

# INTERLEUKIN 6 TRONG SỐC SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE Ở TRẺ EM

Lê Thanh Nhân<sup>1</sup>, Phùng Nguyễn Thế Nguyên<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Sốt xuất huyết dengue là vấn đề y tế quan trọng ở Việt Nam. Cytokines góp phần cơ chế bệnh sinh của sốt xuất huyết dengue. Tuy nhiên ít nghiên cứu về cytokine ở trẻ sốc sốt xuất huyết dengue.

**Mục tiêu:** Nghiên cứu tiến cứu mô tả loạt ca được thực hiện nhằm xác định sự thay đổi nồng độ huyết thanh của interleukin 6 (IL-6) trong diễn tiến sốc sốt xuất huyết dengue (SXHD), tìm mối tương quan giữa nồng độ IL-6 với mức độ nặng và diễn tiến, biến chứng của sốc SXHD trên bệnh nhi nhập viện tại bệnh viện Nhi Đồng 1.

**Đối tượng- Phương pháp:** Đo hàng loạt IL6 ở 35 trẻ sốc sốt xuất huyết dengue tại Nhi Đồng 1 từ tháng 1/6/2019 đến tháng 31/5/2020.

**Kết quả:** Có 35 bệnh nhi được đưa vào nghiên cứu (29 trường hợp sốc SXHD và 6 trường hợp sốc SXHD nặng), kết quả ghi nhận: nồng độ IL-6 tăng trong diễn tiến sốc, sự khác biệt nồng độ IL-6 đo ở lần 1 và lần 2 ở hai nhóm sốc SXHD và sốc SXHD nặng không có ý nghĩa thống kê (tương ứng  $p=0,59$  và  $p=0,50$ ). Liên quan với lượng dịch điều trị sốc: nồng độ IL-6 đo lần 2 đều tăng so với lần 1 ở nhóm lượng dịch  $< 180$  ml/kg và lượng dịch  $\geq 180$  ml/kg, sự khác biệt nồng độ IL-6 đo ở lần 1 và lần 2 giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê (tương ứng  $p=0,07$  và  $p=0,627$ ). Ở bệnh nhân tái sốc và không tái sốc, sốc kéo dài và không sốc kéo dài, tăng áp lực ổ bụng và không tăng áp lực ổ bụng, đặt nội khí quản và không đặt nội khí quản: nồng độ IL-6 lần 2 đều tăng so với lần 1.

**Kết Luận:** có sự thay đổi động của nồng độ IL-6 trong diễn tiến sốc SXHD, nên cần nghiên cứu động học của IL-6 với cỡ mẫu lớn hơn nhằm tìm ra điểm cắt có ý nghĩa trong việc theo dõi diễn tiến, biến chứng của sốc sốt xuất huyết dengue.

**Từ khóa:** sốc sốt xuất huyết dengue

## ABSTRACT

### INTERLEUKIN 6 IN DENGUE HEMORRHAGIC FEVER SHOCK IN CHILDREN

Le Thanh Nhan, Phung Nguyen The Nguyen

\* Ho Chi Minh City Journal of Medicine \* Vol. 25 - No. 2 - 2021: 138 - 144

**Backgrounds:** Dengue hemorrhagic fever (DHF) is a big medical issue in Viet Nam. Cytokines play an important role in physiology of disease. Few researches of cytokines in children in critical stage of DHF done until now.

**Objectives:** to determine the change in serum concentration of interleukin 6 (IL-6) during hemorrhagic fever shock (DHF shock) and to find the correlation between level of IL-6 and the severity, progression and complications of DHF shock in pediatric patients hospitalized in Children's Hospital 1.

**Method:** A prospective study, case series report was performed in pediatric patients hospitalized in Children's Hospital 1 with shock from 6/1/2019 to 5/31/2020.

**Results:** There were 35 children enrolled in the study (29 cases of DHF shock and 6 cases of severe DHF shock). Results: the level of IL-6 increase during progression of DHF shock, the difference of level of IL-6 measured at 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> in both DHF shock and severe DHF shock was not statistically significant ( $p=0.59$  and  $p=0.51$ , respectively). Relating to the amount of fluid treatment during shock, with the amount of fluid  $< 180$  ml/kg, the

<sup>1</sup>Khoa Nhi, Bệnh Viện Quận Thủ Đức      <sup>2</sup> Bộ Môn Nhi, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: PGS.TS. Phùng Nguyễn Thế Nguyên ĐT: 098 904 3858 Email: nguyenthung@ump.edu.vn

level of IL-6 measured in the 2<sup>nd</sup> time increased compared with the 1<sup>st</sup> time, but the difference was not statistically significant in both groups ( $p=0.07$  and  $p=0.627$ , respectively) with the amount of fluid  $>180$  ml/kg. In patients with recurrence and non-recurrence shock, prolonged and non-prolonged shock, increased and non-increased intra-abdominal pressure, intubation and non-intubation: the level of IL-6 measured in the 2<sup>nd</sup> time increased compared with the 1<sup>st</sup> time.

**Conclusions:** IL-6 changes in dynamics during DHF shock, so it is necessary to study the kinetics of serum concentration of IL-6 to find the significant cut-off point in monitoring the progression and complications of the DHF shock.

**Keywords:** dengue hemorrhagic fever shock

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt xuất huyết dengue (SXHD) là bệnh nhiễm trùng cấp tính do virus dengue gây ra. Trong 50 năm qua, tỷ lệ mắc tăng 30 lần với việc mở rộng địa lý sang các quốc gia mới, từ khu vực thành thị đến nông thôn<sup>(1)</sup>. Nhiễm virus dengue có thể không có triệu chứng hoặc có triệu chứng với các biểu hiện lâm sàng đa dạng<sup>(2)</sup>. Sốc SXHD là biểu hiện nặng và có tỷ lệ cao ở trẻ em, sự thất thoát huyết tương đó khác nhau ở mỗi bệnh nhân. Trẻ có thể nhập viện vì sốc nặng với mạch và huyết áp không đo được, với tràn dịch đa màng. Trong quá trình điều trị, sự thất thoát huyết tương vẫn tiếp diễn làm cho trẻ sốc kéo dài, tái sốc và suy đa cơ quan.

Sinh bệnh học trong SXHD hiện vẫn chưa được hiểu rõ. Người ta đã nhận ra rằng sự tương tác giữa phản ứng viêm và điều hòa sản xuất cytokine trong SXHD có thể đóng vai trò chính trong việc bảo vệ hoặc tăng mức độ nặng của bệnh<sup>(3)</sup>. Một giả thuyết phổ biến về bệnh học của SXHD nặng là sự xuất hiện của “con bọ cytokine”: sự thay đổi nồng độ các cytokine có thể làm giảm chức năng các tế bào nội mô mạch máu. Tăng tính thấm tế bào nội mô mạch máu gây thoát huyết tương là một đặc tính của SXHD và sốc SXHD<sup>(4)</sup>.

Có một số nghiên cứu về IL-6 trong SXHD, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào về IL-6 trên đối tượng sốc và sự thay đổi nồng độ IL-6 trong diễn tiến sốc. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm xác định nồng độ IL-6 và sự thay đổi nồng độ IL-6 trong diễn tiến sốc ở các nhóm sốc, sốc nặng, tái sốc, sốc kéo dài, tổng lượng

dịch điều trị nhiều, đặt nội khí quản, tăng áp lực ổ bụng.

## ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhi từ 2 tháng đến 15 tuổi được chẩn đoán sốc SXHD, khởi phát sốc trong vòng 12 giờ đầu, nhập bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 1/6/2019 đến tháng 31/5/2020.

### Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhi điều trị tại bệnh viện Nhi Đồng 1 trong thời gian nghiên cứu thỏa:

Đủ tiêu chuẩn chẩn đoán sốc sốt xuất huyết theo Tổ chức Y tế thế giới năm 2009<sup>(1)</sup> và theo hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết dengue của Bộ Y tế Việt Nam năm 2019<sup>(5)</sup>.

- Tuổi từ 2 tháng đến 15 tuổi.
- Sốc trong vòng 12 giờ đầu.
- Cha mẹ bệnh nhi đồng thuận tham gia nghiên cứu.

### Tiêu chuẩn loại trừ

- Có bệnh lý nhiễm trùng khác đi kèm.
- Có bệnh lý mạn tính kèm: suy gan, suy thận, hội chứng thận hư, suy tim.

### Phương pháp nghiên cứu

#### Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả loạt ca.

#### Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu không xác suất, tất cả các bệnh nhi thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ đưa vào lô nghiên cứu.

**Các bước tiến hành**

Bệnh nhi sốc SXHD nhập bệnh viện Nhi Đồng 1 khởi phát trong vòng 12 giờ đầu: chẩn đoán và điều trị theo phác đồ, bệnh nhân được lấy 2 mẫu máu xét nghiệm IL-6: mẫu 1 (3 ml máu không có chất chống đông) lúc chẩn đoán sốc và mẫu 2 sau đó 12 giờ.

Bệnh nhân được chia nhóm tùy tình trạng bệnh, tiếp tục theo dõi diễn tiến lâm sàng, cận lâm sàng và kết cục điều trị.

*Xét nghiệm đo nồng độ IL-6 máu*

Nồng độ IL-6 được định lượng dựa trên nguyên lý miễn dịch bắt cặp (sandwich), sử dụng công nghệ xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang (chemiluminescent immunometric assay).

Mẫu thử được gửi đi xét nghiệm tại Trung tâm Y khoa MEDIC Hòa Hảo, Thành phố Hồ Chí Minh.

Nồng độ IL-6 được đo bằng thuốc thử Elecsys IL6, máy Cobase 411.

Ngưỡng phát hiện nồng độ IL-6 là 1,5 pg/ml, với giá trị khoảng tham chiếu <7 pg/ml, gọi là tăng khi nồng độ IL-6 >7 pg/ml.

*Xét nghiệm Dengue IgM-ELISA*

Là một thử nghiệm để phát hiện kháng thể kháng virus dengue, sử dụng bộ kit NovaLisa, được cung cấp bởi công ty NovaTec, Đức. Xét nghiệm này được thực hiện tại bệnh viện Nhi Đồng 1.

*Xét nghiệm Dengue NS1Ag*

Là thử nghiệm để phát hiện sự hiện diện của kháng nguyên dengue NS1 trong huyết tương, sử dụng bộ kit Dengue NS1 Antigen Test, được cung cấp bởi công ty Humasis, Hàn Quốc. Xét nghiệm này được thực hiện tại bệnh viện Nhi Đồng 1.

**Thu thập số liệu và phân tích thống kê**

Dữ liệu được thu thập bằng một mẫu thống nhất, được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng phép kiểm Mann-Whitney khi so sánh sự khác nhau giữa hai giá trị trung vị nồng độ IL-6 ở các nhóm bệnh. Ngưỡng ý nghĩa thống

kê được chọn là  $p < 0,05$ .

**Định nghĩa biến số<sup>(5)</sup>**

Sốc SXHD: có dấu hiệu suy tuần hoàn, mạch nhanh nhỏ, huyết áp kẹt hoặc tụt, kèm theo triệu chứng như da lạnh, ẩm, bứt rứt hoặc vật vã li bì.

Sốc SXHD nặng: sốc nặng, mạch nhỏ khó bắt, huyết áp không đo được.

**Y đức**

Đề tài thực hiện theo quyết định số 1688/QĐ-BVNĐ1 ngày 22/7/2019 và nghiệm thu kết quả nghiên cứu theo quyết định số 764/TB-BVNĐ1 ngày 31/8/2020.

**KẾT QUẢ**

Từ ngày 1/6/2019 đến 31/5/2020 chúng tôi ghi nhận có 35 trẻ sốc sốt xuất huyết dengue thỏa tiêu chí chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu.

Tuổi trung bình trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi là  $6,8 \pm 3,5$  tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất là 5-9 tuổi chiếm tỷ lệ 45,7%. Tỷ lệ nam/nữ là 0,94, béo phì chiếm tỷ lệ 17,1% (Bảng 1).

**Bảng 1: Đặc điểm dịch tễ học**

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ (%)
Tuổi		
2-12 tháng tuổi	3	8,6
1-4 tuổi	5	14,3
5-9 tuổi	16	45,7
10-15 tuổi	11	31,4
Giới tính		
Nam	17	48,6
Nữ	18	51,4
Béo phì	6	17,1
Hình thức nhập viện	3	8,6
Chuyển viện	3	8,6
Tự đến	32	91,4
Địa chỉ nơi cư trú		
TP. Hồ Chí Minh	23	65,7
Tỉnh	12	34,3

Có 29 trường hợp sốc SXHD chiếm tỷ lệ 82,9%, 6 trường hợp sốc SXHD nặng chiếm tỷ lệ 17,1%. Vào sốc ngày 4-5 của bệnh chiếm tỷ lệ 82,8%. Tái sốc và sốc kéo dài, tăng áp lực ổ bụng, đặt nội khí quản có 1 trường hợp chiếm tỷ lệ 2,9%. Gan to chiếm tỷ lệ 88,6%, chấm xuất huyết 77,1%, đau bụng vùng gan 34,3%, xuất huyết

tiêu hóa 8,6%, rối loạn tri giác 5,8%. Tràn dịch màng bụng và tràn dịch màng phổi chiếm tỷ lệ 62,9%, tăng lactate máu 88,6%, rối loạn đông máu 83,9%, tổn thương gan 64,7%, suy hô hấp 40% (Bảng 2).

**Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng**

Đặc điểm	Số ca	Tỉ lệ (%)
Ói	8	22,9
Đau bụng vùng gan	12	34,3
Gan to	31	88,6
Biểu hiện xuất huyết		
Chấm xuất huyết	27	77,1
Chảy máu nướu răng	1	2,9

**Bảng 3: Lượng dịch truyền chống sốc theo mức độ sốc**

Đặc điểm		Trung vị (25 – 75) (ml/kg)	Trung bình ± DLC (ml/kg)	Thời gian (giờ)
Sốc SXHD	Tổng dịch truyền (n = 29)	164 (131,5 – 184,5)	166 ± 45,2 (100 – 319)	31,1 ± 8,1* (18 – 48)
	Dịch tinh thể (n = 29)		104,6 ± 52,6 (20 - 187)	19,7 ± 11,9* (1 – 43)
	Dịch cao phân tử (n = 15)		108,8 ± 42,2 (41 – 194,4)	25,8 ± 10,2* (8 – 39)
Sốc SXHD Nặng	Tổng dịch truyền (n = 6)		152 ± 37 (102,5 - 202)	32 ± 7,5* (22 – 42)
	Dịch tinh thể (n = 6)	20 (20 – 23,8)	22,5 ± 6,1 (20 – 35)	0,25** (0,25 – 4)
	Dịch cao phân tử (n = 6)		128,6 ± 37 (82,5 – 182)	29,9 ± 9* (21 – 42)

Nồng độ IL-6 đo lần 1 và lần 2 ở nhóm sốc SXHD có trung vị lần lượt là 6,7 pg/ml và 7,3 pg/ml; Nồng độ IL-6 ở nhóm sốc SXHD nặng đo lần 1 và lần 2 có trung vị lần lượt là 3,1 pg/ml và 8,2 pg/ml. Sự khác biệt nồng độ IL-6 đo lần 1 và 2 ở hai nhóm sốc SXHD và sốc SXHD nặng không có ý nghĩa thống kê (lần lượt p=0,593 và p=0,507). Nồng độ IL-6 với mức độ sốc theo Bảng 4.

**Bảng 4: Trung vị nồng độ IL-6 với mức độ sốc (n=35)**

		Sốc SXHD (n=29)	Sốc SXHD nặng (n=6)	P
IL-6 (pg/ml)	Lần 1	6,7 (1,6–9,7)	3,1 (2,3-7,1)	0,593
	Lần 2	7,3 (4,5-12,4)	8,2 (4,7-107,5)	0,507

Phép kiểm Mann-Whitney

Theo lượng dịch chống sốc: nồng độ IL-6 đo lần 1 và lần 2 ở nhóm lượng dịch chống sốc <180 ml/kg có trung vị lần lượt là 3,2 pg/ml và 6,9 pg/ml, nồng độ IL-6 đo lần 1 và lần 2 ở nhóm lượng dịch ≥180 ml/kg có trung vị lần lượt là 8,8 pg/ml và 10,1 pg/ml. Sự khác biệt nồng độ IL-6 đo lần 1 và lần 2 ở hai nhóm không có ý nghĩa

Đặc điểm	Số ca	Tỉ lệ (%)
Xuất huyết tiêu hóa	3	8,6
Rối loạn tri giác	2	5,8

Lượng dịch truyền của mẫu nghiên cứu có trung vị 160 ml/kg trong thời gian 31,3 ± 7,9 giờ, ở nhóm sốc SXHD trung vị là 164 ml/kg trong 31,1 ± 8,1 giờ, nhóm sốc SXHD nặng trung bình là 152 ± 37 ml/kg trong 32 ± 7,5 giờ. Có 31,4% trường hợp thở NCPAP, 2,9% trường hợp thở máy và chọc dịch ổ bụng. Tất cả đều được điều trị khỏi hoàn toàn, không có trường hợp nào tử vong (Bảng 3).

thống kê (lần lượt p=0,07 và p=0,627). Chúng tôi có phân tích thêm về sự tăng nồng độ IL-6 lần 2 so với lần 1 ở nhóm tổng dịch <180 ml/kg và nhóm tổng dịch ≥180 ml/kg: sự khác biệt về mức tăng nồng độ IL-6 lần 2 so với lần 1 giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê (p=0,553). Nồng độ IL-6 ở 2 nhóm lượng dịch <180 ml/kg và ≥180 ml/kg theo Bảng 5.

**Bảng 5: Nồng độ IL-6 với lượng dịch chống sốc (n=35)**

		Lượng dịch chống sốc <180 ml/kg (n=25)	Lượng dịch chống sốc ≥180 ml/kg (n=10)	P
IL-6 (pg/ml)	Lần 1	3,2 (1,5-8,6)	8,8 (3,4-16,5)	0,07
	Lần 2	6,9 (4,7-205,5)	10,1 (3,2-14,8)	0,627

Phép kiểm Mann-Whitney

Chúng tôi có 1 trường hợp tái sốc: nồng độ IL-6 đo lần 1 là 8,75 pg/ml và đo lần 2 là 12,5 pg/ml. Ở nhóm không tái sốc chúng tôi có 34 trường hợp, nồng độ IL-6 đo lần 1 và lần 2 có trung vị lần lượt là 4,4 pg/ml (khoảng tứ phân vị 25-75 là 1,7-9,3 pg/ml) và 7,3 pg/ml (khoảng tứ phân vị 25-75 là 4,6-12,6).

Chúng tôi có 1 trường hợp sốc kéo dài, tăng áp lực ổ bụng phải đặt nội khí quản giúp thở: nồng độ IL-6 đo lần 1 là 8,13 pg/ml, lần 2 là 21,6 pg/ml. Ở nhóm không sốc kéo dài, không tăng áp lực ổ bụng, không đặt nội khí quản: nồng độ IL-6 đo lần 1 và lần 2 có trung vị lần lượt là 4,4 pg/ml (khoảng tứ phân vị 25-75 là 1,7-9,3 pg/ml) và 7,3 pg/ml (khoảng tứ phân vị 25-75 là 4,6-12,3 pg/ml).

**BÀN LUẬN**

IL-6 được tiết từ tế bào T, đại thực bào, tế bào diệt tự nhiên và kích hoạt tế bào nội mô để kích thích đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. IL-6 là chất trung gian gây sốt và phản ứng ở giai đoạn cấp<sup>(4)</sup>. Các cytokine gây viêm (IL-6) và cytokine kháng viêm hiện diện đồng thời ở bệnh nhân SXHD và sốc SXHD. Một số chất hòa tan như TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10 được cho là nguyên nhân chính làm tăng tính thấm thành mạch gây thoát huyết tương<sup>(6)</sup>. Nhiều nghiên cứu cho thấy các cytokin đóng vai trò chính trong bệnh học của SXHD, phản ánh sự mất cân bằng giữa các tế bào Th1 và Th2. Đáp ứng Th1 sớm đặc trưng bởi sự sản xuất IFN- $\gamma$ , IL-2 để đào thải virus, đặc trưng bởi sốt dengue. Đáp ứng Th2 sản xuất các cytokin IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 chịu trách nhiệm cho các phản ứng viêm, ảnh hưởng lên tế bào nội mô mạch máu và thay đổi cân bằng nội môi gây sốc, đặc trưng bởi SXHD và sốc SXHD. Nồng độ IL-4, IL-6, IL-10 trong huyết thanh tăng lên được quan sát chủ yếu trong các trường hợp SXHD độ III và độ IV<sup>(7)</sup>.

Theo mức độ sốc: nồng độ IL-6 đo lần 1 và lần 2 ở nhóm sốc SXHD có trung vị lần lượt là 6,7 pg/ml và 7,3 pg/ml, ở nhóm sốc SXHD nặng có trung vị lần lượt là 3,1 pg/ml và 8,2 pg/ml. Sự khác biệt nồng độ IL-6 đo lần 1 và 2 ở hai nhóm sốc SXHD và sốc SXHD nặng không có ý nghĩa thống kê (lần lượt p=0,593 và p=0,507). Theo Butthep P: IL-6 gây tăng tính thấm tế bào nội mô, tăng cao nhất ở giai đoạn đầu của bệnh và có liên quan đến sự phát triển các triệu chứng của SXHD. Tại thời điểm sốc, nồng độ IL-6 tăng lên một lần nữa cho thấy có liên quan đến độ

nặng của bệnh<sup>(8)</sup>. Nồng độ IL-6 tăng là yếu tố dự đoán tiềm năng về mức độ nặng của bệnh và kết cục lâm sàng ở bệnh nhân SXHD cũng đã được báo cáo<sup>(9)</sup>. Trần Thanh Hải<sup>(10)</sup> nghiên cứu trên 481 trẻ SXHD (15 trẻ sốc) ghi nhận có 53,3% bệnh nhi sốc SXHD có tăng nồng độ IL-6, nồng độ IL-6 tăng không có ý nghĩa thống kê ở nhóm sốc và không sốc, nồng độ IL-6 khi vào viện không có ý nghĩa tiên lượng sốc. Nguyễn Thanh Hùng<sup>(11)</sup> nghiên cứu trên 62 trẻ nhũ nhi (49 trẻ SXHD có dấu cảnh báo, 15 trẻ sốc SXHD và 4 trẻ sốc SXHD nặng) ghi nhận: nồng độ IL-6 tăng trong sốc SXHD, nồng độ IL-6 tương quan mạnh với thời gian prothrombin, nồng độ IL-6 tăng cao có ý nghĩa ở nhóm tử vong so với nhóm không tử vong (p=0,007), sự khác biệt nồng độ IL-6 ở nhóm SXHD có sốc và không sốc không có ý nghĩa thống kê (p=0,5). Nồng độ IL-6 trong sốc SXHD trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác theo *Bảng 6*.

*Bảng 6: Nồng độ IL-6 trong sốc SXHD*

Nghiên cứu	Nồng độ IL-6 (pg/ml)	
Nguyễn Thanh Hùng <sup>(11)</sup> (n=19)	38,6 ± 52,8	
Singla M <sup>(12)</sup> (n = 97)	13,2 (1,6 - 25,4)*	
Trần Thanh Hải <sup>(10)</sup> (n = 15)	68,4 ± 37,93	
Chúng tôi	Lần 1	Lần 2
	4,9* (1,7 - 9)	7,3* (4,6 - 12,5)

\*Trung vị

Trung vị nồng độ IL-6 đo lần 1 và lần 2 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trung vị hay trung bình nồng độ IL-6 trong nghiên cứu các tác giả trên có thể do độc lực của chủng virus gây bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi nhẹ hơn, Nguyễn Thanh Hùng nghiên cứu trên đối tượng nhũ nhi nên kết quả cũng có sự khác biệt.

Theo lượng dịch chống sốc: trung vị nồng độ IL-6 đo ở lần 2 đều cao hơn ở lần 1 ở cả 2 nhóm lượng dịch chống sốc <180 ml/kg (tương ứng 3,2 pg/ml và 6,9 pg/ml) và lượng dịch chống sốc ≥180 ml/kg (tương ứng 8,8 pg/ml và 10,1 pg/ml). Trung vị nồng độ IL-6 ở nhóm lượng dịch ≥180 ml/kg đo ở lần 1 và lần 2 tương ứng cao hơn ở nhóm tổng dịch <180 ml/kg, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (với giá trị p lần lượt là

$p=0,07$  và  $p=0,627$ ). Mức độ tăng nồng độ IL-6 ở lần 2 so với lần 1 ở 2 nhóm có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,553$ ). Trong sốt SXHD có sự thất thoát dịch ra gian bào, lượng dịch thất thoát càng nhiều thì lượng dịch truyền chống sốt càng nhiều. Butthep P ghi nhận: IL-6 gây tăng tính thấm tế bào nội mô, tăng cao nhất ở giai đoạn đầu của bệnh và có liên quan đến sự phát triển các triệu chứng của SXHD. Tại thời điểm sốt, nồng độ IL-6 tăng lên một lần nữa cho thấy có liên quan đến độ nặng của bệnh<sup>(8)</sup>. Singla M<sup>(12)</sup> nghiên cứu trên 97 trẻ em (có 34 trẻ bị sốt) ghi nhận SXHD nặng có tăng nồng độ IL-6 và có thể gây thoát mạch. Cardozo F nghiên cứu trên 57 trường hợp SXHD ở trẻ em và người lớn ghi nhận nồng độ IL-6 tăng có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân có thoát huyết tương so với nhóm không thoát huyết tương<sup>(13)</sup>. Nồng độ IL-6 liên quan đến tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng bụng cũng đã được báo cáo<sup>(14)</sup>. Juffrie M nghiên cứu trên 86 trẻ em (15 sốt dengue, 42 SXHD, 29 sốt SXHD) ghi nhận: nồng độ IL-6 tăng cao có ý nghĩa ở nhóm sốt SXHD so với nhóm không sốt, bệnh nhân có nồng độ IL-6 cao khi nhập viện có tỷ lệ tràn dịch màng bụng và xuất huyết tiêu hóa cao hơn<sup>(15)</sup>.

Ở bệnh nhân tái sốt và nhóm không tái sốt: nồng độ IL-6 đo ở lần 1 và lần 2 của bệnh nhân tái sốt thứ tự là 8,75 pg/ml và 12,5 pg/ml, trung vị nồng độ IL-6 ở nhóm không tái sốt đo lần 1 và lần 2 thứ tự là 4,4 pg/ml và 7,3 pg/ml. Nguyễn Tiến Huy<sup>(16)</sup> đã xây dựng quy tắc tiên đoán tái sốt trong SXHD dựa vào 5 biến số: ngày nhập viện, ban xuất huyết hoặc bầm máu, tràn dịch màng bụng hoặc màng phổi, số lượng tiểu cầu thấp, huyết áp. Giá trị tiên đoán tái sốt có độ nhạy là 68,3% và độ đặc hiệu là 68,2%. Tuy nhiên, vai trò của các cytokine trong tái sốt vẫn chưa được hiểu rõ. Butthep P ghi nhận: IL-6 tăng có ý nghĩa trong sốt SXHD, IL-6 gây tăng tính thấm tế bào nội mô, tăng ở giai đoạn đầu của bệnh và tăng một lần nữa khi vào sốt, có liên quan đến độ nặng của bệnh<sup>(8)</sup>. Trong SXHD, nồng độ IL-6 tăng có ý nghĩa ở nhóm có thoát

huyết tương so với nhóm không thoát huyết tương cũng đã được báo cáo<sup>(13)</sup>. Suharti C<sup>(17)</sup> nghiên cứu trên 50 trẻ sốt SXHD (16 trường hợp tử vong) ghi nhận nồng độ TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  là dấu ấn kích hoạt quá trình tiêu sợi huyết, không là dấu ấn kích hoạt con đường đông máu. Nồng độ IL-6 liên quan có ý nghĩa thống kê với quá trình đông máu ( $p < 0,003$ ) và tiêu sợi huyết ( $p=0,002$ ). Nguyễn Thanh Hùng<sup>(11)</sup> nghiên cứu trên 62 trẻ nhũ nhi (43 trẻ SXHD, 19 trẻ sốt SXHD) ghi nhận: nồng độ IL-6 tương quan mạnh với PT ( $p=0,001$ ), không tương quan với aPTT, fibrinogen và men gan. De Melo Iani FC ghi nhận: nồng độ IL-6 tăng cao có ý nghĩa ở nhóm SXHD có biểu hiện xuất huyết so với nhóm không có biểu hiện xuất huyết, rối loạn cân bằng giữa các cytokine gây viêm (IL-6) và cytokine kháng viêm kết hợp với tăng nồng độ IL-6 và tải lượng virus có liên quan đến biểu hiện xuất huyết ở bệnh nhân SXHD<sup>(18)</sup>.

Ở bệnh nhân sốt kéo dài, tăng áp lực ổ bụng, đặt nội khí quản (có biến chứng) và nhóm không sốt kéo dài, không tăng áp lực ổ bụng, không đặt nội khí quản (không biến chứng): nồng độ IL-6 đo ở lần 2 cao hơn ở lần 1 ở cả 2 nhóm, nồng độ IL-6 đo ở lần 1 và lần 2 của bệnh nhân có biến chứng (8,13 pg/ml và 21,65 pg/ml) tương ứng cao hơn trung vị nồng độ IL-6 ở nhóm không biến chứng (4,4 pg/ml và 7,3 pg/ml). Sốt kéo dài có thể do đông máu nội mạch lan tỏa, suy gan, hạ natri máu, điều trị không đúng và theo dõi không sát<sup>(19)</sup>. Hoặc do phát hiện trễ dẫn đến sốt nặng, bù dịch trễ; Độc lực chủng virus dengue gây bệnh và cơ địa bệnh nhân<sup>(20)</sup>. Priyadarshini D nghiên cứu trên 221 trường hợp (159 sốt dengue, 62 SXHD) ở trẻ em và người lớn ghi nhận: tăng nồng độ IL-6 liên quan đến tràn dịch màng bụng, tràn dịch màng phổi<sup>(14)</sup>. Chen LC ghi nhận: nồng độ IL-6 tăng cao có ý nghĩa ở nhóm SXHD tử vong so với nhóm không tử vong, IL-6 tăng là yếu tố dự đoán tiềm năng về mức độ nặng và kết cục lâm sàng của bệnh nhân SXHD<sup>(19)</sup>. Juffrie M nghiên cứu trên 86 trẻ em (15 sốt dengue, 42 SXHD, 29 sốt SXHD) ghi nhận

nồng độ IL-6 tăng có ý nghĩa ở nhóm sốc SXHD, nồng độ IL-6 tăng cao khi nhập viện có tỉ lệ tràn dịch màng bụng cao hơn<sup>(15)</sup>.

### KẾT LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy nồng độ IL-6 tăng sốc SXHD và tiếp tục tăng trong diễn tiến sốc. Sự sản xuất quá mức của cytokine gây viêm (IL-6) có thể đóng vai trò quan trọng gây thất thoát huyết tương trong bệnh sinh của SXHD. Cần có những nghiên cứu về động học của cytokine gây viêm (IL-6) nhằm tìm ra điểm cắt có ý nghĩa trong việc theo dõi diễn tiến, biến chứng của bệnh.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- World Health Organization (2009). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188>.
- Kimberlin DW (2018). Red Book: 2018-2021 report of the committee on infectious diseases. *American Academy of Pediatrics*, pp.317-319.
- Tauseef A, Umar N, Sabir S, et al (2016). Interleukin-10 as a marker of disease progression in dengue hemorrhagic fever. *J Coll Physicians Surg Pak*, 26(3):187-190.
- Mangione JNA, Huy NT, Lan NTP et al (2014). The association of cytokines with severe dengue in children. *Tropical Medicine and Health*, 42(4):137-44.
- Bộ Y Tế (2019). Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết Dengue. Quyết định số 3705/QĐ-BYT ngày 22/8/2019.
- Guzman MG, Harris E (2015). Dengue. *Lancet*, 385(9966):453-465.
- Chaturvedi UC, Agarwal R, Elbishbishi EA, et al (2000). Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 28(3):183-188.
- Butthep P, Chunhakan S, Yoksan S, et al (2012). Alteration of cytokines and chemokines during febrile episodes associated with endothelial cell damage and plasma leakage in dengue hemorrhagic fever. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 31(12):232-238.
- Chen LC, Lei HY, Liu CC, et al (2006). Correlation of serum levels of macrophage migration inhibitory factor with disease

severity and clinical outcome in dengue patients. *Am J Trop Med Hyg*, 74(1):142-147.

- Trần Thanh Hải (2019). Vai trò của cytokine, type và nồng độ virus dengue trong sốt xuất huyết dengue ở trẻ em. *Luận án Tiến sĩ Y học*, chuyên ngành Nhi khoa. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
- Hung NT, Lei HY, Lan NT, et al (2004). Dengue hemorrhagic fever in infants: a study of clinical and cytokine profiles. *Journal of Infectious Diseases*, 189(2):221-232.
- Singla M, Kar M, Sethi T, et al (2016). Immune Response to Dengue Virus Infection in Pediatric Patients in New Delhi, India—Association of Viremia, Inflammatory Mediators and Monocytes with Disease Severity. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(3):e0004497.
- Cardozo F, Baimukanova G, Lanteri MC, et al (2017). Serum from dengue virus-infected patients with and without plasma leakage differentially affects endothelial cells barrier function in vitro. *PLoS ONE*, 12(6):e0178820.
- Priyadarshini D, Gadia RR, Tripathy A, et al (2010). Clinical findings and pro-inflammatory cytokines in dengue patients in Western India: a facility-based study. *PLoS ONE*, 5(1):e8709.
- Juffrie M, Meer GM, Hack CE, et al (2001). Inflammatory mediators in dengue virus infection in children: interleukin-6 and its relation to C-reactive protein and secretory phospholipase A2. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 65(1):70-75.
- Huy NT, Thao NTH, Ha TTN et al (2013). Development of clinical decision rules to predict recurrent shock in dengue. *Critical Care*, 17(6):280.
- Suharti C, Setiati TE, Dolmans WMV et al (2002). The role of cytokines in activation of coagulation and fibrinolysis in dengue shock syndrome". *Thrombosis and Haemostasis*, 87(01):42-46
- de Melo Iani FC, Caldas S, Duarte MM et al (2016). Dengue patients with early hemorrhagic manifestations lose coordinate expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10 with the inflammatory cytokines IL-6 and IL-8. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 95(1):193-200.
- Tạ Văn Trâm (2004). Các yếu tố liên quan đến sốc sốt xuất huyết dengue kéo dài ở trẻ em. *Luận án Tiến sĩ Y học*, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
- Nguyễn Minh Tiến (2013). Hôi sức sốc kéo dài trong sốt xuất huyết dengue. Tăng Chí Thượng, Phác đồ điều trị Nhi khoa, pp.450-457. *Nhà xuất bản Y học*, TP. Hồ Chí Minh.

Ngày nhận bài báo:	10/11/2020
Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo:	01/02/2021
Ngày bài báo được đăng:	10/03/2021