

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

NGUYỄN THỊ NGỌC TÚ

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN HUYẾT
SƠ SINH ĐỦ THÁNG TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG
(2019-2021)**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội - 2022

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

NGUYỄN THỊ NGỌC TÚ

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN HUYẾT
SƠ SINH ĐỦ THÁNG TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG
(2019 -2021)**

Chuyên ngành : Bệnh truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới
Mã số : 9720109

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Trương Thị Mai Hồng**
- 2. TS. Lê Ngọc Duy**

Hà Nội - 2022

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 22 tháng 2 năm 2022

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Ngọc Tú

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới cố GS.TS Nguyễn Thanh Hải, người Thầy đã luôn tận tình hướng dẫn, động viên tôi trong quá trình nghiên cứu, tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi thực hiện đề tài.

Tôi xin trân trọng và biết ơn PGS.TS Trương Thị Mai Hồng và TS. Lê Ngọc Duy, hai người Thầy đã hướng dẫn tôi những bước đi đầu tiên trong quá trình nghiên cứu khoa học, chia sẻ và hỗ trợ tôi giúp tôi vượt qua nhiều khó khăn trong suốt quá trình học tập.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các Thầy, Cô trong các hội đồng từ khi thực hiện nghiên cứu cho đến nay đã cho tôi các kiến thức quý báu để tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến toàn thể Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương, Ban lãnh đạo, Bác sỹ, Điều dưỡng, Kỹ thuật viên, Nhân viên Trung tâm Sơ sinh, Khoa Xét nghiệm Huyết học, khoa Vi Sinh, khoa Sinh hóa, Khoa Sinh học phân tử, Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Trung tâm Quốc tế của Bệnh viện Nhi Trung ương đã giúp đỡ tôi trong suốt thời gian thực hiện và hoàn thành đề tài.

Tôi xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới:

- Các Thầy Cô Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương, tập thể cán bộ phòng Khoa học - Đào tạo đã tổ chức và tạo điều kiện thuận lợi, giúp đỡ và hướng dẫn tôi trong thời gian học tập.

- Bệnh nhân tại Trung tâm sơ sinh – Bệnh viện Nhi Trung ương và người nhà bệnh nhân đã hợp tác, giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu, cung cấp cho tôi số liệu vô cùng quý giá để tôi hoàn thành nghiên cứu.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn Cha Mẹ đã sinh thành và nuôi dưỡng tôi, dạy bảo tôi nên người. Tôi xin cảm ơn Chồng và Các con đã luôn đồng hành cùng tôi, tạo điều kiện vật chất, tinh thần, động viên để tôi luôn cố gắng, nỗ lực học tập và nghiên cứu. Tôi xin chân thành cảm ơn bạn bè đã luôn đồng hành, sát cánh bên tôi chia sẻ, hỗ trợ tôi vượt qua mọi khó khăn, vất vả để hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày 22 tháng 2 năm 2022

Tác giả luận án

Nguyễn Thị Ngọc Tú

CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrom	Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	Thời gian Thromboplastin tùng phần hoạt hóa
AUC	Area Under the Curve	Diện tích dưới đường cong
BC		Bạch cầu
BN		Bệnh nhân
CD	Cluster Differentiation	Dấu ấn bề mặt tế bào
CRP	C – Reactive Protein	Protein phản ứng C
DNT		Dịch não tủy
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation	Trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể
EMA	European Medicines Agency	Cơ quan y tế Châu Âu
Fib	Fibrinogen	Fibrinogen
HFO	High Frequency Oscillatory	Thông khí tần số cao
HIV	Human Immuno-deficiency Virus	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người
I/T	Immature to Total neutrophil ratio	Bạch cầu chưa trưởng thành/tổng bạch cầu
IFN	Interferon	Interferon
Ig	Immunoglobulin	
IL	Interleukin	Interleukin
mHLA-DR	mono Human Leucocyte Antigen – DR	Kháng nguyên bạch cầu người typ DR trên tế bào mono

MIC	Minimum Inhibitory Concentration	Nồng độ ức chế tối thiểu
nCD64	neutrophil CD64	Dấu ấn bề mặt tế bào 64 trên bạch cầu đa nhân trung tính
NKH		Nhiễm khuẩn huyết
NKSS		Nhiễm khuẩn sơ sinh
PCR	Polymerase Chain Reaction	Phản ứng khếch đại gen
PT	Prothrombin Time	Thời gian prothrombin
SD	Standart Deviation	Độ lệch chuẩn
SI	Sepsis Index	Chỉ số nhiễm trùng huyết
sTREM1	Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1	Thụ thể kích hoạt hòa tan được biểu hiện trên các tế bào tủy 1
ROC	Receiver Operating Characteristic	Đường cong đặc trưng hoạt động của bộ thu nhận
TC		Tiêu cầu
TNF	Tumor Necrosis Factor	Yếu tố hoại tử u
WHO	World health Organization	Tổ chức Y Tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Đại cương nhiễm khuẩn huyết sơ sinh.....	3
1.1.1. Lịch sử nghiên cứu nhiễm khuẩn huyết.....	3
1.1.2. Một số khái niệm về nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng	4
1.1.3. Đặc điểm hệ miễn dịch của trẻ sơ sinh	4
1.2. Cơ chế bệnh sinh và tác nhân gây bệnh nhiễm khuẩn huyết sơ sinh.....	6
1.2.1. Cơ chế bệnh sinh của nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh đủ tháng.....	6
1.2.2. Tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh đủ tháng.....	8
1.3. Tình hình nhiễm khuẩn huyết sơ sinh trên thế giới và ở Việt Nam.....	10
1.3.1. Tình hình nhiễm khuẩn huyết sơ sinh trên thế giới	10
1.3.2. Nghiên cứu về nhiễm khuẩn huyết sơ sinh tại Việt Nam	12
1.4. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng	15
1.4.1. Đặc điểm lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng ...	15
1.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng	19
1.4.3. Các xét nghiệm khác trong chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh ...	27
1.4.4. Chẩn đoán hình ảnh.....	27
1.5. Chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh	27
1.5.1. Chẩn đoán xác định.....	27
1.5.2. Chẩn đoán phân biệt.....	28
1.6. Điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh	28
1.6.1. Liệu pháp truyền dịch trong điều trị sốc nhiễm khuẩn sơ sinh.....	28
1.6.2. Sử dụng các thuốc trợ tim, vận mạch.....	28
1.6.3. Hỗ trợ đường thở.....	29
1.6.4. Liệu pháp kháng sinh	29
1.6.5. Một số phương pháp điều trị hỗ trợ hiện đại	32

1.7. Phòng bệnh nhiễm khuẩn huyết sơ sinh.....	32
1.7.1. Chăm sóc trước sinh:.....	32
1.7.2. Chăm sóc sau sinh.....	32
1.8. Sơ lược về Bệnh viện Nhi Trung ương và Trung tâm Sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung ương.....	33
1.8.1. Bệnh viện Nhi Trung ương	33
1.8.2. Trung tâm Sơ sinh – Bệnh viện Nhi Trung ương.	33
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. Mục tiêu 1: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng tại Bệnh viện Nhi Trung ương.....	35
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu	35
2.1.2. Địa điểm nghiên cứu	36
2.1.3. Thời gian thực hiện	36
2.1.4. Thiết kế nghiên cứu.....	37
2.2. Nội dung nghiên cứu.....	37
2.2.1. Biến số và cách đo lường	38
2.2.2. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu	42
2.2.3. Các chỉ số áp dụng trong nghiên cứu.....	48
2.3. Mục tiêu 2: Xác định và mức độ nhạy cảm kháng sinh của tác nhân hay gặp gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương....	50
2.3.1. Đối tượng nghiên cứu	50
2.3.2. Địa điểm nghiên cứu	51
2.3.3. Thời gian thực hiện	51
2.3.4. Thiết kế nghiên cứu.....	51
2.3.5. Nội dung nghiên cứu.....	51
2.3.6. Các biến số và cách đo lường	52
2.3.7. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu	52
2.3.8. Các chỉ số áp dụng trong nghiên cứu.....	53

2.4. Mục tiêu 3: Đánh giá kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh.	53
2.4.1. Đối tượng nghiên cứu	53
2.4.2. Địa điểm nghiên cứu	54
2.4.3. Thời gian thực hiện	54
2.4.4. Thiết kế nghiên cứu.....	54
2.4.5. Nội dung nghiên cứu.....	54
2.4.6. Các biến số và cách đo lường	55
2.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu	56
2.6. Công cụ sử dụng trong nghiên cứu	56
2.7. Sai số, nhiễu và cách khống chế	56
2.8. Phương pháp xử lý số liệu.....	56
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	57
Chương 3.KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	59
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng.	59
3.1.1. Đặc điểm chung của trẻ sơ sinh đủ tháng nhiễm khuẩn huyết.	59
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của trẻ sơ sinh đủ tháng nhiễm khuẩn huyết	64
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của trẻ.....	69
3.2. Xác định tác nhân thường gặp gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh và mức độ nhạy cảm với kháng sinh	82
3.2.1. Đặc điểm tác nhân gây bệnh gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng ..	82
3.2.2.Mức độ nhạy cảm của tác nhân gây bệnh với kháng sinh	86
3.3. Đánh giá kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng tại Bệnh viện Nhi Trung ương.	88
3.3.1. Kết quả can thiệp điều trị	88
3.3.2. Đánh giá một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.....	94
Chương 4.BÀN LUẬN	97
4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng.	97

4.1.1. Giới.....	97
4.1.2. Tuổi thai, cân nặng.....	97
4.1.3. Tiền sử điều trị tuyến trước.....	98
4.1.4. Tiền sử sử dụng kháng sinh tuyến trước.....	98
4.1.5. Tiền sử can thiệp thủ thuật tuyến trước.....	99
4.1.6. Tiền sử bệnh của mẹ.....	99
4.1.7. Tiền sử cuộc đẻ.....	100
4.1.8. Hình thức sinh.....	100
4.1.9. Triệu chứng lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh đủ tháng....	101
4.1.10. Đặc điểm cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng....	104
4.2. Xác định các tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh và mức độ nhạy cảm kháng sinh.....	112
4.2.1. Phân loại vi sinh vật theo tính chất bắt màu khi nhuộm Gram...	112
4.2.2. Phân loại căn nguyên gây bệnh thời theo điểm khởi phát.....	113
4.2.3. Tỷ lệ nhiễm của từng vi sinh vật.....	115
4.2.4. Tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn.....	116
4.3. Kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng và một số yếu tố liên quan.....	119
4.3.1. Kết quả điều trị chung.....	119
4.3.2. Ngày điều trị trung bình.....	122
4.3.3. Thời gian điều trị theo căn nguyên ở nhóm trẻ sống.....	122
4.3.4. Một số can thiệp trong điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng..	123
4.3.5. Yếu tố nguy cơ liên quan đến kết quả điều trị.....	124
KẾT LUẬN.....	127
KIẾN NGHỊ.....	129
TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI, KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG.....	130
HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU.....	131
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Một số căn nguyên gây nhiễm khuẩn sơ sinh.....	8
Bảng 1.2.	Các mức độ biểu hiện lâm sàng nhiễm khuẩn huyết sơ sinh.....	15
Bảng 1.3.	Triệu chứng lâm sàng của sơ sinh nhiễm khuẩn huyết.....	17
Bảng 1.4.	Bảng điểm đánh giá suy chức năng cơ quan ở sơ sinh.....	18
Bảng 1.5.	Giá trị chẩn đoán của xét nghiệm trong nhiễm khuẩn sơ sinh ...	25
Bảng 2.1.	Các biến số về dịch tễ	38
Bảng 2.2.	Bảng các biến số về lâm sàng	39
Bảng 2.3.	Bảng các biến số về cận lâm sàng	41
Bảng 2.4.	Biến số nghiên cứu căn nguyên gây bệnh và mức nhạy cảm kháng sinh	52
Bảng 2.5.	Biến số nghiên cứu kết quả điều trị	55
Bảng 3.1.	Tuổi và tuổi thai, cân nặng của trẻ lúc nhập viện.....	60
Bảng 3.2.	Chẩn đoán trước khi nhập viện.....	61
Bảng 3.3.	Dị tật bẩm sinh của trẻ	61
Bảng 3.4.	Tiền sử bệnh của mẹ	63
Bảng 3.5.	Tiền sử cuộc đẻ	63
Bảng 3.6.	Thời điểm khởi phát nhiễm khuẩn của trẻ.....	64
Bảng 3.7.	Đặc điểm hô hấp của trẻ	65
Bảng 3.8.	Triệu chứng tuần hoàn của trẻ	65
Bảng 3.9.	Triệu chứng tiêu hóa của trẻ	66
Bảng 3.10.	Triệu chứng thần kinh của trẻ	66
Bảng 3.11.	Triệu chứng da, niêm mạc của trẻ	67
Bảng 3.12.	Tóm tắt các đặc điểm lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh đủ tháng.....	68
Bảng 3.13.	Nồng độ Hct trong máu ngoại vi	69
Bảng 3.14.	Số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi	70

Bảng 3.15. Giá trị của tiểu cầu trong máu ngoại vi	71
Bảng 3.16. Nồng độ của CRP	72
Bảng 3.17. Đánh giá tình trạng đông máu	72
Bảng 3.18. Định lượng nồng độ một số chỉ số hóa sinh trong máu.....	73
Bảng 3.19. Định lượng các chỉ số khí máu	73
Bảng 3.20. Giá trị n CD64, m HLA-DR, SI của trẻ nhiễm khuẩn huyết và không nhiễm khuẩn.....	74
Bảng 3.21. Giá trị n CD64, m HLA-DR, SI của trẻ nhiễm khuẩn huyết cấy máu dương tính và nhiễm khuẩn cấy máu âm tính.....	74
Bảng 3.22. Định lượng nCD64, mHLA-DR và SI theo nhóm căn nguyên gây bệnh	75
Bảng 3.23. Diện tích dưới đường cong ROC khảo sát giá trị của các chỉ số xét nghiệm trong chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh	76
Bảng 3.24. Độ nhạy và độ đặc hiệu của các xét nghiệm tại điểm cut-off.....	76
Bảng 3.25. Thay đổi bạch cầu, protein, glucose trong dịch não tủy.....	77
Bảng 3.26. Hình ảnh tổn thương trên siêu âm ổ bụng	77
Bảng 3.27. Tổn thương trên phim chụp xquang phổi	78
Bảng 3.28. Tổn thương trên phim chụp sọ cắt lớp não/ siêu âm thóp hoặc chụp cộng hưởng từ	80
Bảng 3.29. Tóm tắt các đặc điểm cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh đủ tháng	81
Bảng 3.30. Phân bố các loại căn nguyên gây bệnh thời điểm khởi phát	83
Bảng 3.31. Kết quả cấy máu theo định danh vi sinh vật	84
Bảng 3.32. Phân bố vi khuẩn theo giới tính	85
Bảng 3.33. Tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn	86
Bảng 3.34. Tỷ lệ nhạy với kháng sinh của các loại vi khuẩn.....	87
Bảng 3.35. Tình trạng bệnh nhi khi ra viện.....	88

Bảng 3.36.	Kết quả điều trị theo từng loại căn nguyên gây bệnh	90
Bảng 3.37.	Thời gian điều trị của trẻ.....	91
Bảng 3.38.	Thời gian điều trị theo căn nguyên ở nhóm sống	91
Bảng 3.39.	Một số biện pháp can thiệp trong quá trình điều trị	92
Bảng 3.40.	Thủ thuật được thực hiện theo theo kết quả điều trị.....	92
Bảng 3.41.	Máu và chế phẩm máu phải truyền theo kết quả điều trị.....	93
Bảng 3.42.	Số loại kháng sinh điều trị theo kết quả điều trị	93
Bảng 3.43.	Một số đặc điểm của hai nhóm	94
Bảng 3.44.	Liên quan của thở máy tuyến trước đến kết quả điều trị	95
Bảng 3.45.	Liên quan của can thiệp thở máy đến kết quả điều trị.....	95
Bảng 3.46.	Liên quan của đặt catheter đến kết quả điều trị	95
Bảng 3.47.	Liên quan của tình trạng sốc đến kết quả điều trị.....	96
Bảng 3.48.	Liên quan của số lượng bạch cầu đến kết quả điều trị.....	96
Bảng 3.49.	Liên quan của số lượng tiểu cầu đến kết quả điều trị	96

DANH MỤC HÌNH

Hình 2.1: Sơ đồ nghiên cứu nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng	58
Hình 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới tính	59
Hình 3.2. Tình trạng điều trị ở tuyến trước	60
Hình 3.3: Tình trạng sử dụng kháng sinh trước khi vào viện	62
Hình 3.4: Tình trạng can thiệp thủ thuật của bệnh nhân ở tuyến trước	62
Hình 3.5: Thân nhiệt của bệnh nhân	64
Hình 3.6: Hình ảnh xquang bệnh nhân Nguyễn Bảo H. tràn dịch màng phổi.....	78
Hình 3.7: Hình ảnh phim Xquang bệnh nhân Nguyễn Thị G. viêm phổi đông đặc	79
Hình 3.8: Hình ảnh phim Xquang bệnh nhân Trần Thái S. viêm phế quản phổi .	79
Hình 3.9: Phân loại vi sinh vật theo tính chất bắt màu khi nhuộm Gram	82
Hình 3.10: Kết quả điều trị theo thời điểm khởi phát	89
Hình 3.11: Kết quả điều trị theo nhóm căn nguyên	89

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization – WHO), năm 2019 trên toàn cầu, 2,4 triệu trẻ sơ sinh tử vong [1]. Trong đó, nhiễm khuẩn huyết (NKH) là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở sơ sinh. Một khảo sát tiến hành trên toàn thế giới đã ước tính có hơn 25 triệu trường hợp NKH trẻ em trong giai đoạn 1990 – 2017, chủ yếu là trẻ sơ sinh [2]. Nghiên cứu trên 13 quốc gia và vùng lãnh thổ từ 1979 - 2019 cho thấy tỷ lệ tử vong của sơ sinh NKH trên toàn cầu là 17,6% [3].

NKH là một tình trạng đe dọa tính mạng khi xảy ra các phản ứng của cơ thể đối với tác nhân nhiễm khuẩn, gây nên tổn thương cho các mô và cơ quan [3]. Biểu hiện và tiên lượng của NKH ở trẻ sơ sinh đủ tháng và non tháng có nhiều đặc điểm khác biệt. Trẻ đẻ non là đối tượng dễ bị cảm nhiễm với các tác nhân gây nhiễm khuẩn hơn nhưng NKH cũng gây tỷ lệ tử vong và di chứng và tàn tật rất cao ở sơ sinh đủ tháng [4].

Mặc dù là bệnh lý nguy hiểm nhưng triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng NKH ở sơ sinh đủ tháng rất đa dạng và không đặc hiệu. Cho đến nay, cấy máu vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh nhưng tỷ lệ âm tính giả rất cao [5]. Ngày càng có nhiều xét nghiệm hiện đại được ứng dụng để góp phần chẩn đoán sớm và chính xác bệnh. Trên thế giới, kỹ thuật flow cytometry định lượng dấu ấn bề mặt tế bào 64 trên bạch cầu đa nhân trung tính (nCD64) và kháng nguyên bạch cầu người typ DR trên tế bào mono(mHLA-DR) đã được chứng minh là rất có ý nghĩa trong chẩn đoán NKH sơ sinh [6], [7]. Tại Việt Nam, những số liệu đầu tiên khẳng định giá trị của các xét nghiệm này cũng đã được công bố nhưng các nghiên cứu mới chỉ tiến hành trên người trưởng thành [8], [9].

Trong những năm gần đây, nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị đã được áp dụng. Các kỹ thuật và phác đồ điều trị mới liên tục được Bệnh viện

Nhi Trung ương cập nhật qua các chương trình đào tạo quốc tế và chuyển giao cho các bệnh viện tuyến dưới [10]. Tuy nhiên, quá trình điều trị NKH ở sơ sinh còn gặp nhiều khó khăn do chẩn đoán muộn, lựa chọn kháng sinh không phù hợp với mô hình tác nhân gây bệnh đã có nhiều thay đổi. Nhiễm khuẩn và NKH vẫn luôn là nhóm bệnh chiếm tỷ lệ cao trong mô hình bệnh tật sơ sinh [11], [12]. Theo báo cáo của Bộ Y tế năm 2015, ước tính mỗi năm ở Việt Nam vẫn còn khoảng trên 10000 trường hợp tử vong sơ sinh [13]. Trong đó, cùng với đẻ non, NKH và sốc nhiễm khuẩn là hai nguyên nhân hàng đầu gây tử vong [14], [15]. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, tuyến cuối cùng tiếp nhận bệnh nhi nặng chuyển từ các bệnh viện tuyến tỉnh, biểu hiện của NKH đã thay đổi do ảnh hưởng của các can thiệp, điều trị trước đó nên quá trình chẩn đoán và điều trị càng trở nên khó khăn.

Do tính cấp thiết của vấn đề NKH ở sơ sinh, chúng tôi đặt ra câu hỏi: Hình ảnh lâm sàng, cận lâm sàng của NKH ở sơ sinh đủ tháng tại bệnh viện Nhi Trung ương hiện nay như thế nào? Đặc biệt, các chỉ số nCD64 và mHLA-DR có giá trị trong chẩn đoán NKH ở sơ sinh không? Hiệu quả của phác đồ điều trị NKH sơ sinh hiện nay tại bệnh viện Nhi Trung ương như thế nào?

Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu: ***“Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2019 – 2021)”***

Với mục tiêu sau:

1. *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2019-2021).*
2. *Xác định và mức độ nhạy cảm kháng sinh của một số tác nhân thường gặp gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương.*
3. *Đánh giá kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đại cương nhiễm khuẩn huyết sơ sinh

1.1.1. Lịch sử nghiên cứu nhiễm khuẩn huyết

Nhiễm khuẩn (sepsis) lần đầu tiên được đề cập đến trong kinh thánh ở Hy Lạp cổ đại. Từ “nhiễm trùng huyết” bắt nguồn từ tiếng Hy Lạp “sepo”, có nghĩa là “tôi thối rữa” và được sử dụng trong các bài thơ của Homer [16].

Vào khoảng năm 400 trước Công nguyên, Hippocrates xem khuẩn là sự phân hủy sinh học nguy hiểm có thể xảy ra trong cơ thể. Năm 129-199 sau Công nguyên, Galen, một bác sĩ người La Mã đã đưa ra giả thuyết về nhiễm trùng huyết và những nguyên lý về chữa lành vết thương mủ [16].

Năm 1546, Hieronymus Fracastorius đã viết về “Lý thuyết vi trùng”. Ông cho rằng các bệnh nhân nhiễm trùng lây truyền là do tiếp xúc trực tiếp, gián tiếp thông qua đồ dùng bị nhiễm hoặc lây truyền từ xa (trong không khí) [17].

Đến thế kỷ 19, kiến thức về nguồn gốc và sự lây truyền của bệnh truyền nhiễm đã phát triển vượt bậc. Bác sĩ Ignaz Semmelweiss nhận thấy, giải phẫu bệnh của trẻ tử vong sau sinh có nhiều điểm giống của bà mẹ tử vong bị sốt sau sinh. Ông cho rằng trẻ sơ sinh có mẹ sốt có thể đã nhận được qua rau thai những “thành phần bất thường” có trong máu mẹ, thủ thuật thăm khám âm đạo mẹ trong quá trình chuyển dạ có thể làm tăng nguy cơ tử vong cho cả mẹ và con. Do đó, ông đã yêu cầu nhân viên y tế rửa tay trước khi thăm khám âm đạo cho sản phụ và khử trùng phòng đẻ bằng canxi hypochlorit. Nhờ vậy, năm 1848, tỷ lệ tử vong hậu sản của mẹ giảm mạnh [18]. Đây có thể là phát hiện đầu tiên mang tính đột phá về bệnh lý nhiễm khuẩn liên quan đến cuộc đẻ ở sản phụ và sơ sinh.

Năm 1879, Louis Pasteur chứng minh sự có mặt của vi khuẩn trong máu và dịch âm đạo của 2 phụ nữ sốt hậu sản. Ông cũng đề nghị cần sát khuẩn âm đạo của mẹ bằng acid boric 4% để giảm lây nhiễm từ mẹ sang con [18].

Paul Erlich (1845–1915) là người đầu tiên đưa ra lý thuyết về sự tồn tại của các hợp chất có thể giết chết tác nhân gây nhiễm khuẩn. Năm 1929, Alexander Fleming khám phá ra kháng sinh penicillin, mở ra một kỷ nguyên mới về điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn [19].

Cho đến nay, nhiều nghiên cứu về vi khuẩn học, kháng sinh, vắc xin và các bệnh lý nhiễm khuẩn đã được thực hiện. Dù còn nhiều thách thức, y học hiện đại đã đạt được bước tiến vượt bậc trong phòng tránh và điều trị nhiễm khuẩn.

1.1.2. Một số khái niệm về nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng

- Nhiễm khuẩn sơ sinh (NKSS): Là nhiễm khuẩn xảy ra trong vòng 28 ngày đầu sau sinh [20].

NKSS được phân loại dựa theo thời điểm khởi phát nhiễm khuẩn: NKSS sớm khi các triệu chứng lâm sàng xuất hiện trong vòng 72 giờ sau đẻ; NKSS muộn khi các biểu hiện nhiễm trùng xảy ra sau 72 giờ [21].

- Nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh được định nghĩa là một tình trạng toàn thân bao gồm những thay đổi huyết động học hoặc các biểu hiện lâm sàng khác có thể dẫn đến các tổn thương nghiêm trọng và tử vong do vi sinh vật như vi khuẩn, virus, nấm men gây nên [20].

- Trẻ sơ sinh là trẻ được tính từ khi sinh đến hết ngày thứ 28 sau sinh. Trẻ sơ sinh đủ tháng khi tuổi thai từ 37 tuần - 42 tuần, sinh non là dưới 37 tuần, già tháng là trên 42 tuần (tính từ ngày đầu của kỳ kinh cuối) [22].

1.1.3. Đặc điểm hệ miễn dịch của trẻ sơ sinh [23]

- Bạch cầu đa nhân trung tính:

Khi bị nhiễm khuẩn, hệ miễn dịch của trẻ chậm đáp ứng do khả năng hóa ứng động bạch cầu đa nhân trung tính kém. Hoạt động của bạch cầu đa nhân trung tính giảm ở trẻ sơ sinh do thiếu khả năng bám dính, oxy hóa, tập hợp và

khả năng biến hình. Ngoài ra, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính thấp ở trẻ sơ sinh cũng là một yếu tố nguy cơ làm tăng tình trạng nhiễm khuẩn.

- Hệ thống monocyte và đại thực bào

Số lượng tế bào monocyte ở trẻ sơ sinh bình thường nhưng chức năng của đại thực bào trong hệ thống liên võng nội mô kém. Khả năng hóa ứng động của monocyte ở trẻ sơ sinh kém do đó làm giảm đáp ứng viêm ở các mô. Các cytokine và các yếu tố hoá ứng động cũng được sản xuất với nồng độ thấp. Trong 15 ngày đầu, khả năng thực bào của các đại thực bào ở trẻ sơ sinh kém. Do đó, trẻ dễ nhiễm khuẩn ngay sau sinh.

- Tế bào diệt tự nhiên (Natural killer cells)

Là những tế bào thuộc phân nhóm của lymphocytes có khả năng tiêu diệt các tế bào nhiễm virus. Khả năng gây độc tế bào của tế bào diệt tự nhiên ở trẻ sơ sinh kém hơn người lớn.

- Tế bào lympho T

Tế bào lympho T ở sơ sinh sản xuất ra ít các lymphokine của tế bào T. Do đó, khả năng hoạt hoá các tế bào “diệt” tự nhiên, đại thực bào kém. Tế bào lympho ở trẻ sơ sinh bị suy giảm chức năng, không có khả năng tập trung hiệu quả ở các ổ viêm.

- Immunoglobulin (Ig)

- IgG: Được tổng hợp từ tuần thứ 12 của bào thai nhưng số lượng rất thấp. Các IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) có mặt trong bào thai phần lớn có nguồn gốc từ mẹ. IgG có vai trò chống lại một số vi khuẩn Gram dương, virus nhưng không chống được vi khuẩn Gram âm.

- IgM: Được tổng hợp từ tuần thứ 11 của bào thai, không qua rau thai nhưng liên kết với các nội độc tố của trực khuẩn Gram (-) mạnh hơn nhiều so với IgG, nhờ đó trẻ có khả năng chống lại các vi khuẩn Gram (-), virus. Khi

IgM tăng là một biểu hiện nhiễm khuẩn. Chỉ có IgG và IgM có khả năng liên kết và hoạt hoá bổ thể.

- IgE: Được phát hiện từ tuần thứ 11 của bào thai nhưng với nồng độ rất thấp, gần như không tìm thấy trong máu cuống rốn.

- *Bổ thể*

Sự tổng hợp bổ thể của bào thai xuất hiện từ tuần thứ 6 – 14 của thai kỳ nhưng tới lúc sinh cũng chỉ đạt 50 - 65% nồng độ trong huyết thanh người lớn. Hơn thế nữa, nồng độ các enzym đảm bảo cho sự hoạt động của bổ thể thấp ở trẻ sơ sinh.

- *Cytokin và các hóa chất trung gian*

Những hóa chất trung gian đã được nghiên cứu ở trẻ sơ sinh bao gồm yếu tố hoại tử mô (Tumor Necrosis Factor - TNF), interleukin 1 (IL-1), IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu và các leukotrien. Khả năng sản xuất các cytokin ở trẻ sơ sinh còn yếu do liên quan đến sự chưa trưởng thành của các đại thực bào.

1.2. Cơ chế bệnh sinh và tác nhân gây bệnh nhiễm khuẩn huyết sơ sinh

1.2.1. Cơ chế bệnh sinh của nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh đủ tháng [24]

- Cơ chế bệnh sinh của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm

Nhiều nghiên cứu tiến hành tìm hiểu cơ chế bệnh sinh của NKSS do *Group B Streptococcus (GBS)*, nguyên nhân chính của NKH và viêm màng não sơ sinh tại các nước châu Âu, Mỹ. Yếu tố chính mắc cảm gây nên nhiễm khuẩn *GBS* typ III là do thiếu kháng thể của kháng nguyên gây bệnh, vỏ carbohydrate của *GBS* typ III. Khoảng 15-30% phụ nữ có *GBS* khu trú tại âm đạo hoặc trực tràng. 50% số bà mẹ nhiễm *GBS* sinh thường có con cũng có *GBS* tại da, dịch mũi họng hoặc đường tiêu hóa. Trẻ có nhiều vị trí tìm thấy *GBS* có nguy cơ tiến triển thành nhiễm khuẩn sơ sinh cao hơn. Nhóm trẻ nhiễm *GBS* đều có nồng độ kháng thể kháng *GBS* thấp hơn so với trẻ không bị nhiễm khuẩn [24].

Tình trạng hàng rào sinh lý bảo vệ (gồm da, niêm mạc đường tiêu hóa, đường hô hấp) không đầy đủ cũng là một trong các yếu tố gây nên tình trạng miễn cảm của sơ sinh với nhiễm khuẩn. Trẻ sơ sinh có da mỏng hơn trẻ lớn, dễ tổn thương trong quá trình đẻ, đặc biệt do các thủ thuật sản khoa và hồi sức sau đẻ. Ngoài ra, hàng rào miễn dịch của ruột yếu, nồng độ acid trong dạ dày thấp cũng là yếu tố thuận lợi để vi khuẩn xâm nhập theo đường tiêu hóa. Nồng độ kháng thể trên đường hô hấp, hệ thống niêm mạc, mạch máu còn non yếu, chưa phát triển đầy đủ khiến trẻ dễ bị vi khuẩn xâm nhập qua đường hô hấp. Vi khuẩn từ đường âm đạo hoặc tiết niệu của mẹ như *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella spp*, *Mycoplasma hominis* và một số vi khuẩn ngoài âm đạo có thể xâm nhập nhanh chóng vào sơ sinh trong quá trình sinh đẻ. Số lần thăm khám khi chuyển dạ bằng tay hoặc các dụng cụ không vô khuẩn cũng là yếu tố làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn ở sơ sinh [24].

- Cơ chế bệnh sinh của nhiễm khuẩn sơ sinh muộn

Cơ chế nhiễm khuẩn trong NKSS muộn tương tự như nhiễm khuẩn bệnh viện. Nằm viện dài ngày, đặc biệt là đối với trẻ được sử dụng kháng sinh kéo dài có thể ảnh hưởng đến vi khuẩn chí của trẻ. Một số vi khuẩn chí khiến trẻ có thể miễn cảm hơn với vi khuẩn xâm nhập gây nhiễm khuẩn. Vi khuẩn trên da, đường tiêu hóa, hô hấp của trẻ và của mẹ, của nhân viên y tế và các thiết bị chăm sóc đều có thể là nguyên nhân gây NKSS muộn.

- Yếu tố nguy cơ chủ yếu của nhiễm khuẩn sơ sinh muộn là các thủ thuật xâm nhập trong quá trình điều trị như catheter mạch máu, phẫu thuật, dẫn lưu hoặc các thiết bị hỗ trợ xâm nhập như nội khí quản... Thủ thuật xâm nhập qua da, mạch máu hay đường hô hấp phá vỡ hàng rào bảo vệ sinh lý của cơ thể, tạo điều kiện để vi khuẩn xâm nhập.

1.2.2. Tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh đủ tháng

Vi sinh vật gây NKH sơ sinh rất đa dạng, bao gồm vi khuẩn Gram dương, Gram âm, nấm. Mô hình vi sinh vật cũng thay đổi theo thời điểm khởi phát nhiễm khuẩn và khác nhau ở từng vùng, quốc gia.

Bảng 1.1. Một số căn nguyên gây nhiễm khuẩn sơ sinh [25]

<i>Nhiễm khuẩn sơ sinh sớm</i>	<i>Nhiễm khuẩn sơ sinh muộn</i>
<i>Group B Streptococcus</i>	<i>Coagulase-negative staphylococci</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Enterococcus spp</i>
<i>Enterococcus spp</i>	<i>Group B Streptococcus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterobacter spp</i>
<i>Group A Streptococcus</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus spp</i>	<i>Pseudomonas spp</i>

- *Group B Streptococcus*

Tỷ lệ NKH sơ sinh do *GBS* khoảng 1 – 8/1000 trẻ sinh sống và 160-300/1000 trẻ đẻ non sống. *GBS* là nguyên nhân của 50% NKSS sớm trên toàn cầu [26]. Nghiên cứu tại Brazil cho thấy, tỉ lệ NKSS khởi phát sớm do *GBS* là 1,7/1000 [27].

Bệnh cảnh lâm sàng NKSS sớm do *GBS* thường là nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, viêm não – màng não, viêm tủy xương... gây tử vong hoặc để lại di chứng thần kinh nặng nề. Nhiễm khuẩn sơ sinh muộn do *GBS* thường biểu hiện từ ngày 7-90 sau sinh với triệu chứng chủ yếu gồm sốt và biểu hiện của viêm màng não.

- *Escherichia coli*

NKH sơ sinh do *Escherichia coli* (*E. coli*) chiếm ¼ tổng số ca mắc toàn cầu. *E. coli* cũng là căn nguyên đứng thứ 3 gây hậu quả phát triển tâm thần,

vận động, dinh dưỡng của sơ sinh [28]. Tuy tỷ lệ nhiễm thấp hơn, nhưng tỷ lệ tử vong của NKH do *E. coli* ở sơ sinh cao hơn nhiều so với *GBS* [29].

Biểu hiện nhiễm khuẩn do *E. coli* thường rất sớm, có thể ngay từ ngày đầu sau đẻ. Các triệu chứng không đặc hiệu như sốt, thở nhanh, suy hô hấp, co giật, li bì, chướng bụng... *E. coli* ít gây viêm màng não sớm như *GBS* hay *Listeria monocytogenes*. Bệnh cảnh lâm sàng biểu hiện viêm ruột, NKH, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm màng não, viêm phổi bệnh viện và nhiễm trùng các nơi khác.

- *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae (*K. Pneumonia*) là vi khuẩn hàng đầu gây NKSS [30]. Tại Pakistan, tỷ lệ NKH do *K. pneumonia* trong khoa sơ sinh khoảng 37/1000 [31].

K. pneumoniae có thể gây ra NKH, sốc nhiễm khuẩn, đông máu nội mạc rải rác, viêm kết mạc, viêm phổi bệnh viện, nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm khuẩn vết mổ. Nhìn chung, *K. pneumonia* hay gây ra NKSS muộn nhiều hơn NKSS sớm.

- *Staphylococcus aureus*

Tại Mỹ và Anh, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) là nguyên nhân đứng thứ 2 gây NKSS muộn [32]. Tại Trung Quốc 2016, tỷ lệ NKH sơ sinh do *S. aureus* chiếm 3,7% trẻ nhập khoa hồi sức [33].

S. aureus hay gây NKSS khởi phát muộn. Biểu hiện lâm sàng gồm có hạ nhiệt độ (rất hay gặp ở đẻ non), hoặc sốt (hay gặp ở trẻ lớn), thở nhanh, ngừng thở và các dấu hiệu khác không đặc hiệu như li bì, kích thích, ngừng thở, nôn, chướng bụng, dịch dạ dày bẩn. Ngừng thở và thở nhanh hay gặp ở đẻ non trong khi tím tái, rút lõm lồng ngực hay gặp ở trẻ đủ tháng. Trẻ có thể có tổn thương da dạng phỏng nước, viêm mủ hoặc áp xe, có thể có viêm xương, cốt tủy viêm và tổn thương các cơ quan khác như viêm nội tâm mạc, viêm phổi. Nhiễm khuẩn *S. aureus* ở sơ sinh có thể tiến triển nặng, viêm nội tâm mạc hoặc sốc nhiễm khuẩn.

- *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) là một trong những vi khuẩn hàng đầu gây NKSS, đặc biệt là nhiễm khuẩn bệnh viện. *P. aeruginosa* có thể gây thành các vụ dịch trong khoa hồi sức. Tại Mỹ, trong đợt dịch kéo dài 15 tháng, Moolenaar xác định *P. aeruginosa* là nguyên nhân gây ra 75% trường hợp NKH ở sơ sinh [34]. Năm 2017, nghiên cứu tại một đơn vị hồi sức sơ sinh Bệnh viện Tap Water – Anh cho thấy *P. aeruginosa* chiếm 67% trong các nguyên nhân gây NKH ở sơ sinh [35].

Đặc điểm lâm sàng của nhiễm *P. aeruginosa* giống như các nhiễm khuẩn Gram âm khác gồm li bì hoặc kích thích, bỏ bú, sốt, chướng bụng, thở nhanh. Giai đoạn nặng trẻ có thể có tụt huyết áp, sốc nhiễm khuẩn. *P. aeruginosa* thường gặp ở trẻ nằm viện kéo dài, dinh dưỡng đường tĩnh mạch, thở máy kéo dài và sử dụng kháng sinh dài ngày trước đó.

- *Nấm men Candida*

Nghiên cứu của FAY El- Marsy và cộng sự trong 5 năm (1994 - 1998) tại Anh trên tổng số 2983 trẻ sơ sinh nhập viện, tỷ lệ nhiễm nấm là 0,8% với 24 trẻ mắc bệnh. Trong đó có 18 trẻ nhiễm *Candida albicans*, 5 trẻ nhiễm *Candida parapsilosis* và 1 trẻ nhiễm *Candida krusei* [36].

Nấm *Candida* hay gây bệnh ở trẻ đẻ non hơn ở trẻ đủ tháng với biểu hiện áp-xe não - màng não, viêm nội nhãn, viêm thận, viêm phổi, NKH.

1.3. Tình hình nhiễm khuẩn huyết sơ sinh trên thế giới và ở Việt Nam

1.3.1. Tình hình nhiễm khuẩn huyết sơ sinh trên thế giới

Schaffner J công bố nghiên cứu tại các bệnh viện nhi ở Georgia năm 2009. NKH sơ sinh chiếm 20% tổng số trẻ nhập viện và 53% bệnh nhi điều trị tại các khoa hồi sức sơ sinh. Trong đó, tỷ lệ tử vong do NKH ở sơ sinh rất cao (30%). Vi khuẩn Gram âm chiếm 80% nguyên nhân gây bệnh [37].

Ballot D.E báo cáo tỷ lệ NKH sơ sinh ở Nam Phi năm 2012 là 10,6/1000 trẻ sinh sống, tỷ lệ sơ sinh tử vong do NKH là 2,3/1000 trẻ sinh sống. Vi khuẩn Gram dương chiếm 54,9% vi sinh vật gây NKH sơ sinh. Yếu tố liên quan đến tử vong gồm nhiễm khuẩn do Gram âm, sốc, viêm ruột hoại tử, và thời gian điều trị. Tác giả cũng trình bày khả năng đề kháng kháng sinh của một số vi khuẩn như *K.pneumonia*, *Acinetobactebaumannii* hay *E. coli* [38].

Nghiên cứu tại Ấn Độ năm 2016 của Panigrahi P cho thấy, tỷ lệ NKH sơ sinh là 6,7/1000 trẻ sống. Vi sinh vật gây bệnh chủ yếu gồm vi khuẩn Gram âm (51%), vi khuẩn Gram dương (26%). *S. aureus* và *K. pneumonia* là hai tác nhân hay gặp nhất. Vi khuẩn đề kháng nhiều nhất với các kháng sinh penicilin, ampicilin, cephalosporin thế hệ 2, 3. Một số kháng sinh còn nhạy với vi khuẩn gồm gentamicin, amikacin và quinolon [39].

Tại Ethiopia, năm 2017, Sorsa A báo cáo tỷ lệ NKH ở trẻ điều trị tại khoa Hồi sức sơ sinh là 34% trong đó NKH muộn chiếm 59,1%. Vi khuẩn Gram dương và Gram âm lần lượt chiếm 29,3% và 53,4% nguyên nhân gây bệnh. Tỷ lệ NKH do tụ cầu không đông huyết tương, *E. coli* và *S. aureus* là 25%, 20,3% và 18,2%. Yếu tố nguy cơ liên quan đến NKH sơ sinh gồm chuyển dạ kéo dài, hồi sức sau sinh, mẹ dùng thuốc kháng sinh trong quá trình đẻ [40].

Tại các nước phát triển, tiến bộ y học đã giúp nhiều trẻ dị tật bẩm sinh hoặc những bệnh lý nặng sau sinh như ngạt, rối loạn chuyển hóa... được cứu sống nhưng phải nằm viện trong thời gian dài. Đây là điều kiện để nhiễm khuẩn bệnh viện gia tăng. Nghiên cứu của Berardi A tại Italia năm 2016 cho thấy, tỷ lệ NKH sơ sinh và tử vong sơ sinh do NKH lần lượt là 0,61 và 0,08/1000 trẻ sinh sống. Các tác nhân gây bệnh phổ biến nhất là *GBS*(0,18/1000 trẻ sinh sống) và *E. coli* (0,13/1000 trẻ sinh sống). Sinh mổ và số lượng tiểu cầu thấp là các yếu tố nguy cơ liên quan đến tử vong [41].

Nghiên cứu tại Thụy Sĩ, giai đoạn 2011-2015, Agyeman P.K.A. báo cáo tỷ lệ sơ sinh NKH là 146/100000 trẻ sinh sống. Đường vào của vi khuẩn chủ yếu qua catheter tĩnh mạch trung tâm. *E. coli* và *S. aureus* là vi khuẩn chính gây NKH sơ sinh. Tỷ lệ tử vong do NKH sơ sinh là 7% [42].

Hiện nay trên thế giới nhiều phương pháp chẩn đoán và điều trị NKH sơ sinh mới cũng được nghiên cứu và thực hiện để phát hiện sớm giúp giảm tỷ lệ tử vong, tàn tật của bệnh nhi.

Năm 2016, Joris R Delanghe nghiên cứu một số chỉ số mới trong chẩn đoán sớm nhiễm khuẩn sơ sinh như interkin 6(IL6) hay sTREM1(Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 - Thụ thể kích hoạt hòa tan được biểu hiện trên các tế bào tủy 1). Các chỉ số này được chứng minh có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn các chỉ số xét nghiệm thường dùng như bạch cầu, tiểu cầu, protein C phản ứng (CRP) [43].

Gilfillan M và cộng sự khảo sát giá trị của các dấu ấn sinh học trong chẩn đoán NKH năm 2019. Tác giả cho rằng việc sử dụng các chỉ số miễn dịch có thể sẽ trở thành xu hướng chẩn đoán nhiễm khuẩn trong tương lai [44].

Từ đầu năm những năm 2000, chỉ số nCD64 được nghiên cứu trong chẩn đoán NKH sơ sinh. Ưu điểm của xét nghiệm nCD64 là giá trị của chỉ số thay đổi rất sớm trong bệnh lý nhiễm khuẩn, thể tích mẫu máu xét nghiệm ít, đặc biệt phù hợp với những đối tượng dễ tổn thương như sơ sinh. Nghiên cứu của tác giả Streimish I cho thấy giá trị của nCD64 trong chẩn đoán nhiễm khuẩn sơ sinh rất cao khi kết hợp với CRP [45].

1.3.2. Nghiên cứu về nhiễm khuẩn huyết sơ sinh tại Việt Nam

Nghiên cứu về tỷ lệ mắc và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Năm 2003, Khu Thị Khánh Dung báo cáo 88 ca NKH trong tổng số 4147 bệnh nhi (2,1%) tại Khoa Hồi sức cấp cứu sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung ương, trong đó có 61 trẻ tử vong (68,7%) [46].

Tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2016, Trần Diệu Linh mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhiễm khuẩn sơ sinh ở trẻ đủ tháng sinh mổ [47].

Năm 2017, tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, Bùi Mẫn Nguyên nghiên cứu đặc điểm rối loạn đông máu và các yếu tố liên quan của trẻ sơ sinh NKH [48].

Năm 2021, Thái Bằng Giang mô tả đặc điểm nhiễm khuẩn của bệnh nhi NKH do nấm tại Bệnh viện Nhi Trung ương và hiệu quả dự phòng của thuốc chống nấm fluconazol trên trẻ đẻ non [49].

Nghiên cứu về tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh

Năm 2011, kết quả báo cáo trên 50 sơ sinh NKH tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Nam – Cu Ba Đồng Hới, Hà Công Thanh cho thấy *Citrobacter* là nguyên nhân hàng đầu (52,83%), *S. aureus* chiếm 28,30%, *E. coli* chiếm 7,55% và *Enterobacter* chiếm 7,55%. Về độ nhạy của kháng sinh, 100% *Citrobacter* nhạy ofloxacin; 74,07% nhạy imipenem. 93,33% *S. aureus* nhạy imipenem; 85,71% nhạy amoxicillin + clavulanic [50].

Nghiên cứu năm 2013 của Lê Kiến Ngãi cho thấy *E. coli* căn nguyên hàng đầu gây NKSS tại Bệnh viện Nhi Trung ương [51].

Khảo sát tình trạng NKH sơ sinh tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2017, Bùi Mẫn Nguyên báo cáo tỷ lệ NKH sơ sinh do *K. pneumonia* chiếm 35,7%, *Acinetobacter* chiếm 28,6%. *E. coli* chiếm 7,1%, *S. aerius* chiếm 14,3%. Như vậy, nguyên nhân gây NKH chủ yếu là vi khuẩn Gram âm [48].

Năm 2020, Hà Đức Dũng công bố căn nguyên NKH sơ sinh ở Trung tâm sơ sinh Bệnh viện phụ sản Trung Ương. Căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh sớm thường gặp nhất là *Coagulase-negative staphylococci (CoNS)* chiếm tỷ lệ 27,5%. *S. marcescens* là vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh muộn chiếm tỷ lệ cao nhất (32,3%). Tỷ lệ NKSS do nấm thấp (1,6%) [52].

Năm 2019, nghiên cứu tại Bệnh viện sản nhi Nghệ An, Trần Quang Hanh báo cáo tỷ lệ nhiễm *GBS* của phụ nữ mang thai là 9,2%. Nghiên cứu

cũng cho thấy không có trẻ sơ sinh nhiễm *GBS* từ mẹ [53]. Như vậy, chiến lược dự phòng kháng sinh cho mẹ trước sinh đã có hiệu quả cao để giảm tỷ lệ phụ nữ mang thai nhiễm *GBS* và NKSS do *GBS*.

Nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương, Thái Bằng Giang công bố tỷ lệ nhiễm nấm của sơ sinh giai đoạn 2015-2016 là 1,2 %, trong đó chủ yếu là nấm máu với tỷ lệ 85,7%[49].

Nghiên cứu về tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn

Từ năm 2003 – 2004, báo cáo Nguyễn Ngọc Sáng tại bệnh viện Trẻ em Hải phòng cho thấy, họ vi khuẩn đường ruột hầu hết đã kháng lại các thuốc kháng sinh thông thường như ampicillin, chloramphenicol, co-trimoxazole. Tụ cầu đã kháng với chloramphenicol, co-trimoxazole và còn nhạy cảm với cefotaxim, amikacin. Trực khuẩn mủ xanh đã đề kháng hầu hết kháng sinh, chỉ còn nhạy với amikacin [54].

Nghiên cứu tiên hành tại bệnh viện Nhi Trung ương năm 2017 trên nhóm trẻ từ sơ sinh đến 16 tuổi, Đỗ Thiện Hải báo cáo tình trạng penicillin bị kháng với tỷ lệ rất cao (87,5%). Ceftriaxon xuất hiện tình trạng kháng với tỷ lệ 21,57%. Levofloxacin và ciprofloxacin kháng thuốc với tỷ lệ tương ứng là 5,13% và 10,34%. Vi khuẩn *E. coli* đã kháng levofloxacin và ciprofloxacin với tỷ lệ lần lượt 60% và 50,1% [55].

Tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương giai đoạn 2018-2019, tất cả các chủng vi khuẩn *S. marcescens*, *E. coli* và *K. pneumoniae* đều kháng với kháng sinh nhóm penicillin. Tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* kháng với kháng sinh nhóm aminoglycosid thấp nhất. Tỷ lệ kháng của *S. marcescens* và *K. pneumoniae* với kháng sinh nhóm carbapenem là trên 60% [52].

Cho đến nay, các nghiên cứu về NKH ở sơ sinh tại Việt Nam chỉ tập trung vào một số đặc điểm trên một số đối tượng riêng lẻ mà chưa cho thấy hình ảnh tổng quát về dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng, mô hình tác nhân gây bệnh

cũng như khả năng đề kháng kháng sinh của từng loại vi sinh vật trong bệnh lý NKH ở sơ sinh. Hơn nữa, các nghiên cứu chưa ứng dụng nhiều kỹ thuật mới trong quá trình chẩn đoán NKH sơ sinh để phát hiện và điều trị sớm bệnh.

1.4. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng

1.4.1. Đặc điểm lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng

Triệu chứng lâm sàng ở giai đoạn trước sinh và ngay sau sinh:

- Trước sinh: Tim thai nhanh, nước ối bẩn, nước ối có phân su [56].
- Ngay sau sinh: Điểm apgar thấp. Nghiên cứu cho thấy nhóm trẻ có điểm apgar tại phút thứ nhất và thứ năm < 6 có tỷ lệ NKH cao gấp 36 lần nhóm có chỉ số Appgar bình thường [57].

Triệu chứng lâm sàng giai đoạn sau sinh

Nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng biểu hiện nhiều mức độ khác nhau, từ nhẹ đến sốc nhiễm khuẩn, tử vong

Bảng 1.2: Các mức độ biểu hiện lâm sàng nhiễm khuẩn huyết sơ sinh [58]

SIRS (Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống)	
	Biểu hiện của ít nhất 2 dấu hiệu sau nhưng chắc chắn phải có nhiệt độ và bạch cầu: Nhiệt độ trung tâm > 38,5 hoặc < 36°C Nhịp tim nhanh hoặc chậm Thở nhanh hoặc cần hỗ trợ thở Bạch cầu tăng hoặc giảm theo tuổi
Nhiễm khuẩn	
	SIRS và có kết quả xét nghiệm nghi ngờ hoặc có bằng chứng nhiễm khuẩn
Nhiễm khuẩn nặng	
	Nhiễm khuẩn và rối loạn chức năng tim mạch hoặc hô hấp hoặc có suy chức năng ít nhất 2 cơ quan
Sốc nhiễm khuẩn	
	Nhiễm khuẩn và suy tuần hoàn

- Rối loạn thân nhiệt: Thân nhiệt của trẻ NKSS có thể tăng, giảm hoặc bình thường. Sơ sinh đủ tháng nhiễm khuẩn thường gặp sốt trong khi trẻ đẻ non có xu hướng hạ nhiệt độ [59].

- Triệu chứng hô hấp: Khoảng 85% sơ sinh nhiễm khuẩn có rối loạn hô hấp (thở nhanh, thở rên, phập phồng cánh mũi, sử dụng cơ hô hấp phụ...) [60]. Ngừng thở > 20 giây hoặc ngừng thở ngắn nhưng kèm theo suy hô hấp gặp ở 38% sơ sinh NKH. Tình trạng nhiễm khuẩn cũng có thể liên quan đến tăng áp phổi dai dẳng ở trẻ sơ sinh [60].

- Triệu chứng tuần hoàn: Nhịp tim nhanh > 160 chu kỳ/ phút biểu hiện hay gặp nhưng không đặc hiệu. Ít gặp nhịp chậm < 100 chu kỳ/phút ở trẻ sơ sinh nhiễm khuẩn. Giảm tưới máu, thời gian làm đầy mao mạch (refill) kéo dài > 3 giây và hạ huyết áp là chỉ số lâm sàng có độ nhạy cao để chẩn đoán nhiễm khuẩn nhưng xuất hiện muộn. Trong trường hợp nặng, trẻ có thể có suy tuần hoàn hoặc sốc nhiễm khuẩn [61].

- Triệu chứng thần kinh: Trẻ có thể li bì, giảm trương lực cơ, ăn kém, kích thích, co giật. Thóp phồng là triệu chứng đặc hiệu của viêm màng não [24]. Co giật ở trẻ sơ sinh nhiễm khuẩn ít gặp nhưng có độ đặc hiệu cao. Khoảng 20 - 50% sơ sinh viêm màng não biểu hiện co giật [62].

- Triệu chứng khác: vàng da (35%), gan to (33%), ăn kém (28%), nôn (25%), chướng bụng (17%), tiêu chảy (11%) [63]

Bảng 1.3. Triệu chứng lâm sàng của sơ sinh nhiễm khuẩn huyết [63]

Triệu chứng	Tỷ lệ gặp (%)
Sốt	>50
Suy hô hấp	>50
Thở nhanh	>50
Ăn kém	25 - 50
Ngừng thở	25 - 50
Tim nhanh	25 - 50
Giảm tưới máu/ Hạ huyết áp	25 - 50
Nôn	25 - 50
Vàng da	25 - 50
Gan to	< 25
Tím	< 25
Hạ nhiệt độ	< 25
Kích thích	< 25
Cơ giật	< 25
Tiêu chảy	< 25
Chướng bụng	< 25

Ở giai đoạn nhiễm khuẩn nặng, sơ sinh có thể có các dấu hiệu suy đa tạng, hạ huyết áp, sốc và tử vong. Bảng điểm đánh giá tình trạng suy tạng ở sơ sinh (Neonatal sequential organ failure assessment –nSOFA) được sử dụng để tiên lượng trẻ sơ sinh nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn huyết [64].

**Bảng 1.4: Bảng điểm đánh giá suy chức năng cơ quan ở sơ sinh (nSOFA)
(neonate Sequential Organ Failure Assessment score) [64]**

Bảng điểm đánh giá suy chức năng cơ quan ở sơ sinh (nSOFA) (điểm)					
Hô hấp	0	2	4	6	8
	Không đặt nội khí quản hoặc đặt nội khí quản nhưng $SpO_2/FiO_2 \geq 300$	Đặt nội khí quản $SpO_2/FiO_2 < 300$	Đặt nội khí quản $SpO_2/FiO_2 < 200$	Đặt nội khí quản $SpO_2/FiO_2 < 150$	Đặt nội khí quản, $SpO_2/FiO_2 < 100$
Tim mạch	0	1	2	3	4
	Không dùng vận mạch và không dùng corticoid	Không dùng vận mạch và có dùng corticoid toàn thân	Chỉ dùng 1 vận mạch và không có corticoid	Dùng 2 vận mạch trở lên hoặc 1 vận mạch và corticoid toàn thân	Dùng 2 vận mạch trở lên và corticoid toàn thân
Huyết học	0	1	2	3	
	Tiểu cầu $\geq 150 \times 10^3$	Tiểu cầu $100-149 \times 10^3$	Tiểu cầu $< 100 \times 10^3$	Tiểu cầu $< 50 \times 10^3$	

Đánh giá: nSOFA > 4 điểm: Bệnh nhi có nguy cơ tử vong cao.

Đối với từng căn nguyên gây bệnh và thời điểm khởi phát bệnh khác nhau, trẻ có biểu hiện lâm sàng khác nhau khi nhiễm khuẩn huyết.

1.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

1.4.2.1. Xét nghiệm vi sinh

Cấy máu

Cấy máu là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán NKH sơ sinh nhưng tỷ lệ âm tính giả cao. Kết quả cấy máu bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như lượng máu cấy, kháng sinh sử dụng trước khi cấy, mức độ NKH và chất lượng của máy xét nghiệm [65].

- Vị trí cấy máu: Máu cần lấy là mẫu máu động mạch hoặc tĩnh mạch hoặc mẫu máu lấy từ catheter vừa đặt.
- Số mẫu máu: Cần ít nhất một mẫu máu trước khi dùng kháng sinh, nên cấy hai mẫu.
- Thể tích mẫu máu: Ít nhất cần 1ml máu nếu chỉ có một mẫu máu. Khuyến cáo nên sử dụng 2ml đối với trẻ < 3 kg và 3ml cho trẻ 3-5 kg [5].
- Phân biệt nhiễm khuẩn và nhiễm bản: Vi khuẩn xác định trong kết quả cấy máu dương tính được coi là nguyên nhân NKH nếu nó liên quan đến đường vào của vi khuẩn. Vi khuẩn da (ví dụ, *diphtheroids*) thường gợi ý nhiễm bản hơn nhiễm khuẩn. Trường hợp có nhiều chủng vi khuẩn dương tính trong mẫu cấy máu cũng được coi là nhiễm bản.

Kỹ thuật kháng sinh đồ:

Là phương pháp xác định mức độ nhạy cảm của kháng sinh thử nghiệm đối với vi sinh vật gây bệnh, cũng có nghĩa là phát hiện sự đề kháng kháng sinh của vi sinh vật thử nghiệm. Đối tượng thực hiện kháng sinh đồ là tất cả các trường hợp bệnh nhi nghi ngờ nhiễm khuẩn và có nguy cơ kháng thuốc kháng sinh.

- Mẫu bệnh phẩm: thường là máu. Ngoài ra có thể lấy nước tiểu, đờm, dịch mũi, dịch hầu họng, dịch não tủy...

- Quy trình: Sau khi lấy, mẫu bệnh phẩm này sẽ được nuôi cấy trên những môi trường khác nhau để vi khuẩn gây bệnh phát triển. Từ đó, vi khuẩn gây bệnh sẽ được phân lập trên môi trường nuôi cấy thích hợp để lựa chọn thực hiện kháng sinh đồ.

- Các phương pháp kháng sinh đồ

+ Định lượng tìm nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration - MIC): pha loãng kháng sinh trong thạch hoặc canh thang nhằm xác định nồng độ tối thiểu của kháng sinh ức chế vi khuẩn.

+ Định tính khoanh giấy kháng sinh khuếch tán trong thạch (Kirby Bauer) thường được áp dụng để xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn với những kháng sinh khác nhau.

+ Phát hiện enzyme do vi khuẩn sinh ra có khả năng phá hủy kháng sinh (enzyme beta lactamase).

Xét nghiệm dịch não tủy:

- Chỉ định chọc dịch não tủy đối với sơ sinh có các biểu hiện sau [63]:

+ Cây máu dương tính

+ Lâm sàng gợi ý nhiễm khuẩn

+ Xét nghiệm gợi ý nhiễm khuẩn rõ

+ Lâm sàng tiến triển xấu dù đã dùng kháng sinh

- Dịch não tủy cần được nhuộm soi vi khuẩn Gram, cấy, đếm tế bào, glucose, protein. Kết quả dịch não tủy được đánh giá theo cân nặng khi sinh, tuổi thai, tuổi thực của trẻ.

Cấy nước tiểu

Cấy nước tiểu có thể thực hiện bằng catheter hoặc lấy nước tiểu giữa dòng. Không nên cấy nước tiểu ở trẻ < 6 ngày tuổi vì giai đoạn này trẻ hay gặp NKH hơn là nhiễm khuẩn tiết niệu đơn thuần [63].

- *Cấy dịch cơ thể khác*

Cấy dịch dạ dày: Ít ý nghĩa ở trẻ nhiễm khuẩn sơ sinh sớm so với cấy vi khuẩn trên da ở các vùng khác (nách, khớp, ống tai ngoài...)

Cấy nội khí quản: Thực hiện ở nhóm bệnh nhi được đặt nội khí quản thở xâm nhập. Cần cấy ngay khi mới đặt nội khí quản để thở máy hoặc khi thay nội khí quản.

Cấy chân catheter: Được chỉ định ở bệnh nhi đặt catheter tĩnh mạch hoặc động mạch trung tâm. Kết quả cần cân nhắc khi cấy ra các vi khuẩn khu trú trên da như tụ cầu trắng.

1.4.2.2. *Công thức máu*

Nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát sớm

- Bạch cầu (BC) tăng sinh lý ngay sau đẻ ở trẻ sơ sinh. Do đó, công thức máu được khuyến cáo cần lấy sau 6-12 giờ sau sinh.

+ Chỉ số I/T (immature to total neutrophil ratio - BC chưa trưởng thành/tổng BC): I/T tăng ($\geq 0,2$) được coi là chỉ số có độ nhạy cao nhất của công thức máu để tiên lượng sơ sinh nhiễm khuẩn nhưng độ đặc hiệu thấp do khoảng giá trị bình thường rộng. I/T bình thường có thể giúp loại trừ nhiễm khuẩn nhưng có 25-50% trẻ tăng I/T mà không có nhiễm khuẩn [63].

+ Số lượng BC trung tính: Tăng và giảm BC trung tính đều liên quan đến nhiễm khuẩn. trong đó giảm BC hạt có độ đặc hiệu cao hơn [66].

Tuy nhiên, số lượng BC chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố: tuổi thai (giảm khi tuổi thai giảm), kiểu sinh (thấp hơn ở trẻ sinh mổ), vị trí lấy mẫu máu (thấp hơn ở máu động mạch so với máu tĩnh mạch), độ cao so với mực nước biển (số lượng cao hơn ở vị trí cao hơn), thời điểm lấy máu (giảm trong 6 giờ sau sinh).

Nhiễm khuẩn sơ sinh khởi phát muộn

Sau sinh 3 ngày, công thức máu ít thay đổi sinh lý hơn những ngày đầu. Trong NKSS muộn, BC tổng và BC hạt tăng, chỉ số I/T tăng và tiểu cầu giảm được coi là có liên quan đến NKH [67].

1.4.2.3. Protein phản ứng C – CRP (C - reactive protein)

CRP tăng sinh lý sau sinh nên không có nhiều giá trị trong chẩn đoán NKSS sớm. Đối với NKSS muộn, CRP có giá trị hỗ trợ chẩn đoán. Ngoài ra, sự biến đổi CRP theo thời gian có ý nghĩa theo dõi diễn biến của NKSS. CRP giảm xuống giá trị bình thường kết hợp với kết quả cấy máu âm tính ở trẻ đang điều trị NKH có thể là xét nghiệm chỉ điểm để dừng kháng sinh [68].

1.4.2.4. Procalcitonin

Procalcitonin là chỉ số có giá trị để chẩn đoán NKSS. Trong nghiên cứu tổng hợp từ 16 nghiên cứu, độ nhạy và độ đặc hiệu của procalcitonin trong NKSS lần lượt là 81% và 79% [69].

1.4.2.5. Cytokines

Hai yếu tố tiền viêm (IL2, IL6, IL8, interferon gamma, yếu tố hoại tử u – TNF- α) và chống viêm cytokines (IL4, IL10) đều tăng ở sơ sinh nhiễm khuẩn so với nhóm không nhiễm khuẩn. Các cytokine có giá trị chẩn đoán chưa cao trong NKH sơ sinh: IL6 có độ nhạy 85%, độ đặc hiệu 80%, IL8 có độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 50%, IL10 có độ nhạy 60%, độ đặc hiệu 87% và kết hợp các interleukin có độ nhạy 75,63% và độ đặc hiệu 71,49% [70].

1.4.2.6. CD64 trên bạch cầu trung tính, HLA-DR trên bạch cầu đơn nhân và chỉ số nhiễm khuẩn huyết..

nCD64 - neutrophil CD64: Dấu ấn CD64 trên bạch cầu đa nhân trung tính

CD64 là một loại glycoprotein màng, có khối lượng 72 kDa, thụ thể có ái lực cao cho Fc γ của chuỗi nặng IgG và thường được biết dưới tên gọi là Fc γ RI. Về mặt cấu trúc, CD64 bao gồm một chuỗi đơn peptid giúp nó có thể di chuyển đến bề mặt tế bào. CD64 có 3 vùng: vùng immunoglobulin ngoại

bào thuộc lớp C2 dùng để gắn với kháng thể, vùng xuyên màng kỵ nước và vùng đuôi ngắn nằm trong tế bào chất. Có 3 gen khác nhau của CD64 trên người là Fc γ RIA (CD64A), Fc γ RIB (CD64B), Fc γ RIc (CD64C) nằm trên nhiễm sắc thể số 1. Ba gen này sản xuất 6 loại phân tử mRNA khác nhau: 2 loại CD64A, 3 CD64B và 1 CD64C.

CD64 là một thụ thể cực kỳ quan trọng trong sự biệt hóa phát triển tế bào và đáp ứng của hệ thống miễn dịch. Thụ thể này giữ hai vai trò song song: có ái lực yếu với IgG3 và ngược lại có ái lực mạnh với IgG2a - đóng vai trò chính trong đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu. CD64 giữ vai trò trung gian trong quá trình thực bào, vi độc tế bào phụ thuộc kháng thể, xóa bỏ các phức hợp miễn dịch, trong hoạt động thực bào các kháng nguyên đã được opsonin hóa và điều hòa sự giải phóng các loại cytokine như -1, Interleukin-6 và Cytokine tiền viêm - alpha và superoxide. Trong miễn dịch trung gian tế bào có một chuỗi phản ứng liên tiếp của nhiều thành phần tế bào và tổ chức tham gia. Phản ứng này giải phóng ra nhiều chất có hoạt tính gây viêm như các hoạt chất ứng động thực bào, làm tăng tập trung tế bào tại chỗ, giải phóng các chất gây hoạt mạch. Kháng thể tạo ra có thể gắn vào các tế bào qua thụ thể Fc, làm kích động hoạt ứng của tế bào. Khi cơ thể bị tấn công bởi quá trình xâm nhiễm hoặc tổn thương ở mô sẽ dẫn đến sự thay đổi biểu hiện CD64 trên các tế bào neutrophil.

CD64 biểu hiện mạnh ở bạch cầu đơn nhân, bạch cầu ái toan và rất ít trên bạch cầu đa nhân trung tính. Bình thường CD64 hiện diện chủ yếu trên bề mặt tế bào monocyte, rất ít trên tế bào neutrophil. Tuy nhiên, trong trường hợp nhiễm trùng, neutrophil sẽ được kích hoạt vì đây là một trong những tế bào đầu tiên trong hệ thống miễn dịch tham gia vào quá trình chống các tác nhân lạ xâm nhiễm cơ thể và số lượng thụ thể CD64 sẽ tăng lên đáng kể để hỗ trợ neutrophil thực bào bảo vệ cơ thể.

Gần đây, mối liên hệ giữa CD64 và neutrophil đang được nghiên cứu, đặc biệt là vai trò của tế bào neutrophil trên CD64 (nCD64) biểu hiện trong chẩn đoán nhiễm trùng, nhiễm trùng huyết.

mHLA-DR: Mono Human Leucocyte Antigen – mHLA-DR -Kháng nguyên bạch cầu người typ DR trên tế bào mono

mHLA-DR là một phần của kháng nguyên phức hợp phù hợp mô chính lớp II nằm trên nhiễm sắc thể số 6. Ở nhóm người khoẻ mạnh bạch cầu đơn nhân biểu hiện > 90% HLA-DR.

Bạch cầu đơn nhân là những các tế bào miễn dịch chủ chốt trong đáp ứng của cơ thể với NKH. Trong tình trạng NKH, biểu hiện ức chế miễn dịch bao gồm giảm hoạt động thực bào của tế bào mono, những thay đổi của tế bào trong giải phóng cytokine theo hướng chống viêm (ví dụ: biểu hiện IL-10 tăng lên), giảm trình diện kháng nguyên đơn bào thông qua phức hợp hòa hợp mô chính lớp II (MHC), rối loạn chức năng tế bào lympho. Đặc biệt, biểu hiện kháng nguyên bạch cầu người HLA-DR trên tế bào mono giảm dần trong NKH. Do đó, kháng nguyên bạch cầu người typ DR trên tế bào mono (mHLA-DR) được đề xuất như một chỉ số biểu hiện tình trạng ức chế miễn dịch do NKH. mHLA-DR có thể được coi như một biểu thức rút gọn phản ánh sự ức chế miễn dịch do NKH và mối liên hệ của mHLA-DR với kết quả lâm sàng (tình trạng nặng, tử vong) đã được một số nghiên cứu khẳng định [71].

SI: Sepsis index – chỉ số nhiễm khuẩn huyết

Như vậy, có thể coi nCD64 trên bạch cầu đa nhân trung tính (nCD64) biểu hiện cho quá trình đáp ứng miễn dịch tự nhiên và HLA-DR trên bạch cầu đơn nhân (mHLA-DR) là biểu hiện của hiện tượng “liệt” miễn dịch khi cơ thể bị tác nhân nhiễm khuẩn tấn công. Chỉ số nhiễm khuẩn huyết (sepsis index - SI) được thiết lập dựa trên mối liên quan của hai giá trị trên.

$$SI = \frac{nCD64 \times 100}{mHLA - DR}$$

Một số báo cáo đã cho thấy SI có độ nhạy và đặc hiệu ở mức trung bình trong chẩn đoán nhiễm khuẩn sơ sinh. Tuy nhiên, chỉ số này có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhi nhiễm khuẩn sơ sinh nặng trong 30 ngày [71].

Nghiên cứu về nCD64, mHLA-DR, mHLA-DR trên thế giới

Nghiên cứu của Umlauf VN trên bệnh nhi sơ sinh cho thấy giá trị chẩn đoán của các xét nghiệm trong NKSS [72]

Bảng 1.5. Giá trị chẩn đoán của xét nghiệm trong nhiễm khuẩn sơ sinh

		Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Giá trị chẩn đoán (+) %	Giá trị chẩn đoán (-) %	
Nhiễm khuẩn sơ sinh sớm	CD64	96	81	71	97	
		100	86		100	
	CD11b	100	100			
	CRP	81	56	48	85	
	CRP + CD64	97	71	63	98	
Nhiễm khuẩn sơ sinh muộn	CD64	97	88	80	97	
		75			96	
		91			83	91
		70			62	59
	CD11b	75	100	100	86	
		86	100	100	68	
	IL-6	78	92	81	91	
	Crp	90	83	33	50	
		65	99	96	87	
	CRP+ CD64	100	66	90	100	
100		80				
	CRP + CD11	99			99	

Năm 2007, Van der Meer W cho thấy có sự gia tăng đáng kể của CD64 trên bề mặt tế bào bạch cầu trung tính khi sơ sinh bị nhiễm khuẩn. nCD64 tăng

có thể thấy rất sớm chỉ sau 01 giờ vi khuẩn xâm nhập cơ thể, và nồng độ cao nCD64 duy trì ổn định hơn 24h sau đó [73].

Zongsheng Tang năm 2018 cho thấy nCD64 thực sự là xét nghiệm có giá trị trong chẩn đoán nhiễm khuẩn ở sơ sinh [74]. Tuy nhiên, nếu sơ sinh không đáp ứng với kháng sinh, nCD64 vẫn tồn tại với nồng độ cao và ổn định trong máu [75], [76]. Nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra điểm cut-off và độ nhạy, độ đặc hiệu của nCD64 trong chẩn đoán nhiễm khuẩn sơ sinh [75].

Ngược lại với nCD64, mHLA-DR giảm rõ rệt ở nhóm nhiễm khuẩn so với nhóm không nhiễm khuẩn trong nhiều nghiên cứu Richeek Pradhan's [75]. mHLA-DR cũng có giá trị tiên lượng tử vong ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao trong vòng 30 ngày [71], [75].

Nghiên cứu của tác giả Umlauf VN cho thấy HLA-DR trên bạch cầu đơn nhân < 30% ở bạch cầu đơn nhân trên 5 ngày tương quan với tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn [72]. Genel 2010 nghiên cứu trên 88 sơ sinh nhiễm khuẩn cho thấy tỷ lệ HLA-DR trên bạch cầu đơn nhân < 30% là yếu tố nguy cơ tử vong (OR = 30, 95%, CI 3-295) [7].

Năm 2004, nghiên cứu của Chiesa C cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của SI trong chẩn đoán nhiễm khuẩn sơ sinh lần lượt là 80,1% và 92% [77].

Nghiên cứu về nCD64, mHLA-DR, mHLA-DR tại Việt Nam

Lê Hùng Phong trong nghiên cứu chỉ số CD64 trên người bệnh nhân NKH tại bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy các chỉ số xét nghiệm bạch cầu, procalcitonin, CRP và nCD64 có tương quan thuận, đặc biệt nCD64 và procalcitonin có mức độ tương quan được đánh giá là rất chặt chẽ với nhau. Tất cả các mối tương quan đều được kiểm định có ý nghĩa thống kê khi ($p < 0,05$) [8].

Nghiên cứu của Hà Thị Thu năm 2014 cho thấy nCD64 của nhóm có bệnh cảnh nhiễm trùng đã tăng đáng kể so với nhóm khỏe. Tác giả nhận thấy nCD64 là một dấu ấn tiềm năng để chẩn đoán nhiễm trùng hay nhiễm trùng huyết. Tuy nhiên, giá trị nCD64 cùng các xét nghiệm khác như bạch cầu, CRP,

procalcitonin và các dấu hiệu lâm sàng để xác định được ngưỡng cut-off tối ưu của CD64 trên bạch cầu đa nhân cần nghiên cứu thêm [78].

Năm 2019, Phạm Thị Ngọc Thảo và cộng sự tiến hành đề tài nghiên cứu vai trò của nCD64 và mHLA-DR trong bệnh nhân nhiễm khuẩn và sốc nhiễm khuẩn ở người lớn [9]. Hiện nay, Bệnh viện Nhi Trung ương đã xây dựng quy trình xét nghiệm nCD64 và mHLA-DR chỉ định trong các xét nghiệm chẩn đoán nhiễm khuẩn.

1.4.3. Các xét nghiệm khác trong chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh

Điện giải đồ, chức năng gan thận, đông máu có thể bị thay đổi trong những trường hợp NKH nặng, NKH và sốc nhiễm khuẩn.

1.4.4. Chẩn đoán hình ảnh

Tùy vào cơ quan khởi phát nhiễm khuẩn hoặc tổn thương thứ phát do NKH, các xét nghiệm hình ảnh có thể hỗ trợ chẩn đoán.

Tổn thương trên hệ hô hấp: có thể thấy hình ảnh viêm phổi, viêm phế quản phổi, tràn dịch màng phổi, áp xe phổi... trên phim xquang ngực thẳng, chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ ngực hay siêu âm.

Tổn thương vi khuẩn gây viêm màng não, não, áp xe não hay tụ máu, tụ dịch trong não, não thất...có thể thấy qua siêu âm qua thóp, chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ.

Các tổn thương như gan lách to, dịch ổ bụng có thể phát hiện trên siêu âm, cộng hưởng từ...

1.5. Chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh

1.5.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định NKH khi các trường hợp bệnh nhi nhiễm khuẩn có kết quả cấy máu dương tính.

Kết quả cấy máu dương tính với những vi khuẩn ngoài da (tụ cầu da, tụ cầu không đông huyết tương) trong môi trường nuôi cấy gợi ý nhiễm bản. Kết quả nuôi cấy của các dịch cơ thể khác chỉ có giá trị tham khảo, không có giá trị chẩn đoán xác định NKH [63].

1.5.2. Chẩn đoán phân biệt [63]

Với các bệnh lý nhiễm virus: *Herpes simplex*, *enterovirus*, *parechovirus*, *cytomegavirus*, *influenza virus*, virus hợp bào hô hấp, *toxoplasma*.

Với các bệnh lý không gây viêm có biểu hiện hô hấp, tuần hoàn: cơn ngừng thở sinh lý ở sơ sinh, hội chứng hít phân su, tràn khí màng phổi, các dị tật bẩm sinh của hệ hô hấp như dò khí-phế quản, teo mật bẩm sinh, thoát vị hoành, rối loạn nhịp (ví dụ nhịp nhanh trên thất), các bệnh lý tim bẩm sinh...

Với các bệnh lý không viêm có biểu hiện thần kinh: Hạ đường huyết, tăng canxi máu, tăng magie máu, ngạt, xuất huyết não, não úng thủy, rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, thiếu hụt pyridoxine...

1.6. Điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh

NKH sơ sinh diễn biến lâm sàng ở nhiều mức độ. Trong những trường hợp nặng, bệnh nhi có thể có sốc nhiễm khuẩn, suy đa phủ tạng, hôn mê và tử vong. Tùy tình trạng lâm sàng, các biện pháp điều trị sau có thể được áp dụng:

1.6.1. Liệu pháp truyền dịch trong điều trị sốc nhiễm khuẩn sơ sinh

Đối với NKH sơ sinh diễn biến nặng, việc thiết lập đường truyền ngoại vi và trung tâm càng sớm càng tốt rất cần thiết. Lượng dịch tiêm truyền tĩnh mạch chậm cho bệnh nhi ít nhất 20ml/kg khi bắt đầu cấp cứu. Nếu vẫn có dấu hiệu sốc như thở nhanh, da xanh tái, có thể tiêm tĩnh mạch chậm liều thứ hai 20ml/kg (tối đa có thể lên đến 60ml/kg). Dung dịch cao phân tử ít được khuyến cáo trong cấp cứu sốc sơ sinh. Trong trường hợp có dấu hiệu suy tim như gan to hay rale phổi, dịch truyền cần được ngừng. Quá tải dịch có thể gây nguy hiểm và cần cân nhắc sử dụng các thuốc trợ tim và vận mạch [79].

1.6.2. Sử dụng các thuốc trợ tim, vận mạch

NKH có thể gây suy tuần hoàn gây nguy hiểm tính mạng sơ sinh. Để duy trì chức năng cơ tim, các thuốc vận mạch, trợ tim có thể được sử dụng. Ban

đều có thể cân nhắc các thuốc catecholamines như dobutamine, epinephrine, hoặc norepinephrine. Norepinephrine có thể dùng trong sốc nóng khi chức năng cơ tim và vi tuần hoàn không bị ảnh hưởng. Để giảm tác dụng phụ của thuốc, norepinephrine, dopamine và dobutamine có thể kết hợp. Trong trường hợp mất bù, epinephrine có thể được cân nhắc. Nếu cung lượng tim thấp và có dấu hiệu của tăng sức cản ngoại vi sau liều cao epinephrine, thuốc ức chế phosphodiesterase có thể được sử dụng [79].

1.6.3. Hỗ trợ đường thở

Sơ sinh khi nhiễm khuẩn cấp tính đều có nguy cơ rối loạn chức năng hô hấp. Vì vậy, cung cấp đủ oxy cho bệnh nhi có vai trò quan trọng. Trong trường hợp suy hô hấp nặng, thông khí nhân tạo là cần thiết. Một vấn đề rất cần lưu ý ở sơ sinh nhiễm khuẩn huyết là tồn tại của tuần hoàn bào thai do đó làm tăng áp lực mạch phổi dẫn đến shunt phải – trái. Do đó, khi áp lực động mạch phổi tăng quá cao, nitric oxid có thể cần chỉ định [10].

1.6.4. Liệu pháp kháng sinh

Trong điều trị NKH, kháng sinh tĩnh mạch là thiết yếu. Tùy từng tác nhân gây bệnh, thời gian dùng kháng sinh có thể khác nhau, thường tối thiểu 10 ngày.

Khi chưa có kết quả kháng sinh đồ, kháng sinh phổ rộng được sử dụng để điều trị những vi khuẩn hay gặp nhất [80]. Kết hợp kháng sinh phổ biến nhất là β -lactam và aminoglycoside. Khi sử dụng aminoglycoside cho trẻ sơ sinh cần theo dõi độc tính trên chức năng thận và thính giác.

Trong bối cảnh kháng kháng sinh của vi khuẩn hiện nay, vancomycin có thể được thay thế ampicillin trong điều trị vi khuẩn Gram dương.

Ngoài ra, việc sử dụng một số thuốc dự phòng nấm cũng tỏ ra hiệu quả trong điều trị NKSS muộn [49].

Phác đồ sử dụng kháng sinh trong nhiễm khuẩn huyết sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương [10]

- Nhiễm khuẩn huyết khởi phát sớm

Lựa chọn kháng sinh: Sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch

+ Khi chưa có kết quả kháng sinh đồ: Kết hợp ampicillin và gentamycin
Nếu có bằng chứng vi sinh là nhiễm khuẩn Gram âm, thêm một kháng sinh thứ ba hoạt động chống lại vi khuẩn Gram âm, ví dụ: cefotaxime/ceftriaxon. Nếu sau đó xác định là nhiễm Gram âm, dừng ampicillin. Nếu không phải nhiễm khuẩn Gram âm, dừng gentamicin.

+ Khi có kết quả kháng sinh đồ: Chọn kháng sinh theo kháng sinh đồ.

- Xem xét điều trị sau 36 giờ.

+ Ngừng kháng sinh nếu: Cây máu âm tính, tình trạng của trẻ khỏe mạnh mà không có dấu hiệu lâm sàng về nhiễm trùng có thể xảy ra và CRP có xu hướng giảm.

+ Tiếp tục sử dụng kháng sinh nếu cây máu dương tính. Nếu cây máu âm tính: cân nhắc xem có phù hợp để ngừng thuốc kháng sinh hay không dựa trên tiến triển lâm sàng và xu hướng của CRP.

- Thời gian điều trị:

Trung bình 7 ngày.

Tiếp tục điều trị sau 7 ngày nếu trẻ không khởi hoàn toàn hoặc chuyên gia vi sinh khuyến cáo về thời gian điều trị.

Nhiễm khuẩn huyết khởi phát muộn

Sử dụng kháng sinh: Sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch

+ Khi chưa có kháng sinh đồ:

Lựa chọn đầu: flucloxacillin (50mg/kg/12 giờ) và gentamycin (5mg/kg).

Lựa chọn thứ hai: vancomycin+ gentamycin

Lựa chọn thứ ba: meronem (20mg/kg/8 giờ) kết hợp (hoặc không) vancomycin (20mg/kg/8 giờ) và tazocin (50mg/kg/6 giờ) cho nhiễm khuẩn Gram âm.

+ Khi có kháng sinh đồ: Chỉ định kháng sinh phổ hẹp nhất theo kết quả kháng sinh đồ.

Khi đợt kháng sinh kéo dài > 1tuần hoặc trẻ hậu phẫu, cân nhắc dự phòng nấm bằng fluconazol uống/tiêm tĩnh mạch (6mg/kg/48 giờ).

Nếu nghi ngờ viêm màng não: Cefotaxime 100mg/kg/12 giờ.

Thời gian dùng kháng sinh:

Điều trị ≥ 7 ngày hoặc trong 5 ngày sau khi có đáp ứng về lâm sàng

Nếu cải thiện về mặt lâm sàng và kết quả cấy âm tính, ngừng kháng sinh sau 48 giờ có kết quả cấy.

Liều dùng của một số kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn sơ sinh

Ampicillin: < 3 ngày: 75 mg/kg/24 giờ.

4 - 7 ngày: 75 mg/kg/24 giờ.

> 7 ngày: 100 mg/ kg/24 giờ.

Viêm màng não mủ: 200 mg/kg/24 giờ.

Cefotaxime: < 7 ngày đủ tháng: 75 - 100 mg/kg/24 giờ.

> 7 ngày đủ tháng: 100 - 200 mg/kg/24 giờ.

Ceftriaxon: 50 mg/kg/24 giờ.

Amikacin: 15 mg/ kg/24 giờ.

Gentamicin: 4 - 5 mg/kg/24 giờ.

Vancomycin: 10 mg/kg/liều trong 8 giờ

Flucloxacillin: 50mg/kg/12 giờ

Meropenem: 20mg/kg/8 giờ

Tazocin: 50mg/kg/6 giờ

1.6.5. Một số phương pháp điều trị hỗ trợ hiện đại

- Lọc máu liên tục: Trong những năm gần đây, lọc máu liên tục-Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) đã được thực hiện ở trẻ sơ sinh NKH có suy thận cấp và được chứng minh là phương pháp có hiệu quả, an toàn. Cheng Cai tiến hành lọc máu ở 12 trẻ sơ sinh NKH có suy thận cấp, thời gian lọc trung bình $76,2 \pm 23,5$ giờ. Sau 12 giờ lọc máu, huyết áp và nồng độ oxy máu tăng đáng kể, nồng độ ure, creatinin, kali máu giảm rõ rệt. Tác giả không ghi nhận tai biến hạ nhiệt độ, chảy máu kéo dài, huyết khối và nhiễm khuẩn bệnh viện do lọc máu [81].

- Tuần hoàn ngoài cơ thể - Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) là hệ thống tim mạch nhân tạo cho phép tưới máu đến cơ quan đầy đủ trong thời gian sử dụng kháng sinh để diệt vi khuẩn và phẫu thuật (nếu cần). Ngày càng có nhiều bằng chứng về việc sử dụng ECMO sớm và tích cực trong NKH sơ sinh có thể cải thiện khả năng sống sót của trẻ [82].

1.7. Phòng bệnh nhiễm khuẩn huyết sơ sinh

1.7.1. Chăm sóc trước sinh:

Chăm sóc, quản lý thai nghén cho các bà mẹ mang thai; Tiêm vắc xin cho mẹ để phòng tránh các bệnh nhiễm khuẩn có thể phòng tránh được.

Điều trị dự phòng kháng sinh cho mẹ có nguy cơ nhiễm khuẩn. Chiến lược điều trị dự phòng kháng sinh cho các bà mẹ nhiễm *GBS* đã làm giảm tỷ lệ lây nhiễm vi khuẩn từ mẹ sang con trên thế giới và tại Việt Nam [33], [37].

Cung cấp kiến thức cho bà mẹ về phòng tránh nhiễm khuẩn sơ sinh.

1.7.2. Chăm sóc sau sinh

- Cho trẻ bú mẹ đầy đủ.
- Chăm sóc sức khỏe bà mẹ sau sinh để đảm bảo nguồn sữa mẹ.
- Đối với trẻ cần phải nằm viện sau sinh: tuân thủ các biện pháp phòng nhiễm khuẩn Bệnh viện như rửa tay, thực hiện thủ thuật an toàn, vô khuẩn

- Sử dụng kháng sinh đúng chỉ định, tránh lạm dụng kháng sinh.
- Tiêm chủng đầy đủ cho trẻ sơ sinh theo lịch.
- Theo dõi và tái khám định kỳ trẻ có nguy cơ.

1.8. Sơ lược về Bệnh viện Nhi Trung ương và Trung tâm Sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung ương [83]

1.8.1. Bệnh viện Nhi Trung ương

Viện Bảo vệ sức khỏe trẻ em (nay là Bệnh viện Nhi Trung ương) được thành lập theo quyết định số 111/CP ngày 14/7/1969 của Thủ tướng Chính phủ. Việc ra đời Viện Bảo vệ sức khỏe trẻ em đã đáp ứng kịp thời công tác bảo vệ sức khỏe trẻ em miền Bắc thời kỳ bấy giờ.

Hiện nay, Bệnh viện Nhi Trung ương có nhiều chuyên khoa: Sơ sinh, Tim mạch, Nội tiết – Chuyển hóa – Di truyền, Ngoại tổng hợp, Thận – Lọc máu, Truyền nhiễm, Hô hấp, Thần kinh. Nhiều thành tựu chuyên môn nổi bật trong khám chữa bệnh cho trẻ em đã đạt được: ghép thận, ghép gan, phẫu thuật tim mạch, phẫu thuật nội soi, phẫu thuật động kinh, bệnh lý di truyền hiếm, trao đổi oxy ngoài cơ thể ECMO. Bệnh viện Nhi Trung ương hiện nay là bệnh viện đầu ngành về chuyên khoa Nhi trong cả nước.

1.8.2. Trung tâm Sơ sinh – Bệnh viện Nhi Trung ương.

Thành lập năm 1969, cùng với lịch sử phát triển lâu dài hơn 50 năm của Bệnh viện, Trung tâm Sơ sinh hiện có 05 khoa. Trung tâm Sơ sinh là đơn vị lâm sàng đầu tiên của Bệnh viện đạt chứng chỉ ISO 9001- 2020. Mỗi năm, Trung tâm Sơ sinh khám trên 15000 trẻ và điều trị trên 4000 trẻ sơ sinh có bệnh lý hô hấp, tim mạch, nhiễm khuẩn, dị tật bẩm sinh, sơ sinh non tháng, cân nặng thấp... Tỷ lệ tử vong sơ sinh từ trên 12% những năm trước 2015 xuống dưới 7%, cứu sống nhiều trẻ sinh non tháng, từ 25 tuần tuổi thai, cân nặng thấp nhất là 480 gram.

Trung tâm luôn cập nhật và phát triển các kỹ thuật hiện đại trên thế giới trong chăm sóc và điều trị cho trẻ sơ sinh:

- Kỹ thuật hạ thân nhiệt cho trẻ sơ sinh bị tổn thương não do thiếu oxy
- Lọc máu cho bệnh nhi rối loạn chuyển hóa, nhiễm trùng nặng
- Điều trị bệnh lý tăng áp phổi sơ sinh bằng khí Nitric oxide (NO)
- Thay máu tự động cho bệnh nhi vàng da nặng
- Nuôi dưỡng tĩnh mạch trung tâm cho trẻ cân nặng thấp
- Trung tâm chăm sóc Kangaroo.
- Ngân hàng sữa mẹ.
- Khám đánh giá và theo dõi sự phát triển tâm vận động lâu dài cho trẻ sơ sinh bệnh lý phức tạp.

Trung tâm Sơ sinh luôn phối hợp chặt chẽ với Viện nghiên cứu sức khỏe Trẻ em để xây dựng mô hình đào tạo nhân lực y khoa chuẩn quốc tế. Trung tâm cũng là đơn vị đi đầu trong công tác đào tạo và chỉ đạo tuyển, chuyển giao kỹ thuật cho các bệnh viện vệ tinh.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mục tiêu 1: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2019 - 2021).

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Trẻ sơ sinh có ≥ 2 biểu hiện lâm sàng cùng với ≥ 2 dấu hiệu cận lâm sàng theo tiêu chí đánh giá NKSS của Cơ quan y tế Châu Âu năm 2010 (EMA 2010) và có kết quả cấy máu dương tính.

Cụ thể, tiêu chuẩn chẩn đoán trường hợp NKSS theo EMA 2010 [84]:

Dấu hiệu lâm sàng:

+ Bất thường nhiệt độ (nhiệt độ trung tâm $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ hoặc $< 36^{\circ}\text{C}$ và/hoặc thân nhiệt không ổn định).

+ Bất thường tuần hoàn: Nhịp tim chậm (< 80 chu kỳ/phút), nhịp tim nhanh (> 160 chu kỳ/phút) và/hoặc nhịp tim bất thường; giảm nước tiểu (< 1 mL/kg/h); hạ huyết áp (áp lực động mạch < 5 bách phân vị so với trẻ cùng tuổi).

+ Bất thường hô hấp: Ngưng thở, thở chậm hoặc thở nhanh (trung bình nhịp thở > 2 SD mức độ bình thường đối với trẻ cùng độ tuổi) hoặc phải thở oxy, thở máy.

+ Bất thường tiêu hoá: không dung nạp thức ăn, bú kém, bụng chướng.

+ Bất thường da: Tổn thương da hoặc tổn thương dưới da (xuất huyết, phù cứng bì).

+ Biểu hiện thần kinh: kích thích, lơ đờ, hôn mê.

Dấu hiệu cận lâm sàng

+ Bạch cầu $< 4 \times 10^9/\text{L}$ hoặc $> 20 \times 10^9/\text{L}$.

+ Tỷ lệ bạch cầu hạt chưa trưởng thành trên tổng số bạch cầu (I/T) $> 0,2$.

+ Tiểu cầu $<100 \times 10^9/L$.

+ CRP $>15\text{mg/L}$ hoặc procalcitonin $\geq 2\text{ng/mL}$.

+ Rối loạn dung nạp glucose: Tăng đường huyết (đường huyết $>180\text{mg/dL}$ hoặc 10 mmol/L) hoặc giảm đường huyết (đường huyết $<45\text{mg/dL}$ hoặc $2,5\text{ mmol/L}$).

+ Toan hoá chuyển hoá (kiềm dư $<-10\text{mEq/L}$ hoặc lactate $>2\text{mmol/L}$).

Tiêu chuẩn lựa chọn: Trẻ có ≥ 2 biểu hiện lâm sàng và ≥ 2 dấu hiệu cận lâm sàng và có kết quả cấy máu dương tính.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ đã được truyền máu hoặc các chế phẩm của máu trước khi tiến hành nghiên cứu.

- Trẻ có các bệnh lý bẩm sinh nặng ảnh hưởng đến chức năng sống.

- Cha mẹ hoặc người bảo trợ của trẻ không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Khoa lâm sàng: Trung tâm Sơ sinh.

- Khoa Vi sinh: Thực hiện kỹ thuật nhuộm soi, cấy vi khuẩn, làm kháng sinh đồ khi kết quả cấy mọc vi khuẩn.

- Khoa huyết học: Thực hiện kỹ thuật xét nghiệm công thức máu, định lượng các chỉ số miễn dịch tế bào, đếm số tế bào trong dịch não tủy và phân loại theo tỷ lệ.

- Khoa sinh hóa: Thực hiện xét nghiệm sinh hóa máu như điện giải đồ, glucose, enzyme gan, CRP... định lượng protein, glucose dịch não tủy.

2.1.3. Thời gian thực hiện

Nghiên cứu được thực hiện từ 1/12/2019 đến 30/04/2021.

2.1.4. Thiết kế nghiên cứu

2.1.4.1. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả loạt ca bệnh

2.1.4.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Áp dụng công thức ước lượng cho một tỷ lệ

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-p)}{p\varepsilon^2}$$

n: Cỡ mẫu tối thiểu

p: Tỷ lệ triệu chứng rối loạn nhịp tim ở sơ sinh nhiễm khuẩn huyết, chúng tôi chọn $p = 0,55$ (theo nghiên cứu của Nguyễn Như Tân) [85].

$Z_{1-\alpha/2}$: Hệ số tin cậy, ứng với độ tin cậy 95% thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

ε : Sai số tương đối mong muốn chọn $\varepsilon = 0,2$

Với các giá trị đã chọn cỡ mẫu tính toán là 79. Thực tế, chúng tôi chọn được 85 trẻ sơ sinh cấy máu dương tính, đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu và chọn tất cả số bệnh nhi này vào phân tích số liệu.

2.2. Nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm dịch tễ: Xác định sự phân bố các đặc điểm dịch tễ của bệnh như tuổi, giới, tiền sử bệnh tật và thai sản của mẹ, tiền sử cuộc đẻ, tiền sử điều trị tuyến trước của trẻ ...

- Đặc điểm lâm sàng: Xác định sự phân bố các triệu chứng của bệnh.

- Đặc điểm cận lâm sàng: Xét nghiệm công thức máu, các chỉ số miễn dịch, sinh hóa máu (điện giải đồ, enzyme gan, canxi máu, CRP); xét nghiệm dịch não tủy, xét nghiệm chỉ số miễn dịch.

- Thời điểm đánh giá: Lần thăm khám đầu tiên ghi nhận bệnh nhi đáp ứng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

+ Nếu bệnh nhi đủ tiêu chuẩn nghiên cứu cứu lúc vào viện, thời điểm đánh giá là lúc vào viện.

+ Nếu bệnh nhi đang điều trị tại bệnh viện, thời điểm đánh giá là khi trẻ xuất hiện đủ các tiêu chuẩn trong nghiên cứu.

2.2.1. Biến số và cách đo lường

2.2.1.1. Các biến số về đặc điểm dịch tễ

Bảng 2.1. Các biến số về dịch tễ

Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Phương pháp thu thập
Tuổi	Tuổi khi mắc bệnh (ngày)	Liên tục	Xem giấy khai sinh
Giới	Giới tính của trẻ: nam, nữ	Nhị phân	Khám
Thời điểm vào viện	Ngày, tháng, năm vào viện	Định danh	Xem hồ sơ
Tuổi mẹ	Tuổi của mẹ lúc sinh	Số lượng	Phỏng vấn, xem hồ sơ
Nghề nghiệp của mẹ	Nghề nghiệp của mẹ Phỏng vấn, xem hồ sơ	Định danh	Phỏng vấn
Tiền sử thai sản	Tiền sử sức khỏe của mẹ và thai nhi trong quá trình mang thai.		
Bệnh lý của mẹ	Bệnh của mẹ khi mang thai		
Tiền sử cuộc đẻ	Tình trạng sức khỏe của mẹ và con từ lúc chuyển dạ đến khi sinh.		
Tiền sử điều trị tuyến trước	Diễn biến quá trình điều trị tuyến trước		Xem hồ sơ
Thời điểm khởi phát nhiễm khuẩn	Thời điểm xuất hiện triệu chứng nhiễm khuẩn đầu tiên: Sớm ≤ 72 giờ; Muộn: > 72 giờ	Nhị phân	Hỏi bệnh, xem hồ sơ

2.2.1.2. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng

Bảng 2.2. Bảng các biến số về lâm sàng

Biến số	Định nghĩa và cách đo lường	Phân loại	Phương pháp thu thập
Tuổi thai (tuần)	Tính theo kinh cuối cùng hoặc theo bảng đánh giá tuổi thai Ballard (phụ lục 1)	Liên tục	Khám, phỏng vấn
Vàng da	Khám trẻ ở ánh sáng tự nhiên. Khám da, nướu răng, ấn nhẹ lên vùng da có xương cứng tìm dấu hiệu vàng da.	Nhị phân	Khám
Nhiệt độ	Đo nhiệt độ trung tâm: nhiệt kế tại hậu môn	Liên tục	Đo
Suy hô hấp	Tần số thở trên 2 độ lệch chuẩn theo tuổi hoặc phải hỗ trợ hô hấp do các tình trạng bệnh cấp, không liên quan đến bệnh thần kinh cơ hoặc thuốc gây mê.	Nhị phân	Khám
Độ bão hòa oxy SpO2	Cách đo spO2: Đo khi trẻ nằm yên Thấp: < 95%	Phân loại	Đo
Ngừng thở	Ngừng thở: Ngừng hô hấp kéo dài > 20 giây, hoặc dưới 20 giây nhưng kèm theo nhịp chậm hoặc thay đổi màu da (xanh tái, tím tái). Nhịp chậm: tần số tim < 80 chu kỳ/phút. Giảm oxy: spO2 < 85%	Phân loại	Khám
Thở nhanh	Đếm nhịp thở trong 1 phút. Thở nhanh: > 60 chu kỳ/phút	Phân loại	Khám
Phập phồng cánh mũi	Khám: Mở rộng và co thắt cánh mũi trong quá trình thở	Phân loại	Khám
Thở rên	Khám: Tiếng ồn thì thở ra do đóng nắp thanh môn	Phân loại	Khám
Rút lõm lồng ngực	Khám: Co rút cơ thành ngực, cần hỗ trợ của cơ hô hấp phụ	Phân loại	Khám

Huyết áp	<p>Trẻ tình trạng nặng: Đo huyết áp động mạch qua catheter động mạch ngoại vi.</p> <p>Trẻ ổn định: Đo bằng băng đo huyết áp. Đánh giá huyết áp tâm thu.</p> <p>Tăng: Huyết áp > 95-99 bách phân vị+5 mmHg</p> <p>Hạ: Huyết áp <5 bách phân vị so với trẻ cùng ngày tuổi, cân nặng</p>	Phân loại	Khám
Thời gian làm đầy mao mạch - refill	<p>Thời gian da trở lại màu như lúc đầu sau khi ấn tay xuống nền xương cứng (giây).</p> <p>Bình thường: ≤ 2 giây; Tăng: > 3 giây</p>	Phân loại	Khám
Thiểu niệu	Nước tiểu < 1mL/kg/giờ	Phân loại	Đo
Sốc nhiễm khuẩn	Có bằng chứng nhiễm khuẩn huyết kèm theo rối loạn chức năng cơ quan tim mạch	Phân loại	Khám
Bú kém	Thời gian bú giảm, mút ít hơn, mút yếu hơn so với trẻ khỏe	Phân loại	Hỏi, khám
Chướng bụng	Bụng chướng hơi	Phân loại	Khám
Chậm tiêu	Lượng dịch tồn tại trong dạ dày > 50% lượng sữa được ăn từ bữa trước	Phân loại	Khám
Nôn	Hiện tượng đầy thức ăn, dịch tiêu hóa trong dạ dày qua thực quản qua miệng hoặc mũi.	Phân loại	Hỏi, khám
Tiêu chảy	Đại tiện phân lỏng ≥ 3 lần/ngày (hoặc tăng số lần đại tiện so với bình thường).	Phân loại	Hỏi, khám
Gan to	Kích thước gan dưới bờ sườn ≥ 3,5cm	Phân loại	Khám
Lách to	Sờ thấy lách dưới bờ sườn.	Phân loại	Khám
Phù cứng bì	Da phù nề căng cứng	Phân loại	Khám
Xuất huyết dưới da	Xuất huyết dạng chấm, nốt, mảng dưới da	Phân loại	Khám
Co giật	Co giật chi hoặc toàn thân	Phân loại	Khám
Rối loạn ý thức	Kích thích, vật vã, lơ mơ, li bì, hôn mê	Phân loại	Khám

2.2.1.3. Nghiên cứu đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 2.3. Bảng các biến số về cận lâm sàng

<i>Biến số</i>	<i>Định nghĩa, cách đo lường</i>	<i>Phân loại</i>
Bạch cầu máu	Đếm số lượng bạch cầu máu ngoại vi	Rời rạc
Số lượng tiểu cầu	Đếm số lượng tiểu cầu máu ngoại vi	Rời rạc
Thiếu máu	Nồng độ Hct máu ngoại vi < 45%;	Liên tục
pH máu	Đo pH máu động mạch	Liên tục
BE	Nồng độ kiềm dư máu động mạch	Liên tục
Lactat	Nồng độ lactat máu ngoại vi	Liên tục
Tỷ lệ prothrombin	Nồng độ % của prothrombin	Liên tục
Fibrinogen	Nồng độ fibrinogen trong máu ngoại vi	Liên tục
APTT	Thời gian thromboplastin từng phần được hoạt hoá máu ngoại vi (giây)	Liên tục
Điện giải đồ	Nồng độ Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ trong máu ngoại vi	Liên tục
Glucose	Nồng độ glucose máu ngoại vi	Liên tục
Enzyme gan: GOT, GPT, ure, creatinin	Nồng độ GOT, GPT, ure, creatinin	Liên tục
Albumin, protein	Nồng độ albumin, protein máu ngoại vi	Liên tục
CRP	Nồng độ protein C phản ứng máu ngoại vi	Liên tục
Dịch não tủy: protein, glucose, clo	Nồng độ protein, glucose, clo trong dịch não tủy	Liên tục
Tế bào dịch não tủy	Đếm số lượng tế bào trong dịch não tủy	Rời rạc
nCD64	Đếm số lượng phân tử nCD64 trên tế bào bạch cầu trung tính máu ngoại vi	Rời rạc
mHLA-DR	Đếm số lượng phân tử nCD64 trên tế bào bạch cầu đơn nhân máu ngoại vi	Rời rạc
SI	Tính chỉ số nhiễm khuẩn huyết =(nCD64/mHLA-DR)x100	Liên tục

2.2.2. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.2.2.1. Kỹ thuật thăm khám lâm sàng cho bệnh nhi:

Triệu chứng lâm sàng được ghi nhận khi có ít nhất 2 bác sỹ chuyên ngành sơ sinh xác định, theo phác đồ chẩn đoán và điều trị của Chương trình đào tạo chuyên gia sơ sinh của Mạng lưới chăm sóc Bà mẹ và trẻ sơ sinh West Midlands 2019 [10].

2.2.2.2. 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.
- Quy trình kỹ thuật: Phê duyệt quy trình kỹ thuật chuẩnnăm 2019.
- Phòng xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO 15189 -2012.
- Máy móc, vật tư: Máy phân tích huyết học tự động ADVIA 2120 – Seimen. Hóa chất do hãng sản xuất cung cấp.

2.2.2.3. Xác định các chỉ số sinh hóa

- Xét nghiệm sinh hóa cơ bản trong máu như Na^+ , K^+ , glucose, CRP, GOT, GPT...
- Quy trình thực hiện đã được phê duyệt năm 2019.
- Phòng xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO 15189 -2012.
- Máy móc, vật tư: Máy xét nghiệm sinh hóa tự động.

2.2.2.4. 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 huyết tương.
- Quy trình thực hiện đã được phê duyệt năm 2019.
- Phòng xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO 15189 -2012.
- Máy móc, vật tư: máy xét nghiệm đông máu.

2.2.2.5. Xác định các chỉ số miễn dịch nCD64, mHLA-DR, SI

Hóa chất:

- Dung dịch ly giải BD FACSLyse
- Dung dịch rửa mẫu BD PBS
- Kháng thể: CD14 FITC, CD64/CD45 (PE/PerCP), HLA-DR/Mono (PE/PerCP), CD45 APC-H7

Trang thiết bị:

- Máy hệ thống máy BD FACS Canto II (6 màu) và Canto (10 màu)
- Máy li tâm
- Pipette và đầu pipette loại 20 μ l, 200 μ l và 1000 μ l
- Máy lắc: Vortex mixer
- Ống BD 5 ml
- Găng tay

Nguyên tắc/ nguyên lý của quy trình

- Để xác định các biểu hiện kháng nguyên CD64, HLA-DR trên tế bào BC trung tính và monocyte bằng kỹ thuật phân tích tế bào dòng chảy, người ta ủ mẫu máu với các kháng thể đơn dòng gắn huỳnh quang. Các kháng thể này sẽ gắn đặc hiệu với các kháng nguyên đặc trưng (CD) trên bề mặt của từng loại bạch cầu. Các tế bào BC đã gắn huỳnh quang sau đó được cho đi qua các chùm sáng laser trên hệ thống máy Flow-Cytometry BD FACS Canto. Dựa vào kích thước, đậm độ nhân, màu huỳnh quang để nhận diện và xác định hiển thị của dấu ấn.

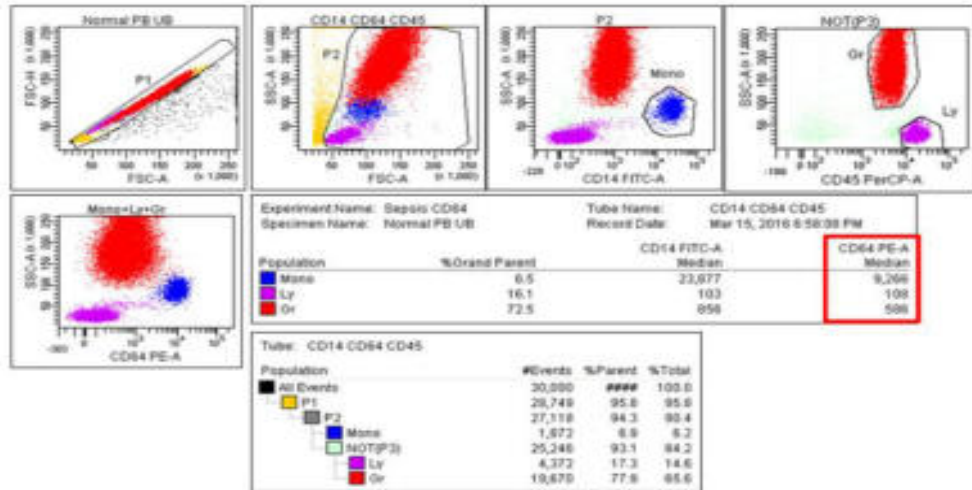
- Thuốc thử QuantiBRITE PE được đóng gói dạng hạt đông khô được gắn kết với 4 nồng độ chất huỳnh quang khác nhau dùng để đo tín hiệu huỳnh quang trên kênh PE để tính toán ra số lượng phân tử PE. Khi sử dụng các phân tử PE được gắn kết với kháng thể với một tỉ lệ đã biết trước, số lượng phân tử PE có thể chuyển đổi sang số lượng kháng thể gắn trên một tế bào.

Các bước thực hiện của quy trình

Bước	Mô tả																																		
1	Quy trình nhuộm mẫu																																		
1.1	<p>Quy trình nhuộm mẫu: (Stain-Lyse-Wash)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lấy 50µl máu toàn phần vào ống BD Falcon, ghi tube 1, 2 - Thêm kháng thể tương ứng theo bảng sau vào các tube <table border="1" data-bbox="389 651 1422 831"> <thead> <tr> <th>Panel</th> <th>Reagent</th> <th>Conjugate</th> <th>Clone</th> <th>Catalog No.</th> <th>Volume (µL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Tube 1</td> <td>CD14</td> <td>FITC</td> <td>MoP9</td> <td>347493 (100T)</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>CD64/CD45</td> <td>PE/PerCP</td> <td>MD22/2D1</td> <td>340768 (50T)</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tube 2</td> <td>HLA-DR/Mono</td> <td>PE/PerCP-Cy5.5</td> <td></td> <td>340827 (50T)</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>CD45</td> <td>APC H7</td> <td>2D1</td> <td>641399 (100T)</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Tube 3</td> <td>Quantibrite PE beads</td> <td>PE</td> <td></td> <td>340495 (10T)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> - Trộn đều mẫu - Ủ 30 phút, nhiệt độ phòng, bóng tối - Thêm 1 mL FACSLyse (1x) → Ủ 15 phút, nhiệt độ phòng, bóng tối. - Ly tâm 2500 vòng/10 phút → đổ phần trong giữ lại cặn BC - Thêm 3ml PBS 1X. Ly tâm 2500 vòng/10 phút → đổ phần trong giữ lại cặn BC - Cặn BC thêm 300µl PBS 1X → Đếm mẫu trên hệ thống máy Canto 	Panel	Reagent	Conjugate	Clone	Catalog No.	Volume (µL)	Tube 1	CD14	FITC	MoP9	347493 (100T)	10	CD64/CD45	PE/PerCP	MD22/2D1	340768 (50T)	20	Tube 2	HLA-DR/Mono	PE/PerCP-Cy5.5		340827 (50T)	20	CD45	APC H7	2D1	641399 (100T)	5	Tube 3	Quantibrite PE beads	PE		340495 (10T)	
Panel	Reagent	Conjugate	Clone	Catalog No.	Volume (µL)																														
Tube 1	CD14	FITC	MoP9	347493 (100T)	10																														
	CD64/CD45	PE/PerCP	MD22/2D1	340768 (50T)	20																														
Tube 2	HLA-DR/Mono	PE/PerCP-Cy5.5		340827 (50T)	20																														
	CD45	APC H7	2D1	641399 (100T)	5																														
Tube 3	Quantibrite PE beads	PE		340495 (10T)																															
1.2	<p>Quy trình nhuộm mẫu: QuantiBRITE PE beads</p> <p>Lấy 01 ống QuantiBRITE PE, cho 0.5 mL dung dịch đệm (PBS với azide bổ sung 0.5% BSA) vào ống → trộn đều</p>																																		
2	<p>Chạy mẫu</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chạy mẫu trên hệ thống máy Facs canto, vận hành theo quy trình QTXN.HH.201.V1.0 đã được Bệnh viện Nhi Trung Ương thông qua. - Sử dụng phần mềm Facs Diva Software Sepsis ⇒ PMN CD64 (ống số 1) ⇒ Mono HLADR (ống số 2) ⇒ Quantibrite (ống số 3) <p>Đếm mẫu, thu thập 30000 event/ ống</p>																																		

3 Phân tích kết quả

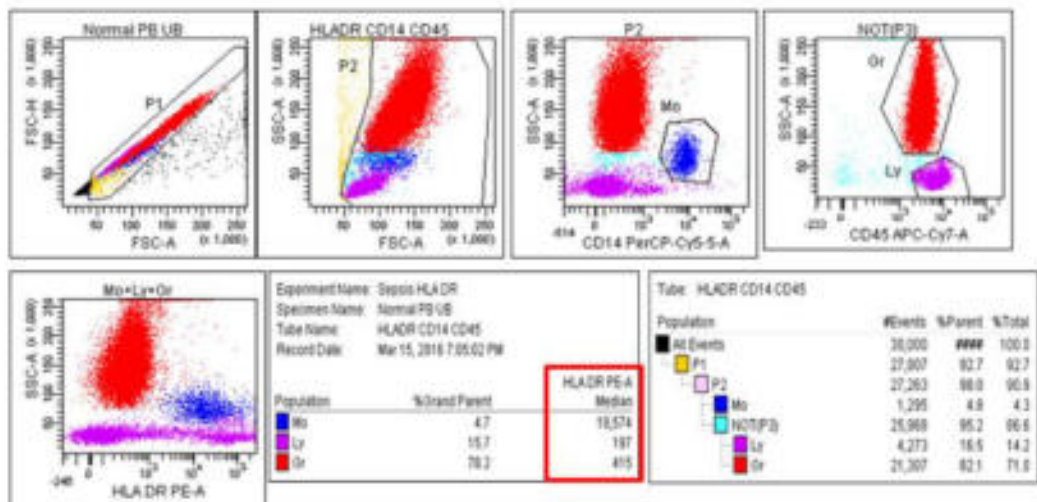
***Ống mẫu PMN CD64**



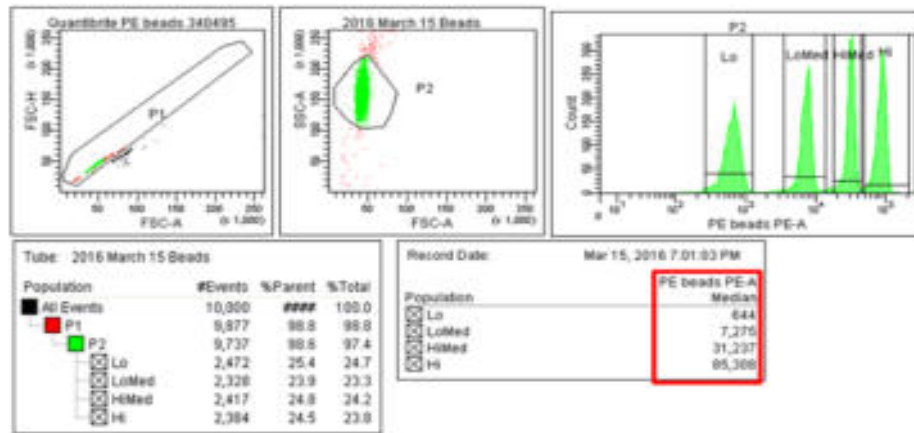
- Ghi nhận cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của CD64 trên tế bào BC đa nhân trung tính (nCD64), tế bào lympho (LyCD64) và mono (mCD64).

- Tính giá trị ABC cho nCD64, LyCD64 và mCD64

***Ống Mono HLA DR**



*** Phân tích (QuantiBRITE PE beads)**



- Ghi nhận cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của HLA-DR trên tế bào monocytes (mHLA-DR) và BC đa nhân trung tính (nHLA-DR).
- Tính toán giá trị ABC cho nHLA-DR và mHLA-DR
- Ghi nhận cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) được thể hiện trên hạt QuantiBRITE PE.
- Tính toán giá trị ABC cho nHLA-DR và mHLA-DR
- Nhập giá trị của nCD64 và mHLA-DR vào phần mềm đã có để tính chỉ số nhiễm khuẩn huyết SI.

2.2.2.6. Xét nghiệm vi sinh

Kỹ thuật cấy máu

Mẫu sử dụng: Máu toàn phần

Thời điểm lấy máu: Khi bệnh nhi được khám lâm sàng và chẩn đoán nhiễm khuẩn sơ sinh, chưa điều trị kháng sinh, hoặc trước khi đổi kháng sinh, khi không truyền dịch. 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, tùy thuộc triệu chứng lâm sàng bác sỹ cho chỉ định cấy: 01 chai hiếu khí và 01 chai nấm, hoặc 01 chai hiếu khí và 01 chai kỵ khí.

Các lần lấy máu ở vị trí khác nhau trên cơ thể.

Lấy máu ở tĩnh mạch ngoại vi, thể tích mẫu máu: 1ml

Khi nghi ngờ NKH liên quan đường truyền tĩnh mạch trung tâm, lấy 02 mẫu máu (01 mẫu qua catheter, 01 mẫu tĩnh mạch ngoại vi).

- Bệnh phẩm: Lấy máu đưa vào chai chứa môi trường chuyên dụng và chuyển đến phòng xét nghiệm vi sinh.

- Quy trình cấy máu

+ Đưa chai chứa bệnh phẩm vào hệ thống máy cấy tự động.

+ Kết quả của quá trình này nếu có vi khuẩn mọc trong vòng 5 ngày thì máy sẽ tự động báo và sẽ lấy vi khuẩn nuôi cấy trong môi trường thạch máu hoặc CHO, đưa vào tủ ấm 37⁰C theo dõi trong 24 giờ.

+ Chuyển vào máy định danh vi khuẩn và làm kháng sinh đồ tự động. Máy sẽ cho định danh vi khuẩn và kháng sinh đồ phù hợp vi sinh vật.

+ Nếu kết quả ở máy cấy tự động chưa mọc vi khuẩn thì tiếp tục duy trì nuôi cấy đến 5 ngày mà vẫn âm tính thì sẽ trả lời âm tính.

- Giám sát: Các bước thực hiện được tiến hành theo qui trình và có sự giám sát của Trưởng khoa Vi Sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Tiêu chuẩn phòng xét nghiệm: đạt tiêu chuẩn ISO 15189 năm 2020.

Kỹ thuật lấy dịch não tủy: Bệnh nhi được làm thủ thuật chọc dò tủy sống tại vị trí L4 - L5. Lấy dịch não tủy qua kim vô trùng chọc dò tủy sống, cho dịch vào ống nuôi cấy vô trùng.

Kỹ thuật lấy dịch phế quản: Bệnh nhi được đặt nội khí quản. Lấy dịch phế quản qua sonde vô trùng đặt qua ống nội khí quản, cho dịch vào ống nuôi cấy vô trùng.

Kỹ thuật lấy nước tiểu nuôi cấy: Trẻ được đặt sonde bàng quang. Sát trùng đầu sonde bằng cồn 90⁰, sau đó hút nước tiểu bằng bơm tiêm vô khuẩn.

2.2.3. Các chỉ số áp dụng trong nghiên cứu

2.2.3.1. Một số đặc điểm dịch tễ

- Phân bố bệnh nhi theo giới tính: Tỷ lệ nam/nữ.
- Phân bố bệnh nhi mắc bệnh theo thời điểm khởi phát triệu chứng: sớm ≤ 72 giờ; muộn: > 72 giờ.
- Tiền sử bệnh lý của mẹ: Các bệnh lý nhiễm khuẩn, suy giảm miễn dịch.
- Tiền sử thai kỳ của mẹ: Tiền sử các lần khám thai, các bệnh lý nhiễm khuẩn trong thời kỳ mang thai, tình trạng rau thai, ối...
- Tiền sử cuộc đẻ: Thời gian chuyển dạ, tình trạng nước ối, cách đẻ, tình trạng hồi sức sau sinh....
- Tiền sử điều trị tuyến trước: thủ thuật, phẫu thuật đã can thiệp, kháng sinh và các thuốc đã dùng...
- Bệnh khác được xác định khi nhập viện: dị tật bẩm sinh kèm theo....

2.2.3.2. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng được ghi nhận khi có ít nhất 2 bác sỹ chuyên khoa sơ sinh xác nhận.

Các triệu chứng lâm sàng được đánh giá gồm:

- Triệu chứng toàn thân: Da niêm mạc, thân nhiệt, chức năng sống
- Triệu chứng tim mạch: Mạch, huyết áp, tưới máu, nước tiểu.
- Triệu chứng hô hấp: Đường thở, nhịp thở, tình trạng suy hô hấp, spO_2
- Triệu chứng thần kinh: Ý thức, co giật, trương lực cơ.
- Triệu chứng tiêu hóa: Tình trạng dinh dưỡng, gan lách to...

2.2.3.3. Nghiên cứu đặc điểm cận lâm sàng

Chỉ số cận lâm sàng được xác định theo phiếu kết quả của khoa xét nghiệm và đánh giá dựa trên phác đồ điều trị của Chương trình đào tạo chuyên gia sơ

sinh của Mạng lưới chăm sóc Bà mẹ và trẻ sơ sinh West Midlands 2019 được áp dụng tại Trung tâm sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung ương [10].

- Xét nghiệm công thức máu toàn bộ:

+ Số lượng BC máu ngoại vi:

Giảm: $<4 \times 10^9/L$; bình thường: $4-20 \times 10^9/L$; tăng: $> 20 \times 10^9/L$

+ Nồng độ Hct: bình thường: $\geq 45\%$; giảm: $< 45\%$.

- Số lượng TC: bình thường $\geq 100 \times 10^9/L$; giảm: $< 100 \times 10^9/L$

- Xét nghiệm sinh hóa máu:

+ Na^+ : Giảm: $\leq 130 \text{mmol/L}$; tăng: $> 145 \text{mmol/L}$; bình thường: $130-145 \text{mmol/L}$

+ K^+ : Giảm $< 3,5 \text{mmol/l}$; tăng: $> 5,5 \text{mmol/L}$; bình thường: $3,5-5,5 \text{mmol/L}$

+ Glucose máu:

Giảm: $< 2,5 \text{mmol/L}$; bình thường: $2,5 - 10 \text{mmol/L}$; tăng $> 10 \text{mmol/L}$

+ CRP: Bình thường: $< 15 \text{mmol/L}$; Tăng: $\geq 15 \text{mmol/L}$

+ GOT: Bình thường: $< 61 \text{mg/L}$; Tăng $\geq 61 \text{mg/L}$

+ GPT: Bình thường: $< 50 \text{mg/L}$; Tăng: $\geq 50 \text{mg/L}$

+ Creatinin: $19 - 44 \text{umol/L}$; Tăng: $> 44 \text{umol/L}$

+ Albumin: Bình thường: $\geq 30 \text{g/L}$; Giảm: $< 30 \text{g/L}$

+ Lactat: Bình thường: $< 2 \text{mmol/L}$; Tăng: $\geq 2 \text{mmol/L}$

- Xét nghiệm khí máu

pH: Toan: $< 7,35$; Bình thường: $7,35 - 7,45$; Kiềm: $> 7,45$

pCO_2 : Giảm $< 35 \text{mmHg}$; tăng: $> 45 \text{mmHg}$; bình thường: $35 - 45 \text{mmHg}$

BE: Giảm $\geq -10 \text{mEq/L}$; Bình thường $< -10 \text{mEq/L}$

Lactat: Tăng: $\geq 2 \text{mmol/L}$; Bình thường: $< 2 \text{mmol/L}$

- Xét nghiệm đông máu:

Prothombin: Giảm: $< 60\%$; Bình thường: $\geq 60\%$

Fib: Tăng: $\geq 4 \text{ g/L}$; Bình thường: $< 4\text{g/L}$

APTT: Tăng: > 40 giây; bình thường: ≤ 40 giây

- Xét nghiệm dịch não tủy.

Xét nghiệm dịch não tủy được chỉ định và thực hiện ngay khi nghi ngờ nhiễm trùng thần kinh và đánh giá một số chỉ số sau:

Tế bào: Bình thường: < 21 bạch cầu/mL; tăng: ≥ 21 bạch cầu/mL.

Protein: Bình thường $< 1\text{g/L}$; tăng $\geq 1\text{g/L}$.

- Nghiên cứu đặc điểm chẩn đoán hình ảnh: chụp cắt lớp vi tính sọ não, siêu âm qua thóp, cộng hưởng từ sọ não, siêu âm ổ bụng, chụp xquang ngực: được thực hiện và đọc kết quả bởi bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh.

- Xét nghiệm miễn dịch: Các chỉ số nCD64, mHLA-DR, SI

Đây là nghiên cứu đầu tiên tiến hành trên trẻ sơ sinh tại Việt Nam. Chúng tôi đã đánh giá trên 50 trẻ không có nhiễm khuẩn, 172 trẻ nhiễm khuẩn cấy máu âm tính và 85 trẻ sơ sinh nhiễm khuẩn cấy máu dương tính.

2.3. Mục tiêu 2: Xác định và mức độ nhạy cảm kháng sinh của tác nhân hay gặp gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.3.1. Đối tượng nghiên cứu

2.3.1.1. Đối tượng nghiên cứu:

- Vi sinh vật được xác định trong mẫu máu của bệnh nhi.
- Mức độ nhạy cảm của kháng sinh với vi sinh vật trong mẫu máu.
- Mẫu nghiên cứu: Là mẫu toàn bộ của mục tiêu 1 (gồm 85 bệnh nhi)

2.3.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Mẫu bệnh phẩm không đạt tiêu chuẩn của phòng xét nghiệm.

2.3.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Sơ sinh, Khoa Vi sinh Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.3.3. Thời gian thực hiện

Nghiên cứu được thực hiện từ 1/12/2019 đến 30/4/2021.

2.3.4. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, phân tích xét nghiệm.
- Cỡ mẫu: Tất cả các mẫu máu đã xác định được tác nhân gây bệnh.

2.3.5. Nội dung nghiên cứu

- Xác định căn nguyên gây bệnh: Định danh vi sinh vật từ các mẫu dương tính bằng phương pháp nuôi cấy.
- Xác định khả năng nhạy cảm, kháng của vi sinh vật trong các mẫu cấy dương tính với kháng sinh thường được sử dụng trong điều trị bệnh.

Các kháng sinh được sử dụng để làm kháng sinh đồ gồm: Nhóm cephalosporin (ampicillin, benzylpenicillin, cefotaxim, ceftazidim, cefoperazone...), nhóm aminoglycoside (amikacin, gentamycin...), nhóm carbapenem (imipenem, meronem, ertapenem...), nhóm fluoroquinolone (ciprofloxacin, levofloxacin, nhóm glycopeptid (vancomycin), nhóm các thuốc chống nấm (casopofungin, micafungin, voriconazole, amphotericin B).

2.3.6. Các biến số và cách đo lường

Bảng 2.4. Biến số nghiên cứu căn nguyên gây bệnh và mức nhạy cảm kháng sinh

Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Phương pháp thu thập
Cấy máu	Định danh vi sinh vật trên máu	Định danh	Xét nghiệm
Nhuộm soi Gram	Xác định vi khuẩn Gram dương, Gram âm.		
Phân bố vi sinh vật theo thời điểm khởi phát bệnh	Tính tỷ lệ các vi sinh vật theo thời điểm khởi phát nhiễm khuẩn		
Phân bố vi sinh vật theo giới tính.	Tính tỷ lệ các vi sinh vật theo giới tính.		
Kháng sinh đồ	Đánh giá mức độ nhạy, trung gian, kháng với kháng sinh của căn nguyên gây bệnh	Thứ bậc	

2.3.7. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.3.7.1. Cấy máu tìm vi sinh vật

Như quy trình cấy máu ở mục tiêu 1

2.3.7.2. Thực hiện kháng sinh đồ

- Môi trường: Muller Hinton hoặc Muller Hinton + 5% máu cừu
- Khoanh giấy xác định độ nhạy: OXOID - Anh
- Xác định độ nhạy

+ Định tính: Dùng khoanh giấy tẩm kháng sinh với nồng độ nhất định để tìm vòng kháng khuẩn. Dựa vào kích thước vòng vô khuẩn và căn cứ vào các tiêu chuẩn để phân giải nhạy/kháng.

+ Định lượng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC): Sử dụng hệ thống tự động Vitek 2.

Nguyên lý: Thẻ kháng sinh theo nhóm (E-test), có khoảng riêng cho từng loại vi khuẩn (quy trình vi khuẩn kháng thuốc bằng hệ thống tự động Vitek 2).

Đọc kết quả: Sử dụng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) tự động.

2.3.8. Các chỉ số áp dụng trong nghiên cứu

- Xác định vi sinh vật gây bệnh:

+ Cây máu: Nếu vi sinh vật mọc, mẫu máu được chuyển vào máy để định danh vi khuẩn tự động.

+ Nhuộm soi máu: Xác định vi khuẩn Gram dương, Gram âm.

- Xác định mức độ nhạy cảm với kháng sinh

+ Chuyển mẫu vi khuẩn cấy được vào máy đánh giá kháng sinh đồ

+ Đọc kết quả trên máy: Đối với từng loại vi sinh vật và trả lời với 3 mức độ đáp ứng với kháng sinh: Nhạy, kháng, trung gian.

2.4. Mục tiêu 3: Đánh giá kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh.

2.4.1. Đối tượng nghiên cứu

2.4.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Trẻ sơ sinh đủ tháng từ 1 – 28 ngày tuổi chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết được điều trị tại Trung tâm sơ sinh - Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian nghiên cứu theo phác đồ thống nhất [10].

2.4.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Cha mẹ hoặc người giám hộ trẻ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.4.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Sơ sinh - Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.4.3. Thời gian thực hiện

Nghiên cứu được thực hiện từ 1/12/2019 đến 30/4/2021.

2.4.4. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Phương pháp can thiệp lâm sàng có đánh giá trước – sau.

- Chọn mẫu: Chọn tất cả bệnh nhi sơ sinh, được chẩn đoán NKH, xác định được vi sinh vật gây bệnh điều trị theo một phác đồ thống nhất của Chương trình Đào tạo chuyên gia sơ sinh của Mạng lưới Chăm sóc Bà mẹ và Trẻ sơ sinh West Midlands 2019 tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian tiến hành nghiên cứu [10].

2.4.5. Nội dung nghiên cứu

- Chỉ định điều trị theo phác đồ thống nhất cho tất cả bệnh nhi được lựa chọn vào nghiên cứu trong thời gian nghiên cứu.

- Tính tỷ lệ khởi, di chứng, tử vong tại thời điểm ra viện của cả nhóm bệnh nhi theo thời điểm khởi phát bệnh, căn nguyên gây bệnh.

- Thời gian điều trị: Trung bình số ngày điều trị, trung bình theo kết quả điều trị, theo căn nguyên, thời điểm khởi phát bệnh...

- Thủ thuật can thiệp: Tỷ lệ can thiệp thủ thuật theo kết quả điều trị.

- Thuốc điều trị: Số kháng sinh phải dùng, tỷ lệ phải truyền các chế phẩm máu: khối hồng cầu, tiểu cầu, huyết tương tươi...

- Đánh giá một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị bệnh.

2.4.6. Các biến số và cách đo lường

Bảng 2.5. Biến số nghiên cứu kết quả điều trị

Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Phương pháp thu thập
Khỏi bệnh	Ra viện, ăn uống tốt, kết quả xét nghiệm bình thường, không có di chứng	Nhi phân	Khám và đánh giá xét nghiệm
Di chứng tinh thần	Mất/giảm nhận thức		
Di chứng vận động	Trẻ mất hoặc giảm vận động khu trú hoặc toàn thân bao gồm tăng/giảm trương lực cơ hoặc liệt vận động		
Tử vong	Bệnh nhi tử vong tại bệnh viện		
Nặng xin về	Hôn mê sâu không có khả năng hồi phục		
Thời gian điều trị(ngày)	Thời gian điều trị từ lúc vào viện đến lúc ra viện	Rời rạc	Xem hồ sơ
Tiền sử đã điều trị tuyền trước	Tiền sử đã được điều trị tuyền trước	Nhi phân	Phỏng vấn, xem bệnh án
Tiền sử thở máy	Tiền sử đã được thở máy tuyền trước		
Tiền sử đặt catheter	Tiền sử đã được đặt catheter tuyền trước		
Các can thiệp tại Bệnh viện Nhi Trung ương	Các thủ thuật được thực hiện, thuốc sử dụng, máu và chế phẩm máu phải truyền tại Bệnh viện Nhi Trung ương		Khám, xem hồ sơ

2.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Triệu chứng lâm sàng được ghi nhận khi có ít nhất 2 bác sỹ chuyên ngành Sơ sinh của Trung tâm sơ sinh - Bệnh viện Nhi Trung ương xác định.

2.6. Công cụ sử dụng trong nghiên cứu

Bệnh án nghiên cứu: Phụ lục 4

2.7. Sai số, nhiễu và cách không chế

- Sai sót do người chăm sóc bệnh nhi không nhớ đầy đủ tiền sử bệnh, các yếu tố khác khi được hỏi. Do đó, nhiều bác sỹ có kinh nghiệm tham gia hỏi bệnh nhi nhiều lần và đưa ra các loại câu hỏi giúp nhớ lại.

- Sai số khi thực hiện các xét nghiệm: Các xét nghiệm được thực hiện với qui trình thống nhất trên hệ thống máy móc tự động rất cao và có sự giám sát của trưởng các đơn vị, hạn chế ảnh hưởng của người làm xét nghiệm nên kết quả có độ tin cậy cao. Nếu nghi ngờ xét nghiệm không phù hợp, bác sỹ lâm sàng hội chẩn với bác sỹ chuyên khoa xét nghiệm hoặc cho kiểm tra bằng mẫu bệnh phẩm khác hoặc làm lại bệnh phẩm đã có.

- Tất cả bệnh nhi ra viện, xin thôi điều trị, tử vong đều được đánh giá bởi 02 bác sỹ chuyên khoa sơ sinh để xác định kết quả điều trị.

- Tại thời điểm ra viện, nếu có nghi ngờ di chứng thần kinh, bệnh nhi được khám chuyên khoa thần kinh để phân loại và xác định mức độ tổn thương thần kinh.

- Số ngày điều trị, ngày can thiệp thủ thuật, ngày sử dụng kháng sinh được thống kê dựa trên hồ sơ bệnh án trước khi ra viện.

2.8. Phương pháp xử lý số liệu

- Số liệu sau khi thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu sẽ được mã hóa, nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0.

- Thống kê mô tả bao gồm tính toán các tần số, tỷ lệ của các biến định tính và tính số trung bình và trung vị của các biến số định lượng. Trắc nghiệm

chi bình phương được sử dụng để so sánh các tỷ lệ. Trắc nghiệm T-student, Anova được sử dụng để so sánh các số trung bình, hoặc trung vị. Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

- Dựa vào đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) để xác định điểm cut-off và độ nhạy, độ đặc hiệu của các chỉ số xét nghiệm nCD64, mHLA-DR, SI.

- Tỷ suất chênh OR (Odd ratio) được tính toán để tìm hiểu tương quan giữa các biến số kết quả với các biến số về đặc điểm của bệnh nhi. Mức ý nghĩa $\alpha=0,05$ và khoảng tin cậy 95% được sử dụng.

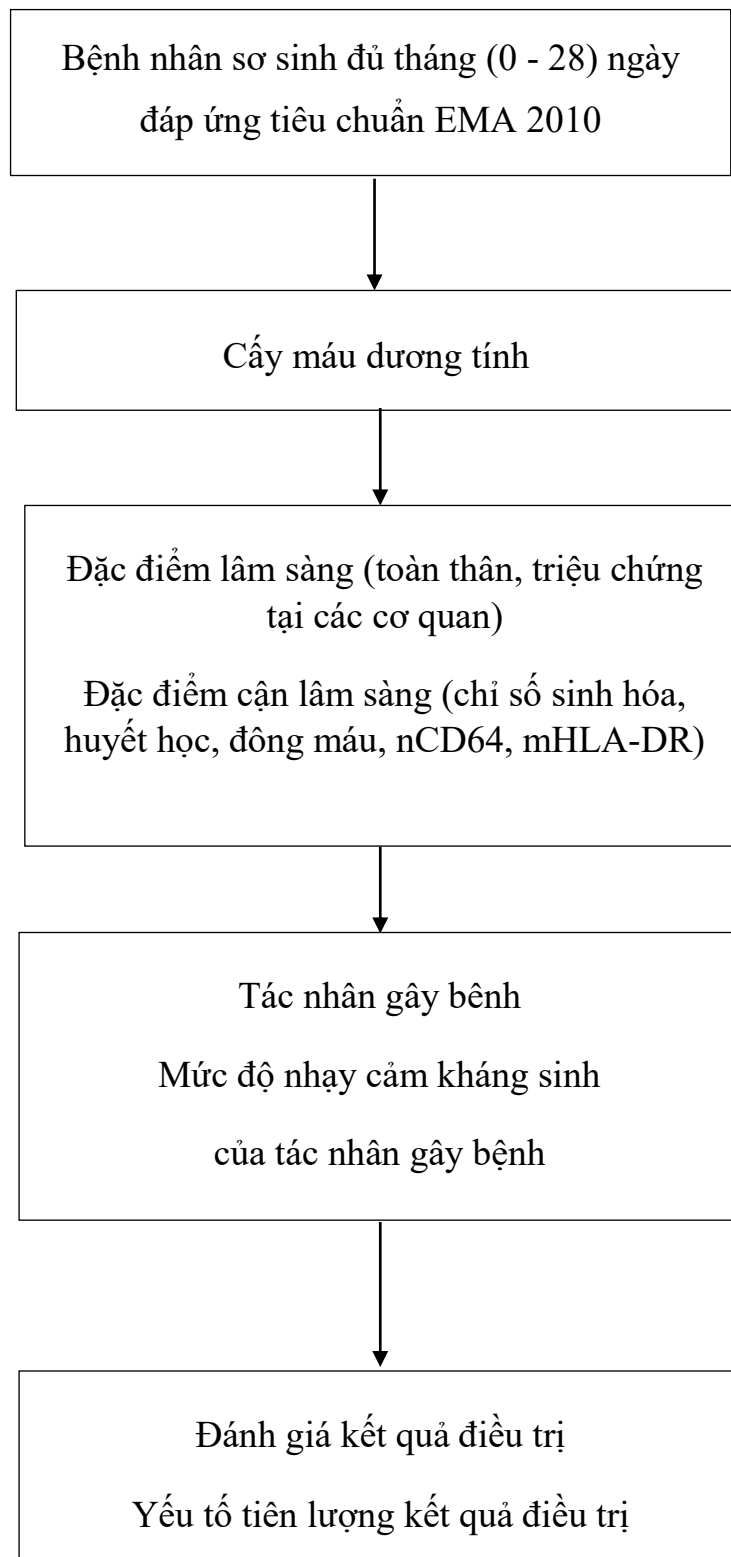
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Cha mẹ hoặc người giám hộ hợp pháp của trẻ được giải thích về việc tham gia nghiên cứu và những trường hợp đồng ý sẽ được lấy vào nghiên cứu.

Việc sử dụng các kết quả khám lâm sàng để phân tích các biến số nghiên cứu góp phần giúp cho công tác điều trị và dự phòng tốt hơn.

Nghiên cứu không ảnh hưởng đến bất kỳ quyền lợi nào của người bệnh và cộng đồng. Kết quả của nghiên cứu giúp đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở sơ sinh giúp quá trình chẩn đoán bệnh tốt hơn.

Việc tiến hành nghiên cứu được sự đồng ý của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y học Bệnh viện Nhi Trung ương theo quyết định số 332/BVNTW-VNCSKTE ngày 18/3/2020.



Hình 2.1: Sơ đồ nghiên cứu nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng

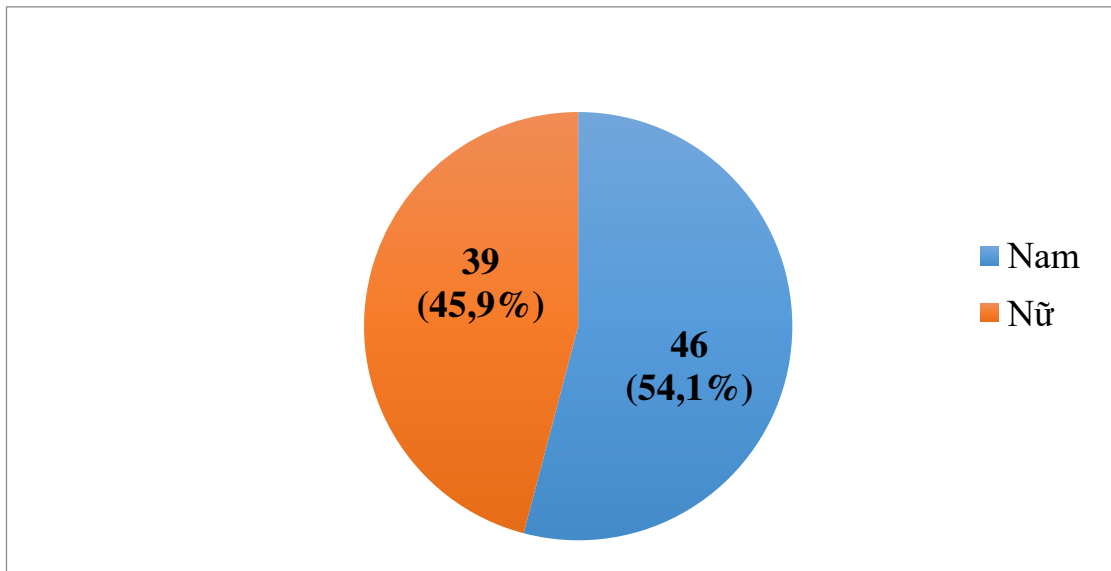
Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 1/12/2019 đến 30/4/2021, tại Trung tâm Sơ sinh – Bệnh viện Nhi Trung ương, chúng tôi đã thu thập được 85 bệnh nhi đáp ứng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng.

3.1.1. Đặc điểm chung của trẻ sơ sinh đủ tháng nhiễm khuẩn huyết.



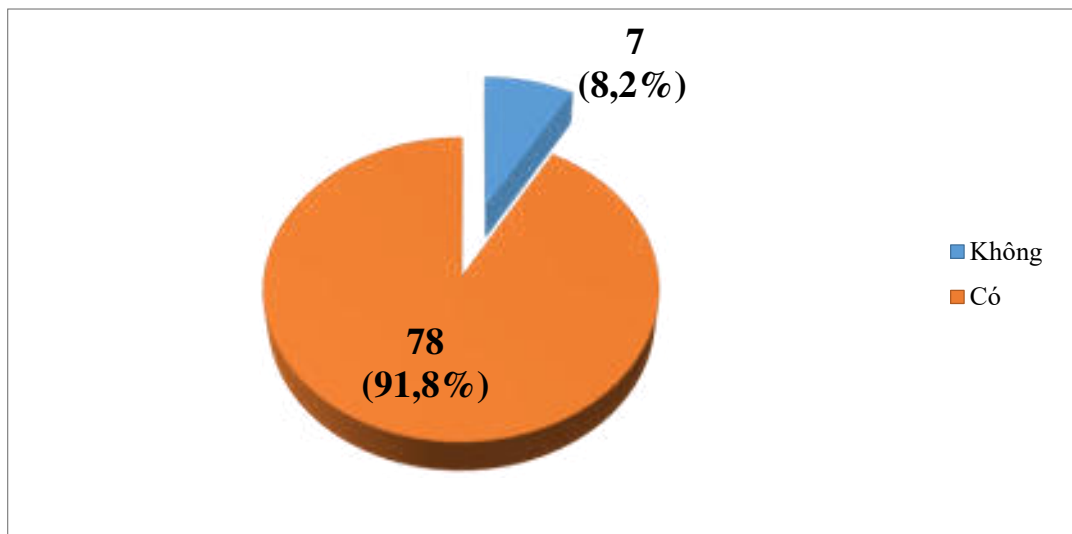
Hình 3.1. Phân bố bệnh nhi theo giới tính (n=85)

Nhận xét: Trẻ nam có 46 trường hợp, chiếm 54,1%. Trẻ nữ ít hơn, chiếm 45,9% với 39 trường hợp.

Bảng 3.1. Tuổi và tuổi thai, cân nặng của trẻ lúc nhập viện (n=85)

	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình \pm SD
Tuổi thai (tuần)	37	41	$38,6 \pm 1,1$
Tuổi lúc nhập viện (ngày)	1	28	$10,4 \pm 8,2$
Cân nặng khi sinh (gram)	1700	4100	$2918,2 \pm 548$

Nhận xét: Tuổi thai của trẻ nhập viện thấp nhất là 37 tuần, cao nhất là 41 tuần ($38,5 \pm 1,1$ tuần), cân nặng trung bình $2918,2 \pm 548$ gram, tuổi nhập viện trung bình $10,4 \pm 8,2$ ngày.

**Hình 3.2. Tình trạng điều trị ở tuyến trước (n=85)**

Nhận xét: Đa số trẻ đã được điều trị tuyến trước (91,8%).

Bảng 3.2. Chẩn đoán trước khi nhập viện (n=85)

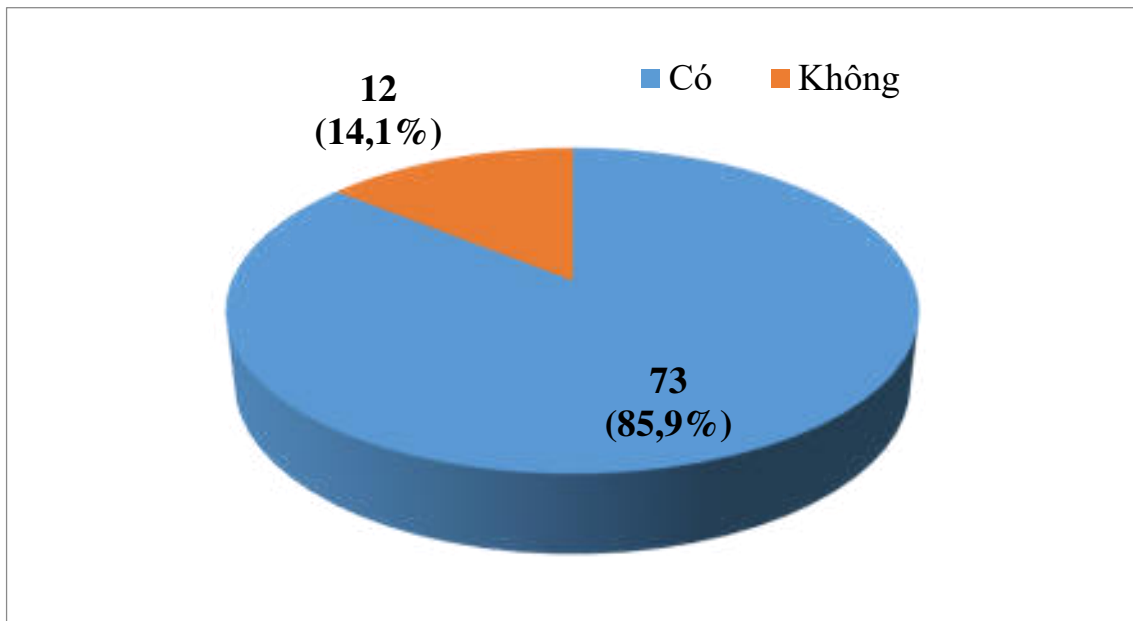
Chẩn đoán tuyến trước	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nhiễm khuẩn sơ sinh	35	41,2
Nhiễm khuẩn huyết	10	11,8
Suy hô hấp	6	7,1
Viêm phổi	6	7,1
Sốc nhiễm khuẩn	5	5,8
Viêm màng não mủ	4	4,7
Áp xe phần mềm	4	4,7
Nhọt	3	3,5
Viêm ruột hoại tử	2	2,4
Viêm ruột	2	2,4
Viêm da	1	1,2
Không điều trị tuyến trước	7	8,1
Tổng	85	100

Nhận xét: Có 35 trẻ được chẩn đoán tuyến trước là nhiễm khuẩn sơ sinh, chiếm 41,2 %. Có 5 trẻ (5,8%) được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn. Một số bệnh lý nhiễm khuẩn khu trú chiếm tỷ lệ 1,2% - 7,1%.

Bảng 3.3: Dị tật bẩm sinh của trẻ (n=85)

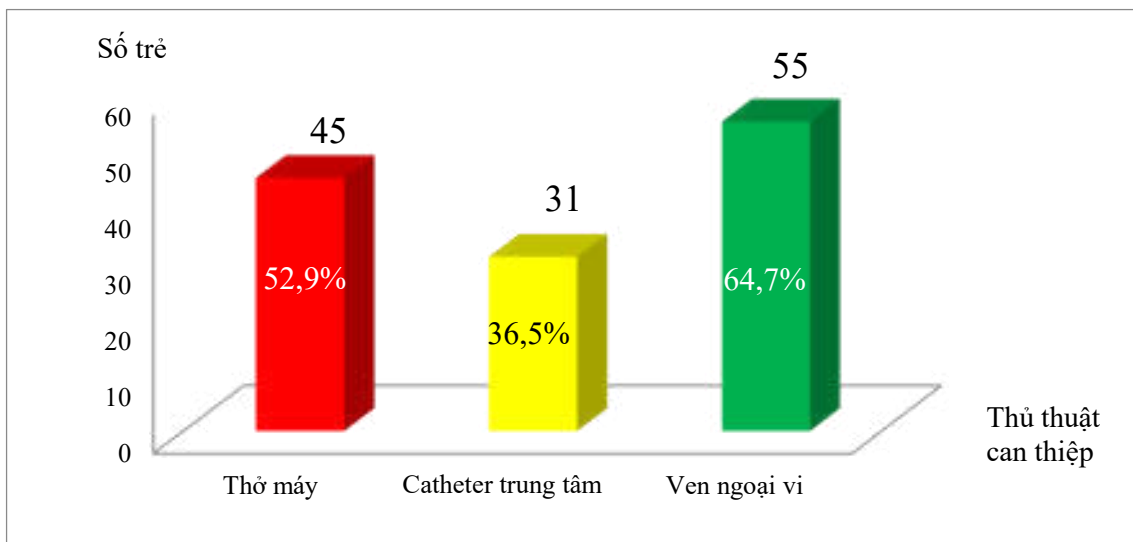
Dị tật bẩm sinh	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Không hậu môn	1	1,2
Hở hàm ếch	1	1,2
Teo tật lỗ mũi sau	1	1,2
Dị tật 6 ngón tay	1	1,2
Không có dị tật bẩm sinh	81	95,2

Nhận xét: Hầu hết trẻ (95,2%) không có dị tật bẩm sinh.



Hình 3.3: Tình trạng sử dụng kháng sinh trước khi vào viện (n=85)

Nhận xét: Đa số trẻ được sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện (85,9%), chỉ 14,1% trẻ chưa được điều trị kháng sinh.



Hình 3.4: Tình trạng can thiệp thủ thuật của bệnh nhi ở tuyến trước (n=85)

Nhận xét: Có 45 trẻ thở máy tuyến trước (52,9%), có 31 trẻ được đặt catheter trung tâm (36,5%). Có 55 trẻ được đặt ven tĩnh mạch ngoại vi (64,7%).

Bảng 3.4. Tiền sử bệnh của mẹ (n=85)

Tiền sử bệnh của mẹ thời kỳ thai	Số lượng	Tỷ lệ %
Suy giảm miễn dịch (nhiễm HIV)	1	1,2
Nhiễm khuẩn lúc mang thai (viêm phế quản, viêm nướu, nhiễm khuẩn tiết niệu)	7	8,2
Viêm sinh dục lúc mang thai	8	9,4
Viêm màng ối	2	2,4
Không có bệnh	67	78,8
Tổng	85	

Nhận xét: Có 8 người mẹ có bệnh lý viêm sinh dục (9,4%), có 2 người mẹ bị viêm màng ối (2,4%). Có 1 người mẹ nhiễm HIV (1,2%).

Bảng 3.5. Tiền sử cuộc đẻ (n=85)

Tiền sử cuộc đẻ	Số lượng	Tỷ lệ %
Mẹ sốt trước và trong quá trình chuyển dạ	8	9,5
Ối vỡ sớm > 12 giờ	3	3,5
Nước ối bẩn	4	4,7
Tim thai nhanh	4	4,7
Rau tiền đạo	2	2,4
Bình thường	64	75,2
Sinh thường	43	50,6
Sinh mổ	42	49,4

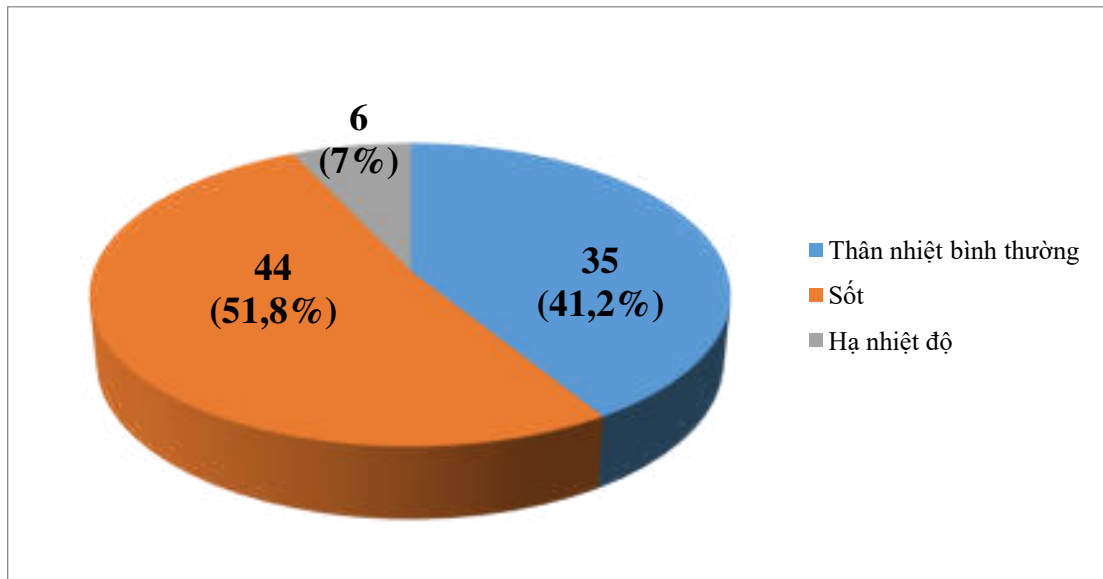
Nhận xét: Đa số trẻ có tiền sử cuộc đẻ bình thường (75,2%). Có 8 trẻ có mẹ sốt trong quá trình chuyển dạ (9,5%), có 4 trường hợp nước ối bẩn (4,7%). Tỷ lệ trẻ sinh thường tương đương và sinh mổ.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của trẻ sơ sinh đủ tháng nhiễm khuẩn huyết

Bảng 3.6. Thời điểm khởi phát nhiễm khuẩn của trẻ (n = 85)

Thời điểm khởi phát nhiễm khuẩn	Số lượng	Tỷ lệ %	Giá trị p
Sớm (≤ 72 giờ)	52	61,2	< 0,05
Muộn (>72 giờ)	33	38,8	
Tổng	85	100	

Nhận xét: Có 52 trẻ biểu hiện nhiễm khuẩn sớm (61,2%) và 33 trẻ có biểu hiện nhiễm khuẩn muộn (38,8%). Sự khác biệt về thời điểm khởi phát nhiễm khuẩn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Hình 3.5: Thân nhiệt của bệnh nhi (n=85)

Nhận xét: Bệnh nhi sốt chiếm tỷ lệ cao (51,8%). Có 6 trường hợp hạ nhiệt độ (7%), có 35 trẻ thân nhiệt bình thường (41,2%).

Bảng 3.7. Đặc điểm hô hấp của trẻ (n=85)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Triệu chứng lâm sàng		
Thở nhanh	30	35,3
Rút lõm lồng ngực	29	34,1
Cơn ngừng thở > 20 giây	4	4,7
Giảm SpO ₂	64	75,3
Rale phổi	18	21,2
Hình thức hô hấp		
Tự thở	26	30,6
Thở oxy	29	34,1
Thở máy	30	35,3
Tổng	85	100

Nhận xét: Chỉ có 30,6% trẻ tự thở, đa số trẻ suy hô hấp, cần hỗ trợ thở bằng thở oxy hoặc thở máy (69,4%). Có 21,2% bệnh nhicórale phổi.

Bảng 3.8. Triệu chứng tuần hoàn của trẻ (n=85)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Nhịp tim nhanh	44	51,8
Sốc	25	29,4
Sử dụng thuốc vận mạch	25	29,4
Refill > 3 giây	25	29,4
Vân tím	19	22,4
Thiếu niệu	15	17,6
Hạ huyết áp	13	15,3

Nhận xét: Trẻ có nhịp tim nhanh chiếm 51,8%. Có 29,4% trẻ sốc. Tất cả bệnh nhi sốc đều được dùng vận mạch tại thời điểm chẩn đoán. Có 17,6% trẻ thiếu niệu.

Bảng 3.9. Triệu chứng tiêu hóa của trẻ (n=85)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Triệu chứng lâm sàng		
Bú kém	79	92,9
Chậm tiêu	60	70,6
Chướng bụng	37	43,5
Gan to	8	9,4
Nôn	4	4,7
Tiêu chảy	2	2,4
Lách to	1	1,2
Hình thức dinh dưỡng		
Nuôi dưỡng tĩnh mạch toàn phần	43	50,6
Ăn đường miệng	32	37,6
Nuôi dưỡng tĩnh mạch bán phần	10	11,8
Tổng	85	100

Nhận xét: Đa số trẻ bú kém (92,9%). Có 43,5% trẻ chướng bụng, 2,4% trẻ tiêu chảy. Có 8 trẻ gan to (9,4%). Hình thức dinh dưỡng chủ yếu là nuôi dưỡng hoàn toàn qua đường tĩnh mạch (50,6%) và đường miệng (37,6%).

Bảng 3.10. Triệu chứng thần kinh của trẻ (n=85)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Li bì	25	29,4
Kích thích	10	11,8
Co giật	2	2,4
Tăng trương lực cơ	2	2,4
Giảm trương lực cơ	1	1,2
Không có biểu hiện thần kinh	45	52,8
Tổng	85	100

Nhận xét: Có 29,4% trẻ li bì, 11,8% kích thích. Có 2 trẻ co giật, 2 trẻ tăng trương lực cơ.

Bảng 3.11. Triệu chứng da, niêm mạc của trẻ (n=85)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Phù cứng bì	17	20,0
Xuất huyết dưới da	15	17,6
Vàng da	10	11,8
Áp xe trên da	3	3,5
Nhọt	3	3,5
Hoại tử da	2	2,4
Ban trên da	2	2,4
Viêm da mũ	1	1,2
Không có tổn thương da	32	37,6
Tổng	85	100

Nhận xét: Phù cứng bì là triệu chứng ngoài da hay gặp nhất (20%). Xuất huyết dưới da và vàng da chiếm tỷ lệ lần lượt 17,6% và 11,7%. Có 2,4% trẻ có ban trên da và 2,4% trẻ có hoại tử da.

Bảng 3.12. Tóm tắt các đặc điểm lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh đủ tháng

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Sốt	44	51,8
Thở nhanh	30	35,3
Con ngừng thở > 20 giây	4	4,7
Giảm SpO ₂	64	75,3
Rale phổi	18	21,2
Nhịp tim nhanh	44	51,8
Sốc	25	29,4
Refill > 3 giây	25	29,4
Vân tím	19	22,4
Thiểu niệu	15	17,6
Hạ huyết áp	13	15,3
Bú kém	79	92,9
Chậm tiêu	60	70,6
Chướng bụng	37	43,5
Gan to	8	9,4
Tiêu chảy	2	2,4
Li bì	25	29,4
Kích thích	10	11,8
Co giật	2	2,4
Tăng trương lực cơ	2	2,4
Giảm trương lực cơ	1	1,2
Phù cứng bì	17	20,0
Xuất huyết dưới da	15	17,6
Vàng da	10	11,8
Áp xe trên da	3	3,5
Nhọt	3	3,5
Hoại tử da	2	2,4
Ban trên da	2	2,4
Viêm da mủ	1	1,2

Nhận xét: Bú kém là triệu chứng có tỷ lệ cao nhất (92,9%), tiếp theo là giảm spO₂ (75,3%), chậm tiêu (70,6%), nhịp tim nhanh (51,8%), sốc (29,4%), li bì (29,4%). Phù cứng bì chiếm tỷ lệ 20%, xuất huyết dưới da chiếm 17,6%.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của trẻ

Bảng 3.13: Nồng độ Hct trong máu ngoại vi (n=85)

Chỉ số	Trung bình Hct \pm SD (%)	Thiếu máu (Hct <45%) (Số lượng, %)	Không thiếu máu Hct \geq 45% (Số lượng, %)
Chung (n=85)	40,3 \pm 7,3	62 (72,9)	23 (27,1)
Theo nhóm căn nguyên gây bệnh			
Gram (+) (n= 33)	42,1 \pm 5,9	21 (63,6)	12 (36,4)
Gram (-) (n=44)	39,8 \pm 7,2	35 (79,5)	9 (20,5)
Nấm (n = 8)	36,1 \pm 11,2	6 (75)	2 (25)
Theo từng căn nguyên gây bệnh			
<i>S. aureus</i> (n=24)	42,2 \pm 6,1	14 (58,3)	10 (41,7)
<i>K.pneumonia</i> (n=14)	41,4 \pm 8,1	10 (71,4)	4 (28,6)
<i>E.coli</i> (n=14)	40,3 \pm 7,4	12 (85,7)	2 (14,3)
<i>S. agalactiae</i> (n=7)	42,1 \pm 6,8	2 (28,5)	5 (71,5)
Nấm <i>Candida</i> (n=8)	36,1 \pm 11,2	6 (75)	2 (25)
Khác (n=18)	40,6 \pm 6,2	18(100)	0

Nhận xét: Nồng độ Hct trung bình của nhóm nghiên cứu là 40,3 \pm 7,3%. Trẻ thiếu máu chiếm tỷ lệ cao (72,9%).

Bảng 3.14. Số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi (n=85)

Chỉ số	Trung bình (10 ⁹ tế bào/L)	BC tăng (số lượng,%)	BC giảm (số lượng, %)	Bình thường (số lượng,%)
Chung (n=85)	16,78±10,31 (21,50-54,98)	35 (41,2)	13 (15,4)	37 (43,4)
Theo nhóm căn nguyên gây bệnh				
Gram (+) (n= 33)	17,75 ± 10,63 (13,98 – 21,52)	16 (48,5)	4(12,1)	13 (39,4)
Gram (-) (n=44)	15,45 ± 9,48 (12,56 ± 18,33)	16 (36,3)	8 (18,2)	20 (45,5)
Nấm (n = 8)	19,97 ± 13,45 (8,72 – 31,22)	3(37,5)	1(12,5)	4 (50)
Theo từng loại căn nguyên				
<i>S. aureus</i> (n=24)	19,48 ± 11,22	13 (54,2)	2 (8,3)	9 (37,5)
<i>K. pneumonia</i> (n=14)	15,12 ± 32,46	6 (42,9)	2 (14,2)	6 (42,9)
<i>Nấm Candida</i> (n = 8)	19,97 ± 13,45 (8,73 ± 31,22)	3(37,5)	1(12,5)	4 (50)
<i>E. coli</i> (n=14)	17,17 ± 10,05	6 (42,9)	2 (14,2)	6 (42,9)
<i>S. agalactiae</i> (n=7)	11,75 ± 7,46	2 (28,5)	2 (28,5)	3 (43)
<i>Khác</i> (n=18)	17,42±10,80	5 (27,8)	4 (22,2)	9 (50)

Nhận xét: Số lượng bạch cầu trong máu trung bình là 16,78±10,31 (10⁹/L). Có 41,2% trẻ tăng BC, 15,4% trẻ giảm BC.

Bảng 3.15. Giá trị của tiểu cầu trong máu ngoại vi (n=85)

Giá trị tiểu cầu	Trung bình ± SD (10 ⁹ tế bào/L)	Thấp (số lượng, %)	Bình thường (số lượng, %)
Chung	211,69± 204,45	42 (49,6)	43 (50,4)
Theo nhóm căn nguyên gây bệnh			
Gram (-) (n=44)	161,84±179,06	26 (59,1)	18 (40,9)
Gram (+) (n=33)	303,15±224,00	10 (30,3)	23 (69,7)
Nấm <i>Candida</i> (n=8)	108,63±89,77	6 (75)	2(25)
Theo từng căn nguyên gây bệnh			
<i>S. aureus</i> (n=24)	359,63 ± 221,79	5 (20,8)	19 (79,2)
<i>K. pneumonia</i> (n=14)	146,50 ± 190,73	5(35,7)	9 (64,3)
<i>E. coli</i> (n=14)	199,57 ± 179,24	6 (42,9)	8 (57,1)
<i>S. agalactiae</i> (n=7)	176,57 ± 170,48	3 (42,8)	4 (57,2)
Nấm <i>Candida</i> (n=8)	108,63±89,77	6 (75)	2(25)
<i>Khác</i> (n=18)	279,80± 190,20	17 (94,4)	1 (5,6)

Nhận xét: Số lượng trung bình tiểu cầu trong máu là 211,69±204,45 (10⁹/L). Có 49,6% trẻ có tiểu cầu <100x10⁹/L. Không có trẻ tăng tiểu cầu máu.

Bảng 3.16. Nồng độ của CRP (n=85)

CRP máu	Trung bình (mg/L)	Tăng (số lượng, %)	Bình thường (số lượng,%)
Chung	84,2 ± 76,8	75 (88,3)	10 (11,7)
Theo nhóm căn nguyên gây bệnh			
Gram (-) (n=44)	87,9 ± 80,4	38 (86,4)	6 (13,6)
Gram (+) (n =33)	88,6 ± 76,4	32 (96,9)	1 (3,1)
Nấm (n = 8)	45,4 ± 49,1	5 (62,5)	3 (37,5)
Theo từng căn nguyên gây bệnh			
<i>S. aureus</i> (n=24)	88,5 ± 67,2	23 (95,8)	1 (4,2)
<i>K. pneumonia</i> (n=14)	75,3 ± 53,6	13 (92,8)	1 (7,2)
<i>E. coli</i> (n=14)	107,9 ± 113,3	11 (78,6)	3 (21,4)
Nấm <i>Candida</i> (n = 8)	45,4 ± 49,1	5 (62,5)	3 (37,5)
<i>S. agalactiae</i> (n=7)	97,9 ± 97,5	7 (100)	0
<i>Khác</i> (n=18)	42,2 ± 35,7	16 (88,9)	2 (11,1)

Nhận xét: Nồng độ CRP trung bình trong máu là 84,2±76,8 mg/L, hầu hết trẻ có CRP tăng (88,3%).

Bảng 3.17. Đánh giá tình trạng đông máu (n=80)

	Trung bình	Giảm (số lượng,%)	Bình thường (số lượng,%)	Tăng (số lượng,%)
Prothrombin (%)	65,5 ± 26,2	48 (60)	32 (40)	
APTT (giây)	47,5 ± 23,3		34 (42,5)	46 (57,5)
Fib (giây)	3,5 ± 1,5		40 (50)	40 (50)

Nhận xét: Có 60% trẻ giảm prothrombin, 57,2% và 50% trẻ tăng APTT và Fib.

Bảng 3.18: Định lượng nồng độ một số chỉ số hóa sinh trong máu (n=85)

Chỉ số	Trung bình (mmol/L)	Thấp (Số lượng,%)	Bình thường (Số lượng,%)	Cao (Số lượng,%)
Na ⁺	134,3 ± 5,2	42 (49,4)	38(44,7)	5 (5,9)
K ⁺	4,6 ± 1,4	8 (9,4)	44 (51,8)	33 (38,8)
Glucose	5,6 ± 5,1	2(2,3)	63 (74,1)	20 (23,6)
GOT	511,7± 185,3		46 (54,1)	39 (45,9)
GPT	272,2 ± 89,6		67(78,8)	18 (21,2)
Ure	29,5±5.1		67 (78,8)	18 (21,2)
Creatinin	76,7±42,8		60 (70,8)	25 (29,2)
Albumin	7,9±6,6	50 (58,8)	35 (41,2)	

Nhận xét: Hạ Natri là rối loạn điện giải hay gặp nhất (49,4%), đa số trẻ có đường huyết bình thường. Có 45,9% trẻ tăng GOT. Có 29,2% trẻ tăng creatinin và 58,8% trẻ giảm albumin máu.

Bảng 3.19: Định lượng các chỉ số khí máu (n=51)

Chỉ số (mmol/L)	Thấp (Số lượng,%)	Bình thường (Số lượng,%)	Cao (Số lượng,%)	Trung bình (mmol/L)
pH (n=51)	35 (68,6)	15 (29,4)	1 (2,0)	7,2 ± 1,2
BE (n=51)	24 (47,1)	27 (52,9)		-6,8 ± 8,1
Lactat (n=51)		5 (9,9)	46 (90,1)	5,1 ± 3,7

Nhận xét: Nghiên cứu của chúng tôi có 51/85 trẻ có chỉ định làm khí máu. Có 68,6% trẻ có toan máu (pH thấp), đa số trẻ có lactat > 2mmEq/L.

Định lượng các chỉ số miễn dịch

Đây là nghiên cứu lần đầu tiên tại Việt Nam về các giá trị của các chỉ số miễn dịch nCD64, mHLA-DR và chỉ số nhiễm khuẩn huyết SI trên trẻ sơ sinh. Chúng tôi đã định lượng các chỉ số trên 85 trẻ NKH cấy máu dương tính, 50 trẻ không nhiễm khuẩn, 175 trẻ nhiễm khuẩn cấy máu âm tính và ghi nhận được các kết quả sau:

Bảng 3.20: Giá trị n CD64, m HLA-DR, SI của trẻ nhiễm khuẩn huyết và không nhiễm khuẩn (n=135)

Chỉ số	Nhiễm khuẩn huyết (n=85)	Không nhiễm khuẩn (n=50)	Giá trị p
nCD64 (phân tử/tế bào)	10167,1 ± 6136,9 (1198 -32965)	1900,9 ± 1589,1 (238 - 7569)	< 0,01
mHLA-DR (phân tử/tế bào)	9898,4 ± 14173,9 (434 – 96881)	30476,8 ± 20205,1 (3052 -93049)	< 0,01
SI	274,6 ± 287,5 (18,7 - 1376,8)	7,9 ± 5,5 (1 – 22)	< 0,01

Nhận xét: Giá trị nCD64 và SI cao hơn và mHLA-DR thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không có nhiễm khuẩn ($p < 0,01$).

Bảng 3.21: Giá trị n CD64, m HLA-DR, SI của trẻ nhiễm khuẩn huyết cấy máu dương tính và nhiễm khuẩn cấy máu âm tính (n=257)

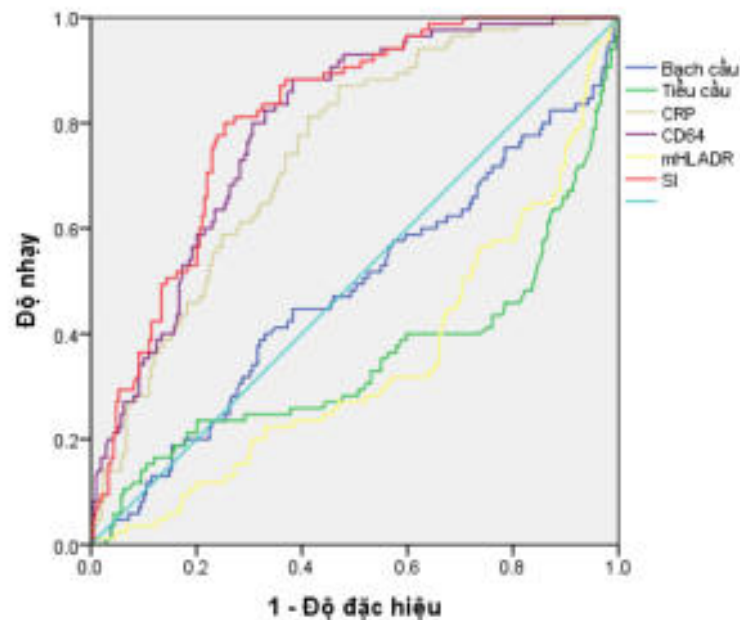
Chỉ số	Nhiễm khuẩn huyết cấy máu dương tính (n=85)	Nhiễm khuẩn cấy máu âm tính (n=172)	Giá trị p
nCD64 (phân tử/tế bào)	10167,1 ± 6136,9 (1198 -32965)	5985,1 ± 4916,3 (783 - 47953)	< 0,01
mHLA-DR (phân tử/tế bào)	9898,4 ± 14173,9 (434 – 96881)	13897,1 ± 27223,2 (7 – 311904)	> 0,05
SI	274,6 ± 287,5 (18,7 - 1376,8)	(153,3 – 570,0) 3,5 - 7313	> 0,05

Nhận xét: nCD64 của nhóm NKH cấy máu dương tính cao hơn có ý nghĩa so với nhóm nhiễm khuẩn sơ sinh cấy máu âm tính, $p < 0,01$. Không có sự khác biệt về giá trị mHLA – DR và SI giữa nhóm 2 nhóm, $p > 0,05$.

Bảng 3.22: Định lượng nCD64, mHLA-DR và SI theo nhóm căn nguyên gây bệnh (n=85)

Chỉ số	Gram âm (n=44)	Gram dương (n=33)	Nấm (n=8)
nCD64 (phân tử/tế bào)	9360,5±5819,8 (1198 - 32965)	11024,8±6147,1 (2648 - 29954)	11064,6±7915,5 (4511 - 27876)
mHLA-DR (phân tử/tế bào)	8137,6±10040,2 (434 - 51783)	11935,9±17109,1 (1532 -96881)	11177,8±20309,2 (973 -60207)
SI	287,3±303,6 (30,2 - 1376,8)	243,6±265,3 (18,7 - 1126,0)	332,5±307,1 (28,1 - 876,0)

Nhận xét: Giá trị nCD64 và SI cao hơn, mHLA-DR thấp hơn ở cả 3 nhóm so với chỉ số của nhóm không nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, sự khác biệt về giá trị của các chỉ số nCD64, mHLA-DR, SI giữa các nhóm trẻ nhiễm các căn nguyên khác nhau không có ý nghĩa thống kê.



Hình 3.6. Diện tích dưới đường cong ROC khảo sát giá trị của các chỉ số xét nghiệm trong chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh

Cụ thể hơn về giá trị của đường cong ROC, chúng tôi có bảng số liệu sau:

Bảng 3.23: Diện tích dưới đường cong ROC khảo sát giá trị của các chỉ số xét nghiệm trong chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh

<i>Chỉ số</i>	<i>Diện tích dưới đường cong (AUC)</i>	<i>Giá trị p</i>
Bạch cầu	0,48	0,60
Tiểu cầu	0,34	0,00
CRP	0,74	0,00
nCD64	0,80	0,00
mHLA-DR	0,34	0,00
SI	0,80	0,00

Area Under the Curve – AUC: Diện tích dưới đường cong

Nhận xét: SI và nCD64 có giá trị chẩn đoán cao nhất (AUC = 0,8, p = 0,00), mHLA-DR có giá trị chẩn đoán thấp (AUC = 0,34, p = 0,00), CRP, tiểu cầu có giá trị chẩn đoán trung bình.

Bảng 3.24. Độ nhạy và độ đặc hiệu của các xét nghiệm tại điểm cut-off

<i>Chỉ số</i>	<i>Độ nhạy (%)</i>	<i>Độ đặc hiệu (%)</i>
Bạch cầu > 20x10 ⁹ /L	41,3	64,4
Tiểu cầu < 100x10 ⁹ /L	51,3	16,5
CRP > 15mg/L	88,1	44,5
nCD64 > 5004 phân tử/tế bào	88,2	62,1
mHLA-DR < 6886 phân tử/tế bào	33,0	35,0
SI > 29,1	95,1	41,2

Nhận xét: Tại các giá trị cut-off, SI > 29,1 và nCD64 > 5004 phân tử/tế bào có độ nhạy cao nhất (95,1% và 88,2%), nCD64 > 5004 phân tử/tế bào có độ đặc hiệu cao nhất (0,62).

Bảng 3.25: Thay đổi bạch cầu, protein, glucose trong dịch não tủy (n=26)

Chỉ số	Số lượng	Tỷ lệ %
Bạch cầu (tế bào/ml) (n=26)		
>21	12	46,2
≤ 21	14	53,8
Protein (g/L) (n=21)		
>1g	14	66,7
≤ 1g	7	33,3
Glucose (mmol/L) (n=21)		
< 2,2	3	14,3
≥ 2,2	18	85,7

Nhận xét: Chúng tôi có 26 trẻ được chỉ định chọc dịch não tủy. 12/26 trẻ có bạch cầu dịch não tủy tăng (> 21 tế bào/ml), 14/26 trẻ có protein dịch não tủy tăng (>1g/L).

Bảng 3.26. Hình ảnh tổn thương trên siêu âm ổ bụng (n= 26)

Chỉ số	Số lượng	Tỷ lệ %
Gan to	8	30,7
Lách to	1	3,8
Dịch tự do ổ bụng	2	7,7
Không tổn thương	15	57,8
Tổng	26	100

Nhận xét: Trong số 26 trẻ được chỉ định siêu âm ổ bụng, 8 trẻ có gan to, 1 trẻ có lách to và 2 trẻ có dịch tự do ổ bụng.

Bảng 3.27. Tổn thương trên phim chụp xquang phổi (n = 70)

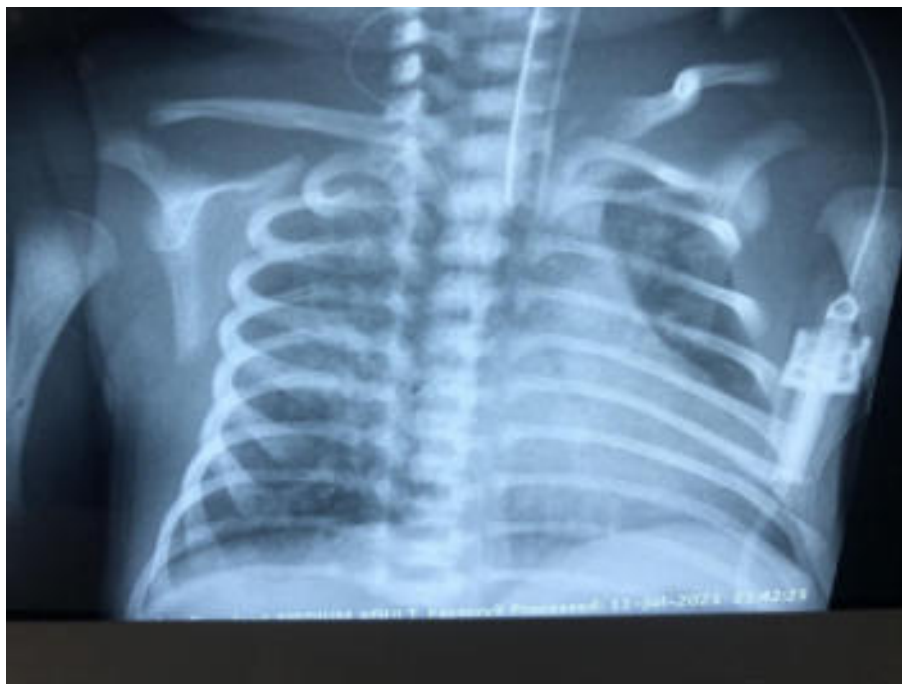
Loại tổn thương	Số lượng	Tỷ lệ %
Viêm phổi	24	34,3
Viêm phế quản phổi	15	21,4
Tràn dịch màng phổi	4	5,7
Tràn khí màng phổi	2	2,8
Nang phổi bội nhiễm	1	1,5
Không tổn thương	24	34,3
Tổng	70	100

Nhận xét: Có 70 trẻ được chỉ định chụp Xquang ngực. Tổn thương thể hiện trên phim chủ yếu là viêm phổi (34,3%) và viêm phế quản phổi (21,4%).

**Hình 3.7: Hình ảnh xquang bệnh nhi Nguyễn Bảo H. tràn dịch màng phổi**



*Hình 3.8: Hình ảnh phim Xquang bệnh nhi Nguyễn Thị G. viêm phổi
đông đặc*



Hình 3.9: Hình ảnh phim Xquang bệnh nhi Trần Thái S. viêm phế quản phổi

Bảng 3.28: Tổn thương trên phim chụp sọ cắt lớp não/ siêu âm thóp hoặc chụp cộng hưởng từ (n=26)

Loại tổn thương	Số lượng	Tỷ lệ %
Xuất huyết não	1	3,8
Tụ mủ dưới màng cứng	3	11,5
Viêm màng não	5	19,2
Không thấy tổn thương	17	65,5
Tổng	26	100

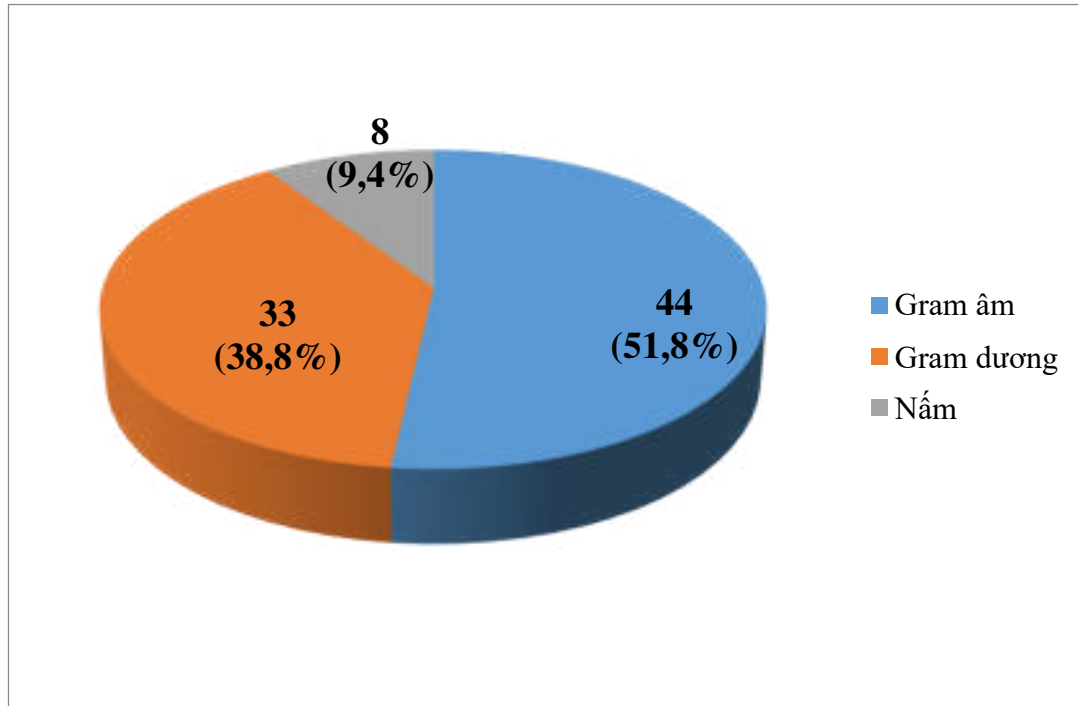
Nhận xét: Có 26 trẻ được chỉ định thăm dò hình ảnh sọ não. Có 9/26 trẻ có hình ảnh bất thường sọ não, chiếm 35,5%.

Bảng 3.29. Tóm tắt các đặc điểm cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh đủ tháng

Đặc điểm	Số lượng, tỷ lệ %
Thiếu máu (Hct <45%)	62 (72,9)
Tăng bạch cầu (> 20x10 ⁹ /L)	35 (41,2)
Giảm bạch cầu (< 20x10 ⁹ /L)	13 (15,4)
Giảm tiểu cầu (< 100x10 ⁹ /L)	42 (49,6)
Tăng CRP (15mg/L)	75 (88,3)
Giảm prothrombin (<60%)	48 (60)
Hạ natri máu (<135 mmol/L)	42 (49,4)
Tăng kali máu (>5,5 mmol/L)	33 (38,8)
Hạ đường máu (<2,5 mmol/L)	2 (2,3)
Tăng GOT (≥ 61mg/L)	39 (45,9)
Tăng creatinin (> 44 umol/L)	25 (29,2)
Giảm albumin (< 30 g/L)	50 (58,8)
Toan máu (pH< 7,35)	35 (68,6)
Tăng lactat ()	46 (90,1)
Bạch cầu DNT tăng (>21/ml)	12 (46,2)
Viêm phổi	24 (34,3)
Viêm phế quản phổi	15 (21,4)
Chỉ số miễn dịch	Giá trị
nCD64 trung bình (phân tử/tế bào)	10167,1 ± 6136,9
mHLA-DR trung bình (phân tử/tế bào)	9898,4 ± 14173,9
SI trung bình	274,6 ± 287,5

3.2. Xác định tác nhân thường gặp gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh và mức độ nhạy cảm với kháng sinh

3.2.1. Đặc điểm tác nhân gây bệnh gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng



Hình 3.10: Phân loại vi sinh vật theo tính chất bắt màu khi nhuộm Gram (n=85)

Nhận xét: Vi khuẩn Gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất 51,8%, vi khuẩn Gram dương chiếm 38,8 %, nấm 9,4%.

Bảng 3.30: Phân bố các loại căn nguyên gây bệnh thời điểm khởi phát

Căn nguyên gây bệnh	Khởi phát sớm (số lượng,%)	Khởi phát muộn (số lượng, %)	Giá trị P
Căn nguyên gây bệnh theo nhóm			
Gram âm (n=44)	34 (77,2)	10 (22,8)	< 0,01
Gram dương (n=33)	10 (30,3)	23 (69,7)	< 0,05
Nấm (n=8)	8 (100)	0	
Căn nguyên gây bệnh theo định danh			
GBS (n=7)	3 (42,8)	4 (57,2)	
<i>S. aureus</i> (n =24)	5 (20,8)	19 (79,2)	
<i>E. coli</i> (n=14)	7 (50)	7 (50)	
<i>K. pneumonia</i> (n=14)	12 (85,7)	2 (14,3)	
<i>C. albicans</i> (n=4)	4 (100)	0	
Khác (n=22)	21 (95,5)	1 (4,5)	
Tổng	52	33	

Nhận xét: Đối với NKH sớm, Gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất 77,3%. Trong nhóm NKH muộn, vi khuẩn Gram dương gặp nhiều nhất (69,7%), chủ yếu là *S. aureus* (79,2%). 8 trẻ nhiễm nấm đều thuộc nhóm khởi phát sớm.

Bảng 3.31: Kết quả cấy máu theo định danh vi sinh vật (n=85)

Vi sinh vật	Số lượng	Tỷ lệ %
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	28,2
<i>Escherichia coli</i>	14	16,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	16,5
<i>Group B streptococcus</i>	7	8,2
<i>Serratia marcescens</i>	4	4,7
<i>Candida albicans</i>	4	4,7
<i>Burkholderia cepacia</i>	3	3,5
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	3	3,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1,2
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	1,2
<i>Enterococcus faecium</i>	1	1,2
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	1	1,2
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	1	1,2
<i>Candida tropicalis</i>	1	1,2
<i>Candida krusei</i>	1	1,2
<i>Candida parapsilosis</i>	1	1,2
<i>Candida guilliermondii</i>	1	1,2
<i>Bacillus cereus</i>	1	1,2
Tổng	85	100

Nhận xét: *S. aureus* là căn nguyên gây bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất (28,2%), *E. coli* và *K. pneumonia* chiếm 16,5%, *GBS* chiếm 8,2%

Bảng 3.32. Phân bố vi khuẩn theo giới tính (n=85)

Loại VK	Nam Số lượng, (%)	Nữ Số lượng, (%)	Giá trị p
Theo nhóm căn nguyên			
Gram (+) (n=33)	15 (45,5)	18 (54,5)	> 0,05
Gram (-) (n=44)	26 (59,1)	18 (40,9)	< 0,05
Nấm <i>Candida</i> (n=8)	5 (62,5)	3 (37,5)	-----
Theo từng căn nguyên gây bệnh			
<i>S. aureus</i> (n=24)	8 (33,3)	16 (66,7)	
<i>E. coli</i> (n=14)	8 (57,1)	6 (42,9)	
<i>K. pneumonia</i> (n =14)	8 (57,1)	6 (42,9)	
<i>GBS</i> (n=7)	6 (85,7)	1 (14,3)	
<i>S. marcescens</i> (n=4)	1 (25,5)	3 (75,5)	
<i>C. albicans</i> (n=4)	3 (75,5)	1 (25,5)	
<i>Khác</i> (n = 18)	12 (66,7)	6 (33,3)	

Nhận xét: Trong nhóm trẻ nhiễm vi khuẩn Gram âm, tỷ lệ nam cao hơn nữ, $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về giới trong nhóm nhiễm vi khuẩn Gram dương.

3.2.2. Mức độ nhạy cảm của tác nhân gây bệnh với kháng sinh

Bảng 3.33: Tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn (n=85)

Kháng sinh	Nhạy		Trung gian		Kháng	
	n	%	n	%	N	%
Ceftriaxon	16	61,5	0		10	38,5
Vancomycin	33	100	0		0	0
Ertapenem	13	81,3			3	18,7
Meropenem	22	78,6			6	21,4
Meropenem	12	63,2			7	36,8
Imipenem	17	70,8			7	29,2
Tobramycin	12	63,2	1	5,2	6	31,6
Cefoxitin	10	47,6			11	52,4
Ciprofloxacin	33	73,3			12	26,7
Ceftazidim	11	44,0			14	56,0
Cefepime	7	70,0			3	30,0
Amikacin	25	65,8	4	10,5	9	23,7
Oxacilin	4	13,8			25	86,2
Ampicillin + Sulbactam	6	21,4			22	78,6
Benzylpenicillin	5	20,0			23	80,0
Piperacacillin + Tazobactam	12	80,0			3	20,0
Aztreonam	12	85,7			2	14,3
Cefotaxim	3	20,0			12	80,0
Cefazolin	1	33,3			2	66,7
Cefoperazone	1	50,0			1	50,0
Fosmicin	4	66,7			2	33,3
Gentamycin	31	58,5	4	7,5	18	34,0
Moxifloxacin	29	85,3			5	14,7
Levofloxacin	37	66,1	11	19,6	8	14,3
Casopofungin	8	100				
Fluconazol	8	100				
Micafungin	8	100				
Voriconazole	8	100				
Amphotericin B	8	100				

Nhận xét: Kháng sinh có tỷ lệ nhạy cao là vancomycin (100%), moxifloxacin (85,3%), ertapenem (81,3%), meropenem (78,6%). Kháng sinh có tỷ lệ kháng cao gồm cefotaxim (80,0%), benzylpenicillin (80,0%), ceftazidim (56%), Cefoperazone (50%). Casopofungin, micafungin, voriconazole, amphotericin B còn nhạy với *Candida*.

Bảng 3.34: Tỷ lệ nhạy với kháng sinh của các loại vi khuẩn (n=85)

Loại KS	<i>K.pneumonia</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C.albicans</i>
Ceftriaxon	4/8	6/9	3/4				
Vancomycin					7/7	24/24	
Ertapenem		4/9		2/2			
Meronem	11/12	6/9		1/2			
Meropenem	3/4	3/8		2/2		2/24	
Imipenem	6/8	8/11					
Clindamycin					2/7	1/16	
Tobramycin		4/8	3/4				
Cefoxitin	3/8	5/9	1/4				
Ciprofloxacin	5/8	3/7	1/2	2/2		17/24	
Ceftazidim	5/11	4/6	3/4				
Cefepime	2/12	4/10					
Amikacin	6/8	12/13	3/4				
Oxacilin					4/7		
Ampiillin+ Sulbactam		2/11			2/7	1/24	
Benzylpenicillin					5/7		
Piperacillin +Tazobactam	5/9	3/11	1/1			1/24	
Aztreonam	5/9	4/9	3/4				
Cefotaxim							
Cefazolin							
Fosmicin			1/3				
Gentamycin	3/8	7/13	3/4	1/2		15/18	
Moxifloxacin		2/10	1/2	1/2	5/7	15/24	
Levofloxacin	4/8	4/8	3/4	2/2	6/7	20/24	
Casopofungin							8/8
Fluconazol							8/8
Micafungin							8/8
Voriconazole							8/8
Fluorocytosine							8/8
Amphotericin B							8/8

Nhận xét: *S. aureus* nhạy 100% với vancomycin và levofloxacin; *E. coli* còn nhạy với amikacin (12/13), imipenem (8/11), meropenem (6/9). Tất cả thuốc chống nấm đều còn nhạy với *Candida*.

3.3. Đánh giá kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

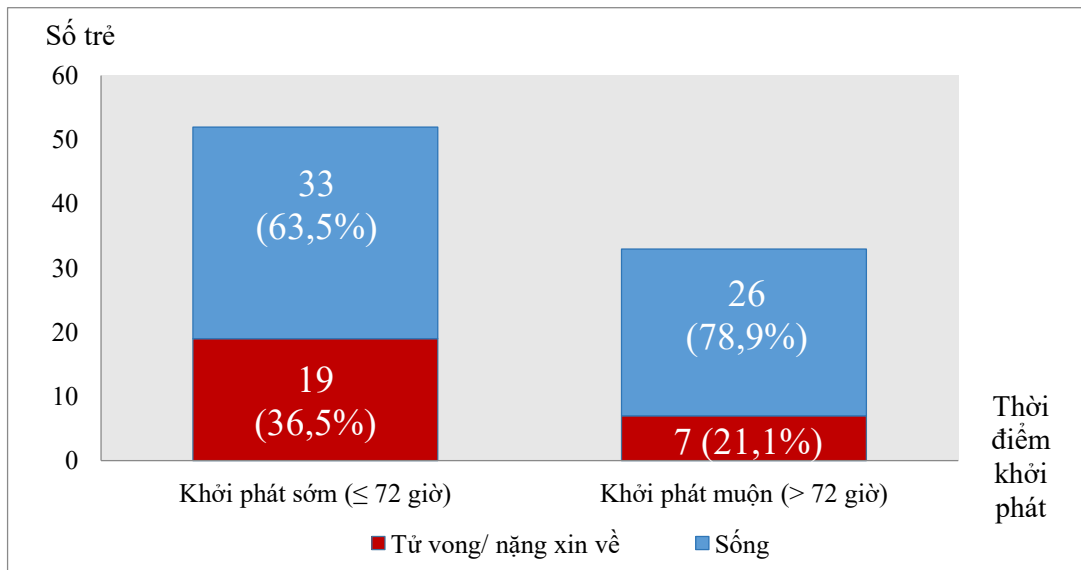
Trong khoảng thời gian 1/12/2019 – 30/4/2021, có 85 trẻ đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Tất cả trẻ được điều trị theo phác đồ chung được áp dụng tại Trung tâm Sơ sinh -Bệnh viện Nhi Trung ương và thu được kết quả như sau:

3.3.1. Kết quả can thiệp điều trị

Bảng 3.35. Tình trạng bệnh nhi khi ra viện (n = 85)

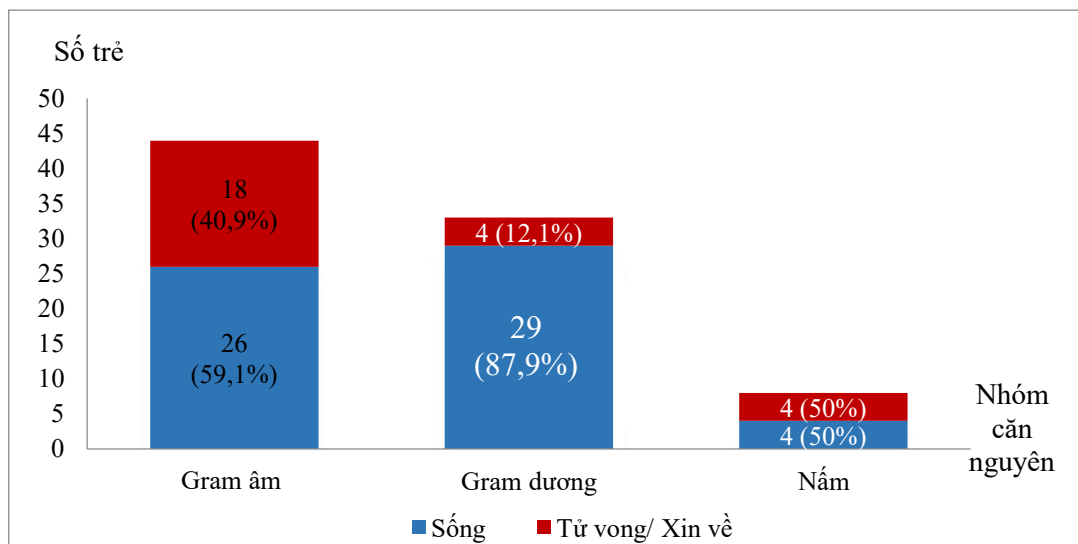
Kết quả chung		Số lượng	Tỷ lệ %
Sống		59	69,4
	Không có di chứng	58	68,2
	Di chứng thần kinh	1	1,2
Tử vong tại bệnh viện		19	22,4
	Trong vòng 24 giờ	2	2,4
	Sau 24 giờ	17	20,0
Nặng xin về		7	8,2
Tổng số		85	100

Nhận xét: Có 59 trẻ sống, chiếm 69,4%, trong đó có 1 trẻ có biểu hiện di chứng thần kinh tại thời điểm ra viện (tăng trương lực cơ). Có 26 trẻ tử vong hoặc nặng xin về chiếm 30,6% trong đó có 19 trẻ tử vong (22,4%), có 7 trẻ nặng xin về (8,2%).



Hình 3.11: Kết quả điều trị theo thời điểm khởi phát (n=85)

Nhận xét: Tỷ lệ tử vong ở nhóm khởi phát sớm cao hơn (36,5%) so với nhóm khởi phát muộn (21,1%). Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.



Hình 3.12: Kết quả điều trị theo nhóm căn nguyên (n = 85)

Nhận xét: Trẻ nhiễm nấm và nhiễm vi khuẩn Gram âm có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm trẻ nhiễm vi khuẩn Gram dương.

Bảng 3.36: Kết quả điều trị theo từng loại căn nguyên gây bệnh (n=85)

Vi khuẩn	Tử vong/ xin về	Sống	Tổng số
<i>A. boumanie</i>	1	2	3
<i>E. coli</i>	9	5	14
<i>Bacillus cereus</i>		1	1
<i>S. aureus</i>	3	21	24
<i>L. monocytogenes</i>		1	1
<i>K. pneumonia</i>	3	11	14
<i>B. cepacia</i>	1	2	3
<i>P. aeruginosa</i>		2	2
<i>E. cloacae complex</i>		1	1
<i>E. faecium</i>		1	1
<i>C.albicans</i>	1	3	4
<i>C. parapsilosis</i>		1	1
<i>C. krusei</i>	1		1
<i>C. guilliermondii</i>	1		1
<i>C. tropicalis</i>	1		1
<i>S. marcescens</i>	3	1	4
<i>S. maltophilia</i>		1	1
<i>GBS</i>	1	6	7
<i>E. meningoseptica</i>	1		1
Tổng số	26	59	85

Nhận xét: *E. coli* là vi khuẩn gây tử vong cao nhất (9/14). *K. pneumonia*, *S. marcescens*, *S. aureus* đều gây tử vong 3 trường hợp. Mỗi vi khuẩn *B. pseudomallei*, *E. cloacae complex*, *E. meningoseptica* gây tử vong 1 trường hợp.

Thời gian điều trị của trẻ**Bảng 3.37: Thời gian điều trị của trẻ (n=85)**

Chỉ số	Số lượng	Ngày điều trị (ngày)
Trung bình chung	85	23,1±19,8
Sống	59	27,4 ± 19,8
Tử vong/ xin về	26	14,1 ± 16,7
NKH do vi khuẩn Gram âm	44	21,8 ± 19,5
NKH do vi khuẩn Gram dương	33	20,6 ± 14,1
NKH do nấm	8	42,8 ± 31,4

Nhận xét: Ngày điều trị trung bình chung 23,1±19,8 ngày (0- 106) ngày. Ngày điều trị trung bình của nhóm sống là 27,4±19,8 ngày, nhóm tử vong/nặng xin về là 14,1±16,7 ngày.

Ngày điều trị trung bình chung của nhóm nhiễm vi khuẩn Gram âm và Gram dương là 21,8 ±19,5 ngày và 20,6±4,1 ngày. Trẻ NKH do nấm có thời gian điều trị dài nhất (42,8±31,4 ngày).

Bảng 3.38: Thời gian điều trị theo căn nguyên ở nhóm sống (n=59)

Vi sinh vật	Số lượng	Ngày điều trị ± SD (ngày)
Theo nhóm vi sinh vật		
Vi khuẩn Gram âm	26	27,5± 19,2
Vi khuẩn Gram dương	29	21,9± 14,4
Nấm <i>Candida</i>	4	66,5 ± 14,6
Theo từng vi sinh vật		
<i>E. coli</i>	5	17,6 ± 12,4
<i>S. aureus</i>	21	19,8 ± 12,4
<i>K. pneumonia</i>	11	25,1 ± 8,1
GBS	6	27,5 ± 19,8
Nấm <i>Candida</i>	5	66,5 ± 14,6
Vi khuẩn khác	11	33,7± 25,8

Nhận xét: Thời gian điều trị khởi dài nhất ở nhóm nhiễm nấm (66,5±14,6 ngày), ngắn nhất ở nhóm nhiễm khuẩn Gram dương (21,9± 14,4 ngày).

Một số biện pháp điều trị can thiệp

Bảng 3.39. Một số biện pháp can thiệp trong quá trình điều trị (n=85)

Thời gian điều trị (ngày)	Số lượng	Min	Max	X ± SD
Sử dụng kháng sinh	85	7	66	15,9±15,4
Catheter trung tâm	57	1	30	2,1±4,8
Thở máy	54	1	40	7,6±8,8
HFO	10	1	8	2,8±2,9
Lọc máu	0			
ECMO	0			

HFO: Thở máy tần số cao; ECMO: Trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể

Nhận xét: Thời gian dùng kháng sinh nhiều nhất 66 ngày, thở máy dài nhất 40 ngày, thở HFO dài nhất 8 ngày. Không có bệnh nhi lọc máu và ECMO.

Bảng 3.40: Thủ thuật được thực hiện theo theo kết quả điều trị (n = 85)

Thủ thuật		Tử vong/ Nặng xin về (Số lượng, %)	Sống (Số lượng, %)	Giá trị p
Thở máy	Có (n = 53)	25 (47,2)	28 (52,8)	< 0,01
	Không (n = 32)	1 (3,1)	31 (96,9)	
Catheter trung tâm	Có (n = 57)	25 (43,8)	32 (56,2)	< 0,01
	Không (n = 28)	1 (3,6)	27 (96,4)	
Thở máy tuyến trước	Có (n = 45)	20 (44,4)	25 (55,6)	< 0,01
	Không (n = 55)	6 (10,1)	34 (89,9)	

Nhận xét: Có 53/85 trẻ thở máy, 57/85 trẻ đặt catheter trung tâm. 47,2% trẻ thở máy tử vong, 43,8% trẻ đặt catheter tĩnh mạch tử vong. Sự khác biệt về tử vong/ xin về giữa hai nhóm có và không can thiệp thủ thuật có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.41: Máu và chế phẩm máu phải truyền theo kết quả điều trị (n=32)

Chế phẩm máu	Tử vong/ nặng xin về (Số lượng, %)	Sống (Số lượng, %)
Khối hồng cầu (n = 7)	8 (40,1)	9 (49,9)
Khối tiểu cầu (n =17)	7 (41,2)	10 (58,8)
Huyết tương tươi(n =12)	8 (66,7)	4 (33,3)

Nhận xét: Nhóm trẻ phải truyền huyết tương tươi có tỷ lệ tử vong cao nhất, nhóm trẻ phải truyền tiểu cầu và khối hồng cầu có tỷ lệ tử vong thấp hơn.

Các kháng sinh được sử dụng điều trị NKH sơ sinh: nhóm cephalosporin (ampicillin, ceftriaxon, ceftazidim, cefoperazone, cefotaxim...), nhóm aminoglycoside (amikacin, gentamycin, tobramycin...), nhóm carbapenem (imipenem, meronem, ertapenem...), nhóm fluoroquinolone (ciprofloxacin, levofloxacin), nhóm glycopeptid (vancomycin), nhóm các thuốc chống nấm (casopofungin, micafungin, voriconazole, amphotericin B...).

Bảng 3.42: Số loại kháng sinh điều trị theo kết quả điều trị (n = 85)

Số kháng sinh	Tử vong/ nặng xin về (Số lượng, %)	Khỏi (Số lượng, %)
2 (n =16)	4 (25)	12 (75)
3 (n =15)	3 (20)	12 (80)
4 (n =28)	8 (28,5)	20 (71,5)
5 (n =8)	4 (50)	4 (50)
6 (n=11)	4 (57,1)	7 (42,9)
7 (n=2)	2 (100)	0
8(n =5)	2 (40)	3(60)

Nhận xét: Trẻ dùng nhiều nhất 8 kháng sinh, ít nhất 2 kháng sinh. Tử vong ở nhóm trẻ dùng 4 kháng sinh cao nhất (28,5%).

3.3.2. Đánh giá một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 59 bệnh nhi ở nhóm sống và 26 bệnh nhi ở nhóm tử vong.

Một số đặc điểm chung của hai nhóm (n=85)

Bảng 3.43: Một số đặc điểm của hai nhóm (n=85):

Đặc điểm	Tử vong/xin về (n₁=26)	Sống (n₂=59)
Giới (nam/nữ)	13/13	33/26
Tuổi thai (tuần)	37,6±2,6	38,1±1,8
Cân nặng (gram)	2850,0 ± 466,7	2948,3 ± 582,1
Kiểu sinh (Đẻ thường/Đẻ mổ)	15/11	28/31
Mẹ bị bệnh nhiễm khuẩn lúc mang thai	4	3
Nước ối bẩn	2	2
Tim thai nhanh	2	2
Mẹ sốt	5	3
Thời điểm khởi phát nhiễm khuẩn (sớm/muộn)	19/7	33/26
Sốt > 38,5 ⁰ C	7	30

Nhận xét: Không có sự khác biệt về một số đặc điểm chung giữa hai nhóm tử vong/xin về và nhóm sống.

Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị**Bảng 3.44: Liên quan của thở máy tuyến trước đến kết quả điều trị (n=85)**

	Tử vong/xin về ($n_1 = 26$)	Sống ($n_2 = 59$)	Tổng	OR (95%CI)	Giá trị p
Thở máy tuyến trước	20	25	45	3,2 (1,6-12,9)	< 0,05
Không thở máy tuyến trước	6	34	40		
Tổng	26	59	85		

Nhận xét: Thở máy tuyến trước là yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong gấp 3,2 (1,6-12,9) lần ($p < 0,05$).

Bảng 3.45: Liên quan của can thiệp thở máy đến kết quả điều trị (n = 85)

	Tử vong/xin về ($n_1 = 26$)	Sống ($n_2 = 59$)	Tổng	OR (95%CI)	Giá trị p
Thở máy	25	28	53	27,7 (3,5-217,8)	< 0,01
Không thở máy	1	31	32		
Tổng	26	59	85		

Nhận xét: Thở máy làm tăng nguy cơ tử vong 27,7 lần (3,5-217,8), $p < 0,01$.

Bảng 3.46: Liên quan của đặt catheter đến kết quả điều trị (n = 85)

	Tử vong/xin về ($n_1 = 26$)	Sống ($n_2 = 59$)	Tổng	OR (95%CI)	Giá trị p
Đặt catheter trung tâm	25	32	57	21,1 (2,7-166,1)	< 0,01
Không đặt catheter trung tâm	1	27	28		
	26	59	85		

Nhận xét: Đặt catheter làm tăng nguy cơ tử vong 21,1 lần (2,7-166,1), $p < 0,01$.

Bảng 3.47: Liên quan của tình trạng sốt đến kết quả điều trị (n=85)

	Tử vong/xin về ($n_1 = 26$)	Sống ($n_2 = 59$)	Tổng	OR (95% CI)	Giá trị p
Sốt	14	11	25	5,1 (1,9-14,0)	< 0,05
Không sốt	12	48	60		
Tổng	26	59	85		

Nhận xét: Sốt nhiễm khuẩn làm tăng nguy cơ tử vong của sơ sinh nhiễm khuẩn huyết lên 5,1 lần (1,9 – 14,0), $p < 0,05$

Bảng 3.48: Liên quan của số lượng bạch cầu đến kết quả điều trị (n=85)

	Tử vong/xin về ($n_1 = 26$)	Sống ($n_2 = 59$)	Tổng	OR (95% CI)	Giá trị p
BC < $4 \times 10^9/L$	8	5	13	4,8 (1,4 - 16,5)	< 0,05
BC $\geq 4 \times 10^9/L$	18	54	72		
Tổng	26	59	85		

Nhận xét: BC < $4 \times 10^9/L$ tăng nguy cơ tử vong 4,8 (1,4-16,5) lần, ($p < 0,05$)

Bảng 3.49. Liên quan của số lượng tiểu cầu đến kết quả điều trị (n=85)

	Tử vong/ xin về ($n_1 = 26$)	Sống ($n_2 = 59$)	Tổng	OR (95% CI)	Giá trị p
TC < $100 \times 10^9/L$	19	23	42	4,2 (1,5 - 11,7)	< 0,05
TC $\geq 100 \times 10^9/L$	17	26	43		
Tổng	26	59	85		

Nhận xét: TC < $100 \times 10^9/L$ làm tăng nguy cơ tử vong 4,2(1,5 - 11,7) lần ($p < 0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng.

4.1.1. Giới

Kết quả nghiên cứu cho thấy trẻ nam (54,1%) cao hơn trẻ nữ (45,9%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đương một số nghiên cứu trước đây tại Việt Nam và trên thế giới.

Schaffner J tại Georgia cũng cho thấy tỷ lệ sơ sinh NKH ở trẻ nam chiếm 60%, cao hơn tỷ lệ 40% ở nữ [37]. Tại Anh năm 2018, Cailles B. báo cáo tỷ lệ trẻ sơ sinh nam NKH chiếm 57%, trẻ nữ chiếm 43% [32]. Tại Việt Nam, tỷ lệ trẻ nam trong nghiên cứu của Trần Diệu Linh năm 2015 tại Bệnh viện phụ sản Trung ương là 66,7% cao hơn trẻ nữ (33,3%) [86].

Sự khác biệt về tỷ lệ NKH giữa 2 giới được giải thích do một số bệnh lý hay gặp ở trẻ nam hơn trẻ nữ. J S Torday nhận thấy cùng tuổi thai, trẻ nam có tỷ lệ trưởng thành phổi thấp hơn trẻ nữ. Do đó, trẻ nam gặp nhiều vấn đề về hô hấp sau sinh hơn nữ [87]. Carlos Zozayacũng báo cáo tỷ lệ viêm ruột hoại tử sơ sinh ở nam cao hơn nữ [88]. Các bệnh lý sau sinh cần can thiệp, điều trị có thể là nguyên nhân khiến tỷ lệ NKH ở trẻ nam cao hơn nữ.

4.1.2. Tuổi thai, cân nặng

Chúng tôi nhận thấy tuổi thai trung bình của trẻ là $38,6 \pm 1,1$ tuần, cân nặng trung bình của trẻ là $2918,2 \pm 548$ gram.

Cân nặng trung bình của bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của nhóm sơ sinh NKH đủ tháng trong nghiên cứu của Trần Diệu Linh tại Bệnh viện phụ sản Trung ương năm 2016 nhưng thấp hơn nhóm trẻ ở Na Uy

của Jon W Fjalstad [89]. Điều này có thể do nghiên cứu của Trần Thị Linh tiến hành trên nhóm trẻ sinh mổ do các nguyên nhân bệnh lý của mẹ và con khác với mẫu bệnh nhi của chúng tôi. Nhóm trẻ ở Na Uy là đất nước có kinh tế phát triển, quản lý thai sản tốt nên cân nặng cao hơn.

Tuổi thai trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu về NKH sơ sinh đủ tháng khác do cùng lấy tiêu chuẩn về tuổi thai của trẻ đủ tháng từ 37-41 tuần [86], [89].

4.1.3. Tiền sử điều trị tuyến trước

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số trẻ đã được điều trị từ tuyến trước chiếm 91,8%. Tỷ lệ bệnh nhi đã được điều trị tuyến trước của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Thái Bằng Giang trên nhóm trẻ sơ sinh nhiễm nấm được điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương (83,7%) [49]. Sau quá trình điều trị tuyến dưới, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh đã thay đổi nên chúng tôi gặp nhiều khó khăn trong chẩn đoán sớm NKH cho trẻ.

4.1.4. Tiền sử sử dụng kháng sinh tuyến trước

Kết quả nghiên cứu thấy rằng số trẻ đã được dùng kháng sinh trước khi vào viện (85,9%). Kết quả này của chúng tôi tương đương với Martin Drageset tại Scandinavia với thời gian dùng kháng sinh trước khi chẩn đoán NKH là 3,2 ngày, Jon W Fjalstad nghiên cứu tại Na Uy năm 2018 là 5,5 ngày [90], [89].

Triệu chứng nhiễm khuẩn ở sơ sinh thường không đặc hiệu và thời gian chờ kết quả cấy máu kéo dài nên việc sử dụng kháng sinh trước khi xác định được căn nguyên nhiễm khuẩn là hiện tượng phổ biến. Sử dụng kháng sinh sớm làm giảm nguy cơ tử vong và tình trạng nặng của trẻ tuy nhiên cũng làm thay đổi triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm, đặc biệt làm tăng tỷ lệ cấy máu âm tính giả. Ngoài ra, sử dụng kháng sinh còn làm tăng nguy cơ nhiễm nấm và làm kháng kháng sinh của vi khuẩn.

4.1.5. Tiền sử can thiệp thủ thuật tuyến trước

Khi khảo sát tình hình can thiệp thủ thuật tuyến trước, chúng tôi thấy 52,9% trẻ thở máy, 36,5% trẻ được đặt catheter động mạch từ tuyến trước, hầu hết trẻ đều được đặt ven ngoại vi.

Nghiên cứu của Thái Bằng Giang trên nhóm trẻ sơ sinh nhiễm nấm tại Bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy, tỷ lệ trẻ được can thiệp thủ thuật tuyến trước rất cao với 80,5% [49]. Tương tự, tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, Hà Đức Dũng báo cáo 89,6% trẻ NKH cần thở máy, 91,8% trẻ cần nuôi dưỡng tĩnh mạch qua ven ngoại vi và trung tâm [52].

Hiện nay, nhiều quy trình kỹ thuật hiện đại từ Bệnh viện Nhi Trung ương đã được chuyển giao đến tuyến dưới. Do đó, tỷ lệ bệnh nhi được can thiệp thủ thuật tăng lên. Thủ thuật xâm nhập như nội khí quản, đường truyền trung tâm chính là nguy cơ làm tăng tỷ lệ NKH đặc biệt là NKH muộn, tác nhân gây bệnh thường là vi khuẩn bệnh viện có tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao. Do đó, việc can thiệp các thủ thuật cần được chỉ định chặt chẽ, thực hiện đúng kỹ thuật trong môi trường đảm bảo vô khuẩn để giảm thiểu nguy cơ nhiễm khuẩn cho trẻ.

4.1.6. Tiền sử bệnh của mẹ

Khi tìm hiểu tiền sử bệnh của mẹ, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ người mẹ có bệnh lý viêm sinh dục chiếm 9,4%, người mẹ bị viêm màng ối chiếm 2,4%, có 1 người mẹ nhiễm HIV (1,2%).

Yelda A Leal nghiên cứu tại Mexico cho thấy, tỷ lệ sơ sinh NKH có mẹ bị các bệnh nhiễm khuẩn trong quá trình mang thai chiếm 15,4% [91].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có một bà mẹ nhiễm HIV. Bà mẹ đã được chẩn đoán và điều trị thuốc kháng virus trước sinh. Xét nghiệm HIV của trẻ âm tính. Tỷ lệ tử vong và nhiễm khuẩn ở sơ sinh cao hơn một cách có ý nghĩa ở nhóm sơ sinh có mẹ nhiễm HIV so với nhóm không nhiễm [1]. Mẹ

nhiễm HIV làm tăng nguy cơ mắc các bệnh nhiễm khuẩn cho con có thể do hệ thống miễn dịch của người mẹ bị tổn thương làm giảm chuyển dịch kháng thể qua nhau thai. Do đó, hệ miễn dịch của con không được phát triển đầy đủ, hàm lượng kháng thể ở con thấp làm tăng nguy cơ NKH cho trẻ.

4.1.7. Tiền sử cuộc đẻ

Khi khai thác tiền sử cuộc đẻ chúng tôi thấy có 4,7% trẻ tim thai nhanh trong quá trình chuyển dạ và nước ối bẩn. Có 8 trẻ có mẹ sốt trước và trong quá trình chuyển dạ chiếm 9,5%.

Nước ối bẩn, tiền sử mẹ sốt trong quá trình chuyển dạ được coi là yếu tố nguy có làm tăng nhiễm khuẩn sơ sinh sau đẻ [92], [91]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, tiền sử cuộc đẻ không liên quan đến tình trạng trẻ NKH. Trong điều kiện thực tế Việt Nam, việc theo dõi trong quá trình mang thai của các bà mẹ còn chưa tốt, đặc biệt ở các vùng nông thôn. Việc khai thác tiền sử cuộc đẻ của chúng tôi cũng gặp nhiều khó khăn như: nội dung giấy chuyển viện không đầy đủ, bà mẹ không nắm được tình trạng chuyển dạ của mình... do đó ý nghĩa việc phân tích các thông tin này còn hạn chế.

4.1.8. Hình thức sinh

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt về tỷ lệ trẻ đẻ mổ (49,4%) và trẻ được sinh thường (50,6%).

Năm 2018, Yelda A Lea nghiên cứu tại Mexico, tỷ lệ sinh mổ của trẻ sơ sinh NKH là 69,8% [91]. Tỷ lệ sinh mổ trong nhóm trẻ NKH đủ tháng ở Bệnh viện Phụ sản Trung ương theo nghiên cứu của Trần Diệu Linh chiếm 1,2% [86]. Đây là tuyến cao nhất nhận các ca đẻ khó nên tỷ lệ mổ đẻ cao hơn. Thái Bằng Giang nghiên cứu trên đối tượng NKH do nắm gồm cả trẻ đủ tháng và đẻ non cho thấy tỷ lệ trẻ mổ đẻ rất thấp (2%) [49]. Sinh mổ là một trong những yếu tố nguy cơ của NKH sơ sinh do trẻ được chỉ định sinh mổ thường có các vấn đề sản khoa như suy thai, bệnh lý của mẹ (tăng huyết áp, tiểu đường...)

hay vấn đề của bánh rau, nước ối. Hiện nay tỷ lệ trẻ được mổ chủ động theo yêu cầu tăng nhanh. Nghiên cứu của Trần Diệu Linh cho thấy, tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn sơ sinh cao hơn ở nhóm mổ lấy thai chủ động (70%) so với nhóm mổ lấy thai do bệnh lý mẹ hoặc thai có nguy cơ (30%) [47]. Nguyên nhân có thể do trẻ mổ lấy thai chủ động theo yêu cầu không có quá trình chuyển dạ sinh lý nên các cơ quan miễn dịch, hô hấp, tim mạch... bị ảnh hưởng khi trẻ ra đời.

4.1.9. Triệu chứng lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh đủ tháng

Thời điểm khởi phát triệu chứng nhiễm khuẩn của trẻ

Tỷ lệ nhiễm khuẩn khởi phát sớm trong nghiên cứu của chúng tôi là 61,2% cao hơn nhóm khởi phát muộn là 38,2%. Tuy nhiên, thời điểm ghi nhận nhiễm khuẩn của trẻ đều là hồi cứu qua hồi bệnh hoặc lấy thông tin từ bệnh án của tuyến trước nên chủ yếu có ý nghĩa tham khảo trong quá trình chẩn đoán và điều trị.

Tại Việt Nam, Hà Đức Dũng nghiên cứu trên nhóm trẻ NKH tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương cho thấy tỷ lệ trẻ có biểu hiện nhiễm khuẩn sớm chiếm 57,8%, nhiễm khuẩn muộn chiếm 42,2% [52]. Báo cáo tại Nigeria cũng cho thấy tỷ lệ NKH khởi phát sớm (77,8%) cao gấp 3 lần tỷ lệ NKH khởi phát muộn (22,2%) [93]. Tuy nhiên, hiện nay, trên thế giới, xu hướng NKH sơ sinh sớm ngày càng giảm và tỷ lệ NKH muộn ngày càng tăng. Agnes van den Hoogen theo dõi số liệu từ năm 1978-2006, tỷ lệ NKH sớm giảm từ 52,1% xuống 28,1%, ngược lại, tỷ lệ NKH muộn tăng từ 11,4% lên 13,9% [94]. Nguyên nhân có thể do hiện nay việc quản lý thai sản tốt hơn, mẹ được sử dụng kháng sinh dự phòng nhiễm GBS để tránh lây truyền cho con, các bệnh nhiễm khuẩn của mẹ được quản lý tốt hơn. Tuy nhiên, các bệnh lý của trẻ được can thiệp trong khoa hồi sức sơ sinh tăng nên tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện giai đoạn muộn tăng.

Đặc điểm thân nhiệt của trẻ

Khi đo thân nhiệt của trẻ, chúng tôi thấy số trẻ sốt chiếm 51,8%. Kết quả của chúng tôi tương đương kết quả của Abebe Sorsa nghiên cứu tại Ethiopia (47,5%) nhưng cao hơn kết quả của Joshua Davis (23,9%)[40], [95]. Tỷ lệ trẻ sốt của chúng tôi cũng cao hơn hẳn nhóm bệnh nhi nhiễm nấm trong nghiên cứu của Thái Bằng Giang (4,1%) [49].

Trong thực hành lâm sàng, sốt thường là triệu chứng biểu hiện đầu tiên để người chăm sóc trẻ phát hiện và đưa trẻ đi khám. Tỷ lệ trẻ sốt có nhiễm khuẩn nặng (NKH, viêm màng não mủ ...) dao động từ 6,3% - 28% [96].

Triệu chứng hô hấp của trẻ

Trong các triệu chứng hô hấp, giảm spO₂ là dấu hiệu hay gặp nhất (75,3%). Rút lõm lồng ngực, thở nhanh > 60 chu kỳ/phút chiếm tỷ lệ 34% và 35,3%.

Tỷ lệ trẻ giảm spO₂ chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Trần Diệu Linh (73,3%) nhưng cao hơn của Abebe Sorsa (34%) [86], [40]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 21,2% trẻ có rale phổi biểu hiện tổn thương viêm phế quản phổi, viêm phổi nên nhiều trẻ thở nhanh, rút lõm lồng ngực.

Triệu chứng tuần hoàn của trẻ

Khi đánh giá tình trạng tuần hoàn, chúng tôi thấy nhịp tim nhanh là biểu hiện tuần hoàn hay gặp nhất 51,8%, đặc biệt có 29,4% trẻ sốc nhiễm khuẩn và thời gian làm đầy mao mạch (refill) kéo dài > 3 giây.

Nghiên cứu của Thái Bằng Giang, Trần Diệu Linh cũng cho thấy tỷ lệ trẻ NKH có rối loạn tuần hoàn lần lượt là 16,3% và 25,9% [49], [86].

Nhịp tim nhanh là một phát hiện thường gặp trong NKH ở trẻ sơ sinh nhưng không đặc hiệu. Nghiên cứu của chúng tôi có nhiều trẻ sốt. Đây có thể là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ nhịp tim nhanh. Tưới máu kém (thời gian refill > 3 giây) và hạ huyết áp là những dấu hiệu có độ nhạy cao hơn nhịp tim

nhưng thường phát hiện muộn. Tỷ lệ hai triệu chứng này trong nghiên cứu của chúng tôi đều chiếm tỷ lệ 25/85 (29,4%) tương đương với kết quả nghiên cứu của Barbara J Stoll nhưng thấp hơn Eric Giannoni (16,8%) [60], [97]. Nhóm trẻ sóc và refill kéo dài chiếm tỷ lệ cao cho thấy nhiều trẻ sơ sinh NKH nhập Bệnh viện Nhi Trung ương trong tình trạng đã rất nặng.

Triệu chứng tiêu hóa của trẻ

Trong nhóm bệnh nhi nghiên cứu của chúng tôi, bú kém là triệu chứng tiêu hóa hay gặp nhất 92,9%. Chướng bụng và tiêu chảy chiếm 43,5% và 2,4%. Có 50,6% trẻ được nuôi dưỡng hoàn toàn qua đường tĩnh mạch.

Kết quả của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Trần Diệu Linh và Thái Bằng Giang [86], [49]. Bú kém, chướng bụng có thể là những triệu chứng để người chăm sóc trẻ để ý và đưa trẻ đi khám.

Nghiên cứu của Morven S Edwards cho thấy các triệu chứng tiêu hóa hay gặp gồm có vàng da 35%, gan to 33%, ăn kém 28%, nôn 25%, chướng bụng 17%, tiêu chảy 11% [63].

Tiêu chảy là triệu chứng ít gặp ở trẻ sơ sinh, đặc biệt là trẻ được bú mẹ hoàn toàn. Chúng tôi chỉ gặp 1 bệnh nhi tiêu chảy, chiếm tỷ lệ 2,4% là con của bà mẹ HIV. Trẻ có mẹ nhiễm HIV được khuyến cáo sử dụng sữa công thức thay thế sữa mẹ trong 6 tháng đầu để làm giảm sự lây truyền virus qua sữa mẹ. Quy trình vệ sinh khi cho trẻ ăn không đảm bảo gây nên tình trạng tiêu chảy rất sớm ở trẻ. Đường tiêu hóa cũng có khả năng chính là đường vào của vi khuẩn gây nên tình trạng NKH ở trẻ suy giảm miễn dịch.

Triệu chứng thần kinh của trẻ

Số liệu nghiên cứu cho thấy 29,4% trẻ li bì, 11,8% trẻ kích thích. Có 2 trẻ co giật, 2 trẻ tăng trương lực cơ, 1 bệnh nhi giảm trương lực cơ. Tuy nhiên, một số trẻ vào viện trong tình trạng nặng đã được dùng an thần nên triệu chứng thần kinh không được đánh giá chính xác.

Tỷ lệ trẻ li bì của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Thái Bằng Giang (46,9%) do đối tượng nghiên cứu của tác giả gồm cả trẻ đẻ non. Co giật là một biểu hiện không phổ biến của NKH ở trẻ sơ sinh nhưng khả năng cao liên quan đến nhiễm trùng [49]. Nghiên cứu của Hà Đức Dũng tại Bệnh viện phụ sản Trung ương cho thấy, trong nhóm trẻ NKH có 67,1% trẻ giảm trương lực cơ và 50,7% trẻ li bì [52]. Trong nghiên cứu của Anand V, 38% trẻ NKH bị co giật [98]. Co giật cũng là triệu chứng xuất hiện ở 20 -50% trẻ bị viêm màng não sơ sinh [63]. Nghiên cứu trên nhóm trẻ sơ sinh NKH nặng, Lorenza Pugni báo cáo tỷ lệ các triệu chứng thần kinh hay gặp gồm giảm trương lực (56%), li bì (56%), co giật (3,9%) [99].

Triệu chứng ngoài da của trẻ

Khi khám da và niêm mạc, phù cứng bì là biểu hiện ngoài da hay gặp nhất, chiếm 20,0% trong nghiên cứu của chúng tôi. Xuất huyết dưới da và vàng da chiếm 17,6% và 11,8%. Tỷ lệ phù cứng bì trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với Bùi Mẫn Nguyên trong nghiên cứu sơ sinh NKH ở Bệnh viện trẻ em Hải Phòng (21,4%) nhưng tỷ lệ vàng da, xuất huyết dưới da trong nhóm trẻ của tác giả cao hơn (47,6% và 45,2%) [48]. Sự khác biệt có thể do nghiên cứu của tác giả tiến hành trên nhóm sơ sinh NKH đã có rối loạn đông máu nặng nề.

4.1.10. Đặc điểm cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng

Nồng độ Hct trong máu ngoại vi

Khi phân tích số liệu, chúng tôi thấy nồng độ Hct trung bình của nhóm nghiên cứu là $40,3 \pm 7,3$ (%). Tỷ lệ trẻ thiếu máu chiếm 72,9% thấp hơn Na Cai (84,9%) nhưng tương đương nhóm trẻ nhiễm nầm máu của Thái Bằng Giang (32,4%) [100], [49].

Thiếu máu là tình trạng hay gặp ở sơ sinh NKH. Khi bị nhiễm trùng, trẻ ăn kém hoặc cần nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch. Do đó, năng lượng và vi

chất không đáp ứng đầy đủ nhu cầu của trẻ. Trẻ NKH cũng có thể mất máu do chảy máu, do lấy máu xét nghiệm. Ngoài ra, tác nhân gây bệnh tấn công vào cơ quan tạo máu, ức chế quá trình tạo máu của trẻ. Tình trạng thiếu máu càng làm nặng thêm bệnh lý tại các cơ quan khác khi nhiễm khuẩn.

Giá trị bạch cầu trong máu ngoại vi

Kết quả phân tích máu ngoại vi cho thấy số lượng BC trong máu trung bình là $16,78 \pm 10,31$ ($10^9/L$). Có 41,2% trẻ tăng BC ($>20 \times 10^9/L$) và 15,4% trẻ hạ BC ($< 4 \times 10^9/L$).

Tỷ lệ trẻ tăng BC và hạ BC trong nghiên cứu của chúng tôi đều thấp hơn nghiên cứu của Trần Diệu Linh ở nhóm sinh mổ (55,5% và 22,2%) [86]. Kết quả của chúng tôi cũng khác biệt nghiên cứu của Thái Bằng Giang khi tác giả không thấy có sự thay đổi đáng kể ở trẻ sơ sinh nhiễm nấm [49].

Newman và Hornik C.P cho thấy số lượng bạch cầu thấp có liên quan chặt chẽ với NKH sớm ở trẻ đẻ non hơn trẻ đủ tháng, đặc biệt sau 4 giờ tuổi. Tác giả cũng nhận thấy BC có giá trị chẩn đoán trong NKH khởi phát sớm hơn là khởi phát muộn [66], [67]. Hiện nay, tỷ lệ nhiễm khuẩn sơ sinh muộn ngày càng tăng, vì vậy, số lượng BC trong máu ngoại vi chỉ có giá trị hạn chế trong chẩn đoán [21].

Giá trị của tiểu cầu trong máu ngoại vi

Giá trị trung bình TC trong máu là $211,69 \pm 204,45$ ($10^9/L$). Có 49,6% trẻ hạ TC $< 100 \times 10^9/L$. Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về tình trạng hạ TC giữa các nhóm căn nguyên gây bệnh.

Kết quả của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Isabelle M. C. Ree với tỷ lệ trẻ có TC $< 150 \times 10^9/L$ chiếm 49%, TC giảm $< 100 \times 10^9/L$ chiếm 39%. Tỷ lệ hạ TC $< 150 \times 10^9/L$ ở sơ sinh NKH do khuẩn Gram âm là 69%, do vi khuẩn Gram là 47% [101]. Tỷ lệ TC chúng tôi cũng tương đương với kết quả trong nghiên cứu của Thái Bằng Giang nhưng cao hơn kết quả của Trần Diệu Linh

tại Bệnh viện phụ sản Trung ương [49], [47]. Nghiên cứu của chúng tôi và của Thái Bằng Giang tiến hành ở Bệnh viện Nhi Trung ương là tuyến cuối điều trị nhiễm khuẩn sơ sinh nên tình trạng bệnh nhi nặng hơn.

Cơ chế bệnh sinh của giảm tiểu cầu trong NKH ở trẻ sơ sinh chưa được rõ nhưng một số giả thiết cho rằng trong bệnh cảnh NKH, tổn thương nội mô kích hoạt sự loại bỏ tiểu cầu của lưới nội mô.

Giá trị của CRP

Qua phân tích số liệu thu thập được, chúng tôi định lượng CRP trung bình là $84,2 \pm 76,8$ mg/L, BN có CRP tăng trên 15mg/L chiếm 88,3 %.

Nghiên cứu của Sorsa A cho thấy, CRP > 20mg/l làm tăng nguy cơ NKH gấp 5,7 lần so với nhóm cấy máu âm tính [40]. Tuy nhiên, Delanghe J.R cho rằng CRP có độ nhạy thấp để phát hiện nhiễm khuẩn khởi phát sớm do hiện tượng gia tăng sinh lý CRP trong 3 ngày sau sinh [43]. CRP tăng còn có thể do quá trình viêm nhiễm không lây nhiễm như hít phân su và chuyển tiếp kéo dài. Do đó, CRP cần kết hợp với các chỉ số khác như nCD64, IL6 hoặc IL8 để tăng giá trị chẩn đoán.

Đặc điểm đông máu của trẻ

Khảo sát tình trạng đông máu của trẻ, chúng tôi nhận thấy prothrombin trong máu là $65,5 \pm 26,2\%$, trung bình của APTT là $47,5 \pm 23,3$ giây, trung bình của Fib là $3,5 \pm 1,5$ giây. Có 60% trẻ có giảm prothrombin.

Kết quả của chúng tôi tương đương nghiên cứu của Võ Văn Hội trên nhóm sơ sinh NKH tại Bệnh viện Phụ sản Đà Nẵng [102]. Tuy nhiên, nhóm sơ sinh nhiễm nấm trong nghiên cứu của Thái Bằng Giang không có rối loạn đông máu [49]. Rối loạn đông máu là biến chứng nghiêm trọng ở sơ sinh NKH. Các phản ứng viêm xảy ra trong bệnh cảnh NKH làm ảnh hưởng đến quá trình đông máu của cơ thể và ngược lại, các rối loạn đông máu làm tình trạng NKH nặng hơn, đặc biệt khi có hiện tượng suy các tạng.

Một số các chỉ số hóa sinh của trẻ

Khi đánh giá một số chỉ số hóa sinh của trẻ, chúng tôi ghi nhận Na^+ , K^+ , ure, creatinin, glucose máu, GOT, GPT có giá trị trung bình không thay đổi nhiều, tuy nhiên khoảng dao động tương đối rộng.

Chúng tôi gặp tỷ lệ thấp trẻ có rối loạn điện giải nghiêm trọng ($\text{Na}^+ < 125 \text{ mmol/l}$, $\text{K} > 14,2 \text{ mmol/l}$). Đây là những trường hợp có sốc nhiễm khuẩn và tử vong. Nghiên cứu của Mirza Sultan Ahmad trên nhóm trẻ sơ sinh NKH có sốc cho thấy tỷ lệ trẻ có rối loạn điện giải chiếm 75,5% trong đó, tăng kali máu là rối loạn điện giải thường gặp nhất (39,7%). Tác giả cũng cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa tình trạng rối loạn điện giải và tử vong ở trẻ khi tất cả trẻ tử vong đều có rối loạn điện giải [103].

Chúng tôi cũng gặp tỷ lệ thấp trẻ có suy thận với ure $> 200 \text{ umol/l}$ và tổn thương gan với GOT $> 2000 \text{ UI/l}$. Đây cũng là những trường hợp NKH có kèm theo sốc nhiễm khuẩn và suy đa phủ tạng.

Nghiên cứu của N B Mathurcho thấy, tỷ lệ suy thận cấp ở sơ sinh NKH là 6,5% và 30,7% sơ sinh NKH tử vong có suy thận cấp [104]. Tỷ lệ tử vong cao ở trẻ sơ sinh NKH có suy thận cấp nhấn mạnh sự cần thiết của việc tầm soát suy thận cũng như nhận biết sớm các yếu tố nguy cơ suy thận cấp để có kết quả điều trị tốt hơn

Đặc điểm khí máu của trẻ

Trong nhóm trẻ được làm khí máu, đa số trẻ có toan chuyển hóa nhẹ tuy nhiên khoảng dao động cũng rất rộng với $\text{pH} = 7,24 \pm 1,24$ (6,91 – 7,46) và $\text{BE} = -6,8 \pm 8,1 \text{ mEq/L}$ (-22 - 15). Trẻ có toan chuyển hóa rất nặng ($\text{pH} < 7$) và có rối loạn các chỉ số trong khí máu lớn (lactat > 15) là trẻ có sốc nhiễm khuẩn không hồi phục.

Các bất thường về khí máu là hiện tượng hay gặp ở trẻ phải điều trị trong khoa hồi sức sơ sinh và là yếu tố làm tăng tỷ lệ tử vong. Nghiên cứu của Mir

Mohammad Yusuf cho thấy nhóm NKH tử vong có pH máu thấp hơn ($7,30 \pm 0,19$) nhóm trẻ NKH sống ($7,36 \pm 0,10$) và BE của nhóm tử vong thấp hơn ($-10,74 \pm 15,89$ mmol/l) nhóm sống ($-4,3 \pm 6,88$ mmol/l) [105].

Định lượng các chỉ số miễn dịch

Đây là nghiên cứu đầu tiên của chúng tôi về định lượng các chỉ số nCD64, mHLA-DR và SI.

Định lượng nCD64

Trong nghiên cứu này, nhóm trẻ NKH có nCD64 trung bình $10167,1 \pm 6136,9$ phân tử/tế bào, cao gấp 5,3 lần so với giá trị trung bình của nhóm trẻ không nhiễm khuẩn (nCD64 = $1900,9 \pm 1589,1$ phân tử/tế bào) và cao gấp 2 lần nhóm trẻ NKSS cấy máu âm tính (nCD64 = $5985,1 \pm 4916,3$ phân tử/tế bào) ($p < 0,01$).

Nur Efe Iris nghiên cứu trên bệnh nhân người lớn cho thấy, nhóm NKH có chỉ số nCD64 trung bình 8006 phân tử/tế bào, cao hơn nhóm chúng (nCD64 trung bình 2786 phân tử/tế bào) ($p < 0,05$). Giá trị ngưỡng nCD64 = 2500 phân tử/tế bào được cho là có giá trị chẩn đoán NKH ở người lớn với độ nhạy là 94,1% [106].

Nghiên cứu của Pak C Ng báo cáo giá trị trung bình của nCD64 trung bình trên nhóm sơ sinh nhiễm khuẩn giờ thứ nhất và giờ thứ 24 lần lượt là 8320 phân tử/tế bào và 9704 phân tử/tế bào, cao hơn nhóm không nhiễm khuẩn (giờ thứ nhất và giờ thứ 24 lần lượt là 3915 phân tử/tế bào và 4491 phân tử/tế bào). Ở nhóm chúng (trẻ khỏe), nCD64 có giá trị trung bình 3426 phân tử/ tế bào [6].

Giá trị nCD64 trên trẻ đẻ non cũng rất khác nhau ở nhóm NKH, không NKH và trẻ khỏe trong nghiên cứu của Jikun Du. Nhóm NKH có nCD64 trung bình 2869,67 phân tử/tế bào trong khi nhóm trẻ khỏe có nCD64 trung bình 1610,80 phân tử/tế bào ($p = 0,0001$) [107]. Như vậy, giá trị nCD64 trong nhóm NKH của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Jikun Du nhưng thấp hơn

trong nghiên cứu của Pak C Ng do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi khác với nhóm nghiên cứu của hai tác giả.

Định lượng mHLA-DR

Chúng tôi nhận thấy nhóm NKH cấy máu dương tính mHAL-DR có giá trị trung bình $9898,4 \pm 14173,9$ phân tử/tế bào, tương đương 32,4% giá trị nhóm trẻ khỏe ($30476,8 \pm 20205,1$ phân tử/tế bào). Talita Freitas Manzoli cho thấy tỷ lệ mHLA-DR giảm $< 30\%$ so với nhóm chúng là yếu tố tiên lượng tử vong trong tuần đầu tiên nhập viện [108]. Đa số bệnh nhi của chúng tôi đều từ các bệnh viện tuyến dưới chuyển dưới khi đã điều trị thất bại nên đa số trẻ trong tình trạng nặng và rất nặng.

Christian Meisel cho thấy tất cả bệnh nhân NKH nặng đều có mHLA-DR < 8000 phân tử/tế bào [109]. Nghiên cứu của Sandra Tamulyte xác định ngưỡng mHLA-DR bao gồm ≤ 8000 phân tử/tế bào, ≤ 5000 phân tử/tế bào và ≤ 2000 phân tử/tế bào là các mức mHLA-DR tiên lượng tình trạng nặng của BN không phụ thuộc vào nguyên nhân bệnh. Giá trị mHLA-DR 2000 phân tử/tế bào và 5000 phân tử/tế bào tiên lượng thời gian phải điều trị ở khoa hồi sức lâu hơn, thời gian thở máy và thời gian điều trị kháng sinh, cũng như nồng độ vi sinh vật gây bệnh cao hơn. Giá trị mHLA-DR trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn do chúng tôi định lượng trên nhóm trẻ nhiễm khuẩn còn nghiên cứu của Sandra Tamulyte thực hiện trên tất cả trẻ nhập khoa hồi sức với nhiều nguyên nhân khác nhau [110].

Định lượng SI

Chỉ số SI được tính theo giá trị của nCD64 và mHLA-DR. Trong nhóm trẻ NKH cấy máu dương tính của chúng tôi, SI có giá trị trung bình $274,6 \pm 287,5$ (18,7 - 1376,8), cao hơn nhiều giá trị của nhóm trẻ không nhiễm khuẩn (SI = 7,9).

Nghiên cứu của Sneha Goswamido nCD64 và mHLA-DR bằng nồng độ nồng độ huỳnh quang trung bình (MFI) cũng cho thấy, nCD64 tăng rõ rệt ở nhóm NKH so với nhóm khỏe ($p < 0,05$), nhưng mHLA-DR giảm không có ý nghĩa ở nhóm NKH so với nhóm cấy máu âm tính. Như vậy, khi quy đổi, giá trị SI cũng khác biệt ở các nhóm NKH, nhiễm khuẩn cấy máu âm tính và trẻ khỏe [111].

Giá trị trung bình của SI trong nhóm NKH người lớn có chấn thương của Phạm Thị Ngọc Thảo là 112,95 (46,16 – 270,66) [9]. Kết quả của chúng tôi cao hơn do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là nhóm trẻ sơ sinh đủ tháng.

NKH được đặc trưng bởi sự mất cân bằng đồng thời của quá trình viêm và ức chế miễn dịch. Sự biểu hiện của HLA-DR trong bạch cầu đơn nhân (mHLA-DR) và CD64 trong bạch cầu trung tính (nCD64) được coi là dấu ấn sinh học tiên đoán và chẩn đoán nhiễm trùng. Tỷ lệ nCD64/mHLA-DR được mô tả như một dấu ấn sinh học tiên lượng của NKH. Bibiana Quirant Sanchez cho thấy, chỉ số nhiễm khuẩn huyết tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân nhiễm khuẩn so với bệnh nhân không nhiễm khuẩn ($p < 0.001$) [112]. Tác giả cho rằng, theo dõi biểu hiện mHLA-DR và tỷ lệ nCD64/ mHLA-DR(SI) có thể giúp đánh giá sớm những bệnh nhân nguy cơ nhiễm khuẩn khi điều trị tại các khoa hồi sức tích cực [112].

Giá trị chẩn đoán của các chỉ số miễn dịch trong chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng

Khi khảo sát giá trị chẩn đoán của các chỉ số miễn dịch trong chẩn đoán NKH ở sơ sinh đủ tháng, chúng tôi nhận thấy nCD64 và SI là chỉ số có giá trị cao nhất với diện tích dưới đường cong 0,80 ($p < 0,01$). Trong khi các chỉ số để chẩn đoán nhiễm khuẩn thường dùng như CRP, tiểu cầu, bạch cầu đều có giá trị thấp hơn ($AUC < 0,75$).

Nghiên cứu của Umlauf VN trên bệnh nhi sơ sinh cho thấy trong chẩn đoán NKSS sớm, nCD64 có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương, giá trị chẩn đoán âm lần lượt là 96%, 71%, 71%, 97%. Trong chẩn đoán NKSS muộn, các giá trị lần lượt là 75%, 83%, 83%, 96%. Các giá trị này đều cao hơn nCD11 và CRP trong chẩn đoán NKSS. Đặc biệt, khi kết hợp nCD64 và CRP, độ nhạy và độ đặc hiệu có thể lên đến 100% [72].

Chúng tôi ghi nhận tại các điểm cut-off của nCD64 > 5004 phân tử/tế bào có độ nhạy đến 88,2%, độ đặc hiệu 62,1%, SI > 29,1 có độ nhạy 95,1%, độ đặc hiệu 41,2%. So sánh với các điểm cut-off của các chỉ số bạch cầu > $20 \times 10^9/L$, tiểu cầu < $100 \times 10^9/L$, CRP > 15mg/L để đánh giá NKSS theo tiêu chuẩn EMA 2010, rõ ràng nCD64 và SI có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi cũng khẳng định mHLA-DR có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp trong chẩn đoán NKH sơ sinh.

nCD64 là dấu ấn đã được đánh giá có giá trị trong chẩn đoán NKH với độ đặc hiệu, độ nhạy cao. Tuy nhiên, điểm cut-off khác nhau tùy thuộc từng nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu, phương pháp.

Nghiên cứu của Phạm Thị Ngọc Thảo chọn điểm cut-off của nCD64 = 1311 phân tử/tế bào để đánh giá tình trạng NKH của bệnh nhân người lớn. Giá trị nCD64 > 1311 phân tử/tế bào cho độ nhạy 90,6%, độ đặc hiệu 74,5%, giá trị chẩn đoán dương 84,6%, giá trị chẩn đoán âm 83,7% [9].

Hugh Simon Lam nghiên cứu trên nhóm sơ sinh đẻ non có viêm ruột hoại tử cho thấy điểm cut-off nCD64 = 23777 phân tử/tế bào [113].

Điểm cut-off của chúng tôi nCD64 = 5004 phân tử/tế bào cao hơn nghiên cứu của Phạm Thị Ngọc Thảo nhưng thấp hơn của Hugh Simon Lamdo do khác biệt về đối tượng nghiên cứu.

Phạm Thị Ngọc Thảo cũng cho thấy chỉ số SI > 39,69 có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với bạch cầu, CRP, procalcitonin trong chẩn đoán NKH ở

người lớn có chấn thương [9]. Với điểm cut-off SI >29,1, chúng tôi cũng chứng minh được giá trị chẩn đoán NKH ở sơ sinh của SI cao hơn các chỉ số xét nghiệm thường dùng.

Giá trị của dịch não tủy tại thời điểm chẩn đoán NKH

Trong 22 trẻ có chỉ định chọc dịch não tủy, chúng tôi thấy 46,2%(10 trẻ) được chẩn đoán xác định viêm màng não mủ với các tiêu chuẩn của nghiên cứu. Tỷ lệ trẻ viêm màng não mủ của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Trần Diệu Linh do bệnh nhi của chúng tôi ở tuyến cuối, tình trạng nặng [86].

Tổn thương trên phim chụp phổi

Khi đánh giá tình trạng tổn thương phổi trên phim xquang ngực, chúng tôi thấy, tỷ lệ bệnh nhi viêm phổi chiếm 34,3%, viêm phế quản phổi chiếm 21,4%. Hô hấp có thể là đường vào của vi khuẩn, khi đó viêm phổi, phế quản phổi là tổn thương tiên phát. Mặt khác, phổi cũng có thể là tổn thương thứ phát sau NKH. Viêm phế quản phổi, viêm phổi ở sơ sinh là tình trạng bệnh lý nặng, gây khó khăn cho quá trình trao đổi khí, làm nặng hơn tình trạng NKH.

Hình ảnh tổn thương trên phim chụp sọ cắt lớp não, siêu âm thóp, cộng hưởng từ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 9 trẻ có tổn thương não thể hiện trong các kết quả chẩn đoán hình ảnh, chiếm 10,6%. Như vậy có 50% trẻ viêm màng não của chúng tôi thể hiện tổn thương trên hình ảnh, thấp hơn kết quả của Đỗ Thiện Hải (67,2%) [55]. Sự khác biệt có thể do đối tượng nghiên cứu của tác giả là nhóm bệnh nhân từ 1 ngày tuổi – 16 tuổi, nghiên cứu của chúng tôi trên nhóm trẻ sơ sinh với đặc điểm cấu trúc và tổn thương khác biệt.

4.2. Xác định các tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh và mức độ nhạy cảm kháng sinh.

4.2.1. Phân loại vi sinh vật theo tính chất bắt màu khi nhuộm Gram

Số liệu nghiên cứu cho thấy vi khuẩn Gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất (51,8%), vi khuẩn Gram dương chiếm 38,8 %, nấm chiếm 9,4%.

Kết quả chúng tôi tương đương với một số nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của P. Panigrahi cho thấy nguyên nhân gây NKH sơ sinh gồm 69% vi khuẩn Gram âm, 26% Gram dương và 3,6% nấm men (*Candida sp.*) [39]. Schaffner nghiên cứu mô hình vi khuẩn của khoa Hồi sức sơ sinh Bệnh viện Georgia cho thấy, 78% chủng vi khuẩn phân lập được là Gram âm, 22% là Gram dương [37]. Yelda A Leal cũng báo cáo trong 88 mẫu máu cấy dương tính có 55 vi khuẩn Gram dương, 20 Gram âm, 13 nấm *Candida* [91].

Tỷ lệ trẻ nhiễm nấm trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với số liệu trong nghiên cứu của Thái Bằng Giang. Khảo sát tại Bệnh viện Nhi Trung ương giai đoạn 2015 – 2016, tác giả ghi nhận 10 trường hợp trẻ đủ tháng nhiễm nấm máu [49].

4.2.2. Phân loại căn nguyên gây bệnh thời theo điểm khởi phát

Trong nghiên cứu của chúng tôi, căn nguyên vi sinh vật gây NKH sớm có tỷ lệ cao nhất là Gram âm (n=77,2%), chủ yếu là *E. coli* và *K. pneumoniae*. Trong nhóm NKH muộn, vi khuẩn Gram dương chiếm tỷ lệ cao nhất (69,7%), chủ yếu là *S. aureus* (n = 19), Gram âm chỉ chiếm 22,8%. Tất cả nhóm trẻ nhiễm nấm máu đều có biểu hiện triệu chứng từ rất sớm.

Đối với NKH khởi phát sớm, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu Trần Diệu Linh tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (Gram âm 61,1%, Gram dương 39%, vi khuẩn hay gặp là *K. Pneumoniae*(13/34)và *E. coli*(7/34) [86].

Nghiên cứu năm 2009 của Michael Cohen-Wolkowicz tại Mỹ cho thấy, trong NKH sơ sinh sớm, vi khuẩn Gram dương chiếm 66,4%, trong đó chủ yếu là *GBS* và tụ cầu, Gram âm chiếm 27,3% và nấm men chiếm 0,8% [114]. Nghiên cứu của Evelien Hilde Verstraete tại Bỉ cho thấy, tỷ lệ NKH 82,7% do vi khuẩn Gram dương, 14,5% do vi khuẩn Gram âm và 1,7% do nấm trong NKH sớm [115].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi và một số tác giả ở VN cho thấy trong nhóm NKH sớm, tỷ lệ vi khuẩn Gram âm cao hơn vi khuẩn Gram dương. Trong khi đó, NKH giai đoạn sớm ở Mỹ và các nước châu Âu lại có tỷ lệ Gram âm cao hơn. Điều này có thể lý giải do tỷ lệ nhiễm *GBS* của phụ nữ Việt Nam thấp hơn châu Âu và Mỹ nhưng tỷ lệ viêm đường sinh dục, tiết niệu lại có thể cao hơn. Nghiên cứu của Trần Quang Hanh tại Bệnh viện sản nhi Nghệ An cho thấy, tỷ lệ nhiễm *GBS* của thai phụ năm 2019 là 9,2% [53]. Trong khi đó, tỷ lệ nhiễm *GBS* của các nước châu Âu, Mỹ lần lượt là 21% và 21,6% [116], [117].

Đối với NKH sơ sinh muộn, kết quả của chúng tôi tương đương với một số nghiên cứu. Mô hình vi khuẩn trong nghiên cứu của Gowda H gồm vi khuẩn Gram dương 67,7%, vi khuẩn Gram âm 32,3% [118]. Michael Cohen-Wolkowicz báo cáo vi khuẩn Gram dương chiếm 59,4%, Gram âm 30,7% và nấm men 7,7% (62/803). *S. aureus*, tụ cầu không đông huyết tương và *E. coli* là căn nguyên thường gặp nhất gây NKH muộn [114]. Tỷ lệ *S. aureus* của chúng tôi cũng tương đương với Poonam Sharma (76,5%) và Ogundare E (83,3%) [119], [93].

Tất cả bệnh nhi nhiễm nấm máu của chúng tôi đều có biểu hiện triệu chứng trong tuần đầu sau sinh thuộc nhóm nhiễm khuẩn sớm. Tuy nhiên, trẻ đều được chuyển từ bệnh viện tuyến dưới nên thời điểm được chẩn đoán nấm máu muộn: 2 trẻ có kết quả dương tính trong tuần đầu, 2 trẻ trong tuần thứ hai và 4 trẻ có kết quả sau 3 tuần. Kết quả của chúng tôi tương đương với Thái Bằng Giang về thời điểm nhiễm nấm máu [49].

NKH khởi phát sớm do nấm ít gặp ở sơ sinh. Nhiễm nấm khởi phát sớm có thể là hậu quả khi trẻ tiếp xúc với quần thể *Candida* âm đạo của người mẹ trong khi sinh hoặc do nhiễm trùng trong tử cung. Các yếu tố nguy cơ dễ nhận biết bao gồm vỡ ối kéo dài và dị vật trong tử cung, bao gồm dụng cụ tránh thai trong tử cung và lớp cổ tử cung. Khi trẻ đủ tháng nhiễm nấm *Candida* bẩm sinh

nặng, cần đánh giá về tình trạng suy giảm miễn dịch. Các yếu tố nguy cơ của nhiễm nấm máu sơ sinh là mẹ nhiễm nấm và trẻ được sinh thường. Trong môi trường bệnh viện, chủng hay gặp nhất là *Candida spp* [49].

4.2.3. Tỷ lệ nhiễm của từng vi sinh vật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, *S. aureus* chiếm tỷ lệ cao nhất (28,2%); *E. coli* và *K. pneumonia* là nguyên nhân gây bệnh thứ hai với 16,5%; *GBS* chiếm 8,2%; *S. marcescens* và *C. albicans* chiếm 4,7%.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Bùi Mẫn Nguyên ở Bệnh viện trẻ em Hải Phòng cũng cho thấy, vi khuẩn Gram chiếm tỷ lệ cao hơn (73,8%), Gram dương chiếm 26,2%, trong đó cao nhất là *K. pneumonia* (35,7%) và *A. bacter* (28,6%) [48]. *K. pneumonia* cũng là căn nguyên của 14,8% NKH theo nghiên cứu của Trần Diệu Linh tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2016 [86].

Tại Ấn Độ, nghiên cứu của Sundaram V cho thấy *K. pneumonia* chiếm 50% nguyên nhân NKH sớm, *E. coli* chiếm 13,6%, Gram dương 4,5% và nấm 2,2% [120].

Trên toàn thế giới, *E. coli* là nguyên nhân thứ hai gây ra NKH khởi phát sớm ở trẻ sơ sinh, chiếm khoảng 24% căn nguyên nhiễm khuẩn trong đó 81% trường hợp xảy ra ở trẻ sinh non [121].

Trong nghiên cứu của chúng tôi *A. baumannii complex*, *B. cepacia* đều chiếm tỷ lệ 3,5%, *P. aeruginosa* chiếm 2,4%.

Tỷ lệ nhiễm *A. baumannii complex* của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Daynia E. Ballot 11,7% nhưng tỷ lệ các vi khuẩn Gram âm khác cao hơn [38].

Tỷ lệ nhiễm *GBS* ở nhóm NKH sớm của chúng tôi thấp, chiếm 8,2%. Theo nghiên cứu của Trần Quang Hanh không có trẻ sơ sinh nhiễm *GBS* sau sinh [53]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của Trần Diệu Linh năm 2015 tại Bệnh viện phụ sản Trung ương cho thấy, *GBS* vẫn là nhóm vi khuẩn gây NKH hàng đầu ở giai đoạn sớm với 37% [86].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm NKH muộn, *S. aureus* chiếm tỷ lệ cao nhất (19/33). Kết quả của chúng tôi cao hơn với Abebe Sorsa tại Ethiopia (18,2%) nhưng thấp hơn rất nhiều kết quả của Poonam Sharma tại Ấn Độ cho thấy (77,08%) [40], [119].

S. aureus là căn nguyên hàng đầu gây NKH sơ sinh các nước nhiệt đới. Đường lây truyền của *S. aureus* từ người chăm nuôi trẻ, nhân viên y tế hoặc các trang thiết bị y tế trong bệnh viện. Thời gian trẻ nằm viện càng dài, tỷ lệ NKH do *S. aureus* càng tăng. Sundaram V báo cáo xu hướng gia tăng tỷ NKH sơ sinh do *S. aureus* và giảm tỷ lệ vi khuẩn Gram âm năm 2009 tại Ấn Độ [120].

Chúng tôi có 4/85 bệnh nhi có nhiễm khuẩn ngoài da (viêm da mủ, áp xe) chiếm tỷ lệ 4,7%. Tất cả trẻ đều đến từ nhà và đều có kết quả cấy máu và cấy mủ dương tính tụ cầu. Nhiều khả năng vi khuẩn đã xâm nhập qua hàng rào da, niêm mạc vào máu gây nên tình trạng NKH ở các trường hợp bệnh này.

Đáng lưu ý trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ trẻ NKH khởi phát muộn *GBS* là 4/33 (11,4%). Kết quả của chúng tôi cao hơn Ballot D. E với tỷ lệ *GBS* trong NKH khởi phát muộn là 2,5% [38]. *GBS* thường gây NKH khởi phát sớm, tuy nhiên, Panigrahi P đã báo cáo 1 trường hợp trẻ 50 ngày tuổi NKH do *GBS* [39]. Vì sao vi khuẩn có nguồn gốc từ mẹ lại có thể gây NKH muộn như vậy vẫn còn là vấn đề cần tìm hiểu thêm.

4.2.4. Tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn

Khi khảo sát tình trạng kháng kháng sinh của căn nguyên gây bệnh, chúng tôi ghi nhận vancomycin nhạy 100% với các vi khuẩn được làm kháng sinh đồ. Kháng sinh có tỷ lệ nhạy cao là moxifloxacin (85,3%), ertapenem (81,3%), meronem (78,6%). Kết quả của chúng tôi tương đương Đỗ Thiện Hải nghiên cứu năm 2016. Tác giả cho thấy kháng sinh vancomycin, imipenem, tobramycin, rifamycin còn nhạy 100% với các vi khuẩn được làm kháng sinh

đồ. Penicillin bị kháng với tỷ lệ rất cao (87,5%). Ceftriaxon biểu hiện tình trạng kháng với tỷ lệ 21,57%. Levofloxacin và ciprofloxacin kháng thuốc với tỷ lệ tương ứng là 5,13% và 10,34% [55].

Hà Đức Dũng nghiên cứu tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2019 cũng cho thấy 100% các chủng vi khuẩn còn nhạy với vancomycin. Ngược lại, tỷ lệ kháng của penicillin lên đến 85,7%. Tỷ lệ kháng kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 2, 3, 4 lần lượt là 87,5%, 81,1% và 78,3%. Tỷ lệ kháng kháng sinh nhóm quinolon thế hệ 2,3 lần lượt là 35% và 14,6% [52].

Nghiên cứu của Sharma P. cho thấy hầu hết vi khuẩn đã kháng ciprofloxacin đã tuy nhiên levofloxacin còn nhạy. Cefotaxime còn nhạy mức 50%-100% tùy từng vi khuẩn; mức độ nhạy của amikacin là 20-60%. Hầu hết vi khuẩn vẫn còn nhạy với imipenem và piperacillin tazobactam [119].

Tỷ lệ nhạy với kháng sinh của các tác nhân gây bệnh

Đánh giá khả năng nhạy cảm của kháng sinh với các tác nhân gây bệnh, chúng tôi nhận thấy *E. coli* còn nhạy với amikacin (12/13), gentamycin (7/13), imipenem (6/9), meropenem (8/11); *K. pneumonia* nhạy trung bình với nhiều kháng sinh gồm levofloxacin (4/8), imipenem (6/8), amikacin (6/8). *P.seudomonas* còn nhạy với meronem, imipenem. *S. aureus* còn nhạy với vancomycin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gentamycin, đặc biệt nhạy 100% với vancomycin. *GBS* còn nhạy với vancomycin, levofloxacin và moxifloxacin. *Candida* nhạy với tất cả các thuốc chống nấm đang sử dụng.

Kháng kháng sinh của vi khuẩn là vấn đề nghiêm trọng trong điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn hiện nay. Nghiên cứu của Lê Tiến Dũng tại Bệnh viện Y dược thành phố Hồ Chí Minh cũng cho thấy, vi khuẩn, đặc biệt vi khuẩn Gram âm đã kháng kháng sinh với tỷ lệ rất cao [122].

Nghiên cứu của Hà Đức Dũng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương cho thấy, *E. coli* kháng kháng sinh với hầu hết cephalosporin thế hệ từ 1 đến 3 (80%), kháng hoàn toàn với penicillin (100%) nhưng còn nhạy với carbapenem và quinolon thế hệ thứ 2 và 3 như moxifloxacin. *K. pneumonia* cũng chỉ còn nhạy với quinolon thế hệ thứ 3 và nhóm meropenem. 85,7% vi khuẩn Gram dương bao gồm *GBS*, *S. aureus* kháng penicillin. Tỷ lệ vi khuẩn Gram dương kháng aminoglycoside, carbapenem và quinolon cũng khá cao lần lượt là 69,2%, 66,7% và 72,2%. Tuy nhiên, tương tự nghiên cứu của chúng tôi, 100% các chủng vi khuẩn vẫn còn nhạy với vancomycin [52]. Khoa sơ sinh Bệnh viện Phụ sản Trung ương là cơ sở đầu tiên tiếp nhận trẻ sơ sinh có bệnh lý sau sinh nhưng tỷ lệ kháng kháng sinh đã rất cao. Điều này cho thấy tình hình kháng kháng sinh đã rất phổ biến và nghiêm trọng. Tình trạng kháng kháng sinh ở ngay cơ sở điều trị ban đầu gây khó khăn lớn cho các tuyến điều trị trên như Bệnh viện Nhi Trung Ương.

Trên thế giới, vấn đề kháng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn sơ sinh thay đổi tùy từng loại vi khuẩn và tùy từng nước. Tại vùng nông thôn Ấn Độ, *S. aureus* vẫn còn nhạy với cephalosporin thế hệ 2, 3 và vancomycin. Tuy nhiên, vi khuẩn Gram âm hầu như chỉ còn nhạy với amikacin và quinolon [39].

Abdelhamid S. M nghiên cứu tại Ai Cập năm 2017 báo cáo tất cả các chủng vi khuẩn Gram dương đều nhạy cảm với vancomycin và tigecycline. Đa số vi khuẩn Gram âm kháng với cephalosporin nhưng còn nhạy với levofloxacin [123].

Như vậy, vi khuẩn Gram dương đã kháng với penicillin hay oxacillin nhưng còn tỷ lệ cao nhạy với vancomycin. Trong khi đó, nhóm đã kháng kháng sinh cephalosporin với tỷ lệ cao, chỉ còn nhạy với nhóm quinolon và imipenem. Mặc dù quinolon được chứng minh độ an toàn ngày càng cao, tuy nhiên việc điều trị kháng sinh nhóm này trên đối tượng nhạy cảm như sơ sinh vẫn cần cân nhắc và theo dõi về các tác dụng phụ.

Tình hình đề kháng kháng sinh còn khác nhau giữa từng khoa trong bệnh viện. Phạm Hồng Nhung nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2016 cho thấy, tỷ lệ kháng kháng sinh của *K. pneumoniae* và *A. baumannii* của khoa hồi sức cao hơn so với trung tâm hô hấp [124]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu trẻ được điều trị tại khoa điều trị tích cực nên tỷ lệ kháng kháng sinh rất cao.

Đối với nấm men *Candida*, nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự như của Thái Bằng Giang trên trẻ sơ sinh nhiễm nấm ở Bệnh viện Nhi Trung ương [49]. Chủng nấm hay gặp nhất *Candida albicans* còn nhạy cảm tốt với các loại thuốc điều trị nấm bao gồm cả fluconazole và các thuốc chống nấm thế hệ mới như amphotericin B hay caspofungin. Như vậy, mặc dù nhiễm nấm máu là tình trạng NKH nặng và thời gian điều trị kéo dài nhưng nhiều kháng sinh vẫn có hiệu quả trong điều trị bệnh.

4.3. Kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng và một số yếu tố liên quan.

4.3.1. Kết quả điều trị chung

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 69,4% trẻ sống, trong đó có 1 trẻ có biểu hiện di chứng thần kinh (tăng trương lực cơ toàn thân), có 19 trẻ tử vong (22,4%) bao gồm 2 trẻ tử vong trong vòng 24 giờ đầu (2,4%), có 7 trẻ nặng xin về (8,2%). Tỷ lệ trẻ tử vong và nặng xin về của chúng tôi chiếm 30,6%. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Nhi trên 154 trẻ sơ sinh bị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Đồng 2, cho thấy tỷ lệ tử vong thấp hơn nhiều (16,2%). Tuy nhiên, đối tượng nghiên cứu của tác giả chỉ có 17,5% trẻ cấy máu dương tính [125]. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Thái Bằng Giang ở trẻ nhiễm nấm (42,9%) [49]. Bệnh viện Nhi Trung ương là tuyến cuối tiếp nhận bệnh nhi nặng. Trong đó nhiều trẻ đã kháng kháng sinh hoặc trong tình trạng sốc nhiễm khuẩn, suy đa phủ tạng. Do đó,

mặc dù hiện nay nhiều trang thiết bị hiện đại đã được trang bị, nhiều kỹ thuật cao đã được triển khai nhưng tỷ lệ tử vong của NKH sơ sinh còn rất cao.

Tỷ lệ tử vong do NKH sơ sinh trên thế giới rất khác nhau phụ thuộc tình hình phát triển kinh tế xã hội, y tế của từng đất nước. Nghiên cứu của Ezra Ogundare tại một Bệnh viện Nhi Nigeria cho thấy tỷ lệ tử vong chung của NKH sơ sinh là 25%, trong đó tỷ lệ tử vong của NKH sớm là 32% [93]. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong NKH sơ sinh tại Mỹ năm 2009 chỉ 1,3% [114].

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 trẻ có biểu hiện thần kinh tại thời điểm ra viện (tăng trương lực cơ). Do nghiên cứu của chúng tôi chỉ đánh giá tại thời điểm trẻ ra viện tại trung tâm sơ sinh nên chưa phát hiện được nhiều di chứng. Di chứng thần kinh do hậu quả của NKH ở sơ sinh đã được chứng minh là hậu quả của đa yếu tố trong bệnh cảnh NKH. Bao gồm sự giải phóng cytokine của đáp ứng viêm hệ thống, não thiếu oxy do hạ huyết áp, suy hô hấp, do độc chất của vi sinh vật gây bệnh cũng như ảnh hưởng của các gốc tự do lên chuyển hóa tế bào trong quá trình bệnh. Hậu quả của các quá trình này dẫn đến tổn thương chất trắng não và biểu hiện bằng các di chứng về vận động và nhận thức [4]. Trong tình hình tỷ lệ tử vong do NKH sơ sinh có xu hướng giảm, trọng tâm điều trị đã chuyển sang chăm sóc trẻ sống sót để nâng cao chất lượng sống, cải thiện các kỹ năng nhận thức, ngôn ngữ, học tập và hành vi giúp trẻ có thể đi học và hòa nhập xã hội. Những nghiên cứu trong thời gian dài hơn để đánh giá di chứng về thần kinh do NKH sơ sinh cần được tiến hành trong tương lai để xem xét ảnh hưởng của tình trạng NKH đối với sự phát triển lâu dài của trẻ.

Về thời điểm khởi phát nhiễm khuẩn liên quan đến kết quả điều trị, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tử vong do NKH sớm cao hơn (36,5%), tỷ lệ tử vong nhóm NKH muộn thấp hơn (21,1%). Nhưng sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ tử vong trong NKH sớm

của chúng tôi thấp hơn nhưng tỷ lệ tử vong trong NKH muộn cao hơn nghiên cứu của Ezra Ogundare ở nhóm đối tượng gồm cả đẻ non và đủ tháng [93]. Kết quả của chúng tôi tương đương Nguyễn Thị Kim Nhi tại Bệnh viện Nhi Đồng 2, nơi nhận bệnh nhi từ các tỉnh phía Nam [125]. Hiện nay, trên toàn thế giới, tỷ lệ tử vong do NKSS sớm có xu hướng giảm so với NKSS muộn do tình hình chăm sóc bà mẹ và trẻ em đã được cải thiện [1].

Đánh giá về mối liên quan giữa tác nhân gây bệnh và kết quả điều trị, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ tử vong do vi khuẩn Gram âm và nấm rất cao, lần lượt 40,9% và 50%. Tỷ lệ tử vong ở nhóm NKH do vi khuẩn Gram dương thấp, 12,1%. Trong hầu hết các nghiên cứu, tỷ lệ tử vong ở nhóm vi khuẩn Gram âm đều cao hơn vi khuẩn Gram dương. Cohen-Wolkowicz Mnghiên cứu trên nhóm NKSS khởi phát sớm, tỷ lệ tử vong cao hơn ở trẻ nhiễm Gram âm NKH (19,1%, 4/21) so với NKH Gram dương (1,1%, 2/175), không có trường hợp tử vong do *GBS* hoặc nấm men. Đối với NKH sơ sinh muộn, tỷ lệ tử vong là 7,0% nhưng tỷ lệ trẻ NKH Gram âm là 24%. Tỷ lệ tử vong do các vi sinh vật lần lượt là *P.seudomonas sp.* (40,0%, 4/10); *Acinetobacter sp.* (12,5%, 1/8), *Enterococcus sp.* (6,6%, 4/60); và *Candida sp.* (6,4%, 4/62) [114]. Năm 2011, nghiên cứu trên nhóm trẻ sơ sinh NKH tại Bệnh viện Nhi Đồng 2, Nguyễn Thị Kim Nhi không phát hiện mối liên quan giữa tác nhân gây NKH và vấn đề tử vong ở trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, tỷ lệ trẻ cấy máu dương tính trong nghiên cứu của tác giả rất thấp nên có thể mối liên quan giữa căn nguyên gây bệnh và kết quả điều trị chưa được đánh giá đầy đủ [125].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, *E. coli* là vi khuẩn gây tử vong cao nhất (9/14). Nghiên cứu của Barbara J. Stoll cho thấy, trên nhóm sơ sinh đủ tháng, mặc dù tỷ lệ nhiễm *GBS* cao nhưng tỷ lệ tử vong do *E.coli* cao gấp 5 lần *GBS* [60]. Hiện nay, chiến lược dự phòng nhiễm khuẩn sơ sinh do *GBS* bằng kháng sinh phổ rộng được thực hiện rộng rãi nên tỷ lệ NKH do *GBS* giảm nhưng

NKH sơ sinh do *E. coli* tăng lên. Do đó, việc phòng ngừa NKSS do *E. coli* là cần thiết. Phân tích các yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm khuẩn sơ sinh, đặc biệt là nhiễm khuẩn sơ sinh sớm do *E. coli* (như đã được thực hiện với *GBS*) có thể giúp xác định những phụ nữ có nguy cơ cao để làm mục tiêu phòng ngừa. Một số các biểu hiện nghiêm trọng của viêm màng đệm trên lâm sàng (đau tử cung, nước ối có mùi hôi) có thể là dấu hiệu của nhiễm *E. coli* cần điều trị kháng sinh để phòng ngừa NKH sơ sinh [60].

4.3.2. Ngày điều trị trung bình

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngày điều trị trung bình chung của trẻ là $23,1 \pm 19,8$ (0-106) ngày. Ngày điều trị trung bình của nhóm sống là $27,4 \pm 19,8$ ngày, nhóm tử vong/nặng xin về là $14,1 \pm 16,7$ ngày.

Thời gian điều trị của chúng tôi dài hơn nghiên cứu của Sara Erol trên nhóm NKH do *P.seudomonas* (15 ngày) nhưng ngắn hơn nghiên cứu của Thái Bằng Giang trên nhóm sơ sinh nhiễm nấm (48,2 ngày) do khác biệt của đối tượng nghiên cứu [49], [126].

4.3.3. Thời gian điều trị theo căn nguyên ở nhóm trẻ sống

Khảo sát thời gian điều trị ở nhóm sơ sinh sống, chúng tôi thấy trẻ nhiễm nấm có thời gian điều trị cho đến lúc được sống ra viện dài nhất với $66,5 \pm 14,6$ ngày. Kết quả của chúng tôi cao hơn nhóm sơ sinh nhiễm nấm trong nghiên cứu của Thái Bằng Giang ($50,3 \pm 17,7$ ngày)[33]. Nghiên cứu của Claudia Reinheimer trên nhóm trẻ NKH nhiễm *GBS* thời gian điều trị từ 2–156 ngày, thời gian điều trị trung bình là 8 ngày [116]. Như vậy, phác đồ điều trị khác nhau đối với từng căn nguyên gây bệnh nên thời gian điều trị cũng khác nhau.

4.3.4. Một số can thiệp trong điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng

Thủ thuật xâm nhập

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ thở máy xâm nhập chiếm 62,4%, tử vong trong nhóm thở máy chiếm 47,2%; có 67,1% trẻ được đặt catheter tĩnh mạch trung tâm trong đó 43,8% trẻ tử vong. Nghiên cứu trên nhóm sơ sinh NKH tại Thụy Sĩ năm 2018, Eric Giannoni báo cáo tỷ lệ trẻ thở máy xâm nhập và tử vong ở nhóm thở máy lần lượt là 46,4% và 21%; tỷ lệ trẻ phải đặt catheter mạch máu trung tâm và tử vong trong nhóm đặt catheter là 41,0% và 16,0% [97]. Tỷ lệ trẻ phải thở máy, đặt catheter và tử vong trong nhóm trẻ can thiệp thủ thuật của chúng tôi cao hơn thể hiện tình trạng bệnh nhi của chúng tôi nặng hơn.

Thời gian thở máy xâm nhập trung bình $7,6 \pm 8,8$ ngày, thời gian thở máy cao tần HFO là $2,8 \pm 2,9$ ngày. Có 9/54 trẻ thở máy xâm nhập có thời gian thở kéo dài >15 ngày và 3/57 trẻ được đặt catheter trung tâm có thời gian đặt > 7 ngày. Nghiên cứu của Lê Kiến Ngãi trên trẻ sơ sinh thở máy tại Bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy, ở những trẻ thở máy kéo dài >15 ngày tỷ lệ mới mắc và tỷ suất mật độ mới mắc viêm phổi thở máy lần lượt là 70% và 50,3/1000 ngày thở máy [127]. Như vậy, thời gian thở máy càng kéo dài, nguy cơ trẻ mắc các bệnh nhiễm khuẩn càng cao bao gồm cả viêm phổi và NKH.

Tỷ lệ trẻ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 30,6% nhưng không có bệnh nhi phải lọc máu và tim phổi nhân tạo (ECMO), hai kỹ thuật được sử dụng trong các trường hợp bệnh rất nặng, giai đoạn muộn. Trong tương lai cần thêm nhiều nghiên cứu để ứng dụng các phương pháp điều trị tích cực này cho trẻ NKH nhằm nâng cao tỷ lệ khỏi bệnh.

Kháng sinh sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn.

Chúng tôi nhận thấy thời gian sử dụng kháng sinh ngắn nhất là 1 ngày, dài nhất là 66 ngày, trung bình $15,9 \pm 15,4$ ngày. Nhóm trẻ dùng 4 kháng sinh

có tỷ lệ cao nhất. Bệnh nhi đã dùng kháng sinh tuyến trước trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 85,9% và tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn rất cao. Do đó, hầu hết trẻ phải kết hợp ít nhất 2 kháng sinh để điều trị, trong đó tỷ lệ trẻ tử vong ở nhóm dùng 7 kháng sinh và 8 kháng sinh lần lượt là 50% và 40%. Điều này cho thấy việc lựa chọn kháng sinh đúng ban đầu rất quan trọng để giảm nguy cơ kháng và tác dụng phụ của kháng sinh, tăng hiệu quả điều trị. Theo khuyến cáo của WHO, kết hợp ampicillin và gentamicin vẫn là lựa chọn đầu tiên trong điều trị nhiễm khuẩn sơ sinh, tuy nhiên chỉ có 28,5% vi khuẩn Gram âm đáp ứng với phác đồ này. Kết hợp ceftazidime– amikacin có hiệu quả gấp 3 lần và làm giảm tỷ lệ tử vong so với kết hợp ampicillin– gentamicin. Về cơ bản, ampicillin không hiệu phải là kháng sinh nhạy cảm trong điều trị vi khuẩn Gram âm và liên cầu, do đó, cần cân nhắc khi sử dụng ampicillin như là một kháng sinh cơ bản trong phối hợp kháng sinh để điều trị NKH ở trẻ sơ sinh. Hơn nữa, 14,4% các chủng vi khuẩn Gram âm (56 trong số 390) đã kháng meropenem. Đây thực sự là điều đáng lo ngại vì meropenem có thể đại diện như kháng sinh cuối cùng để điều trị *Klebsiella* và các vi khuẩn Gram âm kháng thuốc, những căn nguyên gây màng bệnh phổ biến của NKH sơ sinh muện và nhiễm khuẩn bệnh viện [128].

Máu và chế phẩm máu cần truyền cho bệnh nhi

Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ tử vong trong nhóm trẻ phải truyền huyết tương tươi do giảm prothombin và fibirinogen là 66,7%, cao hơn nhiều nhóm trẻ phải truyền khối tiểu cầu, khối hồng cầu. Kết quả này của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Bùi Mẫn Nguyên tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. Tác giả cho thấy nhóm sơ sinh tử vong do NKH có tỷ lệ prothombin và nồng độ fibrinogen trung bình giảm nặng so với nhóm trẻ sống ($p < 0,001$) [48].

4.3.5. Yếu tố nguy cơ liên quan đến kết quả điều trị

Khảo sát các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị trẻ sơ sinh NKH, chúng tôi thu nhận các kết quả sau:

Thở máy tuyến trước, thở máy, đặt catheter trung tâm tại Bệnh viện Nhi Trung ương là yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong gấp 3,2; 27,7 và 21,1 lần.

Nghiên cứu của Leal Y.A. cho thấy, thở máy là yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong lên gấp 1,6 lần, các thủ thuật xâm nhập trong khoa hồi sức sơ sinh làm tăng nguy cơ tử vong lên 2,07 lần [91]. Bệnh nhi cần can thiệp thủ thuật xâm nhập thở máy, catheter là bệnh ninặng, tiên lượng tử vong cao. Ngoài ra, những trẻ cần can thiệp các thủ thuật này đều có nguy cơ nhiễm khuẩn bệnh viện cao hơn. Nhiễm khuẩn bệnh viện với các căn nguyên vi khuẩn đã kháng nhiều kháng sinh là nguyên nhân quan trọng làm tăng tỷ lệ tử vong của trẻ.

Sốc nhiễm khuẩn là yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong gấp 5,1 lần ($p < 0,05$).

Sốc nhiễm khuẩn là tình trạng nặng của toàn thân khi hệ tuần hoàn suy chức năng, giảm cung cấp oxy trong cơ thể. Tình trạng sốc khi không được cải thiện kịp thời dẫn đến suy đa phủ tạng rất nhanh và nghiêm trọng. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Nhi tại khoa Sơ sinh Bệnh viện Nhi Đồng 1 cho thấy sốc nhiễm khuẩn làm gia tăng tỷ lệ tử vong lần lượt là 3,3 lần (1,1 – 11,2) [125]. Như vậy, dù phương tiện hồi sức ngày càng hiện đại nhưng nhưng sốc nhiễm khuẩn ở sơ sinh vẫn còn là tình trạng lâm sàng nặng nề, gây tử vong cao.

Bạch cầu $< 4 \times 10^9/L$ là yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong 4,8 lần.

Bạch cầu, đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính có vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh của NKH và rối loạn chức năng cơ quan liên quan. Do đó, bạch cầu máu giảm ảnh hưởng nghiêm trọng đến các phản ứng của cơ thể đối với các tác nhân NKH. Jan M. Kruse nghiên cứu NKH người lớn cho thấy, nhóm bệnh nhân có bạch cầu trung tính giảm ($< 1 \times 10^9/L$) kéo dài > 24 giờ có nguy cơ tử vong gấp 7,95 lần so với nhóm không giảm bạch cầu [129].

Tiểu cầu < $100 \times 10^9/L$ làm tăng nguy cơ tử vong 4,2 lần.

Hạ tiểu cầu là biểu hiện cận lâm sàng tiên lượng tình trạng nhiễm khuẩn nặng. Nghiên cứu của Võ Văn Hội cho thấy, trẻ có một trong những biểu hiện đông máu nội mạch rải rác, tiểu cầu $\leq 100 \times 10^9/L$, tỷ lệ prothrombin < 50% có nguy cơ tử vong cao gấp 10-15 lần so với nhóm trẻ không có những biểu hiện này ($p < 0,01$) [102]. Bùi Mẫn Nguyên cũng nhận thấy tiểu cầu giảm < $100 \times 10^9/L$ ở sơ sinh NKH là yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong gấp 13,3 lần so với trẻ có số lượng tiểu cầu bình thường [48]. Tiểu cầu hạ có thể gây xuất huyết các phủ tạng, đặc biệt là xuất huyết não, chảy máu phổi và tử vong.

KẾT LUẬN

Từ 1/12/2019 đến 30/4/2021, trên 85 trẻ sơ sinh đủ tiêu chuẩn nghiên cứu nhập viện điều trị tại Trung tâm Sơ sinh - Bệnh viện Nhi trung ương, chúng tôi có một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng:

- **Đặc điểm lâm sàng:** Nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng gặp ở trẻ nam và nữ với tỷ lệ tương đương nhau (54,1% và 45,9%), Triệu chứng lâm sàng thường gặp là: bú kém (89,4%), giảm SpO₂ máu (75,3%), sốt (51,8%), nhịp tim nhanh (51,8%), sốc (29,4%).

- **Đặc điểm cận lâm sàng:** Bệnh nhi thiếu máu chiếm tỷ lệ cao (72,9%), có 49,6% trẻ hạ tiểu cầu. Đa số trẻ có CRP tăng cao (88,3%). Giá trị trung bình của nCD64 là 10167,1 ± 6136,9 phân tử/tế bào, mHLA-DR là 9898,4 ± 14173,9 phân tử/tế bào, SI là 274,6 ± 287,5.

- SI và nCD64 có giá trị cao trong chẩn đoán NKH sơ sinh đủ tháng (diện tích dưới đường cong AUC = 0,8, p < 0,01), cao hơn của CRP, tiểu cầu và bạch cầu. Độ nhạy và độ đặc hiệu của SI tại điểm cut-off SI > 29,1 là 95,1%; 41,2%; độ nhạy và độ đặc hiệu của nCD64 tại điểm cut-off nCD64 > 5004 phân tử/tế bào là 88,2% và 44,5%.

2. Xác định và mức độ nhạy cảm kháng sinh của một số tác nhân thường gặp gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Tác nhân gây bệnh: Vi khuẩn Gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất 51,8%, vi khuẩn Gram dương chiếm 38,8 %, nấm chiếm 9,4%. *S. aureus* là nguyên nhân gây bệnh phổ biến (28,2%), *E. coli* và *K. pneumoniae* chiếm tỷ lệ cao (16,5%).

Tỷ lệ nhạy cảm và kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh: Kháng sinh có tỷ lệ nhạy cao là vancomycin (100%), moxifloxacin (85,3%), ertapenem (81,3%), meronem (78,6%). Các kháng sinh có tỷ lệ

kháng cao gồm cefotaxim (80,0%), benzylpenicillin (80,0%), ceftazidim (56%), cefoperazone (50%).

Vi khuẩn *S. aureus* còn nhạy 100% với vancomycin và levofloxacin; *E. coli* và *K. pneumoniae* còn nhạy với amikacin, imipemen, meropenem. Nấm *Candida* nhạy các thuốc chống nấm đang được sử dụng.

3. Đánh giá kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Kết quả điều trị: Tỷ lệ sống 69,4%, di chứng thần kinh 1,1% (tăng trương lực cơ toàn thân), tử vong và nặng xin về 30,6%. Ngày điều trị trung bình chung $23,1 \pm 19,8$ ngày. Nhóm nhiễm khuẩn sớm có tỷ lệ tử vong ở cao hơn (36,5%) so nhóm nhiễm khuẩn muộn (21,1%). Tỷ lệ tử vong ở nhóm trẻ nhiễm nấm là 50%, vi khuẩn Gram âm là 40,9%, Gram dương 12,1%. *E. coli* là vi khuẩn gây tử vong cao nhất (9/14).

Yếu tố liên quan kết quả điều trị: Các yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong của sơ sinh nhiễm khuẩn huyết bao gồm thở máy tuyến trước (OR = 3,2, (1,6 - 12,9), $p < 0,05$), thở máy (OR = 27,7 (3,5-217,8), $p < 0,01$), đặt catheter (OR = 21,1 (2,7-166,1), $p < 0,01$), sốc nhiễm khuẩn (OR = 5,1 (1,9 - 14,0), $p < 0,05$), bạch cầu $< 4 \times 10^9/L$ (OR = 4,8 (1,4 - 16,5), $p < 0,05$), tiểu cầu $< 100 \times 10^9/L$ (OR = 4,2 (1,5 - 11,7), $p < 0,05$).

KIẾN NGHỊ

Để chẩn đoán sớm và chính xác nhiễm khuẩn huyết sơ sinh, cần kết hợp nhiều chỉ số, nên xem xét khả năng đưa chỉ số nCD64, mHLA-DR và SI vào bộ xét nghiệm trong các trường hợp không điển hình hoặc đã được can thiệp điều trị từ tuyến trước.

Dựa vào mô hình vi khuẩn gây bệnh có thể xây dựng hướng dẫn thống nhất về chẩn đoán, điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh cho tất cả các cơ sở y tế, đặc biệt là việc sử dụng kháng sinh ban đầu. Ngoài ra, khi lựa chọn kháng sinh cần dựa vào kết quả kháng sinh đồ để nâng cao hiệu quả điều trị.

Để phòng bệnh nhiễm khuẩn huyết sơ sinh cần tăng cường đào tạo trong các cơ sở y tế về các biện pháp điều trị, đặc biệt về quy trình vô khuẩn khi thực hiện các thủ thuật xâm nhập, kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện tốt để giảm nguy cơ mắc bệnh. Cần tăng cường công tác tuyên truyền về vệ sinh, nuôi dưỡng trẻ sơ sinh để giảm nguy cơ nhiễm khuẩn huyết sơ sinh từ cộng đồng.

TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI, KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG

Tính khoa học

Đề tài nghiên cứu được thiết kế theo các phương pháp nghiên cứu có tính khoa học chuẩn mực.

Các chỉ số lâm sàng được đánh giá bởi nghiên cứu viên và các bác sỹ Nhi khoa chuyên ngành Sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Kỹ thuật xét nghiệm ứng dụng để xác định các chỉ số nghiên cứu được thực hiện bằng công nghệ hiện đại tại các phòng xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO.

Đề tài đã sử dụng các phương pháp xử lý số liệu chuẩn mực, tin cậy dựa trên phần mềm thống kê y học như SPSS 22.0 nên kết quả có độ tin cậy cao.

Tính mới, khả năng ứng dụng

Kết quả đề tài lần đầu ứng dụng nCD64, mHLA-DR và SI ở Việt Nam trong chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh và cho thấy các chỉ số có giá trị cao trong chẩn đoán.

Đề tài đưa ra kết luận về mô hình căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2019-2021), đó là vi khuẩn tụ cầu chiếm tỷ lệ cao nhất, vi khuẩn Gram âm đứng vị trí thứ hai. Đây là cơ sở khoa học chỉ định và xây dựng chính sách dự phòng.

Xác định các kháng sinh có khả năng nhạy cảm hay kháng với các vi khuẩn. từ đó, có thể áp dụng cho công tác điều trị của các tuyến y tế.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Tiền sử bệnh và các thông tin điều trị tuyến dưới được khai thác qua hỏi người nhà và giấy chuyển viện nên một số thông tin chưa đầy đủ.

Nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị tại thời điểm bệnh nhi ra viện nên chưa đầy đủ về các di chứng lâu dài của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO (2020) Newborns: improving survival and well-being. <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>>. accessed: 26/07/2021
2. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M 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), pp.200–211.
3. WHO. (2017). Neurocognitive impairment Shining a spotlight on maternal and neonatal sepsis: World Sepsis Day 2017. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/maternal_perinatal/world-sepsis-day/en/>, accessed: 06/07/2021.
4. Pek J.H., Yap B.J., Gan M.Y et al. (2020). Neurocognitive impairment after neonatal sepsis: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 10(6), pp.125-132
5. S Gollehon N. (2019). What is the role of cultures in the workup of neonatal sepsis? <<https://www.medscape.com/answers/978352-188355/what-is-the-role-of-cultures-in-the-workup-of-neonatal-sepsis>>. Accessed 30/9/2021.
6. Ng P.C., Li G., Chui K.M. et al. (2004). Neutrophil CD64 Is a Sensitive Diagnostic Marker for Early-Onset Neonatal Infection. *Pediatr Res*, 56(5), pp. 796–803.
7. Genel F., Atlihan F., Ozsu E. et al. (2010). Monocyte HLA-DR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis. *Journal of Infection*, 60(3), pp. 224–228.
8. Lê Hùng Phong, Trần Thanh Tùng, Lê Văn Hiệp (2020). Nghiên cứu chỉ số CD64 trên người bệnh nhiễm trùng huyết tại bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí khoa học Đại Học Văn Lang*. Số 21, Tháng 5. Tr 70-75.

9. Phạm Thị Ngọc Thảo, Nguyễn Lý Minh Duy, Phan Thị Xuân và cộng sự. (2020). Đánh giá chỉ số nhiễm khuẩn huyết (tỷ số CD64 trên bạch cầu đa nhân trung tính/HLA-DR trên bạch cầu đơn nhân) trong nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn. *Y học Việt Nam*, 496, tr. 555–563.
10. West Midlands Neonatal Operational Delivery Network (2020), *Neonatal Guidelines 2019 – 2021*.
11. Phạm Tuấn Việt (2020). Cơ cấu bệnh tật ở trẻ sơ sinh sớm tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An năm 2019. *Tạp Chí Nghiên cứu và Thực hành Nhi Khoa*, 3(4), tr.15–21.
12. Khu Thị Khánh Dung (2021). Thực trạng cấp cứu sơ sinh và mô hình bệnh tật cấp cứu sơ sinh tại các tuyến bệnh viện tỉnh Hòa Bình. *Tạp chí Nhi khoa*, 14(1), tr.23–29.
13. Bộ Y tế (2015). *Báo cáo chung tổng quan ngành Y tế năm 2015*.
14. Dương Quỳnh Anh, Phạm Thị Thanh Hiền (2021). Một số yếu tố sản khoa liên quan tử vong sơ sinh sớm ở trẻ đẻ non 28 – 32 tuần. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2, tr. 22–27.
15. Trần Văn Cương (2017). *Nghiên cứu thực trạng và đánh giá kết quả thực hiện một số giải pháp giảm tỷ lệ tử vong bệnh nhi trước 24 giờ tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An*. Luận án tiến sỹ y học, Đại học y Hà Nội.
16. Thurston A.J. (2000). Of blood, inflammation and gunshot wounds: the history of the control of sepsis. *Aust N Z J Surg*, 70(12), pp.855–861.
17. Majno G. (1991). The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis*, 163(5), pp.937–945.
18. Cavaillon J.-M, Chrétien F. (2019). From septicemia to sepsis 3.0 - from Ignaz Semmelweis to Louis Pasteur. *Genes Immun*, 20(5), pp.371–382.
19. Rosengart M.R. (2006). Critical care medicine: landmarks and legends. *Surg Clin North Am*, 86(6), pp.1305–1321

20. Shane A.L., Sánchez P.J., Stoll B.J. (2017). Neonatal sepsis. *The Lancet*, 390(10104), pp.1770–1780.
21. Bệnh viện Nhi Trung ương (2018). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em*. 197–204
22. Bộ y tế (2019). *Quyết định về việc phê duyệt hướng dẫn kiểm soát nhiễm khuẩn trong chăm sóc trẻ sơ sinh, Quyết định số 5992/QĐ-BYT ngày 26/12/2019*.
23. *Nelson Textbook of Pediatrics* (2020). 21th Edition; pp. 910-911.
24. W. Zingg, et al. (2017). Health-care-associated infections in neonates, children, and adolescents: an analysis of paediatric data from the European Centre for Disease Prevention and Control point-prevalence survey. *Lancet Infect Dis*, 17(4), pp. 381–389
25. Faith Kim, Richard A Polin, Thomas A Hooven (2020). Neonatal sepsis. *BMJ*, 371 (m3672), pp. 1–5.
26. Heath P.T, Jardine L.A. (2014). Neonatal infections: *group B streptococcus*. *BMJ Clin Evid*, 0323, pp. 113-120
27. Freitas F.T. de M., Romero G.A.S. (2017). Early-onset neonatal sepsis and the implementation of *group B streptococcus* prophylaxis in a Brazilian maternity hospital: a descriptive study. *Braz J Infect Dis*, 21, pp. 92–97.
28. Jones B., Peake K., Morris A.J. et al. (2004). *Escherichia coli*: a growing problem in early onset neonatal sepsis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 44(6), pp. 558–561.
29. Mayor-Lynn K., González-Quintero V.H., O’Sullivan M.J. et al. (2005). Comparison of early-onset neonatal sepsis caused by *Escherichia coli* and *group B Streptococcus*. *Am J Obstet Gynecol*, 192(5), pp. 1437–1439.

30. Waliullah M.S., Islam M.N., Siddika M. et al (2009). Risk factors, clinical manifestation and bacteriological profile of neonatal sepsis in a tertiary level pediatric hospital. *Mymensingh Med J*, 18(1 Suppl), pp. 66-72.
31. Saleem A.F., Qamar F.N., Shahzad H. et al. (2013). Trends in antibiotic susceptibility and incidence of late-onset *Klebsiella pneumoniae* neonatal sepsis over a six-year period in a neonatal intensive care unit in Karachi, Pakistan. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(11), pp. 961–965
32. Cailles B., Kortsalioudaki C., Buttery J. et al. (2018). Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 103(6), pp. 547–553.
33. Geng W., Qi Y., Li W. et al. (2020). Epidemiology of *Staphylococcus aureus* in neonates on admission to a Chinese neonatal intensive care unit. *PLOS ONE*, 15(2), pp. 18-45.
34. Moolenaar R.L., Crutcher J.M., San Joaquin V.H. et al. (2000). A prolonged outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission? *Infect Control Hosp Epidemiol*, 21(2), pp.80–85.
35. Kinsey C.B., Koirala S., Solomon B. et al (2017). *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit Attributed to Hospital Tap Water. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 38(7), pp. 801–808.
36. El-Masry F.a.Y., Neal T.J., Subhedar N.V. (2002). Risk factors for invasive fungal infection in neonates. *Acta Paediatr*, 91(2), pp. 198–202.
37. Schaffner J., Chochua S., Kourbatova E.V. et al. (2009). High mortality among patients with positive blood cultures at a children’s hospital in Tbilisi, Georgia. *J Infect Dev Ctries*, 3(4), pp.267–272.

38. Ballot D.E., Nana T., Sriruttan C. et al. (2012). Bacterial Bloodstream Infections in Neonates in a Developing Country. *ISRN Pediatr*, pp.508-512.
39. Panigrahi P., Chandel D.S., Hansen N.I. et al. (2017). Neonatal sepsis in rural India: timing, microbiology, and antibiotic resistance in a population-based prospective study in the community setting. *J Perinatol*, 37(8), pp.911–921.
40. Sorsa A. (2019). Epidemiology of Neonatal Sepsis and Associated Factors Implicated: Observational Study at Neonatal Intensive Care Unit of Arsi University Teaching and Referral Hospital, South East Ethiopia. *Ethiop J Health Sci*, 29(3), pp.333–342.
41. Berardi A., Baroni L., Bacchi Reggiani M.L. et al. (2016). The burden of early-onset sepsis in Emilia-Romagna (Italy): a 4-year, population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 29(19), pp. 3126–3131.
42. Agyeman P.K.A., Schlapbach L.J., Giannoni E. et al. (2017). Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 1(2), pp.124–133.
43. Delanghe J.R., Speeckaert M.M. (2015). Translational research and biomarkers in neonatal sepsis. *Clin Chim Acta*, 451(Pt A), pp. 46–64.
44. Gilfillan M., Bhandari V. (2019). Neonatal sepsis biomarkers: where are we now? *Research and Reports in Neonatology*, 9, pp. 9–20.
45. Streimish I., Bizzarro M., Northrup V. et al. (2012). Neutrophil CD64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*, 31(7), pp. 777–781.
46. Khu Thị Khánh Dung (2003), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, vi khuẩn và một số yếu tố liên quan đến viêm phổi sơ sinh*, Luận án tiến sỹ y học, Đại học y Hà Nội.

47. Trần Diệu Linh, Vũ Bá Quyết, Nguyễn Thu Yên (2016). Nhiễm khuẩn sơ sinh sớm ở trẻ đủ tháng sinh mổ tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương. *Tạp chí Phụ sản*, 14(1), tr.120–124.
48. Bùi Mẫn Nguyên (2017). Nghiên cứu đặc điểm rối loạn đông máu ở trẻ sơ sinh bị nhiễm khuẩn huyết ở bệnh viện trẻ em Hải Phòng. *Tạp chí Nhi khoa*, 10(4), tr.39–44.
49. Thái Bằng Giang (2021), *Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng nhiễm nấm ở trẻ sơ sinh và hiệu quả điều trị dự phòng bằng Fluconazole trên trẻ đẻ non*, Luận án tiến sỹ y học, Đại học y Hà Nội.
50. Hà Công Thanh, Phạm Thị Ngọc Hân (2011). Một số nhận xét bước đầu về nguyên nhân gây nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh và kết quả điều trị. *Y học Việt Nam*, ĐB: Hội nghị Khoa học Kỹ thuật mở rộng lần thứ XII, tr. 231–238.
51. Lê Kiến Ngãi, Nguyễn Thị Hoài Thu, Lê Thanh Hải và cộng sự (2013). Tình hình sử dụng kháng sinh và đặc điểm kháng kháng sinh của tác nhân vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Y học Việt Nam*, 2013, tr. 8–13.
52. Hà Đức Dũng và Nguyễn Thị Vân (2020). Tình trạng kháng kháng sinh của một số vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 131(7), tr. 93–98.
53. Trần Quang Hanh (2020). *Nghiên cứu thực trạng nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B ở phụ nữ có thai và hiệu quả điều trị dự phòng bằng kháng sinh trong chuyển dạ phòng lây truyền sang con tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An (2018 - 2019)*, Luận án Tiến sỹ y học, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.
54. Nguyễn Ngọc Sáng, Hoàng Thị Thanh, Đoàn Thị Hạnh (2007). *Tình hình kháng kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập được tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2003 – 2004*. *Thông tin Y dược*. (6), 22-27

55. Đỗ Thiện Hải (2017), *Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị viêm màng não do vi khuẩn ở trẻ em điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2015-2016)*. Luận án tiến sỹ y học, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương.
56. Araújo B.C, Guimarães H. (2020). Risk factors for neonatal sepsis: an overview. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, 9(2), e090206–e090206.
57. Feja K.N., Wu F., Roberts K. et al. (2005). Risk factors for candidemia in critically ill infants: a matched case-control study. *J Pediatr*, 147(2), 156–161
58. B. Goldstein, B. Giroir, and A. Randolph (2005), “International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics”, *Pediatr Crit Care Med*. 6(1), pp. 2-8.
59. Morioka I., Morikawa S., Miwa A. et al. (2012). Culture-proven neonatal sepsis in Japanese neonatal care units in 2006-2008. *Neonatology*, 102(1), 75–80.
60. Stoll B.J., Hansen N.I., Sánchez P.J. et al. (2011). Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*, 127(5), 817–826.
61. Singh Y., Katheria A.C., Vora F. (2018). Advances in Diagnosis and Management of Hemodynamic Instability in Neonatal Shock. *Front Pediatr*, 6, 2.
62. Alemu M., Ayana M., Abiy H. et al. (2019). Determinants of neonatal sepsis among neonates in the northwest part of Ethiopia: case-control study. *Italian Journal of Pediatrics*, 45(1), 150 -159.
63. Moren S Edwards, Sheldon L Kaplan, Joseph A Garcia-Prats. (2021). Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants (2021). <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants>. Accessed 20/8/2021

64. Mervyn Singer, et al. (2016), “The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)”, *JAMA*. 315(8), pp. 801-810.
65. Camacho-Gonzalez A., Spearman P.W., Stoll B.J. (2013). Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis. *Pediatr Clin North Am*, 60(2), pp. 367–389.
66. Newman T.B., Puopolo K.M., Wi S. et al. (2010). Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*, 126(5), pp. 903–909.
67. Hornik C.P., Benjamin D.K., Becker K.C. et al. (2012). Use of the Complete Blood Cell Count in Late-Onset Neonatal Sepsis. *Pediatr Infect Dis J*, 31(8), pp. 803–807
68. Mukherjee A., Davidson L., Anguava L. et al. (2015). NICE neonatal early onset sepsis guidance: greater consistency, but more investigations, and greater length of stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 100(3), F248-249.
69. Hedegaard S.S., Wisborg K., Hvas A.-M. (2015). Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis-a systematic review. *Infect Dis (Lond)*, 47(3), pp. 117–124.
70. Boskabadi H., Zakerihamidi M. (2018). Evaluate the diagnosis of neonatal sepsis by measuring interleukins: A systematic review. *Pediatrics & Neonatology*, 59(4), pp. 329–338.
71. Lukaszewicz AC, Griénay M, Resche-Rigon M et al. (2009). Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Critical care medicine*, 37(10): pp. 2746-2752
72. Umlauf VN, Dreschers S, Orlikowsky TW. (2013): Flow Cytometry in the Detection of Neonatal Sepsis. *International Journal of Pediatrics*, pp.191 - 199

73. Adatara P., Afaya A., Salia S.M. et al. (2018). Van der Meer W, Pickkers P, Scott CS, van der Hoeven JG, Gunnewiek JK: Hematological indices, inflammatory markers and neutrophil CD64 expression: comparative trends during experimental human endotoxemia. *Journal of endotoxin research*, 13(2). pp. 94-100
74. Tang, Zongsheng; Qin, Daojian; Tao, Mingfen et al (2018). Examining the utility of the CD64 index compared with other conventional indices for early diagnosis of neonatal infection. *Scientific Reports*, 8(1), pp. 1–6.
75. Pradhan R., Jain P., Paria A. et al. (2017). Ratio of neutrophilic CD64 and monocytic HLA-DR: A novel parameter in diagnosis and prognostication of neonatal sepsis. *Cytometry B Clin Cytom*, 90(3), pp. 295–302.
76. Sarode R, Ingole N, Jasani B, Nataraj G, Nanavati R, Mehta P (2017): *Role of CD64 in the Diagnosis of Neonatal Sepsis. International Journal of Contemporary Medical Research*, 4. Pp. 1959-1963
77. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L (2004): Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clinical chemistry*, 50(2):279-287.
78. Hà Thị Thu (2014): Nghiên cứu sự biểu hiện CD64 trên quần thể neutrophil của nhóm người bình thường và nhóm bệnh nhân có bệnh cảnh nhiễm trùng. *Nghiên cứu Y học 2014*, 18(2):2014: 2063 - 2070
79. Phạm Văn Thắng, Trần Minh Điển (2013), *Sốc nhiễm khuẩn trẻ em*, Nhà xuất bản Y học
80. Glaser M.A., Hughes L.M., Jnah A. et al. (2021). Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies. *Adv Neonatal Care*, 21(1), pp. 49–60.
81. Cai C., Qiu G., Hong W. et al. (2020). Clinical effect and safety of continuous renal replacement therapy in the treatment of neonatal sepsis-related acute kidney injury. *BMC Nephrol*, 21(1), pp. 286-294.

82. Butt W.W., Chiletti R. (2020). ECMO for Neonatal Sepsis in 2019. *Front Pediatr*, 8, pp. 50-59
83. *Lịch sử hình thành và phát triển Bệnh viện Nhi Trung Ương.* (2022). <https://benhviennhitrunguong.gov.vn/lich-su-hinh-thanh-va-phat-trien>. Accessed 10/1/2022
84. European Medicine Agency (2010). Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis, 8 June 2010. 6.
85. Nguyễn Như Tân, Bùi Quốc Thắng (2011). Đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh do klebsiella spp. tại khối sơ sinh Bệnh viện Nhi Đồng 1 1/1/2008 đến 31/12/2009. *Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 15(1); 52-58,
86. Trần Diệu Linh (2015). Một số nhận xét về tình hình nhiễm khuẩn sơ sinh sớm ở trẻ đủ tháng tại Trung tâm Chăm sóc và Điều trị sơ sinh Bệnh viện Phụ Sản Trung ương. *Tạp chí phụ sản*, 13(2A), tr. 118–121.
87. Torday J.S., Nielsen H.C., Fencl M. de M. et al. (1981). Sex differences in fetal lung maturation. *Am Rev Respir Dis*, 123(2), pp. 205–208.
88. Zozaya C., García González I., Avila-Alvarez A. et al. (2020). Incidence, Treatment, and Outcome Trends of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Multicenter Cohort Study. *Front Pediatr*, 8(8), pp. 1-8.
89. Fjalstad J.W., Stensvold H.J., Bergseng H. et al. (2017). Early-onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway. *Pediatr Infect Dis J*, 35(1), pp. 1–6.
90. Drageset M., Fjalstad J.W., Mortensen S. et al. (2017). Management of early-onset neonatal sepsis differs in the north and south of Scandinavia. *Acta Paediatr*, 106(3), pp. 375–381.
91. Leal Y.A., Álvarez-Nemegyei J., Velázquez J.R. et al (2012). Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up. *BMC Pregnancy Childbirth*, 12(48). pp. 11-20

92. M S Waliullah, M Nazrul Islam, Mohosina Siddika, M Khalid Hossain, M Anwar Hossain (2009). Risk factors, clinical manifestation and bacteriological profile of neonatal sepsis in a tertiary level pediatric hospital - *Mymensingh Med J*;18(1 Suppl): pp. 66-72.
93. Ogundare E., Akintayo A., Aladekomo T. et al. (2019). Presentation and outcomes of early and late onset neonatal sepsis in a Nigerian Hospital. *African Health Sciences*, 19(3), pp. 2390–2399.
94. Hoogen A. van den, Gerards L.J., Verboon-Maciolet M.A. et al. (2010). Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology*, 97(1), pp. 22–28.
95. Davis J., Lehman E. (2019). Fever Characteristics and Risk of Serious Bacterial Infection in Febrile Infants. *J Emerg Med*, 57(3), pp. 306–313.
96. Geskey J., Michael Beck, Brummel G. (2008). Neonatal Fever in the Term Infant: Evaluation and Management Strategies. *Current Pediatric Reviews*, 4, pp. 84–95.
97. 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. *The Journal of Pediatrics*, 201, 106-114.e4.
98. Anand V., Nair P.M.C. (2014). Neonatal seizures: Predictors of adverse outcome. *J Pediatr Neurosci*, 9(2), pp. 97–99.
99. Pugni L., Ronchi A., Bizzarri B. et al (2017). Exchange Transfusion in the Treatment of Neonatal Septic Shock: A Ten-Year Experience in a Neonatal Intensive Care Unit. *Int J Mol Sci*, 17(5), pp. 695-671.
100. Cai N., Fan W., Tao M. et al (2020). A significant decrease in hemoglobin concentrations may predict occurrence of necrotizing enterocolitis in preterm infants with late-onset sepsis. *Journal of International Medical Research*, 48(9), pp.1–10

101. Ree, Isabelle M. C.; Fustolo-Gunnink, Suzanne F. et al (2017). Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors. *PLOS ONE*, 12(10), pp. 112–120
102. Võ Văn Hội, Bùi Bình Bảo Sơn (2021). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số rối loạn đông máu ở bệnh nhi nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Phụ sản- Nhi Đà Nẵng. *Tạp chí Y Dược học*, 8(2), tr. 97 - 103.
103. Ahmad M.S., Ahmad D., Medhat N. et al. (2018). Electrolyte Abnormalities in Neonates with Probable and Culture-Proven Sepsis and its Association with Neonatal Mortality. *J Coll Physicians Surg Pak*, 28(3), pp. 206–209.
104. Mathur N.B., Agarwal H.S., Maria A. (2006). Acute renal failure in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*, 73(6), pp. 499–502.
105. Yusuf M, Chowdhury M. (2018). Correlation of blood gas status with the mortality of neonates admitted in ICU. *Northern International Medical College Journal*, 9, pp. 261-269.
106. Efe İris N., Yıldırım T., Gedik H. et al (2017). Could Neutrophil CD64 Expression Be Used as a Diagnostic Parameter of Bacteremia in Patients with Febrile Neutropenia? *Turk J Haematol*, 34(2), pp. 167–173.
107. Du J., Li L., Dou Y. et al. (2014). Diagnostic Utility of Neutrophil CD64 as a Marker for Early-Onset Sepsis in Preterm Neonates. *PLOS ONE*, 9(7), pp. 103-110.
108. Manzoli T.F., Troster E.J., Ferranti J.F. et al. (2017). Prolonged suppression of monocytic human leukocyte antigen-DR expression correlates with mortality in pediatric septic patients in a pediatric tertiary Intensive Care Unit. *J Crit Care*, 33, pp. 84–89.
109. Meisel C., Schefold J.C., Pschowski R. et al. (2009). Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 180(7), pp. 640–648.

110. Tamulyte S., Kopplin J., Brenner T. et al. (2019). Monocyte HLA-DR assessment by a novel point-of-care device is feasible for early identification of icu patients with complicated courses-a proof-of-principle study. *Front Immunol*, 10, pp. 432 - 440.
111. Goswami S., Gupta R., Ramji S. (2020). Flow Cytometry: An Important Diagnostic Tool in Critically Ill Preterm Neonates with Suspected Sepsis. *Am J Perinatol*. 2020 Sep 29; pp. 110-119
112. Sanchez, B. Q., Galvan, O. P., Varas, E. L. et al. (2020). The role of HLA-DR expression on monocytes and Sepsis Index as predictive sepsis biomarkers.
<https://www.authorea.com/doi/full/10.22541/au.160216231.16248874/v1>
. Accessed 10/1/2022
113. Lam H.S., Cheung H.M., Poon T.C.W. et al. (2013). Neutrophil CD64 for daily surveillance of systemic infection and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Clin Chem*, 59(12), 1753–1760.
114. Cohen-Wolkowicz M., Moran C., Benjamin D.K. et al. (2009). Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*, 28(12), pp. 1052–1056.
115. Verstraete E.H., De Coen K., Vogelaers D. et al. (2015). Risk Factors for Health Care-Associated Sepsis in Critically Ill Neonates Stratified by Birth Weight. *Pediatr Infect Dis J*, 34(11), pp. 1180–1186.
116. Reinheimer C., Kempf V.A.J., Wittekindt B.E. et al. (2016). *Group B streptococcus* infections in neonates admitted to a German NICU: Emphasis on screening and adherence to pre-analytical recommendations. *Early Hum Dev*, 103, pp. 37–41.
117. Kleweis S.M., Cahill A.G., Odibo A.O. et al (2015). Maternal Obesity and Rectovaginal *Group B Streptococcus* Colonization at Term. *Infect Dis Obstet Gynecol*, (1), pp. 11-19.

118. Gowda H., Norton R., White A. et al. (2017). Late-onset Neonatal Sepsis-A 10-year Review from North Queensland, Australia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(9), pp. 883–888.
119. Sharma P., Kaur P., Aggarwal A. (2013). *Staphylococcus Aureus*- The Predominant Pathogen in the Neonatal ICU of a Tertiary Care Hospital in Amritsar, India. *J Clin Diagn Res*, 7(1), pp. 66–69.
120. Sundaram V., Kumar P., Dutta S. et al (2009). Blood culture confirmed bacterial sepsis in neonates in a North Indian tertiary care center: changes over the last decade. *Jpn J Infect Dis*, 62(1), pp. 46–50.
121. Simonsen K.A., Anderson-Berry A.L., Delair S.F. et al. (2014). Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Microbiol Rev*, 27(1), pp. 21–47.
122. Lê Tiên Dũng (2017). Viêm phổi bệnh viện: Đặc điểm vi khuẩn và đề kháng kháng sinh in vitro tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM. *Thời sự y học* 10/2017, tr. 69–74.
123. Abdelhamid S.M. (2017). Time to Positivity and Antibiotic Sensitivity of Neonatal Blood Cultures. *J Glob Infect Dis*, 9(3), pp.102–107.
124. Phạm Hồng Nhung, Nguyễn Thị Tuyên, Nguyễn Thu Minh (2018). Phân tích tình hình đề kháng kháng sinh của *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas Aeruginosa* và *Acinetobacter Baumannii* phân lập tại Khoa Hồi sức tích cực và Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2012-2016. *Y học lâm sàng*, 101, tr. 43–51.
125. Nguyễn Thị Kim Nhi, Phạm Lê An (2011). Khảo sát các yếu tố liên quan đến tử vong trong nhiễm khuẩn huyết sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Đồng 2. *Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*, 15(1), tr. 192–195.
126. Erol S., Zenciroğlu A., Dilli D. et al. (2014). Evaluation of nosocomial blood stream infections caused by *Pseudomonas* species in newborns. *Clin Lab*, 60(4), pp. 615–620.

127. Lê Kiến Ngãi, Khu Thị Khánh Dung (2017). Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và tỷ lệ tử vong của viêm phổi thở máy ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2012. *Tạp chí Nghiên cứu và Thực hành Nhi khoa*, 1(1), tr. 58–67.
128. Fuchs A. (2016). Antibiotic use for sepsis in neonates and children: 2016 Evidence update. *WHO reviews*, pp. 1-23.
129. Kruse J.M., Jennings T., Rademacher S. et al (2016). Neutropenic Sepsis in the ICU: Outcome Predictors in a Two-Phase Model and Microbiology Findings. *Crit Care Res Pract*, 2016 (1), pp.1-9.

PHỤ LỤC 1

BẢNG ĐÁNH GIÁ TUỔI THAI (New Ballard Score – J Pediatr, 1991)

1. Mức độ trưởng thành về hình dạng: điểm

	-1	0	1	2	3	4	5
Da	Trong suốt, ẩm ướt	Trong mờ, đỏ nhầy	Nhấn hồng, nhìn thấy mạch máu	Bong da nông, ± hồng ban, ít mạch máu	Nứt nẻ, nốt, hiếm mạch máu	Như giấy, nứt sau, không thấy mạch máu	Như da thuộc, nứt nẻ, nhăn nheo
Lông	Không có	Thưa	Nhiều	Mỏng mịn	Có vùng không có	Hầu hết không có	
Lòng bàn chân	Gót-ngón cái 40-50mm:-1<40mm:-2	>50mm Không chi chân	Chi chân đỏ mờ	Chi chân nằm ngang trước	Chi chân 2/3 trước	Chi chân khắp lòng bàn chân	
Vú	Không sờ thấy	Khó sờ thấy	Quần vú phẳng, không có mầm vú	Quần vú hơi nhô, nằm vú 1-2mm	Quần vú nhô, mầm vú 3-4mm	Quần vú nhô rõ, mầm vú 5-10mm	
Mắt/Tai	Mí mắt nhắm hờ" -1 chật: -2	Mí mắt mờ, vành tai dẹt, giữ nếp khi gấp	Vành tai cong nhẹ, mềm, đàn hồi chậm	Vành tai cong tốt, mềm, đàn hồi nhanh	Vành tai hình dạng rõ, chắc đàn hồi nhanh	Sụn vành tai dày, tai cứng	
Bộ phận sinh dục ngoài (Nam)	Bìu phẳng, không nếp gấp	Tinh hoàn chưa xuống, da bìu nhăn mờ	Tinh hoàn ở trên ống bẹn, da bìu hiếm có nếp nhăn	Tinh hoàn đang xuống, da bìu có vài nếp nhăn	Tinh hoàn đã xuống, da bìu có nếp nhăn rõ	Tinh hoàn treo trong bìu, da bìu có nếp nhăn sâu	
Bộ phận sinh dục ngoài (nữ)	Lộ âm vật, hai môi dẹt	Lộ âm vật, môi bé nhỏ	Lộ âm vật, môi bé lớn	Môi lớn và môi bé nhỏ đều	Môi lớn rộng, môi bé nhỏ	Môi lớn che phủ âm vật và môi bé	
Điểm							

2. Mức độ trưởng thành về thân kinh cơ: điểm

	-1	0	1	2	3	4	5
Tư thế							
Góc cổ tay							
Góc khuỷu tay							
Góc nhượng chân							
Đầu khần quàng							
Gót chân - Tai							
Điểm							

TUỔI THAI

Điểm	-10	-5	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Tuần	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44

PHỤ LỤC 2 QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM CHỈ SỐ NHIỄM KHUẨN HUYẾT SEPSIS INDEX

Nguyên tắc/ nguyên lý của quy trình

* Để xác định các biểu hiện kháng nguyên CD64, HLADR trên tế bào BCTT và monocyte bằng kỹ thuật phân tích tế bào dòng chảy, người ta ủ mẫu máu với các kháng thể đơn dòng gắn huỳnh quang. Các kháng thể này sẽ gắn đặc hiệu với các kháng nguyên đặc trưng (CD) trên bề mặt của từng loại bạch cầu. Các tế bào bạch cầu đã gắn huỳnh quang sau đó được cho đi qua chùm sáng laser trên máy Flow-Cytometry BD FACS Canto. Dựa vào kích thước, đậm độ nhân, màu huỳnh quang để nhận diện và xác định hiện thị của dấu ấn.

* Thuốc thử QuantiBRITE PE được đóng gói dạng hạt đông khô được gắn kết với 4 nồng độ chất huỳnh quang khác nhau dùng để đo tín hiệu huỳnh quang trên kênh PE để tính toán ra số lượng phân tử PE. Khi sử dụng các phân tử PE được gắn kết với kháng thể với một tỉ lệ đã biết trước, số lượng phân tử PE có thể chuyển đổi sang số lượng kháng thể gắn trên một tế bào:

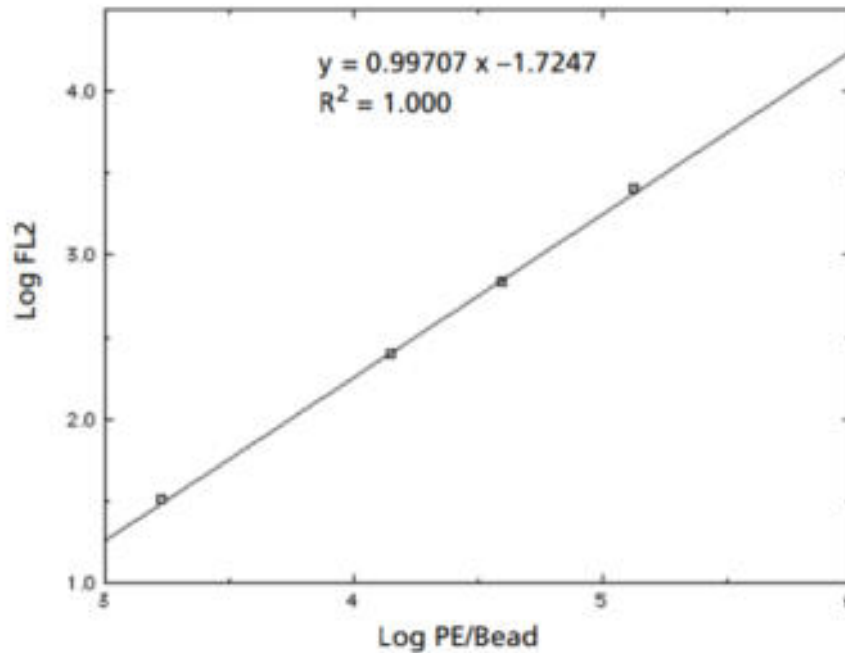
Tính toán Log₁₀ cho các Geometric Means FL2 và cho các phân tử PE trên mỗi hạt, ví dụ :

FL2 Geometric Means	Log FL2	PE Molecules/Bead	Log PE Molecules/Bead
32.28	1.508	1,700	3.230
250.48	2.399	14,200	4.152
699.69	2.844	39,400	4.595
2,530.73	3.403	133,400	5.125

Vẽ một hồi quy tuyến tính của các phân tử Log10 PE trên mỗi hạt chống lại huỳnh quang Log10, sử dụng phương trình sau:

$$y = mx + c$$

Trong đó y bằng huỳnh quang Log10 và x bằng các phân tử Log10 PE trên mỗi hạt



Để xác định ABC cho một quần thể tế bào không xác định, hãy thay thế Log FL2 hình học trong phương trình và giải cho Log ABC. Xác định Anti-Log để lấy ABC, ví dụ:

Nếu huỳnh quang FL2 của quần thể tế bào là 500 và $\text{Log}_{10} 500 = 2.699$, sử dụng phương trình từ hình trên, $y = 0,99707x - 1,7247$, giải cho x : $2.699 = 0.99707x - 1.7247$ $x = \frac{2.699 + 1.7247}{0.99707} = 4.4367$ $\text{Log}_{10} \text{PE/cell} = 4.4367$ $\text{PE molecules/cell} = 27,334$ với PE: mAb ratio là 1:1, sau đó $\text{ABC} = 27,334$.

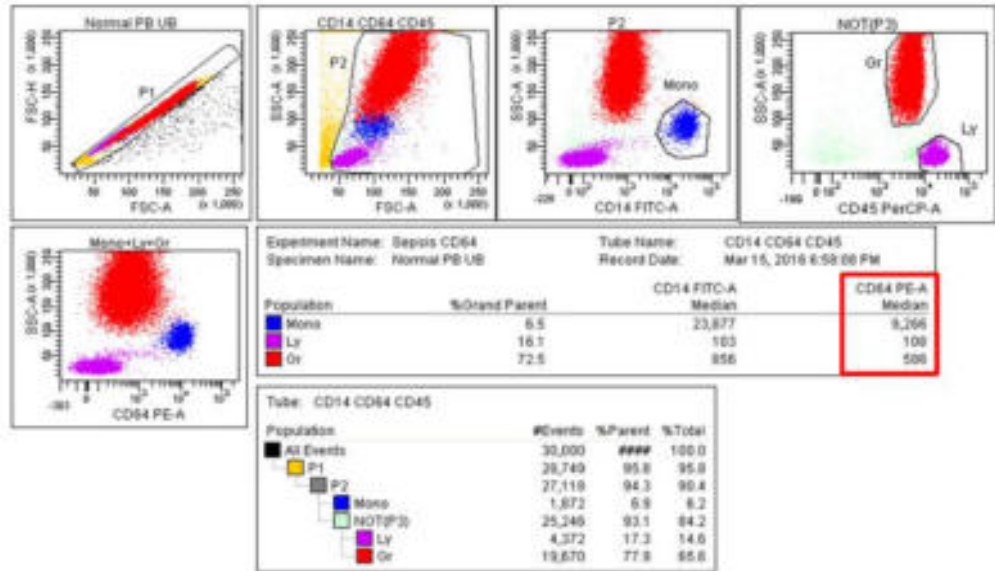
Các bước thực hiện của quy trình

Bước	Mô tả																																		
1	Quy trình nhuộm mẫu																																		
1.1	<p>Quy trình nhuộm mẫu: (Stain-Lyse-Wash)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lấy 50μl máu toàn phần vào ống BD Falcon, ghi tube 1, 2 - Thêm kháng thể tương ứng theo bảng sau vào các tube <table border="1" data-bbox="411 663 1444 842"> <thead> <tr> <th>Panel</th> <th>Reagent</th> <th>Conjugate</th> <th>Clone</th> <th>Catalog No.</th> <th>Volume (μL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Tube 1</td> <td>CD14</td> <td>FITC</td> <td>MoP9</td> <td>347493 (100T)</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>CD64/CD45</td> <td>PE/PerCP</td> <td>MD22/2D1</td> <td>340768 (50T)</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tube 2</td> <td>HLA-DR/Mono</td> <td>PE/PerCP-Cy5.5</td> <td></td> <td>340827 (50T)</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>CD45</td> <td>APC H7</td> <td>2D1</td> <td>641399 (100T)</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Tube 3</td> <td>Quantibrite PE beads</td> <td>PE</td> <td></td> <td>340495 (10T)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> - Trộn đều mẫu - Ủ 30 phút, nhiệt độ phòng, bóng tối - Thêm 1 mL FACSLyse (1x) → Ủ 15 phút, nhiệt độ phòng, bóng tối. - Ly tâm 2500 vòng/10 phút → đổ phần trong giữ lại cặn BC - Thêm 3ml PBS 1X. Ly tâm 2500 vòng/10 phút → đổ phần trong giữ lại cặn BC - Cặn BC thêm 300μl PBS 1X → Đếm mẫu trên hệ thống máy Canto 	Panel	Reagent	Conjugate	Clone	Catalog No.	Volume (μ L)	Tube 1	CD14	FITC	MoP9	347493 (100T)	10	CD64/CD45	PE/PerCP	MD22/2D1	340768 (50T)	20	Tube 2	HLA-DR/Mono	PE/PerCP-Cy5.5		340827 (50T)	20	CD45	APC H7	2D1	641399 (100T)	5	Tube 3	Quantibrite PE beads	PE		340495 (10T)	
Panel	Reagent	Conjugate	Clone	Catalog No.	Volume (μ L)																														
Tube 1	CD14	FITC	MoP9	347493 (100T)	10																														
	CD64/CD45	PE/PerCP	MD22/2D1	340768 (50T)	20																														
Tube 2	HLA-DR/Mono	PE/PerCP-Cy5.5		340827 (50T)	20																														
	CD45	APC H7	2D1	641399 (100T)	5																														
Tube 3	Quantibrite PE beads	PE		340495 (10T)																															
1.2	<p>Quy trình nhuộm mẫu: QuantiBRITE PE beads</p> <p>Lấy 01 ống QuantiBRITE PE, cho 0.5 mL dung dịch đệm (PBS với azide bổ sung 0.5% BSA) vào ống → trộn đều</p>																																		
2	<p>Chạy mẫu</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chạy mẫu trên hệ thống máy FACS Canto, vận hành theo QTXN.HH.201.V1.0 - Sử dụng phần mềm FACS Diva Software <li style="margin-left: 20px;">Sepsis \Rightarrow PMN CD64 (ống số 1) <li style="margin-left: 40px;">\Rightarrow Mono HLADR (ống số 2) <li style="margin-left: 40px;">\Rightarrow Quantibrite (ống số 3) <p>Đếm mẫu, thu thập 30.000 event/ ống</p>																																		

3

Phân tích kết quả

*** Ống mẫu PMN CD64**



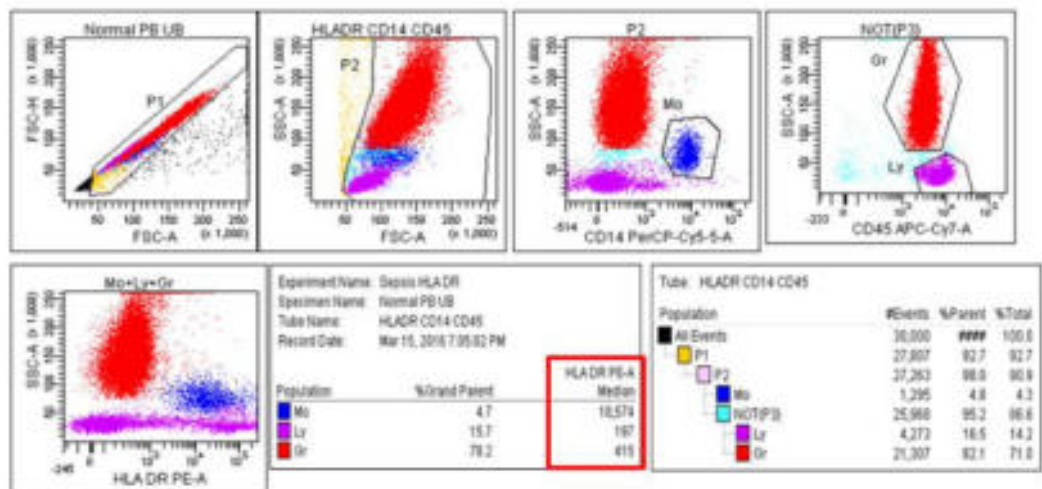
-Vẽ vùng quần thể tế bào Mono trên biểu đồ SSC/CD14

-Khoanh “not Monocytes” trên biểu đồ SSC/CD45 với hai biến số và vẽ vùng quần thể Lympho và Neutrophils.

-Lưu ý cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của CD64 trên tế bào Neutrophils (nCD64), tế bào lympho (LyCD64) và Mono (mCD64).

-Tính toán giá trị ABC cho nCD64, LyCD64 và mCD64

*** Ống Mono HLA DR**



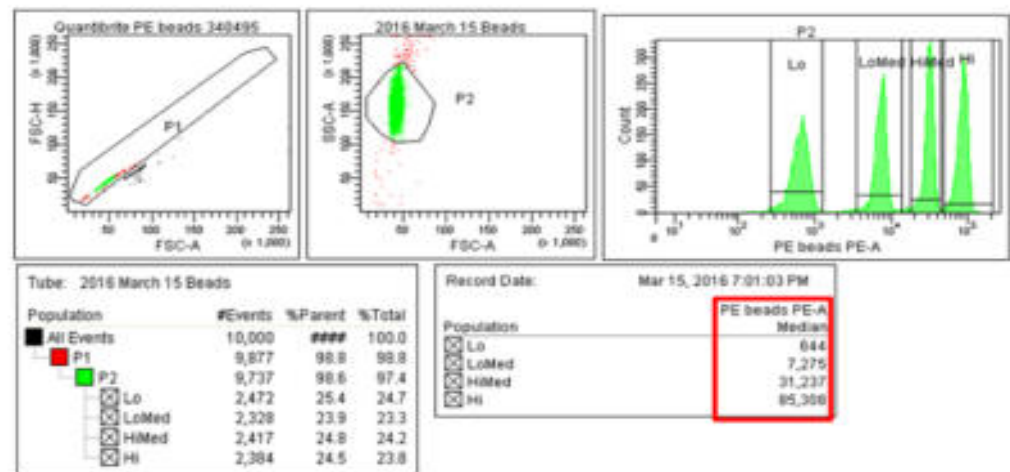
-Vẽ vùng quần thể tế bào Mono trên biểu đồ SSC/Mono –PerCP-Cy5.5

-Khoanh “not Monocytes” trên biểu đồ SSC/CD45 với hai biến số và vẽ vùng quần thể Lympho và Neutrophils.

-Lưu ý cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) của HLA-DR trên tế bào Monocytes (mHLA-DR) và Neutrophils (nHLA-DR).

-Tính toán giá trị ABC cho nHLA-DR và mHLA-DR

*Phân tích (QuantiBRITE PE beads)



-Vẽ vùng quần thể P2 trên hạt bead trên biểu đồ FSC/SSC khoanh vùng theo các hạt đơn P1

-Khoanh vùng P2 trên biểu đồ Histogram (kênh PE), vẽ 4 vùng “Low”, Low-Med”, “Hi-Med”, và “Hi” theo như hình vẽ

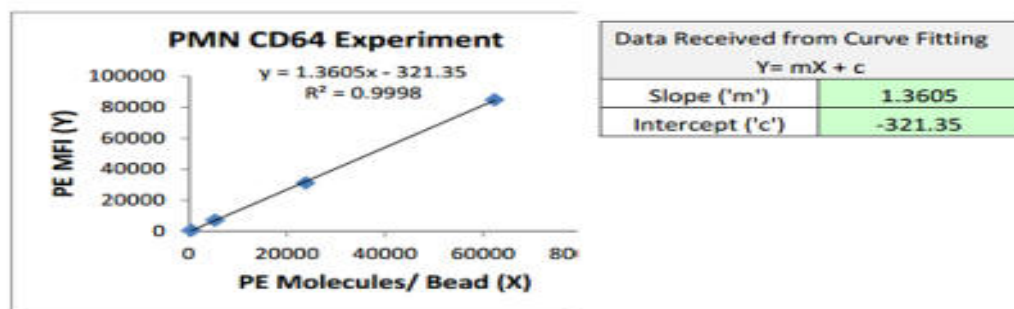
-Lưu ý cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) được thể hiện trên hạt QuantiBRITE PE.

-Tính toán giá trị ABC cho nHLA-DR và mHLA-DR

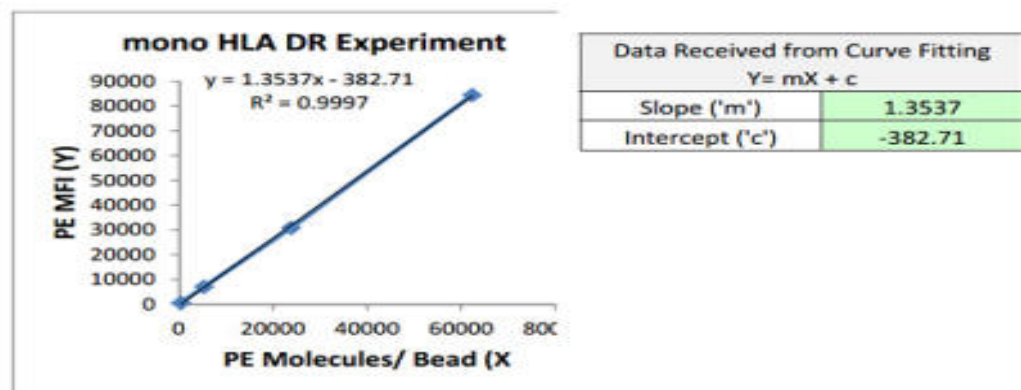
4

Tính toán giá trị ABC

CD64 Experiment	Quantibrite Beads (PE)	Lot: 77532	Expiry:2017
Date	Bead Type	PE Mol./Bead (X)	PE Median (Y)
15.03.2016	Low Bead	474	633
15.03.2016	Low-Mid	5359	7225
15.03.2016	Mid-High	23843	31242
15.03.2016	High Bead	62336	84798



HLA DR Expt	Quantibrite Beads (PE)	Lot: 77532	Expiry:2017
Date	Bead Type	PE Mol./Bead (X)	PE Median (Y)
15.03.2016	Low Bead	474	652
15.03.2016	Low-Mid	5359	7119
15.03.2016	Mid-High	23843	30896
15.03.2016	High Bead	62336	84359



1. Trên phần mềm Excel, tạo biểu đồ có 2 trục XY tương ứng (biểu đồ dạng đường thẳng), mô tả:

- X = số lượng phân tử PE/bead (thu nhận từ thông tin thể hiện trên số lô của bộ QuantiBRITE)
- Y = Cường độ huỳnh quang trung bình tương ứng trên máy

PHỤ LỤC 3

BẢNG GIÁ TRỊ CHỈ SỐ nCD64, mHLA-DR, SI

SƠ SINH KHÔNG NHIỄM KHUẨN VÀ NHIỄM KHUẨN CÂY MÁU ÂM TÍNH

*Bảng giá trị chỉ số nCD64, mHLA-DR, SI của nhóm sơ sinh không nhiễm
khuẩn (n=50)*

	n	Lớn nhất	Nhỏ nhất	Trung bình ± SD
nCD64 (phân tử/tế bào)	50	238	7569	1909,9±1589,1
mHLADR (phân tử/tế bào)	50	3052	93049	30476,8±20205,0
SI	50	1	22	7,9± 5,5

*Bảng giá trị chỉ số miễn dịch của nhóm sơ sinh nhiễm khuẩn cây máu âm
tính (n = 172)*

	n	Lớn nhất	Nhỏ nhất	Trung bình ± SD
nCD64 (phân tử/tế bào)	172	783	47953	5985,1±4916,3
mHLADR (phân tử/tế bào)	172	7	311904	13897,1 ± 27223,2
SI	172	3,5	7313	153,3 – 570,0 (3,5 – 7313)

PHỤ LỤC 4
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dịch tễ lâm sàng, cận lâm sàng, các yếu tố liên quan và kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh đủ tháng tại BV Nhi Trung ương

Mã bệnh án:.....

Phần 1. THÔNG TIN CHUNG

I. Thông tin trẻ sơ sinh

1. Họ và tên trẻ: 2. Giới tính: 1. Nam. 2 Nữ
3. Ngày sinh:/...../..... Giờ sinh:.....
4. Tuổi thai lúc sinh:..... (tuần).
5. Nhập viện lúc:..... (giờ) ngày/...../..... Tuổi lúc nhập viện:.....(ngày)
6. Điều trị trước đó:
 Từ nhà đến trực tiếp BV Nhi Trung ương Chuyển tuyến từ BV Tuyến tỉnh
 Chuyển từ BV Tuyến TƯ khác Chuyển từ BV huyện/quận
Tên BV điều trị khi đến BV Nhi TƯ:.....
7. Khoảng cách vận chuyển từ Bv tuyến dưới đến Bv Nhi Trung ương.....(km)
8. Thời gian vận chuyển:.....(giờ)
9. Phương tiện vận chuyển: Xe cứu thương có NVYT Xe cứu thương không có NVYT
 Xe ô tô/taxi thường. Xe máy

II. Thông tin mẹ, bố

1. Họ và tên:..... 2. ngày sinh:...../...../.....
3. Địa chỉ:
4. Điện thoại liên hệ :.....
5. Khu vực sống: Thành thị. Nông thôn Miền núi, trung du. Ven biển
6. Nghề nghiệp mẹ:
 Nông dân, Công nhân, Tự do, Công chức/viên chức Nội trợ Khác
7. Họ và tên:..... 8. ngày sinh:...../...../.....
8. Nghề nghiệp bố:
 Nông dân, Công nhân, Tự do, Công chức/viên chức Nội trợ Khác

Phần 2. TIỀN SỬ

I. Tiền sử nhiễm khuẩn trước sinh ở mẹ

1. Mẹ đã mắc các bệnh suy giảm miễn dịch Có Không Không biết
- a. HIV/AIDS Có Không Không biết
- b. Đái tháo đường Có Không Không biết
- c. Sử dụng các loại thuốc ức chế miễn dịch Có Không Không biết
- d. Lao kháng thuốc Có Không Không biết
- e. Bệnh khác Có Không Không biết

Ghi rõ:.....

2. Nghi nhiễm khuẩn thời kỳ mang thai Có Không Không biết

Nếu có ghi rõ:.....

3. Thời điểm nghi ngờ nhiễm khuẩn ở tuần thai
thứ

4. Viêm, ngứa đường tiết niệu thời kỳ mang thai Có Không Không biết

5. Viêm màng ối trước sinh Có Không Không biết

6. Nếu nghi ngờ bị viêm nhiễm đường âm đạo,
tiết niệu, viêm màng ối trong chuyên dạ:

- a. Sốt Có Không Không biết
- b. Đỏ mô hôi hoặc lạnh Có Không Không biết
- c. Tim thai và mẹ tăng nhanh Có Không Không biết
- d. Co thắt tử cung, đau tử cung, rỉ ối Có Không Không biết
- e. Nước ối có mùi bất thường Có Không Không biết
- f. Cây khuẩn ở mẹ Có Không Không biết
- g. Kết quả cấy khuẩn (+) (-)
- h. Tên chủng:.....

II. Tiền sử gia đình

1. Trẻ là con thứ mấy:.....
2. Gia đình có trẻ đã từng bị chết sơ sinh? Có Không Không biết
3. Mẹ đã từng bị sảy thai? Có Không Không biết
3. Gia đình có trẻ đã từng bị nhiễm khuẩn huyết? Có Không Không biết

III. Tiền sử lúc sinh ở trẻ

1. Kiểu sinh: Sinh thường. Sinh có sử dụng forcep. Sinh mổ
2. Tính chất ói: Trong. Bẩn. Phân su
3. Thời gian chuyển dạ:(giờ)
4. Cân nặng sau sinh:.....(gram), 3. Chiều cao sau sinh:.....(cm)
5. Chu vi vòng đầu:.....(cm)
6. Nơi sinh:
 BV tuyến Trung ương, BV tuyến tỉnh, BV tuyến huyện, Trạm y tế. Khác
7. Bất thường sau sinh: Có. Không
 - a. Vàng da sơ sinh Có Không Không biết
 - b. Màu da nhợt nhạt Nhợt nhạt toàn thân Nhợt nhạt các chi, thân hồng hào Toàn thân hồng hào
 - b. Nhịp tim Mất nhịp <100 >100
 - c. Phản xạ Không đáp ứng Nhẫn, khóc yếu ớt Khóc, hay rụt lại
 - d. Hô hấp Mất hô hấp Yếu, không đều, hỗn hển Tốt, khóc to
 - d. Ăn uống Bỏ bú Bú ít, kém Bình thường
8. Biểu hiện bất thường sau sinh (nếu có)
 - a) Ngày/...../..... b). Tuổi biểu hiện:giờ sau sinh
9. Bị bệnh bẩm sinh: Có. Không
Ghi rõ:.....
10. Tình trạng ăn sau sinh: Bú mẹ. Sử dụng sữa công thức Ống thông dạ dày
11. Thời gian nằm viện sau sinh:.....(ngày)
12. Chẩn đoán ban đầu Bv tuyến trước (nếu có)
.....
13. Can thiệp tuyến trước
 - Ven Catheter trung tâm
 - Thở máy Đặt huyết áp động mạch

Phần 3. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG NHẬP VIỆN

I. Đặc điểm lâm sàng khi nhập viện

1. Chỉ số Apgar lúc nhập viện

- a. Màu da nhợt nhạt Nhợt nhạt toàn thân Nhợt nhạt các chi, thân hồng Toàn thân hồng hào
- b. Nhịp tim Mất nhịp <100 >100
- c. Phản xạ, kích thích Không đáp ứng Nhẫn, khóc yếu ớt Khóc, hay rụt lại
- d. Hô hấp Mất hô hấp Yếu, không đều, hỗn hển Tốt, khóc to

Tổng điểm Apgar:.....

2. Một số chỉ số biểu hiện lâm sàng lúc nhập viện

a. Nhiệt độ:

b. Tim mạch:

- Nhịp timnhịp/phút

- Huyết áp/.....

c. Nhịp thở:..... Phút.

d. SPO2.....

e. Ran phổi:.....

f. Tiêu hoá: Không dung nạp thức ăn. Chướng bụng Bú kém

g. Da và tổn thương da: Xuất huyết da, Phù cứng bì

h. Biểu hiện khác:

.....

3. Chẩn đoán hình ảnh

a. Siêu âm tim, điện tim

- | | | | |
|----------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Nếu có | <input type="checkbox"/> Có | <input type="checkbox"/> Không | <input type="checkbox"/> Không rõ |
| - Thông liên thất | <input type="checkbox"/> Có | <input type="checkbox"/> Không | <input type="checkbox"/> Không rõ |
| - Thông liên nhĩ | <input type="checkbox"/> Có | <input type="checkbox"/> Không | <input type="checkbox"/> Không rõ |
| - Hở van tim | <input type="checkbox"/> Có | <input type="checkbox"/> Không | <input type="checkbox"/> Không rõ |
| - Hẹp động mạch phổi | <input type="checkbox"/> Có | <input type="checkbox"/> Không | <input type="checkbox"/> Không rõ |
| - Còn ống động mạch | <input type="checkbox"/> Có | <input type="checkbox"/> Không | <input type="checkbox"/> Không rõ |
| - Khác (ghi rõ) | <input type="checkbox"/> Có | <input type="checkbox"/> Không | <input type="checkbox"/> Không rõ |

.....

b. Hình ảnh phổi

- Tắc nghẽn cây phế quản Xẹp phổi Ú khí phổi
 Đông đặc phế nang Tổn thương kính mờ Phổi sáng
 Khí phế quản đồ

c. Gan:

- Kích thướcmm

(Chiều dài gan được xác định bằng đo khoảng cách từ bờ trên gan và bờ dưới gan)

- Bất thường hình ảnh:.....

d. Lách:

- Kích thước:.....mm

- Bất thường hình ảnh:.....

e. Thận – tiết niệu

- Kích thước:(mm)

- Bất thường hình ảnh:.....

f. Hình ảnh não (nếu có)

- Tụ mủ dưới màng cứng. Tụ mủ dưới màng cứng
 Viêm màng não tuỷ mềm Tổn thương thùy thái dương
 Tổn thương nhân nền. Tăng tín hiệu T2W ở các nhân nền
 Khác (ghi rõ).....

4. Xét nghiệm huyết học

WBC:	Lymphocyte
RBC:	Neutrophil
HGB:	Monocyte
MCV:	Eosinophil
PLT:	Basophil

5. Xét nghiệm sinh hoá máu

a. Các chỉ số phản ứng viêm

CRP:	Ferritin
Endotoxinemia:	Procalcitonin

c Đông máu

prothrombin:	Thrombin
APTT:	FIB

c. Các chỉ số gan, thận

AST:	Creatinin
ALT:	Ure

c. Các chỉ số sinh hoá máu khác

Bilirubin	Creatinin
Albumin:	Ure
Phospho:	Na
Glucose:	Cl
Fe	pH
Ca	

6. Xét nghiệm nước tiểu

Lượng nước tiểu đo được:.....ml/giờ

Bạch cầu:	Creatinin
BLD:	Ure
Glucose:	Nitrit
Ure	UBG
Protein niệu	KET
SG:	Acid ascorbic:
Urobilinogen:	pH
Bilirubin:	

7. Kết quả cấy khuẩn

Ngày, giờ lấy mẫu	Ngày, giờ trả kết quả	Kết quả
Mẫu 1. Cấy chân catheter Hồi.....ngày .../.../.....	Hồi.....ngày .../.../.....	
Mẫu 2. Cấy dịch nội khí quản Hồi.....ngày .../.../.....	Hồi.....ngày .../.../.....	
Mẫu 3. Cấy dịch tỵ hầu Hồi.....ngày .../.../.....	Hồi.....ngày .../.../.....	
Mẫu 4. Cấy dịch não tủy Ngày/...../.....	Hồi.....ngày .../.../.....	
Mẫu 5. PCR dịch não tủy	Hồi.....ngày .../.../.....	
Mẫu 6. Cấy máu 3 ngày đầu	Hồi.....ngày .../.../.....	

sau sinh Hỏi.....ngày/.../.....		
Mẫu 7. Cấu máu 4-28 ngày sau sinh Hỏi.....ngày/.../.....	Hỏi.....ngày/.../.....	

Nghi ngờ khả năng đường xâm nhập vi khuẩn

- Nhiễm khuẩn bẩm sinh/mẹ-con Da, mô mềm
 Tiêu hoá, gan, mật Không xác định
 Niệu

Nghi ngờ khả năng bị nhiễm khuẩn huyết:

- Mẹ-con. Nhiễm khuẩn BV. Nhiễm khuẩn cộng đồng

8. Kháng sinh đồ

Với mỗi cột: nếu kháng đánh R, nếu trung gian đánh I và nếu nhạy đánh S

Kháng sinh	Tên vi khuẩn				

MRSA					
clindamycin					
Amikacin					
Amoxicillin/Clavulanic acid					
Ampicillin					
Ampicillin/ Sulbactam					
Azithromycin					
Aztreonam					
Cefepime					
Cefotaxime					
Ceftazidime					
Cefoperazone					
Cefoxitin					
Ciprofloxacin					
Colistin					
Ertapenem					
Fosfomycin					
Gentamycin					
Imipenem					
Levofloxacin					
Meropenem					
Nitrofuratoin					
Norfloxacin					
Piperacillin					
Piperacillin/Tazobactam					
Ticarcillin					
Ticarcillin/Clavulanic acid					
Tobramycin					
Trimethoprim/Sulfamethoxazole					
.....					

Phần 4. ĐIỀU TRỊ

1. Điều trị kháng sinh

Tên kháng sinh	Thời gian bắt đầu	Thời gian kết thúc	Đường, liều

2. Truyền máu

- a. Truyền máu Có Không Lượng truyền:.....
- b. Truyền tiểu cầu Có Không Lượng truyền:.....

3. Các loại thuốc khác

Tên thuốc	Thời gian bắt đầu	Thời gian kết thúc	Đường, liều

4. Các thủ thuật sử dụng

- Thở máy xâm nhập Đường truyền TMTT
- Đặt Nội KQ Đường truyền TM ngoại vi
- Mở KQ Đặt ống thông dạ dày
- Đặt ống thông tiểu Khác: dẫn lưu dịch

5. Kết quả điều trị

- a. Kết quả điều trị Khởi bệnh. Tử vong/xin về
- Nếu tử vong, thời gian tử vong: Sau 24 giờ nhập viện, Trong 24 giờ nhập viện
- Ngày tử vong:...../...../.....

- Trường hợp khởi bệnh bệnh nhân có di chứng hay không: Có. Không

Nếu có di chứng là:

- Bại não Khuyết tật trí tuệ
- Động kinh Điếc/giảm thính lực
- Khuyết tật vận động Mù/giảm thị lực

Tổng thời gian nằm viện:.....ngày

Cán bộ giám sát

Cán bộ thu thập số liệu

PHỤ LỤC 5
MỘT SỐ HÌNH ẢNH HOẠT ĐỘNG NGHIÊN CỨU



Khám lâm sàng sơ sinh nhiễm khuẩn huyết



Bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn đang điều trị thở máy cao tần HFO, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, duy trì vận mạch, sử dụng thuốc kháng sinh truyền tĩnh mạch, nuôi dưỡng tĩnh mạch ngoại vi.



Bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết đang được chiếu đèn điều trị vàng da, thở máy xâm nhập, nuôi dưỡng tĩnh mạch ngoại vi



Ủ mẫu máu làm nCD64, mHLA-DR



Ly tâm mẫu máu làm nCD64,
mHLA-DR



Đếm mẫu nCD64, mHLA-DR

Tên đối tượng tham gia nghiên cứu _____ Mã số đăng ký _____

THÔNG TIN DÀNH CHO CHA MẸ TRẺ/PHIẾU CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu:

***ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN
QUAN VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN HUYẾT SƠ SINH ĐỦ
THÁNG TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG (2019 -2021)***

Chúng tôi đề nghị bạn làm gì?

Chúng tôi đề nghị con của bạn và khoảng 200 bệnh nhân khác tham gia một nghiên cứu để xem xét các biểu hiện và các yếu tố liên quan đến nhiễm trùng huyết ở trẻ sơ sinh. Chúng tôi hỏi xem bạn có muốn cho con bạn tham gia nghiên cứu này hay không vì con bạn được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết lành tính nhân mà con bạn phải nhập viện. Nhiễm khuẩn huyết là một bệnh nặng do các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn cơ thể bạn. Nghiên cứu này giúp chúng tôi hiểu rõ hơn về bệnh này.

Đây là một nghiên cứu quan sát, có nghĩa là con bạn sẽ nhận được thuốc điều trị và làm các xét nghiệm mà bác sĩ nghĩ là sẽ giúp cho việc chẩn đoán và theo dõi tiến triển bệnh của con bạn và thường được tiến hành cho những bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Trong nghiên cứu quan sát này, các nghiên cứu viên sẽ xem các hồ sơ bệnh án của con bạn và sao chép thông tin để sử dụng trong nghiên cứu. Trong khuôn khổ nghiên cứu, chúng tôi sẽ thực hiện thêm một số xét nghiệm chẩn đoán vào thời gian con bạn tham gia nghiên cứu và nhằm mục đích hỗ trợ bác sĩ chẩn đoán và điều trị cho con bạn. Những xét nghiệm này được thực hiện trên mẫu máu xét nghiệm của con bạn mà đã được lấy trước đó.

Nếu bạn đồng ý cho con bạn tham gia nghiên cứu này, các nghiên cứu viên sẽ sao chép thông tin từ các hồ sơ bệnh án mỗi ngày khi con bạn còn nằm viện.

Bạn tự do lựa chọn có cho con bạn tham gia hoặc không tham gia nghiên cứu này. Vui lòng đọc các thông tin sau đây. Nếu bạn không thể đọc được, sẽ có người đọc giúp bạn. Bạn nên cân nhắc kỹ trước khi tự nguyện quyết định cho con bạn tham gia. Vui lòng hỏi bác sĩ đang trao đổi với bạn về phiếu chấp thuận này bất cứ câu hỏi nào mà bạn nghĩ tới. Nếu bạn đồng ý cho con bạn tham gia nghiên cứu này, bạn sẽ được yêu cầu ký tên hoặc in dấu vân tay ở trang cuối của phiếu này.

Tại sao nghiên cứu này quan trọng?

Hàng năm có nhiều bệnh nhân nhập viện vì nhiễm khuẩn huyết hay nhiễm khuẩn huyết nặng. Biểu hiện nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh thường đa dạng, chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh còn nhiều khó khăn. Chúng tôi muốn tìm hiểu thêm về các biểu hiện nhiễm trùng huyết sơ sinh để có kết quả chẩn đoán chính xác và kịp thời.

Ai sẽ thực hiện nghiên cứu này?

Nhóm nghiên cứu bao gồm các bác sĩ của Bệnh viện Nhi Trung ương

Điều gì xảy ra với con của tôi trong nghiên cứu này?

Con bạn sẽ được các bác sĩ Bệnh viện điều trị như những bệnh nhân khác. Tùy thuộc vào tình trạng bệnh của con bạn, bác sĩ sẽ quyết định xem con bạn cần làm xét nghiệm nào. Nghiên cứu sẽ tiến hành vài xét nghiệm chẩn đoán, kết quả các xét nghiệm này sẽ được thông báo cho bác sĩ để hỗ trợ việc điều trị cho con bạn. Các xét nghiệm này được thực hiện trên mẫu máu và mẫu dịch mũi họng hoặc dịch khí quản của con bạn đã lấy theo thường quy chăm sóc của Bệnh viện. Nếu bạn đã được lấy máu trước khi đồng ý tham gia nghiên cứu, chúng tôi không cần lấy thêm để thực hiện các xét nghiệm trong

ngiên cứu. Các xét nghiệm này chỉ được thực hiện vào thời gian con bạn tham gia vào nghiên cứu.

Bác sĩ sẽ tiếp tục chăm sóc điều trị cho con bạn hàng ngày khi con bạn còn nằm viện. Các bác sĩ sẽ quyết định loại xét nghiệm và điều trị nào mà con bạn cần. Các thông tin về chăm sóc điều trị sẽ được sao chép từ bệnh án Bệnh viện vào hồ sơ nghiên cứu.

Nghiên cứu sẽ trả tiền cho hầu hết các xét nghiệm. Bạn sẽ không phải chi trả thêm bất cứ khoản tiền nào khi bạn tham gia nghiên cứu.

Thời gian con bạn tham gia nghiên cứu sẽ không quá thời gian cần điều trị theo bệnh. Con bạn có thể xuất viện ngay khi bác sĩ quyết định rằng cháu đã khỏe mạnh.

Chúng tôi sẽ làm gì trên các mẫu bệnh phẩm của con bạn?

Các mẫu bệnh phẩm thu thập được từ con bạn sẽ được gửi đến các phòng xét nghiệm Bệnh viện để xét nghiệm. Các mẫu bệnh phẩm của con bạn sẽ được ghi trên nhãn một mã số định danh để nhận biết các mẫu này và bảo vệ thông tin cá nhân của con bạn. Chỉ có nhóm nghiên cứu mới biết mã số định danh của con bạn và họ sẽ không tiết lộ mã số định danh của con bạn cho bất cứ ai mà chưa được bạn và con bạn cho phép trừ khi luật pháp yêu cầu. Một số xét nghiệm không được làm ngay, do đó các mẫu bệnh phẩm của con bạn sẽ được lưu trong tủ đông. Các mẫu bệnh phẩm mà bác sĩ của con bạn quyết định thu thập sẽ được xét nghiệm để chẩn đoán bệnh của con bạn. Chúng tôi mong muốn sẽ làm thêm một số xét nghiệm khác để giúp chúng tôi hiểu về bệnh của con bạn.

Kết quả xét nghiệm chẩn đoán được thực hiện vào ngày con bạn tham gia nghiên cứu sẽ được thông báo cho bác sĩ và lưu trong hồ sơ bệnh án của con bạn. Tên của con bạn và các thông tin định danh khác sẽ không được sử dụng trong bất kỳ một ấn phẩm, bài trình bày và báo cáo nào.

Những nguy cơ nào xảy ra với con của tôi khi tham gia nghiên cứu này?

Chúng tôi nghĩ rằng không có thêm nguy cơ đối với sức khỏe của con bạn do tham gia nghiên cứu này. Theo quy trình chẩn đoán và chăm sóc thường quy, bác sĩ của con bạn sẽ lấy các mẫu máu, và một số bệnh nhân có thể bị bầm tím và đau tại vị trí lấy máu. Con bạn không cần lấy thêm máu hoặc chỉ cần lấy thêm 0,5 ml cùng lần lấy máu làm xét nghiệm thường quy khi tham gia nghiên cứu.

Lợi ích của việc tham gia nghiên cứu là gì?

Con bạn sẽ nhận được lợi ích trực tiếp từ việc tham gia nghiên cứu vì xét nghiệm từ nghiên cứu sẽ hỗ trợ cho các bác sĩ trong quá trình chẩn đoán và điều trị con bạn. Ngoài ra, con bạn cũng nhận chế độ chăm sóc điều trị tương tự như khi con bạn không tham gia nghiên cứu.

Con của tôi có thể được nhận tiền bồi dưỡng khi tham gia nghiên cứu này không?

Bạn sẽ không nhận tiền bồi dưỡng khi tham gia nghiên cứu này. Bạn cũng không phải chi trả thêm bất cứ khoản tiền nào so với việc bạn không tham gia nghiên cứu.

Điều gì xảy ra nếu con của tôi có những tổn thương liên quan đến nghiên cứu?

Chúng tôi chưa dự liệu là sẽ có bất cứ tổn thương nào liên quan đến việc tham gia nghiên cứu này. Tuy nhiên, nếu con bạn có tổn thương liên quan đến nghiên cứu thì nghiên cứu sẽ cung cấp và chi trả cho bất cứ chăm sóc y tế tức thì nào để điều trị tổn thương đó. Nghiên cứu không thể chi trả cho việc chăm sóc y tế lâu dài phát sinh từ bệnh của con bạn.

Điều gì xảy ra nếu tôi từ chối tham gia hoặc tôi thay đổi ý định về sau?

Các bác sĩ sẽ tôn trọng quyết định của bạn và sẽ vẫn điều trị bệnh của con bạn theo thực hành thường quy của Bệnh viện. Điều này cũng sẽ tương tự

như vậy, nếu bạn đồng ý cho con bạn tham gia nghiên cứu nhưng sau đó bạn không còn muốn con bạn tham gia nghiên cứu này nữa. Bạn có thể tự do từ chối bây giờ hoặc sau này, và điều này không ảnh hưởng đến việc chăm sóc y tế mà con bạn nhận được.

Có ai khác có thể quyết định ngừng việc tham gia nghiên cứu của con tôi?

Đúng thế, nhưng chỉ trong một số trường hợp. Nếu bác sĩ của con bạn quyết định rằng sức khỏe của con bạn có nguy cơ nếu tiếp tục tham gia nghiên cứu, họ sẽ ngừng việc tham gia nghiên cứu của con bạn. Nếu bạn quyết định không tiếp tục tiến hành các thủ tục và đánh giá của nghiên cứu trên con bạn, thì họ cũng có thể rút bạn khỏi nghiên cứu. Nhà tài trợ của nghiên cứu và Hội đồng đạo đức (Một Ủy ban độc lập phê duyệt đề cương nghiên cứu và bảo đảm rằng quyền và sự an toàn của đối tượng nghiên cứu được bảo vệ) có thể ngừng nghiên cứu bất cứ lúc nào nếu có lý do pháp lý chính đáng.

Thông tin của con tôi được giữ bảo mật như thế nào?

Tất cả các thông tin về con bạn sẽ được giữ bảo mật và không được chia sẻ với bất cứ ai không phải là thành viên của nhóm nghiên cứu. Hồ sơ bệnh án của con bạn sẽ được xem xét bởi những nhân viên làm việc trong nghiên cứu này để thu thập thông tin nghiên cứu, và được kiểm tra bởi các giám sát viên nghiên cứu. Các bệnh án và hồ sơ nghiên cứu được hội đồng đạo đức xem xét. Chỉ có nhóm nghiên cứu tại Bệnh viện mới có thể xác định được bệnh nhân bằng các mã số của họ và họ sẽ giữ danh sách này bảo mật. Tên của con bạn hay bất cứ thông tin nhận dạng khác về con bạn sẽ không xuất hiện trong các báo cáo, các bài trình bày, hay các ấn phẩm khoa học liên quan nghiên cứu.

Tôi liên lạc với ai nếu tôi có câu hỏi hay thắc mắc?

Nếu bạn có bất cứ câu hỏi hoặc thắc mắc nào liên quan đến dự án nghiên cứu này, bạn có thể liên lạc

Thạc sỹ, Bác sỹ Nguyễn Thị Ngọc Tú; Bệnh viện Nhi Trung ương - số 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội; Điện thoại 0914 991 182

Bạn cũng có thể liên hệ với Hội đồng đạo đức nếu bạn có câu hỏi về quyền của bạn nếu bạn tham gia vào nghiên cứu. Thông tin liên hệ của Hội đồng đạo đức được cung cấp dưới đây.

Hội đồng đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương;

Địa chỉ số 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội; Điện thoại: 04 6273 6848

Tên đối tượng tham gia nghiên cứu _____

PHIẾU CHẤP THUẬN THAM GIA
NGHIÊN CỨU NHIỄM KHUẨN HUYẾT

Tôi đã đọc phiếu chấp thuận này HOẶC tôi đã được nghe đọc phiếu chấp thuận này.

Tôi đã có cơ hội để đặt những câu hỏi về phiếu chấp thuận này và những câu hỏi hay thắc mắc của tôi đã được trả lời thỏa đáng. Tôi hoàn toàn tự nguyện cho con tôi tham gia vào nghiên cứu này. Tôi hiểu rằng tôi có thể rút lại chấp thuận tham gia nghiên cứu bất cứ lúc nào. Tôi sẽ được nhận một bản sao giấy chấp thuận đã ký này để lưu giữ.

_____	_____	_____
Họ và tên cha mẹ hoặc người giám hộ hợp pháp	Ký tên	Ngày ký
<i>* Nếu cha mẹ/người giám hộ hợp pháp không biết viết, có thể dùng dấu vân tay (ngón cái)</i>		

_____	_____	_____
Họ và tên người làm chứng Ngày ký	Ký tên	
<i>* Dành cho cha mẹ/người giám hộ hợp pháp không biết chữ</i>		

_____	_____	_____
Họ và tên nghiên cứu viên Ngày ký	Ký tên	