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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2024

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Trần Minh Điển

PGS. TS. Nguyễn Thị Thùy Dương

HÀ NỘI – 2024

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo Viện vệ sinh Dịch tễ Trung Ương, Ban Giám Đốc Bệnh Viện Đa khoa Đức Giang đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cám ơn:

Đảng ủy, Ban Giám đốc, Phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Nhi Trung Ương, Ban Giám hiệu, Bộ môn Dịch tễ học, Phòng Quản lý sau đại học - Viện vệ sinh Dịch tễ Trung Ương đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện luận án.

Trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thiện luận án, tôi đã nhận được sự quan tâm, động viên, giúp đỡ quý báu của các quý thầy cô, các anh chị em đồng nghiệp, bạn bè và những người thân trong gia đình.

Tôi xin chân thành bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:

Phó giáo sư, Tiến sỹ Trần Minh Điển, Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung Ương, người thầy đã tận tình dạy bảo, trực tiếp hướng dẫn giúp đỡ tôi từ khi tôi bắt đầu học làm nghiên cứu sinh cho đến khi hoàn thành luận án.

Phó giáo sư, Tiến sỹ Nguyễn Thị Thùy Dương thầy đã trực tiếp hướng dẫn, giúp đỡ, cung cấp cho tôi những kiến thức, phương pháp luận, truyền cho tôi ngọn lửa đam mê trong chuyên ngành, giúp tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn tới các thầy cô trong Hội đồng chấm luận án, những người đã tận tình hướng dẫn và có những ý kiến quý báu giúp tôi hoàn thành luận án.

Các đồng nghiệp tại Bệnh viện Đa khoa Đức Giang đặc biệt là các anh chị em bác sỹ, điều dưỡng tại Khoa Hồi sức Nhi, luôn dành tình cảm tốt đẹp, ấm áp và động viên giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận án.

Xin chân thành cảm ơn những bệnh nhân và người tình nguyện đã tham gia vào nghiên cứu để tôi có thể hoàn thành được công trình này.

Trân trọng biết ơn cha, mẹ, vợ, các con và gia đình những người luôn bên tôi động viên chia sẻ khó khăn và dành cho tôi những điều kiện thuận lợi nhất để tôi có thể hoàn thành luận án.

LỜI CAM ĐOAN

Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2024

Người viết cam đoan

Hoàng Văn Kết

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Danh mục các từ viết tắt tiếng Việt

Từ viết tắt	Chữ gốc - nghĩa
Bilirubin tp	Bilirubin toàn phần
BN	Bệnh nhân
BC	Bạch cầu
HA	Huyết áp
HSTC	Hồi sức tích cực
KTC	Khoảng tin cậy
NKH NKHN	Nhiễm khuẩn huyết Nhiễm khuẩn huyết nặng
RLCN	Rối loạn chức năng
SNK	Sốc nhiễm khuẩn
SDD	Suy dinh dưỡng
TKTƯ	Thần kinh trung ương
TC	Tiểu cầu
VK	Vi khuẩn
KS	Kháng sinh

Danh mục các từ viết tắt tiếng nước ngoài

Từ viết tắt	Chữ gốc – nghĩa
ALT	Alanine transaminase
APLS	Advanced Pediatric Life Support - Hồi sức nâng cao
ARDS	Acute respiratory distress syndrome - Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp
ATP	Adenosin triphosphat
BE	Base Excess - Kiềm dư
CRP	C - reactive protein - Protein phản ứng C
CRT	Capillary refill time - thời gian phục hồi màu da
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapies - Điều trị thay thế thận liên tục
CVP	Central venous pressure – áp lực tĩnh mạch trung tâm
CVVH	Continuous Veno - Venous Hemofiltration - Lọc máu liên tục tĩnh mạch – tĩnh mạch
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation - Đông máu nội mạch lan tỏa
DNA	Acid Deoxyribo Nucleic
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation - Cung cấp oxy qua màng ngoài cơ thể
FiO_2	Fraction of Inspired Oxygen - Thành phần oxy của khí hít vào
Hct	Hematocrite - Dung tích hồng cầu
Hb	Hemoglobin - Huyết sắc tố
IL	Interleukin

Từ viết tắt	Chữ gốc – nghĩa
INF	Interferon
INR	International Normalized Ratio - Chỉ số bình thường hóa quốc tế
IPSCC	International Pediatrics Sepsis Consensus Conference - Hội nghị Quốc tế thống nhất về nhiễm khuẩn huyết trẻ em
IVIG	Intravenous Immunoglobulin - immunoglobulin truyền tĩnh mạch
MODS	Multiple organ dysfunction syndrome – Hội chứng suy chức năng đa tạng
NO	Nitric oxide
PAF	Platelet Activation Factor - Yếu tố hoạt hóa tiểu cầu
$PaCO_2$	Partial Pressure of Carbon dioxide in Arterial blood - Phân áp CO_2 trong máu động mạch
PaO_2	Partial Pressure of Oxygen in Arterial blood - Phân áp O_2 trong máu động mạch
PCR	Polymerase chain reaction - Phản ứng khuếch đại chuỗi gen
PRISM	Pediatric Risk of Mortality Score - Thang điểm nguy cơ tử vong ở trẻ
PSI	Physiologic Stability Index - Chỉ số ổn định sinh lý
ROC	Receiver Operating Characteristic - Diện tích dưới đường cong
SaO_2	Saturation of arterial oxygen - Độ bão hòa oxy máu động mạch
SD	Standard deviation - Độ lệch chuẩn
SpO_2	Saturation of Pulse oxygen - Độ bão hòa oxy máu đo qua da
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome- Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống
TF	Tissue factor - Yếu tố mô
TLR4	Toll Like receptor 4 - Thụ thể Toll like 4
TNF-α	Tumor Necrosis Factor - alpha - Yếu tố hoại tử u alpha

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN..... 3
1.1. Đại cương về nhiễm khuẩn huyết 3
1.1.1. Định nghĩa về nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn 3
1.1.2. Một số khái niệm khác 5
1.1.3. Định nghĩa về suy đa tạng..... 6
1.2. Sinh lý bệnh của nhiễm khuẩn huyết 7
1.3. Dịch tễ học nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em 8
1.3.1. Đặc điểm về tuổi và giới 8
1.3.2. Tỉ lệ mắc nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em trên thế giới và tại Việt Nam 9
1.3.3. Số liệu về tỉ lệ tử vong do nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em 11
1.4. Đặc điểm lâm sàng nhiễm khuẩn huyết trẻ em 13
1.5. Đặc điểm cận lâm sàng nhiễm khuẩn huyết trẻ em 14
1.5.1. Đặc điểm về huyết học và đông máu 15
1.5.2. Đặc điểm về sinh hóa máu 16
1.5.3. Xét nghiệm vi sinh 17
1.6. Một số đặc điểm của vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em..... 17
1.6.1. Khả năng gây bệnh của vi khuân gây nhiễm khuẩn huyết trẻ em .. 17
1.6.2. Tình trạng đề kháng kháng sinh của vi khuẩn 19
1.7. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tử vong..... 29
1.7.1. Tuổi 29
1.7.2. Rối loạn chức năng đa cơ quan 30
1.7.3. Thang điểm PRISM 31
1.7.4. Lactate máu 33
1.7.5. Chỉ số thuốc trợ tim - vận mạch..... 34
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU..... 35
2.1. Đối tượng nghiên cứu..... 35
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu 36
2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân 36

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ 36
2.2. Địa điểm nghiên cứu 37
2.3. Thời gian nghiên cứu 37
2.4. Phương pháp nghiên cứu 37
2.4.1. Thiết kế nghiên cứu 37
2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu 37
2.4.3. Phương pháp chọn mẫu 38
2.5. Nội dung nghiên cứu và các biến số nghiên cứu 39
2.5.1. Nội dung nghiên cứu 39
2.5.2. Sơ đồ nghiên cứu 40
2.5.3. Các biến số nghiên cứu 41
2.6. Thu thập mẫu bệnh phẩm 45
2.7. Một số kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu 45
2.7.1. Kỹ thuật cấy máu tìm vi khuẩn gây bệnh 45
2.7.2. Xác định mối liên hệ kiểu gen bằng điện di xung trường 47
2.7.3. Xác định các chỉ số huyết học 49
2.7.4. Xác định các chỉ số sinh hóa 50
2.7.5. Xác định các chỉ số đông máu 50
2.8. Kỹ thuật thu thập số liệu 50
2.9. Kỹ thuật phân tích và xử lý số liệu 51
2.10. Khống chế sai số 52
2.11. Đạo đức nghiên cứu 53
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 54
3.1. Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu 54
3.1.1. Đặc điểm dịch tễ của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết 54
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng 58
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng 61
3.2. Một số đặc điểm của vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em 64
3.2.1. Đặc điểm chung của vi khuẩn 64
3.2.2. Mối liên quan về kiểu gen của một số vi khuẩn thường gặp 67
3.3. Phân tích một số yếu tố liên quan đến tử vong 74

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN 85
4.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu 85
4.1.1. Đặc điểm dịch tễ 85
4.1.2. Vị trí, phân loại và tỉ lệ sốc nhiễm khuẩn 92
4.1.3. Đặc điểm lâm sàng 96
4.1.4. Một số đặc điểm cận lâm sàng 102
4.2. Đặc điểm vi khuẩn gây bệnh 106
4.2.1. Đặc điểm về hình thái vi khuẩn 106
4.2.2. Mối liên hệ kiểu gen và sự lan truyền của vi khuẩn 107
4.2.3. Đặc điểm kháng kháng sinh 110
4.3. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tử vong 113
4.3.1. Các yếu tố dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị 114
4.3.2. Giá trị của điểm PRISM 121
4.3.3. Liên quan giữa suy đa tạng và tử vong 123
MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU 125
KẾT LUẬN 126
KIẾN NGHỊ 128
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC
Phụ lục 1: Bệnh án nghiên cứu
Phụ lục 2: Thang điểm PRISM III
Phụ lục 3: Danh sách bệnh nhân phân tích kiểu gen
Phụ lục 4: Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn về nhịp tim, nhịp thở, huyết áp tâm thu và bạch cầu theo tuổi 4
Bảng 1.2. Tóm tắt tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết theo tuổi 19
Bảng 2.1. Bảng biến số/chỉ số nghiên cứu của mục tiêu 1 41
Bảng 2.2. Bảng biến số/chỉ số nghiên cứu của mục tiêu 2 43
Bảng 2.3. Bảng biến số/chỉ số nghiên cứu của mục tiêu 3 44
Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới, địa dư và tình trạng dinh dưỡng 54
Bảng 3.2. Vị trí ổ nhiễm khuẩn, phân loại và sốc nhiễm khuẩn 55
Bảng 3.3. Tiền sử sản khoa và tiêm chủng của bệnh nhân 56
Bảng 3.4. Đặc điểm bệnh lý kết hợp của bệnh nhân 57
Bảng 3.5. Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống 59
Bảng 3.6. Đặc điểm lâm sàng biểu hiện tổn thương cơ quan 60
Bảng 3.7. Đặc điểm huyết học của bệnh nhân 61
Bảng 3.8. Đặc điểm sinh hóa của bệnh nhân 62
Bảng 3.9. Đặc điểm đông máu, khí máu và lactate của bệnh nhân 63
Bảng 3.10. Đặc điểm vi khuẩn 64
Bảng 3.11. Kết quả định danh vi khuẩn 65
Bảng 3.12. Đặc điểm về tính kháng một số loại kháng sinh 73
Bảng 3.13: Phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố dịch tễ và tử vong.. 75
Bảng 3.14: Liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng và tử vong. 76
Bảng 3.15: Liên quan một số yếu tố dịch tễ, lâm sàng và tử vong qua phân tích hồi quy đa biến..... 77
Bảng 3.16. Liên quan giữa chỉ số về tuần hoàn và tử vong 78
Bảng 3.17. Liên quan giữa thuốc vận mạch và tử vong..... 79
Bảng 3.18: Liên quan một số chỉ số cận lâm sàng và tử vong 80
Bảng 3.19: Phân tích đa biến một số trị số cận lâm sàng tử vong 81
Bảng 3.20: Phân tích đa biến bước 2 các yếu tố liên quan đến tử vong 82
Bảng 3.21. Mối liên quan giữa suy tạng và tử vong 82
Bảng 3.22. Giá trị tiên lượng tử vong theo thang điểm PRISM 84

DANH MỤC HÌNH

Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu 40
Hình 3.1. Lí do vào viện của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết 58
Hình 3.2. Tỉ lệ phần trăm các chủng vi khuẩn phân tích gen 67
Hình 3.3. Cây phân loại kiểu gen của các chủng *E. coli* 68
Hình 3.4. Cây phân loại kiểu gen của các chủng *K. pneumoniae* 69
Hình 3.5. Cây phân loại kiểu gen của các chủng *A. baumannii* 70
Hình 3.6. Cây phân loại kiểu gen của các chủng *P. aeruginosa* 71
Hình 3.7. Cây phân loại kiểu gen của các chủng *S. aureus* 72
Hình 3.8. Tỉ lệ tử vong do nhiễm khuẩn huyết của trẻ em từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi từ 2018-2020 74
Hình 3.9: Biểu đồ ROC của thời gian mắc bệnh và kết quả điều trị. 76
Hình 3.10: Biểu đồ ROC của Lactate và kết quả điều trị. 81
Hình 3.11. Phân bố tỉ lệ tử vong theo điểm Prism 83
Hình 3.12. Đường cong ROC của điểm Prism và kết quả điều trị 83

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết 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 [113]. Bệnh cảnh lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết đa dạng và phức tạp vì quá trình khởi phát, diễn biến cũng như kết quả điều trị phụ thuộc không những vào tác nhân gây bệnh mà còn phụ thuộc vào đáp ứng của từng cá thể. Nhiễm khuẩn huyết gặp ở tất cả các đối tượng nhưng tập trung nhiều ở trẻ em, người già và những người có tình trạng suy giảm miễn dịch... Đặc biệt với trẻ em, nhiễm khuẩn huyết là một vấn đề lớn do khó khăn trong việc phòng bệnh cũng như điều trị. Tác nhân gây nên nhiễm khuẩn huyết có thể do vi khuẩn, virus, ký sinh trùng hoặc nấm... nhưng tác nhân chủ yếu vẫn là do vi khuẩn [2]. Chẩn đoán sớm, hồi sức tích cực, kháng sinh thích hợp là những nguyên tắc điều trị đang được áp dụng hiện nay [113]. Tuy nhiên, trên thực tế việc chẩn đoán và điều trị hiệu quả là không hề dễ dàng, đòi hỏi phải có những hiểu biết toàn diện ở nhiều khía cạnh từ lâm sàng, cơ chế bệnh sinh, dịch tễ học, căn nguyên gây bệnh cũng như tính kháng kháng sinh của vi khuẩn [163].

Trên thế giới, quản lý và điều trị nhiễm khuẩn huyết đặc biệt là nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn ở trẻ em luôn là vấn đề khó khăn kể cả ở các nước phát triển. Theo thống kê của tổ chức y tế thế giới, tử vong do nhiễm khuẩn huyết 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 [23-25]. Tại Mỹ, hàng năm có 72.000 trẻ em nhập viện vì nhiễm khuẩn huyết, trong đó có khoảng trên 40.000 trẻ bị nhiễm khuẩn huyết nặng cùng với tỉ lệ tử vong vẫn lên tới 35% [26-28].

Tại Việt Nam, tình trạng nhiễm khuẩn đang là vấn đề y tế nghiêm trọng trong các cơ sở điều trị, đặc biệt là nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị nhưng tỉ lệ trẻ tử vong ở trẻ em vẫn rất cao. Bên cạnh đó, những bệnh nhân may mắn được cứu chữa cũng thường để lại những di chứng lâu dài về thể chất, tâm lý, tinh thần tạo nên gánh nặng lớn cho gia đình, ngành y tế và xã hội [10-12]. Theo nghiên cứu của Vũ

Văn Soát và cộng sự, thống kê trong 5 năm tại khoa Hồi sức tích cực nhi, trẻ em mắc nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn có tỉ lệ tử vong là 85,1% [13]. Nghiên cứu của Trần Minh Điển tỉ lệ này khoảng 80% [14]. Năm 2003-2005 tại Bệnh viện Nhi đồng 1, tỉ lệ tử vong do nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn là 49%. Bệnh viện Nhi đồng 2, tỉ lệ này là 86,5%. Đó chính là những con số đáng báo động về thực trạng nhiễm khuẩn huyết và hậu quả của nó tại các cơ sở y tế của nước ta [15, 16].

Hiện nay, có nhiều công trình khoa học, đề tài nghiên cứu cũng như các hội thảo về nhiễm khuẩn huyết trẻ em, tuy nhiên còn nhiều vấn đề chưa được làm sáng tỏ. Câu hỏi đặt ra là, đặc điểm dịch tễ, lâm sàng ở trẻ em mắc nhiễm khuẩn huyết như nào? Mối liên hệ về kiểu gen của các chủng vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ra sao? Nguy cơ tử vong ở trẻ em mắc nhiễm khuẩn huyết là gì? Trả lời cho những câu hỏi trên là hết sức quan trọng, cần thiết và có ý nghĩa lớn trong thực tiễn lâm sàng cũng như giúp cho các nhà quản lý đề ra kế hoạch và các biện pháp kiểm soát hiệu quả bệnh này. Xuất phát từ vấn đề đó, 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.

CHƯƠNG 1
TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về nhiễm khuẩn huyết

Năm 1992, hội nghị quốc tế đồng thuận về nhiễm khuẩn huyết ở người lớn đưa ra định nghĩa về nhiễm khuẩn huyết (NKH), nhiễm khuẩn huyết nặng (NKHN) và sốc nhiễm khuẩn (SNK), hội chứng rối loạn đa cơ quan. Định nghĩa này tập trung vào tình trạng viêm vì cho rằng NKH là hậu quả của hội chứng đáp ứng viêm hệ thống do nguyên nhân nhiễm trùng [29, 30]. Nhiễm khuẩn huyết ảnh hưởng đến chức năng cơ quan được gọi là nhiễm khuẩn huyết nặng. NKHN có thể dẫn đến SNK, rối loạn chức năng đa cơ quan. Năm 2005, hội nghị quốc tế đồng thuận về NKH trẻ em nhận thấy những hạn chế của định nghĩa này nên đã bổ sung các tiêu chí chẩn đoán nhưng không đưa ra những định nghĩa thay thế vì chưa đủ bằng chứng [31]. Như vậy, các định nghĩa về NKH, SNK và MODS ở trẻ em về cơ bản hầu như không thay đổi.

1.1.1. Định nghĩa về nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn

Năm 2005 hội nghị quốc tế thống nhất về nhiễm khuẩn huyết trẻ em tại San Antonio, Texas, Mỹ đã đưa ra các định nghĩa về hội chứng đáp ứng viêm hệ thống, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn huyết nặng, sốc nhiễm khuẩn và tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn chức năng đa cơ quan cho trẻ em [31].

- ***Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống:*** Có ít nhất 2 trong 4 tiêu chuẩn, trong đó phải có tiêu chuẩn về thân nhiệt hay bạch cầu máu:
  - + Nhiệt độ > 38.5^0C hay < 36^0C.
  - + Nhịp tim nhanh so với tuổi hoặc nhịp tim chậm ở trẻ nhũ nhi.
  - + Nhịp thở nhanh so với tuổi hay thông khí cơ học do bệnh lý cấp và không do bệnh lý thần kinh hay gây mê.
  - + Bạch cầu tăng hay giảm theo tuổi hay bạch cầu non > 10%.

Bảng 1.1. Tiêu chuẩn về nhịp tim, nhịp thở, huyết áp tâm thu và bạch cầu theo tuổi

Nhóm tuổi	Nhịp tim (lần/ph)*		Nhịp thở (lần/ph)*	HA tâm thu (mmHg)	Bạch cầu máu ** BC x $10^3/mm^3$
	Nhanh	Chậm			
0 - 1 tuần	> 180	< 100	> 50	< 65	> 34.0
1 tuần - 1 tháng	>180	<100	>40	<75	>19.5 hoặc <5
1tháng - 1năm	> 180	<90	> 34	< 100	> 17.5 hoặc < 5
2 - 5 năm	>140	không ý nghĩa	>22	<94	> 15.5 hoặc <6
6 - 12 năm	>130	không ý nghĩa	>18	<105	> 13.5 hoặc <4.5
13 - 18 năm	> 110	không ý nghĩa	> 14	< 117	> 11 hoặc < 4,5

(*): 5 percentile (bách phân vị) cho giá trị cao của nhịp tim và nhịp thở.

(**): 15 bách phân vị cho giá trị của bạch cầu máu ngoại vi.

- ***Nhiễm khuẩn (infection):*** Nhiễm khuẩn hay nghi ngờ đã rõ (qua cấy dương tính, nhuộm soi tươi hay PCR) do bất kỳ tác nhân nào hay có hội chứng lâm sàng có nhiều khả năng do nhiễm khuẩn. Bằng chứng nhiễm khuẩn được phát hiện qua khám lâm sàng, thực hiện các xét nghiệm.
- ***Nhiễm khuẩn huyết (Sepsis) hay nhiễm khuẩn toàn thân:*** Hội chứng đáp ứng viêm toàn thân do nhiễm khuẩn nghi ngờ hay đã rõ gây nên.
- ***Nhiễm khuẩn huyết nặng (Severe sepsis):*** Tình trạng nhiễm khuẩn kèm với rối loạn chức năng tim mạch hay hội chứng suy hô hấp cấp hay rối loạn chức năng 2 hay nhiều cơ quan.
- ***Sốc nhiễm khuẩn (Septic shock):*** Tình trạng nhiễm khuẩn + suy tuần hoàn.

1.1.2. Một số khái niệm khác

Sốc nóng	Giảm tưới máu biểu hiện bằng thay đổi tri giác, da ấm, thời gian làm đầy mao mạch nhanh, mạch nẩy, huyết áp còn trong giới hạn bình thường.
Sốc lạnh	Giảm tưới máu biểu hiện bằng thay đổi tri giác, da lạnh, thời gian làm đầy mao mạch > 2 giây, mạch ngoại biên nhỏ, nước tiểu < 1 ml/kg/giờ mặc dù đã bù trên 60ml/kg dịch đẳng trương trong giờ đầu cấp cứu và dopamine đã dùng liều tới 10 µg/kg/phút.
Sốc kháng dịch/sốc kháng dopamine	Tình trạng sốc kéo dài mặc dù đã bù trên 60 ml/kg dịch đẳng trương trong giờ đầu cấp cứu và dopamine liều tới 10 µg/kg/phút.
Sốc kháng catecholamine	Sốc vẫn còn mặc dù đã dùng epinephrine hoặc norepinephrine.
Sốc không hồi phục (Refractory shock)	Tình trạng sốc vẫn tiếp diễn mặc dù đã dùng thuốc tăng sức co bóp, thuốc vận mạch, duy trì chuyển hóa nội môi (glucose, calci, corticoid và thyroide).
- *Thoát sốc*	Thời gian làm đầy mao mạch < 2 giây, mạch ngoại biên và trung tâm không khác biệt, chi ấm bài niệu >1ml/kg/giờ, tri giác bình thường, chỉ số tim (Cardiac index-CI) trong giới hạn 3,3-3,6 l/ph/m^2, áp lực tưới máu bình thường theo tuổi, độ bão hòa oxy máu tĩnh mạch chủ trên hoặc máu tĩnh mạch > 70%.

1.1.3. Định nghĩa về suy đa tạng

Suy đa tạng khi có rối loạn từ 2 cơ quan trở lên [31]:

Suy tuần hoàn: Có một trong các dấu hiệu sau mặc dù đã truyền tĩnh mạch ≥ 40ml/kg dịch đẳng trương trong 1 giờ.

- Hạ huyết áp < 5 bách phân vị theo tuổi hoặc huyết áp tâm thu < độ lệch chuẩn theo tuổi.
- Cần phải dùng thuốc vận mạch để duy trì huyết áp trong giới hạn bình thường (dopamine > 5 µg/kg/phút hay dobutamin hoặc norepinephrine ở bất kỳ liều nào).
- Có hai trong các triệu chứng sau:
  - Toan chuyển hóa không giải thích được, kiềm thiếu hụt > - 5 mEq/l.
  - Tăng lactate máu động mạch trên 2 lần giới hạn trên.
  - Thiểu niệu: Bài niệu < 0,5ml/kg/giờ.
  - Thời gian làm đầy mao mạch kéo dài > 5 giây.
  - Chênh lệch nhiệt độ trung tâm/ngoại biên > 3^0C.

Suy hô hấp: Có 1 trong các dấu hiệu sau:

- PaO_2/ FiO_2 < 300 mmHg, không áp dụng cho trẻ bị bệnh tim bẩm sinh hoặc bệnh phổi trước đó.
- $PaCO_2$ > 65mmhg hoặc cao hơn 20mmHg trên giới hạn trước đó.
- Cần FiO_2 > 50% để duy trì SpO_2 >92%.
- Phải thông khí nhân tạo xâm nhập hoặc không xâm nhập.

Suy thần kinh trung ương: có một trong hai dấu hiệu sau:

- Điểm Glasgow <11.
- Thay đổi tinh thần cấp và giảm điểm Glasgow ≥ 3 điểm so trước đó.

Rối loạn huyết học: có một trong hai dấu hiệu sau:

- Tiểu cầu < 80.000/mm^3 hoặc giảm xuống 50% so giá trị trước đó 3 ngày ở kết quả cao (cho bệnh nhân bệnh máu mạn hoặc ung thư).
- Tỷ số bình thường hóa (International Normalization Ratio - INR) > 2

Suy thận: Creatinine huyết thanh ≥ 2 lần giới hạn trên theo tuổi hoặc gấp 2 lần giá trị nền.

Suy gan: một trong hai tiêu chuẩn sau:

- Bilirubine toàn phần ≥ 4mg/dl (không áp dụng cho trẻ sơ sinh).
- ALT gấp 2 lần giới hạn trên theo tuổi.

1.2. Sinh lý bệnh của nhiễm khuẩn huyết

Đã có nhiều hiểu biết mới về cơ chế bệnh sinh và miễn dịch học của NKH. Trước đây người ta cho rằng các thay đổi huyết động của NKH chủ yếu liên quan đến phản ứng miễn dịch của vật chủ đối với mầm bệnh. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây đã phát hiện sự tương tác giữa tác nhân gây bệnh và vật chủ để tạo ra các biểu hiện không đồng nhất của bệnh cảnh này [32].

Nhiễm khuẩn huyết được bắt đầu bởi sự hiện diện của vi khuẩn trong máu. Đáp ứng đầu tiên của cơ thể là huy động những tế bào viêm, đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào đến vị trí nhiễm khuẩn. Những tế bào viêm này giải phóng những chất gây viêm vào hệ tuần hoàn, quan trọng nhất là các cytokines, kích hoạt những hóa chất trung gian khác gây nên đáp ứng toàn thân. Sự tổng hợp các hoạt chất trung gian ngày càng nhiều và khi chúng không được kiểm soát thích hợp, nhiễm khuẩn huyết sẽ xảy ra khi các phương pháp can thiệp không hiệu quả, độc tố được phóng thích kéo dài, đáp ứng viêm cũng sẽ kéo dài cùng với sự hoạt hóa hóa chất trung gian gây tổn thương mô, sốc, suy đa cơ quan và tử vong [33, 34].

Quá trình viêm của bệnh cảnh NKH diễn ra trong nội mạch. Khi mô bị tổn thương các cytokine tiền viêm và kháng viêm sẽ được phóng thích. Hậu quả nghiêm trọng của phản ứng viêm là tổn thương nội mạch, rối loạn chức năng vi tuần hoàn, giảm tình trạng cung cấp oxy cho mô và tổn thương cơ quan. Hậu quả của quá trình kháng viêm là giảm năng lượng và tình trạng ức chế miễn dịch. Bên cạnh đó, quá trình tiền viêm và kháng viêm cũng tương tác với nhau tạo nên rối loạn miễn dịch từ đó dẫn đến các phản ứng mang tính hệ thống ảnh hưởng đến toàn bộ hoạt động cơ thể [35, 36].

1.3. Dịch tễ học nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em

1.3.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Tuổi: 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 [27], 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%), trong đó 2/3 là trẻ sơ sinh cân nặng thấp (69,3%) và một nửa trong số này (52,7%) là sơ sinh cân nặng rất thấp. Nghiên cứu khác Wolfler và cộng sự thực hiện tại các khoa PICU thuộc Italia trong thời gian 2004-2005 ở trẻ dưới 16 tuổi mắc NKH, NKHN và SNK ghi nhận có sự khác biệt tần suất mắc NKH ở mỗi nhóm tuổi khi nằm điều trị PICU, trong đó nhóm tuổi sơ sinh là 15,6%, 32,8% trẻ bú mẹ, 11,5% tuổi học đường và 8,4% trẻ vị thành niên [42]. Tác giả Adrienne G Randolph và cộng sự khi nghiên cứu về dịch tễ học nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em trong vòng 10 năm (1995-2005) nhận thấy, tỉ lệ NKH ở trẻ em Hoa Kỳ có xu hướng gia tăng theo thời gian, gặp nhiều ở nhóm dưới 1 tuổi, đặc biệt ở nhóm tuổi sơ sinh với ước tính trẻ sơ sinh là 9,7/1000 dân, trẻ dưới 1 tuổi là 2,25/1000 dân và trẻ trên 1 tuổi là 0,54/1000 dân [43]. Tại Việt Nam, kết quả nghiên cứu của các tác giả Trần Minh Điển, Phùng Nguyễn Thế Nguyên, Phạm Thị Hằng cũng cho thấy tỉ lệ NKH gặp nhiều ở nhóm trẻ dưới 1 tuổi [12, 16, 20].

Giới: Tỉ lệ mắc NKH ở trẻ em cũng khác nhau giữa 2 giới, các nghiên cứu đã cho thấy, trẻ trai mắc nhiều hơn trẻ gái, tuy nhiên ý nghĩa thống kê cũng không đồng nhất. Kết quả nghiên cứu của Watson L.S; trẻ trai 0,56% nhiều hơn trẻ gái là 0,44% ($p<0,001$), sự khác biệt rõ nhất ở nhóm tuổi bú mẹ. Nghiên cứu của Kristin A (2006-2012) cũng cho rằng tỉ lệ mắc NKH ở trẻ trai cũng nhiều hơn trẻ gái nhưng không có ý nghĩa thống kê [44]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Phùng Nguyễn Thế Nguyên, tỉ lệ nam/nữ = 48,6/51,4; Trần Minh Điển tại

Bệnh viện Nhi Trung ương (2010), tỉ lệ nam/nữ = 59,5/40,5. Một số giả thuyết cho rằng tỉ lệ trẻ nam mắc NKH nhiều hơn trẻ nữ là do ảnh hưởng của hormon sinh dục trên bệnh lý này. Tuy nhiên, cũng cần thêm những nghiên cứu để chứng minh giả thuyết đã đặt ra.

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

Trong những thập kỷ qua có nhiều hướng dẫn được cập nhật và hoàn thiện để đánh giá, xử trí sớm NKH ở trẻ em nhằm giảm tỉ lệ tử vong cũng như chi phí điều trị. Tuy nhiên, thực tế NKH vẫn tiếp tục là một vấn đề y tế đáng quan ngại mà hậu quả của nó mang tính chất toàn cầu. Tại Mỹ, theo nghiên cứu của Hartman và cộng sự, tính riêng năm 2005 tại Mỹ có 720.000 ca nhập viện liên quan đến NKH trong đó có 75.255 là trẻ em. Đồng thời nghiên cứu cũng tiến hành so sánh tỉ lệ mắc NKH theo thời gian (1995, 2000, 2005) thì nhận thấy số lượng bệnh nhân được chẩn đoán NKH nặng tăng lên theo các năm. Cụ thể, năm 2005 có 17.542 bệnh nhân nhập viện được chẩn đoán NKH nặng, tăng 81% so với năm 1995 và tăng 45% so với năm 2000 dẫn đến tần suất mắc cũng tăng lên từ 0,56 ca lên 0,89 ca trên 1.000 trẻ. Tuy nhiên, tỉ lệ tử vong giảm từ 10,3% năm 1995 xuống còn 8,9% vào năm 2005. Cũng theo nghiên cứu này, trong năm 2005 chỉ tính riêng tại 7 tiểu bang nước Mỹ trẻ nhập viện vì NKH nặng là 17.542 trong tổng số 1.563.597 trẻ điều trị nội trú, chiếm tỉ lệ 1,1% [24].

Tại Italy nghiên cứu của A. Wolfler và cộng sự [42] được thực hiện tại 22 khoa hồi sức Nhi với mục tiêu phân tầng và xác định mô hình diễn biến của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em theo tiêu chuẩn chẩn đoán của IPSCC - 2005. Kết quả nghiên cứu cho thấy, 320 trẻ mắc tình trạng nhiễm khuẩn trong tổng số 2.741 trẻ nằm điều trị chiếm tỉ lệ 11,6%. Trong 320 trẻ có tình trạng nhiễm khuẩn thì 77,5% được chẩn đoán khi vào viện, còn lại 22,5% xuất hiện trong giai đoạn nằm điều trị hồi sức. Tỉ lệ mắc theo mức độ của nhiễm khuẩn là tình trạng nhiễm khuẩn là 7,9%, nhiễm khuẩn nặng là 1,6% và SNK là 2,1%. Cũng

về mô hình này, nghiên cứu của Michael Fayon và cộng sự tại khoa điều trị tích cực nhi, bệnh viện Saint- Justine, Đại học Y Montreal, Canada trên 1.058 bệnh nhi nhập viện, có tới 869 BN mắc hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS), chiếm tỉ lệ 82%, trong đó 23% NKH, 4% NKHN, 2% SNK, 16% rối loạn chức năng đa cơ quan. Theo các tác giả này thì SIRS và NKH thường xảy ra ở trẻ suy dinh dưỡng [45].

Tại Úc và New Zealand, nghiên cứu hồi cứu phân tích tỉ lệ NKH ở trẻ em dưới 16 tuổi tác giả Schlapbach và cộng sự báo cáo rằng, trong số 97.127 trẻ nhập khoa điều trị tích cực nhi (2002 - 2013) có 29% bị NKH, 11,9% bị NKHN và 2,1% bị SNK. Nghiên cứu cũng ghi nhận sự gia tăng tỉ lệ mắc NKH và SNK mỗi năm [46]. Tương tự, một nghiên cứu tiến cứu được thực hiện tại Nhật Bản, tác giả Shime và cộng sự báo cáo rằng NKHN chiếm 1,4% tổng số trường hợp nhập PICU ở bệnh nhân dưới 16 tuổi [23].

Tại các nước đang phát triển tỉ lệ mắc NKH ở trẻ em cao hơn so với các nước phát triển. Một nghiên cứu được thực hiện tại Colombia (2014) của tác giả 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 [47]. Gần đây, một nghiên cứu đa quốc gia được thực hiện tại 26 nước, thuộc bốn châu lục, mục tiêu của nghiên cứu là đã điều tra tỉ lệ mắc mới, phương pháp điều trị và kết quả của nhiễm trùng huyết nặng ở 6.925 trẻ em tại 128 đơn vị điều trị tích cực, kết quả 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 ($p<0,001$). Đồng thời, nghiên cứu cũng cho rằng tại một đơn vị điều trị tích cực nhi khoa luôn có ít nhất 1 trẻ mắc bệnh nghiêm trọng có khả năng được điều trị NKH tại bất kỳ thời điểm nào [25].

Tại Việt Nam, hiện nay chưa có thống kê một cách đầy đủ tình trạng NKH ở trẻ em trên toàn quốc nhưng qua một số nghiên cứu cho thấy tình trạng

NKH ở trẻ em khá cao, và có sự gia tăng tỉ lệ NKH theo hàng năm. Một nghiên cứu hồi cứu khảo sát trên tổng số bệnh nhi nhập viện trong 10 năm tại Bệnh viện Nhi Trung ương (1981-1990), tỉ lệ NKH chiếm 40,6% trong tổng số bệnh nhi nhập viện vì nhiễm trùng, chiếm 20,6% trên tổng số bệnh nhi nhập viện nội trú. Nghiên cứu của Ngô Thị Thi và cộng sự năm 1999 cũng tại Bệnh viện Nhi Trung ương có kết quả tỉ lệ trẻ nhập viện vì NKH là 30,5% trên tổng số bệnh nhân điều trị nội trú [2]. Năm 2003, Trần Minh Điển trong một thống kê thì thấy tỉ lệ trẻ NKH là 45,2% trong tổng số trẻ vào viện vì bệnh nhiễm trùng trong đó 10,5% bệnh nhân diễn biến nặng dẫn đến sốc nhiễm khuẩn. Ngoài ra, tác giả Hà Mạnh Tuấn [6] khi nghiên cứu về tần suất NKH tại khoa hồi sức cấp cứu Bệnh viện Nhi Đồng 1 (2004 -2005) cho thấy tỉ lệ NKH là 43,5% trên tổng số trẻ nhập viện vì bệnh lý nhiễm trùng trong đó tỉ lệ sốc nhiễm khuẩn là 12,4%. Một số nghiên cứu của các tác giả khác cũng đưa ra tỉ lệ NKH ở trẻ em khoảng 40% - 45% [7, 15, 16].

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

Mặc dù có nhiều hướng dẫn để cải thiện chẩn đoán và điều trị sớm NKH trẻ em như Hướng dẫn điều trị NKH ở trẻ em, Sáng kiến nhiễm trùng huyết ở trẻ em toàn cầu và Chiến dịch nhiễm trùng huyết sống sót nhưng tỉ lệ tử vong do NKH ở trẻ em vẫn ở mức cao. Đặc biệt, ở các nước đang phát triển, nơi mà tỉ lệ tiêm chủng thấp và điều kiện vệ sinh kém có liên quan đến tỉ lệ mắc các bệnh truyền nhiễm cao hơn [48-51]. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, năm 2017, gần 6,3 triệu ca tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi, phần lớn diễn ra ở các nước đang phát triển, trong đó hơn 50% trường hợp tử vong có liên quan đến các bệnh truyền nhiễm nặng như viêm phổi, tiêu chảy. Do đó, tình trạng nhiễm khuẩn được coi là một nguyên nhân quan trọng gây tử vong ở trẻ em, đặc biệt ở những quốc gia kém phát triển [52].

Trong hai thập kỷ qua, tử vong liên quan đến NKH đã giảm đáng kể ở các nước phát triển, nơi tỉ lệ tử vong từ 5% - 20% đã được báo cáo [53, 163].

Tuy nhiên, những cải thiện tương tự về kết quả của NKH ở trẻ em đã không được ghi nhận ở các nước đang phát triển, nơi tỉ lệ tử vong cao tới 40% [54]. Nhiều nghiên cứu cho rằng, tỉ lệ tử vong cao được quan sát ở các nước thu nhập thấp có thể liên quan đến việc nhận biết và xử trí muộn cũng như hạn chế về nguồn lực. Mặc dù có những cải thiện về kết quả điều trị, nhưng sự gia tăng tỉ lệ mắc NKH ở trẻ em đã dẫn đến sự gia tăng tổng số ca tử vong liên quan đến NKH ở trẻ em [24].

Nghiên cứu của Wang Yue và cộng sự cho thấy, tỉ lệ tử vong chung do NKH và SNK ở trẻ em Trung Quốc là 34,6%, với gần 2/3 số ca tử vong xảy ra trong 72 giờ đầu tiên sau khi nhập viện. Trong nghiên cứu đó, nhập viện muộn và chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị có thể liên quan đến tỉ lệ tử vong cao [54]. Tương tự, Jaramillo-Bustamante ghi nhận gần 50% trẻ em bị sốc nhiễm trùng và 40% có hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan khi nhập viện PICU với tỉ lệ tử vong lên đến 34% [47]. Ngoài ra, một nghiên cứu đa quốc gia được thực hiện tại 128 đơn vị PICU thuộc 26 quốc gia phân bố trên 4 châu lục kết quả cho thấy tỉ lệ tử vong chung của những bệnh nhân NKH nặng tại bệnh viện là 25% nhưng có sự chênh lệch rất lớn giữa các quốc gia và châu lục: 11% ở Nam Mỹ, 21% ở Bắc Mỹ, 29% ở Châu Âu, 32% ở Úc/New Zealand, 40% ở Châu Á và Châu Phi. Nghiên cứu cũng 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% [25].

Tại Việt Nam, việc áp dụng rộng rãi các biện pháp phòng chống nhiễm khuẩn từ cộng đồng đến các cơ sở Y tế trong những năm gần đây cùng với việc kết hợp các phương pháp điều trị tiên tiến đã làm giảm tỉ lệ mắc và tử vong của bệnh lý nhiễm trùng. Tuy nhiên tỉ lệ mắc và tử vong do NKH, đặc biệt trên đối tượng trẻ em và người già vẫn cao. Nghiên cứu của Vũ Văn Soát, thống kê trong 5 năm tại khoa Hồi sức tích cực Nhi - Bệnh viện Nhi Trung ương, bệnh

nhân NKH nặng dẫn đến SNK có tỉ lệ tử vong là 85,1% [13], nghiên cứu của Trần Minh Điển tỉ lệ này khoảng 65,7% [12]. Bệnh viện Nhi Đồng 1, tỉ lệ tử vong do NKH nặng là 49% [15], Bệnh viện Nhi Đồng 2, tỉ lệ tử vong do SNK là 86,5% [16]. Đó chính là những con số đáng báo động về thực trạng NKH và hậu quả của nó tại các cơ sở y tế của nước ta.

1.4. Đặc điểm lâm sàng nhiễm khuẩn huyết trẻ em

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 [37, 38].

Hội nghị đồng thuận quốc tế lần thứ 3 đã đưa ra định nghĩa mới về NKH, nhưng ở trẻ em việc chẩn đoán NKH vẫn áp dụng những tiêu chuẩn của hội nghị đồng thuận về NKH trẻ em năm 2005, trong đó SIRS là nền tảng trong việc sàng lọc, định hướng và chẩn đoán. Tuy nhiên, trong thực tế triệu chứng lâm sàng của NKH trẻ em rất đa dạng, bao gồm: sốt, khó chịu, mệt mỏi, hoặc thay đổi tri giác… Các triệu chứng này không đặc hiệu cho bệnh lý nhiễm khuẩn vì các bệnh lý khác cũng có các triệu chứng như trên**.** Ngoài ra, triệu chứng lâm sàng còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố như bệnh nền, độ tuổi, vi khuẩn gây bệnh… do đó việc chẩn đoán, đặc biệt là chẩn đoán sớm rất khó khăn. Bệnh cảnh NKH giai đoạn sớm thường ít ảnh hưởng về tim mạch, hô hấp, thần kinh, ngược lại với các trường hợp đến muộn cùng bệnh cảnh NKH nặng hoặc SNK thì chức năng tim mạch, hô hấp thường bị ảnh hưởng nặng nề [39].

Sốt là biểu hiện lâm sàng thường gặp trên bệnh nhân NKH và cũng là một trong những tiêu chuẩn của hội chứng đáp ứng viêm hệ thống. Tuy nhiên,

sốt có thể không xuất hiện ở những người lớn tuổi hoặc bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Hạ thân nhiệt thường gặp ở trẻ bú mẹ, có thể lẫn với biểu hiện của hạ đường huyết và các rối loạn chuyển hoá khác. Ngoài triệu chứng sốt, bệnh nhân thường có biểu hiện lạnh, run đó là hậu quả của việc gia tăng hoạt động của các cơ làm tăng sản xuất nhiệt và tăng thân nhiệt. Giảm tri giác cũng thường xảy ra với các mức độ khác nhau như lẫn lộn, kém tương tác, kích thích, nặng hơn có thể là li bì và hôn mê… Nếu xuất hiện hôn mê thường là bệnh nhân mắc NKHN. Bệnh nhân có thở nhanh, biểu hiện tăng thông khí với nhiễm kiềm hô hấp thường gặp do trung tâm hô hấp ở hành não bị kích thích vì nội độc tố và các hóa chất trung gian gây viêm. Ngoài ra rối loạn nhịp thở, suy hô hấp cũng có thể gặp trên những bệnh nhân tổn thương phổi nghiêm trọng hoặc biến chứng của hội chứng suy chức năng các cơ quan.

Các ổ nhiễm khuẩn cần được theo dõi, có thể xuất hiện các triệu chứng liên quan chặt chẽ đến ổ nhiễm khuẩn tại các cơ quan bị tổn thương. Nhiễm khuẩn vùng đầu mặt cổ như đau tai, đau họng, hạch khu trú. Các dấu hiệu nhiễm khuẩn hô hấp như ho, khó thở, thở co lõm ngực, thở có tiếng rít. Triệu chứng của nhiễm khuẩn đường tiêu hóa như tiêu chảy, nôn ói, đau bụng. Nhiễm khuẩn hệ tiết niệu sinh dục thường khá kín đáo, có thể chỉ là tình trạng sốt. Tuy nhiên, nếu trẻ lớn có thể cảm nhận được các dấu hiệu như đau hố chậu hay đau vùng hông, kèm theo tiểu rát, tiểu buốt, tiểu khó, tiểu nhiều lần. Nhiễm khuẩn mô mềm và xương dễ dàng nhận biết như: sưng, nóng, đỏ, đau tại chỗ. Triệu chứng lâm sàng của nhiễm khuẩn thần kinh đôi khi khó xác định, nhất là giai đoạn sớm của NKH, có thể gặp thay đổi tri giác biểu hiện tổn thương não, các biểu hiện nôn vọt, gáy cứng, thóp phồng…biểu hiện của hội chứng não.

1.5. Đặc điểm cận lâm sàng nhiễm khuẩn huyết trẻ em

1.5.1. Đặc điểm về huyết học và đông máu

Công thức bạch cầu: Là xét nghiệm chứng tỏ tình trạng viêm cũng như hoạt hóa dòng thác gây viêm trong NKH. Tuy nhiên, trị số này không đặc hiệu. Số lượng bạch cầu > 12.000/mm^3 hoặc < 4000/mm^3 có ý nghĩa gợi ý tình trạng nhiễm khuẩn toàn thân. Giảm bạch cầu đặc biệt là bạch cầu hạt là một yếu tố tiên lượng nặng trong NKH. Nếu số lượng bạch cầu >50.000/mm^3 hoặc ít hơn 300/mm^3 tiên lượng tử vong cao [40, 113].

Tiểu cầu: Ngoài vai trò chủ chốt trong quá trình đông máu, tiểu cầu còn tham gia vào đáp ứng miễn dịch, đặc biệt trong cơ chế gây viêm. Khi cơ thể bị nhiễm khuẩn, số lượng tiểu cầu thường không thay đổi. Tuy nhiên, trong NKHN và SNK số lượng tiểu cầu thường giảm nhiều có thể dẫn đến đông máu nội mạch lan tỏa (DIC). Ngoài ra, số lượng tiểu cầu giảm liên quan đến mức độ nặng và tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân NKH. Vì vậy, nó còn được sử dụng để đánh giá mức độ nặng của bệnh nhân trong hệ thống tính điểm như thang điểm SOFA hay thang điểm rối loạn chức năng đa cơ quan [40, 113].

Huyết sắc tố và tỉ lệ thể tích hồng cầu: Trong nhiễm khuẩn huyết, Hemoglobin (Hgb) và Hematocrit (Hct) thường giảm, đặc biệt trong NKHN và SNK giá trị Hgb và Hct giảm nhanh và nhiều. Khi Hct < 30% nên truyền máu để đảm bảo chức năng tưới máu mô. Hướng dẫn cập nhật quản lý, kiểm soát và xử trí NKH trẻ em năm 2017 khuyến cáo, cần phải truyền máu nhằm đảm bảo hemoglobin >100g/l để duy trì chỉ số ScvO2 trên 70%. Tuy nhiên, tác giả Philip Dellinger cho rằng giá trị của Hgb tối ưu ở trẻ em cho NKHN hoặc SNK vẫn chưa rõ ràng. Một nghiên cứu so sánh giá trị Hgb giữa 2 nhóm bệnh nhi được chẩn đoán NKHN có lượng Hgb lần lượt là 7g/dl và 9,5 g/dl, kết quả cho thấy, tiên lượng giống nhau giữa 2 nhóm bệnh nhân được nghiên cứu. Ngưỡng Hgb thấp có an toàn cho trẻ bị NKH hay không? Hiện nay còn chưa rõ ràng cần có những nghiên cứu thêm để khẳng định [113].

Đông máu: Đánh giá chức năng đông máu để kịp thời phát hiện tình trạng đông máu nội mạch lan tỏa. Trên bệnh nhân mắc NKH, fibrinogen sẽ tăng cao trong giai đoạn sớm. Khi fibrinogen giảm thường là giai đoạn muộn của bệnh liên quan đến tình trạng thiếu oxy kéo dài, suy tuần hoàn và toan chuyển hóa. Ngoài ra, NKH nặng hoặc SNK có thể gây rối loạn chức năng đa cơ quan trong đó có gan, vì vậy sẽ làm giảm tổng hợp các yếu tố đông máu, trong đó có fibrinogen [41].

1.5.2. Đặc điểm về sinh hóa máu

Protein C reactive (CRP): Là một protein do gan sản xuất và bài tiết vào máu vài giờ (khoảng 6 giờ) sau khi xuất hiện tình trạng nhiễm khuẩn. Đây là yếu tố không thể thiếu trong phản ứng của hệ miễn dịch đối với các tổn thương hay nhiễm trùng. CRP được biết đến là chất chỉ điểm cho phản ứng viêm trong cơ thể. Trong NKH nồng độ CRP thường tăng trên 10mg/l. Vì thời gian bán hủy ngắn nên CRP có giá trị trong hỗ trợ chẩn đoán, theo dõi và điều trị. Ngoài ra, điểm thuận lợi của xét nghiệm CRP là dễ làm, giá thành không cao nên áp dụng được rộng rãi tại các tuyến điều trị [113].

Procalcitonin (PCT): Là tiền chất của hormon calcitonin, PCT thường được sản xuất bởi các tế bào C trong tuyến giáp và hiện diện trong máu với nồng độ thấp. Khi bị kích thích bởi một tổn thương nặng, đặc biệt trong NKH. Nội độc tố vi khuẩn, cytokine tiền viêm, IL-6 và TNF-α là những dẫn chất chính trong cơ chế tăng sinh PCT. Trong huyết tương, procalcitonin có thời gian bán hủy từ 19 đến 24 giờ. So với các marker khác, PCT có tính đặc hiệu cao khi đáp ứng với nhiễm khuẩn toàn thân nặng. Trong nhiễm khuẩn huyết, nồng độ PCT gia tăng sau khoảng 2 giờ. Với ưu điểm về động học như vậy nên PCT thích hợp được sử dụng để hướng dẫn điều trị và đánh giá tiên lượng bệnh. Khi tình trạng nhiễm khuẩn được cải thiện, PCT sẽ quay trở lại giá trị bình thường trong vài ngày. Giá trị bình thường: PCT < 0,05 ng/ml. Với giá trị PCT > 0,50 ng/ml chỉ định dùng KS là bắt buộc. PCT 2,0 - 10 (ng/ml) gợi ý một tình trạng

NKH. Nồng độ PCT càng cao tình trạng nhiễm khuẩn càng nặng. Hiện nay, procalcitonin đã được công nhận như là một chỉ số hỗ trợ để chẩn đoán NKH trong thời gian đầu nhập khoa hồi sức của bệnh nhân nặng. Tuy nhiên, xét nghiệm này chưa được triển khai rộng rãi vì chi phí cao.

Điện giải đồ: Trên lâm sàng ở bệnh nhân NKH có thể gặp các rối loạn điện giải (hạ natri máu, tăng kali máu, hạ kali máu và giảm phosphat máu) do liên quan đến rối loạn chức năng cơ quan gây bởi NKH như hội chứng tăng tiết ADH không phù hợp, toan chuyển hóa nặng…giá trị Calci thường không thay đổi. Tuy nhiên, việc hạ Calci máu và giảm Calci ion gặp trong SNK và làm tăng tỉ lệ tử vong. Các xét nghiệm chức năng gan, chức năng thận thường thay đổi tùy theo tình trạng và diễn biến của bệnh.

1.5.3. Xét nghiệm vi sinh

Cấy máu là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán NKH. Tỉ lệ cấy máu dương tính cao hơn khi bệnh nhân chưa được dùng kháng sinh. Thời điểm cấy máu tốt nhất khi bệnh nhân sốt cao, rét run. Kết quả cấy máu từ 10% - 60% tùy theo nghiên cứu, vì vậy cấy máu âm tính cũng không thể loại trừ NKH, ngoài ra có thể cấy phân, cấy nước tiểu, dịch não tủy…Kết quả dương tính của các xét nghiệm này cũng có giá trị chẩn đoán cao [40, 113].

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

1.6.1. Khả năng gây bệnh của vi khuân gây nhiễm khuẩn huyết trẻ em

Vào cuối những năm 1970, các vi khuẩn Gram âm là nguyên nhân chính gây nên NKH, nhưng gần đây qua các nghiên cứu quan sát và bằng chứng cho thấy vi khuẩn Gram dương chiếm tỉ lệ cao hơn. Tại Mỹ, một nghiên cứu về NKH giai đoạn 1979-2004 ghi nhận, từ năm 1979 -1987, vi khuẩn Gram âm là căn nguyên chính trong bệnh cảnh NKH, nhưng giai đoạn sau đó đến năm 2003 thì tỉ lệ vi khuẩn Gram dương cao hơn, tăng 26,3% hàng năm. Giữa các vi khuẩn tìm thấy trong năm 2000 ở bệnh nhân NKH thì vi khuẩn Gram dương

chiếm 52,1%, vi khuẩn Gram âm là 37,6%, còn lại là các căn nguyên khác, trong đó nhiễm nấm chiếm 4,6%. 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 tại mỗi cơ sở y tế. Căn nguyên gây bệnh liên quan đến NKH thay đổi theo tuổi và tình trạng miễn dịch của mỗi bệnh nhân [55].

Trẻ sơ sinh: Tác nhân vi khuẩn chiếm đa số gồm *Streptococci group B* và *Escherichia coli*. Các tác nhân khác ít gặp hơn gồm *Enterococci*, *Listeria mono-cytogenes, Haemophilus influenzae*, và *Streptococcus pneumoniae*. Nhờ những tiến bộ trong điều trị và tỉ lệ cứu sống của trẻ sơ sinh rất nhẹ cân cao nên tác nhân gây bệnh chuyển sang nhiễm trùng bệnh viện [8, 56, 57]. Việc dùng các thiết bị xâm nhập cũng làm cho trẻ sơ sinh dễ bị nhiễm trùng bệnh viện. Các tác nhân nhiễm trùng bệnh viện là S*taphylococci negative*, *Staphylococcus aureus*, *Bacilli gram-negative*, *Acinetobacter baummannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* và *Candida spp*. Virus cũng có thể gây NKH ở trẻ sơ sinh. NKH do virus có thể giống với vi khuẩn về mặt lâm sàng, căn nguyên thường gặp là *Respiratory syncytial virus*, *Herpes simplex virus*, *Enteroviruses* và *Influenza virus*. Các phản ứng vacxin cũng có thể gây NKH hoặc SNK như vaccine ho gà, cúm, sởi.

Trẻ ngoài sơ sinh: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* và *Hemophilus influenzae type B* là những tác nhân gây bệnh thường gặp ở trẻ khỏe mạnh. Đối với trẻ nằm viện, các vi khuẩn thường gặp là *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococci Coagulase-negative*, *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, và *nấm* [17].

Đối với trẻ suy giảm miễn dịch tác nhân gây bệnh giống như trẻ bình thường. Tuy nhiên, tùy tình trạng mà có thể mắc NKH do các vi khuẩn đồng nhiễm [58, 59]. Bệnh nhân giảm bạch cầu có nguy cơ nhiễm trùng do vi khuẩn gram âm (*Pseudomonas aeruginosa*), *Streptococci alpha-hemolytic* ngoài ra *Cytomegalovirus*, *Streptococci Viridans group* là nguyên nhân chủ yếu gây NKH ở những trẻ mắc bệnh ác tính giảm bạch cầu và thường liên quan với hội chứng

suy hô hấp cấp (ARDS). Bệnh nhân suy giảm miễn dịch mắc phải có nguy cơ cao NKH do *Streptococcus pneumoniae, P. aeruginosa, Staphylococcus aureus* và *Hemophilus influenzae*. Bệnh nhân cắt lách có nguy cơ nhiễm trùng gây nên bởi các chủng vi khuẩn có vỏ như *Streptococcus pneumoniae, Salmonella, Hemophilus influenzae* và *N. meningitidis*. Hiện nay, những vi khuẩn *Neisseria meningitidis S. pneumoniae* hoặc *S. aureus* hay gặp trong NKHN ở trẻ em, ngược lại nhiễm khuẩn do *Hemophilus influenzae* gần đây có giảm do sử dụng vaccine Act-hib [60].

Bảng 1.2. Tóm tắt tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết theo tuổi [3]

Trẻ sơ sinh	Trẻ nhỏ	Trẻ lớn
Streptococcus Group B *E. coli* *Listeria monocytogene* *Staphylococcus aureus*	*Haemophilus influenzae* *Streptococcus pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Meningococcus*	*Streptococcus pneumoniae* *Meningococcus* *Staphylococcus aureus* *Enterobacteriaceae*

1.6.2. Tình trạng đề kháng kháng sinh của vi khuẩn

1.6.2.1. Tụ cầu vàng

Các chủng *tụ cầu vàng* kháng methicillin (MRSA) lần đầu tiên được xác định là mối đe dọa lâm sàng ở quần thể bệnh nhân người trưởng thành vào đầu năm 1960, chúng lây truyền nhanh ở Mỹ và trở thành các đợt bùng phát dịch ở nhiều bệnh viện tại các quốc gia thuộc châu Mỹ, châu Âu trong thập niên 1980. Hiện nay có 2 loại MRSA đang lưu hành đó là MRSA liên quan đến cộng đồng (CA-MRSA) và MRSA liên quan đến bệnh viện (HA-MRSA) [61]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh MRSA là nguyên nhân quan trọng nhất gây ra các bệnh nhiễm trùng bệnh viện cùng với hậu quả nặng nề. Báo cáo của Trung tâm

Kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ cho rằng, MRSA là nguyên nhân trực tiếp gây tử vong hơn 19.000 người mỗi năm, tiêu tốn khoảng 35.000 đô la cho mỗi trường hợp điều trị [62]. Tương tự, thống kê của WHO cũng cho thấy trong khoảng thời gian 10 năm (2014-2024), tỉ lệ nhiễm trùng gây nên bởi các chủng MRSA trên thế giới tăng từ 0,5/1000 ca năm 1995 lên 5,9/1000 ca năm, những báo cáo trong thời gian gần đây cũng ghi nhận tỉ lệ gia tăng các chủng MRSA khắp toàn cầu.

Ở trẻ em, trước năm 1990 chưa ghi nhận ca bệnh nào nhiễm MRSA, nhưng đến năm 1997 ca bệnh nhiễm MRSA ở trẻ em lần đầu tiên xuất hiện tại Nhật Bản trên một trẻ 4 tháng tuổi sau phẫu thuật tim hở. Trong thời kỳ đầu, các chủng HA-MRSA và CA-MRSA là những thực thể riêng biệt. Tuy nhiên, các phân tích phân tử ở bệnh nhân nhiễm MRSA đã chứng minh rằng các chủng CA-MRSA hiện nay là nguyên nhân phổ biến của nhiễm trùng MRSA mắc phải trong các cơ sở chăm sóc sức khỏe. Điều đó đã khẳng định sự lan truyền giữa các chủng CA-MRSA vào cơ sở y tế. Tại Hoa Kỳ, các nghiên cứu liên quan đến CA-MRSA ở trẻ em đã nhấn mạnh sự gia tăng nhanh chóng các ca nhiễm khuẩn từ giữa những năm 1990 cho đến năm 2006, sau đó xu hướng giảm dần [63, 64]. Tại Nhật Bản, nghiên cứu của Dipendra Thapaliya (2017) tiến hành trên 280 mẫu nghiên cứu được thu thập tại các địa điểm là các sân chơi của trường mẫu giáo kết quả cho thấy tỉ lệ lưu hành chung của *S. aureus* và MRSA lần lượt là 31,3% và 3,9%. Kết quả của nghiên cứu này chỉ ra rằng bề mặt môi trường của các sân chơi tại các trường mẫu giáo ở Đông Bắc Ohio đã bị ô nhiễm bởi *tụ cầu vàng* và MRSA [65]. Tại Châu Âu, một nghiên cứu khảo sát sự đề kháng kháng sinh ở trẻ em - Dự án APREC tại 19 bệnh viện thuộc 12 quốc gia đã ghi nhận tỉ lệ MRSA là 16,4%, trong đó tần suất gặp nhiều ở trẻ trên 1 tuổi. Điều đáng quan ngại là sự hiện diện của CA-MRSA vào môi trường bệnh viện, cùng với việc tiếp nhận những gen kháng thuốc khác đã tạo nên những chủng MRSA đa kháng [66]. Theo báo cáo của WHO, *tụ cầu vàng* là nguyên nhân chủ yếu gây viêm phổi mắc phải tại bệnh viện, ngoài việc đề kháng với methiciline chúng còn đề kháng với nhiều loại kháng sinh khác như Oxciline

(82,1%), ciprofloxacin (78,2%), erythromycin (76,5%) và tetracycline (70,9%). Ngoài ra, những nghiên cứu gần đây cho thấy mặc dù hiện tượng đề kháng TMP/SMX của CA-MRSA không tăng nhưng tình trạng kháng clindamycin ở cả CA-MRSA và *S. aureus* đã tăng lên trong thập kỷ qua. Tại Mỹ, theo báo cáo của mạng lưới chăm sóc sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ, tỉ lệ kháng clindamycin của CA-MRSA ở trẻ em tăng từ 9,3% năm 2005 lên 16,7% năm 2015 và dự báo tiếp tục gia tăng nếu không có những biện pháp ngăn ngừa hiệu quả. Vancomycine là một trong những kháng sinh được sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuẩn do MRSA, nhưng gần đây đã có những báo cáo về tình trạng tụ cầu vàng giảm nhạy cảm vancomycin (VISA) và đề kháng với vancomycine (VRE) trên trẻ em ở nhiều quốc gia bao gồm Hoa Kỳ, Nhật Bản, Pháp, Scotland, Hàn Quốc, Hồng Kông, Nam Phi, Thái Lan, Israel và một số quốc gia khác trong đó có Việt Nam. Đây thực sự là một khó khăn mà y tế thế giới phải đối mặt trong việc tìm ra những kháng sinh phù hợp nhằm đối phó với hiện tượng đề kháng kháng sinh của chủng vi khuẩn này trong tương lai.

1.6.2.2. Acinetobacter baumannii

Acinetobacter được mô tả lần đầu tiên năm 1911, giai đoạn đầu vi khuẩn này đã được đặt nhiều tên khác nhau, cho đến năm 1986, Bouvet đã phát hiện ra một chi mới và đặt tên *Acinetobacter*. *Acinetobacter* có cấu trúc của một cầu trực khuẩn Gram (-). Hiện nay, chúng là một tác nhân thường trú trong bệnh viện có khả năng phát tán, lây nhiễm và bùng phát thành các vụ dịch, đặc biệt ở các đơn vị hồi sức.

Tình trạng đề kháng kháng sinh của *A. baumannii* đang ở mức báo động, chúng đề kháng với hầu hết các kháng sinh hiện có, bao gồm aminoglycoside, quinolon và β-lactam phổ rộng, đa số các chủng đều kháng với cephalosporin, nghiêm trọng hơn đó là hiện tượng đề kháng với kháng sinh nhóm carbapenems ngày càng phổ biến. Điều trị nhiễm khuẩn gây nên bởi vi khuẩn này rất khó khăn do đặc chúng có khả năng tích lũy nhiều gen kháng thuốc (45 gen kháng thuốc) dẫn đến sự hình thành của các chủng đa kháng.

Nghiên cứu của Mishra và cộng sự tại Ấn Độ cho thấy, tần suất NKH do *A. baumannii* ở trẻ sơ sinh là 11,1/1000 trẻ, trong đó 55% gặp ở trẻ có cân nặng dưới 2.500 gram. Kết quả nghiên cứu cũng ghi nhận hầu hết các chủng *A. baumannii* phân lập được đề kháng với các loại kháng sinh thông thường, trong đó 87,2% kháng với Cephalosporin thế hệ 2 và 3,42% kháng với aminoglycoside, 54% kháng với quinolone, tuy nhiên tỉ lệ nhạy với kháng sinh nhóm kháng sinh carbapenem của vi khuẩn này khá cao (90,2%) [67]. Một nghiên cứu khác thuộc trung tâm nghiên cứu sức khỏe trẻ em toàn cầu được thực hiện tại các nước có thu nhập thấp đã đưa ra kết quả về tỉ lệ kháng các loại kháng sinh của *A. baumannii* như sau, kháng cephalosprin (61%), Gentamycin (37%), Cliproflocacin (10,2%), đặc biệt với ampiciline tỉ lệ kháng cao nhất lên đến 93% [68].

Tại Mỹ, trong dự án nghiên cứu về "*Tỉ lệ đề kháng kháng sinh của các chủng A. baumannii ở trẻ em giai đoạn 1999-2012*", tác giả Latania K Logan và cộng sự đưa ra kết quả sau, tỉ lệ A. *baumannii* kháng cephalosporin (CephR) tăng từ 13,2% lên 23,4% với mức cao nhất là 32,5% vào năm 2008, tỉ lệ kháng Carbapenem (CRA) tăng từ 0,6% lên 6,1% và cao nhất là 12,7% vào năm 2010 [69]. Trong giai đoạn này, tỉ lệ CephR và CRA tăng mỗi năm lần lượt là 3% và 8%. Sau năm 2008, nhờ áp dụng các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn hiệu quả, vì vây tỉ lệ *A. baumannii* kháng thuốc giảm dần tại quốc gia này [69]. Tương tự, tác giả Chengxu khi nghiên cứu tình trạng kháng kháng sinh tại các đơn vị PICU thuộc các bệnh viện nhi ở miền Nam Trung Quốc đã đưa ra tỉ lệ đề kháng của *A. baumannii* như sau, kháng ciprofloxacin (79,4%), ampicillin (78,5%), ceftazidime (78,8%), đặc biệt tỉ lệ kháng carbapenem là 82,6%, có 65,9% các chủng *A. baumannii* là đa kháng (MDRC), nghiên cứu cho rằng việc sử dụng thường xuyên carbapenems và các can thiệp xâm lấn khi điều trị là một trong các yếu tố nguy cơ làm tăng tỉ lệ CRA trong PICU [70].

Tại Việt Nam, tác giả Nguyễn Thị Thanh Hà khi nghiên cứu về tình trạng NKH do *A. baumannii* tại 6 Bệnh viện thuộc 3 miền (2011 - 2012) cho thấy; sự phân bố của 287 bệnh nhân NKH do *A. baumannii* gặp ở cả 3 miền, tần suất gặp nhiều nhất ở trẻ em 167/287 (58,2%), trong đó hơn 90% kháng cabarpenem, có 56% là các chủng đa kháng, 100% các chủng phân lập được kháng với ampicillin [19]. Tương tự, tác giả Lê Xuân Ngọc [1] khi nghiên cứu những bệnh nhân mắc viêm phổi thở máy tại Bệnh viện nhi Trung ương thì thấy tỉ lệ kháng kháng sinh của các chủng *A. baumannii* ở mức độ rất cao với gần 100% kháng cephalosporin thế hệ 3 và 4, gần 90% kháng carbapenem và khoảng 80% kháng quinolon. Chỉ có 47,2% số chủng *A. baumannii* nhạy cảm với amikacin, và chưa phát hiện thấy chủng nào kháng colistin.

1.6.2.3. Trực khuẩn mủ xanh

Trực khuẩn mủ xanh (P. aeruginosa) cũng có nhiều cơ chế đề kháng tương tự như các chủng *A. baumannii,* do vậy chúng dễ dàng tồn tại trong những môi trường khắc nghiệt. Việc thu nhận các yếu tố di truyền (MGE) chứa gen mã hóa tổng hợp enzyme kháng carbapenem, các enzym sửa đổi aminoglycoside và các yếu tố quyết định đề kháng với kháng sinh fluoroquinolone đã làm tăng khả năng đề kháng với nhiều nhóm kháng sinh của các chủng vi khuẩn này.

Năm 2018, trung tâm kiểm soát bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ thực hiện một nghiên cứu hồi cứu hơn 87.000 chủng *P. aeruginosa* được phân lập từ trẻ em từ 1 tuổi đến 17 tuổi trong thời gian từ 1999-2012 cho thấy tỉ lệ các chủng *P. aeruginosa* đa kháng tăng từ 15,4% lên 26% và tỉ lệ đề kháng với nhóm carbapenem tăng từ 9,4% lên 20%. Nghiên cứu cũng ghi nhận sự gia tăng tỉ lệ đề kháng của vi khuẩn này với các nhóm kháng sinh khác như aminoglycoside, fluoroquinolones, cephalosporin [64]. Tương tự, báo cáo từ *"Dự án nghiên cứu tình trạng kê đơn và kháng kháng sinh ở trẻ em Châu Âu (ARPEC) giai đoạn 2012-2018"* cũng nêu bật thực trạng đề kháng của *P. aeruginosa* với các kháng

sinh như sau: kháng Piperacilin (36%), Ceftazidim (25%), Aminoglycoside (27%), Fluoroquinolones (23,4%), và Carbapenem (32,8%) [71]. Tác giả Hyo Sy Kim khi nghiên cứu về tình trạng NKH do *P. aeruginosa* trên bệnh nhân từ 1 tuổi đến 15 tuổi nhận thấy, NKH do *P. aeruginosa* có giảm so hơn với các tác nhân khác nhưng mức độ đề kháng kháng sinh của chúng vẫn tiếp tục gia tăng trong đó, 30% là những chủng đa kháng, 32,4% đề kháng với Piperacilin; 27,8% đề kháng meropenem và mức độ phổ biến của các chủng *P. aeruginosa* đa kháng và kháng carbapenem thường gặp ở các cơ sở PICU [72].

Tại Việt Nam, tình trạng đề kháng kháng sinh của *P. aeruginosa* ở trẻ em đã được nghiên cứu bởi một số tác giả. Theo Vũ Văn Ngọ, tỉ lệ *P. aeruginosa* đề kháng kháng sinh còn thấp: amikacin (43%), fortum (43%), norfloxacin (23%) cefobis (17%), tienam (0%), nghiên cứu của tác giả Pham Thị Thanh Tâm cho rằng; trực khuẩn này còn nhạy cảm cao với carbapenem, quinolon, piperacillin/tazobactam [9]. Ngược lại, nghiên cứu của Lê Xuân Ngọc trên bệnh nhân mắc viêm phổi thở máy tại Bệnh viện nhi Trung ương năm 2017 lại cho thấy tỉ lệ đề kháng của *P. aeruginosa* khá cao, kháng ceftazidime (75%), quinolon (73%), aminoglycosides (70%) và carbapenem (trên 70%). Mặc dù kết quả khác nhau nhưng các nghiên cứu đã cho thấy mức độ đề kháng kháng sinh của *P. aeruginosa* ở trẻ em tăng lên rõ rệt theo thời gian, điều đó gây ra những ảnh hưởng về sức khỏe cũng như thiệt hại về kinh tế trong việc điều trị tình trạng nhiễm khuẩn gây nên bởi chủng *P. aeruginosa* kháng thuốc [18].

1.6.2.4. Trực khuẩn Gram âm đường ruột

- ***Trực khuẩn Gram âm đường ruột kháng β-lactamase phổ rộng***

Trực khuẩn Gram âm đường ruột (Enterobacteriaceae) sinh β-lactamase phổ rộng (ESBL-Ent) đang nổi lên như là một trong những tác nhân gây bệnh chủ yếu ở người, nhiễm khuẩn do ESBL-Ent gây ra liên quan đến tỉ lệ mắc và tử vong trên toàn thế giới [73]. Hiện nay, *E. coli* và *K. pneumoniae* là 2 vi khuẩn sinh ESBL phổ biến nhất trong những vi khuẩn thuộc loài *Enterobacteriaceae.*

Theo báo cáo của WHO, trong giai đoạn 2002-2011, tại vực châu Á hơn 40% các chủng *Enterobacteriaceae* phân lập được trên lâm sàng là các chủng sinh ESBL, tại Trung Đông, châu Âu, châu Mỹ và Nam Thái Bình Dương tỉ lệ này dao động từ 10 - 35% [74]. Hậu quả nhiễm khuẩn do các chủng ESBL-Ent gây nên rất nặng nề đặc biệt ở trẻ em, Tại Tanzania, tỉ lệ tử vong ở trẻ em bị nhiễm khuẩn huyết gây nên bởi các chủng ESBL-Ent và các chủng *Enterobacteriaceae* không sinh ESBL là 71% so với 39% [75]. Tương tự, nghiên cứu tại Hàn Quốc cũng cho thấy tử vong ở những trẻ bị NKH do các chủng ESBL-Ent là 26,7% cao hơn so với 5,7% trong các trường hợp không sinh ESBL [76]. Nhiều chương trình giám sát (SMART, MYSTIC, SENTR) đã ghi nhận sự phổ biến của các chủng ESBL-Ent trên thế giới, nguyên nhân dẫn đến tình trạng đó chính là sự phổ biến của gen ST131, CTX-M-9 được sản sinh ra từ các vi khuẩn *E. coli* và *K. pneumoniae.* Đối tượng có nguy cơ nhiễm ESBL-Ent ở trẻ em thường gặp là trẻ sơ sinh, trẻ thở máy dài ngày và những trẻ phải sử dụng liệu trình kháng sinh kéo dài. Ngoài ra các bệnh lý về nhiễm trùng thần kinh cũng là yếu tố nguy cơ nhiễm ESBL-Ent ở trẻ em.

Nghiên cứu của tác giả Logan và cộng sự tại Mỹ, từ năm 1999-2001 thì thấy trong tổng số các chủng *Enterobacteriaceae* phân lập được ở trẻ em có 0.3% là chủng ESBL-Ent, nhưng sau 10 năm tỉ lệ ESBL-Ent đã tăng gấp 4 lần (1,2%), trong đó đa phần là *E. coli, K. pneumonia,* vấn đề đáng quan ngại hơn đó là tình

trạng đề kháng kháng sinh của các chủng ESBL-Ent trong đó; 74% là các chủng ESBL-Ent đa kháng, 83% đề kháng với piperacillin-tazobactam, 66% kháng trimethoprim/sulfamethoxazole, và 54% kháng fluoroquinolones. Châu Á là một trong những khu vực ghi nhận có tỉ lệ nhiễm khuẩn do các các chủng ESBL-Ent cao nhất thế giới trong đó Ấn Độ là quốc gia được biết đến với tình trạng kháng kháng sinh rất nghiêm trọng với hơn 61% các chủng *Enterobacteriaceae* phân lập được ở trẻ em là các chủng sinh ESBL. Ngoài ra, các báo cáo từ Trung Quốc, Đài Loan, Malaysia cũng cho các kết quả tương tự [74, 77, 78].

- ***Trực khuẩn Gram âm đường ruột kháng Cephalosporinase***

Trực khuẩn Gram âm đường ruột đề kháng với cephalosporin phổ rộng (ESC-R) đang là một trong những mối đe dọa đối với sức khỏe cộng đồng vì tỉ lệ đề kháng kháng sinh liên tục gia tăng trong những năm gần đây, kèm theo đó là kết quả điều trị thường hạn chế do khó khăn trong việc lựa chọn kháng sinh. *AmpC β-lactamase* là một enzym quyết định khả năng đề kháng của vi khuẩn với kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin. Trong các chủng vi khuẩn thuộc họ *Enterobacteriaceae* gây bệnh cho người hai chủng thường gặp nhất trên lâm sàng là *K. pneumoniae* và *E. coli,* đây chính là những tác nhân chính gây ra các đợt nhiễm khuẩn trong bệnh viện.

Những nghiên cứu gần đây phản ánh sự phổ biến toàn cầu về tình trạng đề kháng kháng sinh nhóm cephalosporin của các vi khuẩn thuộc họ *Enterobacteriaceae*. Tại Mỹ, kết quả từ một nghiên cứu thực hiện tại 4 trung tâm nhi khoa (1999-2011) cho thấy, các chủng *K. pneumoniae* và *E. coli* mang gen AmpC cephalosporinase có tỉ lệ lần lượt là 29% và 35%, và có sự gia tăng của các chủng *K. pneumoniae và E. coli* mang gen này ở các cơ sở điều trị nội trú trên toàn quốc (1,39% - 3%) và (0,28% - 0,92) [79]. Một nghiên khác tại Ấn Độ khi phân tích về mức độ đề kháng của *E. coli* và *K. pneumoniae* ở trẻ em mắc nhiễm khuẩn huyết ghi nhận, trong 116 chủng *K.*

pneumoniae và 32 chủng *E. coli*, có 28 chủng *K. pneumoniae* (24%) và 8 chủng *E. coli* (25%) kháng lại tất cả các kháng sinh được sử dụng trong điều trị, ngoại trừ imipenem, 77,6% các chủng *K. pneumoniae* và 100% chủng *E. coli* đề kháng với ít nhất một loại kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin, trong đó đề kháng với toàn bộ kháng sinh nhóm cephalosporin 3 của *K. pneumoniae* và *E. coli* lần lượt là 66,6% và 81,1%. Ngoài ra, 100% các chủng E. coli và 94,8% các chủng *K. pneumoniae* đề kháng với ít nhất một loại kháng sinh không thuộc nhóm β-lactam như amikacin, quinolon [80].

Châu Á là nơi có tỉ lệ *Enterobacteriaceae* kháng cephalosporin khá cao, tại Trung Quốc, một báo cáo được tổng hợp từ các nghiên cứu điều tra về tỉ lệ vi khuẩn *E. coli* kháng cephalosporin được phân lập từ trẻ em nhiễm khuẩn huyết (2007 - 2017) cho thấy, với kháng sinh cephalosporin 1, tỉ lệ đề kháng của *E. coli* với cefazolin và cephalothin lần lượt là 74,6% và 62,3%; với cephalosporin 2 thì tỉ lệ đề kháng với cefoxitin và cefuroxime là 23,8% và 60,3%; với cephalosporin 3 như; cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone tỉ lệ đề kháng lần lượt là 51,4%, 40,4% và 63%. Cephalosporin thế hệ 4 là một nhóm kháng sinh mới, nhưng đã có hiện tượng đề kháng của *E. coli* với kháng sinh này trong đó kháng cefepime là 34,08%. Với các chủng *K. pneumoniae* tình trạng đề kháng với kháng sinh nhóm cephalosphorin cũng rất cao. Theo CDC Hoa Kỳ, ước tính có khoảng 20% các ca nhiễm *K. pneumoniae* trong các đơn vị PICU tại Mỹ là các chủng đề kháng với cephalosporins thế hệ 3. Ngoài ra, trong một nghiên cứu về *"Tỉ lệ kháng thuốc của vi khuẩn Gram âm ở trẻ em bị nhiễm khuẩn huyết tại các quốc gia hạn chế về tài nguyên"* tác giả Kirsty và cộng sự ghi nhận tình trạng đề kháng với kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 của vi khuẩn *K. pneumoniae* tại khu vực châu Á và châu Phi khá cao chiếm tỉ lệ lần lượt là 84%, 50% [68]. Tại Việt Nam, kết quả nghiên cứu của Lê Xuân Ngọc ghi nhận 100% các chủng *K. pneumoniae* phân lập được trên bệnh nhân viêm phổi thở máy đề kháng với kháng sinh cephalosporin thế hệ 2 và thế hệ 3 [18].

- ***Trực khuẩn Gram âm đường ruột kháng carbapenem***

Vào đầu thế kỷ XXI, tình trạng nhiễm khuẩn do *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem (CRE) ở trẻ em rất hiếm gặp, nhưng gần đây đã phổ biến trên phạm vi toàn cầu và là gánh nặng cho người bệnh và hệ thống y tế vì nâng cao chi phí điều trị khi thay thế các kháng sinh cũ bằng kháng sinh mới. Năm 2017, WHO đã đưa ra những cảnh báo về hậu quả, mức độ lây truyền các bệnh nhiễm khuẩn do CRE gây lên, đồng thời nhấn mạnh ưu tiên cho việc nghiên cứu, phát triển những kháng sinh mới để điều trị.

K. pneumoniae và *E. coli* là 2 vi khuẩn thuộc họ *Enterobacteriaceae* gây bệnh hay gặp nhất ở trẻ em, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán nhưng điều trị còn khó khăn do tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn này. Theo WHO, tỉ lệ *K. pneumoniae* và *E. coli* đề kháng với các kháng sinh thuộc nhóm carbapenem trên thế giới ở trẻ em lần lượt là 4,5% và 1,8%, trong đó đa số được phân lập tại các đơn vị điều trị tích cực [81]. Tại Mỹ, một nghiên cứu hồi cứu từ hơn 300.000 chủng *Enterobacteriaceae* phân lập được ở trẻ em từ 1-18 tuổi đã ghi nhận tình trạng gia tăng các trường hợp nhiễm khuẩn do CRE, từ năm 1999 đến năm 2000 không có trường hợp nào nhiễm CRE nhưng đến năm 2012 tỉ lệ nhiễm CRE tăng lên 0,47%, cao nhất ở các loài *Enterobacter* (từ 0% năm 1999 lên 5,2% năm 2012), tiếp theo *K. pneumoniae* và *E. coli*, tăng lần lượt từ 0% lên 1,7% và 0,14% [82]. Các quốc gia khác như Anh, Hy Lạp, Pháp, Trung Quốc, Pakistan và Thổ Nhĩ Kỳ lần lượt báo cáo các trường hợp nhiễm CRE ở trẻ em. Italia là quốc gia đầu tiên báo cáo về tình trạng nhiễm khuẩn do CRE gây bệnh ở trẻ em thông qua việc phân tích một loạt các trường hợp nhiễm khuẩn xảy ra tại bệnh viện thuộc miền Bắc nước này. 15 chủng *E. coli* được xác định trong nghiên cứu, sau đó là liên tiếp những báo cáo về tình trạng nhiễm khuẩn do CRE ở trẻ em từ hệ thống các bệnh viện, điều đó cho thấy hiện tượng lây truyền rất nhanh của các chủng CRE tại quốc gia này [83]. Tại Anh, trong một nghiên cứu về nguyên nhân gây NKH ở trẻ em tại bệnh viện chuyên khoa

Nhi thuộc thành phố Liverpol cho thấy nhiễm khuẩn do CRE chiếm khoảng 5% trong tổng số nguyên nhân phân lập được, trong đó, 35% là các chủng *E. coli*, 48% là *K. pneumoniae,* còn lại là các vi khuẩn thuộc loài *Enterobacter*.

Thổ Nhĩ Kỳ là một trong số những quốc gia có tỉ lệ nhiễm CRE ở trẻ em rất cao. Theo kết quả nghiên cứu của Trung tâm chăm sóc trẻ em, tình trạng nhiễm CRE ở trẻ em ở quốc gia này đáng báo động với hơn 29% bệnh nhân nhi NKH mà tác nhân là các chủng CRE trong tổng số các căn nguyên gây bệnh phân lập được, tỉ lệ này còn thể lên đến 84% trong một số báo cáo tại các đơn vị PICU [84, 85]. Tương tự, Việt Nam cũng là một trong những quốc gia có tỉ lệ nhiễm CRE khá cao, nghiên cứu của Lê Xuân Ngọc, Lê Kiến Ngãi tại Bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy gần 75% các chủng *K. pneumoniae* phân lập được trên bệnh nhân viêm phổi thở máy đề kháng với khang sinh nhóm carbapenem. Ngoài ra, nghiên cứu của Vũ Văn Ngọ cũng đưa ra những kết quả tương tự về tình trạng đề kháng ngày càng cao của các vi khuẩn thuộc họ *Enterobacteriaceae* với kháng sinh nhóm này [9].

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

1.7.1. Tuổi

R.S. Watson và cộng sự, năm 2003 nghiên cứu về dịch tễ học NKN ở trẻ em trong 7 bang của Mỹ (24% dân số toàn nước Mỹ). Nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt về các đặc điểm dịch tễ học nhiễm khuẩn nặng theo nhóm tuổi khá rõ rệt. Tỉ lệ mắc cao nhất ở trẻ dưới 1 tuổi (69,7%), trong đó 2/3 là trẻ sơ sinh cân nặng thấp (69,3%) và một nửa trong số này (52,7%) là sơ sinh cân nặng rất thấp. Tỉ lệ tử vong NKH chung cho toàn nước Mỹ là 10,3% và tần suất mắc theo quần thể là 5,8%/100.000, ít có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong theo tuổi [27]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Amanda Ruth và cộng sự tiến hành (2004 - 2012) tại các khoa PICU thuộc 43 bệnh viện Nhi (Hoa Kỳ) lại cho rằng, tuổi, bệnh lý nền và rối loạn chức năng cơ quan là một trong những yếu tố nguy cơ quyết

định đến kết quả điều trị ở trẻ em mắc NKH. Trong nghiên cứu này các tác giả nhận thấy tỉ lệ tử vong cao nhất ở trẻ dưới 1 tuổi (19,2%) đặc biệt trẻ trong độ tuổi sơ sinh (67%), tiếp theo là nhóm trẻ 1 - 4 tuổi (13,8%) [53]. Một nghiên cứu khác của tác giả Fran Balamuth nghiên cứu về dịch tễ học NKH nặng trẻ em tại Hoa Kỳ cũng cho rằng mặc dù tỉ lệ tử vong chung ở trẻ mắc NKH nặng có giảm, tuy nhiên có sự khác biệt khá lớn giữa 2 độ tuổi trong đó trẻ dưới 60 ngày tuổi có tỉ lệ tử vong cao hơn 1,9 lần so với trẻ ≥ 60 ngày tuổi [188]. Các nghiên cứu tại Việt Nam của tác giả Trần Minh Điển, Bùi Quốc Thắng cũng đưa ra mối liên quan giữa tuổi và tỉ lệ tử vong, nghiên cứu của Trần Minh Điển cho rằng bệnh nhân tuổi dưới 12 tháng khi mắc SNK có nguy cơ tử vong cao hơn so với trẻ lớn gấp 4,32 lần. Bùi Quốc Thắng không đưa ra số liệu cụ thể tuy nhiên kết quả nghiên cứu cũng khẳng định tỉ lệ tử vong ở nhóm trẻ dưới 5 tuổi cao hơn so với nhóm trên 5 tuổi, đặc biệt trẻ trong độ tuổi sơ sinh [4].

1.7.2. Rối loạn chức năng đa cơ quan

Rối loạn chức năng đa cơ quan (MODS) ở trẻ em mắc nhiễm khuẩn huyết được gây ra bởi nhiều tác nhân, chúng được kích hoạt trong quá trình diễn biến bệnh. MODS đặc trưng bởi sự suy yếu hoặc rối loạn chức năng đồng thời của các cơ quan hoặc hệ thống cơ quan, bao gồm hệ hô hấp, tim mạch, thần kinh, thận, huyết học và gan. MODS thường gặp trên những bệnh nhân điều trị tại các đơn vị hồi sức tích cực và thường liên quan đến quá trình phản ứng viêm toàn thân cũng như sự mất điều hòa của cơ thể trong các trường hợp nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn. Theo nghiên cứu của R. Scott Watson và cộng sự, tỉ lệ MODS ở trẻ em dao động từ 6% đến 57%, trong đó sốc nhiễm khuẩn là nguyên nhân hàng đầu gây ra MODS với tỉ lệ dao động từ 17% - 73% [111]. Gần đây, báo cáo mới nhất về tỉ lệ MODS ở trẻ em phát hiện ra rằng hai phần ba trẻ em bị MODS cùng vào thời điểm chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết nặng [25].

Nhiều nghiên cứu chứng minh RLCN đa cơ quan là yếu tố nguy cơ tử

vong trong NKH ở trẻ em, nguy cơ tử vong tăng lên khi số cơ quan tổn thương tăng lên. Tỉ lệ tử vong là 70% khi có rối loạn chức năng từ 3 cơ quan trở lên và MODS tiếp diễn trong thời gian nằm viện có nguy cơ tử vong cao hơn so với khi vào viện [21, 109, 112]. Những luận chứng khoa học đưa ra càng củng cố thêm mối liên quan chặt chẽ giữa MODS và tỉ lệ tử vong ở trẻ em nhiễm khuẩn huyết. Nghiên cứu của Leteurtre S và cộng sự được thực hiện trên 1.806 trẻ nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn tại bảy PICU ở ba quốc gia cho rằng tỉ lệ tử vong đối với MODS dao động từ dưới 1% đối với suy một cơ quan lên đến 50% đối với suy 6 hệ thống cơ quan [114]. Ngoài ra nghiên cứu của tác giả Graciano AL cũng 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, nghiên cứu cũng cho thấy cứ mỗi hệ thống cơ quan bị rối loạn chức năng thì tỉ lệ tử vong tăng thêm 2,25 lần, đặc biệt nguy cơ tử vong có thể tăng trên 50 lần khi rối loạn chức năng hệ thống cơ quan xảy ra trong bối cảnh sốc nhiễm khuẩn [115]. Các nghiên cứu cho rằng tỉ lệ tương xứng của tình trạng nhiễm khuẩn và suy tạng đánh giá mức độ nặng của bệnh vì tiến triển nặng nhất của nhiễm khuẩn huyết là suy đa tạng dẫn đến tử vong. Tỉ lệ này tiến triển theo thời gian, ngày càng tăng mức độ nặng của nhiễm khuẩn và số tạng suy ngày càng nhiều [114, 116, 117].

Suy đa tạng là yếu tố nguy cơ gây tử vong ở bệnh lý sốc nhiễm khuẩn. Tác động cộng hưởng của suy tạng lên tử vong bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn là rất rõ ràng, có sự cải thiện tỉ lệ sống rõ rệt ở nhóm bệnh nhân có dưới 3 tạng bị suy [115, 118, 119].

1.7.3. Thang điểm PRISM (Pediatric Risk of Mortality Score)

Trong thực hành lâm sàng các bác sĩ nhận thấy bệnh nhi có rối loạn các chức năng sinh lý càng nhiều thì nguy cơ tử vong càng cao hay bệnh càng nặng.

Chính quan điểm tiến bộ quan trọng này giúp phát triển các phương pháp tiên lượng mức độ bệnh nặng khách quan trong hồi sức nhi. Đầu tiên là chỉ số PSI (Physiologic Stability Index - Chỉ số ổn định cơ thể). Chỉ số PSI bao gồm 34 biến số và 75 phạm vi biến số bất thường [5, 7].

Năm 1988 thang điểm PRISM II do Pollack phát triển từ thang PSI để đơn giản hóa thang điểm và tăng cường khách quan hóa các biến số sinh lý. Thang điểm PRISM gồm 14 biến số và 23 phạm vi bất thường được quan sát ngay lúc nhập viện và trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện, cho điểm tùy theo mức độ của từng biến số với số điểm tổng cộng dao động từ 0 - 76 điểm. Trong đó điểm số PRISM II = 76 thường phối hợp với tử vong và điểm số PRISM = 0 thường phối hợp với tiên lượng tốt. Do đó, mỗi bệnh nhân sẽ có một điểm số tượng trưng cho độ nặng của bệnh. Thang điểm PRISM II được phát triển từ 1.415 bệnh nhân ở Nam Mỹ và trên 1.272 bệnh nhân trong 6 khoa hồi sức trẻ em và được tiếp tục đánh giá năng lực trong các khoa hồi sức ở Châu Âu, Châu Á và Châu Phi [105]. Trong NKH và SNK các tác giả trên thế giới sử dụng bảng điểm này để tiên lượng tử vong ở bệnh nhân trong hồi sức và đã có những giá trị khoa học nhất định dù còn một số vấn đề chưa thống nhất [106, 107].

Năm 1996, Pollack và cộng sự thiết kế lại thành 17 chỉ số và đặt tên mới là PRISM III. Bảng điểm PRISM III đã sử dụng thành công cụ đánh giá tiên lượng tử vong tốt hơn so với phiên bản cũ ở hầu hết các khoa Hồi sức Nhi tại Mỹ [108]. Sự thay đổi bệnh lý các chỉ số lâm sàng và xét nghiệm ảnh hưởng đến tỉ lệ tử vong ở trẻ em. Áp dụng bảng điểm PRISM III lần đầu trong nghiên cứu này ở các khoa PICU tại Mỹ bằng cách thu thập số liệu ở 12 giờ đầu và 12 giờ tiếp theo trong ngày nhập viện (PRISM III12 và PRISM III24). Các biến có giá trị tiên lượng tử vong là: giá trị tối thiểu của huyết áp tâm thu, các phản xạ đồng tử bất thường và tình trạng lờ đờ/hôn mê. Phiên bản mới của PRISM có giá trị hơn so với phiên bản cũ vì đánh giá chính xác hơn các giới hạn theo

tuổi, các thuật toán sử dụng chặt chẽ hơn và kết quả cho thấy có giá trị áp dụng tốt cho tiên lượng các tình trạng bệnh nặng. PRISM III hiện được áp dụng rộng rãi tại Mỹ và một số nước [49, 109, 110].

1.7.4. Lactate máu

Nồng độ lactate trong máu tăng cao phản ánh quá trình chuyển hóa kỵ khí liên quan đến tình trạng thiếu oxy tế bào và được cho là dấu hiệu quan trọng của giảm tưới máu mô ở bệnh nhân SNK [32]. Các nghiên cứu ở người lớn và trẻ em đã chứng minh rằng nồng độ lactate có thể tương quan với mức độ nghiêm trọng của sốc và tiên lượng trong NKH [102]. Một số nghiên cứu khác cũng chứng minh rằng việc đánh giá mức độ thanh thải lactate (LC) theo thời gian có thể là những yếu tố tiên lượng tốt hơn về suy các cơ quan và tử vong [39]. Hơn nữa, các nghiên cứu ở người lớn đã xác định việc sử dụng lactate và độ thanh thải lactate như một dấu hiệu chẩn đoán, tiên lượng và điều trị đối với tình trạng thiếu oxy mô trong NKH và SNK. Tuy nhiên, những nghiên cứu về vai trò tiên lượng của lactate trong SNK ở trẻ em còn ít.

Một nghiên cứu tiến cứu được thực hiện tại đơn vị hồi sức dành cho trẻ thuộc Ấn Độ, nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra vai trò của độ thanh thải lactate (LC) như một chỉ số tiên lượng dự báo tử vong trong SNK ở trẻ em, nghiên cứu tiến hành đánh giá mức độ thanh thải của nồng độ lactate tại các thời điểm 6h, 12h và 24h. Kết quả nghiên cứu cho thấy, những bệnh nhân có LC cao hơn (> 10% lúc 6 giờ và > 20% lúc 24 giờ) đã giảm tỉ lệ tử vong khi nhập viện và trong 60 ngày. Đồng thời độ thanh thải lactate tại thời điểm 24 giờ có giá trị cao hơn trong dự đoán tử vong so với thời điểm 6 giờ [103]. Tác giả Trần Minh Điển trong nghiên cứu của mình cũng cho rằng 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 cũng đã chứng minh rằng hầu hết những bệnh nhân tử vong đều có nồng độ lactate trong máu cao hơn những người sống sót. Mức lactate trên 5mmol/l ở các thời điểm

0-3 giờ, 12 giờ và 24 giờ là một trong những yếu tố nguy cơ dự báo tử vong trong sốc nhiễm khuẩn ở trẻ em [104]. Tuy nhiên cần có những nghiên cứu lớn hơn về các giá trị giới hạn của nồng độ lactate tại nhiều thời điểm khác nhau trong bệnh lý nhiễm khuẩn ở trẻ em mà trên đó tỉ lệ tử vong tăng lên đáng kể nhằm có những bằng chứng xác đáng nhất để đánh giá vai trò của lactate và độ thanh thải lactate trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhi nhiễm khuẩn huyết.

1.7.5. Chỉ số thuốc trợ tim - vận mạch

Chỉ số thuốc trợ tim - vận mạch (VIS - Vasoactive inotropic score) lần đầu tiên được mô tả trong nghiên cứu của Wernovsky và cộng sự. Mục đích của chỉ số này là lượng giá sự hỗ trợ tuần hoàn ở trẻ sơ sinh sau phẫu thuật chuyển vị đại động mạch. Nghiên cứu của Wernovsky có mục tiêu đánh giá chỉ số thuốc trợ tim (inotropic score - IS) trong việc tiên lượng tử vong và biến chứng trong giai đoạn hậu phẫu sớm ở những bệnh nhân phẫu thuật tim mở. IS lớn nhất trong 24h đầu, 24h tiếp theo và IS trung bình được ghi nhận. Trị số trung bình IS được tính bằng trung bình chỉ số từng giờ trong 24h đầu và 24h tiếp theo. Nghiên cứu đã chỉ ra chỉ số thuốc trợ tim vận mạch trong 48h đầu là một yếu tố tiên lượng có giá trị trong tiên lượng tình trạng nặng (tử vong, ngừng tim, cần hỗ trợ tuần hoàn ngoài cơ thể kéo dài, lọc máu và biến chứng thần kinh). IS cao cũng liên quan tới nguy cơ nằm ICU kéo dài, thở máy kéo dài và thời gian để đạt cân bằng dịch âm. Tuy nhiên, hạn chế của IS là không lượng giá được việc sử dụng các thuốc vận mạch như Nitroprusside, Nitroglycerine, thuốc ức chế Phosphodiester và Vasopressin. Davidson và cộng sự sau đó đã cải tiến chỉ số này. Nhóm nghiên cứu đã thực hiện một nghiên cứu quan sát 70 bệnh nhi phẫu thuật tim và đã xây dựng một chỉ số cải tiến có tính đến những thuốc vận mạch, chỉ số này được gọi là chỉ số thuốc trợ tim vận mạch (Vasoactive inotropic score - VIS). VIS và IS đồng thời được đánh giá vào các thời điểm 24h, 48h và 72h sau cuộc phẫu thuật (IS24, 48, 72 và VIS24, 48, 72). Các tác giả đã nhận thấy VIS48 càng cao thì nguy cơ thở máy, nằm hồi sức cũng dài hơn và VIS có tác dụng tiên lượng tốt hơn IS [120, 121]. Sau đó, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện

để đánh giá về mối liên quan của VIS với nhiều vấn đề không chỉ là phẫu thuật tim mạch, trong đó có nghiên cứu đến vai trò của VIS trên bệnh nhân SNK kháng với bù dịch. Inotrope và các chất hoạt tính thường được được sử dụng ở trẻ em bị SNK nhằm duy trì hỗ trợ tim mạch để cung cấp oxy cho mô. Năm 2014, tác giả AH AQUE đã nghiên cứu vai trò của chỉ số VIS ở trẻ em bị NKH. Mục đích của nghiên cứu này là đánh giá mối tương quan giữa VIS và tỉ lệ tử vong ở trẻ em bị SNK không đáp ứng với bù dịch. Nghiên cứu chứng minh rằng có mối tương quan giữa VIS cao và tỉ lệ tử vong ở trẻ em với SNK kháng với bù dịch. Tuy nhiên, điểm hạn chế của nghiên cứu này là không đánh giá được thời điểm nào chỉ số VIS có giá trị dự đoán cao nhất [122]. Năm 2016 tác giả Amanda M và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu trên bệnh nhi SNK phải dùng thuốc vận mạch và co bóp cơ tim. Nghiên cứu đã tiến hành đánh giá chỉ số VIS tại thời điểm ban đầu, 6 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ và VIS tối đa. Kết quả nghiên cứu đã chứng minh rằng VIS tại thời điểm 48h có liên quan đến thời gian nằm ICU và thời gian cần hỗ trợ thông khí nhân tạo. VIS tại thời điểm 12 giờ có liên quan độc lập với nguy cơ tử vong hoặc cần can thiệp tuần hoàn ngoài cơ thể (ECMO). Chỉ số VIS càng cao thì thời gian nằm PICU và thở máy càng dài đồng thời nguy cơ tử vong càng lớn [123]. Chỉ số VIS là một đánh giá lâm sàng khá hiệu quả, dựa trên những thông số về huyết động để theo dõi chức năng tim mạch ở trẻ bị SNK. Ngày nay, chỉ số VIS trở thành một tiêu chí dùng để tiên lượng kết quả điều trị cũng như dự đoán tử vong trên bệnh nhân SNK tại các nước có tiềm lực y tế hạn chế. Đồng thời, được sử dụng như một thành phần trong gói các yếu tố dự báo kết quả xấu ở trẻ em điều trị tại PICU.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

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

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Tất cả trẻ nhập khoa điều trị nội trú trong thời gian nghiên cứu thỏa mãn các tiêu chuẩn trong chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết theo tiêu chuẩn của hội nghị Quốc tế về nhiễm khuẩn huyết năm 2005 [31]:

- 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.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ trong độ tuổi sơ sinh hoặc trên 15 tuổi.
- Trẻ nhiễm HIV.
- Gia đình bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Những trường hợp nhà nghiên cứu xét thấy cần đưa ra khỏi danh sách nghiên cứu.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Mục tiêu 1 và mục tiêu 3: Nghiên cứu được tiến hành tại các khoa lâm sàng Bệnh viện Nhi Trung ương là bệnh viện đầu ngành Nhi trong cả nước với nhiều đơn vị điều trị nội trú gồm: 2 viện, 1 trung tâm, 28 khoa lâm sàng, có 1500 giường kế hoạch với số bệnh nhân điều trị nội trú lớn, là đơn vị triển khai và chỉ đạo các hoạt động nghiên cứu khoa học, phát triển kỹ thuật mới, đào tạo các lĩnh vực trong chuyên ngành Nhi khoa cả nước.

Mục tiêu 2: Thực hiện tại Khoa Vi sinh thuộc Bệnh viện Nhi Trung ương. Khoa Vi khuẩn thuộc Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

2.3. Thời gian nghiên cứu

Thời gian thu thập mẫu nghiên cứu bắt đầu từ tháng 5 năm 2018 đến tháng 2 năm 2020.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1: Nghiên cứu dịch tễ học mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc (mô tả hàng loạt ca bệnh nhiễm khuẩn huyết)

Mục tiêu 2: Thiết kế nghiên cứu mô tả có phân tích phòng thí nghiệm, để phân tích một số đặc điểm của vi khuẩn gây bệnh, 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.

2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

- Cỡ mẫu tính toán dựa trên tỉ lệ người bệnh mắc nhiễm khuẩn huyết có kết quả cấy máu dương tính trong quần thể nghiên cứu.

- Công thức tính dựa theo khuyến cáo của WHO cho xác định/ước lượng một tỉ lệ trong nghiên cứu dịch tễ học, cỡ mẫu tính theo công thức:

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

Trong đó:

α: độ tin cậy = 0,95

$Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}}$= 1,96 (với độ tin cậy 95%)

n: số cá thể cần tính để quy ra cỡ mẫu tối thiểu

p: Tỉ lệ mắc NKH có cấy máu dương tính ước lượng trong quần thể được chẩn đoán NKH. Một số nghiên cứu trên thế giới và trong nước đã đưa ra tỉ lệ này dao động từ 5% - 40%. Lấy p = 0,35 (p= 35%) [124, 125].

d: độ chính xác tuyệt đối mong đợi. Trong nghiên cứu này chúng tôi mong muốn kết quả của nghiên cứu sai khác không quá 5%. Do vậy, chúng tôi lấy d = 0,05. Thay số vào ta được, cỡ mẫu thu được là n = 323 bệnh nhân. Trên thực tế chúng tôi đã thu nhận được 327 bệnh nhân.

2.4.3. Phương pháp chọn mẫu

Áp dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, không xác suất. Toàn bộ bệnh nhân từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi vào điều trị tại các khoa nội trú của Bệnh viện Nhi Trung ương với chẩn đoán theo dõi nhiễm khuẩn huyết và được chỉ định cấy máu tìm vi khuẩn gây bệnh. Khi người bệnh thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn trong mục 2.1.2 sẽ được đưa vào danh sách nghiên cứu. Bố mẹ hoặc người bảo hộ bệnh nhân sẽ được giải thích về mục đích, nội dung nghiên cứu; sau khi gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu, người bệnh được đưa vào danh

sách nghiên cứu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện, không xác suất để đạt cỡ mẫu tối thiểu là 323 bệnh nhân. Sau đó, đối tượng nghiên cứu sẽ được theo dõi dọc cho tới khi ra viện hoặc tử vong.

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

2.5.1. 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

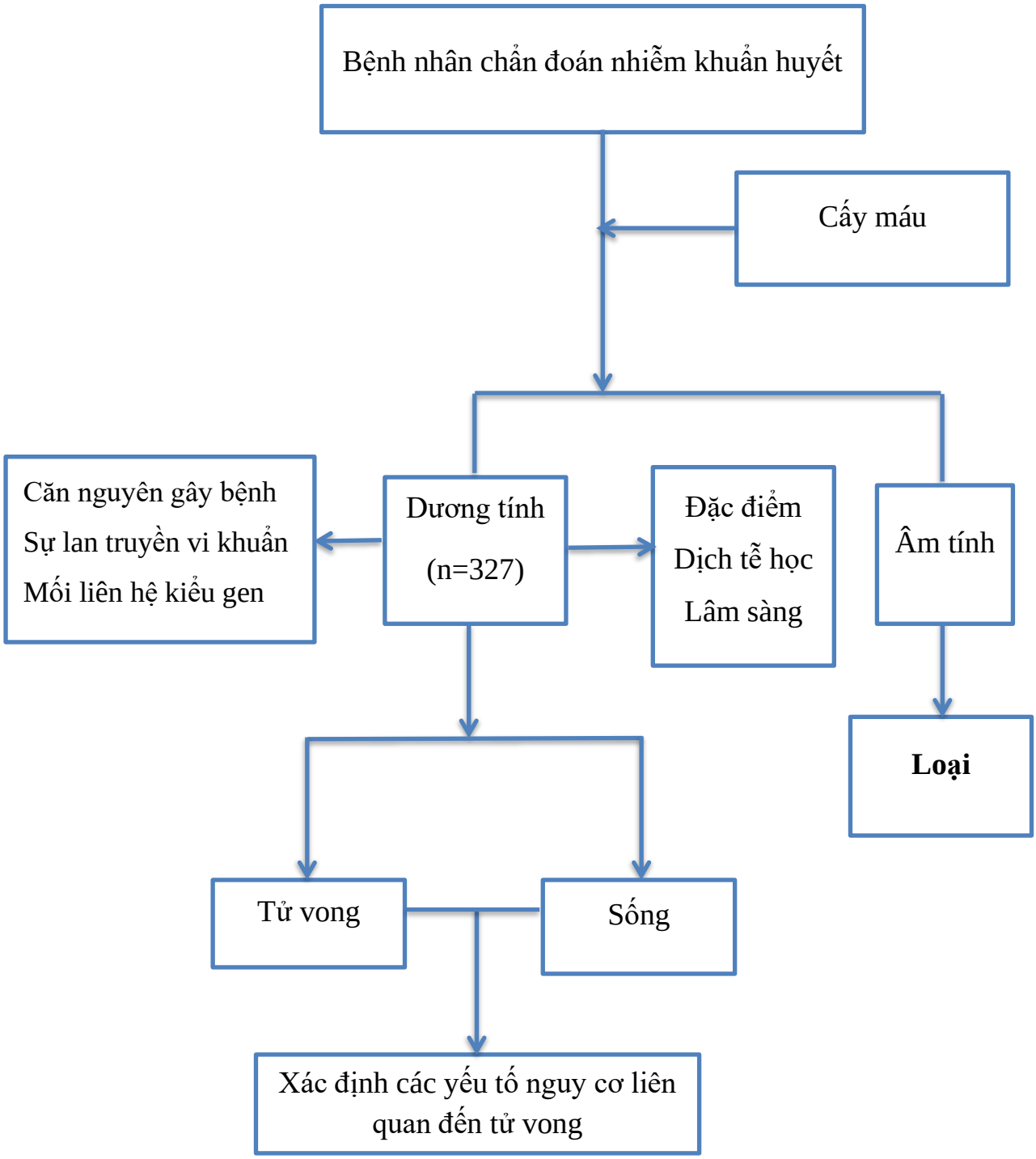
Mục tiêu 2:

- 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

2.5.2. Sơ đồ nghiên cứu



Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.5.3. Các biến số nghiên cứu

Mục tiêu 1: Mô tả một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi điều trị 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 chủng vi khuẩn phân lập ở người bệnh nhiễm khuẩn huyết từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương, 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 người bệnh nhiễm khuẩn huyết từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương, 2018-2020.

Bảng 2.3. Bảng biến số/chỉ số nghiên cứu của mục tiêu 3

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)

2.6. Thu thập mẫu bệnh phẩm

Bệnh phẩm nuôi cấy tìm căn nguyên vi khuẩn là máu toàn phần, được thu thập theo quy trình lấy bệnh phẩm áp dụng tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Bác sỹ hoặc điều dưỡng các Khoa lâm sàng chịu trách nhiệm thu thập, bệnh phẩm theo quy trình. Bệnh phẩm sau khi thu thập được bảo quản và gửi trực tiếp đến Khoa Vi sinh để xét nghiệm phân lập.

2.7. Một số kỹ thuật xét nghiệm sử dụng trong nghiên cứu

2.7.1. Kỹ thuật cấy máu tìm vi khuẩn gây bệnh

2.7.1.1. Quy trình lấy mẫu

- Thời điểm lấy máu: Khi bệnh nhi được khám lâm sàng và chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết, chưa điều trị kháng sinh, hoặc trước khi đổi kháng sinh, tốt nhất lấy khi trẻ có biểu hiện sốt.
- Số lần lấy máu: 1 lần hoặc 2, 3 lần (nếu cần). Mỗi lần cách nhau không quá 60 phút. Mỗi lần lấy 02 chai, các lần lấy máu ở vị trí khác nhau trên cơ thể. Thể tích mẫu máu: 2-5ml tùy theo nhóm tuổi.
- Sau khi lấy máu xong, bệnh phẩm máu được đưa vào chai chứa môi trường chuyên dụng và chuyển đến phòng xét nghiệm vi sinh sau đó thực hiện quy trình cấy máu.

2.7.2.2. Thực hiện xét nghiệm

- Nhận mẫu bệnh phẩm: Nhân viên xét nghiệm kiểm tra và nhận mẫu bệnh phẩm vào phần mềm giao nhận mẫu của phần mềm Labconn.
- Gán mã số thứ tự của loại bệnh phẩm (mã bệnh phẩm của khoa) lên chai cấy máu và phiếu chỉ định, mã số thứ tự là số thứ tự của mẫu máu theo thời gian (tính theo năm), nên sử dụng dấu nhảy số tự động (mực màu đỏ) đánh số thứ tự mẫu bệnh phẩm trên phiếu chỉ định.
- Chuyển thông tin của bệnh nhân từ phần mềm Labconn sang hệ thống máy xét nghiệm.

- Ủ chai cấy máu vào hệ thống máy cấy máu theo, chai cấy máu được theo dõi tự động 10 phút/lần.

<u>Trường hợp máy cấy máu báo dương tính:</u>

+ Rút chai máu dương theo Hướng dẫn sử dụng hệ thống máy cấy máu BD-BACTEC FX
+ Nhập các thông tin của mẫu bệnh phẩm bao gồm: giờ báo dương, môi trường nuôi cấy, kết quả nhuộm Gram vào Tiến trình nuôi cấy trên hệ thống LIS.
+ In mã bệnh phẩm 8 số của mẫu cấy máu (mã bệnh viện), dán lên đĩa môi trường nuôi cấy TM, CHO, UTI, Sab (nếu tìm nấm) và lam kính.
+ Viết mã số thứ tự của chai máu lên đĩa môi trường nuôi cấy.
+ Sát trùng nút cao su của chai cấy máu bằng cồn 700
+ Dùng xi lanh vô trùng hút huyền dịch trong chai cấy máu:

- Nhỏ 1 - 2 giọt huyền dịch vào mỗi môi trường nuôi cấy (TM, CHO, UTI). Nếu tìm nấm thêm môi trường Sab.
- Nhỏ 1 giọt trên lam và nhuộm Gram theo Quy trình nhuộm Gram (QTXN.VS.024).
- Ria cấy vi khuẩn trên mặt thạch theo Hướng dẫn kỹ thuật cấy vi khuẩn (HDCV.VS.001).
- Ủ môi trường đã nuôi cấy vào nhiệt độ và khí trường phù hợp
- Nếu sử dụng đĩa ghép hợp 3 loại môi trường TM, CHO và UTI, ủ môi trường ở 350± 20C/5% CO2. Nếu sử dụng đĩa riêng lẻ, ủ môi trường TM và CHO ở 350± 20C/5% CO_2 và UTI ở 350± 20C.
- Môi trường Sab: ủ nhiệt độ phòng
- Nếu tìm vi khuẩn kị khí: để đĩa môi trường trong túi plastic cùng túi khí anaerobic Genbag theo quy định của nhà sản xuất và ủ ở 350± 20C.

2.7.2.3. Đọc kết quả nuôi cấy

Kết quả được đọc trên môi trường nuôi cấy khi đã ủ qua đêm: dựa vào tính chất khuẩn lạc như màu sắc, đặc điểm tan máu...và kết quả nhuộm gram có thể định danh sơ bộ vi khuẩn**.**

+ Nếu có 1 loại khuẩn lạc: định danh vi khuẩn, vi nấm theo *Quy trình định danh vi sinh vật bằng hệ thống tự động* (VITEK MS) (hoặc *Quy trình định danh vi sinh vật bằng hệ thống tự động* (VITEK 2 XL), thử nghiệm kháng sinh theo *Quy trình vi khuẩn kháng thuốc bằng hệ thống tự động* (VITEK 2) hoặc *Quy trình vi khuẩn kháng thuốc định tính*.
+ Nếu có 2 loại khuẩn lạc: Mô tả khuẩn lạc, định danh vi sinh vật.
+ Nếu có ≥ 3 loại khuẩn lạc: Mô tả khuẩn lạc, định danh sơ bộ
+ Ghi các thông tin đã thực hiện vào Tiến trình nuôi cấy trên hệ thống Labconn.

2.7.2. Xác định mối liên hệ kiểu gen bằng điện di xung trường (PFGE) [126]

2.7.2.1. Nguyên lý

Nguyên lý của kỹ thuật điện di xung trường (PFGE) cũng tương tự các phương pháp điện di truyền thống: phân tử ADN có kích thước khác nhau dưới tác dụng của điện trường sẽ di chuyển với tốc độ khác nhau . Kỹ thuật này có thể phân tách các phân tử ADN có kích thước lên tới 10 Mb và thời gian điện di có thể kéo dài đến vài ngày.

Đây là kỹ thuật được sử dụng rất phổ biến và được coi là "chuẩn vàng" khi thực hiện các nghiên cứu về dịch tễ học phân tử của các chủng vi khuẩn. Kỹ thuật này có một số ưu điểm nổi bật như: cho kết quả ổn định và đáng tin cậy; có mức độ phù hợp cao với số liệu dịch tễ; có thể ứng dụng cho nhiều loại vi khuẩn (chỉ cần thay đổi enzyme giới hạn và thông số điện di) [126].

2.7.2.2. Các bước tiến hành

- ***<u>Tách DNA vi khuẩn trong đệm thạch</u>***

- Lấy một khuẩn lạc của các chủng vi khuẩn trong nghiên cứu và chủng chuẩn *S. braenderup H9812* trên đĩa thạch LB được nuôi cấy qua đêm ở 37^0C, cấy vào 10ml môi trường LB lỏng, lắc 120 vòng/phút ở nhiệt độ 37^0C trong 6-8 giờ. Ly tâm 4000 vòng x 20phút loại dịch nổi thu cặn tế bào vi khuẩn.

- Trộn cặn tế bào với 200 µl dung dịch TE. Nhỏ 200µl dung dịch thạch Seakem gold 1%, (chuẩn bị trong đệm TBE, 0,5X), (đối với *S. aureus* nhỏ thêm 4 µL lysostaphin) trộn đều và nhỏ hỗn dịch vào khuôn tạo gel để tạo plug, đợi cho đến khi thạch đông.

- Chuyển plug sang tube 2ml có chứa 2ml dung dịch ly giải tế bào.

- Với 04 loại vi khuẩn gồm: *E. coli, K. pneumoniae, trực khuẩn mủ xanh* và *A. baumannii* sử dụng dung dịch ly giải (1mg/ml proteinase K, 1% N-lauroylsarcosin trong 0.5M EDTA pH 8.0).

- Với vi khuẩn: *Tụ cầu vàng* sử dụng dung dịch ly giải: (1mg/ml proteinase K, 6 mM Tris HCl, 1 M NaCl, 100 mM EDTA; 0.2% Sodium deoxycholate 0.5%, Sodium lauroylsarcosine).

- Ủ các tube ở 55^0C qua đêm trong bể ủ nhiệt, lắc nhẹ nhàng.

- ***<u>Rửa plug sau khi ly giải</u>***

Plug được rửa một lần với TE 1X ở 37°C (5 mM Tris, 5 mM EDTA pH 7.5) và ba lần với TE 0,1X, ít nhất 30 phút thay 1 lần. Để hạn chế sự phân hủy của enzyme cắt giới hạn, các lát cắt của plug được cân bằng trong 300 µl dung dịch enzyme cắt giới hạn 1X sử dụng cho từng loại enzyme trong khoảng 2-3 giờ ở nhiệt độ phòng.

- ***<u>Cắt DNA vi khuẩn bằng enzyme cắt giới hạn</u>***

- Đối với các vi khuẩn: *E. coli*, *K. pneumoniae* cho thêm 30U enzyme XbaI, 30U SpeI cho *P. aeruginosa*, 30U ApaI cho *A. baumannii* và 30U SmaI cho *S. aureus*. Hỗn hợp cắt enzyme được ủ theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

- Các lát cắt sau đó được nạp và chạy trên thạch Seakem Gold 0,8% trong đệm TBE 1X (0,089 M Tris, 0,089 M borate, 2,5 mM disodium EDTA) (ICN Biomedicals, Aurora, Ohio).

- Điện di với hệ thống CHEF-DRIII (Bio-Rad). Thời gian xung từ 5 đến 60 s trên 19 đến 20 giờ ở mức 200 V.

- Gel được nhuộm trong 20 phút trong 1 µg/ml ethidium bromide, sau đó khử màu trong nước cất 10 phút và được chụp bằng ánh sáng UV.

2.7.2.3. Phiên giải kết quả

Kết quả PFGE được coi là đạt nếu bộ gen của chủng marker Salmonella Braenderup H9812 phân mảnh thành các băng có kích thước mong muốn dưới tác dụng của enzyme XbaI. Đồng thời bộ gen của chủng vi khuẩn nghiên cứu cũng được phân mảnh thành các băng có kích thước khác nhau.

2.7.3. Xác định các chỉ số huyết học

- Xét nghiệm đếm tế bào máu toàn bộ trong máu ngoại vi, đếm bạch cầu trong dịch não tủy được thực hiện tại khoa xét nghiệm huyết học.
- Qui trình kỹ thuật: Phê duyệt qui trình kỹ thuật chuẩn năm 2022.
- Phòng xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO 15189 năm 2022.
- Máy móc, vật tư: Máy phân tích huyết học tự động ADVIA 2120 Seimen. Hóa chất do hãng sản xuất cung cấp.

2.7.4. Xác định các chỉ số sinh hóa

- Xét nghiệm sinh hóa cơ bản trong máu như Na+, K+,glucose, CRP, GOT, GPT, khí máu…
- Qui trình thực hiện đã được phê duyệt năm 2022.
- Phòng xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO 15189 năm 2022.
- Máy móc, vật tư: Máy xét nghiệm sinh hóa tự động.

2.7.5. Xác định các chỉ số đông máu

- Xét nghiệm các chỉ số đông máu cơ bản: Prothrombin (PT), APTT, Fib..
- Máu được chống đông bằng Natricitrat 3,8%, ức chế ion calcium, sau đó cho thừa một lượng hóa chất hoạt hóa yếu tố đông máu tạo cục đông, dùng phương thức phát hiện ánh sáng tán xạ để đo thời gian đông máu.
- Qui trình thực hiện đã được phê duyệt năm 2022.
- Phòng xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO 15189 -2022.
- Máy móc, vật tư: máy xét nghiệm đông máu.

2.8. Kỹ thuật thu thập số liệu

– Sử dụng mẫu bệnh án nghiên cứu và tư liệu của khoa điều trị thuộc Bệnh viện Nhi trung ương, thu thập các thông tin về bệnh nhân theo chỉ tiêu thiết kế nghiên cứu *(Phụ lục 1)*.

– Bệnh nhân nghiên cứu được làm các xét nghiệm để phục vụ chẩn đoán và tiên lượng điều trị: Các xét nghiệm về huyết học, sinh hóa, cấy máu, kháng sinh đồ, kỹ thuật sinh học phân tử để xác định kiểu gen.

– Thu thập diễn biến của bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

2.9. Kỹ thuật phân tích và xử lý số liệu

Nhập và phân tích số liệu theo phần mềm thống kê SPSS 20. Các bước thực hiện phân tích và trình bày số liệu theo mục tiêu nghiên cứu:

- Thống kê mô tả:

– Biến số rời: tính tỉ lệ phần trăm.

– Biến liên tục: tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn, trung vị.

- Phân tích số liệu

– So sánh tỉ lệ phần trăm bằng phép kiểm χ^2 bình phương (có hiệu chỉnh theo Fisher exact test).

– Phân tích đơn biến: Mô tả và kiểm định mối liên hệ giữa các biến số độc lập với kết quả điều trị (sống/tử vong) bằng phép kiểm χ bình phương (có hiệu chỉnh theo Fisher's exact test (mẫu nhỏ)). Xác định tỷ suất chênh (*Odds Ratio* - OR) và khoảng tin cậy 95% *(95% Confidence Interval - 95% CI).*

– So sánh trung bình bằng phép kiểm Student (t): để xác định sự khác biệt về giá trị trung bình của các biến liên tục (các chỉ số cận lâm sàng) giữa hai nhóm sống và tử vong. Đối với biến điểm PRISM và chỉ số lactate, nếu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$) giữa hai nhóm bệnh nhân sống và tử vong thì hai biến này được khảo sát khả năng phân tách kết quả điều trị thành hai nhóm là tử vong và sống bằng cách sử dụng đường cong ROC *(Receiver Operating Characteristic Curve*), cũng từ đó xác định được điểm cắt có giá trị phân tách (cut of point). Nếu như hai biến liên tục này có khả năng phân tách chấp nhận được (diện tích dưới đường cong AUC > 0,60). Diện tích dưới đường cong ROC càng lớn thì mô hình càng có giá trị tiên lượng tốt. Sau đó tiếp tục phân hai biến liên tục trên thành biến số rời theo điểm cắt đã xác định và kiểm định mối liên hệ của biến số rời vừa phân chia theo quy định và xác định tỷ suất chệnh OR và khoảng tin cậy 95% *(95% Confidence Interval - 95% CI).*

– Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy logistic: Các yếu tố nguy cơ tử vong được tìm thấy trong phân tích đơn biến tiếp tục đưa vào phân tích đa biến bằng cách từng bước tiếp cận (*stepwise*) để loại các yếu tố gây nhiễu. Đồng thời xác định xem yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng nào trong nhóm góp phần tiên lượng kết quả điều trị quan tâm (tử vong) một cách độc lập với $p < 0,05$ là giới hạn chấp nhận hay loại trừ.

– Kết quả PFGE được phân tích bằng phần mềm Bionumerics 6.6.11 để tạo cây phả hệ. Các chủng có độ tương đồng ≥ 80% sẽ được xếp cùng vào một nhóm kiểu gen [126].

2.10. 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 và phương pháp chọn mẫu phù hợp. Thực tế là, số lượng bệnh nhân đã thu nhận lớn hơn cỡ mẫu tính được và chọn toàn bộ bệnh nhân đạt tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian thu nhận. Xây dựng được tiêu chuẩn cụ thể và công cụ đo lường các biến số, chỉ số nghiên cứu.

Khắc phục sai số hệ thống bằng cách căn cứ vào các tiêu chuẩn đưa vào và loại ra để lựa chọn bệnh nhân, được chính nghiên cứu viên kiểm soát và ghi thông tin vào bệnh án mẫu tất cả các trường hợp. Tất cả các thông tin từ bệnh nhân được tác giả ghi nhận từ khi khám cho đến thời điểm kết thúc quá trình điều trị và theo dõi như đã qui định. Nếu trong quá trình kiểm tra thấy không phù hợp, đối tượng sẽ bị loại khỏi nghiên cứu. Các thông tin về chẩn đoán và phân loại thống nhất rõ ràng. Dùng mẫu bệnh án rõ ràng, hợp lý và thống nhất trong toàn bộ quá trình thu nhận đối tượng nghiên cứu. Các điều tra viên được tập huấn đầy đủ về phương pháp nghiên cứu và bộ công cụ thu thập thông tin, có giám sát trong quá trình thu thập số liệu. Quá trình nhập và xử lý số liệu được tiến hành hai lần để đối chiếu kết quả.

Các yếu tố nhiễu được khắc phục bằng cách phân chia các biến số theo nhóm khi phân tích và sử dụng hồi quy đa biến cho nhóm biến số về đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng trong phân tích với nguy cơ tử vong do nhiễm khuẩn huyết.

2.11. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên trẻ bị nhiễm khuẩn huyết, tất cả các xét nghiệm, các can thiệp trên bệnh nhân đều cần thiết trong quá trình theo dõi và điều trị và được thực hiện theo quy chuẩn của Bộ Y tế. Nghiên cứu này góp phần giúp cho các nhà quản lý, các cơ quan, các viện thuộc bộ Y tế đưa ra những kế hoạch, những định hướng chiến lược. Từ đó đề ra biện pháp giúp cho việc phòng ngừa, quản lý giảm thiểu những tác hại do nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn ở trẻ em gây ra.

Nghiên cứu được sự chấp thuận của bệnh nhân và gia đình. Bệnh nhân được đảm bảo quyền lợi điều trị và không bị phân biệt đối xử nếu từ chối tham gia vào bất kỳ giai đoạn nào của nghiên cứu. Mọi thông tin của bệnh nhân và người nhà được mã hóa, bảo mật hoàn toàn và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Chỉ thành viên nhóm nghiên cứu, các cơ quan thanh, kiểm tra nghiên cứu mới được tiếp cận dữ liệu 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

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi, giới, địa dư và tình trạng dinh dưỡng (n=327)

Yếu tố	Số lượng	Tỉ lệ %
Giới		
Nam	180	55,0
Nữ	147	45,0
Tuổi ([a])		
Trên 1 tháng- 12 tháng tuổi	160	48,9
Trên 12 - 24 tháng tuổi	66	20,2
Trên 24 tháng - 5 tuổi	48	14,7
Trên 5 tuổi - <15 tuổi	53	16,2
Tình trạng dinh dưỡng ([b])		
Có suy dinh dưỡng	82	25,1
Không suy dinh dưỡng	245	74,9
Địa giới		
Nông thôn	186	56,9
Thành thị	141	43,1
Tổng	**327**	**100**

([a]): Dựa theo phân loại tuổi của hội chứng đáp ứng viêm toàn thân ở trẻ em [31].

([b]): Dựa theo cân nặng theo tuổi, giá trị tham chiếu theo WHO [127].

Nhận xét:

- Trẻ trai mắc nhiễm khuẩn huyết nhiều hơn trẻ gái (55% so với 45%).
- Nhóm trẻ từ 2 - 12 tháng tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (48,9%). Nhóm tuổi từ 24 tháng - 5 tuổi chiếm tỉ lệ thấp nhất 14,7%.

- Tình trạng dinh dưỡng kém (dưới 5 bách phân vị) là 25,1%.
- Trẻ ở nông thôn mắc bệnh cao hơn ở thành thị.

Bảng 3.2. Vị trí ổ nhiễm khuẩn, phân loại và sốc nhiễm khuẩn (n=327)

Yếu tố	**Số lượng**	**Tỉ lệ %**
Vị trí nhiễm khuẩn		
Hô hấp	84	25,7
Da, cơ xương khớp	77	23,5
Tiêu hóa	62	19,0
Máu	41	12,5
Đường tiết niệu	25	7,6
Thần kinh	25	7,6
Tim mạch	10	3,1
Răng	2	0,6
Tai mũi họng	1	0,3
Phân loại nhiễm khuẩn huyết		
NKH từ cộng đồng	214	65,4
Nhiễm khuẩn bệnh viện	113	34,6
Sốc nhiễm khuẩn		
Sốc nhiễm khuẩn	61	18,7
Không sốc nhiễm khuẩn	266	81,3
Tổng	327	100,0

Nhận xét:

- Nhiễm khuẩn hô hấp gặp nhiều nhất chiếm tỉ lệ 25,7%. Nhiễm khuẩn tại răng hàm mặt và tai mũi họng gặp ít nhất chiếm tỉ lệ dưới 1%.
- Nhiễm khuẩn cộng đồng chiếm tỉ lệ 64,5%, cao hơn so với nhiễm khuẩn bệnh viện (34,6%).
- Bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn khá thấp, chiếm tỉ lệ 18,7%.

Bảng 3.3. Tiền sử sản khoa và tiêm chủng của bệnh nhân (n=327)

Tiền sử sản khoa	Số lượng	Tỉ lệ %
Thứ tự sinh		
Con thứ 1	150	45,9
Con thứ 2	119	36,4
Con thứ 3 trở lên	58	17,7
Tuổi thai		
Đủ tháng	294	89,9
Thiếu tháng	33	10,1
Trọng lượng lúc sinh		
<2500g	36	11,0
≥2500g	291	89,0
Tiền sử tiêm chủng		
Không tiêm/tiêm không đầy đủ	229	70,0
Tiêm đầy đủ	98	30,0
Tổng	**327**	**100**

Nhận xét:

- Nhóm bệnh nhân là con thứ 1 chiếm tỉ lệ 45,9%. Bệnh nhân là con thứ 2 và con thứ 3 trở lên ít hơn, chiếm tỉ lệ lần lượt 36,4% và 17,7%.
- Bệnh nhân sinh đủ tháng chiếm đa số với tỉ lệ 89,9%, còn lại 10,1% là các trường hợp sinh thiếu tháng. Tỉ lệ bệnh nhân có trọng lượng khi sinh dưới 2500g khá thấp, chiếm 11,0%.
- Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu không tiêm hoặc tiêm chủng không đầy đủ, chiếm tỉ lệ 70%. Tỉ lệ trẻ tiêm chủng đầy đủ chỉ đạt 30,0%.

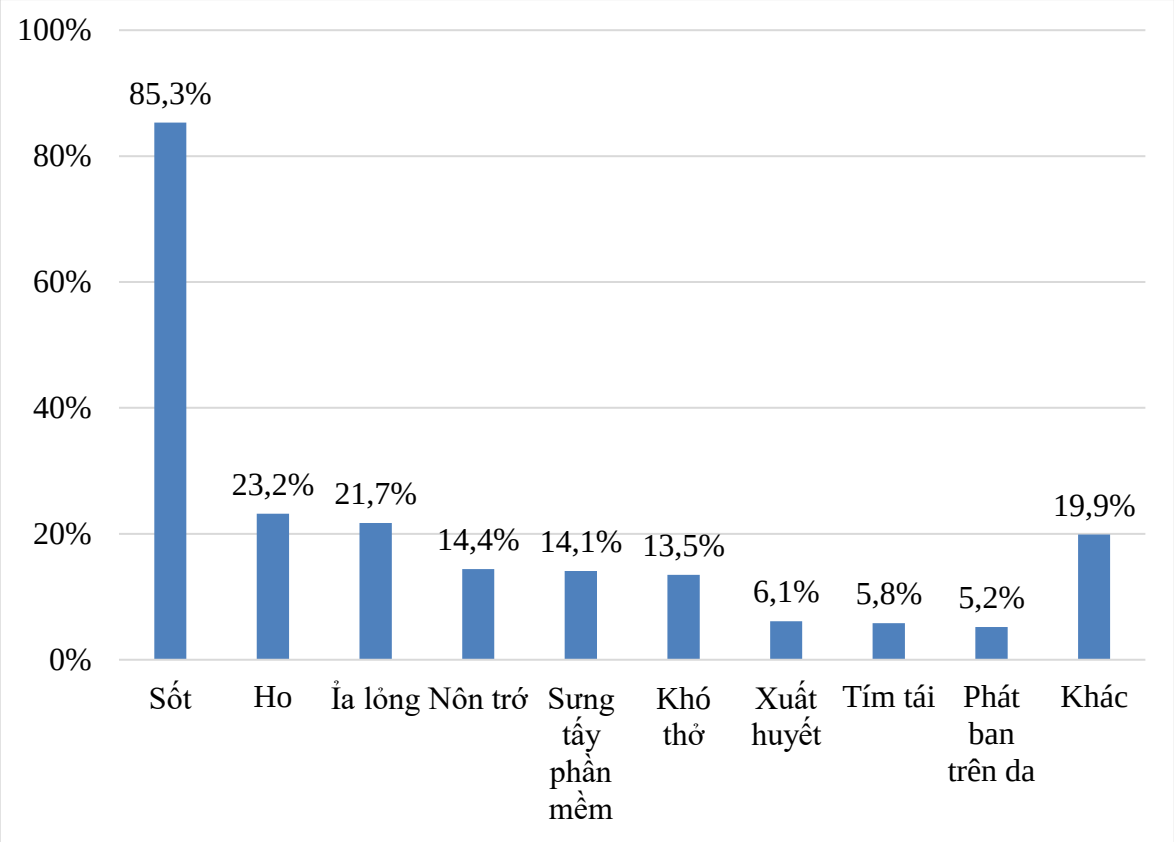
Bảng 3.4. Đặc điểm bệnh lý kết hợp của bệnh nhân (n=327)

Bệnh kết hợp	Số lượng	Tỉ lệ %
Không có bệnh kết hợp	185	56,6
Có bệnh kết hợp	142	43,4
Tổng	**327**	**100**
Phân loại bệnh kết hợp		
Nhóm tiêu hóa	36	25,4
Nhóm tim mạch	27	19,0
Nhóm ung thư	21	14,8
Nhóm thần kinh - cơ	14	9,9
Nhóm huyết học	8	5,6
Nhóm suy giảm miễn dịch	7	4,9
Nhóm hô hấp	6	4,2
Nhóm chuyển hóa	5	3,5
Nhóm thận – tiết niệu	4	2,8
Nhóm bệnh khác	14	9,9
Tổng	142	100,0

Nhận xét:

- Chiếm 43,4% trẻ nhiễm khuẩn huyết có mắc các bệnh kết hợp.
- Bệnh lý tiêu hóa, tim mạch, ung thư thường gặp nhất, chiếm tỉ lệ lần lượt 25,4%, 19,0% và 14,8%.
- Các nhóm bệnh như thần kinh-cơ, huyết học, suy giảm miễn dịch, hô hấp, chuyển hóa, tiết niệu chiếm tỉ lệ không đáng kể, dưới 10%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng



Hình 3.1. Lí do vào viện của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Nhận xét:

- Lý do thường gặp nhất là sốt chiếm tỉ lệ 85,3%, các lí do như ho, ỉa lỏng, nôn trớ và suy hô hấp dao động từ 13,5% - 23,2%.
- Một số lý do khác như xuất huyết, phát ban trên da hoặc tím tái chiếm tỉ lệ thấp dưới 10%.

Bảng 3.5. Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (n=327).

Yếu tố		Số lượng	Tỉ lệ %
Thân nhiệt	≤36 ^{0}C	3	0,9
	36 – 38,5 ^{0}C	20	6,1
	> 38,5 ^{0}C	304	93,0
Nhịp tim	Trong giới hạn	234	71,6
	Tăng	93	28,4
Hô hấp	Không suy hô hấp	210	64,2
	Có suy hô hấp	117	35,8
Bạch cầu máu	Giảm	41	12,5
	Trong giới hạn	115	35,2
	Tăng	171	52,3

Nhận xét:

- Tỉ lệ bệnh nhân có nhiệt độ trên 38,5^{0}C chiếm phần lớn với 93,0%, chỉ có 03 bệnh nhân (0,9%) có thiệt độ dưới 36 ^{0}C.
- Bạch cầu giảm dưới 5000/mm^3 chiếm tỉ lệ là 12,5%, bạch cầu tăng trên 17500/mm^3 chiếm tỉ lệ 52,3%. Nhịp tim tăng chiếm 28,4%.
- Tỉ lệ bệnh nhân suy hô hấp là 35,8%, trong đó 9,8% bệnh nhân phải đặt nội khí quản.

Bảng 3.6. Đặc điểm lâm sàng biểu hiện tổn thương cơ quan (n=327)

Đặc điểm lâm sàng		Số lượng	Tỉ lệ %
Tim mạch			
Trương lực mạch	Rõ	297	90,8
	Yếu/Không bắt được	30	9,2
Vân tím	Có	72	22,0
	Không	255	78,0
Chi lạnh	Có	26	8,0
	Không	301	92,0
Refill	< 3 sec	259	79,2
	≥ 3 sec	68	20,8
Thần kinh	Tỉnh	216	66,1
	Kích thích	54	16,5
	Li bì	51	15,6
	Hôn mê	6	1,8
Tiết niệu	Bình thường	272	83,2
	Ít	55	16,8
Da	Ấm hồng	295	90,2
	Ấm lạnh	27	8,3
	Nóng thô	5	1,5
Hô hấp	Không suy hô hấp	210	64,2
	Có suy hô hấp	117	35,8

Nhận xét:

- Rối loạn tim mạch khá thấp, các dấu hiệu bất thường 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 ở các mức độ 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, chỉ có 16,8% bệnh nhân suy giảm chức năng thận.
- Phần lớn bệnh nhân có chức năng hô hấp bình thường, tỉ lệ bệnh nhân suy hô hấp chiếm 35,8%.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.7. Đặc điểm huyết học của bệnh nhân (n=327)

Xét nghiệm	TB±ĐLC	Số lượng	Tỉ lệ %
Bạch cầu (số lượng/mm^3)			
≤ 5000	17.800 ± 10.600	39	11,9
> 5000		288	88,1
Hgb (g/l)			
≤ 100	99,8±20,3	182	55,7
> 100		145	44,3
HCT (%)			
≤ 30	29,1±6,0	201	61,5
> 30		126	38,5
Tiểu cầu (số lượng /mm^3)			
≤ 50.000	287.200 ± 189.800	38	11,6
50000-100000		34	10,4
> 100000		255	78,0

Nhận xét:

- Bạch cầu trung bình ở giới hạn cao (17.800±10.600/ mm^3), bệnh nhân có bạch cầu dưới 5000/ mm^3 thấp chiếm tỉ lệ là 11,9%.
- Hemoglobin trung bình ở giới hạn thấp (99,8±20,3 g/l), tỉ lệ bệnh nhân có Hemoglobin mức dưới 100 g/l là 55,7%.
- Hematocrit trung bình ở giới hạn thấp (29,1±6,0%), bệnh nhân có Hematocrit dưới 30% khá cao, chiếm tỉ lệ là 61,5%.
- Tiểu cầu trung bình trong giới hạn (287,2±189,8/mm^3). Bệnh nhân có tiểu cầu dưới 50.000/ mm^3 thấp, chiếm 11,6%.

Bảng 3.8. Đặc điểm sinh hóa của bệnh nhân (n=327)

Xét nghiệm	TB±ĐLC	Số lượng	Tỉ lệ %
Natri (mmol/l)			
≤ 130	135,9±4,9	20	6,1
130-155		304	93,0
> 155		3	0,9
Kali (mmol/l)			
< 3,5	3,9±0,6	61	18,7
3,5-5,5		261	79,8
> 5,5		5	1,5
Urea (mmol/l)			
≤ 7	4,4±4,5	286	87,5
> 7		41	12,5
Đường huyết (mmol/l)			
< 4	6,7±2,3	6	1,8
4-10		309	94,5
>10		12	3,7
Albumin (g/l)			
< 35	33,3±7,3	185	56,6
35-50		139	42,5
> 50		3	0,9
CRP (mg/l)			
≤ 10	153,8±85,8	2	0,6
>10		325	99,4

Nhận xét:

- Natri trung bình là 135,9±4,9 mmol/l, rối loạn Natri (hạ hoặc tăng) rất thấp, chiếm tỉ lệ 7%.
- Kali trung bình là 3,9±0,6 mmol/l, hạ Kali máu chiếm tỉ lệ 18,7%, Kali máu cao trên 5,5 mmol/l chỉ chiếm 1,5%.

- Tỉ lệ bệnh nhân có chỉ số Urea trong giới hạn chiếm 87,5%. Bệnh nhân có chỉ số Urea cao trên 7mmol/l, chiếm 12,5%.
- Đường máu trung bình là 6,7±2,3 mmol/l, 94,5% bệnh nhân có đường máu trong giới hạn sinh lí. Tỉ lệ bệnh nhân có đường máu thấp chiếm 1,8% và đường máu cao chiếm 3,7%.
- Albumin trung bình ở giới hạn thấp (33,3±7,3 g/l), trong đó bệnh nhân có chỉ số Albumin thấp dưới 35 g/l chiếm tỉ lệ 56,6%.
- Nồng độ CRP của bệnh nhân ở mức rất cao, trung bình là 153,8±85,8 mg/l.

Bảng 3.9. Đặc điểm đông máu, khí máu và lactate của bệnh nhân

Xét nghiệm	TB±ĐLC	Số lượng	Tỉ lệ %
Prothrombin (%) (n=310)			
≤ 30%	75,2±20,2	8	2,6
> 30%		302	97,4
Fibrinogen (g/l) (n=310)			
≤ 1,8	3,5±1,2	27	8,7
1,9-4,1		125	40,3
>4,1		158	51,0
pH (N=291)			
< 7,2	7,4±0,1	6	2,1
7,2 -7,35		86	29,6
> 7,35		199	68,4
HCO3- (mmol/l) (n=291)			
< 10	21,9±3,8	4	1,4
10-18		27	9,3
>18		260	89,3
Kiềm dư (mmol/l) (n=291)			
≤ 5	-0,04±4,6	275	94,5
5-10		12	4,1
>10		4	1,4
Lactate (mmol/l) (N=291)			
< 2	1,9±1,9	220	75,6
2-5		55	18,9
>5		16	5,5

Nhận xét:

- Prothrombin trung bình là 75,2±20,2%, hầu hết bệnh nhân có chỉ số prothrombin trong giới hạn bình thường chiếm 97,4%.
- Fibrinogen trung bình là 3,5±1,2 g/l. Fibrinogen tăng (trên 4,1 g/l) chiếm 51%, tỉ lệ bệnh nhân có Fibrinogen thấp (dưới 1,8 g/l) là 35,7%.
- pH trung bình là 7,4±0,1, chiếm 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.
- $HCO3^-$ trung bình là 21,9±3,8 mmol/l, 89,3% bệnh nhân có chỉ số HCO3- >18 mmol, 1,4% bệnh nhân có chỉ số HCO3- dưới 10 mmol.
- Kiềm thiếu hụt trung bình là -0,04±4,6 mmol/l, tỉ lệ bệnh nhân có chỉ số kiềm thiếu hụt dưới 5 mmol/l chiếm đa số, đạt 94,5%.
- Lactate trung bình ở giới hạn thấp (1,9±1,9 mmol/l), trong đó phần lớn trẻ có chỉ số lactate dưới 2 mmol/l (75,6%), còn lại 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 của vi khuẩn

Bảng 3.10. Đặc điểm vi khuẩn (n=327)

Đặc điểm vi khuẩn	Số lượng	Tỉ lệ %
Gram (-)	157	48,0
Gram (+)	170	52,0
Tổng	**327**	**100**

Nhận xét:

- Tỉ lệ vi khuẩn Gram (+) trong nghiên cứu chiếm là 52%, cao hơn vi khuẩn Gram (-) với 48%.

Bảng 3.11. Kết quả định danh vi khuẩn (n=327)

Tên vi khuẩn	Số lượng	Tỉ lệ %
Gram (-)		
E. Coli	**53**	**16,2**
Klebsiella pneumoniae	**32**	**9,8**
Acinetobacter baumannii	**27**	**8,3**
Pseudomonas aeruginosa	**9**	**2,8**
Serratia marcescens	5	1,5
Enterobacter cloacae	4	1,2
Acinetobacter lwoffii	3	0,9
Burkholderia cepacia	3	0,9
Salmonella group	3	0,9
Acinetobacter junli	2	0,6
Enterobacter cloacae complex	2	0,6
Haemophilus influenzae	2	0,6
Stenotrophomonas maltophilia	2	0,6
Acinetobacter haemolyticus	1	0,3
Acinetobacter pitti	1	0,3
Aeromonas hydrophyla	1	0,3
Campylobacter coli	1	0,3
E loacae pompli	1	0,3
Klebsiella oxytoca	1	0,3
Pseudomonas-luteola	1	0,3
Salmonella ser. paratyphi B	1	0,3
Serratia odorifera	1	0,3
Serratia-marcescens	1	0,3

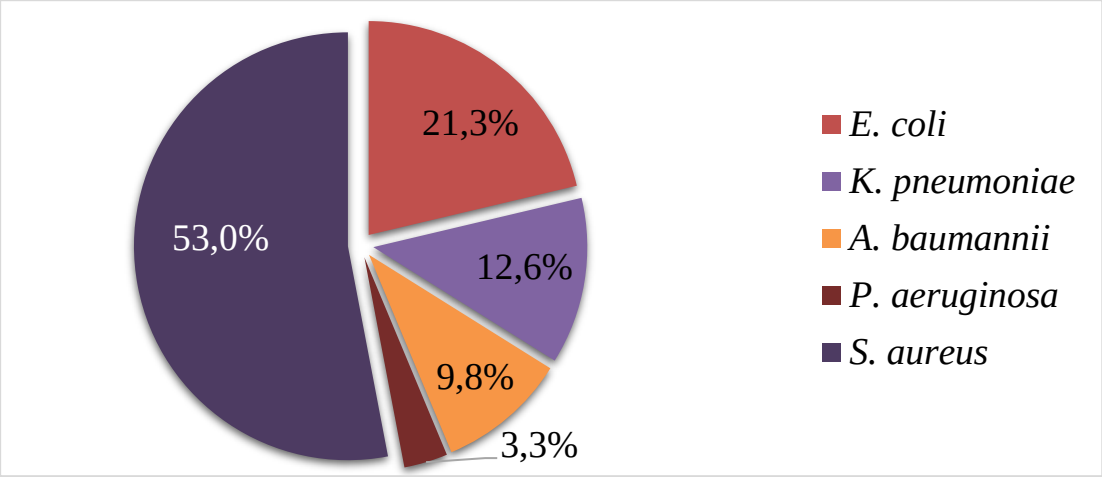
Tên vi khuẩn	Số lượng	Tỉ lệ %
Tổng Gram (-)	**157**	**48,0**
Gram (+)		
Staphylococcus aureus	**129**	**39,4**
Streptococcus pneumoniae	20	6,1
Enterococcus faecium	3	0,9
Enterococcus faecalis	2	0,6
Streptococcus mitis	2	0,6
Streptococcus sanguinis	2	0,6
Streptococcus pyogenes	2	0,6
Leuconostoc citreum	1	0,3
Sphingomonas paucimobilis	1	0,3
Sphingobacterium spiritivorum	1	0,3
Staphylococcus epidermidis	1	0,3
Staphylococcus haemolyticus	1	0,3
Staphylococcus hominis	1	0,3
Streptococcus mutan	1	0,3
Streptococcus agalactiae	1	0,3
Streptococcus gordonii	1	0,3
Streptococcus anginosus	1	0,3
Tổng Gram (+)	**170**	**52,0**
Total	**327**	**100**

Nhận xét:

- Nhóm vi khuẩn Gram âm; *E. coli* là chiếm tỉ lệ cao nhất với 16,2%, tiếp theo là các vi khuẩn *K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa* chiếm tỉ lệ lần lượt là 9,8%, 8,3%, 2,8%.
- Nhóm vi khuẩn Gram dương; *S. aureus* chiếm tỉ lệ cao nhất với 39,4%.

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

Do các căn nguyên vi khuẩn khác chiếm tỉ lệ thấp, cùng với khả năng có thể thực hiện được của luận án vì vậy chúng tôi tiến hành tập trung phân tích mối liên quan về kiểu gen của 5 vi khuẩn thường gặp gồm *tụ cầu vàng*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *trực khuẩn mủ xanh* và *A. baumannii*. Sau khi định danh lại bằng hệ thống MALDI-Biotyper cuối cùng có 183 chủng thuộc 5 loài vi khuẩn trên được tiến hành phân tích để tìm mối liên hệ về kiểu gen kết quả như sau:



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

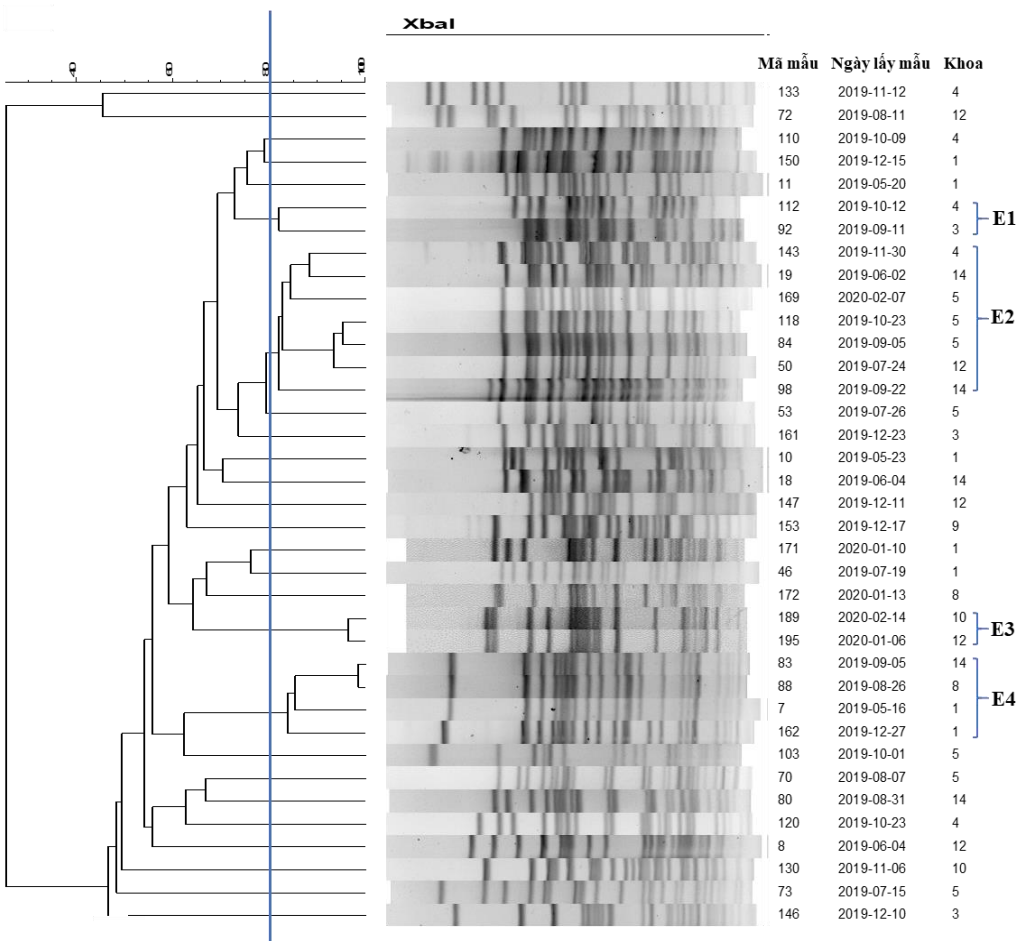
Nhận xét:

Trong tổng số 183 chủng vi khuẩn phân tích gen (Phụ lục 3), chiếm ưu thế nhất là *tụ cầu vàng* với 97 chủng (53,0%), tiếp theo là *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

Kết quả phân tích dữ liệu PFGE bằng phần mềm Bionumerics 6.6.11 cho thấy nhìn chung kiểu gen của các chủng *E. coli* có độ tương đồng không cao. Chỉ có 4 nhóm genotype có độ tương đồng về kiểu gen ≥80%, ký hiệu từ E1 - E4 (Hình 3.3). 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.

Nhóm E1, E3 đều gồm 2 chủng phân lập cùng năm nhưng tại các khoa khác nhau. Đáng chú ý là 2 chủng thuộc nhóm E3 được phân lập tại Khoa Ung bướu và Khoa Gan mật đầu năm 2020 có độ tương đồng >95%. Nhóm E2 có 7 chủng (6 chủng năm 2019 và 1 chủng năm 2020) được phân lập từ các Khoa khác nhau trong đó có 2 chủng cùng phân lập từ TT truyền nhiễm trong thời gian (9/2019-10/2019) có độ tương đồng về kiểu gen > 95%. Cả 4 chủng của nhóm E4 đều phân lập năm 2019.

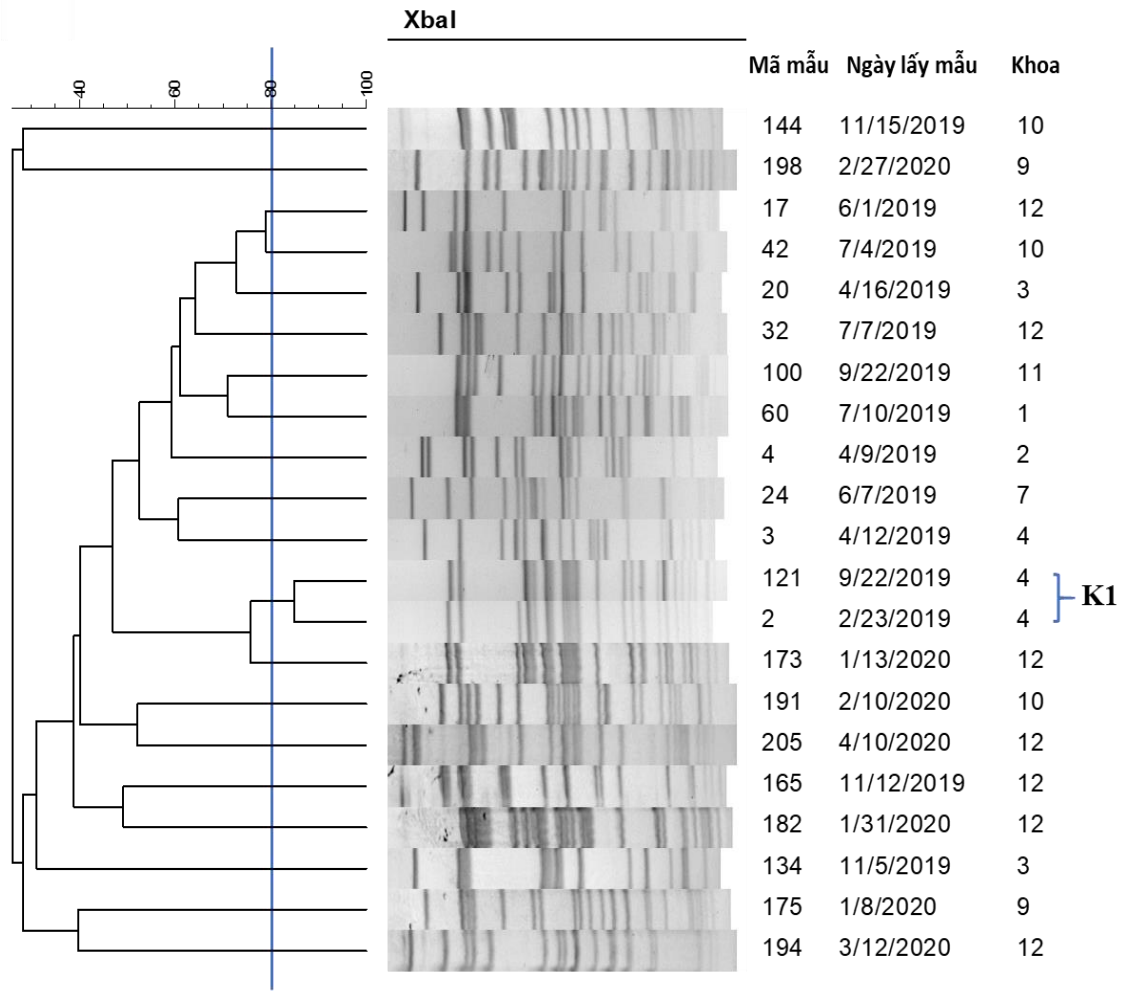


Hình 3.3. Cây phân loại kiểu gen của các chủng E. coli

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 rất 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 Điều trị tích cực năm 2019 (Hình 3.4).

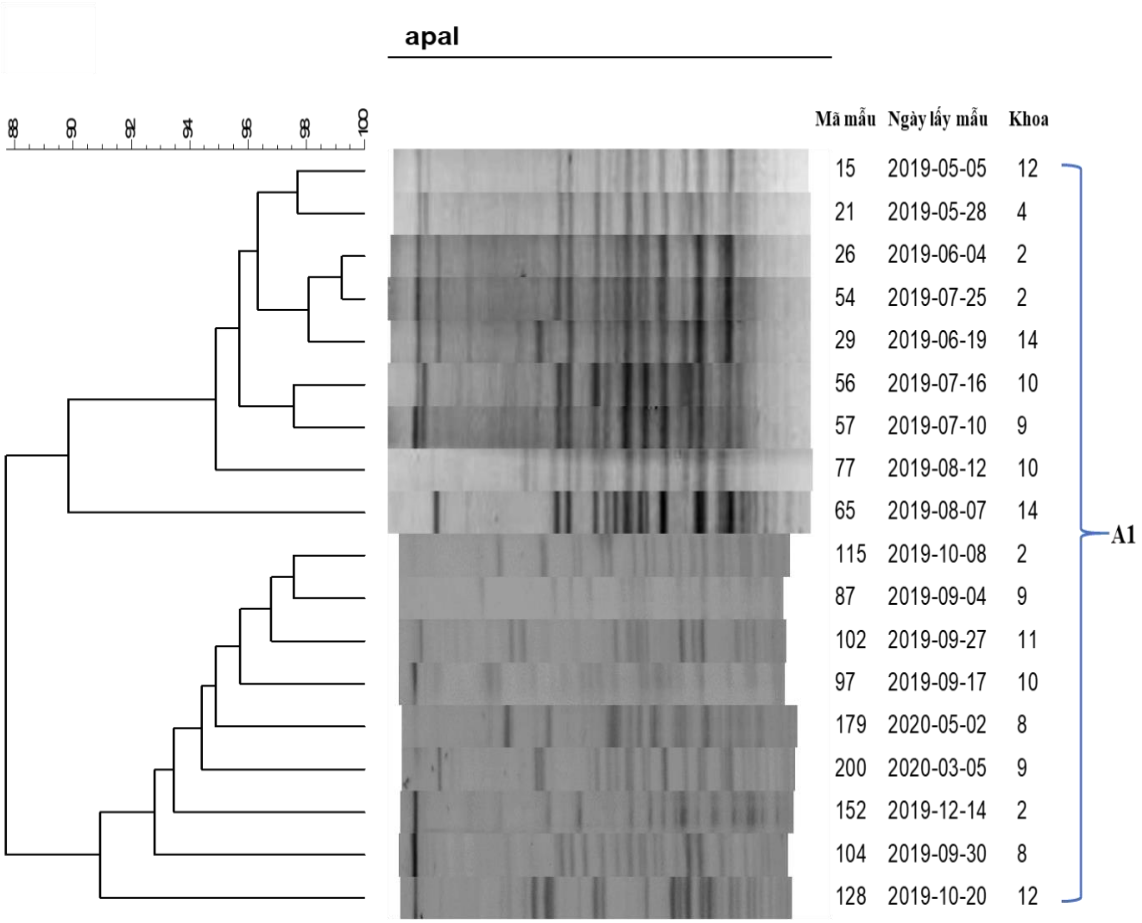


Hình 3.4. Cây phân loại kiểu gen của các chủng K. pneumoniae

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. Mối liên hệ về kiểu gen của vi khuẩn A. baumannii

Khác hoàn toàn với *K. pneumoniae*, các chủng *A. baumannii* có độ tương đồng rất cao về kiểu gen (≥80%) nên toàn bộ các chủng đều thuộc nhóm genotype A1 (Hình 3.5) khá đa dạng khoa cấy máu (8 khoa khác nhau) và trong khoảng từ tháng 5/2019 đến tháng 05/2020. Trong đó 2 chủng 26 và 54 phân lập từ Trung tâm Tim mạch có độ tương đồng gần 100%.

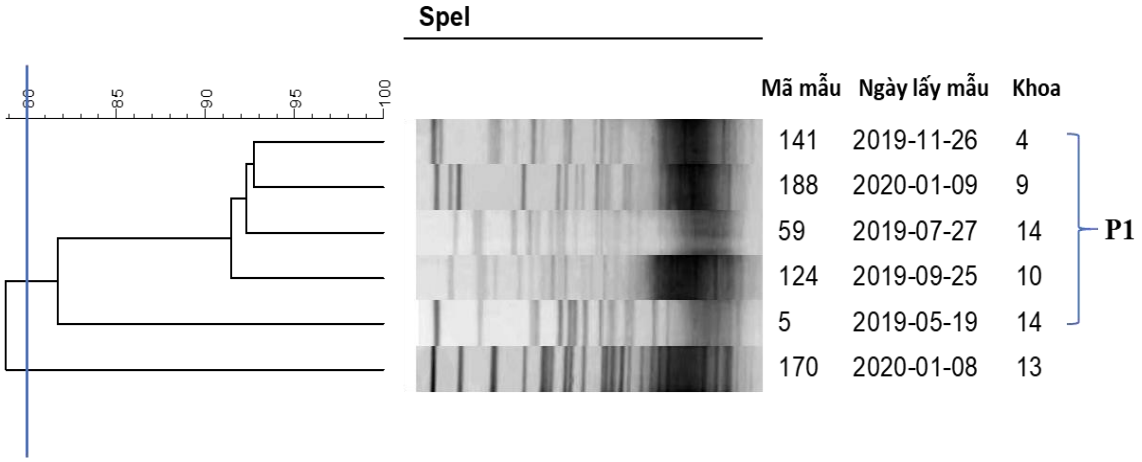


Hình 3.5. Cây phân loại kiểu gen của các chủng A. baumannii

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 phân lập trong năm 2019 (Hình 3.6).

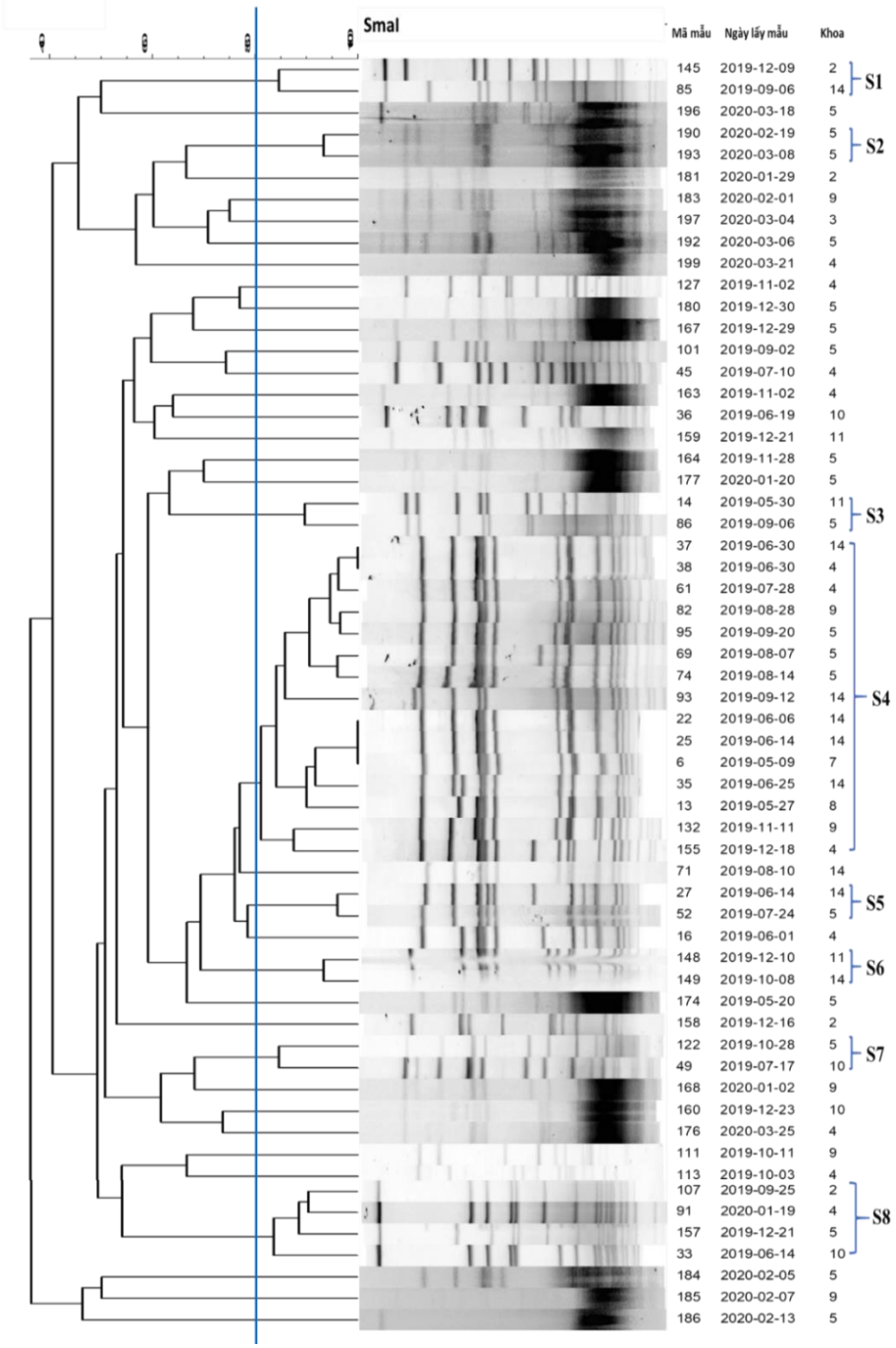


Hình 3.6. Cây phân loại kiểu gen của các chủng P. aeruginosa

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

Ngoại trừ 1 số chủng enzyme SmaI không phân mảnh được bộ gen của vi khuẩn, còn lại các chủng *S. aureus* có số nhóm genotype nhiều nhất trong các loại vi khuẩn với 8 nhóm (kí hiệu từ S1-S8). 6 nhóm S1, S2, S3, S5, S6, S7 gồm 2 chủng, nhóm S8 gồm 4 chủng và nhóm lớn nhất S4 gồm 15 chủng. Ngoại trừ nhóm S2 chỉ gồm các chủng phân lập từ cùng 1 khoa trong cùng 1 năm, các nhóm còn lại đều gồm các chủng phân lập từ các khoa khác nhau trong giai đoạn 2018-2020. 02 chủng thuộc nhóm S2 có độ tương đồng về kiểu gen ≥90% đều được phân lập từ TT Truyền nhiễm năm 2020. Đáng chú ý là 1 số chủng có độ tương đồng về kiểu gen lên đến 100% trong nhóm S4 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 từ tháng 5 đến tháng 6 năm 2019.



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 loại kháng sinh (n=183)

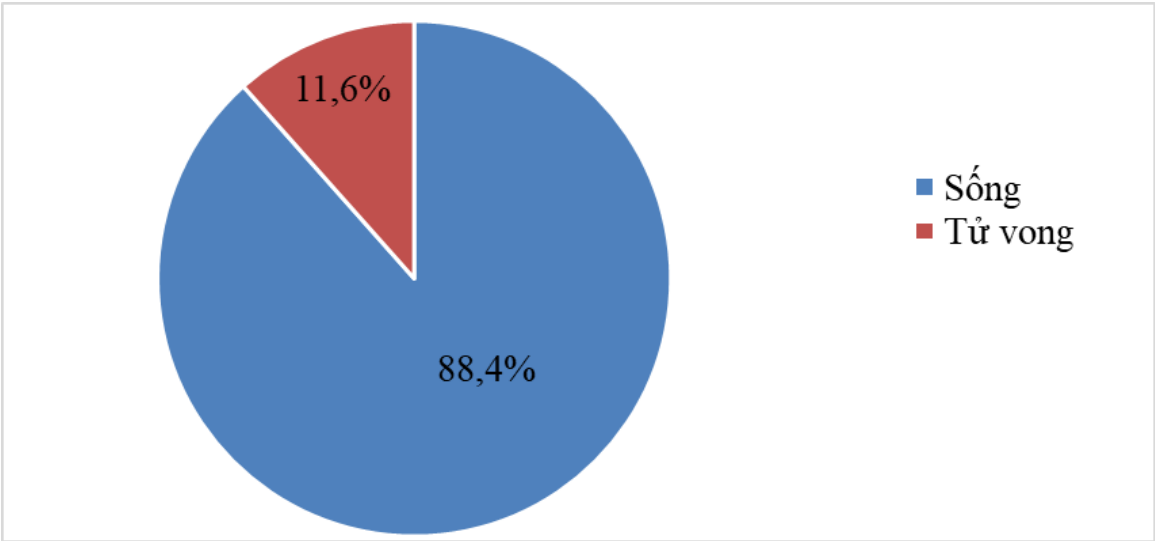
Kháng sinh	Số lượng chủng kháng					Tổng số	Tỉ lệ (%)
	E. coli (n=39)	*K. pneumoniae (n=23)*	*A. baumannii (n=18)*	*P. aeruginosa (n=6)*	*S. aureus (n=97)*		
Nhóm Aminoglycosides							
Gentamicin	13	11	5	1	13	43	23,5
Nhóm Fluoroquinolones							
Levofloxacin	17	6	4	0	7	34	18,6
Nhóm Sulfonamides							
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:

Trong phạm vi nghiên cứu này chúng tôi phân tích đặc tính kháng kháng sinh của 183 chủng vi khuẩn gây bệnh thường gặp kết quả như sau:

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

3.3. Phân tích một số yếu tố liên quan đến tử vong



Hình 3.8. Tỉ lệ tử vong do nhiễm khuẩn huyết của trẻ em từ 1 tháng đến dưới 15 tuổi từ 2018-2020

Nhận xét:

- Tử vong trong nghiên cứu là 38 trường hợp, chiếm tỉ lệ 11,6%.

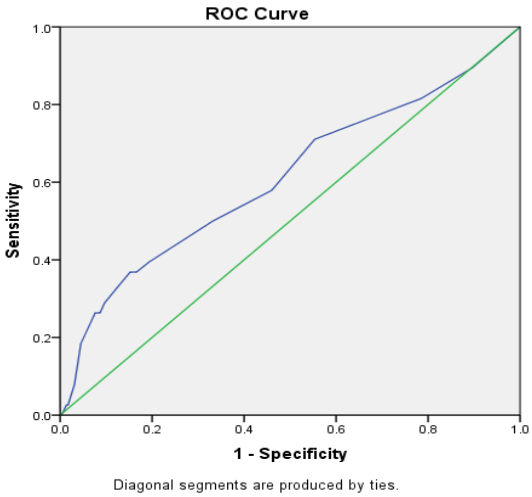
Bảng 3.13: Phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố dịch tễ và tử vong

Yếu tố	Tử vong n (%)	Sống n (%)	p	OR (95% CI)
Tuổi: > 12 th:	22 (57,9)	150 (51,9)	0,487	1,0
≤ 12 th:	16 (42,1)	139 (48,1)		1,27 (0,64-2,52)
Giới: Nữ:	19 (50,0)	128 (44,3)	0,506	1,0
Nam:	19 (50,0)	161 (55,7)		1,26 (0,64-2,47)
Suy dinh dưỡng: Có:	10 (26,3)	72 (24,9)	0,851	1,0
Không:	28 (73,7)	217 (75,1)		1,08 (0,49-2,32)
Bệnh nền: Có:	21 (55,3)	121 (41,9)	0,122	1,0
Không:	17 (44,7)	168 (58,1)		1,72 (0,87-3,39)
Thời gian mắc bệnh: > 5 ngày:	19 (50,0)	96 (33,2)	0,048	1,0
≤ 5 ngày:	19 (50,0)	193 (66,8)		2,01 (1,07-3,98)
Nhiễm khuẩn BV: Có:	21 (55,3)	92 (31,8)	0,006	1,0
Không:	17 (44,7)	197 (68,2)		2,65 (1,33-5,25)

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

Nhận xét:

- Thời gian mắc bệnh trên 5 ngày có liên quan rõ rệt đến tỉ lệ tử vong, p=0,048; OR=2,01. 95%CI: 1,07-3,98.
- Nhiễm khuẩn huyết bệnh viện có liên quan chặt chẽ đến tỉ lệ tử vong, p=0,006; OR=2,65. 95%CI: 1,33-5,25.



Hình 3.9: Biểu đồ ROC của thời gian mắc bệnh và kết quả điều trị.

Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong ROC của thời gian mắc bệnh là 0,610, khoảng tin cậy 95% từ 0,505 đến 0,716. Điểm cắt tách biệt giữa nhóm sống và tử vong là 5 ngày, với độ nhạy là 0,579 và độ đặc hiệu là 1-0,460.

Bảng 3.14: Liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng và tử vong.

Các yếu tố	Tử vong	Sống	p	OR (95% CI)
Sốt: Có:	31 (81,6)	248 (85,8)	0,481	1,0
Không:	7 (18,4)	41 (14,2)		0,73 (0,30-1,77)
Suy hô hấp: Có:	32 (84,2)	85 (29,4)	<0,001	1,0
Không:	6 (15,8)	204 (70,6)		12,8 (5,16-31,7)
Suy tuần hoàn: Có:	32 (84,2)	44 (15,2)	<0,001	1,0
Không:	6 (15,2)	245 (84,8)		29,7 (11,7-75,2)
Suy TKTW: Có:	30 (78,9)	81 (28,0)	<0,001	1,0
Không:	8 (21,1)	208 (72,0)		9,63 (4,23-21,9)
Suy thận: Có:	7 (18,4)	13 (4,5)	0,004	1,0
Không:	31 (81,6)	276 (95,5)		4,79 (1,78-12,9)
Rối loạn đông máu: Có:	16 (42,1)	46 (15,9)	0,001	1,0
Không:	22 (57,9)	243 (84,1)		3,84 (1,87-7,87)

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

Nhận xét:

- Suy hô hấp có liên quan rõ rệt đến tỉ lệ tử vong, p<0,001; OR=12,8. 95%CI: 5,16-31,7.
- Suy tuần hoàn có liên quan chặt chẽ đến tỉ lệ tử vong, p<0,001; OR=29,7. 95%CI: 11,7-75,2.
- Suy TKTW có liên quan đến tier lệ tử vong, p<0,001; OR=9,63; 95%CI: 4,23-21,9.
- Suy thận có liên quan mạnh đến tỉ lệ tử vong, p=0,004; OR=4,79; 95%CI: 1,78-12,9.
- Rối loạn đông máu có liên quan đến tử vong, p=0,001; OR=3,84; 95%CI: 1,87-7,87.

Bảng 3.15: Liên quan một số yếu tố dịch tễ, lâm sàng và tử vong qua phân tích hồi quy đa biến

Yếu tố	p	OR	95% CI
Số ngày nằm viện >5	Không có ý nghĩa		
NKBV	Không có ý nghĩa		
Suy hô hấp	Không có ý nghĩa		
Suy tuần hoàn	**<0,001**	**11,84**	**3,98-39,74**
Suy TKTW	Không có ý nghĩa		
Suy thận	Không có ý nghĩa		
Rối loạn đông máu:	**0,032**	**2,67**	**1,16-6,93**

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

Nhận xét:

- Qua phân tích đa biến, các yếu tố dịch tễ và lâm sàng liên quan đến tử vong của bệnh nhân là *suy tuần hoàn* và *rối loạn đông máu*.

Bảng 3.16. Liên quan giữa chỉ số về tuần hoàn và 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: < 40: ≥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 tử vong

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

[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 và 4,13 so với bệnh nhân không sử dụng 2 thuốc này với p=0,014 và p= 0,023.

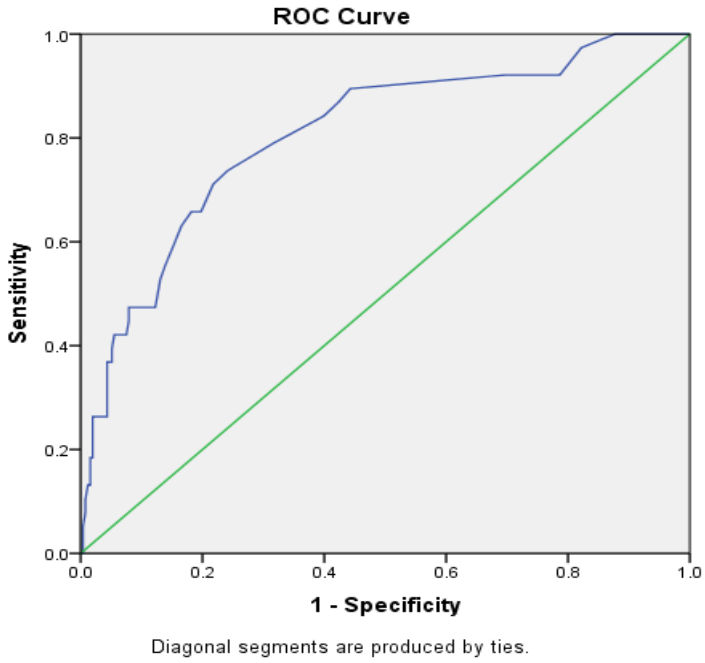
Bảng 3.18: Liên quan một số chỉ số cận lâm sàng và tử vong

Yếu tố	Tử vong	Sống	p	OR (95% CI)
Bạch cầu	13,167	18,450	0,004	-5,28 (-8,83-1,73)
CRP	180,868	150,192	0,038	30,7 (1,69-59,67)
Albumin	29,087	33,801	<0,001	-4,71 (-7,15-2,27)
Đường máu	7,31	6,62	0,267	0,68 (-0,09-1,46)
Natri	137,6	135,7	0,230	1,84 (-1,12; 4,89)
Kali	3,82	3,90	0,555	-0,08 (-0,36-0,20)
HCO3	21,14	21,98	0,447	-0,85 (-3,07-1,38)
Lactate	3,73	1,60	**<0,001**	**2,12 (1,16-3,09)**

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

Nhận xét:

- Bạch cầu có liên quan chặt chẽ đên tử vong, p=0,004; OR = -5,28; 95%CI: -8,83-1,73.
- Nồng độ CRP cao có liên quan rõ rệt đến tử vong, p=0,038; OR= 30,7; 95%CI: 1,69-59,67.
- Albumin thấp liên quan rõ rệt đến tỉ vong, p < 0,001; OR=-4,71; 95%CI: -7,17-2,27.
- Nồng độ lactate cao hơn nhóm tử vong và liên quan chặt chẽ đến tỉ lệ tử vong, p<0,001; OR = 2,12; 95%CI: 1,16-3,09.



Hình 3.10: Biểu đồ ROC của Lactate và kết quả điều trị.

Nhận xét:

- Diện tích dưới đường cong ROC của lactate máu là 0,806, khoảng tin cậy 95% từ 0,729 đến 0,884. Điểm tách biệt giữa nhóm sống và tử vong là 2,65 mmol/l, với độ nhạy là 0,737 và độ đặc hiệu là 1-0,241.

Bảng 3.19: Phân tích đa biến một số trị số cận lâm sàng tử vong

Yếu tố	**p**	**OR**	**95% CI**
Bạch cầu	0,003	1,07	1,02-1,12
CRP	Không có ý nghĩa		
Albumin	Không có ý nghĩa		
Lactate >2,65 mmol/l	<0,001	8,41	3,65-19,37

Nhận xét:

- Sau phân tích đa biến, các yếu tố cận lâm sàng còn lại thực sự có giá trị cho tiên lượng tử vong là *bạch cầu* và *lactate trên 2,65 mmol/l*.

Bảng 3.20: Phân tích đa biến bước 2 các yếu tố liên quan đến 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 tập hợp một số yếu tố nguy cơ tử vong trong nghiên cứu, các yếu tố nguy cơ tử vong 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.

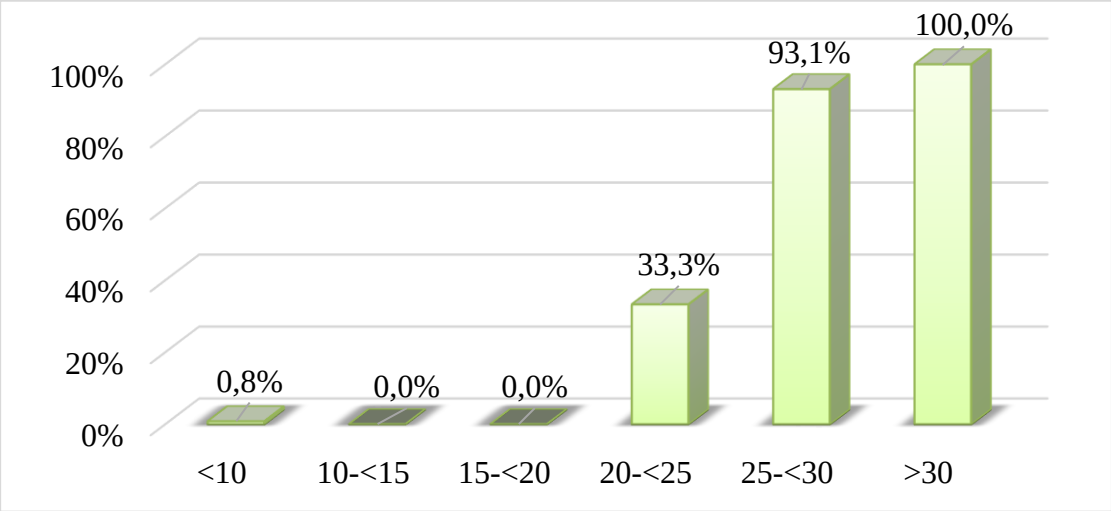
Bảng 3.21. Mối liên quan giữa suy tạng và tử vong

	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:

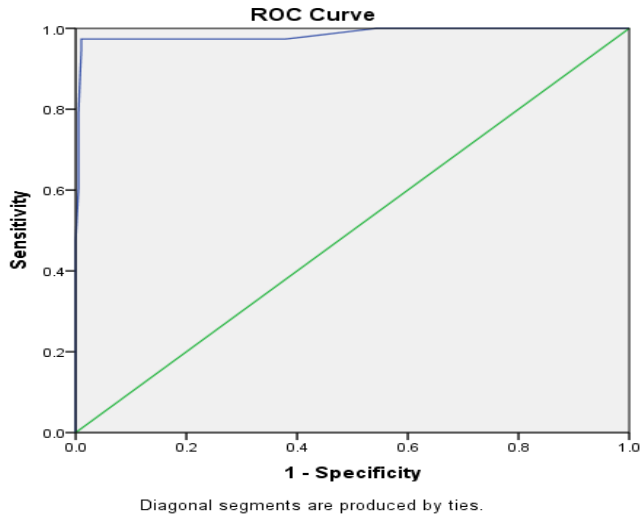
- Suy đa tạng liên quan đến tình trạng tử vong của bệnh nhân (p<0,0001).
- Những bệnh nhân suy từ 5 tạng trở lên có nguy cơ tử vong cao gấp 5,9 lần so với những bệnh nhân suy 3-4 tạng (95%CI: 2,0-17,6) và gấp 75 lần so với những bệnh nhân suy dưới 2 tạng (95%CI: 20,1-280,3).



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

Nhận xét:

- Tỉ lệ tử vong thực tế 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 của điểm PRISM là 0,99, khoảng tin cậy 95% từ 0,96 đến 1,00 với p<0,001. Điểm cắt tách biệt giữa nhóm sống và tử vong của PRISM là 22,5 điểm với độ nhạy là 0,97 và độ đặc hiệu là 0,99.

Bảng 3.22. Giá trị tiên lượng tử vong theo thang điểm PRISM

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 trường hợp tử vong ở các bệnh nhân nặng tử vong có điểm PRISM trên 22,5, tương đương 97,4%.

CHƯƠNG 4
BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm dịch tễ

4.1.1.1. Đặc điểm về tuổi

Diễn biến lâm sàng của NKH rất đa dạng, phụ thuộc vào nhiều yếu tố, một trong những yếu tố đó là tuổi, có nhiều nghiên cứu ghi nhận mối liên quan giữa tuổi với tần suất mắc và tỉ lệ tử vong do NKH gây nên.

Theo thống kê của WHO, NKH gây ra 19% tổng số ca tử vong ở trẻ em trên toàn cầu, với tỉ lệ mắc cao nhất ở trẻ dưới 1 tuổi [119]. 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% (bảng 3.1). Trên thế giới có nhiều nghiên cứu phân tích sự phân bố về tuổi ở trẻ em mắc NKH. Nghiên cứu của R.S. Watson và cộng sự (2003) được tiến hành tại 7 bang của Mỹ ghi nhận tỉ lệ NKH cao nhất ở trẻ dưới 1 tuổi chiếm 69,7% [27]. Cũng tại Mỹ, theo nghiên cứu của Hartman [24]; tính riêng năm 2005 có 75.255 trẻ em mắc NKH phải nhập viện trong đó gần 65% là bệnh nhân dưới 1 tuổi. Tương tự, nghiên cứu khác của Schuller K.A (2017) cho rằng, tỉ lệ trẻ dưới 1 tuổi mắc NKH luôn ở mức cao nhất tại bất cứ thời điểm nào trong thời gian nghiên cứu 70,8% vào năm 2012 và 71,6% vào năm 2016 [44]. Ngoài ra, một nghiên cứu của tác giả A. Wolfler thực hiện tại các khoa PICU thuộc Italia trong thời gian 2004-2005 ở trẻ dưới 15 tuổi mắc NKH, kết quả cho thấy có sự khác biệt tần suất mắc NKH ở mỗi nhóm tuổi khi nằm điều trị PICU, trong đó nhóm bệnh nhân dưới 1 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (48,4%), thấp nhất là trẻ trong độ tuổi vị thành niên (8,4%) [42]. Như vậy, nếu so sánh với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài chúng tôi nhận thấy kết quả của chúng tôi tương đương về mặt phân bố tần suất mắc (nhiều nhất tại nhóm bệnh nhân dưới 1 tuổi), nhưng so sánh giá trị tuyệt đối thì tỉ lệ mắc NKH ở nhóm dưới 1 tuổi của chúng tôi thấp hơn

so với nghiên cứu của Watson R.S, Hartman và tương đương với nghiên cứu của A. Wolfler. Có sự khác biệt này là do cỡ mẫu, nghiên cứu của R.S Watson (n=1.586.253) và Schuller K.A (n=23.603) thực hiện trên cỡ mẫu lớn bao gồm cả trẻ sơ sinh, nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên cỡ mẫu nhỏ hơn. 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 với các tỉ lệ lần lượt là 65,7%, 40%, 39,5% [12, 15, 16].

Có nhiều nguyên nhân dẫn đến tình trạng trẻ càng nhỏ tuổi thì tỷ lệ mắc NKH càng cao và tỉ lệ tử vong càng lớn. Nguyên nhân chủ yếu là do tình trạng miễn dịch của trẻ em ở lứa tuổi này chưa được hoàn thiện khi mà miễn dịch thụ động bao gồm hệ thống kháng thể từ mẹ truyền sang qua rau thai hoặc qua sữa mẹ ngày càng giảm và hệ thống miễn dịch chủ động chưa được hình thành. Chính vì vậy, hiểu biết về tần suất mắc NKH ở trẻ em ở các nhóm tuổi rất cần thiết để xác định các quần thể có nguy cơ cao, từ đó đưa ra các chiến lược kiểm soát, cũng như phòng ngừa phù hợp, đồng thời tối ưu hóa việc phân phối các nguồn lực nhằm hạn chế thấp nhất những hậu quả do NKH gây ra.

4.1.1.2. Đặc điểm về giới

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 (bảng 3.1). Tuy nhiên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính giữa các nghiên cứu chưa đồng nhất. Cụ thể, nghiên cứu của Watson R.S cho biết tỉ lệ mắc NKH ở trẻ trai và trẻ gái lần lượt là 56% và 44%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001 [27]. Còn nghiên cứu của Weiss S.L và cộng sự (2015) mặc dù cũng ghi nhận tình trạng trẻ trai mắc NKH (53,3%) cao hơn trẻ gái nhưng không có sự khác biệt về tỉ lệ mắc giữa nam và nữ [25]. Tương tự, nghiên cứu của Kusum Menon và cộng sự (2022) thì thấy hơn một nửa bệnh nhi NKH là trẻ trai, chiếm 55,7% và không có sự khác biệt giữa hai giới [128]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương đồng với các nghiên cứu trên 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 về NKH trẻ em của hai tác giả Trần Minh Điển, Phùng Nguyễn Thế Nguyên [12, 16].

Có nhiều giả thuyết dựa trên những nghiên cứu được đưa ra để giải thích tình trạng này trong đó giả thuyết về hormon giới tính được phần lớn các chuyên gia chấp nhận, họ cho rằng "Nội tiết tố nam gây suy giảm miễn dịch sau nhiễm khuẩn. Ngược lại, các steroid sinh dục nữ dường như thể hiện các đặc tính bảo vệ miễn dịch khi cơ thể bị nhiễm khuẩn". Do đó, hormone giới tính nữ có thể đóng vai trò như là một yếu tố tích cực trong việc hạn chế tình trạng suy giảm miễn dịch, nâng cao khả năng đề kháng trên những bệnh nhân nữ bị nhiễm khuẩn từ đó làm giảm tỉ lệ bệnh nhân có tình trạng nhiễm khuẩn diễn biến thành NKH, NKH nặng hoặc SNK. Giả thuyết này càng được củng cố và ủng hộ khi tác giả Martin K Angele và cộng sự trong nghiên cứu của mình cho thấy vai trò quan trọng của hormone sinh dục nữ trong việc duy trì các phản ứng miễn dịch sau nhiễm khuẩn bằng cách ngăn chặn sự phát triển của yếu tố hoại tử khối u-alpha từ đó và ngăn ngừa sự diễn biến nặng hơn của bệnh cũng như làm giảm tỉ lệ tử vong do NKH gây ra [129].

4.1.1.3. Đặc điểm về dinh dưỡng

Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân trong nghiên cứu được phân loại theo biểu đồ tăng trưởng của Tổ chức Y tế Thế giới [130]. Theo nhận định của nhiều tác giả, NKH thường gặp ở trẻ suy dinh dưỡng (SDD), đặc biệt là SDD nặng. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có 25,1% trẻ SDD tại thời điểm nhập viện và tập trung nhiều ở lứa tuổi dưới 1 tuổi (bảng 3.1). Tỉ lệ này tương đương với nghiên cứu của tác giả Changxue Xiao được thực hiện tại trung tâm điều trị nhi khoa thuộc các tỉnh Tây Nam Trung Quốc, tỉ lệ trẻ SDD trong nghiên cứu là 24,12%, trong đó, NKH nặng và SNK chiếm 72,5% tổng số các trường hợp SDD [131]. Nếu so sánh với nghiên cứu của hai tác giả Dolly Villegas và Desy Rusmawatiningtyas, tỉ lệ SDD trong hai nghiên cứu này lần lượt là 42% và

32,4% thì 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 [131-133]. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Changxue Xiao phân tích trên toàn bộ trẻ NKH nhập viện bao gồm các trường hợp NKH, NKHN và SNK, trong khi đối tượng nghiên cứu của Desy Rusmawatiningtyas là những trẻ đang điều trị tại PICU, nơi có nhiều bệnh nhi đang ở tình trạng bệnh nghiêm trọng hơn nên tỉ lệ trẻ SDD có thể cao hơn. Ngoài ra, một nghiên cứu tổng quan được thực hiện gần đây dựa trên dữ liệu của 145.461 bệnh nhân thu thập từ 35 quốc gia thuộc các châu lục cũng chứng minh rằng không có mối liên quan nào được ghi nhận giữa tình trạng dinh dưỡng (béo phì hoặc SDD) và tỉ lệ tử vong. Tuy nhiên nghiên cứu này lại tìm thấy được bằng chứng chứng minh tỉ lệ tử vong gia tăng ở những bệnh nhân nhiễm trùng bị SDD cấp tính nặng [128].

Tại Việt Nam, hiện nay có một số nghiên cứu đề cập đến tình trạng dinh dưỡng ở trẻ mắc NKH, nổi bật là các nghiên cứu của Bùi Quốc Thắng (2006), Trần Minh Điển (2010), Phùng Nguyễn Thế Nguyên (2012), theo đó tỉ lệ bệnh nhi NKH kèm SDD của các tác giả trên lần lượt là 26,2%, 32,4% và 14,9%. Nếu so sánh với các nghiên cứu trên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi (25,1%) tương đồng với kết quả nghiên cứu của Bùi Quốc Thắng, thấp hơn so với kết quả của Trần Minh Điển và cao hơn so với nghiên cứu của Phùng Nguyễn Thế Nguyên [12, 15, 16]. Sự khác biệt được giải thích bởi nghiên cứu của Trần Minh Điển được tiến hành trên những bệnh nhân SNK, là những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý rất nặng, thường gặp trên những người bệnh có thể trạng yếu và SDD dẫn đến giảm khả năng đề kháng và gây rối loạn các cơ chế miễn dịch bảo vệ cơ thể, trong đó quan trọng nhất là làm thay đổi khả năng kết dính, hóa hướng động và thực bào của bạch cầu. Ngoài ra, trên những người bệnh có tình trạng SDD sẽ thiếu hụt các yếu tố vi lượng để tổng hợp các kháng thể miễn dịch từ đó làm cơ thể dễ bị tổn thương bởi các yếu tố gây bệnh cũng như hạn chế khả năng tự giới hạn của cơ thể khi mắc bệnh. Còn trong nghiên cứu của Phùng

Nguyễn Thế Nguyên, tác giả đã loại trừ các bệnh nhân mắc bệnh lý bẩm sinh thường gây SDD ở trẻ em như tim bẩm sinh tím, bại não, hay các bất thường như suy gan, suy thận nên tỉ lệ SDD thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.1.4. Tình trạng tiêm chủng

Hiện nay, tần suất mắc và tỉ lệ tử vong do NKH ở trẻ em vẫn ở mức cao. Đặc biệt ở các nước đang và kém phát triển, khu vực có thu nhập thấp, nơi mà tỉ lệ tiêm chủng và điều kiện vệ sinh hạn chế có liên quan chặt chẽ đến tỉ lệ mắc các bệnh truyền nhiễm [52]. Theo thống kê của WHO, khoảng 85% các trường hợp tử vong liên quan đến NKH được ghi nhận ở các quốc gia có thu nhập thấp, tỉ lệ này ở các nước phát triển rất thấp chỉ khoảng 15,2% [9].

Một trong những nguyên nhân dẫn đến tình trạng này đó là vấn đề tiêm chủng. Kết quả điều tra trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, vấn đề tiêm chủng ở trẻ rất đáng quan ngại, chiếm tới hơn 70% trẻ chưa được tiêm chủng đầy đủ hoặc chưa từng tiêm chủng (bảng 3.3). Hiện nay, chương trình tiêm chủng mở rộng đã được triển khai khắp toàn cầu và ngăn ngừa một cách hiệu quả tỉ lệ gia tăng NKH và hậu quả của nó gây nên nhưng thực tế tỉ lệ trẻ em mắc NKH do các vi khuẩn *Haemophilusenzae* loại B (HIB), *phế cầu* và *não mô cầu* vẫn khá cao kể cả tại quốc gia phát triển như Mỹ, hoặc Châu Âu [52].

Theo tổ chức Y tế thế giới, hàng năm vi khuẩn HIB vẫn gây ra ít nhất 3 triệu ca bệnh nặng và gần 400.000 ca tử vong chủ yếu ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 2 tuổi [134]. Năm 2019, CDC Hoa Kỳ đã đưa ra thống kê về tình trạng bệnh lý do HIB gây nên trong đó tính trên tổng số trẻ em toàn nước Mỹ thì 85% các trường hợp NKH do vi khuẩn HIB gây nên là ở nhóm trẻ dưới 5 tuổi. Mặc dù việc phòng ngừa sự tác động và lây lan của HIB có thể thực hiện được thông qua tiêm chủng lên đến 100% [135] nhưng trên thực tế hiệu quả chương trình tiêm chủng còn hạn chế. Nghiên cứu của Dolly Villegas [132] thực hiện tại California trên 220 trẻ mắc NKH nhập viện thì thấy tỉ lệ bệnh nhân được tiêm đầy đủ các mũi vacxin theo chương trình chiếm 55%, còn lại 45% là các trường hợp không tiêm hoặc tiêm không đầy đủ các loại vacxin. Tỉ lệ này còn cao hơn

rất nhiều tại các quốc gia có nguồn lực nghèo hơn.

Tại khu vực Châu Phi cận Sahara, mỗi năm có khoảng 4,6 triệu trẻ em tử vong trước 5 tuổi và phần lớn các trường hợp tử vong này đều liên quan đến tình trạng tiêm phòng vacxin do hầu hết các cơ sở y tế đều thiếu nguồn lực để thực hiện chương trình tiêm chủng. Tại Kenya (một trong số quốc gia kém phát triển tại Châu Phi), trong một nghiên cứu về tỉ lệ NKH trẻ em tại một bệnh viện quận Kilifi, nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ NKH do các tác nhân như HIB, phế cầu và Ecoli chiếm hơn 70% tổng số chủng phân lập được và hầu như các bệnh nhân trong nghiên cứu đều không được hưởng đầy đủ chương trình tiêm chủng mở rộng, cũng theo nghiên cứu này, 4,9% số ca tử vong tại bệnh viện ở trẻ em thuộc nhóm từ 2 tháng-5 tuổi là do HIB [136].

Tương tự như Hib, *phế cầu* là một trong những nguyên nhân chính gây nhiễm trùng huyết và các bệnh viêm phổi nghiêm trọng khác ở trẻ em, là nguyên nhân gây ra một triệu ca tử vong ở trẻ em mỗi năm. Mặc dù cũng được triển khai tại 155 quốc gia trên thế giới nhưng tỉ lệ bao phủ liều thứ ba trên toàn cầu chỉ khoảng 60% và có sự khác biệt lớn giữa các vùng, khu vực Châu Âu ước tính có phạm vi bao phủ 83%, trong khi khu vực Tây Thái Bình Dương chỉ là 23% [136]. Thực tế đã chứng minh tính hiệu quả trong việc ngăn ngừa tỉ lệ NKH do phế cầu bằng việc tiêm phòng đầy đủ, nghiên cứu của Adam D Irwin và cộng sự đã ghi nhận tỉ lệ NKH nói chung ở trẻ em có thể giảm đến 10,6% nếu tiêm phòng đầy đủ, đặc biệt vacxin liên hợp phế cầu có thể làm giảm tỉ lệ NKH do phế cầu lên đến 49% [50]. Nhằm mục đích nâng cao vai trò của vacxin trong việc giảm tỉ lệ tử vong do nhiễm trùng huyết ở trẻ em, hội Hồi sức Nhi khoa Thế giới đã phát động sáng kiến NKH Nhi khoa toàn cầu. Cơ sở lý luận của chương trình dựa trên các nghiên cứu cho rằng bằng các biện pháp can thiệp đơn giản như: chương trình tiêm chủng, nước sạch, dinh dưỡng kết hợp việc điều trị kháng sinh sớm…có thể làm giảm đáng kể tỉ lệ tử vong liên quan đến nhiễm trùng huyết.

4.1.1.5. Đặc điểm bệnh nền

Vấn đề mắc bệnh lý nền kèm theo ở bệnh nhi NKH đã được báo cáo từ nhiều nghiên cứu trên thế giới. 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, chiếm lần lượt 25,4%, 19,0% và 14,8%. Các nhóm bệnh như thần kinh, huyết học, thiếu hụt miễn dịch...chiếm tỉ lệ không đáng kể, dưới 10% (bảng 3.4). 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%). Nhóm trẻ lớn hơn, rối loạn thần kinh cơ là bệnh lý thường gặp. Bệnh lý nền ung thư xuất hiện nhiều ở nhóm 10-14 tuổi và chủ yếu là bệnh máu ác tính [27]. Năm 2013, tác giả Hartman và cộng sự tìm hiểu về tỉ lệ NKH ở trẻ em tại Hoa Kỳ cho biết, tỉ lệ trẻ mắc các bệnh kết hợp trong những năm 1995, 2000 và 2005 có xu hướng giảm dần (năm 1995 là 63,3%, năm 2000 là 58,8% và năm 2005 là 49,7%), trong đó rối loạn thần kinh - cơ, tim mạch và hô hấp là những bệnh đi kèm phổ biến nhất trong thời gian đó [24]. Một nghiên cứu khác của Ruth và cộng sự (2014) thu thập từ 43 bệnh viện Nhi tại Hoa Kỳ cho thấy, tỉ lệ trẻ NKH nặng có ít nhất một bệnh kèm theo có xu hướng tăng lên; từ 64,9% (2002) lên 76,6% (2012), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$ [53].

Các nghiên cứu cũng tìm được bằng chứng chứng minh nguy cơ tử vong của trẻ có liên quan đến các bệnh kèm theo, cụ thể là trẻ mắc các bệnh ác tính, ung thư, huyết học, miễn dịch, tim mạch có nguy cơ tử vong cao hơn trẻ không mắc bệnh [53]. 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% [25]. Tuy nhiên, mối liên quan giữa các bệnh kết hợp và tỉ lệ tử vong giữa các nghiên cứu không đồng nhất. Sự khác biệt về kết quả giữa các nghiên cứu có thể do sự khác biệt về quần thể nghiên cứu, độ chính xác của cơ sở dữ liệu, quá trình chẩn đoán, điều trị và sự phát triển của hệ thống y tế của cơ sở nghiên cứu.

4.1.2. Vị trí, phân loại và tỉ lệ sốc nhiễm khuẩn

4.1.2.1. 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% (bảng 3.2).

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 nghiên cứu của 2 tác giả Watson và Weiss [25, 27]. Tuy nhiên, nếu so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với dữ liệu từ nghiên cứu của tác giả Jacobs và cộng thì có sự khác nhau về vị trí ổ nhiễm khuẩn. Trong nghiên cứu của Jacobs, nhiễm khuẩn thần kinh là nhiễm khuẩn gặp nhiều nhất chiếm 49,7%, tiếp đến nhiễm khuẩn tiêu hóa (23,7%), nhiễm khuẩn hô hấp (20,7%), tiết niệu (18,7%)… Sự khác biệt này là do nghiên cứu của Jacobs và cộng sự được thực hiện trên những bệnh nhân SNK vào những năm 1990, thời điểm mà Vacxin phế cầu, Haemophilusenzae và đặc biệt là não mô cầu chưa được triển khai rộng rãi trên toàn cầu, điều đó dẫn đến tần suất bệnh nhân mắc viêm màng não khá cao. Gần đây, một nghiên cứu cắt ngang thực hiện tại các trung tâm PICU thuộc miền Nam Trung Quốc của tác giả Changxue Xiao cũng ghi nhận ba vị trí nhiễm khuẩn thường gặp nhất là nhiễm khuẩn hô hấp (37,6%), tiêu hóa (24,5%) và nhiễm khuẩn thần kinh (12,7%) [131]. Từ các thống kê trên, người ta gợi ý rằng ổ nhiễm khuẩn tiên phát dẫn đến NKH liên quan đến nhiều bệnh lý ở trẻ em và biểu hiện ở các cơ quan khác nhau [25, 137].

Trong thực tiễn lâm sàng, khám xét một cách toàn diện để phát hiện sớm,

kịp thời các triệu chứng, từ đó có thể tìm thấy ổ nhiễm khuẩn tiên phát dẫn đến NKH là điều cần thiết. Nhiễm khuẩn vùng đầu, mặt, cổ thường gợi ý bởi các dấu hiệu như đau tai, đau họng, hạch phản ứng dưới hàm. Các triệu chứng đặc thù như ho, khó thở, rút lõm ngực, rales phổi thường là dấu hiệu của nhiễm khuẩn hô hấp. Nhiễm khuẩn tiêu hóa thường có các triệu chứng tiêu chảy, nôn ói, đau bụng, bụng chướng. Bệnh lý viêm ruột thừa, thủng tạng rỗng, nhiễm khuẩn đường mật là những bệnh lý có nguy cơ diễn biến thành NKH. Nhiễm khuẩn hệ tiết niệu triệu chứng kín đáo, có thể chỉ sốt, đau bụng vùng tiểu khung, tiểu buốt, tiểu rắt, nhưng tỉ lệ diễn biến thành NKH khá cao (7%-10%). Triệu chứng lâm sàng của nhiễm khuẩn thần kinh đôi khi khó xác định đặc biệt ở trẻ em, nhất là giai đoạn sớm, sự thay đổi tri giác ở các mức độ là biểu hiện tổn thương não, các dấu hiệu gáy cứng, thóp phồng…gợi ý một kích thích thần kinh trong hội chứng màng não [138].

4.1.2.2. Phân loại nhiễm khuẩn huyết

Yếu tố thúc đẩy NKH là tình trạng nhiễm trùng, căn cứ vào thời điểm nhiễm khuẩn có thể được phân thành 2 loại là NKH do nhiễm khuẩn tại bệnh viện (NKH bệnh viện) và NKH do nhiễm khuẩn mắc phải tại cộng đồng (NKH cộng đồng). Theo tổ chức Y tế thế giới (WHO), *"Nhiễm khuẩn bệnh viện là những nhiễm khuẩn mắc phải trong thời gian người bệnh điều trị tại bệnh viện và nhiễm khuẩn này không hiện diện cũng như không nằm trong giai đoạn ủ bệnh tại thời điểm nhập viện. NKBV thường xuất hiện sau 48 giờ kể từ khi người bệnh nhập viện".* 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 cộng đồng (bảng 3.2). Đã có nhiều nghiên cứu so sánh sự khác biệt về tỉ lệ mắc, căn nguyên vi khuẩn và kết quả điều trị giữa nhiễm khuẩn NKH cộng đồng và NKH bệnh viện. Nghiên cứu của tác giả Guo Yun Su và cộng sự (2022) 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 [137]. Như vậy, tỉ lệ mắc NKH bệnh viện trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Guo Yun Su. Tuy nhiên, tỉ lệ này thấp hơn tại các nước phát triển. Tại Tây Ban Nha kết quả nghiên cứu của tác giả Vila Pérez D được thực hiện trên bệnh nhân NKH điều trị tại bệnh viện nhi khoa ghi nhận tỉ lệ trẻ mắc NKH bệnh viện là 31/136, chiếm tỉ lệ 22,8%, trong đó 65% là các trường hợp NKH bệnh viện xuất hiện muộn (sau 7 ngày nhập viện) [139]. Tại Italia nghiên cứu của A. Wolfler tiến hành trên bệnh nhi mắc NKH nằm ICU, tỉ lệ NKH bệnh viện là 22,5%, NKH cộng đồng là 77,5% [42]. Tương tự, trong một nghiên cứu tại Thụy Sĩ (2018) tỉ lệ trẻ NKH bệnh viện là 21,5%, NKH cộng đồng là 78,5%, trong đó tỉ lệ trẻ NKH bệnh viện khởi phát muộn cao hơn rất nhiều (62%) [140]. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu được giải thích bởi nhiều nguyên nhân trong đó kể đến là các yếu tố trong quá trình điều trị như: thực hiện các thủ thuật xâm lấn, quá trình phẫu thuật, điều kiện vô khuẩn trong quy trình chăm sóc, ngoài ra các yếu tố khác cũng ảnh hưởng như thời điểm nghiên cứu, thiết kế nghiên cứu và nguồn lực của các quốc gia [141, 142]. Theo WHO, có 4 dạng nhiễm khuẩn bệnh viện chính và đều liên quan đến thủ thuật xâm lấn hoặc phẫu thuật như đặt sonde tiểu, thở máy kéo dài, bệnh nhân phẫu thuật hoặc đặt đường truyền TMTT. Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% các bệnh nhân NKH bệnh viện đều liên quan đến việc thực hiện các thủ thuật xâm lấn hoặc sau phẫu thuật tim. Trong đó, NKH bệnh viện do thở máy và đặt ống thông TMTT chiếm hơn 90%, tỉ lệ NKH bệnh viện do đặt sonde tiểu chiếm tỉ lệ rất ít (5,4%).

Nhiễm khuẩn huyết bệnh viện gây ra tác động rất lớn không chỉ với hệ thống y tế mà còn ảnh hưởng đến kinh tế và xã hội của mỗi quốc gia bởi những tác động vô cùng lớn như làm tăng tỉ lệ tử vong, kéo dài thời gian nằm viện, tăng sử dụng kháng sinh, tăng tỉ lệ vi khuẩn kháng thuốc và chi phí điều trị. Theo số liệu thống kê của CDC Vương quốc Anh, chi phí phát sinh do NKH bệnh viện là 34,508 đến 56,000 dollar/ bệnh nhân và do viêm phổi bệnh viện là 5,800 đến 40,000 dollar/ bệnh nhân. Tại Hoa Kỳ, ước tính mỗi năm có 2 triệu

bệnh nhân bị NKH bệnh viện, làm tăng thêm 4,5 tỉ dollar viện phí. Tại Việt Nam, nghiên cứu tại bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy NKH bệnh viện làm kéo dài thời gian nằm viện 15 ngày với chi phí trung bình mỗi ngày là 192,000 VND và ước tính chi phí phát sinh do NKH bệnh viện vào khoảng 2,880,000 VND/ người bệnh. Vì vậy, trong thực hành lâm sàng việc xác định bệnh nhân mắc NKH bệnh viện hay NKH cộng đồng là rất cần thiết để định hướng căn nguyên gây bệnh, tiên lượng điều trị cũng như phòng ngừa lây nhiễm nhằm làm giảm tỉ lệ tử vong, giảm chi phí điều trị.

4.1.2.3. Tỉ lệ sốc nhiễm khuẩn trong nghiên cứu

Sốc nhiễm khuẩn như là một diễn biến nặng nhất của NKH, quyết định đến kết quả điều trị cũng như tỉ lệ tử vong của bệnh nhân. Hiện nay việc ngăn ngừa bệnh nhân NKH diễn biến thành NKH nặng và SNK là vấn đề đang được quan tâm hàng đầu. Đã có nhiều hướng dẫn trong việc quản lý bệnh nhân NKH, việc cập nhật về quản lý, điều trị bệnh nhân NKH được bổ sung hàng năm nhưng việc áp dụng trên thực tế phụ thuộc vào nhiều yếu tố như kinh tế xã hội, nhân khẩu học và nguồn lực y tế sẵn có của mỗi quốc gia.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 61/327 trường hợp, tương đương 18,7% bệnh nhân diễn biến thành sốc nhiễm khuẩn (bảng 3.2), tỉ lệ này cao hơn rất nhiều so với một số nghiên cứu tại các nước phát triển khác. Nghiên cứu của A. Wolfler và cộng sự (2004-2005) tại Italy được thực hiện trên trẻ dưới 16 tuổi cho thấy, trong tổng số 320 trẻ mắc NKH thì tỉ lệ sốc nhiễm khuẩn là 2,1%. Tương tự, nghiên cứu của Michael Fayon thực hiện tại khoa PICU thuộc bệnh viện Saint- Justine, Đại học Y Montreal, Canada trong tổng số 869 bệnh nhân được chẩn đoán NKH tỉ lệ SNK là 2%. Cũng theo nghiên cứu này, diễn biến sốc nhiễm thường xảy ra ở trẻ SDD, suy giảm miễn dịch và bệnh ung thư. Tại Trung Quốc, nghiên cứu của tác giả Wang và cộng sự đã ghi nhận, trong tổng số 1530 bệnh nhân NKH nhập viện thì tỉ lệ NKH nặng 7,9% và SNK là 2,1% [54]. Như vậy, tỉ lệ SNK tại các nước phát triển khá thấp, ngược lại, tại các quốc gia đang phát triển tỉ lệ SNK cao hơn rất nhiều. Tại Colombia, tác giả

Jaramillo-Bustamante et al trong nghiên cứu của mình thì thấy trong số 1.051 trẻ em từ 1 tháng đến 17 tuổi được chẩn đoán nhiễm trùng huyết khi nhập PICU, có 25% bị nhiễm trùng huyết nặng và 48% bị sốc nhiễm trùng dẫn đến tỉ lệ tử vong lên đến 34% [47]. Tương tự, nghiên cứu của Desy Rusmawatiningtyas, thực hiện tại Indonesia (2020) trong dự án *"Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến tỉ lệ tử vong của bệnh nhi nhiễm trùng huyết tại đơn vị chăm sóc đặc biệt nhi khoa ở cơ sở có nguồn lực hạn chế"* ghi nhận tỉ lệ sốc nhiễm khuẩn trong nghiên cứu là 73,7% với tỉ lệ tử vong 57,9%, đây thực sự là một con số đáng báo động [133]. Tại Việt Nam, chưa có một thống kê đầy đủ về tỉ lệ SNK ở trẻ em trên toàn quốc nhưng kết quả của một số nghiên cứu cũng phần nào phản ánh xu hướng ngày càng tăng tỉ lệ SNK ở trẻ em, tác giả Vũ Văn Soát [13] trong một nghiên cứu *"Dịch tễ lâm sàng sốc ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương (BVNTU), giai đoạn 2001-2006"* cho thấy xu hướng SNK ngày càng tăng so với các sốc khác chiếm 62,5% trong tổng số các trường hợp bệnh nhi sốc cùng với tỉ lệ tử vong là 84,4%. Nghiên cứu của Bùi Quốc Thắng [15], Nguyễn Thu Hằng [20] tỉ lệ SNK lần lượt là 53,7% và 32,9%. Như vậy tỉ lệ SNK trong nghiên cứu của Bùi Quốc Thắng cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi và Bùi Thu Hằng sự khác biệt này được giải thích bởi tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu khác nhau.

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng

4.1.3.1. Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống

Nhiễm khuẩn huyết về bản chất là một bệnh lý toàn thân, triệu chứng lâm sàng rất đa dạng. Do đó, không có một triệu chứng hay giá trị cận lâm sàng nào có tính chất quyết định trong việc chẩn đoán [37, 143, 144]. Trong thực hành lâm sàng, chẩn đoán NKH thường dựa trên sự xuất hiện của tình trạng nhiễm khuẩn, triệu chứng toàn thân và các dấu hiệu thực thể bất thường về tuần hoàn, hô hấp, tri giác. Nhận biết sớm NKH ở trẻ em rất khó khăn và khi bệnh cảnh lâm sàng điển hình thì tình trạng bệnh nhân đã trở nên nghiêm trọng do bệnh diễn biến quá lâu hoặc không được điều trị phù hợp [25, 31].

Chính vì vậy, năm 2005 hội nghị quốc tế đồng thuận về NKH trẻ em tại Hoa kỳ (IPSCC) đã đưa ra định nghĩa về NKH, NKH nặng và SNK dựa trên cơ sở ***hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS)***, từ đó các nghiên cứu về NKH ở trẻ em đều áp dụng SIRS để định nghĩa ca bệnh. Cấu thành của SIRS gồm bốn tiêu chuẩn: nhiệt độ, nhịp tim, hô hấp và chỉ số bạch cầu. Nghiên cứu của chúng tôi khi áp dụng các tiêu chuẩn của SIRS trong việc chẩn đoán NKH, kết quả cho thấy, có 93,9% số các bệnh nhân nghiên cứu có khoảng ngoài giới hạn bình thường về thân nhiệt, 64,8% ngoài giới hạn về tiêu chuẩn bạch cầu máu, 28,4% bệnh nhân có nhịp tim nhanh, 87% bệnh nhân có nhịp thở nhanh (bảng 3.5). Tương tự, nghiên cứu của tác giả Matthew O Wiens và cộng sự cũng áp dụng tiêu chuẩn SIRS trong việc chẩn đoán NKH ở trẻ em ở Uganda ghi nhận: tỉ lệ bệnh nhân thở nhanh trong nghiên cứu là 95%, 80% có nhiệt độ bất thường, 45% có bất thường về bạch cầu và 35% bệnh nhân có nhịp tim bất thường [28]. Gần đây, nghiên cứu của Teresa Bleakly Kortz và cộng sự được thực hiện ở bệnh nhân NKH từ 2 tháng đến 15 tuổi tại Tanzania cũng thống kê tỉ lệ các tiêu chí trong SIRS, trong đó thở nhanh là tiêu chí phổ biến nhất chiếm tỉ lệ 86,4%, tiếp theo là rối loạn thân nhiệt 70,9%, nhịp tim bất thường 60,5% [145]. Ngoài ra, một nghiên cứu mô tả trên 92 trẻ mắc NKH nhập viện của tác giả Pavare J ghi nhận; sốt và thở nhanh hoặc sốt và số lượng bạch cầu bất thường là nhóm tiêu chuẩn phổ biến nhất, chiếm tỉ lệ lần lượt 75% và 50% [146].

Mặc dù SIRS được cho là công cụ đầu tay trong chẩn đoán NKH ở trẻ em, tuy nhiên, độ nhạy và độ đặc hiệu của SIRS đang là vấn đề gây tranh cãi, thực tế cho thấy có rất nhiều bệnh lý ở trẻ em có đầy đủ SIRS nhưng không có các đặc điểm NKH, ngược lại khoảng 20% trẻ em được chẩn đoán NKH mà không có biểu hiện của SIRS. Tác giả Matthew O Wiens cho rằng, 86% bệnh nhân NKH có SIRS và 94% các trường hợp tử vong có sự hiện diện SIRS [147]. Ngược lại, một nghiên cứu thực hiện tại 128 cơ sở điều trị của 28 quốc gia thuộc 4 châu lục lại ghi nhận chỉ có 42% bệnh nhân NKH được chẩn đoán mà có sự đồng thuận giữa bác sĩ lâm sàng và tiêu chuẩn của SIRS, còn lại 58%

bệnh nhân được chẩn đoán NKH không có sự đồng thuận giữa SIRS và bác sĩ lâm sàng. Gần đây nhất, nghiên cứu của tác giả G Sangha và cộng sự khi đánh giá vai trò của SIRS trong việc chẩn đoán NKH ở trẻ em ghi nhận, trong 1416 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tỉ lệ bệnh nhân có SIRS là 14,3% (*n* = 202), tỉ lệ NKH trong toàn bộ quần thể là 37,1% (*n* = 525) và ở bệnh nhân có SIRS là 81,2% (*n* = 164). Như vậy, có 11,6% dân số (*n* =164) đủ tiêu chuẩn NKH theo tiêu chí SIRS dẫn đến độ nhạy thấp (31,2%) và độ đặc hiệu khá cao (95,7%) của SIRS trong chẩn đoán NKH [148]. Tất cả những điều đó cho thấy việc áp dụng SIRS trong chẩn đoán NKH ở trẻ em có kết quả khác nhau giữa các nghiên cứu và phụ thuộc vào nhiều yếu tố, nhưng khả năng dự đoán tử vong hay độ nhạy, độ đặc hiệu của SIRS trong chẩn đoán NKH ở trẻ em còn nhiều tranh cãi.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của các tác giả Trần Minh Điển (2010), Phùng Nguyễn Thế Nguyên (2013), Nguyễn Văn Đức (2017) đều sử dụng tiêu chuẩn của SIRS để nghiên cứu NKH ở trẻ em với các mục tiêu cụ thể trong đề tài. Tuy nhiên, cả ba nghiên cứu trên đều không đưa ra được độ đặc hiệu hoặc khả năng dự báo tử vong của SIRS ở bệnh nhân NKH.

Hiện nay còn nhiều vấn đề cần thảo luận nhưng vai trò của SIRS trong chẩn đoán NKH ở trẻ em hiện nay vẫn cần thiết. Việc có một định nghĩa về NKH lý tưởng hơn, đủ nhạy để giúp phát hiện sớm, nhưng cũng cần đủ đặc hiệu để đỡ lãng phí nguồn lực, tránh gây hại cho bệnh nhân bởi những điều trị quá mức không cần thiết, đủ linh hoạt để giúp cho bác sĩ lâm sàng cân nhắc những khả năng khác khi có sự thuyên giảm/tiến triển của các dấu hiệu lâm sàng. Ngoài ra định nghĩa mới phải đảm bảo tính phổ biến có thể áp dụng trên toàn cầu nhưng cũng có thể điều chỉnh theo từng địa phương với các đặc tính sinh học phù hợp để đảm bảo lựa chọn được bệnh nhân có đáp ứng tốt nhất với những liệu pháp điều trị là điều rất cần thiết trong tình hình hiện nay.

4.1.3.2. Một số triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Bên cạnh phân tích các chỉ số trong hội chứng đáp ứng viêm hệ thống, chúng tôi đánh giá một số triệu chứng lâm sàng khác của đối tượng nghiên cứu.

Sốt là biểu hiện lâm sàng thường gặp trên bệnh nhân NKH, là lý do khiến 85,3% bệnh nhi nhập viện (hình 3.1). Trong các bệnh lý nhiễm khuẩn nói chung, sốt thường là triệu chứng đầu tiên và rõ ràng để cha mẹ hoặc người chăm sóc trẻ dễ phát hiện và đưa trẻ đi khám. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thấy rằng, tỉ lệ bệnh nhân sốt trên 38,5^{0}C chiếm tới 93% (bảng 3.5), nghiên cứu Phạm Thị Hằng tỉ lệ này là 89,5%. Mặc dù NKH trẻ em hiện nay triệu chứng sốt không đóng vai trò quyết định trong việc chẩn đoán, tuy nhiên nhiều nghiên cứu đã chứng minh giá trị gợi ý của nhiệt độ cơ thể trong việc định hướng tới bệnh cảnh NKH. Nghiên cứu, tác giả Teresa Bleakly Kortz đã ghi nhận phần lớn trẻ em mắc NKH (81,7%) có biểu hiện sốt, trong đó 36,4% ghi nhận bệnh sử sốt trước khi nhập viện, 63,6% được ghi nhận tại thời điểm chẩn đoán và thời gian sốt trung bình trong nghiên cứu là 8,7 ngày [145]. Tác giả Jeevan G trong nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng NKH trẻ em cũng ghi nhận sự phổ biến của triệu chứng sốt với tỉ lệ 62,79%, trong đó đa số là trẻ sốt cao trên 39^{0}C [149].

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 (bảng 3.6). 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% [144], nghiên cứu của Changxue Xiao tỉ lệ này 76,7% [131]. Gần đây, khi so sánh về NKH cộng đồng và NKH bệnh viện, tác giả Guo Yun Su và cộng sự (2022) nhận thấy các dấu hiệu về rối loạn nhịp thở (thở nhanh/thở chậm) ở cả hai nhóm đối tượng nghiên cứu khá cao và tương đương nhau, chiếm tỉ lệ lần lượt 76,9% và 80,7%, trong đó 85% các trường hợp SHH thuộc nhóm NKH bệnh viện [137]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Trần Minh Điển [12] tỉ lệ bệnh nhân có SHH lên đến 96%, Bùi Quốc Thắng tỉ lệ này là 90,74% [15]. Có nhiều lý do giải thích tình trạng này nhưng nguyên nhân chính vẫn là vị trí ổ nhiễm khuẩn và hậu quả của tình trạng suy chức năng cơ quan, bởi vì nhiều nghiên cứu trên thế giới đều ghi nhận cơ quan hô hấp là vị trí ổ nhiễm khuẩn tiên phát hay gặp nhất trong NKH,

dẫn đến tỉ lệ rối loạn chức năng hô hấp cũng cao hơn.

Về triệu chứng tuần hoàn, kết quả nghiên cứu cho thấy, phần lớn bệnh nhân vào viện có chức năng tim mạch khá tốt, các chỉ số phản ánh chức năng tim tương đối ổn định và đa số bệnh nhân có nhịp tim trong giới hạn (71,6%), chỉ có 28,4% bệnh nhân có nhịp tim tăng (bảng 3.5). Các dấu hiệu bất thường tim mạch khác chiếm tỉ lệ khá thấp, trương lực mạch yếu, vân tím, chi lạnh và refill >3sec chiếm tỉ lệ lần lượt 9,2%, 22,0%, 8% và 20,8% (bảng 3.6). Nghiên cứu trên thế giới đều ghi nhận các rối loạn về tim mạch thường xảy ra ở những bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn giai đoạn muộn (mất bù) [24, 150, 163]. Tuy nhiên, việc xác định tình trạng NKH nặng hoặc diễn biến xấu đi ở trẻ em khá khó khăn bởi vì ở trẻ em các dấu hiệu sinh tồn đặc trưng theo độ tuổi, cùng với khả năng duy trì được trương lực mạch cao, kết hợp với mức dự trữ sinh lý tốt hơn so với người lớn, những điều này đã che giấu mức độ nghiêm trọng của bệnh [31]. Vì thế, khi trẻ có biểu hiện suy tuần hoàn thì hầu như bệnh nhân đã rơi vào tình trạng sốc 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 (SCM). Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân suy tuần hoàn là 61 trường hợp chiếm tỉ lệ 18,7%. Nghiên cứu của tác giả Gurpreet Kaur [144] ghi nhận tỉ lệ suy tuần hoàn là 30%. Jaramillo-Bustamante và cộng sự quan sát thấy rằng trong số 1.051 trẻ em từ 1 tháng đến 17 tuổi được chẩn đoán nhiễm trùng huyết trong vòng 24 giờ đầu tiên sau khi nhập PICU tỉ lệ suy tuần hoàn lên đến 48% [47]. Nhìn chung, rối loạn chức năng tim mạch ở bệnh nhân NKH khá thấp, tổn thương cơ tim hoặc suy tuần hoàn với biểu hiện của giảm tưới máu thường gặp trên những bệnh nhân NKH nặng hoặc SNK. Nhận biết sớm những dấu hiệu bất thường tim mạch ở bệnh nhân NKH luôn khó khăn trong thực hành lâm sàng, đặc biệt đối tượng trẻ em. Do đó, việc cần có một định nghĩa về NKH lý tưởng hơn, đủ nhạy để giúp phát hiện sớm, nhưng cũng cần đủ đặc hiệu để đỡ lãng phí nguồn lực, tránh gây hại cho bệnh nhân bởi những điều trị quá mức không cần thiết.

Rối loạn chức năng thần kinh ở bệnh nhân NKH biểu hiện ở nhiều mức

độ từ kích thích, li bì, lú lẫn, nặng hơn có thể mất ý thức, hôn mê… Mặc dù các rối loạn về thần kinh không thuộc các tiêu chí của SIRS trong chẩn đoán NKH, nhưng hiện nay triệu chứng thần kinh được nhắc nhiều trong các nghiên cứu và y văn. Đặc biệt, những khái niệm mới về biểu hiện rối loạn thần kinh trên bệnh nhân NKH ngày càng được nghiên cứu và báo cáo nhiều hơn. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận phần lớn trẻ vào viện trong tình trạng tỉnh, chiếm 66,1%, còn lại 33,9% là các biểu hiện rối loạn thần kinh như kích thích, li bì, hôn mê, trong đó tỉ lệ trẻ hôn mê chiếm 1,8% (bảng 3.6). 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%, còn lại ở mức V/AVPU, P/AVPU [145]. 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 [149]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Teresa Bleakly Kortz và Jeevan G. Ngược lại, trong nghiên cứu của Trần Minh Điển thực hiện trên những bệnh nhi được chẩn đoán SNK cho thấy, tỉ lệ bệnh nhân vào viện với biểu hiện tỉnh táo chiếm rất ít (3,9%), còn lại là các trường hợp rối loạn tinh thần ở nhiều mức độ, trong đó hôn mê chiếm tỉ lệ là 21,6% [12]. Như vậy, tỉ lệ bệnh nhân có rối loạn tinh thần trong nghiên cứu của Trần Minh Điển cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, điều này được giải thích bởi đối tượng nghiên cứu của tác giả Trần Minh Điển được thực hiện trên bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn, là tình trạng bệnh lý rất nguy kịch, thường đi kèm với tình trạng suy chức năng các cơ quan. Những rối loạn thần kinh ở trẻ em mắc NKH ngày càng được nghiên cứu sâu hơn trong thời gian gần đây, đó là các trường hợp tổn thương thần kinh trên bệnh nhân NKH, bệnh não liên quan đến NKH ở trẻ em (Paediatric sepsis-associated encephalopathy - SAE). Đây là một bệnh lý với biểu hiện rối loạn chức năng não lan tỏa do phản ứng toàn thân đối với nhiễm khuẩn mà không có bằng chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm về nhiễm khuẩn thần kinh, biểu hiện lâm sàng là rối loạn ý thức, với những thay đổi về nhận

thức, hành vi, tri giác, mê sảng và hôn mê, hiếm gặp hơn là giảm vận động hoặc rung giật cơ [151]. Trong thực hành lâm sàng việc chẩn đoán SAE thường là chẩn đoán loại trừ vì không có xét nghiệm hoặc tiêu chuẩn chẩn đoán cụ thể nào có ý nghĩa quyết định. Tuy nhiên, hai điều kiện tiên quyết quan trọng để chẩn đoán SAE đó là sự hiện diện của tình trạng NKH và trạng thái tinh thần bị rối loạn ở các mức độ. Các nghiên cứu gần đây đã ghi nhận SAE là nguyên nhân tương đối phổ biến gây thay đổi tình trạng tâm thần ở những bệnh nhân nguy kịch nhập viện PICU và tỉ lệ thay đổi từ 8 đến 70% tùy thuộc vào mục tiêu và đối tượng nghiên cứu [152]. SAE thường xuất hiện ở giai đoạn đầu của NKH, khi nhiễm trùng huyết trở nên nghiêm trọng, tình trạng suy đa cơ quan xảy ra có thể góp phần làm trầm trọng thêm SAE và dẫn đến hôn mê. Do đó, việc thăm khám bệnh nhân NKH cần phải tiếp cận theo xu hướng SAE nhằm giảm thiểu việc bỏ sót bệnh lý SAE do NKH gây nên.

4.1.4. Một số đặc điểm cận lâm sàng

Bạch cầu: NKH là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở trẻ em trên toàn thế giới. Nhận biết và điều trị sớm là điều cần thiết để ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh. Ngoài các dấu hiệu lâm sàng thì các chỉ số cận lâm sàng cũng rất quan trọng để chẩn đoán và theo dõi điều trị. Hiện nay, nhiều dấu ấn sinh học khác nhau đã được sử dụng trong việc chẩn đoán nhưng chỉ số CRP và công thức bạch cầu là các xét nghiệm ưu tiên ban đầu dùng để phân biệt giữa nhiễm khuẩn và các trường hợp khác. Theo một khảo sát tại Mỹ, hơn 95% các bác sĩ lâm sàng lấy chỉ số bạch cầu như một tiêu chí để sàng lọc tình trạng nhiễm khuẩn [153]. Quá trình phân tích số liệu, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, hầu hết bệnh nhân có số lượng bạch cầu tăng, trong đó 88,1% bệnh nhân có giá trị bạch cầu trên 5000/ mm^3, giá trị trung bình của bạch cầu là 17.800 ± 10.600/mm^3 (bảng 3.7). Tương tự, tác giả Emilija Tamelyte trong nghiên cứu *"Dấu ấn sinh học sớm để cải thiện chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết ở các cơ sở cấp cứu nhi khoa"* cũng đánh giá vai trò của số lượng bạch cầu trong chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết. Trong đó, tỉ lệ trung bình của số lượng bạch cầu ở bệnh nhân NKH được

chẩn đoán sớm (>12 giờ) là 16.110 ± 9.110/mm^3, muộn là 18.700 ± 10.530/mm^3. Tỉ lệ chung trung bình chung của cả 2 nhóm là 17.940 ± 10.040 /mm^3 [154]. Ngoài ra, trong một thống kê tổng hợp đánh giá vai trò của bạch cầu trong chẩn đoán NKH ở trẻ em dựa trên hai nghiên cứu hồi cứu của tác giả Isaacman và Jaffe. Theo tác giả Isaacman và cộng sự [155], giá trị bạch cầu trên 14.3000/mm^3 là giá trị tham chiếu trong việc đánh giá một bệnh nhi bị NKH với độ nhạy là 76% và độ đặc hiệu là 86%. Theo nghiên cứu của Jaffe và cộng sự thì giá trị này là trên 15.000/mm^3 (độ nhạy 77%, độ đặc hiệu 65%), bệnh nhân chẩn đoán muộn thì số lượng bạch cầu càng có xu hướng tăng, khi số lượng bạch cầu tăng trên 25.000/mm^3 thì độ đặc hiệu có thể lên đến 97% [156]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như kết quả nghiên cứu của các tác giả khác trong đó khẳng định giá trị của chỉ số bạch cầu trong việc chẩn đoán NKH ở trẻ em.

Tiểu cầu: Nhiều nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của tiểu cầu trên bệnh nhân NKH. Tác giả Krishnan J và cộng sự báo cáo rằng NKH là nguyên nhân phổ biến nhất của giảm số lượng tiểu cầu trong PICU, thường gặp trên những bệnh nhân NKH nặng hoặc SNK và liên quan đến tỉ lệ tử vong [157]. Nguyên nhân giảm tiểu cầu là do sự kết hợp một số cơ chế bao gồm: giảm tổng hợp tiểu cầu, tăng phá hủy tiểu cầu và hình thành huyết khối. Khi bệnh nhân trong giai đoạn sốc nhiễm khuẩn, tiểu cầu tập hợp xung quanh vị trí viêm, sau đó dẫn đến suy đa cơ quan từ đó làm tình trạng giảm tiểu cầu trở nên trầm trọng hơn. Theo nghiên cứu của Reut Kassif Lerner, tỉ lệ giảm tiểu cầu trong nhóm NKH nặng ở trẻ em là 54%, số lượng tiểu cầu trung bình là 110.008 ± 40.056/mm^3 [158], ở người trưởng thành tỉ lệ là 40% với số lượng tiểu cầu dưới 80.000/mm^3 [159]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do thiết kế quần thể nghiên cứu là toàn bộ bệnh nhân NKH bao gồm cả NKH nặng và SNK. Vì vậy, số lượng tiểu cầu không thay đổi hoặc có giảm nhẹ, hầu hết bệnh nhân có tiểu cầu trong giới hạn bình thường với số lượng tiểu cầu trung bình là 287.002±189.008/mm^3, tỉ lệ bệnh nhân có tiểu cầu trên 100.000/mm^3 là 78%, bệnh nhân có tiểu cầu thấp dưới 50.000/mm^3 chiếm 11,6% (bảng 3.7). Trong những trường hợp tiểu cầu thấp

dưới 50.000/mm^3, đa số là vào các trường hợp NKH nặng và SNK, nghiên cứu của tác giả Emilija Tamelyte [154] ghi nhận nhóm bệnh nhân nhi mắc NKH có số lượng tiểu cầu trung bình là 370.150 ± 134.650/mm^3, kết quả nghiên cứu này nhìn chung khá tương đồng với chúng tôi. Tuy nhiên, một số nghiên cứu được tiến hành trên bệnh nhân nằm PICU cho thấy số lượng tiểu cầu giảm rất nặng tương ứng với tình trạng bệnh nhân trên lâm sàng, nghiên cứu của tác giả Samira Z. Sayed và cộng sự khi so sánh kết quả điều trị bệnh nhân NKH ở trẻ em đã ghi nhận sự chênh lệch về số lượng tiểu cầu giữa 2 nhóm bệnh nhân. Trong đó, số lượng trung bình tiểu cầu ở nhóm sống cao hơn so với nhóm tử vong (265.000/mm^3 và 73.000/mm^3) [160]. Tác giả Trần Minh Điển trong nghiên cứu của mình cũng ghi nhận số lượng tiểu cầu thấp dưới 50.000/mm^3 thường gặp trên những bệnh nhân sốc kháng Catecholamine (72,7%) [12]. Giảm tiểu cầu trong hội chứng NKH là một dấu hiệu đáng lo ngại. Việc phân tích sự thay đổi bạch cầu có giá trị tiên lượng kết quả điều trị, dự đoán tử vong, trong thực hành lâm sàng cần phải đánh giá số lượng tiểu cầu kết hợp với các triệu chứng lâm sàng cùng các dấu hiệu sinh học khác để đưa ra phương pháp điều trị thích hợp, hạn chế diễn biến nặng cũng như giảm tỉ lệ tử vong cho bệnh nhân.

Protein phản ứng C (CRP): Là một trong những dấu ấn sinh học được sử dụng trong chẩn đoán và theo dõi đáp ứng điều trị trên bệnh nhân NKH, xuất hiện tương đối sớm khi cơ thể bị nhiễm khuẩn. CRP được chứng minh là một phương pháp hữu hiệu giúp chẩn đoán phân biệt những trường hợp nhiễm khuẩn và nhiễm siêu vi. Các nghiên cứu ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ cho rằng, nồng độ CRP dưới 10 mg/l có ý nghĩa trong việc loại trừ chẩn đoán nhiễm khuẩn và/hoặc nghi ngờ NKH [161, 162]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ CRP trung bình là 153,8±85,8 mg/l, trong đó 99,4% bệnh nhân có nồng độ CRP trên 10mg/l (bảng 3.8). So sánh với một số nghiên khác chúng tôi nhận thấy, nghiên cứu của Emilija Tamelyte [154] chỉ số này là 43,92±182,30 mg/l, Bùi Quốc Thắng [15] ghi nhận nồng độ CRP trung bình trong nghiên cứu là

92,31±69,88mg/l, đặc biệt với nhóm bệnh nhân SNK chỉ số này còn cao hơn 103,04±76,02mg/l. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu các nghiên cứu khác điều đó cho thấy giá trị của CRP trong định hướng chẩn đoán bệnh nhân NKH. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cũng chứng minh rằng độ nhạy CRP trong NKH khá cao 47-100% nhưng độ đặc hiệu thấp chỉ từ 6-9,7%. Ngoài ra, một số trường hợp bệnh lý cũng có dấu hiệu làm tăng CRP mà không có hiện tượng nhiễm khuẩn như sơ sinh bị ngạt, bệnh màng trong, viêm phổi hít phân su và đặc biệt khoảng 8% trẻ bình thường có tăng CRP [22, 164]. Do vậy, CRP không phải là dấu ấn sinh học mang tính quyết định để phân biệt nhiễm khuẩn với viêm hoặc để xác định các tác nhân lây nhiễm như các dấu ấn sinh học khác, việc áp dụng nó trong chẩn đoán NKH phải luôn gắn liền với đánh giá lâm sàng của bệnh nhân và kết hợp với các dấu ấn sinh học khác bao gồm số lượng bạch cầu, tỉ lệ % bạch cầu trung tính, procalcitonin (PCT), IL-6 và IL-8 để tăng tính đặc hiệu trong chẩn đoán NKH.

4.2. Đặc điểm vi khuẩn gây bệnh

4.2.1. Đặc điểm về hình thái vi khuẩn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, cấy máu dương tính hai mẫu là tiêu chuẩn bắt buộc kết hợp với các tiêu chuẩn lâm sàng để chẩn đoán NKH. 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% (bảng 3.10). 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%...) (bảng 3.11). Theo thống kê của WHO, vào cuối năm 1970 các vi khuẩn gram âm là nguyên nhân chính của NKH. Tuy nhiên, gần đây qua các nghiên cứu quan sát và bằng chứng cho thấy vi khuẩn Gram dương chiếm tỉ lệ cao hơn. Số liệu dịch tễ học nhiễm khuẩn ở người lớn của Mỹ giai đoạn 1979-2004 cho biết, từ năm 1979 đến năm 1987 vi khuẩn gram âm là tác nhân chính gây NKH, nhưng giai đoạn sau đó đến năm 2003 thì tỉ lệ vi khuẩn gram dương cao hơn, tăng 26,3% hàng năm. Đặc biệt, tại thời điểm năm 2000, tỉ lệ bệnh nhân NKH do vi khuẩn gram dương chiếm 52,1%, gram âm là 37,6%, còn lại là nấm và vi sinh vật khác [165].

Tương tự như người lớn, trên quần thể trẻ em trong một nghiên cứu tiến hành tại 7 bang của Mỹ của tác giả Watson (2003), hình ảnh vi khuẩn học của NKH hầu hết là cầu khuẩn 67%, còn lại 33% là vi khuẩn gram âm và các căn nguyên khác [27]. Ngoài ra, nghiên cứu của tác giả Hartman và cộng sự (2005) được thực hiện ở trẻ em mắc NKH điều trị trong các cơ sở y tế thuộc các bang miền đông nước Mỹ ghi nhận kết quả phân lập như sau: vi khuẩn gram dương chiếm 52%, gram âm 48%, trong nhóm vi khuẩn gram dương *tụ cầu vàng* 58%, *phế cầu* 34%, còn lại *liên cầu nhóm B* và một số cầu khuẩn đường ruột chiếm tỉ lệ không đáng kể, với vi khuẩn gram âm, các vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae, E. Coli, và Acinetobacter baumannii* là những vi khuẩn hay gặp nhiều nhất (38,7%, 25,4%, 15,6%). Gần đây nhất, một nghiên cứu đa trung tâm của tác giả Scott.L Weiss và cộng sự được thực hiện tại 128 quốc gia cũng cho thấy tỉ lệ cấy dương tính trong nghiên cứu là 65,4%, trong đó tỉ lệ vi khuẩn Gram dương là 26,5% tương đương

với vi khuẩn Gram âm là 27,9%, tần suất gặp nhiều nhất là *tụ cầu vàng* (22,5%), tiếp đến là *trực khuẩn mủ xanh* (7,9%), *K. pneumoniae* (6,5%), *E. Coli* (5,6%). Tại Nhật Bản, trong một nghiên cứu về "tỉ lệ mắc và các yếu tố nguy cơ tử vong ở trẻ em NKH" của tác giả M. Takeuchi, kết quả cho thấy vi khuẩn Gram dương (54%) chiếm tỉ lệ cao hơn so với Gram âm (46%), trong đó cao nhất là *tụ cầu vàng kháng methicillin* (MRSA) (39%), tiếp theo là tụ cầu trắng (14,11%), còn lại ở nhóm vi khuẩn Gram âm, *trực khuẩn mủ xanh* là loại vi khuẩn gây bệnh nhiều nhất ở nhóm này chiếm tỉ lệ 11,9% [23]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả Martin, Hartman và M. Takeuchi. Tuy nhiên, một vài nghiên cứu về NKH trẻ em kết quả ghi nhận hình thái vi khuẩn gây bệnh có khác so với chúng tôi, tác giả Trần Minh Điển khi nghiên cứu về SNK ở trẻ cho thấy, vi khuẩn gặp nhiều nhất là *Klebsiella pneumoniae* 22,4%, sau đó là *tụ cầu vàng* 17,2%, *trực khuẩn mủ xanh, phế cầu, E.coli, H.influenza* (12,1%, 10,3%, 8,6%, 6,8%) [12]. Sự khác biệt này là do nghiên cứu của Trần Minh Điển được thực hiện trên những trẻ bị sốc nhiễm khuẩn, đây là những bệnh nhân rất nặng quá trình điều trị cần can thiệp nhiều thủ thuật, thời gian nằm viện kéo dài dẫn đến nguy cơ nhiễm khuẩn bệnh viện.

Xu hướng ngày nay vi khuẩn Gram dương chiếm ưu thế tuy nhiên có sự khác nhau về mức độ phổ biến của căn nguyên do dịch tễ ở mỗi vùng, quốc gia là khác nhau. Hơn nữa, tình trạng sử dụng kháng sinh trước khi đến viện hoặc tại các đơn vị khác cũng ảnh hưởng đến tỉ lệ cấy máu dương tính, do đó cũng ảnh hưởng nhiều đến kết quả định danh vi khuẩn.

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 (Phụ lục 3) được phân bố trên 5 tác nhân hay gặp (hình 3.2) bao gồm; *tụ cầu vàng, E. coli, trực khuẩn mủ xanh, K. pneumoniae 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 (hình 3.4).

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 (hình 3.5). 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% (hình 3.6). Kết quả phân tích mối liên hệ kiểu gen của *P. Aeruginosa* (hình 3.7), *S. Aureus* (hình 3.8) 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. Sự lan truyền có thể xảy ra thông qua nhiều con đường khác nhau: con người (bệnh nhân, người thân, cán bộ y tế) và môi trường (dụng cụ y tế, môi trường trong bệnh viện). Để đưa ra được bằng chứng khẳng định chắc chắn về các giả thuyết này cần những nghiên cứu chuyên sâu với cỡ mẫu lớn hơn.

Ngoài ra, khi phân tích sâu hơn thông tin của những chủng có độ tương đồng >95%, chúng tôi nhận thấy có 2 hiện tượng sau: (i) kiểu gen giống nhau nhưng lại là nhiễm khuẩn cộng đồng; (ii) kiểu gen giống nhau nhưng có cả ca nhiễm khuẩn cộng đồng và ca nhiễm khuẩn bệnh viện (ca nhiễm khuẩn bệnh viện xuất hiện trước). Để giải thích cho những hiện tượng này, chúng ta cần thu thập thêm thông tin về tiếp xúc, tiền sử khám chữa bệnh ở các cơ sở y tế của bản thân bệnh nhân và nhân viên y tế để phân tích nguy cơ lây nhiễm ngược từ bệnh viện trở lại cộng đồng hoặc nhiễm chéo giữa các ca bệnh này. Hơn nữa, để xác định được nguồn lây sẽ cần thực hiện các kĩ thuật sinh học phân tử tiên tiến hơn như giải trình tự toàn bộ hệ gen của vi khuẩn để đánh giá sự trùng lặp và nguồn gốc của các chủng này. Đây cũng là hạn chế của đề tài vì không phân tách được nguy cơ nhiễm từ cộng đồng vào bệnh viện.

Trên thế giới và Việt Nam đã có những nghiên cứu chứng minh giả thuyết về khả năng lây truyền của vi khuẩn mang gen kháng thuốc trong môi trường bệnh viện. Tuy nhiên, phần lớn đối tượng nghiên cứu thường được thực hiện trên người trưởng thành. Tại Iran, một nghiên cứu được tiến hành tại 3 bệnh viện lớn thuộc Teheran (2009 -2010). Nhóm nghiên cứu đã tiến hành phân tích trên 44 chủng MRSA phân lập từ bệnh nhân nhập viện và 16 chủng MRSA phân lập từ dụng cụ và môi trường bệnh viện. Kết quả cho thấy: 85% số chủng có cùng kiểu gen được phát hiện ở nhiều hơn một bệnh viện và ở 2 bệnh viện một số chủng MRSA có sự tương đồng về kiểu gen được phân lập từ các khoa khác nhau [77]. Nghiên cứu khác được thực hiện tại trung tâm Y khoa thuộc trường Đại học Jiaotong - Trung Quốc trên các chủng *K. pneumoiae* sinh carbapenemase phân lập được từ một vụ dịch bùng phát cho thấy tất cả các chủng *K. pneumoiae* đều mang gen KPC-2. Sau khi phân tích PFGE kết hợp MLST nhóm nghiên cứu nhận thấy tất cả các chủng đều có chung 1kiểu gen ST11 với độ tương đồng trên 92%. Điều đó cho thấy có mối liên quan của gen này giữa các bệnh nhân trong cùng bệnh viện [40].

Tại Việt Nam, tác giả Trần Huy Hoàng trong nghiên cứu thực hiện tại Bệnh viện Việt Đức (2010) đã phát hiện ra các vi khuẩn Gram (-) mang các gen như NDM -1, KPC (có khả năng đề kháng carbapenem) được phân bố các tại các khoa điều trị và giữa các vi khuẩn này có sự tương đồng về kiểu gen. Phải chăng có sự lây truyền vi khuẩn mang gen kháng thuốc giữa các khoa phòng trong bệnh viện [4]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hà được thực hiện tại các bệnh viện thuộc 3 miền Bắc - Trung - Nam cũng phát hiện ra các chủng vi khuẩn *A. baumannii* mang các gen kháng thuốc OXA-51, OXA-23, OXA-58 trên quy mô nhiều khoa phòng khác nhau, nhiều bệnh viện khác nhau thuộc 3 miền của Việt Nam. Sau khi áp dụng kỹ thuật PFGE phân tích kiểu gen giữa các chủng *A. baumannii* phân lập từ các bệnh viện cho thấy: có sự tương đồng về kiểu gen giữa các chủng *A. baumannii* từ 89,5% đến 100%. Như vậy, liệu các chủng *A.baumannii* này có nguồn gốc từ 1 bệnh viện và lây truyền sang các bệnh viện khác hoặc ngược lại [3]. Tác giả Trần Diệu

Linh (2015) khi tiến hành nghiên cứu 264 chủng vi khuẩn kháng carbapenem được phân lập tại các khoa nội trú - Bệnh viện 108. Kết quả nghiên cứu cũng khẳng định sự lây truyền của các chủng vi khuẩn mang các gen kháng kháng sinh giữa các khoa điều trị tại những thời điểm khác nhau [5].

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. Kết quả nghiên cứu này 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 cả về số lượng và phạm vi, đòi hỏi các bệnh viện cần có các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn mạnh mẽ và hiệu quả hơn nhất là trong bối cảnh thường xuyên quá tải như hiện nay.

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 (Bảng 3.12), 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%). Tuy nhiên, loại kháng sinh có tỉ lệ kháng cao nhất ở mỗi loài 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) [189].

Một số nghiên cứu trên thế giới gần đây đã đưa ra những phân tích về tình hình kháng kháng sinh của một số tác nhân vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết thường gặp trên lâm sàng. Với các chủng *tụ cầu vàng*, tình trạng kháng

Methicillin ngày càng gia tăng. Tại Mỹ, tỉ lệ MRSA hiện nay vượt quá 50% tổng số ca nhiễm *tụ cầu vàng*, khu vực châu Á tỉ lệ này còn cao hơn rất nhiều (trên 60%), đặc biệt một số quốc gia như Ấn Độ, Trung Quốc tỉ lệ này lên đến khoảng 80%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ MRSA là 78,3%, khá cao so với một số nghiên cứu khác. Nghiên cứu tại Nhật Bản được thực hiện trên trẻ em tại một loạt các trường mẫu giáo của tác giả Dipendra Thapaliya cho thấy tỉ lệ lưu hành của MRSA lần lượt là 3,9% [65]. Tại Châu Âu, một nghiên cứu khảo sát sự đề kháng kháng sinh ở trẻ em (dự án APREC), được thực hiện tại 19 bệnh viện thuộc 12 quốc gia thuộc đã ghi nhận tỉ lệ MRSA là 16,4% và tần suất gặp nhiều ở trẻ trên 1 tuổi. Có sự khác biệt trên là do nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành tại bệnh viện nơi các MRSA liên quan đến bệnh viện (HA-MRSA) chiếm đa phần các trường hợp gây nhiễm khuẩn huyết.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận mức độ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn *K. pneumoniae và E. coli,* kết quả nghiên cứu cho thấy cả hai vi khuẩn này hầu hết kháng các loại kháng sinh được sử dụng phổ biến (Bảng 3.12). Tuy nhiên, loại kháng sinh có tỉ lệ kháng cao nhất ở mỗi loài không giống nhau, trong đó *K. pneumoniae* có tỉ lệ đề kháng cao nhất với kháng sinh thuộc nhóm Cephalosporins thế hệ 2 và Cephalosporins thế hệ 3 với tỉ lệ lần lượt là 15/23 (65,2%) và 12/23 (52,2%), còn lại *E. coli* đề kháng cao nhất với kháng sinh nhóm Sulfonamides 26/39 (66,7%), nghiêm trọng hơn tình trạng đề kháng với nhóm Carbapenems của *K. pneumoniae* khá cao, trong đó đề kháng với Imipenem là 10/23 (43,4%), Meropenem là 9/23 (39%). Ngược lại mức độ đề kháng của *E.coli* với nhóm Carbapenems khá thấp 3/39 (7,7%), kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới. Theo WHO, tỉ lệ đề kháng của *K. pneumoniae* và *E. coli* với kháng sinh nhóm carbapenem trên thế giới ở trẻ em cũng khá khác biệt, cao hơn với *K. pneumoniae* (4,5%) và thấp hơn ở *E.coli* (1,8%). Ngoài ra, các nghiên cứu cũng đưa ra xu thế gia tăng tỉ lệ đề kháng kháng sinh nhóm Carbapenems của 2 vi khuẩn này [81]. Tại Mỹ, theo kết qua báo cáo của Latania K Logan và cộng

sự sau khi phân tích từ 300.000 chủng *K. pneumoniae* và *E. coli* phân lập được ở trẻ em dưới 18 tuổi mắc nhiễm khuẩn huyết đã ghi nhận sự gia tăng các trường hợp nhiễm khuẩn do *E. coli* và *K. pneumoniae*, cụ thể trong thời gian (1999 - 2000) không có trường hợp nào nhiễm *K. pneumoniae* và *E. coli* nhưng đến năm 2012 tỉ lệ nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* và *E. coli* tăng lần lượt từ 0% lên 1,7% và 0,14% [82]. Ngoài ra với vi khuẩn *K. pneumoniae*, những báo cáo gần đây cũng cho thấy sự phổ biến về tình trạng đề kháng kháng sinh nhóm cephalosporin của vi khuẩn này. Tại Canada, một nghiên cứu được thực hiện tại trung tâm chăm sóc trẻ em cho thấy thì thấy 59% vi khuẩn *K. pneumoniae* mang gen AmpC cephalosporinase và có sự gia tăng của các chủng mang gen này ở các cơ sở điều trị nội trú trên toàn quốc [79]. Tương tự tại Ấn Độ, khi nghiên cứu về khả năng đề kháng của *E. coli* và *K. pneumoniae* ở trẻ em dưới 5 tuổi mắc nhiễm khuẩn huyết đã ghi nhận, 24% các chủng *K. pneumoniae* và 25% chủng *E. coli* phân lập được trong nghiên cứu kháng lại tất cả các kháng sinh được sử dụng trong thực nghiệm, 77,6% chủng *K. pneumoniae* và 100% chủng *E. coli* trong nghiên cứu đề kháng với ít nhất một loại kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin, trong đó, đề kháng với toàn bộ kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin 3 của *K. pneumoniae* và *E. coli* lần lượt là 66,6% và 81,1%, ngoài ra, 94,8% chủng *K. pneumoniae* và 100% chủng *E. coli* đề kháng ít nhất với một kháng sinh không thuộc nhóm β-lactam như amikacin, quinolon [80]. Một số nghiên cứu tại Việt Nam cũng đưa ra tình trạng đề kháng kháng sinh với kết quả tương tự, nghiên cứu của Lê Xuân Ngọc ở trẻ em mắc viêm phổi thở máy tại Bệnh viện Nhi trung ương thì thấy, *K. pneumoniae* là vi khuẩn phổ biến thứ 3 gây VPTM ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh và *K. pneumoniae* đề kháng với tất cả các kháng sinh thử nghiệm; 12,5% kháng colistin; 37,5% kháng gentamycin; 50% kháng amikacin; ≥75% kháng quinolons và carbapenem; gần 100% kháng các kháng sinh còn lại. Tác giả Lê Kiến Ngải trong nghiên cứu của mình cũng ghi nhận mức độ đề kháng của *K.pneumoniae* với kháng sinh nhóm cephalosporin thế

hệ 3 là 88,9%, nhóm carbapenem là 66,7%, ngoài ra các vi khuẩn được phân lập trong nghiên cứu đều là các vi khuẩn đa kháng thuốc.

Ngày nay, *A.baumannii* đã đề kháng với hầu hết các kháng sinh hiện có, bao gồm aminoglycoside, quinolon và β-lactam phổ rộng. Đa số các chủng đều đề kháng với kháng sinh nhóm cephalosporin, nghiêm trọng hơn đó là hiện tượng *A.baumannii* đề kháng với kháng sinh nhóm carbapenems ngày càng phổ biến. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn này ở mức cao và thường là các chủng đa kháng thuốc, cao nhất là đề kháng với kháng sinh thuộc nhóm Cephalosporinase 3 với 8/18 (44,4%). Ngoài ra, tình trạng đề kháng với kháng sinh nhóm Carbapenems cũng báo động, trong đó tỉ lệ kháng Imipenem 6/18 (33%) và Meropenem 6/18 (38,9%), thực trạng đề kháng kháng sinh của vi khuẩn này trên thế giới cũng được báo cáo. Nghiên cứu của Mishra và cộng sự tại Ấn Độ được thực hiện trên trẻ sơ sinh cho thấy,tần suất NKH do *A. baumannii* ở trẻ sơ sinh là 11,1/1000 trẻ. Trong đó, các căn nguyên *A. baumannii* phân lập được trong nghiên cứu đề kháng gần hết với các loại kháng sinh; 87,2% kháng với Cephalosporin 3,42% kháng với aminoglycoside, 54% kháng với quinolone. Tuy nhiên, tỉ lệ nhạy với kháng sinh nhóm carbapenem khá cao (90,2%) [67]. Kết quả này khá thấp so với nghiên cứu của chúng tôi, điều này có thể giải thích bởi đối tượng nghiên cứu cũng như hoàn cảnh dẫn đến nhiễm khuẩn huyết khác nhau giữa hai đề tài. Gần đây kết quả nghiên cứu của Latania K Logan và cộng sự ngoài việc đưa ra tỉ lệ nhiễm khuẩn huyết do *A. baumannii* ở trẻ em thì cũng đề cập đến sự gia tăng tỉ lệ đề kháng của vi khuẩn này với các loại kháng sinh dùng phổ biến. Cụ thể trong khoảng 10 năm (2000-2010) tỉ lệ *A. baumannii* kháng cephalosporin (CephR) tăng từ 13,2% lên 23,4% với mức cao nhất là 32,5% vào năm 2008, tỉ lệ kháng Carbapenem (CRA) tăng từ 0,6% lên 6,1% và cao nhất là 12,7% vào năm 2010 [69].

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

4.3.1. Các yếu tố dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị

Tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu là 11,6%, tỉ lệ này khá thấp so với các nghiên cứu khác (Hình 3.8). Các nghiên cứu dịch tễ học về NKH cho thấy tỉ lệ tử vong phụ thuộc vào nhiều yếu tố, tại các nước phát triển, nơi tỉ lệ tử vong từ 5% đến 20% đã được ghi nhận. Tại Trung Quốc, tỉ lệ tử vong ở nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn lần lượt là 8,3%, 16,5% và 23,9% [166]. Tuy nhiên, những cải thiện tương tự về kết quả của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em không được ghi nhận ở các nước đang phát triển, nơi tỉ lệ tử vong cao tới 40% đã được báo cáo [25, 39]. Tại Việt Nam, chưa có số liệu dịch tễ học toàn quốc, song các nghiên cứu từng khu vực cho thấy tỉ lệ tử vong chung do nhiễm khuẩn huyết bao gồm cả nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn khá cao.

4.3.1.1. Nhiễm khuẩn bệnh viện

Việc xác định nguồn gốc nhiễm khuẩn huyết rất cần thiết để xác định chiến lược điều trị, ngăn ngừa lây nhiễm cũng như dự đoán tử vong. Có hai loại nhiễm khuẩn: nhiễm khuẩn huyết bệnh viện (HASS) và nhiễm khuẩn huyết cộng đồng (CASS). Hiện nay, HASS là một trong những gánh nặng y tế của bất kỳ quốc gia nào bởi vì chúng là tai biến phổ biến nhất trong điều trị, làm tăng tần suất mắc bệnh và tỉ lệ tử vong cũng như gánh nặng tài chính. Theo thống kê của Trung tâm bệnh truyền nhiễm Hoa kỳ, HASS ảnh hưởng đến 3,2% tổng số bệnh nhân nhập viện ở Hoa Kỳ, 6,5% ở Liên minh Châu Âu và tỉ lệ lưu hành trên toàn thế giới có thể cao hơn nhiều [167].

Trên đối tượng trẻ em mặc dù tỉ lệ tử vong do HASS trên toàn cầu chưa được thống kê đầy đủ nhưng một số nghiên cứu đã chứng minh tỉ lệ tử vong cao có ý nghĩa thống kê của nhóm HASS so với nhóm CASS. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trong 327 bệnh nhân, 113 (34,6%) là HASS, còn lại 75,4% là CASS (bảng 3.2) nhưng tỉ lệ tử vong do HASS cao gấp 2,65 lần so với nhóm CASS (p=0,005, Bảng 3.13), tuy nhiên chỉ trong phân tích đơn biến. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng có kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Dữ liệu được công bố bởi Murni và cộng sự gần đây cho thấy,

trong số 2.646 bệnh nhân nhập viện PICU, có 170 (6,4%) trẻ bị nhiễm khuẩn huyết bệnh viện và 70 trẻ trong số này tử vong (tỉ lệ tử vong là 41%), trong khi đó tỉ lệ tử vong do CASS trong cùng nghiên cứu là 23% thấp hơn rất nhiều [168]. Tương tự, một nghiên cứu khác tiến hành trên 136 trẻ em bị nhiễm khuẩn huyết ở Tây Ban Nha ghi nhận 31/136 (22,8%) bị nhiễm khuẩn huyết bệnh viện, trong đó 9/31 (29,0%) tử vong, còn lại 8/105 (7,6%) chết vì nhiễm khuẩn huyết cộng đồng [139]. Ngoài ra, nghiên cứu của Jabornisky R. và cộng sự được thực hiên trên các bệnh nhi tại PICU cũng báo cáo rằng, HASS chiếm 42,4% trong tổng số các trường hợp được chẩn đoán NKH, nhưng tỉ lệ tử vong cao hơn 8,9 lần nhóm CASS, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,002. Nghiên cứu cũng cho biết các trường hợp tử vong thuộc nhóm HASS bao gồm những trẻ mắc bệnh nền, thời gian lưu trú tại bệnh viện kéo dài và bị can thiệp ít nhất một thủ thuật [169]. Gần đây, một nghiên cứu khác của tác giả Guo Yun Su và cộng sự (2022) nhằm so sánh giữa HASS và CASS trẻ em tại Bệnh viện Bắc Kinh cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ tử vong giữa nhóm HASS và nhóm CASS, trong đó tử vong ở nhóm HASS (33,3%) cao hơn nhóm CASS (12,1%) [137].

Tóm lại: *Mặc dù tỉ lệ tử vong do HASS ở trẻ em trên toàn cầu chưa được thống kê đầy đủ nhưng xu hướng cho thấy tần suất mắc và lệ tử vong do HASS vẫn khá cao, vấn đề càng trở nên nghiêm trọng khi xuất hiện các vi khuẩn đa kháng thuốc. Việc tuân thủ các biện pháp phòng chống nhiễm khuẩn, sử dụng kháng sinh hợp lý, ngăn ngừa lây nhiễm là những biện pháp cần thiết nhằm hạn chế tỉ lệ mắc và tử vong do HASS gây ra.*

4.3.1.2. Lactate máu động mạch

Nhiễm khuẩn huyết là một hội chứng lâm sàng chứ không đơn thuần là một bệnh cụ thể, việc chẩn đoán thường khó khăn do có nhiều biến đổi về triệu chứng cũng như các xét nghiệm cận lâm sàng. Nồng độ lactate máu là một trong những dấu ấn sinh học được sử dụng trong chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Cơ chế tăng lactate là do tăng quá trình glycolysis hiếu khí, tình trạng thiếu oxy mô, suy giảm chức năng ty nạp thể và

rối loạn chức năng thanh thải lactate ở gan. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh lactate máu tăng cao có liên quan đến tỉ lệ tử vong của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Tuy nhiên, giá trị của chỉ số lactate để phân loại mức độ nặng của bệnh cũng như điểm cắt lactate có giá trị tiên đoán nguy cơ tử vong còn khác nhau tại mỗi nghiên cứu và phụ thuộc vào nhiều yếu tố [170].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, lactate máu động mạch tăng cao liên quan đến tình trạng bệnh nặng và là yếu tố nguy cơ cho tử vong (bảng 3.19). Giá trị tách biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sống và tử vong là 2,65 mmol/l (độ nhạy 0,737, độ đặc hiệu 1-0,24), diện tích dưới đường cong ROC là 0,806 (95%CI: 0,729-0,884), (hình 3.10).

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 [4]. Nghiên cứu của Trần Minh Điển trên trẻ SNK thì thấy lactate máu > 6,5 mmol/l là yếu tố liên quan đến tử vong [12]. Phùng Nguyễn Thế Nguyên trong nghiên cứu của mình cũng ghi nhận lactate máu tại thời điểm nhập viện trên bệnh nhi SNK khá cao là 6,32 mmol/l và nồng độ lactate giữa nhóm tử và nhóm sống tai thời điểm T6 và T24 giờ khá chênh lệch (T6 ngưỡng lactate ở nhóm tử vong là 6,87 mmol/l cao hơn so với nhóm sống là 4,02 mmol/l và tại T24 ở nhóm tử vong 8,55 mmol/l và nhóm sống 3,64). Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy ngưỡng lactate máu tại T6 > 3,92 mmol/l và lactate máu tại T24 > 4,45 mmol/l có độ nhạy và độ đặc hiệu để tiên lượng tử vong lần lượt là 80%, 56,8% và 90%, 72,7%. Như vậy, các nghiên cứu đều ghi nhận lactate là một trong những yếu tố nguy cơ liên quan đến tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân NKH. Tuy nhiên, giá trị của chỉ số lactate khác nhau giữa các nghiên cứu và phụ thuộc nhiều yếu tố như đối tượng nghiên cứu, thời điểm lấy mẫu.

Trên thế giới các nghiên cứu cũng ghi nhận lactate liên quan đến tỉ lệ tử vong ở trẻ em nhiễm khuẩn huyết. Nghiên cứu của Katherine Bakes trên trẻ em được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết khi nhập viện cho thấy nồng độ lactate trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là 2,6 mmol/l và 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% [171]. Tương tự, T.D. Dugar và cộng sự cho rằng thay đổi sớm nhất liên quan đến tử vong trên trẻ em nhiễm khuẩn huyết là nồng độ lactate cao hơn hơn 3 mmol/l [172]. Ngoài ra, tác giả Jat et al khi đánh gia sự thay đổi của lactate ở trẻ em nhập PICU vì sốc nhiễm khuẩn tại thời điểm T0, T3, T12 T24 ghi nhận nồng độ lactate trên 3 mmol/l có giá trị dự đoán tử vong [173]. Tác giả Seung J Choi và cộng sự khi nghiên cứu sự thay đổi về nồng độ lactate và albumin trên những trẻ em được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn cho rằng tỉ lệ lactate/albumin là một yếu tố dự báo hữu ích về tỉ lệ tử vong ở bệnh nhi sốc nhiễm khuẩn. Nghiên cứu đã đưa ra điểm cắt lactate và albumin của nhóm tử vong so với nhóm sống, trong đó lactate cao hơn (8,1±5,1 so với 2,5±2,2 mmol/L, P<0,001) và mức albumin thấp hơn (2,7±0,5 so với 2,9±0,5 mg/dL, P=0,063) ở nhóm tử vong so với nhóm sống. Nghiên cứu cũng ghi nhận chỉ số lactate/albumin có khả năng dự đoán tỉ lệ tử vong (ROC=0,867), cụ thể lactate/albumin trên 1,016 dẫn đến tỉ lệ tử vong tăng gấp 7,636 lần [174]. Gần đây, một đánh giá có hệ thống dựa trên số liệu tổng hợp từ 12 nghiên cứu với 2.099 trẻ em nhiễm khuẩn huyết phải nhập viện [175]. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm đánh giá vai trò của nồng độ lactate tại thời điểm nhập viện để dự đoán tỉ lệ tử vong. Kết quả của nghiên cứu cho thấy ngưỡng lactate tại thời điểm nhập viện cao hơn ở nhóm trẻ tử vong (6,5 so với 3,3 mmol/L, p <0,01) và lactate là một trong những dấu ấn sinh học có vai trò quan trọng trong việc tiên lượng cũng như phản ánh hiệu quả điều trị trong các trường hợp sốc nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu cũng đưa ra một vấn đề khá khác biệt trong việc sử dụng lactate để quản lí bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết bởi vì theo nhiều nghiên cứu đã được chứng minh, hiện tượng tăng lactate, đặc biệt là trong nhiễm trùng huyết rất phức tạp. Vì vậy, các bác sĩ lâm sàng không chỉ nên coi giảm tưới máu là cơ chế duy nhất làm tăng lactate mà cần lưu ý đến tình trạng tăng adrenergic và suy giảm độ thanh thải lactate vì vậy việc hồi sức dịch ở những bệnh nhân mà nguyên nhân tăng lactate không phải do giảm tưới máu có thể dẫn đến tình trạng quá tải dịch.

Tóm lại: *Chỉ số lactate có khả năng dự đoán tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và có vai trò quan trọng trong việc đánh giá hiệu quả điều trị. Ngoài*

ra, lactate còn là công cụ hữu ích để sàng lọc và phân loại mức độ bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại từng thời điểm. Trong nghiên cứu này lactate máu động mạch cao trên 2,65 mmol/l là yếu tố nguy cơ liên quan đến tử vong.

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

Suy tuần hoàn là biểu hiện nặng nhất của rối loạn chức năng tim mạch, đặc trưng bởi tình trạng hạ huyết áp không đáp ứng với bù dịch và cần phải sử dụng thuốc vận mạch để duy trì huyết áp hiệu dụng [176]. Phân tích các yếu tố nguy cơ tử vong trong nhiễm khuẩn huyết cho biểu hiện suy tuần hoàn, chúng tôi sử dụng các biến nghiên cứu lâm sàng: huyết áp, trương lực mạch, chi lạnh, vân tím chi, thời gian làm đầy mao mạch, tri giác, bài niệu, bolus dịch và thuốc vận mạch và tăng cường co bóp cơ tim sử dụng trong điều trị (bảng 3.16). Đây là các biến nghiên cứu liên quan trực tiếp đến suy tuần hoàn cấp trong nhiễm khuẩn huyết. Sau khi phân tích đơn biến, đa biến, biến còn lại biến có ý nghĩa thống kê cho nguy cơ tử vong là chỉ số thuốc vận mạch và tăng cường co bóp cơ tim với p<0,001, OR=14,02, 95%CI: 5,22-37,65 (bảng 3.20).

Nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn, được đặc trưng bởi tình trạng suy tuần hoàn và truyền dịch là liệu pháp đầu tay, nhằm mục đích điều chỉnh tình trạng hạ huyết áp và lưu lượng máu thấp. Tuy nhiên, hạ huyết áp trong nhiễm khuẩn huyết còn được gây ra do giãn mạch hệ thống. Vì vậy, ngoài liệu pháp truyền dịch thì điều trị bằng thuốc vận mạch/ tăng cường co bóp cơ tim cũng rất cần thiết nhằm mục đích điều chỉnh tình trạng giảm trương lực mạch máu và sau đó là cải thiện áp lực tưới máu cơ quan [177].

Trên thế giới, những nghiên cứu về sử dụng thuốc vận mạch ở người trưởng thành mắc nhiễm khuẩn huyết khá nhiều và mức độ đồng thuận khá cao. Tuy nhiên, những nghiên cứu tương tự ở trẻ em còn nhiều tranh cãi chẳng hạn như lựa chọn sử dụng norepinephrine hay Epinephrine? Thời điểm bắt đầu sử dụng thuốc vận mạch khi nào? Sự phối phợp thuốc vận mạch hay tăng cường co bóp cơ tim cũng như giới hạn của liều vận mạch tối đa hiệu quả? Thêm nữa, những tranh luận về cường độ sử dụng thuốc vận mạch và tỉ lệ tử vong cũng có nhiều quan điểm khác nhau. Tác giả Khyzer B khi nghiên cứu vai trò của thuốc vận mạch trên trẻ

em nhiễm khuẩn huyết cho rằng cường độ điều trị thuốc vận mạch (được xác định bằng số lượng thuốc vận mạch được sử dụng trong thời gian nằm viện) trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có liên quan đến tỉ lệ tử vong tại bệnh viện, 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 [178]. Tương tự, tác giả M.C. Kutko và cộng sự nghiên cứu 96 đợt sốc nhiễm khuẩn trên 80 trẻ em sốc nhiễm khuẩn tại Mỹ, nhóm nghiên cứu đánh giá thấy tỉ lệ tử vong là 0% khi bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn chỉ phải dùng 1 thuốc vận mạch/ tăng cường co bóp và 42,9% tử vong khi phải dùng ≥ 2 thuốc vận mạch/ tăng cường co bóp ($p<0,05$) [185]. 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 [12]. 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, 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 (bảng 3.17). Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương đồng với các nghiên cứu khác.

Vấn đề lựa chọn thuốc vận mạch, Dopamine trước đây được sử dụng làm thuốc vận mạch hàng đầu trong sốc nhiễm trùng. Tuy nhiên, các nghiên cứu quan sát cho thấy nguy cơ rối loạn nhịp tim và tỉ lệ tử vong tăng lên [179]. Vì thế, gần đây "*Hướng dẫn quốc tế về điều trị sốc nhiễm khuẩn và rối loạn chức năng cơ quan liên quan đến nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em năm 2020*" đã đề nghị sử dụng epinephrine, Norepinephrine thay vì dopamine nhưng trên thực tế việc lựa chọn giữa epinephrine hoặc norepinephrine được quyết đinh bởi bác sĩ lâm sàng dựa trên loại sốc nhiễm trùng được xác định bằng cách theo dõi huyết động qua các chỉ số tim và/hoặc sức cản mạch máu hệ thống. Với bệnh nhân rối loạn chức năng cơ tim, Epinephrine là thuốc được ưu tiên và dopamine có thể được thay thế nếu không có epinephrine. Bệnh nhân có sức cản mạch máu hệ thống thấp dẫn đến hạ huyết áp tâm trương thì Norepinephrine được ưu tiên sử dụng, nếu có bằng chứng về sức cản mạch máu toàn thân cao thì nên sử dụng

dobutamine hoặc milrinone vì đặc tính co bóp và giảm hậu tải của chúng. Tuy nhiên, do tình trạng hạ huyết áp có thể trầm trọng hơn khi dùng thêm thuốc giãn mạch, bao gồm dobutamine và milrinone nên các thuốc này cần được điều chỉnh cẩn thận và chú ý chặt chẽ đến những thay đổi về huyết động. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân dùng Epinephrine và Norepinephrine khá cao chiếm tỉ lệ lần lượt 84,6% và 58,4% (bảng 3.17). Ngược lại, nghiên cứu của tác giả Ramaswamy lại ghi nhận khoảng 70% bệnh nhân sử dụng dopamin,và Epinephrine là thuốc sử dụng nhiều hơn ở trẻ nhỏ [180]. Gần đây, Hiệp hội Hồi sức cấp cứu nhi khoa Châu Âu (ESPNIC) đã tiến hành khảo sát ý kiến của 114 bác sĩ, đại diện cho 27 quốc gia và 80 đơn vị hồi sức tích nhi khoa về việc sử dụng thuốc vận mạch ở trẻ em nhiễm khuẩn huyết. Kết quả cuộc khảo sát cho thấy có sự khác biệt lớn trong thực hành lâm sàng với hướng dẫn của ACCM. Kết quả từ cuộc khảo sát cho thấy Norepinephrine được cho là được sử dụng thường xuyên hơn ở 94% bác sĩ được khảo sát và 89% ý kiến cho rằng việc bổ sung thêm một loại thuốc vận mạch khác là cần thiết khi tình trạng bệnh nhân không cải thiện [181]. Như vậy, vấn đề lựa chọn thuốc vận mạch tại mỗi nghiên cứu có kết quả khác nhau dựa trên tình trạng bệnh nhân tại thời điểm can thiệp cũng như đặc điểm suy tuần hoàn tại thời điểm đó bằng cách theo dõi huyết động qua các chỉ số tim hoặc sức cản mạch máu hệ thống và quyết định cuối cùng là sự đánh giá tổng thể bởi các bác sĩ lâm sàng.

Trước đây, việc sử dụng các dấu hiệu lâm sàng tại giường để phân loại "sốc nóng" và "sốc lạnh" làm cơ sở trong việc sử dụng thuốc vận mạch nhưng hiện nay phương pháp này không được khuyến khích sử dụng thay vào đó là ưu tiên sử dụng các biến số huyết động nâng cao (ví dụ: đo trực tiếp cung lượng tim/chỉ số tim, sức cản mạch hệ thống và ScvO 2) để định hướng cho việc lựa chọn thuốc vận mạch/ tăng cường co bóp trên bệnh nhân NKH [181]. Sự thay đổi trong cách tiếp cận này dựa trên một số nghiên cứu quan sát cho thấy mối tương quan rất kém giữa các dấu hiệu lâm sàng tại giường so với các biện pháp trực tiếp hơn để đánh giá rối loạn chức năng cơ tim, chỉ số tim và sức cản mạch máu hệ thống được đo bằng các thiết bị theo dõi nâng cao. Trọng phạm vi

nghiên cứu của đề tài chúng tôi không phân tích được nhiều vấn đề trong việc sử dụng thuốc vận mạch ở trẻ em như thời điểm bắt đầu sử dụng thuốc vận mạch, thời điểm kết hợp thuốc thứ 2, thứ 3 cũng như và sự kết hợp tối ưu của thuốc vận mạch cho từng bệnh nhân. Thời gian duy trì vận mạch của mỗi bệnh nhân, liều vận mạch cao nhất... Đây là những hạn chế của đề tài của chúng tôi.

Tóm lại: *Sử dụng thuốc vận mạch ở bệnh nhi sốc nhiễm khuẩn là yếu tố nguy cơ liên quan đền tử vong, nhóm bệnh nhân sử dụng từ 2 thuốc vận mạch trở lên tử vong cao gấp 8,71 lần so với các trường hợp sử dụng dưới 2 thuốc vận mạch. Nhóm phải sử dụng Noradrenalin và Dobutamin có nguy cơ tử vong cao gấp 3,65 và 4,13 so với nhóm không sử dụng 2 thuốc này với p=0,014 và p= 0,023.*

4.3.2. Giá trị của điểm PRISM

Điểm nguy cơ tử vong ở trẻ em (PRISM) là một trong những hệ thống tính điểm được sử dụng rộng rãi để dự đoán tỉ lệ tử vong. Ngoài ra, PRISM có thể được sử dụng để dự đoán thời gian nằm viện của những bệnh nhân sống sót và tử vong. Hệ thống điểm PRISM bao gồm 16 biến được tính trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện [108].

Hình 3.11, Hình 3.12 và Bảng 3.22 trong nghiên cứu trình bày các vấn đề liên quan đến thang điểm PRISM . Chúng tôi sử dụng thang điểm này 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). Các trường hợp tình trạng nặng, 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 có tình trạng nhẹ hơn, nguy cơ tử vong thấp (p<0,001), Hình 3.11 cho thấy ở các mức điểm PRISM thì tỉ lệ tử vong thực tế tương ứng, theo tỉ lệ thuận.

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 [149]. Mức điểm này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi là do sự khác biệt trong tiêu chuẩn chọn mẫu. Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận toàn bộ trẻ nhập viện do NKH (NKH, NKH nặng và SNK), khác với Jeevan G và cộng sự thu nhận tất cả trường hợp nặng được điều trị tại PICU. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Trần Minh Điển trong luận án của mình cũng ghi nhận điểm PRISM trung bình trong nghiên cứu là 21,9±6,98, 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 [12]. Nghiên cứu của Đậu Việt Hùng về thang điểm PRISM cho trẻ em nhập khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy thang điểm này có khả năng phân tách tốt giữa hai nhóm tử vong và sống sót. Tác giả cũng nhận thấy nhóm trẻ mắc nhiễm khuẩn nặng có điểm PRISM cao nhất (25,4) so với các nhóm bệnh nhân hồi sức khác [5].

Một số nghiên cứu khác trên thế giới sử dụng thang điểm PRISM để đánh giá mức độ nặng và dự đoán nguy cơ tử vong ở trẻ em khi nhập viện có kết quả như sau: tác giả Kaur Amarpreet và cộng sự khi nghiên cứu về khả năng dự đoán tử vong ở trẻ em 1 tháng đến 14 tuổi nhập PICU bằng thang điểm Prism, kết quả cho thấy, điểm PRISM trung bình trong nghiên cứu 9,91, điểm PRISM lên 1 đơn vị thì tỉ lệ tử vong lên 1,251 lần [144]. Nghiên cứu khác từ Ấn Độ cũng ghi nhận điểm PRISM trung bình ở những người sống sót và không sống sót lần lượt là 7,5878±5,032 và 20,63 ± 3,41 [182]. Nghiên cứu từ Bồ Đào Nha, điểm PRISM ở những người sống sót là 5,6 và ở những người không sống sót là 19,7 [183]. Nghiên cứu từ Ai Cập thì thấy điểm PRISM trung bình thấp hơn ở nhóm sống (17,39±6,60) so với nhóm tử vong (35,81±6,69) [184]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm PRISM trung bình của nhóm tử vong là 27,4±4,2 điểm cao hơn nhiều so với điểm PRISM của nhóm sống là 9,7±3,5 điểm, kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu khác.

Tóm lại: *Sử dụng bảng điểm PRISM có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhi NKH. Nghiên cứu của chúng tôi khá phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước về mức điểm, khả năng phân tách nhóm bệnh sống và tử vong. Điểm PRISM trên 22,5 có nguy cơ tử vong cao (p<0,001).*

4.3.3. Liên quan giữa suy đa tạng và tử vong

Tỉ lệ bệnh nhân suy tạng trong luận án 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 (bảng 3.21). 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, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

Theo số liệu dịch tễ học về NKH của Mỹ trên trẻ em dưới 19 tuổi 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 [27]. Cũng tại Mỹ, trong một nghiên cứu được thực hiện tại 7 tiểu bang, tác giả Hartman ME và cộng sự đã ghi nhận tỉ lệ mắc NKH ở trẻ em có xu hướng tăng (60%), tỉ lệ tử vong giảm (13%) nhưng tỉ lệ mắc các bệnh nền đi kèm và suy đa cơ quan không giảm [24]. 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 [186]. Tác giả Changxue Xiao (2022) khi nghiên cứu về đặc điểm bệnh nhân NKH nhập PICU cho thấy, 86% bệnh nhân có hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan tại thời điểm phát hiện nhiễm trùng huyết nặng, tỉ lệ tử vong tăng thuận chiều với số tạng suy, bệnh nhân suy 5 tạng trở lên tử vong 100%. Tỉ lệ suy tạng cao có thể liên quan đến quá trình điều trị trước đó của trẻ, làm

kéo dài thời gian nhập viện [131].

Các nghiên cứu tổng hợp trước đây cũng cho biết hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan được công nhận là yếu tố nguy cơ đáng kể gây ra những bất lợi trong quá trình điều trị cho bệnh nhân NKH, nguy cơ tử vong tăng lên khi số cơ quan tổn thương tăng lên [42, 187]. Thời điểm khởi phát suy đa tạng mặc dù không liên quan đến nguy cơ tử vong nhưng số lượng tạng suy đồng thời càng nhiều thì tỉ lệ tử vong càng cao [12, 143]. Thêm vào đó, thời điểm rối loạn chức năng cơ quan có liên quan đến thời điểm phát hiện NKH với phần lớn rối loạn chức năng gan và thận thường xảy ra sau khi được chẩn đoán NKH và gợi ý rằng các cơ quan này rất có thể sẽ biểu hiện rối loạn chức năng muộn sau tổn thương do thiếu oxy, thiếu máu cục bộ. Rối loạn chức năng tim mạch thường sẽ xuất hiện ở những trẻ SNK nhưng rối loạn chức năng hô hấp, thần kinh và tiêu hóa lại có liên quan nhiều nhất đến nguy cơ tử vong. Số liệu thống kê trước đây cho biết, xấp xỉ 15% bệnh nhân tử vong không có tạng nào suy, nhưng có tới 70% bệnh nhân tử vong khi có từ 3 tạng suy trở lên. Tác động cộng hưởng của suy tạng lên tử vong bệnh nhân NKH và SNK là rất rõ ràng, có sự cải thiện tỉ lệ sống rõ rệt ở nhóm bệnh nhân có dưới 3 tạng bị suy. Điều này càng nhấn mạnh mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng suy đa tạng và nguy cơ tử vong, cũng như vai trò của số lượng tạng suy trong việc làm tăng nguy cơ tử vong ở người bệnh [115, 118].

Tóm lại: *Tỉ lệ suy đa tạng là yếu tố nguy cơ liên quan đến tử vong với các trường hợp SNK. 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 (p<0,001).*

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

Qua nghiên cứu 327 bệnh nhiễm khuẩn huyết điều trị tại các khoa lâm sàng, thuộc Bệnh viện Nhi Trung ương giai đoạn 2018-2020, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.

- Tỉ lệ mắc nhiễm khuẩn huyết ở nhóm dưới 1 tuổi cao nhất chiếm 48,9%, có 25% trường hợp bị suy dinh dưỡng, 43,4% bệnh nhân có bệnh nền, tỉ lệ tiêm chủng không đầy đủ hoặc chưa tiêm chiếm 70%.
- Chiếm 87,5% bệnh nhân tìm thấy ổ nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn hô hấp (25,7%), nhiễm khuẩn da (23,5), nhiễm khuẩn tiêu hóa (19%) là 3 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 bệnh nhân có hội chứng đáp ứng viêm trong nghiên cứu là 72%, tiêu chí nhiệt độ (93,9%), tiêu chí hô hấp (87%) là những tiêu chí thường gặp nhất. 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. 11,6% bệnh nhân có tiểu cầu thấp dưới 50.000/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 dương là 52,0%, Gram âm 48,0%, trong nhóm vi khuẩn Gram dương hình thái vi khuẩn gặp nhiều nhất là tụ cầu vàng 39,4%, nhóm vi khuẩn Gram âm 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 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 ($p<0,05$).
- Lactate máu động mạch tăng cao liên quan đến tử vong. Giá trị tách biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sống và tử vong là 2,65 mmol/l.
- 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.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

ĐÃ CÔNG BỐ 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 15 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương, 2018-2020", Tạp chí Y học dự phòng số đặc biệt của hội nghi 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".*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Lê Xuân Ngọc và Trần Huy Hoàng (2019), Đồng mang gen NDM-1 và OXA ở vi khuẩn Acinetobacter đa kháng sinh gây viêm phổi liên quan đến thở máy trẻ em, *Tạp chí sức khỏe cộng đồng*; 4(51): p. 3-8.
2. Ngô Thị Phi và Đặng Thu Hằng (1998), Nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em, căn nguyên vi khuẩn và tình hình kháng kháng sinh, *Một số công trình nghiên cứu về độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc kháng sinh*: p. 111-119.
3. Bạch Văn Cam (2016), *Nhiễm khuẩn huyết*, ed. P.đ.đ.t.N.k. 2016. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học.
4. Bùi Quốc Thắng (2006), Nghiên cứu lâm sàng và giá trị tiên lượng của một số biến đổi sinh học trong hội chứng nhiễm khuẩn toàn thân ở trẻ em, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại Học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.
5. Đậu Việt Hùng (2007), Giá trị tiên lượng của thang điểm PRISM đối với bệnh nhân nhập khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Nhi Trung ương, Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Hà Mạnh Tuấn (2005), Tần suất nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa hồi sức cấp cứu Nhi, *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*; 9(2): p. 78 - 85.
7. Võ Công Đồng và Phạm Lê An (2006), Đánh giá áp dụng thang điểm tiên lượng nguy cơ tử vong PRISM II ở trẻ trên 1 tháng đến 15 tuổi nhập khoa Cấp cứu Bệnh viện Nhi Đồng 2 năm 2004 –2005, *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*; 10(1): p. 100-105.
8. Đinh Hữu Dung (2009), *Escherichia, Vi khuẩn y học*. Hà Nội: Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam.
9. Vũ Văn Ngọ (2000), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và VK gây viêm phổi mắc phải sau đặt NKQ ở trẻ em (tại khoa điều trị tích cực trẻ em), Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.

10. Lê Đăng Hà (1999), Tình hình kháng thuốc kháng sinh hiện nay của 10 vi khuẩn thường gặp ở Việt Nam năm 1998, Nội dung các báo cáo khoa học, Hà Nội.
11. Trương Thị Hòa (2004), Những yếu tố tiên lượng nặng trong nhiễm trùng huyết tại khoa hồi sức cấp cứu bệnh viện nhi đồng 1 năm 2002-2004, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa 2, Trường Đại học Y Hà Nội.
12. Trần Minh Điển (2010), Nghiên cứu kết quả điều trị và một số yếu tố tiên lượng tử vong trong sốc nhiễm khuẩn trẻ em, Luận án tiến sỹ y học, Đại Học Y Hà Nội.
13. Vũ Văn Soát (2007), Nhận xét về đặc điểm dịch tễ lâm sàng và kết quả điều trị sốc ở trẻ em tại khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Nhi Trung ương, Luận văn tốt nghiệp BSCK II, Trường Đại học Y Hà Nội.
14. Phạm Văn Thắng (2008), Nghiên cứu chẩn đoán sớm và điều trị sốc nhiễm khuẩn ở trẻ em, Báo cáo kết quả nghiên cứu đề tài cấp bộ.
15. Bùi Quốc Thắng (2001), Đặc điểm nhiễm khuẩn huyết nhập khoa cấp cứu Bệnh viện Nhi Đồng 1 năm 1999, Kỷ yếu Hội nghị Nhi khoa khu vực phía Nam lần thứ VI, Bệnh viện Nhi đồng 1,
16. Phùng Nguyễn Thế Nguyên (2003), Khảo sát nhiễm khuẩn huyết tại bệnh viện Nhi đồng 2, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú chuyên nhi, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
17. Lê Huy Chính (2009), *Staphylococci, Vi khuẩn y học*. Hà Nội: Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam.
18. Trần Huy Hoàng Lê Xuân Ngọc (2019), Đặc điểm dịch tễ học viêm phổi liên quan thở máy ở trẻ ngoài tuổi sơ sinh tại khoa Hồi sức – cấp cứu, Bệnh viện Nhi Trung ương, Luận án Tiến sỹ, Trường Đại học Y Hà Nội.
19. Nguyễn Thị Thanh Hà (2015), Đặc điểm lâm sàng và vi sinh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do Acinetobacter baumannii, 2011-2012, Luận án tiến sỹ, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

20. Nguyễn Thị Hằng (2005), Nguyên nhân đặc điểm lâm sàng NKH trẻ em trên một tháng tuổi tại Bệnh Viện Nhi Trung Ương năm 2005, Luận văn thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
21. Phạm Văn Thắng Trần Minh Điển, Lê Nam Trà (2009), Đặc điểm cận lâm sàng, và suy đa tạng trong sốc nhiễm khuẩn trẻ em, *Y Học TP Hồ Chí Minh*; 13(6): p. 106 - 111.
22. Vũ Minh Phương (1997), *Ý nghĩa của những xét nghiệm bất thường, Huyết học lâm sàng: Những vấn đề có tính chất định hướng*. Nhà xuất bản Y học: Hà Nội. p. 275-283.

TIẾNG ANH

23. Shime N, Kawasaki T, Saito O et al (2012), Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan, *Intensive Care Med* 38(7): p. 1191–1197.
24. Hartman M.E (2013), Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis, *Pediatr Crit Care Med*; 14(7): p. 686-93.
25. Weiss SL (2015), Global Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis: The Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies Study, *Am J Respir Crit Care Med*; 191(10): p. 1147.
26. KE Rudd, SCJohnson, KM Agesa, KA Shackelford, DTsoi, DR Kievlan, et al (2020), Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study, *The Lancet*; 395 (10219): p. 200-211.
27. Watson R.S (2003), Epidemiology of severe sepsis in children in United States, *Am J Respir Crit Care Med*; 167: p. 695-701.
28. Wiens MO (2012), Pediatric sepsis in the developing world: challenges in defining sepsis and issues in post-discharge mortality, *Clin Epidemiol*; 4(3): p. 319.

29. Robertson C.M and Coopersmith C.M (2006), The systemic inflammatory response syndrome, *Microbes Infect*; 8: p. 1382-1389.
30. Lewis J Kaplan (2020), *Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*, 2020; Available from: http://www.Medscape.com.
31. Goldstein B (2005), International Pediatric sepsis consensus conference: Definition for sepsis and organ dysfunction in pediatrics, *Pediatr Crit Care Med*; 6: p. 2-8.
32. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al (2016), The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3), *JAMA*; 315(8): p. 801–810.
33. Biemond BJ, Levi M, Cate HT, et al (1995), Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I-release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades, *Clin Sci*; 88(5): p. 587–559.
34. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al (1996), Working group on sepsis-related problems of the European society of intensive care medicine: the SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure, *Intensive Care Med* 22(7): p. 707-710.
35. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al (2001), Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans, *J Immunol* 166(11): p. 6952–6963.
36. Remick DG (2007), Pathophysiology of sepsis, *Am J Pathol* 170(5): p. 1435–1444.
37. Saez-Llorens X and G. H. McCracken Jr (1993), Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management, *J Pediapp*; 123(4): p. 497-508.
38. F. Balamuth, Weiss, S.L., Fitzgerald, J.C. et al. (2016), Protocolize dtreatmentis associated with decreased organ dysfunctionin pediatric severe sepsis, *Pediatr. Crit. Care Med*; 17: p. 817-822.

39. Scott L Weiss, Mark J Peters, Waleed Alhazzani, et al. (2020), Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children, *Pediatr Crit Care Med*; 21(2): p. e52-e106.
40. WJ Pomerantz and MSSL Weiss (2022), *Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in children: Definitions, epidemiology, clinical manifestations,* 2022.
41. Esmon CT (2005), The interactions between inflammation and coagulation, *Br J Haematol*; 131(4): p. 417–430.
42. Wolfler A (2008), Incidence of mortality due to sepsis, severe sepsis, septic shock in Italian PICU: a prospective national survey, *Intensive Care Med*; 34(9): p. 1690.
43. AG Randolph and RJ McCulloh (2014), Pediatric sepsis: important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents, *Virulence*; 5(1): p. 179-89.
44. KA Schuller, BS Hsu and AB Thompson (2017), The Rate of Sepsis in a National Pediatric Population, 2006 to 2012, *Clin Pediatr (Phila)*; 56(11): p. 1001-1007.
45. F Proulx, M Fayon and C A Farrell, et al (1996), Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children, *Comparative Study*; 109(4): p. 1033-7.
46. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, et al. (2015), Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, *Lancet Infect Dis*; 15(1): p. 46–54.
47. Jaramillo - Bustamante JC, Marı´n-Agudelo A and Baren˜oSilva J (2012), Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: first Colombian multicenter study, *Pediatr Crit Care Med* 13(5): p. 501–508.

48. Joseph A. Carcillo and Alan I. Fields (2002), Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock, *Crit Care Med*; 30(6): p. 1365-1378.
49. Iskander H.R. (2008), Comparison of PELOD score and PRISM III as a mortality predictors in the patient with Dengue shock syndrome, *Pediatrics*; 121: p. 129.
50. Kissoon N, Argent A and Devictor D (2009), World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies-its global agenda, *Pediatr Crit Care Med* 10(5): p. 597–600.
51. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al (2013), Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012, *Intensive Care Med* 39(2): p. 165–228.
52. Liu L, Oza S, Hogan D, et al (2015), Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis, *Lancet*; 385(9966): p. 430–440.
53. CE Ruth A, McCracken, Fortenberry JD, Hall M (2014), Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the pediatric health information systems database, *Pediatr Crit Care Med*; 15(9): p. 828–838.
54. Wang Y, Sun B, Yue H, et al (2014), An epidemiologic survey of pediatric sepsis in regional hospitals in china, *Pediatr Crit Care Med* 15(9): p. 814–820.
55. Morton N.S and Hortop J Bressack M.A (1987), Group B Streptococcal Sepsis in the Piglet: Effect of Fluid Therapy on Venous Return, Organ Edema, and Organ Blood Flow, *Circulation research*; 61: p. 659-669.
56. Gwynne John P (1999), Community - resistant S. aureus a cause of musculos keletal sepsis in children, *J Pediatric Orthopaedic*; 19(3): p. 413 - 416.

57. Tsering DC (2011), Bacteriologycal profile of septicaemia and the risk factors in neonates and infants in Sikkim, *J Glob Infect Dis*; 3(1): p. 5 - 42.
58. Sharma M (2002), Bacteraemia in children, *Indian J pediapp*; 69: p. 1029 - 32.
59. S I Nwadioha, E Kashibu, O O Alao et al. (2010), Bacterial isolates in blood cultures of children with suspected septicaemia in a Nigerian Kano hospital, *The internet journal of infectious diseases*; 8(1).
60. Welch C.A., Eddleston J.M and Harrison D.A. (2006), Epidemiology of severe sepsis in England, Wale Ireland, 1996-2004: secondary analysis of a high database, *Crit Care*; 10(2): p. 42.
61. Cristina Genovese, Vincenza La Fauci and Smeralda D'Amato et al (2020), Molecular epidemiology of antimicrobial resistant microorganisms in the 21th century: a review of the literature, *Acta Biomed*; 91(2): p. 256-273.
62. Cheol-In Kang and Jae-Hoon Song (2013), Antimicrobial Resistance in Asia: Current Epidemiology and Clinical Implications, *Infect Chemother*; 45(1): p. 22-31.
63. JH Song, PR Hsueh, DR Chung, et al (2011), Spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus between the community and the hospital in asian countries: an ANSORP study, *J Antimicrob Chemother*; 66(5): p. 1061-1069.
64. RL Medernach and LK Logan (2018), The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children, *Infect Dis Clin North Am*; 32(1): p. 1-17.
65. D Thapaliya, J Kadariya, M Capuano, et al (2019), Prevalence and Molecular Characterization of S. aureus and MRSA on Children's Playgrounds, *Pediatr Infect Dis J*; 38(3): p. e43-e47.
66. Otter JA and French GL (2010), Molecular epidemiology of community-associated meticillinresistant Staphylococcus aureus in Europe, *Lancet Infect Dis*; 10(4): p. 227-39.

67. A Mishra, S Mishra, G Jaganath, et al (1998), Acinetobacter sepsis in newborns, *Indian Pediatr* 35(1): p. 27-32.
68. K Le Doare, J Bielicki, T Heath, M Sharland (2015), Systematic Review of Antibiotic Resistance Rates Among Gram-Negative Bacteria in Children With Sepsis in Resource-Limited Countries, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 4(1): p. 11-20.
69. LK Logan, A gandra, A Trett, et al (2019), Acinetobacter baumannii Resistance Trends in Children in the United States, 1999–2012, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*; 8(2): p. 136–142.
70. C F Xu and W Xu (2021), Drug resistance of Acinetobacter baumannii in pediatric intensive care unit, *Zhonghua Er Ke Za Zhi*; 59(8): p. 651-657.
71. A Romandini, A Pani, PA Schenardi, et al (2021), Antibiotic resistance in pediatric infections: global emerging threats, predicting the near future, *Antibiotics (Basel)*; 10(4): p. 393.
72. HS Kim, BK Park, SK Kim, et al (2017), Clinical characteristics and outcomes of Pseudomonas aeruginosa bacteremia in febrile neutropenic children and adolescents with the impact of antibiotic resistance: a retrospective study, *BMC Infect Dis*; 17: p. 500.
73. PJ Lukac, R A Bonomo and LK Logan (2015), Extended-spectrum ß-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: Old Foe, Emerging Threat, *Clinical Infectious Diseases*; 60(9): p. 1389-97.
74. Morrissey I, Hackel M, Bouchillon S, et al (2013), A review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011". ; 6:. *Pharmaceuticals*; 6(11): p. 1335–46.
75. Pitout JDD, Laupland KB, Church DL, et al (2005), Virulence Factors of Escherichia coli Isolates That Produce CTX-M-Type Extended-Spectrum ß-Lactamases, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 49(11): p. 4667-4670.

76. Kim YK, Pai H, Lee HJ, et al (2002), Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in children, *Antimicrob Agents Chemother*; 46(5): p. 1481-1491.
77. M Sharland (2007), The use of antibacterials in children: a report of the Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance (SACAR) Paediatric Subgroup, *J Antimicrob Chemother*; 60 Suppl 1: p. i15-26.
78. Mahshid Safavi, Nazila Bostanshirin, Bahareh Hajikhani et al (2020), Global genotype distribution of human clinical isolates of New Delhi metallo-ß-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae; A systematic review, *J Glob Antimicrob Resist*; 23: p. 420-429.
79. Logan LK, Braykov NP and Weinstein RA (2014), Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing and Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae in Children: Trends in the United States, 1999-2011, *Pediatric Infect Dis Soc*; 3(4): p. 320-338.
80. A Subha, V Renuka Devi and S Ananthan (2003), AmpC b-lactamase producing multidrug resistant strains of Klebsiella spp. & Escherichia coli isolated from children under five in Chennai, *Indian J Med Res*; 117: p. 13-18.
81. Kehl SC and Dowzicky MJ (2015), Global assessment of antimicrobial susceptibility among Gram-negative organisms collected from pediatric patients between 2004 and 2012: results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial, *J Clin Microbiol*; 53(4): p. 1286–1293.
82. Latania K Logan and Robert A Weinstein (2017), The Epidemiology of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace, *J Infect Dis*; 215(suppl_1): p. S28-S36.
83. K Chiotos and J Han (2011), Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children, *Clin Infect Dis*; 53(1): p. 60–67.

84. D Perçin E Alp, S Colakoğlu et al (2013), Molecular characterization of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in a tertiary university hospital in Turkey, *J Hosp Infect*; 84(2): p. 178-80.
85. Alp E Ulu-Kilic A, Percin D, Cevahir F, Altay-Kurkcu C, Ozturk A (2014), Risk factors for carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae rectal colonization in pediatric units, *J Infect Dev Ctries*; 8(10): p. 1361–1364.
86. Goh-A.Y. and Chan p. Lum L.C.S (1999), Sepsis, severe sepsis, septic shock in pediatric multiple organ dysfunction, *J. pediatr child health*; 35: p. 488 -492.
87. Lakhundi S and Zhang K (2018), Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: molecular characterization, evolution, and Epidemiology, *Clin Microbiol Rev*; 31(4): p. e00020-18.
88. Nickerson EK, West TE, Day NP, Peacock SJ (2009), Staphylococcus aureus disease and drug resistance in resource-limited countries in south and east Asia, *Lancet Infect Dis*; 9(2): p. 130–135.
89. Weiss SL, Neuman MI, Balamuth F, Scott H, et al (2014), Pediatric severe sepsis in U.S. Children's Hospitals, *Pediatr Crit Care Med*; 15(9): p. 798–805.
90. Klieger SB, Vendetti ND, Fisher BT, Gerber JS (2015), Staphylococcus aureus bacteremia in hospitalized children: incidence and outcomes, *Infect Control Hosp Epidemiol*; 36(5): p. 603-605.
91. Bunburaphong P, Chatrkaw P, Sriprachittichai P, Supleornsug K, Ultchaswadi P, Sumetha-Aksorn N (2003), Risk factors for predicting mortality in a surgical intensive care unit in the year 2000, *J Med Assoc Thai*; 86(1): p. 8–15.
92. G. Nicolini, F. Sperotto, S. Esposito (2014), Combating the rise of antibiotic resistance in children, *Minerva Pediatr*; 66: p. 31-9

93. McMullan BJ, Bowen A, Blyth CC, Van Hal S, Korman TM, Buttery J, et al (2016), Epidemiology and mortality of Staphylococcus aureus Bacteremia in Australian and New Zealand children. . 2016;170(10):, *JAMA Pediatr*; 170(10): p. 979–86.
94. B.G. Iversen, A.B. Brantsaeter and P. Aavitsland (2008), Nationwide study of invasive Pseudomonas aeruginosa infection in Norway: importance of underlying disease, *J Infect*; 57(2): p. 139-146.
95. C. Cattaneo, F. Antoniazzi, S. Casari, G. Ravizzola, M. Gelmi, C. Pagani, et al (2012), P. aeruginosa bloodstream infections among hematological patients: an old or new question?, *Ann Hematol*; 91(8): p. 1299-1304.
96. M.T. Rosanova, M.S. Mussini, A.P. Arias, M.I. Sormani, A. Mastroianni, M.E. García, et al (2019), Epidemiological features and risk factors for mortality in Pseudomonas aeruginosa bacteremia in children, *Arch Argent Pediatr*; 117(2): p. 128-131.
97. MM Montero and IL Montesinos (2020), Risk Factors for Mortality among Patients with Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infections: What Is the Influence of XDR Phenotype on Outcomes?, *J Clin Med*; 9(2): p. 514.
98. M.A. Yang, J. Lee, E.H. Choi, H.J. Lee (2011), Pseudomonas aeruginosa bacteremia in children over ten consecutive years: analysis of clinical characteristics, risk factors of multi-drug resistance and clinical outcomes, *J Korean Med Sci*; 26(5): p. 612-618.
99. K. Kishimoto, M. Kasai, N. Kawamura, S. Otake, D. Hasegawa, Y. Kosaka (2021), Clinical characteristics and risk factors for mortality in children with Pseudomonas aeruginosa bacteraemia: a retrospective review at a paediatric tertiary centre, *J Paediatr Child Health*; 57(12): p. 1976-1980.

100. Jian Chen, Haixin Huang, Chengjun Liu, Yue-qiang Fu (2024), Risk factors for mortality in pseudomonas aeruginosa bacteremia in children, *Pediatrics & Neonatology*; 65(1): p. 31-37.
101. JR Verani, D M Blau, ES Gurley, V Akelo, N Assefa, V Baillie, et al. (2024), Child deaths caused by Klebsiella pneumoniae in sub-Saharan Africa and south Asia: a secondary analysis of Child Health and Mortality Prevention Surveillance (CHAMPS) data, *The Lancet*; 5(2): p. e131-e141.
102. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, et al (2009), Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis Shock 2009, *Shock*; 32(1): p. 35-9.
103. Mudasir Nazir, Wasim Wani, Sheeraz Ahmad Dar et al (2019), Lactate clearance prognosticates outcome in pediatric septic shock during first 24 h of intensive care unit admission, *J Intensive Care Soc*; 20(4): p. 290–298.
104. Kana Ram Jat, Urmila Jhamb and Vinod K Gupta (2011), Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock, *Indian J Crit Care Med*; 15(2): p. 102-7.
105. Tan G H (1998), Risk factors for predicting mortality in a paediatric intensive care unit, *Ann Acad Med Singapor*; 27: p. 813 – 818.
106. Bertolini G (1998), Pediatric Risk of Mortality: An assessment of its performance in a sample of 26 Italian pediatric intensive care, *Pediatr Crit Care Med*; 26(8): p. 1427-1432.
107. Leteurtre S (2001), Can generic score (PRISM and PIM) replace specific scores in predicting outcome of presumed meningococcal septic shock in children, *Crit Care Med*; 29: p. 1239-1246.
108. Pollack M.M. and Ruttimann U.E (1996), PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality Score, *Crit Care Med.*; 24: p. 743 - 752.

109. Gemke R and Vuglet A.Z (2002), Scoring system in pediatric intensive care PRISM III versus PIM, *Intensive Care Med*; 28: p. 204-207.
110. Romeo-Gutterrez G and Valezuela Ponce-Ponce De Leon A.L (2005), Simplified PRISM III score and outcome in the pediatric intensive care unit, *Pediatrics International*; 47: p. 80-83.
111. Watson RS, Crow SS, Hartman ME, Lacroix J, Odetola FO (2017), Epidemiology and outcomes of pediatric multiple organ dysfunction syndrome, *Pediatr Crit Care Med*; 18(3 suppl 1): p. S4–S16.
112. Carcillo J A (2003), Pediatric septic shock and multiple organ failure, *Crit Care Clin*; 19(3): p. 413-440.
113. Mervyn S (2016), The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA*; 315: p. 801-810.
114. Leteurtre S (2003), Validation of the Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score: Prospective, Observational, Multicentre Study, *Lancet*; 362: p. 192-197.
115. Graciano A.L (2005), The Pediatrics Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): Development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children, *Crit Care Med*; 33: p. 1484-1491.
116. Butt W and South M Duke M.A (1997), Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis, *Intensive Care Med*; 23: p. 684-692.
117. Abraham E and Singer M (2007), Mechanisms of sepsis - induced organ dysfunction, *Crit Care Med*; 35(10): p. 2408-2416.
118. Branco R (2005), Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock, *Pediatr Crit Care Med*; 6: p. 470-472.
119. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P et al (2018), The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review, *Lancet Respir Med*; 6: p. 223–230.

120. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH et al (2010), Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass, *Pediatr Crit Care Med*; 11: p. 234-8.
121. Davidson J, Tong S, Hancock H et al (2012), Prospective validation of the vasoactive inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery, *Intensive Care Med*; 38: p. 1184–90.
122. Anwarul Haque, N.R. Siddiqui, O. Munir, et al (2015), Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock, *Indian Pediatrics*; 52: p. 311-313.
123. Amanda M McIntosh, Suhong Tong, Sara J Deakyne, Jesse A Davidson, Halden F Scott (2017), Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis, *Pediatr Crit Care Med*; 18(8): p. 750-757.
124. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al (2017), Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study, *Lancet Child Adolesc Health*; 1: p. 124-133.
125. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al (1995), Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis, *JAMA*; 274: p. 968-74.
126. Reyes K and Zervos M (2010), *Role of Molecular Techniques in the Epidemiologic Investigation of Hospital-Acquired Infections*, E. 2010, Editor: Academic Press: San Diego. p. 351-364.
127. World Health Organization, *Programmes and Projects; Child growth standars.*, [cited 2024 Sep 10]; Available from: http://www.who. int/ childgrowth/en/
128. Menon K., Schlapbach L.J, Akech S. et al (2022), Criteria for Pediatric Sepsis-A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce, *Crit Care Med*; 50(1): p. 21-36.

129. Angele MK, Frantz MC, Chaudry IH (2006), Gender and sex hormones influence the response to trauma and sepsis-potential therapeutic approaches, *CLINICS*; 61(5): p. 479-88.
130. WHO (2013), *Pocket Book of Hospital Care for Children: Guidelines for the Management of Common Childhood Illnesses. 2nd edition. Geneva: World Health Organization*.
131. Xiao C., Wang S. and Fang F. (2019), Epidemiology of Pediatric Severe Sepsis in Main PICU Centers in Southwest China, *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed*; 20(12): p. 1118–1125.
132. Dolly Villegas and Carlos Armando (2010), Factors associated with mortality through sepsis syndrome in children 31 days to 14 years of age. Hospital Universitario del Valle, Cali, *Colomb Med*; 41(4).
133. Rusmawatiningtyas D., Rahmawati A., Makrufardi F. et al (2021), Factors associated with mortality of pediatric sepsis patients at the pediatric intensive care unit in a low-resource setting, *BMC Pediatr*; 21(1): p. 471.
134. World Health Organization (WHO) (2006), WHO position paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. (Replaces WHO position paper on Hib vaccines previously published in the Weekly Epidemiological Record, *Wkly Epidemiol Rec*; 81(47): p. 445-52.
135. Levine OS, Knoll MD, Jones A, et al Global status of Haemophilus influenzae type b and pneumococcal conjugate vaccines: evidence, policies, and introductions, *Current Opinion in Infectious Diseases*; 23(3): p. 236–241.
136. James A. Berkley (2000), Bacteremia among Children Admitted to a Rural Hospital in Kenya, *Pediatr Infect Dis J*; 19: p. 454-457.
137. Su G.-Y., Fan C.-N., Fang B.-L., et al (2022), Comparison between hospital- and community-acquired septic shock in children: a single-center retrospective cohort study, *World J Pediatr*; 18(11): p. 734–745.

138. Douglas and Bennett's Zumla A. Mandell (2010), Principles and practice of infectious diseases, *Lancet Infect Dis*; 10(5): p. 303–304.
139. Vila Pérez D., Jordan I., Esteban E. et al (2014), Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the Spanish Society of Pediatric Intensive Care, *Pediatr Infect Dis J*; 33(2): p. 152–157.
140. Giannoni E., Agyeman P.K.A., Stocker M et al (2018), Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study, *J Pediatr*; 201: p. 106-114.e4.
141. White M., Barron J., Gornbein J. et al (2010), Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in pediatric intensive care units?, *Pediatr Crit Care Med*; 11(4): p. 464–468.
142. Chan Y.-L., Han S.-T., Li C.-H. et al (2017), Transfusion of Red Blood Cells to Patients with Sepsis, *Int J Mol Sci*; 18(9): p. 1946.
143. Lin J.C., Spinella P.C., Fitzgerald J.C. et al (2017), New or Progressive Multiple Organ Dysfunction Syndrome (NPMODS) in Pediatric Severe Sepsis: A Sepsis Phenotype with Higher Morbidity and Mortality, *Pediatr Crit Care Med*; 18(1): p. 8-16.
144. Kaur G., Vinayak N., Mittal K. et al (2014), Clinical outcome and predictors of mortality in children with sepsis, severe sepsis, and septic shock from Rohtak, Haryana: A prospective observational study., *Indian J Crit Care Med*; 18(7): p. 437–441.
145. Sawe Teresa, Hendry R., Bleakly Kortz, Brittany Murray et al (2017), Clinical Presentation and Outcomes among Children with Sepsis Presenting to a Public Tertiary Hospital in Tanzania, *Front Pediatr*; 5: p. 278.
146. Pavare J, Grope I and Gardovska D (2009), Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study, *BMC Pediatr*; 9: p. 25.

147. Wiens MO, Larson CP, Kumbakumba E, et al (2016), Application of sepsis definitions to pediatric patients admitted with suspected infections in Uganda, *Pediatr Crit Care Med* 17(5): p. 400–5.
148. CPZ Foo, G Sangha, J Seabrook, J Foster (2014), Systemic inflammatory response in the pediatric emergency department: a common phenomenon that does not predict severe illness, *Critical Care*; 18(Supplement 2): p. P38.
149. Jeevan G, Chandra GF and Bahadur TS (2017), Clinical, demographic profile and outcome of children admitted in PICU with a diagnosis of severe sepsis and septic shock". Bahadur TS,, *JMSCR*; 5(12): p. 31470-31474.
150. Wong Bobby Tan, Judith Ju-Ming, Rehena Sultana et al (2019), Global Case-Fatality Rates in Pediatric SevereSepsis and Septic Shock Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Pediatr*; 173(4): p. 352–362.
151. John Sieh Dumbuya, Siqi Li, Lili Liang, Qiyi Zeng (2023), Paediatric sepsis-associated encephalopathy (SAE): a comprehensive review, *Molecular Medicine*; 29(1): p. 27.
152. Neera Chaudhry and Ashish Kumar Duggal (2014), Sepsis Associated Encephalopathy, *Adv Med*; 2014: p. 762320.
153. A Ashby and L Moscinski (2016), White Blood Cell Count v White Blood Cell Count versus T ersus Temperature as Pr e as Predictors of Pediatric Bacteremia, James Madison University,
154. E Tamelytė, G Vaičekauskienė, Algirdas Dagys, et al (2019), Early Blood Biomarkers to Improve Sepsis/Bacteremia Diagnostics in Pediatric Emergency Settings, *Medicina (Kaunas)*; 55(4): p. 99.
155. Isaacman DJ, Shults J, Gross TK et al (2000), Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age, *PEDIATRICS*; 106(5): p. 977-982.
156. Jaffe DM and Fleisher GR (1991), Temperature and total white blood cell count as indicators of bacteremia, *Pediatrics*; 87(5): p. 670-674.

157. Krishnan J, Morrison W and Simone S, et al (2008), Implications of thrombocytopenia and platelet course on pediatric intensive care unit outcomes, *Pediatr Crit Care Med*; 9(5): p. 502-5.
158. RK Lerner, D Levinkopf, IZ Paltiel, et al (2021), Thrombocytopenia and Bloodstream Infection: Incidence and Implication on Length of Stay in the Pediatric Intensive Care Unit, *J Pediatr Intensive Care*; 11(3): p. 209-214.
159. SJ Choi, EJ Ha, WK Jhang, SJ Park (2017), Platelet Indices as Predictive Markers of Prognosis in Pediatric Septic Shock Patients, *Iranian Journal of Pediatrics*; 27(3): p. e7212.
160. SZ Sayed, MM Mahmoud, HM Moness, SO Mousa (2020), Admission platelet count and indices as predictors of outcome in children with severe Sepsis: a prospective hospital-based study, *BMC Pediatrics*; 20: p. 387.
161. Joan M Hengst (2003), The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis, *Adv Neonatal Care*; 3(1): p. 3-13.
162. S McWilliam and A Riordan (2010), How to use: C-reactive protein, *Arch Dis Child Educ Pract Ed*; 95(2): p. 55-8.
163. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H et al (2014), Pediatric severe sepsis in U.S. Children's Hospitals, *Pediatr Crit Care Med* 15(9): p. 798–805.
164. Lance (1999), *Neonatal sepsis, Neonatology*, A. lange, Editor. p. 408-414.
165. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., et al (2003), Epidemiology of sepsis in United States from 1979-2000, *N Engl J Med*; 384: p. 1546-1554.
166. Shuang Wang (2022), The Epidemiologic Study of Sepsis in Pediatric Intensive Care Unit of China: A National Cross-Sectional Survey, *The lacet*: p. 20.
167. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al (2018), Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team. Changes in Prevalence of

Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals, *N Engl J Med*; 379(18): p. 1732-1744.

168. Murni IK, Duke T, Daley AJ, Kinney S, Soenarto Y (2019), Predictors of mortality in children with nosocomial bloodstream infection, *Paediatr Int Child Health*; 39(2): p. 119-123.
169. Jabornisky R., Sáenz S.S., Capocasa P. et al (2019), Epidemiological study of pediatric severe sepsis in Argentina, *Arch Argent Pediatr*; 117(3): p. S135–S156.
170. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al (2021), Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021, *Intensive Care Med*; 47: p. 1181–247.
171. HF Scott, L Brou, SJ Deakyne, A Kempe, DL Fairclough, L Bajaj (2017), Association Between Early Lactate Levels and 30-Day Mortality in Clinically Suspected Sepsis in Children, *JAMA Pediatr*; 171(3): p. 249-255.
172. Duke TD, Butt W and South M (1997), Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis, *Intensive Care Med*; 23: p. 684Y692.
173. Jat KM, Jhamb U and Gupta VK (2011), Serum LA levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock 2011;15:, *Indian J Crit Care Med*; 15: p. 102Y107.
174. Seung J Choi, Eun-Ju Ha, Won K Jhang, Seong J Park (2021), Association between the lactate/albumin ratio and mortality in pediatric septic shock patients with underlying chronic disease, *Minerva Pediatr (Torino)*; 73(1): p. 67-72.

175. RS Loomba, JS Farias, E G Villarreal, S Flores (2022), Serum Lactate and Mortality during Pediatric Admissions: Is 2 Really the Magic Number?, *J Pediatr Intensive Care*; 11(2): p. 83-90.
176. Nyirasafari R, Corden MH, Karambizi AC, et al (2017), Predictors of mortality in a paediatric intensive care unit in Kigali, Rwanda, *Paediatr Int Child Health*; 37(2): p. 109–115.
177. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al (2017), Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016, *Intensive Care Med*; 43: p. 304-77.
178. KB Aziz, RD Boss, CC Yarborough, JC Raisanen, K Neubauer, PK Donohue, Khyzer B (2021), Intensity of Vasopressor Therapy and In-Hospital Mortality for Infants and Children: An Opportunity for Counseling, *J Pain Symptom Manage*; 61(4): p. 763-769.
179. Levy B, Dusang B, Annane D, et al (2005), Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome in septic shock: a prospective multiple-center study, *Crit Care Med* 33: p. 2172-7.
180. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, et al (2016), Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock *Pediatr Crit Care Med*; 17(11): p. e502-e512.
181. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al (2017), American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock, *Crit Care Med* 45(6): p. 1061-1093.
182. Madaan G, Bhardwaj AK, Sharma PD et al Validity of PRISM score in prediction of mortality in North Indian pediatric intensive care unit, *Indian J Child Health*; 1(3).

183. Gonçalves JP, Severo M, Rocha C et al (2015), Performance of PRISM III and PELOD-2 scores in a pediatric intensive care unit, *Eur J Pediatr*; 174: p. 1305-10.
184. El-Nawawy A. (2003), Evaluation of the outcome of patients admitted to the pediatric intensive care unit in Alexandria using the pediatric risk of mortality (PRISM) score, *J Trop Pediat*; 49: p. 109-14.
185. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, et al (2003), Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure, *Pediatr Crit Care Med*; 4(3): p. 333–337.
186. Kurade MD (2016), Clinical profile and outcome of septic shock in children admitted to a tertiary care referral hospital, *Pediatric Review International Journal of Pediatric Research*; 3(4): p. 228-230.
187. Farris R.W.D., Weiss N.S. and Zimmerman J.J (2013), Functional Outcomes in Pediatric Severe Sepsis; Further Analysis of the Resolve Trial, *Pediatr Crit Care Med*; 14(9): p. 835–842.
188. Fran Balamuth (2014), Pediatric Severe Sepsis in US Children's Hospitals, *Pediatr Crit Care Med* 15(9): p. 798-805.
189. CLSI (2019), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, *29th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute*.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Bệnh án nghiên cứu

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU NHIỄM KHUẨN HUYẾT

Mã nghiên cứu: …….... Khoa …….....

Mã bệnh nhân:……..... Số ĐT liên lạc:…..……..

I. Hành chính

1.1. Họ & tên:..……. ☐ 1.Nam ☐ 2.Nữ

1.2. Ngày sinh: …..../……./……. Tuổi:…..... ☐ 1.tháng ☐ 2.Năm

1.3. Địa chỉ ……

☐ 1.Nông thôn ☐ 2.Thành Thị

1.4. Ngày vào viện (ngày/tháng/năm) ...../……/……

1.5. Chẩn đoán khi vào viện nhi

☐ 1.Viêm phổi ☐ 4.Ỉa chảy ☐ 7.VPM

☐ 2.Viêm màng não ☐ 5.NKH ☐ 8.NKTN

☐ 3. Viêm cơ – Xương ☐ 6.Shock NK ☐ 9. Viêm mô mềm

☐ 10. Bệnh khác:.....

Ghi chú bệnh →……

1.6. Ngày(RV//TV/XV)…..…..../……/…….

1.7. Thông tin về bố: ☐ 1.Có ☐ 2.Không-> **Câu 1.13**

1.7.1. Họ và tên bố:…….....

1.7.2. Trình độ văn hóa

☐ 1.Không đi học/chưa tốt nghiệp tiểu học ☐ 4.Tốt nghiệp THPT

☐ 2.Tốt nghiệp tiểu học ☐ 5.Tốt nghiệp trung cấp/cao đẳng

☐ 3.Tốt nghiệp THCS ☐ 6.Tốt nghiệp Đại học/Sau đại học

1.8. Thông tin về mẹ ☐ 1.Có ☐ 2.Không-> **Câu 2.1**

1.8.1. Họ và tên mẹ:…….....

1.8.2. Trình độ văn hóa

☐ 1.Không đi học/chưa tốt nghiệp tiểu học ☐ 4.Tốt nghiệp THPT

☐ 2.Tốt nghiệp tiểu học ☐ 5.Tốt nghiệp trung cấp/cao đẳng

☐ 3.Tốt nghiệp THCS ☐ 6.Tốt nghiệp Đại học/Sau đại học

II. Tiền sử :

2.1. Tiền sử sản khoa: Con thứ:….. Trọng lượng khi sinh:……...…gr

2.1.1. Tuổi thai khi sinh: ☐ 1.Đủ tháng

☐ 2.Thiếu tháng …….tuần

☐ 3.Già tháng …….tuần

2.2. Tiền sử nuôi dưỡng:

☐ 1.Sữa mẹ ☐ 2. Hỗn hợp ☐ 3.Nuôi nhân tạo

2.3. Tiền sử tiêm chủng:

☐ 1.Tiêm đầy đủ ☐ 2.Không tiêm ☐ 3.Tiêm không đầy đủ

2.4. Tiền sử bệnh kết hợp: ☐ 1.Có ☐ 2.Không-> **Câu 3.1**

2.4.1. Nếu có, là loại bệnh nào

☐ 1.Nhóm Tim mạch ☐ 6.Nhóm hô hấp

☐ 2.Nhóm Thần kinh - cơ ☐ 7.Thiếu hụt miễn dịch

☐ 3.Nhóm Tiêu hóa ☐ 8.Nhóm bệnh chuyển hóa

☐ 4.Nhóm Huyết học ☐ 9.Nhóm Thận tiết niệu

☐ 5.Nhóm Ung thư ☐ 10.Bệnh khác:……

Ghi chú bệnh

→**……**……

III. Bệnh sử:

3.1. Bị bệnh ngày thứ…….

3.2. Lí do đi khám:

☐ 1.Sốt ☐ 4.Nôn trớ ☐ 7.Tím tái

☐ 2.Ho ☐ 5.Xuất huyết ☐ 8.Phát ban trên da

☐ 3.Khó thở, thở nhanh ☐ 6.Ỉa lỏng ☐ 9.Sưng tấy phân mềm

☐ 10.Lý do khác:……

3.3. Trước khi đến viện nhi bệnh nhi đã điều trị ở đâu chưa?

☐ 1.Chưa điều trị gì ☐ 2.Đã điều trị

3.3.1. Nếu đã điều trị thì điều trị tại đâu?

☐ 1.Tự điều trị tại nhà Thời gian……(ngày)

☐ 2.PK tư nhân Thời gian ……(ngày)

☐ 3.BV tuyến dưới Thời gian …….(ngày)

<u>IV. Lâm sàng khi chẩn đoán Nhiễm khuẩn huyết</u>

4.1. Cân nặng:…….kg (1 số thập phân)

4.2. Nhiệt độ:.....

4.3.Tuần hoàn

4.3.1.Nhịp tim.....(lần/phút)

4.3.2.Huyết áp tối đa……....(mmHg)

4.3.3.Refill:.....sec

4.3.4. Trương lực mạch ☐ 1.Rõ ☐ 2.Yếu ☐ 3.Không bắt được

4.3.5. Vân tím ☐ 1.Có ☐ 2.Không

4.3.6. Chi lạnh ☐ 1.Có ☐ 2.Không

4.4. Hô hấp:

4.4.1. Tình trạng hô hấp ☐ 1.Tự thở khí trời *SpO_2:*

☐ 2.Tự thở hỗ trợ oxy *SpO_2:*

☐ 3.Bóp bóng qua NKQ *SpO_2:*

4.4.2. Nhịp thở.....(lần/phút)

4.5. Thần kinh: ☐ 1.Tỉnh ☐ 2.Kích thích ☐ 3. Li bì ☐ 4. Hôn mê

4.6. Bài niệu: ☐ 1.Bình thường ☐ 2.ít ☐ 3.Vô niệu

4.7. Da: ☐ 1.Ấm hồng ☐ 2.Ẩm lạnh ☐ 3.Nóng, thô

V. Cận lâm sàng khi chẩn đoán Nhiễm khuẩn huyết

5.1. Công thức máu

Thời điểm	BC	N%	HC	Hgb	Hct	TC
T_o						
T_3						

5.2. Sinh hóa máu

Thời điểm	**Na**	**K**	**Ca**	**Ure**	**Crea**	**ALT**	**AST**	**Glu**	**Pro**	**ALb**	**CRP**	**PCT**
T_o												
T_3												

5.3. Khí máu và Lactat (nếu có thu thập thêm)

Thời điểm	FiO2	PH	PCO_2	PO_2	HCO_3	BE	Lactat
T_o							
T_6							

5.4. Đông máu (nếu có thu thập thêm)

Thời gian	**PT%**	**APTT**	Fibrinogen	D-dimer
T_o				
T_3				

5.5. Đặc điểm vi khuẩn gây bệnh

5.5.1. Khoa cấy máu dương tính:……..

5.5.2. Tên vi khuẩn phân lập được:……..

5.5.3. Đặc điểm vi khuẩn: ☐ 1.Gram(-) ☐ 2.Gram(+)

5.5.4. Thời gian cấy máu ☐ 1.Trước 48h ☐ 2.Sau 48h

VI. Các thủ thuật được làm trước khi chẩn đoán Nhiễm khuẩn huyết

6.1.Có làm các thủ thuật không? ☐ 1.Có ☐ 2.Không -> **câu 7.1**

6.2.Nếu có, làm những thủ thuật nào?

☐ 1.Đặt nội khí quản ☐ 7.Chọc Dịch não tủy

☐ 2.Thở máy ☐ 8.Chọc Dịch màng phổi

☐ 3.Đặt catherte TMTT ☐ 9.Chọc Dịch màng bụng

☐ 4.Đặt HAĐMXN ☐ 10.Chọc Dịch màng tim

☐ 5.Sonde tiểu ☐ 11.Dẫn lưu ổ mủ

☐ 6.Hút đờm dãi ☐ 12.Thủ thuật khác: …….

VII. Các phẫu thuật được thực hiện trước khi chẩn đoán Nhiễm khuẩn huyết

7.1.Có làm các phẫu thuật không: ☐ 1.Có ☐ 2.Không-> **câu 8.1**

7.2.Nếu có, làm những thủ thuật nào?

☐ 1. PT tim ☐ 2.PT Lồng ngực ☐ 3.PT Thần kinh

☐ 4. PT Ổ bụng: ☐ 5.PT Xương, mô ☐ 6.PT Khác……

Ghi chú PT:.....

VIII. Diễn biến trong quá trình điều trị bệnh nhân Nhiễm khuẩn huyết

8.1. Bệnh nhân có diễn biến thành SNK không:

☐ 1.Có ☐ 2.Không —> **Câu 11.1**

8.2. Tổng điểm Prism III:**.....**

IX. Triệu chứng lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán SNK

9.1. Nhiệt độ:.....

9.2.Tuần hoàn

9.2.1.Nhịp tim..... (lần/phút)

9.2.2.Huyết áp tối đa……..(mmHg)

9.2.3.Refill:.....sec

9.2.4. Trương lực mạch: ☐ 1.Rõ ☐ 2.Yếu ☐ 3.Không bắt được

9.2.5.Vân tím: ☐ 1.Có ☐ 2.Không

9.2.6.Chi lạnh: ☐ 1.Có ☐ 2.Không

9.3. Hô hấp:

9.3.1. Tình trạng hô hấp ☐ 1.Tự thở khí trời *SpO_2:*

☐ 2.Tự thở hỗ trợ oxy *SpO_2:*

☐ 3.Bóp bóng qua NKQ *SpO_2:*

9.3.2. Nhịp thở.....(lần/phút)

9.4. Thần kinh: ☐ 1.Tỉnh ☐ 2.Kích thích ☐ 3. Li bì ☐ 4. Hôn mê

9.5. Bài niệu:……....ml/kg/1h

9.6. Da: ☐ 1.Ấm hồng ☐ 1.Ẩm lạnh ☐ 2.Nóng, thô

X. Cận lâm sàng khi chẩn đoán shock nhiễm khuẩn

10.1. Công thức máu

Thời điểm	BC	N%	HC	Hgb	Hct	TC
T_o						
T_3						

10.2. Sinh hóa máu

Thời điểm	Na	K	Ca	Ure	Crea	ALT	AST	Glu	Pro	ALb	CRP	PCT
T_o												
T_3												

10.3. Khí máu và lactat

Thời điểm	FiO2	PH	PCO_2	PO_2	HCO_3	BE	Lactat	tCo2
T_o								
T_6								
T_{24}								

10.4. Đông máu (bổ sung)

Thời gian	PT%	PT(s)	T(inr)	APTT(s)	Fibrinogen	D-dimer
T_o						
T_{24}						
T_{48}						

10.5. Các xét nghiệm khác:……..……

XI. ĐIỀU TRỊ.

11.1. Dịch

Bolus dịch: ☐ 1.Có ☐ 2.Không **—> câu 11.2**

11.1.1. Thành phần dịch: ☐ 1.NaCl0.9% ☐ 2.Albumin+ NaCl0.9%

11.1.2. Tổng lượng dịch bolus trong giờ đầu:…….ml/kg

11.2. Thuốc vận mạch (mcg/kg/phút):

☐ 1.Có ☐ 2.Không **—> câu 11.3.1**

Tên thuốc	Liều	Thời gian (giờ)	Tên thuốc	Liều	Thời gian (giờ)
☐ 1.Dopa	……	……	☐ 4.Dobu	……	……
☐ 2.Adr	……	……	☐ 5.Milri	……...	……
☐ 3.Norad	……	……	☐ 6.Vasop	……	……

Chỉ số VIS (cao nhất trong 24h từ thời điểm có SNK):

VIS = Dopamine (mcg/kg/phút) + Dobutamine (mcg/kg/phút) + 100* Adrenaline (mcg/kg/phút) + 100*Noradrenaline (mcg/kg/phút) + 10*Milrinone (mcg/kg/phút) + 10000*Vasopressin (U/kg/phút)

11.3. Kháng sinh (KS)

11.3.1. Kháng sinh trước khi có kháng sinh đồ

Kháng sinh:			
Loại 1: ……	Nhóm……	…..../……/201....	…../……../201…
Loại 2:……	Nhóm……...	…..../……/201..	…../……../201…
Loại 3:……	Nhóm……	…..../……/201..	…../……../201…
Loại 4:……	Nhóm……	…..../……/201..	…../……../201…
Loại 5:……	Nhóm……	…..../……/201..	……../……../201…

11.3.2. Có thay KS sau khi có KSĐ không?☐ 1.Có ☐ 2.Không **—>câu 11.4**

Kháng sinh thay			
Loại 1: ……	Nhóm……	…..../……/201....	…../……../201…
Loại 2: ……	Nhóm……...	…..../……/201..	…../……../201…
Loại 3: ...……	Nhóm……	…..../……/201..	…../……../201…
Loại 4: ...……	Nhóm……	…..../……/201..	…../……../201…
Loại 5: ...…….	Nhóm……	…..../……/201..	……../……../201…

11.4. Loại bỏ ổ nhiễm khuẩn ☐ 1.Có ☐ 2.Không **—> câu 11.5**

11.4.1.Phương pháp:……

11.5. Truyền máu : ☐ 1.Có ☐ 2.Không **—>câu 11.6**

Chế phẩm	Đơn vị	Số lần	Chế phẩm	Đơn vị	Số lần
☐ 1.Hồng cầu	……	……	☐ 3.FFP	……..	…….
☐ 2.Tiểu cầu	……	……	☐ 4.Cryo	……..	…….

11.6. Nuôi dưỡng tĩnh mạch: : ☐ 1.Có ☐ 2.Không **->câu 11.7**

11.6.1. Nếu có, nuôi thế nào? ☐ 1.Toàn bộ ☐ 2. Bán phần

11.6.2. Tổng thời gian nuôi dưỡng…….(ngày)

11.7. Corticoid ☐ 1.Có ☐ 2.không

11.8. Truyền IVIG ☐ 1.Có ☐ 2.không

11.9. Truyền albumin ☐ 1.Có ☐ 2.không

11.10. Lọc máu: ☐ 1.Có ☐ 2.không

11.11. Chống loét dạ dày ☐ 1.Có ☐ 2.không

XII. Các rối loạn chức năng cơ quan ☐ 1.Có ☐ 2.Không**->câu 13.1**

12.1. Nếu có thuộc những diễn biến gì dưới đây

☐ 1.Rối loạn chức năng gan ☐ 5.Rối loạn đông máu

☐ 2.Rối loạn chức năng thận ☐ 6.Rối loạn chức năng hô hấp

☐ 3.Rối loạn chức năng tuần hoàn ☐ 7.Phù phổi cấp

☐ 4.Rối loạn chức năng thần kinh ☐ 8.Viêm phổi bệnh viện

XIII. Thời gian và kết quả điều trị

13.1. Thời gian nằm điều trị…….. (ngày)

13.2. Sự hiện diện tại các khoa của BN trong đợt điều trị

Khoa..... từ.. …..../……/201.....đến …..../……../201…

Khoa.....từ..…..../……/201.....đến …..../……../201….

Khoa.....từ……../……/201.....đến.…..../……../201…

13.3. Thời gian diễn tiến sang NKH……(ngày)

13.4. Thời gian từ NKH diễn tiến sang SNK ……(ngày)

13.4. Thời gian nằm ICU…….(ngày)

13.5. Thời gian thở máy……(ngày)

13.6. Kết quả: ☐ 1.Sống: ☐ 2.Tử(xin về)

13.7. Chẩn đoán khi RV//TV/XV:

……

13.8. Nguyên nhân tử vong:

☐ 1.Truỵ tim mạch ☐ 2.Suy đa phủ tạng ☐ 3.Suy hô hấp ☐ 4.Khác

Phụ lục 2: Thang điểm PRISM III

THANG ĐIỂM NGUY CƠ TỬ VONG - PRISM III

Họ tên bệnh nhân:..... Mã số bệnh án:.....

Người thực hiện:……....……

Các chỉ số	Giới hạn theo tuổi				Điểm chuẩn	Điểm ghi được
	Sơ sinh	Trẻ nhỏ	Trẻ lớn	Vị thành niên		
HATT (mmHg)	40-45 <40	45-65 <45	55-75 <55	65-85 <65	3 7	
Nhiệt độ	Dưới 33^0C hoặc trên 40^0C				3	
Tần số tim	215-225 >225	215-225 >225	185-205 >205	145-155 >155	3 4	
Toan pH hoặc tCO_2 (mmol/l)	pH 7.0-7.28 hoặc tCO_2 5-16,9 pH < 7.0 hoặc tCO_2<5				2 6	
pH	Tất cả các nhóm tuổi: 7.48-7,55 Tất cả các nhóm tuổi: pH >7,55				2 3	
PCO_2 (mmHg)	Tất cả các nhóm tuổi PCO_2: 50-75 Tất cả các nhóm tuổi PCO_2: >75				1 3	
tCO_2	>34				4	
PaO_2 (mmHg)	42-49,9 <42				3 6	
Đường máu(mmol/l)	>11				2	
Kali (mmol/l)	>6,9				3	
Creatinin (µmol/l)	>75	>80	>80	>115	2	
Ure (mmol/l)	>4,3	>5,4			3	
Bạch cầu	Tất cả các nhóm tuổi < 3000				4	
PT (s) hoặc PTT (s)	>22 >85	>22 >57			3	
Tiểu cầu	100000-200000 50000-100000 <50000				2 4 5	
Đồng tử giãn					6	
Tổng điểm						

Phụ lục 3: Danh sách bệnh nhân phân tích kiểu gen

Mã	Họ và tên	Giới tính	Tuổi	Tháng/ năm	Khoa cấy máu	Chủng vi khuẩn	Thời điểm lấy máu	Ceftazidime	Levofloxacin	Trimethoprim/ sulfamethoxazol	Gentamicin	Imipenem	Meropenem	Cefoxitin	Oxacilin
1	Nguyen Nam S	Nam	17	tháng	Khoa Huyết học	*E.coli*	>48h	R	R	R	S	R	R	R	
2	Ho PhamThanh Ph	Nữ	5	tháng	Khoa ICU	*K.pneumoniae*	>48h	R	R	R	S	R	R	R	
3	Cam Ngoc Kh	Nam	11	tháng	TT Tim mạch	*K.pneumoniae*	>48h	S	S	S	S	S	S	S	
4	Trinh Khanh L	Nữ	23	tháng	TT Tim mạch	*K.pneumoniae*	>48h	S	S	S	S	S	S	S	
5	Hoang Thi Khanh L	Nữ	2	tháng	Khoa Cấp cứu	*P.aeruginosa*	<48h	R	S	-	S	S	S	-	-
6	Pham Van Kh	Nam	13	tháng	Khoa Dị ứng miễn dịch	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
7	Le Duc Ph	Nam	3	tháng	TT Thận	*E.coli*	<48h	S	S	S	S	S	S	S	
8	Dao Duc Th	Nam	2	năm	Khoa Gan mật	*E.coli*	<48h	R	S	R	R	S	S	R	
9	Le Phan Duc Ph	Nam	41	tháng	Khoa Ung bướu	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
10	Do Khanh Ng	Nữ	3	tháng	TT Thận	*E.coli*	<48h	R	R	R	R	S	S	S	
11	Hoang Van T	Nam	3	tháng	TT Thận	*E.coli*	<48h	R	R	R	S	S	S	S	
12	Dang Dieu A	Nữ	3	tháng	Khoa Ngoại	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
13	Nguyen Tuan Kh	Nam	1	năm	Khối Tự nguyện	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
14	Dinh Huu Duc H	Nam	33	tháng	TT Hô hấp	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R

15	Phan Tu A	Nam	3	tháng	Khoa Gan mật	*A.baumannii*	>48h	R	S	S	I	R	R		
16	Tran Xuan Kh	Nam	2	năm	Khoa ICU	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
17	Bui Thi Hong Di	Nữ	2	năm	Khoa Gan mật	*K.pneumoniae*	<48h	S	S	S	S	S	S	S	
18	Le Dai A	Nam	3	tháng	Khoa Cấp cứu	*E.coli*	<48h	R	R	R	R	S	S	S	
19	Nguyen Mau Kh	Nam	3	tháng	Khoa Cấp cứu	*E.coli*	<48h	R	R	S	S	S	S	S	
20	Dinh Khai Ph	Nam	15	tháng	Khoa Tiêu hóa	*K.pneumoniae*	>48h	S	S	S	S	S	S	S	
21	Dinh Tien Kh	Nam	3	tháng	Khoa ICU	*A.baumannii*	>48h	S	S	S	S	S	S		
22	Le Tuan K	Nam	2	năm	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
24	Luong Thi Tra M	Nữ	7	năm	Khoa Dị ứng miễn dịch	*K.pneumoniae*	>48h	R	S	S	R	R	S	R	
25	Vuong Phu Tr	Nam	16	tháng	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
26	Nguyen Bich Ph	Nữ	1	năm	TT Tim mạch	*A.baumannii*	>48h	R	R	S	R	R	R		
27	Vu Thi Anh Th	Nữ	3	năm	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
29	Luong Van Hai D	Nam	8	tháng	Khoa Cấp cứu	A. Baumannii	<48h	R	S	S	R	R	R		
30	Le Thi Quynh Nh	Nữ	16	tháng	Khoa ICU	*E.coli*	>48h	R	S	S	I	S	S	S	
31	Tran Dac H	Nam	14	năm	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R

32	Nguyen Gia T	Nam	5	tháng	Khoa Gan mật	*K.pneumoniae*	<48h	S	S	R	R	S	S	R	
33	Doan Van Kh	Nam	9	năm	Khoa Ung bướu	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
34	Vi Truong Gi	Nam	7	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	R	S	R	R	R	POS	R
35	Tran Bich V	Nữ	2	tháng	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
36	Nguyen Ngoc Hoang Qu	Nữ	3	năm	Khoa Ung bướu	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
37	Nguyen Huu Y	Nam	9	tháng	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
38	Do Phuong Ng	Nữ	3	tháng	Khoa ICU	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
39	Pham Thanh Tr	Nữ	5	năm	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
40	Nguyen Phuong Th	Nữ	12	năm	Khoa Ngoại	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
42	Nguyen Ngoc Bao A	Nữ	7	năm	Khoa Ung bướu	*K.pneumoniae*	<48h	S	S	R	S	S	S	S	
43	Cu Dai L	Nam	6	tháng	Khoa ICU	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
44	Vu Minh Nh	Nam	23	tháng	Khối Tự nguyện	*S.aureus*	>48h	S	S	S	S	S	S	NEG	S
45	Vu Chan C	Nam	15	tháng	Khoa ICU	*S.aureus*	<48h	S	S	S	S	S	S	NEG	S
46	Nguyen Duc H	Nam	10	tháng	TT Thận	*E.coli*	<48h	R	S	R	R	S	S	S	
47	Ngo Ngoc Minh Ch	Nữ	20	tháng	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
48	Le Van Quoc H	Nam	2	năm	Khoa ICU	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R

49	Le Nguyen Bao Ng	Nữ	4	năm	Khoa Ung bướu	*S.aureus*	>48h	R	R	S	R	R	R	POS	R
50	Nguyen Duc K	Nam	5	tháng	Khoa Gan mật	*E.coli*	<48h	R	R	S	S	S	S	I	
51	Tran Yen Tr	Nữ	11	năm	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
52	Trieu Huyen Ch	Nữ	3	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
53	Nguyen Hoang Qu	Nam	3	tháng	TT Truyền nhiễm	*E.coli*	<48h	S	R	R	R	S	S	S	
54	Hoang Van L	Nam	3	tháng	TT Tim mạch	*A.baumannii*	>48h	S	S	S	S	S	S		
55	Vu Hong Th	Nữ	4	tháng	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
56	Nguyen Phuc A	Nam	8	năm	Khoa Ung bướu	*A.baumannii*	>48h	R	S	S	I	S	S		
57	Khoang The A	Nam	20	tháng	Khoa Ngoại	*A.baumannii*	>48h	R	R	S	R	R	R		
58	Nguyen Tuan A	Nam	14	năm	Khối Tự nguyện	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
59	Lu Duc L	Nam	17	tháng	Khoa Cấp cứu	*P.aeruginosa*	<48h	R	I	-	R	S	I	-	-
60	Vu Van Ph	Nam	3	tháng	TT Thận	*K.pneumoniae*	>48h	R	S	R	R	R	R	R	
61	Hoang Anh Gia L	Nữ	22	tháng	Khoa ICU	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
62	Do Duc Ph	Nam	4	năm	Khoa Ngoại	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
63	Nguyen Ngoc B	Nữ	18	tháng	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
65	Nguyen Dinh L	Nam	16	tháng	Khoa Cấp cứu	*A.baumannii*	>48h	R	R	S	R	R	R		

67	Lo Thi Thanh Nh	Nữ	15	tháng	Khoa Ngoại	*S.aureus*	<48h	S	S	S	S	S	S	NEG	S
68	Ngo Huynh Ngoc Tieu V	Nữ	4	năm	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
69	Ngan Gia H	Nam	11	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
70	Ho Thi Khanh L	Nữ	3	năm	TT Truyền nhiễm	*E.coli*	<48h	R	S	R	S	S	S	R	
71	Nguyen Ngoc An Nh	Nữ	4	năm	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
72	Pham Ngoc Kh	Nữ	5	tháng	Khoa Gan mật	*E.coli*	<48h	R	R	S	R	R	R	R	
73	Nguyen Thi Khanh L	Nữ	10	tháng	TT Truyền nhiễm	*E.coli*	>48h	R	S	R	R	S	S	R	
74	Tran Thao Nh	Nữ	7	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
76	Pham Van Duc Kh	Nam	8	năm	Khoa ICU	*S.aureus*	<48h	R	S	S	R	R	R	POS	R
77	Ngan Tien D	Nam	2	năm	Khoa Ung bướu	*A.baumannii*	>48h	S	D	S	S	S	R		
78	To Viet H	Nam	3	năm	Khoa Ngoại	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
79	Trinh Quang L	Nam	7	năm	Khoa ICU	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
80	Nguyen Yen Nh	Nữ	13	tháng	Khoa Cấp cứu	*E.coli*	<48h	I	S	R	S	S	S	I	
81	Trinh Minh A	Nữ	3	tháng	TT Hô hấp	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
82	Phan Thi Th	Nữ	13	năm	Khoa Ngoại	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
83	Lee A	Nữ	3	tháng	Khoa Cấp cứu	*E.coli*	<48h	S	S	S	S	S	S	S	

84	Nguyen Hoang L	Nam	2	tháng	TT Truyền nhiễm	*E.coli*	<48h	R	R	R	R	S	S	S	
85	Luong Anh Ng	Nữ	23	tháng	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
86	Trinh Ha Ph	Nữ	2	năm	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
87	Nguyen Ngoc Phan H	Nam	21	tháng	Khoa Ngoại	*A.baumannii*	>48h	S	S	S	S	S	S		
88	Nguyen Khoi Ng	Nam	2	tháng	Khối Tự nguyện	*E.coli*	<48h	S	S	S	S	S	S	S	
89	Do Thi Lan A	Nữ	3	tháng	Khoa ICU	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
90	Nguyen Khanh V	Nữ	3	tháng	Khoa Cấp cứu	*K.pneumoniae*	<48h	R	S	S	R	R	R	R	
91	Phu Thi Ngoc Cat T	Nữ	2	tháng	Khoa ICU	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
92	Long Thu H	Nữ	5	tháng	Khoa Tiêu hóa	*E.coli*	<48h	R	S	S	S	S	S	S	
93	Nong Dich Huu Ph	Nam	12	tháng	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
95	Lai Minh Qu	Nam	4	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
97	Le Thuy A	Nữ	3	năm	Khoa Ung bướu	*A.baumannii*	>48h	S	S	S	S	S	S		
98	Nguyen Minh Kh	Nam	1	tháng	Khoa Cấp cứu	*E.coli*	<48h	S	R	R	S	S	S	S	
100	Phung Ngoc Bao Ch	Nữ	2	tháng	TT Hô hấp	*K.pneumoniae*	>48h	I	S	S	S	S	S	R	

101	Lo Van V	Nam	14	năm	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
102	Kim Thi Ngoc H	Nữ	2	tháng	TT Hô hấp	*A.baumannii*	>48h	S	S	S	S	S	S		
103	Vi Quy Nh	Nam	5	năm	TT Truyền nhiễm	*E.coli*	<48h	R	R	R	R	R	R	R	
104	Nguyen Viet Minh V	Nam	13	tháng	Khối Tự nguyện	*A.baumannii*	<48h	I	S	S	S	S	S		
105	Vu Thi Tuong V	Nữ	9	năm	Khoa Ngoại	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
107	Nguyen Khanh A	Nữ	3	tháng	TT Tim mạch	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
109	Vu Tien L	Nam	3	năm	TT Hô hấp	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
110	Nguyen Duy Kh	Nam	5	tháng	Khoa ICU	*E.coli*	<48h	R	S	R	S	S	S	R	
111	Dau Ngo Thuy D	Nữ	2	năm	Khoa Ngoại	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
112	Nguyen Minh Kh	Nam	2	tháng	Khoa ICU	*E.coli*	<48h	S	S	R	R	S	S	S	
113	Dang Van Th	Nam	5	năm	Khoa ICU	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
115	Le Quang A	Nam	5	năm	TT Tim mạch	*A.baumannii*	>48h	I	S	S	S	S	S		
117	Van Thi L	Nữ	4	tháng	Khoa Ngoại	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
118	Nguyen Truc L	Nữ	2	tháng	TT Truyền nhiễm	*E.coli*	<48h	R	R	R	R	S	S	S	
120	Phung Khanh C	Nữ	4	tháng	Khoa ICU	*E.coli*	<48h	S	S	R	S	S	S	R	
121	Nguyen Duy Minh D	Nam	7	tháng	Khoa ICU	*K.pneumoniae*	>48h	R	R	R	S	R	R	R	

122	Nguyen Ha S	Nam	12	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	R	S	R	R	R	POS	R
123	Nguyen Thanh L	Nam	2	năm	Khoa ICU	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
124	Nguyen Dinh Nhat M	Nam	5	năm	Khoa Ung bướu	*P.aeruginosa*	>48h	S	S	-	S	S	S	-	-
125	Nguyen Nam S	Nam	3	năm	Khoa ICU	*S.aureus*	>48h	S	S	S	S	S	S	NEG	S
127	Cao Ngoc H	Nữ	11	tháng	Khoa ICU	*S.aureus*	<48h	R	S	S	R	R	R	POS	R
128	Cao Anh D	Nữ	2	tháng	Khoa Gan mật	*A.baumannii*	>48h	S	S	S	S	S	S		
130	Cao Phuong Th	Nữ	10	năm	Khoa Ung bướu	*E.coli*	>48h	S	S	R	S	S	S	S	
131	Le Ngoc D	Nam	4	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	>48h	S	S	S	S	S	S	NEG	S
132	Tran Nguyen Kh	Nam	4	năm	Khoa Ngoại	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
133	La A Th	Nữ	3	tháng	Khoa ICU	*E.coli*	<48h	R	S	R	S	S	S	S	
134	Nguyen Minh Kh	Nam	6	tháng	Khoa Tiêu hóa	*K.pneumoniae*	<48h	S	S	S	R	S	S	S	
135	Hoang Quoc B	Nam	2	năm	Khoa Ung bướu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
136	Nguyen Hai D	Nam	5	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
138	Quang Van X	Nam	8	năm	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
139	Pham Dich Th	Nam	4	năm	Khoa Ngoại	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
141	Tran Tat B	Nam	16	tháng	Khoa ICU	*P.aeruginosa*	<48h	S	S	-	S	S	S	-	-

142	Nguyen Bao Minh L	Nam	15	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
143	Tran Dai D	Nam	15	tháng	Khoa ICU	*E.coli*	<48h	S	R	R	S	S	S	S	
144	Hoang Thao U	Nữ	3	năm	Khoa Ung bướu	*K.pneumoniae*	>48h	S	S	S	S	S	S	S	
145	Ta Duc V	Nam	6	tháng	TT Tim mạch	*S.aureus*	<48h	S	S	S	S	S	S	NEG	S
146	Nguyen Le Hai D	Nam	6	tháng	Khoa Tiêu hóa	*E.coli*	<48h	S	S	R	S	S	S	S	
147	Tran Thi Gia H	Nữ	7	năm	Khoa Gan mật	*E.coli*	<48h	S	S	R	S	S	S	S	
148	Tran Gia H	Nam	2	tháng	TT Hô hấp	*S.aureus*	<48h	S	S	S	S	S	S	NEG	S
149	Vi Nguyen Nhat Th	Nam	14	tháng	Khoa Cấp cứu	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
150	Le Bui Gia H	Nữ	5	tháng	TT Thận	*E.coli*	<48h	R	R	R	R	S	S	S	
151	Nguyen Dang Kh	Nam	4	năm	Khoa ICU	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
152	Nguyen Thao Nh	Nữ	20	tháng	TT Tim mạch	*A.baumannii*	>48h	R	S	R	S	S	S		
153	Trieu Ha T	Nữ	14	tháng	Khoa Ngoại	*E.coli*	<48h	S	S	S	S	S	S	S	
154	Vu Duc Ch	Nam	11	năm	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	NEG	S
155	Duong Bao Qu	Nữ	8	tháng	Khoa ICU	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
156	Chu Thi Th	Nữ	11	năm	Khoa Ngoại	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
157	Hoang An Ph	Nam	5	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	S	S	S	R	S	S	NEG	S
158	Pham Bao Ng	Nữ	8	năm	TT Tim mạch	*S.aureus*	<48h	S	S	S	R	S	S	NEG	S
159	Vu Thanh H	Nữ	4	năm	TT Hô hấp	*S.aureus*	<48h	S	S	S	S	S	S	NEG	S

160	Nguyen Ngoc Thien Ng	Nữ	4	năm	Khoa Ung bướu	*S.aureus*	<48h	R	R	S	R	R	R	POS	R
161	Ngan Tung L	Nam	6	tháng	Khoa Tiêu hóa	*E.coli*	<48h	S	S	S	S	S	S	S	
162	Pham Hoang B	Nam	2	tháng	TT Thận	*E.coli*	<48h	S	S	S	S	S	S	S	
163	Nguyen Phuong Th	Nữ	2	tháng	Khoa ICU	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
164	Trinh Bao A	Nữ	14	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	>48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
165	Tran Le Cat T	Nữ	3	tháng	Khoa Gan mật	*K.pneumoniae*	>48h	R	S	R	R	S	S	S	
166	Nguyen Tien L	Nam	17	tháng	Khối Tự nguyện	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
167	Trinh Tuan Ph	Nam	10	năm	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	NEG	S
168	Vi Nhat M	Nam	2	năm	Khoa Ngoại	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
169	Nguyen Thao V	Nữ	3	tháng	TT Truyền nhiễm	*E.coli*	<48h	S	R	S	S	S	S	S	
170	Nguyen Thi Hai Y	Nữ	13	tháng	Khoa Huyết học	*P.aeruginosa*	<48h	S	S	-	S	S	S	-	-
171	Hoang Dieu Anh	Nữ	5	tháng	TT Thận	*E.coli*	<48h	S	S	S	S	S	S	S	
172	Le Minh Qu	Nam	7	năm	Khối Tự nguyện	*E.coli*	<48h	R	S	R	S	S	S	S	
173	Tran Thuc Bao Qu	Nữ	4	tháng	Khoa Gan mật	*K.pneumoniae*	<48h	R	R	R	S	R	R	R	
174	Nguyen Quang Th	Nam	9	năm	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	S	I	S	R	S	S	NEG	S

175	Nguyen Quynh Ch	Nữ	11	năm	Khoa Ngoại	*K.pneumoniae*	>48h	R	R	R	R	R	R	R	
176	Tran Bao Kh	Nam	8	tháng	Khoa ICU	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
177	Ta Nhat Kh	Nam	7	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	>48h	S	S	S	S	S	S	NEG	S
178	Nguyen Bao A	Nữ	3	năm	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
179	Dao Minh Kh	Nam	4	tháng	Khối Tự nguyện	*A.baumannii*	<48h	S	S	S	S	S	S		
180	Chu Manh C	Nam	18	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	>48h	-	S	S	R	S	S	NEG	S
181	Tran Gia H	Nữ	7	tháng	TT Tim mạch	*S.aureus*	<48h	R	R	S	R	R	R	POS	R
182	Duong Minh Qu	Nam	4	tháng	Khoa Gan mật	*K.pneumoniae*	<48h	S	S	R	S	S	S	R	
183	Pham Thuy Du	Nữ	5	tháng	Khối Ngoại	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
184	Nguyen Phuong A	Nữ	4	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
185	Pham Duc H	Nam	10	năm	Khoa Ngoại	*S.aureus*	<48h	S	S	S	S	S	S	NEG	S
186	Tran Minh D	Nam	2	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	R	R	POS	R
187	Vu Tra Gi	Nữ	22	tháng	Khoa ICU	*K.pneumoniae*	>48h	R	S	S	R	R	R	R	
188	Nguyen Nam Kh	Nam	14	năm	Khoa Ngoại	*P.aeruginosa*	>48h	S	S	-	S	S	S	-	-
189	Pham Thi Quynh Ph	Nữ	8	tháng	Khoa Ung bướu	*E.coli*	<48h	S	R	R	S	S	S	S	
190	Hoang Duc H	Nam	11	năm	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	S	S	S	S	S	S	NEG	S

191	Le Tuan K	Nam	7	năm	Khoa Ung bướu	*K.pneumoniae*	>48h	R	R	R	R	R	R	R	
192	Nguyen Trong K	Nam	12	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	S	R	R	R	S	S	NEG	S
193	Le Huyen A	Nữ	16	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	<48h	S	S	S	S	S	S	NEG	S
194	Pham Duc H	Nam	5	tháng	Khoa Gan mật	*K.pneumoniae*	<48h	R	S	R	R	S	S	R	
195	Ngo Hong Nh	Nữ	18	tháng	Khoa Gan mật	*E.coli*	<48h	R	R	R	R	S	S	R	
196	Pham Nhat H	Nam	8	tháng	TT Truyền nhiễm	*S.aureus*	>48h	S	S	S	S	S	S	NEG	S
197	Cao Hoang D	Nam	2	tháng	Khoa Tiêu hóa	*S.aureus*	>48h	R	R	R	R	S	S	POS	R
198	Lu Thi Nh	Nữ	8	năm	Khoa Ngoại	*K.pneumoniae*	>48h	R	R	-	R	R	R	R	
199	Nguyen Quang V	Nam	2	tháng	Khoa ICU	*S.aureus*	<48h	R	S	S	S	S	S	NEG	S
200	Tan My L	Nữ	9	tháng	Khoa Ngoại	*A.baumannii*	>48h	R	R	S	R	R	R		
205	Nguyen Truc A	Nữ	7	tháng	Khoa Gan mật	*K.pneumoniae*	<48h	I	S	R	S	S	S	R	

Phụ lục 4: Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu

DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

STT	Mã bệnh nhân	Họ và tên bệnh nhân	Giới tính	Năm sinh	Địa chỉ
1	190184001	Đỗ Khánh Ng	Nữ	2019	Vĩnh Phúc
2	190047999	Lê Quang Minh Ng	Nam	2019	Nam Định
3	190688886	Phạm Bá Minh Kh	Nam	2019	Nghệ An
4	190288071	Nguyễn Đức H	Nam	2018	Sơn La
5	180492586	Bùi Sỹ Tuấn K	Nam	2018	Thái Bình
6	160547344	Dương Trang M	Nữ	2016	Hà Nội
7	190052619	Nguyễn Nam S	Nam	2017	Nam Định
8	190250763	Lê Đức Ph	Nam	2019	Hà Nội
9	190094830	Nguyễn Phương A	Nữ	2018	TP. Nam Định
10	190268648	Châu Minh Ng	Nam	2019	Quảng Bình
11	190174292	Phạm Văn Kh	Nam	2018	Hà Nội
12	180599027	Đặng Duy M	Nam	2018	Hưng Yên
13	180517695	Nguyễn Tuấn Kh	Nam	2018	Hà Nội
14	190250098	Đặng Diệu A	Nữ	2019	Hà Nội
15	190106266	Hoàng Văn T	Nam	2019	Thái Nguyên
16	150088445	Lê Thu H	Nữ	2014	Hòa Bình
17	197774777	Nguyễn An Kh	Nam	2019	Hà Nam
18	190182870	Lê Phan Đức Ph	Nam	2016	Lâm Đồng
19	150752551	Lưu Gia Kh	Nam	2011	Hải Phòng
20	190187482	Đỗ Ngọc Q	Nữ	2017	Hà Nội
21	190023946	Trịnh Khánh L	Nữ	2017	Hà Nội
22	190175874	Nguyễn Phương Th	Nữ	2013	Nam Định
23	130304740	Đỗ Phương L	Nữ	2019	Hà Nội
24	190165990	Cù Đại L	Nam	2018	Phú Thọ
25	190364632	Lê Văn Quốc H	Nam	2017	Hà Nội
26	191154212	Đỗ Phương Ng	Nữ	2019	Hà Nam
27	197855214	Trần Đắc H	Nam	2005	Hà Nam
28	190037296	Nguyễn Nhân Kh	Nam	2015	Hà Nội

29	180544706	Lê Nguyễn Bảo Ng	Nữ	2015	Hà Nội
30	170250630	Nguyễn Ngọc Hoàng Q	Nữ	2016	Hà Nội
31	190329509	Vũ Minh Nh	Nam	2017	Bắc Kạn
32	190328894	Phạm Thanh Tr	Nữ	2014	Hưng Yên
33	100134510	Trần Yến Tr	Nữ	2008	Hải Phòng
34	190324096	Nguyễn Hữu Ý	Nam	2018	Hà Tĩnh
35	197487155	Vũ Chấn C	Nam	2018	Hà Giang
36	198653534	Triệu Huyền Ch	Nữ	2019	Thanh Hóa
37	189863213	Hồ Phạm Thanh Ph	Nữ	2018	Hà Nội
38	180284240	Cẩm Ngọc Kh	Nam	2017	Yên Bái
39	170518286	Đinh Khải Ph	Nam	2017	Hòa Bình
40	190252023	Hoàng Thị Khánh L	Nữ	2019	Bắc Giang
41	180223231	Đinh Hữu Đức H	Nam	2016	Hải Phòng
42	190696289	Cao Đăng Kh	Nam	2019	Bắc Ninh
43	190323673	Nguyễn Thị Ánh T	Nữ	2006	Vĩnh Phúc
44	174986412	Lương Thị Trà M	Nữ	2012	Thái Nguyên
45	100106266	Nguyễn Quang Th	Nam	2010	Hà Nội
46	190320829	Nguyễn Đại A	Nam	2019	Hải Dương
47	190303047	Nguyễn Hoàng Q	Nam	2019	Hà Tĩnh
48	180042854	Chu Minh Th	Nam	2019	Hà Nội
49	165657787	Trương Thị Thảo Ng	Nữ	2008	Thanh Hóa
50	180446696	Trần Bảo Ng	Nữ	2018	Hà Tĩnh
51	197465134	Trần Duy Minh Kh	Nam	2019	Hà Nam
52	160340934	Nguyễn Châu A	Nữ	2013	Hà Nội
53	190330089	Trịnh Hà G	Nữ	2013	Bắc Giang
54	180408306	Nguyễn Ngọc U	Nữ	2014	Hưng Yên
55	190155621	Tạ Lâm T	Nữ	2019	Hà Nội
56	190330799	Nguyễn Phạm Trúc A	Nữ	2019	Hòa Bình
57	190352038	Nguyễn Phương A	Nữ	2007	Ninh Bình
58	180036809	Nguyễn Gia H	Nam	2017	Ninh Bình
59	190297307	Nguyễn Thị Trâm A	Nam	2018	Hồ Chí Minh
60	190276232	Hạ Kiều B	Nam	2015	Hòa Bình

61	160533249	Lê Văn T	Nam	2016	Hải Phòng
62	180319403	Lê Đức K	Nam	2019	Thái Nguyên
63	190121933	Vi Trường G	Nam	2018	Bắc Giang
64	179148664	Bùi Thị Hồng D	Nữ	2017	Thái Bình
65	190276175	Đào Minh Kh	Nam	2019	Lạng Sơn
66	190279575	Lê Thị Quỳnh Nh	Nữ	2018	Thanh Hóa
67	190494441	Lê Đại A	Nam	2019	Thanh Hóa
68	190039089	Đinh Tiến Kh	Nam	2019	Phú Thọ
69	192755363	Lương Văn Hải Đ	Nam	2018	Thanh Hóa
70	190343445	Vũ Hạ M	Nam	2008	Hà Nội
71	180323137	Ngô Ngọc Minh Ch	Nữ	2019	Hà Nội
72	180330928	Đoàn Văn Kh	Nam	2010	Hải Phòng
73	190230609	Vương Phú Tr	Nam	2019	Nam Định
74	190119964	Nguyễn Bích Ph	Nữ	2018	Thanh Hóa
75	190279872	Vũ Thị Anh Th	Nữ	2016	Nam Định
76	190239971	Nguyễn Mậu Kh	Nam	2019	Bắc Ninh
77	190404256	Trịnh Quang L	Nam	2012	Thanh Hóa
78	190241713	Lê Hương Tr	Nữ	2018	Hà Tĩnh
79	190399543	Lê A	Nữ	2019	Hà Nội
80	199500333	Phạm Văn Đức Kh	Nam	2011	Bắc Giang
81	190444442	Nguyễn Duy Kh	Nam	2019	Thái Nguyên
82	180563552	Đậu Ngô Thùy D	Nữ	2017	Hà Nội
83	190609835	Vũ Thị Phương V	Nữ	2010	Hải Dương
84	80952311	Chử Thị Th	Nữ	2008	Nghệ An
85	199781111	Cao Ngọc H	Nữ	2018	Thái Bình
86	190644891	Trần Nguyên Kh	Nam	2015	Hải Dương
87	190602410	Phạm Định Th	Nam	2015	Nam Định
88	190647485	Đỗ Văn Kh	Nam	2019	Hà Nội
89	190645484	Lã Á Th	Nữ	2019	Sơn La
90	190597869	Đặng Phú Th	Nam	2019	Hà Nội
91	170203490	Đào Đức Th	Nam	2017	Bắc Ninh
92	195480212	Quang Văn X	Nam	2011	Lai Châu

93	190100117	Nguyễn Bảo Minh L	Nam	2018	Hải Dương
94	190611597	Nguyễn Trúc L	Nữ	2019	Hưng Yên
95	190302387	Trần Thị Gia H	Nữ	2019	Hà Nam
96	190519103	Vũ Phạm Tuấn H	Nam	2018	Hà Nội
97	170492486	Vũ Tiến L	Nam	2016	Hà Nam
98	54947132	Trần Lê Cát T	Nữ	2019	Thanh Hóa
99	140340160	Cao Phương Th	Nữ	2019	Lạng Sơn
100	190632184	Lê Ngọc Đ	Nam	2019	Hà Nội
101	190680878	Hoàng Thảo Uy	Nữ	2016	Hà Tĩnh
102	190641792	Nguyễn Phương Th	Nữ	2019	Tuyên Quang
103	190376434	Nguyễn Duy Minh Đ	Nam	2019	Nghệ An
104	19085R102	Ngô Huỳnh Ngọc Tiểu V	Nữ	2015	Quảng Nam
105	180345635	Trần Tất B	Nam	2018	Nam Định
106	190395616	Nguyễn Minh Kh	Nam	2019	Hà Nội
107	190546195	Phùng Khánh Ch	Nữ	2019	Hà Nội
108	140264903	Đặng Văn Th	Nam	2014	Yên Bái
109	150055571	Nguyễn V	Nam	2012	Yên Bái
110	190193992	Hoàng Quốc B	Nam	2017	Cao Bằng
111	190384526	Nguyễn Khánh L	Nữ	2017	Hưng Yên
112	190665682	Tạ Đức V	Nam	2019	Bắc Giang
113	190530921	Nguyễn Thái T	Nam	2013	Hà Nội
114	190518012	Phạm Đức Th	Nam	2018	Hưng Yên
115	190302419	Nguyễn Minh L	Nam	2019	Hòa Bình
116	190298007	Nguyễn Trí B	Nam	2019	Thái Bình
117	165625836	Vũ Thanh H	Nữ	2015	Hà Nội
118	190211729	Phạm Ngọc Kh	Nữ	2019	Hà Nội
119	190559856	Nguyễn Lê Hải Đ	Nam	2019	Vĩnh Phúc
120	190565301	Trần Đại D	Nam	2018	Bắc Giang
121	190555752	Vi Nguyễn Nhất Th	Nam	2018	Phú Thọ
122	190386183	Lê Bùi Gia H	Nữ	2019	Nam Định
123	190578605	Phạm Hoàng B	Nam	2019	Hải Dương

124	190506973	Lương Ánh Ng	Nữ	2017	Điện Biên
125	150171299	Đỗ Đức Ph	Nam	2015	Hưng Yên
126	190512449	Nông Dịch Hữu Ph	Nam	2018	Cao Bằng
127	170510240	Lê Tuấn K	Nam	2019	Bắc Kạn
128	196352471	Ngạn Tiến Đ	Nam	2019	Thanh Hóa
129	190049598	Nguyễn Gia T	Nam	2019	Hà Nam
130	192222222	Lò Thị Thanh Nh	Nữ	2019	Sơn La
131	190350654	Nguyễn Ngọc An Nh	Nữ	2015	Thái Nguyên
132	195571212	Vân Thị L	Nữ	2019	Nghệ An
133	190375638	Tô Viết H	Nam	2016	Thái Bình
134	180352175	Nguyễn Yến Nh	Nữ	2018	Nam Định
135	190177150	Nguyễn Đức K	Nam	2019	Bắc Ninh
136	98965989	Long Thu H	Nữ	2019	Yên Bái
137	190427360	Kim Thị Ngọc H	Nữ	2019	Thanh Hóa
138	190330250	Phan Thị Th	Nữ	2006	Thái Bình
139	190329597	Nguyễn Thị Khánh L	Nữ	2018	Hà Nội
140	190352948	Nguyễn Ngọc B	Nữ	2018	Vĩnh Phúc
141	190500499	Nguyễn Hoàng L	Nam	2019	Phú Thọ
142	170318238	Lê Thúy A	Nữ	2016	Hưng Yên
143	195784124	Nguyễn Định L	Nam	2018	Nghệ An
144	120387822	Nguyễn Phúc A	Nam	2011	Hưng Yên
145	190429355	Lò Văn V	Nam	2005	Ninh Bình
146	190060571	Phan Tú A	Nam	2019	Thanh Hóa
147	170454471	Hoàng Thế A	Nam	2017	Lai Châu
148	190348671	Trần Bích V	Nữ	2019	Bắc Giang
149	190380625	Phùng Ngọc Bảo Ch	Nữ	2019	Phú Thọ
150	180229647	Nguyễn Ngọc Bảo A	Nữ	2012	Hải Phòng
151	190354370	Hoàng Ánh Gia L	Nữ	2019	Hà Nội
152	190510709	Lò Minh D	Nam	2019	Điện Biên
153	190248248	Trần Xuân K	Nam	2017	Nam Định
154	180526131	Trịnh Hà Ph	Nữ	2017	Nam Định
155	190320469	Vũ Hồng Th	Nữ	2019	Ninh Bình

156	190521648	Nguyễn Khôi Ng	Nam	2019	Hà Nội
157	190360329	Ngạn Gia H	Nam	2018	Sơn La
158	190436717	Nguyễn Khánh V	Nữ	2019	Hải Dương
159	190515124	Đỗ Thị Lan A	Nữ	2019	Hải Dương
160	197855611	Vũ Văn Ph	Nam	2019	Hải Dương
161	189628596	Lữ Đức L	Nam	2018	Sơn La
162	190515137	Trần Thảo Nh	Nữ	2019	Thanh Hóa
163	190241174	Lại Minh Q	Nam	2019	Yên Bái
164	190204063	Hoàng Văn L	Nam	2019	Hà Nội
165	190409389	Vi Quý Nh	Nam	2014	Nghệ An
166	190404119	Nguyễn Khánh A	Nữ	2019	Nghệ An
167	190174883	Nguyễn Minh Kh	Nam	2019	Hà Nam
168	190619496	Nguyễn Hà S	Nam	2019	Bắc Giang
169	130915754	Trần Văn H	Nam	2019	Yên Bái
170	170556515	Nguyễn Đức L	Nam	2017	Hà Nội
171	70023771	Nguyễn Quang H	Nam	2006	Hà Nội
172	180134144	Lê Thanh Tr	Nữ	2018	Hà Nội
173	150481832	Nguyễn Ngọc Minh Ch	Nữ	2015	Hà Nội
174	170498367	Vũ Hoàng Ph	Nam	2019	Hà Nội
175	190397827	Triệu Thị H	Nữ	2012	Phú Thọ
176	180530942	Nguyễn Bá Q	Nam	2018	Hà Nội
177	190329728	Phạm Đức Ph	Nam	2017	Hải Phòng
178	180205042	Nguyễn Thùy Ch	Nữ	2017	Hà Nội
179	89659896	Lê Mạnh Q	Nam	2017	Phú Thọ
180	180504077	Nguyễn Thị Hà V	Nữ	2018	Nghệ An
181	190409417	Nguyễn Viết Minh V	Nam	2018	Thái Nguyên
182	180566582	Nguyễn Nam S	Nam	2016	Hòa Bình
183	140389048	Lê Quang A	Nam	2014	Thanh Hóa
184	190268778	Hồ Khánh Ch	Nữ	2019	Ninh Bình
185	190211729	Phạm Ngọc Kh	Nữ	2019	Hà Nội
186	200006815	Lê Quỳnh A	Nữ	2019	Bắc Giang
187	190579263	Dương Bảo Q	Nữ	2019	Hà Tĩnh

188	180398793	Ngô Hồng Nh	Nữ	2018	Bắc Giang
189	200016715	Tạ Nhất Kh	Nam	2019	Bắc Giang
190	200078131	Nguyễn Thảo V	Nữ	2019	Hà Nội
191	200067352	Nguyễn Thảo Nh	Nữ	2020	Yên Bái
192	180287225	Nguyễn Thảo Nh	Nữ	2018	Thanh Hóa
193	200006814	Hoàng Diệu A	Nữ	2019	Hà Nội
194	190403301	Trịnh Minh A	Nữ	2019	Hải Phòng
195	197891011	Lê Nguyễn Anh Th	Nữ	2016	Hà Nội
196	190076906	Nguyễn Ngọc Thiên Ng	Nữ	2015	TP. Hồ Chí Minh
197	190142085	Nguyễn Tuấn Kh	Nam	2018	Thanh Hóa
198	170524895	Vũ Trọng Nam Ph	Nam	2009	Bắc Ninh
199	190595922	Đỗ Hải A	Nữ	2018	Hà Nội
200	190605337	Nguyễn Khánh Ng	Nữ	2014	Hải Dương
201	170497124	Nguyễn Ngọc Phan H	Nam	2017	Phú Thọ
202	190238045	Nguyễn Tuấn A	Nam	2004	Thái Bình
203	190603477	Nguyễn Hải Đ	Nam	2019	Vĩnh Phúc
204	200068752	Hoàng Đức H	Nam	2009	Bắc Kạn
205	110792005	Phạm Bảo Ng	Nữ	2011	Hải Phòng
206	200035541	Nguyễn Nam Kh	Nam	2006	Bắc Ninh
207	198333258	Trần Gia H	Nam	2019	Nam Định
208	200062730	Trần Gia H	Nữ	2019	Hà Tĩnh
209	190031420	Vi Nhất M	Nam	2018	Lạng Sơn
210	200080210	Phạm Thùy D	Nữ	2019	Hải Phòng
211	180512431	Nguyễn Tiến L	Nam	2018	Bắc Giang
212	204846666	Trần Minh D	Nam	2020	Hà Nội
213	200016174	Lê Huyền A	Nữ	2018	Hà Nam
214	200069290	Cao Hoàng D	Nam	2020	Thái Nguyên
215	190528513	Hoàng An Ph	Nam	2019	Cao Bằng
216	195019803	Triệu Hà T	Nữ	2018	Hà Giang
217	190360197	Hồ Thị Khánh L	Nữ	2016	Nghệ An
218	190331817	Ngân Tùng L	Nam	2019	Hòa Bình
219	200010110	Trịnh Tuấn Ph	Nam	2009	Sơn La

220	190577176	Nguyễn Đăng Kh	Nam	2015	Hà Nam
221	190494599	Lưu Ngọc Ph	Nữ	2019	Hà Nội
222	199019987	Nguyễn Thị Hải Y	Nữ	2018	Bắc Ninh
223	20525525	Phù Thị Ngọc Cát T	Nữ	2019	Bắc Ninh
224	190668250	Nguyễn Linh Đ	Nữ	2019	Vĩnh Phúc
225	190592595	Lê Văn Anh M	Nam	2018	Thanh Hóa
226	190258810	Nguyễn Trọng Kh	Nam	2019	Hà Nội
227	160426101	Nguyễn Đinh Nhất M	Nam	2014	Nghệ An
228	20009700	Vũ Duy T	Nam	2019	Thanh Hóa
229	180416161	Đỗ Tô M	Nam	2016	Hà Nội
230	190589314	Vũ Đức Ch	Nam	2008	Bắc Giang
231	190408684	Cao Ánh D	Nữ	2019	Hà Nội
232	199428626	Trần Thúc Bảo Q	Nữ	2019	Nam Định
233	170112819	Nguyễn Bảo A	Nữ	2016	Hà Tĩnh
234	160486050	Đào Minh H	Nam	2016	Hà Nội
235	200076471	Nguyễn Phương A	Nữ	2019	Nam Định
236	190680402	Mễ Hải A	Nam	2019	Sơn La
237	180223231	Đinh Hữu Đức H	Nam	2016	Hải Phòng
238	180624764	Trịnh Bảo A	Nữ	2018	Hà Nội
239	190535301	Ngô Trâm A	Nữ	2019	Thanh Hóa
240	190691149	Phạm Đức H	Nam	2010	Nam Định
241	200014417	Trần Anh Th	Nữ	2018	Thanh Hóa
242	190594446	Dương Minh Q	Nam	2019	Phú Thọ
243	200042900	Nguyễn Huyền Th	Nữ	2018	Thái Nguyên
244	190362478	Nguyễn Thanh L	Nam	2017	Thanh Hóa
245	140196107	Lê Minh Q	Nam	2012	Hà Nội
246	54947132	Trần Lê Cát T	Nữ	2019	Thanh Hóa
247	190623746	Lê Hiếu Ph	Nam	2019	Hà Nội
248	200083459	Cao Văn Kh	Nam	2010	Thanh Hóa
249	155523552	Quang Thị Vân Nh	Nữ	2020	Điện Biên
250	200310832	Đinh Việt H	Nam	2019	Hà Nội
251	190118550	Nguyễn Huy H	Nam	2018	Hưng Yên

252	200062446	Võ Thiện Ph	Nam	2019	Quảng Bình
253	200307484	Nguyễn Ngọc Bảo H	Nữ	2020	Hà Nội
254	200037379	Vũ Phan Thảo V	Nữ	2020	Hà Nội
255	190648755	Lê Thanh Tr	Nữ	2019	Hà Nội
256	190299982	Đinh Hồng H	Nam	2019	Ninh Bình
257	200054288	Nguyễn Phú H	Nam	2019	Thanh Hóa
258	200092362	Cao Nông Kh	Nam	2019	Sơn La
259	186486211	Nguyễn Thị Thảo Ng	Nữ	2018	Hà Tĩnh
260	206941328	Nguyễn Yến Nh	Nữ	2019	Hà Nội
261	200088825	Cao Đức Huy N	Nam	2015	Nghệ An
262	190285215	Lê Hải Đ	Nam	2019	Thanh Hóa
263	120344241	Nguyễn Thị Vân A	Nữ	2010	Hà Nam
264	200076412	Phạm Thanh T	Nữ	2020	Thái Bình
265	200057806	Phạm Thị Quỳnh Ph	Nữ	2019	Hưng Yên
266	200033201	Vũ Trà G	Nữ	2018	Hải Dương
267	190631752	Phạm Đức H	Nam	2019	Thanh Hóa
268	190567360	Nguyễn Trúc A	Nữ	2019	Hải Dương
269	200001772	Đào Minh Kh	Nam	2019	Hà Nội
270	200095772	Nguyễn Quang V	Nam	2020	Hà Nội
271	201321798	Tần Mỹ L	Nữ	2019	Lào Cai
272	200020931	Nguyễn Quỳnh Tr	Nữ	2009	Nam Định
273	204552222	Trần Bảo Kh	Nam	2019	Hải Phòng
274	200087901	Lữ Thị Nh	Nữ	2012	Sơn La
275	198298954	Nguyễn Minh Kh	Nam	2019	Hải Dương
276	190573249	Vũ Ngọc Gia H	Nữ	2019	Hải Dương
277	200075832	Nông Văn M	Nam	2020	Bắc Giang
278	200048502	Phạm Nhật H	Nam	2019	Nam Định
279	160343766	Lê Tuấn K	Nam	2013	Phú Thọ
280	190575009	Chu Mạnh C	Nam	2018	Bắc Giang
281	160185619	Hồ Huy Th	Nam	2015	Hà Tĩnh
282	170035837	Trần Đăng Kh	Nam	2014	Bắc Giang
283	208585877	Đào Ngọc Tr	Nữ	2020	Thái Bình

284	200300205	Trần Gia B	Nam	2020	Bắc Ninh
285	190272293	Nhũ Cẩm T	Nữ	2020	Hà Tĩnh
286	190281968	Trần Trung Q	Nam	2016	Hải Phòng
287	200251021	Bùi Thùy D	Nữ	2012	Vĩnh Phúc
288	205465001	Đặng Ngọc A	Nữ	2020	Bắc Kạn
289	200397959	Hà Duy Kh	Nam	2019	Hòa Bình
290	209074804	Ngô Đăng Q	Nam	2020	Thái Nguyên
291	206984136	Đặng Gia H	Nữ	2020	Thái Bình
292	203246541	Nguyễn Thị Lan A	Nữ	2019	Hà Nội
293	180059884	Trương Thành Đ	Nam	2018	Đắk Nông
294	200082197	Bùi Mai Ph	Nữ	2019	Bắc Giang
295	230620000	Lê Võ Huyền Tr	Nữ	2019	Hà Tĩnh
296	200267895	Lê Phúc Q	Nam	2013	Thanh Hóa
297	130103511	Lê Ngọc M	Nữ	2013	Hà Nội
298	200312853	Mai Phúc L	Nam	2020	Ninh Bình
299	200304635	Lê Thị Y	Nữ	2019	Thanh Hóa
300	180629441	Nguyễn Thùy L	Nữ	2019	Hà Tĩnh
301	201201221	Tống Minh Ng	Nam	2014	Yên Bái
302	160097035	Phạm Mai A	Nữ	2015	Thanh Hóa
303	200304117	Phạm Việt Ánh M	Nam	2020	Lạng Sơn
304	200022362	Lò Thành T	Nam	2011	Thanh Hóa
305	200321612	Trần Phương Ch	Nữ	2019	Sơn La
306	209625353	Nguyễn Công H	Nam	2015	Hà Nội
307	18153655	Trần Linh Nh	Nữ	2016	Hà Nội
308	200295359	Nguyễn Diệu L	Nữ	2010	Thái Bình
309	180390818	Lê Minh A	Nữ	2015	Hà Nội
310	200274214	Đặng Trường G	Nam	2007	Lạng Sơn
311	200096257	Cao Minh Q	Nam	2019	Hải Dương
312	190238185	Phạm Minh Kh	Nam	2019	Thái Bình
313	190585981	Nguyễn Ngọc Như Ý	Nữ	2019	Tây Ninh
314	200067752	Nguyễn Ngọc D	Nữ	2019	Hưng Yên
315	200256332	Cao Tuấn Kh	Nam	2017	Hưng Yên

316	200305176	Ngô Sỹ Hoàng L	Nam	2019	Hà Giang
317	200005558	Nguyễn Ngọc Khánh A	Nữ	2019	Bắc Giang
318	190566004	Nguyễn Kiều L	Nữ	2019	Vĩnh Phúc
319	192485632	Lê Thị Lan Kh	Nữ	2019	Bắc Giang
320	190273293	Chu Bảo Kh	Nam	2019	Thái Nguyên
321	200299369	Trần Khánh M	Nam	2018	Nam Định
322	190588898	Bùi Trường Ph	Nam	2019	Nam Định
323	194657412	Thái Thị Minh Th	Nữ	2020	Nghệ An
324	200324298	Bùi Đức Ch	Nam	2020	Hà Nội
325	200312718	Trần Tú A	Nam	2020	Hà Nội
326	200322754	Đỗ Quang Tr	Nam	2020	Hà Nội
327	190586351	Nguyễn Thành N	Nam	2018	Hà Nội

Hà Nội, ngày..... tháng..... năm 2024

Xác nhận của giáo viên hướng dẫn

Xác nhận của phòng KHTH bệnh viện