

MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN VỚI RỐI LOẠN ĐÔNG MÁU Ở BỆNH NHÂN SEPSIS TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỜI TRUNG ƯƠNG NĂM 2019

Đoàn Duy Thành¹, Phan Thị Thanh Hoa¹,
Đông Phú Khiêm¹, Nguyễn Thế Hưng¹, Phạm Ngọc Thạch¹.

Mục tiêu: nhận xét một số yếu tố liên quan với rối loạn đông máu (RLĐM) ở bệnh nhân sepsis -3 tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương (NHTD) năm 2019. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang, tiến cứu, sử dụng thuật toán xác định mối liên quan của SIC và một số yếu tố, bệnh nhân (BN) được chẩn đoán sepsis theo SSC (Surviving sepsis campaign) - 2016 tại NHTD, đánh giá SIC trong 24 giờ đầu nhập viện. **Kết quả và kết luận:** 102 BN nghiên cứu, tuổi trung bình là 57, nam chiếm 75%, tỉ lệ sốc nhiễm khuẩn là 65%, điểm SOFA trung bình là 9, tỉ lệ SIC là 70,5%, BN có điểm SOFA càng cao thì tỉ lệ RLĐM càng cao ($p = 0,002$), chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ SIC giữa nhóm có và chưa có sốc, có và không có bệnh nền; nguy cơ tử vong, nặng xin về ở nhóm có SIC cao hơn nhóm không có SIC ($p = 0,08$); BN có chảy máu mức độ vừa và nặng trên lâm sàng có nguy cơ tử vong cao hơn 2.8 lần so với nhóm không có chảy máu hoặc chảy máu nhẹ ($p = 0,02$), BN giảm đông (A5 Extem < 34mm) có tỉ lệ tử vong cao gấp 1,9 lần nhóm Rotem bình thường hoặc tăng đông ($p = 0,03$).

Từ khóa: Rối loạn đông máu, sepsis - 3, SIC, yếu tố liên quan.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết (sepsis - 3) là bệnh lý nặng, được SSC (Chiến dịch cải thiện sống sót bệnh nhiễm trùng máu) - 2016 định nghĩa đáp ứng của cơ thể đối với nhiễm trùng bị mất kiểm soát, gây nên rối loạn các cơ quan đe dọa tính mạng^[3]. Rối loạn đông máu do sepsis (SIC) là vấn đề thường gặp, làm nặng thêm tình trạng bệnh, ảnh hưởng tới kết quả đầu ra. Nghiên cứu của Nhật Bản ghi nhận có hơn 60% bệnh nhân có rối loạn đông máu do sepsis (SIC: sepsis induced coagulopathy), tỉ lệ tử vong sau điều trị là 33,6%^[1]. Việc chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời tình trạng SIC là điều cần thiết. Có nhiều cơ chế gây SIC đã được nghiên cứu và báo cáo^[4]. Hiểu biết về cơ chế bệnh sinh và một vài yếu tố liên quan sẽ giúp các nhà lâm sàng trong việc chẩn đoán sớm, xử trí kịp thời, tiên lượng

tốt hơn trong quá trình theo dõi điều trị. Chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu bước đầu nhận xét về một vài yếu tố liên quan với rối loạn đông máu ở bệnh nhân sepsis tại NHTD năm 2019.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu: tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán sepsis (theo SSC 2016) tại NHTD cơ sở Giải Phóng và cơ sở Kim Chung.

Tiêu chuẩn chẩn đoán sepsis: theo SSC 2016^[3], BN có biểu hiện nhiễm khuẩn (đã có bằng chứng hoặc còn nghi ngờ), có rối loạn chức năng cơ quan được đánh giá bằng thang điểm SOFA thay đổi cấp tính ≥ 2 điểm.

Tiêu chuẩn chẩn đoán SIC: khi điểm SIC ≥ 4 tính theo bảng sau^[4]:

	Điểm	Tiêu chí SIC
Số lượng tiểu cầu	2	< 100G/L
	1	≥ 100 , < 150
PT (INR)	2	> 1,4
	1	> 1,2, $\leq 1,4$
Điểm SOFA	2	≥ 2
	1	1

¹Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 20/10/2020.

Ngày phân biệt xong: 05/12/2020.

Ngày duyệt đăng: 03/02/2021.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Đoàn Duy Thành, Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Điện thoại: 0936 248 188. E-mail: drthanhnhtd@gmail.com

Tiêu chuẩn loại trừ: các BN mắc bệnh máu ác tính, bệnh máu mạn tính, các BN đã truyền huyết tương tươi, tủa lạnh, khối tiểu cầu trước nhập viện 48h, các BN đang điều trị chống đông.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang, tiến cứu.

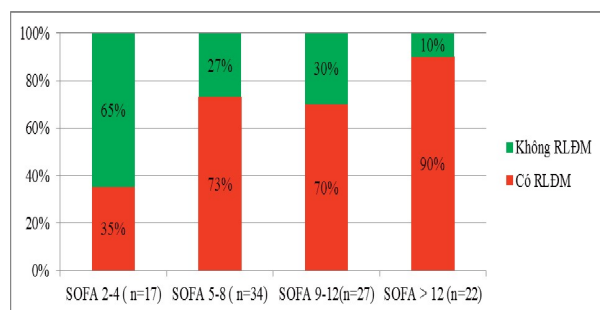
Thu thập và xử lý số liệu: thông tin bệnh nhân được thu thập số liệu bằng bệnh án nghiên cứu, xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê toán học SPSS 20.0, sử dụng các thuật toán xác suất thống kê đánh giá một số yếu tố liên quan với SIC.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: trong 102 BN sepsis đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, chúng tôi phân tích thấy: tuổi trung bình mắc bệnh là 57, nhóm tuổi mắc bệnh phổ biến nhất là 35 - 60 tuổi (chiếm 48%), nam có tỉ lệ mắc bệnh cao hơn nữ (75%), tỉ lệ mắc bệnh nền là 64%, chủ yếu là xơ gan (27%), các bệnh tim mạch (16%), đái tháo đường (13%), ngoài ra có HIV, lupus và bệnh khác. Đường vào chủ yếu của sepsis là hô hấp (41,2%), tiêu hóa (25,5%), da niêm mạc (13,7%), thần kinh trung ương (5,9%), tiết niệu (3,7%), khác (9,8%). Trong số 102 ca, có 39 ca cấy máu dương tính (38%), trong đó có sự có mặt của đại diện các vi khuẩn Gram âm, Gram dương, nấm: *A. baumannii* (7 ca), *S. suis* (5 ca), *E. coli* (5 ca), *K. pneumoniae* (5 ca), *S. aureus*, *P. aeruginosa*... Trong số 102 ca, có 66 ca có sốc (chiếm 65%), điểm SOFA trung bình là $9 \pm 4,3$, cao nhất 19 điểm. Kết quả này cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Iba và CS (2019) trên 1498 BN tại Nhật Bản^[1], với điểm SOFA trung bình là 5, cao nhất 7 điểm.

Một số yếu tố liên quan với SIC

Liên quan giữa suy tạng và SIC. Kết quả được thể hiện trong đồ thị 1.



Đồ thị 1. Sự tương quan giữa điểm SOFA và tỉ lệ SIC

Đồ thị trên cho thấy: điểm SOFA càng cao, tỉ lệ rối loạn đông máu (RLĐM) càng cao; sự khác biệt giữa các nhóm này có ý nghĩa thống kê ($p = 0.002$). Các nghiên cứu cho thấy, quá trình viêm và rối loạn đông máu là hai quá trình gắn bó, tác động qua lại với nhau trong nhiễm khuẩn^[4,5]. Cơ chế bệnh sinh của RLĐM và đáp ứng viêm có chung sự khởi phát và lan truyền thực hiện bởi các túi vận chuyển ngoại bào EVs (extracellular vesicles)^[4,5]. Nhờ đó, quá trình SIC được khởi phát qua các con đường: 1. Hoạt hóa dòng thác đông máu và quá trình viêm đều do các sản phẩm của tế bào và mô bị tổn thương, các chất trung gian hóa học, các cytokins chứa trong các túi EVs (PAMPs, DAMPs, NETs, histon, IL - 1, IL - 6, TNFα...); 2. Tổn thương tế bào nội mạc mạch máu gây rối loạn hệ thống vi tuần hoàn, gây các cục huyết khối vi mạch; 3. Sự suy yếu của hệ thống tiêu sợi huyết (do kích hoạt quá mức chất ức chế tiêu sợi huyết PAI - 1) gây lắng đọng nhiều sợi fibrin trong lòng các vi mạch. 4. Sự ngưng kết tiểu cầu do tổn thương nội mạc mạch máu, tăng tạo yếu tố Von - Willerbrand, giảm ADAMTS 13, gây giảm tiểu cầu. 5. Giảm nồng độ các chất chống đông sinh lý, cũng gây tăng tạo các cục đông. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng thấy, 100% BN sepsis - 3 có tăng Ddimer, một sản phẩm thoái giáng của huyết khối, là bằng chứng của xuất hiện các cục đông trong lòng mạch^[2]. Chính sự lắng đọng fibrin, tăng tạo huyết khối vi mạch, gây ra rối loạn tuần hoàn vi mạch, giảm tưới máu cơ quan sẽ làm nặng quá trình suy tạng. Ngoài ra, trong giai đoạn muộn của RLĐM, chảy máu nhiều gây mất máu, giảm tưới máu cơ quan cũng góp phần làm nặng suy tạng. Do vậy, suy tạng và SIC có mối liên quan, song hành cùng nhau. Kiểm soát rối loạn đông máu vi mạch trong SIC là cơ sở để tránh suy tạng nặng hơn.

Liên quan giữa tình trạng sốc với SIC

Bảng 2. Sự liên quan giữa tình trạng sốc và tỉ lệ SIC

Sốc	Yếu tố	Số ca	Số ca có SIC	Tỷ lệ SIC	OR (CI 95%)	P
	Có	36	21	58%	1,3 (0,98 - 1,8)	
Không	66	51	77%	Tham chiếu		

Theo bảng 2, ta thấy, bệnh nhân sốc có tỉ lệ SIC cao hơn BN trong nhóm chưa có sốc, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Sốc là một biểu hiện của suy tạng, và RLĐM cũng được coi như một biểu hiện của suy tạng

trong sepsis. Kiểm soát tốt tình trạng rối loạn đông máu tại thời điểm nhập viện là điều cần thiết nhằm khôi phục tưới máu hệ thống vi tuần hoàn nói chung, tránh làm nặng hơn tình trạng suy tạng.

Liên quan giữa bệnh nền và SIC

Bảng 3. Liên quan giữa bệnh nền và tỉ lệ SIC

Yếu tố		Số ca	Số ca có SIC	Tỷ lệ SIC	OR (CI 95%)	P
Bệnh nền	Có	37	25	67,5%	0,981 (0,7 - 1,6)	0,89
	Không	65	46	70,7%		

Bảng kết quả trên cho thấy, tỉ lệ SIC ở nhóm bệnh nhân có bệnh nền và không có bệnh nền chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Liên quan giữa căn nguyên nhiễm khuẩn và SIC.

Kết quả nghiên cứu được thể hiện trong bảng 4:

Bảng 4. Liên quan giữa căn nguyên nhiễm khuẩn và SIC

Yếu tố		Số ca	Số ca có RLĐM	Tỷ lệ RLĐM
Căn nguyên	<i>S. aureus</i>	2	2	100%
	<i>S. suis</i>	5	5	100%
	<i>P. aeruginosae</i>	2	2	100%
	<i>K. pneumoniae</i>	5	4	80%
	Nấm	4	3	75%
	<i>E. coli</i>	5	3	60%
	<i>A. baumannii</i>	7	4	57%
	<i>C. tropicalis</i>	2	1	50%
	Khác	10	5	50%
Âm tính	63	35	62%	

Nhận xét: trong nghiên cứu chúng tôi, các bệnh sepsis do *Streptococcus suis* *P. aeruginosa*, *S. aureus* có tỷ lệ RLĐM 100%. Sepsis do căn nguyên khác có tỷ lệ thấp hơn, tỷ lệ theo căn nguyên lần lượt là *K. pneumoniae* 80%, *E. coli* 60%, nấm 75%. Nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ cấy máu dương tính đạt 39/ 102 ca, số lượng chưa đủ nhiều để đánh giá tình trạng SIC theo căn nguyên. Tuy nhiên, tùy vào từng căn nguyên và ái tính với tế bào nội mạc, tổ chức, tỉ lệ và tính chất RLĐM gây ra có thể khác nhau.

Liên quan giữa SIC và kết quả điều trị

Bảng 5. Liên quan giữa SIC và kết quả điều trị

Yếu tố		Kết quả điều trị		OR (CI 95%)	P
		Số ca	Tỷ lệ tử vong		
SIC	Không	30	33%	Yếu tố	0,08
	Có	72	53%		
Chảy máu vừa và nặng	Không	88	42%	Tham chiếu	0,02
	Có	14	79%		
A5Extem giảm	Không	24	37%	Tham chiếu	0,03
	Có	33	67%		

Nguy cơ tử vong và nặng xin về ở nhóm có RLĐM cao hơn nhóm không có rối loạn đông máu, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Bệnh nhân có chảy máu mức độ vừa và nặng trên lâm sàng có nguy cơ tử vong cao hơn 2,8 lần so với nhóm không có chảy máu hoặc chảy máu nhẹ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,02$).

Khi đánh giá đông máu bằng Rotem: Bệnh nhân có tình trạng giảm đông do giảm tiểu cầu và, hoặc fibrinogen (A5 Extem giảm) tại thời điểm nhập viện có nguy cơ tử vong cao 1,9 lần so với nhóm không giảm đông, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,03$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Ostrowski: những bệnh nhân giảm đông trên Rotem thường tiến tới suy tạng và tử vong, những bệnh nhân tại thời điểm nhập viện Rotem bình thường nếu sau đó tiến tới giảm đông có tỉ lệ tử vong đến 80%^[6]. Như vậy, tình trạng giảm đông trên xét nghiệm đông máu và mức độ chảy máu trên lâm sàng ở bệnh nhân sepsis có thể được coi là một công cụ tiên lượng mức độ nặng của BN sepsis.

KẾT LUẬN

Một số yếu tố liên quan tới rối loạn đông máu: tỷ lệ RLĐM tăng lên ở nhóm có điểm SOFA cao ($p = 0,002$); chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ RLĐM giữa các nhóm có sốc và chưa có sốc, có và không có bệnh nền; nhóm có SIC có tỉ lệ tử vong và nặng xin về cao hơn nhóm không có SIC ($p = 0,08$), nhóm có chảy máu mức độ vừa và nặng trên lâm sàng có nguy cơ tử vong cao hơn 2,8 lần so với nhóm không có chảy máu hoặc chảy máu nhẹ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,02$), nhóm có giảm đông trên Rotem (do giảm tiểu cầu và, hoặc fibrinogen, với A5 Axtem ≤ 34 mm) có tỉ lệ tử vong cao hơn 1,9 lần so với nhóm Rotem bình thường hoặc tăng đông ($p = 0,03$).

KHUYẾN NGHỊ

Tầm soát rối loạn đông máu sớm cho tất cả các bệnh nhân sepsis từ thời điểm nhập viện, đặc biệt là những bệnh nhân tình trạng suy tạng nặng. Xử trí tình trạng rối loạn đông máu từ sớm, kết hợp với điều trị nhiễm khuẩn, tránh để SIC diễn biến muộn gây giảm đông, chảy máu nhiều trên lâm sàng.

Chảy máu mức độ vừa và nặng trên lâm sàng ở BN sepsis là yếu tố tiên lượng nặng, khả năng tử vong cao.

A5 Extem trong Rotem giảm có thể coi là một trong các chỉ số giúp theo dõi và tiên lượng tình trạng bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Iba T., Di Nisio M., Levy J.H. et al (2017). New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ open*, 7 (9), e017046

2. Hoa P TT (2019), "Đặc điểm rối loạn đông máu của bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn tại bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương năm 2019", *Tạp chí truyền nhiễm Việt Nam*, 3(31)-2020

3. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al (2017). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive care medicine*, 43 (3), 304-377.

4. Iba T., Levy J.H., Raj A. et al (2019). Advance in the Management of Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Journal of clinical medicine*, 8 (5), 728.

5. Iba T, Ogura H. (2018). Role of extracellular vesicles in the development of sepsis-induced coagulopathy. *Journal of critical care*, (2018) 6:68.

6. Ostrowski S.R., Windeløv N.A., Ibsen M. et al (2013). Consecutive thrombelastography clot strength profiles in patients with severe sepsis and their association with 28-day mortality: a prospective study. *Journal of critical care*, 28 (3), 317. e311-317. e311.

FACTORS RELATED IN PATIENTS WITH SEPSIS - INDUCED COAGULARPATHY TREATED AT NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES IN 2019

Summary

Objects: Studying factors related to SIC at NHTD in 2019. **Subjects and methods:** Cross - sectional descriptive and prospective study, use mathematical statistic tests to analysis relationships of SIC. **Results and conclusions:** 102 patients involved the study, the average age was 57 years old, the proportion of male was 75%, septic shock appeared in 65% of patients, the average SOFA score was 9, the prevalence of SIC was 70.5%; some relationships of SIC: the higher SOFA score was , the higher the rate of

SIC was ($p = 0.002$), there was not statistic differences between with and without shock group, with or without underlying disease, the mortality of group with SIC was higher than without SIC ($p = 0.08$), the rate of death of patients with severe bleeding was 2.8 times as high as whom without or mild hemorrhage ($p = 0.02$), the mortality of patients with hypocoagulations (A5 Extem < 34mm) was 1.9 times as high as whose hypercoagulation or normal status in rotem ($p = 0.03$).

Key words: Coagularpathy, sepsis-3, SIC, factors related to SIC.

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT SINH HỌC PHÂN TỬ ĐỂ XÁC ĐỊNH CÁC KIỂU HUYẾT THANH CỦA LIÊN CẦU TAN HUYẾT NHÓM B PHÂN LẬP TỪ ĐƯỜNG SINH DỤC PHỤ NỮ MANG THAI

Trần Quang Hanh¹, Nguyễn Việt Lượng², Đỗ Ngọc Ánh².

Mục tiêu: ứng dụng các kỹ thuật sinh học phân tử để giám định và xác định các kiểu huyết thanh của liên cầu tan huyết nhóm B phân lập từ đường sinh dục phụ nữ mang thai 35 - 37 tuần. **Đối tượng và phương pháp:** 69 chủng vi khuẩn liên cầu tan huyết nhóm B được phân lập từ phụ nữ mang thai 35 - 37 tuần tại Bệnh viện Sản - Nhi tỉnh Nghệ An trong thời gian từ tháng 5/2018 đến 7/2019. Các chủng vi khuẩn liên cầu tan huyết nhóm B được giám định loài bằng nhộm Gram, thử nghiệm CAMP và sử dụng cặp mồi đặc hiệu khuếch đại gen *dltS*. Các kiểu huyết thanh được xác định bằng kỹ thuật PCR đa mồi. **Kết quả:** nghiên cứu đã xác định được 7 kiểu huyết thanh Ia, Ib, II, III, V, VI, VII ở phụ nữ mang thai 35 - 37 tuần. Trong đó, kiểu III (n = 27/69; 39,13%) và V (n = 22/69; 31,89%) chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo lần lượt là kiểu Ia (n = 8/69; 11,59%), VI (n = 8/69; 11,59%), Ib (n = 2/69; 2,90%), II (n = 1/69; 1,45%) và VII (n = 1/69; 1,45%). Các kiểu huyết thanh IV, VIII và IX không xuất hiện trong nghiên cứu này. **Kết luận:** đây là nghiên cứu đầu tiên xác định các kiểu huyết thanh của liên cầu tan huyết nhóm B phân lập từ người tại Việt Nam. **Khuyến nghị:** cần có thêm các nghiên cứu khác để làm rõ hơn phân bố các kiểu huyết thanh của liên cầu tan huyết nhóm B ở Việt Nam.

Từ khóa: sinh học phân tử, liên cầu tan huyết nhóm B, kiểu huyết thanh.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Liên cầu tan huyết nhóm B (Group B *Streptococcus*, GBS), còn gọi là *Streptococcus agalactiae*, có khả năng gây bệnh ra các bệnh cảnh trầm trọng ở trẻ sơ sinh, người già và người có hệ miễn dịch bị tổn thương với tỷ lệ mắc và tử vong cao^{[1],[2]}. Một phân tích đa trung tâm trên toàn thế giới cho thấy, trung bình có khoảng 49 trong tổng 100.000 trẻ sơ sinh bị nhiễm trùng GBS xâm lấn. Nguyên nhân chủ yếu là do lây truyền từ mẹ trong quá trình chuyển dạ^[3]. Ước tính khoảng 10% đến 30% phụ nữ mang thai nhiễm liên cầu tan huyết nhóm B không có triệu chứng^[2]. Nhiễm GBS ở phụ nữ mang thai liên quan tới 10 - 60% các trường hợp xảy thai và thai chết non^{[2],[3]}. Do vậy, chẩn đoán và

điều trị và dự phòng nhiễm GBS ở phụ nữ mang thai có vai trò rất quan trọng đối với trẻ sinh ra^[4].

Dựa vào cấu kháng nguyên bề mặt, liên cầu tan huyết nhóm B được chia làm 10 kiểu huyết thanh với tên gọi là Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, and IX^[2]. Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy, phân bố các kiểu huyết thanh thay đổi theo khu vực địa lý. Tuy nhiên, chiếm ưu thế nhất thường là kiểu huyết thanh III, tiếp theo là các kiểu huyết thanh Ia, Ib, II và V^{[2],[5]}. Do kiểu huyết thanh được xác định là yếu tố độc lực quan trọng nên xác định nhiễm và kiểu huyết thanh của vi khuẩn GBS ở mẹ không chỉ giúp ngăn ngừa nhiễm ở trẻ đẻ ra mà còn góp phần cung cấp dữ liệu dịch tễ, phát triển vắc xin an toàn, phù hợp để phòng chống tác hại GBS^[5].

Ở Việt Nam đã có một số nghiên cứu xác định tỷ lệ nhiễm GBS ở phụ nữ mang thai nhưng chưa có nghiên cứu nào xác định các kiểu huyết thanh của vi khuẩn này. Theo Trung tâm kiểm soát và phòng chống bệnh tật Hoa Kỳ, xác định nhiễm và kiểu huyết thanh của GBS ở phụ nữ

¹Bệnh viện Sản - Nhi tỉnh Nghệ An. ²Học viện Quân y.

Ngày nhận bài: 08/10/2020.

Ngày phân biệt xong: 15/12/2020.

Ngày duyệt đăng: 03/02/2021.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Trần Quang Hanh, Bệnh viện Sản - Nhi tỉnh Nghệ An.

Điện thoại: 0919753567. E-mail: tranquanghanh@yahoo.com.