

**KHẢO SÁT RỐI LOẠN MIỄN DỊCH THỂ DỊCH Ở BỆNH NHI
NHIỄM TRÙNG HUYẾT TẠI KHOA NHI CẤP CỨU - HỒI SỨC
TÍCH CỰC VÀ CHỐNG ĐỘC, BỆNH VIỆN PHỤ SẢN NHI ĐÀ NẴNG**

Võ Hữu Hội*, Võ Tấn Nga
Bệnh viện Phụ Sản Nhi Đà Nẵng
*Email: drhoi77@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nhiễm trùng huyết có sinh lý bệnh phức tạp với nhiều cơ chế đa dạng và không đặc hiệu. **Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát tình trạng rối loạn miễn dịch thể dịch và mối liên quan giữa nồng độ các kháng thể miễn dịch với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tỷ lệ tử vong trong 28 ngày ở bệnh nhi nhiễm trùng huyết. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 91 bệnh nhi nhiễm trùng huyết tại khoa Hồi sức Nhi - Bệnh viện Phụ Sản Nhi Đà Nẵng từ 1/2020 - 1/2022. Tiến hành lấy máu bệnh nhi để lượng giá kháng thể IgG, IgM, IgA, IgE ngay sau khi trẻ được chẩn đoán nhiễm trùng huyết. Đánh giá triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và theo dõi trẻ đến 28 ngày để ghi nhận kết quả điều trị (sống hay tử vong). **Kết quả:** Tỷ lệ giảm nồng độ kháng thể IgG, IgM, IgA so với giá trị tham chiếu là 25,3%; 14,3% và 15,4%. Tỷ lệ tăng nồng độ kháng thể IgG, IgM, IgA, IgE lần lượt là 38,4%; 26,4%; 20,9% và 11,0%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ kháng thể IgG và IgM với tỷ lệ sốc, suy đa cơ quan, $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 28 ngày giữa 2 nhóm nồng độ IgG giảm và tăng ($p > 0,05$). **Kết luận:** Có tình trạng rối loạn miễn dịch thể dịch ở trẻ nhiễm trùng huyết nhưng không có giá trị tiên lượng tử vong trong 28 ngày.

Từ khóa: Globulin miễn dịch, tỷ lệ tử vong, nhiễm trùng huyết.

ABSTRACT

**INVESTIGATION OF HUMORAL IMMUNE DISORDERS
IN CHILDREN WITH SEPSIS IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT
AT DA NANG HOSPITAL FOR WOMEN AND CHILDREN**

Vo Huu Hoi*, Vo Tan Nga
Da Nang Hospital for Women and Children

Background: Sepsis has a complex pathophysiology with several diverse and nonspecific mechanisms. **Objectives:** To investigate humoral immune disorders and the correlation between immunoglobulin levels and some clinical, subclinical characteristics and 28-day mortality in children with sepsis. **Materials and method:** A descriptive cross-sectional study of 91 children with sepsis treated in Pediatric Intensive Care Unit in Da Nang Hospital for Women and Children from January 2020 to January 2022. Collecting blood samples to evaluate IgG, IgM, IgA, IgE levels at the time when children were just diagnosed with sepsis. Assessing some clinical symptoms and subclinical characteristics and following up children up to 28 days to record the treatment results (survival or death). **Results:** The number of children with low levels of IgG, IgM, IgA accounted for 25.3%, 14.3% and 15.4%, respectively. The percentage of pediatric patients with high levels of IgG, IgM, IgA, IgE was 38.4%; 26.4%; 20.9% and 11.0%, respectively. There was a statistically significant difference between septic shock, multiorgan dysfunction syndrome with IgG and IgM levels, $p < 0.05$. There was no difference in 28-day mortality between two groups of low and high IgG levels ($p > 0.05$). **Conclusion:** There were humoral immune disorders in children with sepsis, but the levels of immunoglobulins had no predictive values for 28-day mortality.

Keywords: Immunoglobulins, mortality, sepsis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng huyết (NTH) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn thế giới đặc biệt ở trẻ em, ước tính có 7,5 triệu ca tử vong hàng năm [5]. NTH có sinh lý bệnh phức tạp với nhiều cơ chế đa dạng và không đặc hiệu. Trong đó rối loạn điều hòa miễn dịch giữa phản ứng viêm và chống viêm góp phần đưa đến tình trạng suy chức năng đa cơ quan (MODS) và tử vong. Nhiều nghiên cứu đã đưa bằng chứng về tình trạng ức chế miễn dịch trong NTH nặng, cơ chế phản ứng chống viêm, chết tế bào chương trình chiếm ưu thế. Bạch cầu giảm đặc biệt là tế bào lympho B, đưa đến sản xuất các kháng thể miễn dịch bị thiếu hụt. Tuy nhiên, các thử nghiệm được tiến hành ở các nhóm nhỏ và chưa có nhiều nghiên cứu ở bệnh nhi NTH. Xuất phát từ những vấn đề nêu trên, nghiên cứu “Khảo sát rối loạn miễn dịch thể dịch ở bệnh nhi nhiễm trùng huyết tại khoa Nhi Cấp cứu - Hồi sức tích cực và chống độc, Bệnh viện Phụ sản nhi Đà Nẵng” được thực hiện với mục tiêu: Khảo sát tình trạng rối loạn miễn dịch thể dịch và mối liên quan giữa nồng độ các kháng thể miễn dịch với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tỷ lệ tử vong trong 28 ngày ở bệnh nhi NTH.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhi từ 01 tháng đến 16 tuổi được chẩn đoán NTH điều trị tại khoa Hồi sức nhi-Bệnh viện Phụ Sản Nhi Đà Nẵng trong thời gian từ 1/2020 - 1/2022.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Có ổ nhiễm khuẩn hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn kèm hội chứng đáp ứng viêm toàn thân xác định khi thỏa mãn ít nhất 2/4 tiêu chuẩn, 1 trong 2 tiêu chuẩn bắt buộc là có bất thường về thân nhiệt và bạch cầu máu ngoại vi [1], [2], [6]:

+ Nhiệt độ > 38°C hoặc < 36°C

+ Nhịp tim nhanh theo tuổi hoặc nhịp tim chậm ở trẻ dưới 1 tuổi

+ Thở nhanh theo tuổi

+ Bạch cầu tăng hoặc giảm theo tuổi (>12.000/mm³ hay < 4.000/mm³) hay bạch cầu non > 10%.

+ Có kết quả cấy máu dương tính.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhi tiền sử đã được chẩn đoán xác định suy giảm miễn dịch, bị hội chứng thận hư, bệnh lý ác tính, dùng các thuốc ức chế miễn dịch, corticoid, globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch trong vòng 3 tháng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- **Cỡ mẫu:** Lấy mẫu thuận tiện.

- **Các bước nghiên cứu:**

Mỗi bệnh nhi được chọn theo tiêu chuẩn chọn bệnh sẽ được lập phiếu nghiên cứu ghi nhận các thông tin phù hợp nội dung nghiên cứu. Tiến hành thăm khám lâm sàng và chỉ định cận lâm sàng. Trong đó xét nghiệm cấy máu được lấy 1 lần sau khi thăm khám có các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng nghi ngờ NTH và trước khi dùng kháng sinh. Xét nghiệm định lượng nồng độ kháng thể miễn dịch được lấy mẫu máu (2ml) ngay sau khi bệnh nhi được chẩn đoán NTH. Theo dõi đánh giá kết quả điều trị (sống hay tử vong) trong vòng 28 ngày.

- **Xử lý số liệu:** Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

- **Tiêu chuẩn đánh giá:**

Nồng độ các kháng thể miễn dịch IgA, IgG, IgM, IgE được so sánh với khoảng tham chiếu bình thường theo tuổi theo phác đồ Bộ Y tế 2015 [2], được chia thành 3 nhóm:

+ Bình thường: nồng độ kháng thể trung bình (giới hạn dưới – giới hạn trên) theo tuổi.

+ Giảm: nồng độ kháng thể < giới hạn dưới theo tuổi.

+ Tăng: nồng độ kháng thể > giới hạn trên theo tuổi.

Bảng 1. Nồng độ các kháng thể IgA, IgG, IgM, IgE bình thường theo tuổi [2]

Tuổi	IgA (g/l)	IgG(g/l)	IgM(g/l)
1 tháng	0,1 - 0,3	4,6 - 8,6	0,2 - 0,7
3 tháng	0,1 - 0,4	2,9 - 5,5	0,3 - 0,8
6tháng	0,2 - 0,6	2,3 - 4,4	0,3 - 0,9
1 tuổi	0,2 - 0,8	3,3 - 6,2	0,5 - 1,3
3 tuổi	0,3 - 1,2	4,8 - 8,9	0,5 - 1,5
5 - 9 tuổi	0,4 - 1,6	5,5 - 11,5	0,5 - 1,5
15 tuổi	0,5 - 2,0	6,5 - 12,3	0,5 - 1,6
IgE (UI/ml)	Nam	0 - 230	
	Nữ	0 - 170	

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tình trạng rối loạn miễn dịch thể dịch ở bệnh nhi NTH

Bảng 2. Nồng độ các kháng thể miễn dịch ở bệnh nhi NTH

Nồng độ kháng thể		n	Tỷ lệ %	Trung vị (25%-75%)
IgG (mg/dl)	Giảm	23	25,3	585,0 (356 - 818,3)
	Bình thường	33	36,3	
	Tăng	35	38,4	
	Tổng	91	100,0	
IgM (mg/dl)	Giảm	13	14,3	78,0 (52,0 - 133,5)
	Bình thường	54	59,3	
	Tăng	24	26,4	
	Tổng	91	100,0	
IgA (mg/dl)	Giảm	14	15,4	52,0 (32,0 - 87,0)
	Bình thường	58	63,7	
	Tăng	19	20,9	
	Tổng	91	100,0	
IgE (UI/ml)	Giảm	0	0,0	50,4 (7,3 - 137,9)
	Bình thường	81	89,0	
	Tăng	10	11,0	
	Tổng	91	100,0	

Nhận xét: Tỷ lệ giảm nồng độ kháng thể IgG, IgM, IgA so với giá trị tham chiếu của các lứa tuổi tương ứng là 25,3%; 14,3% và 15,4%. Tỷ lệ tăng nồng độ kháng thể IgG, IgM, IgA, IgE là 38,4%; 26,4%; 20,9% và 11,0%.

3.2. Mối liên quan giữa rối loạn miễn dịch thể dịch với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng, tỷ lệ tử vong trong 28 ngày:

Bảng 3. Phân bố nồng độ kháng thể IgG theo tình trạng sốc và MODS

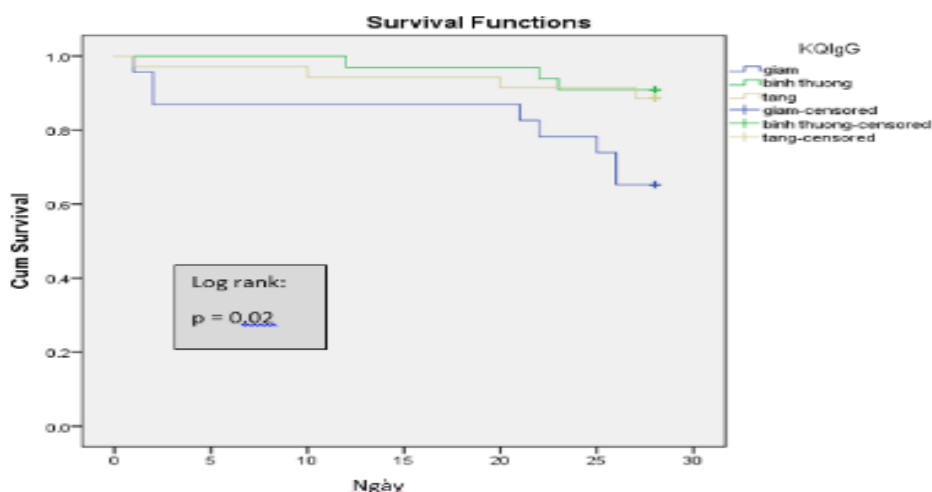
Nồng độ IgG		Đặc điểm					
		Sốc			MODS		
		Có	Không	Tổng	Có	Không	Tổng
Giảm	n	11	12	23	16	7	23
	%	47,8	52,2	100,0	69,6	30,4	100,0
Bình thường	n	7	26	33	13	20	33
	%	21,2	78,8	100,0	39,4	60,6	100,0
Tăng	n	2	33	35	9	26	35
	%	5,7	94,3	100,0	25,7	74,3	100,0
p		0,001			0,004		

Nhận xét: Tỷ lệ sốc và MODS trong nhóm giảm IgG cao hơn so với 2 nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

Bảng 4. Phân bố nồng độ kháng thể IgM theo tình trạng sốc và MODS

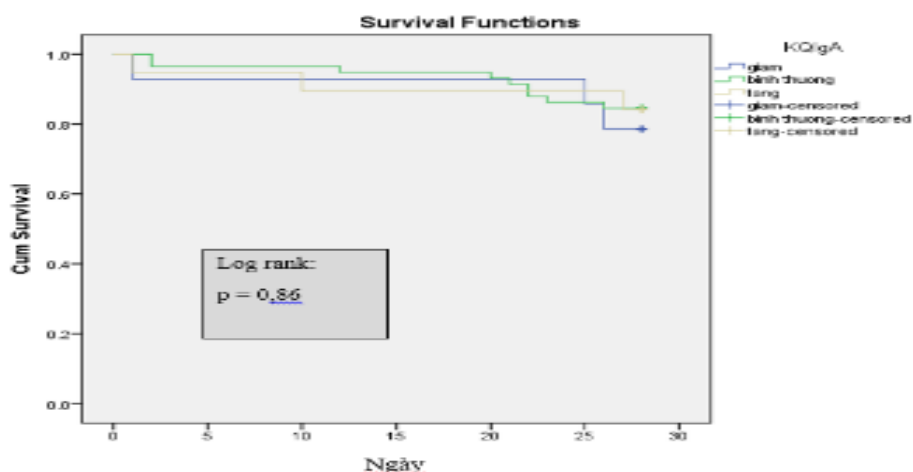
Nồng độ IgM		Đặc điểm					
		Sốc			MODS		
		Có	Không	Tổng	Có	Không	Tổng
Giảm	n	5	8	13	8	5	13
	%	38,5	61,5	100,0	61,5	38,5	100,0
Bình thường	n	14	40	54	28	26	54
	%	25,9	74,1	100,0	51,9	48,1	100,0
Tăng	n	1	3	4	2	2	4
	%	4,2	95,8	100,0	8,3	91,7	100,0
p		0,03			< 0,001		

Nhận xét: Tỷ lệ sốc và MODS trong nhóm giảm IgM cao hơn so với 2 nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.



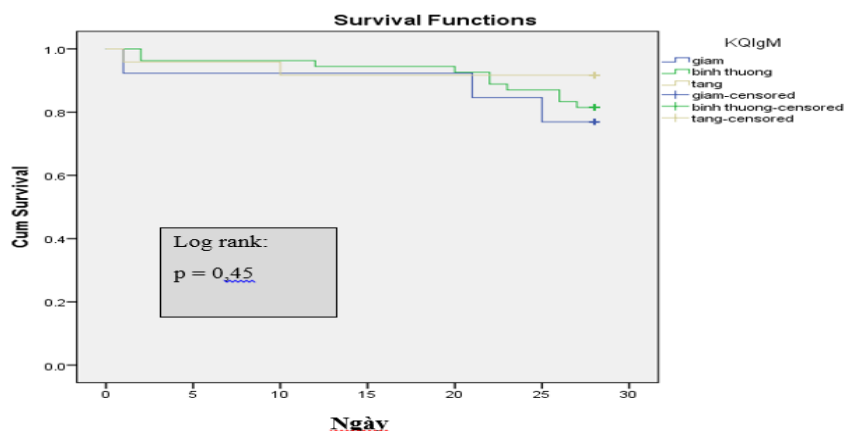
Biểu đồ 1. Đường cong Kaplan – Meier của nồng độ kháng thể IgG và khả năng sống sót trong 28 ngày

Nhận xét: Khả năng sống sót trong 28 ngày ở nhóm nồng độ kháng thể IgG bình thường là cao nhất, thấp nhất là nhóm giảm IgG, $p = 0,02$.



Biểu đồ 2. Đường cong Kaplan – Meier của nồng độ kháng thể IgA và khả năng sống sót trong 28 ngày

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về khả năng sống sót trong 28 ngày giữa các nhóm nồng độ kháng thể IgA, $p = 0,86$.



Biểu đồ 3. Đường cong Kaplan – Meier của nồng độ kháng thể IgM và khả năng sống sót trong 28 ngày

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về khả năng sống sót trong 28 ngày giữa các nhóm nồng độ kháng thể IgM, $p = 0,45$.

Bảng 5. Mô hình hồi quy Cox một số yếu tố ảnh hưởng đến sống còn trong 28 ngày

Yếu tố		HR	95% CI	p
IgG	Giảm	2,95	0,70 – 12,4	0,14
	Tăng	1,95	0,42 – 9,02	0,39
Số lượng bạch cầu		0,93	0,86 – 1,01	0,08
Số lượng tiểu cầu		0,99	0,99 – 1,00	0,42

Yếu tố	HR	95% CI	p
Lactat	1,128	0,98 – 1,30	0,09
Creatinin	0,99	0,99 – 1,01	0,72

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 28 ngày giữa 2 nhóm có nồng độ IgG giảm và tăng sau khi hiệu chỉnh với một số các yếu tố có liên quan, $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tình trạng rối loạn miễn dịch thể dịch ở bệnh nhi NTH

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số trường hợp bệnh nhi giảm nồng độ kháng thể IgG, IgM, IgA so với giá trị tham chiếu của lứa tuổi tương ứng chiếm tỷ lệ lần lượt là 25,3%, 14,3% và 15,4%. Hơn nữa, tỷ lệ tăng nồng độ các kháng thể IgG, IgM, IgA, IgE lần lượt là 38,4%; 26,4%; 20,9% và 11,0%. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy có tình trạng rối loạn miễn dịch thể dịch trên bệnh nhân NTH. Tuy nhiên, có thể do các tác giả này nghiên cứu trên đối tượng là người lớn nên có sự khác nhau với tỷ lệ của chúng tôi. Trong nhiều nghiên cứu về cơ chế giảm globulin miễn dịch ở bệnh nhân NTH, một số tác giả cũng đưa ra cơ chế giảm globulin miễn dịch tương tự với albumin, điều này có thể giải thích tình trạng rối loạn nồng độ kháng thể miễn dịch trong NTH [7], [8], [10]. Nghiên cứu ALBIOS cho kết quả tỷ lệ giảm nồng độ kháng thể IgG, IgM, IgA lần lượt là 63,6%; 22,9% và 8,9%, trong khi đó tỷ lệ tăng nồng độ các kháng thể này lần lượt chiếm 2,8%; 4,2% và 4,8% [5]. Nghiên cứu của Bermejo-Martin trên bệnh nhân NTH nặng và sốc nhiễm trùng, có 27,9% trường hợp giảm IgG1, 39,2% giảm IgM, 19,2% giảm IgA, 17,4% giảm IgG1 + IgM và 10,5% giảm IgG1 + IgM + IgA [3].

4.2. Mối liên quan giữa rối loạn miễn dịch thể dịch với một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng, tỷ lệ tử vong trong 28 ngày

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sốc và MODS trong nhóm giảm nồng độ kháng thể IgG và IgM cũng cao hơn so với nhóm có nồng độ bình thường và tăng ($p < 0,05$). Nghiên cứu ALBIOS cũng cho kết quả tỷ lệ sốc nhiễm trùng trong nhóm giảm IgM và IgG cao hơn so với 2 nhóm có nồng độ bình thường và tăng, tỷ lệ lần lượt là 59,4%, $p = 0,017$ và 62,6%, $p = 0,038$ [5].

Theo biểu đồ 1, 2 và 3 khi phân tích đường cong Kaplan- Meier, chúng tôi nhận thấy nồng độ IgG có liên quan đến giảm khả năng sống sót trong 28 ngày ($p = 0,02$). Ngoài ra, không có sự khác biệt nào giữa nồng độ IgM và IgA với khả năng sống sót trong 28 ngày ($p > 0,05$). Tuy nhiên, khi tiến hành phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox để hiệu chỉnh với các yếu tố có liên quan đến tỷ lệ tử vong (bao gồm: số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, nồng độ lactat, creatinin) chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 28 ngày ở nhóm IgG giảm và tăng (lần lượt $p = 0,14$; HR = 2,95 và $p = 0,39$; HR = 1,95).

Mối liên quan giữa nồng độ kháng thể miễn dịch với tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NTH còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu của Bermejo – Martin cho thấy nồng độ IgA, IgG và IgM thấp có liên quan đến việc giảm tỷ lệ sống sót ($p = 0,003$; OR 5,27) [3]. Theo nghiên cứu của Prucha: tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NTH có IgG < 40 g/dl cao hơn bệnh nhân có IgG từ 40- 60 g/dl ($p = 0,001$) [8]. Nghiên cứu của Taccone cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân sốc nhiễm trùng có giảm IgG là 50%, nhóm có IgG bình thường là 0% ($p = 0,01$) [9]. Tuy nhiên, gần đây hơn, kết quả từ nghiên cứu SBITs chứng minh rằng giảm IgG không tương quan với sự sống sót ở bệnh nhân NTH nặng và sốc nhiễm trùng (p

> 0,05). Hơn nữa, những bệnh nhân có IgG cao > 1190 mg/dl lại có tỷ lệ tử vong cao hơn (OR= 1,68; CI: 1,01- 2,81; p = 0,05) [4]. Trong nghiên cứu ALBIOS, kết quả cũng cho thấy nhóm có nồng độ IgA và IgG tăng có liên quan đến nguy cơ tử vong trong 28 ngày cao hơn (lần lượt p = 0,001; HR = 1,50 và p < 0,001; HR = 1,83) [5].

Như vậy, việc không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ các kháng thể miễn dịch và tỷ lệ tử vong 28 ngày trong nghiên cứu của chúng tôi, cùng với sự không tương đồng trong kết quả giữa các nghiên cứu khác có thể giải thích là do có sự khác biệt về cỡ mẫu, chủng tộc và do các tác giả khác nghiên cứu trên đối tượng chủ yếu là người lớn và chọn khoảng tham chiếu giá trị bình thường theo tuổi khác nhau, đặc biệt ở trẻ em hiện nay vẫn chưa có nhiều nghiên cứu đầy đủ. Vì vậy cần phải có các nghiên cứu sâu hơn bao gồm cả số lượng bệnh nhi lớn hơn để có thể giúp làm rõ ảnh hưởng của nồng độ kháng thể miễn dịch và các yếu tố khác nhau đến tỷ lệ tử vong ở bệnh nhi NTH.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ tăng nồng độ kháng thể IgG, IgM, IgA, IgE so với giá trị tham chiếu của các lứa tuổi tương ứng là 38,4%; 26,4%; 20,9% và 11,0%. Số trường hợp bệnh nhi giảm nồng độ kháng thể IgG, IgM, IgA chiếm tỷ lệ lần lượt là 25,3%, 14,3% và 15,4%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng sốc, MODS với nồng độ kháng thể IgG và IgM, p < 0,05. Nồng độ kháng thể miễn dịch không có mối liên quan với khả năng sống sót trong 28 ngày ở bệnh nhi NTH.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bệnh viện nhi đồng I (2020), Nhiễm khuẩn huyết, *Phác đồ điều trị Nhi khoa*, tr. 146-157.
2. Bộ Y tế (2015), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em*, tr. 524-533.
3. Bermejo-Martin J.F., Rodriguez-Fernandez A. (2014), Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis, *Journal of Internal Medicine*, 276, pp. 404-412.
4. Dietz S., Lautenschläger C. (2017), Serum IgG levels and mortality in patients with severe sepsis and septic shock - The SBITS data, *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 112(5), pp. 462-470.
5. Laura A., Jennifer M. T. (2021), Higher levels of IgA and IgG at sepsis onset are associated with higher mortality: results from the Albumin Italian Outcome Sepsis (ALBIOS) trial, *Alagna et al. Annals of Intensive Care*, 11(1), pp. 1-9.
6. Mathias B., Mira J. (2016), Pediatric Sepsis, *Curr Opin Pediatr*, 28(3), pp. 380-387.
7. Ono S., Tsujimoto H. (2018), Mechanisms of sepsis-induced immunosuppression and immunological modification therapies for sepsis, *Ann Gastroenterol Surg*, 2, pp. 351-358.
8. Prucha M., Zazula R. (2013), Presence of Hypogammaglobulinemia – A Risk Factor of Mortality in Patients with Severe Sepsis, Septic Shock, and SIRS, *Prague Medical Report*, 114(4), pp. 246-257.
9. Taccone F. S., Stordeur P. (2009), γ - Globulin levels in patients with community-acquired septic shock, *Shock*, 32(4), pp. 379-385.
10. Venet F., Gebeile R. (2011), Assessment of plasmatic immunoglobulin G, A and M levels in septic shock patients, *International Immunopharmacology*. 11, pp. 2086-2090.

(Ngày nhận bài: 20/02/2023 - Ngày duyệt đăng: 31/3/2023)