

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH**



**BÙI HIẾU ANH**

**KHẢO SÁT NGUY CƠ VÀ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG  
SỐT CO GIẬT TÁI PHÁT VÀ MẮC BỆNH  
ĐỘNG KINH Ở TRẺ SỐT CO GIẬT**

**Ngành: NHI KHOA**

**Mã số: 9720106**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH – NĂM 2026**

Công trình được hoàn thành tại:

**Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch**

Người hướng dẫn khoa học:

**1. TS.BS. LÊ THỊ KHÁNH VÂN**

**2. PGS.TS.BS. TĂNG KIM HỒNG**

Phản biện 1: ...

Phản biện 2: ...

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường  
họp tại ...

vào hồi ... giờ ... ngày ... tháng ... năm 2026

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp
- Thư viện Đại học

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN

1. Bui AH, Le VKT, Tang HK. Incidence and clinical predictors of epilepsy after febrile seizures in children: A prospective cohort study in Vietnam. *Epilepsia Open*. 2026;11(1):270–279. doi:10.1002/epi4.70207
2. Bui AH, Le VKT, Tang HK. Incidence and prognostic factors for febrile seizure recurrence in children: A prospective cohort study in Vietnam. *Pediatrics International*. 2026;68:e70377. doi:10.1111/ped.70377

# GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

## 1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Sốt co giật (SCG) là rối loạn thần kinh thường gặp nhất ở trẻ nhỏ và là một trong những nguyên nhân phổ biến khiến trẻ phải nhập viện cấp cứu. Mặc dù đa số trường hợp diễn tiến tự giới hạn, các cơn co giật xảy ra đột ngột thường gây lo lắng đáng kể cho gia đình, đặc biệt liên quan đến nguy cơ tái phát và khả năng tiến triển thành động kinh. Trên thực hành lâm sàng, việc tư vấn và theo dõi trẻ sau SCG lần đầu vẫn gặp nhiều khó khăn do nguy cơ không đồng nhất giữa các bệnh nhi và sự chưa thống nhất của các yếu tố tiên lượng trong y văn.

Nhiều nghiên cứu trước đây có sự khác biệt về định nghĩa, tiêu chí chọn mẫu, thời gian theo dõi và cách xác định kết cục; chủ yếu tập trung vào các yếu tố nguy cơ riêng lẻ mà chưa xây dựng được các mô hình tiên lượng có giá trị ứng dụng rộng rãi. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về SCG còn hạn chế, chủ yếu mang tính mô tả. Do đó, việc thực hiện nghiên cứu này là cần thiết nhằm bổ sung bằng chứng khoa học trong bối cảnh trong nước, góp phần nâng cao hiệu quả tư vấn, theo dõi và quản lý trẻ SCG trong thực hành lâm sàng.

## 2. Mục tiêu nghiên cứu

1. Xác định tỷ suất mới mắc sốt co giật tái phát sau thời gian theo dõi ở trẻ em bị sốt co giật lần đầu.
2. Xác định các yếu tố tiên lượng sốt co giật tái phát ở trẻ em bị sốt co giật lần đầu.
3. Xác định tỷ suất mới mắc bệnh động kinh sau thời gian theo dõi ở trẻ em bị sốt co giật lần đầu.
4. Xác định các yếu tố tiên lượng mắc bệnh động kinh ở trẻ em bị sốt co giật lần đầu.

### **3. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn**

Nghiên cứu này đóng góp những giá trị mới và có ý nghĩa cả về mặt lý luận lẫn thực tiễn trong lĩnh vực Thần kinh Nhi, đặc biệt liên quan đến tiên lượng SCG ở trẻ em. Về mặt lý luận, luận án bổ sung bằng chứng khoa học có hệ thống về diễn tiến tự nhiên của SCG thông qua việc làm rõ vai trò của các yếu tố tiên lượng liên quan đến nguy cơ tái phát và nguy cơ tiến triển thành bệnh động kinh trong một đoàn hệ được theo dõi dọc. Các kết quả của nghiên cứu góp phần củng cố và làm sáng tỏ giá trị tiên lượng của những đặc điểm lâm sàng then chốt, đồng thời khẳng định rằng nguy cơ sau SCG không giống nhau giữa các bệnh nhi mà có thể được phân tầng dựa trên các yếu tố tiên lượng cụ thể. Trên cơ sở đó, luận án góp phần thu hẹp khoảng trống kiến thức hiện có, và tạo nền tảng cho cách tiếp cận tiên lượng tích hợp, phù hợp với thực hành lâm sàng hiện đại.

Về mặt thực tiễn, nghiên cứu cung cấp cơ sở khoa học để hỗ trợ bác sĩ lâm sàng trong việc tư vấn, theo dõi và quản lý trẻ SCG theo hướng cá thể hóa. Các yếu tố tiên lượng được xác định đều là những thông tin lâm sàng cơ bản, dễ thu thập ngay từ lần khám đầu tiên, giúp việc phân tầng nguy cơ trở nên khả thi trong điều kiện thực hành, đặc biệt tại các cơ sở y tế có nguồn lực hạn chế. Những đóng góp này góp phần phát hiện sớm nhóm trẻ có nguy cơ cao, từ đó cải thiện hiệu quả chăm sóc và quản lý trẻ SCG trong thực hành tại Việt Nam.

### **4. Bố cục của luận án**

Luận án gồm 112 trang, bố cục như sau: đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu (3 trang), tổng quan tài liệu (35 trang), phương pháp nghiên cứu (21 trang), kết quả nghiên cứu (21 trang), bàn luận (29 trang), kết luận và kiến nghị (3 trang). Luận án có tổng cộng 34 bảng, 3 hình, 2 sơ đồ và 9 biểu đồ. Luận án có 117 tài liệu tham khảo.

## Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Sốt co giật là co giật triệu chứng cấp tính thường gặp nhất ở trẻ nhỏ, xảy ra trong bối cảnh sốt nhưng không liên quan đến nhiễm trùng thần kinh trung ương, rối loạn chuyển hóa hay bệnh lý thần kinh cấp tính. Mặc dù các tổ chức chuyên ngành lớn đều thống nhất về bản chất không phải động kinh của SCG, sự khác biệt về giới hạn tuổi và tiêu chí áp dụng trong các định nghĩa đã dẫn đến sự không đồng nhất trong nghiên cứu dịch tễ và tiên lượng. Trên thực hành, việc xác định rõ khái niệm, phạm vi tuổi và các tiêu chí chẩn đoán có ý nghĩa nhằm chuẩn hóa chọn mẫu, so sánh kết quả giữa các nghiên cứu và diễn giải chính xác các kết cục.

Dựa trên đặc điểm lâm sàng, SCG được phân loại thành đơn giản và phức tạp. SCG phức tạp được xác định khi có ít nhất một tiêu chí: co giật cục bộ hoặc kéo dài  $\geq 15$  phút hoặc tái phát trong cùng đợt sốt. Phân loại này được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng và nghiên cứu nhằm phân tầng nguy cơ. Trong khi SCG đơn giản chiếm đa số và thường có tiên lượng tốt, SCG phức tạp có liên quan đến nguy cơ xuất hiện bệnh động kinh về sau; tuy nhiên, giá trị tiên lượng của từng đặc điểm riêng lẻ vẫn chưa hoàn toàn thống nhất giữa các nghiên cứu.

Động kinh được định nghĩa là một rối loạn mạn tính của não. Theo định nghĩa thực hành năm 2014 của ILAE, chẩn đoán động kinh được đặt ra khi có từ hai cơn động kinh không yếu tố kích gọi trở lên cách nhau trên 24 giờ; hoặc một cơn động kinh không yếu tố kích gọi kèm nguy cơ tái phát cao; hoặc xác định được một hội chứng động kinh đặc hiệu. Bên cạnh đó, hệ thống phân loại động kinh của ILAE cung cấp khung tiếp cận thống nhất trong chẩn đoán và phân loại động kinh. Phân loại năm 2017 xác định cấu trúc ba tầng gồm kiểu cơn, loại

động kinh và hội chứng động kinh; các cập nhật tiếp theo về phân loại kiểu con năm 2025 và hướng dẫn chẩn đoán hội chứng động kinh năm 2022 giúp chuẩn hóa thuật ngữ và nâng cao độ chính xác trong thực hành lâm sàng.

Về dịch tễ học, SCG là rối loạn thần kinh phổ biến nhất ở trẻ nhỏ. Tần suất mắc bệnh khác nhau giữa các khu vực địa lý, phản ánh ảnh hưởng của yếu tố di truyền, môi trường, mô hình nhiễm trùng và tiêu chí chẩn đoán. Mặc dù phần lớn các trường hợp SCG có diễn tiến tự giới hạn, bệnh vẫn gây ra gánh nặng đáng kể về tâm lý và xã hội cho gia đình, dẫn đến lo lắng kéo dài, tăng nhu cầu nhập viện và sử dụng dịch vụ y tế. Do không có xét nghiệm cận lâm sàng đặc hiệu để chẩn đoán xác định, các bằng chứng dịch tễ học đóng vai trò trung tâm trong việc hình thành các khuyến cáo thực hành và chiến lược tư vấn cho phụ huynh.

Một trong những trọng tâm của y văn là nguy cơ SCG tái phát và nguy cơ tiến triển thành bệnh động kinh. Các nghiên cứu cho thấy nguy cơ tái phát tập trung chủ yếu trong những năm đầu sau cơn SCG đầu tiên, nhưng không phân bố đồng đều giữa các bệnh nhi. Nhiều yếu tố tiên lượng đã được đề xuất, bao gồm đặc điểm nội tại của trẻ, đặc điểm của đợt sốt và các tính chất của cơn co giật. Trong số đó, tuổi khởi phát sớm và tiền sử gia đình SCG là những yếu tố được ghi nhận nhất quán nhất đối với nguy cơ tái phát. Các yếu tố khác như nhiệt độ sốt, thời gian từ khởi phát sốt đến cơn giật và các đặc điểm phức tạp của SCG cho thấy kết quả không đồng nhất, có thể do khó khăn trong đo lường chính xác và sai số nhớ lại từ người chăm sóc.

Đối với kết cục động kinh, nguy cơ mắc bệnh ở trẻ SCG cao hơn so với dân số chung, nhưng mức độ nguy cơ thay đổi đáng kể giữa các nghiên cứu. Các yếu tố tiên lượng được ghi nhận tương đối nhất quán

gồm chậm phát triển tâm thần – vận động, tiền sử gia đình động kinh và SCG phức tạp. Ngược lại, vai trò của các yếu tố như tuổi khởi phát, nhiệt độ sốt và thời gian sốt trước khi co giật vẫn còn nhiều tranh luận. Sự không đồng thuận này phản ánh sự khác biệt về định nghĩa kết cục, thời gian theo dõi, thiết kế nghiên cứu và đặc điểm dân số giữa các đoàn hệ.

Một hạn chế nổi bật của phần lớn các nghiên cứu trước đây là tập trung vào việc xác định mối liên quan của từng yếu tố nguy cơ riêng lẻ, trong khi chưa chú trọng xây dựng các mô hình tiên lượng tích hợp có khả năng dự báo nguy cơ ở mức cá thể. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu đoàn hệ loại trừ trẻ có bất thường phát triển thần kinh từ trước, dẫn đến khả năng chưa đánh giá đúng mức vai trò của nhóm yếu tố này trong tiên lượng bệnh động kinh. Các mô hình tiên lượng đã được đề xuất chủ yếu dựa trên dữ liệu từ các quốc gia có hệ thống y tế phát triển và chưa được hiệu chỉnh cho các bối cảnh khác nhau về nguồn lực và thực hành lâm sàng.

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về SCG còn hạn chế và chủ yếu sử dụng thiết kế cắt ngang mô tả hoặc bệnh–chứng, với cỡ mẫu và thời gian theo dõi chưa đủ để phản ánh đầy đủ diễn tiến tự nhiên của bệnh. Việc thiếu các nghiên cứu theo dõi dọc tuyển chọn đồng nhất trẻ SCG lần đầu, áp dụng các định nghĩa cập nhật và phân tích đa biến đã tạo ra khoảng trống đáng kể cả về mặt khoa học lẫn thực hành. Trong bối cảnh đó, cách tiếp cận nghiên cứu tiến cứu và xây dựng mô hình tiên lượng là cần thiết để cung cấp bằng chứng phù hợp với điều kiện trong nước. Đây chính là cơ sở lý luận cho thiết kế nghiên cứu của luận án, đồng thời tạo tiền đề cho việc trình bày phương pháp nghiên cứu ở phần tiếp theo.

## **Chương 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Thiết kế nghiên cứu và thời gian thực hiện**

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp nghiên cứu theo dõi dọc trên nhóm trẻ được chẩn đoán SCG lần đầu, ghi nhận các kết cục SCG tái phát và xuất hiện bệnh động kinh xảy ra theo thời gian.

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Nhi đồng 2, Thành phố Hồ Chí Minh.

Thời gian nghiên cứu bắt đầu chọn mẫu từ tháng 3 năm 2023 và kết thúc quá trình theo dõi nghiên cứu vào tháng 7 năm 2025.

### **2.2. Đối tượng nghiên cứu và tiêu chuẩn chọn mẫu**

Dân số mục tiêu là các trẻ được chẩn đoán SCG lần đầu tại Việt Nam. Dân số chọn mẫu gồm trẻ từ 1 tháng đến dưới 6 tuổi, được chẩn đoán SCG lần đầu và điều trị tại Bệnh viện Nhi đồng 2 trong thời gian nghiên cứu.

Trẻ được chọn vào khi thỏa định nghĩa sốt co giật theo ILAE, bao gồm cơn co giật xảy ra khi có sốt và không có bằng chứng nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương hoặc nguyên nhân cấp tính khác giải thích được cơn co giật. Sốt được định nghĩa khi thân nhiệt  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (theo hướng dẫn thực hành của AAP (2011) đo bằng bất kỳ kỹ thuật nào, dựa trên hồ sơ và bệnh sử từ người chăm sóc).

Các trường hợp cơn không điển hình hoặc thiếu thông tin để xác định chắc chắn, có tiền sử co giật không yếu tố kích gợi, bệnh lý thần kinh nền hoặc đã được chẩn đoán động kinh trước đó, cũng như trường hợp người chăm sóc không đồng ý tham gia hoặc không thể tuân thủ theo dõi, đều được loại trừ.

Mẫu được chọn theo phương pháp lấy mẫu liên tiếp, không xác suất từ 3/2023 đến khi đạt đủ cỡ mẫu tối thiểu ( $n = 603$ ).

### **2.3. Kết cục nghiên cứu và các biến số chính**

Hai kết cục chính của nghiên cứu bao gồm SCG tái phát và bệnh động kinh. SCG tái phát được xác định khi trẻ co giật tái phát trong đợt sốt riêng biệt sau lần đầu tiên. Bệnh động kinh được chẩn đoán theo định nghĩa thực hành của ILAE năm 2014.

Các biến số được thu thập tập trung vào: đặc điểm dịch tễ và tiền sử (bao gồm tiền sử gia đình SCG và động kinh), đặc điểm lâm sàng của SCG lần đầu (nhiệt độ, thời gian từ sốt đến co giật, kiểu cơn, thời gian cơn, số cơn trong cùng đợt sốt, phân loại đơn giản/phức tạp), sự phát triển tâm thần-vận động được đánh giá bằng công cụ sàng lọc chuẩn hóa phù hợp lứa tuổi, cùng các đặc điểm của những biến cố phát sinh trong quá trình theo dõi (SCG tái phát, cơn co giật không yếu tố kích gợi và phân loại động kinh).

Các khảo sát cận lâm sàng như điện não đồ, cộng hưởng từ hoặc xét nghiệm di truyền chỉ được thực hiện khi có chỉ định lâm sàng theo thực hành tại cơ sở nghiên cứu.

### **2.4. Quy trình thu thập và theo dõi**

Thông tin ban đầu được thu thập tại thời điểm SCG lần đầu, thông qua phỏng vấn người chăm sóc kết hợp hồ sơ bệnh án, sử dụng bộ phiếu thu thập thống nhất theo các thời điểm (SCG lần đầu, SCG tái phát, và khi xuất hiện co giật không yếu tố kích gợi, động kinh).

Sau xuất viện, trẻ được theo dõi định kỳ với lịch liên lạc thường quy mỗi 3 tháng trong năm đầu và mỗi 6 tháng trong năm tiếp theo nhằm ghi nhận có hệ thống các biến cố. Khi ghi nhận trẻ có SCG tái phát hoặc xuất hiện cơn co giật không sốt, trẻ được đánh giá lại tại bệnh viện theo quy trình chuyên môn, đồng thời cập nhật đầy đủ thông tin lâm sàng và các kết quả cận lâm sàng liên quan (nếu có). Theo dõi kết thúc khi được chẩn đoán động kinh hoặc khi nghiên cứu kết thúc.

## **2.5. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu**

Do thời gian theo dõi giữa các bệnh nhi không đồng nhất, phân tích được thực hiện theo phương pháp phân tích thời gian đến biến cố (time-to-event – survival analysis). Tỷ suất mới mắc dồn (cumulative incidence) của SCG tái phát và bệnh động kinh được ước lượng theo thời gian bằng phương pháp Kaplan – Meier.

Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng và kết cục được đánh giá bằng mô hình hồi quy Cox, bao gồm phân tích đơn biến nhằm sàng lọc các yếu tố liên quan. Các yếu tố có  $p < 0,2$  sau phân tích đơn biến được đưa vào phân tích đa biến để xác định các yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa lâm sàng.

Trên cơ sở các yếu tố tiên lượng độc lập được xác định, các mô hình tiên lượng được xây dựng nhằm phân tầng nguy cơ theo mức độ hoặc dùng phương pháp trung bình mô hình Bayes (Bayesian Model Averaging – BMA), phục vụ tư vấn và theo dõi lâm sàng. Hiệu năng và độ ổn định của các mô hình được đánh giá dựa trên diện tích dưới đường cong ROC (AUC) phương pháp Bootstrap.

## **2.6. Các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu**

Nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Nhi đồng 2 qua quyết định số 124/GCN-BVNĐ2 ngày 14/03/2023.

Người chăm sóc hợp pháp của trẻ được giải thích đầy đủ mục tiêu, quy trình và quyền lợi liên quan; chỉ những trường hợp có văn bản đồng thuận mới được đưa vào đoàn hệ. Nghiên cứu không can thiệp ngoài thực hành thường quy; mọi thông tin cá nhân được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu khoa học.

Người tham gia có quyền rút lui bất kỳ thời điểm nào mà không ảnh hưởng đến việc chăm sóc và điều trị.

## **Chương 3. KẾT QUẢ**

### **3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu và thời gian theo dõi**

Trong giai đoạn chọn mẫu, có 685 trẻ được chẩn đoán SCG lần đầu tại Bệnh viện Nhi đồng 2. Sau khi áp dụng các tiêu chuẩn chọn mẫu và loại trừ, tổng cộng 631 trẻ đủ tiêu chuẩn được đưa vào đoàn hệ nghiên cứu. Trong quá trình theo dõi, 15 trường hợp (2,4%) bị mất liên lạc hoặc ngừng tham gia (theo dõi ít nhất 3 tháng) và được xử lý như dữ liệu kiểm duyệt tại thời điểm cuối cùng còn thông tin.

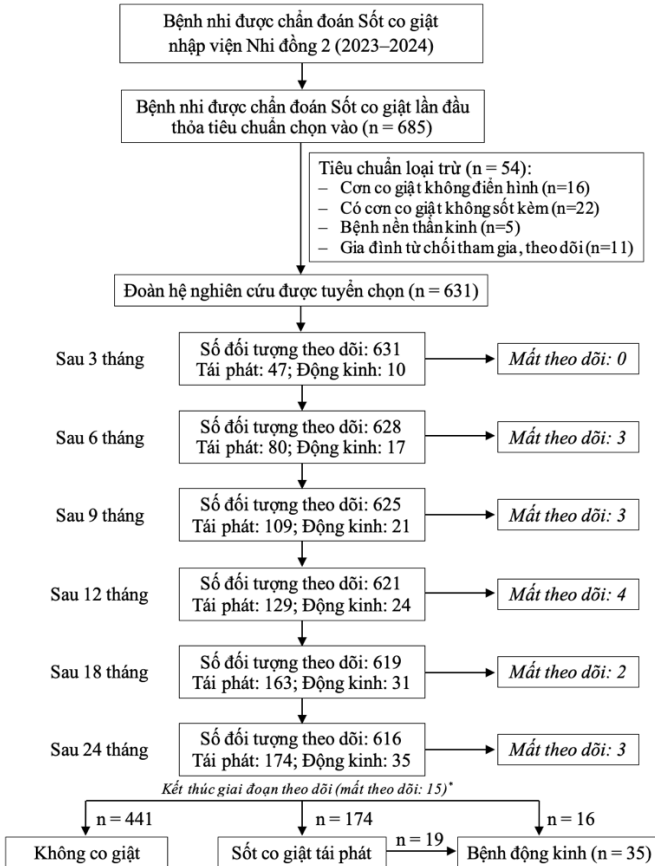
Kết thúc thời gian theo dõi, có 441 trẻ (69,9%) không ghi nhận co giật tái phát, 174 trẻ (27,6%) có ít nhất một lần SCG tái phát và 35 trẻ (5,5%) được chẩn đoán bệnh động kinh. Thời gian theo dõi trung vị đối với kết cục SCG tái phát là 1,9 năm và đối với kết cục bệnh động kinh là 2,0 năm. Sơ đồ tuyển chọn và theo dõi quần thể nghiên cứu được trình bày trong Sơ đồ 3.1.

Tại thời điểm SCG lần đầu, tuổi trung vị của quần thể nghiên cứu là 20 tháng, với tỷ lệ nam khoảng hai phần ba. Khoảng một phần ba trẻ được phân loại là SCG phức tạp. Đánh giá phát triển tâm thần – vận động phần lớn bình thường, khoảng 6% trẻ được xếp loại chậm phát triển với biểu hiện ảnh hưởng từ hai lĩnh vực trở lên.

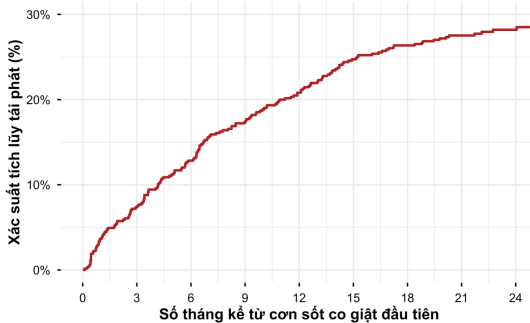
Các xét nghiệm cận lâm sàng chỉ được thực hiện ở tỷ lệ thấp và đa số kết quả không ghi nhận tổn thương đặc hiệu.

### **3.2. Tỷ suất mới mắc sốt co giật tái phát sau thời gian theo dõi ở trẻ em bị sốt co giật lần đầu**

Trong thời gian theo dõi, có 174 trẻ xuất hiện SCG tái phát, với tỷ suất mới mắc theo thời gian là 173 trẻ trên 1000 người-năm. Trung vị thời gian từ SCG lần đầu đến lần tái phát đầu tiên là 6 tháng, phần lớn xảy ra trong năm đầu. Phân tích Kaplan–Meier cho thấy tỷ suất mới mắc dồn của SCG tái phát tại 24 tháng là 28,2% (Biểu đồ 3.1).



Sơ đồ 3.1. Quy trình tuyển chọn và theo dõi quần thể nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Xác suất tái phát sốt co giật theo thời gian

### 3.3. Các yếu tố tiên lượng sót co giật tái phát ở trẻ em bị sốt co giật lần đầu

Phân tích hồi quy Cox đơn biến và đa biến được trình bày trong Bảng 3.1. Ba yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến nguy cơ tái phát gồm: tuổi khởi phát sớm, gia đình SCG và nhiều cơn trong cùng một đợt sốt (Biểu đồ 3.2).

**Bảng 3.1.** Phân tích hồi quy Cox đơn biến và đa biến các yếu tố tiên lượng sót co giật tái phát

Biến nghiên cứu	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến <sup>a</sup>	
	HR	KTC 95%	HR	KTC 95%
Tuổi khởi phát <21 tháng	2,26	1,64 – 3,11	2,02	1,45 – 2,81
Giới nam	1,03	0,76 – 1,39		
Tuổi thai <37 tuần	0,98	0,58 – 1,66		
Cân nặng lúc sinh <2,5 kg	0,71	0,35 – 1,44		
Chậm phát triển tâm vận	0,77	0,38 – 1,57		
Tiền sử gia đình sốt co giật <sup>b</sup>	1,81	1,34 – 2,44	1,83	1,34 – 2,49
Tiền sử gia đình động kinh <sup>b</sup>	1,47	0,88 – 2,46	1,11	0,65 – 1,91
Đặc điểm SCG lần đầu				
Nhiệt độ <39°C	1,30	0,95 – 1,77	1,26	0,92 – 1,72
Sốt đến co giật <1 giờ	1,23	0,86 – 1,78		
Sốt co giật phức tạp	1,52	1,13 – 2,06		
• Cục bộ	0,83	0,41 – 1,69		
• Kéo dài ≥15 phút	0,54	0,22 – 1,32	0,56	0,23 – 1,26
• Nhiều cơn trong đợt sốt	1,78	1,31 – 2,43	1,60	1,17 – 2,21

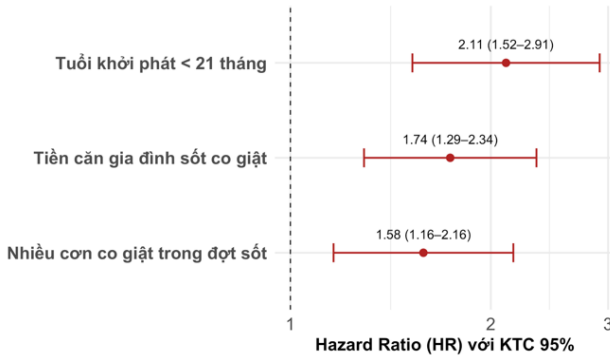
<sup>a</sup> Các biến có  $p < 0,2$  trong phân tích đơn biến và các biến được xem là có ý nghĩa lâm sàng được đưa vào mô hình đa biến.

<sup>b</sup> Tiền sử gia đình được tính ở bất kỳ người thân nào, tối đa ba thế hệ.

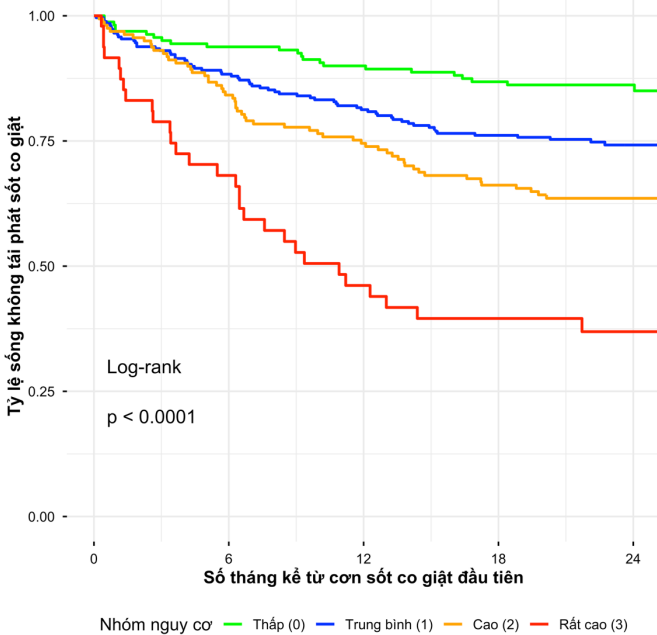
**Chú thích:**

HR: hazard ratio (tỷ số nguy cơ); KTC 95%: khoảng tin cậy 95%; SCG: sốt co giật.

Dựa trên ba yếu tố tiên lượng độc lập, mô hình phân tầng nguy cơ tái phát được xây dựng. Nguy cơ tái phát sau 24 tháng tăng dần theo số lượng yếu tố nguy cơ hiện diện, với sự tách biệt rõ ràng giữa các nhóm nguy cơ trên đường cong Kaplan–Meier (Biểu đồ 3.3).



**Biểu đồ 3.2.** Các yếu tố tiên lượng độc lập của sốt co giật tái phát

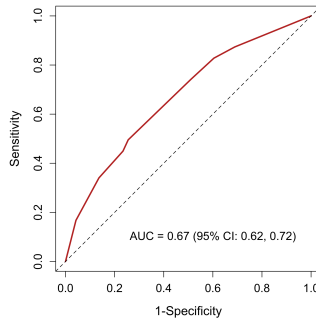


**Biểu đồ 3.3.** Xác suất không tái phát sốt co giật theo nhóm nguy cơ

Bảng phân tầng nguy cơ và tỷ suất mới mắc tương ứng được trình bày trong Bảng 3.2. Hiệu năng phân biệt của mô hình đạt mức trung bình, với diện tích dưới đường cong ROC là 0,67 (Biểu đồ 3.4).

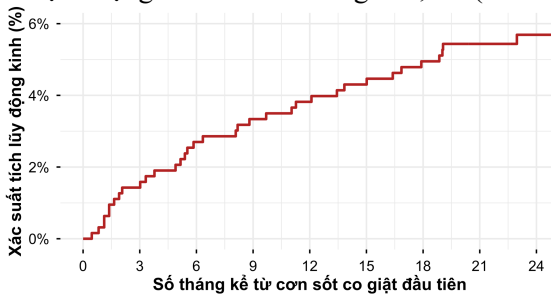
**Bảng 3.2.** Phân tầng nguy cơ tái phát dựa trên số yếu tố tiên lượng

Nhóm nguy cơ (số yếu tố)	n	HR (KTC 95%)	Giá trị p	Nguy cơ tái phát
Thấp (0)	162	1,00 (tham chiếu)	–	13,8%
Trung bình (1)	261	1,89 (1,18–3,05)	0,008	25,8%
Cao (2)	160	2,87 (1,77–4,65)	<0,001	36,5%
Rất cao (3)	48	6,51 (3,76–11,27)	<0,001	63,1%

**Biểu đồ 3.4.** Đường cong ROC đánh giá hiệu năng mô hình tiên lượng số cơ giạt tái phát

### 3.4. Tỷ suất mới mắc bệnh động kinh sau thời gian theo dõi ở trẻ em bị số cơ giạt lần đầu

Trong toàn bộ thời gian theo dõi, có 35 trẻ được chẩn đoán mắc bệnh động kinh, tương ứng với tỷ suất mới mắc theo thời gian là 29 trẻ trên 1000 người-năm. Phân tích Kaplan–Meier cho thấy tỷ suất mới mắc dồn của bệnh động kinh sau 24 tháng là 5,7% (Biểu đồ 3.5).

**Biểu đồ 3.5.** Xác suất mắc bệnh động kinh ở trẻ số cơ giạt theo thời gian

Đa số trẻ mắc động kinh biểu hiện cơn toàn thể, trong khi khoảng một phần ba có cơn cục bộ. Theo phân loại bệnh động kinh, thể động kinh toàn thể chiếm ưu thế, tiếp theo là thể cục bộ và thể phối hợp. Khoảng 54% trẻ được phân loại thành các hội chứng động kinh cụ thể, trong đó phổ biến nhất là phổ GEFS+ và FS+ (14 trẻ). Các hội chứng hiếm gặp như Dravet (2 trẻ), HHE (2 trẻ) và động kinh liên quan *PCDH19* (1 trẻ) cũng được ghi nhận.

### **3.5. Các yếu tố tiên lượng bệnh động kinh ở trẻ em bị sốt co giật lần đầu**

Đối với kết cục bệnh động kinh sau SCG, các yếu tố tiên lượng được xác định thông qua phân tích hồi quy Cox đơn biến và đa biến (Bảng 3.3). Các biến được xem xét đưa vào mô hình đa biến bao gồm những yếu tố  $p < 0,2$  sau phân tích đơn biến. Kết quả phân tích đa biến cho thấy sáu yếu tố tiên lượng độc lập đến động kinh là chậm phát triển tâm vận, tiền sử gia đình động kinh, co giật cục bộ, số lần SCG tái phát, tuổi khởi phát và thời gian từ sốt đến co giật ngắn.

Quá trình chọn biến được hỗ trợ bởi phương pháp BMA, nhằm xác định tập hợp biến số tối ưu theo các tiêu chí: giá trị BIC thấp, xác suất hậu định cao, số lượng biến tối thiểu và tính ổn định giữa các mô hình. Bốn yếu tố xuất hiện nhất quán trong các mô hình tối ưu gồm chậm phát triển tâm vận, gia đình động kinh, co giật cục bộ và số lần SCG tái phát. Các yếu tố này đều thể hiện mối liên quan độc lập với nguy cơ mắc bệnh động kinh (Biểu đồ 3.6).

Mô hình tiên lượng đạt hiệu năng phân biệt rất tốt, với chỉ số C-index cao và diện tích dưới đường cong ROC theo thời gian đạt 0,89. Sau hiệu chỉnh nội bộ, khả năng dự báo của mô hình vẫn được duy trì ổn định (Biểu đồ 3.7).

**Bảng 3.3.** Phân tích hồi quy Cox đơn biến và đa biến các yếu tố tiên lượng nguy cơ mắc bệnh động kinh ở trẻ sốt co giật

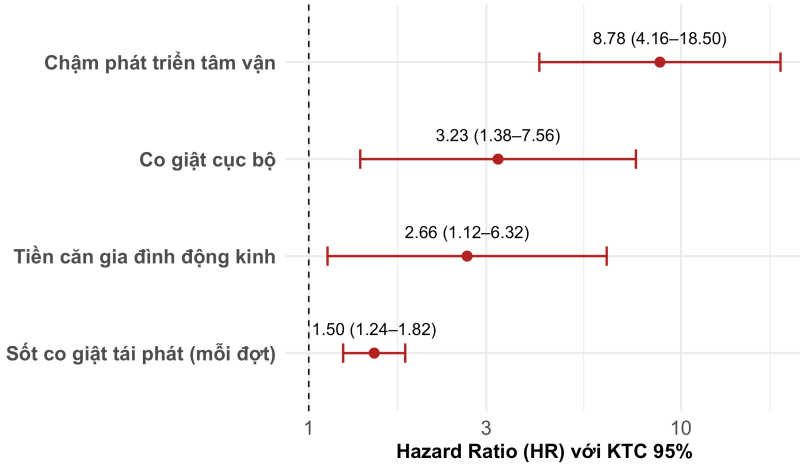
<b>Biến nghiên cứu</b>	<b>Đơn vị so sánh</b>	<b>PT đơn biến HR (KTC 95%)</b>	<b>PT đa biến<sup>a</sup> HR (KTC 95%)</b>
Tuổi khởi phát	Mỗi 12 tháng	0,65 (0,43–0,97)	0,47 (0,28–0,79)
Giới tính	Nam/Nữ <sup>b</sup>	0,96 (0,49–1,88)	
Tuổi thai	Mỗi 1 tuần	1,11 (0,88–1,40)	
Cân nặng lúc sinh	Mỗi 1 kg	1,01 (0,50–2,05)	
Chậm phát triển tâm vận	Có/Không <sup>b</sup>	11,77 (5,98–23,17)	15,25 (6,7–34,72)
<i>Tiền sử gia đình</i>			
SCG, thể hệ 1	Có/Không <sup>b</sup>	1,24 (0,60–2,59)	
SCG, 3 thể hệ	Có/Không <sup>b</sup>	1,24 (0,63–2,44)	
ĐK, thể hệ 1	Có/Không <sup>b</sup>	7,79 (3,23–18,79)	
ĐK, 3 thể hệ	Có/Không <sup>b</sup>	5,78 (2,77–12,03)	2,80 (1,16–6,71)
<i>Đặc điểm sốt</i>			
Nhiệt độ	Mỗi 1°C	0,67 (0,43–1,06)	0,74 (0,46–1,18)
Sốt đến co giật	<1 h / ≥1 h <sup>b</sup>	2,71 (1,36–5,38)	2,71 (1,28–5,72)
Loại sốt co giật (lần đầu)	Phức tạp/ Đơn giản <sup>b</sup>	1,87 (0,97–3,64)	
Cục bộ	Có/Không <sup>b</sup>	4,33 (1,89–9,91)	
Kéo dài	Có/Không <sup>b</sup>	1,37 (0,86–2,17)	
Nhiều cơn	Có/Không <sup>b</sup>	1,09 (0,52–2,27)	
Số lần sốt co giật	Mỗi đợt	1,52 (1,29–1,79)	1,30 (1,05–1,60)
Loại sốt co giật (tái phát)	Phức tạp/ Đơn giản <sup>b</sup>	6,51 (2,84–14,90)	
Cục bộ	Có/Không <sup>b</sup>	6,45 (3,09–13,43)	2,87 (1,22–6,77)
Kéo dài	Có/Không <sup>b</sup>	4,96 (2,25–10,92)	1,85 (0,73–4,71)
Nhiều cơn	Có/Không <sup>b</sup>	3,28 (1,67–6,46)	1,62 (0,69–3,77)

**Chú thích:**

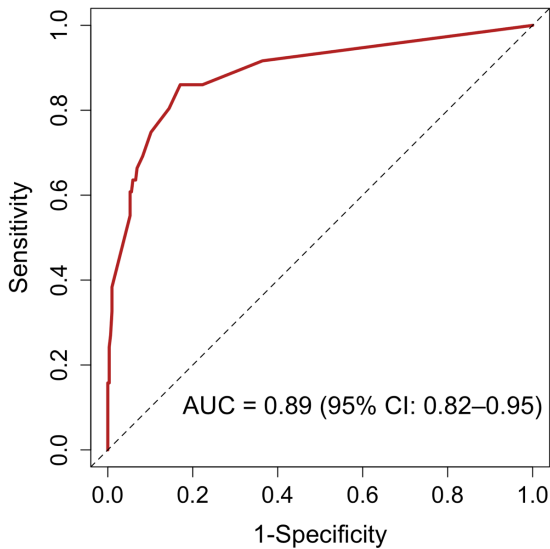
ĐK: động kinh, HR: Hazard ratio; KTC 95%: Khoảng tin cậy 95%; PT: Phân tích; SCG: Sốt co giật.

<sup>a</sup> Các biến có  $p < 0,2$  trong phân tích đơn biến và các biến được xem là có ý nghĩa lâm sàng được đưa vào mô hình đa biến.

<sup>b</sup> Nhóm tham chiếu.



**Biểu đồ 3.6.** Các yếu tố tiên lượng độc lập trong mô hình tiên lượng động kinh ở trẻ sốt co giật lần đầu theo phương pháp BMA



**Biểu đồ 3.7.** Đường cong ROC theo thời gian của mô hình tiên lượng bệnh động kinh

## **Chương 4. BÀN LUẬN**

### **4.1. Đặc điểm của dân số nghiên cứu**

Đoàn hệ nghiên cứu gồm trẻ SCG lần đầu được tuyển chọn tiến cứu và theo dõi dọc, có cấu trúc nhân khẩu học và đặc điểm lâm sàng tương đồng đáng kể với các đoàn hệ kinh điển trên thế giới. Phân bố tuổi khởi phát, ưu thế nam nhẹ và tỷ lệ SCG phức tạp trong nghiên cứu này phù hợp với các báo cáo cộng đồng và bệnh viện của Nelson (1978), Verity (1991) và Berg (1996), cho thấy mô hình dịch tễ học của SCG tại Việt Nam không khác biệt cơ bản so với các quần thể phương Tây.

Tuy nhiên, một số đặc điểm phản ánh rõ bối cảnh bệnh viện nhi tuyển cuối, bao gồm tỷ lệ tương đối cao các trường hợp có nhiều con trong cùng một đợt sốt và sự biến thiên lớn của các yếu tố liên quan đến sốt. Những đặc điểm này tương đồng với các nghiên cứu bệnh viện của Berg (1996) và Pavlidou (2013), đồng thời khác với các đoàn hệ cộng đồng, nơi đa số trẻ có SCG đơn giản và diễn tiến nhẹ. Điều này cho thấy quần thể nghiên cứu có mức độ nguy cơ nền cao hơn trung bình cộng đồng, cần được cân nhắc khi diễn giải các ước tính nguy cơ và khi so sánh quốc tế.

### **4.2. Tỷ suất mới mắc sốt co giật tái phát**

Nguy cơ tái phát SCG trong nghiên cứu này nằm trong khoảng được báo cáo trong y văn quốc tế và gần với các đoàn hệ bệnh viện tại châu Á. Kết quả này nhất quán với các tổng quan kinh điển của Berg (1990) và Offringa (1994), cũng như các đoàn hệ tiến cứu sau đó, cho thấy mặc dù có sự dao động giữa các nghiên cứu, nguy cơ tái phát SCG nhìn chung ổn định giữa các quần thể.

Đáng chú ý, phần lớn các đợt tái phát tập trung trong năm đầu sau con SCG đầu tiên, phù hợp với quan sát của Nelson (1978) và Verity

(1985) rằng nguy cơ tái phát giảm nhanh theo thời gian. Hiện tượng này phản ánh bản chất tự giới hạn của SCG và khái niệm “cửa sổ nhạy cảm với sốt” trong những năm đầu đời, khi hệ thần kinh trung ương còn chưa hoàn thiện về mặt điều hòa kích thích – ức chế. Do đó, các ước tính nguy cơ trong nghiên cứu này có ý nghĩa thực tiễn cao cho giai đoạn theo dõi ngắn hạn.

### **4.3. Các yếu tố tiên lượng sốt co giật tái phát**

Phân tích đa biến xác định ba yếu tố tiên lượng độc lập của SCG tái phát gồm tuổi khởi phát sớm, tiền sử gia đình SCG và nhiều con trong cùng một đợt sốt. Đây là các yếu tố đã được ghi nhận lặp lại trong nhiều nghiên cứu lớn, đặc biệt trong các đoàn hệ của Berg, Annegers (1990) và Pavlidou (2008), cho thấy tính ổn định cao về mặt sinh học và dịch tễ.

Kết quả của nghiên cứu này củng cố bằng chứng rằng khái niệm SCG phức tạp là một biến tổng hợp không phản ánh đầy đủ giá trị tiên lượng. Phù hợp với phân tích gộp của Offringa (1994), chỉ thành phần “nhiều con trong cùng một đợt sốt” duy trì ý nghĩa độc lập, trong khi con kéo dài và con cục bộ không ổn định về mặt tiên lượng đối với tái phát. Cách tiếp cận phân tích từng đặc điểm thành phần giúp làm rõ bản chất không đồng nhất của SCG phức tạp và tránh đánh giá quá mức vai trò của khái niệm tổng hợp này trong thực hành tiên lượng.

#### **Giá trị của mô hình tiên lượng tái phát sốt co giật:**

Dựa trên các yếu tố tiên lượng ổn định, nghiên cứu xây dựng mô hình phân tầng nguy cơ tái phát SCG đơn giản, sử dụng hoàn toàn các biến lâm sàng sẵn có. Mặc dù khả năng phân biệt ở mức trung bình, mô hình cho phép phân tách rõ rệt các nhóm nguy cơ và có giá trị thực tiễn trong tư vấn và theo dõi. Việc không bao gồm các yếu tố khó đo lường như nhiệt độ sốt hay thời gian từ sốt đến co giật giúp tăng tính

khả thi khi áp dụng trong thực hành hàng ngày, đặc biệt tại các cơ sở y tế có nguồn lực hạn chế.

#### **4.4. Tỷ suất mới mắc bệnh động kinh ở trẻ sốt co giật**

Tỷ suất mới mắc bệnh động kinh sau SCG trong nghiên cứu này tương đồng với các đoàn hệ bệnh viện kinh điển khi được đặt trong bối cảnh thời gian theo dõi và tiêu chuẩn chẩn đoán hiện đại. So với các nghiên cứu cộng đồng của Nelson (1978) và Verity (1991) với thời gian theo dõi dài hơn và tiêu chuẩn chẩn đoán hẹp hơn, ước tính nguy cơ trong nghiên cứu hiện tại cao hơn là phù hợp và phản ánh đặc điểm quần thể có nguy cơ nền cao hơn.

Việc áp dụng nhất quán định nghĩa thực hành động kinh của ILAE và hệ thống phân loại cập nhật cho phép phát hiện sớm và phân loại chính xác các hội chứng động kinh liên quan sốt, đặc biệt là các thể khởi phát sớm có nền tảng di truyền. Điều này giúp thu hẹp khoảng cách giữa nghiên cứu dịch tễ học và thực hành lâm sàng hiện đại, đồng thời tạo điều kiện so sánh có ý nghĩa với các nghiên cứu gần đây của Pavlidou (2013) và Hwang (2015).

#### **4.5. Các yếu tố tiên lượng mắc bệnh động kinh ở trẻ sốt co giật**

Chúng tôi kết hợp kết quả của phân tích đa biến có ý nghĩa thống kê, lựa chọn biến bằng phương pháp BMA và ý nghĩa lâm sàng xác định bốn yếu tố tiên lượng ổn định và có giá trị dự báo mạnh nhất đối với bệnh động kinh sau SCG, bao gồm chậm phát triển tâm thần – vận động, tính chất cơn cục bộ, tiền sử gia đình động kinh và số lần SCG tái phát. Các yếu tố này đã được ghi nhận nhất quán trong nhiều nghiên cứu kinh điển của Nelson (1978), Annegers (1987), Verity (1991) và Berg (1996) cũng như các nghiên cứu gần đây, cho thấy tính bền vững của bằng chứng qua thời gian.

Kết quả này ủng hộ quan điểm rằng SCG không phải là nguyên nhân trực tiếp gây động kinh, mà là dấu hiệu sớm của não bộ có tính nhạy cảm cao với co giật, chịu ảnh hưởng của yếu tố di truyền, nên phát triển thần kinh và đặc điểm con.

### **Giá trị ứng dụng của mô hình tiên lượng động kinh:**

Mô hình tối giản được xây dựng từ bốn yếu tố lâm sàng cơ bản cho thấy khả năng phân biệt tốt và tính ổn định cao sau kiểm định nội bộ. So với các cách tiếp cận truyền thống chỉ ước tính nguy cơ dựa trên từng yếu tố riêng lẻ, mô hình này cho phép dự báo nguy cơ một cách cá thể hóa, hỗ trợ bác sĩ trong việc lập kế hoạch theo dõi, chỉ định cận lâm sàng và tư vấn gia đình dựa trên bằng chứng. Việc mô hình không phụ thuộc vào các xét nghiệm chuyên sâu giúp tăng khả năng triển khai rộng rãi trong thực hành nhi khoa tại Việt Nam.

### **4.6. Điểm mới, giá trị khoa học và hạn chế**

Nghiên cứu này cung cấp bộ dữ liệu về nguy cơ và tiên lượng tại Việt Nam đánh giá song song nguy cơ tái phát SCG và bệnh động kinh trong cùng một đoàn hệ tiền cứu quy mô lớn. Việc áp dụng phân tích thời gian đến biến cố, lựa chọn biến bằng BMA và kiểm định nội bộ giúp nâng cao độ tin cậy của các mô hình tiên lượng. Những kết quả này góp phần chuyển dịch cách tiếp cận từ mô tả nguy cơ sang tiên lượng cá thể hóa trong quản lý trẻ sốt co giật tại Việt Nam.

Tuy nhiên, nghiên cứu được thực hiện tại một bệnh viện tuyến cuối nên khả năng khái quát cho cộng đồng còn hạn chế và chọn mẫu có khả năng bị sai lệch lựa chọn các trường hợp phức tạp hơn (selection bias). Bên cạnh đó, thời gian theo dõi không đồng nhất và chưa đủ dài để ghi nhận đầy đủ các trường hợp bệnh động kinh khởi phát muộn.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu theo dõi dọc trên 631 trẻ sốt co giật lần đầu tại Bệnh viện Nhi đồng 2 đã đạt được đầy đủ bốn mục tiêu được đặt ra.

### **1. Tỷ suất mới mắc sốt co giật tái phát sau thời gian theo dõi ở trẻ em bị sốt co giật lần đầu**

- Sau trung vị 1,9 năm theo dõi, có 174 trẻ tái phát chiếm 27,6%.
- Tỷ suất mới mắc dồn của SCG tái phát tại thời điểm 24 tháng là 28,2%; với tỷ suất mới mắc theo thời gian là 173 trên 1000 người-năm.

### **2. Các yếu tố tiên lượng sốt co giật tái phát ở trẻ em bị sốt co giật lần đầu**

- Ba yếu tố tiên lượng độc lập gồm:
  1. Tuổi khởi phát <21 tháng (aHR = 2,02; KTC 95%: 1,45–2,81)
  2. Tiền sử gia đình SCG (aHR = 1,83; KTC 95%: 1,34–2,49)
  3. Nhiều con cùng đợt sốt (aHR = 1,60; KTC 95%: 1,17–2,21)
- Dựa trên ba yếu tố này, mô hình dự báo nguy cơ cho thấy tỷ suất mới mắc dồn sau 2 năm tăng dần theo số lượng yếu tố tiên lượng hiện diện:
  - Nguy cơ thấp (0 yếu tố): 13,8%
  - Nguy cơ trung bình (1 yếu tố): 25,8%
  - Nguy cơ cao (2 yếu tố): 36,5%
  - Nguy cơ rất cao (3 yếu tố): 63,1%

### **3. Tỷ suất mới mắc bệnh động kinh sau thời gian theo dõi ở trẻ em bị sốt co giật lần đầu**

- Sau trung vị 2 năm theo dõi, có 35 trẻ động kinh chiếm 5,5%.
- Tỷ suất mới mắc dồn của động kinh tại thời điểm 24 tháng ở trẻ SCG là 5,7%; với tỷ suất mới mắc theo thời gian là 29 trên 1000 người-năm.

#### **4. Các yếu tố tiên lượng mắc bệnh động kinh ở trẻ em bị sốt co giật lần đầu**

- Phân tích hồi quy Cox đa biến ban đầu xác định 6 yếu tố có ý nghĩa thống kê. Sau khi áp dụng thuật toán BMA để tối ưu hóa mô hình, bốn yếu tố tiên lượng mạnh và ổn định nhất được giữ lại gồm:
  1. Chậm phát triển tâm thần – vận động (aHR = 8,78; KTC 95%: 4,16–18,50)
  2. Co giật cục bộ (aHR = 3,23; KTC 95%: 1,38–7,56)
  3. Tiền sử gia đình động kinh (aHR = 2,66; KTC 95%: 1,12–6,32)
  4. Số lần SCG tái phát (aHR = 1,50; KTC 95%: 1,24–1,82)
- Mô hình tiên lượng có AUC khoảng 0,89 (KTC 95%: 0,82–0,95), cho thấy tính ổn định và độ tin cậy cao của mô hình.

### **KIẾN NGHỊ**

Dựa trên các kết quả đạt được theo từng mục tiêu nghiên cứu, chúng tôi đề xuất một số kiến nghị sau:

#### **Liên quan đến mục tiêu 1 và 2: Nguy cơ và yếu tố tiên lượng SCG tái phát**

- Áp dụng phân tầng nguy cơ tái phát SCG ngay sau cơn đầu tiên dựa trên các yếu tố tiên lượng đã được xác định gồm tuổi khởi phát sớm, tiền sử gia đình SCG và nhiều cơn trong cùng một đợt sốt.
- Trẻ thuộc nhóm nguy cơ tái phát cao hoặc rất cao ( $\geq 2$  yếu tố tiên lượng) nên được theo dõi sát hơn, tư vấn cho phụ huynh và xem xét chỉ định điều trị dự phòng SCG tái phát với Diazepam bơm hậu môn ngắt quãng (theo hướng dẫn của Hội Thần kinh Nhi Nhật Bản và AOCN, Ấn Độ) sau khi thảo luận kỹ với gia đình về lợi

ích và tác dụng phụ tiềm tàng, do đây vẫn còn là chủ đề được bàn luận trên y văn quốc tế và không dùng thường quy tại Việt Nam.

**Liên quan đến mục tiêu 3 và 4: Nguy cơ và yếu tố tiên lượng động kinh**

- Nên sử dụng các công cụ sàng lọc phát triển phù hợp với lứa tuổi (như Denver II) ở trẻ SCG, nhằm phát hiện sớm chậm phát triển tâm thần – vận động và tăng cường theo dõi nguy cơ tiến triển thành động kinh.
- Ứng dụng mô hình tiên lượng động kinh của nghiên cứu như công cụ hỗ trợ tư vấn và theo dõi cá thể hóa cho trẻ nguy cơ cao.

**Liên quan đến định hướng ứng dụng và nghiên cứu tiếp theo**

- Tiến hành các nghiên cứu đoàn hệ đa trung tâm (multi-center cohort studies) và nghiên cứu cộng đồng, nhằm kiểm định ngoài (external validation) các mô hình tiên lượng và đánh giá tính khái quát hóa.
- Việc phát triển các công cụ ứng dụng như nomogram hoặc phần mềm, ứng dụng điện thoại dựa trên mô hình tiên lượng có thể giúp hỗ trợ quyết định lâm sàng trong thực hành thường quy, đặc biệt tại các cơ sở có nguồn lực hạn chế.