MỐI LIÊN QUAN GIỮA CHỈ SỐ PHÂN ĐOẠN TIỂU CẦU CHƯA TRƯỞNG THÀNH VÀ MỨC ĐỘ NẶNG CỦA ĐÔNG MÁU RẢI RÁC TRONG LÒNG MẠCH Ở BỆNH NHI NHIỄM KHUẨN HUYẾT

Tạ Anh Tuấn[1],Trịnh Thị Dung[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Tìm hiểu mối liên quan giữa chỉ số phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành (Immature Platelet Fraction - IPF) với mức độ nặng của đông máu rải rác trong lòng mạch (Disseminated Intravascular Coagulation - DIC) ở bệnh nhân (BN) nhi nhiễm khuẩn huyết (NKH). ***Đối tượng và phương pháp:*** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 218 BN được chẩn đoán NKH có tính điểm DIC từ 3/2019 - 8/2020 tại Khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương. ***Kết quả:*** Chỉ số IPF tăng từ 1,86% ở nhóm có điểm DIC ≤ 2 tới 8,3% ở nhóm có điểm DIC ≥ 6, có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Chỉ số IPF không chỉ ra được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với mức độ nặng D-dimer, APTT, PT và fibrinogen. ***Kết luận:*** Chỉ số IPF có mối liên quan chặt chẽ với mức độ nặng của rối loạn đông máu rải rác trong lòng mạch. Chỉ số IPF tăng tương ứng với điểm DIC tăng.

* Từ khóa: Chỉ số phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành; Nhiễm khuẩn huyết; Đông máu rải rác trong lòng mạch.

Relationship between Immature Platelet Fraction and Severity of Disseminated Intravascular Coagulation in Pediatric Sepsis

Summary

Objectives: *The relationship between immature platelet fraction with the severity of DIC in children sepsis.* ***Subjects and methods****: A descriptive cross-sectional study included 218 children sepsis with the severity of DIC score at PICU of National Children's Hospital between March 2019 and August 2020.* ***Result****: IPF increased from 1.86% in the group with DIC score ≤ 2 to 8.3% in the group with DIC score ≥ 6, this increase was significant (p < 0.05). IPF did not show a significant difference with the severity of D-dimer, APTT, PT and fibrinogen.* ***Conclusion****: There was a relationship between immature platelet fraction with the severity of DIC score and immature platelet fraction levels were significantly increased in the higher DIC score group.*

** Keywords: Sepsis; Immature platelet fraction; Disseminated intravascular coagulation.*

[1]Khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương

[2]Khoa Hô hấp, Bệnh viện Nhi Trung ương

Người phản hồi: Tạ Anh Tuấn (drtuanpicu@gmail.com)

Ngày nhận bài: 8/4/2021

Ngày bài báo được đăng: 15/5/2021

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đông máu rải rác trong lòng mạch là biến chứng nặng ở bệnh nhi NKH, đặc trưng bởi: Tăng tiêu thụ tiểu cầu và các yếu tố đông máu thông qua sự hình thành các fibrin trong lòng mạch lan rộng. Giảm tiểu cầu ở bệnh nhi NKH có DIC, ngoài cơ chế do tiêu thụ tiểu cầu ở ngoại vi, còn có vai trò ức chế tủy xương do nhiễm khuẩn, độc tố và các chất trung gian gây viêm [1]. Giảm đột ngột số lượng tiểu cầu trong máu ngoại vi sẽ kích hoạt mẫu tiểu cầu trong tủy xương tăng sinh tiểu cầu bù trừ.

Phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành đại diện cho các tiểu cầu non mới được giải phóng ra khỏi tủy xương, chỉ số IPF được tính bằng phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành trên tổng số tiểu cầu. Chỉ số IPF phản ánh hoạt động tạo tiểu cầu ở tủy xương, tương tự như quá trình tăng tạo hồng cầu lưới trong thiếu máu, chỉ số IPF tăng khi tăng sản xuất tiểu cầu và giảm khi giảm sản xuất tiểu cầu [2]. Do đó, chỉ số IPF có thể đánh giá quá trình tiêu thụ tiểu cầu vượt quá tốc độ sản xuất tiểu cầu bù trừ [2, 3]. Chỉ số IPF cao có khả năng trong tiên lượng: Chẩn đoán sớm NKH, tiên lượng kết quả điều trị [4] cũng như tiên lượng DIC [5, 6]. Vì vậy, đề tài được thực hiện nhằm: *Tìm hiểu mối liên quan giữa chỉ số phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành và mức độ nặng của đông máu rải rác trong lòng mạch ở bệnh nhi nhiễm khuẩn huyết.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

218 BN được chẩn đoán NKH tại Khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương có tính điểm DIC từ 3/2019 - 8/2020.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:* Bệnh nhi từ 1 tháng - 16 tuổi, được chẩn đoán NKH theo tiêu chuẩn Hội nghị Quốc tế thống nhất về nhiễm khuẩn trẻ em năm 2005 [7]. Thang điểm DIC được đánh giá dựa trên Hiệp hội Quốc tế về Huyết khối và Đông máu [8].

** Tiêu chuẩn loại trừ:* Bệnh nhi NKH có kèm các bệnh khác hoặc sử dụng các thuốc làm giảm số lượng tiểu cầu hoặc hoạt tính tạo tiểu cầu.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả cắt ngang có phân tích.

** Phương pháp chọn mẫu:* Lấy mẫu toàn bộ.

- Biến nghiên cứu: Dịch tễ lâm sàng (tuổi, giới, mức độ nặng NKH).

+ Các biến xét nghiệm bao gồm: Tiểu cầu, các chỉ số đông máu cơ bản (PT, APTT, fibrinogen, D-dimer).

+ Tính điểm DIC và chia điểm DIC theo 2 cách: Cách 1: chia DIC thành 2 khoảng (< 5 và ≥ 5), cách 2: chia DIC thành 5 khoảng theo mức độ nặng thang điểm DIC (≤ 2; 3; 4; 5; ≥ 6).

+ Chỉ số IPF được thực hiện trên máy phân tích huyết học tự động Sysmex XN, sử dụng thuốc nhuộm huỳnh quang oxazine để nhuộm các bào quan trong tiểu cầu có chứa RNA và công nghệ đếm tế bào học dòng chảy huỳnh quang phân loại các tế bào với chùm tia laser 633 mm, đếm số lượng tiểu cầu chưa trưởng thành trên kênh đặc hiệu tiểu cầu huỳnh quang (PLT-F). Chỉ số IPF được tính bằng số lượng phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành trên tổng số tiểu cầu.

+ Các xét nghiệm tiểu cầu, yếu tố đông máu được thực hiện tại Khoa Xét nghiệm Huyết học, Bệnh viện Nhi Trung ương.

+ Thời điểm lấy xét nghiệm ngay khi BN nhập viện, riêng chỉ số IPF được đo trong vòng 24 - 48 giờ sau khi lấy mẫu.

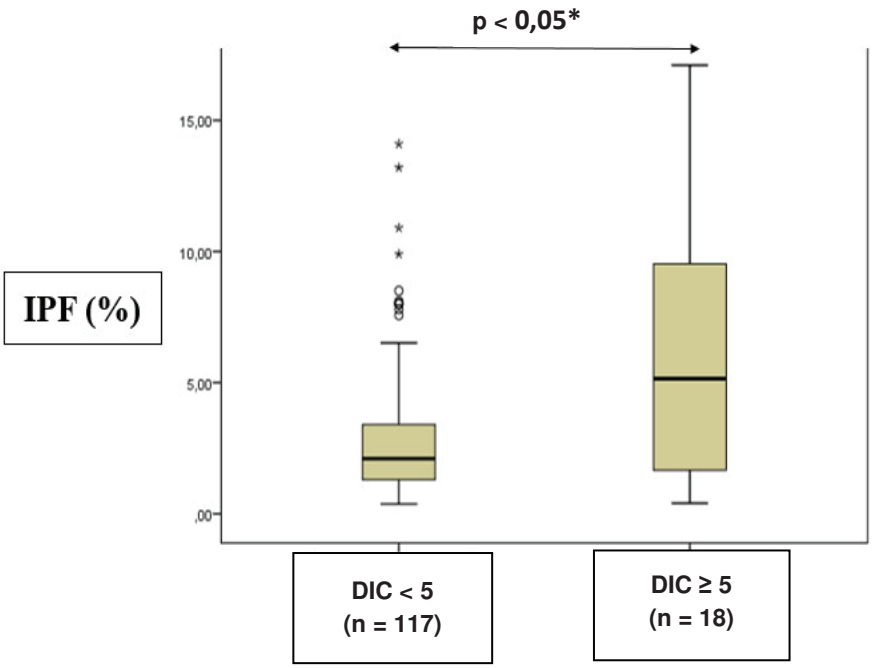
- Test kiểm định: Test Mann-Whitney để so sánh 2 trung bình nếu không có phân bố chuẩn và test Kruskal-Wallis để so sánh các trung bình nếu không có phân bố chuẩn.

- Nghiên cứu được sự chấp nhận của Hội đồng Y đức Bệnh viện Nhi Trung ương.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu có 218 BN nhi NKH được xét nghiệm chỉ số IPF, trong đó có 135 BN nhi NKH được làm đầy đủ các chỉ số xét nghiệm đông máu để tính điểm DIC. Kết quả cho thấy 45 bệnh nhi có điểm DIC ≤ 2; 34 bệnh nhi có điểm DIC = 3; 20 bệnh nhi có điểm DIC = 4; 19 bệnh nhi có điểm DIC = 5; 17 bệnh nhi có điểm DIC ≥ 6.

1. Mối liên quan giữa chỉ số phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành với rối loạn đông máu rải rác trong lòng mạch ở bệnh nhi nhiễm khuẩn huyết

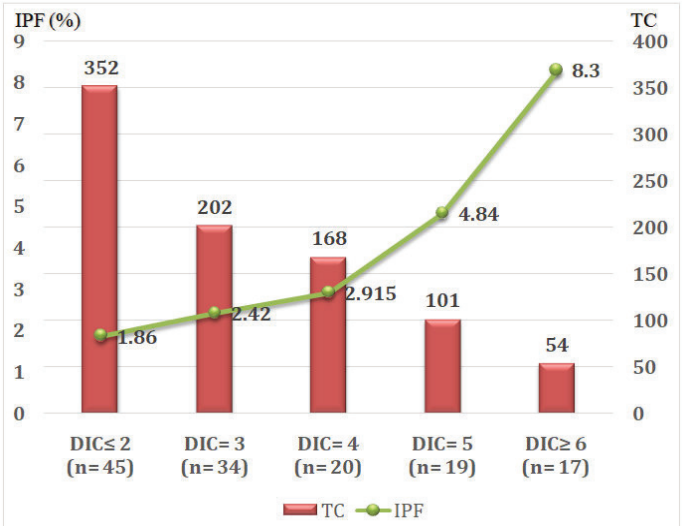


** Kiểm định Mann- Whitney U.*

Biểu đồ 1: Mối liên quan giữa chỉ số phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành với rối loạn đông máu rải rác trong lòng mạch.

Chỉ số IPF tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê (p < 0,05) ở nhóm NKH có điểm DIC ≥ 5 so với nhóm NKH có điểm DIC < 5.

2. Mối liên quan giữa chỉ số phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành, tiểu cầu với mức độ nặng DIC ở bệnh nhi nhiễm khuẩn huyết

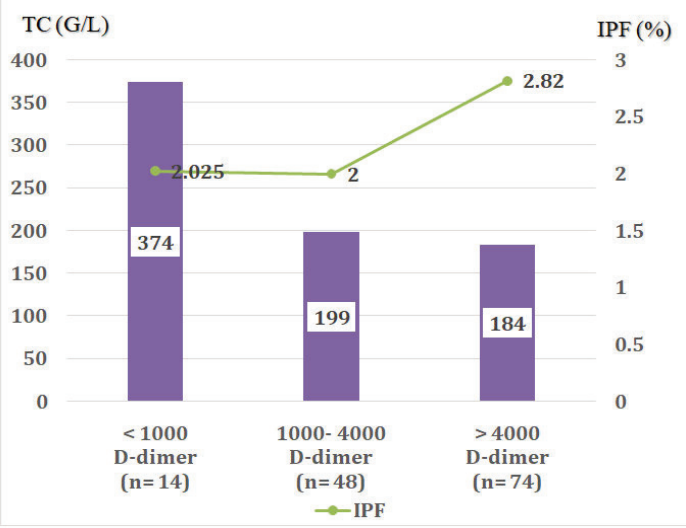


**Kiểm định Kruskal Wallis.*

Biểu đồ 2: Mối liên quan giữa chỉ số IPF, tiểu cầu với mức độ nặng DIC.

Có mối liên quan giữa tiểu cầu và chỉ số IPF với mức độ nặng của DIC (p < 0,05).

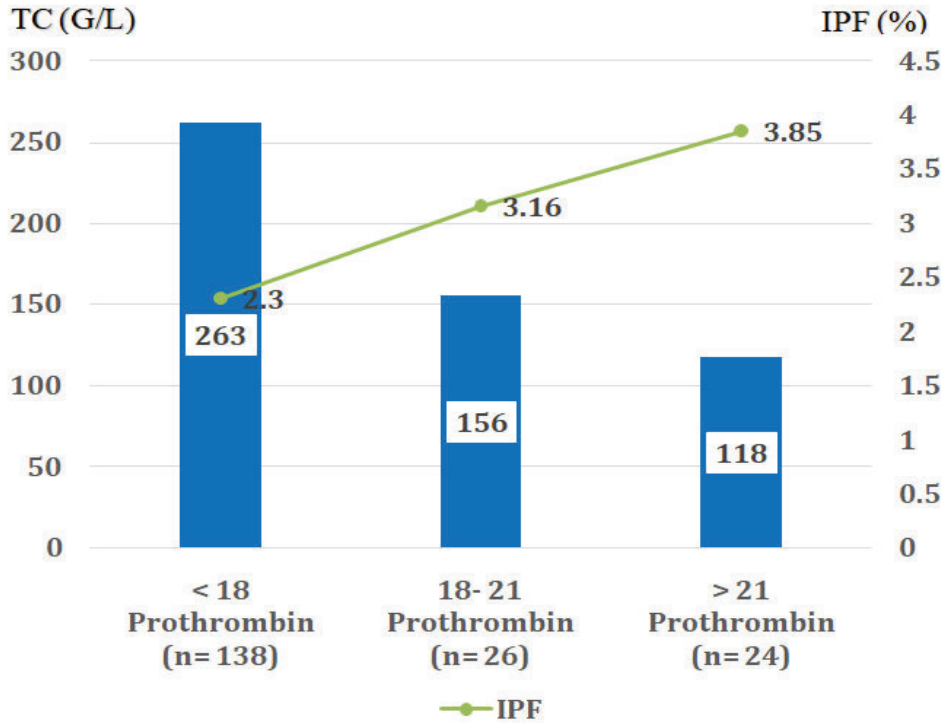
3. Mối liên quan giữa chỉ số phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành với các chỉ số đông máu



** Kiểm định Kruskal Wallis.*

Biểu đồ 3: Mối liên quan giữa chỉ số phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành với D-dimer.

Chỉ số IPF không chỉ ra được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm theo mức độ tăng D-dimer (p = 0,547).



** Kiểm định Kruskal Wallis.*

Biểu đồ 4: Mối liên quan giữa chỉ số phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành với prothrombin.

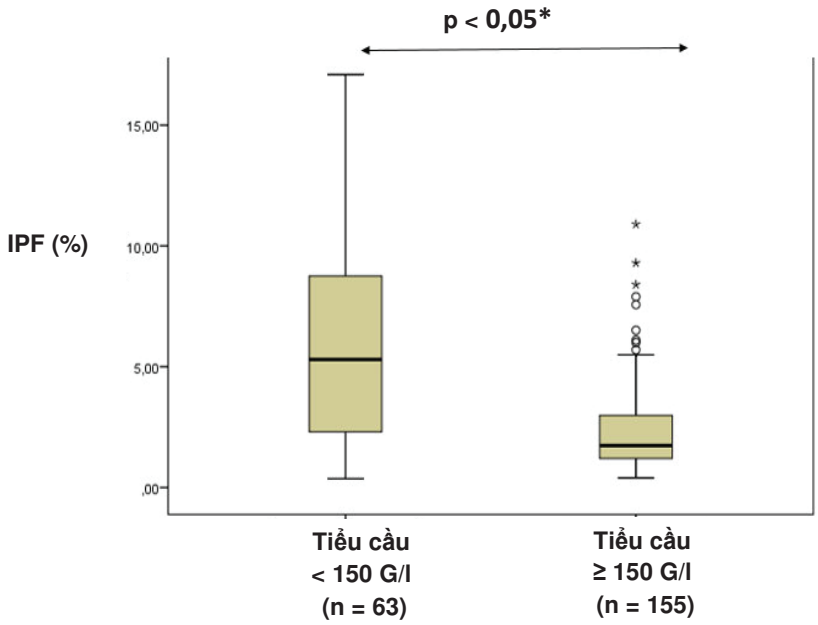
Không có sự khác biệt về chỉ số IPF ở 3 mức độ nặng rối loạn prothrombin (p = 0,17).

Bảng 1: Mối liên quan giữa chỉ số phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành với fibrinogen ở bệnh nhi nhiễm khuẩn huyết.

Fibrinogen (g/l) (n = 191)	**< 1 (n = 9)**		**≥ 1 (n = 182)**		**p***
	Trung vị	**Tứ phân vị**	**Trung vị**	**Tứ phân vị**	
IPF (%)	4,84	1,35 - 10,4	2,35	1,3 - 4,85	0,124
Tiểu cầu (G/L)	101	75 - 191	244,5	108,25 - 396	0,031

** Kiểm định Mann-Whitney U.*

Không có sự khác biệt về chỉ số IPF giữa nhóm NKH có Fibrinogen < 1 g/l so với nhóm NKH có Fibrinogen ≥ 1 g/l (p > 0,05).



** Kiểm định Mann-Whitney U.*

Biểu đồ 5: Mối liên quan giữa chỉ số phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành với giảm tiểu cầu.

Chỉ số IPF tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê (p < 0,05) ở nhóm có giảm số lượng tiểu cầu (< 150 G/l) so với nhóm có số lượng tiểu cầu bình thường (≥ 150 G/l).

BÀN LUẬN

Đông máu rải rác trong lòng mạch lan tỏa đặc trưng bởi tiêu thụ tiểu cầu và các yếu tố đông máu thông qua sự hình thành các fibrin trong lòng mạch lan rộng. Cho đến nay chưa có một xét nghiệm riêng lẻ nào có thể chẩn đoán xác định hoặc loại trừ DIC. Hiệp hội Quốc tế về Huyết khối và Đông máu đã phối hợp lâm sàng với sử dụng hệ thống tính điểm qua các xét nghiệm để đánh giá rối loạn đông máu rải rác [8]. Giảm tiểu cầu, hoặc xu hướng giảm tiểu cầu rõ ràng thường gặp ở BN DIC. Các nghiên cứu đều nhận thấy có mối liên quan giữa mức độ giảm tiểu cầu với sự tạo thành thrombin, vì tiểu cầu ngưng tập do thrombin là nguyên nhân chính gây giảm tiểu cầu. Fibrinogen hoạt động ở giai đoạn cấp tính, cho dù fibrinogen tiếp tục được tiêu thụ nhưng trong huyết tương vẫn duy trì ở giới hạn bình thường trong thời gian dài. Do đó, fibrinogen máu giảm thường gặp ở các trường hợp DIC nặng và tỷ lệ BN DIC có fibrinogen trong giới hạn bình thường (khoảng 57%), vì thế fibrinogen không phải là xét nghiệm có giá trị giúp chẩn đoán sớm DIC. Tỷ lệ prothrombin kéo dài gặp trong 50 - 60% các trường hợp DIC, vì vậy prothrombin bình thường cũng không loại trừ được quá trình kích hoạt đông máu đang xảy ra. Tăng D-dimer không chỉ gặp trong DIC, mà có thể gặp trong các trường hợp khác như phẫu thuật, chấn thương, huyết khối tĩnh mạch, suy gan, suy thận [9]. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có mối liên quan giữa chỉ số IPF với sự thay đổi của các chỉ số prothrombin, fibrinogen và

D-dimer. Tương tự, nghiên cứu của Hubert [4], Park [10] ở BN NKH cũng nhận thấy không có mối liên quan giữa tăng chỉ số IPF với mức độ Prothrombin kéo dài, APTT kéo dài và D- dimer tăng.

Nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa chỉ số IPF với mức độ nặng điểm DIC ở bệnh nhi NKH (*biểu đồ 2*). Chỉ số IPF tăng là bằng chứng cho thấy tăng sản xuất tiểu cầu để bù trừ cho quá trình tiêu thụ tiểu cầu trong DIC [11, 12] và chỉ số IPF có thể là dấu ấn tốt trong chẩn đoán DIC. Nghiên cứu tương tự với tác giả Ki Ho Hong trên 222 BN cho kết quả tương tự: Chỉ số IPF tăng cao có ý nghĩa ở nhóm BN có điểm DIC ≥ 5 so với nhóm BN có điểm DIC < 5, chỉ số IPF tăng khi điểm DIC tăng và tại giá trị cắt ngang của chỉ số IPF là 3,2% thì BN có nguy cơ DIC cao gấp 13,21 lần (p < 0,001) [6].

KẾT LUẬN

Chỉ số phân đoạn tiểu cầu chưa trưởng thành có mối liên quan chặt chẽ với mức độ nặng của rối loạn đông máu rải rác trong lòng mạch. Chỉ số IPF tăng tương ứng với điểm DIC tăng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, et al. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. Heart Lung 2010; 39(1):21-26.

2. Briggs C, Kunka S, Hart D, et al. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. Br J Haematol 2004; 126(1):93-99.

3. Luca Pigozzi, Jonathan Paul Aron, Jonathan Ball, et al. Understanding platelet dysfunction in sepsis. Intensive Care Medicine 2016; 42:583-586.

4. Hubert RME, Rodrigues MV, Andreguetto BD, et al. Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity. Sci Rep 2015; 5(1):8019.

5. Kienast J, Schmitz G. Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: A diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders. Blood 1990; 75(1):116-121.

6. Hong KH, Kim HK, Kim JE, et al. Prognostic value of immature platelet fraction and plasma thrombopoietin in disseminated intravascular coagulation. Blood Coagul Fibrinolysis 2009; 20(6):409-414.

7. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International consensus conference on pediatric sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med 2005; 6(1):2-8.

8. Voves C, Wuillemin WA, Zeerleder S. International society on thrombosis and haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients. Blood Coagul Fibrinolysis 2006; 17(6):445-451.

9. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2009; 145(1):24-33.

10. Park SH, Ha SO, Cho YU, et al. Immature platelet fraction in septic patients: Clinical relevance of immature platelet fraction is limited to the sensitive and accurate discrimination of septic patients from non-septic patients, not to the discrimination of sepsis severity. Ann Lab Med 2016; 36(1):1-8.

11. Muronoi T, Koyama K, et al. Immature platelet farction predicts coagulopathy-related platelet consumption and mortality in patient with sepsis. Thrombosis Research 2016; 144:169-175.

12. Koyama K, Katayama S, et al. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. PLoS ONE 2018; 13(1):e0192064.