

**Nghiên cứu mối liên quan giữa TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 và cortisol máu với tình trạng rối loạn chức năng đa cơ quan và tử vong trong sốc nhiễm khuẩn ở trẻ em.**

Chuyên ngành: Nhi - Hồi sức Mã số: 62.72. 16. 50

Họ và tên nghiên cứu sinh: Phùng Nguyễn Thế Nguyên

Họ và tên cán bộ hướng dẫn: PGS. TS BS Trần Diệp Tuấn; PGS. TS BS Đoàn Thị Ngọc Diệp

Tên cơ sở đào tạo: Đại học Y Dược TP.Hồ Chí Minh

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Ký tên

PHÙNG NGUYỄN THẾ NGUYỄN

# MỤC LỤC

TRANG PHỤ BÌA

LỜI CAM ĐOAN

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG, CÁC SƠ ĐỒ, CÁC HÌNH

**ĐẶT VẤN ĐỀ** ..... 1

**CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU** ..... 4

1.1. Sơ lược lịch sử sốt nhiễm khuẩn và cytokin ..... 4

1.2. Nghiên cứu sốt nhiễm khuẩn và cytokin trong nước và trên thế giới ..... 4

1.3. Một số khái niệm và định nghĩa hiện nay về nhiễm khuẩn huyết và sốt nhiễm khuẩn ..... 6

1.4. Tình hình sốt nhiễm khuẩn ..... 8

1.5. Triệu chứng lâm sàng ..... 9

1.6. Các xét nghiệm..... 10

1.7. Sinh lý bệnh của sốt nhiễm khuẩn và vai trò của cytokin..... 13

1.8. Rối loạn chức năng cơ quan trong nhiễm khuẩn huyết ..... 27

1.9. Điều trị..... 33

1.10. Một số yếu tố tiên lượng tử vong trong sốt nhiễm khuẩn trẻ em..... 40

**CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU** ..... 42

2.1. Đối tượng nghiên cứu..... 42

2.2. Phương pháp nghiên cứu ..... 44

**CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU** ..... 48

3.1. Đặc điểm chung dân số nghiên cứu..... 48

3.2. Tỷ lệ tử vong, rối loạn chức năng đa cơ quan và một số yếu tố liên quan đến tử vong ..... 48

3.3. Cytokin và cortisol trong máu với tử vong và rối loạn chức năng đa cơ quan..... 59

3.4. Liên quan giữa TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 và cortisol với nhau ..... 69

**CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN**..... 72

4.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu ..... 72

4.2. Tỷ lệ tử vong, rối loạn chức năng đa cơ quan và một số yếu tố liên quan đến tử vong ..... 73

4.3. Cytokin và cortisol máu với tử vong và rối loạn chức năng đa cơ quan..... 81

4.4. Liên quan giữa TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 và cortisol với nhau ..... 102

**KẾT LUẬN** ..... 108

**KIẾN NGHỊ**..... 109

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

# DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

## Danh mục các chữ viết tắt tiếng Việt

Chữ viết tắt	Nghĩa
Bilirubin tp	Bilirubin toàn phần
BN	Bệnh nhân
BVNĐ	Bệnh viện Nhi đồng
BVNTƯ	Bệnh viện Nhi Trung Ương
BVCR	Bệnh viện Chợ Rẫy
CS	Cộng sự
HA	Huyết áp
HSTC	Hồi sức tăng cường
KTC	Khoảng tin cậy
NKH	Nhiễm khuẩn huyết
RLCN	Rối loạn chức năng
SNK	Sốc nhiễm khuẩn
SDD	Suy dinh dưỡng
TKTU	Thần kinh trung ương
TPHCM	Thành phố Hồ Chí Minh
TCLS	Triệu chứng lâm sàng
TC	Tiểu cầu
VK	Vi khuẩn

## Danh mục các chữ viết tắt tiếng nước ngoài

Chữ viết tắt	Chữ gốc - nghĩa
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone
ALT	Alanine transaminase
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation - Bảng điểm đánh giá độ nặng của bệnh lý cấp và mãn tính.
APLS	Advanced Pediatric Life Support - Hồi sức nâng cao
ARDS	Acute respiratory distress syndrome - Hội chứng nguy kịch hô hấp cấp
ATP	Adenosin triphosphat
BE	Base Excess - Kiềm dư
CARS	Compensatory anti - inflammatory response syndrome - Hội chứng kháng viêm bù trừ
CRH	Corticotropin - releasing hormone
CRP	C - reactive protein - Protein phản ứng C
CRT	Capillary refill time - thời gian phục hồi màu da
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapies - Điều trị thay thế thận liên tục
CVP	Central venous pressure – áp lực tĩnh mạch trung tâm
CVVH	Continuous Veno - Venous Hemofiltration - Lọc máu liên tục tĩnh mạch-tĩnh mạch
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation - Đông máu nội mạch lan tỏa
DNA	Acid Deoxyribo Nucleic
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation - Cung cấp oxy qua màng ngoài cơ thể
FiO <sub>2</sub>	Fraction of Inspired Oxygen - Thành phần oxy của khí hít vào
GEE	Generalized Estimating Equations

Hct	Hematocrite - Dung tích hồng cầu
Hb	Hemoglobin - Huyết sắc tố
HMGB1	High Mobility Group Box-1 - Protein nhóm chuyển động nhanh
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
INF	Interferon
INR	International Normalized Ratio - Chỉ số bình thường hóa quốc tế
IPSCC	International Pediatrics Sepsis Consensus Conference - Hội nghị Quốc tế thống nhất về nhiễm khuẩn huyết trẻ em
IVIG	Intravenous Immunoglobulin - immunoglobulin truyền tĩnh mạch
LPS	LipoPolySaccharides
M-CSF	Monocyte Colony Stimulating Factor - Yếu tố kích thích dòng bạch cầu đơn nhân
M	Mean - Trị số trung bình
MDF	Myocardiac depressant factor - Yếu tố ức chế cơ tim
NO	Nitric oxide
PAF	Platelet Activation Factor - Yếu tố hoạt hóa tiểu cầu
PAI-1	Plasminogen active inhibitor 1 - Chất ức chế hoạt hóa plasminogen-1
PaCO <sub>2</sub>	Partial Pressure of Carbon dioxide in Arterial blood - Phân áp CO <sub>2</sub> trong máu động mạch
PaO <sub>2</sub>	Partial Pressure of Oxygen in Arterial blood - Phân áp O <sub>2</sub> trong máu động mạch
PCR	Polymerase chain reaction - Phản ứng khuếch đại chuỗi gen
PRISM	Pediatric Risk of Mortality Score - Thang điểm nguy cơ tử vong ở trẻ
PSI	Physiologic Stability Index - Chỉ số ổn định sinh lý

ROC	Receiver Operating Characteristic - Diện tích dưới đường cong
SaO <sub>2</sub>	Saturation of arterial oxygen - Độ bão hòa oxy máu động mạch
SD	Standard deviation - Độ lệch chuẩn
SpO <sub>2</sub>	Saturation of Pulse oxygen - Độ bão hòa oxy máu đo qua da
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome- Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống
STNFR	Solute tumor necrosis factor receptor - Thụ thể hòa tan của TNF
TF	Tissue factor - Yếu tố mô
TLR4	Toll Like receptor 4 - Thụ thể Toll like 4
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor - alpha - Yếu tố hoại tử u alpha
TCK	Temp de cephalin kaolin - Thời gian cephalin kaolin
TQ	Temp de Quick - Thời gian Quick

---

# DANH MỤC CÁC BẢNG, CÁC SƠ ĐỒ, CÁC HÌNH

## Danh mục các bảng

Bảng	Tên bảng	Trang
Bảng 1.1	Tiêu chuẩn về nhịp tim, nhịp thở, HA tâm thu và bạch cầu theo tuổi	6
Bảng 1.2	Một số nghiên cứu cytokin trong NKH về độ nặng của bệnh	24
Bảng 1.3	Tóm tắt các thử nghiệm điều trị dựa trên TNF- $\alpha$	36
Bảng 1.4	Tóm tắt các thử nghiệm dùng kháng thụ thể IL-1 $\beta$	37
Bảng 3.1	Tỷ lệ RLCN cơ quan	49
Bảng 3.2	Tỷ lệ RLCN đa cơ quan	49
Bảng 3.3	Đặc điểm dịch tể học và tử vong	50
Bảng 3.4	Hội chứng đáp ứng viêm toàn thân tại thời điểm chẩn đoán	50
Bảng 3.5	Biểu hiện lâm sàng của sốc lúc chẩn đoán	51
Bảng 3.6	RLCN cơ quan và tử vong	52
Bảng 3.7	Phân tích đa biến RLCN các cơ quan và tử vong tại thời điểm T0	53
Bảng 3.8	Phân tích đa biến RLCN các cơ quan và tử vong vào thời điểm T6	53
Bảng 3.9	Phân tích đa biến RLCN các cơ quan và tử vong vào thời điểm T24	53
Bảng 3.10	Liên quan RLCN đa cơ quan và tử vong tại thời điểm chẩn đoán	54
Bảng 3.11	Giá trị tiên lượng tử vong theo thang điểm PRISM	55
Bảng 3.12	Một số trị số huyết học và tử vong tại T0	56
Bảng 3.13	Một số trị số sinh hóa máu và tiên lượng.	57
Bảng 3.14	Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến tử vong	57
Bảng 3.15	Diễn tiến lactate máu theo thời gian của nhóm sống và tử	58
Bảng 3.16	Lactate máu tại các thời điểm với tử vong	58
Bảng 3.17	Khảo sát giá trị phân cách của lactate máu tại các thời điểm với tử vong	58
Bảng 3.18	Nồng độ cytokin và cortisol trong máu tại các thời điểm nghiên cứu	59



---

Bảng 3.19	Mối liên quan giữa cytokin với RLCN các cơ quan tại T0	60
Bảng 3.20.	Mối liên quan giữa cytokin với RLCN $\geq 2$ cơ quan tại T0	61
Bảng 3.21	Mối liên quan giữa cytokin với RLCN 6 cơ quan tại T0	61
Bảng 3.22	Mối liên quan giữa cytokin với RLCN các cơ quan tại T6	62
Bảng 3.23	Mối liên quan giữa cytokin với RLCN $\geq 2$ cơ quan tại T6	62
Bảng 3.24	Mối liên quan giữa cytokin với RLCN $\geq 3$ cơ quan tại T6	63
Bảng 3.25	Mối liên quan giữa cytokin với RLCN các cơ quan tại T24	63
Bảng 3.26	Mối liên quan giữa cytokin với RLCN $\geq 2$ cơ quan tại T24	64
Bảng 3.27	Mối liên quan giữa cytokin với RLCN 6 cơ quan tại T24	64
Bảng 3.28	Phân tích mối liên quan giữa cortisol với RLCN các cơ quan	64
Bảng 3.29	Liên quan nồng độ cytokin, cortisol tại các thời điểm với tử vong	65
Bảng 3.30	Phân tích mối liên quan giữa cortisol với tử vong	66
Bảng 3.31	Phân tích thay đổi nồng độ IL-1 $\beta$ theo thời gian giữa nhóm tử và sống.	66
Bảng 3.32	Phân tích thay đổi nồng độ IL-6 theo thời gian giữa nhóm tử và sống	67
Bảng 3.33	Phân tích thay đổi nồng độ IL-10 theo thời gian giữa nhóm tử và sống.	67
Bảng 3.34	Phân tích thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$ theo thời gian giữa nhóm tử và sống.	68
Bảng 3.35	Hệ số tương quan của cytokin tại thời điểm T0	69
Bảng 3.36	Hệ số tương quan của cytokin tại thời điểm T6	70
Bảng 3.37	Hệ số tương quan của cytokin tại thời điểm T24	71

---

## Danh mục các sơ đồ

	<b>Tên sơ đồ - biểu đồ</b>	<b>Trang</b>
Sơ đồ 1.1	Tóm tắt sinh lý bệnh của SNK	14
Sơ đồ 1.2	Liên quan giữa gây viêm và kháng viêm trong NKH	24
Sơ đồ 1.3	Lưu đồ chẩn đoán và điều trị suy thượng thận trong SNK	31
Sơ đồ 1.4	Lưu đồ xử trí bệnh nhi SNK khuyến cáo của IPSCC-2008	39
Sơ đồ 2.1	Lưu đồ nghiên cứu	46
Sơ đồ 4.1	Hoạt hóa trục hạ đồi - tuyến yên - thượng thận và tương tác với tình trạng viêm	99
Sơ đồ 4.2	Điều hòa tổng hợp IL-10 bởi nội độc tố và TNF- $\alpha$	102
Sơ đồ 4.3	Diễn tiến của gây viêm và kháng viêm trong NKH	105

## Danh mục các hình

	<b>Tên hình</b>	<b>Trang</b>
Hình 1.1.	Thay đổi nồng độ IL-6 trong NKH do não mô cầu	20
Hình 3.1.	Tỷ lệ tử vong	48
Hình 3.2.	Thang điểm PRISM ở nhóm sống và tử vong	54
Hình 3.3.	Diện tích dưới đường cong ROC của điểm PRISM	55
Hình 3.4.	Diện tích dưới đường cong ROC của lactate máu	59
Hình 3.5.	Thay đổi nồng độ IL-1 $\beta$	66
Hình 3.6.	Thay đổi nồng độ IL-6	67
Hình 3.7.	Thay đổi nồng độ IL-10	68
Hình 3.8.	Thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$	68
Hình 4.1.	Thay đổi lactate máu giữa nhóm tử và nhóm sống	77
Hình 4.2.	Diễn tiến của một số cytokin và cortisol máu sau tiêm nội độc tố	83
Hình 4.3.	Thay đổi nồng độ TNF- $\alpha$ trong nghiên cứu của Florence Riches	87