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính theo lưu đồ Fagan. Các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 29.0.2.0 (IBM Corp, Armonk, NY).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học tại Bệnh viện Nhi Trung ương nơi tiến hành nghiên cứu (mã số 641/BVNTW-HDDD, cấp ngày 10 tháng 4, 2023) và hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội. Tất cả bố mẹ hoặc người bảo trợ các bệnh nhân nghiên cứu đồng ý tham gia nghiên cứu. Các xét nghiệm thường qui được bảo hiểm y tế chi trả, xét nghiệm FM từ bệnh phẩm xét nghiệm thường qui và bệnh nhân không phải chi trả.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu có 139 bệnh nhi nhiễm khuẩn nặng được tuyển chọn.

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Biến số	Tổng (n = 139)	Sống (n = 111)	Tử vong (n = 28)	OR (95% CI)
Tuổi (tháng), trung vị (IQR)	8,9 (2,3 – 29)	7,0 (2,0 – 28,8)	13,7 (4,5 – 35,9)	1,01 (0,99 – 1,02)
Giới nam, n (%)	86 (61,9)	67 (60,4)	19/28	1,39 (0,58 – 3,34)
Cân nặng (kg), trung vị (IQR)	8 (5 – 12)	7 (5 – 12)	9 (6,3 – 15,1)	1,02 (0,97 – 1,07)
Bệnh nền, n (%)	34 (24,5)	25 (22,5)	9/28	1,70 (0,70 – 4,30)
Vị trí nhiễm trùng khởi phát, n (%)				
Hô hấp	68 (48,9)	52 (46,8)	16/28	1,51 (0,66 – 3,49)
Tiêu hoá	30 (21,6)	23 (20,7)	7/28	1,28 (0,48 – 3,37)
Thần kinh	25 (18)	21 (18,9)	4/28	0,71 (0,22 – 2,28)
Dạ và mô mềm	25 (18)	21 (18,9)	4/28	0,71 (0,22 – 2,28)
Tiết niệu	5 (3,6)	5 (4,5)	0/28	–
Không xác định được	7 (5)	4 (3,6)	3/28	3,21 (0,68 – 15,26)
Biến chứng rối loạn đông máu, n (%)				
Chảy máu	16 (11,5)	7 (6,3)	9/28	7,04 (2,34 – 21,19)
Huyết khối	13 (9,4)	8 (7,2)	5/28	2,80 (0,84 – 9,34)
Chảy máu và huyết khối	5 (3,6)	1 (0,9)	4/28	18,33 (1,96 – 171,41)
Suy chức năng đa cơ quan	129 (92,8)	101 (91)	28/28	–
Điểm PRISM III	13 (8 – 18)	11 (8 – 18)	15 (7,3 – 17)	1,01 (0,95 – 1,07)

IQR = khoảng tứ phân vị. OR (95% CI) = tỉ suất chênh (95% khoảng tin cậy).

Dữ liệu được trình bày dưới dạng n (%), tỉ lệ, hoặc trung vị (IQR). Nhóm tử vong (n < 50) được trình bày dưới dạng thập phân.

Đường hô hấp là vị trí nhiễm trùng khởi phát chủ yếu. Nhóm tử vong gặp các biến chứng chảy máu và/hoặc huyết khối cao hơn nhóm sống.

Bảng 2. Mối tương quan giữa fibrin monomer và số cơ quan suy chức năng tại thời điểm nhập PICU

Chỉ số đông máu	Số cơ quan suy chức năng (n = 139, trung vị 3)	
	r_s	p
Fibrin monomer	0,337	< 0,001

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

Nồng độ FM có mối tương quan thuận với số cơ quan bị suy chức năng.

Bảng 3. Khả năng tiên lượng suy chức năng đa cơ quan và tử vong của fibrin monomer

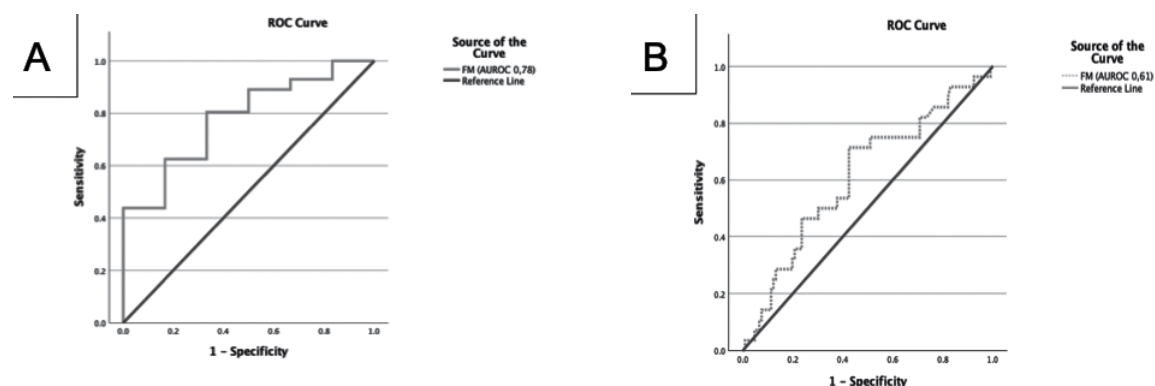
Yếu tố	Fibrin monomer
Khả năng tiên lượng suy chức năng đa cơ quan của fibrin monomer	
Diện tích dưới đường cong (95% CI)	0,78 (0,62 – 0,94)
p^a	0,001
Giá trị Cut-off (Độ nhạy; Độ đặc hiệu)	3,89 (0,81; 0,67)
Giá trị tiên lượng dương tính	0,98
Giá trị tiên lượng âm tính	0,14
Khả năng tiên lượng tử vong của fibrin monomer	
Diện tích dưới đường cong (95% CI)	0,61 (0,49 – 0,73)
p^b	0,062
Giá trị Cut-off (Độ nhạy; Độ đặc hiệu)	7,69 (0,71; 0,58)
Giá trị tiên lượng dương tính	0,30
Giá trị tiên lượng âm tính	0,89

$p^a, p^b < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Xác suất sau kiểm định được tính theo lưu đồ Fagan.

FM có khả năng tiên lượng MODS “khá” với giá trị cut-off trên 3,89, diện tích dưới đường cong 0,78. Tỷ lệ MODS là 95,7% (133/139), độ nhạy 0,81, độ đặc hiệu 0,67, phiên giải giá trị chẩn đoán dương tính sau kiểm định 98%, giá

trị chẩn đoán âm tính là 14%.

FM có khả năng tiên lượng tử vong “kém” với giá trị cut-off trên 7,69, diện tích dưới đường cong 0,61. Tỷ lệ tử vong là 20,1% (28/139), độ nhạy 0,71, độ đặc hiệu 0,58, phiên giải giá trị chẩn đoán dương tính sau kiểm định 30%, giá trị chẩn đoán âm tính là 89%. **Biểu đồ 1** minh họa khả năng tiên lượng MODS và tử vong của FM.



Biểu đồ 1. Diện tích dưới đường cong khả năng tiên lượng kết cục của fibrin monomer

(A) Khả năng tiên lượng suy chức năng đa cơ quan của FM.

(B) Khả năng tiên lượng tử vong của FM.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 139 trẻ em nhiễm khuẩn nặng nhập PICU, Bệnh viện Nhi Trung ương, kết quả nghiên cứu cho thấy các biến chứng chảy máu và/hoặc huyết khối ở nhóm tử vong cao hơn so với nhóm sống (Bảng 1). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Bùi Thị Hạnh Duyên trên 161 bệnh nhân người lớn nhiễm trùng nặng tại Việt Nam.¹² Tác giả cũng nhận thấy 72,7% bệnh nhân có biến chứng rối loạn đông máu. Nguyên nhân gây các biến chứng này được chứng minh khi xét nghiệm đông máu cơ bản có tình trạng rối loạn của các yếu tố như: aPTT kéo dài, giảm PT biểu hiện qua INR tăng cao, số lượng tiểu cầu và fibrinogen giảm ở nhóm tử vong so với nhóm sống. Sở dĩ có tình trạng này là do trong cơ chế bệnh sinh của nhiễm khuẩn nặng, huyết khối được hình thành do tăng hoạt hoá quá trình đông máu, suy giảm các chất chống đông nội sinh, suy giảm hệ tiêu sợi huyết dẫn đến lắng đọng fibrin trong lòng mạch.^{3,13}

Trong sinh lý của quá trình đông cầm máu, ở giai đoạn tăng đông, dưới tác dụng của thrombin, FM được tạo thành bởi sự phân tách fibrinogen giải phóng ra fibrinopeptide A.¹⁴

Trong thực hành lâm sàng, FM đã được sử dụng để chẩn đoán huyết khối cũng như DIC ở người lớn nhiễm trùng nặng, tuy nhiên vẫn chưa được nghiên cứu nhiều ở trẻ em.¹⁵ Kết quả của nghiên cứu đã cho thấy nhóm trẻ nhiễm khuẩn nặng tử vong có tần suất biến chứng huyết khối cao hơn so với nhóm sống. Đồng thời, nồng độ FM tăng cao tương quan thuận với số cơ quan bị suy chức năng (Bảng 2). Kết quả này được giải thích bởi FM tăng cao phản ánh tình trạng hình thành huyết khối có thể được tạo ra bởi sự lắng đọng fibrin ở vi tuần hoàn của các cơ quan dẫn đến các tổ chức cơ quan không được tưới máu cũng như cung cấp đầy đủ ô xy gây ra MODS, và hậu quả cuối cùng là tử vong.³ Đồng thời FM tăng cao cũng phản ánh tình trạng tiêu sợi huyết bị rối loạn.

Khi tiến hành đánh giá khả năng tiên lượng của FM ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng, kết quả nghiên cứu thấy FM có khả năng tiên lượng MODS “khá” với diện tích dưới đường cong là 0,78. Tại điểm cut-off của FM = 3,89 $\mu\text{g/mL}$ có giá trị chẩn đoán dương tính cao 98%. Kết quả này khẳng định giả thuyết FM tăng cao ở các bệnh nhân có MODS của chúng tôi là

đúng. Theo hiểu biết của chúng tôi thì đây là nghiên cứu đầu tiên ở trẻ em sử dụng FM đánh giá tiên lượng MODS. Tuy nhiên, khi 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 diện tích dưới đường cong chỉ là 0,61. Tại điểm cut-off = 7,69 giá trị tiên lượng dương tính chỉ 30%. 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. Mặc dù, nghiên cứu đã đưa ra được những kết quả khả quan về vai trò của FM trong tiên lượng MODS và tử vong ở trẻ bị nhiễm khuẩn nặng, nhưng nghiên cứu vẫn còn một số hạn chế như là nghiên cứu quan sát đơn trung tâm và cỡ mẫu nhỏ.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ FM ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng tương quan thuận với số cơ quan suy chức năng. Đồng thời FM có khả năng tiên lượng MODS “khá”. Khả năng tiên lượng tử vong của FM ở trẻ em nhiễm khuẩn nặng là “kém”.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn nhân viên khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Chúng tôi tuyên bố không có bất kì xung đột lợi ích nào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020; 395(10219): 200-211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. Wada H, Gabazza EC, Asakura H, et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC. *undefined*. 2003; 74(1): 17-22. doi:10.1002/AJH.10377.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. Ikeda N, Wada H, Ichikawa Y, et al. D-dimer kit with a High FDP/D-Dimer Ratio is Useful for Diagnosing Thrombotic Diseases. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022; 28. doi:10.1177/10760296211070584.

Summary

DIAGNOSTIC VALUE OF MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME AND MORTALITY OF FIBRIN MONOMER IN CHILDREN WITH SEPSIS

Sepsis is a leading cause of morbidity and mortality in children. Sepsis-induced coagulations is a predictor of mortality. Coagulation disorders in patients with sepsis can lead to multiple organ dysfunction syndrome (MODS), and associated with death. Fibrin monomer (FM) is generated from the degradation of fibrinogen by thrombin. We hypothesize that FM levels are elevated in pediatric patients with sepsis and MODS. We measured FM levels in 139 pediatric patients with sepsis at the Vietnam National Children's Hospital between June 2021 and October 2024. Method: This was a cohort study to access the prognostic value of FM in pediatric sepsis. Main results: FM levels in pediatric sepsis showed a favorably correlation with the number of dysfunctional organs. The performance of prognostic value of MODS of FM is "fair", while the performance of prognostic value of mortality of FM is "poor" in pediatric sepsis.

Keywords: Pediatric, sepsis, fibrin monomer, DIC, MODS.