

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

NGÔ TUẤN HÙNG

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA LIỆU PHÁP LỌC MÁU LIÊN TỤC
BẰNG MÀNG LỌC HẤP PHỤ ĐIỀU TRỊ SỐC NHIỄM KHUẨN TRÊN
BỆNH NHÂN BỎNG NẶNG**

Ngành: Ngoại khoa

Mã số: 9720104

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

1. GS. TS. NGUYỄN NHƯ LÂM
2. TS. NGUYỄN HẢI AN

HÀ NỘI – 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

NGÔ TUẤN HÙNG

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA LIỆU PHÁP LỌC MÁU LIÊN TỤC
BẰNG MÀNG LỌC HẤP PHỤ ĐIỀU TRỊ SỐC NHIỄM KHUẨN TRÊN
BỆNH NHÂN BỎNG NẶNG**

Ngành: Ngoại khoa

Mã số: 9720104

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

1. GS. TS. NGUYỄN NHƯ LÂM

2. TS. NGUYỄN HẢI AN

HÀ NỘI - 2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi với sự hướng dẫn khoa học của tập thể cán bộ hướng dẫn.

Các kết quả nêu trong luận án là trung thực và được công bố một phần trong các bài báo khoa học. Luận án chưa từng được công bố. Nếu có điều gì sai tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Tác giả

Ngô Tuấn Hưng

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, cho phép tôi bày tỏ lòng biết ơn và cảm ơn chân thành tới:

- Đảng ủy, Ban Giám đốc Học viện Quân y; Đảng ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Bỏng quốc gia Lê Hữu Trác; Phòng Sau đại học, Học viện Quân y đã cho phép, tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới:

- GS, TS Nguyễn Như Lâm, TS Nguyễn Hải An, những người Thầy đã dìu dắt, dạy dỗ, giúp đỡ tôi và tận tình hướng dẫn trong quá trình thực hiện nghiên cứu, hoàn thành luận án.

- PGS, TS. Trần Ngọc Tuấn và các thầy cô trong Hội đồng đã giúp đỡ tận tình để tôi hoàn thiện luận án.

- Các thầy cô trong Bộ môn Bỏng và Y học thẩm họa, Học viện Quân y; Lãnh đạo và tập thể nhân viên khoa Hồi sức Cấp cứu, khoa Cận Lâm sàng, Trung tâm Liền Vết thương, Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác; Viện nghiên cứu y dược học Quân sự, Học viện Quân y đã giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, thu thập số liệu và nghiên cứu.

Tôi vô cùng biết ơn gia đình, bạn bè, đồng nghiệp đã luôn đồng hành, ủng hộ, động viên giúp đỡ tôi về tinh thần, vật chất trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Tác giả luận án

Ngô Tuấn Hưng

MỤC LỤC

MỤC LỤC	i
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT	vi
DANH MỤC CÁC BẢNG	viii
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ	x
DANH MỤC SƠ ĐỒ	x
DANH MỤC CÁC HÌNH	xi
DANH MỤC CÁC ẢNH	xi
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG I: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Đại cương bệnh bỏng	3
1.2. Sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân bỏng	4
1.2.1. Tỷ lệ mắc và tử vong.....	4
1.2.2. Đặc điểm sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng	4
1.2.3. Chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng	4
1.2.4. Cơ chế sinh lý bệnh của sepsis và sốc nhiễm khuẩn.....	5
1.2.5. Nội độc tố vi khuẩn và một số cytokin viêm	8
1.2.5.1. Nội độc tố vi khuẩn.....	8
1.2.5.2. Yếu tố hoại tử u (Tumour Necrosis Factor- α - TNF- α).....	10
1.2.5.3. Interleukin – 6	11
1.3. Điều trị sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng	13
1.3.1. Những việc cần làm trong giờ đầu tiên sau chẩn đoán SNK.....	13
1.3.2. Hồi sức dịch thể ban đầu.....	14
1.3.3. Sử dụng thuốc vận mạch.....	14
1.3.4. Liệu pháp kháng sinh	14
1.3.5. Các biện pháp kiểm soát hô hấp	15
1.3.6. Các biện pháp khác	15
1.3.7. Điều trị tại chỗ.....	16

1.4. Lọc máu liên tục bằng quả lọc/màng lọc hấp phụ trong điều trị sốc nhiễm khuẩn	17
1.4.1. Cơ sở lý luận	17
1.4.2. Một số quả lọc/màng lọc hấp phụ sử dụng ở người bệnh sốc nhiễm khuẩn	19
1.4.2.1. Quả lọc polymyxin-B	19
1.4.2.2. Quả lọc CytoSorb	20
1.4.2.3. Quả lọc resin	20
1.4.2.4. Quả lọc oXiris	21
1.4.3. Lựa chọn quả lọc hấp phụ trong nghiên cứu	24
1.4.4. Biến chứng của lọc máu liên tục bằng quả lọc/màng lọc hấp phụ ...	24
1.4.4.1. Biến chứng liên quan đến kỹ thuật	24
1.4.4.2. Rối loạn huyết động, cân bằng nội môi	30
1.4.4.3. Hội chứng mất cân bằng	32
1.4.4.4. Giảm tiểu cầu	33
1.4.4.5. Chảy máu	33
1.4.4.6. Lây bỏ thuốc và chất dinh dưỡng	34
1.4.5. Ứng dụng lọc máu hấp phụ trên bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn	34
CHƯƠNG II: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Đối tượng nghiên cứu	37
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu	37
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	37
2.1.3. Địa điểm và thời gian tiến hành nghiên cứu	37
2.1.4. Phương tiện nghiên cứu	37
2.1.4.1. Dụng cụ và máy phục vụ cho chẩn đoán và điều trị	37
2.1.4.2. Thuốc phục vụ điều trị	39
2.1.4.3. Thuốc và dụng cụ điều trị tại chỗ vết thương bỏng	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu	40

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	40
2.2.2. Phương pháp tính cỡ mẫu	41
2.2.3. Nội dung nghiên cứu.....	42
2.2.3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu.....	42
2.2.3.2. Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng nặng.....	42
2.2.3.3. Mục tiêu 2: Đánh giá sự biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 và kết quả điều trị sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân người lớn bỏng nặng có sử dụng liệu pháp lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ	45
2.2.4. Phương pháp thực hiện	46
2.2.4.1. Phương pháp xác định đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn ở BN bỏng.....	46
2.2.4.2. Phương pháp đánh giá sự biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6	51
2.2.4.3. Quy trình lọc máu liên tục bằng màng lọc máu hấp phụ	52
2.2.5. Các biện pháp điều trị khác.....	55
2.2.5.1. Hồi sức tuần hoàn trong sốc nhiễm khuẩn.....	55
2.2.5.2. Sử dụng kháng sinh.....	56
2.2.5.3. Điều trị tại chỗ tổn thương bỏng.....	58
2.2.5.4. Điều trị toàn thân bệnh nhân bỏng.....	58
2.2.6. Xử lý số liệu	60
2.2.7. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu	61
CHƯƠNG III: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	63
3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu	63
3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân bỏng nặng	65
3.2.1. Đặc điểm các dấu hiệu đáp ứng viêm hệ thống	65
3.2.2. Đặc điểm rối loạn huyết động.....	66

3.2.3. Biến đổi các chỉ số khí máu	67
3.2.4. Rối loạn chức năng đông máu, tạo máu và tiêu hóa	68
3.2.5. Đặc điểm rối loạn chức năng gan và thận.....	69
3.2.6. Biến đổi một số thông số chuyển hóa	70
3.2.7. Mức độ nặng của bệnh nhân	70
3.2.8. Đặc điểm tổn thương bỏng.....	72
3.2.9. Đặc điểm vi sinh	73
3.2.10. Sự khác biệt giữa các đợt sốc.....	76
3.3. Sự biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 và kết quả điều trị sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân người lớn bỏng nặng có sử dụng liệu pháp lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ.....	78
3.3.1. Độ an toàn của lọc máu.....	78
3.3.2. Biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 huyết tương	81
3.3.3. Kết quả điều trị.....	83
3.3.3.1. Tỷ lệ thoát sốc, thời gian thoát sốc	83
3.3.3.2. Thay đổi điểm SOFA và chỉ số oxy hóa máu	86
3.3.3.3. Biến đổi các thông số khác	88
CHƯƠNG IV: BÀN LUẬN.....	94
4.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu	94
4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân bỏng nặng	95
4.2.1. Đặc điểm các dấu hiệu đáp ứng viêm hệ thống	95
4.2.2. Đặc điểm rối loạn huyết động.....	98
4.2.3. Biến đổi các chỉ số khí máu	99
4.2.4. Đặc điểm rối loạn chức năng đông máu, tạo máu và tiêu hóa.....	100
4.2.5. Đặc điểm rối loạn chức năng gan và thận.....	103
4.2.6. Biến đổi một số thông số chuyển hóa	104
4.2.7. Đặc điểm mức độ nặng của bệnh nhân	105

4.2.8. Đặc điểm tổn thương bọng.....	107
4.2.9. Đặc điểm vi sinh	108
4.2.10. Sự khác biệt giữa các đợt sốc.....	109
4.3. Sự biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 và kết quả điều trị sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân người lớn bọng nặng có sử dụng liệu pháp lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ.....	110
4.3.1. Đánh giá độ an toàn của lọc máu	110
4.3.2. Biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 huyết tương ...	113
4.3.3. Kết quả điều trị.....	118
4.3.3.1. Tỷ lệ thoát sốc, thời gian thoát sốc	118
4.3.3.2. Thay đổi điểm SOFA và các chỉ số oxy hóa máu.....	120
4.3.3.3. Biến đổi các thông số khác	123
KẾT LUẬN	127
DANH MỤC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC.....	129
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ Tiếng Việt	Phần viết đầy đủ Tiếng Anh
1	APACHE II	Thang điểm APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score
2	ARDS	Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển	Acute Respiratory Distress Syndrome
3	AUC	Diện tích dưới đường cong	Area under the curve
4	BN	Bệnh nhân	
5	BHH	Bong hô hấp	
6	CO	Cung lượng tim	Cardiac output
7	CI	Chỉ số tim	Cardiac Index
8	CS	Cộng sự	
9	CVVH	Siêu lọc tĩnh mạch – tĩnh mạch liên tục	Continuous veno-venous hemofiltration
10	CVVHDF	Siêu lọc thẩm tách tĩnh mạch – tĩnh mạch liên tục	Continuous veno-venous hemodiafiltration
11	DTB	Diện tích bong	
12	DTBS	Diện tích bong sâu	
13	DTCT	Diện tích cơ thể	
14	DAMPs	Các mẫu phân tử của tổn thương tế bào	Damage-associated molecular pattern
15	FiO ₂	Phân suất oxy trong hỗn hợp khí thở vào	Fraction of Inspired Oxygen
16	IL-6		Interleukin-6
17	HATB	Huyết áp động mạch trung bình	

TT	Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ Tiếng Việt	Phần viết đầy đủ Tiếng Anh
18	LMLT	Lọc máu liên tục	
19	NKH	Nhiễm khuẩn huyết	
20	N/L		Neutrophil/Lymphocyt
21	PAMPs	Các mẫu phân tử liên quan đến mầm bệnh	Pathogen-associated molecular patterns
22	PCT		Procalcitonin
23	Q1 – Q3	Khoảng tứ phân vị	
24	FTc	Thời gian tổng máu hiệu chỉnh theo nhịp tim	Flow Time Corrected
25	SNK	Sốc nhiễm khuẩn	
26	SOFA	Bảng điểm đánh giá suy cơ quan	Sequential Organ Failure Assessment Score
27	SVI	Chỉ số thể tích tổng máu	Stroke Volume Index
29	SVRI	Chỉ số sức cản mạch hệ thống	Systemic Vascular Resistance Index
30	TNF- α	Yếu tố hoại tử khối u- α	Tumor Necrosis Factor- α
31	TTTC	Tổn thương thận cấp	
32	VIS	Chỉ số thuốc trợ tim - vận mạch	Vasoactive inotropic score

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
3.1.	Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....	63
3.2.	Số lần sốc, đợt sốc, khoảng cách giữa các đợt sốc	63
3.3.	Đặc điểm bệnh nhân lúc vào viện giữa hai nhóm sốc 1 lần và sốc từ 2 lần trở lên	64
3.4.	Đặc điểm các dấu hiệu đáp ứng viêm hệ thống	65
3.5.	Đặc điểm rối loạn huyết động.....	66
3.6.	Biến đổi các chỉ số khí máu	67
3.7.	Rối loạn chức năng đông máu và tạo máu	68
3.8.	Đặc điểm rối loạn một số chức năng tiêu hóa.....	68
3.9.	Rối loạn chức năng gan và thận	69
3.10.	Biến đổi một số thông số chuyển hóa	70
3.11.	Đặc điểm điểm SOFA, APACHE II và số cơ quan suy.....	70
3.12.	Tỷ lệ rối loạn chức năng cơ quan theo thang điểm SOFA.....	71
3.13.	Đặc điểm tổn thương bỏng.....	72
3.14.	Kết quả cấy máu.....	73
3.15.	Kết quả cấy khuẩn vết thương và trùng lặp với cấy máu	74
3.16.	Đặc điểm kháng sinh đồ các chủng vi khuẩn gram dương	74
3.17.	Đặc điểm kháng sinh đồ các chủng vi khuẩn gram âm	75
3.18.	Đặc điểm rối loạn chức năng các cơ quan giữa các đợt sốc	76
3.19.	Đặc điểm các dấu ấn viêm giữa các đợt sốc	76
3.20.	Đặc điểm cấy khuẩn giữa các đợt sốc.....	77
3.21.	Các thông số lọc máu	78
3.22.	Biến đổi nồng độ natri máu trong quá trình lọc máu liên tục	79
3.23.	Biến đổi nồng độ kali máu trong quá trình lọc máu liên tục	79
3.24.	Biến đổi tình trạng đông máu trước và trong quá trình LMLT	80

3.25. Tình trạng chảy máu trên lâm sàng.....	80
3.26. Tương quan giữa nồng độ TNF- α , nội độc tố và IL-6 huyết tương với điểm SOFA tại thời điểm chẩn đoán SNK.....	81
3.27. Biến đổi nội độc tố tại các thời điểm	82
3.28. Tỷ lệ thoát sốc, thời gian thoát sốc	83
3.29. Liên quan giữa một số yếu tố tại thời điểm chẩn đoán SNK và tình trạng thoát sốc	84
3.30. Tương quan giữa thời gian duy trì quả lọc đầu tiên và thoát sốc	85
3.31. Thay đổi điểm SOFA thành phần	86
3.32. Biến đổi các thông số huyết động	89
3.33. Biến đổi các thông số hô hấp	90
3.34. Thay đổi chỉ số GOT, GPT và Bilirubin toàn phần	90
3.35. Biến đổi một số chỉ số công thức máu	91

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Tên biểu đồ	Trang
1.1.	Sự thay đổi của TNF- α ở BN NKH và SNK.....	11
1.2.	Sự thay đổi IL-6 ở BN nhiễm khuẩn huyết.....	12
3.1.	Tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân theo các đợt sốc	64
3.3.	Biểu đồ Box plot biến đổi thân nhiệt trong quá trình LMLT	78
3.4.	Biểu đồ Box plot biến đổi nồng độ TNF- α	81
3.5.	Biểu đồ Box plot biến đổi nồng độ IL-6	82
3.6.	Thời gian duy trì quả lọc đầu tiên sau sốc nhiễm khuẩn và nồng độ IL-6 ở thời điểm sau 24 giờ lọc máu.....	83
3.7.	Biểu đồ Box plot biến đổi điểm SOFA.....	87
3.8.	Biểu đồ Box plot biến đổi chỉ số lactat máu	87
3.9.	Biểu đồ Box plot biến đổi ScvO ₂	88
3.10.	Biểu đồ Box plot biến đổi chỉ số vận mạch	88
3.11.	Biến đổi tỷ số PaO ₂ /FiO ₂ trước và sau lọc máu.....	89
3.12.	Biểu đồ Box plot biến đổi nồng độ ure huyết tương.....	91
3.13.	Biểu đồ Box plot biến đổi nồng độ creatinin huyết tương.....	92
3.14.	Biểu đồ Box plot biến đổi nồng độ HCO ₃ ⁻	92
3.15.	Biểu đồ Box plot biến đổi nồng độ BE ⁻	93

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ	Tên biểu đồ	Trang
2.1.	Sơ đồ nghiên cứu.....	62

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
1.1.	Sinh lý bệnh của sepsis	7
1.2.	Mình họa mối quan hệ giữa nội độc tố và tế bào miễn dịch của vật chủ... 9	
1.3.	Tổn thương đa cơ quan do nội độc tố	10
1.4.	Vai trò của lọc máu hấp phụ trong sepsis/sốc nhiễm khuẩn.	18
1.5.	Các lớp màng của quả lọc máu oXiris	22

DANH MỤC CÁC ẢNH

Ảnh	Tên ảnh	Trang
2.1.	Máy lọc máu Prismaflex và quả lọc oXiris của hãng Baxter.....	38
2.2.	Máy đo độ hấp phụ quang phổ SpectraMax M2, Molecular Devices (Hoa Kỳ).....	38
2.3.	Kit định lượng nội độc tố Charles River, Hoa Kỳ	39
2.4.	Bệnh nhân SNK được LMLT bằng màng lọc hấp phụ	54
3.1.	Tổn thương hoại tử thứ phát dạng nấm trên bệnh nhân bỏng.....	72
3.2.	Tổn thương hoại tử thứ phát - Hình ảnh “ecthyma gangrenosum” ở BN nhiễm khuẩn huyết trực khuẩn mủ xanh.....	73

ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bỏng nặng vẫn còn cao mà nguyên nhân chủ yếu là do sepsis và sốc nhiễm khuẩn. Theo các thông báo, tỷ lệ tử vong do sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân bỏng có thể lên đến 81,5% [1]. Sốc nhiễm khuẩn là tình trạng suy tuần hoàn cấp do nhiễm khuẩn, làm giảm tưới máu và cung cấp oxy cho mô, nếu không được điều trị kịp thời có thể dẫn đến tổn thương tế bào không hồi phục, suy đa tạng và tử vong [2]. Về cơ chế, sốc nhiễm khuẩn là phản ứng viêm quá mức của cơ thể, giải phóng ồ ạt các cytokin trong máu được kích hoạt bởi nội độc tố của vi khuẩn tạo ra “cơn bão cytokin” gây rối loạn chức năng đa cơ quan. Nội độc tố đóng vai trò quan trọng trong quá trình kích hoạt bạch cầu, gia tăng tổng hợp các cytokin viêm, gây ra những rối loạn bệnh lý ở các cơ quan quan trọng của cơ thể như tuần hoàn, hô hấp, thận, gan, nội mô... [3]. Nồng độ các cytokin và nội độc tố tăng cao trong máu liên quan thuận với mức độ nặng và tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn [4], [5].

Bỏng nặng ở người lớn được định nghĩa khi diện tích bỏng $\geq 20\%$ diện tích cơ thể [6], với đặc điểm luôn tồn tại hội chứng đáp ứng viêm hệ thống, mất cân bằng phản ứng viêm, tăng quá trình dị hoá [7], có sự gia tăng đáng kể nồng độ các cytokin viêm và nội độc tố trong tuần hoàn, làm tăng tình trạng nặng ở bệnh nhân bỏng nặng khi có biến chứng sốc nhiễm khuẩn. Bên cạnh đó, tổn thương bỏng là căn nguyên của sepsis, sốc nhiễm khuẩn. Nguy cơ sepsis, sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân bỏng nặng luôn có khi tổn thương bỏng chưa liền. Sốc nhiễm khuẩn có thể tái diễn nhiều đợt, các đợt sốc nhiễm khuẩn thường do các căn nguyên vi sinh khác nhau phụ thuộc vào tiến triển của tổn thương bỏng. Sốc nhiễm khuẩn trên nền tổn thương nhiễm khuẩn diện rộng, các biện pháp can thiệp hạn chế, nguy cơ chảy máu bề mặt cao.

Lọc máu có tác dụng đào thải các cytokin và nội độc tố vi khuẩn ra khỏi cơ thể, làm giảm đáp ứng viêm hệ thống quá mức và ổn định huyết động; là

phương pháp đã được chứng minh có hiệu quả hỗ trợ trong điều trị sốc nhiễm khuẩn. Với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, các màng lọc máu ngoài cơ thể ra đời nhằm hai mục tiêu chính: 1) giảm nồng độ cytokin dưới "ngưỡng độc" để hạn chế các tác động gây hại cục bộ của cytokin; 2) loại bỏ nội độc tố hoặc các kiểu kháng nguyên liên quan đến mầm bệnh trước khi chúng kích hoạt bạch cầu, ức chế kích hoạt dòng thác miễn dịch [8]. Các màng lọc máu hấp phụ có tác dụng đến một hoặc cả hai mục tiêu trên. Các nghiên cứu cho thấy lọc máu bằng màng lọc hấp phụ làm giảm nhanh “con bão cytokin” do đó cải thiện tình trạng bệnh lý, giảm thời gian thoát sốc nhiễm khuẩn, ngăn chặn tiến trình tổn thương các tạng, cải thiện tỷ lệ tử vong [9], [10], [11]. Trong đó quả lọc oXiris được tạo thành từ 3 lớp màng khác nhau, cho phép kết hợp 4 tính chất trong 1 thiết bị: hỗ trợ thận, loại bỏ cytokin, loại bỏ nội độc tố và điều trị chống đông máu cục bộ; kết hợp vai trò của màng lọc liên tục với khả năng hấp phụ, có chức năng hấp phụ cả cytokin và nội độc tố. Sử dụng quả lọc oXiris trong giai đoạn sớm của sốc nhiễm khuẩn có thể giúp giảm thiểu tác hại của “con bão cytokin”, cải thiện kết quả điều trị cho người bệnh [12].

Cho tới nay, có ít nghiên cứu đánh giá vai trò của lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ trên bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sốc nhiễm khuẩn. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về lọc máu bằng màng lọc hấp phụ trên bệnh nhân bỏng. Xuất phát từ những nhận xét trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: ***“Nghiên cứu hiệu quả của liệu pháp lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ điều trị sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng nặng”*** nhằm hai mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân người lớn bỏng nặng.*
2. *Đánh giá sự biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 và kết quả điều trị sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân người lớn bỏng nặng có sử dụng liệu pháp lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ.*

CHƯƠNG I

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương bệnh bỏng

Chấn thương bỏng gây ra các rối loạn chức phận trong cơ thể và các phản ứng toàn thân để tự bảo vệ, phục hồi. Nếu diện tích bỏng rộng, diện tích độ sâu lớn sẽ gây rối loạn toàn bộ các cơ quan trong cơ thể, tạo nên bệnh bỏng.

** Đặc điểm chung của các biến đổi bệnh lý trong bỏng*

- Liên quan trực tiếp hoặc gián tiếp tới tổn thương bỏng. Diễn biến bệnh lý tại vùng bỏng là ổ nguyên phát gây ra các biến đổi bệnh lý toàn thân. Các rối loạn sẽ phục hồi khi tổn thương bỏng khỏi.

- Biến đổi bệnh lý các nội tạng trong bệnh bỏng ở toàn thể các cơ quan, hệ thống chức phận trong cơ thể. Các rối loạn chức năng tạng do hội chứng đáp ứng viêm hệ thống có thể dẫn tới suy đa tạng.

- Các biến đổi bệnh lý diễn biến có tính quy luật, theo thời gian. Trên thực tế lâm sàng, các hội chứng bệnh lý trong bệnh bỏng thường chồng chéo, ảnh hưởng lẫn nhau.

Với trẻ em, bỏng dù diện tích nhỏ cũng gây nguy hiểm, khi bỏng khoảng 10% đã nguy cơ xuất hiện sốc đe dọa tính mạng [13].

** Hiện nay, trên thế giới phổ biến cách phân chia giai đoạn như sau*

- Giai đoạn phản ứng cấp tính: Trong 48 - 72 giờ đầu, đặc trưng là sốc bỏng. Còn gặp rối loạn hô hấp cấp do bỏng hô hấp (BHH), hiện tượng nhiễm độc khí Carbon monoxide, sốc điện do bỏng điện, nhiễm độc cấp hoá chất gây bỏng...

Ở giai đoạn này bệnh nhân (BN) tử vong do sốc nhược không hồi phục, suy đa tạng. Hiện nay, rất hiếm khi BN bỏng tử vong ở giai đoạn này do sự tiến bộ của công tác hồi sức chống sốc trên BN bỏng.

- Giai đoạn tiếp theo với biểu hiện đặc trưng là hội chứng nhiễm khuẩn nhiễm độc cùng các biến chứng. Nhiễm khuẩn huyết (NKH), sốc nhiễm khuẩn

(SNK) là nguyên nhân chính gây tử vong ở giai đoạn này.

- Giai đoạn phục hồi tính từ khi vết bỏng khỏi, kéo dài trong 2 năm với các biểu hiện phục hồi toàn thân và tại chỗ cũng như biểu hiện di chứng sau bỏng [13].

** Phân loại mức độ bỏng (phụ lục III)*

** Chẩn đoán diện tích, độ sâu tổn thương bỏng, bỏng hô hấp (Phụ lục IV).*

1.2. Sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân bỏng

1.2.1. Tỷ lệ mắc và tử vong

SNK là biến chứng thường gặp, là nguyên nhân gây tử vong chính của BN bỏng, chiếm 58,44 – 69,14% số BN bỏng tử vong [14]. Theo các nghiên cứu, tỷ lệ sepsis, SNK ở BN bỏng chiếm khoảng 17% - 26% tùy theo độ tuổi, mức độ nặng của bệnh bỏng và tiêu chuẩn chẩn đoán [15], [16]. Với sự tiến bộ trong điều trị, tỷ lệ tử vong chung của BN bỏng liên tục giảm, nhưng tỷ lệ tử vong ở BN bỏng do sepsis, SNK vẫn còn cao [14]. Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của điều trị và chăm sóc sepsis, SNK ở BN bỏng.

1.2.2. Đặc điểm sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng

- Nhiễm khuẩn bỏng thuộc nhiễm khuẩn bệnh viện, phổ biến hầu hết BN bỏng.
- Sepsis, SNK phụ thuộc vào diện tích, độ sâu tổn thương bỏng, có thể tái diễn nhiều đợt cho tới khi tổn thương bỏng khỏi.
- Do một hoặc nhiều loại vi khuẩn gây nên.
- Sự phát triển vi khuẩn theo một vòng tương đối nhất định (bacteriocycle) tùy thuộc diễn biến vết thương.
- Ổ nhiễm trùng tại vết thương là nguồn gốc chính gây sepsis, SNK.
- Tỷ lệ vi khuẩn kháng thuốc và tỷ lệ tử vong cao [17].

1.2.3. Chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng

** Tiêu chuẩn chẩn đoán SNK theo Sepsis – 3:*

Theo Sepsis-3, sepsis được định nghĩa là tình trạng rối loạn chức năng tạng đe dọa tính mạng do nhiễm trùng. Sốc nhiễm khuẩn là tình trạng sepsis kèm theo

tụt huyết áp dai dẳng mà không đáp ứng với bù dịch, cần phải dùng thuốc vận mạch để duy trì huyết áp động mạch trung bình $\geq 65\text{mmHg}$ và lactat máu $> 2\text{ mmol/L}$ [2].

Chẩn đoán sepsis khi có bằng chứng nhiễm khuẩn trên lâm sàng và điểm SOFA tăng ≥ 2 điểm so với ban đầu [2].

** Chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng*

Năm 2023, Hội đồng Thế giới đã đưa ra hướng dẫn chẩn đoán và điều trị sepsis, SNK trên BN bỏng nặng; có đồng thuận sử dụng tiêu chuẩn của Sepsis-3 trong chẩn đoán sepsis, SNK trên BN bỏng nặng. Đưa ra các dấu hiệu dự báo sepsis [18]:

- Thay đổi SOFA ≥ 2 điểm
- Lactat máu $> 2\text{ mmol/L}$
- Thay đổi thân nhiệt
- Giảm số lượng tiểu cầu
- Lượng nước tiểu giảm/Tăng nhu cầu truyền dịch
- Tổn thương thận cấp từ giai đoạn 1
- Thay đổi tần số thở
- Thay đổi ý thức
- Tổn thương bỏng tiết dịch nhiều, bờ mép xung huyết
- Procalcitonin tăng $\geq 2\text{ ng/ml}$ so với ban đầu

Phải xem xét phối hợp các dấu hiệu trên trong chẩn đoán NKH, không có yếu tố nào liên quan độc lập với NKH trên BN bỏng.

1.2.4. Cơ chế sinh lý bệnh của sepsis và sốc nhiễm khuẩn

Vi khuẩn khi xâm nhập vào cơ thể được nhận diện bởi hệ miễn dịch bẩm sinh được gọi là các mẫu phân tử liên quan đến mầm bệnh (Pathogen-associated molecular patterns, viết tắt PAMPs). Đối với vi khuẩn gram âm thì nội độc tố đóng vai trò chính. Vi khuẩn Gram dương không có nội độc tố, nhưng vách tế bào chứa lipoteichoic acid, chúng có thể gắn vào các thụ thể bề mặt màng tế

bào và có hoạt tính gây viêm [19]. Hơn nữa, trong các trường hợp sepsis do vi khuẩn gram dương và nấm, vẫn có sự hiện diện của nội độc tố do sự phá vỡ hàng rào ruột liên quan đến sepsis, thẩm lậu vi khuẩn và nội độc tố từ ruột vào tuần hoàn [3].

Đã có sự đồng thuận trên thế giới về cơ chế đáp ứng miễn dịch của cơ thể với các mẫu phân tử liên quan đến mầm bệnh (PAMPs) hoặc các mẫu phân tử của tổn thương tế bào (Damage-associated molecular pattern, viết tắt là DAMPs) làm khởi phát quá trình sinh lý bệnh của sepsis và sốc nhiễm khuẩn [20].

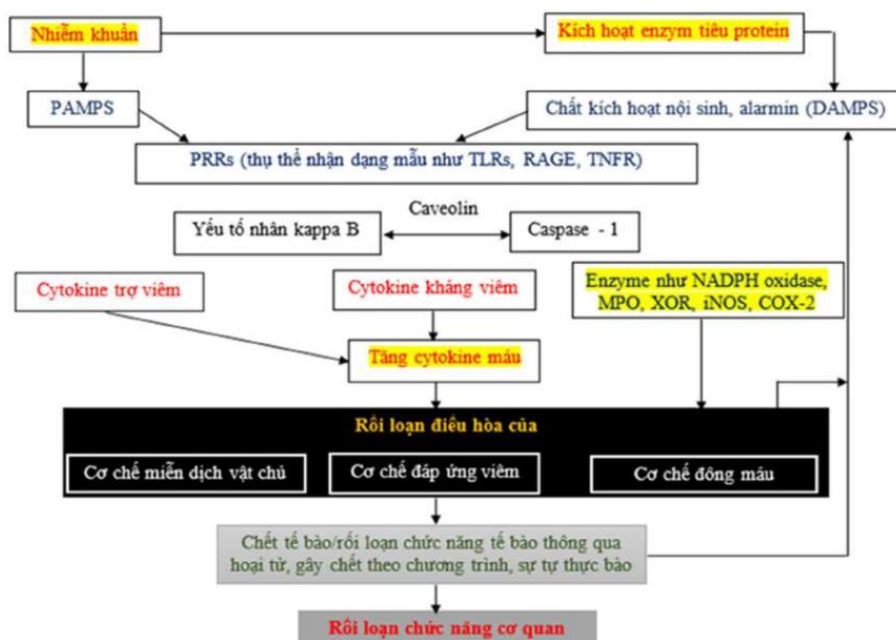
Bước đầu tiên của quá trình nhiễm khuẩn là sự nhận diện các tác nhân gây bệnh của hệ thống miễn dịch. Các tế bào của hệ thống miễn dịch bẩm sinh như tế bào trình diện kháng nguyên (dendritic cells), tế bào giết tự nhiên và tế bào lympho mang các thụ thể nhận diện kháng nguyên (Pattern-Recognition Receptors, viết tắt là PRRs) trên bề mặt. Sự gắn kết giữa PAMPs và PRRs sẽ kích hoạt các tế bào bạch cầu và gây ra sự tổng hợp các cytokin gây viêm và kháng viêm bao gồm yếu tố hoại tử u α (TNF- α), Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-8 và Interleukin-10. Sự phóng thích một lượng lớn các cytokin vào trong máu được mô tả là “cơn bão cytokin” và gây ra rối loạn chức năng cơ quan.

Các tế bào của cơ thể bị tổn thương xuất hiện DAMPs, như các protein nhóm B1 di động cao (High mobility group box 1, viết tắt là HMGB1), DNA ngoại bào [21]. DAMPs có thể được phóng thích vào trong hệ thống tuần hoàn và được nhận diện bởi các thụ thể nhận diện kháng nguyên. Sự gắn kết giữa DAMPs và RRs làm tăng cường thêm sự kích hoạt bạch cầu và sự tổng hợp cytokin, thúc đẩy quá trình viêm – đáp ứng miễn dịch bị mất kiểm soát.

Đáp ứng viêm mạnh mẽ của các cytokin gây viêm trong cơn bão cytokin được cân bằng bởi các chất kháng thụ thể của TNF- α , kháng thụ thể của Interleukin-1, chất bất hoạt của chuỗi phản ứng bổ thể và các cytokin kháng viêm trong đó có Interleukin-10. Cùng với các quá trình trên, đáp ứng của cơ thể với tổn thương bao gồm một sự thay đổi sâu sắc trong hoạt động chuyển hóa (tăng

sản xuất cortisol và tăng phóng thích các catecholamin), sản xuất các protein pha cấp, hoạt hóa nội mô với quá trình điều hòa tăng cường biểu hiện các phân tử bám dính, giải phóng các prostanoid và yếu tố hoạt hóa tiểu cầu.

Một đặc trưng nữa trong sepsis là sự xuất hiện của quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis) ở tế bào lympho. BN sepsis thường giảm các tế bào lympho như các tế bào B và CD4+, giảm tính đáp ứng hoặc tình trạng kiệt sức của tế bào T. Tình trạng này thường xuất hiện ở các BN sepsis và được xem là đáp ứng cân bằng đôi trọng (và đôi khi quá mức) đối với tình trạng tăng viêm ban đầu.



Hình 1.1. Sinh lý bệnh của sepsis

* Nguồn: theo H. Hirasawa và các cs. (2012)[22]

PAMPs: các mẫu phân tử liên quan đến mầm bệnh (Pathogen-associated molecular patterns); DAMPs: các mẫu phân tử của tổn thương tế bào (Damage-associated molecular patterns); PRRs: Các thụ thể nhận diện kháng nguyên (pattern recognition receptors); TLRs: Các thụ thể toll - like (toll-like-receptor); RAGE: thụ thể nhận diện các sản phẩm glycation cuối (receptor for advanced glycation end-products); TNFR: Thụ thể nhận diện yếu tố hoại tử u (Tumour necrosis factor receptor);

Nguyên nhân gây chết ở BN sepsis là suy đa cơ quan. Bệnh sinh của suy chức năng cơ quan do nhiều nguyên nhân như giảm tưới máu tổ chức và thiếu oxy tế bào. Nếu có 4 đến 5 cơ quan cùng bị suy chức năng thì tỉ lệ tử vong lên

đến 90% mặc dù được điều trị tốt đến mức độ nào đi nữa.

1.2.5. Nội độc tố vi khuẩn và một số cytokin viêm

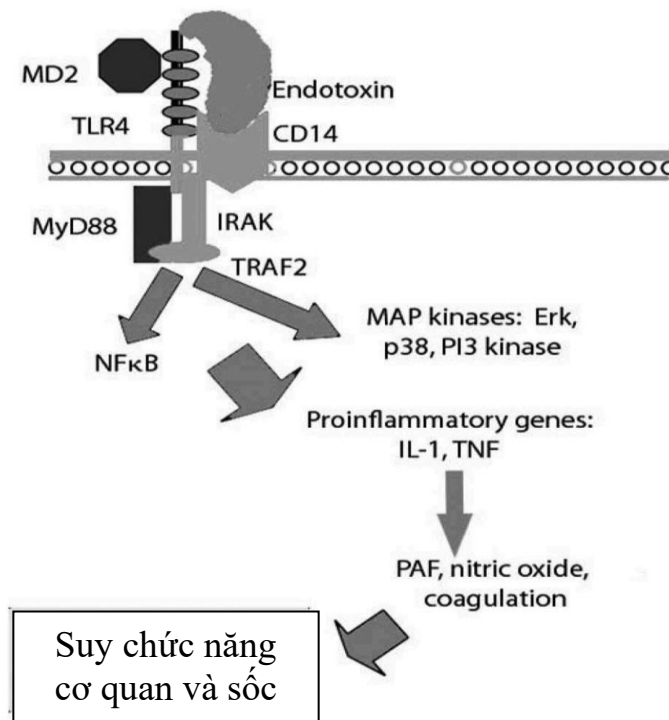
1.2.5.1. Nội độc tố vi khuẩn

Năm 1892, Richard Pfeiffer đưa ra khái niệm nội độc tố (endotoxin) để định nghĩa một chất gây phản ứng độc cho vật chủ - một phần không hòa tan của tế bào vi khuẩn - gợi lên một bức tranh điển hình về phản ứng gây độc cho vật chủ của vi khuẩn, ngay cả khi không có sự hiện diện của vi khuẩn sống [23]. Các nghiên cứu trong nhiều năm sau đó đã xác định chính xác cấu trúc, chức năng của nội độc tố, cũng như cơ chế gây độc cho vật chủ của nội độc tố.

Nội độc tố bản chất là Lipopolysaccharide - thành phần chính của thành tế bào vi khuẩn gram âm, chiếm khoảng 75% bề mặt lớp ngoài của thành tế bào vi khuẩn. Lipopolysaccharide là một glycolipid; nó bao gồm một phần lipid kỵ nước, được gọi là lipid A, bám trong lá ngoài; và một phần polysaccharide ưa nước, kéo dài ra bên ngoài tế bào. Phần polysaccharide bao gồm hai miền: phần oligosaccharide ở lõi và phần kháng nguyên O. Kháng nguyên O (còn được gọi là chuỗi O) là một polysaccharide bao gồm một số đơn vị oligosaccharide và liên kết với lipid A thông qua vùng lõi. Các phân tử Lipopolysaccharide tạo ra một cấu trúc kỵ nước chặt chẽ với các liên kết mạnh tạo thành một hàng rào bảo vệ tế bào vi khuẩn chống lại các yếu tố kháng khuẩn [3].

Cơ chế gây sốc được nghiên cứu nhiều nhất là phản ứng viêm được kích hoạt bởi nội độc tố của vi khuẩn gram âm. Lipopolysaccharide gây ra ba tác dụng: 1) tăng tính thấm thành mạch gây thoát dịch và huyết tương ra khoảng gian bào, với sự hoạt hóa của tiểu cầu và đông máu; 2) hoạt hóa yếu tố XII (Hageman) khởi đầu quá trình đông máu và tiêu sợi huyết; 3) kích hoạt, giải phóng C_{3a} , C_{4a} , C_{5a} kích thích sự tập hợp bạch cầu trung tính và cố định chúng trên nội mô mao mạch. Nội độc tố đại diện cho “phân tử tín hiệu” của vi khuẩn, liên kết với glycoprotein trong giai đoạn cấp tính, được nhận diện bởi các thụ thể CD14 và TLR4 nằm trên bề mặt tế bào bạch cầu đơn nhân, bạch cầu đa

nhân và đại thực bào, kết quả là giải phóng các cytokin gây viêm [24]. Hơn nữa, nội độc tố gây ra những thay đổi bệnh lý cụ thể ở các cơ quan quan trọng của cơ thể [3].

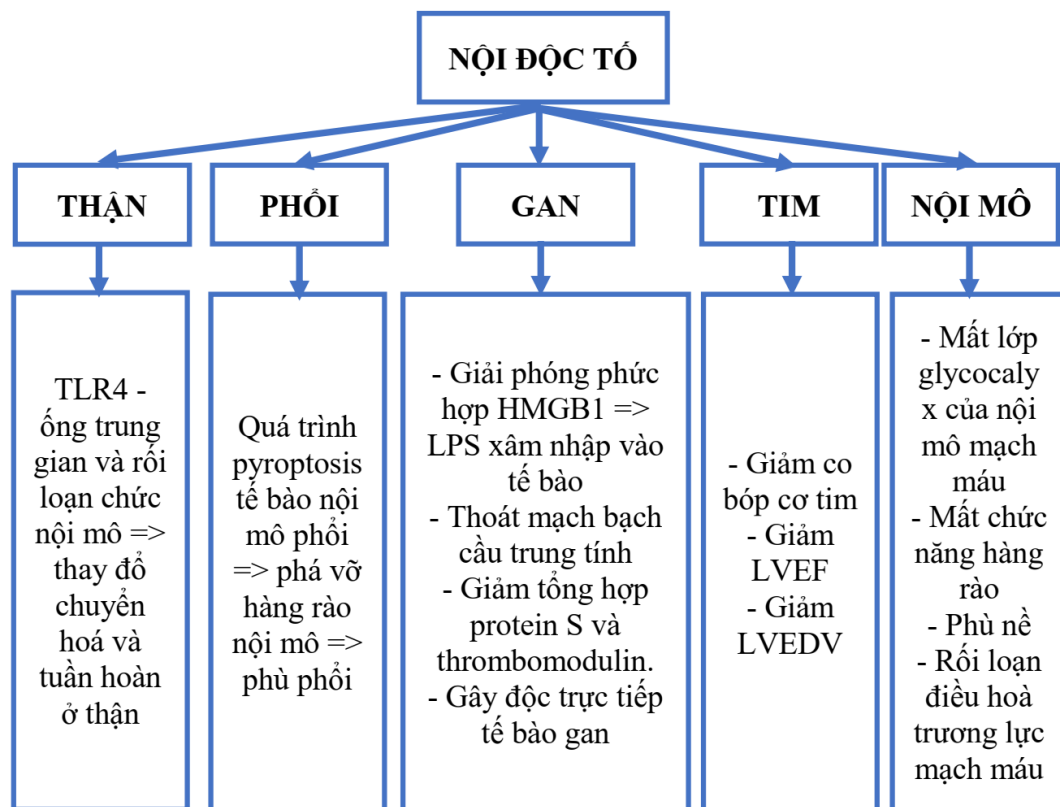


Hình 1.2. Minh họa mối quan hệ giữa nội độc tố và tế bào miễn dịch của vật chủ

* Nguồn: theo Mallat J. và cs. (2019) [25]

Ghi chú: Endotoxin: nội độc tố; IL-1: interleukin 1; IRAK: kinase liên kết với thụ thể interleukin; HATB: protein hoạt hóa mitogen; MD-2: yếu tố biệt hóa dòng tủy – 2; MyD88: yếu tố biệt hóa dòng tủy 88; NFκB: hệ số nhân κB; PAF: yếu tố hoạt hóa tiểu cầu; TLR4: thụ thể giống Toll 4; TNF: yếu tố hoại tử khối u; TRAF2: yếu tố hoại tử khối u liên kết với thụ thể yếu tố 2.

Ở những BN SNK, nội độc tố trong huyết thanh được tìm thấy không chỉ ở các BN cấy khuẩn nhiễm vi khuẩn gram (-), mà ở cả các BN cấy khuẩn nhiễm vi khuẩn gram (+) và nấm. Sự hiện diện đó do sự thâm lậu vi khuẩn gram âm đường ruột và độc tố của chúng vào tuần hoàn do tổn thương hàng rào ruột ở BN SNK [3]. Rối loạn chức năng hàng rào ruột có thể xảy ra sớm sau 1 giờ NKH và đạt đỉnh sau 6 đến 12 giờ nhiễm khuẩn huyết [26].



Hình 1.3. Tổn thương đa cơ quan do nội độc tố

* Nguồn: theo Smiechowicz J. (2022) [3]

HMGB1: Protein nhóm B1 có tính di động cao (high-mobility group b1 protein); LPS: lipopolysaccharides; LVEF: Phân suất tống máu thất trái (left ventricular ejection fraction); LVEDV: thể tích cuối tâm trương thất trái (left ventricular end-diastolic volume); TLR4: Thụ thể toll-like-4.

Nội độc tố liên quan đến nguyên nhân gây sepsis, SNK. Các nghiên cứu cho thấy nội độc tố làm tăng biến chứng suy đa tạng và tăng tỷ lệ tử vong [27], [28].

1.2.5.2. Yếu tố hoại tử u (Tumour Necrosis Factor- α)

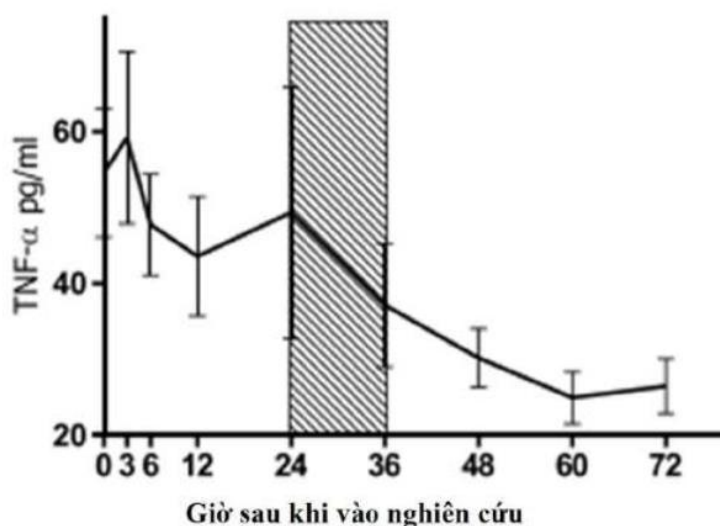
- Các tên gọi: Yếu tố hoại tử u, cachectin, chất độc tế bào đại thực bào (macrophage cytotoxin), hoại tử tố (necrosin), chất độc tế bào (cytotoxin), yếu tố gây xuất huyết (haemorrhagic factor), yếu tố gây ra biệt hóa.

- Trọng lượng phân tử: 17,4 kiloDalton [29].

- Vai trò:

TNF- α là một chất trung gian cận tiết và nội tiết mạnh của đáp ứng viêm và miễn dịch. Nó cũng có tác dụng điều hòa sự tăng trưởng và biệt hóa của

nhiều loại tế bào. TNF- α gây độc tế bào chọn lọc đối với nhiều loại tế bào đã chuyển dạng, đặc biệt khi tế bào đó có gắn kết với INF- α .



Biểu đồ 1.1. Sự thay đổi của TNF- α ở BN NKH và SNK

* Nguồn: theo Rivers E.P. (2013) [30]

Ghi chú: TNF- α đạt mức cao nhất lúc 3 giờ ($59,2 \pm 119,1$ pg/mL), tiếp theo là đỉnh thứ hai ($49,4 \pm 170,4$) vào lúc 24 giờ. Ở 48 giờ, nồng độ TNF- α còn lại là 50% mức cao nhất của nó

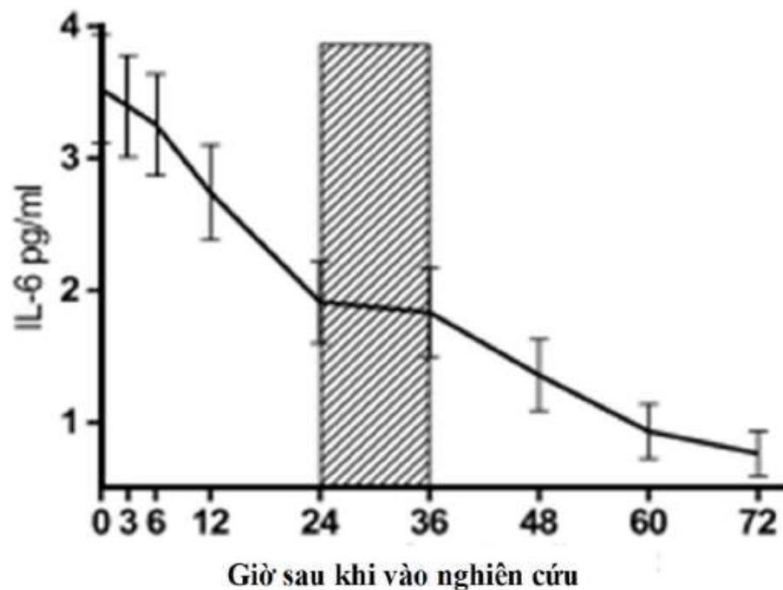
Nghiên cứu của Rivers EP (2013) trên 104 BN (47 NKH nặng và 57 SNK). TNF- α được sản xuất trong 30-90 phút đầu tiên trên mô hình động vật và người sau khi tiếp xúc với LPS và giảm sau đó [30].

Nồng độ TNF- α huyết thanh trên BN bị bỏng cao hơn ở các BN nhiễm khuẩn huyết so với các BN không bị nhiễm khuẩn huyết [31].

1.2.5.3. Interleukin – 6

- Các tên gọi: Interferon- β 2, các tên gọi khác: yếu tố 2 kích thích tế bào B, yếu tố tăng trưởng u tương bào, yếu tố kích thích tế bào gan, yếu tố biệt hóa tế bào T độc tế bào và yếu tố tạo tiểu cầu.

- Trọng lượng phân tử: Interleukin-6 là một glycoprotein có trọng lượng phân tử 26 kDa được sản xuất bởi nhiều loại tế bào: tế bào lympho, nguyên bào sợi và bạch cầu đơn nhân [29].



Biểu đồ 1.2. Sự thay đổi IL-6 ở BN nhiễm khuẩn huyết

* Nguồn: theo Rivers EP (2013)[30]

IL-6 đạt nồng độ cao nhất khi đưa vào nghiên cứu ($3,53 \pm 4,26$ ng / mL). Mức tăng IL-6 theo thời gian tương tự như TNF- α . Mức tối đa khi nhập viện và 24-36 giờ sau giảm xuống 50% mức tối đa.

- Vai trò: Interleukin – 6 có nhiều tác dụng sinh học, bao gồm kích hoạt tế bào lympho B và T, kích thích sản xuất protein ở gan trong thời kỳ cấp tính. Ngoài ra IL-6 có thể kích hoạt hệ thống đông máu và hoạt động như một pyrogen (một chất gây sốt).

Theo Rivers EP (2013), IL-6 được tiết ra bởi các tế bào T và đại thực bào, kích thích phản ứng miễn dịch và được điều hòa tăng bởi TNF- α nên giữa TNF- α và IL-6 có mối liên kết với nhau. IL-6 tăng cao dự báo tiên lượng tử vong. IL-6 tăng cao khi vào nghiên cứu, rồi sau đó giảm dần [30].

Nồng độ IL-6 tăng cao ở các BN bỏng có biến chứng sepsis, SNK [32]. IL-6 được xác định là dấu ấn sinh học tiên lượng tỷ lệ tử vong ở BN bỏng và có tương quan thuận với diện tích bỏng [32], [33]. Nghiên cứu của Song J và cs. (2019) trên 97 BN sepsis, SNK thấy tỷ lệ tử vong sau 28 ngày chẩn đoán NKH, SNK cao hơn ở nhóm có nồng độ IL-6 $\geq 348,92$ pg/ml so với nhóm có nồng độ IL-6 $< 348,92$

pg/ml ($p = 0,008$). Nồng độ IL-6 huyết thanh là yếu tố nguy cơ độc lập với tỷ lệ tử vong sau 28 ngày chẩn đoán NKH, SNK ($p = 0,024$) [34].

1.3. Điều trị sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng

Năm 1991, đã có hướng dẫn đầu tiên về điều trị nhiễm khuẩn nặng và SNK, sau đó nhiều hội nghị quốc tế được tổ chức vào 2001, 2004, 2008, 2016, 2021 tiếp tục đưa ra những khuyến cáo bổ sung [35], [36], [37]. Năm 2023, Hội Bỏng Thế giới đã đưa ra hướng dẫn điều trị sepsis và SNK trên BN bỏng dựa trên hướng dẫn quốc tế và quản lý sepsis và SNK năm 2021 [18].

1.3.1. Những việc cần làm trong giờ đầu tiên sau chẩn đoán SNK

- Xét nghiệm chẩn đoán:
 - + Cây máu trước khi sử dụng kháng sinh.
 - + Cây nước tiểu, đờm, dịch phế quản và vết thương.
 - + Sử dụng kết hợp các dấu hiệu chẩn đoán.
 - + Số lượng bạch cầu tăng cao không có ý nghĩa trong định hướng chẩn đoán sepsis và SNK trên BN bỏng.
 - + Procalcitonin không dùng đơn độc trong chẩn đoán sepsis và SNK mà phải kết hợp với các dấu hiệu khác.
- Xét nghiệm nồng độ lactat và thiếu hụt base (base deficit) máu động mạch.
- Đặt đường truyền tĩnh mạch trung tâm, theo dõi huyết áp động mạch xâm nhập, đặt thông tiểu theo dõi nước tiểu.
- Truyền dịch nhanh nếu huyết áp tụt hoặc/và giảm lượng nước tiểu.
- Sử dụng thuốc vận mạch nếu sau truyền dịch nhanh mà HATB < 65 mmHg.
- Sử dụng thuốc trợ tim nếu suy tim và đã loại trừ nguyên nhân gây sốc khác (giảm thể tích máu...).
- Bắt đầu sử dụng kháng sinh phổ rộng.
- Kiểm soát nguồn nhiễm khuẩn.

- Tránh hạ thân nhiệt dưới 35 độ C.

1.3.2. Hồi sức dịch thể ban đầu

- Hồi sức ngay khi có dấu hiệu giảm tưới máu mô: liều lượng ít nhất 30ml/kg dịch tinh thể truyền tĩnh mạch trong vòng 3 giờ đầu. Albumin được sử dụng với dịch tinh thể khi BN cần truyền một lượng lớn dịch tinh thể.

- Sau khi hồi sức dịch thể ban đầu, lượng dịch truyền sau đó được dựa theo đánh giá thường xuyên tình trạng huyết động học. Sử dụng các chỉ số huyết động học để dự đoán đáp ứng với liệu pháp truyền dịch: dựa trên các thông số của kỹ thuật thăm dò huyết động dựa trên nguyên lý hòa loãng nhiệt xuyên phổi (Pulse Contour Cardiac Output – PICCO) hoặc theo dõi cung lượng tim theo nguyên lý siêu âm (Ultrasonic Cardiac Output Monitor – USCOM).

1.3.3. Sử dụng thuốc vận mạch

- Sử dụng thuốc vận mạch khi HATB < 65 mmHg mặc dù đã hồi sức dịch thể đủ. Norepinephrine là thuốc vận mạch được lựa chọn đầu tiên [38].

- Sử dụng epinephrine kết hợp với norepinephrine khi liều norepinephrine nằm trong khoảng 0,25-0,5 mcg/kg/phút mà HATB không đạt trên 65 mmHg.

- Sử dụng dobutamine ở những BN có rối loạn chức năng tim với biểu hiện thiếu oxy mô dai dẳng mặc dù đã truyền đủ dịch và đã sử dụng các thuốc vận mạch.

1.3.4. Liệu pháp kháng sinh

- Sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch càng sớm càng tốt và trong giờ đầu tiên ngay sau chẩn đoán SNK. Sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm đối với mầm bệnh nghi ngờ hoặc sử dụng theo kháng sinh đồ.

- Phối hợp kháng sinh (ít nhất 2 kháng sinh có cơ chế tác dụng khác nhau) có hoạt tính trên tất cả mầm bệnh nghi ngờ.

- Lựa chọn kháng sinh phụ thuộc vào quần thể vi khuẩn của từng cơ sở nghiên cứu và kết quả nuôi cấy gần nhất.

- Liệu pháp kháng sinh cần được đánh giá hằng ngày để điều chỉnh liều

lượng.

- Procalcitonin có thể được sử dụng hỗ trợ cho quyết định ngừng hoặc giảm sử dụng kháng sinh.

- Đơn trị liệu được ưu tiên khi đã có kháng sinh đồ.

- Thời gian điều trị kháng sinh trong 1 tuần được ưu tiên hơn điều trị dài ngày (2 tuần hoặc hơn) khi BN đáp ứng và nguồn bệnh được giải quyết.

1.3.5. Các biện pháp kiểm soát hô hấp

- Sử dụng thông khí với thể tích khí lưu thông (V_t) thấp cho ARDS (4-8ml/kg lý tưởng). Tuy nhiên đôi khi cần cao hơn, đảm bảo áp lực cao nguyên < 30 mmHg.

- Sử dụng áp lực dương cuối thì thở ra (PEEP) cao cho BN người lớn khi có ARDS.

- Sử dụng các thuốc giãn cơ khi có biến chứng ARDS mức độ nặng.

- Sử dụng lợi tiểu khi có thừa dịch.

- Oxy hóa qua màng ngoài cơ thể (Extracorporeal membrane oxygenation - ECMO) được sử dụng khi các phương pháp thông khí thông thường không thành công.

1.3.6. Các biện pháp khác

- Liệu pháp thay thế thận: Lọc máu liên tục sớm nhất nếu có thể ngay sau khi có chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn. Chỉ lọc máu khi đã nâng được huyết áp tâm thu > 90 mmHg [39].

- Truyền máu và các chế phẩm máu.

- + Truyền khối hồng cầu khi huyết sắc tố < 7 g/dL.

- + Không sử dụng erythropoietin ở BN bỏng NKH.

- + Không sử dụng huyết tương tươi đông lạnh, tiểu cầu hoặc các yếu tố đông máu để điều chỉnh các bất thường về đông máu nếu không có chảy máu trên lâm sàng hoặc yêu cầu phẫu thuật.

- Sử dụng hydrocortisone với liều 200mg/ngày, tiêm tĩnh mạch 50mg

mỗi 6 giờ hoặc duy trì bơm tiêm điện khi phải dùng thuốc vận mạch với liều norepinephrine hoặc epinephrine $\geq 0,25$ mcg/kg/phút (ít nhất sau 4 giờ chẩn đoán SNK).

- Sử dụng dự phòng các thuốc loét do stress (thuốc ức chế bơm proton hoặc thuốc ức chế H₂) cho BN NKH, SNK có nhiều yếu tố nguy cơ chảy máu đường tiêu hóa.

- Sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu.

- Kiểm soát đường máu bằng insulin đường tĩnh mạch khi đường máu > 10 mmol/l. Mục tiêu kiểm soát đường máu trong khoảng 8 – 10 mmol/l.

- Sử dụng natri bicarbonate khi pH $\leq 7,2$ hoặc có tổn thương thận cấp giai đoạn 2 trở lên.

- Nuôi dưỡng qua đường ruột sớm trong vòng 72 giờ sau chẩn đoán SNK.

- Sử dụng giảm đau, an thần liên tục hoặc ngắt quãng ở BN sepsis, SNK cần phải thông khí nhân tạo.

1.3.7. Điều trị tại chỗ

- Tổn thương bỏng cần được kiểm tra trong vòng 1 giờ sau chẩn đoán SNK. Nếu có dấu hiệu nhiễm trùng xâm lấn cần được cắt hoại tử, che phủ càng sớm càng tốt.

- Loại bỏ các catheter xâm nhập trung tâm không cần thiết. Trong trường hợp SNK không xác định được nguồn, cần cân nhắc thay thế các đường xâm nhập trung tâm.

- Kiểm soát tốt nhiễm khuẩn tại chỗ, tạo điều kiện cho bỏng nông biểu mô liền vết thương. Nhanh chóng phủ kín vết thương càng sớm càng tốt.

- Đối với bỏng sâu: chuyển hoại tử ướt thành hoại tử khô, chuẩn bị phẫu thuật cắt hoại tử, ghép da tự thân hoặc đồng loại. Hoặc loại bỏ hoại tử ướt khi không có chống chỉ định.

- Các thuốc dạng dung dịch hoặc kem: Silver sulfadiazin 1%, Sulfamylon, Povidone iodine 10%.

- Sử dụng vật liệu tại chỗ tổn thương bỏng.

Hiện nay các loại vật tư được sử dụng rộng rãi trong điều trị tổn thương bỏng với các ưu điểm: 1) Thẩm hút tốt dịch tiết từ tổn thương bỏng; 2) Kiểm soát tốt nhiễm khuẩn tại chỗ bằng các thuốc kháng khuẩn hoặc Ion bạc; 3) Che phủ tốt tổn thương bỏng không cho vi khuẩn xâm nhập từ bên ngoài.

Các loại vật tư hiện tại hay dùng gồm: Betaplast Silver, Mepilex Ag, Anson nano silver burn dressing....

- Khi có chỉ định tiến hành cắt hoại tử toàn lớp, làm sạch hoại tử vùng bỏng, ghép da tự thân hoặc đồng loại hoặc dị loại che phủ nền cắt hoại tử.

1.4. Lọc máu liên tục bằng quả lọc/màng lọc hấp phụ trong điều trị sốc nhiễm khuẩn

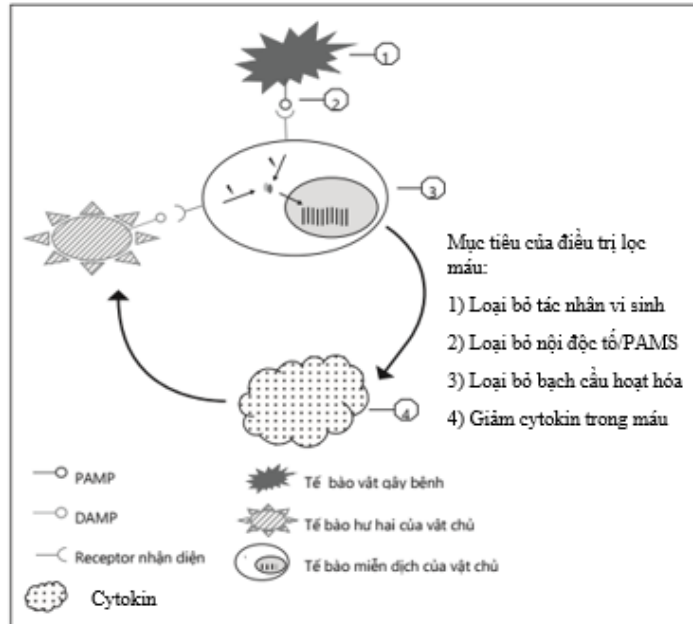
1.4.1. Cơ sở lý luận

Mục đích của lọc máu liên tục là điều chỉnh các rối loạn nước, điện giải, thăng bằng toan kiềm và loại bỏ các cytokin sinh ra trong các đáp ứng viêm, đồng thời kỹ thuật an toàn và phù hợp cho các bệnh nhân có huyết động không ổn định [40].

Lọc máu hấp phụ là liệu pháp làm sạch máu ngoài cơ thể dựa trên nguyên lý “hấp phụ”. Bằng phương pháp cho máu và huyết tương của người bệnh qua hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể tiếp xúc trực tiếp với vật liệu hấp phụ, các độc tố trong máu sẽ bị giữ lại bên trong cột lọc/quả lọc hấp phụ, sau đó máu hoặc huyết tương sạch được trả về cho cơ thể người bệnh [41].

Sinh bệnh học của SNK phức tạp liên quan đến yếu tố gây bệnh và vật chủ (PAMPs và DAMPs) có vai trò quan trọng trong tiến triển và tiên lượng của bệnh. Khi cơ thể phản ứng quá mức đối với tác nhân nhiễm khuẩn, giải phóng ồ ạt các cytokin viêm trong máu dưới sự kích hoạt của nội độc tố vi khuẩn. Sự tràn ngập nội độc tố vi khuẩn và các cytokin vào hệ tuần hoàn làm tăng tính

thấm thành mạch, tụt huyết áp, toan chuyển hóa và mất chức năng các tạng. Nồng độ các cytokin và nội độc tố tăng cao trong máu có liên quan đến mức độ nặng và tỷ lệ tử vong ở BN SNK. Việc đào thải nội độc tố và các cytokin viêm cải thiện tiên lượng SNK.



Hình 1.4. Vai trò của lọc máu hấp phụ trong sepsis/sốc nhiễm khuẩn.

* Nguồn: theo Monard C. và cs. (2019) [8]

PAMP: các mẫu phân tử liên quan đến mầm bệnh (pathogen-associated molecular patterns); DAMP: các mẫu phân tử liên quan đến tổn thương (damage-associated molecular patterns).

Các biện pháp lọc máu ngoài cơ thể được thiết kế nhằm loại bỏ các phân tử trên có thể phát huy hiệu quả. Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh, lọc máu hấp phụ giữ vai trò quan trọng trong hỗ trợ loại bỏ các cytokin, cân bằng miễn dịch, ổn định huyết áp, cải thiện chức năng đa cơ quan và cải thiện điểm nặng cũng như tỉ lệ tử vong ở người bệnh có bão cytokin [42].

Mục tiêu lọc máu ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn gồm: 1) giảm nồng độ cytokin dưới "ngưỡng độc" để hạn chế các tác động gây hại cục bộ của cytokin; 2) loại bỏ mầm bệnh (nội độc tố) hoặc các mẫu phân tử liên quan đến mầm bệnh trước khi chúng kích hoạt bạch cầu, ức chế kích hoạt dòng thác miễn dịch; 3) việc điều chỉnh quá trình miễn dịch có thể liên quan trực tiếp đến bạch cầu,

thông qua việc loại bỏ trực tiếp hoặc thông qua việc lập trình lại tế bào miễn dịch (điều chỉnh biểu hiện bề mặt, cải thiện khả năng trình bày kháng nguyên hoặc điều chỉnh quá trình chết theo chương trình) [8].

Có 4 cơ chế loại bỏ nước và các chất hòa tan trong máu và huyết tương: (1) khuếch tán - thẩm tách (diffusion-dialysis); (2) siêu lọc (ultrafiltration); (3) đối lưu (convection) và (4) hấp phụ (adsorption). Trong đó có hai cơ chế chính loại bỏ nội độc tố và cytokin viêm trong SNK là cơ chế đối lưu và hấp phụ:

*** Cơ chế đối lưu**

Cơ chế này được xác định nhờ hiện diện các cytokin trong dịch siêu lọc. Hiệu quả lọc phụ thuộc vào tốc độ siêu lọc, kích thước lỗ lọc, và trọng lượng phân tử của yếu tố trung gian... Chỉ thải trừ số lượng cytokin hạn chế.

*** Cơ chế hấp phụ**

Có hiệu quả hơn so với cơ chế đối lưu. Hấp phụ gồm 2 giai đoạn:

- Giai đoạn hấp phụ: các cytokin viêm, tiền viêm và nội độc tố hấp phụ vào màng lọc. Khả năng hấp phụ loại bỏ nội độc tố và cytokin cao nhất trong khoảng 6 giờ sau khi bắt đầu lọc [43].

- Giai đoạn tiếp theo: các yếu tố trung gian tiếp tục đi qua màng lọc. Quá trình này phụ thuộc vào lỗ màng lọc, và đặc tính của yếu tố trung gian như trọng lượng phân tử, tính tích điện, tính ưa nước, kỵ nước, và khả năng gắn với protein. Một số yếu tố làm tăng hiệu quả hấp phụ bao gồm: 1) Chất liệu màng lọc: màng bán thấm, màng tích điện âm và có tính tương hợp sinh học, diện tích hấp phụ rộng; 2) Lỗ lọc lớn; 3) Tăng thể tích dịch thay thế; 4) Thay quả thường xuyên.

1.4.2. Một số quả lọc/màng lọc hấp phụ sử dụng ở người bệnh sốc nhiễm khuẩn

1.4.2.1. Quả lọc polymyxin-B

Là quả lọc hấp phụ polystyren gắn với polymyxin B (PMX) sử dụng ở Nhật Bản và châu Âu, có khả năng hấp phụ các nội độc tố trong sepsis và sốc nhiễm khuẩn. Nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên đa trung tâm của Pháp (ABDOMIX)

tại 18 trung tâm hồi sức tích cực trên 243 BN SNK phân thành hai nhóm điều trị thường quy và sử dụng quả lọc PMX hấp phụ nội độc tố thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỷ lệ tử vong và suy đa tạng [44]. Năm 2018, một công bố thử nghiệm ngẫu nhiên đa trung tâm ở Bắc Mỹ trên 450 BN SNK thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm điều trị thông thường và sử dụng quả lọc PMX hấp phụ nội độc tố [45].

1.4.2.2. Quả lọc CytoSorb

Quả lọc CytoSorb nhằm mục đích loại bỏ các cytokin trong phạm vi trọng lượng phân tử thấp đến trung bình (10-55 kDa) bằng cách sử dụng polymer polystyrene-divinylbenzen phủ hạt pyrrolidone có độ xốp cao. Quả lọc CytoSorb đã được trao chứng nhận ở Châu Âu vào năm 2011 trong điều trị tình trạng tăng cytokin huyết thanh như trong NKH, SNK. Tỷ lệ loại bỏ cao (trên 95%) các cytokin tiền viêm và viêm dựa trên sự hấp phụ bề mặt [46]. Tuy nhiên, khi so sánh với quả lọc oXiris và quả lọc PMX, quả lọc CytoSorb không loại bỏ được nội độc tố [43], có liên quan đến mất protein, albumin huyết tương và giảm tiểu cầu, không có sự khác biệt giữa mức giảm IL-6 tại các thời điểm, điểm SOFA, thời gian thở máy và các kết quả thứ cấp giữa nhóm sử dụng màng lọc Cytosorb và điều trị thường quy [47]. Một nghiên cứu đa trung tâm thông báo năm 2021 trên 502 BN SNK, trong đó 198 BN sử dụng quả lọc CytoSorb, 304 BN điều trị thông thường (chỉ 69 BN cần lọc máu liên tục). Kết quả nếu áp dụng liệu pháp Cytosorb sớm liên quan đáng kể đến khả năng cải thiện tỷ lệ sống sót sau 56 ngày [48].

1.4.2.3. Quả lọc resin

Các quả lọc hấp phụ resin được Jafron phát triển đưa ra thị trường có thành phần resin lỗ lớn trung tính được cấu tạo bởi đồng trùng hợp styren-divinylbenzen, như quả HA130, HA230, HA330 và HA380. Trên các hạt hấp phụ có các lỗ để hấp phụ các cytokin và chất độc có trọng lượng phân tử trung bình. Phạm vi kích thước phân tử được quả lọc HA380 hấp phụ nằm trong

khoảng 10-60 kDa, bao gồm các IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , bổ thể và một số trọng lượng phân tử trung bình khác [49], [50]. Các nghiên cứu gần đây trên thể giới cho thấy, ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn, lọc máu liên tục kết hợp với màng lọc hấp phụ HA330 làm giảm đáng kể liều thuốc vận mạch, điểm SOFA và lactat máu, cải thiện tỷ lệ tử vong sau 28 ngày [51]. Ngược lại, Erfurt M.A. và cộng sự đánh giá lọc máu hấp phụ bằng quả lọc HA330 trên 150 bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn, suy đa tạng. Kết quả của tác giả không thấy hiệu quả cải thiện các dấu ấn viêm và dấu hiệu tổn thương cơ quan đích sau khi lọc máu hấp phụ [52].

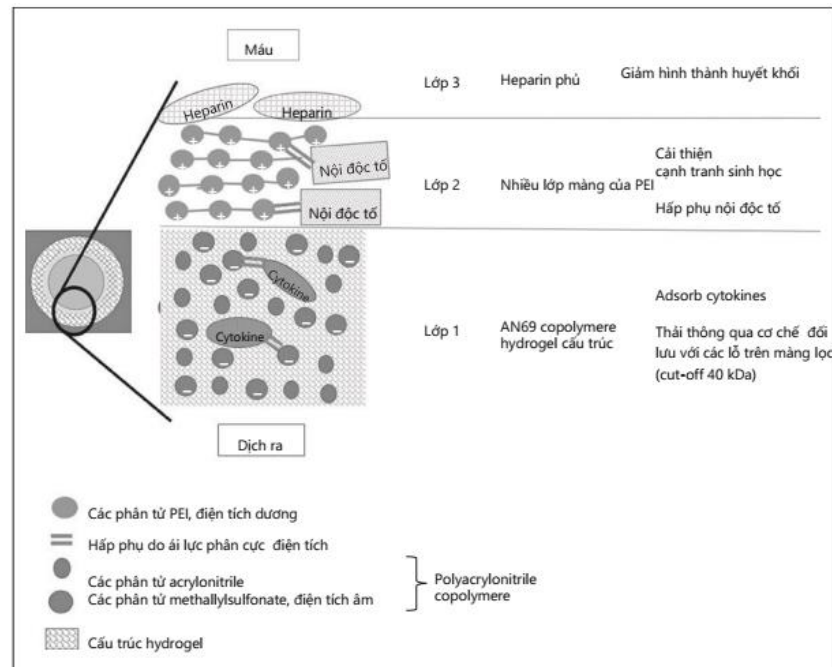
1.4.2.4. Quả lọc oXiris

Màng lọc oXiris (Baxter, Meyzieu, Pháp) là màng polyacrylonitril có điểm cắt trung bình (35–40 kDa) dựa trên màng methallyl sulfonate (màng AN69), được phủ sẵn Polyethyleneimine (PEI) điện tích dương và 4.500 UI heparin/m² heparin trong khi sản xuất. Lớp phủ Polyethyleneimine (PEI) điện tích dương cho phép hấp phụ nội độc tố điện tích âm bên cạnh sự hấp phụ và thanh thải cytokin của màng AN69. Việc sử dụng phủ sẵn với trung bình 4.500 UI/m² heparin làm tăng thời gian quả lọc ở các BN có nguy cơ chảy máu cao không dùng heparin và cho phép giảm liều heparin toàn thân, mà không ảnh hưởng đến cuộc lọc máu.

Quả lọc oXiris được tạo thành từ 3 lớp màng khác nhau và thiết kế độ đặc đảo này cho phép kết hợp 4 tính chất trong 1 thiết bị: hỗ trợ thận, loại bỏ cytokin, loại bỏ nội độc tố và điều trị chống đông máu cục bộ.

Mallard B và cs. năm 2018 đã so sánh hiệu quả của 3 thiết bị hấp phụ trong phòng thí nghiệm gồm màng lọc oXiris, hộp hấp phụ CytoSorb và Toraymyxin. Theo đó, huyết tương của những người khỏe mạnh được chống đông bằng heparin và được ủ với các chất trung gian của quá trình đáp ứng viêm trong 2 giờ, sau đó được lọc bằng 3 thiết bị hấp phụ trên trong 3 hệ thống riêng biệt, 27 cytokin và nội độc tố được đo để đánh giá hiệu quả. Kết quả nghiên cứu cho

thấy màng lọc oXiris có khả năng hấp phụ rộng nhất. Màng lọc oXiris có sự hấp phụ nội độc tố tương đương với Toraymyxin và hấp phụ cytokin cũng như các chất khác trong quá trình đáp ứng viêm tương tự như CytoSorb [43].



Hình 1.5. Các lớp màng của quả lọc máu oXiris

PEI: Polyethyleneimine

* Nguồn: theo Monard C. và cs. (2019) [8]

Broman và cs. (2019) so sánh khả năng hấp phụ nội độc tố của màng oXiris và màng M150ST trong nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên trên 16 BN SNK thấy nội độc tố trong huyết thanh giảm với màng lọc oXiris, mức TNF- α , IL-6, IL-8 và interferon- γ giảm nhiều hơn ở nhóm dùng màng lọc oXiris [53].

Năm 2013, Turani F. và cs. đánh giá hiệu quả lọc máu bằng màng lọc oXiris trên 40 bệnh nhân SNK. Tác giả kết luận: ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn, LMLT bằng màng lọc oXiris có tính khả thi, tác động tích cực đến chức năng thận và tuần hoàn, giảm có ý nghĩa hoạt độ nội độc tố (EAA) sau lọc so với trước lọc ($0,49 \pm 0,1$ so với $0,64 \pm 0,2$, $p < 0,05$) [54].

Zhai Z. và cộng sự (2021) phân tích trên 53 bệnh nhân NKH, SNK tuổi từ 18 đến 65, được lọc máu liên tục, chia hai nhóm: 23 bệnh nhân bằng màng lọc

oXiris và 30 bệnh nhân bằng màng lọc khác. So sánh sự biến đổi nội độc tố vi khuẩn trong máu trước lọc và 3 ngày sau lọc máu. Kết quả cả hai nhóm các thông số trên đều giảm, nhưng chỉ nhóm lọc máu bằng màng lọc oXiris giảm có ý nghĩa: $16,47 \pm 3,26$ EU/ml so với $64,72 \pm 12,10$ EU/ml, $p < 0,05$. Tại thời điểm 3 ngày sau lọc nội độc tố vi khuẩn ở nhóm LMLT bằng màng lọc oXiris đều thấp hơn đáng kể so với nhóm LMLT bằng màng lọc khác ($p < 0,05$) (tại thời điểm trước lọc không có sự khác biệt giữa hai nhóm): $16,47 \pm 3,26$ EU/ml so với $25,09 \pm 6,39$ EU/ml [55].

Năm 2022, báo cáo tại Italia trên 105 bệnh nhân SNK được lọc máu liên tục bằng màng lọc oXiris. Kết quả sau 72 giờ lọc máu hoạt độ nội độc tố vi khuẩn (EAA) giảm đáng kể so với trước lọc: $0,51 \pm 0,1$ so với $0,64 \pm 0,15$; $p < 0,01$ [56].

Phân tích tổng hợp 14 bài báo gồm 4 RCT và 10 nghiên cứu đoàn hệ xuất bản từ năm 2013 đến năm 2022, 695 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn trong nghiên cứu, 204 bệnh nhân được LMLT bằng màng lọc oXiris và 391 bệnh nhân được LMLT bằng màng lọc khác cho thấy hiệu quả rõ rệt trên kết quả điều trị ở các bệnh nhân được LMLT bằng màng lọc oXiris: LMLT bằng màng lọc oXiris cải thiện đáng kể tỷ lệ tử vong 28 ngày so với các màng lọc máu khác (OR = 0,53; 95%CI: 0,36-0,77; $p = 0,001$), liên quan đến điểm SOFA thấp hơn đáng kể so với LMLT bằng các màng lọc khác (WMD = -1,41; 95%CI: -1,92 đến -0,91; $p < 0,00001$), cải thiện liều NE tốt hơn có ý nghĩa so với LMLT bằng các màng lọc khác (WMD = -0,11; 95%CI: -0,17 đến -0,06; $p < 0,0001$), làm giảm đáng kể nồng độ lactat máu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn so với LMLT bằng các màng lọc khác (WMD = -0,49; 95%CI: -0,78 đến -0,19; $p = 0,001$), liên quan đến mức IL-6 thấp hơn đáng kể so với LMLT bằng màng lọc khác (SMW=-0,75; KTC: -1,02 đến -0,48; $p < 0,00001$) [9].

1.4.3. Lựa chọn quả lọc hấp phụ trong nghiên cứu

Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn quả lọc oXiris do:

- Bản chất của quả lọc oXiris cũng là một màng lọc máu liên tục, do đó quả lọc oXiris vừa có chức năng hấp phụ cả cytokin và nội độc tố, vừa có chức năng của một màng lọc máu liên tục. Hiệu quả đã được nhiều nghiên cứu chứng minh ở các bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn không phải do bỏng [9], [55], [54], [56].

- Trên bệnh nhân bỏng nặng luôn đòi hỏi phải xử lý tại chỗ tổn thương, cắt hoại tử, ghép da tự thân hoặc đồng loại. Do đó tất cả bệnh nhân được phẫu thuật cắt hoại tử và/hoặc ghép da trong vòng 48 giờ trước và sau chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn, chúng tôi không sử dụng heparin chống đông trong lọc máu. Màng lọc oxiris được phủ sẵn heparin 4.500 UI/m^2 làm tăng thời gian quả lọc ở các BN có nguy cơ chảy máu cao không dùng heparin [57] và cho phép giảm liều heparin toàn thân, mà không ảnh hưởng đến cuộc lọc máu [58].

- Mức độ thuận tiện: khả năng hấp phụ cytokin và nội độc tố làm đầy màng hấp phụ trong khoảng 4-8 tiếng sau lọc, sau đó nếu không thay quả lọc sử dụng như một màng lọc liên tục, loại bỏ cytokin và nội độc tố qua cơ chế đối lưu.

- Tính khả thi: là quả lọc hấp phụ duy nhất được bảo hiểm y tế chi trả, bên cạnh đó trên bệnh nhân bỏng có biến chứng sốc nhiễm khuẩn, bảo hiểm y tế chi trả cho tối đa 3 quả/ngày. Do vậy, nếu chúng tôi sử dụng chỉ như là một màng lọc hấp phụ theo khuyến cáo của hãng có thể thay tối đa 3 quả trên ngày. Tuy nhiên, như vậy làm tăng đáng kể chi phí điều trị. Trong nghiên cứu chúng tôi vẫn chỉ định thay quả lọc khi có biểu hiện đông màng, mục đích đánh giá cứ sau 6 – 8 tiếng thay quả lọc có cần thiết không?

1.4.4. Biến chứng của lọc máu liên tục bằng quả lọc/màng lọc hấp phụ

Nhìn chung, tai biến và biến chứng trong lọc máu liên tục bằng quả lọc/màng lọc hấp phụ có thể chia thành hai nhóm lớn là biến chứng liên quan kỹ thuật và biến chứng liên quan lâm sàng.

1.4.4.1. Biến chứng liên quan đến kỹ thuật

Các biến chứng liên quan kỹ thuật bao gồm vấn đề liên quan đường vào

mạch máu, tán huyết, thuyên tắc khí, đông quả, hạ thân nhiệt.

*** Đường vào mạch máu**

- *Biến chứng phải xử trí ngay lập tức*: Nghi ngờ catheter bị gập, xoắn hoặc sai vị trí. Các thông số áp lực trên máy có khuynh hướng vượt quá ngưỡng bình thường và máy liên tục báo động về áp lực. Dòng máu qua catheter bị cản trở làm giảm tuổi thọ của catheter và quả lọc và liều lọc máu thực tế.

+ Hướng xử trí:

. Tuân thủ quy trình đặt catheter, đảm bảo rút máu tốt ở cả hai nòng của catheter.

. Kiểm tra và xác định vị trí dây dẫn (guidewire) và catheter trong lúc đặt dưới hướng dẫn siêu âm.

. Phải đặt lại catheter nếu catheter đã bị gập, xoắn hoặc sai vị trí.

- *Biến chứng xảy ra khoảng 1 - 2 tuần sau*:

+ Huyết khối trong lòng catheter hoặc tạo thành bao fibrin xung quanh catheter làm cản trở dòng máu vào và ra.

Xử trí: rút bỏ và đặt lại catheter, không dùng kỹ thuật thay catheter qua guidewire đưa vào catheter cũ.

+ Huyết khối tĩnh mạch sâu: người bệnh bị phù một bên chân, đôi khi gây sưng đau và chẩn đoán xác định bằng siêu âm. Biến cố thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch chiếm tỷ lệ khoảng 20 - 70% tùy báo cáo.

Hướng xử trí: Rút catheter và điều trị kháng đông theo phác đồ cho huyết khối tĩnh mạch sâu [59].

+ Nhiễm khuẩn: là biến chứng thường gặp ở người bệnh lọc máu qua catheter. Nguy cơ NK tùy thuộc vào vị trí catheter với tĩnh mạch cảnh trong và tĩnh mạch đùi xấp xỉ nhau và cao hơn so với tĩnh mạch dưới đòn. Nguy cơ này sẽ tăng lên nếu người bệnh có BMI > 28 kg/m², suy giảm miễn dịch, mở khí quản [59].

Hướng xử trí:

- . Quan trọng nhất là phòng ngừa nhiễm khuẩn.
- . Tuân thủ nguyên tắc vô khuẩn khi đặt và chăm sóc catheter.
- . Thường xuyên thăm khám vị trí chân catheter và thay băng định kỳ.
- . Có thể sử dụng băng thấm povidoneiodin hoặc chlorhexidin tại vùng chân catheter.
- . Nếu nhiễm trùng tại chỗ (viêm quanh chân catheter) có thể điều trị bằng kháng sinh tại chỗ và chăm sóc kỹ vết thương, chưa cần rút ngay.
- . Nếu tình trạng nhiễm khuẩn nặng toàn thân bắt buộc phải rút catheter, xử lý ổ nhiễm khuẩn và sử dụng kháng sinh.

*** *Thuyên tắc vi hạt***

Thuyên tắc vi hạt xảy ra chủ yếu trong thời kỳ sơ khai khi hạt hấp phụ than hoạt tính hoặc vật liệu hấp phụ resin chưa được phủ lớp màng bọc hòa hợp với các tế bào máu và tiếp xúc trực tiếp với máu của người bệnh trong quá trình hấp phụ máu. Sự phát triển không ngừng của kỹ thuật hấp phụ máu đã kéo theo sự ra đời của hàng loạt vật liệu lớp phủ hòa hợp sinh học. Bên cạnh đó, vật liệu vỏ quả hấp phụ và vật liệu dây lọc máu cũng được cải tiến ngày một hoàn thiện hơn. Về phương diện thao tác kỹ thuật, vòng tuần hoàn ngoài cơ thể đi rất nhiều các hệ thống siêu lọc tinh chuẩn, lại được súc rửa nghiêm ngặt, do đó mức độ an toàn của kỹ thuật này ngày càng có những bước tiến vượt bậc. Hiện tượng thuyên tắc vi hạt trong quá trình lọc hấp phụ cực kỳ hiếm hữu, một số trường hợp hiếm gặp xảy ra khi quả hấp phụ bị hư hỏng do một yếu tố nào đó, dẫn đến tình trạng thuyên tắc phổi ở người bệnh. Một khi xảy ra tình trạng mảnh vụn hạt hấp phụ theo máu trôi vào hệ thống tĩnh mạch và động mạch phổi của người bệnh, sẽ xuất hiện tình trạng tức ngực, thở gấp, khó thở, ngừng thở, sốc, v.v...

- Dự phòng và xử trí

+ Trước điều trị, kiểm tra kỹ quả hấp phụ có nứt vỡ hay không, cần dùng đủ lượng nước muối sinh lý súc rửa quả hấp phụ, đảm bảo các hạt hấp phụ nhỏ có nguy cơ lọt qua lớp màng chắn hai đầu quả lọc bị rửa trôi triệt để.

+ Sử dụng bộ dây đúng quy cách, bên trong bầu tĩnh mạch có một lớp màng mỏng có khả năng ngăn ngừa nguy cơ thuyên tắc vi hạt [42].

*** Tán huyết**

Tán huyết trong lọc máu nếu không được phát hiện sớm có thể gây tăng kali máu nặng và có thể tử vong.

- Nguyên nhân:

+ Làm ấm quá mức.

+ Hẹp hay tắc nghẽn đường lấy máu ra (gập hay xoắn vãn catheter, vận tốc máu quá cao, lỗi sản xuất).

+ Dịch lọc (nhiễm trùng hay nhiễm độc formaldehyd, đồng, kẽm, chất tẩy trắng, nitrat, chloramin, dịch lọc nhược trương hay ưu trương).

+ Do sử dụng thuốc gây tán huyết.

+ Trong lọc máu hấp phụ tán huyết nguyên nhân chủ yếu do quả lọc bị đông nhưng không phát hiện kịp thời, bơm máu tiếp tục quay dẫn đến áp lực bên trong quả lọc quá lớn, phá hủy hồng cầu gây ra tan máu [42].

- Triệu chứng:

+ Biểu hiện lâm sàng có thể là đau đầu, đau ngực và lưng, đau bụng, mệt mỏi, khó thở, buồn nôn, nôn ói và tăng kali máu nặng.

+ Quan sát trên hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể thấy máu trở về có màu xá xỉ; xuất hiện cùng lúc khó thở, đau ngực hoặc đau lưng; giảm hematocrit; huyết tương có màu hồng khi ly tâm.

- Xử trí:

+ Khi nghi ngờ tán huyết trên người bệnh đang được lọc máu phải ngừng ngay việc lọc máu, kẹp đường trả máu và bỏ phần máu còn trong hệ thống, tuyệt đối không trả máu về người bệnh.

+ Song song là điều trị tăng kali máu (Ca^{2+} , furosemid, insulin, đồng vận β) và xét nghiệm tìm nguyên nhân (công thức máu, hồng cầu lưới, methemoglobin, v.v...).

+ Đôi khi người bệnh phải được lọc máu lại do biến chứng tăng kali máu nặng [59].

+ Phát hiện ra đông máu cần xử lý kịp thời.

*** *Thuyên tắc khí***

Các triệu chứng trên không đặc hiệu nên thuyên tắc khí chỉ có thể chẩn đoán khi có nghi ngờ. Điều này xuất hiện khi người bệnh đang lọc máu đột ngột diễn tiến nặng về chức năng tuần hoàn và thần kinh sau khi đặt, điều chỉnh hoặc rút catheter tĩnh mạch trung tâm sau khi đã loại trừ các nguyên nhân khác. Siêu âm tim qua thực quản là tiêu chuẩn vàng để phát hiện bóng khí trong buồng tim.

Xử trí:

+ Ngừng lọc máu ngay, kẹp đường máu về và ngắt kết nối với người bệnh.

+ Cho người bệnh nằm ngửa nếu thuyên tắc khí động mạch. Cho người bệnh nằm đầu thấp nghiêng trái nếu thuyên tắc khí tĩnh mạch.

+ Cung cấp oxy với FiO₂ 100% qua liệu pháp oxy mũi lưu lượng cao (High-flow nasal cannula, viết tắt là HFNC) hoặc thở máy, có thể xem xét oxy cao áp nếu được [59].

*** *Đông máu trong quả lọc hoặc hệ tuần hoàn ngoài cơ thể***

Đông quả là một diễn tiến ‘tự nhiên’ khi lọc máu. Trong trường hợp đông quả diễn ra quá sớm và lặp đi lặp lại thì lại tăng chi phí điều trị và khối lượng công việc.

Đặc biệt trong lọc máu hấp phụ, cho dù sử dụng heparin thường hay heparin trọng lượng phân tử thấp để chống đông đều có nguy cơ bị vật liệu hấp phụ hấp phụ. Do đó, nếu sử dụng heparin không phù hợp, tốc độ máu quá chậm hoặc bộ dây lọc máu bị gấp khúc thì rất dễ xảy ra tình trạng đông máu vòng tuần hoàn ngoài. Đông máu vòng tuần hoàn ngoài chủ yếu gồm hai bộ phận: đông máu quả hấp phụ và đông máu trong bộ dây [42].

Xử trí:

- + Tối ưu hoá chống đông và phòng ngừa
- + Tốc độ dòng máu lý tưởng trong khoảng 150 - 250 mL/phút.

*** Hạ thân nhiệt**

90% người bệnh lọc máu bị hạ thân nhiệt, nhiệt độ trung tâm trước và sau liệu pháp thay thế thận liên tục lần lượt là 36,9⁰ C và 35,2⁰ C [59].

Xử trí:

- + Theo dõi nhiệt độ trong khi lọc máu.
- + Sử dụng các thiết bị làm ấm máu có sẵn trên máy.
- + Ủ ấm dịch lọc máu trước khi sử dụng cho người bệnh.
- + Có thể dùng thêm phương pháp chiếu đèn hồng ngoại hoặc chăn ủ ấm.

*** Phản ứng màng lọc**

Phản ứng màng lọc xảy ra khi máu người bệnh tiếp xúc với màng lọc. Có hai loại phản ứng: Típ A và típ B.

Típ A xảy ra trong vòng vài phút đầu lọc máu, ngay sau khi máu từ vòng tuần hoàn ngoài cơ thể bắt đầu trở về. Triệu chứng thường nhẹ đến trung bình như ngứa, mảy dấy, đỏ bừng, chảy nước mắt nước mũi, ho, hắt hơi, khò khè, đau quặn bụng, tiêu chảy và khó thở.

Típ B thường xảy ra muộn hơn típ A trong vòng giờ đầu lọc máu và giảm nhẹ hoặc biến mất nếu tiếp tục lọc máu. Biểu hiện triệu chứng nhẹ hơn típ A như đau ngực đau lưng, khó thở, chuột rút, buồn nôn, nôn ói và tụt huyết áp.

Xử trí:

- + Dự phòng bằng cách môi dịch (priming) kỹ hệ thống máy và quả lọc.
- + Không sử dụng màng AN69 đồng thời trên BN có sử dụng ức chế men chuyển (có thể cân nhắc trên người bệnh sử dụng thuốc chẹn thụ thể angiotensin II).
- + Nếu nghi ngờ xảy ra thì phải ngừng ngay lọc máu, kẹp đường máu về, tuyệt đối không trả máu về cho người bệnh.
- + Người bệnh được điều trị tùy theo độ nặng triệu chứng như adrenalin,

antihistamin, corticosteroid, thuốc giãn phế quản, vận mạch.

1.4.4.2. Rối loạn huyết động, cân bằng nội môi

** Rối loạn huyết động*

Một trong những biến chứng chính của lọc máu là tụt huyết áp, liên quan đến nhiều cơ chế đặc trưng bao gồm thiếu dịch, rối loạn chức năng cơ tim, thay đổi kháng lực mạch máu hệ thống và rối loạn nhịp tim.

Xử trí:

+ Cân nhắc sử dụng các phương thức lọc máu ổn định hơn về mặt huyết động cho người bệnh đang hoặc nguy cơ tụt huyết áp, ví dụ liệu pháp thay thế thận liên tục hay thẩm tách máu lưu lượng thấp kéo dài so với thẩm phân máu ngắt quãng.

+ Sử dụng dịch lọc máu có hệ đệm là bicarbonat.

+ Theo dõi sát nồng độ K^+ trước và trong khi lọc máu. Tránh dùng những loại dịch lọc không có hoặc nồng độ K^+ thấp (< 2 mEq/L).

+ Tránh dùng dịch lọc có nồng độ Ca^{2+} thấp ($< 2,5$ mEq/L) đặc biệt nếu người bệnh đang sử dụng những thuốc gây QTc dài.

+ Khởi đầu lọc máu với tốc độ dòng máu thấp (80 - 150 mL/phút) sau đó tăng dần đến tốc độ mục tiêu nếu huyết áp ổn định. Nếu nguy cơ cao tụt huyết áp thì có thể gắn cùng lúc đầu đầu đỏ và đầu xanh của người bệnh vào hệ thống lọc máu với điều kiện chai dịch tinh thể dùng cho chu kỳ prime cuối cùng phải không pha heparin.

+ Lượng và tốc độ dịch siêu lọc lấy ra phải phù hợp với tình trạng huyết động và tình trạng dịch của người bệnh. Có thể phải giảm hoặc ngừng lấy dịch ra nếu huyết áp người bệnh giảm thấp.

+ Hồi sức dịch đầy đủ bằng dịch tinh thể hoặc albumin 5% đồng thời sử dụng vận mạch nếu huyết áp vẫn tiếp tục tụt giảm, thậm chí diễn tiến sốc [59].

** Rối loạn toan kiềm, điện giải*

- Bất thường về pH - quá kiềm hay quá toan - liên quan đến lọc máu chủ

yếu gặp khi dùng kháng đông citrat. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kháng đông heparin.

- Rối loạn điện giải

+ Hạ kali máu do lọc máu rất thường gặp vì dịch lọc không có kali hoặc nồng độ kali thấp ($< 2 \text{ mmol/L}$). Ngoài ra, khi tình trạng nhiễm toan được sửa chữa nhờ lọc máu thì kali sẽ có khuynh hướng chuyển dịch từ ngoại bào vào nội bào làm hạ kali máu thêm. Hạ kali máu biểu hiện bằng yếu cơ, mệt mỏi, rối loạn nhịp tim và ngừng tim. Tăng kali máu hiếm gặp hơn, có thể do bổ sung kali quá mức hoặc tán huyết. Tăng kali máu cũng biểu hiện yếu cơ, rối loạn nhịp tim, tụt huyết áp và ngừng tim [59].

+ Rối loạn natri máu: thường dễ điều chỉnh, vấn đề máu chột nằm ở chỗ điều chỉnh làm sao để nồng độ natri không thay đổi quá đột ngột. Bất cứ sự thay đổi đột ngột hay quá mức nồng độ natri trong một khoảng thời gian đều làm tăng nguy cơ xảy ra hội chứng hủy myelin do thẩm thấu (Osmotic demyelination syndrome viết tắt ODS) hoặc phù não. Giới hạn thay đổi nồng độ Na^+ nên trong khoảng $6 - 8 (< 10) \text{ mmol/L/ngày}$ và $< 0,5 - 1 \text{ mmol/L/giờ}$.

+ 65% người bệnh LMLT có hạ phospho máu. Hạ phospho máu thường do nhiều yếu tố và nồng độ phospho chỉ phản ánh một phần nhỏ tổng lượng phospho toàn cơ thể. Biểu hiện hạ phospho máu trên lâm sàng khá mơ hồ với một vài báo cáo liên hệ rối loạn này với tình trạng yếu cơ hô hấp - khó cai máy thở, giảm khả năng co bóp cơ tim, rối loạn nhịp tim [59].

+ Hạ Ca^{2+} và Mg^{2+} máu khi lọc máu hiếm gặp, chủ yếu liên quan đến việc sử dụng kháng đông citrat như đã phân tích ở phần trên.

Xử trí:

+ Sử dụng dịch lọc máu có thành phần điện giải phù hợp với tình trạng điện giải của người bệnh; có thể pha thêm điện giải hoặc pha loãng bằng nước cất tùy theo yêu cầu lâm sàng. Chú ý trong quá trình tính toán để tránh sai lầm khi pha dịch.

+ Theo dõi thường xuyên nồng độ điện giải để bổ sung kịp thời, đặc biệt những điện giải ít làm thường quy như Ca^{2+} , Mg^{2+} , phospho; tối thiểu 1 lần/3-5 ngày.

+ Ca^{2+} , Mg^{2+} , phospho có thể được bổ sung qua đường uống hoặc tĩnh mạch [59].

1.4.4.3. Hội chứng mất cân bằng

Hội chứng mất cân bằng (Dialysis Disequilibrium Syndrome) đặc trưng bởi những dấu hiệu và triệu chứng xuất hiện trong khi hoặc xảy ra thời gian ngắn sau khi lọc máu. Biểu hiện lâm sàng gồm đau đầu, buồn nôn/nôn ói, lú lẫn, kích động, động kinh, hôn mê và tử vong. Hình ảnh phù não có thể thấy trên hình ảnh cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ sọ não. Hội chứng mất cân bằng thường gặp trên người bệnh có nồng độ urê máu/nitơ urê máu rất cao được lọc máu lần đầu [59].

Xử trí:

+ Tránh giảm nitơ urê máu $> 40\%$ trong thời gian ngắn.

+ Khởi động lọc máu với tốc độ dòng máu thấp (200 mL/phút trong 2 giờ với lọc máu ngắt quãng) đặc biệt khi lọc máu lần đầu và/hoặc nitơ urê máu cao.

+ Dùng dịch lọc máu có nồng độ Na^+ cao và tốc độ chậm hơn hoặc tăng áp lực thẩm thấu máu bằng mannitol, glucose hay urê. Tránh áp lực thẩm thấu máu thay đổi quá đột ngột do những nguyên nhân khác.

- Có thể lọc máu thường xuyên hơn (4 - 7 lần/tuần thay vì cách ngày) để tránh BUN biến thiên quá lớn đặc biệt giữa phiên cuối tuần trước và phiên đầu tuần sau.

+ Cân nhắc sử dụng liệu pháp thay thế thận liên tục hoặc thẩm tách máu lưu lượng thấp kéo dài thay cho thẩm phân máu ngắt quãng.

+ Xử trí tùy theo độ nặng. Nhìn chung phần lớn triệu chứng sẽ tự giới hạn và thuyên giảm trong vòng vài giờ. Nếu nhẹ thì điều trị nâng đỡ. Nếu nặng (hôn mê, co giật) thì phải ngừng lọc máu và truyền NaCl ưu trương, mannitol để

chống phù não.

1.4.4.4. Giảm tiểu cầu

Giảm tiểu cầu là biến chứng chủ yếu trong lọc máu hấp phụ do vật liệu hấp phụ có khả năng hấp phụ hoặc phá hủy tiểu cầu một cách rõ rệt. Trong 2 giờ lọc hấp phụ, có thể gây ra giảm 30% ~ 40% tiểu cầu. Với các vật liệu hấp phụ than hoạt tính hoặc resin đã có phủ màng hòa hợp với các tế bào máu hiện nay, tuy vẫn xảy ra tình trạng giảm tiểu cầu nhưng tỉ lệ không vượt quá 30%. Nếu người bệnh lọc hấp phụ liên tục gây giảm tiểu cầu xuống mức $5 \times 10^9/L$ và có xu hướng chảy máu, cần cực kỳ chú ý. Ngoài ra vẫn còn có nhiều báo cáo cho rằng sau nhiều lần lọc hấp phụ, lượng tiểu cầu giảm đến một mức nhất định sẽ không giảm nữa dù vẫn tiếp tục lọc hấp phụ. Nguyên nhân có thể là do những tiểu cầu miễn cảm với vật liệu hấp phụ đã bị hấp phụ hoặc phá hủy, số tiểu cầu còn sót lại là những tiểu cầu bền vững không bị hấp phụ hoặc phá hủy bởi than hoạt tính hoặc resin [42].

- Dự phòng và xử trí:

- + Lựa chọn sản phẩm hấp phụ có lớp phủ hòa hợp với các tế bào máu tốt.
- + Trước điều trị có thể sử dụng một số thuốc chống bám dính tiểu cầu như dipyridamol, aspirin để ngăn ngừa tiểu cầu bám dính vào hạt than hoạt tính.
- + Sử dụng prostacyclin làm chất hỗ trợ chống đông cho heparin, cực kỳ thích hợp trong điều trị hấp phụ cho người bệnh não gan.
- + Đối với những người bệnh xét nghiệm trước điều trị cho thấy tiểu cầu thấp, có thể chuyển sang lọc huyết tương, như vậy sẽ tránh được nguy cơ giảm tiểu cầu.
- + Nếu tiểu cầu tiếp tục giảm đến ngưỡng có nguy cơ xuất huyết, cần dừng điều trị lọc hấp phụ.
- + Nếu tiểu cầu thấp và nguy cơ chảy máu cao, có thể xem xét truyền khối tiểu cầu.

1.4.4.5. Chảy máu

- Nguyên nhân:

- + Chảy máu có thể do đâm trúng động mạch khi đặt catheter lọc máu.

+ Rối loạn đông máu do tiêu thụ và/hoặc giảm sản xuất yếu tố đông máu (Hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch, suy gan).

+ Giảm tiêu cầu vì tăng phá huỷ trong hệ thống tuần hoàn ngoài cơ thể, giảm tiêu cầu do heparin, giảm tiêu cầu do lọc máu hấp phụ [42].

- Xử trí:

+ Toàn thân: Bồi hoàn máu và yếu tố đông máu.

+ Tại chỗ: Xác định điểm chảy máu và cầm máu.

. Tại chân catheter: có thể khâu cầm máu và băng ép

. Tại tổn thương: băng ép, nếu không đạt kết quả tiến hành thay băng, xác định điểm chảy máu và cầm máu.

1.4.4.6. Lấy bỏ thuốc và chất dinh dưỡng

- Lọc máu giúp loại bỏ chất độc nội sinh và ngoại sinh nhưng cũng mất đi các chất thiết yếu như điện giải, vitamin tan trong nước, nguyên tố vi lượng, protein trọng lượng phân tử thấp và thuốc [59].

- Hướng xử trí:

+ Một số tác giả đề xuất tăng liều 1,5 - 4 lần liều lượng các chế phẩm dinh dưỡng, vitamin và nguyên tố vi lượng tùy báo cáo để bù trừ cho lượng mất qua màng lọc.

+ Đối với kháng sinh có thể dựa theo hướng dẫn sử dụng thuốc cũng như dựa trên dược động và dược lực của thuốc đó để đạt hiệu quả điều trị.

1.4.5. Ứng dụng lọc máu hấp phụ trên bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn

** Trên thế giới ở bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sốc nhiễm khuẩn*

Năm 2018, Lyu và cộng sự phân tích trên 86 bệnh nhân bỏng nặng biến chứng sepsis và sốc nhiễm khuẩn được chia thành hai nhóm: 43 bệnh nhân được lọc máu hấp phụ kết hợp với lọc máu liên tục, 43 bệnh nhân điều trị thường quy không lọc máu. Kết quả cho thấy nhóm được điều trị được lọc máu hấp phụ kết hợp với lọc máu liên tục cải thiện tỷ lệ tử vong 28 ngày so với nhóm điều trị thường quy (6,98% so với 25,58%; $p = 0,023$). Áp dụng sớm lọc máu hấp phụ

kết hợp lọc máu liên tục ở bệnh nhân sepsis và sốc nhiễm khuẩn cải thiện tỷ lệ tử vong [60].

Năm 2020, tác giả Mariano F. và cộng sự đánh giá các bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sốc nhiễm khuẩn kèm theo tổn thương thận cấp được lọc máu hấp phụ huyết tương kép (Coupled Plasma Filtration & Adsorption, viết tắt CPFA). Nhóm CPFA gồm 39 bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sốc nhiễm khuẩn với diện tích bỏng 48 (35 – 60) % DTCT, nhóm chứng gồm 87 bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sepsis và sốc nhiễm khuẩn (91,9% BN SNK) sử dụng liệu pháp thay thế thận (Renal Replacement Therapy, viết tắt RRT) với diện tích bỏng 40 (30 – 60) % DTCT. Kết quả cho thấy nhóm CPFA làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong so với nhóm chứng (51,3% so với 77,1%; $p = 0,004$) [11].

Năm 2024, Mariano F. và cộng sự đánh giá hiệu quả của quả lọc CytoSorb ở bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sốc nhiễm khuẩn và tổn thương thận cấp. Nhóm nghiên cứu sử dụng quả lọc hấp phụ CytoSorb kết hợp với lọc máu liên tục gồm 11 bệnh nhân với diện tích bỏng 35 (15 – 50) %DTCT, nhóm chứng chỉ lọc máu liên tục gồm 24 bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn với diện tích bỏng 35 (20 – 60) %DTCT. Kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong ở nhóm nghiên cứu thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng (45,4% so với 70,8%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,143$) [61].

Đối với quả lọc oXiris, có 3 nghiên cứu tại Trung Quốc, đánh giá hiệu quả trên bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sepsis và sốc nhiễm khuẩn, có hoặc không có tổn thương thận cấp. Năm 2020, Fang Q. và cộng sự đánh giá hiệu quả của quả lọc oXiris ở 10 bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sepsis, sốc nhiễm khuẩn và tổn thương thận cấp, diện tích bỏng 92,5 (50 – 96) %DTCT [62]. Năm 2023, Peng J. và cộng sự phân tích hiệu quả của quả lọc oXiris ở 5 bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sepsis, sốc nhiễm khuẩn và tổn thương thận cấp với diện tích bỏng từ 61 đến 98 %DTCT [63]. Cùng năm, Li B. và cộng sự so sánh hiệu quả của quả lọc oXiris trên các bệnh nhân bỏng nặng có

biến chứng sepsis và sốc nhiễm khuẩn. Nhóm nghiên cứu gồm 15 bệnh nhân được lọc máu bằng quả lọc oXiris, nhóm chứng 1 gồm 15 bệnh nhân được lọc máu bằng màng lọc khác và nhóm chứng 2 gồm 15 bệnh nhân điều trị thường quy, không lọc máu [64]. Kết quả cho thấy lọc máu bằng quả lọc oXiris cải thiện đáng kể huyết động, giảm liều vận mạch, cải thiện có ý nghĩa rối loạn chức năng các cơ quan và điểm SOFA, giảm đáng kể nồng độ IL-6 và nội độc tố vi khuẩn huyết tương. Tuy nhiên, cả 3 nghiên cứu trên đều không đánh giá tỷ lệ tử vong.

** Tại Việt Nam*

Nghiên cứu của Phạm Quốc Dũng và Lê Thị Việt Hoa (2019) đánh giá hiệu quả giảm cytokin của lọc máu liên tục CVVH sử dụng màng lọc oXiris ở 31 bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. Tác giả kết luận: Lọc máu liên tục CVVH bằng quả lọc oXiris có tác dụng giảm các cytokin sau lọc [65].

Hoàng Tiến Đạt và cs. (2023) đánh giá kết quả cải thiện lâm sàng, cận lâm sàng khi áp dụng kỹ thuật lọc máu hấp phụ huyết tương kép (CPFA) trong điều trị trợ người bệnh sốc nhiễm khuẩn. Kết quả cho thấy CPFA góp phần ổn định các thông số huyết động và cải thiện tình trạng suy đa tạng trên người bệnh sốc nhiễm khuẩn [66].

Năm 2025, Nguyễn Đức Lịch và Hoàng Xuân Thành đánh giá hiệu quả lọc máu hấp phụ màng lọc Resin (HA330) trong điều trị bệnh nhân Sepsis. Nhóm can thiệp và nhóm chứng đều được điều trị cơ bản theo hướng dẫn SSC-2016, nhóm can thiệp kết hợp với lọc hấp phụ màng lọc Resin (HA330). Kết quả không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong tại ICU và ngày thứ 28 giữa 2 nhóm. Nhóm nghiên cứu cải thiện thời gian nằm viện và thời gian nằm ICU, giảm đáng kể điểm SOFA ngày thứ 1 và ngày thứ 3 sau nhập viện [67].

Ở Việt Nam, hiện nay chưa có nghiên cứu nào đề cập đến hiệu quả lọc máu hấp phụ hỗ trợ điều trị SNK ở BN bỏng nặng.

CHƯƠNG II

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

- BN bỏng nặng với diện tích bỏng $\geq 20\%$ diện tích cơ thể [6], tuổi từ 16 đến 60 có SNK, chẩn đoán SNK theo hội nghị đồng thuận Sepsis-3 năm 2016 [2].
- Thân nhân người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Không có bệnh và chấn thương kết hợp.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- BN có thai.
- Tử vong trong 24 giờ sau chẩn đoán SNK.

2.1.3. Địa điểm và thời gian tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện tại khoa Hồi sức Cấp cứu, Bệnh Viện Bỏng Quốc Gia Lê Hữu Trác từ tháng 01/2023 đến tháng 07/2024.

2.1.4. Phương tiện nghiên cứu

2.1.4.1. Dụng cụ và máy phục vụ cho chẩn đoán và điều trị

- Máy thở Carescape R860 (Hoa kỳ).
- Monitor theo dõi (gồm cả động mạch xâm lấn) (Nihon Kohden – Nhật Bản).
- Máy phân tích khí máu GEM – Premier 3000 (Hoa Kỳ).
- Máy đếm tế bào tự động KX – SYSMEX (Nhật Bản).
- Máy xét nghiệm sinh hóa A25 (Tây Ban Nha).
- Quả lọc oXiris của hãng Baxter (Thụy Điển).
- Máy lọc máu liên tục Prismaflex của hãng Baxter (Thụy Điển).
- Máy đo độ hấp phụ quang phổ SpectraMax M2, Molecular Devices (Hoa Kỳ) dùng để xét nghiệm cytokin và nội độc tố.
- Xét nghiệm interleukin 6: kit IL-6 Human ELISA, hãng Invitrogen/Thermo Scientific, mã code: EH2IL6.

- Xét nghiệm TNF- α : kít TNF alpha Human ELISA, hãng Invitrogen/Thermo Scientific, mã code: KHC3011.



Ảnh 2.1. Máy lọc máu Prismaflex và quả lọc oXiris của hãng Baxter

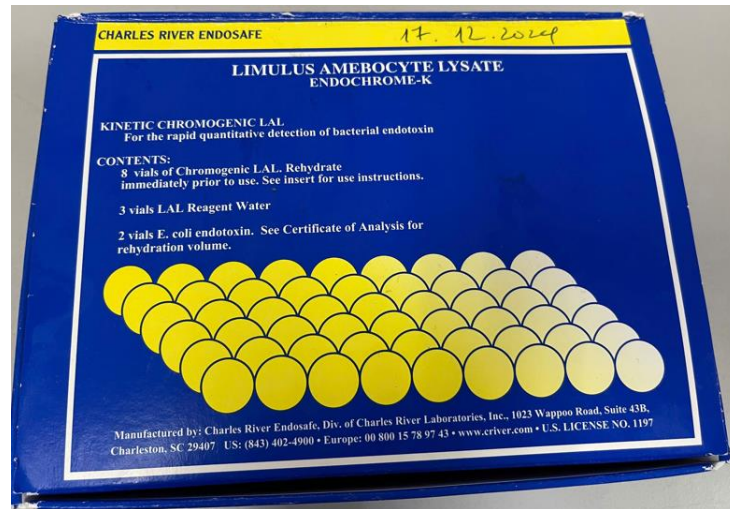
** Nguồn: Khoa Hồi sức cấp cứu, Bệnh viện Bổng Quốc gia Lê Hữu Trác (2023)*



Ảnh 2.2. Máy đo độ hấp phụ quang phổ SpectraMax M2, Molecular Devices (Hoa Kỳ)

** Nguồn: Viện nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học Viện Quân y (2024)*

- Xét nghiệm nội độc tố: kít hãng Charles River, Hoa Kỳ, mã code: LOT# R2332EK3.



Ảnh 2.3. Kit định lượng nội độc tố Charles River, Hoa Kỳ

* Nguồn: Viện nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y (2024)

- Đĩa 96 giếng tiết trùng, không nội độc tố.
- Dầu tip 200ul, 1000ul không nội độc tố, tiết trùng, chống bám dính của hãng Neptune (Hoa Kỳ).
- Catheter lọc máu cỡ 12F, catheter tĩnh mạch trung tâm các cỡ, catheter động mạch và bộ dụng cụ kết nối đo huyết áp động mạch xâm lấn.
- Hệ thống đo huyết áp động mạch xâm nhập và áp lực tĩnh mạch trung tâm.
- Ống nội khí quản, canuyn mở khí quản và bộ dụng cụ phục vụ cho kỹ thuật đặt nội khí quản và mở khí quản.
- Sonde dạ dày, sonde tiểu.
- Máy truyền dịch, bơm tiêm điện Terumo (Nhật Bản)
- Máy bơm nuôi dưỡng Kangaroo – 324 (Hoa Kỳ).
- Hệ thống đèn sưởi chuyên dụng cho bệnh nhân bỏng.
- Tủ làm ẩm dịch lọc.

2.1.4.2. Thuốc phục vụ điều trị

- Dịch truyền các loại: dịch tinh thể, albumin, cao phân tử.
- Chế phẩm máu: khối hồng cầu, huyết tương, khối tiểu cầu.

- Kháng sinh các nhóm, thuốc an thần, giảm đau, giãn cơ.
- Các thuốc vận mạch: noradrenalin, adrenalin.
- Thuốc trợ tim: dobutamin.

2.1.4.3. Thuốc và dụng cụ điều trị tại chỗ vết thương bỏng

- Dao lagrot
- Dao lấy da chạy điện Aesculap
- Dao khía da mắt lưới
- Dao đốt điện
- Dụng cụ thay băng theo khẩu phần
- Da đồng loại bảo quản lạnh sâu và bảo quản trong Glycerin.
- Da dị loại, các vật liệu che phủ sau cắt hoại tử.
- Thuốc điều trị tại chỗ tổn thương bỏng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu tiền cứu, mô tả có can thiệp.
- Các thời điểm thu thập số liệu:

T₁: Thời điểm chẩn đoán SNK.

T₂: Thời điểm bắt đầu lọc máu CVVHDF.

T₃: Thời điểm thực hiện lọc máu CVVHDF sau 6 giờ.

T₄: Thời điểm thực hiện lọc máu CVVHDF sau 12 giờ.

T₅: Thời điểm thực hiện lọc máu CVVHDF sau 24 giờ.

T₆: Thời điểm thực hiện lọc máu CVVHDF sau 48 giờ.

- Các thuật ngữ dùng trong nghiên cứu

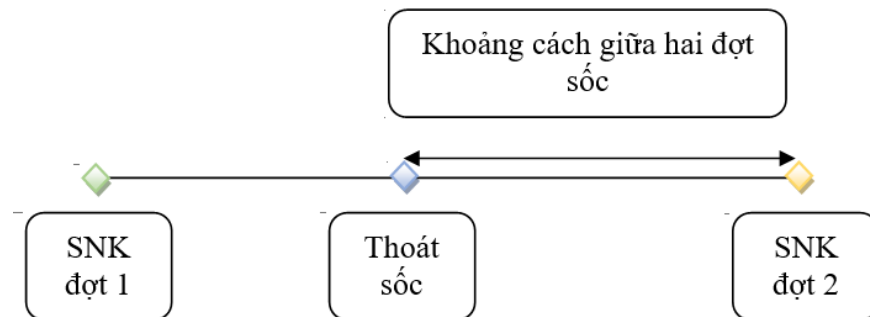
+ Thoát SNK: khi dừng thuốc vận mạch 12 giờ mà HATB > 65 mmHg

+ Thời gian thoát SNK (giờ): được tính từ lúc bắt đầu chẩn đoán SNK đến khi dừng thuốc vận mạch trên 1 giờ mà huyết động vẫn ổn định

+ Đợt SNK: Tính từ lúc chẩn đoán SNK đến khi cắt vận mạch ít nhất 12 giờ, cấy máu, cấy dịch phế quản và cấy tổn thương bỏng không mọc vi khuẩn,

procalcitonin giảm ít nhất 80% so với giá trị cao nhất hoặc nhỏ hơn 0,5 ng/mL [68].

+ Khoảng cách giữa các đợt SNK: tính từ lúc thoát SNK đợt sốc trước đến lúc chẩn đoán SNK đợt sốc sau.



2.2.2. Phương pháp tính cỡ mẫu

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu trước sau cho một số trung bình [69]:

$$n = \left(\frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta}}{ES} \right)^2$$

$$ES = \frac{\mu_1 - \mu_0}{\sigma}$$

$$\sigma = \sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2r\sigma_1\sigma_2}$$

Trong đó:

- n là cỡ mẫu
- μ_1 là giá trị trung bình sau điều trị
- μ_0 là giá trị trung bình trước điều trị
- $Z_{1-\alpha/2}$: Giá trị từ phân bố chuẩn, với xác suất sai lầm loại 1 = 5% và kiểm định 2 phía $\Rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.
- $Z_{1-\beta}$: Giá trị từ phân bố chuẩn, được tính dựa trên lực thống kê, nếu lực thống kê là 80% $\Rightarrow Z_{1-\beta} = 0,842$
- ES là mức khác biệt
- σ là độ lệch chuẩn
- σ_1 là độ lệch chuẩn của giá trị trước can thiệp
- σ_2 là độ lệch chuẩn của giá trị sau can thiệp

- r là hệ số tương quan giữa hai lần đo.

Năm 2023, Li B. và cs. nghiên cứu hiệu quả lọc máu liên tục bằng màng lọc oXiris điều trị sốc nhiễm khuẩn trên 15 bệnh nhân bỏng nặng, tại thời điểm 24 giờ sau lọc, nồng độ IL-6 huyết tương giảm có ý nghĩa so với trước lọc ($89,31 \pm 17,26$ ng/L so với $96,06 \pm 20,63$ ng/L, $p < 0,05$) [64]. Do bệnh nhân nằm ICU, đo nồng độ IL-6 huyết tương trong vòng 24 giờ lọc máu, chọn $r = 0,75 \Rightarrow n = 32,6$

Nghiên cứu của chúng tôi có 38 BN bỏng nặng có biến chứng SNK (55 đợt SNK – phụ lục 3) thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

2.2.3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi, giới.
- Tác nhân bỏng, diện tích bỏng, diện tích bỏng sâu, bỏng hô hấp.
- Thời gian vào viện sau bỏng.
- Thở máy lúc vào viện.
- Thời điểm xuất hiện SNK sau bỏng.
- Số đợt SNK trên một BN, khoảng cách giữa các đợt SNK.
- Tỷ lệ tử vong

2.2.3.2. Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng nặng

** Chỉ số nghiên cứu chính*

- Tỷ lệ rối loạn chức năng tạng theo thang điểm SOFA (Phụ lục VII).
- Nồng độ TNF- α , IL-6 và nội độc tố tại thời điểm chẩn đoán SNK.
- Căn nguyên vi sinh.

** Chỉ số nghiên cứu khác*

- Đặc điểm các dấu hiệu đáp ứng viêm hệ thống, phân mức độ các chỉ số theo Hội bỏng Hoa Kỳ [70]:

- + Nhiệt độ chia ở 3 mức: $< 36,5$ độ C; > 39 độ C; $36,5 - 39$ độ C.

- + Mạch chia 2 mức: < 110 lần/phút và ≥ 110 lần/phút.
- + Tần số thở chia thành hai mức > 25 lần/phút và ≤ 25 lần/phút.
- + Thông khí phút chia làm hai mức > 12 lít/phút và ≤ 12 lít/phút.
- Đặc điểm các chỉ số huyết động:
 - + Huyết áp trung bình động mạch (HATB)
 - + Cung lượng tim (CO): bình thường (3,5 – 8 L/phút), giảm ($< 3,5$ L/phút), tăng (> 8 L/phút).
 - + Chỉ số tim (CI): bình thường (2,4 – 4,2 L/phút/m²), giảm ($< 2,4$ L/phút/m²), tăng ($> 4,2$ L/phút/m²).
 - + Sức co bóp cơ tim (INO): bình thường (1,2 – 1,6 W), giảm ($< 1,2$ W), tăng ($> 1,6$ W).
 - + Chỉ số thể tích tổng máu (SVI): bình thường (35 – 65 ml/m²), giảm (< 35 ml/m²), tăng (> 65 ml/m²).
 - + Thời gian tổng máu hiệu chỉnh theo nhịp tim (FTc): bình thường (350 – 450 ms), giảm (< 350 ms), tăng (> 450 ms).
 - + Chỉ số sức cản mạch hệ thống (SVRI): bình thường (1800 – 3200 dynes/s.cm⁻⁵.m²), giảm (< 1800 dynes/s.cm⁻⁵.m²), tăng (> 3200 dynes/s.cm⁻⁵.m²) [71], [72].
- Biến đổi các chỉ số khí máu:
 - + pH chia thành 3 mức: nhiễm toan (pH $< 7,35$), bình thường (7,35 – 7,45) và nhiễm kiềm ($> 7,45$).
 - + Tỷ số PaO₂/FiO₂, được chia thành hai mức ≥ 300 mmHg và < 300 mmHg.
 - + Nồng độ lactat máu động mạch chia thành ba mức > 4 mmol/l, 2 – 4 mmol/L và < 2 mmol/l.
 - + ScvO₂ tĩnh mạch trung tâm chia thành hai mức: $\geq 70\%$ và $< 70\%$.
 - + Nồng độ natri máu bình thường là 135 – 145 mmol/l, giảm khi nồng độ natri máu < 135 mmol/l, tăng khi nồng độ natri máu > 145 mmol/l.

+ Nồng độ kali máu bình thường là 3,5 – 5 mmol/l, giảm khi nồng độ kali máu < 3,5 mmol/l, tăng khi nồng độ kali máu > 5 mmol/l.

- Đặc điểm rối loạn chức năng đông máu, tạo máu và tiêu hóa:

+ Số lượng tiểu cầu chia thành hai mức: ≥ 100 G/L và < 100 G/L.

+ Rối loạn đông máu: tăng đông, giảm đông, hỗn hợp.

+ Huyết sắc tố chia làm 3 mức: < 7 g/dL, 7 – 10 g/dL và > 10 g/dL

+ Đặc điểm rối loạn chức năng tiêu hóa: chướng bụng, tiêu chảy không kiểm soát được.

- Đặc điểm rối loạn chức năng gan và thận:

+ Nồng độ SGOT và SGPT trong máu được chia thành 3 mức: ≤ 40 U/L, 40 – 80 U/L và > 80 U/L.

+ Nồng độ Bilirubin toàn phần trong máu chia thành 2 mức: ≤ 20 μ mol/L và > 20 μ mol/L.

+ Nồng độ ure máu được chia thành hai mức: $\leq 7,5$ mmol/L và > 7,5 mmol/L

+ Nồng độ creatinin máu được chia thành hai mức: ≤ 110 μ mol/L và > 110 μ mol/L.

+ Số lượng nước tiểu được chia thành 3 mức: vô niệu, < 0,5 ml/kg/giờ và $\geq 0,5$ ml/kg/giờ.

+ Tình trạng tổn thương thận cấp.

- Biến đổi một số thông số chuyển hóa:

+ Glucose được chia thành hai mức: ≤ 10 mmol/L và > 10 mmol/L.

+ Sử dụng insulin tĩnh mạch kiểm soát glucose máu

+ Protein chia thành 3 mức: > 60 g/L, 40 – 60 g/L và < 40 g/L

+ Albumin chia thành 3 mức: > 35 g/L, 20 – 35 g/L và < 20 g/L.

- Số cơ quan suy, điểm APACHE II (phụ lục VI).

- Đặc điểm tổn thương bỏng: hoại tử ướt, da lạnh xung huyết, hoại tử thứ

phát, tổn thương tiết dịch nhiều, tổ chức hạt xấu, da ghép chết.

- So sánh giữa đợt sốc đầu và các đợt sốc sau về tình trạng rối loạn cơ quan, dấu ấn sinh học và kết quả vi sinh.

2.2.3.3. Mục tiêu 2: Đánh giá sự biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 và kết quả điều trị sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân người lớn bỏng nặng có sử dụng liệu pháp lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ

** Nội dung 1: Tính an toàn của liệu pháp lọc máu*

+ Các thông số cuộc lọc: Số màng lọc/BN, tuổi thọ trung bình một màng lọc, thời gian lọc trung bình (giờ).

+ Các biến chứng về kỹ thuật: Catheter bị gập, xoắn hoặc sai vị trí, huyết khối trong lòng catheter, nhiễm khuẩn chân catheter, thuyên tắc khí, đông quả.

+ Tình trạng tụt huyết áp khi vào quả lọc, chảy máu chân catheter, chảy máu qua vết thương bỏng.

+ Biến đổi thân nhiệt tại các thời điểm từ T₃ đến T₆.

+ Biến đổi nồng độ các chất điện giải: Na⁺, K⁺ tại các thời điểm từ T₃ đến T₆.

+ Biến đổi tình trạng rối loạn đông máu tại thời điểm T₄, T₅, T₆.

** Nội dung 2: sự biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 huyết tương ở bệnh nhân người lớn bỏng nặng có biến chứng sốc nhiễm khuẩn sử dụng liệu pháp lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ*

- Đánh giá sự biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 tại thời điểm sau lọc máu 6 giờ và 24 giờ so với thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn.

** Nội dung 3: kết quả điều trị sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân người lớn bỏng nặng có sử dụng liệu pháp lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ*

- Các chỉ số nghiên cứu chính:

+ Tỷ lệ thoát sốc và các yếu tố liên quan, thời gian thoát sốc.

+ Thay đổi điểm SOFA và chỉ số oxy hóa máu.

- *Biến đổi các chỉ số khác*

+ Thay đổi các chỉ số huyết động: chỉ số thuốc trợ tim - vận mạch (VIS), mạch, HATB, chỉ số sức cản mạch hệ thống (SVRI).

+ Thay đổi chức năng hô hấp: tỷ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, tần số thở, thông khí phút, PaCO_2 và pH trước và trong lọc máu.

+ Thay đổi chức năng gan và máu: đánh giá sự biến đổi chỉ số SGOT, SGPT, bilirubin toàn phần, hematocrit, huyết sắc tố và tiểu cầu.

+ Thay đổi trên chức năng thận: đánh giá sự biến đổi chỉ số ure, creatinin, nước tiểu, HCO_3^- và BE^-

2.2.4. Phương pháp thực hiện

Mỗi BN nghiên cứu được theo dõi ghi chép và một bệnh án nghiên cứu (Phụ lục 1). Tất cả các BN bỏng nặng nhập vào khoa HSCC được điều trị thống nhất theo phác đồ hiện đang áp dụng tại bệnh viện bỏng Quốc gia như: hồi sức dịch thể trong sốc bỏng theo công thức Parkland, sử dụng kháng sinh trong giai đoạn nhiễm khuẩn nhiễm độc để kiểm soát nhiễm khuẩn toàn thân, thay băng hàng ngày, phẫu thuật cắt hoại tử, ghép da tự thân và đồng loại. Khi chẩn đoán SNK, điều trị SNK theo hướng dẫn của hội bỏng thế giới [18].

2.2.4.1. Phương pháp xác định đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn ở BN bỏng

Thu thập các thông tin về các chỉ tiêu lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm BN được chẩn đoán SNK gồm:

* *Đo nhiệt độ*: ở mũi bằng sensor qua monitor theo dõi.

* *Theo dõi mạch, huyết áp*: bằng monitor qua động mạch xâm lấn.

* *Đo các thông số huyết động*:

Trong nghiên cứu, sử dụng USCOM để kiểm soát huyết động ở tất cả các đợt SNK để đồng nhất do bệnh nhân bị bỏng diện rộng, các vị trí đặt catheter vào mạch máu rất hạn chế, tránh nguy cơ nhiễm khuẩn khi phải đặt qua tổn thương bỏng.

Máy USCOM version 2.0 sản xuất 2009 với đầu dò siêu âm Doppler liên tục tần số: 2,2 MHz (sản xuất tại Úc). Các giá bình thường các thông số huyết động đo bằng máy USCOM tại phức lục VIII.

Quy trình đo USCOM:

- Bước 1. Chuẩn bị

+ Bệnh nhân nằm ngửa trên giường, được lắp các phương tiện theo dõi các dấu hiệu sinh tồn (mạch, SpO₂, huyết áp).

+ Đo chiều cao, cân nặng của bệnh nhân và nhập thông tin vào máy: tên bệnh nhân, tuổi, giới tính, chiều cao (cm), cân nặng (kg), các thông số huyết động tại thời điểm đo: huyết áp tâm thu (mmHg), huyết áp tâm trương (mmHg), áp lực tĩnh mạch trung tâm (mmHg), huyết sắc tố (g/dL).

+ Bôi gel vào đầu dò siêu âm.

+ Người làm siêu âm rửa tay thường quy, đi găng sạch (nếu không có bông), đi găng vô trùng nếu vùng đo có tổn thương bông.

+ Bộc lộ vùng đo. Nếu có tổn thương bông, sát trùng, trải xăng có lỗ vô trùng.

- Bước 2. Thực hiện kỹ thuật

+ Đặt đầu dò siêu âm ở hõm ức tiếp xúc với phần mô mềm ngay phía trên xương ức hướng theo trục dọc của động mạch chủ lên để xác định dòng máu qua van động mạch chủ. Có thể dịch chuyển, xoay đầu dò siêu âm theo 3 mặt phẳng (đầu/chân; trái/phải và trước/sau) hoặc thay đổi tư thế bệnh nhân nhằm điều chỉnh sao cho hướng chùm tia siêu âm phát ra từ đầu dò trùng với chiều dòng máu phụt qua van động mạch chủ để lấy được tín hiệu tốt nhất.

+ Góc tạo bởi chùm tia siêu âm với chiều dòng máu có ý nghĩa quyết định đến độ chính xác của tín hiệu. Khi chùm tia hướng song song với dòng máu, tức là ở 0°, vận tốc đo được là chính xác nhất. Ngược lại, khi chùm tia vuông góc với dòng máu hoặc ở 90° thì vận tốc bằng 0.

+ Dò tìm dòng máu qua van động mạch chủ dựa vào các tiêu chuẩn về

hình dạng sóng và cường độ âm thanh.

+ USCOM đo được tốc độ dòng máu lớn nhất trên đường phản hồi của sóng siêu âm nên hình ảnh thu được là những sóng rõ ràng, sắc nét với âm thanh nghe được rõ nhất. Sóng được chọn là những sóng hình tam giác vì lúc đó bước sóng phát ra từ đầu dò ổn định nhất.

- *Bước 3. Đánh giá chất lượng sóng*

Tiêu chuẩn sóng siêu âm USCOM đạt chuẩn trên lâm sàng:

+ Sóng được chọn là các sóng có hình tam giác, đỉnh nhọn và cao nhất, hai mặt bên thẳng, không bị lấn bởi các sóng khác.

+ Là sóng của thì tâm thu: tức là sóng được chọn phải nằm giữa 2 nút mở và đóng van, đồng thời không chứa các sóng của thì tâm trương (có dạng chữ M theo sau sóng của thì tâm thu).

+ Âm thanh nghe được là âm đặc trưng của dòng máu phụt qua van và nghe được rõ nhất.

- *Bước 4. Ghi nhận kết quả*

Sau đo ổn định chọn lấy ít nhất 5 sóng chuẩn, loại bỏ sóng nhiễu, ghi nhận kết quả, lưu các thông số cần đánh giá.

* *Công thức tính chỉ số thuốc trợ tim - vận mạch (VIS-Vasoactive inotropic score) [73]:*

$$VIS = \text{liều dopamine } (\mu\text{g/kg/phút}) + \text{liều dobutamine } (\mu\text{g/kg/phút}) + 100 \times \text{liều epinephrine } (\mu\text{g/kg/phút}) + 100 \times \text{liều norepinephrine } (\mu\text{g/kg/phút}) + 10.000 \times \text{liều vasopressin } (\text{U/kg/phút}) + 10 \times \text{liều milrinone } (\mu\text{g/kg/phút})$$

* *Chẩn đoán rối loạn chức năng đông máu*

- Khuynh hướng giảm đông dựa trên đông máu thường quy dựa vào nguy cơ chảy máu được xác định khi có một trong bốn tiêu chuẩn sau [74]:

+ $INR > 1,2$.

+ $aPTTr > 1,2$.

+ Số lượng tiểu cầu $< 150 \text{ G/L}$.

+ Fibrinogen < 2 g/L

- Khuynh hướng tăng đông dựa trên đông máu thường quy dựa vào nguy cơ tăng đông được xác định khi có một trong bốn tiêu chuẩn sau [74]:

+ INR $< 0,8$.

+ aPTTr $< 0,8$.

+ Số lượng tiểu cầu > 450 G/L.

+ Fibrinogen > 4 g/L

- Khuynh hướng tăng-giảm đông hỗn hợp dựa trên đông máu thường quy được xác định khi vừa có ít nhất một trong các tiêu chuẩn của khuynh hướng tăng đông và vừa có ít nhất một trong các tiêu chuẩn của khuynh hướng giảm đông [74].

** Chẩn đoán tổn thương thận cấp:*

Theo tiêu chuẩn KDIGO 2012 [75], tổn thương thận cấp được chẩn đoán khi có bất kỳ dấu hiệu nào sau đây:

- Tăng creatinin huyết thanh $\geq 0,3$ mg/dL trong 48 giờ.

- Tăng creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ lần so với giá trị nền trong 7 ngày trước đó.

- Thê tích nước tiểu $< 0,5$ ml/kg/giờ trong 6 giờ.

** Tính thang điểm SOFA*

Các bệnh nhân thở máy có dùng giảm đau, an thần. Do thời gian sử dụng khác nhau giữa các bệnh nhân, sự tích lũy giảm đau, an thần khác nhau. Tất cả các bệnh nhân đều không có chấn thương và bệnh từ trước. Khi vào viện hoặc trước khi thở máy, tất cả các bệnh nhân đều được đánh giá glasgow. Lấy điểm glasgow trước sử dụng an thần khi nằm điều trị tại khoa như nhau cho các thời điểm chẩn đoán SNK và sau lọc [76], [77].

** Đánh giá suy tạng*

- Đánh giá suy tạng theo Knaus W.A. và cộng sự (1985) [78].

+ Suy chức năng thần kinh khi điểm glasgow ≤ 6 điểm

+ Suy chức năng tuần hoàn khi có ít nhất một rối loạn sau:

. Nhịp tim ≤ 54 lần/phút.

. HATB ≤ 49 mmHg.

. Nhịp nhanh thất, rung thất hoặc cả hai

. pH máu động mạch $\leq 7,24$ với $\text{PaCO}_2 \leq 49$ mmHg

+ Suy chức năng hô hấp khi có ít nhất một rối loạn sau:

. Nhịp thở tự nhiên ≤ 5 lần/phút, hoặc ≥ 49 lần/phút

. $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mmHg.

. $(A-a) \text{DO}_2 \geq 350$ mmHg; $(A-a)\text{DO}_2 = 713 \text{ FiO}_2 - \text{PaCO}_2 - \text{PaO}_2$.

. Thở máy ≥ 4 ngày

+ Suy chức năng tạo máu khi có ít nhất một rối loạn sau:

. Bạch cầu ≤ 1 G/L.

. Tiểu cầu ≤ 20 G/L.

. Hematocrit $\leq 20\%$.

+ Suy chức năng thận khi có ít nhất một rối loạn sau:

. Lượng nước tiểu ≤ 479 ml/24h hoặc ≤ 149 ml/8h

. Ure máu ≥ 100 mg/dL

. Creatinin máu $\geq 3,5$ mg/dL ($309,4 \mu\text{mol/l}$)

- Suy chức năng gan khi có ít nhất một rối loạn sau [79]:

+ Bilirubin máu ≥ 3 mg/dL ($\geq 51 \mu\text{mmol/L}$).

+ SGOT tăng trên 2 lần giá trị bình thường.

+ Thời gian INR $> 1,5$.

* *Xét nghiệm lactat máu và ScvO₂ tĩnh mạch trung tâm:*

- Lấy máu qua catheter động mạch, đưa vào máy đo khí máu Gem Premier 3000 (cài đặt chế độ tĩnh mạch) đặt tại khoa Hồi sức Cấp cứu để đo lactat máu động mạch.

- Lấy máu từ catheter tĩnh mạch dưới đòn hoặc tĩnh mạch cảnh trong, đưa vào máy đo khí máu Gem Premier 3000 (cài đặt chế độ tĩnh mạch) đặt tại khoa

Hồi sức Cấp cứu để đo ScvO₂.

** Các xét nghiệm máu về huyết học, sinh hóa, điện giải, cân bằng kiềm toan, đông máu được thực hiện theo các quy trình kỹ thuật thường quy tại bệnh viện Bổng Quốc gia Lê Hữu Trác*

** Các xét nghiệm vi sinh, nấm:* Bệnh phẩm máu, vết thương bỏng được thu thập xác định loài và mật độ vi khuẩn/nấm, kháng sinh đồ theo kỹ thuật thường quy:

- Bệnh phẩm máu: Lấy hai mẫu, mỗi mẫu 10ml, qua tĩnh mạch ngoại vi và qua catheter tĩnh mạch trung tâm vào bình cấy BD BACTEC (đảm bảo quy trình vô trùng).

Các loại bệnh phẩm này đều được chuyển về khoa vi sinh vật và đặt trong máy ủ được báo kết quả tự động Bactec 9120 của hãng Becton Dickinson, Hoa Kỳ. Khi máy báo kết quả dương tính, chủng vi khuẩn sẽ được cấy chuyển sang môi trường thạch YBEAW định danh vi khuẩn và phân lập khuẩn lạc.

** Xác định tổ chức hạt xấu:* Màu nhợt, nền nhiều dịch, giả mạc bám, bờ mép gồ lên.

2.2.4.2. Phương pháp đánh giá sự biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6

- Định lượng nồng độ TNF- α , IL-6 và nội độc tố vi khuẩn trong huyết tương.

- Thời điểm định lượng: lúc chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn (T₁), sau lọc máu được 6 giờ (T₃) và sau lọc máu 24 giờ (T₅).

- Quy trình lấy mẫu:

+ Tất cả đối tượng nghiên cứu được lấy 10mL máu tĩnh mạch vào các ống nghiệm có chứa chất chống đông EDTA, lắc nhẹ cho máu trộn đều với EDTA.

+ Để ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, sau đó ly tâm trong 10 phút với tốc độ quay 3.000 vòng/phút.

+ Hút phần huyết tương bên trên của mỗi BN vào 3 ống nghiệm eppendorf

loại 1,5 ml có dán cùng mã vạch.

+ Huyết tương được vận chuyển trong phích lạnh chuyên dụng có các lớp đá khô CO₂, sau đó được lưu trữ luôn trong tủ âm 80⁰ C tại Labo Nghiên cứu, Trung tâm Liền vết thương, Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác cho tới khi làm định lượng mới rã đông một lần duy nhất.

- Khi đủ số mẫu, vận chuyển trong phích lạnh chuyên dụng có các lớp đá khô CO₂ sang Viện nghiên cứu Y – Dược học Quân sự, Học viện Quân y để định lượng.

- Nguyên lý định lượng TNF- α và IL-6: Sử dụng phương pháp ELISA định lượng nồng độ TNF- α và IL-6 huyết tương bằng bộ Elisa Kit (hãng Invitrogen) của Hoa Kỳ.

+ Quy trình thực hiện xét nghiệm TNF- α , IL-6 (phụ lục IX).

+ Giá trị bình thường của TNF- α trong huyết tương: $\leq 8,1$ pg/mL [80].

+ Giá trị bình thường của IL-6 trong huyết tương: ≤ 7 pg/mL [81].

- Nguyên lý định lượng nội độc tố

Sử dụng phương pháp so màu động học bằng kit Charles River, Mỹ. Đây là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất hiện nay bởi tính tiện lợi và độ nhạy cao của phương pháp.

+ Quy trình thực hiện xét nghiệm nội độc tố (phụ lục X).

+ Bình thường trong máu không có nội độc tố.

2.2.4.3. Quy trình lọc máu liên tục bằng màng lọc máu hấp phụ

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được lựa chọn

* *Bước 1.* Tiếp tục các biện pháp điều trị SNK theo hướng dẫn.

Thời điểm bắt đầu lọc máu: trong vòng 6 giờ sau chẩn đoán SNK và nâng được huyết áp tâm thu trên 90mmHg.

* *Bước 2.* Chuẩn bị

Nhân viên:

- 01 bác sỹ Hồi sức cấp cứu được đào tạo về kỹ thuật LMLT

- 01 điều dưỡng Hồi sức cấp cứu đã được đào tạo về kỹ thuật LMLT

Người bệnh:

- Đánh giá lại các tiêu chuẩn chỉ định và chống chỉ định của kỹ thuật LMLT trên bệnh nhân.

- Thực hiện đầy đủ các xét nghiệm về chức năng gan thận, khí máu, các xét nghiệm đông máu trước khi thực hiện kỹ thuật.

- Giải thích về lợi ích, nguy cơ và các tai biến của kỹ thuật LMLT, ký cam kết với gia đình bệnh nhân trong quá trình thực hiện kỹ thuật.

Hồ sơ bệnh án: theo quy định của Bộ y tế, bệnh viện và mẫu bệnh án nghiên cứu.

** Bước 3. Chuẩn bị trang thiết bị (dụng cụ) và thuốc*

- Máy lọc máu: Prismaflex (Thuy Điện).
- Quả lọc oXiris.
- Catheter lọc máu 12Fr.
- Dịch môi (Natrichlorid 0,9% - 2000ml, pha 1250 IU heparin/chai 500ml natrichlorid 0,9%).

- Dịch PrismaSol 5000ml/túi.
- Hệ thống theo dõi các chỉ số sống.

** Bước 4. Tiến hành kỹ thuật*

- Kỹ thuật sử dụng: Trong nghiên cứu chúng tôi sử dụng đồng nhất một phương thức là siêu lọc thâm tách liên tục tĩnh mạch - tĩnh mạch (CVVHDF) theo quy trình đã được Bộ Y tế ban hành [82].

- Đường vào mạch máu: tĩnh mạch đùi, dưới đòn, cảnh sâu.

Vị trí chọn đặt catheter lọc máu theo thứ tự ưu tiên: không có tổn thương bóng => bóng nông => tổ chức hạt => bóng sâu.

- Kết nối hệ thống LMLT đã được priming, cài đặt các thông số, tiến hành chạy máy lọc máu liên tục.

** Bước 5. Điều chỉnh các thông số LMLT*

+ Vận hành các bơm: bơm máu: ban đầu 80 – 100 ml/h, mục tiêu: 180 ml/phút; bơm dịch thay thế: bắt đầu 1000 ml/h khi tốc độ dòng máu đạt tới 180 ml/phút: 30 - 60 phút, mục đích dịch siêu lọc 25 ml/kg/giờ, hòa loãng sau màng 100%; bơm dịch thẩm tách 25 ml/kg/giờ.

+ Rút dịch qua máy: tùy theo cân bằng dịch của BN.

+ Chống đông và điều chỉnh chống đông. Các bệnh nhân khác sử dụng heparin chống đông theo phác đồ thống nhất (Phụ lục XI). Trên BN bỏng có phẫu thuật cắt hoại tử, ghép da hoặc cắt cụt không sử dụng chống đông.



Ảnh 2.4. Bệnh nhân SNK được LMLT bằng màng lọc hấp phụ

BN Nguyễn Văn T. 25 Tuổi

*** Bước 6. Theo dõi và duy trì LMLT**

- Theo dõi thông số máy lọc máu (bằng bảng theo dõi) mỗi giờ để phát hiện các dấu hiệu của tắc màng lọc như: Về tốc độ các bơm: tốc độ dòng máu (ml/phút), tốc độ dịch thay thế theo (ml/kg/giờ), tốc độ rút dịch (ml/giờ); Về áp

lực: áp lực trước bơm máu để bơm máu vào màng (mmHg), áp lực xuyên màng (mmHg), áp lực sụt giảm đầu màng lọc và cuối màng lọc (mmHg), áp lực trước bơm siêu lọc và áp lực trở về (mmHg).

- Theo dõi các sự cố ngừng dòng máu đột ngột: do bọt khí hình thành trong hệ thống dây, màng lọc; do tắc màng lọc.

- Theo dõi các dấu hiệu sống, cân bằng dịch vào ra, điểm Glasgow, SpO₂, 3h/lần cho đến khi BN thoát sốc, cân nặng 01 ngày/lần.

- Các xét nghiệm đông máu cơ bản, điện giải đồ 6h/lần. Công thức máu, chức năng gan thận, khí máu động mạch 6h/lần

- Theo dõi và xử trí các biến chứng của lọc máu: Chảy máu, giảm tiểu cầu, hạ huyết áp, rối loạn nhịp tim, hạ kali máu.

** Bước 7: Thay quả lọc và ngừng lọc máu hấp phụ*

- Thời gian sử dụng 01 quả lọc oXiris theo tuổi thọ của quả, nếu quả lọc tắc thì thay quả lọc ngay.

- Ngừng lọc máu bằng quả lọc oXiris khi cắt được các thuốc vận mạch ít nhất 12 giờ và huyết áp ổn định [39]. Nếu vẫn còn tình trạng tổn thương thận cấp chuyển quả lọc M100.

2.2.5. Các biện pháp điều trị khác

2.2.5.1. Hồi sức tuần hoàn trong sốc nhiễm khuẩn

- Hồi sức dịch thể ngay khi có dấu hiệu tụt huyết áp, sử dụng dịch natriclorua 0,9%, tốc độ truyền cài đặt bằng máy truyền dịch, lượng dịch 30ml/kg chia đều trong 3 giờ đầu, sau đó điều chỉnh mỗi 30 phút theo USCOM.

- + Nếu SVI < 35 ml/min/m² và FTc < 350 ms: Tăng tốc độ dịch truyền thêm 20% tốc độ đang truyền. Tại các thời điểm đo, điều chỉnh tốc độ dịch để sớm đạt mục tiêu ($35 \leq \text{SVI} \leq 65 \text{ ml/min/m}^2$; $350 \leq \text{FTc} \leq 450\text{ms}$). Đánh giá, kiểm chứng bằng giá trị lâm sàng: huyết áp động mạch trung bình đạt 65mmHg, số lượng nước tiểu đạt 0,5 – 1 ml/kg/h.

- + Nếu SVI đạt 35 – 65 ml/min/m² và FTc đạt 350 – 450 ms: Kiểm soát,

duy trì tốc độ dịch truyền để duy trì huyết áp động mạch trung bình $> 65\text{mmHg}$, số lượng nước tiểu đạt $0,5 - 1 \text{ ml/kg/h}$.

+ Nếu $\text{SVI} > 65\text{ml/min/m}^2$ và $\text{FTc} > 450 \text{ ms}$: Giảm tốc độ dịch truyền 20% tốc độ đang truyền và kiểm chứng bằng giá trị lâm sàng: huyết áp động mạch trung bình đạt 65mmHg , số lượng nước tiểu đạt $0,5 - 1 \text{ ml/kg/h}$.

- Sử dụng Norepinephrine hoặc tăng liều khi $\text{CI} > 2,5 \text{ L/phút/m}^2$ và SVRI giảm $< 1800 \text{ dynes/s.cm}^{-5}.\text{m}^2$. Mục tiêu nâng huyết áp trung bình $\geq 65\text{mmHg}$, truyền tĩnh mạch bắt đầu từ liều $0,01 \mu\text{g/kg/phút}$, tăng mỗi lần $0,05 \mu\text{g/kg/phút}$ và có thể dùng thêm epinephrine khi huyết áp không đạt đích. Khi giảm liều noradrenalin cũng giảm dần mỗi lần $0,05 \mu\text{g/kg/phút}$.

- Sử dụng epinephrine kết hợp với norepinephrine khi liều norepinephrine $> 0,5 \text{ mcg/kg/phút}$ mà HATB không đạt trên 65 mmHg . Truyền tĩnh mạch bắt đầu từ liều $0,01 \mu\text{g/kg/phút}$, tăng mỗi lần $0,05 \mu\text{g/kg/phút}$. Khi giảm liều epinephrine cũng giảm dần mỗi lần $0,05 \mu\text{g/kg/phút}$.

- Sử dụng dobutamin hoặc tăng liều khi $\text{CI} < 2,5 \text{ L/phút/m}^2$, $\text{SVI} < 35 \text{ ml/min/m}^2$ và SVRI trong giới hạn bình thường. Truyền tĩnh mạch bắt đầu từ liều $5 \mu\text{g/kg/phút}$, tăng mỗi lần lên $2,5 \mu\text{g/kg/phút}$ khi chỉ số tim $< 2,5 \text{ lít/phút/m}^2$, liều có thể tới $20 \mu\text{g/kg/phút}$. Khi giảm liều dobutamin cũng giảm dần mỗi lần $2,5 \mu\text{g/kg/phút}$.

2.2.5.2. Sử dụng kháng sinh

- Sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch càng sớm càng tốt và trong giờ đầu tiên ngay sau chẩn đoán SNK. Sử dụng liệu pháp phối hợp kháng sinh (ít nhất 2 kháng sinh có cơ chế tác dụng khác nhau) có hoạt tính trên tất cả mầm bệnh nghi ngờ.

- Nhiễm *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem

+ Các triệu chứng nghi ngờ trên lâm sàng ở bệnh nhân bỏng nặng:

. Thường từ tuần thứ 2 sau bỏng.

. Tại chỗ tổn thương tiết dịch nhiều, bờ mép ít xung huyết, không nhiễm

mủ màu xanh tại tổn thương.

+ Sử dụng phác đồ:

Ampicillin-sulbactam (9g sulbactam/ngày, bolus 1g, sau đó chia đều duy trì liên tục trong 24 giờ) + Colistin (Liều bolus tính theo cân nặng, sau đó 6MUI mỗi 12 giờ, duy trì trong 60 phút).

Hoặc Ampicillin-sulbactam (9g sulbactam/ngày, bolus 1g, chia đều duy trì liên tục trong 24 giờ) + Tigecycline (Liều khởi đầu 100mg, sau đó 50mg mỗi 12 giờ, duy trì trong 120 phút) [83].

- Nhiễm trực khuẩn mủ xanh đa kháng thuốc:

+ Các triệu chứng nghi ngờ trên lâm sàng ở bệnh nhân bỏng nặng:

. Thường từ tuần thứ 2 sau bỏng.

. Tại chỗ: tổn thương tiết dịch nhiều, bờ mép xung huyết mạnh, nhiều dịch mủ màu xanh tại tổn thương, đặc biệt vùng tỷ đè và vùng bẹn, nách. Tổn thương có thể có dấu hiệu “ecthyma gangrenosum” [18], [84].

+ Sử dụng ceftazidime-avibactam (2g ceftazidime + 0,5g avibactam mỗi 8 giờ, duy trì trong 180 phút), có thể kết hợp với colistin (Liều bolus tính theo cân nặng, sau đó 6MUI mỗi 12 giờ, duy trì trong 60 phút) [83].

- Nhiễm tụ cầu vàng:

+ Các triệu chứng nghi ngờ trên lâm sàng ở bệnh nhân bỏng nặng

. Thường vào tháng thứ 2 sau bỏng.

. Tại chỗ: tổn thương tổ chức hạt có các điểm hoại tử bằng hạt đậu, hạt đỗ.

+ Sử dụng Meronem (1g mỗi 8 giờ, duy trì trong 180 phút) và Vancomycin (Vancomycin 25mg/kg liều khởi đầu, duy trì trong 90 phút; sau đó vancomycin 15 mg/kg mỗi 12 giờ, duy trì trong 60 phút).

- Sử dụng kháng sinh chống nấm khi [18]:

+ Gắn dây đã điều trị một đợt kháng sinh phổ rộng dài ngày

+ Đã từng ghi nhận cấy khuẩn có mọc nấm hoặc trên vết thương thấy các sợi nấm

+ Sử dụng steroid toàn thân kéo dài hoặc nuôi dưỡng lipid đường tĩnh mạch kéo dài hoặc sử dụng propofol kéo dài

+ Có các biến chứng đường tiêu hóa gần đây yêu cầu cần phẫu thuật

+ Đặc điểm tổn thương:

. Tổn thương bỏng xuất hiện đám như pho mát hoặc vết đen phát triển sẫm màu hơn so với nền tổn thương [18].

. Hoặc tổ chức hạt đỏ, chảy máu nhiều, khó cầm, bờ mép không có biểu mô, phù nề xung quanh bờ mép tổn thương.

- Khi có kháng sinh đồ, tùy thuộc vào tình trạng đáp ứng lâm sàng để tiếp tục theo phác đồ kháng sinh hiện tại hoặc chuyển sử dụng theo kháng sinh đồ.

2.2.5.3. Điều trị tại chỗ tổn thương bỏng

Tất cả các BN đều được tiến hành thay băng hàng ngày, các trường hợp tiết dịch nhiều thì thay băng ngày 2 lần.

- *Vết thương bỏng nông*: Thay băng, làm sạch vết bỏng, sử dụng các vật liệu thay thế da và thuốc điều trị tại chỗ cho đến khi biểu mô hóa hoàn toàn.

- *Vết thương bỏng sâu*: Phẫu thuật cắt hoại tử toàn lớp, che phủ bằng các vật liệu thay thế da tạm thời như da đồng loại, trung bì da lợn hoặc các màng sinh học kết hợp với ghép da tự thân trong cùng một lần phẫu thuật hoặc sau khi có mô hạt đẹp, chăm sóc hậu phẫu, thay băng sau phẫu thuật và hàng ngày sau đó điều trị theo quy trình chung cho đến khi khỏi.

2.2.5.4. Điều trị toàn thân bệnh nhân bỏng

- Tất cả các BN được điều trị theo phác đồ đang sử dụng tại Bệnh viện Bỏng quốc gia bao gồm: tắm điều trị, thay băng làm sạch tổn thương bỏng hàng ngày, phẫu thuật cắt hoại tử ghép da, nuôi dưỡng sớm đường ruột, dự phòng và điều trị các biến chứng.

- *Truyền máu*: Truyền máu được chỉ định khi nồng độ hemoglobin dưới 7g/dl nhằm duy trì Hemoglobin từ 7 – 9g/dl.

- *Kiểm soát nồng độ đường máu:* mục tiêu kiểm soát đường máu từ 8 mmol/L đến 10 mmol/L, test đường máu mao mạch hoặc làm khí máu 2 giờ – 4 giờ/lần. Khi nồng độ đường máu trên 10mmol/l sử dụng Insulin đường tĩnh mạch để kiểm soát, khi nồng độ đường máu dưới 8 mmol/l cho truyền đường 5% hoặc 10% nuôi dưỡng.

- *Sử dụng thuốc an thần, giảm đau, giãn cơ*

+ Thuốc giảm đau: Dùng fentanyl, liều bolus 100mcg trong 5 phút, duy trì liều 50mcg/h, nếu 1 giờ sau đau không được kiểm soát, tăng mỗi lần 25mcg/giờ đến khi đạt mục tiêu.

Cần thiết phối hợp thêm mỗi giờ tiêm tĩnh mạch chậm 100mcg dolargan.

+ Thuốc an thần: Dùng Midazolam, liều bolus 5mg trong 5 phút, sau đó duy trì 2,5 mg/giờ, nếu sau 1 giờ không đạt mức độ an thần, tăng thêm 1mg/giờ.

Nếu mức độ an thần vẫn không được kiểm soát, dùng propofol, bolus 0,5mg/kg, sau đó duy trì 20 mcg/kg/phút.

Sau 15 phút, nếu mức độ an thần vẫn không được kiểm soát, bolus thêm 0,5mg/kg, sau đó tăng liều duy trì thêm 10 mcg/kg/phút. Liều duy trì tối đa 100mcg/kg/phút.

+ Thuốc giãn cơ: Dùng tracrium 25mg/5ml tiêm truyền tĩnh mạch nhanh 15 mg, sau đó duy trì liều liên tục 37,5 mg/giờ.

Nếu áp lực cao nguyên > 32 cmH₂O trong ít nhất 10 phút, tiêm tĩnh mạch nhanh 20mg cisatracurium. Nếu không kết quả hoặc áp lực cao nguyên giảm < 2cmH₂O, tiếp tục tiêm tĩnh mạch nhanh 20mg cisatracurium. Nếu sau khi tiêm lần 2 áp lực cao nguyên vẫn không giảm hoặc giảm ít hơn 2cmH₂O, dùng dùng cisatracurium.

- *Dinh dưỡng và tập vận động BN bỏng:* BN được nuôi dưỡng sớm đường ruột ngay từ khi vào viện kết hợp dinh dưỡng tĩnh mạch. Phối hợp với khoa Vật lý trị liệu – phục hồi chức năng tập vận động sớm ngay tại giường bệnh.

2.2.6. Xử lý số liệu

- Số liệu thu thập được sẽ được phân tích và xử lý theo thuật toán thống kê Y học, sử dụng phần mềm Stata 14.0, chọn mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

- Các biến số định lượng được kiểm định phân phối chuẩn theo phương pháp Kolmogorov-Smirnov và Shapiro-Wilk (số lượng mẫu > 50), biến số được coi là phân phối chuẩn khi mức ý nghĩa (Sig.) lớn hơn 0,05.

+ Nếu biến số định lượng có phân phối chuẩn thì sẽ được trình bày dưới dạng trị số trung bình và độ lệch chuẩn ($\text{mean} \pm \text{SD}$). Nếu biến số định lượng không có phân phối chuẩn thì sẽ được trình bày dưới dạng số trung vị và khoảng tứ phân vị ($\text{median} \pm \text{interquartile range}$).

+ So sánh các biến số định lượng biến đổi theo tất cả các thời điểm từ T1 đến T6 bằng kiểm định Friedman test (là phần mở rộng của Wilcoxon signed-rank test khi có ≥ 3 thời điểm), sau đó kiểm định lại từng thời điểm sau so với thời điểm trước từng cặp một. Khi biến đổi theo tất cả các thời điểm không có ý nghĩa ($p > 0,05$) thì chỉ so sánh từng thời điểm sau so với thời điểm trước từng cặp một.

+ So sánh hai giá trị trung bình của hai nhóm sử dụng kiểm định 2-sample t-test. So sánh hai giá trị trung bình trước sau sử dụng kiểm định Paired t-test. So sánh các giá trị trung vị bằng kiểm định phi tham số Wilcoxon.

- So sánh 2 hay nhiều tỉ lệ với $n > 5$ sử dụng test χ^2 , với $n \leq 5$ sử dụng Fisher Exact test.

- Đánh giá các yếu tố liên quan độc lập với thoát sức sử dụng phân tích hồi quy logistic. Ban đầu phân tích hồi quy logistic đơn biến với thoát sức, lấy các giá trị có ý nghĩa ($p < 0,05$) vào phân tích hồi quy đa biến với thoát sức.

- Sử dụng diện tích dưới đường cong (AUC) đánh giá giá trị tiên lượng của các chỉ số tiên lượng:

+ $\text{AUC} > 0,9$: Giá trị tiên lượng rất tốt

- + $AUC = 0,8 \div 0,9$: Giá trị tiên lượng tốt
- + $AUC = 0,7 \div 0,8$: Giá trị tiên lượng khá.
- + $AUC = 0,6 \div 0,7$: Giá trị tiên lượng trung bình
- + $AUC < 0,6$: Giá trị tiên lượng kém

Xác định điểm cắt, chúng tôi sử dụng chỉ số Youden (J) để xác định [85].

$J = \max(Se+Sp -1)$. Với Se là độ nhạy và Sp là độ đặc hiệu, chọn Se và Sp cho J có trị số cao nhất.

- Sử dụng hệ số tương quan (r) để đánh giá mối tương quan:
 - + $r < 0,3$: ít tương quan.
 - + $0,3 \leq r < 0,5$: tương quan trung bình
 - + $0,5 \leq r < 0,7$: tương quan khá chặt chẽ
 - + $0,7 \leq r < 0,9$: tương quan chặt chẽ.
 - + $r \geq 0,9$: tương quan rất chặt chẽ.

2.2.7. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

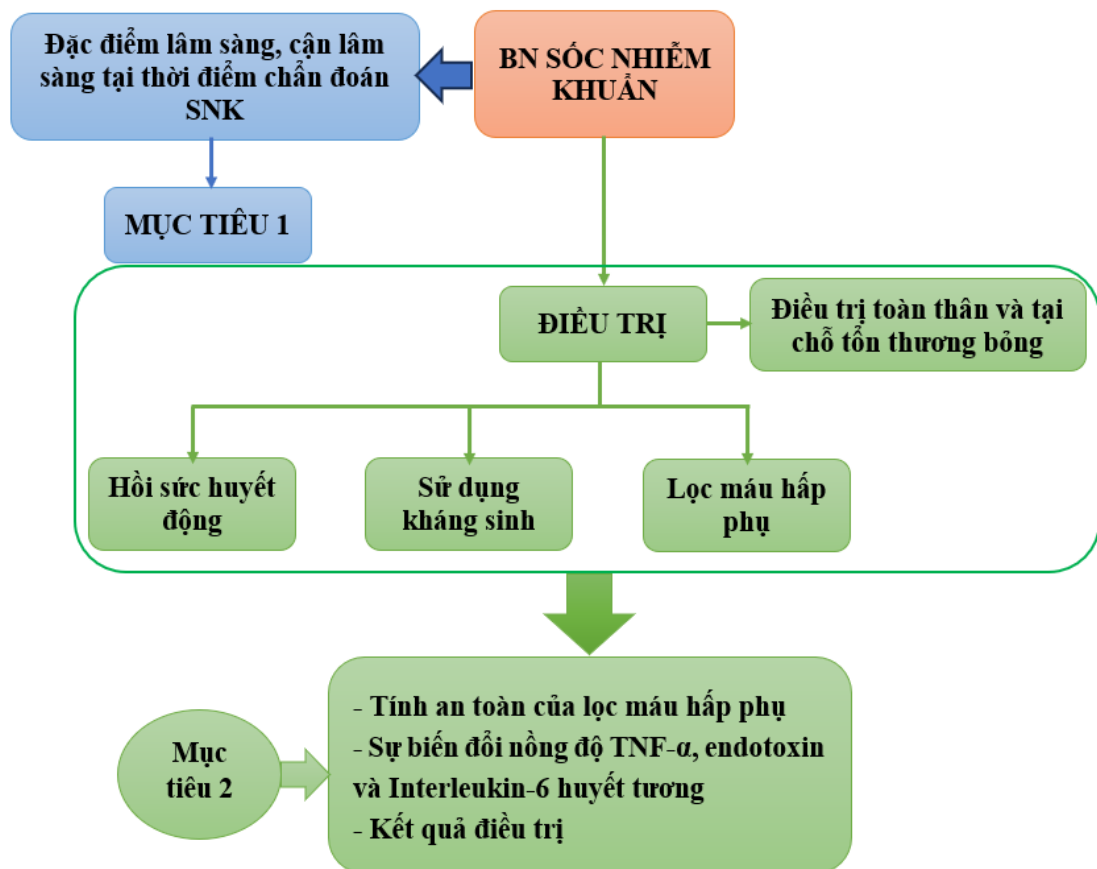
- Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Học viện quân Y trước khi triển khai nghiên cứu (Số 18/2023/CNChT-HĐĐĐ ngày 10 tháng 01 năm 2023) (Phụ lục I).

- BN được theo dõi chặt chẽ trong quá trình thực hiện nghiên cứu để hạn chế tai biến, phát hiện và xử trí các tai biến kịp thời. Nghiên cứu cũng sẽ được ngừng ngay nếu xuất hiện bất kỳ nguy cơ nào liên quan đến kỹ thuật lọc máu liên tục và/hoặc các kỹ thuật, các biện pháp điều trị liên quan đến kỹ thuật lọc máu liên tục.

- Người đại diện hợp pháp của BN (gia đình) được giải thích đầy đủ về các lợi ích cũng như nguy cơ khi tham gia vào nghiên cứu. Tất cả các BN chỉ được nhận vào nghiên cứu sau khi người đại diện hợp pháp (gia đình) của BN đồng ý tham gia vào nghiên cứu và cam kết bằng văn bản theo mẫu của bệnh viện và có thể yêu cầu rút khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào và sẽ được chấp thuận vô điều kiện.

- Các số liệu thu thập được chỉ dùng trong nghiên cứu và trong việc chẩn đoán, điều trị cho BN, toàn bộ các thông tin về BN được bảo mật theo quy định hiện hành.

- Kinh phí định lượng IL-6, TNF- α và nội độc tố vi khuẩn do nghiên cứu sinh chi trả. Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều có bảo hiểm y tế từ 80% trở lên và bảo hiểm y tế chi trả quả lọc oXiris.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG III

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Thông số		Giá trị (n = 38)
Tuổi, năm, $\bar{X} \pm SD$		35,11 $\pm$ 10,32
Giới tính, n(%)	Nam	33 (86,84)
	Nữ	5 (13,16)
Diện tích bỏng, % DTCT, $\bar{X} \pm SD$		61,08 $\pm$ 17,89
Diện tích bỏng sâu, % DTCT, $\bar{X} \pm SD$		36,89 $\pm$ 16,87
Tác nhân bỏng, n(%)	Nhiệt khô	31 (81,58)
	Điện	7 (18,42)
Thời điểm vào viện sau bỏng, giờ, trung vị (Q1 - Q3)		6 (4 – 21)
Bỏng hô hấp, n(%)		22 (57,89)
Thở máy lúc vào viện, n(%)		29 (76,32)

Các BN đều là các BN bỏng nặng và rất nặng với DTB là 61,08% và DTBS là 36,89%. Nam giới chiếm chủ yếu (86,84%). Có 57,89% BN bị bỏng hô hấp. Thời điểm vào viện có 29 BN thở máy (chiếm 76,32%).

Bảng 3.2. Số lần sốc, đợt sốc, khoảng cách giữa các đợt sốc

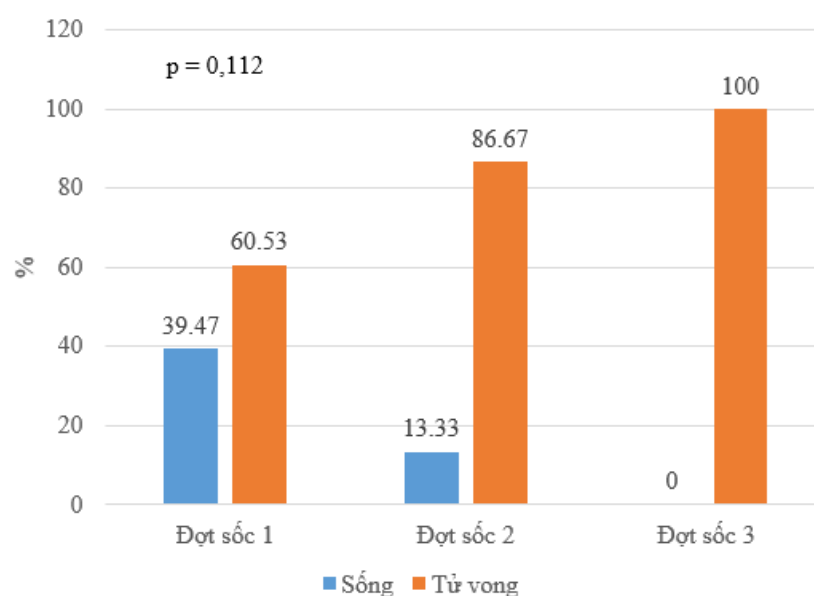
Thông số		Giá trị
Số lần sốc/bệnh nhân, n (%) (n = 38)	1 lần	23 (60,53)
	2 lần	13 (34,21)
	3 lần	2 (5,26)
Số đợt sốc, n (%) (n = 55)	Đợt 1	38 (69,09)
	Đợt 2	15 (27,27)
	Đợt 3	2 (3,64)
Thời gian từ khi bị bỏng đến khi sốc nhiễm khuẩn đợt 1, ngày, $\bar{X} \pm SD$, (n = 38)		11,84 $\pm$ 5,42
Khoảng cách giữa các đợt sốc, ngày, trung vị (Q1 - Q3), (n = 17)		5,13 (4,63 – 8,04)

Thời gian trung bình từ khi bị bỏng đến khi chẩn đoán SNK là 11,84 ngày. Có 13 BN sốc 2 lần (34,21%), 2 BN sốc 3 lần (5,26%). Khoảng cách giữa các đợt sốc là 5,13 ngày.

Bảng 3.3. Đặc điểm bệnh nhân lúc vào viện giữa hai nhóm sốc 1 lần và sốc từ 2 lần trở lên

Thông số		Sốc 1 lần (n = 23)	Sốc ≥ 2 lần (n = 15)	p
Tuổi, năm, $\bar{X} \pm SD$		34,22 $\pm$ 10,44	36,47 $\pm$ 10,34	0,52
Giới tính, n(%)	Nam	19 (82,61)	14 (93,33)	0,34
	Nữ	4 (17,39)	1 (6,67)	
Diện tích bỏng, % DTCT, $\bar{X} \pm SD$		57,87 $\pm$ 17,22	66 $\pm$ 18,35	0,17
Diện tích bỏng sâu, % DTCT, $\bar{X} \pm SD$		32,70 $\pm$ 15,78	43,33 $\pm$ 16,96	0,06
Tác nhân bỏng, n(%)	Nhiệt khô	19 (82,61)	13 (86,67)	0,74
	Điện	4 (17,39)	2 (13,33)	
Thời điểm vào viện sau bỏng, giờ, trung vị (Q1 - Q3)		5 (3 – 21)	10 (5 – 96)	0,11
Bỏng hô hấp, n(%)		14 (60,87)	8 (53,33)	0,65
Thở máy lúc vào viện, n(%)		15 (65,22)	14 (93,33)	0,046

Các BN có số lần sốc từ 2 trở lên có tỷ lệ thở máy nhiều hơn đáng kể so với các BN chỉ có 1 lần sốc ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tuổi, tác nhân bỏng, DTB, DTBS, thời điểm vào viện sau bỏng tỷ lệ bỏng hô hấp ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân theo đợt sốc

Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa các đợt sốc ($p > 0,05$).

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân bỏng nặng

3.2.1. Đặc điểm các dấu hiệu đáp ứng viêm hệ thống

Bảng 3.4. Đặc điểm các dấu hiệu đáp ứng viêm hệ thống

Thông số	Phân nhóm	Số lượng (n) (n = 55)	Tỷ lệ (%)
Thân nhiệt, độ C	< 36,5	12	21,82
	36,5 – 39	32	58,18
	> 39	11	20,00
	Trung vị (Q1 – Q3)	38,1 (36,5 – 39)	
Nhịp tim, lần/phút	< 110	10	18,18
	≥ 110	45	81,82
	Trung vị (Q1 – Q3)	135 (120 – 145)	
Tần số thở, lần/phút	≤ 25	15	27,27
	> 25	40	72,73
	$\bar{X} \pm SD$	28,58 ± 3,90	
Thông khí phút, L/phút (n = 46)	≤ 12	3	6,52
	> 12	43	93,48
	$\bar{X} \pm SD$	15,38 ± 3,33	
PaCO ₂ < 32 mmHg		10	18,18
Bạch cầu, G/L	> 10	41	74,55
	4 – 10	12	21,82
	< 4	2	3,64
	Trung vị (Q1 – Q3)	13,7 (10 – 17,4)	
Neutrophil, %, trung vị (Q1 – Q3)		81,6 (77,2 – 87,2)	
Tỷ số N/L, trung vị (Q1 – Q3)		11,5 (7,96 – 20,4)	
Procalcitonin, ng/mL, trung vị (Q1 – Q3)		4,95 (1,29 – 10,48)	
TNF- α , pg/mL, trung vị (Q1 – Q3)		20,54 (12,76 – 40,44)	
IL-6, pg/mL, trung vị (Q1 – Q3)		645,45 (244,81 – 1011,28)	
Nội độc tố, pg/mL, trung vị (Q1 – Q3)		55,05 (35,65 – 88,8)	

Phần lớn các bệnh nhân có chỉ số mạch tăng ≥ 110 lần/phút (81,82%), nhịp thở tăng trên 25 lần/phút (72,73%) và thông khí phút tăng (93,48%). Có 41,82% BN có thân nhiệt < 36,5 độ C hoặc > 39 độ C. Thân nhiệt, nhịp tim, tần số thở và thông khí phút đều tăng. Có 18,18% bệnh nhân có PaCO₂ < 32 mmHg. Đa số bệnh nhân có bạch cầu tăng (74,55%), giá trị các dấu ấn sinh học đều tăng cao.

3.2.2. Đặc điểm rối loạn huyết động

Bảng 3.5. Đặc điểm rối loạn huyết động

Thông số	Phân nhóm	Số lượng (n) (n = 55)	Tỷ lệ (%)
HATB, mmHg, $\bar{X} \pm SD$		57,27 $\pm$ 3,37	
CO, lít/phút	Bình thường	42	76,36
	Giảm	0	
	Tăng	13	23,64
	$\bar{X} \pm SD$	7,01 $\pm$ 1,63	
CI, lít/phút/m ²	Bình thường	36	65,45
	Giảm	0	
	Tăng	19	34,55
	Trung vị (Q1 – Q3)	3,7 (3,4 – 4,6)	
INO, W/m ²	Bình thường	6	10,91
	Giảm	49	89,09
	Tăng	0	
	Trung vị (Q1 – Q3)	0,81 (0,67 – 0,95)	
SVI, ml/m ²	Bình thường	17	30,91
	Giảm	38	69,09
	Tăng	0	
	$\bar{X} \pm SD$	31,84 $\pm$ 6,32	
FTc, ms	Bình thường	26	47,27
	Giảm	29	52,73
	Tăng	0	
	$\bar{X} \pm SD$	356,42 $\pm$ 55,55	
SVRI, dynes/s.cm ⁻⁵ .m ²	Bình thường	0	
	Giảm	55	100
	Tăng	0	
	Trung vị (Q1 – Q3)	959 (796 – 1101)	

Tại thời điểm chẩn đoán SNK: toàn bộ bệnh nhân có SVRI giảm dưới mức bình thường, giá trị trung vị giảm thấp, phần lớn bệnh nhân có INO giảm (89,09%). Tỷ lệ SVI và FTc giảm chiếm đa số bệnh nhân (69,09% và 52,73%), giá trị trung bình của SVI và FTc giảm dưới mức bình thường. Có 23,64% bệnh nhân CO tăng và 34,5% bệnh nhân CI tăng, còn lại chủ yếu trong giới hạn bình thường. Giá trị trung bình của CO và giá trị trung vị của CI trong giới hạn bình thường.

3.2.3. Biến đổi các chỉ số khí máu

Bảng 3.6. Biến đổi các chỉ số khí máu

Thông số	Phân nhóm	Số lượng (n) (n = 55)	Tỷ lệ (%)
pH	< 7,35	6	10,91
	7,35 – 7,45	23	41,82
	> 7,45	26	47,27
	Trung vị (Q1 – Q3)	7,45 (7,38 – 7,48)	
Tỷ số PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	≥ 300	25	45,45
	< 300	30	54,55
	$\bar{X} \pm SD$	314,33 ± 113,53	
Lactat máu động mạch, mmol/L	2,10 - 4	48	87,27
	> 4	7	12,73
	Trung vị (Q1 – Q3)	2,6 (2,3 – 3,4)	
ScvO ₂ ,%	≥ 70	36	65,45
	< 70	19	34,55
	Trung vị (Q1 – Q3)	76,9 (56 – 84)	
Natri, n(%), mmol/L	< 135	17	30,91
	135 – 145	17	30,91
	> 145	21	38,18
	Trung vị (Q1 – Q3)	141 (134 – 150)	
Kali, n(%), mmol/L	< 3,50	24	43,64
	3,50 – 5	31	56,36
	> 5	0	0
	$\bar{X} \pm SD$	3,49 ± 0,49	

Đa số bệnh nhân có tỷ số PaO₂/FiO₂ dưới 300 mmHg (52,73%).

Nồng độ lactat máu động mạch chủ yếu trong khoảng 2,1 – 4 mmol/L (87,27%), giá trị trung vị lactat máu động mạch tăng cao (2,6 mmol/L). 34,55% số đợt sốc có ScvO₂ < 70%.

Tại thời điểm chẩn đoán SNK, natri máu tăng chiếm nhiều nhất (38,18%), giá trị trung vị vẫn trong giới hạn bình thường

3.2.4. Rối loạn chức năng đông máu, tạo máu và tiêu hóa

Bảng 3.7. Rối loạn chức năng đông máu và tạo máu

Thông số	Phân nhóm	Số lượng (n) (n = 55)	Tỷ lệ (%)
Tiểu cầu, G/L	≥ 150	45	81,82
	< 150	10	18,18
	$\bar{X} \pm SD$	288,44 $\pm$ 147,71	
Rối loạn đông máu	Không	0	0
	Giảm đông	10	18,18
	Tăng đông	11	20,00
	Hỗn hợp	34	61,82
Hemoglobin, g/L	< 7 g/dL	7	12,73
	7 – 10 g/dL	41	74,54
	> 10 g/dL	7	12,73
	Trung vị (Q1 – Q3)	82 (75 – 89)	

Tất cả bệnh nhân đều có rối loạn đông máu, chủ yếu gặp kiểu hỗn hợp (61,82%). Giá trị trung bình tiểu cầu trong giới hạn bình thường. Phần lớn các bệnh nhân có huyết sắc tố nằm trong khoảng 7 – 10 g/dL (74,54%).

Bảng 3.8. Đặc điểm rối loạn một số chức năng tiêu hóa

Thông số	Giá trị (n = 55)
Chướng bụng, n(%)	55 (100)
Tiêu chảy không kiểm soát được, n(%)	9 (16,36)

Tất cả bệnh nhân đều có chướng bụng. Có 9 bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy không kiểm soát được, chiếm 16,36%.

3.2.5. Đặc điểm rối loạn chức năng gan và thận

Bảng 3.9. Rối loạn chức năng gan và thận

Thông số	Phân nhóm	Số lượng (n) (n = 55)	Tỷ lệ (%)
SGOT, U/L	≤ 40	6	10,91
	41 – 80	20	36,36
	> 80	29	52,73
	Trung vị (Q1 – Q3)	81,6 (46,2 – 119,4)	
SGPT, U/L	≤ 40	16	29,09
	41 – 80	20	36,36
	> 80	19	34,55
	Trung vị (Q1 – Q3)	54,16 (33,2 – 94,2)	
Bilirubin toàn phần, $\mu\text{mol/L}$	> 20	12	21,82
	≤ 20	43	78,18
	Trung vị (Q1 – Q3)	10 (8,1 – 19,1)	
Ure, mmol/L	$> 7,5$	28	50,91
	$\leq 7,5$	27	49,09
	Trung vị (Q1 – Q3)	7,5 (6,1 – 10,7)	
Creatinin, $\mu\text{mol/L}$	> 110	14	25,45
	≤ 110	41	74,55
	Trung vị (Q1 – Q3)	83,8 (67,1 – 110,9)	
Nước tiểu, ml/kg/giờ	$\geq 0,5$	52	94,55
	$< 0,5$	0	0
	Vô niệu	3	5,45
Tổn thương thận cấp	Có	12	21,82
	Không	43	78,18

Men SGOT tăng hơn hai lần bình thường ở phần lớn bệnh nhân (52,73%), giá trị trung vị tăng. Giá trị trung vị của men SGPT tăng hơn giá trị bình thường. Trong khi đa số bệnh nhân có bilirubin toàn phần trong giới hạn cho phép.

Phần lớn bệnh nhân có nồng độ creatinin và lượng nước tiểu trong giới hạn bình thường (74,55% và 94,55%). 12 bệnh nhân có tổn thương thận cấp, chiếm 21,82%.

3.2.6. Biến đổi một số thông số chuyển hóa

Bảng 3.10. Biến đổi một số thông số chuyển hóa

Thông số	Phân nhóm	Số lượng (n) (n = 55)	Tỷ lệ (%)
Glucose, mmol/L	> 10	18	32,73
	≤ 10	37	67,27
	$\bar{X} \pm SD$	9,40 ± 3,36	
Sử dụng insulin tĩnh mạch kiểm soát glucose máu	Có	17	30,91
	Không	38	69,09
Protein, g/L	> 60	6	10,91
	40 – 60	46	83,64
	< 40	3	5,45
	$\bar{X} \pm SD$	50,34 ± 7,73	
Albumin, g/L	> 35	3	5,45
	20 – 35	43	78,18
	< 20	9	16,36
	Trung vị (Q1 – Q3)	25,3 (21,4 – 28,8)	

Tại thời điểm SNK, nồng độ protein chủ yếu trong khoảng 40 – 60 g/L (83,64%), nồng độ albumin phần lớn trong khoảng 20 – 35 g/L (78,18%). Giá trị trung bình protein và giá trị trung vị albumin giảm dưới mức bình thường. Nồng độ glucose máu trên 10mmol/L gặp ở 32,73% số đợt sốc và 30,91% đợt sốc đang sử dụng insulin tĩnh mạch kiểm soát đường máu.

3.2.7. Mức độ nặng của bệnh nhân

Bảng 3.11. Đặc điểm điểm SOFA, APACHE II và số cơ quan suy

Thông số	Giá trị (n = 55)
SOFA, điểm, trung vị (Q1 – Q3)	5 (4 – 6)
APACHE II, điểm, $\bar{X} \pm SD$	16,62 ± 4,03
Số cơ quan suy, $\bar{X} \pm SD$	1,51 ± 0,90

Điểm SOFA tổng có trung vị 5 điểm, điểm APACHE II trung bình là 16,62 điểm. Số cơ quan suy chức năng trung bình là 1,51.

Bảng 3.12. Tỷ lệ rối loạn chức năng cơ quan theo thang điểm SOFA

Cơ quan	Điểm SOFA, n(%), (n = 55)					
	0	1	2	3	4	Tổng ≥ 1 điểm n(%)
Thần kinh (Điểm Glasgow)	3 (5,45)	5 (9,09)	47 (85,45)	0	0	52 (94,54)
Tuần hoàn (HATB, thuốc trợ tim, vận mạch)	0	51 (92,73)	3 (5,45)	1 (1,82)	0	55 (100)
Hô hấp (Tỷ số PaO ₂ /FiO ₂)	12 (21,82)	15 (27,27)	19 (34,55)	9 (16,36)	0	43 (78,18)
Thận (Creatinin và số lượng nước tiểu)	40 (72,73)	7 (12,73)	5 (9,09)	3 (5,45)	0	15 (27,27)
Gan (Bilirubin toàn phần)	43 (78,18)	6 (10,91)	5 (9,09)	1 (1,82)	0	12 (21,82)
Huyết học (Tiểu cầu)	45 (81,82)	4 (7,27)	5 (9,09)	1 (1,82)	0	10 (18,18)

Chủ yếu bệnh nhân có điểm SOFA = 2 với cơ quan thần kinh (85,45%), điểm SOFA = 1 với cơ quan tuần hoàn (92,73%).

Phần lớn bệnh nhân có rối loạn cơ quan hô hấp theo thang điểm SOFA (78,18%). Trong đó điểm SOFA ≥ 2 ở 50,91% đợt SNK.

Rối loạn cơ quan thận, gan, huyết học theo thang điểm SOFA xuất hiện lần lượt là 27,27%; 21,82% và 18,18%.

Điểm SOFA = 3 ở cơ quan gan và huyết học chỉ xuất hiện ở 1 bệnh nhân (1,82%), ở cơ quan thận thấy ở 3 bệnh nhân (5,45%).

3.2.8. Đặc điểm tổn thương bỏng

Bảng 3.13. Đặc điểm tổn thương bỏng

Đặc điểm	Số lượng (n), n = 55	Tỷ lệ (%)
Hoại tử ướt, n (%)	55	100
Da lành xung huyết, n(%)	38	69,09
Hoại tử thứ phát, n (%)	17	30,91
Tổn thương tiết nhiều dịch, n (%)	55	100
Tổ chức hạt xấu, n (%)	16	29,09
Da ghép chết, n (%)	17	30,91

Tại thời điểm chẩn đoán SNK, tất cả các đợt SNK đều có tổn thương bỏng hoại tử ướt và tiết dịch nhiều, có 17 đợt SNK tổn thương bỏng có hoại tử thứ phát, chiếm 30,91%.



Ảnh 3.1. Tổn thương hoại tử thứ phát dạng nấm trên bệnh nhân bỏng

BN: Lò Văn H. SBA: 24001711. Ngày chụp: 10/03/2024



Ảnh 3.2. Tổn thương hoại tử thứ phát - Hình ảnh “ecthyma gangrenosum” ở BN nhiễm khuẩn huyết trực khuẩn mủ xanh

BN: Phạm Văn V. SBA: 23011127. Ngày chụp: 10/01/2024

3.2.9. Đặc điểm vi sinh

Bảng 3.14. Kết quả cấy máu

Thông số	Phân nhóm	Số lượng (n) (n = 55)	Tỷ lệ (%)
Mọc vi khuẩn	Không	28	50,91
	Có	27	49,09
Gram	Âm	23	85,19
	Dương	4	14,81
Tên vi khuẩn	<i>Acinetobacter baumannii</i>	10	37,04
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	40,74
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3,7
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	3,7
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3,7
	<i>Enterococcus faecium</i>	2	7,41
	<i>Staphylococcus lentus</i>	1	3,7
Vi khuẩn trùng nhau giữa các đợt sốc, n = 9	Không	8	88,89
	Có	1	11,11

Trong 55 đợt SNK có 27 đợt SNK cấy máu mọc vi khuẩn, chiếm 49,09%; nhiễm khuẩn Gram (-) chiếm chủ yếu (85,19%). Vi khuẩn hay gặp nhất là trực khuẩn mủ xanh (40,74%) và *Acinetobacter baumannii* (37,04%).

Bảng 3.15. Kết quả cấy khuẩn vết thương và trùng lặp với cấy máu

Thông số	Phân nhóm	Số lượng (n) (n = 55)	Tỷ lệ (%)
Mọc vi khuẩn	Không	30	54,55
	Có	25	45,45
Gram	Âm	23	92
	Dương	2	8
Tên vi khuẩn	<i>Acinetobacter baumannii</i>	14	56
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	32
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	4
	<i>Enterococcus faecium</i>	2	8
Cấy máu trùng cấy vết thương		11	20,00
Cấy máu mọc, cấy vết thương không mọc		13	23,64
Cấy vết thương mọc, cấy máu không mọc		11	20,00
Cấy máu và cấy vết thương khác nhau vi khuẩn		3	5,45
Cấy máu và cấy vết thương không mọc vi khuẩn		17	30,91

Trong 55 đợt SNK, có 25 đợt SNK cấy khuẩn vết thương mọc vi khuẩn (45,45%). Nhiễm khuẩn Gram (-) chiếm chủ yếu (92%). Vi khuẩn hay gặp là *Acinetobacter baumannii* (56%), tiếp đến là trực khuẩn mũ xanh (32%).

Có 3 đợt sóc cấy máu và cấy vết thương khác vi khuẩn. Cấy máu định danh được *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus lentus* và *Acinetobacter baumannii*. Tuy nhiên, khi cấy khuẩn vết thương định danh trực khuẩn mũ xanh ở cả 3 đợt sóc trên.

Bảng 3.16. Đặc điểm kháng sinh đồ các chủng vi khuẩn gram dương

Tên kháng sinh	<i>S. aureus</i>		<i>S. lentus</i>		<i>E. faecium</i>	
	R	S	R	S	R	S
Vancomycin		1/1		1/1		4/4
Erythromycin	1/1		1/1		4/4	
Clindamycin	1/1		1/1		4/4	
Linezolid		1/1		1/1		4/4
Tetracyclin	1/1		1/1		4/4	
Tigecycline		1/1		1/1		4/4

Các vi khuẩn gram dương vẫn còn nhạy cảm với vancomycin, linezolid và tigecycline.

Bảng 3.17. Đặc điểm kháng sinh đồ các chủng vi khuẩn gram âm

Tên kháng sinh	<i>P. aeruginosa</i>		<i>A. baumannii</i>		<i>Klebsiella</i>	
	R	S	R	S	R	S
Oxacillin	19/19		24/24		3/3	
Ticarcillin	19/19		24/24		3/3	
Ticarcillin/Clavulanic Acid	19/19		24/24		3/3	
Piperacillin	19/19		24/24		3/3	
Piperacillin/Tazobactam	19/19		24/24		3/3	
Ceftazidime	19/19		24/24		3/3	
Cefepime	19/19		24/24		3/3	
Aztreonam	19/19		24/24		3/3	
Imipenem	19/19		24/24		3/3	
Meropenem	19/19		24/24		3/3	
Amikacin	19/19		24/24		3/3	
Gentamicin	19/19		24/24		3/3	
Tobramycin	19/19		24/24		3/3	
Ciprofloxacin	19/19		24/24		3/3	
Levofloxacin	19/19		24/24		3/3	
Moxifloxacin	19/19		24/24		3/3	
Colistin		19/19		24/24		3/3

Trực khuẩn mủ xanh, *A. baumannii* và *Klebsiella* chỉ còn nhạy cảm với colistin, kháng hết các kháng sinh thông thường khác.

3.2.10. Sự khác biệt giữa các đợt sốc

Bảng 3.18. Đặc điểm rối loạn chức năng các cơ quan giữa các đợt sốc

Thông số	Phân nhóm	Sốc đợt 1 (n = 38)	Sốc đợt 2 và 3 (n = 17)	p
RLDM, n(%)	Không	0	0	0,000
	Giảm đông	2 (5,26)	8 (47,06)	
	Tăng đông	11 (28,95)	0	
	Hỗn hợp	25 (65,79)	9 (52,94)	
Tổn thương thận cấp, n(%)	Không	33 (86,84)	10 (58,82)	0,02
	Có	5 (13,16)	7 (41,18)	
SOFA, điểm, Trung vị (Q1 – Q3)		5 (4 – 6)	6 (4 – 6)	0,55
APACHE II, điểm, $\bar{X} \pm SD$		20,55 $\pm$ 4,18	21,41 $\pm$ 3,94	0,47
Số tạng suy, tạng, $\bar{X} \pm SD$		1,32 $\pm$ 0,84	1,94 $\pm$ 0,90	0,02

Có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm về tình trạng chỉ tăng đông hoặc chỉ giảm đông, nhóm sốc đợt 1 gặp nhiều tăng đông (28,95%), ít giảm đông (5,26%); trong khi nhóm sốc đợt 2 và 3 gặp nhiều giảm đông (47,06%), không có tăng đông ($p < 0,05$). Nhóm sốc đợt 2 và 3 có số lượng TTTC nhiều hơn đáng kể so với nhóm sốc đợt 1 (41,18% so với 13,16%; $p < 0,05$). Thời điểm sốc đợt 2 và 3 có số tạng suy nhiều hơn đáng kể so với thời điểm sốc đợt 1 ($p < 0,05$).

Bảng 3.19. Đặc điểm các dấu ấn viêm giữa các đợt sốc

Thông số	Sốc đợt 1 (n = 38)	Sốc đợt 2 và 3 (n = 17)	p
Procalcitonin, ng/mL Trung vị (Q1 – Q3)	4,36 (1,64 – 9,97)	5,11 (1,29 – 19,73)	0,99
TNF- α , pg/mL Trung vị (Q1 – Q3)	18,36 (11,76 – 38,99)	29,42 (13,43 – 49,00)	0,33
IL-6, pg/mL Trung vị (Q1 – Q3)	528,18 (218,29 – 987,30)	991,97 (366,95 – 1038,15)	0,17
Nội độc tố, pg/mL, trung vị (Q1 – Q3)	62,7 (34,45 – 92,85)	49,45 (35,65 – 78,6)	0,44

Không có sự khác biệt giữa các dấu ấn đáp ứng viêm và nội độc tố giữa các đợt sốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.20. Đặc điểm cấy khuẩn giữa các đợt sóc

Bệnh phẩm	Tên vi khuẩn/phân loại	Sóc đợt 1	Sóc đợt 2 và 3	p
Máu		n = 16	n = 11	
	Gram (-)	15 (93,75)	8 (72,73)	0,13
	Gram (+)	1 (6,25)	3 (27,27)	
	Tên vi khuẩn			
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	9 (56,25)	1 (9,09)	0,017
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (31,25)	6 (54,55)	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (6,25)	0	
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	0	1 (9,09)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1 (9,09)	
	<i>Enterococcus faecium</i>	0	2 (18,18)	
	<i>Staphylococcus lentus</i>	1 (6,25)	0	
Vết thương		n = 18	n = 7	
	Gram (-)	17 (94,44)	6 (85,71)	0,49
	Gram (+)	1 (5,56)	1 (14,29)	
	Tên vi khuẩn			
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	13 (72,22)	1 (14,29)	0,012
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (16,67)	5 (71,43)	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (5,56)	0	
	<i>Enterococcus faecium</i>	1 (5,56)	1 (14,29)	

Sóc đợt 1 do *A. baumannii* chiếm chủ yếu (cấy máu: 56,25% và cấy vết thương: 72,22), trong khi sóc đợt 2 và 3 do trực khuẩn mủ xanh là chủ yếu (cấy máu: 54,55% và cấy vết thương: 71,43%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

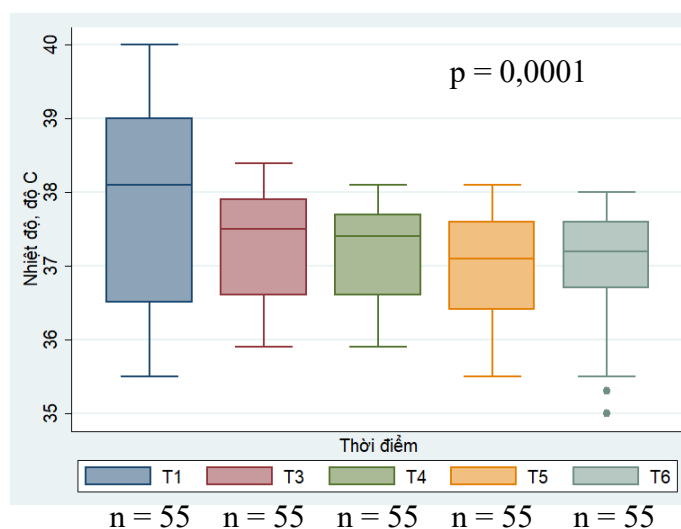
3.3. Sự biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 và kết quả điều trị sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân người lớn bỏng nặng có sử dụng liệu pháp lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ

3.3.1. Độ an toàn của lọc máu

Bảng 3.21. Các thông số lọc máu

Thông số	Giá trị (n = 55)	Min - Max
Thời gian lọc máu, giờ, trung vị (Q1 – Q3)	50 (39,5 – 83,5)	31 – 502
Tổng số quả lọc oXiris sử dụng, n	247	
Số quả lọc máu oXiris/đợt sốc, trung vị (Q1 – Q3)	4 (3 – 4)	2 – 29
Đời sống/ 01 quả lọc oXiris, giờ, $\bar{X} \pm SD$	$15,87 \pm 4,85$	9,38 – 24,63
Thời điểm bắt đầu lọc máu sau chẩn đoán SNK, phút, trung vị (Q1 – Q3)	90 (60 – 120)	30 – 180
Số màng lọc đông, n(%)	8 (3,2%)	

Thời gian LMLT có trung vị là 50 giờ, số quả lọc sử dụng cho mỗi lần SNK là 4 quả. Đời sống trung bình của quả lọc là 15,87 giờ, có 8 quả lọc bị đông. Không có trường hợp nào bị khí hệ thống, xoắn vặn hay gập catheter.



Biểu đồ 3.3. Biểu đồ Box plot biến đổi thân nhiệt trong quá trình LMLT

Tại thời điểm SNK, giá trị thân nhiệt dao động trong khoảng 36,5 đến 39 độ C. Sau LMLT, thân nhiệt BN giảm đáng kể ($p < 0,001$), nhưng vẫn tập trung trong khoảng cho phép (36,5 đến 38 độ C).

Bảng 3.22. Biến đổi nồng độ natri máu trong quá trình lọc máu liên tục

Nồng độ natri máu	Thời điểm (n = 55)					p
	T1	T3	T4	T5	T6	
Bình thường, n(%)	17 (30,91)	24 (43,64)	34 (61,82)	39 (70,91)	34 (61,82)	0,000
Tăng, n(%)	21 (38,18)	14 (25,45)	9 (16,36)	3 (5,45)	1 (1,82)	0,000
Giảm, n(%)	17 (30,91)	17 (30,91)	12 (21,82)	13 (23,64)	20 (36,36)	0,43
Trung vị (Q1 – Q3)	141 (134 – 150)	139 (133 – 145,5)	138 (135,9 – 144)	137 (135 – 140)	137 (133 – 139)	0,006

Trong quá trình LMLT, tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ natri máu bình thường tăng lên đáng kể, trong khi tỷ lệ bệnh nhân tăng nồng độ natri máu giảm có ý nghĩa ($p < 0,001$). Giá trị trung vị nồng độ natri máu tại các thời điểm sau lọc máu trong giới hạn bình thường.

Bảng 3.23. Biến đổi nồng độ kali máu trong quá trình lọc máu liên tục

Nồng độ kali máu	Thời điểm (n = 55)					p
	T1	T3	T4	T5	T6	
Bình thường, n(%)	31 (56,36)	28 (50,91)	28 (50,91)	32 (58,18)	34 (61,82)	0,74
Giảm, n(%)	24 (43,64)	27 (49,09)	27 (49,09)	23 (41,82)	21 (38,18)	
Trung vị (Q1 – Q3)	3,55 (3,1 – 3,85)	3,5 (3,05 – 3,67)	3,5(3,2– 3,75)	3,7 (3,3 – 4)	3,6 (3,2 – 3,8)	0,07

Trong quá trình LMLT, không có sự khác biệt về nồng độ kali máu trước và trong quá trình LMLT ($p > 0,05$), giá trị trung vị tại các thời điểm trong giới hạn bình thường.

Bảng 3.24. Biến đổi tình trạng đông máu trước và trong quá trình LMLT

Thông số	Thời điểm, n(%) (n = 55)				p
	T1	T4	T5	T6	
Có rối loạn đông máu	55 (100)	55 (100)	55 (100)	49 (89,09)	0,001
Có tình trạng giảm đông	44 (80)	51 (92,73)	49 (89,09)	46 (83,64)	0,22
Có tình trạng tăng đông	45 (81,82)	44 (80)	41 (74,55)	23 (41,82)	0,0001

Tình trạng rối loạn đông máu giảm có ý nghĩa ở thời điểm 48 giờ sau LMLT ($p < 0,001$), kèm theo đó là tình trạng tăng đông cũng giảm dần có ý nghĩa ($p < 0,001$). Không có sự khác biệt về tình trạng giảm đông giữa các thời điểm ($p > 0,05$).

Bảng 3.25. Tình trạng chảy máu trên lâm sàng

Thông số	Thời điểm (n = 55)			
	T3	T4	T5	T6
Chảy máu qua chân catheter, n(%)	0	0	0	1 (1,82)
Chảy máu ở tổn thương bỏng nông, n(%)	0	0	0	0
Chảy máu tổ chức hạt phải xử lý cầm máu, n(%)	0	0	0	0
Chảy máu ở tổn thương ghép da phải xử lý cầm máu, n(%)	0	0	1 (1,82)	1 (1,82)

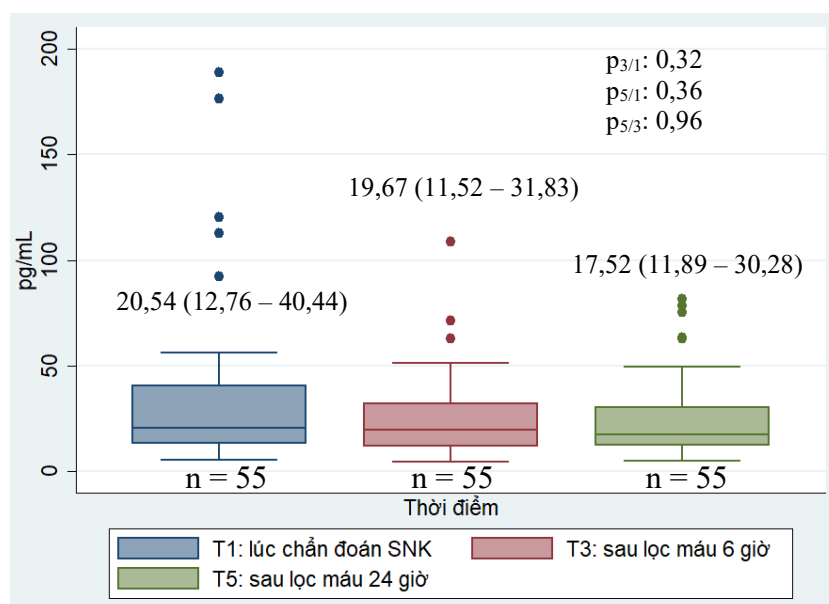
Không có tình trạng chảy máu trên lâm sàng tại thời điểm sau 6 giờ và 12 giờ LMLT. Sau 24 giờ LMLT, có 1 trường hợp chảy máu ở nền ghép da phải xử trí (1,82%). Sau 48 giờ LMLT, có 1 trường hợp chảy máu qua chân catheter (1,82%) và 1 trường hợp chảy máu ở nền ghép da phải xử trí (1,82%).

3.3.2. Biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 huyết tương

Bảng 3.26. Tương quan giữa nồng độ TNF- α , nội độc tố và IL-6 huyết tương với điểm SOFA tại thời điểm chẩn đoán SNK

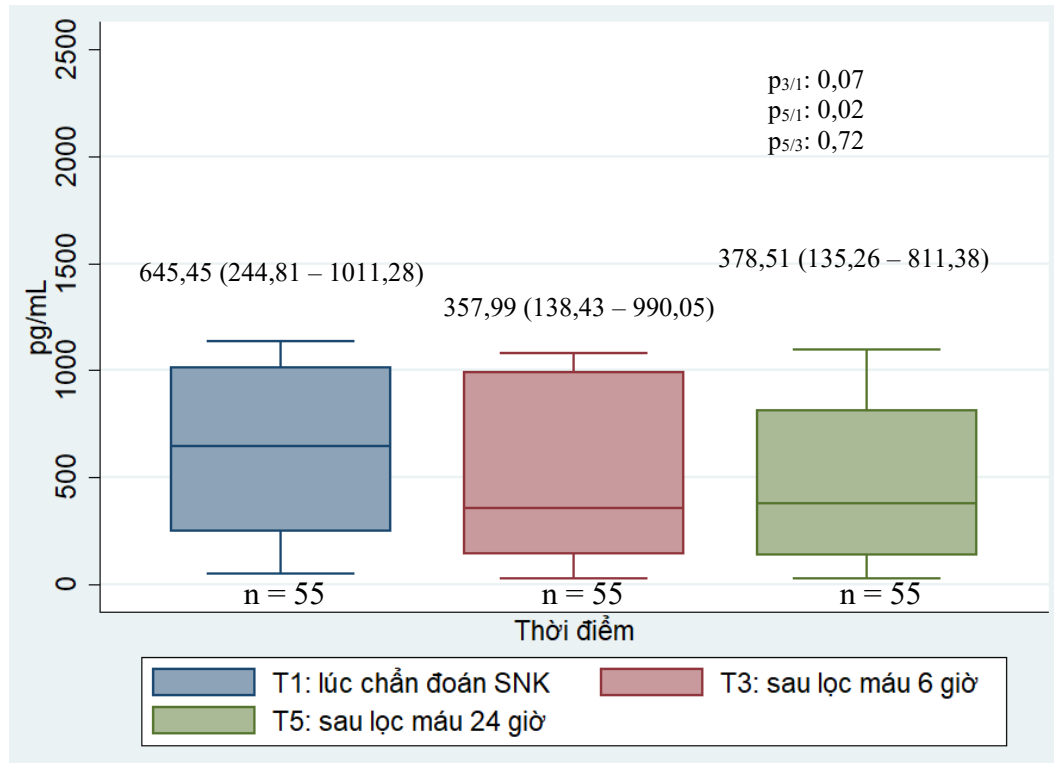
Điểm SOFA cơ quan	TNF- α		IL-6		Nội độc tố	
	r	p	r	p	r	p
Thần kinh	-0,12	0,40	-0,15	0,29	0,10	0,50
Tuần hoàn	-0,06	0,68	0,08	0,54	-0,05	0,73
Hô hấp	0,12	0,39	0,12	0,38	-0,24	0,12
Gan	0,06	0,67	0,21	0,12	0,30	0,05
Thận	0,34	0,01	0,18	0,18	-0,05	0,75
Huyết học	0,71	0,000	0,16	0,23	-0,04	0,81
Tổng điểm SOFA	0,49	0,0002	0,28	0,04	-0,03	0,87

Nồng độ TNF- α huyết tương có mối tương quan thuận, mức độ trung bình với điểm SOFA thận và tổng điểm SOFA, mức độ chặt chẽ với điểm SOFA huyết học ($p < 0,05$). Nồng độ IL-6 huyết tương có mối tương quan thuận, mức độ ít với tổng điểm SOFA ($p < 0,05$), không có mối tương quan với điểm SOFA các cơ quan thành phần ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.4. Biểu đồ Box plot biến đổi nồng độ TNF- α

Sau 6 giờ và 24 giờ LMLT, nồng độ TNF- α huyết tương có giảm so với trước lọc, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



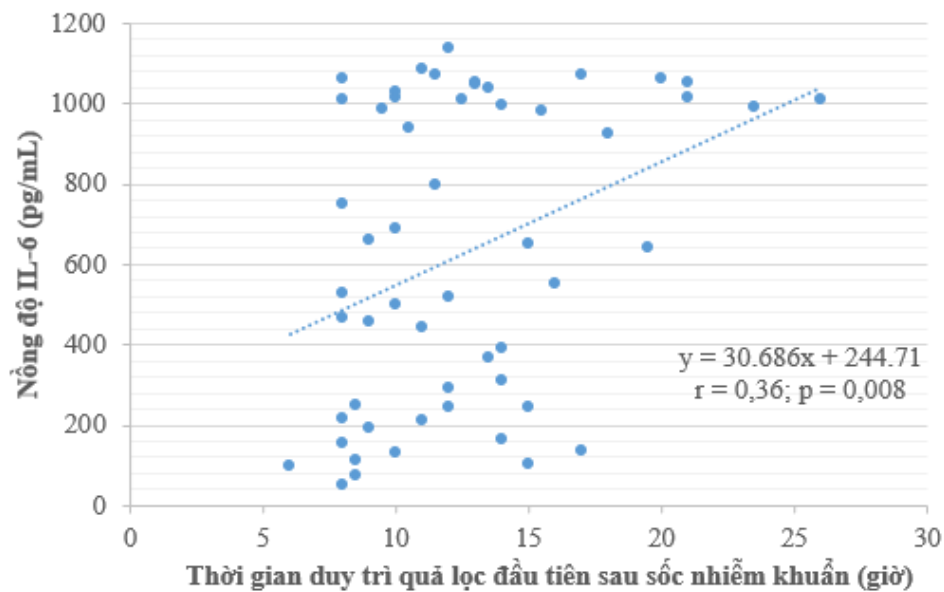
Biểu đồ 3.5. Biểu đồ Box plot biến đổi nồng độ IL-6

Sau 24 giờ LMLT, nồng độ IL-6 huyết tương giảm có ý nghĩa so với thời điểm chẩn đoán SNK ($p < 0,05$). Sau 6 giờ LMLT, nồng độ IL-6 huyết tương có giảm so với trước lọc, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.27. Biến đổi nội độc tố tại các thời điểm

Thời điểm	Nội độc tố, pg/mL, n = 55	
	Trung vị (Q1 – Q3)	Min – max
T1	55,05 (35,65 – 88,8)	16,2 – 1201,3
T3	68,3 (53,45 – 120,25)	11,5 – 3383,9
T5	47 (27,5 – 89,55)	9,2 – 199,9
p	$p_{3/1}: 0,12; p_{5/1}: 0,45; p_{5/3}: 0,045$	

Sau LMLT 24 giờ, nồng độ nội độc tố huyết tương giảm có ý nghĩa so với lúc 6 giờ sau LMLT ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.6. Thời gian duy trì quả lọc đầu tiên sau sốc nhiễm khuẩn và nồng độ IL-6 ở thời điểm sau 24 giờ lọc máu

Thời gian duy trì quả lọc đầu tiên sau sốc nhiễm khuẩn và nồng độ IL-6 định lượng sau 24 giờ lọc máu tương quan thuận, mức độ trung bình. Thời gian duy trì quả lọc đầu tiên sau sốc nhiễm khuẩn càng dài, nồng độ IL-6 định lượng tại thời điểm 24 giờ sau sốc nhiễm khuẩn càng cao ($p = 0,008$).

3.3.3. Kết quả điều trị

3.3.3.1. Tỷ lệ thoát sốc, thời gian thoát sốc

Bảng 3.28. Tỷ lệ thoát sốc, thời gian thoát sốc

Thông số	Phân nhóm	Giá trị
Tỷ lệ thoát sốc, n (%)	Chung (n = 55)	36 (65,45)
	Sốc đợt 1 (n = 38) ¹	31 (81,58)
	Sốc từ đợt 2 (n = 17) ²	5 (29,41)
Thời gian thoát sốc, trung vị (Q1 – Q3), giờ	Chung (n = 36)	29 (23 – 44,5)
	Sốc đợt 1 (n = 31)	29 (23 – 43)
	Sốc từ đợt 2 (n = 5)	33 (32 – 50)
$p_{1/2} = 0,000$		

Trong 55 đợt SNK trên 38 BN, có 36 đợt thoát sốc (65,45%). Thời gian thoát sốc có trung vị là 29 giờ. Tỷ lệ thoát sốc đợt 1 cao hơn đáng kể so với tỷ lệ thoát sốc từ đợt 2 ($p = 0,000$).

Bảng 3.29. Liên quan giữa một số yếu tố tại thời điểm chẩn đoán SNK và tình trạng thoát sức

Thông số	Thoát sức		p	Phân tích đa biến	
	Không (n = 19)	Có (n = 36)		Coef.	p
Diện tích bóng	68,68 ± 15,54	58,17 ± 18,22	0,043	0,02	0,74
Diện tích bóng sâu	51 (30 – 58)	30 (21 – 51)	0,037	-0,06	0,35
SOFA-T ₁ , điểm, trung vị (Q1 - Q3)	6 (5 – 9)	4,5 (4 – 5,5)	0,0006	-1,26	0,02
VIS-T ₂ , trung vị (Q1 - Q3)	50 (30 – 70)	27,5 (20 – 37,5)	0,03	-0,02	0,19
HATB-T ₁ , mmHg, $\bar{X} \pm SD$	55,53 ± 3,29	58,19 ± 3,07	0,009	0,34	0,15
Lactat-T ₁ , mmol/L, trung vị (Q1 - Q3)	3 (2,6 – 3,8)	2,45 (2,2 – 2,8)	0,04	-0,59	0,24
TNF-α-T ₁ , pg/mL, trung vị (Q1 - Q3)	33,95 (17,15 – 49,00)	14,97 (10,93 – 36,81)	0,07		
IL-6-T ₁ , pg/mL, trung vị (Q1 - Q3)	1013,20 (640,84 – 1054,09)	456,94 (194,46 – 923,71)	0,003	0,001	0,62
Nội độc tố-T ₁ , pg/mL, trung vị (Q1 - Q3)	53,4 (40,6 – 90,4)	57,7 (28,7 – 87,2)	0,96		
Cầu máu mọc vi khuẩn, n (%)	13 (68,42)	14 (38,89)	0,041	-0,64	0,68
Hoại tử thứ phát, n(%)	11 (57,89)	6 (16,67)	0,003	-2,35	0,047
Thời gian duy trì quả lọc đầu tiên, giờ, trung vị (Q1 - Q3)	14 (11,5 – 20)	10,25 (8,5 – 12,25)	0,002	-0,31	0,048
_cons.				-3,18	0,80

So với nhóm không thoát sốc, nhóm thoát sốc có diện tích bồng, diện tích bồng sâu, điểm SOFA, chỉ số VIS, nồng độ lactat máu, IL-6 huyết tương và thời gian duy trì quả lọc đầu tiên sau SNK thấp hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$).

Nhóm không thoát sốc có số bệnh nhân cấy máu mọc vi khuẩn nhiều hơn đáng kể so với nhóm thoát sốc (68,42% so với 38,89%; $p < 0,05$). Không có sự khác biệt giữa hai nhóm thoát sốc và không thoát sốc về nồng độ TNF- α huyết tương và nội độc tố tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn ($p > 0,05$).

Phân tích đa biến cho thấy điểm SOFA, tổn thương bồng hoại tử thứ phát tại thời điểm chẩn đoán SNK và thời gian duy trì quả lọc đầu tiên sau SNK tương quan độc lập với thoát sốc trên BN bồng nặng có biến chứng SNK ($p < 0,05$).

Bảng 3.30. Tương quan giữa thời gian duy trì quả lọc đầu tiên và thoát sốc

Thông số	Thời gian duy trì quả lọc đầu tiên, giờ					
	> 11 giờ	≤ 11 giờ	> 12 giờ	≤ 12 giờ	> 13 giờ	≤ 13 giờ
Không thoát sốc, n(%) (n = 19)	15 (78,95)	4 (21,05)	14 (73,68)	5 (26,32)	12 (63,16)	7 (36,84)
Thoát sốc, n(%) (n = 36)	14 (38,89)	22 (61,11)	9 (25)	27 (75)	8 (22,22)	28 (77,78)
Coef.	1,77		2,13		1,79	
cons	-0,17		-0,44		-0,41	
RR (95%CI)	3,36 (1,28 – 9,85)		3,89 (1,63 – 9,29)		3 (1,43 – 6,37)	
AUC	0,70		0,74		0,70	
Độ nhạy (%)	61,11		75		77,78	
Độ đặc hiệu (%)	78,95		73,68		63,16	
Độ chính xác (%)	67,27		74,55		72,73	
p	0,005		0,0005		0,003	

Thay quả lọc đầu tiên tại thời điểm 12 giờ sau lọc máu làm khả năng thoát sốc nhiễm khuẩn tăng gấp 3,89 lần ($p < 0,01$). Giá trị tiên lượng thoát sốc ở mức khá (AUC = 0,74), độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 73,68%

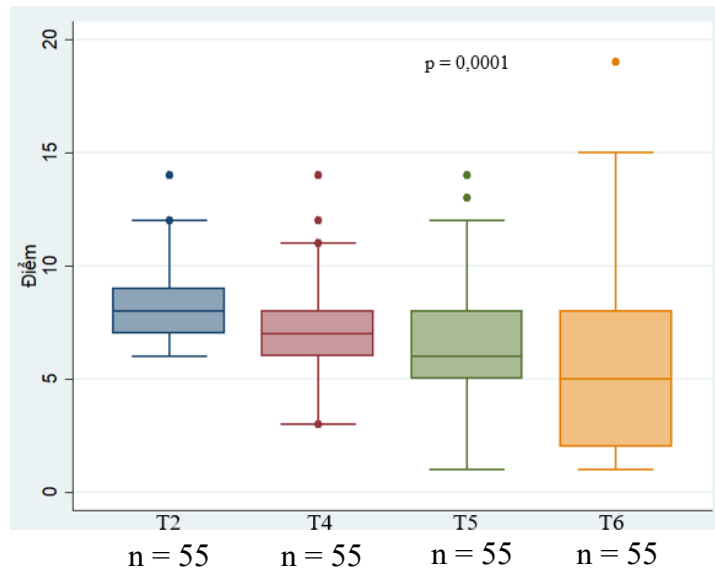
3.3.3.2. Thay đổi điểm SOFA và chỉ số oxy hóa máu

Bảng 3.31. Thay đổi điểm SOFA thành phần

Tạng	Điểm SOFA	Thời điểm, n(%), n = 55				p
		Trước LMLT	T4	T5	T6	
Tuần hoàn	0	0	0	11 (20)	29 (52,73)	0,000
	3	0	25 (45,45)	25 (45,45)	10 (18,18)	
	4	55 (100)	30 (54,55)	19 (34,55)	16 (29,09)	
Hô hấp	0	12 (21,82)	29 (52,73)	33 (60)	32 (58,18)	0,000
	1	15 (27,27)	19 (34,55)	13 (23,64)	13 (23,64)	
	2	19 (34,55)	3 (5,45)	5 (9,09)	6 (10,91)	
	3	9 (16,36)	4 (7,27)	4 (7,27)	4 (7,27)	
Thận	0	40 (72,73)	49 (89,09)	46 (83,64)	49 (89,09)	0,028
	1	7 (12,73)	2 (3,64)	4 (7,27)	1 (1,82)	
	2	5 (9,09)	0	0	0	
	4	3 (5,45)	4 (7,27)	5 (9,09)	5 (9,09)	
Máu	0	45 (81,82)	39 (70,91)	34 (61,82)	33 (60)	0,38
	1	4 (7,27)	9 (16,36)	10 (18,18)	9 (16,36)	
	2	5 (9,09)	5 (9,09)	7 (12,73)	7 (12,73)	
	3	1 (1,82)	2 (3,64)	4 (7,27)	4 (7,27)	
	4	0	0	0	2 (3,64)	
Gan	0	43 (78,18)	43 (78,18)	36 (65,45)	40 (72,73)	0,41
	1	6 (10,91)	7 (12,73)	11 (20)	7 (12,73)	
	2	5 (9,09)	4 (7,27)	4 (7,27)	8 (14,55)	
	3	1 (1,82)	1 (1,82)	4 (7,27)	0	

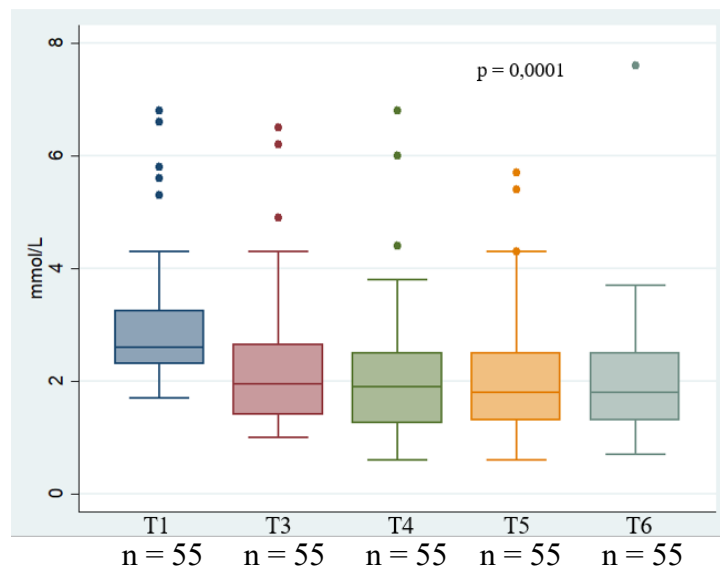
Sau LMLT, cơ quan tuần hoàn, hô hấp và thận có điểm SOFA cải thiện có ý nghĩa so với trước lọc máu ($p < 0,01$).

Điểm SOFA bằng 0 ở thời điểm 48 giờ sau LMLT chiếm chủ yếu ở các cơ quan tuần hoàn (52,73%), hô hấp (58,18%), thận (89,09%).



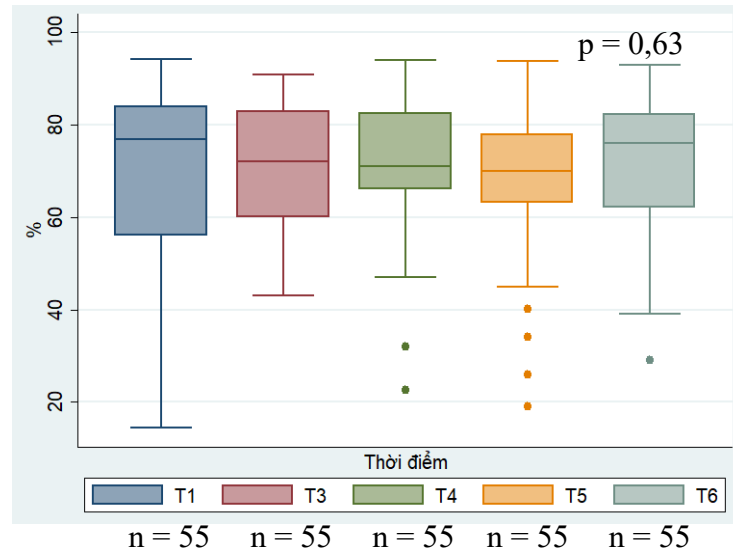
Biểu đồ 3.7. Biểu đồ Box plot biến đổi điểm SOFA

Thời điểm bắt đầu lọc máu liên tục, điểm SOFA là 8 (7 – 9), Sau lọc máu 12 giờ, 24 giờ và 48 giờ, điểm SOFA giảm có ý nghĩa thống kê lần lượt có giá trị là 7 (6 – 8), 6 (5 – 8) và 5 (2 – 8) ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.8. Biểu đồ Box plot biến đổi chỉ số lactat máu

Nồng độ lactat máu tại thời điểm chẩn đoán SNK là 2,6 (2,3 – 3,4). Trong quá trình LMLT, nồng độ lactat máu giảm dần có ý nghĩa và về giới hạn bình thường: sau 6 giờ LMLT: 1,9 (1,3 – 2,6), sau 12h LMLT: 1,9 (1,2 – 2,4), sau 24 giờ LMLT: 1,8 (1,3 – 2,5), sau 48 giờ LMLT: 1,8 (1,3 – 2,5) ($p < 0,001$). Tại các thời điểm nồng độ lactat máu có các giá trị cao bất thường.

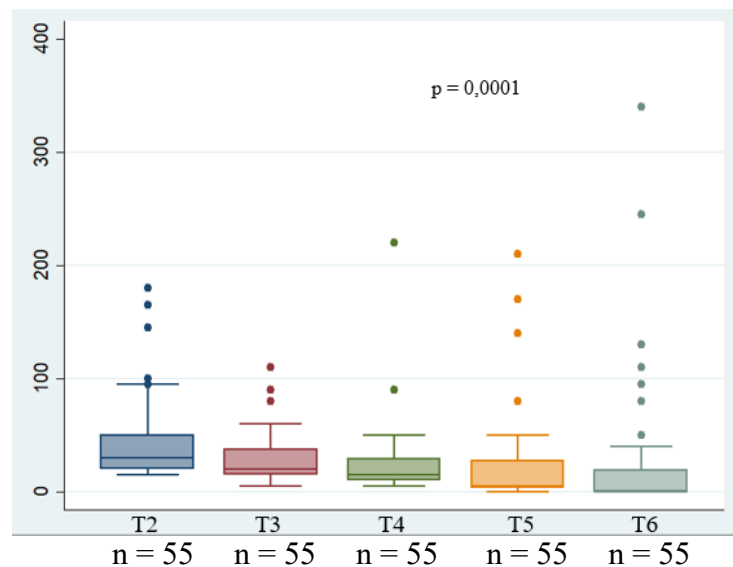


Biểu đồ 3.9. Biểu đồ Box plot biến đổi ScvO₂

Giá trị ScvO₂ ở các thời điểm phân bố không đối xứng, chủ yếu tập trung trong khoảng 60% đến 80%, có các điểm thấp bất thường. Không có sự khác biệt giữa các thời điểm trước và trong quá trình LMLT ($p > 0,05$).

3.3.3.3. Biến đổi các thông số khác

* *Chỉ số huyết động và hô hấp*



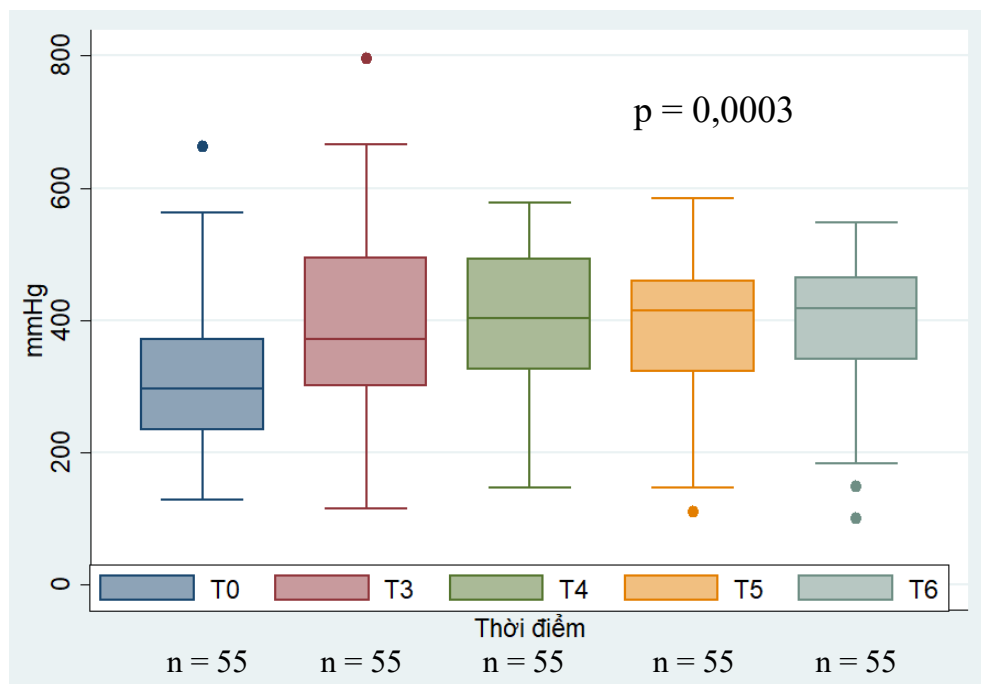
Biểu đồ 3.10. Biểu đồ Box plot biến đổi chỉ số vận mạch

Chỉ số thuốc trợ tim - vận mạch thời điểm bắt đầu LMLT là 30 (20 – 50). Trong quá trình LMLT, chỉ số vận mạch giảm dần có ý nghĩa: sau 6 giờ LMLT: 20 (15 – 40), sau 12h LMLT: 15 (10 – 30), sau 24 giờ LMLT: 5 (3 – 30) và sau 48 giờ LMLT: 0 (0 – 20) ($p < 0,001$).

Bảng 3.32. Biến đổi các thông số huyết động

Thời điểm	n = 55		
	Mạch, lần/phút Trung vị (Q1 – Q3)	HATB, mmHg $\bar{X} \pm SD$	SVRI, dynes/s.cm ⁻⁵ .m ² Trung vị (Q1 – Q3)
T1	135 (120 – 145)	57,27 ± 3,37	959 (796 – 1101)
T2	125 (119 – 135)	74,05 ± 3,42	
T3	115 (105 – 125)	78,33 ± 5,71	1506 (1217 – 1941)
T4	115 (105 – 120)	79,64 ± 5,20	1509 (1179 – 1947)
T5	110 (105 – 120)	79,8 ± 6,28	1602 (1348 – 1802)
T6	112 (100 – 116)	79,44 ± 5,73	1597 (1357 – 1942)
p	0,0001	0,0001	0,0001

Sau lọc máu liên tục, chỉ số mạch giảm đáng kể, huyết áp trung bình động mạch và SVRI tăng dần có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), giá trị trung vị SVRI về giới hạn bình thường tại thời điểm 24 giờ sau lọc máu.

**Biểu đồ 3.11. Biến đổi tỷ số PaO₂/FiO₂ trước và sau lọc máu**

Sau LMLT, tỷ số PaO₂/FiO₂ tăng dần có ý nghĩa thống kê ($p = 0,003$).

Bảng 3.33. Biến đổi các thông số hô hấp

Thời điểm	n = 55, trung vị (Q1 – Q3)			
	Tần số thở, lần/phút	Thông khí phút, lít/phút	PaCO ₂ , mmHg	pH
T1	28 (25 – 30)	14,6 (13,3 – 17,9)	37 (33 – 42)	7,45 (7,38 – 7,48)
T3	24 (22 – 25)	12,15 (11,6 – 12,6)	39 (34 – 44)	7,44 (7,38 – 7,48)
T4	22 (20 – 24)	12 (11,2 – 12,3)	39 (35,5 – 44)	7,46 (7,41 – 7,49)
T5	22 (20 – 24)	11,9 (11,2 – 12,7)	39 (36 – 42,6)	7,45 (7,39 – 7,48)
T6	22 (20 – 24)	11,8 (11,2 – 12,35)	39 (35 – 42,3)	7,45 (7,40 – 7,49)
p	0,0001	0,0001	0,34	0,81

Sau lọc máu liên tục, tần số thở và thông khí phút giảm đáng kể về giới hạn bình thường ($p < 0,001$).

*** Biến đổi chức năng gan và máu**

Bảng 3.34. Thay đổi chỉ số GOT, GPT và Bilirubin toàn phần

Thời điểm	n = 55, trung vị (Q1 – Q3)		
	SGOT, U/L	SGPT, U/L	Bilirubin toàn phần, $\mu\text{mol/L}$
T1	81,6 (46,2 – 119,4)	54,6 (33,2 – 94,2)	10 (8,1 – 19,1)
T4	59,4 (42,3 – 101,6)*	51,3 (29,7 – 84,8)	11,9 (9,3 – 19,2)
T5	61,2 (37,8 – 110,5)	47 (29,1 – 71,8)	12,5 (9,1 – 18,4)
T6	66,3 (37,3 – 110,5)*	42,3 (30,1 – 67,4)	12,5 (9,1 – 21,2)
p	0,13	0,48	0,48
* $p < 0,05$, so sánh với thời điểm T1			

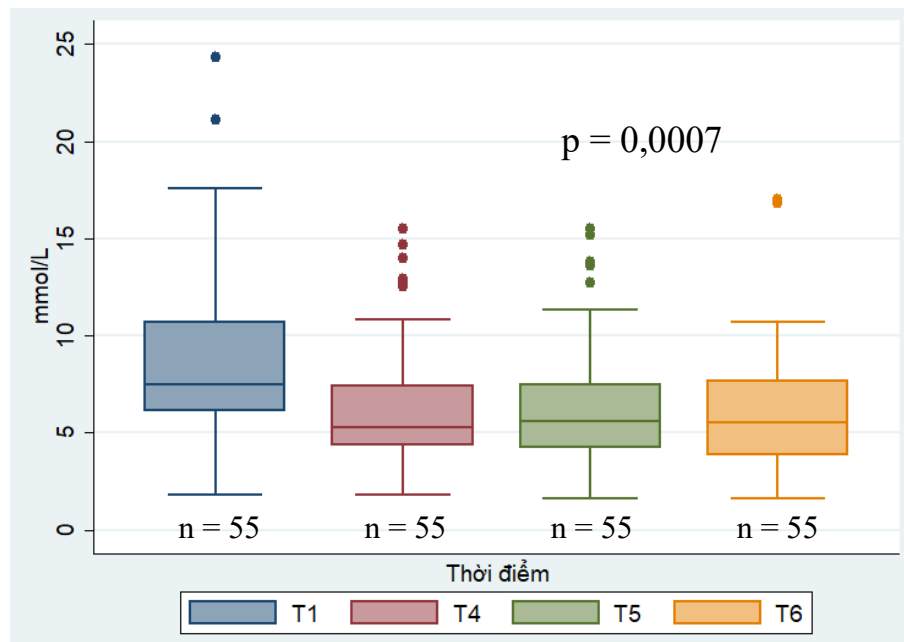
Trong quá trình lọc máu hấp phụ, chỉ số SGPT có xu hướng giảm về giá trị bình thường, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tại thời điểm 12 giờ và 48 giờ sau lọc máu, chỉ số SGOT thấp hơn đáng kể so với trước lọc ($p < 0,05$).

Bảng 3.35. Biến đổi một số chỉ số công thức máu

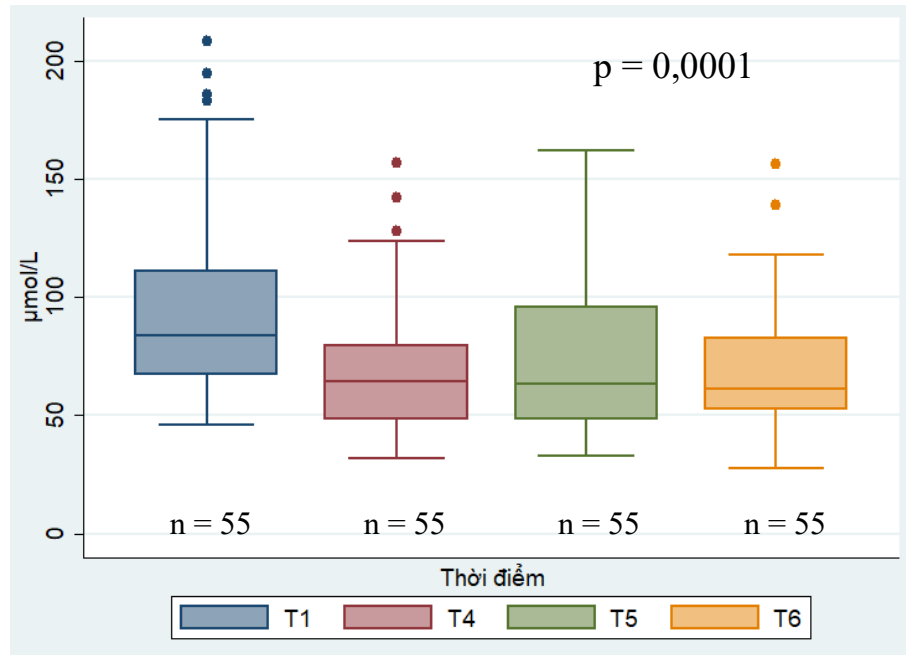
Thời điểm	n = 55		
	Hematocrit, % Trung vị (Q1 – Q3)	Huyết sắc tố, g/L Trung vị (Q1 – Q3)	Tiểu cầu, G/L $\bar{X} \pm SD$
T1	24,7 (23 – 26,5)	82 (75 – 89)	288,44 ± 147,71
T4	24,4 (21,7 – 26,9)	80 (72 – 87)	237,55 ± 120,70
T5	23,1 (21,9 – 25,2)	77 (72 – 84)	217,71 ± 110,95
T6	23,3 (21,6 – 25,1)	77 (72 – 84)	190,67 ± 113,77
p	0,30	0,12	0,002

Không có sự khác biệt về nồng độ hematocrit, huyết sắc tố trước và trong lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ ($p > 0,05$). Giá trị tiểu cầu giảm đáng kể so với trước lọc nhưng vẫn trong giới hạn bình thường ($p < 0,05$)

*** Biến đổi chức năng thận và thăng bằng kiềm toan**

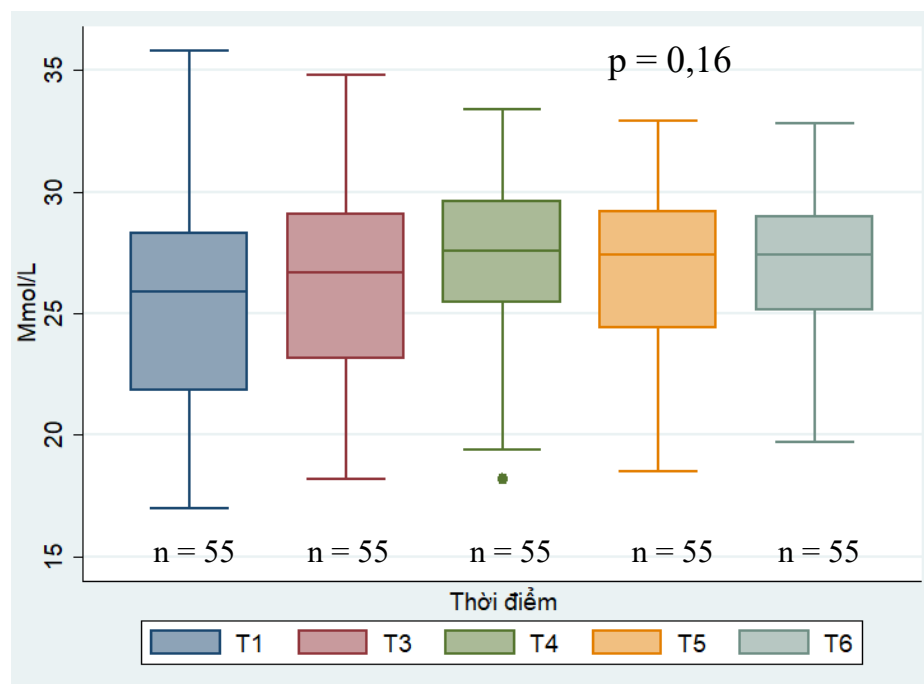
**Biểu đồ 3.12. Biểu đồ Box plot biến đổi nồng độ urê huyết tương**

Giá trị trung vị của urê máu giảm dần có ý nghĩa thống kê sau lọc máu so với trước lọc máu ($p < 0,001$).



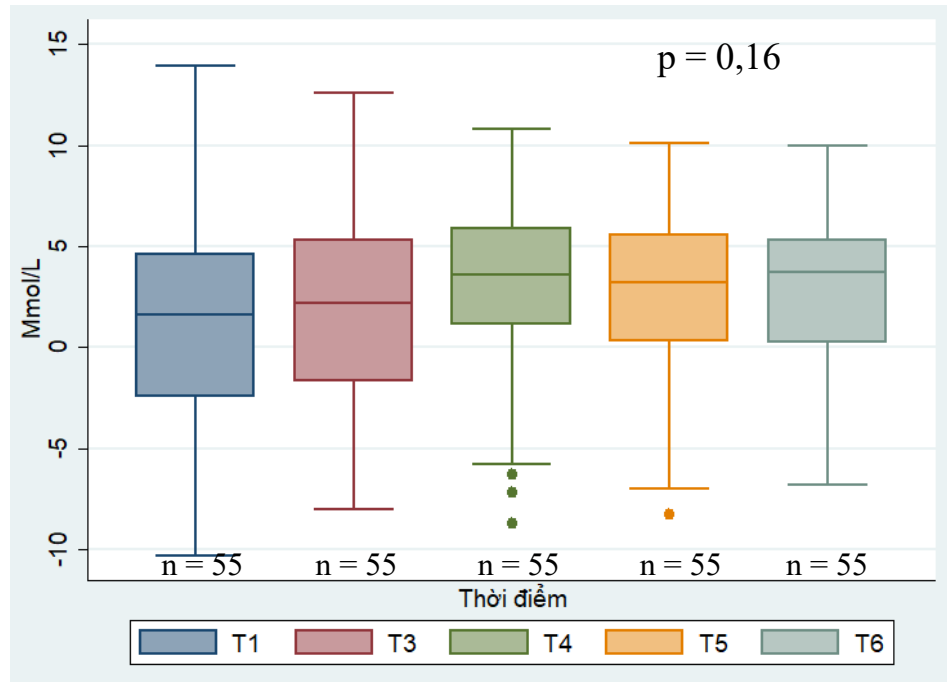
Biểu đồ 3.13. Biểu đồ Box plot biến đổi nồng độ creatinin huyết tương

Giá trị trung vị của nồng độ creatinin máu giảm dần có ý nghĩa thống kê sau lọc máu so với trước lọc máu ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.14. Biểu đồ Box plot biến đổi nồng độ HCO_3^-

Giá trị HCO_3^- có xu hướng về khoảng giới hạn cho phép, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.15. Biểu đồ Box plot biến đổi nồng độ BE⁻

Giá trị BE⁻ có xu hướng về khoảng giới hạn cho phép, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

CHƯƠNG IV

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

Tai nạn bỏng xảy ra trong lao động sản xuất và sinh hoạt. DTB, DTBS và BHH là các yếu tố chính để đánh giá mức độ nặng của bệnh bỏng. DTB và DTBS càng lớn thì tiên lượng bệnh bỏng càng nặng, nguy cơ biến chứng sepsis, SNK càng cao. Hai nghiên cứu tại Bệnh viện Bỏng quốc gia năm 2017 và 2019 trên BN bỏng người lớn có biến chứng SNK thấy: tuổi trung bình: $39,07 \pm 11,68$; tỷ lệ nam/nữ = 11/4; DTB: $57,6 \pm 21,11\%$ DTCT; DTBS: $43,87 \pm 21\%$ DTCT và tuổi trung bình: $38,8 \pm 2,22$; tỷ lệ nam/nữ = 21/9; DTB: $63,27 \pm 3,06\%$ DTCT; DTBS: $37,12 \pm 2,84\%$ DTCT [86], [87].

Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các tác giả trên, độ tuổi trung bình ở lứa tuổi lao động ($35,11 \pm 10,32$ tuổi), nam giới chiếm chủ yếu (86,84%), DTB và DTBS lớn ($61,08 \pm 17,89\%$ DTCT và $36,89 \pm 16,87\%$ DTCT), 57,89% BN bị BHH.

Đặc trưng trên BN bỏng là tổn thương bỏng gây ra các rối loạn toàn thân trong suốt quá trình điều trị, sepsis và SNK không chỉ xảy ra 1 đợt mà có thể tái đi tái lại nhiều đợt khi còn tổn thương bỏng. Nghiên cứu của Cenicerros A. và cs. (2015) trên 73 BN bỏng nặng cho thấy trong toàn bộ quá trình điều trị xuất hiện 103 đợt NKH, SNK. Trong đó, 74% BN có 1 đợt NKH, SNK, 26% BN có từ hai đợt NKH, SNK trở lên [88]. Nghiên cứu của chúng tôi trên 38 BN có 55 đợt SNK: 60,53% BN SNK 1 đợt, 34,21% BN SNK hai đợt và 5,26% BN SNK 3 đợt. Thời gian trung bình từ khi bị bỏng đến khi chẩn đoán SNK là 11,84 ngày. Thời gian này cao hơn so với các nghiên cứu khác: nghiên cứu tại Úc năm 2013 trong 2364 BN bỏng nhập viện, có 99 BN NKH, SNK, thời gian xuất hiện NKH, SNK sau bỏng là 7 (3-16) ngày [89]; Mariano F. và cs. (2020) thấy thời gian từ khi nhập viện đến khi xuất hiện SNK trên BN bỏng nặng là 5,5 (4,5 – 7) ngày [11]. Điều này có thể do các nghiên cứu khác có lấy tất cả

các bệnh nhân có bệnh và chấn thương kết hợp, nghiên cứu của chúng tôi không lấy các bệnh nhân có chấn thương kết hợp hoặc có bệnh tim mạch, hô hấp, tiểu đường, rối loạn chuyển hóa, ung thư.

4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân bỏng nặng

4.2.1. Đặc điểm các dấu hiệu đáp ứng viêm hệ thống

Theo chiến lược kiểm soát sống sót sau sepsis và SNK ở BN bỏng năm 2023: thay đổi thân nhiệt (xuất hiện sốt hoặc hạ thân nhiệt), thay đổi hô hấp (thở nhanh hoặc thông khí phút tăng trên 12 L/phút) là dấu hiệu chẩn đoán sepsis trên BN bỏng [18].

Trên BN bỏng luôn có tình trạng đáp ứng tăng chuyển hóa cơ sở, kèm theo mất chức năng điều hòa nhiệt của da. Do đó, BN bỏng dễ bị rối loạn điều hòa thân nhiệt, duy trì thân nhiệt trong giới hạn cho phép gặp nhiều khó khăn. Đặc biệt, hay gặp tình trạng hạ thân nhiệt và xuất hiện các biến chứng của hạ thân nhiệt kèm theo. Tại Anh, khảo sát trên toàn bộ các đơn vị điều trị Bỏng, đưa ra chẩn đoán hạ thân nhiệt trên BN bỏng khi nhiệt độ cơ thể $\leq 36,2$ độ C ($\pm 0,7$ độ C), tăng thân nhiệt khi nhiệt độ cơ thể $\geq 38,8$ độ C ($\pm 0,6$ độ C) [90]. Thân nhiệt < 36 độ C là yếu tố dự báo ở BN sepsis, SNK [91]. Theo Hội Bỏng Hoa Kỳ, thân nhiệt trên 39 độ C hoặc dưới 36,5 độ C là một trong các dấu hiệu chẩn đoán sepsis trên BN bỏng [70].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm chẩn SNK có 41,82% BN có thân nhiệt trên 39 độ C hoặc dưới 36,5 độ C. Trong đó, thân nhiệt hạ dưới 36,5 độ C chiếm 21,82%; thân nhiệt tăng trên 39 độ C chiếm 20% trong tổng số đợt sốc.

Với diện tích bỏng từ 20% DTCT trở lên, BN bỏng luôn có đáp ứng viêm hệ thống, tổn thương bỏng luôn tiếp xúc với môi trường bên ngoài và có tác động vào trong quá trình thay băng hằng ngày, luôn có phản ứng tăng bạch cầu. Do đó, thay đổi số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu không phải là chỉ số

đáng tin cậy trong chẩn đoán, tiên lượng sepsis, SNK trên BN bỏng [18]. Trong công thức bạch cầu, tỷ số N/L được tính từ giá trị tuyệt đối số lượng bạch cầu trung tính và số lượng tế bào lympho của công thức máu, tỷ số N/L tăng lên do tăng số lượng bạch cầu trung tính hoặc/và giảm số lượng tế bào lympho. Trên BN bỏng nặng, tỷ số N/L tăng do sự suy giảm miễn dịch hệ thống và tồn tại hội chứng đáp ứng viêm hệ thống. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy điều đó: giá trị trung vị bạch cầu và tỷ số N/L tăng, đa số đợt sốc có số lượng bạch cầu tăng (74,55%).

Một số dấu ấn sinh học đáp ứng viêm quan trọng trên BN bỏng có biến chứng SNK gồm procalcitonin, TNF- α , IL-6 và nội độc tố vi khuẩn.

Procalcitonin tăng ≥ 2 ng/ml so với mức ban đầu là một trong các dấu hiệu góp phần chẩn đoán sepsis trên bệnh nhân bỏng [18]. Hai phân tích tổng hợp trên BN bỏng đánh giá giá trị chẩn đoán sepsis của PCT. Năm 2021, Chen Z. và cs. phân tích 10 nghiên cứu về PCT với 704 BN bỏng thấy giá trị chẩn đoán sepsis của PCT ở mức khá (AUC=0,85), với độ nhạy 67% và độ đặc hiệu 87% [92]. Đánh giá hệ thống và phân tích tổng hợp của Li A.T. và cs. (2022) về các dấu hiệu sớm chẩn đoán sepsis ở BN bỏng nặng. Phân tích gồm 28 nghiên cứu với 57 dấu hiệu khác nhau trên 1517 BN bỏng nặng. Kết quả PCT có độ nhạy và độ đặc hiệu trung bình trong chẩn đoán sepsis (73% và 75%) [93]. Tan J. và cs. (2021) thấy tại thời điểm chẩn đoán sepsis, PCT tăng gấp 1,34 lần so với mức cơ bản 48 giờ trước đó với độ nhạy 78,5% và độ đặc hiệu 83,1%; ngưỡng chẩn đoán tối ưu của PCT là 1,42 ng/ml với độ nhạy 83,1% và độ đặc hiệu 67,2% [94]. Cùng năm đó, Jeon K. và cs. phân tích 117 BN bỏng nặng, giá trị chẩn đoán sepsis của PCT ở mức trung bình (AUC=0,61), với điểm cắt là 0,32 ng/ml, độ nhạy 94,4% và độ đặc hiệu 30,6% [95].

Trên BN sepsis, SNK và mô hình động vật, sau khi tiếp xúc với Lipopolysaccharide 30-90 phút, TNF- α được sản xuất và tăng cao [30]. Năm 2020, Georgescu và cs. phân tích 163 BN sepsis, SNK thấy nồng độ TNF- α

huyết tương ở BN SNK cao hơn đáng kể so với các BN NKH (57,3 pg/mL (10,21–207,5 pg/mL) so với 42,9 pg/mL (10,2–207,1 pg/mL), $p = 0,0007$) [96]. Phân tích tổng hợp năm 2022 của Gharamti A. A. và cs. trên 104 nghiên cứu với 3250 người tham gia (bao gồm BN sepsis, SNK và người khỏe mạnh), kết quả cho thấy nồng độ TNF- α trung bình gộp ở BN sepsis, SNK cao hơn đáng kể so với người khỏe mạnh, tăng khoảng 10 lần (58,4 pg/mL (95%CI: 39,8 – 85,8 pg/mL) so với 5,5 pg/mL (95%KTC: 3,8 – 8,0 pg/mL, $p < 0,001$). Điểm cắt phân biệt giữa BN sepsis, SNK với người khỏe mạnh là $\geq 14,7$ pg/mL với độ nhạy 82,6%, độ đặc hiệu 91,7% [97]. Trên BN bỏng, các nghiên cứu cũng cho thấy, nồng độ TNF- α huyết tương trên BN có biến chứng sepsis, SNK cao hơn đáng kể so với các BN không bị sepsis, SNK [31], [98].

Cùng với TNF- α , IL-6 là yếu tố gây viêm quan trọng trong chẩn đoán, cũng như tiên lượng bệnh nhân sepsis và SNK. Phân tích tổng hợp năm 2021 trên 54 nghiên cứu với 9842 người tham gia, tỷ lệ sepsis, SNK là 54,8%. Kết quả cho thấy, ở BN sepsis, SNK có nồng độ IL-6 huyết tương tăng cao đáng kể, giá trị chẩn đoán sepsis, SNK của IL-6 ở mức khá (AUC = 0,77; KTC 95%: 0,73 – 0,80), độ nhạy gộp: 0,72 (KTC 95%: 0,65 – 0,78), độ đặc hiệu gộp: 0,70 (KTC 95%: 0,62 – 0,76) [99]. Đặc biệt trên BN bỏng nặng, IL-6 cũng được xác nhận là dấu ấn tiên lượng tỷ lệ tử vong và có tương quan thuận với diện tích bỏng [31], [32], [33].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ PCT, TNF- α và IL-6 huyết tương tại thời điểm chẩn đoán SNK tăng cao (lần lượt là 4,95 (1,29 – 10,48) ng/mL; 20,54 pg/mL (12,76 – 40,44 pg/mL) và 645,45 pg/mL (244,81 – 1011,28 pg/mL)), cao hơn so với các nghiên cứu trên, có thể do các nghiên cứu trên có cả bệnh nhân sepsis và SNK, nghiên cứu của chúng tôi chỉ có các bệnh nhân SNK. Điều này cũng cho thấy mức độ quan trọng của nồng độ TNF- α và IL-6 huyết tương trong tiên lượng mức độ nặng của SNK và phù hợp với cơ chế bệnh sinh của SNK.

Nội độc tố đóng vai trò quan trọng trong quá trình kích hoạt bạch cầu, gia

tăng tổng hợp các cytokin viêm. Nội độc tố tăng cao trong máu trong các trường hợp NKH do vi khuẩn gram âm. Ở các bệnh nhân NKH do vi khuẩn gram dương và nấm, nội độc tố tăng do thẩm lậu nội độc tố vi khuẩn gram âm từ hệ tiêu hoá vào tuần hoàn [3]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, tại thời điểm chẩn đoán SNK, giá trị trung vị nồng độ nội độc tố huyết tương tăng cao (55,05 (35,65 – 88,8) pg/mL).

4.2.2. Đặc điểm rối loạn huyết động

Cơ chế cấp độ tế bào của SNK: 1) mất trương lực mạch máu do mất cân bằng giữa tác dụng giãn mạch (của các tác nhân NP, TNF- α , histamin, kinin và prostaglandin) và thuốc vận mạch nội sinh; 2) ức chế quá trình phosphoryl hóa của ty thể; 3) kích hoạt enzym tổng hợp NO gây giãn mạch [100]. Hậu quả là suy giảm chức năng co bóp cơ tim và giảm sức cản mạch hệ thống, gây tụt huyết áp, thiếu oxy mô, rối loạn chức năng cơ quan, suy đa tạng và tử vong. Hiện tượng giãn mạch làm tăng dung tích hệ tĩnh mạch gây ứ máu tĩnh mạch, kết hợp với tái phân bố thể tích (lưu lượng máu tới tổ chức giảm để ưu tiên cho tim, não; giảm nặng nhất ở da, cơ và tạng) và tăng tính thấm thành mạch càng làm giảm khối lượng tuần hoàn.

Các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy điều đó. Năm 2024, nghiên cứu của Phạm Kim Lê và Bùi Thị Hương Giang trên 30 BN SNK điều trị tại ICU, Bệnh viện Bạch Mai thấy 50% BN SNK có giảm sức cản mạch hệ thống (SVRI), trung bình thể tích nhát bóp (SVI) giảm ($30 \pm 8,9 \text{ ml/m}^2$) [101]. Nghiên cứu tại Bệnh viện Đa khoa Nghệ An (2023) trên 43 BN NKH, SNK, kết quả: 62.8% BN giảm sức cản mạch hệ thống, trung bình SVRI giảm ($1575,69 \pm 917,14 \text{ dynes/s.cm}^{-5}.\text{m}^2$) [102]. Mặt khác, trên BN bỏng luôn có tình trạng đáp ứng viêm hệ thống. Nghiên cứu của Branski L. K. và cs. (2011) trên 79 BN bỏng nặng với diện tích bỏng trung bình là $64 \pm 20 \text{ \%DTCT}$, theo dõi SVRI bằng PiCCO trong 21 ngày sau tổn thương bỏng thấy ngay sau bỏng SVRI tăng cao ($> 1700 \text{ dynes/s.cm}^{-5}.\text{m}^2$), từ ngày thứ 2 trở đi sau bỏng đến ngày 21 sau

bồng SVRI luôn giảm so với bình thường ($< 1100 \text{ dynes/s.cm}^{-5}.\text{m}^2$) [103].

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đồng: 100% số đợt sốc đều giảm SVRI, trung bình SVRI giảm thấp hơn nhiều so với các tác giả trên (959 (796 – 1101) $\text{dynes/s.cm}^{-5}.\text{m}^2$), trung bình SVI giảm ($31,84 \pm 0,85 \text{ ml/m}^2$). Điều này cho thấy tình trạng nặng nề trong SNK trên BN bông nặng.

4.2.3. Biến đổi các chỉ số khí máu

Các gốc tự do giải phóng trong SNK làm tổn thương màng và nhân của tế bào nội mô mạch máu phổi gây rối loạn dòng máu, tăng tính thấm và rối loạn phản ứng co mạch. Hơn nữa, các chất trung gian hóa học gây co mạch làm tăng áp lực động mạch phổi; sự hoạt hóa, kết dính bạch cầu đa nhân trung tính và đông máu rải rác trong mao mạch phổi. Kết quả gây phù phổi, rối loạn thông khí/tưới máu, suy hô hấp cấp tiến triển. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy điều đó phần lớn các đợt SNK có chỉ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: $< 300 \text{ mmHg}$ (54,55%). Mặc dù mức độ tổn thương phổi tại thời điểm chẩn đoán SNK chưa quá nặng (tỷ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: $316,09 \pm 117,45 \text{ mmHg}$).

Nồng độ lactat máu là một chỉ số sinh học rất quan trọng giúp xác định đầy đủ tình trạng tưới máu và oxy hóa mô. Nồng độ lactat máu $> 2 \text{ mmol/l}$ kèm theo huyết áp tụt dai dẳng cần sử dụng thuốc vận mạch là tiêu chuẩn chẩn đoán SNK [2]. Nghiên cứu của Turani F. và Martini S. (2022) trên 105 BN SNK thấy nồng độ lactat máu lúc chẩn đoán SNK là 2,3 (1,6-3,2) mmol/l [56]. Trên BN bông, Lavrentieva và cs. nhận thấy nồng độ lactat lúc chẩn đoán SNK tăng ($2,9 \pm 0,9 \text{ mmol/L}$ ở nhóm sống, $3,3 \pm 1 \text{ mmol/L}$ ở nhóm tử vong), lactat tăng cao trên 4 mmol/L trong vòng 48 giờ sau SNK có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn ở BN bông nặng (OR: 1,92; 95%CI: 1,02-3,62) [104]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy điều đó, tại thời điểm chẩn đoán SNK, nồng độ lactat máu động mạch tăng cao ($2,6 (2,3 - 3,4) \text{ mmol/L}$).

ScvO_2 phản ánh lượng oxy còn lại sau khi đi qua hệ thống mao mạch, đánh giá tình trạng giảm oxy máu động mạch, là thông số sớm nhất dự báo thiếu oxy tổ

chức. ScvO₂ được xem là thấp khi < 70%, bình thường khi từ 70 đến 89% và cao khi ≥ 90%. ScvO₂ cao hay thấp đều ảnh hưởng đến chức năng ty thể của tế bào, nghiên cứu cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa ScvO₂ và stress oxy hóa ty thể của tế bào ($r = 0,75$; $p = 0,01$), mức độ stress oxy hóa tăng lên ở nhóm có ScvO₂ cao so với nhóm bình thường và nhóm thấp, tuy nhiên trao đổi chất của ty thể tăng lên ở nhóm có ScvO₂ thấp so với nhóm bình thường và cao [105]. Mục tiêu ScvO₂ trong điều trị là đạt 70% trong 6 giờ đầu hồi sức, nếu ScvO₂ < 70% dự đoán tử vong ở BN SNK [106]. Almed W. và Laimoud M. (2021) nghiên cứu trên 456 BN người lớn SNK thấy ScvO₂ tại thời điểm chẩn đoán SNK trung bình là $57,6 \pm 9,5$ (nhóm sống là $61,4 \pm 10,3$; nhóm tử vong là $52,6 \pm 8,8$) [107]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm chẩn đoán SNK, có 19 đợt sốc có ScvO₂ < 70% (34,55%), giá trị trung vị cao hơn so với các nghiên cứu trên (76,9%). Nguyên nhân có thể do, các BN trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết được thở máy trước đo do chỉ định của BN bỏng nặng hoặc bỏng hô hấp (76,32% BN thở máy) và tỷ số PaO₂/FiO₂ vẫn đạt ở mức cao ($321,67 \pm 15,80$ mmHg).

4.2.4. Đặc điểm rối loạn chức năng đông máu, tạo máu và tiêu hóa

** Rối loạn chức năng đông máu, tạo máu*

Rối loạn đông chảy máu trong SNK đa dạng và nhiều mức độ. Đáp ứng viêm trong SNK dẫn đến kích hoạt hệ thống đông máu và các cơ chế lắng đọng fibrin, ức chế cơ chế kháng đông và tiêu sợi huyết làm biến đổi các chỉ số xét nghiệm đông máu. Một đáp ứng quá mức có thể tạo ra các huyết khối vi mạch với những biểu hiện lâm sàng nặng nề như đông máu nội mạch lan tỏa. Sepsis và SNK gây kích hoạt các chất tiền đông thúc đẩy lắng đọng fibrin qua ba con đường chính: (1) thành lập thrombin thông qua điều hoà yếu tố mô (TF); (2) rối loạn cơ chế chống đông máu sinh lý và (3) suy giảm loại bỏ fibrin do quá trình tiêu sợi huyết bị ức chế. Nghiên cứu của Tạ Anh Tuấn và Nguyễn Thị Thu Hà (2021) trên 56 bệnh Nhi SNK điều trị tại khoa Điều trị tích cực, Bệnh viện Nhi Trung ương thấy

100% bệnh nhi có rối loạn đông máu trong 24 giờ đầu sau SNK. Trong đó, rối loạn đông máu hỗn hợp là chủ yếu (53,5%), tiếp đến là rối loạn tăng đông (30,4%) và rối loạn giảm đông (16,1%) [108].

Trên BN bỏng, các yếu tố gồm DTB, hồi sức dịch thể ban đầu, các can thiệp phẫu thuật trong quá trình điều trị đều liên quan thuận với rối loạn đông máu [109]. Làm cho tình trạng đông máu dễ tiến triển và tăng thêm mức độ trầm trọng ở BN bỏng có biến chứng SNK.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đồng, tất cả các đợt SNK đều có rối loạn đông máu, chủ yếu gặp rối loạn kiểu hỗn hợp (61,82%), tiếp đến là rối loạn tăng đông (20%) và rối loạn giảm đông (18,18%).

Giảm tiểu cầu cấp tính < 100 G/L là một trong các dấu hiệu chuẩn đoán sepsis trên bệnh nhân bỏng [18]. Trong nghiên cứu của Xu Y. và cs. (2018) thấy số lượng tiểu cầu tại thời điểm chẩn đoán sepsis trên bệnh nhân bỏng ở nhóm tử vong là 94 ± 63 G/L và nhóm sống là 256 ± 126 G/L [110]. Marck và cs. thấy tiểu cầu giảm thấp nhất 3 ngày sau bỏng và phục hồi đến số lượng cao nhất vào khoảng ngày thứ 15 sau bỏng [111]. Kết quả nghiên cứu của Karki D. và cs. (2022) khi so sánh số lượng tiểu cầu 96 BN và 61 BN bỏng có và không có biến chứng sepsis thấy số lượng tiểu cầu ở nhóm BN bỏng có sepsis thấp hơn nhóm BN bỏng không có sepsis ở các ngày 1,3,5,7 sau bỏng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) [112]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm chẩn đoán SNK, có 6 đợt sốc có tiểu cầu giảm dưới 100 G/L (10,91%), giá trị trung bình của tiểu cầu trong giới hạn bình thường ($288,44 \pm 19,92$ G/L). Nguyên nhân do, thời điểm chẩn đoán SNK sau bỏng của chúng tôi trung bình là 11,84 ngày vào khoảng thời điểm tiểu cầu tăng cao nhất sau bỏng.

Các BN bỏng nặng có biến chứng SNK thường có biểu hiện thiếu máu, nguyên nhân do phá hủy hồng cầu liên tục và ức chế tủy xương giảm sản xuất hồng cầu. Bên cạnh đó, phẫu thuật cắt hoại tử, ghép da, thay băng hàng ngày làm tăng nặng tình trạng thiếu máu của BN. Giới hạn huyết sắc tố để bù khối

hồng cầu cho BN còn chưa có sự đồng thuận. Một phân tích hồi cứu đa trung tâm trên BN bỏng (21 trung tâm với 666 BN bỏng có diện tích bỏng từ 20% DTCT) tại Hoa Kỳ thấy truyền tăng mỗi đơn vị khối hồng cầu làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn lên 1,13 lần ($p < 0,001$) [113]. Phân tích khác trên 413 BN bỏng thấy truyền khối hồng cầu có liên quan độc lập đến nhiễm khuẩn tổn thương bỏng (OR: 13,5; 95% CI: 1,7–107, $p = 0,014$), sepsis (OR: 8,3; 95% CI: 4,2–16,3; $p < 0,001$), viêm phổi (OR: 4,7; 95% CI: 2,2–10,0; $p < 0,001$), huyết khối (OR: 3,0; 1,2–7,4; $p = 0,015$), nhiễm khuẩn catheter trung tâm (OR: 34,7; 95%CI: 4,6–260; $p = 0,001$) và thời gian nằm ICU, nằm viện lâu hơn (OR: 17,7; 95%CI: 12,1–23,4, $p < 0,001$ và OR: 22,0; 95%CI: 15,8–28,2, $p < 0,001$) [114]. Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm năm 2017 so sánh hai nhóm chỉ định truyền máu hạn chế (khi Hb $< 7\text{g/dL}$) và nhóm chỉ định truyền máu truyền thống (khi Hb $< 10\text{g/dL}$), 18 trung tâm bỏng với 345 BN bỏng có diện tích bỏng từ 20% trở lên. Kết quả giữa hai nhóm không có sự khác biệt về tỷ lệ sepsis, tỷ lệ tử vong 30 ngày hay tỷ lệ rối loạn chức năng đa tạng. Nhóm chỉ định truyền máu hạn chế giảm được một nửa số đơn vị truyền máu so với nhóm chỉ định truyền máu truyền thống ($p < 0,001$) [115]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung vị số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, hematocrit tại thời điểm chẩn đoán SNK đều giảm thấp. Chúng tôi chỉ định truyền khối hồng cầu khi huyết sắc tố $< 7\text{g/dL}$.

** Rối loạn chức năng tiêu hóa*

Theo chiến lược kiểm soát sống sót sau sepsis, SNK ở BN bỏng năm 2023: rối loạn chức năng đường tiêu hóa (chướng bụng, tiêu chảy không kiểm soát) là dấu hiệu chẩn đoán sepsis trên BN bỏng [18], [70].

Mất khả năng dung nạp nuôi dưỡng đường ruột ở BN bỏng nặng có biến chứng SNK do tổn thương các tế bào hấp thu nằm trên niêm mạc đường tiêu hóa, liệt ruột do BN bất động lâu ngày. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% số đợt sóc BN có chướng bụng. Có 9 đợt sóc có biểu hiện tiêu chảy không kiểm soát được, chiếm 16,36%.

4.2.5. Đặc điểm rối loạn chức năng gan và thận

** Rối loạn chức năng gan*

Tăng men transaminase (SGOT, SGPT) và tăng bilirubin máu gây vàng da. Rối loạn chức năng gan làm giảm sử dụng acid amin để tạo protide, giảm tân tạo đường gây hạ đường huyết. Mặc dù giảm tưới máu gan có thể gây rối loạn chức năng gan ở những người bệnh có SNK, nhưng quá trình này cũng chỉ tồn tại trong thời gian ngắn và thường hồi phục sau khi đảm bảo huyết động thỏa đáng. Tuy nhiên, trên bệnh nhân bỏng nặng luôn có tình trạng tăng chuyển hóa cơ sở, hàng ngày thường có ít nhất 1 cơn sốt trên 39 độ C, đặc biệt sau thay băng, sử dụng paracetamol hạ sốt, điều này có thể làm tổn thương gan, làm tăng GOT. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy điều đó: Men SGOT tăng hơn hai lần bình thường ở phần lớn các đợt sốc (52,73%), giá trị trung vị tăng. Giá trị trung vị của men SGPT tăng hơn giá trị bình thường.

** Rối loạn chức năng thận*

Nguyên nhân gây TTTC trong SNK do tụt huyết áp, giảm tưới máu thận và thiếu oxy tế bào nội mạc mạch máu thận gây hoại tử ống thận cấp. Phân tích hệ thống khác năm 2020 xác định các yếu tố ảnh hưởng đến TTTC liên quan đến NKH ở BN không bỏng, 47 nghiên cứu với 55911 BN được đưa vào phân tích. Kết quả thấy có 20 yếu tố liên quan đến TTTC ở BN sepsis, trong đó SNK là yếu tố nguy cơ gây ra TTTC thường thấy nhất (OR (95%CI) = 2,88 (2,36 – 3,52)), mức độ phổ biến là 60,47% [116].

Trên BN bỏng, năm 2017, phân tích tổng hợp của Wu G. và cs. xác định tỷ lệ và các yếu tố nguy cơ của TTTC trên BN bỏng, 17 bài báo được xuất bản từ năm 2007 đến năm 2016 với 3941 BN bỏng, 11 nghiên cứu tiền cứu, 6 nghiên cứu hồi cứu (trong đó có 2 nghiên cứu đa trung tâm). Chẩn đoán TTTC theo tiêu chuẩn RIFLE. Tỷ lệ mắc TTTC gộp là 39,6% (95%CI: 34,7 – 44,4%), NKH, SNK là yếu tố nguy cơ đứng thứ 2 gây TTTC trên BN bỏng (OR = 4,42 (95%CI: 1,75 – 11,18), sau diện tích bỏng (OR = 15,66 (95%CI: 11,01 – 20,31) [117]. Cùng năm

đó, Lavrentieva A. và cs. (2017) phân tích 64 BN bỏng có SNK thấy tỷ lệ TTTC là 57,81%; tác giả đánh giá TTTC theo tiêu chuẩn KDIGO – 2012 trong 3 ngày đầu sau SNK, chỉ có 18 BN (28,13%) được LMLT [104].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ TTTC gặp trong SNK thấp hơn (21,82%), điều này có thể do các BN của chúng tôi đang được điều trị tại khoa có biến chứng SNK, phát hiện sớm tình trạng tụt huyết áp và xử lý sớm nâng huyết áp, làm xét nghiệm ngay khi bắt đầu có tình trạng tụt huyết áp nên chưa có dấu hiệu thiếu oxy tổ chức hoặc rất ít. Tình trạng này được chứng minh ở chỉ số ScvO₂ có trung vị trong giới hạn bình thường (76,9%). Bên cạnh đó, sau khi có chẩn đoán SNK chúng tôi tiến hành LMLT sớm.

4.2.6. Biến đổi một số thông số chuyển hóa

Tăng đường máu mức độ nhẹ thường gặp trong hội chứng đáp ứng viêm hệ thống và sốc nhiễm khuẩn, là hậu quả của việc tăng sản xuất glucose ở gan, cũng như tình trạng kháng insulin ngoại vi ở cơ xương. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị đường máu trung bình ở các đợt sốc tăng nhẹ ($9,40 \pm 3,36$ mmol/L), có 32,73% số đợt sốc đường máu tăng trên 10mmol/L và 30,91% số đợt sốc bệnh nhân đang sử dụng insulin tĩnh mạch kiểm soát đường máu. Kiểm soát chặt chẽ đường máu giúp cải thiện kết quả điều trị. Do vậy, tất cả các bệnh nhân nếu có rối loạn đường máu, chúng tôi đều kiểm soát đường máu bằng insulin đường tĩnh mạch, duy trì đường máu trong khoảng 8 – 10 mmol/L.

Trong số các protein huyết tương, albumin máu đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì áp lực keo trong lòng mạch, liên kết các chất nội sinh và ngoại sinh, hoạt động chống oxy hóa và có tác dụng bảo vệ vi tuần hoàn. Ở BN sepsis có nồng độ albumin huyết tương thấp hơn đáng kể so với các BN không sepsis do tăng thanh thải albumin trong tuần hoàn (quá trình tổng hợp albumin của hai nhóm không khác biệt) [118]. Năm 2020, Bou Chebl E. và cs. nghiên cứu trên 1381 BN NKH, SNK (820 BN SNK) thấy nồng độ albumin huyết tương ban đầu là $2,77 \pm 0,98$ g/dL [119]. Tác giả Pereira A.G. và cs. (2021) phân tích 222 BN

SNK từ 18 tuổi nhập điều trị ICU, nồng độ albumin huyết tương lúc nhập viện của nhóm tử vong là 2,2 (2,0-2,7) g/dL và nhóm sống là 2,4 (2,1-2,8) g/dL [120]. Shadvar K. và cs. (2022) thấy nồng độ albumin của các BN SNK lúc nhập viện là 3,3 (3,1-3,4) g/dL, nhóm tử vong thấp hơn đáng kể so với nhóm sống sót (3,0 (2,9-3,1) so với 3,4 (3,3-3,5), $p < 0,001$) [121].

Bên cạnh đó, trên BN bỏng luôn có tình trạng giảm albumin máu tồn tại nhiều tuần sau bỏng do phản ứng đáp ứng viêm hệ thống và tăng tính thấm thành mạch, thoát huyết tương qua tổn thương bỏng. Do đó, càng làm giảm nồng độ albumin máu ở BN SNK trên BN bỏng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nhận định trên: tại thời điểm chẩn đoán SNK nồng độ albumin máu giảm (25,3 (21,4 – 28,8) g/L).

4.2.7. Đặc điểm mức độ nặng của bệnh nhân

Thuật ngữ rối loạn chức năng đa tạng nhấn mạnh giai đoạn đầu của rối loạn chức năng tạng trước khi xảy ra tình trạng suy đa tạng. Hiện nay, thường sử dụng thuật ngữ rối loạn chức năng đa tạng (Multiorgan Dysfunction Syndrome/MODS) thay cho thuật ngữ suy đa tạng (Multiorgan Failure Syndrome/MOFS) vì MOFS nhấn mạnh chức năng còn hoặc mất và nhấn mạnh khả năng không thể hồi phục về mặt chức năng. SOFA là thang điểm được sử dụng phổ biến nhất ở người bệnh rối loạn chức năng tạng và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thang điểm SOFA và MODS trong tiên lượng tử vong. Đánh giá điểm SOFA hàng ngày giúp theo dõi diễn tiến bệnh lý và tình trạng rối loạn chức năng tạng theo thời gian và tiên lượng nguy cơ tử vong ở người bệnh SNK trong các khoa cấp cứu và hồi sức tích cực.

Điểm SOFA đánh giá mức độ nghiêm trọng của 6 cơ quan trong cơ thể gồm thần kinh, tuần hoàn, hô hấp, gan, thận và máu. Tùy theo cách đánh giá tại thời điểm nào mà điểm SOFA tại thời điểm chẩn đoán SNK có sự thay đổi: đánh giá tại thời điểm huyết áp tụt chưa sử dụng vận mạch điểm SOFA sẽ thấp hơn khi đánh giá vào thời điểm dùng vận mạch để HATB đạt trên 65 mmHg.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm chẩn đoán SNK, điểm SOFA của chúng tôi tính tại thời điểm bolus dịch không hiệu quả, bắt đầu sử dụng thuốc vận mạch (không tính điểm sử dụng thuốc vận mạch). Do đó, điểm SOFA = 1 ở cơ quan tuần hoàn chiếm gần hết (92,73%).

Trong SNK, ngoài cơ quan tuần hoàn, cơ quan hô hấp thường là bị tổn thương đầu tiên do có cơ chế tương tự với SNK là tình trạng đáp ứng viêm quá mức và rối loạn chức năng nội mô. Ở các bệnh nhân sepsis, SNK, sự phát triển ARDS diễn ra nhanh chóng và là yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ tử vong bệnh viện [122]. Trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định trên: phần lớn các đợt SNK đều có rối loạn tạng hô hấp theo thang điểm SOFA (78,18%). Trong đó điểm SOFA ≥ 2 ở 50,91% đợt SNK.

Ở các bệnh nhân thở máy, việc đánh giá điểm SOFA tạng thần kinh còn phụ thuộc vào lượng an thần sử dụng và tích lũy trong cơ thể. Do đó, nếu không xác định chính xác, có thể sử dụng điểm Glasgow trước khi sử dụng an thần để tính điểm SOFA. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có đến 46 đợt SNK bệnh nhân đang thở máy. Mặt khác, tất cả các bệnh nhân của chúng tôi đều loại trừ chấn thương sọ não; duy trì giảm đau, an thần liên tục do tình trạng đau đớn quá mức trên bệnh nhân bỏng từ lúc vào viện. Chúng tôi chỉ tiến hành đánh giá ý thức hàng ngày vào buổi sáng sau cắt an thần, giảm đau 1-2 giờ, sau đó sử dụng lại. Có sự tích lũy giảm đau, an thần khác nhau ở các bệnh nhân. Do đó, trong nghiên cứu của chúng tôi, ở các đợt sốc BN đang thở máy, chúng tôi sử dụng điểm glasgow trước sử dụng an thần tại bệnh viện để tính điểm SOFA ở tất cả các thời điểm chẩn đoán SNK và sau LMLT. Trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn các đợt SNK đều có điểm SOFA ở cơ quan hô hấp (74,54%). Trong đó điểm SOFA ≥ 2 ở 52,72% đợt SNK.

Rối loạn cơ quan thận, gan, huyết học theo thang điểm SOFA xuất hiện trong các đợt SNK lần lượt là 27,27%; 21,82% và 18,18%. Điểm SOFA = 3 ở cơ quan gan và huyết học chỉ xuất hiện ở 1 đợt SNK (1,82%), ở cơ quan thận

thấy ở 3 đợt SNK (5,45%). Nguyên nhân có thể do rối loạn chức năng thận và gan thường do giảm tưới máu mô trong một thời gian nhất định. Các bệnh nhân của chúng tôi chẩn đoán SNK khi đang điều trị tại khoa, tụt huyết áp được phát hiện sớm và nâng huyết áp kịp thời.

Điểm SOFA tổng tại thời điểm chẩn đoán SNK trong nghiên cứu có trung vị là 5 điểm (khoảng tứ phân vị: 4 – 6). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Innocenti F. và cộng sự (2018) [123]. Tuy nhiên, thấp hơn các nghiên cứu trên bệnh nhân bỏng [11], [104]. Tác giả Lavrentieva A. và cs. phân tích 64 BN bỏng có SNK thấy điểm SOFA ngày đầu SNK là 7,6 ở nhóm sống và 8,3 ở nhóm tử vong (các BN đang sử dụng Noradrenalin) [104]. Nghiên cứu của Mariano F. và cs. (2020) trên 39 BN bỏng nặng có biến chứng SNK thấy điểm SOFA lúc chẩn đoán SNK là 12 (10-14), trong đó điểm SOFA tuần hoàn toàn bộ bằng 4 điểm (đều sử dụng Noradrenalin liều $> 0,1$ mcg/kg/phút) [11]. Điều này có thể do của chúng tôi tính tại thời điểm bolus dịch không hiệu quả, bắt đầu sử dụng thuốc vận mạch (không tính điểm sử dụng thuốc vận mạch).

Điểm APACHE thể hiện mức độ chọn lọc và độ chính xác cao, bằng cách đánh giá các nhóm bệnh nhân sử dụng tỷ lệ tử vong chuẩn hóa, do đó điểm APACHE có thể được sử dụng làm tiêu chuẩn đánh giá mức độ nặng trong hồi sức tích cực. Ba yếu tố chính tạo nên hệ thống tính điểm này gồm điểm sinh lý cấp tính, điểm tuổi và điểm sức khỏe mãn tính (từ 0 đến 71 điểm). Trong nghiên cứu của chúng tôi giá trị trung bình điểm APACHE II tại thời điểm chẩn đoán SNK là $20,82 \pm 4,09$ điểm. Tương đồng với nghiên cứu khác trên bệnh nhân bỏng có biến chứng SNK [62].

4.2.8. Đặc điểm tổn thương bỏng

Theo chiến lược kiểm soát sống sót sau sepsis, SNK ở BN bỏng năm 2023: thay đổi tính chất tổn thương bỏng là các dấu hiệu chẩn đoán NKH trên BN bỏng [18].

Tổn thương bỏng luôn phải được kiểm tra hàng ngày, đặc biệt khi có biến

chúng sepsis, SNK. Bất kỳ dấu hiệu nào tại chỗ tổn thương bỏng của sepsis như thay đổi rõ độ sâu tổn thương bỏng, thay đổi màu tổn thương từ hồng sang xám hoặc tím, hoặc có dấu hiệu nhiễm nấm rõ ràng ở tổn thương (tổn thương bỏng xuất hiện đám như pho mát hoặc vết đen phát triển sẫm màu hơn so với nền tổn thương), nên nhanh chóng phẫu thuật cắt bỏ mô bị nhiễm khuẩn [18].

Sự kết hợp giữa tình trạng SNK và vết thương chuyển sang màu xám/tím/đen là dấu hiệu của nhiễm trực khuẩn mủ xanh xâm lấn, được gọi là “ecthyma gangrenosum” [18], tại tổn thương thường có mùi trái cây do sản xuất các hợp chất pyocyanin [84].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy tại thời điểm chẩn đoán SNK, 100% số đợt sóc tổn thương bỏng có hoại tử ướt và tiết dịch, có 17 đợt sóc tổn thương bỏng có hoại tử thứ phát, chiếm 30,91%.

4.2.9. Đặc điểm vi sinh

Căn nguyên vi khuẩn gây sepsis trên BN bỏng gồm cả các vi khuẩn gram dương, gram âm, nấm và biến đổi qua các thời kỳ, cũng như giai đoạn của BN bỏng. NK vi khuẩn gram dương chiếm ưu thế trong giai đoạn đầu của vết thương bỏng và nhanh chóng được thay thế bởi các vi khuẩn gram âm sau đó. Với quá trình chậm liền vết thương và sử dụng kháng sinh phổ rộng dẫn đến nhiễm nấm và các vi khuẩn đa kháng.

Tuy nhiên, những năm trở lại đây, các nghiên cứu tại các khoa hồi tích cực điều trị bỏng trên thế giới cho thấy NKH vi khuẩn gram âm phổ biến ở bất kỳ giai đoạn nào của bệnh (chủ yếu là *P. aeruginosa* và *A. baumannii*). Lee. H.G và cs. (2013) phân tích 2337 BN bỏng điều trị tại khoa Hồi sức Cấp cứu được cấy máu trong 4 năm tại Hàn Quốc thấy có 562 mẫu dương tính từ 397 BN; vi khuẩn gram âm chiếm 59,8%, gram dương chiếm 31,3% và nấm chiếm 8,9%. *P. aeruginosa* là phổ biến nhất (30,1%), tiếp theo là *A. baumannii* (19%), *Staphylococcus aureus* (14,4%) và các loài Enterococcus (14,4%). *P. aeruginosa* chiếm tỷ lệ lớn nhất trong mọi giai đoạn của bệnh bỏng và không có sự khác biệt

về tần suất xuất hiện trong khoảng thời gian điều trị. *A. baumannii* gặp nhiều ở 3 tuần đầu sau bỏng, sau đó giảm dần ($p = 0,003$). Trong khi, tần suất gặp nhiễm nấm huyết và NKH *K. pneumoniae* chủ yếu từ tuần thứ 4 sau bỏng ($p < 0,01$) [124]. Đến năm 2018, nghiên cứu của Li L. và cs., 1891 mẫu bệnh phẩm dương tính từ 3835 mẫu bệnh phẩm trong 3 năm thấy tác nhân gây bệnh chủ yếu là vi khuẩn gram âm (57,6%), tiếp đến vi khuẩn gram dương (36,4%) và nấm (6%) [125]. Năm 2020, tại Iran, kết quả của Emami A. và cs. cũng cho thấy vi khuẩn gram âm chiếm đa số, *P. aeruginosa* là mầm bệnh thường gặp nhất (49,9%), tiếp theo là *Klebsiella* sp. (9,7%), *Acinetobacter* sp. (7,2%) và tụ cầu vàng (6,5%) [126].

Tại Việt Nam, nghiên cứu gần đây cũng cho thấy, vi khuẩn gây NKH chủ yếu là gram âm (đa số là *P. aeruginosa* và *A. baumannii*) và ở bất kỳ giai đoạn nào trên BN bỏng [127].

Kết quả của chúng tôi tương đồng với các nhận định trên. Kết quả cấy máu và cấy vết thương thấy NKH Gram (-) chiếm chủ yếu (86,21% và 92%). Vi khuẩn hay gặp là *A. baumannii* và trực khuẩn mũ xanh (cấy máu: 37,04% và 40,74%, cấy vết thương: 56% và 32%).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, chỉ có 3 trường hợp (chiếm 5,45%) cấy máu và cấy vết thương khác nhau vi khuẩn. Trong trường hợp này, do kết quả định danh của cấy máu và cấy khuẩn thường mất 3 – 5 ngày, chúng tôi sẽ đánh giá đáp ứng lâm sàng hiện tại (sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm), so sánh với kết quả kháng sinh đồ của cấy máu và cấy khuẩn. Đồng thời, cho cấy máu và cấy khuẩn lại.

4.2.10. Sự khác biệt giữa các đợt sốc

Kết quả bảng 3.18 cho thấy có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm sốc đợt 1 và sốc đợt 2 và 3 về tình trạng chỉ tăng đông hoặc chỉ giảm đông, sốc đợt 1 gặp nhiều tăng đông (28,95%), ít giảm đông (5,26%); trong khi sốc đợt 2 và 3 gặp nhiều giảm đông (47,06%), không có tăng đông ($p < 0,05$). Điều này có thể

giải thích sốc đợt 1 thường xảy ra trong tuần đầu hoặc hai tuần đầu sau bỏng đang có biểu hiện tăng đông và khi lọc máu ở bệnh nhân SNK đợt 1, một số ca chúng tôi sử dụng heparin chống đông, điều chỉnh liều theo tình trạng đông máu, do đó làm giảm đáng kể tình trạng tăng đông ở sốc đợt 1.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, nhóm sốc đợt 2 và 3 có số lượng TTTC nhiều hơn đáng kể so với nhóm sốc đợt 1 (41,18% so với 13,16%; $p < 0,05$), nguyên nhân do trên BN bỏng sử dụng nhiều thuốc, đặc biệt là kháng sinh gây tổn thương thận. Khi sốc đợt 1, chủ yếu là vi khuẩn gram âm (86,21%), phác đồ kháng sinh chính trong đó có sử dụng colistin, một kháng sinh độc với thận kèm theo các kháng sinh khác sử dụng thời gian dài. Thuốc kháng sinh là nguyên nhân phổ biến gây độc cho thận, độc tính trên thận do thuốc chiếm 60% các trường hợp TTTC ở BN nhập viện [128].

Acinetobacter baumannii và trực khuẩn mủ xanh là hai vi khuẩn gram âm gây sốc nhiễm khuẩn phổ biến ở bất kỳ giai đoạn nào trên bệnh nhân bỏng nặng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sốc đợt 1 do *Acinetobacter baumannii* chiếm chủ yếu (cấy máu: 56,25% và cấy vết thương: 72,22%), trong khi sốc đợt 2 và 3 do trực khuẩn mủ xanh là chủ yếu (cấy máu: 54,55% và cấy vết thương: 71,43%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Điều này có thể là kinh nghiệm lâm sàng để chúng tôi kết hợp với các thông số khác trong sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm khi chưa có định danh vi khuẩn ở các bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sốc nhiễm khuẩn.

4.3. Sự biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 và kết quả điều trị sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân người lớn bỏng nặng có sử dụng liệu pháp lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ

4.3.1. Đánh giá độ an toàn của lọc máu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau khi chẩn đoán SNK, tiến hành hồi sức tích cực, nâng được huyết áp tâm thu > 90 mmHg, chúng tôi tiến hành LMLT sớm nhất có thể. Thời điểm bắt đầu lọc máu sau chẩn đoán SNK có

trung vị là 90 phút.

Chúng tôi sử dụng phương thức siêu lọc thẩm tách tĩnh mạch – tĩnh mạch liên tục (CVVHDF), tốc độ dòng máu 180 ml/phút, dịch thẩm tách 25 ml/kg/giờ và dịch siêu lọc 25mL/kg/giờ, hòa loãng sau màng 100% cho tất cả các lần lọc. Quả lọc sử dụng trong nghiên cứu là quả lọc oXiris, vừa hấp phụ nội độc tố, vừa hấp phụ và đào thải cytokin và các chất hòa tan. Hiệu quả của LMLT bằng quả lọc oXiris trong hỗ trợ điều trị SNK đã được các nghiên cứu chứng minh. Thời gian LMLT có trung vị là 50 giờ, số quả lọc sử dụng cho mỗi đợt SNK là 4 quả. Đời sống trung bình của quả lọc là 15,87 giờ.

Bên cạnh hiệu quả của LMLT, trước khi áp dụng, chúng ta phải đánh giá, kiểm soát tất cả các biến chứng của LMLT có thể xảy ra. Các biến chứng có thể gây nguy hiểm tính mạng và sức khỏe người bệnh, làm giảm hiệu quả lọc máu, giảm tuổi thọ quả lọc và tăng chi phí điều trị. Nhà lâm sàng phải có khả năng phòng ngừa, nhận biết và xử trí biến chứng liên quan để đảm bảo tối ưu hoá hiệu quả lọc máu cho người bệnh [59].

Các biến chứng liên quan kỹ thuật bao gồm vấn đề liên quan đường vào mạch máu, tán huyết, truyền tắc khí và đông quả. Các biến chứng này kiểm soát được cơ bản bằng phòng ngừa, thực hiện và kiểm soát tốt kỹ thuật đặt catheter lọc máu, quy trình kết nối LMLT với bệnh nhân, quy trình chống đông bằng heparin. Kết quả của chúng tôi cho thấy: trong 55 đợt SNK trên 38 BN bỏng nặng được LMLT bằng màng lọc oXiris (247 quả oXiris), chỉ có 8 màng lọc bị đông (5,26%), không có biến chứng khác liên quan đến kỹ thuật. 8 màng lọc bị đông (sử dụng lọc được 6 – 8 tiếng) có thể chấp nhận được, phù hợp với khuyến cáo của nhà sản xuất trong tối ưu hóa hấp phụ nội độc tố và cytokin của quả lọc; nguyên nhân đông do BN vừa phẫu thuật cắt hoại tử, ghép da, phẫu thuật cắt cụt trong 48 giờ trước đó, chúng tôi không thể sử dụng heparin chống đông.

Biến chứng hạ thân nhiệt theo các báo cáo là biến chứng hay gặp khi LMLT, 90% người bệnh lọc máu bị hạ thân nhiệt. Trong báo cáo của

Akhoundy, nhiệt độ trung tâm trước và sau LMLT lần lượt là $36,9^{\circ}\text{C}$ và $35,2^{\circ}\text{C}$ [59]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tại thời điểm SNK, giá trị thân nhiệt dao động trong khoảng $36,5$ đến 39°C . Sau LMLT, thân nhiệt BN giảm đáng kể ($p < 0,001$), nhưng vẫn tập trung trong khoảng cho phép ($36,5$ đến 38°C). Tất cả các BN LMLT của chúng tôi đều được: 1) Sử dụng thiết bị làm ấm máu có sẵn trên máy (cài đặt $39-42^{\circ}\text{C}$ tùy theo từng BN); 2) Ủ ấm dịch lọc bằng tủ ấm ở 38°C trước khi sử dụng cho BN đối với các bệnh nhân hạ thân nhiệt; 3) Các BN đều được nằm riêng buồng và buồng bệnh đều được bật điều hòa ấm 38°C ; 4) Các BN SNK có tụt nhiệt độ được sưởi ấm bằng đèn sưởi ấm chuyên dụng cho BN bỏng.

Trong nghiên cứu, chúng tôi thực hiện đúng quy trình rút máu ngay sau vào quả lọc, ban đầu 100ml/phút , theo dõi huyết áp tâm thu, huyết áp tâm thu ổn định trên 90 mmHg , sau $10-15$ phút tăng mỗi lần thêm 20ml/phút , đạt đích là 180ml/phút . Kết quả không có trường hợp nào bị tụt huyết áp ngay sau vào quả lọc.

Trong quá trình LMLT, nồng độ natri và kali đều trong khoảng giới hạn cho phép trong nghiên cứu của chúng tôi. Sử dụng đúng phác đồ pha kali máu vào dịch lọc và điều chỉnh sau mỗi $4-6$ giờ cho phép kiểm soát nồng độ kali máu của BN tốt hơn.

Trong quá trình LMLT, không có sự khác biệt về tình trạng rối loạn giảm đông ở các thời điểm ($p > 0,05$). Tuy nhiên, tình trạng rối loạn tăng đông giảm dần có ý nghĩa ($p < 0,001$), kèm theo đó là tình trạng rối loạn đông máu hỗn hợp cũng giảm dần có ý nghĩa ($p < 0,001$). Điều này do chúng tôi sử dụng heparin chống đông trong quá trình LMLT. Điều chỉnh tốt heparin trong quá trình LMLT góp phần giúp điều chỉnh rối loạn tăng đông trên BN SNK. Chỉ có 2 trường hợp chảy máu trên lâm sàng tại tổn thương vừa được phẫu thuật cắt hoại tử, ghép da trong 3 ngày trước đó cần phải thay băng lại, xử trí cầm máu. Điều này nói lên đặc điểm khó khăn trong kiểm soát đông chảy máu khi LMLT ở BN bỏng nặng

đòi hỏi phải phẫu thuật cắt hoại tử phần bỏng sâu, ghép da tự thân hàng tuần.

4.3.2. Biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 huyết tương

Cơ chế chính dẫn đến SNK là sự kích hoạt các tế bào đáp ứng miễn dịch để sản xuất và phóng thích ồ ạt các cytokin vào trong máu, gây “con bão cytokin”. Nồng độ các cytokin gây viêm và kháng viêm tăng cao quá mức trong máu sẽ gây ra các rối loạn tuần hoàn và tình trạng suy chức năng đa cơ quan. Trong đó, TNF- α là tâm điểm của phản ứng đáp ứng viêm toàn thân do nó được giải phóng sớm và vai trò quyết định trong giải phóng các cytokin khác, cũng như tác động trực tiếp của nó đến các cơ quan trong SNK. IL-6 là yếu tố gây viêm quan trọng trong giai đoạn đầu của viêm, được tổng hợp từ tế bào lympho T, nguyên bào sợi, tế bào nội mô và bạch cầu đơn nhân. Các nghiên cứu cho thấy TNF- α và IL-6 có mối liên quan chặt chẽ với mức độ nặng và tử vong ở bệnh nhân SNK [96], [97], [99].

Khi có biến chứng sốc nhiễm khuẩn, nồng độ TNF- α và IL-6 huyết tương đạt mức cao nhất trong 3 giờ, tiếp theo là đỉnh thứ hai đối với nồng độ TNF- α huyết tương vào lúc 24 giờ sau sốc nhiễm khuẩn. Từ sau 24 giờ, nồng độ TNF- α và IL-6 huyết tương có xu hướng giảm dần, ở 48 giờ còn lại là 50% mức cao nhất của nó [30]. Bên cạnh đó, theo nhà sản xuất, màng lọc oXiris có khả năng hấp phụ mạnh mẽ nhất trong 6 – 8 giờ đầu tiên và kéo dài trong khoảng 24 giờ tùy thuộc vào độ bão hòa của màng. Do vậy trong nghiên cứu, chúng tôi làm định lượng nồng độ TNF- α và IL-6 huyết tương ở hai thời điểm sau 6 giờ và 24 giờ lọc để đánh giá khả năng hấp phụ của màng lọc, hạn chế sự ảnh hưởng của xu hướng giảm cytokin sau 24 giờ sốc nhiễm khuẩn. Do khoảng cách từ lúc chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn đến khi được lọc máu có trung vị là 90 phút và nguồn lực còn hạn chế, chúng tôi chỉ định lượng nồng độ TNF- α và IL-6 huyết tương lúc chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn, không làm xét nghiệm lúc bắt đầu lọc máu. Kết quả của chúng tôi cho thấy, nồng độ TNF- α và IL-6 huyết tương sau 6 giờ lọc máu đều giảm so với lúc chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn, tuy nhiên sự

khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này có thể do cơ chế giải phóng TNF- α và IL-6 sau sốc nhiễm khuẩn có đỉnh đạt mức cao nhất là sau 1 - 3 giờ chẩn đoán SNK. Lọc máu hấp phụ nhằm không để nồng độ TNF- α và IL-6 huyết tương đạt mức đỉnh và giảm so với lúc chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn.

Sau 24 giờ lọc máu, nồng độ TNF- α và IL-6 huyết tương tiếp tục giảm so với lúc chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, nồng độ TNF- α huyết tương giảm không có ý nghĩa. Nguyên nhân có thể do, nồng độ TNF- α huyết tương tiếp tục đạt đỉnh lần 2 ở thời điểm 24 giờ sau chẩn đoán SNK do: 1) hiện tượng “second hit - cú đánh thứ hai”, sau đáp ứng viêm đầu tiên, tình trạng tụt huyết áp, rối loạn thiếu máu, thiếu oxy mô lại là tác nhân thứ phát làm tái phóng thích các cytokin như TNF- α ; 2) sau sử dụng kháng sinh với liều bolus có thể gây ra hiện tượng giải phóng nội độc tố khi tiêu diệt vi khuẩn gram âm, tạo ra đợt bùng phát cytokin muộn; 3) ổ nhiễm khuẩn vẫn tồn tại kéo dài làm hệ miễn dịch tái kích hoạt; 4) sự tương tác giữa các cytokin tạo thành vòng khuếch đại [30]. Trong đó, trên bệnh nhân bỏng đường vào của SNK chủ yếu từ tổn thương bỏng với diện tích bỏng rộng và diện tích độ sâu lớn, khi có biến chứng SNK, tổn thương bỏng hầu hết chưa thể xử lý ngay được, ổ nhiễm khuẩn vẫn tồn tại kéo dài. Chúng tôi điều trị SNK theo phác đồ kèm lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ góp phần làm nồng độ TNF- α huyết tương không tăng đạt đỉnh và giảm hơn so với lúc chẩn đoán SNK. Hiệu quả cũng được chứng minh thêm ở nồng độ IL-6 huyết tương giảm có ý nghĩa ở thời điểm 24 giờ sau lọc máu so với thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn (378,51 (135,26 – 811,38) pg/mL so với 645,45 (244,81 – 1011,28) pg/mL; $p < 0,05$).

Màng lọc oXiris có khả năng đào thải các cytokin trong máu, Hattori N. và Oda S. (2016) ghi nhận độ thanh thải một số cytokin của màng lọc oXiris (ml/phút/24 giờ) như sau: TNF- α (15,2), IL-6 (18,3), IL-8 (25,3) và HMGB-1 (23,5) [129]. Các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy sử dụng màng lọc oXiris trên bệnh nhân SNK làm giảm các cytokin huyết tương sau lọc ở bệnh nhân sốc

nhiễm khuẩn.

Ở Ấn Độ, năm 2017, Govil D. và cs. báo cáo LMLT bằng màng lọc oXiris ở 10 BN SNK. Sau 12h LMLT, nồng độ IL-6 giảm 36% ở 6 BN, theo đó giảm thuốc vận mạch 22% và tăng lượng nước tiểu 17%. Sau 72h LMLT, 6 BN đó giảm 70% nồng độ IL-6 và nhu cầu sử dụng thuốc vận mạch giảm 58%. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu này là 50% [130]. Tác giả Broman M.E. và cs. (2019) thấy trong 24 giờ đầu nhóm lọc máu bằng màng lọc oXiris có nồng độ TNF- α giảm 70% số bệnh nhân (nhóm chứng sử dụng quả lọc M150ST chỉ nhóm 20% số bệnh nhân, $p < 0,008$), IL-6 và IL-8 giảm đáng kể ở cả hai nhóm ($p < 0,008$), IL-6 giảm đáng kể ở cả hai nhóm ($p < 0,008$) [53]. Một báo cáo khác ở Trung Quốc của Guan và cs. (2022) tại thời điểm 24 giờ sau LMLT, mức giảm IL-6 ở nhóm oXiris cao hơn ở nhóm ST150: 537,00 (93,21–3851,00) pg/mL so với 105,00 (29,20–988,13) pg/mL, $p = 0,010$. Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể sau điều trị 48 giờ và 72 giờ [131].

Năm 2023, phân tích tổng hợp 5 nghiên cứu ở Trung Quốc với 235 BN sepsis, SNK: LMLT bằng màng lọc oXiris liên quan đến mức IL-6 thấp hơn đáng kể so với LMLT bằng màng lọc khác: SMW=-0,75; KTC: -1,02 đến -0,48; $p < 0,00001$ [9]. Siew L.Y. và cs. (2024) phân tích 3 nghiên cứu can thiệp thấy nồng độ IL-6 huyết tương sau 72 giờ LMLT giảm đáng kể ở nhóm lọc máu bằng màng lọc oXiris so với nhóm chứng (MD = -143,99; 95%CI: -213,50 – (-74,49); $p < 0,0001$). Tuy nhiên, khi phân tích 2 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, nồng độ IL-6 huyết tương sau 72 giờ LMLT ở nhóm lọc máu bằng màng lọc oXiris có giảm hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (MD = - 0,62; 95%CI: -1,73 –0,39; $p = 0,27$) [10].

Trên BN bỏng, năm 2023, nghiên cứu tại Trung Quốc trên 45 bệnh nhân bỏng có biến chứng sepsis, SNK chia thành 3 nhóm: 15 BN LMLT bằng màng lọc oXiris sau SNK (nhóm NC), 15 BN LMLT bằng màng lọc thông thường sau SNK (nhóm chứng 2), 15 BN điều trị thông thường không lọc máu (nhóm chứng 1), xét nghiệm nồng độ IL-6 huyết tương sau 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ

sau SNK. Kết quả cho thấy, ở nhóm NC, nồng độ IL-6 huyết tương giảm đáng kể so với lúc chẩn đoán SNK và thấp hơn đáng kể so với hai nhóm chứng ở cả 3 thời điểm sau điều trị ($p < 0,05$). Cả hai nhóm chứng không có sự khác biệt trong quá trình điều trị và giữa hai nhóm ($p > 0,05$) [64].

“Loại bỏ nội độc tố” là mục tiêu của các biện pháp can thiệp trong điều trị SNK. Các phương pháp điều trị được đề xuất bao gồm kháng thể kháng nội độc tố, chất trung hòa nội độc tố, ức chế LPS-LBP-CD14. Các chiến lược cụ thể trong điều trị bao gồm HA-1A, antiCD4, thụ thể kháng Toll-like, protein gắn với lipopolysaccharide, truyền polymyxin B.... Tuy nhiên các thử nghiệm lâm sàng của các chiến lược trên đều không cải thiện tỷ lệ sống sót của SNK.

Với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, nghiên cứu chuyên sâu về SNK, các vật liệu màng được nghiên cứu nhằm lọc cytokin, nội độc tố và các phân tử khác đã ra đời như màng lọc oXiris. Các nghiên cứu cho thấy hiệu quả hấp phụ nội độc tố của màng lọc oXiris ở bệnh nhân có biến chứng SNK. Năm 2013, Turani F. và cs. đánh giá hiệu quả LMLT bằng màng lọc oXiris trên 40 BN SNK. Tác giả kết luận: ở BN SNK, LMLT bằng màng lọc oXiris có tính khả thi, tác động tích cực đến chức năng thận và tuần hoàn, giảm có ý nghĩa hoạt độ nội độc tố sau lọc so với trước lọc ($0,49 \pm 0,1$ so với $0,64 \pm 0,2$, $p < 0,05$) [54]. Zhai Z. và cs. (2021) phân tích trên 53 BN sepsis, SNK tuổi từ 18 đến 65, được LMLT, chia hai nhóm: 23 BN bằng màng lọc oXiris và 30 BN bằng màng lọc khác. So sánh sự biến đổi nội độc tố vi khuẩn trong máu trước lọc và 3 ngày sau lọc máu. Kết quả cả hai nhóm các thông số trên đều giảm, nhưng chỉ nhóm lọc máu bằng màng lọc oXiris giảm có ý nghĩa: $16,47 \pm 3,26$ EU/ml so với $64,72 \pm 12,10$ EU/ml, $p < 0,05$. Tại thời điểm 3 ngày sau lọc nội độc tố vi khuẩn ở nhóm LMLT bằng màng lọc oXiris đều thấp hơn đáng kể so với nhóm LMLT bằng màng lọc khác ($p < 0,05$) (tại thời điểm trước lọc không có sự khác biệt giữa hai nhóm): $16,47 \pm 3,26$ EU/ml so với $25,09 \pm 6,39$ EU/ml [55]. Năm 2022, báo cáo tại Italia trên 105 BN SNK được lọc máu liên tục bằng màng lọc

oXiris. Kết quả sau 72 giờ lọc máu hoạt độ nội độc tố vi khuẩn (EAA) giảm đáng kể so với trước lọc: $0,51 \pm 0,1$ so với $0,64 \pm 0,15$; $p < 0,01$ [56].

Trên BN bỏng, Fang Q. và cs. (2020) phân tích hiệu quả của LMLT bằng màng lọc oXiris trong cải thiện nội độc tố trên 10 BN bỏng nặng. Kết quả thấy cải thiện đáng kể nội độc tố trong huyết tương sau 24 giờ, 48 và 72 giờ lọc máu (lần lượt, so với trước lọc máu: $7,29 (4,01 - 10,57)$ pg/mL; sau lọc máu 24 giờ: $3,34 (1,07 - 5,60)$ pg/mL, $p = 0,014$; sau lọc máu 48 giờ: $3,94 (1,54 - 6,35)$ pg/mL, $p = 0,039$; sau lọc máu 72 giờ $3,42 (1,12 - 5,71)$ pg/mL, $p = 0,022$) [132]. Năm 2023, Li B. và cs. đánh giá LMLT trên 45 BN bỏng nặng có biến chứng sepsis, SNK (nhóm NC: 15 BN LMLT bằng màng lọc oXiris, nhóm chứng 1: 15 BN điều trị thông thường, nhóm chứng 2: 15 BN LMLT bằng màng lọc thông thường); kết quả cho thấy nồng độ nội độc tố huyết tương giảm có ý nghĩa sau điều trị ở nhóm NC và thấp hơn hai nhóm chứng ở cả ba thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ sau điều trị ($p < 0,05$) [64].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau LMLT 6 giờ (khoảng 7-8 giờ sau chẩn đoán SNK), nồng độ nội độc tố cao hơn so với lúc chẩn đoán SNK ($p > 0,05$), điều này có thể giải thích do: 1) Một số thuốc kháng sinh làm vi khuẩn gram âm vỡ nhanh và giải phóng nội độc tố trong những giờ đầu tiên. Mức độ giải phóng khác nhau có thể tăng đến 6 giờ sau phơi nhiễm kháng sinh tùy theo nhóm kháng sinh, chủng vi khuẩn và cơ chế diệt khuẩn [133]; 2) Hiện tượng “second hit - cú đánh thứ hai”, sau đáp ứng viêm đầu tiên, tình trạng tụt huyết áp, rối loạn thiếu máu, thiếu oxy mô, đặc biệt làm tăng tổn thương niêm mạc ruột, tăng tính thấm, gây ra chuyển dịch vi khuẩn, nội độc tố vi khuẩn vào tuần hoàn – hiện tượng này biểu hiện rõ sau vài giờ có rối loạn huyết động [134]; 3) Ô nhiễm khuẩn chưa kiểm soát được (đặc biệt là các bệnh nhân tổn thương bỏng rộng, độ sâu nhiều, hoại tử thứ phát), nội độc tố vẫn tiếp tục tăng trong các giờ đầu [135]. Do đó, LMLT hấp phụ nội độc tố, bảo hòa màng hấp phụ,

nồng độ nội độc tố tiếp tục tăng. Sau đó, chúng tôi thay quả lọc hấp phụ nội độc tố kèm theo quá trình điều chỉnh miễn dịch, nội độc tố xu hướng giảm dần. Kết quả của chúng tôi cũng minh chứng cho điều đó, tại thời điểm 24 giờ sau LMLT, nồng độ nội độc tố thấp hơn đáng kể so với lúc 6 giờ sau LMLT ($p < 0,05$). Điều này tương đồng với các nhận định trên và có thể góp phần khẳng định hiệu quả của LMLT bằng màng lọc hấp phụ.

4.3.3. Kết quả điều trị

4.3.3.1. Tỷ lệ thoát sốc, thời gian thoát sốc

Tỷ lệ tử vong là một yếu tố quan trọng đánh giá khả năng điều trị bệnh nhân bỏng. Cho tới nay, các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bỏng phụ thuộc vào nhiều yếu tố gồm tuổi, giới, tác nhân bỏng, diện tích bỏng, diện tích bỏng sâu, bỏng hô hấp, các bệnh và chấn thương kết hợp, biến chứng, sự đáp ứng kinh phí điều trị, cũng như trình độ, trang thiết bị của cơ sở y tế. SNK là biến chứng thường gặp, là nguyên nhân gây tử vong chính của BN bỏng, chiếm 58,44 – 69,14% số BN bỏng tử vong [14]. Cải thiện điều trị SNK nhằm góp phần nâng cao khả năng cứu sống các bệnh nhân bỏng nặng. Tiêu chí đánh giá điều trị SNK là thoát sốc. Thoát sốc là kết quả của chiến lược điều trị toàn diện. Trong đó lọc máu liên tục là một biện pháp hỗ trợ.

Một đánh giá tại Bệnh viện Bỏng Quốc gia (2017) trên 15 bệnh nhân bỏng nặng (độ tuổi trung bình là $39,07 \pm 11,68$) có biến chứng SNK với diện tích bỏng là $57,6 \pm 21,11$ %DTCT, diện tích bỏng sâu là $43,87 \pm 21$ % DTCT được lọc máu liên tục bằng quả lọc M100, chỉ tính các đợt sốc lần đầu. Kết quả cho thấy tỷ lệ thoát sốc là 46,67%, thời gian thoát sốc trung bình $86,57 \pm 37,14$ giờ [86]. Đến năm 2019, phân tích 28 bệnh nhân bỏng nặng (độ tuổi trung bình là $38,18 \pm 2,25$) với diện tích bỏng là $62,71 \pm 3,12$ %DTCT, diện tích bỏng sâu là $36,54 \pm 2,99$ % DTCT có biến chứng sốc nhiễm khuẩn được điều trị theo mục tiêu sớm tại Khoa Hồi sức Cấp cứu, Bệnh viện Bỏng Quốc gia (có hoặc không có lọc máu liên tục bằng quả lọc M100), chỉ tính sốc đợt đầu thấy tỷ lệ thoát sốc là 46,43%,

thời gian thoát sốc trung bình là $42,15 \pm 11,77$ giờ [136]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cùng khoa Hồi sức Cấp cứu, Bệnh viện Bỏng quốc gia, có độ tuổi, diện tích bỏng và diện tích bỏng sâu gần tương đồng (lần lượt là tuổi: $35,11 \pm 10,32$; diện tích bỏng: $61,08 \pm 17,89$ %DTCT; diện tích bỏng sâu: $36,89 \pm 16,87$ %DTCT) cho thấy tỷ lệ thoát sốc cao hơn đáng kể, tỷ lệ thoát sốc chung là 65,45%, trong đó tỷ lệ thoát sốc đợt đầu lên đến 81,58%. Thời gian thoát sốc thấp hơn (29 (23 – 44,5) giờ). Thời gian thoát sốc sớm hơn, giảm co mạch ngoại vi, cải thiện tình trạng oxy mô, tạo điều kiện thuận lợi cho bỏng nông khỏi và bỏng sâu hình thành tổ chức hạt. Góp phần làm cho quá trình liền vết thương của tổn thương bỏng diễn ra nhanh hơn. Điều đó cho thấy sự tiến bộ trong điều trị bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sốc nhiễm khuẩn và sự góp phần của lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ trong kết quả chung.

Kết quả khi so với nhóm không thoát sốc, nhóm thoát sốc có diện tích bỏng, diện tích bỏng sâu, điểm SOFA, chỉ số VIS, nồng độ lactat và IL-6 máu tại thời điểm chẩn đoán SNK thấp hơn đáng kể, HATB cao hơn có ý nghĩa ($p < 0,05$). Nghiên cứu hồi cứu trên 73 BN bỏng nặng với 103 lần sepsis, SNK thấy điểm SOFA lúc chẩn đoán sepsis, SNK là yếu tố nguy cơ cho tử vong, tăng mỗi điểm SOFA lúc chẩn đoán SNK đợt đầu tiên tăng nguy cơ tử vong lên 1,53 lần, tăng mỗi điểm SOFA lúc chẩn đoán SNK từ đợt hai trở lên tăng nguy cơ tử vong lên 41,6 lần [88]. Năm 2019, Rech M.A. và cs. phân tích trên 410 BN bỏng từ 10% DTCT, có 159 BN sepsis, SNK thấy tăng thêm mỗi điểm SOFA làm tăng nguy cơ tỷ lệ tử vong lên 56% [137]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm SOFA tại thời điểm chẩn đoán SNK là một yếu tố tương quan độc lập với thoát sốc.

Bên cạnh điểm SOFA, tổn thương bỏng hoại tử thứ phát biểu hiện tình trạng thiếu oxy mô, tổ chức kéo dài cũng là một yếu tố tương quan độc lập với thoát sốc trên bệnh nhân bỏng. Do vậy, khi tổn thương bỏng chuyển hoại tử thứ phát trong sốc nhiễm khuẩn, cần hồi sức tuần hoàn tốt, càng sớm càng tốt cắt hoại tử loại bỏ hoại tử thứ phát tại tổn thương [18].

Lọc máu càng sớm càng tốt khi chẩn đoán SNK và nâng được huyết áp tâm thu ≥ 90 mmHg [39]. Tuy nhiên, thời điểm triển khai còn phụ thuộc vào vật tư, trang thiết bị và thân nhân bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân được triển khai lọc máu trong vòng 6 tiếng kể từ khi chẩn đoán SNK. Khi thay quả lọc chúng tôi hạn chế thấp nhất thời gian thay quả, ở tất cả các lần thay, thời gian thay quả chỉ mất dưới 30 phút. Theo khuyến cáo của nhà sản xuất khi sử dụng màng lọc hấp phụ, sau 6 - 8 tiếng sau lọc, trên bề mặt màng hấp phụ sẽ lấp đầy nội độc tố và các cytokin, màng lọc lúc đó không còn khả năng hấp phụ và chỉ đào thải các cytokin thông qua cơ chế siêu lọc. Đặc biệt, các cytokin viêm sản xuất ồ ạt vào máu ngay sau sốc nhiễm khuẩn; kèm theo sử dụng kháng sinh làm tổn thương vi khuẩn gây giải phóng nội độc tố ồ ạt vào tuần hoàn. Kết quả trong ngày đầu sự bão hòa màng lọc xảy ra nhanh chóng sau lọc. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, thời gian duy trì quả lọc đầu tiên sau sốc nhiễm khuẩn càng dài, nồng độ IL-6 định lượng tại thời điểm 24 giờ sau sốc nhiễm khuẩn càng cao ($p = 0,008$). Do vậy, khi bão hòa màng nên thay quả lọc để nâng cao hiệu suất hấp phụ cytokin và nội độc tố vi khuẩn trong huyết tương. Kết quả bảng 3.29 cho thấy nhóm thoát sốc có thời gian duy trì quả lọc đầu tiên sau SNK thấp hơn có đáng kể so với nhóm không thoát sốc (10,25 giờ so với 14 giờ, $p < 0,01$). Phân tích đa biến cho thấy thời gian duy trì quả lọc đầu tiên sau SNK tương quan độc lập với thoát sốc trên BN bỏng nặng có biến chứng SNK ($p < 0,05$).

Khi xác định thời gian thay quả lọc đầu tiên, nên thay quả lọc đầu tiên trước 12 giờ lọc máu khi màng quả lọc đã lấp đầy các chất được hấp phụ, khi đó khả năng thoát sốc nhiễm khuẩn tăng gấp 3,89 lần so với thay quả lọc đầu tiên sau 12 giờ lọc máu ($p < 0,01$).

4.3.3.2. Thay đổi điểm SOFA và các chỉ số oxy hóa máu

Nghiên cứu của Guan và cs. (2022) so sánh LMLT màng lọc oXiris ($n = 70$) và bằng màng ST150 ($n = 66$) thấy sau 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ LMLT,

điểm SOFA ở nhóm oXiris giảm nhanh hơn có ý nghĩa so với nhóm ST150 [131]. Cùng năm đó, một báo cáo tại Italia trên 105 BN SNK thấy sau 72 giờ LMLT bằng màng lọc oXiris cải thiện điểm SOFA đáng kể so với trước lọc: $8,4 \pm 3$ so với 12 ± 2 ; $p < 0,001$ [56]. Năm 2023, phân tích tổng hợp 9 nghiên cứu tại Trung Quốc trên 347 BN sepsis, SNK được LMLT, kết quả thấy LMLT bằng màng lọc oXiris liên quan đến điểm SOFA thấp hơn đáng kể so với LMLT bằng các màng lọc khác: WMD = -1,41; 95%CI: -1,92 đến -0,91; $p < 0,00001$ [9]. Phân tích 4 nghiên cứu can thiệp (2024) thấy điểm SOFA giảm đáng kể sau 48-72 giờ LMLT ở nhóm LMLT bằng màng lọc oXiris so với nhóm chứng (MD = -3,66; 95%CI: -6,47 – (-0,86); $p = 0,01$) [10].

Trên BN bỏng, năm 2020, Fang Q. và cs. nhận xét trên 10 BN bỏng nặng được LMLT bằng quả lọc oXiris, đánh giá diễn biến lâm sàng sau 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ lọc máu. Kết quả cho thấy, sau LMLT điểm SOFA giảm có ý nghĩa so với trước lọc tại thời điểm 48 giờ và 72 giờ lọc máu (lần lượt, 13,78 so với 17,00; $p = 0,015$ và 14,40 so với 17,00; $p = 0,023$) [132]. Tác giả Li B. và cs. (2023) đánh giá LMLT trên 45 bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng NKH, SNK (nhóm nghiên cứu: 15 BN LMLT bằng màng lọc oXiris, nhóm chứng 1: 15 BN điều trị thông thường, nhóm chứng 2: 15 BN LMLT bằng màng lọc thông thường); kết quả cho thấy điểm SOFA sau 48 giờ và 72 giờ điều trị ở nhóm nghiên cứu giảm có ý nghĩa so với trước điều trị ($p < 0,05$), thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng 1 ($p < 0,05$), trong khi ở nhóm chứng 2 không có sự khác biệt so với nhóm chứng 1 sau điều trị, giảm đáng kể ở thời điểm 72 giờ sau điều trị so với trước điều trị ($p < 0,05$), nhóm chứng 1 không có sự khác biệt trong quá trình điều trị [64]. Cùng năm 2023, phân tích trên 5 bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng SNK được LMLT bằng màng lọc oXiris, Peng J. và cộng sự thấy cải thiện đáng kể điểm SOFA sau 24 giờ LMLT (13,45 so với 14,95; $p = 0,001$) [63].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy cải thiện đáng kể điểm SOFA

sau LMLT. Thời điểm bắt đầu lọc máu liên tục, điểm SOFA là 8 (7 – 9), sau lọc máu 12 giờ, 24 giờ và 48 giờ, điểm SOFA giảm có ý nghĩa lần lượt có giá trị là 7 (6 – 8), 6 (5 – 8) và 5 (2 – 8) ($p < 0,001$).

Nghiên cứu của Broman và cs. (2019) thấy LMLT bằng màng lọc oXiris trong 24 giờ làm giảm nồng độ lactat có ý nghĩa so với LMLT bằng màng lọc khác ($p = 0,02$) [53]. Năm 2023, dữ liệu phân tích 9 bài báo với 511 BN thấy LMLT bằng màng lọc oXiris làm giảm đáng kể nồng độ lactat máu ở BN sepsis, SNK so với LMLT bằng các màng lọc khác: WMD = -0,49; 95%CI: -0,78 đến -0,19; $p = 0,001$ [9]. Phân tích tổng hợp 4 nghiên cứu can thiệp (2024), kết quả nồng độ lactat máu sau 48-72 giờ LMLT giảm đáng kể ở nhóm lọc máu bằng màng lọc oXiris so với nhóm chứng (MD = -0,58; 95%CI: -0,8 – (-0,36); $p < 0,0001$) [10].

Trên bệnh nhân bỏng, nghiên cứu của Fang Q. và cs. (2020) gồm 10 BN bỏng nặng có biến chứng SNK được LMLT bằng quả lọc oXiris thấy cũng cải thiện đáng kể nồng độ lactat máu sau 48 và 72 giờ lọc máu (lần lượt, 3 (2,24 – 3,75) mmol/L so với 5,74 (2,86 – 14,39) mmol/L, $p = 0,02$; và 2,93 (2,26 – 3,59) mmol/L so với 5,74 (2,86 – 14,39) mmol/L, $p = 0,039$) [132]. Năm 2023, Li B. và cs. đánh giá trên 3 nhóm bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng SNK: 15 BN LMLT bằng màng lọc oXiris, 15 BN điều trị thông thường và 15 BN LMLT bằng màng lọc thông thường; kết quả cho thấy, nhóm lọc máu bằng màng lọc oXiris giảm có ý nghĩa nồng độ lactat máu sau 24 giờ điều trị ($p < 0,05$), về giá trị < 2 mmol/L sau 48 giờ điều trị ($p < 0,05$), sau 24 giờ điều trị nhóm lọc máu bằng màng lọc oXiris luôn thấp hơn đáng kể so với hai nhóm chứng ($p < 0,05$); trong khi nồng độ lactat máu hai nhóm chứng giảm có ý nghĩa sau 48 giờ điều trị, nhưng không về giá trị < 2 mmol/L trong quá trình điều trị [64].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương đồng: nồng độ lactat máu tại thời điểm chẩn đoán SNK là 2,6 (2,3 – 3,4). Trong quá trình LMLT, nồng độ lactat máu giảm dần có ý nghĩa và về giới hạn bình thường: sau

6 giờ LMLT: 1,9 (1,3 – 2,6), sau 12h LMLT: 1,9 (1,2 – 2,4), sau 24 giờ LMLT: 1,8 (1,3 – 2,5), sau 48 giờ LMLT: 1,8 (1,3 – 2,5) ($p < 0,001$).

4.3.3.3. Biến đổi các thông số khác

** Biến đổi chỉ số trợ tim - vận mạch và SVRI*

Tại Italia, Turani F. và Martini S. (2022) phân tích trên 105 BN SNK được LMLT bằng màng lọc oXiris thấy giảm có ý nghĩa liều noradrenalin sau 72 giờ lọc máu: $0,05 \pm 0,01$ so với $0,12 \pm 0,1$; $p < 0,001$ [56]. Năm 2023, phân tích tổng hợp 4 nghiên cứu tại Trung Quốc với 191 BN SNK thấy LMLT bằng màng lọc oXiris cải thiện liều noradrenalin tốt hơn có ý nghĩa so với LMLT bằng các màng lọc khác: WMD = -0,11; 95%CI: -0,17 đến -0,06; $p < 0,0001$ [9]. Siew L.Y. và cs. (2024) phân tích 2 nghiên cứu can thiệp thấy liều noradrenalin giảm đáng kể sau 48-72 giờ LMLT ở nhóm LMLT bằng màng lọc oXiris so với nhóm chứng (MD = -0,15; 95%CI: -0,27 – (-0,03); $p = 0,02$) [10].

Trên BN bỏng, nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2020 trên 10 BN SNK được LMLT bằng màng lọc oXiris, liều noradrenalin sau 24 giờ lọc máu giảm có ý nghĩa so với trước lọc (0,11 (0,04 – 0,18) so với 0,12 (0,00 – 0,24); $p = 0,038$) [132].

Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy VIS cải thiện đáng kể sau lọc máu, thời điểm bắt đầu LMLT là 30 (20 – 50). Trong quá trình LMLT, VIS giảm dần có ý nghĩa: sau 6 giờ LMLT: 20 (15 – 40), sau 12h LMLT: 15 (10 – 30), sau 24 giờ LMLT: 5 (3 – 30) và sau 48 giờ LMLT: 0 (0 – 20) ($p < 0,001$).

Theo hướng dẫn của SSC năm 2021 mục tiêu HATB cần đạt trong 6 giờ đầu > 65 mmHg. HATB biểu hiện áp lực tưới máu, giá trị tốt nhất là từ 60 -70 mmHg, khi HATB giảm < 60 mmHg thì dòng máu đến các cơ quan sống bị giảm xuống. Khi bù dịch không nâng được huyết áp và áp lực tưới máu mô không thích hợp thì bắt đầu sử dụng thuốc vận mạch. Noradrenalin là thuốc được lựa chọn đầu tiên. Dobutamin được sử dụng ở những BN có biểu hiện thiếu oxy mô dai dẳng mặc dù đã truyền đủ dịch và sử dụng các thuốc vận mạch

[37]. Phối hợp điều trị dobutamin và noradrenalin có hiệu quả tốt để nâng huyết áp trong điều trị SNK. Bên cạnh đó, lọc máu loại bỏ các cytokin viêm, cân bằng kiềm toan, cải thiện chỉ số sức cản mạch hệ thống, có tác dụng cải thiện huyết áp ở BN SNK. Kết quả trong nghiên cứu: SVRI giảm thấp tại thời điểm chẩn đoán SNK (959 (796 – 1101) dynes/s.cm⁻⁵.m²), sau lọc máu SVRI tăng dần có ý nghĩa và giá trị trung vị về giới hạn bình thường (thời điểm 24 giờ sau lọc máu: 1602 (1348 – 19802) dynes/s.cm⁻⁵.m²). Cùng với đó, HATB tăng lên đáng kể sau LMLT so với thời điểm chẩn đoán SNK và trong giới hạn cho phép ($p < 0,001$). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Meng J. và cộng sự (2016) khi áp dụng lọc máu sớm điều trị sốc nhiễm khuẩn: cải thiện có ý nghĩa HATB và SVRI sau lọc máu 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ [138].

** Biến đổi tỷ số PaO_2/FiO_2*

Tỷ số PaO_2/FiO_2 đánh giá khả năng trao đổi khí của phổi, tổn thương phổi càng nặng thì chỉ số này càng giảm. Đồng thời đây cũng là tiêu chuẩn chẩn đoán và phân chia mức độ nặng của ARDS. Trong giai đoạn cấp của ARDS thường xuyên có hiện tượng viêm, khởi động bằng hiện tượng thực bào, giải phóng các cytokin như Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α (Tumor Necrosis Factor α)... Các cytokin có tác dụng hóa ứng động và hoạt hóa bạch cầu trung tính, lôi kéo bạch cầu trung tính tới tổn thương viêm. Các bạch cầu trung tính hoạt hóa giải phóng ra các chất oxy hóa khử, enzym tiêu protein, leukotriene, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu. Các chất trung gian hóa học này tiếp tục gây tổn thương các tế bào biểu mô phế nang và gây tăng tính thấm màng mao mạch phế nang tạo vòng xoắn bệnh lý, làm trầm trọng thêm các tổn thương trong ARDS.

Ở các bệnh nhân sepsis, SNK, sự phát triển ARDS diễn ra nhanh chóng và là yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ tử vong bệnh viện [122]. LMLT giúp cải thiện tình trạng viêm, loại bỏ các cytokin, cải thiện tính thấm màng mao mạch phế nang, ngăn chặn và cải thiện tình trạng tổn thương phổi cấp. Năm 2023, Li B. và

cs. (2023) đánh giá trên 3 nhóm bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng SNK: 15 BN LMLT bằng màng lọc oXiris, 15 BN điều trị thông thường và 15 BN LMLT bằng màng lọc thông thường; kết quả cho thấy, nhóm lọc máu bằng màng lọc oXiris tăng có ý nghĩa thống kê tỷ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tại các thời điểm 24 giờ, 48 giờ và 72 giờ sau lọc máu so với trước lọc (lần lượt là: $260,01 \pm 26,91$ mmHg, $289,10 \pm 40,17$ mmHg, $302,42 \pm 31,15$ mmHg so với $212,36 \pm 33,43$ mmHg, $p < 0,05$); trong khi tỷ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ không có sự thay đổi trong quá trình điều trị ở hai nhóm còn lại [64]. Tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi: tỷ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tăng dần có ý nghĩa sau LMLT ($p = 0,0018$), tỷ lệ bệnh nhân có tỷ số $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg giảm dần đáng kể sau lọc máu.

** Thay đổi chức năng thận*

Cơ chế giảm tưới máu thận gây hoại tử ống thận sau chấn thương hoặc sốc mất máu ít đóng vai trò trong suy thận cấp trong SNK. Thay vào đó là do cơ chế giảm lọc cầu thận hậu quả của việc giãn các tiểu động mạch đi nhiều hơn các tiểu động mạch đến. Do đó, tổn thương thận cấp do nhiễm khuẩn là một dạng đặc biệt của suy thận cấp sung huyết. Các chất trung gian gây viêm cũng đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của tổn thương thận cấp. TNF có tác dụng độc trực tiếp với thận, làm tăng sự chết theo chu trình của các tế bào thận [139]. LMLT đào thải các yếu tố viêm và các chất hòa tan, cải thiện chức năng thận. Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị trung vị của ure và creatinin máu giảm dần có ý nghĩa sau lọc máu liên tục ($p < 0,001$)

** Hạn chế của nghiên cứu*

Nghiên cứu này được tiến hành trong điều kiện có một số hạn chế nhất định:

- Thứ nhất, đây là nghiên cứu can thiệp nhưng chỉ có 1 nhóm, đánh giá trước sau, không có nhóm đối chứng. Nguyên nhân do có rất nhiều nghiên cứu đã xác nhận hiệu quả lọc máu hấp phụ của màng lọc oXiris trong hỗ trợ điều trị SNK trên bệnh nhân không bỏng, nhưng trên bệnh nhân bỏng có biến chứng

SNK rất ít nghiên cứu.

- Thứ hai, bệnh nhân sau chẩn đoán SNK, chúng tôi chỉ lấy xét nghiệm và các chỉ số theo dõi tại thời điểm SNK, lúc LMLT, sau 6 giờ, 12 giờ, 24 giờ và 48 giờ sau LMLT. Tuy nhiên, các bệnh nhân vẫn được điều trị theo phác đồ và theo dõi đến khi rời khỏi khoa Hồi sức Cấp cứu.

- Thứ 3, chúng tôi chỉ sử dụng kháng sinh theo hướng dẫn của Hội truyền nhiễm Hoa Kỳ và Châu Âu [83], không định lượng theo dõi nồng độ kháng sinh trong quá trình lọc máu.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 55 đợt sốc nhiễm khuẩn trên 38 bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sốc nhiễm khuẩn, nhóm nghiên cứu rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng nặng

- Thời gian trung bình từ khi bị bỏng đến khi chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn là 11,84 ngày.

- Điểm SOFA ≥ 2 ở cơ quan hô hấp chiếm 50,91% đợt sốc nhiễm khuẩn. Tỷ lệ rối loạn chức năng thận (27,27%), rối loạn chức năng gan (21,82%) và giảm tiểu cầu < 150 G/L (18,18%).

- Nồng độ lactat máu động mạch tăng cao (2,6 mmol/L).

- Nồng độ các cytokin viêm và nội độc tố huyết tương tăng cao: TNF- α (20,54 (12,76 – 40,44) pg/mL), IL-6 (645,45 (244,81 – 1011,28) pg/mL), và nội độc tố (55,05 (35,65 – 88,8) pg/mL).

- Kết quả cấy máu mọc vi khuẩn là 49,09%. Nhiễm khuẩn huyết gram (-) chiếm chủ yếu (85,19%). Toàn bộ các vi khuẩn gram (-) là vi khuẩn đa kháng.

- Hoại tử thứ phát tại tổn thương chiếm 30,91%.

2. Sự biến đổi nồng độ TNF- α , nội độc tố, Interleukin-6 và kết quả điều trị sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân người lớn bỏng nặng có sử dụng liệu pháp lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ

- Sau 24 giờ lọc máu liên tục, nồng độ IL-6 huyết tương giảm có ý nghĩa so với thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn (378,51 pg/mL so với 645,45 pg/mL, $p < 0,05$); nồng độ nội độc tố huyết tương giảm có ý nghĩa so với thời điểm sau 6 giờ lọc máu liên tục (47 pg/mL so với 68 pg/mL, $p < 0,05$).

- Tỷ lệ thoát sốc là 65,45%. Thay quả lọc đầu tiên tại thời điểm 12 giờ sau lọc máu làm khả năng thoát sốc nhiễm khuẩn tăng gấp 3,89 lần ($p < 0,01$).

- Giá trị trung vị điểm SOFA cải thiện có ý nghĩa sau lọc máu liên tục: thời điểm bắt đầu lọc máu liên tục: 8 điểm, sau lọc máu liên tục 12 giờ: 7 điểm,

24 giờ: 6 điểm và 48 giờ: 5 điểm, $p < 0,001$.

- Giá trị trung vị nồng độ lactat máu giảm có ý nghĩa sau lọc máu liên tục: thời điểm bắt đầu lọc máu liên tục: 2,6 mmol/L, sau lọc máu liên tục 6 giờ: 1,9 mmol/L, 12 giờ: 1,9 mmol/L, 24 giờ: 1,8 mmol/L, 48 giờ: 1,8 mmol/L, $p < 0,001$.

- Giá trị trung vị chỉ số vận mạch giảm đáng kể sau lọc máu liên tục: thời điểm bắt đầu lọc máu liên tục: 30, sau 6 giờ lọc máu liên tục: 20, sau 12 giờ: 15, sau 24 giờ lọc máu liên tục: 5 và sau 48 giờ lọc máu liên tục: 0, $p < 0,001$.

- Không có trường hợp nào bị biến chứng liên quan đến kỹ thuật. Không có sự khác biệt về tình trạng rối loạn giảm đông, rối loạn điện giải máu ở các thời điểm ($p > 0,05$).

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Ngô Tuấn Hưng, Nguyễn Như Lâm, Nguyễn Hải An và cs. (2024). Đánh giá hiệu quả của lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ trong điều trị sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng nặng. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*, 49(9): 163-172.
2. Ngo Tuan Hung, Nguyen Nhu Lam, Nguyen Hai An et al. (2024). To evaluate safety of the adsorption hemofiltration technique for treatment of septic shock in severe burn patients. *Tạp chí y học Thảm họa và Bỏng*, 6: 22-28.
3. Ngô Tuấn Hưng, Nguyễn Như Lâm, Nguyễn Hải An và cs. (2025). Tỷ lệ và mức độ rối loạn chức năng cơ quan tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân bỏng nặng. *Tạp chí y học Thảm họa và Bỏng*, 1: 7-14.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yoon J, Kim Y, Kym D, et al. (2017) Subgroup analysis of continuous renal replacement therapy in severely burned patients. *PloS one*, 12(11): e0189057.
2. Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 315(8): 801-810.
3. Śmiechowicz J (2022) The Rationale and Current Status of Endotoxin Adsorption in the Treatment of Septic Shock. *Journal of Clinical Medicine*, 11(3): 619.
4. Bottiroli M, Monti G, Pinciroli R, et al. (2017) Prevalence and clinical significance of early high Endotoxin Activity in septic shock: An observational study. *Journal of critical care*, 41: 124-129.
5. Samuelsen A M, Halstead E S, Lehman E B, et al. (2024) Predicting organ dysfunction in septic and critically ill patients: A prospective cohort study using rapid ex vivo immune profiling. *Critical Care Explorations*, 6(7): e1106.
6. Aldemir M, Kara I H, Girgin S, et al. (2005) Factors affecting mortality and epidemiological data in patients hospitalised with burns in Diyarbakir, Turkey. *South African Journal of Surgery*, 43(4): 159-162.
7. Zhang P, Zou B, Liou Y C, et al. (2021) The pathogenesis and diagnosis of sepsis post burn injury. *Burns & Trauma*, 9(tkaa047): 1-16.
8. Monard C, Rimmele T, Ronco C (2019) Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood purification*, 47: 2-15.
9. Wang G, He Y, Guo Q, et al. (2023) Continuous renal replacement therapy with the adsorptive oXiris filter may be associated with the lower 28-day mortality in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 27(1): 275.

10. Siew L Y, Lee Z Y, Yunus N M, et al. (2024) Outcomes of extracorporeal blood purification with oXiris® membrane in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. 83: 154844.
11. Mariano F, Depetris N, Malvasio V, et al. (2020) Coupled-plasma filtration and adsorption for severe burn patients with septic shock and acute kidney injury treated with renal replacement therapy. *Burns*, 46(1): 190-198.
12. Đỗ Ngọc Sơn và Nguyễn Công Tấn (2024) Các kỹ thuật lọc máu hấp phụ. *Lọc máu hấp phụ*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội, Hà Nội, 80-100.
13. Nguyễn Ngọc Tuấn (2016) Đại cương bệnh bỏng. *Bỏng - Giáo trình sau đại học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 5-24.
14. Sharma B, Harish D, Singh V P, et al. (2006) Septicemia as a cause of death in burns: an autopsy study. *Burns*, 32(5): 545-549.
15. Belba M K, Petrela E Y, Belba A G (2017) Epidemiology and outcome analysis of sepsis and organ dysfunction/failure after burns. *Burns*, 43(6): 1335-1347.
16. Fitzwater J, Purdue G F, Hunt J L, et al. (2003) The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 54(5): 959-966.
17. Nguyễn Ngọc Tuấn (2016) Nhiễm khuẩn huyết trong bỏng. *Bỏng - Giáo trình sau đại học*, Học Viện Quân Y, 198-212.
18. Greenhalgh D G, Hill D M, Burmeister D M, et al. (2023) Surviving sepsis after burn campaign. *Burns*, 49(7): 1487-1524.
19. Chausse J, Malekele L, Paruk F (2018) Improved understanding of the pathophysiology of sepsis: Setting the scene for potential novel adjunctive therapies. *Southern African Journal of Critical Care*, 34(1): 4-8.
20. Gentile L F, Moldawer L L (2013) DAMPS, PAMPS and the origins of SIRS in bacterial sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)*, 39(1): 113.
21. Tang D, Kang R, Coyne C B, et al. (2012) PAMP s and DAMP s: signal 0s

that spur autophagy and immunity. *Immunological reviews*, 249(1): 158-175.

22. Hirasawa H, Oda S, Nakamura M, et al. (2012) Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter for sepsis. *Blood purification*, 34(2): 164-170.
23. Rietschel E T, Cavaillon J-M (2002) Endotoxin and anti-endotoxin The contribution of the schools of Koch and Pasteur: Life, milestone-experiments and concepts of Richard Pfeiffer (Berlin) and Alexandre Besredka (Paris). *Journal of endotoxin research*, 8(1): 3-16.
24. Gorecki G, Cochior D, Moldovan C, et al. (2021) Molecular mechanisms in septic shock. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(4): 1-5.
25. Mallat J, Leone S, Cascella M, et al. (2019) Should endotoxin be a research priority in Gram-negative sepsis and septic shock? *Expert review of clinical pharmacology*, 12(8): 697-699.
26. Yoseph B P, Klingensmith N J, Liang Z, et al. (2016) Mechanisms of intestinal barrier dysfunction in sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)*, 46(1): 52.
27. Danner R L, Elin R J, Hosseini J M, et al. (1991) Endotoxemia in human septic shock. *Chest*, 99(1): 169-175.
28. Klein D J, Derzko A, Foster D, et al. (2007) Daily variation in endotoxin levels is associated with increased organ failure in critically ill patients. *Shock*, 28(5): 524-529.
29. Sieberth H-G, Kierdorf H P (1999) Is cytokine removal by continuous hemofiltration feasible? *Kidney international*, 56: S79-S83.
30. Rivers E P, Jaehne A K, Nguyen H B, et al. (2013) Early biomarker activity in severe sepsis and septic shock and a contemporary review of immunotherapy trials: not a time to give up, but to give it earlier. *Shock*, 39(2): 127-137.
31. Finnerty C C, Herndon D N, Chinkes D L, et al. (2007) Serum cytokine

- differences in severely burned children with and without sepsis. *Shock*, 27(1): 4-9.
32. Abdel-Hafez N, Hassan Y S, El-Metwally T (2007) A study on biomarkers, cytokines, and growth factors in children with burn injuries. *Annals of burns and fire disasters*, 20(2): 89.
33. Carsin H, Assicol M, Feger F, et al. (1997) Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF α and endotoxin levels early after thermal injury. *Burns*, 23(3): 218-224.
34. Song J, Park D W, Moon S, et al. (2019) Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC infectious diseases*, 19(1): 968.
35. Parker M M, Jaeschke R, Reinhart K, et al. (2008) Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*, 34: 17-60.
36. 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: 304-377.
37. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. (2021) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive care medicine*, 47(11): 1181-1247.
38. Kotani Y, Ryan N, Udy A A, et al. (2025) Haemodynamic management of septic shock. *Burns & Trauma*, 13: tkae081.
39. Bộ Y tế (2015) Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí hội sức tích cực. *Sốc nhiễm khuẩn*, Hà Nội, 73-80.
40. Nguyễn Gia Bình (2011) *Nghiên cứu ứng dụng một số kỹ thuật lọc máu hiện đại trong cấp cứu, điều trị một số bệnh*, Đề tài cấp nhà nước, Bộ Y tế.
41. Đỗ Ngọc Sơn, Nguyễn Công Tấn (2024) Lịch sử và nguyên lý của lọc máu

hấp phụ. *Lọc máu hấp phụ*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội, Hà Nội, 18.

42. Đỗ Ngọc Sơn, Nguyễn Công Tấn (2024) Chỉ định, liều lượng và biến chứng của lọc máu hấp phụ. *Lọc máu hấp phụ*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội, Hà Nội, 58-80.
43. Malard B, Lambert C, Kellum J A (2018) In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive care medicine experimental*, 6(1): 12.
44. Payen D M, Guilhot J, Launey Y, et al. (2015) Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive care medicine*, 41(6): 975-984.
45. Dellinger R P, Bagshaw S M, Antonelli M, et al. (2018) Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA*, 320(14): 1455-1463.
46. Hellman T, Uusalo P, Järvisalo M J (2021) Renal Replacement Techniques in Septic Shock. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19): 10238.
47. Schädler D, Pausch C, Heise D, et al. (2017) The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoabsorption device on IL-6 elimination in septic patients: a randomized controlled trial. *PloS one*, 12(10): 1-19.
48. Kogelmann K, Hübner T, Schwameis F, et al. (2021) First evaluation of a new dynamic scoring system intended to support prescription of adjuvant cytosorb hemoabsorption therapy in patients with septic shock. *Journal of Clinical Medicine*, 10(13): 2939.
49. Montin D P, Ankawi G, Lorenzin A, et al. (2018) Biocompatibility and cytotoxic evaluation of new sorbent cartridges for blood hemoperfusion. *Blood purification*, 46(3): 187-195.

50. He Z, Lu H, Jian X, et al. (2022) The efficacy of resin hemoperfusion cartridge on inflammatory responses during adult cardiopulmonary bypass. *Blood purification*, 51(1): 31-37.
51. Efe S, Hanci P, Inal V (2024) Survival benefit of resin cartridge extracorporeal blood purification therapy in patients with septic shock. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 54(1): 128-135.
52. Erkurt M, Sarici A, Özer A, et al. (2022) The effect of HA330 hemoperfusion adsorbent method on inflammatory markers and end-organ damage levels in sepsis: a retrospective single center study. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 26(21).
53. Broman M E, Hansson F, Vincent J-L, et al. (2019) Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. *PloS one*, 14(8).
54. Turani F, Candidi F, Barchetta R, et al. (2013) Continuous renal replacement therapy with the adsorbent membrane oXiris in septic patients: a clinical experience. *Critical Care*, 17(2): S22-S23.
55. Zhai Y, Pan J, Zhang C (2021) The application value of oXiris-endotoxin adsorption in sepsis. *American Journal of Translational Research*, 13(4): 3839.
56. Turani F, Martini S (2022) Extracorporeal Blood Purification with the Oxiris Membrane in Septic Shock. *Management of Shock-Recent Advances*, IntechOpen, 4,
57. Laville M, Dorval M, Ros J F, et al. (2014) Results of the HepZero study comparing heparin-grafted membrane and standard care show that heparin-grafted dialyzer is safe and easy to use for heparin-free dialysis. *Kidney international*, 86(6): 1260-1267.
58. Kessler M, Gangemi C, Gutierrez Martones A, et al. (2013) Heparin-grafted dialysis membrane allows minimal systemic anticoagulation in regular

- hemodialysis patients: A prospective proof-of-concept study. *Hemodialysis International*, 17(2): 282-293.
59. Học viện Quân y (2023) Biến chứng trong lọc máu và xử trí. *Giáo trình Hồi sức Cấp cứu và Chống độc*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội, Tập 2, 320-339.
60. Lyu T, Wang L, Liu B, et al. (2018) Effect of continuous plasma filtration adsorption on treatment of severely burned patients with sepsis. *Chinese Journal of Burns*, 34(6): 370-373.
61. Mariano F, Greco D, Depetris N, et al. (2024) CytoSorb® in burn patients with septic shock and Acute Kidney Injury on Continuous Kidney Replacement Therapy was associated with improved clinical outcome and survival. *Burns*, 50(5): 1213-1222.
62. Fang Q, Qiqiang L, Man H (2020) Treatment of sepsis-associated acute kidney injury in severely burned patients using oXiris® Enhanced blood purification protocol: a single-center study. *Chin J Emerg Med*, 29(12): 1572-1576.
63. Peng J N, Luan F W, Zhao L H, et al. (2023) Observation on the efficacy of oXiris hemofilter in the treatment of severe burn complicated with sepsis and acute kidney injury. *Chin J Blood Purif*, 22(06): 406-409.
64. Li B, Guo W, Mou B, et al. (2023) Analysis of the Effect of Adsorption CRRT Filter(oXiris) in the Treatment of Severe Burn Patients with Sepsis. *Journal of Aerospace Medicine*, 34(11): 1281-1283.
65. Phạm Quốc Dũng và Lê Thị Việt Hoa (2019) Nghiên cứu hiệu quả giảm cytokine của lọc máu liên tục CVVH sử dụng màng lọc oXiris ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. *Journal of 108-Clinical Medicine and Phamarcy*, 14(2): 19-27.
66. Hoàng Tiến Đạt, Đỗ Ngọc Sơn, Bùi Thị Hương Giang, và cs. (2023) Kết quả áp dụng kỹ thuật lọc máu hấp phụ huyết tương kép (cpfa) trong điều trị

- hỗ trợ người bệnh sốc nhiễm khuẩn. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 523(2): 40-44.
67. Nguyễn Đức Lịch và Hoàng Xuân Thành (2025) Hiệu quả của lọc máu hấp phụ bằng màng lọc resin (HA330) trong điều trị bệnh nhân Sepsis. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 548(3): 382-386.
68. Khilnani G C, Tiwari P, Zirpe K G, et al. (2022) Guidelines for the use of procalcitonin for rational use of antibiotics. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 26(Suppl 2): S77.
69. Hoàng Văn Minh và Lưu Ngọc Hoạt (2020) Tính toán cỡ mẫu nghiên cứu. *Phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học sức khỏe*, Trường Đại học Y tế công cộng, Hà Nội, 3, 35.
70. David G G (2017) Sepsis in the burn patient: a different problem than sepsis in the general population. *Burns and Trauma*, 5(23): 1-10.
71. Smith B E (2013) The USCOM and Haemodynamics. *Learn Hemodynamics. Revisi*, 5: 1-20.
72. Cattermole G N, Leung P M, Ho G Y, et al. (2017) The normal ranges of cardiovascular parameters measured using the ultrasonic cardiac output monitor. *Physiological reports*, 5(6): e13195.
73. Gaies M G, Gurney J G, Yen A H, et al. (2010) Vasoactive–inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatric critical care medicine*, 11(2): 234-238.
74. Bui-Thi H D, Gia K T, Le M K (2023) Coagulation profiles in patients with sepsis/septic shock identify mixed hypo-hypercoagulation patterns based on rotational thromboelastometry: A prospective observational study. *Thrombosis Research*, 227: 51-59.
75. Khwaja A (2012) KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*, 120(4): c179-c184.

76. Lambden S, Laterre P F, Levy M M, et al. (2019) The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Critical Care*, 23(1): 374.
77. Livingston B M, Mackenzie S J, MacKirdy F N, et al. (2000) Should the pre-sedation Glasgow Coma Scale value be used when calculating Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scores for sedated patients? *Critical care medicine*, 28(2): 389-394.
78. Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, et al. (1985) Prognosis in acute organ-system failure. *Annals of surgery*, 202(6): 685.
79. Durham R M, Moran J, Mazuski J E, et al. (2003) Multiple organ failure in trauma patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 55(4): 608-616.
80. Bộ Y tế (2018) Định lượng TNF α máu. *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hóa sinh*, 434-437.
81. Bộ Y tế (2014) Định lượng Interleukin 6. *Quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hóa sinh*, 249-251.
82. Bộ Y tế (2014) Quy trình kỹ thuật lọc máu kết hợp thẩm tách liên tục. *Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hồi sức-Cấp cứu và Chống độc*, Hà Nội, 422-425.
83. Tamma P D, Aitken S L, Bonomo R A, et al. (2022) Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Clinical Infectious Diseases*, 74(12): 2089-2114.
84. Tredget E E, Shankowsky H A, Rennie R, et al. (2004) *Pseudomonas* infections in the thermally injured patient. *Burns*, 30(1): 3-26.
85. Safari S, Baratloo A, Elfil M, et al. (2016) Evidence based emergency medicine; part 5 receiver operating curve and area under the curve.

Emergency, 4(2): 111.

86. Ngô Tuấn Hưng, Nguyễn Hải An, Trần Đình Hùng, và cs. (2017) Đánh giá hiệu quả của lọc máu liên tục trong điều trị sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng nặng. *Tạp chí y học thảm họa và bỏng*, 4: 60-65.
87. Nguyễn Hải An, Trần Đình Hùng, Ngô Tuấn Hưng, và cs. (2019) Nhận xét lượng dịch truyền theo liệu pháp điều trị theo mục tiêu sớm sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng nặng tại Khoa Hồi sức Cấp cứu, Bệnh viện Bỏng Quốc gia. *Tạp chí y học thảm họa và bỏng*, 2: 28-34.
88. Cenicerros A, Pértega S, Galeiras R, et al. (2016) Predicting mortality in burn patients with bacteraemia. *Infection*, 44: 215-222.
89. Patel B M, Paratz J D, Mallet A, et al. (2012) Characteristics of bloodstream infections in burn patients: an 11-year retrospective study. *Burns*, 38(5): 685-690.
90. Mullhi R, Ewington I, Chipp E, et al. (2021) A descriptive survey of operating theatre and intensive care unit temperature management of burn patients in the United Kingdom. *International Journal of Burns and Trauma*, 11(3): 136.
91. Mann-Salinas E A, Baun M M, Meininger J C, et al. (2013) Novel predictors of sepsis outperform the American Burn Association sepsis criteria in the burn intensive care unit patient. 34(1): 31-43.
92. Chen Z, Turxun N, Ning F (2021) Meta-analysis of the diagnostic value of procalcitonin in adult burn sepsis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 30(4): 455-463.
93. Li A T, Moussa A, Gus E, et al. (2022) Biomarkers for the Early Diagnosis of Sepsis in Burns: Systematic Review and Meta-analysis. 275(4): 654-662.
94. Tan J, Li N, Gong Y, et al. (2021) Procalcitonin kinetics early after severe burn injury and its value in diagnosis of sepsis. *Burns*, 47(8): 1802-1809.
95. Jeon K, Lee N, Jeong S, et al. (2021) Immature granulocyte percentage for

- prediction of sepsis in severe burn patients: a machine learning-based approach. *BMC infectious diseases*, 21: 1-10.
96. Georgescu A M, Banescu C, Azamfirei R, et al. (2020) Evaluation of TNF- α genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression. *BMC infectious diseases*, 20: 1-11.
97. Gharamti A A, Samara O, Monzon A, et al. (2022) Proinflammatory cytokines levels in sepsis and healthy volunteers, and tumor necrosis factor-alpha associated sepsis mortality: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, 158: 156006.
98. Marano M, Fong Y, Moldawer L, et al. (1990) Serum cachectin/tumor necrosis factor in critically ill patients with burns correlates with infection and mortality. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 170(1): 32-38.
99. Cong S, Ma T, Di X, et al. (2021) Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin-6 in sepsis: a meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 21: 1-17.
100. Leone M, Einav S, Antonucci E, et al. (2023) Multimodal strategy to counteract vasodilation in septic shock. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*: 101193.
101. Phạm Kim Lê và Bùi Thị Hương Giang (2024) Đặc điểm huyết động ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn đo bằng phương pháp phân tích sóng mạch tại trung tâm hồi sức tích cực - bệnh viện bạch mai. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 534(1): 182-185.
102. Nguyễn Đức Phúc và Lương Mạnh Hùng (2023) Một số thông số huyết động ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn bằng máy USCOM. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 523(2): 170-175.
103. Branski L K, Herndon D N, Byrd J F, et al. (2011) Transpulmonary thermodilution for hemodynamic measurements in severely burned children. *Critical Care*, 15: 1-10.

104. Lavrentieva A, Voutsas V, Konoglou M, et al. (2017) Determinants of outcome in burn ICU patients with septic shock. *Journal of burn care & research*, 38(1): e172-e179.
105. Wittayachamnankul B, Apaijai N, Sutham K, et al. (2020) High central venous oxygen saturation is associated with mitochondrial dysfunction in septic shock: A prospective observational study. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(11): 6485-6494.
106. Boulain T, Garot D, Vignon P, et al. (2014) Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Critical Care*, 18: 1-12.
107. Ahmed W, Laimoud M (2021) The value of combining carbon dioxide gap and oxygen-derived variables with lactate clearance in predicting mortality after resuscitation of septic shock patients. *Critical Care Research and Practice*, 2021: 1-10.
108. Tạ Anh Tuấn và Nguyễn Thị Thu Hà (2021) Đặc điểm rối loạn đông máu trên bệnh nhi sốc nhiễm khuẩn tại khoa Điều trị tích cực Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2: 171-175.
109. Nikolaidou E, Kakagia D, Kaldoudi E, et al. (2022) Coagulation disorders and mortality in burn injury: a systematic review. *Annals of burns and fire disasters*, 35(2): 103.
110. Xu Y, Jin X, Shao X, et al. (2018) Valuable prognostic indicators for severe burn sepsis with inhalation lesion: age, platelet count, and procalcitonin. *Burns & Trauma*, 6.
111. Marck R E, Montagne H L, Tuinebreijer W E, et al. (2013) Time course of thrombocytes in burn patients and its predictive value for outcome. *Burns*, 39(4): 714-722.
112. Karki D, Dawson L, Muthukumar V, et al. (2022) Blood Indices In Adult

Acute Burn: A Window Into Milieu Interieur-The Future Biomarkers?
Annals of burns and fire disasters, 35(1): 46.

113. Palmieri T L, Caruso D M, Foster K N, et al. (2006) Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. *Critical care medicine*, 34(6): 1602-1607.
114. Kaserer A, Rössler J, Slankamenac K, et al. (2020) Impact of allogeneic blood transfusions on clinical outcomes in severely burned patients. *Burns*, 46(5): 1083-1090.
115. Palmieri T L, Holmes IV J H, Arnoldo B, et al. (2017) Transfusion requirement in burn care evaluation (TRIBE): a multicenter randomized prospective trial of blood transfusion in major burn injury. *Annals of surgery*, 266(4): 595-602.
116. Liu J, Xie H, Ye Z, et al. (2020) Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*, 21: 1-16.
117. Wu G, Xiao Y, Wang C, et al. (2017) Risk factors for acute kidney injury in patients with burn injury: a meta-analysis and systematic review. *Journal of burn care & research*, 38(5): 271-282.
118. Omiya K, Sato H, Sato T, et al. (2021) Albumin and fibrinogen kinetics in sepsis: a prospective observational study. *Critical Care*, 25(1): 436.
119. Bou Chebl R, Jamali S, Sabra M, et al. (2020) Lactate/albumin ratio as a predictor of in-hospital mortality in septic patients presenting to the emergency department. *Frontiers in medicine*, 7: 550182.
120. Pereira A G, Costa N A, Gut A L, et al. (2021) Urea to albumin ratio is a predictor of mortality in patients with septic shock. *Clinical Nutrition ESPEN*, 42: 361-365.
121. Shadvar K, Nader-Djalal N, Vahed N, et al. (2022) Comparison of lactate/albumin ratio to lactate and lactate clearance for predicting

- outcomes in patients with septic shock admitted to intensive care unit: an observational study. *Scientific Reports*, 12(1): 13047.
122. Mikkelsen M E, Shah C V, Meyer N J, et al. (2013) The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock*, 40(5): 375-381.
 123. Innocenti F, Tozzi C, Donnini C, et al. (2018) SOFA score in septic patients: incremental prognostic value over age, comorbidities, and parameters of sepsis severity. *Internal and Emergency Medicine*, 13: 405-412.
 124. Lee H G, Jang J, Choi J E, et al. (2013) Blood stream infections in patients in the burn intensive care unit. *Infection & chemotherapy*, 45(2): 194-201.
 125. Li L, Dai J X, Xu L, et al. (2018) Antimicrobial resistance and pathogen distribution in hospitalized burn patients: a multicenter study in Southeast China. *Medicine*, 97(34).
 126. Emami A, Pirbonyeh N, Keshavarzi A, et al. (2020) Three year study of infection profile and antimicrobial resistance pattern from burn patients in southwest Iran. *Infection and drug resistance*: 1499-1506.
 127. Ngô Tuấn Hưng (2019) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị sốc nhiễm khuẩn theo mục tiêu sớm trên bệnh nhân bỏng nặng*, Luận văn Thạc sỹ y học, Học viện Quân y.
 128. Campbell R E, Chen C H, Edelstein C L (2023) Overview of antibiotic-induced nephrotoxicity. *Kidney International Reports*, 8(11): 2211-2225.
 129. Hattori N, Oda S (2016) Cytokine-adsorbing hemofilter: old but new modality for septic acute kidney injury. *Renal Replacement Therapy*, 2(1): 41.
 130. Govil D, Gupta S, Srinivasan S, et al. (2017) 055 cytokine removal in sepsis: Does their levels co-relate with outcome. *Kidney International Reports*, 2(4): S26.

131. Guan M, Wang H, Tang X, et al. (2022) Continuous renal replacement therapy with adsorbing filter oXiris in acute kidney injury with septic shock: a retrospective observational study. *Frontiers in medicine*, 9: 789623.
132. Qian Fang, Liang Qiqiang, Huang Man (2020) Treatment of sepsis-associated acute kidney injury in severely burned patients using oXiris® Enhanced blood purification protocol: a single-center study. *Chin J Emerg Med*, 29(12): 1572 - 1576.
133. Matsui T, Nakano Y, Higuchi A, et al. (1997) Sequential in vitro effects and analysis using simulators of in vivo blood and urinary antimicrobial concentrations on the endotoxin release from bacteria exposed to carbapenem antibiotics. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 3(3): 139-145.
134. Te Nijenhuis L H, Gangaram-Panday N H, Specht P A, et al. (2025) Detection of hemodynamic changes in a porcine lipopolysaccharide model of systemic inflammation using dynamic light scattering measurements of the microcirculation. *Frontiers in medicine*, 12: 1522630.
135. Kellum J A, Ronco C (2023) The role of endotoxin in septic shock. *Critical Care*, 27(1): 400.
136. Ngô Tuấn Hưng, Nguyễn Hải An, Trần Đình Hùng, và cs. (2019) Hiệu quả của liệu pháp điều trị sốc nhiễm khuẩn theo mục tiêu sớm trên bệnh nhân bỏng nặng tại Khoa hồi sức cấp cứu, Bệnh Viện Bỏng Quốc gia. *Tạp chí y học thảm họa và bỏng*, 2: 35 - 43.
137. Rech M A, Mosier M J, McConkey K, et al. (2019) Outcomes in burn-injured patients who develop sepsis. *Journal of burn care & research*, 40(3): 269-273.
138. Meng J-b, Lai Z-z, Xu X-j, et al. (2016) Effects of Early Continuous Venovenous Hemofiltration on E-Selectin, Hemodynamic Stability, and

Ventilatory Function in Patients With Septic-Shock-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *BioMed Research International*, 2016(1): 7463130.

139. Trần Duy Anh (2023) Hội chứng rối loạn chức năng đa tạng. *Giáo trình hồi sức cấp cứu và chống độc*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, Hà Nội, 1, 57 - 83.

PHỤ LỤC

- 1. Biên bản hội đồng đạo đức**
- 2. Bệnh án nghiên cứu**
- 3. Phân loại mức độ bỏng**
- 4. Các phương pháp chẩn đoán diện tích, độ sâu tổn thương bỏng, bỏng hô hấp**
- 5. Các đợt sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân nghiên cứu**
- 6. Thang điểm APACHE II**
- 7. Thang điểm SOFA**
- 8. Các giá bình thường các thông số huyết động đo bằng máy USCOM**
- 9. Quy trình định lượng Interleukin-6, TNF- α**
- 10. Quy trình định lượng nội độc tố**
- 11. Phác đồ chống đông sử dụng trong nghiên cứu**
- 12. Danh sách bệnh nhân nghiên cứu**

PHỤ LỤC I: BIÊN BẢN HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC

HỌC VIỆN QUÂN Y
HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC
TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH
Số: 18/2023/CNChT-HĐĐĐ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập- Tự do – Hạnh phúc
Hà Nội, ngày 10 tháng 01 năm 2023

CHỨNG NHẬN Chấp thuận đề cương nghiên cứu

Căn cứ Quyết định số 3466/QĐ-HVQY ngày 20 tháng 9 năm 2022 của Giám đốc Học viện về việc kiện toàn thành viên Hội đồng, thành viên thay thế và ban thư ký Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học cấp cơ sở Học viện Quân y nhiệm kỳ 2018 – 2023;

Căn cứ Quy chế tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Học viện Quân y nhiệm kỳ 2018 – 2023;

Căn cứ biên bản họp hội đồng cấp cơ sở ngày 29/12/2022;

Căn cứ bản giải trình của nghiên cứu viên chính;

Xét đề nghị của thường trực Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Học viện Quân y nhiệm kỳ 2018 – 2023.

Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Học viện Quân y chấp thuận

A. Khía cạnh khoa học và đạo đức đối với nghiên cứu:

1. Tên nghiên cứu: “Nghiên cứu hiệu quả của liệu pháp lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ điều trị sốc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân bỏng nặng”

2. Nghiên cứu viên chính: ThS. Ngô Tuấn Hưng

3. Tổ chức chủ trì: Học viện Quân y

4. Địa điểm triển khai: Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

5. Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân bỏng nặng tuổi từ 16 đến 60 đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu.

6. Thời gian nghiên cứu:

Từ tháng 01/2023 đến tháng 12/2025



B. Cho phép sử dụng các tài liệu sau trong nghiên cứu nêu trên:

STT	Tên tài liệu	Phiên bản/Ngày
I. HỒ SƠ NGHIÊN CỨU		
1.	Thuyết minh đề tài	Tiếng Việt, phê duyệt ngày 10/01/2023
2.	Chiến lược tuyển chọn và bảo vệ đối tượng nghiên cứu là con người	Tiếng Việt, phê duyệt ngày 10/01/2023
3.	Hồ sơ nghiên cứu	Tiếng Việt, phê duyệt ngày 10/01/2023
4.	Phiếu cung cấp thông tin cho đối tượng tham gia nghiên cứu	Tiếng Việt, phê duyệt ngày 10/01/2023
5.	Đơn tình nguyện tham gia nghiên cứu	Tiếng Việt, phê duyệt ngày 10/01/2023
6.	Quy trình tuyển chọn đối tượng và thu thập phiếu cung cấp thông tin và chấp thuận tham gia nghiên cứu	Tiếng Việt, phê duyệt ngày 10/01/2023
7.	Quy trình theo dõi, đánh giá, xử trí biến cố bất lợi	Tiếng Việt, phê duyệt ngày 10/01/2023
II. HỒ SƠ NGHIÊN CỨU VIÊN		
8.	Lý lịch khoa học và chứng chỉ chuyên môn của chủ nhiệm đề tài	Tiếng Việt, phê duyệt ngày 10/01/2023
9.	Bản cam kết thực hiện theo đúng các nguyên tắc về đạo đức trong nghiên cứu của nhà nghiên cứu	Tiếng Việt, phê duyệt ngày 10/01/2023

Ngày chấp thuận: ngày 10/01/2023

Nghiên cứu viên chính có trách nhiệm:

- Tuân thủ đề cương nghiên cứu được phê duyệt, các quy trình thực hiện chuẩn, các nguyên tắc GCP, các quy định của pháp luật hiện hành về đạo đức nghiên cứu.

- Báo cáo Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học các biến cố bất lợi theo đúng các hướng dẫn và quy định hiện hành.

- Báo cáo Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học xem xét và chấp thuận những thay đổi, sai lệch hay chỉnh sửa đề cương đã được phê duyệt và mẫu chấp thuận tham gia nghiên cứu, các tài liệu cung cấp thông tin cho đối tượng tham gia nghiên cứu trước khi áp dụng trong nghiên cứu, trừ trường hợp rõ ràng cần thiết thay đổi để loại trừ nguy cơ trực tiếp cho đối tượng.

- Báo cáo tiến độ triển khai nghiên cứu cho Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học 10 ngày trước ngày hết hạn của giấy chấp thuận này hoặc khi có yêu cầu của Hội đồng.

- Thông báo về việc ngừng nghiên cứu, kết thúc nghiên cứu trước thời hạn hoàn thành dự kiến, lý do của việc kết thúc sớm./.

**TM. HỘI ĐỒNG
CHỦ TỊCH**



GS.TS. Đồng Khắc Hưng

**XÁC NHẬN CỦA TỔ CHỨC CHỦ TRÌ
GIẢI ĐỘC**



Thiếu tướng Nguyễn Xuân Kiên

Nơi nhận:

- Nghiên cứu viên chính;
- Tổ chức chủ trì;
- Cơ quan chủ quản;
- Lưu: J6; HĐĐĐ. C05.



PHỤ LỤC II: BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

ĐỀ TÀI: NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA LIỆU PHÁP LỌC MÁU LIÊN TỤC BẰNG MÀNG LỌC HẤP PHỤ ĐIỀU TRỊ SỐC NHIỄM KHUẨN TRÊN BỆNH NHÂN BỎNG NẶNG

Số vào viện:

I. Hành chính

Họ và tên bệnh nhân:

Giới:

Tuổi:

Địa chỉ liên lạc:

Điện thoại:

Chẩn đoán:

Ngày vào viện:

Ngày ra viện:

Kết quả điều trị:

Tử vong/Sống

Các thời điểm thu thập số liệu:

T₁: Thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn

T₂: Thời điểm lọc máu.

T₃: Thời điểm thực hiện lọc máu tĩnh mạch – tĩnh mạch được 6 giờ

T₄: Thời điểm thực hiện lọc máu tĩnh mạch – tĩnh mạch được 12 giờ

T₅: Thời điểm thực hiện lọc máu tĩnh mạch – tĩnh mạch được 24 giờ.

T₆: Thời điểm thực hiện lọc máu tĩnh mạch – tĩnh mạch được 48 giờ.

II. Tiền sử: khoẻ mạnh

III. Nội dung nghiên cứu

3.1. Xác định một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sốc nhiễm khuẩn

**** Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu***

- Thời gian vào viện sau bỏng (giờ):
- Tác nhân bỏng:
- Diện tích bỏng:
- Diện tích bỏng sâu:
- Bỏng hô hấp:
- Thở máy:

**** Đặc điểm lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn***

- Thời điểm chẩn đoán SNK sau bỏng (ngày):
- Số tạng suy:
- Nhiệt độ/Mạch/MAP:
- Tần số thở/MV:
- Số lượng nước tiểu/h:
- Bụng chướng:
- Dịch tồn dư dạ dày:
- Tiêu chảy không kiểm soát được:
- Sử dụng insulin:
- Đặc điểm tổn thương bỏng:
- + Hoại tử bỏng:
- + Da lành cạnh vết thương xung huyết:
- + Hoại tử thứ phát:
- + Tổn thương tiết dịch:
- + Tổ chức hạt xấu:
- + Da ghép chết:

** Đặc điểm cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn*

- Tim mạch:

CO/CI/INO:

SVI (35-65)/FTc (350-450):

SVRI (1700-2400):

- Oxy hoá máu:

ScvO₂/P/F:

- Khí máu:

pH/PaCO₂/PaO₂:

Na/K/Ca:

Glu/Lactac:

HCO₃/BE:

- Huyết học:

WBC : NEU% : N: L:

RBC : HGB : HCT:

- Đông máu:

PLT :

PT(%) : INR :

APTT(s) : FiB:

- Sinh hoá:

Urê (máu) : Creatinin(máu) :

Protein TP[Máu] : Albumin [Máu] :

AST(GOT) [Máu] : ALT(GPT) [Máu] :

PCT [Máu] :

Bilirubin TT [Máu] : Bilirubin TP [Máu] :

- Căn nguyên sốc nhiễm khuẩn:

+ Cây máu :

+ Cây khuẩn :

- Kết quả kháng sinh đồ:

3.2. Đánh giá hiệu quả của liệu pháp lọc máu liên tục bằng màng lọc hấp phụ trên bệnh nhân bỏng nặng có biến chứng sốc nhiễm khuẩn

- Các thông số cuộc lọc:

Thời gian lọc máu sau SNK (giờ):

Số quả lọc (quả):

Tổng thời gian lọc (giờ):

Tốc độ dịch (ml/kg/giờ):

- Thay đổi các chỉ số toàn thân, tim mạch, hô hấp

Chỉ số	T2	T3	T4	T5	T6
Thân nhiệt					
Mạch (Lần/phút)					
MAP (mmHg)					
Nor					
Adre					
Dobu					
Tần số thở					
MV					
FiO2					
Nước tiểu					
CO					
CI					
INO					
SVI					

FTc					
SVRI					
ScvO ₂					
PaO ₂ /FiO ₂					
VIS					

- Thay đổi khí máu

Chỉ số	T3	T4	T5	T6
pH				
PaCO ₂				
PaO ₂				
Na ⁺				
K ⁻				
Ca ²⁺				
Glucose				
Lactac				
Hct				
HCO ₃ ⁻				
BE ⁻				

- Thay đổi các chỉ số huyết học, đông máu, sinh hóa

Chỉ số	T4	T5	T6
BC			
N%			
HC			
HST			
HCT			
TC			
PT			
INR			
APTT			
APTT-R			
FIB			
Ure			
Creatinin			
Pro			
Al			
GOT			
GPT			
PCT			
Bili TP			
Bili TT			

- Thay đổi số tạng suy

Chỉ số	T4	T5	T6
Số tạng suy			

- Thay đổi nồng độ endotoxin và IL máu

Chỉ số	T1	T3	T5
Endotoxin			
TNF-alpha			
IL-6			

+ Thời gian thoát sốc (giờ):

+ Thời gian điều trị hồi sức (Ngày):

+ Thời gian nằm viện (ngày):

+ Thời gian thở máy (ngày):

+ Thời gian tử vong từ khi chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn (ngày):

+ Nguyên nhân tử vong:

+ Chi phí điều trị:

IV. Biến cố bất lợi

- Biến chứng về kỹ thuật lọc máu: Không

Hà Nội, ngày tháng năm 20...

CHỈ HUY KHOA

NGHIÊN CỨU VIÊN

PHỤ LỤC III

PHÂN LOẠI MỨC ĐỘ BỎNG

1. Bỏng nặng

Bỏng nặng khi bệnh nhân được điều trị tại trung tâm/khoa bỏng và có một trong các triệu chứng sau:

- Bỏng độ II và III $\geq 10\%$ DTCT ở bệnh nhân < 10 tuổi hoặc > 50 tuổi
- Bỏng độ II và III $\geq 20\%$ DTCT ở bệnh nhân khác
- Bỏng sâu $\geq 5\%$ DTCT
- Bỏng ở mặt, tay, chân, mắt, tai hoặc tầng sinh môn có thể dẫn đến hạn chế chức năng vận động hoặc ảnh hưởng đến thẩm mỹ
- Bỏng do điện cao thế, bao gồm do sét đánh
- Có bỏng hô hấp hoặc có chấn thương kết hợp
- Bỏng do hóa chất
- Bệnh nhân có bệnh kết hợp làm tăng nguy cơ tử vong (đái tháo đường hoặc bệnh tim phổi có triệu chứng).

2. Bỏng vừa

Bỏng vừa khi bệnh nhân được điều trị tại trung tâm/khoa bỏng và có một trong các triệu chứng sau:

- Bỏng độ II và III $< 10\%$ DTCT ở bệnh nhân < 10 tuổi hoặc > 50 tuổi.
- Bỏng độ II và III $< 20\%$ DTCT ở bệnh nhân khác.
- Không bị bỏng ở các vị trí ảnh hưởng đến chức năng.
- Không phải bỏng điện cao thế, không có bỏng hô hấp hoặc có bệnh lý kết hợp từ trước.

3. Bỏng nhẹ

Bỏng nhẹ khi bệnh nhân được điều trị ngoại trú và có một trong các triệu chứng sau:

- Bệnh nhân bỏng người lớn $\leq 15\%$ DTCT.
- Bệnh nhân bỏng trẻ em $\leq 10\%$ DTCT.

PHỤC LỤC IV
CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN ĐIỆN TÍCH, ĐỘ SÂU TỔN
THƯƠNG BỎNG, BỎNG HÔ HẤP

** Phương pháp chẩn đoán điện tích bỏng:* ở bệnh nhân bỏng diện rộng, chúng tôi sử dụng đồng thời hai phương pháp:

- Phương pháp con số 9 của Wallace:

+ Đầu mặt cổ: 9%

+ Một chi trên: 9%

+ Thân trước: $9 \times 2 = 18\%$

+ Thân sau (gồm cả lưng, mông): $9 \times 2 = 18\%$

+ Một chi dưới: $9 \times 2 = 18\%$

+ Tầng sinh môn: 1%.

- Phương pháp chẩn đoán điện tích 1 - 3 - 6 - 9 của Lê Thế Trung:

+ Diện tích 1%: Cổ, gáy, một bàn tay (gan bàn tay hoặc mu bàn tay), tầng sinh môn.

+ Diện tích 3%: Da đầu có tóc, da mặt, một cánh tay, một cẳng tay, một bàn chân.

+ Diện tích 6%: Hai mông, một cẳng chân.

+ Diện tích 9%: Một chi trên, một đùi.

+ Diện tích 18%: Thân trước (bao gồm ngực, bụng), thân sau (gồm lưng và mông), một chi dưới.

** Chẩn đoán độ sâu tổn thương bỏng*

Trong nghiên cứu sử dụng phân bỏng thành 5 độ của Lê Thế Trung

- Bỏng nông gồm độ I, II, III: tổn thương bỏng ở lớp biểu bì hoặc trung bì, tự liền được nhờ quá trình biểu mô hoá.

+ Bỏng độ I (viêm da cấp) không cộng vào diện tích chẩn đoán

+ Bỏng độ II:

Tổn thương các lớp biểu bì, nhưng lớp tế bào mầm, màng đáy hầu như

còn nguyên vẹn.

Xuất hiện nốt phỏng do thoát huyết tương qua thành mạch trung bì, thẩm lên lớp biểu bì, bóc tách tế bào mầm còn nguyên vẹn với lớp biểu bì phía trên bị tổn thương tạo thành.

Đặc điểm nốt phỏng: Vòm mỏng, dịch trong, vàng nhạt, đáy nốt phỏng màu hồng, ướt, thẩm dịch xuất tiết, tăng cảm. Nốt phỏng có thể hình thành sớm hay muộn, sau 3-4 ngày dịch nốt phỏng một phần hấp thu, phần bay hơi còn lại albumin đông đặc trong nốt phỏng.

Tự khỏi sau 8 – 12 ngày, không để lại sẹo, nền da nhạt màu hơn da lành
+ Bỏng độ III:

Tổn thương toàn bộ lớp biểu bì, tới phần trung bì và các phần phụ của da

Bỏng trung bì nông (III_n): tổn thương lớp nhú trung bì nhưng ống lông, tuyến mồ hôi, tuyến bã còn nguyên vẹn. Tổn thương đặc trưng là nốt phỏng với các tính chất: vòm dày hơn vòm phỏng độ II, đáy nốt phỏng đỏ, hồng xám, tăng cảm, dịch nốt phỏng đặc, màu hồng, khi thôi ấn ép, máu lưu thông trở lại tốt. Tự khỏi do biểu mô hoá trong vòng 15-30 ngày, nền da đậm màu hơn da lành.

Bỏng trung bì sâu (III_s): tổn thương tới lớp lưới trung bì, chỉ còn phần sâu tuyến mồ hôi. Lâm sàng phong phú, nhiều dạng tổn thương: có thể gặp nốt phỏng vòm dày, nền trắng bệch hoặc xám, tím sẫm, khi thôi ấn ép máu lưu thông trở lại kém hoặc không có. Một số trường hợp dưới dạng đám da hoại tử (hay gặp hoại tử ướt) tuy nhiên còn cảm giác (đau, nóng lạnh), da không bị nhăn nhúm, không có hình lưới mao mạch huyết tắc, tiêm chất màu vẫn có phát huỳnh quang rải rác. Sau 12-14 ngày hoại tử rụng, hình thành đảo biểu mô rải rác, lấm tấm, trắng hồng, óng ánh. Khỏi trong vòng 30-45 ngày, để lại sẹo xấu dễ co kéo, phì đại. Khả năng tự liền không còn khi các đảo biểu mô bị hoại tử thứ phát do viêm mủ, rối loạn tuần hoàn (tì đờ)

- Bỏng sâu gồm độ IV, V: tổn thương toàn bộ lớp da, dưới da, các tạng. Tổn thương nếu diện tích nhỏ có thể tự liền sẹo.

+ Bỏng độ IV: Tổn thương toàn bộ da (biểu bì, trung bì, hạ bì), các tổ chức biểu mô của da đều bị huỷ hoại

. Hoại tử ướt: Thường do nhiệt độ tiếp xúc không cao (50 – 58 độ C) nhưng thời gian tiếp xúc kéo dài. Hay gặp trong bỏng do nhiệt ướt, bỏng do vôi tôi nóng...Biểu hiện đám da trắng bệch, đỏ xám, hoa vân, gồ cao so da lành, sờ có cảm giác ướt, mềm. Bờ mép nề xung huyết lan rộng, mất cảm giác đau. Diễn biến: Viêm mủ, hoại tử chuyển màu sẫm, sau đó tan rữa, bong và rụng từ ngày 15 - 20, dưới lớp hoại tử là lớp mỡ, dịch mủ xám đục, sau đó hình thành mô hạt

. Hoại tử khô:

Thường do nhiệt độ tiếp xúc cao (65 – 70 độ C) nhưng thời gian tiếp xúc ngắn. Hay gặp trong bỏng lửa, bỏng do axit...

Biểu hiện lâm sàng: Đám da hoại tử khô chắc, màu đen hoặc vàng, lõm so với da lành. Sờ khô, cứng, thô ráp, xung quanh viêm nề ít hơn so với hoại tử ướt. Có thể thấy hiện tượng lấp quẩn: qua lớp hoại tử thấy hình lưới mao mạch dưới da tắc, đông vón. Mất cảm giác đau. Bỏng kín chu vi chỉ thể có thể gây chèn ép làm hạn chế máu nuôi dưỡng ngoại vi.

Diễn biến: Không tan rữa mà khô hết và rụng cả mảng sau đó hình thành mô hạt phía dưới. Cũng có trường hợp hoại tử khô chuyển thành hoại tử ướt rồi hoá mủ và rụng để hình thành mô hạt

+ Bỏng độ V

. Tổn thương toàn bộ lớp da và các bộ phận khác dưới da như cân, gân, cơ, xương khớp, mạch máu, thần kinh và nội tạng.

. Hay gặp ở những bệnh nhân bị bỏng khi lên cơn động kinh, bỏng do dòng điện, bỏng Phốtpho, Napan

** Phương pháp chẩn đoán bỏng hô hấp*

Chẩn đoán bỏng hô hấp dựa theo 11 dấu hiệu của Marek K và cs. (2007). Theo đó, khi BN có trên 3 dấu hiệu sau đây trở lên được coi là nghi ngờ bỏng hô hấp và tiến hành nội soi hô hấp để chẩn đoán xác định:

- Hoàn cảnh bị bỏng: Bỏng lửa hoặc nổ khí ga trong phòng kín...
- Bỏng vùng mặt.
- Lông mũi, lông mi, lông mày cháy.
- BN khó thở: Thở nhanh, thở rít, huy động các cơ hô hấp phụ.
- Khạc ra đờm màu bồ hóng – có muội than.
- BN hốt hoảng, lo lắng, mất phương hướng.
- Rối loạn ý thức, hôn mê.
- Giọng nói khàn.
- Khám vùng hầu họng phù nề xung huyết, có nốt phỏng, trợt do tổn thương.
- $SpO_2 < 90\%$
- $PaO_2 < 70 \text{ mmHg}$

PHỤ LỤC V
CÁC ĐỘT SỐC NHIỄM KHUẨN TRÊN BỆNH NHÂN NGHIÊN
CỨU

STT	Họ và tên	Giới	Tuổi	Tử vong	Sốc đợt 1	Sốc đợt 2	Sốc đợt 3
1	Phạm Văn N.	1	34	1	Có	Có	Không
2	Lê Duy T.	1	39	1	Có	Không	Không
3	Đoàn Ngọc H.	1	38	1	Có	Có	Không
4	Tổng Văn D.	1	49	1	Có	Không	Không
5	Nguyễn Thị Thanh H.	0	33	1	Có	Không	Không
6	Vi Văn P.	1	39	1	Có	Có	Không
7	Tổng Ngọc B.	1	49	0	Có	Có	Không
8	Thào Thị S.	0	42	1	Có	Có	Không
9	Đèo Văn H.	1	41	1	Có	Có	Có
10	Lò Thị D.	0	30	0	Có	Không	Không
11	Trần Văn D.	1	28	1	Có	Không	Không
12	Vũ Đình D.	1	29	1	Có	Có	Không
13	Nguyễn Tuấn V.	1	24	1	Có	Có	Không
14	Vũ Văn D.	1	33	0	Có	Không	Không
15	Nguyễn Doãn C.	1	38	0	Có	Có	Không
16	Trịnh Ngọc Q.	1	23	0	Có	Không	Không
17	Trần Hữu P.	1	38	1	Có	Không	Không
18	Vũ Thị L.	0	36	1	Có	Không	Không
19	Vũ Thế H.	1	43	1	Có	Không	Không
20	Nguyễn Văn T.	1	25	1	Có	Không	Không
21	Nguyễn Thị T.	0	28	0	Có	Không	Không
22	Mai Quốc H.	1	24	1	Có	Có	Không
23	Nguyễn Thế D.	1	42	0	Có	Không	Không
24	Phạm Văn H.	1	43	1	Có	Có	Có
25	Trần Chí V.	1	37	0	Có	Không	Không
26	Phan Văn V.	1	37	1	Có	Không	Không

STT	Họ và tên	Giới	Tuổi	Tử vong	Sốc đợt 1	Sốc đợt 2	Sốc đợt 3
27	Trương Quốc B.	1	22	1	Có	Có	Không
28	Chu Bách T.	1	39	0	Có	Không	Không
29	Phạm Văn V.	1	25	1	Có	Có	Không
30	Vũ Hoàng D.	1	17	0	Có	Không	Không
31	Lò Văn H.	1	40	1	Có	Có	Không
32	Ngân Văn T.	1	30	0	Có	Không	Không
33	Vừ Mí C.	1	16	0	Có	Không	Không
34	Lê Văn C.	1	59	1	Có	Có	Không
35	Nguyễn Văn H.	1	42	0	Có	Không	Không
36	Nguyễn Văn T.	1	57	0	Có	Không	Không
37	Đào Văn P.	1	47	1	Có	Không	Không
38	Vũ Nguyễn Ngọc M.	1	18	0	Có	Không	Không

Giới: 1 – Nam; 0 – Nữ
Tử vong: 1 – Có; 0 - Không

PHỤ LỤC VI

ĐIỂM APACHE II

A: Điểm sinh lý cấp	Khoảng bất thường cao					Khoảng bất thường thấp			
Các biến sinh lý	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Thân nhiệt (trực tràng) (°C)	>41	39–40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	<29,0
Áp lực ĐMTB (mmHg)	>160	130–159	110–129		70–109		50–69		<49
Đáp ứng nhịp tim-tâm thất	>180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	<39
Tần số thở không thông khí và có thông khí	>50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		<5
Oxygen: A-aDO ₂ hoặc PaO ₂ (mmHg) FiO ₂ ≥ 0,5, tính A-aDO ₂ FiO ₂ < 0,5, dùng PaO ₂	>500	350–499	200–349		<200 PaO ₂ >70	PaO ₂ 61–70		PaO ₂ 55–60	PaO ₂ <55
pH máu động mạch	>7,7	7,6–7,69		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,15
HCO ₃ máu chỉ khi không có ABGs	>52	41,5–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	<15
Natri máu (mmol/l)	180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	<110

Kali máu (mmol/l)	>7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
Creatinin máu (mg/dl)	>3,5	2,0–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
Hematocrit (%)	>60		50–50,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20
Bạch cầu (x1000/μl)	>40		20–39,9	15–19,9	30–14,9		1–2,9		<1
Điểm hôn mê Glasgow	Điểm = 15 – điểm Glasgow thực sự								
B: Điểm tuổi		C: Điểm bệnh mạn tính							
Tuổi (năm)	Điểm	Tiền căn			Điểm cho PT chương trình		Điểm cho PT cấp cứu và không cấp cứu		
≥ 44	0	Gan: sinh thiết có xơ gan và ghi nhận tăng áp lực cửa hoặc từng có đợt suy gan			2		5		
45 – 54	2	Tim mạch: NYHA IV			2		5		
55 – 64	3	Hô hấp: COPD nặng, tăng CO ₂ , dùng oxy tại nhà, tăng áp phổi			2		5		
65 – 74	5	Lọc thận mạn			2		5		
≥ 75	6	Suy giảm miễn dịch			2		5		

PHỤ LỤC VII
ĐIỂM SOFA

Điểm	0	1	2	3	4
Hô hấp PaO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 + hỗ trợ hô hấp	≤ 100 + hỗ trợ hô hấp
Đông máu 10 ³ /mL tiểu cầu	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Gan (bilirubin μmol/L)	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Tim mạch (huyết áp, thuốc vận mạch μ/Kg/1phút)	Không tụt huyết áp	HATB <70 mmHg	Dopa ≤ 5 hoặc dung dobu	Dopa > 5 hoặc adre ≤ 0,1 hoặc nora ≤ 0,1	Dopa ≤ 5 hoặc adre > 0,1 hoặc nora > 0,1
Thần kinh Điểm Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Thận creatinin (μ/L) hoặc lượng nước tiểu	< 110	110-170	171-299	300-440 hoặc < 500 mL/24 giờ	> 440 hoặc < 500 mL/24 giờ

Ghi chú: Ghi chú: Thuốc vận mạch được sử dụng ít nhất 1 giờ, liều được tính theo μg/kg/phút. Dopa=Dopamine, Dobu=Dobutamine, Epi=Epinephrin, Norepi=Norepinephrin

PHỤ LỤC VIII

CÁC GIÁ TRỊ BÌNH THƯỜNG CÁC THÔNG SỐ HUYẾT ĐỘNG ĐO

BẰNG MÁY USCOM

Age	0 - 2 ¹	2 - 5	5 - 10	10 - 16	16 - 60	>60
Vpk (m/s) AV	1.1-1.6	1.1-1.6	1.1-1.6	1.1-1.6	1.1-1.4	0.9-1.3
Vpk (m/s) PV	0.8-1.4	0.8-1.4	0.8-1.4	0.8-1.4	0.8-1.2	0.7-1.1
MD (m/min) AV	18-30	18-30	18-28	16-26	15-25	14-22
MD (m/min) PV	14-24	14-24	14-22	12-20	11-22	10-20
HR (bpm)	110-140	85-115	75-105	65-100	55-85	60-90
ET%	40-60	40-60	35-50	35-45	30-45	35-50
FTc (ms) AV	300-375	300-375	325-400	350-400	400-450	425-475
FTc (ms) PV	325-400	325-400	350-425	350-425	400-475	450-525
SV (ml/kg)	1.5-2.25	1.5-2.4	1.25-2.2	1.25-1.75	1.1-1.75	0.9-1.4
SVI (ml/m ²)	36-45	40-55	40-60	40-60	35-65	30-55
CO (l/min)	2.5-3.5	2.5-4	2.8-5	3.5-7.5	3.5-8	2.5-6
CI (l/min/m ²) ²	4.2-5.5	3.5-5	3.5-5	3.2-4.8	2.8-4.2	2.4-3.6
SVR (d.s.cm ⁻⁵)	1500-2000	1500-2000	1200-1800	900-1500	800-1600	1000-1800
SVRI (d.s.cm ⁻⁵ m ²)	800-1200	1000-1600	1000-2000	1100-2300	1800-3200	2000-3400
DO ₂ (ml/min) ²	500-700	500-800	560-1000	700-1500	700-1600	500-1200
DO ₂ I (ml/min/m ²) ²	800-1100	700-1000	700-1000	650-950	550-850	480-720

PHỤ LỤC IX

QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG IL-6, TNF- α

*** Nguyên lý**

ELISA là xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme dựa trên nguyên tắc chung là sự kết hợp đặc hiệu giữa kháng nguyên và kháng thể, trong đó kháng thể được gắn với một enzyme. Khi cho thêm cơ chất thích hợp vào phản ứng, enzyme sẽ thủy phân cơ chất thành một chất có màu. Sự xuất hiện màu chứng tỏ đã xảy ra phản ứng đặc hiệu giữa kháng nguyên với kháng thể và thông qua việc đo mật độ quang mà biết được nồng độ kháng nguyên hay kháng thể cần phát hiện.

Trong nghiên cứu này sử dụng kit ELISA của phương pháp ELISA - Sandwich. Các khay đĩa Microplate được cung cấp trong các bộ kit này được phủ một loại kháng thể đặc hiệu với IL-10 hoặc IL-6. Cho các mẫu chuẩn hoặc mẫu thử vào các giếng của khay đĩa Microplate thích hợp, chúng sẽ kết hợp với kháng thể đặc hiệu. Sau đó, cho thêm một kháng thể liên hợp với enzyme đặc hiệu đối với kháng nguyên vào mỗi giếng của khay đĩa Microplate và ủ.

Rửa sạch các thành phần tự do. Thêm dung dịch cơ chất vào mỗi giếng, chỉ những giếng chứa kháng nguyên và kháng thể của nó liên hợp với enzyme mới xuất hiện màu xanh, sau khi thêm dung dịch dừng phản ứng những giếng này chuyển sang màu vàng.

Đo mật độ quang (OD) ở bước sóng 450 nm. Giá trị OD tỉ lệ với nồng độ của chất cần đo. Tính nồng độ các chất trong các mẫu bằng cách so sánh OD của các mẫu với đường cong chuẩn dựa trên phương trình đường chuẩn được lập.

*** Định lượng IL-6**

Bước 1. Phủ kháng thể, chuẩn bị mẫu thử, mẫu chuẩn:

+ Phủ kháng thể đặc hiệu:

Pha loãng kháng thể gắn (Capture antibody) được cung cấp 250 lần với dung dịch gắn (coating Buffer 1X). Cho 100 μ L dung dịch kháng thể gắn vào mỗi giếng của đĩa 96, ủ qua đêm ở nhiệt độ 4⁰C, trên một máy lắc với tốc độ 300 vòng/phút.

Sau khi ủ, loại bỏ dung dịch trong các đĩa giếng, thực hiện quy trình rửa 3 lần với > 250 μ L/mỗi giếng dung dịch rửa 1X (Wash Buffer 1X).

Khóa kháng thể gắn trên bề mặt các giếng bằng 200 μ L dung dịch ELISA/ELISPOT 1X, ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, trên một máy lắc với tốc độ 300 vòng/phút.

Loại bỏ dung dịch ELISA/ELISPOT 1X, rửa lại 1 lần với dung dịch rửa 1X.

Quy định vị trí các giếng trắng, giếng chuẩn và giếng các mẫu thử trên đĩa theo sơ đồ.

+ Chuẩn bị mẫu thử:

Đưa các mẫu huyết tương đã lưu trong tủ âm sâu 80⁰C ra rã đông ở nhiệt độ phòng (18 - 25⁰C).

+ Chuẩn bị mẫu chuẩn:

Pha loãng các mẫu chuẩn: Từ nồng độ chuẩn pha loãng thành các nồng độ theo hướng dẫn.

Bước 2. Đưa mẫu chuẩn, mẫu trắng, các mẫu thử vào giếng của đĩa 96 giếng theo sơ đồ mẫu:

- Cho 100 μ L dung dịch chuẩn vào các giếng chuẩn (standard wells).
- Cho 100 μ L dung dịch ELISA/ELISPOT 1X vào các giếng trắng (blank wells).
- Đậy nắp và ủ ở nhiệt độ phòng (18 – 25⁰C) trong 2 giờ trên một máy lắc với tốc độ 300 vòng/phút.

Bước 3. Rửa: Thực hiện qui trình rửa 4 lần.

Bước 4: Ủ với kháng thể phát hiện (Detection Antibody)

Thêm 100 μL dung dịch Detection Antibody 1X vào mỗi giếng. Đậy nắp và ủ ở nhiệt độ phòng ($18 - 25^\circ\text{C}$) trong 1 giờ trên một máy lắc với tốc độ 300 vòng/phút.

Bước 5. Rửa: Thực hiện qui trình rửa 4 lần.

Bước 6. Ủ với Streptavidin-HRP.

Thêm 100 μL Streptavidin-HRP vào mỗi giếng. Đậy nắp và ủ ở nhiệt độ phòng ($18 - 25^\circ\text{C}$) trong 30 phút trên một máy lắc với tốc độ 300 vòng/phút.

Bước 7. Rửa: Thực hiện qui trình rửa 6 lần.

Bước 8. Ủ với cơ chất lên màu (TMB Substrate)

Cho thêm 100 μL dung dịch TMB Substrate vào mỗi giếng. Đậy nắp và ủ ở nhiệt độ phòng ($18 - 25^\circ\text{C}$) trong 15 phút, tránh ánh sáng.

Bước 9. Cho thêm 100 μL dung dịch dừng phản ứng (Stop Solution) vào mỗi giếng. Đọc kết quả ngay ở bước sóng 450 nm.

*** Định lượng TNF- α**

- Chuẩn bị thuốc thử & thiết bị

- + Đưa tất cả dung dịch về nhiệt độ phòng ($20 - 25^\circ\text{C}$) trước khi chạy.

- + Pha Wash Buffer 1 $\times$: 16 mL dung dịch 25 $\times$ + 384 mL nước khử ion.

- + Pha Streptavidin-HRP 1 $\times$: 10 μL dung dịch 100 $\times$ + 1 mL diluent (mỗi strip 8 giếng).

- + Dụng cụ: micropipette, đầu côn sạch, máy rửa plate, máy đọc ELISA (450 nm).

- Chuẩn bị đường chuẩn TNF- α

- + Hoàn nguyên chuẩn đông khô bằng Standard Diluent $\rightarrow$ 2.000 pg/mL, chờ tan 10 phút.

- + Pha loãng nối tiếp để tạo dãy: 1.000 – 500 – 250 – 125 – 62,5 – 31,2 – 15,6 – 0 pg/mL.

- Chuẩn bị mẫu thử

+ Pha loãng huyết tương bằng Standard Diluent (1:2 đến 1:10) tùy mức TNF- α dự kiến.

+ Ghi rõ hệ số pha loãng (DF).

- Tiến hành ELISA (tổng thời gian ~4 giờ)

1	Nạp mẫu	Thêm 50 μ L Incubation Buffer vào mỗi giếng dùng cho huyết tương $\rightarrow$ thêm 100 μ L mẫu hoặc chuẩn.	Ủ 2 giờ
2	Rửa	Rửa 4 lần bằng Wash Buffer 1 $\times$	
3	Thêm Biotin-Conjugate	100 μ L/giếng (trừ blank)	Ủ 1 giờ
4	Rửa	4 lần	
5	Thêm Streptavidin-HRP	100 μ L/giếng (trừ blank)	Ủ 30 phút
6	Rửa	4 lần	
7	Thêm TMB	100 μ L/giếng, ủ trong tối	30 phút
8	Dừng phản ứng	100 μ L/giếng (màu chuyển vàng)	Đọc kết quả

- Đọc & xử lý dữ liệu

+ Đọc ở bước sóng 450 nm, trừ blank.

+ Vẽ đường chuẩn 4-PL ($x = \log$ nồng độ, $y = OD$).

+ Tính nồng độ mẫu theo đường chuẩn rồi nhân DF $\rightarrow$ pg/mL.

PHỤ LỤC X

ĐỊNH LƯỢNG NỘI ĐỘC TỔ

1. Nguyên lý

Thuốc thử LAL (Limulus Amebocyte Lysate) phản ứng đặc hiệu với nội độc tố (*endotoxin*). Phản ứng tạo ra sự chuyển màu vàng do hoạt hóa enzym chromogen, được đo liên tục theo thời gian (kinetic) ở bước sóng 405–410 nm. Cường độ màu tỷ lệ nghịch với thời gian phản ứng, và tỷ lệ thuận với nồng độ nội độc tố (EU/mL – *Endotoxin Unit per milliliter*).

2. Chuẩn bị dụng cụ và thiết bị

- Tất cả dụng cụ (ống, đầu pipet, đĩa 96 giếng) phải khử nội độc tố (dùng cồn hoặc sấy $250\text{ }^{\circ}\text{C} \geq 30$ phút).

- Nước pha: LAL Reagent Water (LRW) – nước siêu sạch, không nội độc tố.

- Máy đọc microplate có buồng ủ $37 \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$, đọc hấp thụ quang ở 405–410 nm, chế độ đọc động (kinetic) mỗi 30–60 giây.

- Thuốc thử:

- + Bộ Endochrome-K (Charles River, USA).

- + CSE – Control Standard Endotoxin (chuẩn nội độc tố *E. coli*).

- + Nếu mẫu có β -glucan, sử dụng Glucashield (β -glucan blocker) để loại nhiễu.

- + Hồ sơ (COA – *Certificate of Analysis*) ghi rõ độ nhạy (λ) và độ chuẩn (potency) của từng lô thuốc thử.

3. Chuẩn bị thuốc thử

- Dụng cụ/đầu pipet/đĩa 96 giếng không nội độc tố (depyrogenated).

- Hoàn nguyên LAL và CSE (Control Standard Endotoxin) bằng LRW (LAL Reagent Water) theo nhãn và COA (Certificate of Analysis). Để CSE ổn định 30 phút, đảo nhẹ (không vortex).

4. Xử lý và pha loãng mẫu huyết tương

- Trộn huyết tương với LRW đạt 1:20 (ví dụ: 50 μ L huyết tương + 950 μ L LRW).
- Gia nhiệt 70–75 °C trong 10–15 phút, làm nguội về nhiệt độ phòng.
- Chuẩn bị thêm mức 1:40 và 1:80 (nếu cần mở rộng khoảng đo hoặc khi PPC không đạt).

Mục tiêu: tìm mức pha loãng thấp nhất vẫn đạt QC $\rightarrow$ đó là MVD (Maximum Valid Dilution – pha loãng hợp lệ tối đa) áp dụng cho mẫu.

5. Dãy chuẩn (Standard curve) – chạy duplicate

- 5 điểm: 5.0; 1.0; 0.20; 0.040; 0.008 EU/mL (+ Blank = LRW).
- Pha theo bội số 1:5 từ dung dịch CSE gốc.

6. PPC (Positive Product Control – mẫu thêm chuẩn) để kiểm ức chế/tăng cường

Với mỗi mức pha loãng huyết tương (1:20; 1:40; 1:80):

- Lấy một phần mẫu đã pha loãng và spike CSE để nồng độ cuối $\approx$ 0.20 EU/mL (mức giữa dải).
- Tiêu chí chấp nhận: hồi thu (recovery) 50–200 % (thường 50–150 %).
- Mức pha loãng thấp nhất có PPC đạt tiêu chí = MVD dùng để báo cáo.

7. Nạp đĩa và chạy phản ứng (Kinetic run)

- Bố trí mỗi giếng 200 μ L tổng thể tích:
 - + 100 μ L chuẩn/mẫu/PPC/blank $\rightarrow$ ủ 37 °C 10 phút.
 - + Thêm 100 μ L thuốc thử LAL $\rightarrow$ bắt đầu thời gian phản ứng.
- Máy đọc 405–410 nm, 37 ± 1 °C, đọc mỗi 30–60 s trong tối đa 60 phút (phần mềm xác định onset time – thời gian đạt ngưỡng).

8. Tính toán

- Phần mềm WinKQC) khớp đường thẳng:

$$\log_{10}(\text{EU/mL}) = a + b \cdot \log_{10}(t)$$

với t = thời gian đạt ngưỡng

- Nội suy EU/mL của mẫu trong giếng rồi nhân hệ số pha loãng → EU/mL huyết tương gốc.

- Nếu vượt điểm cao nhất → pha loãng thêm; nếu thấp hơn điểm thấp nhất → báo < LLOQ (Lower Limit of Quantification – dưới giới hạn định lượng).

9. Kiểm soát chất lượng

- Blank: không phản ứng.

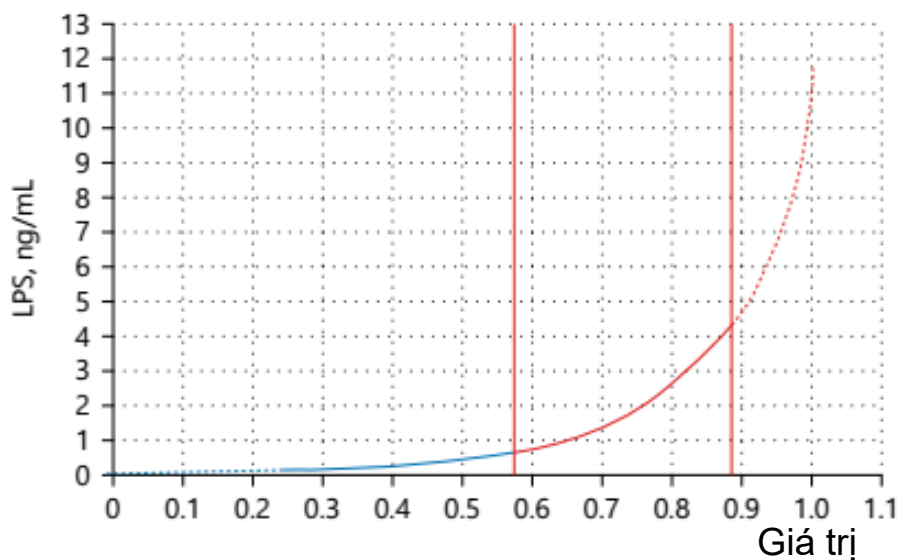
- Đường chuẩn: tương quan $r \geq 0,980$ (hoặc $R^2 \geq 0,960$).

- Lặp (duplicate): %CV thời gian $\leq 10-20\%$.

- PPC: hồi thu 50–200 %. Không đạt → tăng pha loãng (ví dụ từ 1:20 → 1:40), lặp lại.

9. Ghi kết quả

Kết quả ra EU/mL, quy đổi pg/mL ($1\text{EU/mL} = 100\text{ pg/mL}$ - LPS E. coli O55:B5)



Mối liên quan giữa nồng độ nội độc tố trong máu (EU/ml) và giá trị EA

PHỤ LỤC XI

PHÁC ĐỒ CHỐNG ĐÔNG BẰNG HEPARIN TRONG LỘC MÁU

Xét nghiệm đông máu cơ bản, tiểu cầu trước lọc máu.

+ **Nhóm nguy cơ chảy máu cao** (APTT > 60 giây hoặc INR > 2,5 hoặc TC < $60 \times 10^9/l$): Không dùng chống đông.

+ **Nhóm nguy cơ chảy máu thấp** ($40 < \text{APTT} < 60$ giây; $1,5 < \text{INR} < 2,5$; $60 < \text{TC} < 150 \times 10^9/l$): Heparin liều thấp, khởi đầu 5UI/kg/h.

+ **Nhóm không có nguy cơ chảy máu** (APTT < 40 giây; INR < 1,5; TC > $150 \times 10^9/l$): Heparin liều trung bình, khởi đầu 10 UI/kg/giờ.

Xét nghiệm APTT 6 giờ/lần, điều chỉnh heparin sao cho APTT duy trì ở mức 60 – 80 giây theo phác đồ dưới đây:

APTT sau màng (giây)	Heparin bolus	Điều chỉnh tốc độ truyền
> 150	-	- Dừng heparin trong 1 giờ - Giảm heparin 200 UI/h - Kiểm tra lại APTT sau 6 giờ - Nếu còn > 150, xét dùng protamin
> 100	-	- Dừng heparin trong 1 giờ - Giảm heparin 200 UI/h - Kiểm tra lại APTT sau 6 giờ
80 – 100	-	- Giảm heparin 200 UI/h
60 – 80	-	- Không thay đổi
50 – 60	-	- Tăng tốc độ 200 UI/h
40 – 50	1.000 UI	- Tăng tốc độ 200 UI/h
30 – 40	2.000 UI	- Tăng tốc độ heparin 400 UI/h
< 30	5.000 UI	- Tăng tốc độ 200 UI/h - Nếu làm lại, APTT < 30 giây, xem xét phối hợp chống đông