

CLINICAL CHARACTERISTICS, LABORATORY FINDINGS AND TREATMENT OUTCOMES OF HYPOPHOSPHATEMIA IN CHILDREN WITH SEVERE DENGUE HEMORRHAGIC FEVER REQUIRING MECHANICAL VENTILATION AT CHILDREN'S HOSPITAL 2

Nguyen Trung Bao^{1*}, Pham Thi Thuy Dung¹, Mai Thi Hoai Thanh¹, Nguyen Xuan Thuy Quynh¹,
Do Chau Viet¹, Vo Thanh Luan¹

¹Intensive Care Unit for Infectious Diseases, Children's Hospital 2, 14 Ly Tu Trong Street, Saigon Ward, Ho Chi Minh City

Received: 12/01/2026

Revised: 13/02/2026; Accepted: 04/06/2026

SUMMARY

Objectives: To evaluate the clinical and paraclinical features, alongside the treatment outcomes of hypophosphatemia among pediatric patients with severe dengue hemorrhagic fever (DHF) requiring invasive mechanical ventilation at Children's Hospital 2.

Methods: A retrospective case series study was implemented. The cohort included children diagnosed with severe DHF on mechanical ventilation who had serum phosphorus tests between January and December 2022. To mitigate confounding bias, two cases of early mortality upon admission (Glasgow Coma Scale = 3) were excluded. The study analyzed characteristics based on the severity of hypophosphatemia and compared outcomes between subgroups that received intravenous phosphorus supplementation and those that did not, specifically in severe cases.

Results: Fifty-seven eligible pediatric patients were analyzed. The median age was 5.9 years (IQR 3-8), with males comprising 53%. The overall prevalence of hypophosphatemia was 84.2% (48/57), while severe hypophosphatemia accounted for 36.8% (21/57). At the lowest phosphorus level (nadir), the Glasgow score declined from 15 to 8, muscle strength weakened from 5 to 3.5, the PELOD-2 score climbed from 4.5 to 7, and the Vasoactive-Inotropic Score (VIS) surged from 0 to 10. The severe hypophosphatemia group (n=21) experienced a significantly longer duration of mechanical ventilation (median 7 vs. 4 days, p=0.005) and more days requiring vasoactive drugs (4 vs. 2 days, p=0.006) compared to the non-severe group (n=27). Notably, within the severe subgroup, patients receiving phosphorus therapy (n=13) demonstrated a reduced mortality rate and fewer ventilation days compared to untreated counterparts (n=8).

Conclusions: Hypophosphatemia is highly prevalent among severe DHF children requiring mechanical ventilation and is associated with prolonged respiratory and hemodynamic support. Although preliminary retrospective data suggest favorable outcomes for the phosphorus-treated group, larger prospective trials are warranted to definitively confirm the survival benefits of this intervention.

Keywords: hypophosphatemia, dengue hemorrhagic fever, mechanical ventilation, children, intensive care.

*Corresponding author

Email: nguyentrungbao921350@gmail.com **Phone:** (+84) 703835120 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD6.5298

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT CỤC ĐIỀU TRỊ HẠ PHOSPHO MÁU Ở TRẺ SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE NẶNG THỞ MÁY TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

Nguyễn Trung Bảo^{1*}, Phạm Thị Thùy Dung¹, Mai Thị Hoài Thanh¹, Nguyễn Xuân Thúy Quỳnh¹,
Đỗ Châu Việt¹, Võ Thành Luân¹

¹Khoa Hồi sức tích cực Nhiễm, Bệnh viện Nhi Đồng 2, 14 Lý Tự Trọng, phường Sài Gòn, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 12/01/2026

Ngày chỉnh sửa: 13/02/2026; Ngày duyệt đăng: 04/06/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng cùng với kết quả can thiệp bù phospho ở trẻ sốt xuất huyết Dengue (SXHD) nặng thở máy tại Bệnh viện Nhi Đồng 2.

Phương pháp: Thiết kế quan sát hồi cứu, mô tả hàng loạt ca. Đối tượng là các trẻ SXHD nặng thở máy và có dữ liệu xét nghiệm định lượng phospho huyết thanh trong giai đoạn từ tháng 1/2022 đến tháng 12/2022. Hai ca tử vong sớm ngay khi nhập viện (điểm Glasgow bằng 3) bị loại khỏi phân tích nhằm hạn chế sai lệch nhiều. Phân tích đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng theo mức độ hạ phospho máu, đồng thời đối chiếu kết cục giữa hai phân nhóm: có và không được truyền bù phospho tĩnh mạch đối với các trường hợp hạ mức độ nặng.

Kết quả: Tổng cộng 57 bệnh nhi thỏa tiêu chí phân tích. Độ tuổi trung vị đạt 5,9 (khoảng tứ phân vị [IQR]: 3-8), bé trai chiếm 53%. Trong nhóm bệnh nhi được chỉ định xét nghiệm, tỉ lệ ghi nhận hạ phospho máu lên tới 84,2% (48/57), với 36,8% (21/57) rơi vào ngưỡng hạ nặng. Vào lúc nồng độ phospho chạm mức đáy, tri giác bệnh nhân suy giảm (Glasgow từ 15 rớt xuống 8), sức cơ suy yếu (từ 5 còn 3,5), thang điểm đánh giá suy tạng PELOD-2 tăng từ 4,5 lên 7, và nhu cầu vận mạch (điểm VIS) vọt từ 0 lên 10. So với nhóm hạ phospho nhẹ/trung bình (n=27), nhóm hạ nặng (n=21) phải duy trì thở máy lâu hơn (trung vị 7 ngày so với 4 ngày, p=0,005) cũng như cần dùng thuốc vận mạch dài ngày hơn (4 ngày so với 2 ngày, p=0,006). Đáng chú ý, trong nhóm hạ phospho nặng, các trẻ được can thiệp bù phospho (n=13) có số ngày thở máy rút ngắn và tỉ lệ tử vong thấp hơn hẳn nhóm không được can thiệp (n=8).

Kết luận: Hiện tượng hạ phospho máu xảy ra rất thường xuyên ở bệnh nhi SXHD nặng cần thở máy, đồng thời có sự tương quan với việc kéo dài thời gian thở máy và duy trì vận mạch. Dù số liệu hồi cứu bước đầu cho thấy ưu thế về mặt kết cục ở nhóm được bù phospho, chúng ta vẫn cần thêm các thử nghiệm tiền cứu với quy mô lớn hơn để khẳng định chắc chắn lợi ích sống còn của liệu pháp này.

Từ khóa: hạ phospho máu, sốt xuất huyết dengue, thở máy, trẻ em, hồi sức tích cực.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phospho đóng vai trò là khoáng chất phong phú thứ hai trong cơ thể, giữ chức năng then chốt đối với quá trình chuyển hóa năng lượng (thông qua tổng hợp ATP), ổn định cấu trúc màng tế bào và điều tiết hoạt động protein [1]. Dù các triệu chứng hạ phospho máu thường không đặc hiệu, nhưng sự thiếu hụt nghiêm trọng có thể đe dọa tính mạng. Nhiều nghiên cứu trên quần thể bệnh nhân hồi sức tích cực (ICU) nói chung đã chứng minh hạ phospho máu làm kéo dài thời gian nằm viện, kéo dài thời gian thở máy và làm tăng tỉ lệ tử vong [2,3].

Tại Việt Nam, SXHD là một bệnh lý truyền nhiễm lưu hành mang gánh nặng bệnh tật thuộc hàng cao nhất khu vực Châu Á - Thái Bình Dương [4,5]. Ở thể bệnh nặng, đặc biệt khi xuất hiện hội chứng sốc (DSS), người bệnh bị thoát huyết tương nghiêm trọng, đi kèm rối loạn đông máu và tổn thương đa tạng. Quá trình sốc kéo dài, kết hợp với việc bồi hoàn dịch khối lượng lớn, tổn thương gan thận và gián đoạn nguồn dinh dưỡng qua

đường ruột, đã châm ngòi cho hàng loạt rối loạn chuyển hóa phức tạp, điển hình là hiện tượng giảm phospho máu.

Mặc dù hạ phospho máu rất phổ biến ở bệnh nhân ICU, nhưng vai trò và tác động của nó đối với bệnh nhi mắc SXHD nặng vẫn là một khoảng trống lớn trong y văn và chưa có hướng dẫn xử trí cụ thể trong phác đồ của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO). Đặc biệt trên nhóm bệnh nhi SXHD cần thở máy, sự cạn kiệt phospho sẽ làm giảm tổng hợp ATP, dẫn đến yếu cơ hô hấp (gây khó cai máy thở) và giảm sức co bóp cơ tim (tăng nhu cầu sử dụng thuốc vận mạch).

Nhằm làm rõ khoảng trống nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: (1) Mô tả tỉ lệ và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của tình trạng hạ phospho máu ở trẻ SXHD nặng thở máy; (2) Phân tích mối liên quan giữa mức độ hạ phospho máu với các kết cục lâm sàng quan trọng (thời gian thở máy, thời gian dùng vận mạch, tỉ lệ tử vong)

*Tác giả liên hệ

Email: nguyentrungbao921350@gmail.com Điện thoại: (+84) 703835120 DOI: 10.52163/yhc.v67iCD6.5298

và bước đầu quan sát sự khác biệt về kết cục ở nhóm bệnh nhân được bù phospho tĩnh mạch.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu quan sát hồi cứu.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Khoa Hồi sức tích cực Nhiễm, Bệnh viện Nhi Đồng 2, Thành phố Hồ Chí Minh, từ tháng 1/2022 đến tháng 12/2022.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Trẻ trên 1 tháng tuổi được chẩn đoán Sốt xuất huyết Dengue nặng (Severe Dengue) theo tiêu chuẩn WHO 2009 [5], có chỉ định thở máy xâm lấn và được làm xét nghiệm phospho máu ít nhất một lần trong quá trình điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhi có bệnh lý thận mạn, bệnh lý chuyển hóa bẩm sinh, không có xét nghiệm phospho máu hoặc hồ sơ bệnh án thiếu dữ liệu. Để đánh giá kết cục, nghiên cứu loại trừ 2 trường hợp bệnh nhi tử vong ngay lúc nhập viện (Glasgow 3 điểm).

2.4. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu toàn bộ. Trong thời gian nghiên cứu có 67 trẻ SXHD nặng thở máy, loại trừ 7 trường hợp không có xét nghiệm phospho máu và 1 trường hợp thiếu dữ liệu, 2 trường hợp bệnh nhi tử vong ngay lúc nhập viện kèm hôn mê sâu, còn lại 57 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào phân tích.

2.5. Phân nhóm điều trị và Phác đồ bù phospho

Thời điểm xét nghiệm phospho máu: Phospho máu được xét nghiệm thường quy tại thời điểm bệnh nhân nhập viện khoa Hồi sức tích cực. Sau đó, nồng độ phospho cùng các ion (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) được xét nghiệm theo dõi hàng ngày cho đến khi nồng độ phospho trở về bình thường.

Ngưỡng và chỉ định điều trị: Chỉ định bù phospho đường tĩnh mạch được đặt ra khi bệnh nhi có tình trạng hạ phospho máu nặng (Phospho $< 0,47 \text{ mmol/L}$) hoặc hạ phospho máu mức độ vừa ($0,47 \text{ mmol/L} \leq \text{Phospho} \leq 0,69 \text{ mmol/L}$) nhưng có kèm theo các triệu chứng lâm sàng nặng.

Phác đồ điều trị bổ sung phospho: Chế phẩm sử dụng là Phosphorus Phosphorus Aguetant (chứa Glucose-1-Phosphat dinatri tetrahydrate 250,8 mg/ml) với liều 0,08 - 0,24 mmol/kg/ngày. Thuốc được pha loãng và truyền tĩnh mạch liên tục trong thời gian từ 6 đến 12 giờ.

Lập lại xét nghiệm và theo dõi biến chứng: Nồng độ phospho máu cùng các ion đồ khác (đặc biệt là Canxi, Natri, Kali, Magie) bắt buộc được xét nghiệm kiểm tra lại sau 2 - 4 giờ kết thúc truyền. Bệnh nhi được theo dõi sát lượng nước tiểu, sinh hiệu và theo dõi điện tâm đồ liên tục qua monitor để phát hiện sớm biến chứng rối loạn nhịp tim. Việc kiểm tra này nhằm đánh giá mức độ đáp ứng điều trị, đồng thời tầm soát các biến chứng nguy hiểm của việc bù phospho tĩnh mạch như tình trạng tăng phospho máu quá mức, hạ canxi máu phản ứng (do tăng tạo phức hợp canxi-phospho), từ đó có hướng điều chỉnh kịp thời.

Phân nhóm điều trị: Do tính chất hồi cứu trong giai đoạn năm 2022, việc phân nhóm mang tính ngẫu nhiên khách

quan dựa trên sự sẵn có của thuốc. Cụ thể, các bệnh nhi có chỉ định bù phospho tĩnh mạch sẽ được truyền thuốc và đưa vào nhóm “điều trị” nếu bệnh viện đang có sẵn chế phẩm. Trong các thời điểm bệnh viện đứt gãy nguồn cung ứng thuốc, bệnh nhi không có chế phẩm để truyền sẽ được đưa vào nhóm “không điều trị”.

2.6. Định nghĩa biến số

Hạ phospho máu được định nghĩa theo tiêu chuẩn quốc tế [1,6]: hạ nhẹ ($1,0-1,29 \text{ mmol/L}$), trung bình ($0,65-0,99 \text{ mmol/L}$) và nặng ($<0,65 \text{ mmol/L}$). Thời điểm hạ phospho máu nặng nhất (Nadir phosphatemia): Được định nghĩa là thời điểm nồng độ phospho máu giảm xuống mức thấp nhất trong suốt quá trình theo dõi điều trị tại khoa Hồi sức tích cực của mỗi bệnh nhân.

SXHD nặng chẩn đoán theo WHO 2009 khi có sốc, xuất huyết nặng hoặc tổn thương cơ quan đích. Sốc nặng là sốc độ 4 với huyết áp không đo được hoặc tụt huyết áp kèm rối loạn tri giác, thiếu niệu hoặc nhiễm toan chuyển hóa.

Thang điểm đánh giá:

Mức độ rối loạn tri giác được đánh giá bằng Thang điểm Glasgow có điều chỉnh theo tuổi cho trẻ em (Modified Glasgow Coma Scale for infants and children), phân loại cho trẻ < 2 tuổi và ≥ 2 tuổi.

Sức cơ được đánh giá theo thang điểm của Hội đồng Nghiên cứu Y khoa (Medical Research Council - MRC) với thang điểm từ 0 đến 5.

Thang điểm PELOD-2 đánh giá mức độ rối loạn chức năng đa cơ quan [7]. Điểm VIS đánh giá mức độ hỗ trợ tuần hoàn [8].

2.7. Thu thập và xử lý số liệu

Thu thập số liệu từ hồ sơ bệnh án theo mẫu thống nhất. Quá trình phân tích thống kê được lựa chọn dựa trên phân phối của dữ liệu:

Biến định tính: Trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm, được so sánh bằng phép kiểm Chi-bình phương (χ^2) hoặc phép kiểm chính xác Fisher (Fisher's exact test) khi có các ô kì vọng nhỏ hơn 5.

Biến định lượng:

Dữ liệu có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. So sánh 2 nhóm độc lập bằng phép kiểm T-test độc lập (Independent T-test) và so sánh dữ liệu bất cặp bằng phép kiểm T-test ghép cặp (Paired T-test).

Dữ liệu có phân phối không chuẩn (như điểm Glasgow, sức cơ, thời gian thở máy, ngày dùng vận mạch...) được trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị (IQR). So sánh 2 nhóm độc lập bằng phép kiểm phi tham số Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney U test). Đối với dữ liệu bất cặp (ví dụ: so sánh cùng một biến số giữa thời điểm nhập viện và thời điểm hạ phospho nặng nhất), nghiên cứu sử dụng phép kiểm phi tham số Wilcoxon signed-rank test. Mức ý nghĩa thống kê được xác định khi giá trị $p < 0,05$. Phân tích dữ liệu bằng phần mềm STATA 17.0.

Quá trình thu thập dữ liệu được thực hiện nghiêm ngặt: các Bác sĩ (BS) Mai Thị Hoài Thanh, Nguyễn Xuân Thúy Quỳnh, và Phạm Thị Thùy Dung chịu trách nhiệm đọc và trích xuất dữ liệu từ hồ sơ bệnh án. Sau đó, BS Nguyễn

Trung Bạo và BS Võ Thành Luân thực hiện kiểm tra chéo và rà soát độc lập để loại trừ các sai số nhập liệu, đảm bảo độ chính xác cao nhất cho bộ dữ liệu.

2.8. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Nhi Đồng 2 phê duyệt (mã số CS/ND 2/23/10). Thông tin bệnh nhân được mã hóa và bảo mật.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Trong 57 bệnh nhân, tuổi trung vị là 5,9 tuổi (IQR 3-8), nhóm 2-10 tuổi chiếm đa số (72,8%). Nam giới chiếm 53% (30/57). BMI trung vị 19,5 kg/m² (IQR 16-22), tỉ lệ thừa cân 23,7% và béo phì 15,3%. Thời gian từ khởi phát sốt đến nhập viện trung vị là 3,5 ngày. Tại thời điểm nhập viện: (1) Hầu hết bệnh nhân (95%, 54/57) nhập viện với sốc SXHD, trong đó sốc nặng chiếm 32% (18/57); (2) Ngày vào sốc trung vị là ngày 4 của bệnh; (3) 49% bệnh nhân (28/57) được chuyển từ tuyến tỉnh; (4) Tái sốc xảy ra ở 26% (15/57).

3.2. Tỉ lệ và đặc điểm hạ phospho máu

Trong 57 bệnh nhân, 48 trường hợp (84,2%) có hạ phospho máu, bao gồm: hạ nhẹ 16 ca (28%), hạ trung bình 11 ca (19%), hạ nặng 21 ca (37%). Tỉ lệ hạ phospho ở nhóm sốc nặng cao hơn nhóm sốc thường (75% so với 61%). Nhóm hạ phospho nặng có tỉ lệ nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn cao hơn (86,3% so với 71% ở nhóm hạ không nặng) và tỉ lệ lọc máu/thay huyết tương cao hơn (32% so với 7,1%). Nồng độ phospho máu trung vị tại thời điểm nhập viện của toàn bộ bệnh nhi là 1,26 mmol/L (IQR: 1,02-1,46). Ở thời điểm hạ phospho máu nặng nhất (nadir) trong quá trình nằm hồi sức, nồng độ phospho rất xuống mức trung vị là 0,56 mmol/L (IQR: 0,34-0,75). Phân tích theo nhóm cho thấy, nồng độ phospho trung vị thấp nhất ghi nhận ở nhóm hạ phospho nặng là 0,42 mmol/L, so với 0,85 mmol/L ở nhóm hạ không nặng.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng theo mức độ hạ phospho máu tại thời điểm nhập viện

Đặc điểm	Không hạ P (n=9)	Hạ P không nặng (n=27)	Hạ P nặng (n=21)
Tuổi, năm	6,6 (3-10)	7,5 (4-9)	4,9 (3-7)
Nữ, n(%)	2 (22)	13 (46)	12 (54)
Sốc nặng, n(%)	5 (55,6)	9 (32)	6 (27)
Nuôi ăn TM, n(%)	0 (0)	20 (71)	19 (86,3)
Lọc máu/TPE, n(%)	0 (0)	2 (7,1)	7 (32)
AST, U/L	125 (104-1416)	434 (143-1502)	1243 (303-3265)
Tiểu cầu, k/ μ L	64 (25-88)	36 (22-55)	14 (9-22)
VIS, điểm	0 (0-10)	0 (0-12,5)	19 (0-24)
PELOD-2, điểm	5 (4-8)	4 (2-9,2)	5,5 (4-8)
Phospho máu lúc nhập viện, mmol/L	1,5 (1,34-2,2)	1,38 (1,2-2,1)	1,25 (1,2-1,6)

P: phospho; TM: tĩnh mạch; TPE: thay huyết tương; VIS: vasoactive inotropic score. Số liệu trình bày dạng trung vị (IQR) hoặc n (%).

3.3. Đặc điểm tại thời điểm hạ phospho máu nặng nhất

Bảng 2. So sánh các thông số tại thời điểm nhập viện và thời điểm hạ phospho nặng nhất

Đặc điểm	Nhập viện	Hạ P nặng nhất
Glasgow, điểm	15 (11-15)	8 (8-8)
Sức cơ, điểm	5 (5-5)	3,5 (3-4)
VIS, điểm	0 (0-12,5)	10 (0-25)
PELOD-2, điểm	4,5 (2-8)	7 (6-8)
EF, %	60 (57-65)	60 (54-65)

Số liệu trình bày dạng trung vị (IQR). VIS: vasoactive inotropic score; EF: ejection fraction.

3.4. Kết cục theo mức độ hạ phospho máu

Bảng 3. So sánh kết cục giữa nhóm hạ phospho nặng và hạ phospho không nặng

Kết cục	Hạ P nặng (n=21)	Hạ P không nặng (n=27)	p
Glasgow, điểm	8 (5 – 12)	12 (9 – 15)	0,025*
Sức cơ, điểm	3 (1 – 4)	4 (3 – 5)	0,038*
PELOD-2, điểm	10 (7 – 14)	5 (3 – 8)	0,028*
Ngày thở máy	7 (5 – 9)	4 (3 – 6)	0,005*
Ngày lọc máu	4 (2 – 6)	1 (0 – 2)	<0,001*
Ngày vận mạch	4 (2 – 6)	2 (1 – 3,5)	0,006*
Tử vong, n(%)	9 (43%)	4 (15%)	0,034**

Số liệu trình bày dạng Trung vị (Khoảng tứ phân vị) hoặc n (%).

* Phép kiểm Wilcoxon rank-sum test; ** Phép kiểm Fisher's exact test.

3.5. Kết cục giữa nhóm có điều trị và không điều trị hạ phospho nặng

Trong 21 bệnh nhân hạ phospho nặng, 13 trường hợp (62%) được điều trị bổ sung phospho tĩnh mạch. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm nhập viện của hai nhóm tương đồng ($p > 0,05$) (Bảng 4). Nhóm được điều trị có điểm Glasgow xuất viện cao hơn (15 so với 3, $p=0,006$), sức cơ tốt hơn (5 so với 0, $p=0,045$), điểm PELOD-2 thấp hơn (3 so với 16, $p=0,009$), ngày thở máy ngắn hơn (6 so với 7, $p=0,001$) và tỉ lệ tử vong thấp hơn (15% so với 87%, $p=0,0016$).

Bảng 4. Đặc điểm ban đầu tại thời điểm nhập viện của nhóm có và không điều trị hạ phospho máu nặng

Nhóm hạ Phospho máu nặng ở thời điểm nhập viện N=21	Có điều trị N=13	Không điều trị N=8	P value
Sốc độ 3, n(%)	7 (53)	4 (50)	0,86*
Sốc độ 4, n(%)	4 (31)	1 (12,5)	0,35*
Hct cao nhất, (%)	41(41-45)	41(36-48)	0,85*
AST, (U/L)	1089(271-3255)	1202(818-3640)	0,51*
ALT, (U/L)	512 (173-1014)	357 (310-1031)	0,66*
Creatinin, (umol/L)	55 (42-67)	50 (40-63)	0,56*
INR	2,2 (1,6-2,8)	2,4 (1,8-3,5)	0,71*

Nhóm hạ Phospho máu nặng ở thời điểm nhập viện N=21	Có điều trị N=13	Không điều trị N=8	P value
Lactate máu, (mmol/L)	4,2 (2,9-7,6)	3 (2,1-5,3)	0,38*
Glasgow(GCS), (điểm)	15 (10-15)	15 (12-15)	0,93*
Sức cơ, (điểm)	5 (5-5)	5 (4,8-5)	0,52*
Phân suất tổng máu,(%)	65(56-61)	59(55-66)	0,32*
Điểm vận mạch VIS, điểm	8 (0-0)	8 (0-31)	0,49*
Điểm Pelod-2, điểm	6 (4-6)	5 (3,5-8,5)	0,85*

Số liệu trình bày dạng Trung vị (Khoảng tứ phân vị IQR) hoặc tần số n (%). Phép kiểm Wilcoxon rank-sum test cho các biến định lượng và Fisher's exact test cho biến định tính.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ hạ phospho máu rất cao (84,2%) trong nhóm trẻ SXHD nặng thở máy được chỉ định xét nghiệm định lượng phospho. Kết quả này cao hơn so với các báo cáo quốc tế về hạ phospho máu ở trẻ bệnh nặng như của Santana e Meneses (tỉ lệ 71,6% trong 10 ngày đầu nhập ICU), Kilic (60,2%), hay Shah và cộng sự (71,6%) [2,3,6]. Sự khác biệt này có thể được giải thích do đặc thù dân số nghiên cứu của chúng tôi nặng hơn, tất cả đều trong tình trạng sốc và cần thở máy xâm lấn. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý đến nguy cơ sai lệch chọn mẫu (selection bias) khi trên thực tế lâm sàng, các bác sĩ thường ưu tiên xét nghiệm điện giải cho những ca bệnh diễn tiến nặng hoặc có nghi ngờ rối loạn chuyển hóa; do đó tỉ lệ phổ biến này có thể đã bị phóng đại và không hoàn toàn đại diện cho toàn bộ quần thể trẻ SXHD nặng thở máy.

Cơ chế hạ phospho máu ở bệnh nhân SXHD nặng là đa yếu tố, bao gồm: tình trạng rò rỉ huyết tương làm mất điện giải và phospho; giảm nguồn cung do nhịn ăn vì sốc kéo dài hoặc xuất huyết tiêu hóa; tái phân bố nội bào do kiềm hô hấp khi thở máy; và mất phospho qua màng lọc máu/thay huyết tương [1,9]. Trong nghiên cứu này, ghi nhận 86,3% bệnh nhân hạ phospho nặng cần nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn và 32% có can thiệp lọc máu/thay huyết tương, hoàn toàn phù hợp với các yếu tố nguy cơ làm trầm trọng thêm sự cạn kiệt phospho đã được báo cáo trong y văn.

Tại thời điểm nồng độ phospho máu giảm xuống mức thấp nhất (nadir), bệnh nhân có biểu hiện giảm tri giác (điểm Glasgow trung vị giảm từ 15 xuống 8), giảm sức cơ (từ 5 xuống 3,5), kèm theo tình trạng huyết động và suy đa tạng diễn tiến xấu hơn (điểm VIS và PELOD-2 đều tăng). Sự suy giảm chức năng thần kinh cơ này hoàn toàn phù hợp với cơ chế sinh lý bệnh của hạ phospho máu: sự cạn kiệt phospho được cho là cản trở quá trình tổng hợp ATP và 2,3-DPG, từ đó có thể góp phần làm suy giảm co bóp cơ hô hấp, cơ tim và giảm vận chuyển oxy đến mô [1]. Phân tích tổng quan hệ thống năm 2021 của Reintam Blaser và cộng sự cũng ủng hộ lập luận này khi báo cáo hạ phospho máu có liên quan đến việc kéo dài thời gian thở máy và nằm hồi sức ở cả người lớn và trẻ em [9].

Về mặt kết cục, nhóm hạ phospho máu nặng có thời gian thở máy, số ngày dùng vận mạch dài hơn và tỉ lệ tử vong cao hơn so với nhóm không hạ phospho nặng. Đặc biệt,

trong phân nhóm hạ phospho nặng, những trường hợp được điều trị bổ sung phospho ghi nhận có kết cục khả quan hơn. Phát hiện này cũng đồng thuận với nghiên cứu của Vo và cộng sự về sốc SXHD sâu ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đồng 2, cho thấy tiên lượng tử vong rất cao ở nhóm cần thở máy [10]. Mặc dù các bằng chứng sinh lý bệnh ủng hộ tác động tiêu cực của hạ phospho máu lên các cơ quan, chúng ta cần nhìn nhận mối liên quan này dưới góc độ đa chiều. Tình trạng hạ phospho máu nghiêm trọng rất có thể đóng vai trò như một dấu chỉ của mức độ bệnh nặng (marker of disease severity) hơn là một nguyên nhân trực tiếp và duy nhất dẫn đến kết cục xấu. Thực tế dữ liệu cho thấy, nhóm hạ phospho nặng có tỉ lệ cần nuôi ăn tĩnh mạch (86,3%) và lọc máu/thay huyết tương (32%) cao hơn hẳn. Bản thân tình trạng sốc sâu kéo dài gây thiếu máu nuôi ruột, hội chứng viêm toàn thân ồ ạt, việc sử dụng catecholamine liều cao và sự mất phospho qua màng CRRT/TPE đều là những yếu tố trực tiếp làm cạn kiệt phospho. Do đó, bệnh nhi càng suy kiệt, mức độ hạ phospho máu càng sâu.

Hạn chế của nghiên cứu: Nghiên cứu mang thiết kế quan sát hồi cứu với cỡ mẫu nhỏ, do đó không thể tránh khỏi các sai lệch cố hữu. Thứ nhất, chúng tôi không thể tách rời hoàn toàn tác động độc lập của hạ phospho máu ra khỏi bệnh cảnh suy đa tạng nền của trẻ, do đó chưa thể khẳng định chắc chắn mối quan hệ nhân quả. Thứ hai, do hạn chế về số lượng bệnh nhân, phân tích của chúng tôi chỉ dừng lại ở mức độ đơn biến mà chưa thực hiện được các mô hình hồi quy đa biến nhằm kiểm soát triệt để các yếu tố gây nhiễu (confounding factors) ảnh hưởng đến kết cục thời gian thở máy và tỉ lệ tử vong. Cuối cùng, dù việc phân nhóm điều trị mang tính khách quan do phụ thuộc vào nguồn cung ứng thuốc, nhưng vẫn tiềm ẩn nguy cơ sai lệch chỉ định (confounding by indication). Cần có các nghiên cứu tiền cứu lớn hơn để xác định rõ vai trò của việc tầm soát thường quy và hiệu quả thực sự của liệu pháp bổ sung phospho.

5. KẾT LUẬN

Tình trạng hạ phospho máu được ghi nhận với tỉ lệ cao (84,2%) trong nhóm trẻ sốt xuất huyết Dengue nặng thở máy được chỉ định định lượng phospho, trong đó mức độ hạ nặng chiếm 36,8%. Hạ phospho máu nặng có liên quan đến các kết cục lâm sàng xấu hơn, đặc biệt là việc kéo dài thời gian thở máy và thời gian sử dụng thuốc vận mạch. Trong phân nhóm hạ phospho nặng, nghiên cứu ghi nhận có mối liên quan giữa việc bổ sung phospho tĩnh mạch và kết cục tốt hơn; tuy nhiên, do hạn chế của thiết kế quan sát hồi cứu và nguy cơ nhiễu (sai lệch chỉ định, sai lệch sống còn), chưa thể suy luận mối quan hệ nhân quả từ kết quả này. Những phát hiện này ủng hộ việc cân nhắc theo dõi nồng độ phospho máu ở bệnh nhi SXHD nặng có thở máy. Cần có các nghiên cứu tiền cứu lớn hơn để xác định rõ vai trò của việc tầm soát thường quy và hiệu quả thực sự của liệu pháp bổ sung phospho.

Đóng góp của các tác giả: Nguyễn Trung Bạo: thiết kế nghiên cứu, thu thập số liệu, phân tích, viết bản thảo. Phạm Thị Thùy Dung, Mai Thị Hoài Thanh, Nguyễn Xuân Thúy Quỳnh, Đỗ Châu Việt, Võ Thành Luân: thu thập số

liệu, đóng góp chỉnh sửa bản thảo. Tất cả tác giả đã đọc và đồng ý với bản thảo cuối cùng.

Xung đột lợi ích: Không có.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Đồng 2, Khoa Hồi sức tích cực Nhiễm và Phòng Kế hoạch Tổng hợp đã hỗ trợ thực hiện nghiên cứu.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med.* 2005;118(10):1094-1101. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.02.014
- [2] Santana e Meneses JF, Leite HP, de Carvalho WB, Lopes E Jr. Hypophosphatemia in critically ill children: prevalence and associated risk factors. *Pediatr Crit Care Med.* 2009;10(2):234-238. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181937042
- [3] Kilic O, Demirkol D, Ucsel R, Citak A, Karabocuoglu M. Hypophosphatemia and its clinical implications in critically ill children: a retrospective study. *J Crit Care.* 2012;27(5):474-479. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.03.005
- [4] Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496(7446):504-507. DOI: 10.1038/nature12060
- [5] World Health Organization. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. Geneva: WHO; 2009. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/44188>
- [6] Shah SK, Irshad M, Gupta N, Kabra SK, Lodha R. Hypophosphatemia in Critically Ill Children: Risk Factors, Outcome and Mechanism. *Indian J Pediatr.* 2016;83(12-13):1379-1385. DOI: 10.1007/s12098-016-2188-x
- [7] Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, et al. PELOD-2: an update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction score. *Crit Care Med.* 2013;41(7):1761-1773. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a2bbd
- [8] Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(2):234-238. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181b806fc
- [9] Reintam Blaser A, Gunst J, Ichai C, et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children - A systematic review. *Clin Nutr.* 2021;40(4):1744-1754. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.045
- [10] Vo LT, Nguyen DT, Tran TN, et al. Pediatric Profound Dengue Shock Syndrome and Use of Point-of-Care Ultrasound During Mechanical Ventilation to Guide Treatment: Single-Center Retrospective Study, 2013-2021. *Pediatr Crit Care Med.* 2024;25(4):e177-e185. DOI: 10.1097/PCC.0000000000003413

