

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

HÀ VĂN PHÚC

**XÁC ĐỊNH GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA
XÉT NGHIỆM ELISA KHÁNG NGUYÊN NS1 VÀ
RT - PCR Ở BỆNH NHÂN SỐT DENGUE VÀ
SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE**

Chuyên ngành: Truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới

Mã số: 62 72 38 01

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2010

Công trình được hoàn thành tại:

Học viện Quân Y

Người hướng dẫn khoa học:

GS. TS Nguyễn Văn Mùi

PGS. TS Nguyễn Hoàng Tuấn

Phản biện 1: PGS.TS.Nguyễn Đức Hiền

Phản biện 2: PGS.TS.Nguyễn Xuân Thành

Phản biện 3: TS.Vũ Thị Tường Vân

Luận án sẽ được bảo vệ trước hội đồng chấm Luận án cấp trường họp tại Học viện Quân y.

Vào hồi 14 giờ 00 ngày 29 tháng 11 năm 2010

Có thể tìm luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Học viện Quân y

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Hà Văn Phúc, Đỗ Văn Dũng, Đỗ Minh Luân và cộng sự (2006)**, *Đặc điểm tình hình bệnh Sốt xuất huyết Dengue tại Huyện Vĩnh Thuận - Tỉnh Kiên Giang, 2005-2006*, Hội nghị khoa học 2006, kỷ niệm 115 năm thành lập Viện Pasteur TP. HCM, tr. 62.
2. **Hà Văn Phúc, Nguyễn Hoàng Tuấn (2007)**, “Nghiên cứu một số yếu tố dịch tễ bệnh sốt xuất huyết Dengue ở huyện Vĩnh Thuận, tỉnh Kiên Giang”, *Tạp chí Y học Quân sự*, 2 (245), tr. 44-45,52.
3. **Hà Văn Phúc, Nguyễn Hoàng Tuấn (2007)**, “Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng bệnh sốt xuất huyết Dengue ở huyện Vĩnh Thuận, tỉnh Kiên Giang”, *Tạp chí Y học thực hành*, 3 (566+567), tr. 78-80.
4. **Vu Thi Que Huong, Ha Van Phuc và cộng sự (2007)**, *Evaluation of the plateletTM Dengue NS1 AG ELISA KIT in early diagnosis of dengue infection*, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Number 5, volume 77 november 2007.
5. **Vũ Thị Quế Hương, Hà Văn Phúc và cộng sự (2009)**, “Đánh giá bộ sinh phẩm PlateliaTM Dengue NS1 AG ELISA trong chẩn đoán bệnh sốt Dengue/Sốt xuất huyết Dengue”, *Y học thực hành TP. HCM - Chuyên đề nội khoa*, 1 (2009), tr. 262-267.
6. **Hà Văn Phúc (2009)**, “Giá trị chẩn đoán xác định bệnh sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue của xét nghiệm ELISA kháng nguyên NS1”, *Tạp chí Y học thực hành Bộ Y tế*, 6 (666), tr. 45-46.
7. **Hà Văn Phúc (2009)**. “Tìm hiểu mối liên quan giữa thời gian tồn tại kháng nguyên NS1 và ARN của vi rút Dengue với các dạng bệnh sốt Dengue/Sốt xuất huyết Dengue”. *Tạp chí Y học thực hành Bộ Y tế*, 7 (668), tr. 151-153.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue là bệnh truyền nhiễm cấp tính do vi-rút Dengue gây nên.

Thông thường hiện nay, bệnh được chẩn đoán xác định bằng phương pháp phân lập vi rút, các phương pháp huyết thanh học và kỹ thuật sinh học phân tử. Tuy nhiên các xét nghiệm được áp dụng cho chẩn đoán xác định bệnh sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue hiện nay chưa thật sự giúp ích cho công tác điều trị nhất là trong giai đoạn sớm và ở tuyến y tế cơ sở.

Do vậy việc tìm ra các phương pháp chẩn đoán xác định bệnh sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue ở giai đoạn sớm của bệnh, có thể thực hiện ở tuyến y tế cơ sở, cho kết quả nhanh (sau 2-4 giờ), có độ nhạy và độ đặc hiệu cao là hết sức cần thiết.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng Protein NS1 của vi rút Dengue không tham gia vào cấu trúc được tiết ra và vừa mang tính chất một enzym vừa mang tính kháng nguyên đặc hiệu. Điều quan trọng là NS1 có mặt trong huyết thanh người bệnh ngay từ ngày đầu. Do vậy có thể tìm marker NS1 để chẩn đoán sớm bệnh sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue.

Để góp phần vào việc chẩn đoán sớm giúp điều trị có hiệu quả và phòng chống kịp thời bệnh sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue chúng tôi tiến hành nghiên cứu “*Xác định giá trị chẩn đoán của xét nghiệm ELISA kháng nguyên NS1 và RT-CPR ở bệnh nhân sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue*” với các mục tiêu sau:

1- Xác định giá trị chẩn đoán của xét nghiệm ELISA kháng nguyên NS1 ở bệnh nhân sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue.

2- Xác định thời gian tồn tại của kháng nguyên NS1 và ARN của vi rút Dengue ở bệnh nhân sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue.

3- Tìm hiểu mối liên quan giữa thời gian tồn tại kháng nguyên NS1 và ARN của vi rút Dengue với thể bệnh của bệnh nhân sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Vi rút gây bệnh và đáp ứng miễn dịch ở BN SD và SXHD.

1.1.1. Vi rút gây bệnh SD và SXHD.

Vi rút DEN thuộc họ Flaviviridae, giống Flavivirus gồm 4 týp huyết thanh (DEN1 - DEN4). Vi rút DEN có vỏ, hình cầu, đường kính 50 nm, lớp ngoài là các protein vỏ E và protein màng M, bên trong là protein lõi C có đường kính 30 nm bao bọc lấy lõi di truyền ARN sợi đơn, cực dương chứa 11.000 nucleotit bao gồm 2 phần: 1/3 được mã hoá cho các protein cấu trúc (C, M, E) của vi rút DEN, 2/3 còn lại là những protein không cấu trúc (từ NS1 đến NS5).

1.1.2. Kháng nguyên NS1 của vi rút DEN.

Protein NS1 là glycoprotein, chứa 353-354 acid amin. NS1 được phân chia ra từ NS2A ngược dòng, có trọng lượng phân tử là 46-50 kilodalton, KN NS1 vừa là men cũng vừa là một KN.

KN NS1 xuất hiện ngay ngày thứ 1 sau khi khởi sốt và giảm dần ở các ngày sau. KN NS1 được bài tiết, nên nhiều nghiên cứu sử dụng NS1 như một công cụ chẩn đoán bệnh SD và SXHD.

1.1.3. Đáp ứng miễn dịch của bệnh SD và SXHD.

Đáp ứng kháng thể khi nhiễm vi rút DEN bao gồm kháng thể IgM và IgG kháng các protein vỏ virút. Đáp ứng miễn dịch thay đổi tùy thuộc vào tình trạng sơ hay tái nhiễm bệnh.

- Trong sơ nhiễm kháng thể IgM xuất hiện sớm từ ngày thứ 3 của sốt, hiệu giá cao và tồn tại 2-3 tháng sau đó. Kháng thể IgG xuất hiện muộn, có hiệu giá thấp.

- Trong tái nhiễm vi rút DEN tiêu biểu với sự gia tăng nhanh chóng kháng thể IgG và tăng vừa phải kháng thể IgM.

1.2. Triệu chứng của bệnh SD và SXHD.

1.2.1. Triệu chứng lâm sàng bệnh SD và SXHD:

* Triệu chứng lâm sàng bệnh SXHD:

- Triệu chứng: sốt, xuất huyết, gan to, sốc

- Xét nghiệm máu: TC giảm, Hct tăng
- Tiêu chuẩn phân độ: Độ I, Độ II, Độ III, Độ IV

*** Triệu chứng lâm sàng bệnh SD:**

- Triệu chứng: sốt, xuất huyết, đau nhức, phát ban, hạch to và không sốc.

- Xét nghiệm máu: TC, Hct bình thường.

1.2.2. Xét nghiệm chẩn đoán xác định bệnh SD và SXHD:

- Phân lập vi-rút
- RT-PCR
- MAC-ELISA

CHƯƠNG 2:

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu.

*** Số lượng BN nghiên cứu:**

- Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức sau:

$$n = \frac{Z^2 \times p \times (1 - p)}{d^2}$$

- TS: 244 BN, trong đó:

+ BVĐK Vĩnh Thuận (226 BN): SD và SXHD: 176 BN; không phải SD và SXHD: 50 BN

+ 18 BN VNNB thu thập tại Viện Pasteur TP.HCM

*** Tiêu chuẩn chọn bệnh SXHD (TCYTTG 2004):**

- Tiêu chuẩn lâm sàng: sốt, xuất huyết, gan to, sốc.
- Xét nghiệm huyết học: tiểu cầu, Hct.
- Tiêu chuẩn phân độ: Độ I, Độ II, Độ III, Độ IV

*** Tiêu chuẩn lựa chọn BN SD (TCYTTG 2004):**

- Lâm sàng: sốt, XH, đau nhức, phát ban, hạch to, không sốc.
- XN huyết học: tiểu cầu: BT hoặc giảm nhẹ, Hct: BT

*** Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định BN SD và SXHD:**

PLVR, RT-PCR, MAC-ELISA

*** Tiêu chuẩn chọn BN không phải SD và SXHD:**

- Lâm sàng: giống như SD/SXHD
- XN huyết học: bình thường
- XN chẩn đoán xác định SD/SXHD: âm tính

*** Tiêu chuẩn lựa chọn BN VNNB:**

- Lâm sàng: HC nhiễm trùng, HC thần kinh
- Chẩn đoán xác định: phản ứng RT-PCR (+) với vi-rút viêm não trên dịch não tủy và huyết thanh cấp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu: tiền cứu, phân tích, mô tả.

Nội dung nghiên cứu:

Nghiên cứu về dịch tễ học và lâm sàng: để khái quát lên mô hình bệnh tật:

* *Dịch tễ:* Tuổi, giới; Phân bố BN theo địa lý và các các tháng trong năm.

* *Lâm sàng:* sốt, XH, gan to, sốc, đau nhức, phát ban, nổi hạch.

* *XN huyết học:* XN TC, Hct bằng máy XN tự động Bnesid H-2000 với hóa chất của hãng REW-Mỹ xem mức độ giảm tiểu cầu và tăng Hct.

Các XN chẩn đoán xác định:

- Phân lập vi rút: phân lập và định danh tốp vi rút DEN bằng kỹ thuật nuôi cấy trên tế bào muỗi Aedes albopictus dòng C6/36.

- RT-PCR: Phát hiện bộ gen và định tốp vi rút DEN bằng kỹ thuật sinh học phân tử.

- MAC-ELISA: tìm kháng thể IgM kháng vi rút DEN trong mẫu huyết thanh.

- ELISA-IgG: tìm kháng thể IgG kháng vi rút DEN trong mẫu huyết thanh.

- ELISA phát hiện KN NS1 của vi rút DEN (BIO-RAD):

+ Phương pháp miễn dịch thu bắt KN (định tính và bán định lượng)

- + Phát hiện KN NS1 vi rút DEN trong huyết thanh và huyết tương BN.
- + Dùng kháng thể đơn dòng chuột để thu bắt và hiện màu phản ứng.

Đây là phương pháp mới giúp chẩn đoán sớm BN SD và SXHD giai đoạn cấp tính.

Tính tỷ số của mẫu: OD mẫu/CO

Tỷ số của mẫu	Kết quả	Giải thích
Tỷ số < 0,5	Âm tính	<i>Mẫu không có kháng nguyên NS1</i>
0,5 < tỷ số < 1	Nghi ngờ	<i>Mẫu nghi ngờ có kháng nguyên NS1</i>
Tỷ số ≥ 1	Dương tính	<i>Mẫu có kháng nguyên NS1</i>

➤ Để xác định giá trị chẩn đoán của XN ELISA PH KN NS1, chúng tôi tiến hành song song 04 XN (ELISA KN NS1, RT-PCR, PLVR và MAC-ELISA) theo ngày bệnh nhập viện của bệnh SD và SXHD để xác định tỷ lệ dương tính của từng XN, sau đó so sánh độ nhạy của XN ELISA PH KN NS1 với 03 XN trên cùng thời điểm và chúng tôi cũng đánh giá xem tỷ lệ chẩn đoán xác định bệnh SD và SXHD khi triển khai đồng thời 2 XN PH ELISA PH KN NS1 và MAC-ELISA ở tuyến y tế cơ sở so với khi triển khai riêng ở mỗi XN trên, đồng thời chúng tôi cũng đánh giá độ nhạy và độ đặc hiệu của XN ELISA PH KN NS1 bằng cách dùng 50 BN không phải SD và SXHD để xác định độ đặc hiệu của KN NS1 trong chẩn đoán bệnh DEN và dùng 18 mẫu huyết thanh và dịch não tủy của BN VNNB để xem KN NS1 DEN có phản ứng chéo với KN NS1 của vi rút VNNB hay không.

➤ Để xác định thời gian tồn tại của KN NS1 và ARN của vi rút DEN ở BN SD và SXHD, chúng tôi tiến hành xét nghiệm ELISA phát hiện KN NS1 và RT-PCR trên mẫu bệnh phẩm thu thập liên tiếp theo ngày bệnh từ lúc BN nhập viện đến lúc ra viện và lần tái khám (nếu có) để xác định thời gian tồn tại của KN NS1 và ARN của vi rút DEN theo mẫu bệnh phẩm và theo từng BN của thể bệnh SD/SXHD/HCSĐ.

➤ Để tìm hiểu mối liên quan giữa thời gian tồn tại KN NS1 và ARN của vi-rút DEN với thể bệnh ở BN SD và SXHD chúng tôi dùng công thức $\frac{\text{EpiXi}}{n}$ tính thời gian tồn tại trung bình của KN NS1 và ARN của vi rút DEN để từ đó khảo sát thời gian tồn tại của KN NS1 và ARN theo từng thể bệnh SD/SXHD/HCSĐ, sau đó dùng chỉ số p để so sánh thời gian tồn tại trung bình KN NS1 và ARN của vi rút DEN giữa các thể lâm sàng SD/SXHD/HCSĐ theo từng cặp để tìm hiểu thời gian tồn tại của chúng có liên quan đến thể bệnh của BN SD và SXHD hay không.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu.

Số liệu được nhập bằng phần mềm Epi Data, phiên bản 3.1.

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Stata, phiên bản 8.0 và Excel.

CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm chung về nhóm BN nghiên cứu.

3.1.1. Ngày nhập viện.

Bảng 3.1: Ngày nhập viện của BN SD và SXHD trong lô nghiên cứu

Ngày bệnh khi nhập viện	Số lượng BN (n=176)	Tỷ lệ (%)	SD (n=42)	SXHD (n=101)	HCSĐ (n=33)
1	10	5,68	3	7	0
2	31	17,61	11	17	2
3	85	48,30	20	52	13
4	37	21,02	7	21	10
5	6	3,41	1	3	3
6	4	2,27	0	0	4
7	3	1,71	0	1	1
Tổng số	176	100	42	101	33

➤ *Nhận xét:* Có thời điểm nhập viện từ ngày 1 đến ngày 7 của bệnh tập trung nhiều ở ngày 2, 3, 4 (trung bình là 3,5 ngày).

3.1.2. Dấu hiệu lâm sàng.

Bảng 3.10: Các triệu chứng lâm sàng của BN SD và SXHD trong lô nghiên cứu

Triệu chứng	TS (n=176)		SD (n=42)		SXHD (n=134)	
	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %
- Soát	176	100	42	100	134	100
- Xuaát huyeát	176	100	42	100	134	100
+ Laccet (+)	125	71,02	33	78,57	82	61,19
+ Chaám XH tõi nhieân	76	43,18	9	21,43	67	50
+ Chaûy màu muối	24	13,64	03	7,14	21	15,67
+ Maûng XH	05	2,84	0	0	05	3,73
+ Chaûy màu chaân raêng	05	2,84	0	0	05	3,73
+ XH tieâu hoùa	04	2,27	0	0	04	2,99
- Gan to	83	47,15	8	19,05	75	55,97
- Soác	33	18,75	0	0	33	24,62
- Traøn dòch maøng phoái	06	3,41	0	0	06	4,48
- Ñâu khôùp/ñâu cô	40	22,73	11	26,19	29	14,93
- Hoàng ban	34	19,32	13	30,95	21	15,67
- Meät moûi, chaùn aên	86	48,86	21	50	65	48,52
- Haïch to	22	12,5	16	38,10	6	4,48

➤ **Nhận xét:** 100% BN SD và SXHD đều có sốt và xuất huyết. Gan to chiếm 47,15%. Sốc ghi nhận được 24,62 %. Các triệu chứng đau khớp/đau cơ, hồng ban, mệt mỏi và chán ăn gặp ở BN SD nhiều hơn SXHD.

3.1.3. Xét nghiệm huyết học.

Bảng 3.11. Kết quả xét nghiệm tế bào máu trong lô nghiên cứu

Xét nghiệm	TS (n=176)		SD (n=42)		SXHD (n=134)	
	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %	SL	Tỷ lệ %
- Hct (%)						
≤ 42	36	20,45	36	85,71	0	0
43 - 47	21	11,93	06	14,29	15	11,19
48 - 50	63	35,8	0	0	63	47,01
≥ 50	56	31,82	0	0	56	41,8
- Tiểu cầu (G/L)						
≤ 30	17	9,66	0	0	17	12,68
>30 - 70	49	27,84	0	0	49	36,57
>70 - 100	66	37,5	0	0	66	49,25
>100 - 150	23	13,07	21	50	02	1,5
> 150	21	11,93	21	50	0	0

➤ **Nhận xét:** Tất cả các trường hợp SD đều không có cô đặc máu và giảm tiểu cầu ≤ 100 G/L. Ở BN SXHD đều có biểu hiện cô đặc máu nhưng ở mức độ nhiều ($\geq 20\%$ giá trị bình thường) chiếm 88,81% và tiểu cầu giảm ≤ 100 G/L là 98,5%.

3.2. Giá trị chẩn đoán của XN ELISA PH KN NS1 ở BN SD và SXHD.

3.2.1. Tỷ lệ dương tính của XN ELISA PH KN NS1, RT-PCR, PLVR và MAC-ELISA theo ngày bệnh.

3.2.1.1. Tỷ lệ dương tính của XN ELISA PH KN NS1 DEN (BIO-RAD) trong chẩn đoán BN SD và SXHD.

Bảng 3.12: Tỷ lệ dương tính của XN ELISA PH KN NS1 DEN theo ngày bệnh.

Ngày bệnh	Số mẫu	NS1 (+)	Tỷ Lũ %
1	10	8	80
2	31	30	96,77
3	85	76	89,41
4	37	32	86,49
5	6	5	83,33
6	4	3	75
7	3	2	66,67
Tổng	176	156	88,64

➤ **Nhận xét:** KN NS1 được phát hiện rất sớm (N1), trung bình trong 7 ngày đầu là 88,64%, có tỷ lệ dương tính cao trong 5 ngày đầu của bệnh DEN (từ 80% đến 96,77%) và giảm dần đến ngày thứ 7 (với 66,67%).

3.2.1.2. Tỷ lệ dương tính của XN RT-PCR trong chẩn đoán BN SD và SXHD.

Bảng 3.13: Tỷ lệ dương tính của XNRT-PCR DEN theo ngày bệnh.

Ngày bệnh	Số mẫu	RT-PCR (+)	Tỷ lệ %
1	10	9	90
2	31	29	93,55
3	85	76	89,41
4	37	29	78,38
5	6	4	66,67
6	4	2	50
7	3	1	33,33
Tổng	176	150	85,23

➤ **Nhận xét:** ARN của vi rút DEN được phát hiện rất sớm (N1), dương tính trung bình trong 7 ngày đầu (85,23%), tỷ lệ dương tính cao trong 3 ngày đầu (trên 89%) và kéo dài đến ngày thứ 5 (với 66,67%) và chỉ còn phát hiện 33,33% vào ngày thứ 7.

3.2.1.3. Tỷ lệ dương tính của XN PLVR trong chẩn đoán BN SD và SXHD.

Bảng 3.14: Tỷ lệ dương tính của XN PLVR DEN theo ngày bệnh.

Ngày bệnh	Số mẫu	PLVR (+)	Tỷ lệ %
1	10	6	60
2	31	27	87,1
3	85	51	60
4	37	12	32,43
5	6	0	0
6	4	0	0
7	3	0	0
Tổng	176	96	54,55

➤ **Nhận xét:** xét nghiệm PLVR dương tính sớm từ ngày đầu (60%), cao nhất ở ngày thứ 2 (87,1%) giảm dần đến ngày thứ 4 còn 32,43% và từ ngày thứ 5 trở đi không còn phân lập dương tính.

3.2.1.4. Tỷ lệ dương tính của XN MAC-ELISA trong chẩn đoán BN SD và SXHD.

Bảng 3.15: Tỷ lệ dương tính của XNMAC-ELISA phát hiện kháng thể IgM kháng vi rút DEN theo ngày bệnh.

Ngày bệnh	Số mẫu	IgM (+)	Tỷ lệ %
1	10	0	0
2	31	0	0
3	85	13	15,29
4	37	12	32,43
5	6	3	50
6	4	2	50
7	3	2	66,67
Tổng	176	32	18,18

➤ **Nhận xét:** kháng thể IgM kháng vi rút DEN được phát hiện từ ngày sốt thứ 3 (15,29%), gia tăng dần $\geq 50\%$ từ ngày sốt thứ 5 trở đi và đạt 66,67% vào ngày thứ 7 của bệnh.

3.2.2. So sánh tỷ lệ dương tính của các XN (ELISA PH KN NS1, RT-PCR, PLVR, MAC-ELISA) theo ngày bệnh của BN SD và SXHD.

Bảng 3.16: Tỷ lệ dương tính của XNELISA PH KN NS1 DEN, RT-PCR DEN, PLVR và MAC-ELISA ở BN SD và SXHD theo ngày bệnh.

Ngày bệnh	Tổng số BN	NS1 DEN (+)		RT-PCR (+)		PLVR (+)		MAC-ELISA (+)	
		Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)
1	10	8	80	9	90	6	60	0	0
2	31	30	96,77	29	93,55	27	87,09	0	0
3	85	76	89,41	76	89,41	51	60	13	15,29
4	37	32	86,49	29	78,38	12	32,43	12	32,43
5	6	5	83,33	4	66,67	0	0	3	50
6	4	3	75	2	50	0	0	2	50
7	3	2	66,67	1	33,33	0	0	2	66,67
Tổng	176	156	88,64	150	85,23	96	54,55	32	18,18

➤ **Nhận xét:** Trong vòng 7 ngày đầu sau sốt, tỷ lệ dương tính toàn bộ của hai XN (ELISA KN NS1 DEN và RT-PCR DEN) cao hơn nhiều so với 2 XN (PLVR DEN và MAC-ELISA DEN) là 88,64%, 85,23% so với 54,55% và 18,18%. Để chẩn đoán sớm bệnh DEN trong vòng 4 ngày đầu sau sốt, hai XN ELISA KN NS1 và RT-PCR DEN có độ nhạy cao hơn rõ rệt so với XN PLVR là 89,57% (146/163) và 87,73% (143/163) so với 58,90% (96/163). Đồng thời, hai XN nói trên còn giúp chẩn đoán bệnh DEN trên mẫu huyết thanh cấp tính thu thập từ ngày 5 đến ngày 7 sau khi

khởi sốt. Riêng XN MAC-ELISA từ ngày thứ 3 của bệnh chỉ dương tính 15,29% và tăng dần đến 50% vào ngày thứ 5 và đạt tỷ lệ dương tính là 66,67% vào ngày thứ 7.

3.2.3. Giá trị chẩn đoán bệnh SD và SXHD ở tuyến y tế cơ sở khi triển khai đồng thời cả 2 XN ELISA PH KN NS1 và MAC-ELISA.

Bảng 3.19: Giá trị chẩn đoán bệnh Dengue khi kết hợp xét nghiệm ELISA PH KN NS1 và MAC-ELISA

Ngày bệnh	Tổng số mẫu	NS1 (+)		IgM (+)		NS1-IgM (+)	
		Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)
1	10	8	80	0	0	8	80
2	31	30	96,77	0	0	30	96,77
3	85	76	89,41	13	15,29	84	98,82
4	37	32	86,49	12	32,43	37	100
5	6	5	83,33	3	50	6	100
6	4	3	75	2	50	3	75
7	3	2	66,67	2	66,67	3	100
Tổng cộng	176	156	88,64	32	18,18	171	97,16

➤ *Nhận xét:* khi kết hợp hai XN ELISA KN NS1 và MAC-ELISA trong vòng 7 ngày đầu sau sốt thì tỷ lệ (+) tăng từ 88,64% lên đến 97,16%.

3.2.4. Độ nhạy và độ đặc hiệu của XN ELISA KN NS1 trong chẩn đoán bệnh DEN (BIO-RAD).

Bảng 3.20: Kết quả xét nghiệm ELISA phát hiện KN NS1 của vi rút DEN bằng bộ sinh phẩm BIO-RAD trên BN SD và SXHD.

ELISA KN NS1 DEN (BIO-RAD)	BN DEN	BN không bệnh DEN	Tổng
XN NS1 DEN dương tính	156	0	156
XN NS1 DEN âm tính	20	50	70
Tổng	176	50	226

Các thông số kỹ thuật của xét nghiệm ELISA phát hiện kháng nguyên NS1 của vi rút DEN bằng bộ sinh phẩm của BIO-RAD được tính toán theo các công thức sau:

$$\text{Độ nhạy} = \frac{a}{a+c} = \frac{156}{176} = 0,8864 = 88,64\%.$$

$$\text{Độ đặc hiệu} = \frac{d}{b+d} = \frac{50}{50} = 1 = 100\%.$$

➤ **Nhận xét:** XN ELISA phát hiện KN NS1 của vi rút DEN bằng bộ sinh phẩm của BIO-RAD được xác định: có độ nhạy là 88,64% và độ đặc hiệu là 100%.

Bảng 3.21: Kết quả xét nghiệm ELISA phát hiện KN NS1 của vi rút DEN bằng bộ sinh phẩm BIO-RAD trên BN VNNB

ELISA KN NS1 DEN (BIO-RAD)	BN DEN	BN VNNB	Tổng
XN NS1 DEN dương tính	156	0	156
XN NS1 DEN âm tính	20	18	38
Tổng	176	18	194

$$\text{Độ đặc hiệu} = \frac{d}{b+d} = \frac{18}{18} = 1 = 100\%.$$

➤ **Nhận xét:** XN ELISA phát hiện KN NS1 của vi rút DEN bằng bộ sinh phẩm BIO-RAD có độ đặc hiệu 100% đối với BN nhiễm *Flavivirus* đồng lưu hành ở nước ta là vi rút VNNB.

3.3. Thời gian tồn tại KN NS1 và ARN vi rút DEN ở BN SD và SXHD.

3.3.1. Thời gian tồn tại KN NS1 vi rút DEN ở BN SD và SXHD.

Bảng 3.23: Thời gian tồn tại của KN NS1 DEN theo số BN trong 156 BN dương tính.

Số ngày tồn tại của KN NS1	Tổng		SD		SXHD		HCSD	
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	12	7,69	0	0	0	0	12	50
3	51	32,69	24	63,16	19	20,21	8	33,33
4	48	30,77	6	15,79	40	42,55	2	8,33
5	20	12,82	3	7,89	16	17,02	1	4,17
6	5	3,21	1	2,63	3	3,19	1	4,17
9	4	2,56	1	2,63	3	3,19	0	0
11	3	1,92	1	2,63	2	2,13	0	0
12	2	1,28	0	0	2	2,13	0	0
14	2	1,28	0	0	2	2,13	0	0
15	3	1,92	1	2,63	2	2,13	0	0
16	1	0,64	0	0	1	1,06	0	0
18	3	1,92	1	2,63	2	2,13	0	0
19	2	1,28	0	0	2	2,13	0	0
> 19	0	0	0	0	0	0	0	0
Tổng cộng	156	100	38	100	94	100	24	100

➤ **Nhận xét:** Trong 156 BN DEN dương tính nghiên cứu, thời gian hiện diện KN NS1 DEN tìm thấy trong huyết thanh BN SD kéo dài đến ngày 18 và SXHD đến ngày thứ 19 và trong huyết thanh BN HCSD chỉ đến ngày thứ 6 sau khởi sốt.

3.3.2. Thời gian tồn tại ARN của vi rút DEN ở BN SD và SXHD.

Bảng 3.25: Thời gian tồn tại của ARN DEN theo số BN trong 150 BN dương tính

Số ngày tồn tại của ARN	Tổng		SD		SXHD		HCSD	
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	47	31,33	16	45,71	19	20,43	12	54,55
3	47	31,33	11	31,43	29	31,18	7	31,82
4	37	24,67	7	20	28	30,11	2	9,09
5	16	10,67	1	2,86	14	15,05	1	4,55
6	2	1,33	0	0	2	2,15	0	0
8	1	0,67	0	0	1	1,08	0	0
> 8	0	0	0	0	0	0	0	0
Tổng cộng	150	100	35	100	93	100	22	100

► **Nhận xét:** Trong 150 BN DEN dương tính nghiên cứu, thời gian tồn tại ARN của vi rút DEN tìm thấy trong huyết thanh BN SD và HCSD đến ngày thứ 5, trong khi đó ở huyết thanh BN SXHD ARN của vi rút DEN tồn tại đến ngày thứ 8 sau khởi sốt.

3.4. Mối liên quan giữa thời gian tồn tại KN NS1 và ARN của vi rút DEN với thể bệnh ở BN SD và SXHD.

Theo công thức tính trung bình = $\frac{\sum n_i X_i}{n}$, ta tính thời gian tồn tại trung bình của KN NS1 và ARN của vi rút DEN trong huyết thanh BN SD/SXHD/HCSD, khoảng tin cậy trung bình được tính theo công thức: $KTC95\% = 1,96 \times S.E$ và chỉ số p trong so sánh thời gian tồn tại trung bình KN NS1 và ARN của vi rút Dengue giữa các thể lâm sàng được kiểm định bằng phép kiểm t bất cặp.

3.4.1. Mối liên quan giữa thời gian tồn tại KN NS1 của vi rút DEN với thể bệnh ở BN SD và SXHD.

Bảng 3.26: Mối liên quan giữa thời gian tồn tại trung bình của KN NS1 DEN với thể bệnh ở BN SD và SXHD.

Mức độ lâm sàng	TS BN dương tính	$\sum niXi$	Thời gian tồn tại KN NS1 DEN trung bình (Ngày)	Sai số chuẩn (S.E)	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị P
SD	38	170	4,47	1,59	1,35 – 7,59	0,4
SXHD	94	536	5,7	0,75	4,23 – 7,19	
SD	38	170	4,47	1,59	1,35 – 7,59	0,41
HCSD	24	67	2,79	0,18	2,44 – 3,14	
SXHD	94	536	5,7	0,75	4,23 – 7,19	0,05
HCSD	24	67	2,79	0,18	2,44 – 3,14	

➤ **Nhận xét:** Thời gian tồn tại KN NS1 của vi rút DEN trong huyết thanh BN SD và SXHD trung bình từ 5 đến 6 ngày, dài hơn so với thời gian tồn tại của KN NS1 của vi rút DEN trong BN HCSD (3 ngày). Sự khác biệt giữa SD với SXHD, giữa SD với HCSD không có ý nghĩa thống kê ($p=0,4$ và $p=0,41$), trong khi đó sự khác biệt giữa SXHD với HCSD có ý nghĩa thống kê với $p = 0,05$.

3.4.2. Mối liên quan giữa thời gian tồn tại ARN của vi rút DEN với thể bệnh ở BN SD và SXHD.

Bảng 3.27: Mối liên quan giữa thời gian tồn tại trung bình ARN của vi rút DEN với thể bệnh ở BN SD và SXHD.

Độ lâm sàng	TS BN dương tính	Σni Xi	Thời gian tồn tại ARN DEN trung bình (Ngày)	Sai số chuẩn (S.E)	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị P
SD	35	98	2,8	0,22	2,37 – 3,23	< 0,001
SXHD	93	327	3,52	0,04	3,44 – 3,6	
SD	35	98	2,8	0,22	2,37 – 3,23	0,73
HCSD	22	58	2,64	0,46	1,74 – 3,54	
SXHD	93	327	3,52	0,04	3,44 – 3,6	0,0004
HCSD	22	58	2,64	0,46	1,74 – 3,54	

➤ **Nhận xét:** thời gian tồn tại trung bình ARN của vi rút DEN trong huyết thanh BN SD/SXHD/HCSD từ 3 đến 4 ngày. ARN vi rút DEN tồn tại trong huyết thanh BN SD và HCSD ngắn hơn so với SXHD và sự khác biệt giữa thời gian tồn tại ở BN SD với HCSD không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,73$) và thời gian tồn tại ở BN SD với SXHD, SXHD với HCSD có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ và $p = 0,004$.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Giá trị chẩn đoán của xét nghiệm ELISA PH KN NS1 ở BN SD và SXHD.

Chúng tôi tiến hành đồng thời 04 XN (ELISA PH KN NS1, RT-PCR, PLVR, MAC-ELISA) trên cùng một mẫu bệnh phẩm của BN theo ngày bệnh từ lúc nhập viện đến lúc ra viện và mẫu tái khám để đánh giá độ nhạy của XN ELISA PH KN NS1 so với 3 XN khác cùng thực hiện, đồng thời khảo sát hiệu quả khi kết hợp 2 XN ELISA PH KN NS1 và MAC-ELISA ở tuyến y tế cơ sở trong chẩn đoán bệnh DEN và chúng tôi cũng đánh giá lại

độ đặc hiệu của XN ELISA PH KN NS1 - BIO-RAD trong chẩn đoán bệnh DEN và phản ứng chéo với flavivirus khác (VNNB).

4.1.1. Độ nhạy của XN ELISA PH KN NS1, RT-PCR, PLVR và MAC-ELISA trong chẩn đoán BN SD và SXHD.

4.1.1.1. Độ nhạy của xét nghiệm ELISA PH KN NS1 DEN:

Nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy chung của XN ELISA PH KN NS1 DEN (BIO-RAD) là 88,64%, tỷ lệ dương tính cao $\geq 80\%$ từ ngày 1-5 của bệnh, sau đó giảm dần đến ngày 7 còn dương tính 66,67% (Bảng 3.12).

Dussart P và cộng sự (2006) XN ELISA PH KN NS1 DEN (BIO-RAD) trên 299 mẫu huyết thanh BN DEN thu thập trong vòng 7 ngày đầu sau sốt. Độ nhạy là 88,7%.

Hà Văn Phúc (2006) nghiên cứu 90 bệnh nhân SD và SXHD nhập viện từ ngày 1-3 của bệnh đã cho thấy có độ nhạy cao từ 81-100% (trung bình 92,2%).

Xu H. và cộng sự (2006) XN 462 huyết thanh BN xác định. Có độ nhạy của XN ELISA PH KN NS1 DEN (BIO-RAD) là 82%.

Verashigam K và cộng sự (2007) XN ELISA KN NS1 DEN (BIO-RAD) trên 224 huyết thanh BN DEN có độ nhạy là 93,3%.

Phạm Văn Bé Bảy (2008) XN ELISA KN NS1 DEN (BIO-RAD) trên 196 mẫu huyết thanh BN DEN độ nhạy là 90,24%.

Dussart P và cộng sự (2008) XN ELISA KN NS1 DEN (BIO-RAD) có độ nhạy là 87,4% (95% CI: 82,3%-91,5%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các tác giả trên.

4.1.1.2. Độ nhạy của XN RT-PCR DEN:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy chung của XN RT-PCR DEN là 85,23%, tỷ lệ dương tính cao $> 89\%$ trong vòng 3 ngày đầu sau sốt, sau đó giảm dần đến ngày 7 còn dương tính 33,33% (Bảng 3.13).

Vũ Thị Quế Hương (2001) XN RT-PCR thấy có độ nhạy là rất cao $>90\%$ vào ngày 2 - 3 sau khi khởi sốt.

Raengsakulrach (2002) cho thấy độ nhạy của XN RT-PCR là 79% đối với bộ huyết thanh 1 và 100% đối với bộ huyết thanh 2.

Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng như các tác giả trên.

4.2.1.3. Độ nhạy của XN PLVR DEN:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy chung của XN PLVR DEN là 54,55%, tỷ lệ dương tính cao $\geq 60\%$ trong vòng 3 ngày đầu sau sốt (Bảng 3.14).

Kuberski, 1977; Halstead, 1970; Gubler, 1979 nhận thấy tỷ lệ PLVR trung bình là 73% (dao động từ 51 đến 100%).

Vaughn (1997) đã đánh giá độ nhạy của XN PLVR từ huyết thanh cấp của 189 bệnh nhi tình nguyện ở Thái Lan là 98%.

Raengsakulrach (2002) đánh giá độ nhạy của là 54%-87%.

Chanama (2004) xác định độ nhạy của XN PLVR từ 1237 huyết thanh cấp của BN DEN là 39,61% (490/1237).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy chung của XN PLVR DEN là 54,55%, tỷ lệ dương tính cao $\geq 60\%$ trong vòng 3 ngày đầu sau sốt (Bảng 3.14). Kết quả này cũng tương đồng với các tác giả trên.

4.2.1.4. Độ nhạy của XN MAC-ELISA DEN:

Gubler (1998) đã xác định độ nhạy của XN MAC-ELISA DEN là 80% vào ngày thứ 5 tăng dần đến 93% (ngày bệnh 6 - 10) và 99% (sau ngày 10).

Vũ Thị Quế Hương (2001) đã cho thấy tỷ lệ dương tính của XN là 56% vào ngày thứ 5 và tăng dần đến 75% (72-78%) vào ngày 6-9 sau khởi sốt.

Chanama (2004) xác định độ nhạy của XN MAC-ELISA trên 1666 BN DEN là 40% vào ngày sốt thứ 5 và tăng dần đến 100% vào ngày sốt thứ 9.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ nhạy chung của XN là 18,18% trong vòng 7 ngày đầu sau sốt. Tuy nhiên, độ nhạy của XN đạt $\geq 50\%$ vào ngày sốt thứ 5 (Bảng 3.15), tăng dần đến 100% từ ngày sốt thứ 11 trở đi (Bảng 3.29). Kết quả này phù hợp với các tác giả trên.

4.2.2. So sánh độ nhạy của các XN ELISA PH KN NS1, RT-PCR, PLVR và MAC-ELISA trong chẩn đoán sớm bệnh SD và SXHD.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hai XN ELISA PH KN NS1 DEN và RT-PCR DEN giúp chẩn đoán xác định 80 - 90% BN DEN ngay từ ngày đầu tiên khởi sốt. Độ nhạy của hai XN nói trên không những cao hơn XN PLVR trong vòng 4 ngày đầu sau sốt mà còn cho tỷ lệ dương tính cao trên mẫu huyết thanh BN thu thập từ ngày 5 đến ngày 7 sau khởi sốt (Bảng 3.12; 3.13; 3.16).

Raengsakulrach (2002) đã so sánh 02 XN chẩn đoán vi-rút học là XN PLVR và RT-PCR đã cho thấy XN RT-PCR DEN có độ nhạy cao hơn XN PLVR là 64% và 93% so với 44% và 87% tương ứng trên hai bộ huyết thanh 1 và 2.

Chanama (2004) đã đánh giá độ nhạy của 03 XN RT-PCR DEN, PLVR DEN và MAC-ELISA DEN cũng cho thấy XN RT-PCR DEN có độ nhạy cao nhất (54,56%) rồi đến XN PLVR (39,61%) và XN MAC-ELISA DEN có độ nhạy thấp nhất (< 20%).

Dussart (2006) đã đánh giá độ nhạy của 02 XN (ELISA KN NS1 và MAC-ELISA) trên 266 huyết thanh BN trong vòng 7 ngày đầu đã cho thấy độ nhạy chung của XN ELISA KN NS1 DEN (81,6%) cao hơn hẳn XN MAC-ELISA DEN (26,7%).

Phạm Văn Bé Bảy (2008) đã chứng minh độ nhạy của hai XN ELISA KN NS1 DEN và RT-PCR DEN khác biệt không ý nghĩa thống kê ($p = 0,2483$).

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với các tác giả trên.

4.2.3. Giá trị chẩn đoán bệnh SD và SXHD ở tuyến y tế cơ sở khi triển khai đồng thời cả 2 XN ELISA PH KN NS1 và MAC-ELISA.

Chanama (2002) đề xuất nên xét nghiệm vi rút học hoặc bộ gen vi rút hoặc KN để bổ sung cho XN tìm KT IgM nhất là trong tái nhiễm

Poersch CO và cộng sự (2005), Sa-ngasang (2005) đề xuất nên phối hợp xét nghiệm ELISA thu bắt KT vi rút DEN với RT-PCR để tăng độ nhạy và độ chính xác trong chẩn đoán bệnh DEN.

Dussart (2006) khi kết hợp 2 XN ELISA KN NS1 và MAC-ELISA tăng độ nhạy từ 88,7% lên 91,9% → Đề xuất nên XN ELISA KN NS1 DEN đầu tiên trong lâm sàng.

Vũ Thị Quế Hương (2009) đã chứng minh khi kết hợp 2 XN ELISA KN NS1 và MAC-ELISA chẩn đoán bệnh DEN trong 5 ngày đầu của bệnh giúp chuẩn đoán 100%.

Nghiên cứu của chúng tôi: khi kết hợp 2 XN ELISA KN NS1 và MAC-ELISA trong 7 ngày đầu tiên của bệnh đã tăng độ nhạy từ 88,64% lên 97,16%.

4.2.4. Độ đặc hiệu của XN ELISA PH KN NS1 DEN:

Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy độ đặc hiệu của XN ELISA KN NS1 là 100% và không có phản ứng chéo với flavivirus khác (Bảng 3.21; 3.22).

Dussart P và cs đã XN trên 50 BN (2006) và 48 BN không phải DEN (năm 2008) cho thấy độ đặc hiệu là 100%.

Xu H và cộng sự (2006) đã XN 469 người cho máu khỏe mạnh cho thấy độ đặc hiệu là 98,9%.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các tác giả trên.

4.3. Thời gian tồn tại của KN NS1 và ARN của vi rút DEN ở BN SD/SXHD.

4.3.1. Thời gian tồn tại của KN NS1 DEN.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian tồn tại của KN NS1 là 19 ngày (Bảng 3.23).

Alcon S và cs (2002) đã chứng minh rằng KN NS1 của vi-rút DEN tồn tại đến ngày thứ 9.

Shu P và cs (2002) đã cho thấy thời gian tồn tại KN NS1 DEN từ ngày thứ 1 đến ngày thứ 8 của bệnh.

Xu H và cs (2006) đã chứng minh KN NS1 tồn tại đến 18 ngày.

Dussart P và cs (2006) tìm thấy KN NS1 hiện diện trong huyết thanh đến ngày 9.

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy thời gian tồn tại như các tác giả trên.

4.3.2. Thời gian tồn tại của ARN vi rút DEN trong huyết thanh BN.

Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy thời gian nhiễm vi rút huyết trung bình là 4 ngày (Bảng 3.14) và ARN của vi rút DEN tồn tại là 8 ngày (Bảng 3.25).

Vaughn DW (1997) tìm thấy thời gian nhiễm vi rút huyết trung bình ở BN sơ nhiễm DEN là 5,4 ngày và tái nhiễm DEN là 4,5 ngày.

Gubler DJ (1998) đã ghi nhận thời gian nhiễm vi rút huyết từ 2 đến 12 ngày tùy theo chủng vi rút và tình trạng miễn dịch của BN.

Vũ Thị Quế Hương (1998) đã xác định thời gian nhiễm vi rút huyết trung bình là 4,6 ngày và thời gian tồn tại của ARN vi rút DEN kéo dài tối đa đến ngày thứ 9 của bệnh.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả trên.

4.4. Mối liên quan giữa thời gian tồn tại kháng nguyên NS1 và ARN của vi rút DEN trong huyết thanh BN với thể bệnh ở BN SD và SXHD.

Labraty (2002): đã chứng minh mức độ KN NS1 tự do trong huyết tương BN có liên quan chặt chẽ với nhiễm vi rút huyết cao hơn ở BN SXHD so với SD.

Vaugh DW và cs (1997): nhận thấy 4 BN sơ nhiễm đều là SD và 49% BN tái nhiễm đều là SXHD, từ đó cho thấy vai trò tái nhiễm trong thể bệnh nặng của BN DEN.

Gubler DJ (1998): ghi nhận rằng nhiễm vi rút huyết phụ thuộc vào chủng vi rút và tình trạng miễn dịch, có nghĩa là những thể lâm sàng nặng có liên quan đến KT tăng cường trong tái nhiễm.

Vũ Thị Quế Hương (1998): đa số các trường hợp HCSD xảy ra ở những BN tái nhiễm DEN (χ^2 , $p = 0,033$) cho thấy yếu tố miễn dịch ký chủ có liên quan đến thể lâm sàng nặng.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với 3 tác giả trên đã cho thấy thời gian tồn tại KN NS1 và ARN của vi rút DEN ở thể lâm sàng nhẹ (SD/SXHD) dài hơn thể lâm sàng nặng (HCSD). Có mối liên quan của KN NS1 DEN ở thể lâm sàng SXHD với HCSD ($p = 0,05$) và có liên quan chặt chẽ của ARN DEN ở thể lâm sàng SD với HCSD và SXHD với HCSD ($p < 0,001$ và $p = 0,004$).

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 244 bệnh nhân (176 bệnh nhân sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue, 50 bệnh nhân không phải sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue và 18 bệnh nhân viêm não Nhật Bản) tại Bệnh viện Đa khoa Vĩnh Thuận - Kiên Giang và Viện Pasteur Thành phố Hồ Chí Minh từ năm 2005-2008, chúng tôi có những kết luận sau:

1. Xét nghiệm ELISA phát hiện kháng nguyên NS1 trong 7 ngày đầu của bệnh sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue cho tỷ lệ dương tính trung bình là 88,64%, cao nhất vào ngày thứ 2 của bệnh (96,77%) và giảm dần các ngày sau. Xét nghiệm ELISA phát hiện kháng nguyên NS1 cho độ nhạy là 88,64% và độ đặc hiệu là 100%. Trong khi đó xét nghiệm RT-PCR cho tỷ lệ dương tính trung bình 7 ngày đầu của bệnh là 85,23%, cao nhất cũng vào ngày thứ 2 (93,55%). Xét nghiệm phân lập vi rút cho tỷ lệ dương tính trung bình chỉ 54,55%, cao nhất vào ngày thứ 2 (87,1%). Với xét nghiệm MAC-ELISA cho tỷ lệ dương tính trung bình trong 7 ngày đầu chỉ đạt 18,18%.

Như vậy cùng với xét nghiệm RT-PCR, xét nghiệm ELISA phát hiện kháng nguyên NS1 có giá trị chẩn đoán sớm bệnh Sốt Dengue và sốt xuất huyết Dengue.

2. Kháng nguyên NS1 và ARN vi rút Dengue xuất hiện từ ngày thứ nhất của bệnh trên 80% và 90% bệnh nhân Sốt Dengue/ Sốt xuất huyết Dengue/ Hội chứng sốc Dengue. Thời gian tồn tại KN NS1 của vi rút Dengue trong huyết thanh ở một số bệnh nhân Dengue kéo dài đến ngày thứ 19, còn thời gian tồn tại của ARN vi rút Dengue chỉ đến ngày thứ 8 sau khởi sốt.

Thời gian tồn tại trung bình kháng nguyên NS1 của vi rút Dengue dài nhất ở bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue (6 ngày), tiếp đến là Sốt Dengue (5 ngày) và ngắn nhất là Hội chứng Sốc Dengue (3 ngày). Thời gian tồn tại trung bình ARN của vi rút Dengue ở bệnh nhân Sốt xuất huyết Dengue là 4 ngày dài hơn bệnh nhân Sốt Dengue và Hội chứng Sốc Dengue (3 ngày).

3. Có mối liên quan giữa thời gian tồn tại trung bình kháng nguyên NS1 của vi rút Dengue ở thể bệnh sốt xuất huyết Dengue với hội chứng sốc Dengue ($p = 0,05$).

Cũng có mối liên quan chặt chẽ trong thời gian tồn tại trung bình ARN của vi rút Dengue giữa thể bệnh sốt Dengue với sốt xuất huyết Dengue ($p < 0,001$) và sốt xuất huyết Dengue với hội chứng sốc Dengue ($p = 0,004$).

BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Tổng số: 116 trang, trong đó: Đặt vấn đề: 2 trang; Tổng quan tài liệu 36 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 19 trang; Kết quả nghiên cứu: 35 trang; Bàn luận: 21 trang; Kết luận và Kiến nghị: 3 trang.

Có 30 bảng; 9 biểu đồ; 13 hình; 5 sơ đồ và 171 tài liệu tham khảo (44 tài liệu tiếng Việt, 127 tài liệu tiếng Anh).