BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

HOÀNG VĂN KẾT

ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ, LÂM SÀNG, VI KHUẨN HỌC VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT TỪ 1 THÁNG ĐẾN DƯỚI 15 TUỔI ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG, 2018-2020

Chuyên ngành: Dịch tễ học

Mã số: 62 72 01 17

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN Y HỌC

Hà Nội – 2024

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU NÀY ĐƯỢC HOÀN THÀNH
TẠI VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Trần Minh Điển
2. PGS.TS. Nguyễn Thị Thùy Dương

Phản biện 1: **PGS.TS. Nguyễn Minh Sơn**
- Trường Đại học Y Hà Nội

Phản biện 2: **PGS.TS. Khu Thị Khánh Dung**
- Bệnh viện Nhi Trung ương

Phản biện 3: **GS.TS. Đào Văn Dũng**
- Ban Tuyên giáo Trung ương

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá luận án cấp Viện họp tại Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.
Vào hồi ….. giờ, ngày ……. tháng …… năm 20….

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia
2. Thư viện Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ XUẤT BẢN
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Hoàng Văn Kết, Trần Minh Điển, Nguyễn Thị Thùy Dương, Lại Thị Minh, Lê Hồng Nga, Nguyễn Thúy Quỳnh, Lê Anh Tuấn, Bùi Thanh Thúy, Trần Đại Quang (2023),** *"Một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhân nhi từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương, 2018-2020", Tạp chí Y học dự phòng số đặc biệt của hội nghị khoa học nghiên cứu sinh Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương năm 2023.*
2. **Hoàng Văn Kết, Tống Thị Hà, Trần Huy Hoàng, Phạm Duy Thái, Nguyễn Hoài Thu, Trần Minh Điển, Nguyễn Thị Thùy Dương, Trần Diệu Linh, Hoàng Thị Bích Ngọc, Nguyễn Hiệp Lê Yên (2020),** "*Kháng kháng sinh và mối liên hệ kiểu gen của một số loài vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhân từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương giai đoạn 2018-2020, đã được đăng trên tạp chí Y học dự phòng số 10 năm 2020".*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết (NKH) là một rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng do đáp ứng không được điều phối của cơ thể đối với nhiễm trùng. NKH ở trẻ em là một vấn đề lớn do khó khăn trong việc phòng bệnh cũng như điều trị. Tác nhân gây nên NKH có thể do vi khuẩn, virus, ký sinh trùng hoặc nấm... nhưng tác nhân chủ yếu vẫn là do vi khuẩn.

Trên thế giới điều trị NKH đặc biệt là nhiễm khuẩn huyết nặng (NKHN) và sốc nhiễm khuẩn (SNK) ở trẻ em rất khó khăn kể cả ở các nước phát triển. Theo thống kê của WHO, tử vong do NKH đứng thứ 9 trong các căn nguyên gây tử vong ở trẻ em trên 1 tuổi, đứng thứ 7 ở trẻ từ 1- 4 tuổi và là nguyên nhân chính gây tử vong tại các khoa hồi sức cấp cứu. Tại Việt Nam, Theo nghiên cứu của Vũ Văn Soát và cộng sự, thống kê trong 5 năm tại khoa Hồi sức tích cực (Bệnh viện Nhi Trung ương), bệnh nhân NKH nặng dẫn đến SNK có tỉ lệ tử vong là 85,1%. Nghiên cứu của Phạm Văn Thắng và Trần Minh Điển tỉ lệ này khoảng 80%. Đó chính là những con số đáng báo động về hậu quả của nó tại các cơ sở y tế.

Hiện nay, có nhiều công trình khoa học, đề tài nghiên cứu cũng như các hội thảo về NKH trẻ em được thực hiện, tuy nhiên còn nhiều vấn đề chưa được làm sáng tỏ. Giải quyết các vấn đề trên là hết sức cần thiết trong điều trị. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu "*Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, vi khuẩn học và một số yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương, 2018-2020"* nhằm các mục tiêu sau:

1. Mô tả một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương, 2018-2020.
2. Xác định đặc điểm phân bố, tính kháng kháng sinh và kiểu gen của một số chủng vi khuẩn phân lập ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương, 2018-2020.
3. Phân tích một số yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương, 2018-2020.

Những điểm mới về khoa học và giá trị thực tiễn của đề tài:

Luận án đã đóng góp một số điểm mới, tính khoa học và tính thực tiễn:

1. Tính mới:

- Là một nghiên cứu tổng quan bao hàm nhiều nội dung được thực hiện tại cơ sở nghiên cứu và thực hành nhi khoa lớn nhất cả nước. Vì vậy,

luận án đã cung cấp một cách nhìn xuyên suốt về thực trạng NKH ở trẻ em cùng với các yếu tố về lâm sàng, dịch tễ và vi khuẩn gây bệnh cũng như kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan đến tình trạng tử vong.

- Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam cung cấp các bằng chứng khoa học về mối liên hệ về kiểu gen giữa các căn nguyên VK gây NKH ở trẻ em. Kết quả nghiên cứu góp phần cảnh báo về sự gia tăng nhanh chóng của nguy cơ lan truyền các chủng vi khuẩn, đặc biệt là vi khuẩn kháng thuốc trong môi trường bệnh viện.

2. Tính khoa học

- Nghiên cứu vận dụng các kỹ thuật hiện đại như kỹ thuật định danh vi khuẩn bằng MALDI-TOF, điện di xung trường (PFGE), kỹ thuật phân tích mối liên hệ kiểu gen, nhằm đưa ra các dữ liệu tin cậy về nguy cơ lây lan và nhiễm khuẩn chéo trong bệnh viện của các chủng vi khuẩn.

- Quá trình nghiên cứu có sự hợp tác giữa Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương với Bệnh viện Nhi Trung ương cùng với các kỹ thuật đạt tiêu chuẩn Iso 2022 nên kết quả đạt độ chính xác và tin cậy cao.

3. Tính thực tiễn

Điều trị NKH còn rất khó khăn và tốn kém, tỷ lệ tử vong vẫn còn cao bất chấp điều kiện, phương tiện hồi sức cấp cứu hiện đại. Do vậy cần thiết phải nghiên cứu chẩn đoán sớm, điều trị kịp thời, tìm các yếu tố nguy cơ tử vong, ứng dụng tiến bộ khoa học góp phần giảm tỷ lệ tử vong trong NKH trẻ em. Đây vẫn là đề tài cập nhật và cần thiết.

Cấu trúc của luận án

Luận án 128 trang: Đặt vấn đề (2 trang), chương 1: Tổng quan (33 trang), chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (18 trang), chương 3: Kết quả nghiên cứu (31 trang), chương 4: Bàn luận (40 trang), Hạn chế nghiên cứu (1 trang), kết luận (2 trang), đề nghị (1 trang). Trong luận án có: 22 bảng, 12 hình, 01 sơ đồ. Luận án có 189 tài liệu tham khảo, trong đó 22 tiếng Việt, 167 tiếng Anh.

Chương 1. TỔNG QUAN

1. Các định nghĩa trong nhiễm khuẩn.

1.1. Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (Systemic inflammatory response syndrome – SIRS): có mặt ít nhất 2/4 tiêu chuẩn, 1 trong 2 tiêu chuẩn bắt buộc là có bất thường về thân nhiệt và bạch cầu máu ngoại vi:

- Thân nhiệt trung tâm > $38,5^0$ hoặc < 36^0 C.
- Nhịp tim nhanh, trên 2 độ lệch chuẩn (SD) theo tuổi.
- Tần số thở trên 2 SD theo tuổi hoặc phải thông khí nhân tạo.
- Bạch cầu máu tăng hoặc giảm theo tuổi.

1.2. Nhiễm trùng: Gợi ý hoặc có bằng chứng nhiễm trùng với bất kỳ nguyên nhân nào: cấy máu dương tính, nhuộm soi tươi, PCR hoặc có hội chứng lâm sàng liên quan đến khả năng nhiễm trùng cao. Bằng chứng của nhiễm trùng bao gồm các dấu hiệu lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh hoặc các xét nghiệm.

1.3. Tình trạng nhiễm khuẩn: SIRS + gợi ý hoặc có mặt nhiễm trùng.

1.4. Nhiễm khuẩn nặng: Tình trạng nhiễm khuẩn và một trong các dấu hiệu sau: suy tuần hoàn hoặc hội chứng suy hô hấp cấp nguy kịch hoặc suy chức năng từ 2 tạng trở lên.

1.5. Sốc nhiễm khuẩn: Tình trạng nhiễm khuẩn + suy tuần hoàn.

2. Dịch tễ học nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em

2.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Nhiễm khuẩn huyết trẻ em có thể gặp ở bất kỳ nhóm tuổi nào nhưng tỉ lệ gặp nhiều ở nhóm dưới 1 tuổi. Tác giả Watson L.S và cộng sự tiến hành nghiên cứu về dịch tễ học NKH ở trẻ em trong 7 bang nước Mỹ, kết quả cho thấy có sự khác biệt về đặc điểm dịch tễ học theo nhóm tuổi, tỉ lệ mắc cao nhất ở nhóm dưới 1 tuổi (69,7%). Tỉ lệ mắc NKH ở trẻ em cũng khác nhau giữa 2 giới, các nghiên cứu đều cho thấy, trẻ trai mắc nhiều hơn trẻ gái. Nghiên cứu của Watson L.S: trẻ trai 0,56% nhiều hơn trẻ gái là 0,44%; Trần Minh Điển tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2010), tỉ lệ nam/nữ = 59,5/40,5.

2.2. Tỉ lệ mắc nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em trên thế giới và tại Việt Nam

Theo nghiên cứu của Hartman, tính riêng năm 2005, tại Mỹ có 720.000 ca nhập viện liên quan đến NKH trong đó có 75.255 là trẻ em, nghiên cứu cũng nhận thấy số lượng bệnh nhân được chẩn đoán NKH tăng lên hàng năm (từ 0,56 ca lên 0,89 ca trên 1.000 trẻ). Tại các nước đang phát triển tỉ lệ mắc NKH ở trẻ em cao hơn so với các nước phát triển, nghiên cứu của Jaramillo-Bustamante và cộng sự cho thấy, trong số 1.051 trẻ từ 1 tháng đến 17 tuổi được chẩn đoán NKH khi nhập viện có 25% bị NKHN và 4,8% bị SNK. Gần đây, một nghiên cứu đa quốc gia được thực hiện trên 6.925 trẻ em tại 128 đơn vị điều trị tích cực, ghi nhận tỉ lệ NKH là 8,2%. Tuy nhiên có sự khác biệt về tỉ lệ NKH giữa các châu lục khác nhau, từ 6,2% ở Châu Âu đến 23,1% ở Châu Phi.

2.3. Số liệu về tỉ lệ tử vong do nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, năm 2017, gần 6,3 triệu ca tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi trong đó hơn 50% trường hợp tử vong có liên quan đến các bệnh nhiễm khuẩn. Tại các nước phát triển, tỉ lệ tử vong liên quan đến NKH ở trẻ em giảm đáng kể (5% - 20%). Tuy nhiên, ở các nước đang phát triển tỉ lệ tử vong cao tới 40%. Nghiên cứu của Wang Yue và cộng sự cho thấy, tử vong chung do NKH ở trẻ em Trung Quốc là 34,6%. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Trần Minh Điển thì thấy tử vong do SNK lên đến 65,7%.

3. Đặc điểm lâm sàng

Nhiễm khuẩn huyết là một bệnh lý diễn biến phức tạp, biểu hiện lâm sàng không phải lúc nào cũng rõ ràng. Bệnh nhân khác nhau triệu chứng lâm sàng khác nhau, hơn nữa mỗi vị trí nhiễm khuẩn có đặc điểm riêng, đồng thời tác nhân gây bệnh vô cùng đa dạng. Do đó không có một triệu chứng lâm sàng hay cận lâm sàng nào có tính chất quyết định trong chẩn đoán. Hiện nay ở trẻ em việc chẩn đoán NKH vẫn áp dụng những tiêu chuẩn của hội nghị đồng thuận về NKH trẻ em năm 2005.

4. Đặc điểm vi khuẩn gây bệnh

Vi khuẩn gây NKH phụ thuộc vào vị trí ổ nhiễm khuẩn cũng như thời gian được chẩn đoán. Hiện nay nhiều nghiên cứu cho thấy các vi khuẩn Gram (+) đang chiếm ưu thế. Tại Mỹ, một nghiên cứu về NKH giai đoạn 1979-2004 ghi nhận, từ năm 1979 -1987, vi khuẩn Gram (-) là căn nguyên chính, nhưng giai đoạn sau đó đến năm 2003 thì tỉ lệ vi khuẩn Gram (+) cao hơn, tăng 26,3% hàng năm. Giữa các vi khuẩn tìm thấy trong năm 2000 ở bệnh nhân NKH thì vi khuẩn Gram (+) chiếm 52,1%, vi khuẩn Gram âm là 37,6%, còn lại là các căn nguyên khác. Tuy nhiên, vi khuẩn gây nên NKH mang tính đặc thù mỗi quốc gia, vùng miền và phụ thuộc vào độ tuổi cũng như khu vực điều trị. ngoài ra, căn nguyên gây bệnh thay đổi theo tuổi và tình trạng miễn dịch của mỗi bệnh nhân.

5. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tử vong

Lactate máu là một chỉ số chỉ điểm cho tình trạng giảm tưới máu mô, lactate máu động mạch giúp cho tiên lượng được kết quả điều trị trong NKH. Tác giả Trần Minh Điển trong nghiên cứu của mình thì thấy lactate động mạch tại thời điểm vào viện trên 6,5mmol/l là một yếu tố nguy cơ làm tăng tỉ lệ tử vong ở bệnh nhi sốc nhiễm khuẩn. Nghiên cứu của Kana Ram Jat cho rằng nhóm trẻ tử vong có nồng độ lactate trong máu cao hơn nhóm sống và với mức lactate trên 5mmol/l là một trong những yếu tố nguy cơ dự báo tử vong trong SNK ở trẻ em.

Thang điểm PRISM trở thành công cụ đánh giá tiên lượng tử vong khá tin cậy ở hầu hết các khoa Hồi sức Nhi. Suy đa tạng cũng là yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân NKHN và SNK. Nghiên cứu của tác giả Graciano AL ghi nhận tỉ lệ tử vong dưới 5% ở những bệnh nhi có một hoặc không có rối loạn chức năng cơ quan và tỉ lệ tử vong trên 80% ở bệnh nhi có số lượng hệ thống cơ quan suy nghiêm trọng nhất và cao nhất. Chỉ số thuốc trợ tim - vận mạch (VIS - Vasoactive inotropic score) ngày nay đang trở thành một công cụ hiệu quả để tiên lượng tử vong ở bệnh nhân SNK, nghiên cứu của AH AQUE chứng minh rằng có mối tương quan tuyến tính giữa VIS và tỉ lệ tử vong ở trẻ em với SNK.

Chương 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu toàn bộ bệnh nhân từ 1 tháng đến 15 tuổi vào điều trị tại các khoa nội trú của Bệnh viện Nhi Trung ương với chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết và được chỉ định cấy máu tìm căn nguyên gây bệnh.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân có hội chứng đáp ứng viêm toàn thân do vi khuẩn gây nên.
- Có bằng chứng của nhiễm khuẩn.
- Kết quả cấy máu dương tính.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ trong độ tuổi sơ sinh hoặc trên 15 tuổi.
- Gia đình bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1: Thiết kế nghiên cứu dịch tễ học mô tả (mô tả hàng loạt ca bệnh nhiễm khuẩn huyết khi nhập viện hoặc trong quá trình điều trị).

Mục tiêu 2: Thiết kế nghiên cứu mô tả có phân tích phòng thí nghiệm, để phân tích đặc điểm của vi khuẩn, đặc tính kháng kháng sinh và mối liên quan về kiểu gen giữa các chủng vi khuẩn tìm được.

Mục tiêu 3: Thiết kế nghiên cứu mô tả có phân tích nhằm để xác định một số yếu tố liên quan đến tử vong của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu tính toán dựa trên tỉ lệ NKH có kết quả cấy máu dương tính.

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{z^2_{1-\alpha/s} P(1-P)}{d^2}$$

Cỡ mẫu tối thiểu cần có trong nghiên cứu là 323 bệnh nhân, thực tế chúng tôi thu nhận 327 bệnh nhân.

2.3. Nội dung nghiên cứu và các biến số nghiên cứu

2.3.1. Nội dung nghiên cứu

Mục tiêu 1:

- Đặc điểm dịch tễ học của bệnh nhân
- Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân khi vào viện
- Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân khi vào viện

Mục tiêu 2:

- Đặc điểm chung của vi khuẩn được phân lập trong nghiên cứu
- Đặc tính kháng kháng sinh của vi khuẩn
- Mối liên hệ kiểu gen của 5 loài vi khuẩn thường gặp
- Sự lây truyền trong môi trường Bệnh viện của 05 vi khuẩn gây bệnh

Mục tiêu 3:

- Yếu tố liên quan về đặc điểm dịch tễ
- Yếu tố liên quan về đặc điểm lâm sàng
- Yếu tố liên quan về đặc điểm cận lâm sàng

2.3.2. Các biến số nghiên cứu

Mục tiêu 1*:* Mô tả một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng nhiễm khuẩn huyết trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương giai đoạn 2018 - 2020.

Bảng 2.1. Bảng biến số/chỉ số nghiên cứu của mục tiêu 1

Biến số/chỉ số nghiên cứu	Định nghĩa	Phân loại	Phương pháp thu thập
Giới	Trẻ trai hoặc gái	Nhị phân	Khám bệnh
Tuổi	Phân bố nhiễm khuẩn huyết theo tuổi: Nhóm 1: từ 1 tháng đến dưới 12 tháng Nhóm 2: 12 tháng - 24 tháng tuổi Nhóm 3: Trên 24 tháng - 5 tuổi Nhóm 4: Trên 5 tuổi - dưới 15 tuổi	Định tính	Dựa theo phân loại tuổi của hội chứng đáp ứng viêm toàn thân ở trẻ em.
Địa dư	Chia làm 3 nhóm: Nông thôn Thành thị Miền núi	Danh mục	Hồ sơ bệnh án
Tình trạng dinh dưỡng	Chia làm 2 nhóm: Có suy dinh dưỡng Không suy dinh dưỡng	Nhị phân	Dựa theo cân nặng theo tuổi, giá trị tham chiếu theo WHO
Bệnh nền	Là tình trạng bệnh lý có sẵn của bệnh nhân trước khi được chẩn đoán NKH	Danh mục	Hỏi bệnh Hồ sơ bệnh án
Tiền sử tiêm vacxin	Chia làm 2 nhóm: Tiêm đầy đủ Không tiêm/tiêm không đầy đủ	Định tính	Phỏng vấn
Thời gian điều trị trước khi chuyển đến viện Nhi	Chia thành 2 mức: ≤5 ngày > 5 ngày	Nhị phân	Hỏi bệnh Hồ sơ bệnh án
Đường vào	Là vị trí nhiễm khuẩn tiên phát dẫn đến tình trạng nhiễm khuẩn huyết	Định tính	Khám bệnh Hồ sơ bệnh án
Các biểu hiện của tình trạng nhiễm khuẩn huyết	Dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân, kết hợp với hội chứng đáp ứng viêm hệ thống ở trẻ em được đồng thuận năm 2005	Biến tổng hợp	Hồ sơ bệnh án

Mục tiêu 2: Xác định đặc điểm phân bố, tính kháng kháng sinh và kiểu gen của một số vi khuẩn gây NKH ở bệnh nhân NKH từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương gia đoạn 2018-2020.

Bảng 2.2. Bảng biến số/chỉ số nghiên cứu của mục tiêu 2

Biến số/chỉ số nghiên cứu	Định nghĩa	Phân loại	Phương pháp thu thập
Nhóm vi khuẩn phân lập được	Tỉ lệ các chủng Vi khuẩn gram âm, vi khuẩn gram dương trong nghiên cứu	Nhị phân	Kết quả nuôi cấy vi khuẩn
Kết quả định danh vi khuẩn	Là tần suất của các chủng vi khuẩn được định danh qua cấy máu	Biến tỉ suất	Kết quả nuôi cấy vi khuẩn
Đặc tính kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn phân lập được	Số chủng vi khuẩn nhạy hoặc kháng với từng kháng sinh thử nghiệm / tổng số chủng vi khuẩn được phân lập dựa vào nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các vi khuẩn thường gặp.	Định tính	Kết quả kháng sinh đồ
Kiểu gen của các vi khuẩn	Xác định kiểu gen của các chủng vi khuẩn phân lập	Định tính	Kỹ thuật điện di xung trường (PFGE)

Mục tiêu 3: Phân tích một số yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương, 2018-2020.

Bảng 2.3. Bh một số yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh

Biến số/chỉ số nghiên cứu	Định nghĩa	Phân loại	Phương pháp thu thập
Tỉ lệ tử vong	Số BN tử vong của NKH x 100%/ tổng số bệnh nhân NKH	Phụ thuộc	Dựa trên kết quả tính toán của phân mềm SPSS
Tuổi	Tuổi được chia 2 nhóm: ≤ 1 tuổi > 1 tuổi	Độc lập	Giấy khai sinh
Giới	Trẻ trai hoặc gái	Độc lập	Khám bệnh
Bệnh nền	Phân thành 2 nhóm có bệnh nền và không có bệnh nền	Độc lập	Hồ sơ bệnh án và hỏi bệnh
Nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV)	Phân thành 2 nhóm: Có NKBV Không NKBV	Phụ thuộc	Theo tiêu chuẩn của khoa Vi sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương
Các triệu chứng lâm sàng	Thu thập các triệu chứng lâm sàng qua thăm khám, hỏi bệnh và dựa trên hồ sơ bệnh án	Độc lập	Khám bênh Hồ sơ bệnh án
Các chỉ số cận lâm sàng	Được thu thập qua hồ sơ bệnh án	Độc lập	Hồ sơ bệnh án
Tình trạng suy chức năng đa cơ quan	Suy đa tạng khi có ≥ 2 tạng suy	Phụ thuộc	Theo tiêu chuẩn chẩn đoán của hội chứng suy đa tạng (MODS)
Yếu tố liên quan đến chẩn đoán mức độ nặng khi vào viện	Được đánh giá trong 24 giờ kể từ khi trẻ được chẩn đoán NKHN hoặc sốc nhiễm khuẩn.	Phụ thuộc	Điểm nguy cơ tử vong (PRISM III)

2.4. Kỹ thuật phân tích và xử lý số liệu

- Nhập và phân tích số liệu theo phần mềm thống kê SPSS 20. Các bước phân tích và trình bày số liệu theo mục tiêu nghiên cứu thống kê mô tả, phân tích số liệu. Kết quả PFGE được phân tích bằng phần mềm Bionumerics 6.6.11 để tạo cây phả hệ.

2.5. Khống chế sai số

Khắc phục các sai số ngẫu nhiên bằng cách thu nhận bệnh nhân ít nhất đạt cỡ mẫu tối thiểu tính được. Khắc phục sai số hệ thống bằng cách căn cứ vào các tiêu chuẩn đưa vào và loại ra để lựa chọn bệnh nhân. Nếu trong quá trình kiểm tra thấy không phù hợp, đối tượng sẽ bị loại khỏi nghiên cứu. Quá trình nhập và xử lý số liệu được tiến hành hai lần để đối chiếu kết quả.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Việc tiến hành nghiên cứu có sự xin phép và sự đồng ý của Ban Giám Đốc Bệnh viện Nhi Trung ương, sự chấp nhận của Hội đồng Khoa học Bệnh viện Nhi Trung ương theo Quyết định số 391 ký ngày 22/03/2019, các thông tin thu thập được của bệnh nhân chỉ dùng với mục đích nghiên cứu.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Sau khi phân tích 327 bệnh nhân vào viện được chẩn đoán NKH thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, chúng tôi thu được một số kết quả sau:

3.1.1. Đặc điểm dịch tễ của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

- Nhóm trẻ dưới 12 tháng tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất 48,9%. Trẻ trai chiếm 55%, tình trạng dinh dưỡng kém là 25,1%. Bệnh nhân được tiêm chủng đầy đủ khá thấp, chiếm tỉ lệ 30%.

- Vị trí ổ nhiễm khuẩn: cơ quan hô hấp 25,7%, tiêu hóa là 19%. Nhiễm khuẩn huyết từ cộng đồng là 64,4%. Tỉ lệ sốc nhiễm khuẩn chiếm 18.7%.

- Chiếm 43,4% trẻ nhiễm khuẩn huyết có mắc các bệnh lý kết hợp trong đó bệnh lý tiêu hóa, tim mạch, ung thư thường gặp nhất, chiếm tỉ lệ lần lượt 25,4%, 19,0% và 14,8%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

- Tỉ lệ bệnh nhân suy hô hấp là 35,8%, trong đó 9,8% bệnh nhân phải đặt nội khí quản. Bệnh nhân có các dấu hiệu bất thường tim mạch như trương lực mạch yếu, vân tím, chi lạnh chiếm tỉ lệ 9,2%, 22,0%, 8% và 20,8%.

- Suy chức năng thần kinh chiếm tỉ lệ 33,9%, trong đó bệnh nhân hôn mê chiếm tỉ lệ thấp với 1,8%. Hầu hết bệnh nhân có chức năng thận trong giới hạn bình thường, tỉ lệ bệnh nhân suy thận là 16,8%.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

- **Bạch cầu trung bình** là **(17.800±10.600/ mm^3), tỉ lệ bệnh nhân có bạch cầu thấp dưới** 5000/**mm^3** là **11,9%. Tiểu cầu trung bình là 287,2±189,8/mm^3.** Chiếm 11,6% bệnh nhân có **tiểu cầu dưới** 50.000/**mm^3**. Chỉ số CRP của bệnh nhân ở mức rất cao, trung bình là 153,8±85,8 mg/l.

- pH trung bình là 7,4±0,1, 2,1% bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa nặng với pH ở giới hạn mất bù (<7,2), 29,6% bệnh nhân nhiễm toan chuyển hóa còn bù. Lactate trung bình là (1,9±1,9 mmol/l), 24,4% là tỉ lệ bệnh nhân có chỉ số lactate tăng trên 2 mmol/l.

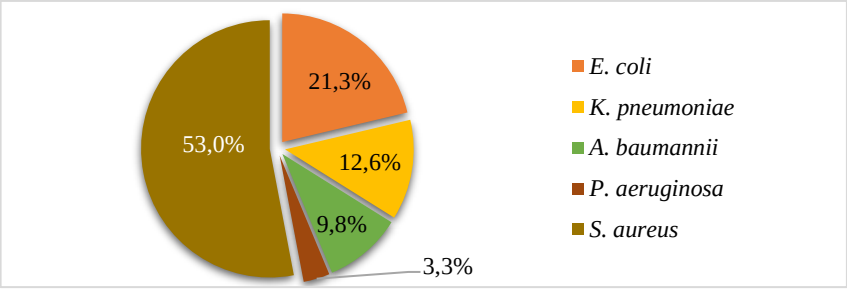
3.2. Một số đặc điểm của vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em

3.2.1. Đặc điểm chung và sự phân bố của vi khuẩn

- Tỉ lệ vi khuẩn Gram (+) trong nghiên cứu chiếm là 52%, cao hơn vi khuẩn Gram (-) với 48%. Nhóm vi khuẩn Gram âm: *E. coli* là chiếm tỉ lệ cao nhất là 16,2%. Nhóm vi khuẩn Gram dương: *tụ cầu vàng* chiếm tỉ lệ cao nhất với 39,4%.

3.2.2. Mối liên quan về kiểu gen của một số vi khuẩn

Chúng tôi tiến hành phân tích mối liên quan về kiểu gen của 183 chủng vi khuẩn phân bố trên loài: 5 vi khuẩn gồm *tụ cầu vàng*, *trực khuẩn mủ xanh* *E. coli*, *K. pneumoniae* và *A. baumannii*, kết quả như sau:



Hình 3.2. Tỉ lệ phần trăm các chủng vi khuẩn phân tích gen

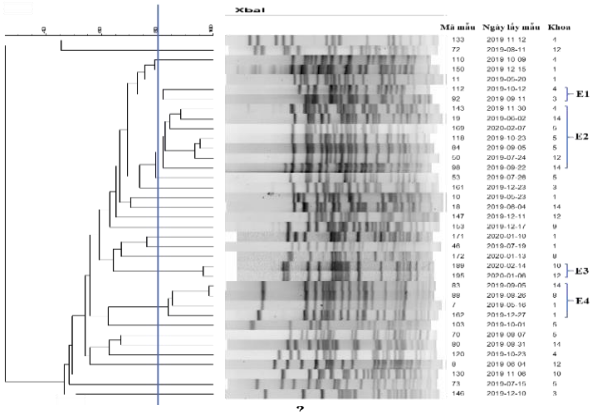
Nhận xét:

Trong tổng số 183 chủng vi khuẩn phân tích gen nhiều nhất là *tụ cầu vàng* với 97 chủng (53,0%), tiếp theo *E. coli* với 39 chủng (21,3%), *K. pneumoniae* 23 chủng (12,6%), *A. baumannii* 18 chủng (9,8%) và ít nhất là *trực khuẩn mủ xanh* 6 chủng (3,3%).

3.2.2.1. Mối liên hệ về kiểu gen của vi khuẩn E. Coli

Nhóm E1-E4 có độ tương đồng về kiểu gen ≥80%. Đặc điểm chung của 4 nhóm này là bao gồm các chủng vi khuẩn phân lập từ các khoa khác nhau vào các thời gian khác nhau (Hình 3.3).

Nhóm E1, E3 đều gồm 2 chủng phân lập cùng năm nhưng tại 2 khoa khác nhau. 2 chủng thuộc nhóm E3 được phân lập tại Khoa Ung bướu và Khoa Gan mật năm 2020 có độ tương đồng >95%. Nhóm E2 có 7 chủng được phân lập từ các Khoa khác nhau trong đó có 2 chủng cùng phân lập từ TT truyền nhiễm có độ tương đồng về kiểu gen > 95%.

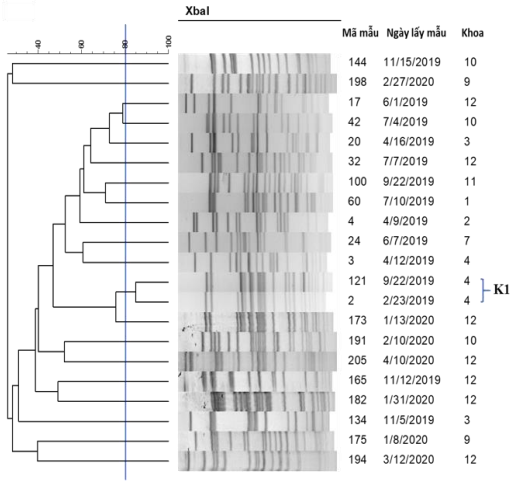


Hình 3.3. Cây phân loại kiểu gen của các chủng E. coli

Chú giải các Khoa: 1: TT Thận; 2: TT Tim mạch; 3: Khoa Tiêu hóa; 4: Khoa Điều trị tích cực; 5: TT Truyền nhiễm; 7: Khoa Dị ứng - Miễn dịch; 8: Khối Tự nguyện; 9: Khối Ngoại; 10: Khoa Ung bướu; 11: TT Hô hấp; 12: Khoa Gan mật; 13: Khoa Huyết học; 14: Khoa Cấp cứu.

3.2.2.2. Mối liên hệ về kiểu gen của vi khuẩn K. pneumoniae

- Các chủng *K. pneumoniae* có ít mối liên quan về kiểu gen, chỉ có 1 nhóm genotype duy nhất là K1 có độ tương đồng về kiểu gen ≥80% gồm 2 chủng phân lập tại khoa PICU năm 2019 (Hình 3.4).



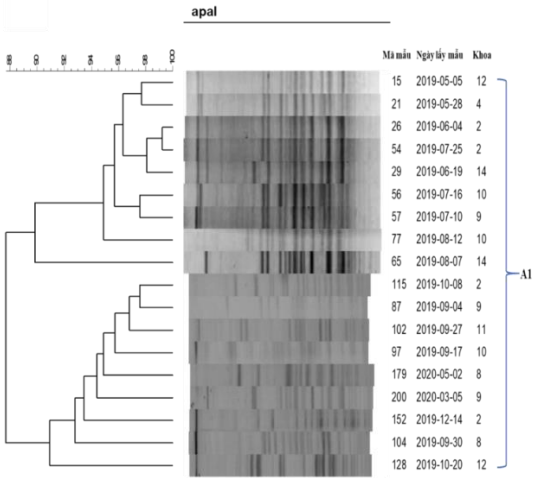
Hình 3.4. Cây phân loại kiểu gen của các chủng *K. pneumoniae*

Chú giải các Khoa: 1: TT Thận; 2: TT Tim mạch; 3: Khoa Tiêu hóa; 4: Khoa Điều trị tích cực; 7: Khoa Dị ứng - Miễn dịch; 9: Khối Ngoại; 10: Khoa Ung bướu; 11: TT Hô hấp; 12: Khoa Gan mật.

3.2.2.3. M.2.2.3. (Hình 3.4). n c.2.3. (Hình*A. baumannii*

- *A. baumannii* có độ tương đồng rất cao về kiểu gen (≥80%), toàn bộ các chủng đều thuộc nhóm genotype A1 và khá đa dạng về khoa cấy

máu (8 khoa khác nhau), trong đó 2 chủng 26 và 54 phân lập từ Trung tâm Tim mạch có độ tương đồng gần 100% (Hình 3.5).

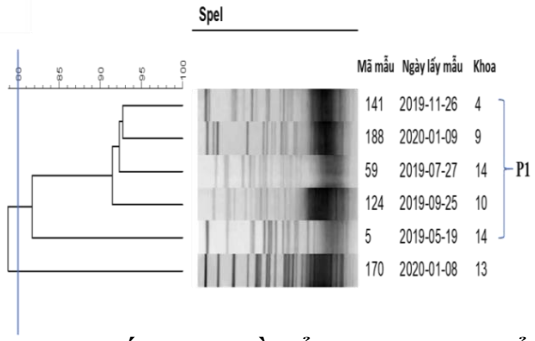


Hình 3.5. Cây phân loại kiểu gen của các chủng *A. baumannii*

Chú giải các Khoa: 2: TT Tim mạch; 4: Khoa Điều trị tích cực; 8: Khối Tự nguyện; 9: Khối Ngoại; 10: Khoa Ung bướu; 11: TT Hô hấp; 12: Khoa Gan mật; 14: Khoa Cấp cứu.

3.2.2.4. Mối liên hệ về kiểu gen của trực khuẩn mủ xanh

Mặc dù số lượng trực khuẩn mủ xanh rất ít so với các vi khuẩn còn lại (6 chủng) nhưng lại có 5 chủng có kiểu gen tương đồng ≥80% (genotype P1) gồm các chủng ở 4 khoa khác nhau cùng được phân lập trong năm 2019 (Hình 3.6).

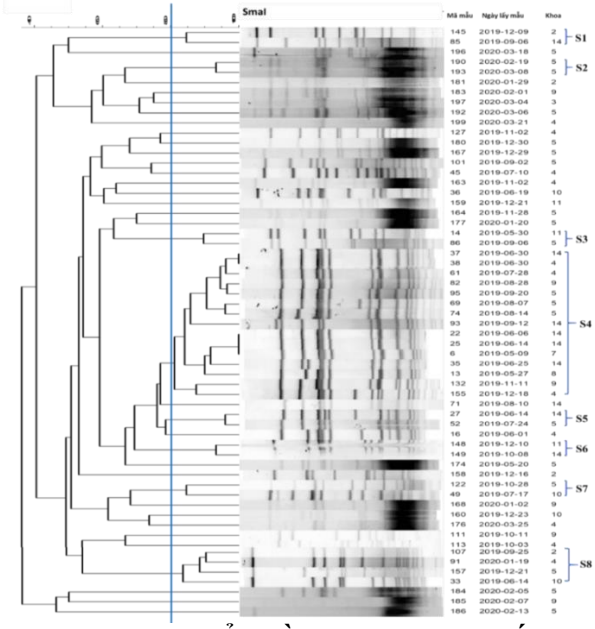


Hình 3.6. Cây phân loại kiểu gen của *trực khuẩn mủ xanh*

Chú giải các Khoa: 4: Khoa Điều trị tích cực; 9: Khối Ngoại; 10: Khoa Ung bướu; 13: Khoa Huyết học; 14: Khoa Cấp cứu.

3.2.2.5. Mối liên hệ về kiểu gen của vi khuẩn S. aureus

02 chủng thuộc nhóm S2 có độ tương đồng về kiểu gen ≥90% đều được phân lập từ TT Truyền nhiễm năm 2020. Trong nhóm S4, một số chủng có độ tương đồng về kiểu gen lên đến 100% bao gồm 2 cụm chủng: Cụm 1 (chủng 37, 38) phân lập từ Khoa Điều trị tích cực và Khoa Cấp cứu trong cùng 1 ngày; Cụm 2 (chủng 6, 22, 25) phân lập từ Khoa Dị ứng - Miễn dịch và Khoa Cấp cứu.



Hình 3.7. Cây phân loại kiểu gen của các chủng S. aureus

Chú giải các Khoa: 1: TT Thận; 2: TT Tim mạch; 3: Khoa Tiêu hóa; 4: Khoa Điều trị tích cực; 5: TT Truyền nhiễm; 7: Khoa Dị ứng - Miễn dịch; 8: Khối Tự nguyện; 9: Khối Ngoại; 10: Khoa Ung bướu; 11: TT Hô hấp; 12: Khoa Gan mật; 13: Khoa Huyết học; 14: Khoa Cấp cứu.

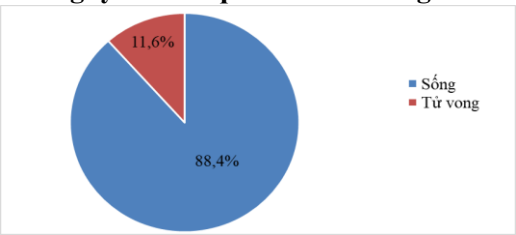
Bảng 3.12. Đặc điểm về tính kháng một số kháng sinh của vi khuẩn

Kháng sinh	Số lượng chủng kháng					Tổng số	Tỉ lệ (%)
	E. coli (n=39)	*K. pneumoniae (n=23)*	*A. baumannii (n=18)*	*P. aeruginosa (n=6)*	*S. aureus (n=97)*		
Nhóm Aminoglycosides							
Gentamicin	13	11	5	1	13	43	23,5
Nhóm Fluoroquinolones							
Levofloxacin	17	6	4	0	7	34	18,6
Nhóm Sulfonamides							
Trimethoprim / sulfamethoxazol	26	12	1	-	2	41	22,4
Nhóm Cephalosporins thế hệ II							
Cefoxitin	9	15	-	-	76	100	54,6
Nhóm Cephalosporins thế hệ III							
Ceftazidime	21	12	8	2	79	122	66,7
Nhóm Carbapenems							
Imipenem	3	10	6	0	77	96	52,4
Meropenem	3	9	7	0	77	96	52,4
Nhóm Penicillins							
Oxacillin	-	-	-	-	76	76	41,5

Nhận xét:

- Kháng sinh có tỉ lệ kháng cao nhất là Ceftazidime (66,7%), thấp nhất là Levofloxacin (18,4%).
- Kháng sinh có tỉ lệ kháng cao nhất khác nhau giữa các vi khuẩn (VK), *K. pneumoniae* tỉ lệ kháng cao nhất với Cefoxitin 15/23 (65,2%), *E. coli là* Trimethoprim /sulfamethoxazol 26/39 (66,7%); các chủng *A. baumannii* và chủng *P. aeruginosa* là Ceftazidime lần lượt là: 8/18 (44,4%), 2/6 (33,3%).
- 76/97 các chủng *tụ cầu vàng* kháng Methicillin chiếm tỉ lệ 78,3%.
- Tỉ lệ đề kháng chung của các VK với nhóm Carbapenems là 52,4%.

3.3. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tử vong



Hình 3.8. Kết quả điều trị của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Nhận xét: Tử vong trong nghiên cứu là 38 trường hợp, chiếm tỉ lệ 11,6%

Bảng 3.16. Liên quan giữa chỉ số về tuần hoàn và nguy cơ tử vong

Yếu tố	Sống n (%)	Tử vong n (%)	OR (95% CI)	p
Huyết áp: Bình thường : Giảm:	15 (44,1%) 19 (55,9%)	10 (32,3%) 21 (67,7%)	1,658 (0,60-4,56)	0,326[a]
Chi lạnh: Không: có:	8 (23,5%) 26 (76,5%)	2 (6,5%) 29 (93,5%)	4,46 (0,87-22,94)	0,073 [a]
Refill: <3 giây: ≥3 giây:	1 (2,9%) 33 (97,1%)	0 31 (100,0%)	-	-
Tri giác: A+V: P+U:	2 (5,9%) 32 (94,1%)	0 31,0%)	-	-
Bài niệu: Bình thường: Giảm:	17 (50,0%) 17 (50,0%)	13 (41,9%) 18 (58,1%)	1,39 (0,52-3,69)	0,515 [a]
Lượng dịch bù: < 40ml/kg: ≥40 ml/kg:	12 (35,3%) 22 (64,7%)	10 (32,3%) 21 (67,7%)	1,15 (0,41-3,21)	0,796 [a]
Vận mạch: ≤2 thuốc: >2 thuốc:	23 (67,6%) 11 (32,4%)	6 (19,4%) 25 (80,6%)	8,71 (2,77-27,37)	**<0,001**

[a]*Chi bình phương;* [b]*Fisher's exact test*

Nhận xét:

- Sử dụng thuốc vận mạch liên quan rõ rệt đến tử vong, bệnh nhân phải dùng trên 2 thuốc vận mạch nguy cơ tử vong cao gấp 8,71 lần so với nhóm sử dụng dưới 2 thuốc, p<0,001; OR=8,71; 95%CI: 2,77-27,37.

Bảng 3.17. Liên quan giữa thuốc vận mạch và nguy cơ tử vong

Yếu tố		Sống n (%)	Tử vong n (%)	OR (95% CI)	p
Dopamin:	Không:	18 (27,7%)	9 (13,8%)	2,75 (0,99-7,68)	0,051[a]
	Có:	16 (24,6%)	22 (33,8%)		
Adrenalin:	Không:	10 (15,4%)	0	-	**0,001[b]**
	Có:	24 (36,9%)	31 (47,7%)		
Noradrenalin:	Không:	19 (29,2%)	8 (12,3%)	3,64 (1,27-10,42)	**0,014[a]**
	Có:	15 (23,1%)	23 (35,4%)		
Dobutamin:	Không:	30 (46,2%)	20 (30,8%)	4,13 (1,15-14,79)	**0,023[a]**
	Có:	4 (6,2%)	11 (16,9%)		
Mirli:	Không:	25 (38,5%)	21 (32,3%)	1,32 (0,45-3,86)	0,608[a]
	Có:	9 (13,8%)	10 (15,4%)		

[a]Chi bình phương; [b]Fisher's exact test

Nhận xét:

- Trong số các trường hợp suy tuần hoàn, tỉ lệ bệnh nhân sử dụng dopamin, Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin và Milrinone chiếm lần lượt là 58,4%, 84,6%, 58,5%, 23,1% và 29,2%.

- Những bệnh nhân phải sử dụng Noradrenalin và Dobutamin có nguy cơ tử vong cao gấp 3,65 lần và 4,13 lần so với bệnh nhân không sử dụng 2 thuốc này với p=0,014 và p= 0,023.

Bảng 3.20: Phân tích đa biến bước 2 các yếu tố nguy cơ tử vong

Yếu tố	p	OR	95% CI
Suy tuần hoàn	<0,001	14,02	5,22-37,65
Rối loạn đông máu	Không có ý nghĩa		
Bạch cầu	Không có ý nghĩa		
Lactate > 2,65 mmol/l:	0,001	5,09	2,03-12,75

Nhận xét:

- Sau phân tích đa biến bước 2 các yếu tố còn lại có ý nghĩa thống kê là:
- Bệnh nhân suy tuần hoàn, aOR=14,02, 95%CI: 5,22-37,65
- Lactate máu trên 2,65 mmol/l, aOR=5,09, 95%CI: 2,03-12,75.

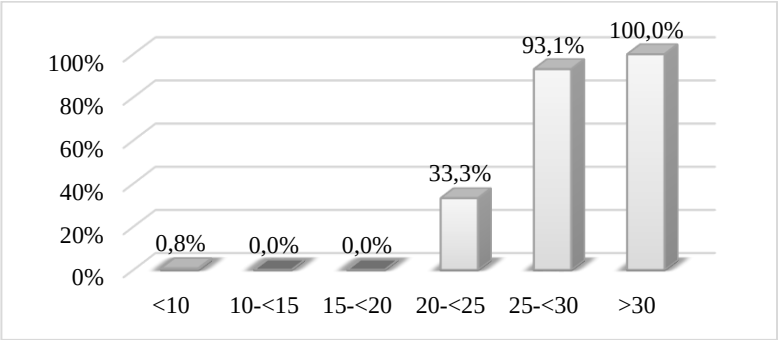
Bảng 3.21. Mối liên quan giữa suy tạng và nguy cơ tử vong

	Tử vong		Sống		OR (95%CI)	p-value
	SL	%	SL	%		
Tình trạng suy tạng						
Có suy tạng	37	11,3	139	42,5	1	
Không suy tạng	1	0,3	150	45,9	39,9 (5,4-294,9)	**<0,001**[b]
Số lượng tạng suy						
≤ 2 tạng	4	2,3	105	59,7	75,0 (20,1-280,3)	**0,001**[c]
3-4 tạng	13	7,4	27	15,3	5,9 (2,0-17,6)	**0,001**[b]
≥ 5 tạng	20	11,4	7	4,0	1	

[b] *Chi bình phương*

Nhận xét:

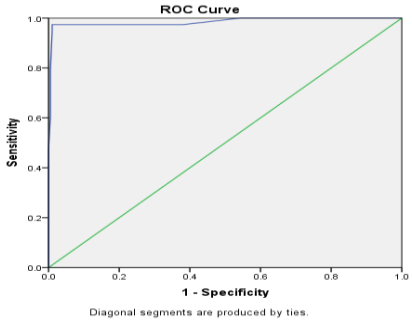
- Suy đa tạng liên quan đến tỉ lệ tử vong của bệnh nhân (p<0,0001).
- Nhóm bệnh nhân suy từ 5 tạng trở lên có nguy cơ tử vong cao gấp 5,9 lần so với nhóm suy 3-4 tạng (95%CI: 2,0-17,6) và gấp 75 lần so với nhóm suy dưới 2 tạng (95%CI: 20,1-280,3).



Hình 3.11. Phân bố tỉ lệ tử vong theo điểm Prism (N=233)

Nhận xét:

- Tỉ lệ tử vong tăng dần theo mức điểm PRISM. Mức điểm dưới 20 hầu như không có bệnh nhân tử vong, 20-25 điểm tỉ lệ tử vong là 33,3%, 25-30 điểm là 93,1% và trên 30 điểm thì tử vong 100%.



Hình 3.12. Đường cong ROC của điểm Prism và kết quả điều trị (n=233)

Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong ROC là 0,99, khoảng tin cậy 95%, từ 0,96 đến 1,00 với p<0,001. Điểm tách biệt giữa nhóm sống và tử vong là 22,5 điểm với độ nhạy là 0,97 và độ đặc hiệu là 0,99.

Bảng 3.22. Giá trị tiên lượng của điểm Prism theo nguy cơ tử vong

Điểm PRISM	Tử vong		Sống		p-value
	SL	%	SL	%	
>22,5 điểm	37	15,9	2	0,9	**<0,001** [b]
≤22,5 điểm	1	0,4	193	82,8	
Tổng	**38**	**16,3**	**195**	**83,7**	

[b] *Chi bình phương*

Nhận xét:

- Điểm PRISM cao trên 22,5 điểm có liên quan chặt chẽ đến tình trạng tử vong (p<0,001). Chiếm 37/38 (97,4%) trường hợp tử vong ở các bệnh nhân có điểm PRISM trên 22,5.

Chương 4:Bàn luận

4.1. Đặc điểm dịch tễ học trẻ mắc nhiễm khuẩn huyết

4.1.2. Đặc điểm về tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mắc NKH nhiều nhất là nhóm dưới 1 tuổi, 160 trường hợp chiếm tỉ lệ 48,9%; tuổi mắc ít nhất là nhóm trên 5 tuổi chiếm tỉ lệ 15%. Theo nghiên cứu của Hartman, tính riêng năm 2005 có 75.255 trẻ em mắc NKH phải nhập viện trong đó gần 65% là bệnh nhân dưới 1 tuổi. Tại Việt Nam, nghiên cứu của các tác giả Trần Minh Điển, Phùng Nguyễn Thế Nguyên, Bùi Quốc Thắng đều đưa ra những kết luận đánh giá về tần suất mắc NKH ở trẻ em, trong đó tỉ lệ mắc cao nhất đều ở nhóm bệnh nhân dưới 1 tuổi.

Hiện nay, có nhiều nghiên cứu đã tìm hiểu sự khác biệt về tỉ lệ mắc NKH giữa 2 giới, phần lớn kết quả đều cho thấy trẻ trai mắc bệnh nhiều hơn trẻ gái. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới đó là tỉ lệ trẻ trai mắc NKH nhiều hơn trẻ gái, với 180 trẻ trai chiếm tỉ lệ là 55%, so với 147 gái tương ứng với tỉ lệ 45%. Tỉ lệ nam/nữ l là 1,2/1. Tỉ lệ này cũng tương đương với kết quả trong nghiên cứu tại Việt Nam về NKH trẻ em.

4.1.2. Đặc điểm về dinh dưỡng

Nghiên cứu của chúng tôi có 25,1% trẻ SDD và tập trung nhiều ở lứa tuổi dưới 1 tuổi. Tỉ lệ này tương đương với nghiên cứu của tác giả Changxue Xiao được thực hiện tại Tây Nam Trung Quốc với tỉ lệ trẻ SDD là 24,12%, trong đó, NKH nặng và SNK chiếm 72,5% tổng số các trường hợp SDD. So sánh với nghiên cứu của hai tác giả Desy Rusmawatiningtyas và Dolly Villegas thì tỉ lệ SDD trong hai nghiên cứu này lần lượt là 42% và 32,4%. Như vậy, tỉ lệ SDD trong nghiên cứu của chúng tôi và Changxue Xiao khá tương đồng nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Desy Rusmawatiningtyas và Dolly Villegas.

4.1.3. Đặc điểm bệnh nền

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 43,4% trẻ NKH nhập viện có tiền sử mắc các bệnh kết hợp, trong đó bệnh tiêu hóa, tim mạch, ung thư thường gặp nhất. Các nhóm bệnh như thần kinh, huyết học, thiếu hụt miễn dịch...chiếm tỉ lệ không đáng kể, dưới 10%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới. Tại Mỹ, tác giả Wasson (2003) trong nghiên cứu của mình đã đưa ra tỉ lệ bệnh nhân NKH ở trẻ em kèm theo bệnh lý nền chiếm 45%, trong đó tỉ lệ bệnh lý nền kết hợp với NKH ở nhóm bú mẹ chủ yếu là bệnh hô hấp (19,0%), tim mạch (17,1%), bệnh phổi mạn tính (16,5%). Nghiên cứu của tác giả Weiss SL và cộng sự (2015) cho rằng với những bệnh nhân NKH nặng có bệnh lý nền đi kèm đặc biệt là nhóm bệnh ung thư, tim mạch thì tỉ lệ tử vong có thể lên đến 45%.

4.1.4. Vị trí ổ nhiễm khuẩn

Vị trí ổ nhiễm khuẩn được xác định theo các cơ quan tổn thương, đó là vị trí nhiễm khuẩn tiên phát dẫn đến NKH. Trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết các trường hợp NKH có đường vào, chiếm tỉ lệ 87,5%, trong đó nhiễm khuẩn hô hấp, da-cơ-xương và nhiễm khuẩn tiêu hóa là ba vị trí nhiễm khuẩn thường gặp nhất, chiếm lần lượt 25,7%, 23,5% và 19%. Nhiễm khuẩn tiết niệu, thần kinh, tim mạch, tai mũi họng ít gặp hơn, đều chiếm dưới 10%. So sánh với các nghiên cứu khác chúng tôi thấy như sau: nghiên cứu độc lập của hai tác giả Watson và Weiss cùng các cộng sự đã

báo cáo rằng vị trí nhiễm khuẩn phổ biến nhất là hô hấp (lần lượt là 37,2% và 40,2%) tiếp theo là nhiễm khuẩn máu (lần lượt là 25% và 19%), còn lại là các vị trí nhiễm khuẩn khác… Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả các nghiên cứu khác.

4.1.5. Phân loại nhiễm khuẩn huyết

Ngày nay, NKH bệnh viện đang là một trong những vấn đề ảnh hưởng rất lớn đến kết quả cũng như chi phí điều trị bởi vì tỉ lệ mắc bệnh và tử vong khá cao. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, có 113/327, tương đương 34,6% trường hợp NKH bệnh viện, còn lại 75,4% là nhiễm khuẩn huyết từ cộng đồng. Nghiên cứu của Guo Yun Su nhằm so sánh giữa NKH bệnh viện và cộng đồng ở trẻ em tại Bệnh viện Bắc Kinh, cho thấy tỉ lệ mắc NKH bệnh viện là 30,5%, còn lại 69,5% là NKH cộng đồng. Như vậy, tỉ lệ mắc NKH bệnh viện trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Guo Yun Su. Tương tự, một nghiên cứu tại Thụy Sĩ (2018) tỉ lệ trẻ NKH bệnh viện là 21,5%, NKH cộng đồng là 78,5%. Mặc dù tỉ lệ mắc NKH bệnh viện thấp hơn so với NKH từ cộng đồng nhưng hậu quả rất lớn như làm tăng tỉ lệ tử vong, tăng sử dụng kháng sinh, tăng tỉ lệ vi khuẩn kháng thuốc và chi phí điều trị.

4.2. Đặc điểm lâm sàng

Về rối loạn chức năng hô hấp trong NKH, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ trẻ SHH khi vào viện là 35,8% trong đó 27,4% phải đặt NKQ, còn lại 73,6% là hỗ trợ oxy. Các nghiên cứu trên thế giới cũng ghi nhận tình trạng SHH ở trẻ em NKH khá cao. Nghiên cứu của Gurpreet Kaur và cộng sự (2014) cho thấy tỉ lệ SHH ở bệnh nhân nhi mắc NKH là 42%, nghiên cứu của Changxue Xiao tỉ lệ này 76,7%. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Trần Minh Điển tỉ lệ bệnh nhân có SHH lên đến 96%, Bùi Quốc Thắng tỉ lệ này là 90,74%.

Về triệu chứng tuần hoàn, kết quả nghiên cứu cho thấy, phần lớn bệnh nhân vào viện có chức năng tim mạch khá tốt với các chỉ số phản ánh chức năng tim tương đối ổn định. Các dấu hiệu bất thường tim mạch khác chiếm tỉ lệ thấp, bệnh nhân suy tuần hoàn là 61 trường hợp chiếm tỉ lệ 18,7%. Nghiên cứu của tác giả Gurpreet Kaur ghi nhận tỉ lệ suy tuần hoàn là 30%. Tỉ lệ này trong nghiên cứu của Jaramillo-Bustamante là 48%. Nghiên cứu trên thế giới đều ghi nhận các rối loạn về tim mạch thường xảy ra ở những bệnh nhân SNK giai đoạn mất bù. Rối loạn chức năng tim phổ biến nhất trên bệnh nhân NKH thường biểu hiện bằng suy tuần hoàn và bệnh cơ tim.

Rối loạn chức năng thần kinh, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 33,9% bệnh nhân có các biểu hiện rối loạn thần kinh như kích thích, li bì,

hôn mê, trong đó tỉ lệ trẻ hôn mê chiếm 1,8%. Nghiên cứu của Teresa Bleakly Kortz và cộng sự, tỉ lệ trẻ vào viện trong tình trạng tri giác tỉnh hoàn toàn chiếm 82,8%, hôn mê là 4,5%. Gần đây, tác giả Jeevan G trong nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng NKH trẻ em cũng ghi nhận khoảng 30,23% các trường hợp bệnh nhi khi vào viện có tình trạng thay đổi trạng thái tinh thần ở các mức độ.

4.2. Đặc điểm vi khuẩn gây bệnh

4.2.1. Đặc điểm về hình thái vi khuẩn

Trong số 327 chủng vi khuẩn phân lập được, tỉ lệ vi khuẩn gram dương là 52,0%, cao hơn vi khuẩn gram âm 48,0%. Hình thái vi khuẩn gặp nhiều nhất là *tụ cầu vàng* 39,4%, sau đó là *E. coli* 16,2%, tiếp theo lần lượt *Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, phế cầu, trực khuẩn mủ xanh (*9,8%, 8,3%, 6,1%, 2,8%...). Nghiên cứu của tác giả Watson thì thấy hình ảnh vi khuẩn học của NKH hầu hết là cầu khuẩn 67%, còn lại 33% là vi khuẩn gram âm. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới.

4.2.2. Mối liên hệ kiểu gen và sự lan truyền của vi khuẩn

Chúng tôi tiến hành phân tích 183 chủng vi khuẩn được phân bố trên 5 tác nhân hay gặp bao gồm: *tụ cầu vàng, E. coli, , K. pneumoniae, trực khuẩn mủ xanh và A. baumannii* kết quả như sau:

Kết quả phân tích mối liên hệ về kiểu gen của các chủng *E. coli* ghi nhận 2 chủng thuộc nhóm E3 được phân lập từ 2 khoa khác nhau và 2 chủng thuộc nhóm E2 được phân lập từ Trung tâm truyền nhiễm đều có độ tương đồng về kiểu gen > 95%. Tương tự 2 chủng ở nhóm E4 cũng có độ tương đồng rất cao nhưng cũng có nguồn gốc từ 2 khoa khác nhau. Điều này cho thấy khả năng có sự lan truyền chủng vi khuẩn này cả giữa các khoa khác nhau theo thời gian và nguy cơ nhiễm chéo giữa các bệnh nhân trong cùng 1 khoa.

Kết quả phân tích mối liên hệ về kiểu gen các chủng *K. pneumoniae* cho thấy các chủng này không có cùng nguồn gốc vì độ tương đồng khá thấp. Trái lại, các chủng *A. baumannii* có độ tương đồng rất cao cho thấy khả năng lan truyền của chủng vi khuẩn này giữa các các khoa trong bệnh viện, đặc biệt là Trung tâm Tim mạch với 2 chủng phân lập vào tháng 6 và 7 năm 2019 có độ tương đồng gần 100%. Kết quả phân tích mối liên hệ kiểu gen của *P. Aeruginosa, S. Aureus* cũng ủng hộ cho giả thuyết về sự lan truyền của vi khuẩn gây NKH giữa các thời điểm khác nhau trong cùng 1 khoa và giữa các khoa khác nhau của bệnh viện. Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam cung cấp các bằng chứng khoa học

về mối liên hệ về kiểu gen ở mức độ phân tử giữa các căn nguyên vi khuẩn gây NKH thường gặp tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

4.2.3. *Đặc điểm kháng kháng sinh*

Trong phạm vi nghiên cứu này chúng tôi thống kê đặc tính kháng kháng sinh của 5 loại vi khuẩn với 8 loại kháng sinh thuộc 7 nhóm kháng sinh sử dụng phổ biến trong điều trị. Kháng sinh có tỉ lệ kháng cao nhất của 5 loại vi khuẩn là Ceftazidime thuộc nhóm Cephalosporins thế hệ 3 (66,7%), tiếp đến là kháng sinh nhóm Carbapenems (52,4%). Loại kháng sinh có tỉ lệ kháng cao nhất ở mỗi vi khuẩn không giống nhau. Ở *E. coli,* tỉ lệ kháng cao nhất là với kháng sinh Trimethoprim /sulfamethoxazol 26/39 trường hợp chiếm tỉ lệ 66,7%. *K. pneumoniae,* tỉ lệ kháng cao nhất là với kháng sinh Cefoxitin 15/23 (65,2%). *A. baumannii, P. aeruginosa* và *tụ cầu vàng* là Ceftazidime [lần lượt là 8/18 (44,4%), 2/6 (33,3%) và 79/97 (81,4%)]. Đáng chú ý là với kết quả sàng lọc Cefoxitin và Oxaciline theo khuyến cáo của CLSI 2019 thì thấy có tới 76/97 (78,3%) *tụ cầu vàng* trong nghiên cứu này là các chủng kháng Methicillin (MRSA).

4.3. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tử vong

Tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu là 11,6%, tỉ lệ này khá thấp so với các nghiên cứu khác.

4.3.1. Lactate máu động mạch

Trong nghiên cứu của chúng tôi, lactate máu động mạch tăng cao liên quan đến tình trạng tử vong. Giá trị tách biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sống và tử vong là 2,65 mmol/l, diện tích dưới đường cong ROC là 0,806 (95%CI: 0,729-0,884). Tại Việt Nam, nghiên cứu của Bùi Quốc Thắng ở trẻ NKH nhận thấy lactate máu ở nhóm tử vong và nhóm sống có sự khác biệt, ở nhóm tử vong chỉ số lactate là 8,15 ± 4,11 mmol/l so với nhóm sống là 4,97 ± 3,08 mmol/l, tương tự, báo cáo của Trần Minh Điển trên trẻ SNK thì thấy lactate máu > 6,5 mmol/l là yếu tố liên quan đến tử vong. Nghiên cứu của Katherine Bakes trên trẻ em NKH khi nhập viện cho thấy nồng tỉ lệ tử vong cao hơn ở những bệnh nhân có nồng độ lactate ban đầu > 3,9 mmol/l với độ nhạy là 20% và độ đặc hiệu là 92,3%. Chỉ số lactate có khả năng dự đoán tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết cũng như đánh giá hiệu quả điều trị.

4.3.2. Suy tuần hoàn và vấn đề sử dụng thuốc vận mạch

Phân tích các yếu tố nguy cơ tử vong trong nhiễm khuẩn huyết cho biểu hiện suy tuần hoàn, Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan giữa tỉ lệ tử vong và cường độ sử dụng thuốc vận mạch, cụ thể nhóm bệnh nhân khi sử dụng 3 thuốc vận mạch trở lên tỉ lệ tử vong tăng 8,71 lần với 95% khoảng tin cậy từ 2,77- 27,37. Tác giả Khyzer B khi

nghiên cứu vai trò của thuốc vận mạch trên trẻ em nhiễm khuẩn huyết cũng cho rằng cường độ điều trị thuốc vận mạch trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có liên quan đến tỉ lệ tử vong. Tỉ lệ tử vong tăng khi tình trạng bệnh nhân cần hỗ trợ thuốc vận mạch, tăng đến 10% khi sử dụng thuốc vận mạch đầu tiên và tăng gấp đôi khi bổ sung thêm một loại thuốc vận mạch mới. Tác giả Trần Minh Điển khi nghiên cứu về một số yếu tố tiên lượng tử vong trong SNK trẻ em cũng ghi nhận khi sử dụng từ 3 thuốc vận mạch/ tăng cường co bóp cơ tim trở lên, nguy cơ tử vong cao gấp 6,1 lần.

4.3.3. Giá trị của điểm PRISM

Chúng tôi sử dụng thang điểm PRISM để dự đoán tử vong. Điểm PRISM trung bình trong nghiên cứu là 12,6±7,5, kết quả phân tích cho thấy, điểm PRISM càng tăng thì tỉ lệ tử vong càng cao. Mức điểm dưới 20 hầu như không có bệnh nhân tử vong, từ 20 điểm trở lên tỉ lệ tử vong tăng dần và những trường hợp có điểm PRISM trên 30 điểm thì tỉ lệ tử vong lên tới 100%. Thông qua diện tích dưới đường cong ROC chúng tôi tìm được điểm cắt tách biệt có giá trị phân tách tốt kết quả sống - tử vong của thang điểm PRISM là 22,5 điểm ($p<0,001$). nguy cơ tử vong cao có điểm PRISM trên 22,5 điểm và ngược lại, những bệnh nhi có điểm PRISM dưới 22,5 điểm nguy cơ tử vong thấp ($p<0,001$). Nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ tử vong thực tế tương ứng với mức điểm. Nghiên cứu của tác giả Jeevan G và cộng sự (2017) khi sử dụng thang điểm PRISM để đánh giá nguy cơ tử vong trên 47 trẻ em bị SNK thì thấy điểm PRISM bằng 30 có giá trị phân tách, tiên lượng nguy cơ tử vong tốt nhất. Mức điểm này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi là do sự khác biệt trong tiêu chuẩn chọn mẫu. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Trần Minh Điển ghi nhận điểm PRISM trung bình trong nghiên cứu là 21,9±6,98, và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nặng và nhẹ với $p < 0,0001$. Bệnh nặng thì điểm PRISM cao, đồng thời là tỉ lệ tử vong cao và điểm phân tách giữa nhóm sống và tử vong là 20,5.

4.3.4. Liên quan giữa suy đa tạng và tử vong

Tỉ lệ bệnh nhân suy tạng trong nghiên cứu là 53,8%, trong đó tỉ lệ suy dưới 2 tạng là 62%, suy từ 5 tạng trở lên là 15,4%. Phân tích cho thấy bệnh nhân suy tạng có nguy cơ tử vong cao gấp gần 39,9 lần so với bệnh nhân không suy tạng. Bệnh nhân càng có nhiều tạng suy thì tỉ lệ tử vong càng cao, những bệnh nhân suy từ 5 tạng trở lên có nguy cơ tử vong cao gấp 5,9 lần so với những bệnh nhân suy 3-4 tạng và gấp 75 lần so với những bệnh nhân suy từ 2 tạng trở xuống. Theo số liệu dịch tễ học về NKH của Mỹ trên trẻ em thì thấy xu thế suy đa tạng ở bệnh nhân NKH ngày càng tăng, số tạng bị suy xác định được ngày càng nhiều và nguy cơ

tử vong ngày càng cao. Nguy cơ tử vong cao ở nhóm trẻ có suy tạng nhiều, 7% tử vong khi có 1 tạng suy so với 53,1% tử vong khi có 4 tạng suy. Tác giả Kurade cũng đồng quan điểm khi kết quả nghiên cứu được thực hiện trên những bệnh nhi mắc NKH nặng cho thấy xu thế tử vong có giảm. Tuy nhiên, tỉ lệ tử vong liên quan nhiều đến tình trạng suy tạng, hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu (90,69%) có rối loạn chức năng đa cơ quan, trong đó, suy từ 3 cơ quan trở lên chiếm 32,55% dẫn đến tỉ lệ tử vong trong nhóm này gấp 6,8 lần nhóm bệnh nhân có suy dưới 3 tạng.

MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

- Do hạn chế về nguồn lực vì vậy đề tài chỉ tiến hành phân tích mối liên hệ về kiểu gen của 183 trường hợp nên không đánh giá được hết mối liên quan về sự lan truyền của các chủng vi khuẩn khác.
- Mẫu nghiên cứu chỉ thu thập tại Bệnh viện Nhi Trung ương, một bệnh viện ở tuyến cuối nên phần lớn là các trường hợp nặng, không đại diện cho đặc điểm của trẻ mắc nhiễm khuẩn huyết trên cả nước.
-

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.

- Tỉ lệ mắc NKH ở nhóm dưới 1 tuổi cao hơn so với nhóm tuổi khác chiếm 48,9%, 25% trường hợp bị suy dinh dưỡng, 43,4% bệnh nhân có bệnh nền, tỉ lệ tiêm chủng không đầy đủ /chưa tiêm chiếm 70%.
- Chiếm 87,5% bệnh nhân tìm thấy ổ nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn hô hấp (25,7%) là vị trí hay gặp nhất. Nhiễm khuẩn huyết bệnh viện còn cao chiếm tỉ lệ 34,6%, tỉ lệ sốc nhiễm khuẩn là 18,7%.
- Tỉ lệ suy hô hấp của bệnh nhân nghiên cứu là 35,8%. Bệnh nhân có biểu hiện rối loạn tinh thần 33,9%, trong đó hôn mê chiếm là 1,8%.
- Chỉ số bạch cầu của bệnh nhân ở mức cao, bạch cầu trung bình là 17.800±10.600/mm^3. Bệnh nhân có nồng độ CRP trên 10mg/l chiếm tỉ lệ 99,4%. Giá trị trung bình chỉ số CRP là 153,8±85,8.

2. Đặc điểm một số chủng vi khuẩn gây bệnh, mối liên quan về kiểu gen

- Tỉ lệ vi khuẩn Gram (+) là 52,0%, Gram (-) 48,0%, trong nhóm vi khuẩn Gram (+) hình thái vi khuẩn gặp nhiều nhất là tụ cầu vàng 39,4%, nhóm vi khuẩn Gram (-) là *E. coli* 16,2%.
- Các chủng vi khuẩn có mức độ kháng kháng sinh rất cao, kháng sinh có tỉ lệ kháng cao nhất thuộc nhóm kháng sinh Cephalosporins 3 (66,7%), tiếp đến là kháng sinh nhóm Carbapenems (52,4%). 78,3% *tụ cầu vàng* trong nghiên cứu là các chủng kháng Methiciline (MRSA).

- Nghiên cứu đã chứng minh bằng chứng về mối liên hệ kiểu gen giữa các chủng vi khuẩn *E.coli, K. pneumoniae, trực khuẩn mủ xanh* và *tụ cầu vàng*, từ đó dẫn đến giả thuyết về sự lan truyền của các chủng vi khuẩn này trong cùng một khoa và giữa các khoa khác nhau.

3. Yếu tố liên quan đến tử vong

- Tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu là 11,6%, nhóm nhiễm khuẩn huyết bệnh viện có nguy cơ tử vong cao gấp 2,65 lần so với nhóm nhiễm khuẩn huyết cộng đồng ($p<0,05$).
- Nhóm bệnh nhân phải sử dụng trên 2 thuốc vận mạch thì tử vong cao gấp 8,71 lần so với các trường hợp sử dụng dưới 2 thuốc vận mạch.
- Bảng điểm PRISM có giá trị tiên lượng tử vong các bệnh nhân nghiên cứu. Điểm PRISM trên 22,5 có nguy cơ tử vong cao hơn ($p<0,001$).
- Số lượng tạng suy tỉ lệ thuận với tỉ lệ tử vong. Bệnh nhân suy từ 5 tạng trở lên có nguy cơ tử vong cao gấp 5,9 lần so với nhóm suy 3-4 tạng và gấp 75 lần so với những bệnh nhân suy từ 2 tạng trở xuống ($p<0,05$).

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu của đề tài, chúng tôi có một số đề nghị sau:

1. Thực hiện kiểm soát, sàng lọc sớm với các trường hợp nhiễm khuẩn nghi ngờ NKH, để chẩn đoán và điều trị sớm nhiễm khuẩn huyết.
2. Cá thể hóa điều trị mỗi bệnh nhân dựa vào các yếu tố như bệnh nền, tình trạng dinh dưỡng, vị trí ổ nhiễm khuẩn và phân loại NKH bệnh viện hay cộng đồng.
3. Tuân thủ công tác kiểm soát nhiễm khuẩn nhằm hạn chế sự lây truyền của vi khuẩn trong bệnh viện, giữa các khoa phòng.
4. Các yếu tố nguy cơ tử vong góp phần tiên lượng kết quả điều trị, phát hiện sớm các yếu tố tiên lượng để theo dõi và điều trị tích cực bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn.