

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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội - 2022

Công trình hoàn thành tại
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Trương Thị Mai Hồng

2. TS. Lê Ngọc Duy

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại
Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương
Vào hồi..... giờ..... ngày.....tháng.....năm 2022

Có thể tìm đọc luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương

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 từng 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	<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>	Trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	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
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
ROC	Receiver Operating Characteristic	Đường cong đặc trưng hoạt động của bộ thu nhận
TC		Tiểu cầu
TNF	Tumor Necrosis Factor	Yếu tố hoại tử u
WHO	World health Organization	Tổ chức Y Tế thế giới

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN
LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ**

1. Nguyen Thi Ngoc Tu, Le Thanh Hai, Truong Thi Mai Hong, Pham Thu Hien, Le Thi Ha, Doan Thi Mai Thanh (2020), **nCD64, mHLA-DR: Sensitive Diagnostic Markers of Infection in Term Infants Receiving Antibiotic Treatment**, *Sys Rev Pharm* 2020; 11(9): 1077-1081.
2. Nguyễn Thị Ngọc Tú, Trương Thị Mai Hồng, Lê Ngọc Duy, Lê Thị Hà (2022), Đánh giá kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2019-2021) và một số yếu tố liên quan, *Tạp chí Y học Cộng đồng*, tập 63, số 2.

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. Trong đó, nhiễm khuẩn huyết (NKH) là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở sơ sinh. 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.

Gần đây, 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.

Hiện nay, 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. NKH vẫn luôn là nhóm bệnh chiếm tỷ lệ cao trong mô hình bệnh tật sơ sinh. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, biểu hiện của bệnh đã thay đổi do ảnh hưởng của các can thiệp, điều trị trước đó. Vì vậy, 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.*

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI VÀ Ý NGHĨA KHOA HỌC, Ý NGHĨA THỰC TIỄN CỦA LUẬN ÁN

Nghiên cứu tổng quát về toàn bộ hình ảnh lâm sàng, cận lâm sàng, các tác nhân gây bệnh thường gặp và kết quả điều trị của bệnh lý có tỷ lệ tử vong và tàn tật cao là nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh. Nghiên cứu cung cấp các bằng chứng về tỷ lệ các triệu chứng thường gặp, các thay đổi về xét nghiệm trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết ở sơ sinh và kết quả điều trị bệnh. Đề tài cũng cho thấy mô hình và mức độ nhạy cảm kháng sinh của vi sinh vật gây bệnh thường gặp tại Bệnh viện Nhi Trung ương và đánh giá hiệu quả của phác đồ điều trị đang được áp dụng tại Bệnh viện đầu ngành chuyên khoa Nhi. Các số liệu được ghi nhận từ khám lâm sàng và các phòng xét nghiệm là bằng chứng có giá trị khoa học làm cơ sở để tìm hiểu các yếu tố liên quan đến nhiễm khuẩn huyết sơ sinh, tiên lượng bệnh và đề xuất các biện pháp dự phòng giúp giảm tỷ

lệ mắc và tử vong. Đồng thời, kết quả của nghiên cứu cũng góp phần cung cấp các thông tin, kinh nghiệm cho các bác sỹ chuyên khoa sơ sinh tại Bệnh viện Nhi Trung ương và đào tạo cho các tuyến y tế cơ sở và bệnh viện tuyến tỉnh.

Đây là nghiên cứu đầu tiên sử dụng một số chỉ số miễn dịch mới như nCD64, m HLA-DR, SI và cho thấy giá trị các xét nghiệm trong chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh so với các xét nghiệm trước đây. Từ kết quả của nghiên cứu, các marker miễn dịch này có thể ứng dụng để hỗ trợ chẩn đoán nhiễm khuẩn sơ sinh sớm và chính xác hơn.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dày 129 trang gồm: Đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan: 32 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 24 trang; Kết quả nghiên cứu 38 trang; Bàn luận: 30 trang; Kết luận 2 trang; Kiến nghị 1 trang. Luận án có 12 hình, 50 bảng số liệu, 5 phụ lục. Có 129 tài liệu tham khảo, có > 50% số tài liệu tham khảo trong thời gian 5 năm trở lại đây.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương nhiễm khuẩn huyết sơ sinh

1.1.1. 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.

NKSS được phân loại dựa theo thời điểm khởi phát nhiễm khuẩn: Sớm khi các triệu chứng lâm sàng xuất hiện trong vòng 72 giờ sau đẻ; muộn: sau 72 giờ.

- Nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh 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.

- 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.

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

Tình hình nhiễm khuẩn huyết sơ sinh trên thế giới

NKH sơ sinh có tỷ lệ cao trong mô hình bệnh tật sơ sinh, đặc biệt tại các nước đang phát triển. Tại Georgia năm 2009, NKH sơ sinh chiếm 20% tổng số trẻ nhập viện và 53% trẻ điều trị tại các khoa hồi sức sơ sinh. Tại Nam Phi năm 2012 tỷ lệ NKH sơ sinh là 10,6/1000 trẻ sinh sống, tỷ lệ sơ sinh tử vong do NKH là 2,3/1000 trẻ sinh sống. Tại Ấn Độ năm 2016, tỷ lệ NKH sơ sinh là 6,7/1000 trẻ sống. Tại Italia năm 2016, tỷ lệ NKH sơ sinh và tử vong sơ sinh do NKH lần lượt là 0,61 và 0,08/1000 trẻ sinh sống. Tại Thụy Sĩ, giai đoạn 2011-2015, tỷ lệ sơ sinh NKH là 146/100000 trẻ sinh sống.

Tình hình nhiễm khuẩn huyết sơ sinh tại Việt Nam

Năm 2003, tại Khoa Hồi sức cấp cứu sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung ương, tỷ lệ NKH 2,1%, trong đó có 61 trẻ tử vong (68,7%). Năm 2016, Trần Diệu Linh mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhiễm khuẩn sơ sinh ở trẻ đủ tháng sinh mổ. Năm 2017, Võ Hữu Hội nghiên cứu đặc điểm rối loạn đông máu và các yếu tố liên quan của trẻ sơ sinh NKH. Năm 2021, Thái Bằng Giang mô tả đặc điểm nhiễm khuẩn của bệnh nhân NKH do nấm tại Bệnh viện Nhi Trung ương và hiệu quả dự phòng của thuốc chống nấm fluconazol trên trẻ đẻ non.

Nghiên cứu về tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết sơ sinh

Năm 2011, tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Nam – Cu Ba Đồng Hới, *Citrobacter* là nguyên nhân hàng đầu (52,83%), *S. aureus* chiếm 28,30%, *E. coli* chiếm 7,55% và *Enterobacter* chiếm 7,55%. Nghiên cứu năm 2013 của Lê Kiến Ngãi cho thấy *E. coli* căn nguyên hàng đầu gây NKSS tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2017, tỷ lệ NKH sơ sinh do *K. pneumoniae* 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. Năm 2020, tại Bệnh viện phụ sản Trung Ương, *Coagulase-negative staphylococci* (CoNS) chiếm tỷ lệ 27,5%. *S. marcescens* gây 32,3% nhiễm khuẩn muộn, nấm chiếm 1,6%. Năm 2015 – 2016, tại bệnh viện Nhi Trung ương, tỷ lệ nhiễm nấm 1,2 %, trong đó chủ yếu là nấm máu với tỷ lệ 85,7%.

Nghiên cứu về tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn

Từ năm 2003 – 2004, trực khuẩn mũ xanh đã đề kháng hầu hết kháng sinh, chỉ còn nhạy với amikacin. Tại bệnh viện Nhi Trung ương năm 2017, penicillin bị kháng với tỷ lệ rất cao (87,5%). Ceftriaxon 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%. Tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (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%.

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

- Trước sinh: Tim thai nhanh, nước ối bẩn, nước ối có phân su.
- Ngay sau sinh: Điểm apgar thấp.
- Rối loạn thân nhiệt: Thân nhiệt của trẻ NKSS có thể tăng, giảm hoặc bình thường.
- Triệu chứng hô hấp: Thở nhanh, thở rên, phập phồng cánh mũi, sử dụng cơ hô hấp phụ.
- Tuần hoàn tuần hoàn: Nhịp tim nhanh > 160 chu kỳ/phút, giảm tưới máu, thời gian làm đầy mao mạch (refill) kéo dài > 3 giây và hạ huyết áp, suy tuần hoàn, sốc.
- Triệu chứng thần kinh: Li bì, giảm trương lực cơ, ăn kém, kích thích, co giật.

- Triệu chứng khác: vàng da, gan to, bú kém, nôn, chướng bụng, tiêu chảy.

1.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Cấy máu: Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán NKH sơ sinh nhưng tỷ lệ âm tính giả cao.

Xét nghiệm dịch não tủy: 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.

Công thức máu: Bạch cầu và tiểu cầu có thể tăng, giảm hoặc không thay đổi. Trẻ có thể thiếu máu.

Protein phản ứng C – CRP (C - reactive protein): Thường tăng.

nCD64 - neutrophil CD64: Khi nhiễm trùng, neutrophil sẽ được kích hoạt nên số lượng thụ thể CD64 sẽ tăng lên đáng kể

mHLA-DR: Ở nhóm người khỏe mạnh bạch cầu đơn nhân biểu hiện > 90% HLA-DR. Trong nhiễm khuẩn, mHLA-DR giảm.

SI: Sepsis index – chỉ số nhiễm khuẩn huyết

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

SI có độ nhạy và đặc hiệu ở mức trung bình trong chẩn đoán nhiễm khuẩn sơ sinh và có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn sơ sinh nặng trong 30 ngày.

1.5. Chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh

- **Chẩn đoán xác định:** Các trường hợp bệnh nhân nhiễm khuẩn có kết quả cấy máu dương tính.

- **Chẩn đoán phân biệt:** Với các bệnh lý nhiễm virus, bệnh không gây viêm có biểu hiện hô hấp, tuần hoàn, thần kinh

1.6. Điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh

- **Liệu pháp truyền dịch trong điều trị sốc nhiễm khuẩn sơ sinh**

- **Sử dụng các thuốc trợ tim, vận mạch**

- **Hỗ trợ đường thở:**

- **Liệu pháp kháng sinh**

Tùy từng tác nhân gây bệnh, thời gian dùng kháng sinh có thể khác nhau, 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. Kết hợp kháng sinh phổ biến nhất là β -lactam và aminoglycoside. Vancomycin, có thể được thay thế ampicillin trong điều trị vi khuẩn Gram dương.

- **Các biện pháp khác:** Lọc máu liên tục, tuần hoàn ngoài cơ thể (ECMO).

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.

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.

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).

$Z_{1-\alpha/2}$: 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 trẻ. Thực tế, chúng tôi chọn được 85 trẻ sơ sinh cấy máu dương tính, đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu.

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: Công thức máu, chỉ số miễn dịch, sinh hóa máu, dịch não tủy

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

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

Đối tượng nghiên cứu:

- Vi sinh vật được xác định trong mẫu máu của bệnh nhân.
- Mức độ nhạy cảm của kháng sinh với vi sinh vật trong mẫu máu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mẫu bệnh phẩm không đạt tiêu chuẩn của phòng xét nghiệm.

2.3.2. Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Sơ sinh, Khoa Vi sinh tại 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, là mẫu toàn bộ của mục tiêu 1 (85 bệnh nhi)

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.

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

2.4.1. Đối tượng nghiên cứu

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.

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: Trung tâm Sơ sinh - Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.4.3. Thời gian thực hiện: Từ 1/12/2019 đến 30/4/2021.

2.4.4. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên không đối chứng
- Chọn mẫu: Chọn tất cả bệnh nhân 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.

2.4.5. Nội dung nghiên cứu

- Chỉ định điều trị theo phác đồ thống nhất cho tất cả bệnh nhân
- Tính tỷ lệ khỏi, di chứng, tử vong tại thời điểm ra viện của cả nhóm bệnh nhân 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.

2.5. 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 khống chế

- Sai sót do người chăm sóc bệnh nhân không nhớ đầy đủ thông tin: bác sỹ có kinh nghiệm hỏi bệnh nhân 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 cao, có sự giám sát của trưởng các đơn vị.

- Trễ ra viện, xin thôi điều trị, tử vong: được đánh giá bởi 02 bác sỹ chuyên khoa sơ sinh.

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 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 dùng 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 nhân với mức ý nghĩa $\alpha=0,05$ và khoảng tin cậy 95%

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

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.

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 nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

Trẻ nam có 46 trường hợp, chiếm 54,1%. Trẻ nữ chiếm 45,9% với 39 trường hợp. 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. Đa số trẻ đã được điều trị tuyến trước (91,8%), sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện (85,9%). Tại tuyến trước, 45 trẻ thở máy (52,9%), có 31 trẻ được đặt catheter trung tâm (36,5%). Có 55 trẻ được đặt ven tĩnh mạch ngoại vi (64,7%).

3.1. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của sơ sinh đủ tháng nhiễm khuẩn huyết

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 ($p < 0,05$). Bệnh nhân sốt chiếm tỷ lệ cao (51,8%). Có 6 trường hợp hạ nhiệt độ (7%).

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

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 nhân khám thấy rale 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

Trẻ có nhịp tim nhanh chiếm 51,8%. Có 29,4% trẻ sốc. Tất cả bệnh nhân sốc đều được dùng vận mạch tại thời điểm chẩn đoán.

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

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
Cơ 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

Có 29,4% trẻ li bì, 11,8% kích thích. Có 2 trẻ cơ 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

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%.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của trẻ

Bảng 3.12: 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

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 3.13. 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 \pm 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 \pm 10,63 (13,98 - 21,52)	16 (48,5)	4 (12,1)	13 (39,4)
Gram (-) (n=44)	15,45 \pm 9,48 (12,56 \pm 18,33)	16 (36,3)	8 (18,2)	20 (45,5)
Nấm (n = 8)	19,97 \pm 13,45 (8,73 - 31,22)	3 (37,5)	1 (12,5)	4 (50)
Theo từng loại căn nguyên				
<i>S. aureus</i> (n=24)	19,48 \pm 11,22	13 (54,2)	2 (8,3)	9 (37,5)
<i>K. pneumonia</i> (n=14)	15,12 \pm 32,46	6 (42,9)	2 (14,2)	6 (42,9)
Nấm <i>Candida</i> (n = 8)	19,97 \pm 13,45 (8,73 \pm 31,22)	3 (37,5)	1 (12,5)	4 (50)
<i>E. coli</i> (n=14)	17,17 \pm 10,05	6 (42,9)	2 (14,2)	6 (42,9)
<i>S. agalactiae</i> (n=7)	11,75 \pm 7,46	2 (28,5)	2 (28,5)	3 (43)
Khác (n=18)	17,42 \pm 10,80	5 (27,8)	4 (22,2)	9 (50)

Số lượng bạch cầu trong máu trung bình là $16,78 \pm 10,31$ (10^9 tế bào/L). Có 41,2% trẻ tăng BC, 15,4% trẻ giảm BC.

Bảng 3.14. Giá trị của tiểu cầu trong máu ngoại vi (n=85)

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

Số lượng trung bình tiểu cầu trong máu là $211,69 \pm 204,45$ (10^9 tế bào/L). Có 49,6% trẻ có tiểu cầu $< 100 \times 10^9$ tế bào/L. Không có trẻ tăng tiểu cầu máu.

Bảng 3.15. Nồng độ của CRP (n=85)

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

Nồng độ CRP trung bình trong máu là $84,2 \pm 76,8$ mg/L, hầu hết trẻ có CRP tăng (88,3%).

Bảng 3.16. 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)

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

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 3.19: 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 (phântừ/tế bào)	10167,1 ± 6136,9 (1198 -32965)	1900,9 ± 1589,1 (238 - 7569)	< 0,01
mHLA-DR (phântừ/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 3.20: 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

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

Chỉ số	Diện tích dưới đường cong (AUC)	Giá trị p
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

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, $p = 0,00$)

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

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

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

Bảng 3.31: 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				

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 3.32: 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			
Meropenem	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		
Piperacacillin +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	
Moxiflocaxin		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

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

3.3. Kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết sơ sinh đủ tháng tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

3.3.1. Kết quả can thiệp điều trị

Bảng 3.33. Tình trạng bệnh nhân 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

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%).

Tỷ lệ tử vong ở nhóm khởi phát sớm cao hơn (36,5%) so với nhóm khởi phát muộn (21,1%). Tỷ lệ tử vong ở nhóm trẻ nhiễm nấm là 50%, nhiễm vi khuẩn Gram âm là 40,9%, nhiễm khuẩn Gram dương là 12,1%. Thời gian điều trị trung bình $23,1 \pm 19,8$ ngày, nhóm sống $27,4 \pm 19,8$ ngày, nhóm tử vong xin về $14,1 \pm 16,7$ ngày, Thời gian dùng kháng sinh nhiều nhất 66 ngày, thở máy dài nhất 40 ngày, thở HFO dài nhất 8 ngày. Không có bệnh nhân lọc máu và ECMO. Chúng tôi 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 $p < 0,01$.

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 nhân ở nhóm sống và 26 bệnh nhân ở nhóm tử vong. Chúng tôi nhận thấy thở máy tuyến trước là yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong gấp 3,2 (1,6-12,9) lần ($p < 0,05$). Thở máy tại bệnh viện Nhi Trung ương làm tăng nguy cơ tử vong 27,7 lần (3,5-217,8), $p < 0,01$. Đặt catheter làm tăng nguy cơ tử vong 21,1 lần (2,7-166,1), $p < 0,01$. Số nhiễm khuẩn làm tăng nguy cơ tử vong lên 5,1 lần (1,9 – 14,0), $p < 0,05$, BC $< 4 \times 10^9/L$ tăng nguy cơ tử vong 4,8 (1,4 - 16,5) lần, ($p < 0,05$), 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.

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. Kết quả tương đương một số nghiên cứu trong nước và quốc tế.

Đa số trẻ nhập viện Nhi Trung ương đã được điều trị tại các tuyến trước đó (91,8%) và đã được can thiệp nhiều thủ thuật. Hiện nay, nhiều quy trình kỹ thuật hiện đại từ Bệnh viện Nhi Trung ương đã được chuyển giao đến tuyến dưới. 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, vi khuẩn mắc phải 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 an toàn để giảm thiểu nguy cơ nhiễm khuẩn cho trẻ.

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%, tương đương kết quả tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. 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%). 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%. Nguyên nhân có thể do hiện nay việc quản lý thai sản tốt hơn, mẹ được dự phòng *GBS* để tránh lây nhiễm cho con, các bệnh nhân 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 lên.

Đặc điểm thân nhiệt của trẻ: Tỷ lệ trẻ sốt chiếm 51,8%, tương đương kết quả của Abebe Sorsa nghiên cứu tại Ethiopia với tỷ lệ 47,5% trẻ đủ tháng NKH có sốt NKH nhưng cao hơn tỷ lệ 23,9% trong nghiên cứu của Joshua Davis. Tỷ lệ trẻ sốt của chúng tôi cũng cao hơn hẳn nhóm bệnh nhân nhiễm

nằm trong nghiên cứu của Thái Bằng Giang (4,1%).

Triệu chứng hô hấp của trẻ: Trong các triệu chứng hô hấp, giảm spO_2 là dấu hiệu hay gặp nhất (75,3% tương đương với nghiên cứu của Trần Diệu Linh (73,3%) nhưng cao hơn của Abebe Sorsa (34%).

Triệu chứng tuần hoàn của trẻ: Nhịp tim nhanh là biểu hiện hay gặp nhất 51,8%, đặc biệt có 29,4% trẻ sốc nhiễm khuẩn tương đương với kết quả của Barbara J Stoll nhưng thấp hơn Eric Giannoni (16,8%). Tỷ lệ trẻ sốc và refill kéo dài cho thấy nhiều trẻ nhập viện ở tình trạng nặng.

Triệu chứng tiêu hóa của trẻ: Bú kém là triệu chứng tiêu hóa hay gặp nhất 92,9%, tương đương với nghiên cứu của Trần Diệu Linh và Thái Bằng Giang.

Triệu chứng thần kinh của trẻ: 29,4% trẻ li bì, 11,8% trẻ kích thích. Có 2 bệnh nhân co giật, 2 bệnh nhân tăng trương lực cơ, 1 bệnh nhân giảm trương lực cơ. Tuy nhiên, một số trẻ vào viện đã được dùng an thần nên triệu chứng thần kinh không được đánh giá chính xác.

Triệu chứng ngoài da của trẻ: 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%) là biểu hiện nặng của NKH.

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

Nồng độ Hct trong máu ngoại vi: 72,9% trẻ thiếu máu, thấp hơn Na Cai (84,9%) nhưng tương đương nhóm trẻ nhiễm nầm máu của Thái Bằng Giang (32,4%).

Giá trị bạch cầu trong máu ngoại vi: 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%). 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.

Giá trị của tiểu cầu trong máu ngoại vi: Tỷ lệ hạ tiểu cầu 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%. 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: Hầu hết có CRP tăng trên 15mg/L (88,3 %). Delanghe J.R cho rằng CRP có độ nhạy thấp để phát hiện NKH khởi phát sớm do hiện

tượng gia tăng sinh lý CRP trong 3 ngày sau sinh.

Đặc điểm đông máu của trẻ: Chúng tôi có 60% bệnh nhân giảm prothrombin tương đương kết quả Võ Văn Hội trên nhóm sơ sinh NKH tại Bệnh viện Phụ sản Đà Nẵng. Rối loạn đông máu là biến chứng nghiêm trọng ở sơ sinh NKH.

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: Nhóm bệnh nhân NKH của chúng tôi có nCD64 trung bình cao gấp 5,3 lần so với giá trị trung bình của nhóm trẻ không nhiễm khuẩn và cao gấp 2 lần nhóm trẻ NKSS cấy máu âm tính.

nCD64 là marker 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. 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. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng quatibrite để đánh giá nên có độ chính xác cao hơn đo bằng mật độ huỳnh quang trung bình (MFI).

Định lượng mHLA-DR: Nhóm NKH cấy máu dương tính mHAL-DR có giá trị 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 chứng là yếu tố tiên lượng tử vong trong tuần đầu tiên nhập viện. Đa số bệnh nhân 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.

Định lượng SI: 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). Chỉ số nhiễm khuẩn huyết SI được mô tả như một dấu ấn sinh học tiên lượng của NKH. Bibiana Quirant Sanchez cho thấy, SI tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân nhiễm khuẩn so với bệnh nhân không có nhiễm khuẩn ($p < 0.001$).

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, $p < 0,001$. Trong khi các chỉ số để chẩn đoán nhiễm khuẩn thường dùng như CRP, tiểu cầu, bạch cầu đều có

giá trị thấp hơn nhiều ($AUC < 0,75$).

Điểm cut-off của chúng tôi nCD64 = 5004 phân tử/tế bào cao hơn nghiên cứu của Phạm Thị Ngọc Thảo nhưng thấp hơn do đối tượng nghiên cứu của Hugh Simon Lamdo đối tượng của chúng tôi là nhóm trẻ sơ sinh đủ tháng. 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. Giá trị SI của chúng tôi thấp hơn tác giả do đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là trẻ sơ sinh.

4.2. Mục tiêu 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:

Vi khuẩn Gram âm chiếm tỷ lệ cao nhất (51,8%), vi khuẩn Gram dương chiếm 38,8 %, nấm 9,4%. 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. pneumonia*. 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. Kết quả chúng tôi tương đương Gowda H, Michael Cohen-Wolkowicz, Poonam Sharma. Tỷ lệ *S. aureus* của chúng tôi cũng tương đương với (76.5%) và Ogundare E (83,3%).

4.2.3. Tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn:

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, Hà Đức Dũng nghiên cứu tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2019, Sharma P.

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 (8/14). *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. 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. 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. Như vậy, vi khuẩn Gram âm 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.

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%. Bệnh viện Nhi Trung ương là tuyến cuối tiếp nhận bệnh nhân nặng đã điều trị thất bại từ các tuyến tỉnh và huyện nên tình trạng trẻ khi nhập viện đã rất 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.

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%). Hiện nay xu hướng trên thế giới, tỷ lệ tử vong sơ sinh trong giai đoạn sớm có xu hướng giảm so với nhóm nhiễm khuẩn muộn do chăm sóc bà mẹ và trẻ em đã có nhiều tiến bộ.

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.

4.3.2. Ngày điều trị trung bình

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngày điều trị trung bình chung $23,1 \pm 19,8$ (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.

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). Nghiên cứu của Claudia Reinheimer trên nhóm trẻ NKH nhiễm *GBS* thời gian điều trị điều trị từ 2–156 ngày, thời gian điều trị trung bình là 8 ngày. Như vậy, mỗi nguyên nhân gây bệnh khác nhau có phác đồ điều trị khác nhau 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, tỷ lệ trẻ thở máy xâm nhập chiếm 62,4%, tỷ lệ tử vong trong nhóm thở máy là 47,2%; có 67,1% trẻ được đặt catheter tĩnh mạch trung tâm trong đó 43,8% trẻ tử vong. Tỷ lệ trẻ phải thở máy, đặt catheter và tỷ lệ tử vong trong nhóm trẻ can thiệp thủ thuật của chúng tôi cao hơn thể hiện tình trạng bệnh nhân nhập bệnh viện Nhi Trung ương nặng.

Kháng sinh sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn.

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.

Máu và chế phẩm máu cần truyền cho bệnh nhân

Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ trẻ phải truyền huyết tương tươi do giảm prothombin và fibrinogen tử vong chiếm 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 ($p < 0,001$).

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

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 4,5; 27,7 và 21,1 lần.

Bệnh nhân cần can thiệp thủ thuật xâm nhập thở máy, catheter là bệnh nhân nặng, 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.

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

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.

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

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 ($p < 0,01$). 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.

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

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).

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 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%), suy hô hấp (75,3%), sốt (51,8%), nhịp tim nhanh (51,8%), sốc (29,4%).

- **Đặc điểm cận lâm sàng:** Bệnh nhân 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 $10167,1 \pm 6136,9$ phân tử/tế bào, mHLA-DR là $9898,4 \pm 14173,9$ phân tử/tế bào, SI là $274,6 \pm 287,5$. SI và nCD64 có giá trị cao trong chẩn đoán NKH sơ sinh đủ tháng (diện tích dưới đường cong AUC = 0,8, $p < 0,01$).

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. pneumonia* 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%). Kháng sinh có tỷ lệ kháng cao gồm cefotaxim (80,0%), benzylpenicillin (80,0%), ceftazidim (56%), Cefoperazone (50%). *S. aureus* nhạy 100% với vancomycin và levofloxacin; *E. coli* còn nhạy với amikacin, imipemen, meropenem. Nấm *Candida* còn 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 23,1 ± 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 38,2%, Gram dương 12,1%. *E. coli* là vi khuẩn gây tử vong cao nhất.

Yếu tố liên quan kết quả điều trị: Các 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), $p < 0,01$), sốt nhiễm khuẩn (OR = 5,1 (1,9 - 14,0), $p < 0,05$), bạch cầu $< 4 \times 10^9$ tế bào/L (OR = 4,8 (1,4 - 16,5), $p < 0,05$), tiểu cầu $< 100 \times 10^9$ tế bào/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.

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, đảm bảo vô khuẩn các thủ thuật xâm nhập, thực hiện kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện tốt để giảm nguy cơ 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.