

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ một số cytokine ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn

Clinical, subclinical characteristics and some cytokine concentrations in patients with septic shock

Phạm Quốc Dũng*

Lê Thị Việt Hoa**, Nguyễn Mạnh Dũng**

*Bệnh viện Quận 11 - Thành phố Hồ Chí Minh,

**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ một số cytokine (TNF α , IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10) ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. **Đối tượng và phương pháp:** 31 bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Quận Thủ Đức, Bệnh viện 115 và Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 04 năm 2018. Lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn của SSC 2016. Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang. Chọn mẫu thuận tiện. Thông tin nghiên cứu của mỗi bệnh nhân đều được đăng ký theo một mẫu biểu thống nhất. **Kết quả và kết luận:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $62,03 \pm 15,79$ tuổi. Nam giới chiếm 41,9%. Các bệnh lý nền thường gặp là: Đái tháo đường 19,4%, tăng huyết áp 32,3%, COPD 19,4%. 100% có suy tạng, cao nhất là suy gan 51,6%, sau đó là suy thận 41,9%, suy hô hấp 41,9%. Biểu hiện lâm sàng rất phức tạp, sốt 80,6%, chủ yếu sốt nhẹ 52,8%, gai rét 52,0%. Tỷ lệ tử vong cao 51,6%, ổ nhiễm khuẩn tiên phát từ đường hô hấp chiếm tỷ lệ cao nhất 29,1%, sau đó là đường tiêu hóa 25,7%, đường tiết niệu 16,1%. *A. baumannii* chiếm 25,5%, tiếp đó là *E. coli* chiếm 16,1%. Nồng độ cytokine ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu là: TNF- α : $46,7 \pm 118,28$ (pg/ml), IL-6: $922,4 \pm 1330,3$ (pg/ml), IL-8: $724,5 \pm 563,6$ (pg/ml), IL-10: $99,6 \pm 265,3$ (pg/ml), IL-1b: $40,8 \pm 128,1$ (pg/ml). Nồng độ các cytokine ở nhóm sống thấp hơn so với nhóm tử vong, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Từ khóa: Lâm sàng, cận lâm sàng, sốc nhiễm khuẩn, cytokine.

Summary

Objective: To describe clinical, laboratory characteristics and some cytokine (TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8, and IL-10) concentrations in patients with septic shock before the time of CVVH initiation. **Subject and method:** 31 patients with septic shock treated at the intensive care units of Thu Duc District Hospital, 115 General Hospital and Bach Mai Hospital from January 2015 to April 2018. These patients met septic shock criteria according to Survival Sepsis Campaign (SSC) 2016. A cross-sectional study was conducted with the sample size of convenience. Patient information was documented by a standard questionnaire form. **Result:** The average age of the research group was 62.03 ± 15.79 years. Men accounted for 41.9%. Common chronic medical conditions

Ngày nhận bài: 20/5/2019, ngày chấp nhận đăng: 02/6/2019

Người phản hồi: Phạm Quốc Dũng, Email: quocdung52@gmail.com - Bệnh viện Quận 11 - Thành phố Hồ Chí Minh

were: Diabetes 19.4%, hypertension 32.3%, COPD 19.4%. Clinical manifestations were very complex, fever accounted for 80.6%, mainly mild-grade fever 52.8%. Rigor 52.0%. 100% had organ failure, liver failure was highest at 51.6%, followed by renal failure 41.9%, respiratory failure 41.9%. The mortality rate was 51.6%, the most common primary site of infection was respiratory 29.1%, followed by the GI tract 25.7%, the urinary tract 16.1%. *A. baumannii* was the major cause with 25.5%, followed by *E. coli* with 16.1%. The cytokine concentration in the study group was: TNF- α : 46.7 ± 118.28 (pg/ml), IL-6: 922.4 ± 1330.3 (pg/ml), IL-8: 724.5 ± 563.6 (pg/ml), IL-10: 99.6 ± 265.3 (pg/ml), IL-1b: 40.8 ± 128.1 (pg/ml). The concentration of cytokines in the living group was lower than the mortality group, the difference was statistically significant with $p < 0.05$.

Keywords: Clinical, laboratory, septic shock, cytokine.

1. Đặt vấn đề

Sốc nhiễm khuẩn là một bệnh lý nặng nề, tỷ lệ tử vong cao, đứng hàng đầu ở các Khoa Hồi sức tích cực và Khoa Truyền nhiễm [8]. Chẩn đoán và xác định mức độ bệnh ở giai đoạn sớm của sốc nhiễm khuẩn là rất khó khăn vì triệu chứng lâm sàng thường không điển hình, không đặc hiệu, đặc biệt trên đối tượng người cao tuổi có bệnh lý nền kết hợp [2]. Sự xâm nhập của vi khuẩn gây bệnh kích hoạt hệ thống đáp ứng miễn dịch toàn cơ thể. Trong bệnh cảnh sốc nhiễm khuẩn (SNK), các cytokine được sản sinh ra quá mức như TNF α , IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, MIF, kinin, thrombin gây ra hiện tượng viêm toàn thân, tổn thương mô (tiêu hủy protein), tăng tính thấm thành mạch: Xuất tiết, phù nề, giãn mạch và kích hoạt hệ thống đông máu. Các nghiên cứu đo nồng độ cytokine trên bệnh nhân SNK đều cho thấy có sự gia tăng quá mức nồng độ các cytokine này trong máu. Vì vậy việc nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, phát hiện nồng độ một số cytokine có vai trò hết sức quan trọng trong tiên lượng bệnh và nâng cao hiệu quả điều trị [7], [9]. Xuất phát từ nhận xét trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ cytokine TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10 ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Quận Thủ Đức, Bệnh viện 115 và Bệnh viện Bạch Mai.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 31 bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực của Bệnh viện Thủ Đức, Bệnh viện 115 và Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01 năm 2015 đến tháng 04 năm 2018.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu: Theo chương trình kiểm soát nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn 2016 (SSC 2016) [6]:

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không đủ dữ liệu, bệnh nhân xin về trước khi có kết quả điều trị.

2.2. Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Các biến số nghiên cứu: Đặc điểm tuổi, giới, bệnh lý nền, đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng, một số cytokine, suy đa tạng, tử vong.

Phương pháp thu thập số liệu: Chọn mẫu thuận tiện tất cả các bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn. Thông tin nghiên cứu của mỗi bệnh nhân đều được đăng ký theo một mẫu biểu thống nhất.

Phương tiện nghiên cứu:

Máy Evidence (Công ty Randox Laboratories Ltd) phân tích nồng độ các cytokine TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 và IL-1b dựa trên cơ chế phát hóa quang tự động. Quy trình xét nghiệm nồng độ cytokine theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Giá trị bình thường của các cytokine trong máu [9]:

TNF- α : Bình thường < 11 pg/ml.

IL-1b: Bình thường < 14,5pg/ml.

IL6: Bình thường < 1,23pg/ml.

IL-8: Bình thường 1 - 159,4pg/ml.

IL-10: Bình thường < 1,9pg/ml.

Tất cả các xét nghiệm đều được làm tại Bệnh viện Bạch Mai.

2.3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

3. Kết quả**Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới**

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n = 31)	Tỷ lệ %
Tuổi	> 18 - ≤ 60	10	32,3
	> 60	21	67,3
	$\bar{X} \pm SD$ (năm)	62,03 ± 15,79	
Giới	Nữ	18	58,1
	Nam	13	41,9

Nhận xét: Bệnh nhân > 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao 67,3% tuổi. Số bệnh nhân nữ nhiều hơn số bệnh nhân nam. Tỷ lệ nam/nữ = 0,72/1.

Bảng 2. Bệnh lý nền của nhóm bệnh nghiên cứu

Bệnh lý nền	Số bệnh nhân (n = 31)	Tỷ lệ %
Tăng huyết áp	10	32,3
Đái tháo đường	6	19,4
COPD	4	12,9
Khỏe mạnh	11	35,4

Nhận xét: Các bệnh lý nền theo thứ tự là tăng huyết áp, đái tháo đường, COPD chiếm tỷ lệ lần lượt là 32,3%, 19,4%, 12,9%.

Bảng 3. Đặc điểm ổ nhiễm khuẩn tiên phát

Vị trí khởi phát	Số bệnh nhân (n = 31)	Tỷ lệ %
Tiêu hóa	8	25,7
Tiết niệu	5	16,1
Hô hấp	9	29,1
Khác	9	29,1
Tổng	31	100

Nhận xét: Trong các vị trí nhiễm khuẩn hay gặp nhất là đường hô hấp, sau đó đến đường tiêu hóa, tiết niệu và các cơ quan khác.

Bảng 4. Đặc điểm sốt

Triệu chứng	Số bệnh nhân (n = 25)	Tỷ lệ %
Tình trạng sốt	Cơn	6
	Liên tục	17
	Dao động	2
Tính chất sốt	Sốt nóng	3
		12,0

Mức độ sốt	Gai rét	13	52,0
	Rét run	9	36,0
	Sốt nhẹ (> 37 - 38°)	19	52,8
	Sốt vừa (> 38 - 39°)	9	25,0
	Sốt cao (> 39°)	8	22,2

Nhận xét: Trong 31 bệnh nhân, chỉ có 25 bệnh nhân sốt chiếm 80,6%. Trong các bệnh nhân sốt, chủ yếu là sốt nhẹ 52,8%, sốt liên tục 68,0%, gai rét 52,0%.

Bảng 5. Các biến đổi bạch cầu trong máu

Bạch cầu (BC)	Số bệnh nhân (n = 31)	Tỷ lệ %
BC < 4G/L	7	22,6
BC: 4 - 10G/L	4	12,9
BC > 10G/L	20	64,5
Bạch cầu đa nhân trung tính tăng (> 85%)	25	80,7

Nhận xét: Chủ yếu bạch cầu tăng với tỷ lệ 64,5%, giảm bạch cầu chiếm 22,6%, bạch cầu không tăng 12,9%. Bạch cầu trung tính tăng chiếm ưu thế (> 85%) với tỷ lệ cao 80,7%.

Bảng 6. Đặc điểm vi khuẩn học

Loại vi khuẩn	Chủng vi khuẩn	Số bệnh nhân (n = 31)	Tỷ lệ %
Gram âm	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	12,9
	<i>Escherichia coli</i>	5	16,1
	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	2	6,5
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	25,5
	<i>Enterobacter spp</i>	2	6,5
Gram dương	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	6,5
	<i>Streptococcus pneumonia</i>	2	6,5
Không mọc vi khuẩn		6	19,4
Tổng		31	100

Nhận xét: Trong các tác nhân gây nhiễm khuẩn, tỷ lệ nhiễm *Acinetobacter baumannii* hay gặp nhất, ngoài ra còn gặp một số loại khác như *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*....

Bảng 7. Đặc điểm các tạng suy

Tạng suy	Số bệnh nhân (n = 31)	Tỷ lệ %
Thần kinh	4	12,9
Tim mạch	12	38,7
Hô hấp	13	41,9
Gan	16	51,6
Thận	13	41,9
Đông máu	7	22,6

Nhận xét: Tỷ lệ cao nhất là suy gan chiếm 51,6%, suy thận 41,9%, rối loạn đông máu 22,6%.

Bảng 8. Nồng độ cytokine ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

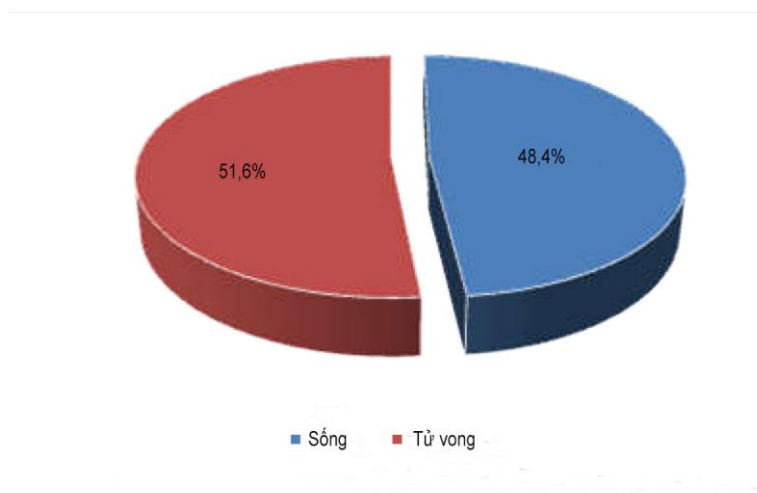
Cytokine	$\bar{X} \pm SD$
TNF- α	46,7 $\pm$ 11,28
IL-6	922,4 $\pm$ 133,3
IL-8	724,5 $\pm$ 56,6
IL-10	99,6 $\pm$ 26,3
IL-1b	40,8 $\pm$ 12,1

Nhận xét: Nồng độ các cytokine ở nhóm nghiên cứu đều tăng cao.

Bảng 9. Nồng độ cytokine ở nhóm bệnh nhân sống và tử vong

Cytokine	Sống (1)	Tử vong (2)	$p_{(1-2)}$
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
TNF- α	18,0 $\pm$ 2,7	73,6 $\pm$ 16,2	<0,05
IL-6	566,9 $\pm$ 48,2	1255,7 $\pm$ 175,0	<0,05
IL-8	598,7 $\pm$ 56,8	842,5 $\pm$ 55,1	<0,05
IL-10	21,5 $\pm$ 3,2	172,6 $\pm$ 35,7	<0,05
IL-1b	3,7 $\pm$ 2,4	75,7 $\pm$ 17,6	<0,05

Nhận xét: Tại thời điểm vào viện, nồng độ các cytokine ở nhóm sống đều thấp hơn so với nhóm tử vong, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ bệnh nhân sống và tử vong trong nghiên cứu

Trong số 31 bệnh nhân nghiên cứu có 15 bệnh nhân sống sót chiếm tỷ lệ 48,4%, 16 bệnh nhân còn lại tử vong chiếm tỷ lệ 51,6%.

4. Bàn luận

Đặc điểm về tuổi và giới: Trong nghiên cứu, bệnh nhân > 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao 67,3% và nữ giới chiếm 58,1% cao hơn nam giới chiếm 41,9%. Nhóm bệnh nhân > 60 tuổi trong nghiên

cứu của chúng tôi cao hơn của Hoàng Thị Hạnh chiếm 63,6% [2]. Chúng tôi nhận thấy rằng bệnh nhân trong nghiên cứu có thể gặp ở mọi lứa tuổi, tuy nhiên hay gặp ở những bệnh nhân lớn tuổi hơn do bệnh mạn tính kết hợp đặc biệt là đái tháo đường, tăng huyết áp, bệnh phổi mạn tính, xơ gan. Độ tuổi cao cũng là độ tuổi mà sức đề kháng của cơ thể đã giảm sút, đó cũng là lý do khiến cho sốc nhiễm khuẩn thường gặp và nặng

nề hơn. Trong nghiên cứu tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới cũng vì liên quan đến bệnh lý nền mạn tính như nghiện thuốc lá gây bệnh phổi mạn tính, nghiện rượu gây bệnh lý gan mạn đặc biệt là xơ gan mà các bệnh lý này thường gặp ở nam giới.

Bệnh lý nền: Các bệnh lý nền gặp trong nghiên cứu gồm: Đái tháo đường, tăng huyết áp, COPD là bệnh lý nền thường gặp nhất chiếm tỷ lệ lần lượt là 32,3%, 19,4%, 12,9%. Kết quả của chúng tôi khác với nghiên cứu của Vũ Hải Yến [5]: Tăng huyết áp 15,6%, đái tháo đường 9,5%, bệnh phổi mạn tính 9,8%. Như vậy, bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có các bệnh mạn tính kèm theo có nguy cơ cao xảy ra sốc nhiễm khuẩn, do vậy với những bệnh nhân này ngoài việc điều trị kiểm soát tốt các bệnh mạn tính của họ thì việc đề phòng nhiễm trùng là rất quan trọng.

Đặc điểm sốt: Sốt là triệu chứng quan trọng khởi đầu cho tình trạng nhiễm khuẩn. Bệnh nhân trong nghiên cứu có 25 bệnh nhân sốt chiếm 80,6%, chủ yếu là sốt nhẹ chiếm 52,8%. Kết quả này phù hợp với Đinh Hà Giang (2016) [1], Nguyễn Mạnh Hùng (2004) [3]. Nhưng có 19,4% bệnh nhân không sốt nên dễ bỏ qua những trường hợp mới bị sốc.

Ồ nhiễm khuẩn tiên phát: Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân đều xác định được ổ nhiễm khuẩn tiên phát. Trong đó, đường hô hấp cao nhất 29,1%, sau là đường tiêu hóa 25,7%, đường tiết niệu 16,1%. Kết quả nghiên cứu phù hợp với các nghiên cứu khác [1], [2] bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn hay gặp ổ nhiễm khuẩn tiên phát là hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu.

Tỷ lệ các tạng suy: Theo Bảng 7, tỷ lệ cao nhất là suy gan chiếm 51,6%, sau đó là suy thận, suy hô hấp 41,9%, rối loạn đông máu chiếm 22,6%. Theo Hoàng Thị Hạnh (2018) [2] và Lausevic Z (2008) [8] tạng suy chiếm tỷ lệ cao nhất là hô hấp. Có lẽ do các nghiên cứu này ổ nhiễm khuẩn tiên phát ở phổi chiếm tỷ lệ cao nhất.

Kết quả điều trị: Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cao chiếm 51,6%, cao hơn của Đinh Hà Giang 32,1% [1] do đối tượng

nghiên cứu của chúng tôi suy đa tạng nên tỷ lệ tử vong cao hơn.

Căn nguyên gây bệnh: Trong những nguyên nhân sốc nhiễm khuẩn thì vi khuẩn Gram âm ngày càng được ghi nhận là nguyên nhân chính. Sốc nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm thường có diễn biến nặng nề với tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn và tử vong cao hơn so với các nguyên nhân gây nhiễm khuẩn huyết khác. Nghiên cứu của chúng tôi thấy căn nguyên chiếm tỷ lệ cao nhất là *Acinetobacter baumannii* 25,5%, sau đến *E. coli* 16,1%, *K. pneumoniae* 12,9%. Đa phần các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều có thở máy đã góp phần làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn huyết từ nhiễm khuẩn đường hô hấp, do viêm phổi mắc phải cộng đồng và/hoặc viêm phổi bệnh viện, viêm phổi liên quan thở máy.

Các biến đổi bạch cầu: Theo kết quả Bảng 5, chủ yếu tăng bạch cầu với tỷ lệ 64,5%, giảm bạch cầu chiếm 22,6%, bạch cầu không tăng 12,9%. Bạch cầu trung tính tăng chiếm ưu thế (> 85%) chiếm tỷ lệ cao 80,7%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có kết quả bạch cầu tăng thấp hơn nghiên cứu của tác giả Vũ Hải Yến [5]: Bạch cầu tăng cao > 12G/L ở 21 bệnh nhân chiếm 70% và 5 bệnh nhân bạch cầu giảm < 4G/L chiếm 16,7% và cả 5 trường hợp đó đều tử vong. Sở dĩ có sự khác biệt này là do đối tượng được chọn nghiên cứu của hai đề tài là khác nhau.

Nồng độ các cytokine: Nồng độ các cytokine ở nhóm nghiên cứu đều tăng cao. Tại thời điểm vào viện, nồng độ các cytokine ở nhóm sống đều cao hơn so với nhóm tử vong, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Cytokine tham gia vào nhiều quá trình sinh học trong cơ thể như tạo phổi, sinh sản, tạo máu, đáp ứng miễn dịch, viêm. Các cytokine cũng đóng vai trò quan trọng trong nhiều bệnh lý như: Bệnh tự miễn, nhiễm khuẩn huyết, rối loạn chức năng đa cơ quan, ung thư, bệnh lý viêm mạn tính, viêm gan siêu vi, nhiễm HIV. Các nghiên cứu cơ bản và lâm sàng hiện nay cho rằng “cơn bão” cytokine là cơ chế sinh lý bệnh học chủ yếu gây ra nhiễm khuẩn huyết nặng và suy đa cơ quan. Các cytokine gây

viêm, như TNF- α , IL-6, có vai trò quan trọng trong việc khởi phát đáp ứng viêm của cơ thể đối với nhiễm khuẩn và/hoặc tổn thương mô. Nồng độ các cytokine viêm tăng cao có tương quan với rối loạn chức năng đa cơ quan và tử vong [7], [9]. Tuy vẫn còn nhiều tranh luận, một vài tác giả đã đề nghị sử dụng nồng độ các cytokine viêm làm thông số đánh giá tiên lượng cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và rối loạn chức năng đa cơ quan tại tất cả thời điểm nghiên cứu. Ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, nồng độ của các cytokine TNF- α , IL-6, và IL-10 tăng cao hơn giá trị trung bình ở người bình thường [9].

5. Kết luận

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $62,03 \pm 15,79$ tuổi. Nam giới chiếm 41,9%. Các bệnh lý nền thường gặp là: Đái tháo đường 19,4%, tăng huyết áp 32,3%, COPD 12,9%. 100% có suy tạng, cao nhất là suy gan 51,6%, sau đó là suy thận 41,9%, suy hô hấp 41,9%. Biểu hiện lâm sàng rất phức tạp, sốt 80,6%, chủ yếu sốt nhẹ 52,8%, gai rét 52,0%. Tỷ lệ tử vong cao 51,6%, ổ nhiễm khuẩn tiên phát từ đường hô hấp chiếm tỷ lệ cao nhất 29,1%, sau đó là đường tiêu hóa 25,7%, đường tiết niệu 16,1%. *A. baumannii* chiếm 25,5%, tiếp đó là *E. coli* chiếm 16,1%. Nồng độ cytokine ở nhóm bệnh nhân là: TNF- α : $46,7 \pm 118,28$ (pg/ml), IL-6: $922,4 \pm 1330,3$ (pg/ml), IL-8: $724,5 \pm 563,6$ (pg/ml), IL-10: $99,6 \pm 265,3$ (pg/ml), IL-1b: $40,8 \pm 128,1$ (pg/ml). Nồng độ các cytokine ở nhóm sống thấp hơn so với nhóm tử vong, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tài liệu tham khảo

- Đinh Hà Giang (2016) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và tình trạng suy đa tạng ở bệnh*

nhân sốc nhiễm khuẩn. Khóa luận tốt nghiệp bác sỹ đa khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.

- Hoàng Thị Hạnh và cộng sự (2018) *Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 năm 2016 - 2018*. Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, tập 13 (05), tr. 124-132.
- Nguyễn Mạnh Hùng (2004) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị rối loạn đông máu ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn*. Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Hoàng Văn Quang (2011) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị suy đa tạng ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn*. Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Vũ Hải Yến (2012) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng và kết quả của liệu pháp điều trị sớm theo mục tiêu ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn*. Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- Andrew Rhodes (2017) *Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016*. SCCM and ESICM.
- Hamishehkar H et al (2010) *Identification of enhanced cytokine generation following sepsis. Dream of magic bullet for mortality prediction and therapeutic evaluation*. Daru 18(3): 155-162.
- Lausevic Z et al (2008) *Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma*. Can J Surg 51(2): 97-102.
- Malak K, Thierry C (2003) *Cytokines and chemokines in infectious diseases handbook*. Humana Press, Inc, Totowa, New Jersey.