

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

BỘ Y TẾ

LÊ THỊ YÊN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG,
TÁC NHÂN GÂY BỆNH VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
BỆNH WHITMORE Ở TRẺ EM
TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

Chuyên ngành : Bệnh truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới

Mã số. : 972.01.09

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2025

CÔNG TRÌNH HOÀN THÀNH TẠI
VIỆN SÓT RẾT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Trần Thanh Dương

TS. BS. Nguyễn Văn Lâm

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 2025

Có thể tìm đọc luận án tại:

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

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Lê Thị Yên, Nguyễn Văn Lâm, Trần Thanh Dương, Hoàng Thị Bích Ngọc, Phan Thị Thu Chung, Trần Minh Điền. (2025), “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhi Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung ương”. *Tạp chí Y học cộng đồng*, Tập 66 số chuyên đề 1 năm 2025, trang 58-63.
2. Lê Thị Yên, Nguyễn Văn Lâm, Trần Thanh Dương, Phan Thị Thu Chung, Hoàng Thị Bích Ngọc, Trần Minh Điền (2025), “Đặc điểm kiểu gen của các chủng *B. pseudomallei* phân lập từ bệnh nhi Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung ương”. *Tạp chí Y học cộng đồng*, Tập 66 số chuyên đề 1 năm 2025, trang 76-82.
3. Lê Thị Yên, Nguyễn Văn Lâm, Trần Thanh Dương, Hoàng Thị Bích Ngọc, Phan Thị Thu Chung, Trần Minh Điền. (2025), “Kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan đến tình trạng tử vong, nặng xin về của bệnh nhi Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2017 đến năm 2023”. *Tạp chí Y học cộng đồng*, Tập 66 số 2 năm 2025, trang 30-36.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Melioidosis còn gọi là bệnh Whitmore là bệnh nhiễm khuẩn ở người (và động vật) do trực khuẩn gram âm *Burkholderia pseudomallei* (*B. pseudomallei*), vi khuẩn này tồn tại trong môi trường tự nhiên (được tìm thấy trong đất và nước bản). Bệnh được mô tả lần đầu tiên bởi Whitmore và Krishnaswami vào năm 1911. Là bệnh nhiễm khuẩn lưu hành chủ yếu ở các nước có khí hậu nhiệt đới, đặc biệt là Đông Nam Á và phía Bắc Úc.

Bệnh Whitmore ở người xảy ra ở mọi lứa tuổi, tỷ lệ mắc bệnh cao nhất xảy ra ở người lớn trong độ tuổi từ 40 đến 60 tuổi. Ở trẻ em, bệnh Whitmore không phổ biến với tỷ lệ 5-15% trong số bệnh Whitmore. Tại Việt nam, một nghiên cứu tỷ lệ này là 10% trong số bệnh Whitmore. Biểu hiện lâm sàng viêm tuyến mang tai hoặc nhiễm khuẩn da, trong khi đó ở người lớn bệnh Whitmore thường biểu hiện viêm phổi. Các triệu chứng ở trẻ em biểu hiện phổ biến khác với người lớn, vì vậy thời gian để chẩn đoán bệnh có thể kéo dài và khó khăn do biểu hiện lâm sàng đa dạng, có thể từ nhiễm khuẩn khu trú như viêm da, áp xe khu trú đến nhiễm khuẩn huyết toàn thân.

Các nghiên cứu trên thế giới quan tâm đặc biệt tới bệnh Whitmore, trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh (CDC) Hoa Kỳ phân loại *B. pseudomallei* là tác nhân sinh học chọn lọc cấp 1 vào năm 2012. Việc phân tích toàn bộ trình tự bộ gen cung cấp cái nhìn tổng quan về phát sinh chủng loài, tính đa dạng của vi khuẩn cũng như xác định rõ hơn cơ sở di truyền của các gen kháng thuốc, yếu tố độc lực và gen đột biến khác nhau của các chủng gây bệnh. Tuy nhiên, phần lớn trình tự bộ gen của *B. pseudomallei* là từ các chủng phân lập ở miền bắc Úc và Thái Lan.

Với đặc điểm lâm sàng đa dạng, có sự khác biệt biểu hiện bệnh lâm sàng giữa người lớn và trẻ em, tỷ lệ tử vong cao ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *B. pseudomallei*. Cefotaxime và Carbapenem là những kháng sinh hàng đầu trong điều trị, tuy nhiên đã có báo cáo về trường hợp vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh. Với tính cấp thiết cần nghiên cứu nhiễm khuẩn huyết và để nâng cao hiệu quả của việc chẩn đoán và điều trị bệnh Whitmore ở trẻ em chúng tôi thực hiện đề tài “**Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tác nhân gây bệnh và kết quả điều trị bệnh Whitmore ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương**” với ba mục tiêu nghiên cứu sau:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhi Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 2017 đến 2023.
2. Xác định một số đặc điểm bộ gen, gen kháng thuốc kháng sinh, gen chứa độc lực của vi khuẩn *Burkholderia pseudomallei* gây bệnh Whitmore ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 2017 đến 2023.
3. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhi Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 2017 đến 2023.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Nghiên cứu này góp phần cho thấy bệnh Whitmore ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương với biểu hiện bệnh lâm sàng thường gặp là áp xe góc hàm, ở nhóm trẻ dưới ≤ 5 tuổi, chẩn đoán xác định dựa vào nuôi cấy phân lập vi khuẩn từ dịch áp xe, kết quả điều trị ở những bệnh nhi áp xe góc hàm tiên lượng tốt hơn so với nhóm bệnh nhi nhiễm khuẩn huyết.

Đề tài cũng góp phần giải trình tự toàn bộ bộ gen của các vi khuẩn *B. pseudomallei* trong nghiên cứu. Do vậy các trình tự hệ gen của 37 chủng vi khuẩn sẽ được bổ sung vào cơ sở dữ liệu genbank của Việt Nam và thế giới để đóng góp vào kho tài liệu tham khảo cho các nghiên cứu về kiểu gen *B. pseudomallei* được phân lập sau này.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án có 133 trang, bao gồm các phần: đặt vấn đề (2 trang), tổng quan (33 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (28 trang), kết quả nghiên cứu (36 trang), bàn luận (31 trang), kết luận (2 trang), khuyến nghị (1 trang). Luận án có 25 bảng, 17 hình. Có 133 tài liệu tham khảo.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đại cương bệnh Whitmore

1.1.1. Dịch tễ học

Nhiễm khuẩn *B. pseudomallei* ở người hoặc động vật là do vật chủ tiếp xúc với vi khuẩn trong đất hoặc nước.

1.1.2. Căn nguyên gây bệnh

B. pseudomallei là vi khuẩn Gram âm, hình que thẳng hoặc hơi cong; trong các vết phết tiêu bản lâm sàng có thể thấy hình thái lưỡng cực. Kháng với Polymyxin và với Gentamicin, khi được thử nghiệm bằng phương pháp khuếch tán đĩa, không có vùng ức chế tăng trưởng và nhạy cảm với Amoxicillin/clavulanate (đường kính vùng ≥ 18 mm).

Bộ gen của *B. pseudomallei* bao gồm hai nhiễm sắc thể (NST) vòng tròn là NST 1 (4,07Mb) và NST 2 (3,17Mb). NST 1 phần lớn mã hóa các protein liên quan đến các chức năng quản lý cốt lõi, như tổng hợp thành tế bào, trao đổi chất và vận động. NST 2 chủ yếu mã hóa các protein cần thiết cho các chức năng phụ liên quan đến việc thích ứng với điều kiện môi trường. Sự đa dạng của bộ gen *B. pseudomallei* cho thấy sự không đồng nhất di truyền đáng kể giữa các chủng, phần lớn bị ảnh hưởng bởi sự chuyển gen ngang, tái tổ hợp và đột biến.

1.1.3. Cơ chế gây bệnh Whitmore của vi khuẩn *Burkholderia pseudomallei*

Đầu tiên *B. pseudomallei* xâm nhập và nhân lên trong các tế bào biểu mô của bề mặt niêm mạc hoặc vùng da bị tổn thương, tùy theo đường xâm nhập sau đó lan sang các loại tế bào khác nhau. Nơi vi khuẩn xâm nhập vào cơ thể ta thấy tổn thương ban đầu dạng mụn nhỏ với vùng bị viêm tấy xung quanh. Sau đó vi khuẩn theo con đường bạch mạch và xâm nhập vào các hạch lympho tại chỗ, các hạch này có thể mưng mủ. *B. pseudomallei* có thể xâm nhập theo đường máu đi vào cơ quan nội tạng theo các mô, tạo ra các u hạt đặc hiệu. Bệnh nhân đào thải vi khuẩn qua đờm, phân, nước tiểu. *B. pseudomallei* sinh ngoại độc tố, đồng thời do các cấu trúc trên vi khuẩn tạo thành nội độc tố gây bệnh cảnh lâm sàng nặng nề.

1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán bệnh Whitmore

1.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng đa dạng, có thể từ nhiễm khuẩn khu trú như viêm da, áp xe khu trú đến nhiễm khuẩn huyết toàn thân.

Bảng 1.1: Tóm tắt biểu hiện lâm sàng của bệnh Whitmore

Nhiễm khuẩn cấp tính (85%)	Thời gian ủ bệnh trung bình là 9 ngày (Khoảng 1-21 ngày). Nhưng xuất hiện sớm hơn nếu hít phải. Vào mùa mưa
	Thời gian xuất hiện triệu chứng < 2 tháng. Hầu hết phát triển bệnh Whitmore cấp tính, với 50% biểu hiện NKH và khoảng 20% sốc nhiễm khuẩn
Viêm phổi	Người lớn 51% ; trẻ em 20%
	Xquang ngực thay đổi: thâm nhiễm tối thiểu/tao hang/tổn thương nhu mô lan tỏa
Nhiễm khuẩn da	Người lớn 13%; trẻ em 60%
	Các tổn thương đơn lẻ thường ở vị trí tiêm chủng
Nhiễm khuẩn sinh mủ	Áp xe nhu mô nội tạng thường gặp bao gồm lá lách, gan, thận
	Áp xe tuyến tiền liệt 18%; Viêm tuyến mang tai hiếm gặp ở Úc
Nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương	Áp xe nội sọ: được cho là thứ phát do lây lan vi khuẩn
	Viêm não tủy: thường tạo ra các dấu hiệu ở thân não
Nhiễm khuẩn xương/khớp	Gặp trong 4% trường hợp, do lây lan trực tiếp hoặc lây lan qua đường máu
Khác (hiếm)	Chứng phình động mạch não, viêm màng ngoài tim, khối trung thất, áp xe tuyến giáp và bìu

1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Xét nghiệm không đặc hiệu: CTM, CRP.

Xét nghiệm đặc hiệu: Nuôi cấy và định danh phát hiện được *B. pseudomallei* được kết luận là tác nhân gây bệnh (tiêu chuẩn vàng) cho bất kỳ loại bệnh phẩm nào vì *B. pseudomallei* không thuộc hệ sinh vật bình thường của cơ thể.

Cấy máu là xét nghiệm quan trọng nhất, bởi vì nhiễm khuẩn huyết là tình trạng phổ biến. Một số mẫu bệnh phẩm khác cũng nên cấy bao gồm mủ từ ổ áp xe và đờm ở bệnh nhân viêm phổi. Cấy nhắc lại (đặc biệt là máu, đờm, nước tiểu và mủ) nên được cân nhắc ở những bệnh nhân nghi ngờ *B. pseudomallei*.

1.1.3. Chẩn đoán bệnh Whitmore

Chẩn đoán bệnh Whitmore dựa vào “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh Whitmore”, Quyết định của Bộ Y tế số 6101/QĐ-BYT, ngày 30 tháng 12 năm 2019.

- Dịch tễ: Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ và/hoặc có tiền sử tiếp xúc với đất, nước bị nhiễm vi khuẩn.

- Lâm sàng: Có một hoặc nhiều biểu hiện lâm sàng phù hợp với bệnh như viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết hoặc áp xe các cơ quan (gan, lách, cơ, não...). Bệnh diễn biến mạn tính, gây sốt kéo dài

- Xét nghiệm nuôi cấy phân lập được vi khuẩn *B. pseudomallei*

1.3. Điều trị bệnh Whitmore

1.3.1. Nguyên tắc điều trị

Tất cả các trường hợp nhiễm *B. pseudomallei* từ nhẹ đến nặng đều cần được điều trị ban đầu bằng KS tĩnh mạch ít nhất hai tuần, sau đó là điều trị duy trì KS đường uống trong tối thiểu ba tháng.

1.3.2. Điều trị kháng sinh đặc hiệu

Giai đoạn tấn công: Kháng sinh truyền tĩnh mạch.

- Lựa chọn một trong các kháng sinh sau:

+ Cefotaxim (lựa chọn ưu tiên): 2g tiêm tĩnh mạch chậm, mỗi 6 – 8 giờ (trẻ em: 50mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm mỗi 6 – 8 giờ) tối đa 8g/ngày hoặc

+ Meropenem: 1g truyền tĩnh mạch, mỗi 8 giờ (trẻ em: 25mg/kg mỗi 8 giờ), gấp đôi liều nếu có viêm màng não hoặc

+ Imipenem/cilastatin: 1g truyền tĩnh mạch, mỗi 8 giờ (trẻ em 25mg/kg mỗi 8 giờ).

- Với những trường hợp bệnh nhân cần điều trị tại các đơn vị hồi sức tích cực nên lựa chọn kháng sinh nhóm Carbapenem.

- Ở những bệnh nhân nặng (nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não và áp xe): có thể phối hợp Trimethoprim/Sulfamethoxazole (TMP/SMX) dạng uống hoặc tiêm tĩnh mạch.

- Thời gian: kéo dài tối thiểu 2 tuần, có thể tới 4-8 tuần với những trường hợp bệnh nặng, sốc nhiễm khuẩn. Chính liều ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Giai đoạn duy trì: Sử dụng kháng sinh đường uống để ngăn ngừa bệnh tái phát, lựa chọn một trong các thuốc sau:

+ TMP-SMX: liều 6-8 mg/kg/ (tính liều theo TMP), mỗi 12 giờ.

+ Doxycillin 100mg/lần x 2 lần/ngày.

+ Amoxicillin/Clavulanic: liều 60 mg/kg/ngày (tính theo liều Amoxicillin), tối đa 1000 mg/lần x 3 lần/ngày.

- Thời gian duy trì kháng sinh: kéo dài từ 3 – 6 tháng tùy theo vị trí ổ nhiễm khuẩn.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mục tiêu 1

2.1.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

2.1.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm tất cả các bệnh nhân nhi từ 1 tháng đến 15 tuổi được chẩn đoán bệnh Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân: Ca bệnh chẩn đoán xác định bệnh Whitmore theo Quyết định của Bộ y tế số 6101/QĐ-BYT, ngày 30 tháng 12 năm 2019, về việc ban hành “Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh Whitmore”.

- Dịch tễ: Bệnh nhi có yếu tố nguy cơ và/hoặc có tiền sử tiếp xúc với đất, nước bị nhiễm vi khuẩn.

- Lâm sàng: Có một hoặc nhiều biểu hiện lâm sàng phù hợp với bệnh như viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết hoặc áp xe các cơ quan (gan, lách, cơ, não...). Bệnh diễn biến mạn tính, gây sốt kéo dài.

- Xét nghiệm nuôi cấy phân lập được vi khuẩn *B. pseudomallei*.

- Bệnh nhi hoặc người giám hộ đồng ý tham gia nghiên cứu.

Bệnh án: Hồ sơ bệnh án ghi chẩn đoán bệnh Whitmore, khẳng định bằng nuôi cấy phân lập vi khuẩn, bệnh án đầy đủ, không rách nát, được hoàn thiện đầy đủ theo quy định của bệnh viện.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Ca bệnh nghi ngờ, chưa khẳng định chẩn đoán hoặc xác định nhiễm khuẩn bệnh viện.

Bệnh án hồ sơ bệnh nhân nghi ngờ bệnh Whitmore, chưa khẳng định bằng nuôi cấy phân lập vi khuẩn, bệnh án chưa đầy đủ và chưa hoàn thiện bệnh án theo quy định của bệnh viện.

2.1.1.2. Địa điểm nghiên cứu: Tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.1.1.3. Thời gian nghiên cứu: Từ 01/01/2017 đến 31/12/2023. Chia làm hai giai đoạn: hồi cứu và tiền cứu

- Từ 1/2017 đến 12/2021 (5 năm): Hồi cứu qua bệnh án, 42 ca bệnh.

- Từ 1/2022 đến 12/2023 (2 năm): Thực hiện nghiên cứu tiền cứu mô tả tiến cứu trên lâm sàng, 3 bệnh nhi.

2.1.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu và tiền cứu.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ bệnh nhi được chẩn đoán và điều trị bệnh Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung Ương trong 7 năm (1/2017 - 12/2023).

2.1.3. Nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm chung: tuổi, giới, địa dư, theo tháng vào viện và các yếu tố nguy cơ, bệnh lý nền.

- Đặc điểm lâm sàng: lý do vào viện, thời gian diễn biến bệnh đến khi vào viện, phân bố theo khoa/TT nhập viện ban đầu, biểu hiện bệnh lâm sàng, sốt nhiễm khuẩn.

- Đặc điểm cận lâm sàng: số lượng BC trong CTM, tình trạng thiếu máu, số lượng tiểu cầu, định lượng CRP, số mẫu bệnh phẩm phân lập được *B. pseudomallei* ở mỗi bệnh nhi, loại mẫu bệnh phẩm phân lập được *B. pseudomallei*, kháng sinh đồ.

2.2. Mục tiêu 2

2.2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian, nghiên cứu

2.2.1.1. Đối tượng nghiên cứu: Các chủng *B. pseudomallei* được phân lập từ các mẫu bệnh phẩm của các bệnh nhi từ 1 tháng đến 15 tuổi được chẩn đoán bệnh Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung từ tháng 1/2017 đến hết tháng 12/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các chủng *B. pseudomallei* được phân lập từ các mẫu bệnh phẩm của các bệnh nhi Whitmore còn lưu giữ trong tủ âm sâu tại khoa Vi sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các chủng *B. pseudomallei* không đạt tiêu chuẩn trong quá trình lưu chủng.

2.2.1.2. Địa điểm nghiên cứu: Các chủng lưu giữ tại khoa vi sinh được vận chuyển an toàn theo quy định để làm xét nghiệm giải trình tự bộ gen của vi khuẩn tại Trung tâm Nhiệt đới Việt – Nga có địa chỉ số 63 Nguyễn Văn Huyền, phường Nghĩa Đô, quận Cầu Giấy, Hà Nội.

2.2.1.3. Thời gian nghiên cứu: Từ 01/01/2017 đến 31/12/2023.

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả trong phòng thí nghiệm.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ các chủng *B. pseudomallei* được phân lập từ các mẫu bệnh phẩm còn lưu giữ được tại khoa Vi sinh của các bệnh nhi Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung Ương trong 7 năm (1/2017 - 12/2023).

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

Mô tả các đặc điểm: Bộ gen; Phân bố kiểu gen (ST); Các gen kháng kháng sinh; Đột biến điểm trên gen PenA; Các gen độc lực của vi khuẩn *B. pseudomallei* trong nghiên cứu.

Nhận xét mối liên quan giữa KSD và gen kháng thuốc KS.

2.3. Mục tiêu 3

2.3.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

2.3.1.1. *Đối tượng nghiên cứu*: Toàn bộ bệnh nhi tham gia ở mục tiêu 1.

2.3.1.2. *Địa điểm nghiên cứu*: Tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.3.1.3. *Thời gian nghiên cứu*: Từ 01/01/2017 đến 31/12/2023.

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu và tiền cứu.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ 45 bệnh nhi trong mục tiêu 1 được đưa vào phân tích theo mục tiêu 3.

2.3.3. Nội dung nghiên cứu

Kháng sinh chỉ định ban đầu; Thời gian nằm viện điều trị trung bình; Can thiệp ngoại khoa; Bệnh nhi có tình trạng tái phát, mạn tính; Diễn biến sốc nhiễm khuẩn trong bệnh nhi Whitmore; Kết quả điều trị.

Nhận xét một số đặc điểm nhân khẩu học, lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhi Whitmore tử vong, nặng xin về.

2.4. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.4.1. Kỹ thuật thăm khám lâm sàng bệnh nhân nhi (Mục tiêu 1 và 3)

Khám bệnh cùng với sự giúp đỡ của các bác sĩ điều trị bệnh nhi tại khoa/phòng bệnh nhi đang điều trị và ghi chép hồ sơ đầy đủ. Khám và hỏi bệnh, đánh giá bệnh nhi lúc vào viện, điều trị bệnh hàng ngày và thời điểm ra viện.

2.4.2. Xác định các chỉ số huyết học, sinh hóa, chẩn đoán hình ảnh, cấy máu, kháng sinh đồ (Mục tiêu 1 và 3)

Quy trình kỹ thuật: theo qui trình kỹ thuật chuẩn của Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.4.3. Quy trình phân tích bộ gen của vi khuẩn, phân tích toàn bộ trình tự bộ gen (WGS – Whole genome sequencing) (Mục tiêu 2)

Nuôi cấy chủng vi khuẩn *B. pseudomallei*. Sau đó tách DNA bằng bất hoạt tế bào vi khuẩn. Kiểm tra nồng độ DNA tổng số, chuyển mẫu giải trình tự toàn bộ bộ gen. Và giải trình tự toàn bộ bộ gen bằng thiết bị Illumina HiSeqXten sequencing 150PE.

2.5. Quy trình thu thập số liệu và hạn chế sai số

2.5.1. Quy trình thu thập số liệu nghiên cứu

Mỗi bệnh nhi có một bệnh án riêng, theo mẫu bệnh án nghiên cứu, có đầy đủ các mục đáp ứng với mục tiêu nghiên cứu.

2.5.2. Sai số và hạn chế sai số trong nghiên cứu

Để khắc phục các sai số có thể xảy ra việc lấy mẫu, vận chuyển và bảo quản làm theo quyết định số 57/QĐ-DP ngày 27 tháng 03 năm 2018 của Cục Y tế dự phòng, Bộ Y tế về việc ban hành “Hướng dẫn lấy mẫu, đóng gói, bảo quản và vận chuyển mẫu bệnh phẩm bệnh truyền nhiễm”.

2.6. Quản lý và phân tích 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.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được sự đồng ý của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Nhi Trung ương, số 2068/BNVTW-HĐĐĐ ngày 7/9/2022, và Viện sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương, số 1568/QĐ-VSR ngày 9/12/2021 về việc công nhận đề tài trong khía cạnh Khoa học và Đạo đức trong nghiên cứu.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, có 45 bệnh nhi Whitmore theo tiêu chuẩn chẩn đoán trong đó hồi cứu là 42 ca và tiến cứu là 3 ca.

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh Whitmore ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2017 đến năm 2023

3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1: Phân bố bệnh nhi theo nhóm tuổi (n=45)

Tuổi (tháng)	Số lượng	Tỷ lệ %
≤ 5 tuổi (60 tháng)	26	57,8
> 5 – 10 tuổi (> 60 - 120 tháng)	14	31,1
> 10 – 15 tuổi (> 120 tháng)	5	11,1
Trung vị	4,6 tuổi (55,16 tháng)	
Min	2 tháng (2,17 tháng)	
Max	15 tuổi (179,65 tháng)	

Nhận xét: Số bệnh nhi ≤ 5 tuổi là 26 (57,8%); > 5 – 10 tuổi là 14 (31,1%); > 10 – 15 tuổi là 5 (11,1%). Tuổi trung vị là 4,6 tuổi, tuổi thấp nhất là 2 tháng tuổi, lớn nhất là 15 tuổi.

Nam giới có 30 bệnh nhi chiếm tỷ lệ 66,7%, nữ có 15 bệnh nhi chiếm tỷ lệ 33,3%; tỷ lệ nam/ nữ là 2/1.

Có 17 tỉnh thành phố thuộc phía Bắc Việt Nam có bệnh nhi Whitmore. Trong đó Hà Nội, Thái Bình, Thanh Hóa, Nghệ An, Hà Tĩnh có số lượng mắc cao hơn.

Bệnh nhi nhập viện nhiều hơn trong khoảng từ tháng 7 đến tháng 11 trong năm có 24/45 (53,3%).

Bệnh nhi có bệnh nền là 4/45, chiếm tỷ lệ 8,9%.

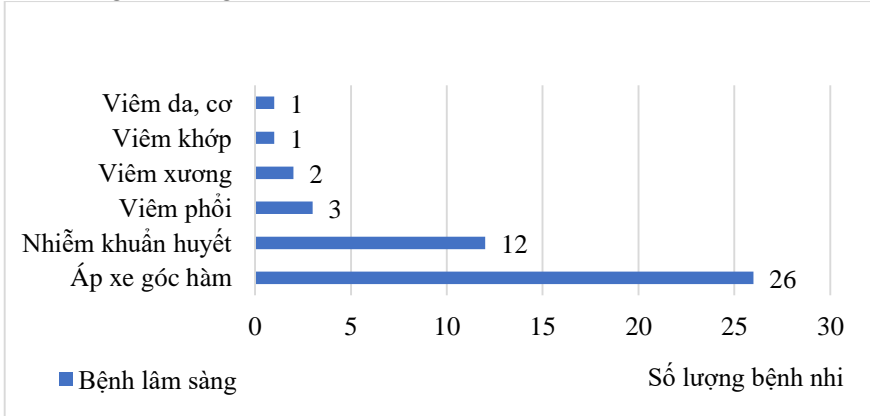
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.2: Lý do vào viện của bệnh nhi Whitmore (n=45)

Lý do vào viện	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Sốt, hạch góc hàm	13	28,9
Hạch góc hàm	8	17,8
Sốt đơn thuần	6	13,3
Sốt, ho	5	11,1
Hạch góc hàm - rỉ dịch	4	8,9
Sốt, hạch góc hàm - rỉ dịch	2	4,4
Sốt, đau bụng	2	4,4
Có dịch mũ ở da	1	4,4
Hạch góc hàm, rò dịch mũ	1	2,2
Sốt, li bì	1	2,2
Sốt, sưng chân	1	2,2
Sưng nề ngón tay	1	2,2

Nhận xét: Sốt và hạch góc hàm cao nhất 28,9% (13/45); tiếp đến hạch góc hàm 17,8% (8/45); và sốt đơn thuần là 13,3% (6/45).

Chẩn đoán bệnh lâm sàng của bệnh nhi Whitmore trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 6 nhóm bệnh sau.



Hình 3.6: Biểu hiện theo bệnh lâm sàng (n=45)

Nhận xét: Nhiều nhất là áp xe góc hàm có 26/45 ca bệnh (57,8%); Nhiễm khuẩn huyết có 12/45 ca bệnh (26,7%); Viêm phổi có 3 ca bệnh (6,7%); Viêm xương có 2 ca bệnh (4,4%); Viêm khớp có 1 ca bệnh (2,2%); Viêm da, cơ có 1 ca bệnh (2,2%).

Số ca bệnh có tình trạng sốc nhiễm khuẩn là 10/45 chiếm tỷ lệ 22,2%. Trong đó, có 7/10 ca bệnh sốc nhiễm khuẩn xảy ra tại thời điểm vào viện hoặc diễn biến thành sốc nhiễm khuẩn trong 24 giờ đầu nhập viện. Và có 3/10 ca bệnh diễn biến thành sốc nhiễm khuẩn sau 24 giờ đầu nhập viện. Sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhiễm khuẩn huyết là 10/12 ca bệnh (83,3%); Nhiễm khuẩn khu trú không có ca bệnh nào diễn biến thành tình trạng sốc nhiễm khuẩn.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.6: Số lượng bạch cầu toàn phần, tỷ lệ phần trăm bạch cầu trung tính và Lympho trong công thức máu (n=45)

Chỉ số		NKH Số lượng, (%)	NK khu trú Số lượng (%)	Giá trị <i>p</i>
Bạch cầu (G/L)	≤ 4	2 (16,7)	0 (0,0)	> 0,05
	> 4 – 12	4 (33,3)	13 (39,4)	
	> 12	6 (50,0)	20 (60,6)	
	Trung vị (min – max)	15,3 (1,7 – 43,5)		

Nhận xét: Trong nhóm bệnh NKH, số lượng BC trong máu giảm (≤ 4 G/L) là 16,7% (2/12); bình thường (> 4 – 12 G/L) là 33,3% (4/12); tăng (> 12 G/L) là 50% (6/12), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trung vị số lượng BC là 15,3 (1,7 – 43,5).

Trong nhóm bệnh NKH, thiếu máu nặng (≤ 80 g/L) là 8,3% (1/12); Thiếu máu trung bình (> 80 – 110 g/L) là 25% (3/12); Không thiếu máu (> 110 g/L) là 66,7% (8/12), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trung vị nồng độ Hb là 120 (77 – 136).

Trong nhóm bệnh NKH, Tiểu cầu giảm (≤ 150 G/L) là 50% (6/12); Tiểu cầu bình thường (> 150 – 500 G/L) là 41,7% (5/12); Tiểu cầu tăng (> 500 G/L) là 8,3% (1/12), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Trung vị số lượng TC là 362 (9 – 809).

Bảng 3.9: Kết quả xét nghiệm định lượng CRP (n=45)

CRP (mg/L)	NKH Số lượng (%)	NK khu trú Số lượng (%)	Giá trị <i>p</i>
≤ 6	0	11 (33,3)	< 0,05
> 6	12 (100)	22 (66,7)	
Trung vị (min – max)	98,4 (0,18 – 403,25)		

Nhận xét: Trong nhóm bệnh NKH, kết quả xét nghiệm định lượng CRP tăng ($> 6 \text{ mg/L}$) là 100% (12/12). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Số mẫu bệnh phẩm ở mỗi ca bệnh phân lập được vi khuẩn *B. pseudomallei*: 1 mẫu là 37 ca bệnh, chiếm tỷ lệ 82,3%, 2 mẫu có 6 ca bệnh là 13,3%; 3 mẫu có 1 ca bệnh là 2,2% và 4 mẫu có 1 ca bệnh là 2,2%.

Bảng 3.11: Loại mẫu bệnh phẩm nuôi cấy phân lập được vi khuẩn *B. pseudomallei* (n=56)

Loại bệnh phẩm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Dịch hạch	29	51,7
Máu	12	21,4
Nội khí quản	5	8,9
Dịch não tủy	3	5,4
Dịch màng phổi	2	3,6
Dịch xương	2	3,6
Dịch khớp	1	1,8
Dịch nốt phỏng	1	1,8
Tỵ hầu	1	1,8

Nhận xét: Tỷ lệ phân lập được vi khuẩn *B. pseudomallei* từ các mẫu bệnh phẩm của bệnh nhi, nhiều nhất là từ dịch mủ hạch có tỷ lệ là 51,7% (29/56) và tiếp sau là máu 21,4% (12/56).

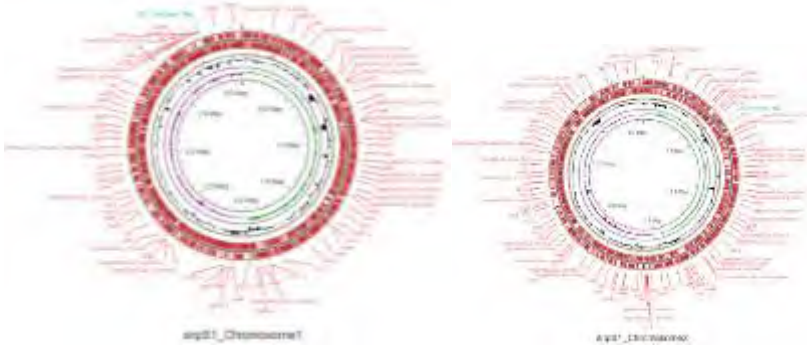
Bảng 3.12: Kháng sinh đồ của vi khuẩn *B. pseudomallei*

Loại kháng sinh	Nhạy Số lượng, (%)	Trung gian Số lượng, (%)	Kháng Số lượng, (%)	Tổng Số lượng (%)
Ceftazidim (CAZ)	28 (70,0)	11 (27,5)	1 (2,5)	40 (100)
Meropenem (MEM)	17 (100)	0	0	17 (100)
Imipenem (IPM)	42 (100)	0	0	42 (100)
Amoxicillin – acid clavulanic (AMC)	25 (62,5)	13 (32,5)	2 (5,0)	40 (100)
Trimethoprim – sulfamethoxazol (SXT)	9 (53,0)	4 (23,5)	4 (23,5)	17 (100)

Nhận xét: Tỷ lệ nhạy cảm của vi khuẩn *B. pseudomallei* với kháng sinh Meropenem là 100% (17/17); Imipenem 100% (42/42); Ceftazidim là 70% (28/40); Amoxicillin – acid clavulanic là 62,5% (25/40) và Trimethoprim – sulfamethoxazol là 53% (9/17).

3.2. Đặc điểm chung của bộ gen, gen kháng thuốc, gen chứa độc lực của vi khuẩn *B. pseudomallei*

Trong nghiên cứu này, phân lập được 56 chủng vi khuẩn từ 45 mẫu bệnh phẩm của bệnh nhi. Tuy nhiên, khoa Vi sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương còn lưu giữ được 37 chủng vi khuẩn, được phân lập từ 29 ca bệnh. Chúng tôi tiến hành tách chiết DNA, phân tích toàn bộ trình tự bộ gen (WGS – Whole genome sequencing) của *B. pseudomallei*.



Hình 3.9: Trình tự bộ gen nhiễm sắc thể số 1 và nhiễm sắc thể số 2 của *B. pseudomallei* (Mã chủng S1, mã nghiên cứu STT 47)



Hình 3.10: Trình tự toàn bộ bộ gen của *B. pseudomallei* (Mã chủng S1, mã nghiên cứu STT 47)

Nhận xét: Chúng tôi tiến hành giải trình tự toàn bộ bộ gen của 37 chủng vi khuẩn này bằng kỹ thuật Illumina và kết quả giải trình tự gen được sử dụng để phân tích các đặc điểm về sự phân bố kiểu gen và các đặc điểm về kiểu gen kháng thuốc của vi khuẩn dựa trên cơ sở dữ liệu MLST.

Với 37 chủng VK, phân lập được 13 nhóm ST, trong đó có 1 nhóm ST mới chưa được công bố (S10, S12, S13). Đặc điểm kiểu gen ST và sự phân bố kiểu gen ST ở bảng 3.14.

Bảng 3.14: Kiểu gen (ST) của các chủng vi khuẩn *B. pseudomallei*

Số lượng chủng	Tên chủng	ST	ace	gltB	gmhD	lepA	lipA	narK	ndh
1	S20	68	3	4	11	1	5	4	6
1	S11	544	1	3	2	3	8	4	3
1	S26	507	3	1	11	3	5	4	6
1	S33	500	1	4	13	1	1	4	3
1	S19	50	3	1	2	1	1	4	3
1	S32	46	3	1	2	1	1	3	3
2	S1, S6	392	1	2	6	1	1	4	1
2	S24, S25	169	1	1	2	3	8	4	
3	S10, S12, S13	-	1	2	2	2	1	4	1
4	S14, S7, S8, S9	545	1	12	2	3	5	22	1
5	S2, S23, S3, S31, S34	541	3	4	2	3	5	4	1
5	S15, S16, S21, S4, S5	221	1	12	2	3	5	29	1
10	S17, S18, S22, S27, S28, S29, S30, S35, S36, S37	67	3	4	3	4	1	4	6

Nhận xét: Kết quả phân tích MLST dựa vào 7 gen chính là ace, gltB, gmhD, lepA, lipA và narK và ndh cho thấy các chủng nghiên cứu thuộc 12 nhóm (ST).

Trong 12 nhóm sequence type (ST), nhóm ST67 là nhóm phổ biến nhất chiếm 10/37 chủng (27,0%), tiếp theo sau là ST221 và ST541 chiếm 5/37 chủng (13,5%) và ST545 chiếm 3/37 chủng (8,1%). Các nhóm ST còn lại như ST46, ST50, ST68, ST500, ST507, ST544 chỉ được phát hiện ở một trường hợp mỗi loại. Đặc biệt trong nghiên cứu này chúng tôi phát hiện ra 3 chủng ký hiệu S10, S12 và S13 thuộc nhóm ST mới chưa có tên trên cơ sở dữ liệu PubMLST.

Bảng 3.17: Tỷ lệ mang gen kháng thuốc kháng sinh của các chủng *B. pseudomallei* (n=37)

<i>Gen kháng thuốc</i>	<i>Số lượng</i>	<i>Tỷ lệ (%)</i>
amrB	37	100
ceoA	37	100
ceoB	37	100
opcM	37	100
BpsOmp38	36	97,3
amrA	35	94,6
OXA-59	34	91,1
PenA	26	70,3
OXA-57	4	10,8
QnrD1	2	5,4

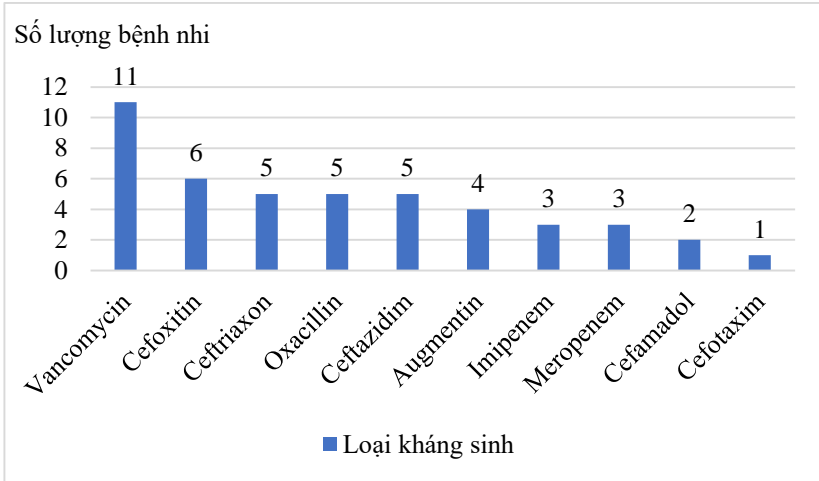
Nhận xét: Có 4 gen, amrB, ceoA, ceoB và opcM liên quan đến tính kháng 2 loại KS Aminoglycoside và Fluoroquinolone là 37/37 (100%). Các gen liên quan tới tính kháng nhóm beta-lactam như gen PenA là 26/37 (70,3%), gen OXA-59 là (91,9%) và gen OXA-57 là (10,8%). Đặc biệt gen BpsOmp38, kháng rất nhiều loại kháng sinh là 36/37 (97,3%). Gen QnrD1 chiếm tỷ lệ thấp nhất là 5,4%.

Tổng số gen độc lực được phát hiện lên tới 147 gen được phát hiện, trong đó gen độc lực tssB-5 (gen bimA) có chức năng lần tránh phagosom và điều khiển quá trình hình thành đuôi actin được phát hiện có mặt ở tất cả 37 chủng vi khuẩn được phân tích.

Kết quả kháng sinh đồ với kháng sinh CAZ, AMC, SXT của các chủng vi khuẩn mang các gen kháng thuốc kháng sinh gen PenA, gen OXA-59, gen OXA-57, tỷ lệ kháng thuốc mặc thấp hơn tỷ lệ nhạy cảm nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với giá trị kiểm định với $p > 0,05$.

Gen BpsOmp38 có ở 100% các nhóm có kháng sinh đồ.

3.3. Kết quả điều trị bệnh nhi Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2017 đến năm 2023



Hình 3.12: Kháng sinh chỉ định ban đầu theo kinh nghiệm

Nhận xét: Kháng sinh ban đầu là Vancomycin và Oxacillin là 16/45 ca bệnh chiếm 35,6%; bệnh nhi nhập viện được điều trị kháng sinh đúng theo kinh nghiệm với Ceftazidime, Imipenem và Meropenem là 11/45 ca bệnh chiếm 24,4%.

Trong nghiên cứu có 45 ca bệnh Whitmore. Trong đó có 42 ca bệnh điều trị nội trú; và 3 ca bệnh điều trị tại phòng khám, uống thuốc theo đơn ngoại trú. Ngày điều trị nội trú trung bình $\bar{x} \pm SD$ (min – max) là 21 ± 16 (2 - 61) (ngày), trung vị Median là 19 ngày. Khoảng 3 tuần cho 1 đợt điều trị nội trú tại bệnh viện.

Có 29/45 ca bệnh được can thiệp ngoại khoa chiếm tỷ lệ 64,4%. Trong số can thiệp ngoại khoa chủ yếu là áp xe góc hàm là 24/29 (82,8%), can thiệp trích áp xe hạch hoặc phẫu thuật mổ đặt dẫn lưu hút mủ áp xe hạch; có 2/29 (6,9%) ca bệnh phẫu thuật mổ đặt dẫn lưu hút dịch màng phổi; có 2/29 (6,9%) ca bệnh phẫu thuật mổ đặt dẫn lưu hút dịch mủ màng xương; có 1/29 (3,4%) ca bệnh phẫu thuật mổ đặt dẫn lưu hút dịch mủ khớp.

Có 2/45 ca bệnh có tình trạng tái phát, mạn tính chiếm tỷ lệ 4,4%. Hai ca bệnh này một có tình trạng bệnh lý nền và một có tiền sử khỏe mạnh.



Hình 3.17: Kết quả điều trị

Nhận xét: Khỏi bệnh là 84,4% (38/45); Tử vong là 15,6% (7/45) và 7 bệnh nhi này đều có bệnh lâm sàng là nhiễm khuẩn huyết.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhi Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2017 đến năm 2023

Tuổi của nhóm nghiên cứu chủ yếu là ≤ 5 tuổi chiếm tỷ lệ 57,8%, tuổi trung vị là 4,6 tuổi. Nghiên cứu tại Malaysia với tuổi trung vị là 4,7 tuổi; và Campuchia có tuổi trung vị là 5,7 tuổi. Kết quả của chúng tôi có tuổi trung vị tương đương với hai nhóm nghiên cứu này có thể do đặc điểm cả ba nhóm nghiên cứu cùng thuộc vùng bệnh các nước có khí hậu nhiệt đới Đông Nam Á, nơi lưu hành bệnh Whitmore.

Tỷ lệ nam chiếm đa số 66,7%. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu tại Úc trong 24 năm về bệnh Whitmore ở trẻ em, tỷ lệ nam giới là 53%. Điều này có thể là do các trẻ nam hiếu động, tinh nghịch nên có thể đây là các yếu tố nguy cơ cho việc tiếp xúc với môi trường tự nhiên do vi khuẩn tồn tại, và được tìm thấy trong đất và nước bẩn.

Lý do vào viện vì sốt và hạch góc hàm chiếm tỷ lệ cao nhất 28,9% (13/45); tiếp đến là hạch góc hàm tỷ lệ 17,8% (8/45); và triệu chứng sốt đơn thuần tỷ lệ là 13,3% (6/45). Nếu chỉ có viêm hạch góc hàm đơn thuần thì thời gian diễn biến bệnh đến khi vào viện sẽ dài hơn, nhưng nếu kèm theo có sốt cao thì thời gian diễn biến bệnh đến khi vào viện sẽ ngắn. Đây là các triệu chứng ban đầu để bác sĩ lâm sàng hướng đến chẩn

đoán bệnh và cho các chỉ định xét nghiệm phù hợp giúp chẩn đoán xác định bệnh.

Nghiên cứu có 6 nhóm bệnh lâm sàng trong đó nhiều nhất là áp xe góc hàm là 57,8% (27/45). Kết quả này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu tại Campuchia với gặp nhiều nhất là viêm tuyến mang tai chiếm tỷ lệ 27,3%. Một nghiên cứu tại Thái Lan ở trẻ em Whitmore cũng cho thấy phổ biến nhất là viêm tuyến mang tai chiếm 38%. Do vậy viêm tuyến mang tai là bệnh thường gặp nhất ở trẻ em Whitmore ở các nước Đông Nam Á. Tuy nhiên, một số kết quả nghiên cứu tại Úc lại cho thấy biểu hiện bệnh cảnh lâm sàng thường gặp nhất ở trẻ em Whitmore là áp xe da và mô mềm chiếm tỷ lệ 60%, và không có trường hợp nào viêm tuyến mang tai hoặc áp xe góc hàm ở trẻ em. Sự khác biệt về bệnh cảnh lâm sàng ở các bệnh nhi Whitmore giữa các nước vùng Đông Nam Á với Úc cũng có thể được lý giải do điều kiện địa lý khác nhau, sự lưu hành của các chủng vi khuẩn có kiểu gen khác nhau dẫn tới biểu hiện bệnh cảnh lâm sàng cũng khác nhau.

Nhiễm khuẩn huyết và viêm phổi là bệnh cảnh lâm sàng thường gặp ở Whitmore người lớn. Theo nghiên cứu của tác giả J. Currie trong 20 năm, viêm phổi là biểu hiện lâm sàng chính khi nhập viện chiếm tỷ lệ 51%, tiếp theo là nhiễm khuẩn huyết chiếm tỷ lệ 55%, trong đó 21% bệnh nhân diễn biến thành sốc nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, theo nghiên cứu tại Úc trong 24 năm ở Territory cho thấy trẻ em nhiễm Whitmore ít có nguy cơ nhiễm khuẩn huyết hơn người lớn, tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em chiếm khoảng 15% so với người lớn chiếm 58%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nhiễm khuẩn huyết gặp ở 25,5% bệnh lâm sàng. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu tại Campuchia có tỷ lệ bệnh nhân với nhiễm khuẩn huyết là 22,5%, đứng sau nhiễm khuẩn mô mềm và viêm tuyến mang tai.

Bạch cầu trung tính đóng một vai trò quan trọng trong phản ứng của vật chủ bằng cách diệt khuẩn hiệu quả tới 90% vi khuẩn *B. pseudomallei* nội bào. Giảm bạch cầu trung tính và đại thực bào đã được chứng minh là làm tăng tỷ lệ lây nhiễm và tỷ lệ tử vong ở mô hình động vật. Nghiên cứu của chúng tôi có số lượng bạch cầu trong máu giảm (≤ 4 G/l) là 2 ca bệnh (4,4%), ca 2 ca bệnh này đều có bệnh cảnh lâm sàng nhiễm khuẩn huyết, có sốc nhiễm khuẩn không hồi phục.

Nghiên cứu của Cheng đã xác định vai trò của dấu hiệu viêm này trong chẩn đoán bệnh Whitmore. Mức CRP ở bệnh nhân nhập viện không phải là dấu hiệu nhạy cảm cho sự hiện diện của bệnh Whitmore và mức bình thường không thể được sử dụng để loại trừ bệnh Whitmore cấp tính,

mạn tính hoặc tái phát ở bệnh nhân sốt trong hoặc từ các vùng lưu hành. Nghiên cứu này, CRP tại thời điểm bệnh nhân vào viện, là 98,4 mg/L (0,18 – 403,25). Nghiên cứu của tác giả Sơn, CRP là 32 mg/L (22 – 92,7). Như vậy, CRP là thông số thường được sử dụng chẩn đoán và theo dõi nhiễm khuẩn, nhưng cũng không loại trừ được tình trạng nhiễm khuẩn nghiêm trọng.

Việc thu thập mẫu bệnh phẩm phù hợp là rất quan trọng trong việc nuôi cấy định danh để xác định chính xác căn nguyên vi khuẩn gây bệnh. Các loại mẫu bệnh phẩm để nuôi cấy phân lập vi khuẩn *B. pseudomallei* bao gồm máu, dịch mủ, dịch tỵ hầu, dịch não tủy, và tùy thuộc vào các biểu hiện bệnh triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân tại thời điểm khám bệnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ phân lập được vi khuẩn *B. pseudomallei* gây bệnh nhiều nhất là từ dịch mủ hạch có tỷ lệ là 53,6% (31/58) và tiếp sau là máu 20,7% (12/58) và các loại dịch khác như nội khí quản, dịch não tủy, dịch màng phổi...

Vi khuẩn *B. pseudomallei* có tính kháng tự nhiên với kháng sinh Penicillin, Ampicillin, Cephalosporin thế hệ thứ nhất và thứ hai, Gentamicin, Tobramycin và Streptomycin. Điều trị ban đầu bằng kháng sinh tĩnh mạch (Ceftazidim - CAZ, Meropenem - MEM, Imipenem - IPM) ít nhất hai tuần, sau đó là điều trị duy trì kháng sinh đường uống (Amoxicillin/Clavulanic - AMC, Trimethoprim/Sulfamethoxazole - SXT) trong tối thiểu ba tháng. Tỷ lệ kháng nguyên phát với thuốc kháng sinh CAZ đã được báo cáo từ 0,1 đến 1,5% ở Thái Lan và 0,6 đến 2,4% ở Malaysia. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ kháng thuốc của CAZ là 2,4% (1/42); AMC là 4,8% (2/42); SXT là 22,2% (4/18). Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ trung gian của CAZ là 28,6% (12/42); AMC là 33,3% (14/42); SXT là 27,8% (5/18) do tỷ lệ trung gian cao làm giảm tỷ lệ nhạy cảm của kháng sinh. Đề kháng trung gian vẫn có thể có hiệu quả lâm sàng khi ở liều dùng thông thường nếu thuốc kháng sinh tập trung tại vị trí nhiễm trùng cao hơn trong máu (ví dụ như trong nước tiểu) hoặc khi kháng sinh được sử dụng một cách an toàn với liều dùng cao hơn liều thông thường. Nghiên cứu của chúng tôi không có tình trạng kháng thuốc đối với nhóm KS carbapenem, tỷ lệ nhạy cảm với kháng sinh MEM là 100% (18/18) và IPM là 100% (44/44).

4.2. Đặc điểm chung của bộ gen, gen kháng thuốc, gen có chứa độc lực của vi khuẩn *B. pseudomallei* gây bệnh Whitmore ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2017 đến năm 2023

Năm 2004, lần đầu tiên trình tự bộ gen vi khuẩn *B. pseudomallei* được phân tích và công bố là của chủng vi khuẩn *B. pseudomallei* K96243. Nó

bao gồm hai nhiễm sắc thể hình tròn có kích thước 4,07 và 3,17 Mbp, và được xếp vào nhóm 5% vi sinh vật có bộ gen lớn nhất được giải trình tự. Kết quả phân tích trình tự bộ gen của các chủng vi khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có sự tương thích hoàn toàn với kích thước của chủng vi khuẩn *B. pseudomallei* chuẩn K96243 đã được công bố trước đây. Tất cả các chủng được giải trình tự thành công và được so sánh với các trình tự *B. pseudomallei* trên cơ sở dữ liệu và cho kết quả chính xác tới 99% là các chủng *B. pseudomallei*. Điều này khẳng định thêm độ tin cậy và tính chính xác của nghiên cứu.

Phân loại trình tự đa ổ (Multilocus Sequence typing - MLST) là phương pháp phân loại di truyền dựa trên sự thay đổi trình tự các alen trong bảy gen quản gia (Housekeeping gene). Tốc độ thay đổi chậm của các alen này và sự thiếu hụt không rõ ràng của các alen kế thừa khiến phương pháp này trở thành phương pháp lý tưởng để so sánh kiểu gen của các chủng trong và giữa các phòng thí nghiệm. Hiện nay MLST đã được sử dụng để xác định mối quan hệ giữa các chủng vi khuẩn, theo dõi sự lây lan toàn cầu và cả tình trạng kháng kháng sinh ở các chủng vi khuẩn. Ngoài ra, nó còn cho phép xác định xu hướng thay đổi vật liệu di truyền ở các nhóm vi khuẩn.

Căn cứ vào trình tự toàn bộ hệ gen của 37 chủng vi khuẩn *B. pseudomallei* thu được sau khi giải trình tự gen cho phép chúng tôi phân tích các kiểu sub type (STs) của các chủng vi khuẩn *B. pseudomallei* phân bố tại Việt Nam và mối quan hệ của chúng với các chủng *B. pseudomallei* phân bố tại các khu vực khác trên thế giới. Kết quả phân tích MLST toàn bộ bộ gen của các chủng trong nghiên cứu đã xác định được 12 nhóm ST cho thấy mức độ phân bố kiểu gen *B. pseudomallei* tại miền Bắc Việt Nam rất đa dạng về kiểu gen và mức độ phân bố. Phân tích cây phát sinh giữa các chủng chúng tôi phân lập được với các chủng chuẩn thu thập từ các nước khác nhau chúng tôi thấy kết quả phù hợp với các báo cáo trước đây là *B. pseudomallei* có nguồn gốc từ Úc và phân bố đến châu Á. Các chủng vi khuẩn tại Việt Nam cũng có nguồn gốc và quan hệ gần gũi với các quốc gia trong khu vực Châu Á như Trung Quốc, Thái Lan, Lào, Myanma.

Phân nhóm ST67 là kiểu gen của vi khuẩn *B. pseudomallei* phổ biến nhất tại Việt Nam chiếm 27%, phân bố ở nhiều tỉnh thành phía Bắc Việt Nam. Phân nhóm ST67 này trước đây cũng đã được báo cáo là kiểu gen của chủng vi khuẩn phổ biến ở Singapore. Phân nhóm ST50 được tìm thấy trong nghiên cứu, phân nhóm này cũng được phát hiện tại Việt Nam và Ấn Độ lần đầu tiên vào những năm 1990 cho thấy sự di cư liên

tục của vi khuẩn. Kiểu gen ST46 cũng được tìm thấy ở một chủng vi khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn các chủng *B. pseudomallei* ST46 phân bố rộng rãi hơn trên khắp khu vực châu Á, bao gồm Malaysia, Trung Quốc, Việt Nam, Thái Lan và Campuchia. Đây là chủng *B. pseudomallei* được phân bố rộng rãi hơn trên khắp khu vực châu Á, bao gồm Malaysia, Trung Quốc, Việt Nam, Thái Lan và Campuchia.

Kiểu ST67 là kiểu ST phổ biến được tìm thấy trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 27% (10/37), chúng tôi cũng nỗ lực để tìm ra mối liên quan giữa kiểu gen ST67 phổ biến này và biểu hiện bệnh trên lâm sàng của bệnh nhi, tuy nhiên chúng tôi cũng không thể quan sát thấy có mối liên quan nào giữa chúng. Điều này cũng đã được báo cáo trong một số nghiên cứu trước đây tại Trung Quốc và một số nước khác, các tác giả cũng không tìm ra mối liên quan nào giữa các phân nhóm ST phổ biến với các biểu hiện triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân. Một trong những lý do cho sự thiếu liên kết này có thể là kích thước mẫu nhỏ.

Kết quả phân tích bộ gen phát hiện 3 chủng vi khuẩn S10, S12, S13 chưa xác định được kiểu ST, kiểu gen của chủng vi khuẩn này chưa được ghi nhận trên hệ thống genbank của vi khuẩn *B. pseudomallei*. Đây có thể là một kiểu ST mới do đột biến một allele nào đó được phát hiện lần đầu tiên tại Việt Nam và chưa được báo cáo ở bất cứ một quốc gia nào. Theo thống kê của chúng tôi 3 chủng *B. pseudomallei* này được phân lập từ 1 bệnh nhân và cả 3 chủng này có cùng kiểu gen, kiểu allele do vậy có thể 3 chủng này thực chất có thể chỉ là một chủng vi khuẩn *B. pseudomallei* ở một bệnh nhân và điều này cũng phù hợp với kết quả của nghiên cứu.

4.3. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhi Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2017 đến năm 2023

Kết quả nghiên cứu, kháng sinh điều trị ban đầu là Vancomycin và Oxacillin là 35,6% (16/45). Điều trị kháng sinh đúng theo kinh nghiệm với CAZ, IPM và MEM là 24,4% (11/45). Vì bệnh cảnh lâm sàng chủ yếu viêm hạch góc hàm, thường các bác sĩ lâm sàng nghĩ nhiều đến tụ cầu, vi khuẩn gram dương nên chỉ định các nhóm kháng sinh Vancomycin và Oxacillin.

Có 42 ca bệnh điều trị nội trú, với ngày điều trị trung bình 21 ngày (từ 2 – 61 ngày). Khoảng từ 2 đến 3 tuần cho một đợt điều trị nội trú tại bệnh viện. Nghiên cứu tại Úc thời gian điều trị trung bình giai đoạn tấn công là 26 ngày (14-34). Với giai đoạn tăng cường trung bình kéo dài 26 ngày, tỷ lệ tái phát giảm từ 5,2% xuống 0,5% bất kể tuân thủ giai đoạn duy trì

đường uống. Như vậy thời gian điều trị tấn công đối với bệnh Whitmore đều kéo dài, ngày điều trị trung bình của bệnh dài làm giảm nguy cơ tái phát bệnh.

Phẫu thuật dẫn lưu thường được yêu cầu đối với các ổ áp xe đơn, lớn ở gan, cơ và áp xe tuyến tiền liệt, nhưng không cần thiết hoặc không thể áp dụng cho nhiều ổ áp xe nhỏ ở lá lách, gan và thận. Nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhi can thiệp ngoại khoa chủ yếu là bệnh nhi có áp xe góc hàm là 24/29 (82,8%), bệnh nhi có can thiệp trích áp xe hạch, áp xe mô mềm hoặc phẫu thuật mổ đặt dẫn lưu hút mủ áp xe; có 2/29 (6,9%) bệnh nhi phẫu thuật mổ đặt dẫn lưu hút dịch màng phổi; có 2/29 (6,9%) bệnh nhi phẫu thuật mổ đặt dẫn lưu hút dịch mủ màng xương; có 1/29 (3,4%) bệnh nhi phẫu thuật mổ đặt dẫn lưu hút dịch mủ khớp. Như vậy, can thiệp ngoại khoa vừa giúp cho chẩn đoán xác định bệnh vừa giúp cho quá trình điều trị bệnh tốt hơn.

Với những thay đổi trong điều trị, tỷ lệ tái phát giảm từ khoảng 10% xuống < 5%; nhiễm khuẩn mới ở những người sống sót sau bệnh Whitmore hiện phổ biến hơn sự tái phát. Nghiên cứu của chúng tôi tình trạng mạn tính, tái phát, chiếm tỷ lệ 4,4% (2/45). Kết quả này tương đương với nghiên cứu tại Úc trong 30 năm có 60 bệnh nhân (5%) có một hoặc nhiều lần tái phát bệnh Whitmore, trong đó 44 bệnh nhân bị tái phát và 20 bệnh nhân bị nhiễm khuẩn mới.

Chẩn đoán sớm và bắt đầu điều trị bằng kháng sinh đặc hiệu với vi khuẩn *B. pseudomallei* là rất quan trọng để điều trị bệnh Whitmore. Ở trẻ em, tỷ lệ tử vong tại bệnh viện theo các nghiên cứu hồi cứu dao động từ 7% ở Úc đến 16,8% ở Campuchia. Nghiên cứu tại Malaysia, sức nhiễm khuẩn có liên quan chặt chẽ đến tỷ lệ tử vong, tất cả trường hợp tử vong đều có sốc, có 3 trường hợp thoát sốc trong số 32 người khỏi bệnh. Tỷ lệ tử vong trong trường hợp nhiễm khuẩn có sốc là 77% (10/13). Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tử vong chung là 15,6% (7/45), nguyên nhân tử vong do tình trạng sốc nhiễm khuẩn không hồi phục, tất cả bệnh nhân tử vong đều là nhiễm khuẩn huyết, tỷ lệ tử vong trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn huyết là 58,3% (7/12).

Whitmore được công nhận là nguyên nhân hàng đầu gây nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn ở trẻ em ở các vùng của Thái Lan. Bệnh Whitmore ở trẻ em có tỷ lệ tử vong thấp hơn ở người lớn, bệnh ít khả năng liên quan đến tình trạng ức chế miễn dịch.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 45 bệnh nhi Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung ương và giải trình tự toàn bộ bộ gen của 37 chủng *B. pseudomallei* phân lập được, chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhi Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung ương 2017 - 2023

Tỷ lệ mắc bệnh Whitmore thường gặp là nhóm trẻ dưới ≤ 5 tuổi, chiếm 57,8% (26/45). Nam giới nhiều hơn nữ với lệ nam/ nữ là 2/1 (30/15). Có 4/45 ca có bệnh nền.

Thời gian diễn biến bệnh đến khi vào viện chủ yếu là 6 - ≤ 14 ngày chiếm tỷ lệ 48,9%. Áp xe góc hàm 57,8% (26/45), sau đó là nhiễm khuẩn huyết 26,7% (12/45). Sốc nhiễm khuẩn là 22,2% (10/45).

Số mẫu bệnh phẩm ở mỗi ca bệnh phân lập được *B. pseudomallei* từ 2 mẫu trở lên là 17,7% (8/45). Loại bệnh phẩm phân lập được *B. pseudomallei* nhiều nhất là từ dịch mủ áp xe hạch có tỷ lệ là 51,7% (29/56) và tiếp sau là máu 21,4% (12/56). Tỷ lệ nhạy cảm của *B. pseudomallei* với kháng sinh Meropenem là 100% (17/17); Imipenem 100% (42/42); Ceftazidim là 70% (28/40); Amoxicillin – acid clavulanic là 62,5% (25/40) và Trimethoprim – sulfamethoxazol là 53% (9/17).

2. Đặc điểm chung của bộ gen, gen kháng thuốc, gen chứa độc lực của *B. pseudomallei* phân lập từ bệnh nhi Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung ương 2017 - 2023.

37 chủng vi khuẩn *B. pseudomallei* có sự tương thích hoàn toàn với kích thước của chủng *B. pseudomallei* chuẩn K96243. Có 12 kiểu trình tự gen (ST) như ST67 là 10/37 chủng (27,0%); ST221 và ST541 là 5/37 chủng (13,5%); ST545 là 3/37 chủng (8,1%); ST46, ST50, ST68, ST500, ST507, ST544 mỗi loại có 1 chủng. Và có một trình tự gen mới thuộc nhóm ST chưa có thông tin trên cơ sở dữ liệu PubMLST.

Các gen kháng thuốc nhóm beta-lactam như gen BpsOmp38 là 97,3%, gen OXA-59 là 91,9%, PenA 70,3% và gen OXA-57 là 10,8%. Các gen kháng 2 nhóm kháng sinh Aminoglycoside và Fluoroquinolone có gen amrB, ceoA, ceoB, opcM là 100% và gen QnrD1 là 5,4% (2/37).

Tổng số gen độc lực được phát hiện là 147, gen độc lực tssB-5 (gen bimA) có chức năng lẩn tránh phagosom và điều khiển quá trình hình thành đuôi actin được phát hiện có mặt ở tất cả 37 chủng vi khuẩn được phân tích.

3. Kết quả điều trị bệnh nhi Whitmore tại Bệnh viện Nhi Trung ương 2017 - 2023

Kháng sinh ban đầu dùng đúng theo kinh nghiệm là 24,4% (11/45). Thời gian điều trị nội trú trung bình là 21 ± 16 (2 - 61) ngày. Có 64,4% (29/45) được can thiệp ngoại khoa, trong đó 82,8% (24/29) trích hoặc phẫu thuật mổ đặt dẫn lưu hút mủ áp xe. Tình trạng tái phát, mạn tính là 4,4% (2/45). Khỏi bệnh là 84,4% (38/45); Tử vong là 15,6% (7/45) và 7 ca bệnh này đều là nhiễm khuẩn huyết.

KHUYẾN NGHỊ

Với bệnh cảnh lâm sàng áp xe hạch góc hàm ở trẻ em, các bác sĩ lâm sàng nhi khoa không nên bỏ qua bệnh Whitmore. Nên có chỉ định chọc hút dịch mủ hạch áp xe để nuôi cấy, phân lập vi khuẩn gây bệnh và điều trị theo kháng sinh đồ.

Do bệnh cảnh lâm sàng khác với người lớn, cần thêm các nghiên cứu về trẻ em của toàn lãnh thổ Việt Nam và kết hợp cùng mạng lưới bệnh Whitmore để có thể phân tích về tình trạng gen kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn *B. pseudomallei* tại Việt Nam.