

GIÁ TRỊ DỰ ĐOÁN SỚM NHIỄM KHUẨN HUYẾT CỦA CÁC DẤU ẤN HOẠT HÓA NỘI MÔ Ở TRẺ NHỎ NGHI NGỜ NHIỄM TRÙNG

Bùi Thanh Liêm^{1,2,✉}, Chu Văn Thiện³, Nguyễn Trọng Nghĩa³

Lê Anh Phong³, Ngô Như Định³, Nguyễn Huy Luân¹

Phùng Nguyễn Thế Nguyên¹

¹Trường Y, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Nhi đồng 2

³Bệnh viện Nhi đồng Đồng Nai

Nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em khó nhận diện sớm do biểu hiện ban đầu không đặc hiệu, trong khi hoạt hóa nội mô liên quan đến rối loạn vi tuần hoàn và suy cơ quan. Nghiên cứu quan sát tiền cứu này đánh giá giá trị dự đoán sớm nhiễm khuẩn huyết của VCAM-1, ICAM-1, E-selectin và P-selectin đo tại thời điểm tuyển bệnh ở 144 trẻ 1 – 60 tháng nghi ngờ nhiễm trùng tại Bệnh viện Nhi đồng Đồng Nai từ 5/2021 đến 10/2022. Nhiễm khuẩn huyết được xác định theo tiêu chuẩn đồng thuận quốc tế năm 2005 trong vòng 48 giờ sau nhập viện. Nồng độ các dấu ấn được định lượng trong huyết tương tại thời điểm nhập viện và báo cáo bằng ng/mL. Có 32 trẻ nhiễm khuẩn huyết và 112 trẻ không nhiễm khuẩn huyết. Cả bốn dấu ấn đều cao hơn có ý nghĩa ở nhóm nhiễm khuẩn huyết. VCAM-1 có giá trị phân biệt tốt nhất với AUC 0,855, tiếp theo là E-selectin 0,819, ICAM-1 0,773 và P-selectin 0,689. Điểm cắt VCAM-1 1254,9 ng/mL có độ nhạy 81,2% và độ đặc hiệu 93,8%. VCAM-1 là dấu ấn tiềm năng hỗ trợ dự đoán sớm nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em nghi ngờ nhiễm trùng.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết trẻ em, VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, P-selectin, hoạt hóa nội mô.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em là một hội chứng lâm sàng nặng, có nguy cơ tiến triển nhanh đến sốc nhiễm khuẩn, suy đa cơ quan và tử vong nếu không được nhận diện và xử trí kịp thời. Theo tiêu chuẩn đồng thuận quốc tế năm 2005, nhiễm khuẩn huyết trẻ em được xác định dựa trên hiện diện hội chứng đáp ứng viêm hệ thống khi nghi ngờ hoặc xác định nhiễm khuẩn.^{1,2}

Việc nhận diện sớm nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em vẫn còn nhiều thách thức vì biểu hiện ban đầu thường không đặc hiệu, như sốt, thờ

nhonh, nhịp tim nhanh, bú kém hoặc thay đổi tri giác. Các dấu hiệu này có thể gặp trong nhiều bệnh cảnh khác, làm cho việc phân tầng nguy cơ ở giai đoạn sớm trở nên khó khăn.

Trong sinh bệnh học nhiễm khuẩn huyết, nội mô mạch máu đóng vai trò trung tâm trong quá trình chuyển từ đáp ứng viêm do nhiễm trùng sang rối loạn vi tuần hoàn, tăng tính thấm thành mạch, hoạt hóa đông máu, kết dính bạch cầu và suy cơ quan.³⁻⁷ Khi tế bào nội mô bị hoạt hóa bởi cytokin tiền viêm và các tín hiệu liên quan đến tác nhân gây bệnh, nhiều phân tử bám dính được biểu hiện và phóng thích vào tuần hoàn dưới dạng hòa tan.

Các phân tử bám dính hòa tan như vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1),

Tác giả liên hệ: Bùi Thanh Liêm

Trường Y, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Email: liem.bui@ump.edu.vn

Ngày nhận: 18/05/2026

Ngày được chấp nhận: 14/06/2026

E-selectin và P-selectin phản ánh các khía cạnh khác nhau của quá trình hoạt hóa nội mô và tương tác bạch cầu-nội mô.⁸⁻¹⁰ VCAM-1 và ICAM-1 tham gia vào quá trình bám dính và xuyên mạch của bạch cầu; E-selectin phản ánh hoạt hóa nội mô; trong khi P-selectin liên quan đến tương tác giữa tiểu cầu, bạch cầu và nội mô.

Tuy nhiên, dữ liệu về vai trò của các dấu ấn hoạt hóa nội mô trong nhiễm khuẩn huyết trẻ em tại Việt Nam còn hạn chế. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá sự biểu hiện và giá trị dự đoán nhiễm khuẩn huyết trong vòng 48 giờ từ lúc nhập viện của bốn dấu ấn hoạt hóa nội mô gồm VCAM-1, ICAM-1, E-selectin và P-selectin ở trẻ em nghi ngờ nhiễm trùng tại Bệnh viện Nhi đồng Đồng Nai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Trẻ từ 1 tháng đến 60 tháng đến khám vì sốt, hạ thân nhiệt hoặc có tiền sử sốt trong vòng 24 giờ, kèm dấu hiệu nghi ngờ nhiễm trùng và được nhập viện đánh giá, theo dõi tại Bệnh viện Nhi đồng Đồng Nai.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Trẻ từ 1 tháng đến 60 tháng.
- Thời gian khởi phát bệnh ≤ 2 tuần.
- Nhiệt độ đo ở nách lúc nhập viện $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ hoặc nhiệt độ đo ở nách lúc nhập viện $< 35,5^{\circ}\text{C}$ hoặc tiền sử sốt trong 24 giờ qua.
- Lấy được mẫu máu để định lượng các dấu ấn sinh học hoạt hóa nội mô gồm VCAM-1, ICAM-1, E-selectin và P-selectin.
- Cha mẹ hoặc người giám hộ đồng ý cho trẻ tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Tai nạn hoặc chấn thương.
- Nhập viện ≤ 72 giờ sau khi chích ngừa.
- Có bệnh lý mạn tính đã biết bao gồm suy giảm miễn dịch (ví dụ, ung thư, nhiễm HIV,

Thalassemia, đang sử dụng steroid), nhiễm trùng mạn tính đang hoạt động (ví dụ, lao, viêm gan siêu vi B), bệnh lý tim phổi đang hoạt động (ví dụ, bệnh tim bẩm sinh, bệnh cơ tim, dẫn phế quản).

- Nhập viện qua đêm tại bất kỳ cơ sở y tế nào trong đợt bệnh này.
- Đã từng được nhận vào nghiên cứu này ở những đợt bệnh trước.
- Đã tiếp nhận điều trị nội trú quá 15 phút trước thời điểm tuyển bệnh.
- Không đủ thông tin lâm sàng hoặc xét nghiệm cần thiết.
- Mẫu máu không đạt yêu cầu xét nghiệm.
- Rút đồng thuận hoặc vi phạm tiêu chuẩn nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu quan sát tiến cứu.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu được thu thập tại Bệnh viện Nhi đồng Đồng Nai trong thời gian từ tháng 5/2021 đến tháng 10/2022.

Định nghĩa nhiễm khuẩn huyết

Nhiễm khuẩn huyết được xác định theo tiêu chuẩn đồng thuận quốc tế về nhiễm khuẩn huyết trẻ em năm 2005. Theo tiêu chuẩn này, nhiễm khuẩn huyết được định nghĩa là hội chứng đáp ứng viêm hệ thống do nhiễm trùng. Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống ở trẻ em cần có ít nhất hai tiêu chí, trong đó bắt buộc phải có bất thường thân nhiệt hoặc số lượng bạch cầu; các tiêu chí còn lại bao gồm bất thường nhịp tim và bất thường nhịp thở theo tuổi.¹ Trong nghiên cứu này, các dấu ấn sinh học được đo từ mẫu máu thu thập tại thời điểm tuyển bệnh. Tình trạng nhiễm khuẩn huyết được xác định trong vòng 48 giờ sau nhập viện theo tiêu chuẩn IPSCC 2005. Các dấu ấn sinh học không được sử dụng để xác định tình trạng nhiễm khuẩn huyết. Vì vậy, phân tích đánh giá khả năng dự

đoán sớm nhiễm khuẩn huyết trong vòng 48 giờ sau nhập viện của các dấu ấn sinh học đo tại thời điểm ban đầu.

Biến số nghiên cứu

Các biến số được thu thập bao gồm đặc điểm dân số học, dấu hiệu lâm sàng tại thời điểm tuyển bệnh, xét nghiệm thường quy và bốn dấu ấn sinh học hoạt hóa nội mô gồm VCAM-1, ICAM-1, E-selectin và P-selectin. Nồng độ dấu ấn sinh học được báo cáo bằng đơn vị ng/mL.

Định lượng dấu ấn sinh học

Mẫu máu được thu thập tại thời điểm tuyển bệnh. Mẫu huyết tương được tách và bảo quản ở tủ đông -80°C cho đến khi phân tích. Nồng độ VCAM-1, ICAM-1, E-selectin và P-selectin được định lượng trong mẫu huyết tương EDTA bằng kỹ thuật miễn dịch đa phân tích trên nền hạt huỳnh quang, đọc bằng máy tế bào dòng chảy, sử dụng kit LEGENDplex™ Human Adhesion Molecule Panel (13-plex) with V-bottom Plate, Catalog No. 740946, BioLegend, Inc., San Diego, CA, USA. Mẫu huyết tương được pha loãng 1:2 bằng Assay Buffer và xét nghiệm theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm LEGENDplex™ Data Analysis Software với đường chuẩn hồi quy 5 tham số. Nồng độ cuối cùng được hiệu chỉnh theo hệ số pha loãng và báo cáo bằng đơn vị ng/mL.

Phân tích thống kê

Cỡ mẫu phân tích được xác định dựa trên toàn bộ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong đoàn hệ nghiên cứu tiến cứu ban đầu, có đủ dữ liệu lâm sàng và kết quả định lượng bốn dấu ấn sinh học VCAM-1, ICAM-1, E-selectin và P-selectin. Do đây là phân tích thăm dò giá trị dấu ấn sinh học, không thực hiện tính cỡ mẫu riêng cho từng dấu ấn sinh học. Số liệu được kiểm tra tính đầy

đủ, tính hợp lý và các giá trị ngoại lai trước khi phân tích. Các biến liên tục có phân bố lệch được trình bày bằng trung vị và khoảng tứ phân vị. Biến phân loại được trình bày bằng tần số và tỷ lệ phần trăm. So sánh giữa nhóm nhiễm khuẩn huyết và không nhiễm khuẩn huyết được thực hiện bằng kiểm định Mann-Whitney U đối với biến liên tục và kiểm định Fisher exact đối với biến phân loại. Khả năng dự đoán nhiễm khuẩn huyết của từng dấu ấn sinh học được đánh giá bằng đường cong ROC và diện tích dưới đường cong (AUC). Khoảng tin cậy 95% của AUC được ước tính bằng bootstrap. Điểm cắt tối ưu được xác định theo chỉ số Youden. Hồi quy logistic đơn biến được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa từng dấu ấn sinh học, lactat và nhiễm khuẩn huyết. Nồng độ các dấu ấn sinh học được biến đổi log2 để diễn giải theo mỗi lần tăng gấp đôi nồng độ; lactat được phân tích theo đơn vị mg/dL. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận bởi hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (IRB-VN01002/IRB00010293/FWA00023448) số 818/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 4/11/2020. Cha mẹ hoặc người giám hộ của trẻ được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Có 144 trẻ được đưa vào phân tích, trong đó 32 trẻ được phân loại nhiễm khuẩn huyết và 112 trẻ không nhiễm khuẩn huyết. Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết trong quần thể nghiên cứu là 22,2%. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Biến số	Chung (n = 144)	Nhiễm khuẩn huyết (n = 32)	Không nhiễm khuẩn huyết (n = 112)	p
Tuổi, tháng	17,3 (9,0 - 35,9)	11,0 (5,1 - 36,1)	18,8 (10,6 - 35,4)	0,100
Nam, n (%)	89 (61,8)	19 (59,4)	70 (62,5)	0,837
Tuổi thai, tuần	38 (38 - 39)	38 (38 - 39)	38 (38 - 39)	0,244
Cân nặng, kg	10,2 (8,1 - 13,0)	9,8 (7,0 - 13,2)	10,4 (8,6 - 13,0)	0,192
Chiều cao, cm	81,9 (70,5 - 93,5)	75,7 (65,2 - 92,5)	82,3 (72,6 - 93,7)	0,129
MUAC, mm	150 (139 - 163)	150 (135 - 165)	151 (140 - 162)	0,450
Nhiệt độ, °C	38,0 (37,4 - 38,7)	38,3 (37,4 - 39,2)	38,0 (37,4 - 38,5)	0,074
Nhịp tim, lần/phút	157 (142 - 175)	165 (152 - 176)	155 (138 - 174)	0,125
Nhịp thở, lần/phút	40 (35 - 48)	42 (35 - 50)	40 (35 - 46)	0,215
SpO ₂ , %	97 (96 - 99)	97 (96 - 99)	97 (96 - 98)	0,815
Hemoglobin, g/dL	11,2 (10,4 - 12,2)	10,9 (9,7 - 11,7)	11,3 (10,5 - 12,2)	0,092
Bạch cầu, ×10 ⁹ /L	11,8 (8,2 - 17,6)	14,4 (8,9 - 19,1)	10,6 (8,1 - 16,5)	0,131
Lactate, mg/dL	18,1 (14,4 - 24,4)	23,0 (17,0 - 31,4)	17,4 (13,9 - 22,4)	0,002
Glucose, mg/dL	103 (90 - 114)	103 (89 - 122)	103 (90 - 112)	0,727
Thời gian nằm viện, ngày	6 (4 - 8)	8 (5 - 12)	6 (4 - 8)	< 0,001
Nhập ICU, n (%)	7 (4,9)	5 (15,6)	2 (1,8)	0,006
Tử vong nội viện, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	—

Các biến liên tục được trình bày bằng trung vị (khoảng tứ phân vị), biến phân loại trình bày bằng n (%). So sánh giữa hai nhóm bằng kiểm định Mann-Whitney U đối với biến liên tục và kiểm định Fisher exact đối với biến phân loại. IQR: khoảng tứ phân vị; MUAC: chu vi vòng cánh tay; SpO₂: độ bão hòa oxy ngoại vi

Nhóm nhiễm khuẩn huyết có lactate cao hơn, thời gian nằm viện dài hơn và tỷ lệ nhập ICU cao hơn nhóm không nhiễm khuẩn huyết. Không ghi nhận tử vong nội viện trong dân số nghiên cứu. Các đặc điểm dân số học, sinh hiệu ban đầu, hemoglobin, bạch cầu và glucose không khác

biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.

2. Nồng độ các dấu ấn hoạt hóa nội mô theo tình trạng nhiễm khuẩn huyết

Nồng độ VCAM-1, ICAM-1, E-selectin và P-selectin theo tình trạng nhiễm khuẩn huyết được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Nồng độ các dấu ấn hoạt hóa nội mô theo tình trạng nhiễm khuẩn huyết

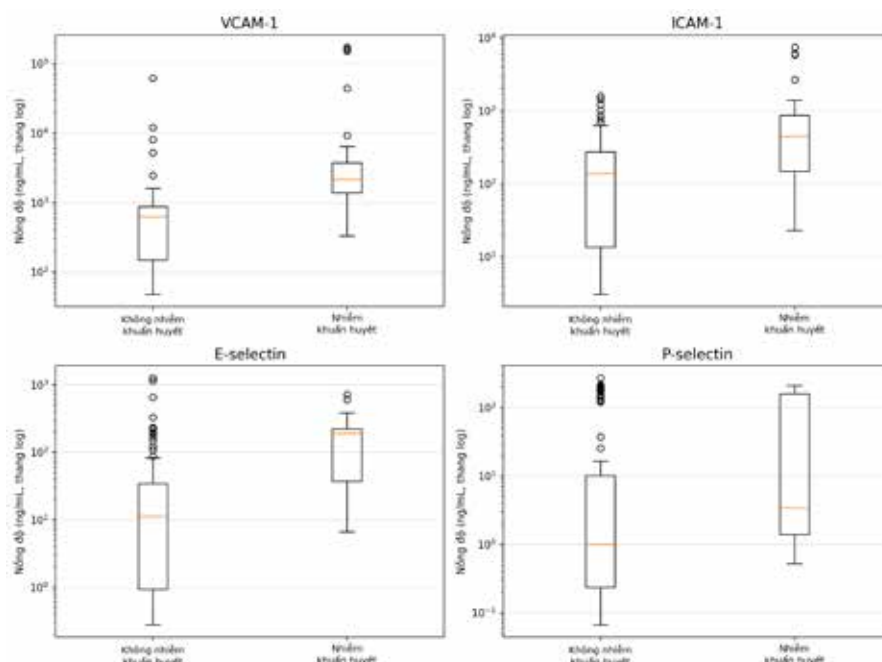
Dấu ấn sinh học	Nhiễm khuẩn huyết (n = 32), ng/mL	Không nhiễm khuẩn huyết (n = 112), ng/mL	p
VCAM-1	2130,0 (1382,2 - 3721,5)	625,1 (147,9 - 880,5)	< 0,001
ICAM-1	450,1 (148,6 - 862,0)	138,3 (13,4 - 272,6)	< 0,001
E-selectin	190,9 (36,9 - 222,4)	11,2 (0,9 - 34,3)	< 0,001
P-selectin	3,4 (1,4 - 157,8)	1,0 (0,2 - 10,1)	0,001

Giá trị được trình bày bằng trung vị (khoảng tứ phân vị). Nồng độ các dấu ấn sinh học được báo cáo bằng ng/mL. So sánh giữa hai nhóm bằng kiểm định Mann-Whitney U. VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1

Cả bốn dấu ấn hoạt hóa nội mô đều có nồng độ cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm nhiễm khuẩn huyết so với nhóm không nhiễm khuẩn huyết. Sự khác biệt rõ nhất ghi nhận ở VCAM-1 và E-selectin, với trung vị ở nhóm nhiễm khuẩn huyết cao hơn nhiều lần so với nhóm không nhiễm khuẩn huyết. Kết quả này gợi ý có sự hoạt hóa nội mô và tương tác bạch cầu-nội mô

rõ hơn ở nhóm trẻ được xác định nhiễm khuẩn huyết trong vòng 48 giờ sau nhập viện.

Biểu đồ 1 minh họa phân bố nồng độ các dấu ấn hoạt hóa nội mô theo tình trạng nhiễm khuẩn huyết trên thang logarit. Cách trình bày này giúp quan sát rõ hơn sự khác biệt giữa hai nhóm do nồng độ các dấu ấn có phân bố lệch phải.



Biểu đồ 1. Phân bố nồng độ các dấu ấn hoạt hóa nội mô theo tình trạng nhiễm khuẩn huyết.
Trục tung sử dụng thang logarit do phân bố dấu ấn sinh học lệch phải

3. Giá trị dự đoán nhiễm khuẩn huyết của các dấu ấn hoạt hóa nội mô

Giá trị dự đoán sớm nhiễm khuẩn huyết của

từng dấu ấn hoạt hóa nội mô được đánh giá bằng phân tích ROC. Kết quả được trình bày trong Bảng 3 và Biểu đồ 2.

Bảng 3. Giá trị dự đoán nhiễm khuẩn huyết của các dấu ấn hoạt hóa nội mô

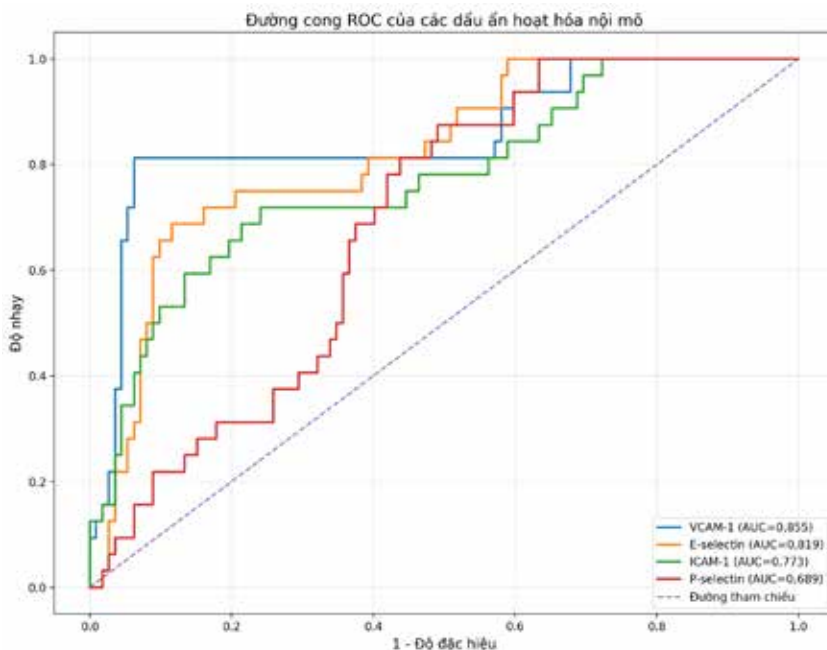
Dấu ấn sinh học	AUC	KTC 95% bootstrap	Điểm cắt, ng/mL	Độ nhạy, %	Độ đặc hiệu, %
VCAM-1	0,855	0,762 - 0,935	1254,9	81,2	93,8
E-selectin	0,819	0,727 - 0,898	112,7	68,8	88,4
ICAM-1	0,773	0,675 - 0,862	286,1	71,9	75,9
P-selectin	0,689	0,597 - 0,775	1,06	87,5	50,9

AUC: diện tích dưới đường cong ROC; KTC: khoảng tin cậy; ROC: receiver operating characteristic. KTC 95% của AUC được ước tính bằng bootstrap. Điểm cắt tối ưu được xác định theo chỉ số Youden

VCAM-1 có khả năng phân biệt tốt nhất trong bốn dấu ấn khảo sát, với AUC ở mức tốt và độ đặc hiệu cao tại điểm cắt tối ưu theo chỉ số Youden. E-selectin cũng cho thấy khả năng phân biệt tốt, trong khi ICAM-1 có giá trị phân biệt mức khá. P-selectin có độ nhạy cao hơn nhưng độ đặc hiệu thấp hơn, cho thấy giá trị hạn

chế hơn khi sử dụng như một dấu ấn đơn độc.

Bảng 2 trình bày đường cong ROC của bốn dấu ấn hoạt hóa nội mô. Sự khác biệt về AUC giữa các dấu ấn cho thấy VCAM-1 là dấu ấn nổi bật nhất trong dự đoán nhiễm khuẩn huyết trong 48 giờ sau nhập viện trong dân số nghiên cứu này.



Biểu đồ 2. Đường cong ROC của VCAM-1, ICAM-1, E-selectin và P-selectin trong dự đoán nhiễm khuẩn huyết

4. Mối liên quan giữa dấu ấn sinh học và nhiễm khuẩn huyết

Trong hồi quy logistic đơn biến, nồng độ các dấu ấn hoạt hóa nội mô sau biến đổi log2 và

lactat đều có liên quan với nhiễm khuẩn huyết trong vòng 48 giờ sau nhập viện. Kết quả được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Hồi quy logistic đơn biến giữa các dấu ấn sinh học, lactat và nhiễm khuẩn huyết

Dấu ấn sinh học	OR	KTC 95%	p
VCAM-1	2,26	1,58 - 3,23	< 0,001
ICAM-1	1,67	1,31 - 2,13	< 0,001
E-selectin	1,63	1,34 - 1,99	< 0,001
P-selectin	1,14	1,03 - 1,27	0,013
Lactate	1,09	1,04 - 1,14	< 0,001

OR của các dấu ấn sinh học được tính trên biến đã biến đổi log2, do đó được diễn giải theo mỗi lần tăng gấp đôi nồng độ. OR của lactat được diễn giải theo mỗi tăng 1 mg/dL. OR: odds ratio; KTC: khoảng tin cậy

VCAM-1 có mức tăng odds nhiễm khuẩn huyết cao nhất trong bốn dấu ấn hoạt hóa nội mô khi diễn giải theo mỗi lần tăng gấp đôi nồng độ. ICAM-1 và E-selectin cũng có liên quan rõ với nhiễm khuẩn huyết, trong khi P-selectin có OR thấp hơn. Lactat có liên quan với nhiễm khuẩn huyết, phù hợp với vai trò của lactat như một chỉ số phản ánh rối loạn tưới máu và stress chuyển hóa trong bệnh cảnh nhiễm trùng nặng.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy các dấu ấn hoạt hóa nội mô gồm VCAM-1, ICAM-1, E-selectin và P-selectin đo tại thời điểm tuyển bệnh đều cao hơn ở nhóm trẻ được xác định nhiễm khuẩn huyết so với nhóm không nhiễm khuẩn huyết. Do các dấu ấn được đo tại thời điểm tuyển bệnh và không được sử dụng để xác định nhiễm khuẩn huyết, kết quả này ủng hộ tiềm năng của các dấu ấn hoạt hóa nội mô trong dự đoán sớm bệnh cảnh này. Trong đó, VCAM-1 là dấu ấn có giá trị dự đoán tốt nhất với AUC 0,855, độ nhạy 81,2% và độ đặc hiệu 93,8%

tại điểm cắt 1254,9 ng/mL. Kết quả này gợi ý rằng hoạt hóa nội mô là một trục sinh học quan trọng xuất hiện sớm trong diễn tiến nhiễm khuẩn huyết trẻ em, và VCAM-1 có thể là dấu ấn sinh học tiềm năng hỗ trợ phân tầng nguy cơ ở trẻ nghi ngờ nhiễm trùng trong giai đoạn đầu nhập viện.

Nhiễm khuẩn huyết không chỉ là tình trạng nhiễm trùng kèm phản ứng viêm toàn thân mà còn liên quan đến rối loạn sâu sắc của nội mô mạch máu. Nội mô tham gia duy trì tính toàn vẹn hàng rào mạch máu, điều hòa đông máu, kiểm soát trương lực mạch và hướng dẫn di chuyển bạch cầu đến mô viêm. Khi bị hoạt hóa quá mức, nội mô chuyển sang kiểu hình tiền viêm và tiền đông, làm tăng biểu hiện các phân tử bám dính, tăng tính thấm thành mạch, rối loạn vi tuần hoàn và góp phần vào suy cơ quan.²⁻⁴ Trong bối cảnh trẻ mới nhập viện vì nghi ngờ nhiễm trùng, hoạt hóa nội mô có thể xảy ra trước khi các biểu hiện suy cơ quan trở nên rõ ràng, do đó các dấu ấn hòa tan của phân tử bám dính có thể cung cấp thông tin sinh học bổ sung cho đánh giá lâm sàng ban đầu.

VCAM-1 có AUC cao nhất trong bốn dấu ấn sinh học được khảo sát. Về mặt sinh học, VCAM-1 là phân tử bám dính được cảm ứng trên tế bào nội mô dưới tác động của các cytokine tiền viêm như TNF- α và IL-1 β . VCAM-1 tham gia quá trình bám dính bạch cầu thông qua tương tác với các integrin trên bạch cầu, từ đó thúc đẩy đáp ứng viêm tại mô và rối loạn vi tuần hoàn.^{11,12} Điểm cắt 1254,9 ng/mL cho độ đặc hiệu cao, gợi ý VCAM-1 có thể hữu ích trong việc nhận diện nhóm trẻ có nguy cơ được xác định nhiễm khuẩn huyết trong vòng 48 giờ sau nhập viện trong bối cảnh nghi ngờ nhiễm trùng. Tuy nhiên, điểm cắt này cần được xác nhận trong các nghiên cứu độc lập trước khi ứng dụng thường quy.

E-selectin có AUC 0,819, đứng thứ hai sau VCAM-1. Đây là kết quả phù hợp về mặt cơ chế vì E-selectin được xem là dấu ấn phản ánh tương đối trực tiếp sự hoạt hóa của tế bào nội mô. Sự gia tăng E-selectin ở nhóm được xác định nhiễm khuẩn huyết trong vòng 48 giờ gợi ý quá trình nội mô chuyển sang trạng thái tiền viêm có thể xuất hiện sớm trong bệnh cảnh này. ICAM-1 cũng có giá trị phân biệt ở mức khá với AUC 0,773. Tuy nhiên, ICAM-1 có biểu hiện rộng hơn và không hoàn toàn đặc hiệu cho nội mô, có thể giải thích vì sao giá trị phân biệt của ICAM-1 thấp hơn VCAM-1 trong nghiên cứu này. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu và tổng quan trước đây cho thấy các phân tử kết dính hòa tan, bao gồm VCAM-1, ICAM-1 và các selectin, có thể tăng trong nhiễm khuẩn huyết và liên quan với mức độ nặng của bệnh. Tuy nhiên, bằng chứng ở trẻ em còn hạn chế và không đồng nhất do khác biệt về nhóm tuổi, tiêu chuẩn định nghĩa nhiễm khuẩn huyết, thời điểm lấy mẫu và phương pháp định lượng. Vì vậy, dữ liệu từ nghiên cứu này bổ sung thêm bằng chứng ở trẻ nhỏ tại Việt Nam, đặc biệt trong bối cảnh đánh giá sớm tại thời điểm nhập viện.⁸⁻¹⁰

P-selectin tăng có ý nghĩa ở nhóm nhiễm

khuẩn huyết nhưng có AUC thấp nhất trong bốn dấu ấn. Điều này có thể do P-selectin chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố ngoài hoạt hóa nội mô, đặc biệt là hoạt hóa tiểu cầu, tình trạng đông máu, loại mẫu xét nghiệm và quy trình tiền phân tích. Sự chồng lấp nồng độ P-selectin giữa hai nhóm làm giảm giá trị phân biệt của dấu ấn này khi sử dụng đơn độc. Vì vậy, trong bối cảnh nghiên cứu hiện tại, P-selectin nên được xem là dấu ấn thăm dò, góp phần mô tả kiểu hình hoạt hóa nội mô-tiểu cầu hơn là một dấu ấn dự đoán chính.^{11,13}

Kết quả nghiên cứu gợi ý rằng VCAM-1 có thể bổ sung thông tin sinh học cho đánh giá lâm sàng ở trẻ nghi ngờ nhiễm trùng. Trong thực hành, các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm thường quy như sốt, nhịp tim nhanh, lactat hoặc bạch cầu có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố và không đặc hiệu cho nhiễm khuẩn huyết. Trong nghiên cứu này, lactat cũng cao hơn ở nhóm nhiễm khuẩn huyết và có liên quan với nhiễm khuẩn huyết, phù hợp với vai trò của lactat như một chỉ số phản ánh rối loạn tưới máu và stress chuyển hóa. Tuy nhiên, lactat không đặc hiệu cho nhiễm khuẩn huyết và có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều bệnh cảnh khác. VCAM-1 phản ánh một trục sinh học khác, liên quan đến hoạt hóa nội mô và tương tác bạch cầu-nội mô. Do đó, giá trị của VCAM-1 không nên được hiểu là thay thế đánh giá lâm sàng hoặc các xét nghiệm thường quy, mà là thông tin bổ sung tiềm năng cho phân tầng nguy cơ trong giai đoạn sớm.

Nghiên cứu có một số hạn chế. Thứ nhất, đây là nghiên cứu đơn trung tâm với số trường hợp nhiễm khuẩn huyết còn hạn chế, do đó các kết quả về điểm cắt và hiệu năng dự đoán cần được xác nhận ở quần thể độc lập. Thứ hai, các dấu ấn sinh học được đo tại một thời điểm, chưa đánh giá được biến thiên động học theo diễn tiến bệnh. Thứ ba, nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn đồng thuận nhiễm khuẩn huyết trẻ

em năm 2005; tiêu chuẩn Phoenix 2024 nhấn mạnh rối loạn chức năng cơ quan, nhưng các biến cần thiết để phân loại hồi cứu theo Phoenix không được thu thập đầy đủ trong toàn bộ đoàn hệ.¹⁴ Do đó, kết quả cần được diễn giải trong bối cảnh định nghĩa IPSCC 2005 và nên được kiểm định thêm theo các tiêu chuẩn hiện đại hơn khi có dữ liệu phù hợp. Thứ tư, một số kết cục nặng như nhập ICU và tử vong có số biến cố thấp, nên chưa đủ để đánh giá chắc chắn giá trị tiên lượng của các dấu ấn này đối với các kết cục nặng. Cuối cùng, các xét nghiệm hoạt hóa nội mô hiện chưa phổ biến trong thực hành lâm sàng thường quy, chi phí cao hơn xét nghiệm thông thường và cần thêm nghiên cứu về tiêu chuẩn hóa, tính khả thi và hiệu quả chi phí trước khi triển khai rộng rãi. Dù còn các hạn chế trên, nghiên cứu cung cấp dữ liệu ban đầu cho thấy VCAM-1 là dấu ấn nổi bật nhất trong bốn phân tử bám dính được khảo sát và có thể là ứng viên ưu tiên cho các nghiên cứu xác nhận tiếp theo ở trẻ em nghi ngờ nhiễm trùng.

V. KẾT LUẬN

Ở trẻ em nghi ngờ nhiễm trùng, nồng độ VCAM-1, ICAM-1, E-selectin và P-selectin đo tại thời điểm tuyển bệnh đều cao hơn ở nhóm nhiễm khuẩn huyết. Trong bốn dấu ấn hoạt hóa nội mô được khảo sát, VCAM-1 có giá trị dự đoán tốt nhất, tiếp theo là E-selectin và ICAM-1, trong khi P-selectin có giá trị khiêm tốn hơn khi sử dụng đơn độc. VCAM-1 là dấu ấn sinh học tiềm năng hỗ trợ dự đoán sớm nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em nghi ngờ nhiễm trùng và cần được xác nhận trong các nghiên cứu lớn hơn.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Bệnh viện Nhi đồng Đồng Nai và các đơn vị liên quan đã hỗ trợ quá trình thu thập mẫu và dữ liệu. Cảm ơn Đại học Oxford, Wellcome và Trung tâm điều hành Médecins Sans Frontières

Barcelona-Athens (MSF Tây Ban Nha) đã tài trợ cho nghiên cứu này trong khuôn khổ dự án Spot Sepsis được thực hiện tại khu vực Đông Nam Á và Nam Á, trong đó có Việt Nam.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả tuyên bố không có xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. Jan 2005; 6(1): 2-8. doi:10.1097/01.Pcc.0000149131.72248.E6.
2. 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. *Pediatr Crit Care Med*. Feb 2020; 21(2): e52-e106. doi:10.1097/pcc.0000000000002198.
3. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, et al. THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. *Shock*. Mar 2016; 45(3): 259-70. doi:10.1097/shk.0000000000000473.
4. Page AV, Liles WC. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. *Virulence*. Aug 15 2013; 4(6): 507-16. doi:10.4161/viru.24530.
5. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. Aug 29 2013; 369(9): 840-51. doi:10.1056/NEJMra1208623.
6. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. Jun 30 2016; 2:16045. doi:10.1038/nrdp.2016.45.
7. van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity*. Nov 9 2021; 54(11): 2450-2464. doi:10.1016/j.

immuni.2021.10.012.

8. Xing K, Murthy S, Liles WC, Singh JM. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis--a systematic review. *Crit Care*. Jan 16 2012; 16(1): R7. doi:10.1186/cc11145.

9. Zonneveld R, Martinelli R, Shapiro NI, Kuijpers TW, Plötz FB, Carman CV. Soluble adhesion molecules as markers for sepsis and the potential pathophysiological discrepancy in neonates, children and adults. *Crit Care*. Feb 18 2014; 18(2): 204. doi:10.1186/cc13733.

10. Shapiro NI, Schuetz P, Yano K, et al. The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis. *Crit Care*. 2010; 14(5): R182. doi:10.1186/cc9290.

11. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol*. Sep 2007; 7(9): 678-89. doi:10.1038/nri2156.

12. Muller WA. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annu Rev Pathol*. 2011; 6: 323-44. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130224.

13. Phillipson M, Kubes P. The neutrophil in vascular inflammation. *Nat Med*. Nov 7 2011; 17(11): 1381-90. doi:10.1038/nm.2514.

14. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *Jama*. Feb 27 2024; 331(8): 665-674. doi:10.1001/jama.2024.0179.

Summary

EARLY PREDICTIVE VALUE OF ENDOTHELIAL ACTIVATION BIOMARKERS FOR PEDIATRIC SEPSIS

Early recognition of pediatric sepsis remains challenging because initial clinical manifestations are often nonspecific, while endothelial activation is closely related to microvascular dysfunction and organ injury. This prospective observational study evaluated the early predictive value of VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, and P-selectin measured at enrollment in 144 children aged 1 – 60 months old with suspected infection at Dong Nai Children's Hospital from May 2021 to October 2022. Sepsis was classified according to the 2005 International Pediatric Sepsis Consensus Conference criteria within 48 hours after admission. Biomarker concentrations were measured in plasma at enrollment and reported in ng/mL. Among 144 children, only 32 had sepsis. All four biomarkers were significantly higher in the sepsis group. VCAM-1 showed the best discrimination, with an AUC of 0.855, followed by E-selectin 0.819, ICAM-1 0.773, and P-selectin 0.689. The optimal VCAM-1 cutoff was 1254.9 ng/mL, yielding 81.2% sensitivity and 93.8% specificity. VCAM-1 may be a promising biomarker to support early prediction of pediatric sepsis in children with suspected infection.

Keywords: Pediatric sepsis, VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, P-selectin, endothelial activation.