

Nghiên cứu mối liên quan giữa kiểu gen virus với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue

Association between serotype and clinical, paraclinical characteristics in patients with Dengue fever

Vũ Viết Sáng¹, Phạm Văn Chung¹,
Lê Nguyễn Hà Anh^{2,3}, Trương Nhật Mỹ¹,
Nguyễn Thị Hiệp¹ và Nguyễn Trọng Thế^{1*}

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
²Bệnh viện 198 - Bộ Công An,
³Đại học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa kiểu gen virus Dengue và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 1 năm 2021 đến tháng 12 năm 2024 trên 145 bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue. Bệnh nhân được phân thành 4 nhóm theo kiểu gen virus (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) dựa trên kết quả PCR sử dụng bộ kit thương mại Sacace™ Dengue Real-TM Genotype V63 (CE-IVD). Phương pháp nghiên cứu là mô tả cắt ngang và phân tích so sánh các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. **Kết quả:** Kiểu gen Dengue 2 (DENV-2) chiếm tỷ lệ cao nhất (60,7%) và liên quan đến mức độ bệnh nặng hơn, với tỷ lệ bệnh nhân có dấu hiệu cảnh báo (76,3%) và bệnh nặng (84,2%) cao hơn so với DEN-1 (21,1% và 15,8%) có ý nghĩa thống kê ($p=0,002$). Kiểu gen DENV-4 được phát hiện với tỷ lệ 2,8% và không phát hiện kiểu gen DENV-3. Các triệu chứng như sốt, đau đầu không có sự khác biệt giữa DEN-1 và DEN-2. Tuy nhiên, DEN-2 có tỷ lệ xuất huyết dưới da và tràn dịch cao hơn ($p=0,001$). Bệnh nhân DEN-2 có số lượng tiểu cầu thấp và hematocrit cao hơn DEN-1 ($p=0,04$ và $p=0,033$). **Kết luận:** Kiểu gen DENV-2 liên quan đến bệnh nặng hơn, với các triệu chứng xuất giảm tiểu cầu và tăng hematocrit rõ rệt hơn so với kiểu gen DENV-1.

Từ khóa: Sốt xuất huyết dengue, virus Dengue, kiểu gen.

Summary

Objective: This study aimed to investigate the association between serotypes and clinical, paraclinical characteristics in patients with Dengue fever. **Subject and method:** The study was conducted at the 108 Military Central Hospital from January 2021 to December 2024 on 145 patients with Dengue fever. Patients were classified into 4 groups based on the serotype (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4) identified by PCR. A cross-sectional descriptive study design was used to compare clinical and paraclinical features. **Result:** DEN-2 was the most prevalent (60.7%) and was associated with more severe

Ngày nhận bài: 21/03/2025, ngày chấp nhận đăng: 08/05/2025

* Tác giả liên hệ: Drthe108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

disease, with higher rates of warning signs (76.3%) and severe Dengue (84.2%) compared to DEN-1 (21.1% and 15.8%), which were statistically significant ($p=0.002$). Prevalence of fever and headache was not significantly different between DEN-1 and DEN-2. However, DEN-2 had higher rates of petechial hemorrhages and pleural effusion ($p=0.001$). Patients with DEN-2 had significantly lower platelet counts and higher hematocrit levels compared to that of patients with DEN-1 ($p=0.04$ and $p=0.033$). *Conclusion:* DENV-2 is associated with disease severity, with notable hemorrhagic symptoms and hematologic changes compared to that of DENV-1.

Keywords: Dengue fever, dengue virus, serotype.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt xuất huyết Dengue (SXHD) là bệnh truyền nhiễm lây qua muỗi với khoảng 390 triệu ca mắc mỗi năm, trong đó 96 triệu ca có biểu hiện nặng ¹. Đông Nam Á, bao gồm Việt Nam, là khu vực chịu ảnh hưởng nặng nề nhất ¹.

Virus Dengue có bốn kiểu gen (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4), mỗi kiểu gen có thể gây ra các biểu hiện lâm sàng và tiên lượng bệnh khác nhau. DENV-2 thường liên quan đến các trường hợp nặng hơn, như sốc Dengue (DSS), trong khi DENV-1 và DENV-3 thường gây triệu chứng nhẹ hơn ². Tuy nhiên, sự khác biệt này thay đổi tùy theo thời gian, vùng địa lý và đặc điểm dân số ³.

Tại Việt Nam, sốt xuất huyết Dengue lưu hành thường xuyên và bùng phát dịch lớn ^{4, 5}. Hiện chưa có nghiên cứu đầy đủ so sánh chi tiết đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng giữa các kiểu gen virus. Việc hiểu rõ sự khác biệt này rất quan trọng trong chẩn đoán, điều trị và dự phòng, đặc biệt trong bối cảnh biến đổi khí hậu và các biến chứng mới làm tăng nguy cơ tái nhiễm và bệnh nặng do hiện tượng tăng cường miễn dịch phụ thuộc kháng thể (Antibody-dependent enhancement - ADE) ^{5, 6}.

Do đó, nghiên cứu "Nghiên cứu mối liên quan giữa kiểu gen vi rút với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue" được thực hiện nhằm làm rõ các đặc điểm đặc trưng của từng kiểu gen virus, hỗ trợ nâng cao hiệu quả điều trị và tiên lượng bệnh tại Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Tổng số 145 bệnh nhân SXHD điều trị tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 1 năm 2021 đến tháng 12 năm 2024. Tiêu chuẩn lựa chọn: Theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (2009) ⁷:

Sốt cấp diễn từ 2 - 7 ngày, kèm theo có biểu hiện xuất huyết, xét nghiệm tiểu cầu giảm, hematocrit tăng > 20% giá trị bình thường, test dengue NS1 (+) và/hoặc IgM (+) và xét nghiệm PCR định kiểu gen dengue (+).

Tiêu chuẩn loại trừ: BN mắc các bệnh tự miễn (xuất huyết giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết tự miễn...), bệnh lý gan gây giảm tiểu cầu, phụ nữ mang thai, người bệnh suy giảm miễn dịch (HIV, ung thư...).

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả cắt ngang phân tích, kết hợp so sánh đặc điểm giữa các nhóm bệnh nhân mắc sốt xuất huyết do từng kiểu gen virus Dengue.

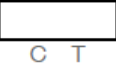
Các nhóm được chia thành 4 nhóm theo kiểu gen virus (DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4). Xác định dựa vào kit PCR tại Bệnh viện TƯQĐ 108.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. Kiểm định Chi-square: So sánh tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng giữa các nhóm. Kiểm định ANOVA hoặc Kruskal-Wallis: So sánh các chỉ số cận lâm sàng (số lượng tiểu cầu, men gan, v.v.).

2.3. Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

SD Bioline Dengue NS1 Ag (Catalog#: 11FK50).

SD Bioline Dengue IgM/IgG (Catalog#: 11FK20).

Xét nghiệm	Quy trình tham khảo theo hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất cung cấp	Phân tích kết quả
SD Bioline Dengue NS1 Ag	-Quy trình thực hiện xét nghiệm (tham khảo hướng dẫn sử dụng do nhà sản xuất cung cấp): -Nhỏ 3 giọt máu (khoảng 100 µl) huyết thanh/huyết tương/máu vào vị trí có hình tròn hoặc có chữ "S". -Đợi 15 - 20 phút.	 Negative  Positive  Invalid  Invalid
SD Bioline Dengue IgM/IgG	-Quy trình thực hiện xét nghiệm (tham khảo hướng dẫn sử dụng do nhà sản xuất cung cấp): -Nhỏ 10µl máu vào vị trí nhỏ bệnh phẩm có đánh dấu chữ "S". -Nhỏ 4 giọt chất pha loãng vào ô hình tròn sau đó đợi 15 – 20 phút.	 Negative  Positive  Invalid  Invalid

Real-time PCR

Tách chiết RNA: Sử dụng bộ KIT QIAamp Viral RNA Mini KIT (Qiagen Cat#: 52906) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Phản ứng real-time PCR: Kỹ thuật one-step Real-time reverse transcriptase PCR sẽ được sử dụng, sử dụng bộ kit thương mại Sacace™ Dengue Real-TM Genotype V63 (CE-IVD) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Các xét nghiệm trên được thực hiện tại: Khoa Sinh học phân tử-Viện NCKH Y-Dược lâm sàng 108.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức Bệnh viện TƯQĐ 108.

Bệnh nhân được giải thích rõ ràng và đồng ý tham gia bằng văn bản.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Biến số nghiên cứu		Số BN (n = 145)	Tỷ lệ %
Giới	Nam	70	48,3
	Nữ	75	51,7
Tuổi trung bình	Nam	49,04 ± 18,56	

Biến số nghiên cứu		Số BN (n = 145)	Tỷ lệ %
	Nữ	49,85 ± 17,95	
Mức độ bệnh	Sốt xuất huyết Dengue	88	60,7
	Sốt XH Dengue có DHCB	38	26,2
	Sốt XH Dengue nặng	19	13,1
Bệnh nền	Tăng huyết áp	33	22,8
	Đái tháo đường	14	9,7
	Viêm loét dạ dày	10	6,9
	Khác	26	17,9
	Không có bệnh nền	82	56,6
Kiểu gen	1	53	36,6
	2	88	60,7
	3	0	0
	4	4	2,8

Nhận xét: Trong 145 bệnh nhân có kết quả PCR định kiểu gen virus: không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa 2 nhóm nam và nữ. Bệnh nền thường gặp nhất là tăng huyết áp (22,8%). Kiểu gen DENV-2 chiếm tỷ lệ cao nhất (60,7%), không phát hiện DENV-3 trong nhóm đối tượng nghiên cứu.

Bảng 2. Liên quan giữa kiểu gen virus và mức độ bệnh

Mức độ bệnh Kiểu gen	Sốt XH Dengue (n = 88) (%)		Sốt XHD có DHCB (n = 38) (%)		Sốt XH Dengue nặng (n = 19) (%)		p
	n	%	n	%	n	%	
DEN-1	42	47,7	8	21,1	3	15,8	0,002
DEN-2	43	48,9	29	76,3	16	84,2	
DEN-3	0	0	0	0	0	0	Không phân tích
DEN-4	3	3,4	1	2,6	0	0	

Kiểm định: chi - square.

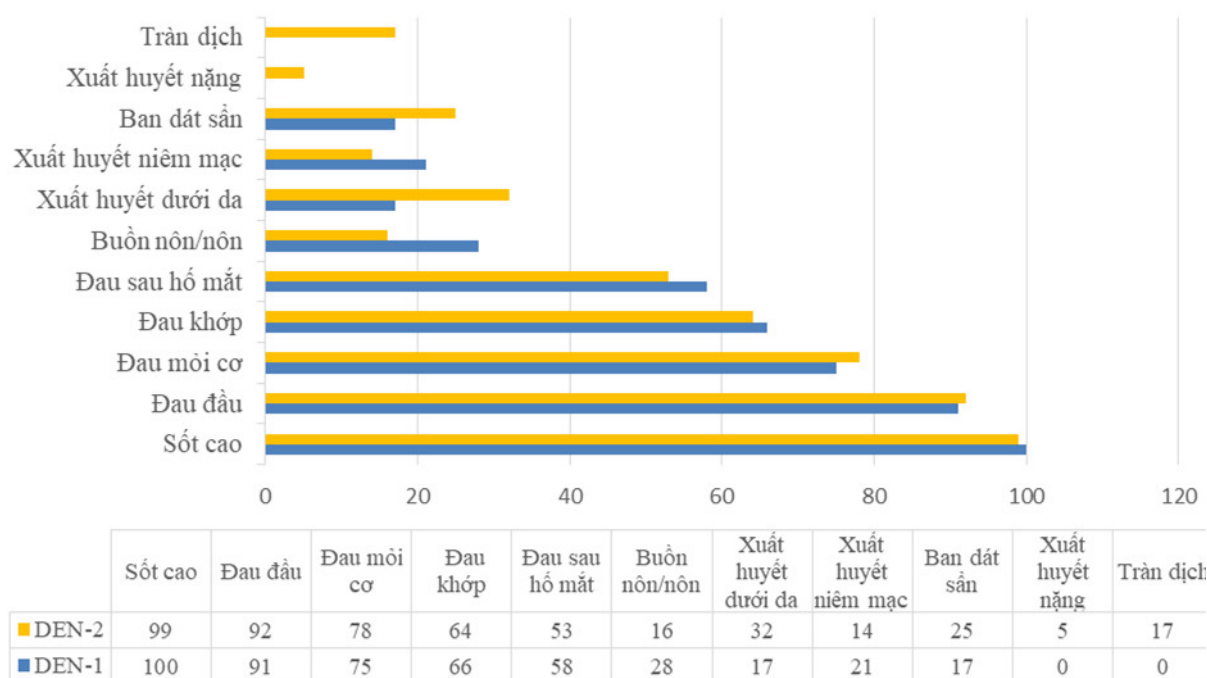
Nhận xét: Số bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue có dấu hiệu cảnh báo và Dengue nặng chủ yếu ở kiểu gen 2 chiếm 76,3% và 84,2% cao hơn so với kiểu gen 1 có tỷ lệ tương ứng là: 21,1% và 15,8%.

Bảng 3. Tỷ lệ mắc bệnh trong từng nhóm kiểu gen và mối liên quan của chúng

Kiểu gen Mức độ bệnh	DENV-1 (n = 53)		DENV-2 (n = 88)		p
	n	%	n	%	
SXH Dengue	42	79,2	43	48,9	0,914
SXH Dengue có DHCB	8	15,1	29	33	0,001
SXH Dengue nặng	3	5,7	16	18,1	0,003

Kiểm định: chi -square

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ mức độ bệnh SXHD giữa 2 nhóm kiểu gen DENV-1 và DENV-2. Tỷ lệ mắc SXHD có DHCB và SXHD nặng ở kiểu gen DENV-2 cao hơn ở kiểu gen DENV-1.



Biểu đồ 1. So sánh đặc điểm lâm sàng giữa 2 type virus Dengue

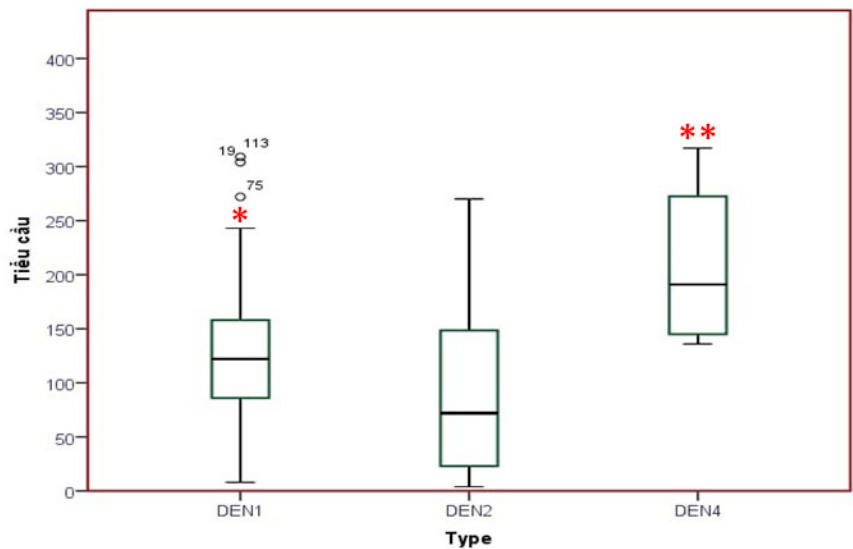
Nhận xét: Các triệu chứng toàn thân: Sốt cao, đau đầu, đau mỏi cơ khớp phổ biến và không khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm bệnh nhân kiểu gen 1 và 2. Các biểu hiện xuất huyết nặng và tràn dịch không được ghi nhận ở nhóm kiểu gen 1 (khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$ với triệu chứng tràn dịch).

Bảng 4. Mối liên quan giữa hoạt độ enzyme gan với kiểu gen Dengue

Typy virus Dengue Enzyme gan		DEN-1		DEN-2		p
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
AST (U/l)	≤ 80	34	64,2	48	55,8	0,224*
	81 -200	14	26,4	21	24,4	
	201 - 400	3	5,7	6	7	
	> 400	2	3,8	11	12,8	
	Trung bình	146,96 ± 48,512		385,94 ± 144,95		
ALT (U/l)	≤ 80	41	77,4	59	69,4	0,426*
	81 -200	10	18,9	14	16,5	
	201 - 400	0	0	5	5,9	
	> 400	2	3,8	7	8,2	
	Trung bình	90,42 ± 27,172		163,15 ± 46,26		

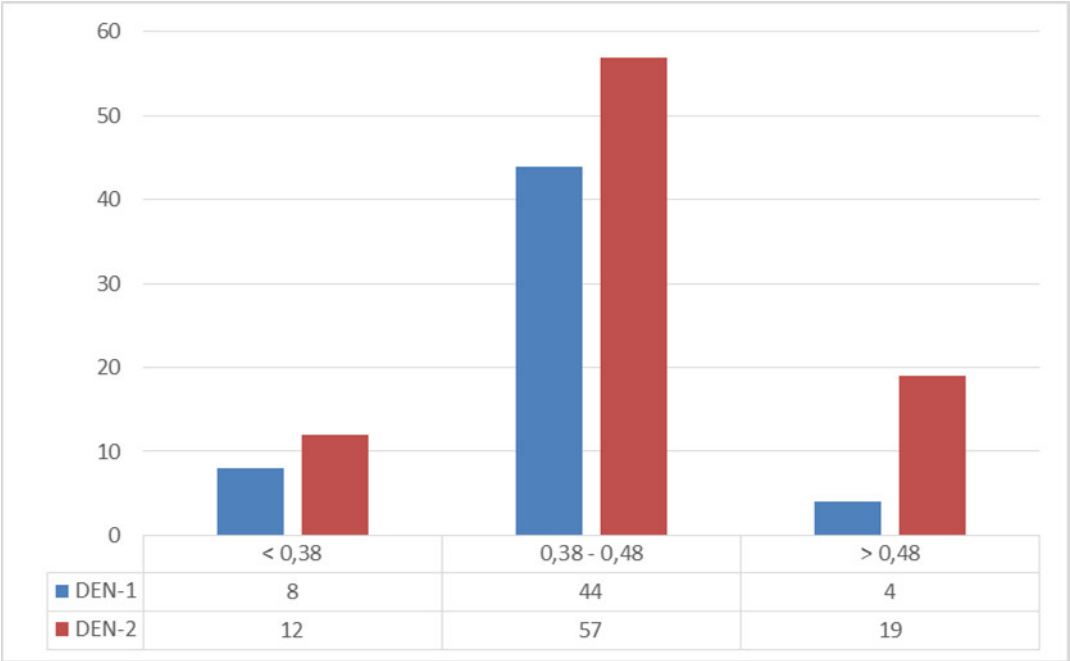
*: *Biến không chuẩn -kiểm định Mann-Whitney U*

Nhận xét: Không có sự khác biệt về biến đổi enzyme gan giữa 2 nhóm kiểu gen.



Biểu đồ 2. Liên quan giữa số lượng tiểu cầu và kiểu gen virus Dengue

Nhận xét: Số lượng tiểu cầu ở bệnh nhân kiểu gen DENV-2 giảm có ý nghĩa thống kê so với kiểu gen DENV-1 và kiểu gen DENV-4 với p lần lượt bằng 0,04(*) và 0,016(**).



Biểu đồ 3. Liên quan giữa hematocrit và kiểu gen virus Dengue

Nhận xét: Số bệnh nhân có hematocrit tăng > 0,48 ở nhóm DENV-2 (19 BN) cao hơn so với nhóm DENV-1 (04 BN) (p=0,033).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, nhóm bệnh nhân có độ tuổi trung bình là khoảng 49, không khác nhau giữa

nam và nữ. Đây là kết quả giống với các báo cáo của Natsir và cộng sự (2023) tại Việt Nam và khu vực Đông Nam Á, cho thấy sốt xuất huyết Dengue (SXHD) không chỉ là bệnh lý của trẻ em mà còn ảnh hưởng đến cả người lớn ³. Theo chúng tôi, nhóm

tuổi dễ mắc bệnh nằm trong độ tuổi sinh viên và người lao động sống tập trung ở các khu vực dân cư đông đúc, nơi dịch SXHD lưu hành mạnh, khiến họ dễ mắc và lây nhiễm bệnh.

Các bệnh nền thường gặp như tăng huyết áp (22,8%), đái tháo đường (9,7%), và viêm loét dạ dày (6,9%) có thể làm tăng nguy cơ bệnh diễn tiến nặng. Điều này phù hợp với nghiên cứu của Lien và cộng sự (2021), nhấn mạnh vai trò của bệnh lý nền trong tiên lượng SXHD nặng⁸.

Về phân bố kiểu gen virus, kiểu gen 2 chiếm ưu thế (60,7%), tiếp theo là kiểu gen 1 (36,6%) và kiểu gen 4 (2,8%), trong khi kiểu gen 3 không được phát hiện. Tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu của Poltep và cộng sự (2021) tại Thái Lan, nơi kiểu gen 2 được báo cáo là lưu hành phổ biến nhất trong các đợt bùng phát dịch lớn⁹. Sự đa dạng di truyền của kiểu gen 2, cùng khả năng gây đáp ứng miễn dịch mạnh, được Torres và cộng sự (2021) cho là lý do dẫn đến nguy cơ bệnh nặng cao hơn¹⁰.

4.2. So sánh đặc điểm lâm sàng giữa các kiểu gen virus Dengue

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có dấu hiệu cảnh báo và SXHD nặng ở nhóm nhiễm kiểu gen 2 lần lượt là 76,3% và 84,2%, cao hơn đáng kể so với kiểu gen 1 (21,1% và 15,8%, $p=0,002$). Phát hiện này tương đồng với các nghiên cứu của Natsir và cộng sự (2023) tại Singapore và Ấn Độ, nơi kiểu gen 2 thường được ghi nhận là nguyên nhân chính của các trường hợp SXHD nặng³. Theo nghiên cứu của Torres và cộng sự (2021), cơ chế này liên quan đến việc kiểu gen 2 kích thích phản ứng viêm mạnh, bao gồm tăng tiết cytokine như TNF- α và IL-6, dẫn đến tổn thương mạch máu và rối loạn đông máu¹⁰.

Ngoài ra, Sarker và cộng sự (2023) cho rằng khả năng tương tác chéo giữa các kháng thể từ lần nhiễm trước đó với kiểu gen 2 có thể gia tăng hội chứng tăng thẩm mao mạch, dẫn đến các biến chứng nặng như sốc hoặc xuất huyết⁶. Các triệu chứng toàn thân như sốt cao, đau đầu, và đau mỗi cơ khớp phổ biến ở cả hai nhóm kiểu gen 1 và kiểu gen 2, phù hợp với nghiên cứu của Gupta và cộng sự (2021), cho thấy các biểu hiện không đặc hiệu này là đặc điểm chung của SXHD bất kể kiểu gen virus².

Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân nhiễm kiểu gen 2 có tỷ lệ xuất huyết dưới da (32%) và ban dát sẩn (25%) cao hơn so với kiểu gen 1, mặc dù chưa đạt ý nghĩa thống kê. Các biểu hiện xuất huyết nặng và tràn dịch (màng phổi hoặc bụng) chỉ xuất hiện ở nhóm mắc kiểu gen 2 và có ý nghĩa thống kê ($p=0,001$). So sánh với nghiên cứu của Poltep và cộng sự (2021) tại Thái Lan, tỷ lệ xuất huyết và tràn dịch trong nghiên cứu này cao hơn⁹. Điều này có thể do đặc điểm dịch tễ học và kiểu gen của các dòng virus lưu hành ở Việt Nam, cùng với đặc điểm quần thể nghiên cứu có tỷ lệ bệnh lý nền cao.

4.3. So sánh đặc điểm cận lâm sàng giữa các kiểu gen virus Dengue

Không có sự khác nhau về hoạt độ enzyme gan (ALT, AST) ở bệnh nhân nhiễm kiểu gen 2 so với kiểu gen 1. Theo Gupta và cộng sự (2021), tổn thương gan thường phổ biến hơn ở bệnh nhân kiểu gen 2, do virus trực tiếp xâm nhập tế bào gan hoặc đáp ứng viêm hệ thống². Trong nghiên cứu này, sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê có thể do cỡ mẫu hạn chế hoặc các yếu tố gây nhiễu như bệnh lý nền (tăng huyết áp, đái tháo đường).

Bệnh nhân nhiễm kiểu gen 2 có số lượng tiểu cầu giảm đáng kể so với kiểu gen 1 ($p=0,04$). Giảm tiểu cầu là dấu hiệu đặc trưng của SXHD, phản ánh tổn thương tủy xương và tiêu thụ tiểu cầu do rối loạn đông máu. Phát hiện này tương đồng với nghiên cứu của Gupta và cộng sự (2021) tại Ấn Độ, nhấn mạnh tính chất phổ biến của hiện tượng này ở nhiều khu vực².

Tăng hematocrit ($>0,48$) được ghi nhận ở nhóm kiểu gen 2 (19 BN), cao hơn đáng kể so với nhóm kiểu gen 1 (4 BN, $p=0,033$). Theo Poltep và cộng sự (2021), tình trạng này phản ánh sự cô đặc máu do thoát huyết tương qua thành mao mạch và thường gặp ở bệnh nhân SXHD nhiễm kiểu gen 2⁹. Phản ứng viêm quá mức và tổn thương lớp nội mô mạch máu là cơ chế chính dẫn đến hội chứng tăng thẩm mao mạch này.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng, trong số các kiểu gen virus Dengue, kiểu gen Dengue 2 (DENV-2) chiếm tỷ lệ cao nhất và liên quan rõ ràng

đến mức độ bệnh nặng hơn. Cụ thể, bệnh nhân nhiễm DENV-2 có tỷ lệ xuất hiện các dấu hiệu cảnh báo và bệnh nặng cao hơn so với DENV-1. Các triệu chứng lâm sàng như sốt và đau đầu không khác biệt giữa hai kiểu gen virus, tuy nhiên, DENV-2 có tỷ lệ xuất huyết dưới da và tràn dịch cao hơn đáng kể. Kết quả này cho thấy sự khác biệt quan trọng giữa các kiểu gen virus trong chẩn đoán và quản lý bệnh, đặc biệt trong nhận diện các trường hợp bệnh nặng cần can thiệp kịp thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yang X, Quam MB, Zhang T, and Sang S (2021) *Global burden for dengue and the evolving pattern in the past 30 years*. Journal of travel medicine 28(8): 146.
2. Gupta A, Rijhwani P, Pahadia MR et al (2021) *Prevalence of dengue serotypes and its correlation with the laboratory profile at a tertiary care hospital in Northwestern India*. Cureus 13(5):e15029.
3. Natsir N, A Arsin A, Ishak H et al (2023) *Transmission of Four Serotypes of Dengue Virus in Several Asian Countries Literature Review*. Pharmacognosy Journal 15(6s):1244-1249.
4. Nabeshima T, Ngwe Tun MM, Thuy NTT et al (2023) *An outbreak of a novel lineage of dengue virus 2 in Vietnam in 2022*. Journal of Medical Virology 95(11): 29255.
5. Takemura T, Nguyen CT, Pham HC et al (2022) *The 2017 Dengue virus 1 outbreak in northern Vietnam was caused by a locally circulating virus group*. Tropical Medicine and Health 50(1): 3.
6. Sarker A, Dhama N, and Gupta RD (2023) *Dengue virus neutralizing antibody: A review of targets, cross-reactivity, and antibody-dependent enhancement*. Frontiers in immunology 14: 1200195.
7. Raafat N, Blacksell SD, and Maude RJ (2019) *A review of dengue diagnostics and implications for surveillance and control*. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 113(11): 653-660.
8. Lien CE, Chou YJ, Shen YJ, Tsai T, Huang N (2021) *A population-based cohort study on chronic comorbidity risk factors for adverse dengue outcomes*. The American journal of tropical medicine and hygiene 105(6): 1544.
9. Poltep K, Phadungsombat J, Nakayama EE et al (2021) *Genetic diversity of dengue virus in clinical specimens from Bangkok, Thailand, during 2018–2020: co-circulation of all four serotypes with multiple genotypes and/or clades*. Tropical medicine and infectious disease 6(3): 162.
10. Torres MC, Lima de Mendonça MC, Damasceno Dos Santos Rodrigues C et al (2021) *Dengue virus serotype 2 intrahost diversity in patients with different clinical outcomes*. Viruses 13(2): 349.