

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM THỊ MAI HƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
HỘI CHỨNG BONG VỠ DA DO TỤ CẦU**

Chuyên ngành : Da liễu

Mã số : 62720152

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2014

Công trình được hoàn thành tại

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS. TS. Trần Lan Anh
2. PGS. TS. Nguyễn Vũ Trung

Phản biện 1:

.....

Phản biện 2:

.....

Phản biện 3:

.....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp

Trường

Họp tại

.....

Vào hồi giờ phút, ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện Thông tin Y học Trung ương

cloxacillin, methicillin, oxacillin, cefaclor, cefalotin, cefuroxime, cefoxitin, ceftriaxone was 78.3% of strains isolated from skin lesion, and 87.5% from nose.

- Prevalence of *S. aureus* exfoliative genes *eta*, *etb*

+ *S. aureus* strains carry at least one gene (*eta* or *etb*) assigned for 93.5%. *S. aureus* carry gene isolated from nose was 95.8%, and from skin was 93.3%. *S. aureus* possess both genes were mostly seen in generalized form (47.8%). Nucleotide sequence of *eta* and *etb* are highly similar to the sequence on the Genbank.

3. The treatment results of SSSS

- Patients with SSSS quickly responded to cloxacillin injection combining therapy topical (acid fusidic or mupirocin).

- 100% patients were recovered, no complications and sequela.

- With a short treatment period, the earliest patients were discharged after 3 days, the longest treatment was 10 days. The average treatment time was about 7 days.

RECOMMENDATIONS

- SSSS is an acute skin infection caused by *S. aureus* quite common in Vietnam. However, the statistics of SSSS, as well as the understanding of the SSSS in the health services is very limited. So that is needed to update the SSSS knowledge as well as treatments for medical services to diagnose and treat SSSS promptly in order to avoid complications for patients.

- If possible, it is needed to study on the detection of exfoliative toxins or quantification of antibodies against exfoliative toxins. Assess the relationship between concentration of antibodies and clinical levels.

- Further studies, compare the ratio of *S. aureus* colonized in the skin lesions with no lesions of SSSS patients.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI, LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ**

1. **Phạm Thị Mai Hương, Trần Lan Anh, Nguyễn Vũ Trung** (2013), Khảo sát đặc điểm lâm sàng hội chứng bong vảy da do tụ cầu vàng tại bệnh viện Da liễu trung ương từ 3/2011-3/2012, *Tạp chí Y học thực hành*, 870(5), tr.53-56.
2. **Phạm Thị Mai Hương, Nguyễn Vũ Trung, Trần Lan Anh, Lê Văn Duyệt** (2013), Xác định gen mã hóa Exfoliative toxin của các chủng *Staphylococcus aureus* gây bong vảy da tại bệnh viện da liễu Trung ương, *Tạp chí Y học thực hành*, 879(9), tr.85-88.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus-S. aureus*) là loài vi khuẩn Gram dương, thuộc họ vi cầu khuẩn (*Micrococcaceae*) có kích thước dao động 0,5-1,5 μm , không di động và không sinh bào tử. *S. aureus* thường tồn tại ở niêm mạc mũi, trên da người và một số loài động vật, và là tác nhân gây ra nhiều loại bệnh nhiễm trùng bệnh viện và cộng đồng. Số liệu thống kê cho thấy, khoảng 30% người khỏe mạnh có tụ cầu vàng ký sinh trên cơ thể, chủ yếu ở cổ, ngực, bụng, bàn tay và một số hốc tự nhiên trên cơ thể. Loài vi khuẩn này cũng là tác nhân gây ra nhiều loại bệnh nhiễm trùng bệnh viện và cộng đồng như nhiễm trùng da, ngộ độc thực phẩm, viêm tủy xương hay nhiễm khuẩn huyết.

Hầu hết các chủng tụ cầu vàng (TCV) đều có mang một vài gen mã hóa độc tố liên quan đến một số bệnh nhiễm trùng khác nhau như các gen mã hóa cho các protein độc tố ruột, các gen mã hóa cho các độc tố gây ra hội chứng sốc nhiễm độc, gen mã hóa coagulase gây đông huyết tương, đặc biệt là gen mã hóa cho độc tố bong vảy (*exfoliative toxin-ET*) gây hội chứng bong vảy da ở người.

Từ trước đến nay, các nghiên cứu về SSSS ở Việt Nam còn rất hạn chế, hầu hết là thông báo các ca bệnh mà chưa có nghiên cứu nào có qui mô về đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, tỉ lệ nhiễm tụ cầu vàng, gen mã hóa độc tố của tụ cầu vàng và đánh giá hiệu quả điều trị bệnh bằng kháng sinh.

Vì vậy chúng tôi đã tiến hành đề tài “**Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị hội chứng bong vảy da do tụ cầu**” nhằm các mục tiêu sau:

1. *Khảo sát một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng hội chứng bong vảy da do tụ cầu tại bệnh viện Da liễu Trung ương từ 3/2011- 3/2013.*

2. *Xác định tỉ lệ nhiễm, độ nhạy cảm với kháng sinh và gen mã hóa độc tố bong vảy da (*eta*, *etb*) của tụ cầu vàng trên bệnh nhân SSSS.*

3. *Đánh giá hiệu quả điều trị hội chứng bong vảy da do tụ cầu bằng kháng sinh cloxacillin.*

CONCLUSION

1. A number of related factors, clinical features, and laboratory findings of the staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS)

- A number of related factors

+ Most SSSS patients were aged <6 year (99.2%). The average age is 2.4 ± 1.1 . Ratio of male and female is equal. Proportion of SSSS cases was higher in summer and autumn (70.8%). Other accompanied diseases often seen were ENT diseases and respiratory infections, 37.5% and 9.2%, respectively.

- Clinical features

+ The highest SSSS cases were hospitalized after 2-4 days (69.2%). Initial lesion is usually in the head and neck (90.8%).

+ The symptom of erythema counted highest proportion (99.2%), followed by exfoliative skin (90.8%), scarlatiniform eruption (89.2%), erosion (80%), and Nikolsky (+) (70%).

+ The intermediate form counted a proportion of 55%, generalized form was 40.8%, and localized form was only 4.2%. There was no difference of ratio between male and female.

+ Level of moderated disease was most seen (61.7%), the difference of disease levels is meaning with $P < 0.05$.

- Laboratory findings

+ The SSSS cases with increased leukocytes was 74.2%, and with increased polymorphonuclear leukocytes was 48.3%.

2. *S. aureus* carriage rate, antibiotic sensitivity pattern and genes encoding for exfoliative toxins (*eta*, *etb*) of *S. aureus* isolated from patient with SSSS

- *S. aureus* carriage rate

+ The percentage of SSSS patients was isolated *S. aureus* accounted for 51.3%. 20% of cases were found *S. aureus* in the nose, and 37.5% in the skin lesion.

- Antibiotic sensitivity pattern

+ *S. aureus* was completely resisted to penicillin, amoxicillin, ticarcillin, piperacillin (100%), sensitive to

Lyly, several patients improved well, recovered and was discharged in this study greatly shorten the time. Most of the studies reported the fair and recovered improvement cases after 10-15 days of treatment with systemic antibiotics combined with topical antibiotic.

Thus, the treatments used in this study resulted in significant, patient were fully recovered returned to normal life.

4.3.2. Duration of treatment

Our methods of treatment group 1 or group 2 were highly effective compared with published studies. Data obtained showed that after 3 days of treatment, there were some patients discharged, the patients were mostly discharged on day 7th and 8th of treatment (72 patients, accounting for 69.2%). The median treatment time for both 2 groups was equivalent (group 1: 7.0 ± 1.4 days, group 2: 7.1 ± 1.3 days). Thus, compared with the duration of SSSS treatment in the study of Sharkey (15 days), Lyly (2 weeks), Arora (12 days), duration of SSSS treatment in our study is much shorter.

This is research that we were lucky not recorded any cases of death. All 120 patients studied on clinical features of SSSS, in which 104 patients were applied to treatment methods, revealed good results. After discharge most of the patients were improved well and recovered, in which 90% of patients discharged from hospital <8 days of treatment.

In this view, we have used the appropriate medication (safety, efficiency, low cost, drug availability), did not recognize the phenomenon of drug resistance, only a very small proportion of patients with mild allergic manifestations.

Overall, this is the first study in Vietnam on SSSS to reveal clinical characteristics, carriage rate, antibiotic sensitivity pattern, and genes coding for exfoliative toxins (*eta*, *etb*) of *S. aureus* isolated from patients with SSSS and assessment of treatment results. We hope that, with the results obtained will improve understanding about pathogenesis and experience treatment of SSSS, contribute to improving public health.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Luận án đưa ra một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng SSSS tại BV chuyên khoa đầu ngành.
2. Tỷ lệ nhiễm tụ cầu vàng, mức độ nhạy cảm với kháng sinh của tụ cầu vàng trên bệnh nhân SSSS.
3. Nghiên cứu đầu tiên ở Việt nam về sự có mặt của gen mã hóa độc tố bong vảy da của tụ cầu vàng trên bệnh nhân SSSS.
4. Bước đầu đưa ra phương pháp điều trị SSSS, tiêm kháng sinh cloxacillin kết hợp kháng sinh bôi (fucidin hoặc bactroban).

BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 115 trang. Ngoài phần Đặt vấn đề 2 trang; Kết luận 2 trang; Những đóng góp mới: 1 trang; Kiến nghị: 1 trang; Luận án có 4 chương: Chương 1: Tổng quan 38 trang; Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 15 trang; Chương 3: Kết quả nghiên cứu: 24 trang; Chương 4: Bàn luận 31 trang. Có 30 bảng, 10 biểu đồ và 17 hình, phụ lục và 151 tài liệu tham khảo với 9 tài liệu tiếng Việt và 142 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN

1.1. Một số nét sơ lược về Hội chứng bong vảy da do tụ cầu

Hội chứng bong vảy da do tụ cầu hay hội chứng da dạng bỏng do tụ cầu (*Staphylococcal scalded skin syndrome- SSSS*) là nhiễm trùng da cấp tính gây ra do các chủng tụ cầu vàng thuộc típ 3A, 3B, 3C, 55 và 71.

1.2. Dịch tễ học của SSSS

SSSS thường gặp ở trẻ em dưới 5 tuổi, nhưng nhiều hơn ở trẻ dưới 3 tháng tuổi và đặc biệt hay gặp ở lứa tuổi sơ sinh và có xu hướng bùng phát thành dịch do sự lây nhiễm từ người chăm sóc hoặc điều dưỡng. SSSS ở người lớn rất hiếm gặp, mang tính đơn lẻ, trên người suy giảm miễn dịch như dùng thuốc ức chế miễn dịch, HIV/AIDS, suy thận, bệnh ác tính,

nghiệm rườm rà và thực hiện thủ thuật... mà chưa ghi nhận được vụ dịch nào, mặc dù tỷ lệ mang tụ cầu vàng ký sinh cũng rất cao.

1.3. Độc tố bong vảy da (exfoliative toxin)

TCV có mang ít nhất bốn gen mã hóa cho exfoliative toxin, trong đó chủng có gen mã hóa cho protein ETA và ETB chủ yếu gây bệnh SSSS trên người.

ETA là protein cấu tạo từ 242 axit amin, kích thước phân tử 26.950 kilo dalton (kDa), gen mã hóa cho ETA thường nằm trên nhiễm sắc thể của TCV. Gen mã hóa ETB thường nằm trên plasmid, có trọng lượng phân tử là 27.274 kDa và cấu tạo từ 246 acid amin.

1.4. Hội chứng bong vảy da do tụ cầu

1.4.1. Lâm sàng SSSS theo thể bệnh

- Thể SSSS khu trú (*localized form*)

Tổn thương là các bọng nước có thành mỏng, vỡ nhanh, rỉ dịch màu trắng trong hoặc đục hoặc màu vàng mũ. Ở trẻ sơ sinh, vị trí tổn thương chủ yếu ở quanh rốn, hậu môn, trong khi trẻ lớn hơn hay gặp ở các chi.

- Thể SSSS lan toả (*generalized form*)

Ban đỏ xuất hiện đầu tiên ở đầu, mặt, cổ. Sau vài ngày lan xuống ngực, bụng và thường nặng lên ở các nếp gấp. Từ trên các ban đỏ, bọng nước được hình thành rất nông, thành mỏng, nhăn nheo lan rộng thành mảng lớn, dễ vỡ, trợt da khi chạm nhẹ (dấu hiệu Nikolsky dương tính). Sau khi trợt da để lại mảng thượng bì đỏ, nhăn, bóng và rỉ dịch. Mặc dù tổn thương có thể lan rộng gần khắp diện tích bề mặt cơ thể nhưng niêm mạc thường không ảnh hưởng.

- Thể trung gian của SSSS (*intermediate form*)

Bệnh nhân thường có biểu hiện ban đỏ lan tỏa trên diện rộng, bề mặt da thô ráp sần như giấy ráp kèm theo sốt. Sau đó hình thành vảy da dày sau vài ngày, tróc vảy da những tuần tiếp theo.

1.4.2. Lâm sàng SSSS theo mức độ tổn thương da

Dựa vào cách tính diện tích bong da theo tác giả Blokhin và Glumov (*một gan tay hoặc mu tay bệnh nhân tương ứng 1% diện tích da cơ thể*) hoặc theo bảng tính sẵn của Lund &

Refer to the treatment method above and analyse results of the antimicrobial susceptibility of *S. aureus* isolated from SSSS patients and other reports on the resistance of *S. aureus*. We decided to use cloxacillin in combination with topical antibiotics (fucidic acid or mupirocin). Our drug selection has some advantages: efficiency has been recorded, availability, reasonable price, especially safety.

Because the object of our study, patients were diagnosed predominantly as GF or IF with moderate or severe cases, while some patients were classified as LF (patient's age <1 year, tend to worse disease). Therefore, we used cloxacillin in the intramuscular route for maximum absorption.

104 patients were treated and assessed treatment effectiveness. Patients were divided into 2 groups, there was no clinical difference between two groups ($p > 0.05$).

- Improvement of the treatment process

After two days, several patients had a little improvement (1-2 patients), mostly LF. After 4 days of treatment, the proportion of patients with rapidly improvement in both 2 groups of patients (group 1: 28.1%, group 2: 25.5%). May be this time the antibiotic concentration initiated strong impact on the target, and under the control of the medical staff for holistic care (patient isolation, skin care, overall care: fluids, nutrition, pain) in order to reduce disease severity, and better condition.

In the day 8th of treatment, the both 2 groups did not show any poor improvement, most patients improved well (93% and 100%). There was no patients need to treat over 10 days and 100% of patients discharged from the hospital.

Thus, the treatment effectiveness of group 1 and group 2 did not differ ($p > 0.05$). This result may recommend the use of systemic antibiotics cloxacillin combine with either fucidin or bactroban topical for good treatment.

In this study, we recognized fair improvement only after 2 days of treatment, no patients had severe complications or death, although patients on admission were in serious condition, prognosis was reserved.

Comparison with the method of Margileth, Arora, Oishi, or

to be different from results of Lina (France), among 60 *S. aureus* strains, 75% carried at least one gene encoding exfoliative toxins, 20% carried both *eta*, *etb*, and there were 62, 3% strains carried *eta* gene and only 17.7% of strains carried *etb* gene. The distribution of *eta*, *etb* genes in our study is different from the study of Yamasaki (Japan) who reported prevalence of the two genes was 51%, 30% was *eta* and 19% was *etb*.

Thus, it is clearly seen there was big different proportion of *S. aureus* strains possess toxin genes in SSSS patients of this study compare with the proportion of other countries. This may be due to specific distribution of bacteria in the geographic area, the genetic characteristics of *S. aureus*, different races.

4.3. Treatment results

4.3.1. Treatment methods and improvement

- Treatment methods

S. aureus resists many types of antibiotics, particularly resistant to penicillin. Recently, all *S. aureus* strains of this study and other countries completely resist penicillin (100%).

Since the discovery of the causative SSSS was *S. aureus*, given treatment methods and it was successful. Margileth (1975) has used a combination of topical bacitracin, gentamicin with penicillin and oxacillin or cloxacillin for penicillin-resistant strains. In addition, used of clindamycin or erythromycin to treat for some patients who did not respond to those antibiotics. Johnston (2004) used flucloxacillin (injection or oral) in combination with topical acid fucidic or mupirocin. Lyly (2006) used cloxacillin with the dose of 55mg/kg injected 3 times/day, SSSS patients were healed of lesions after 7 days, and fully recover after 10 days of treatment. Arora (2011) treated with penicillin and vancomycin in the first 10 days but no improvement and then changed with clindamycin for 5 days of treatment to reduce the amount of toxins. Oishi (2013) used teicoplanin (targocid) to treat SSSS in adult, because of allergy, so it was switched to treatment with vancomycin and healed all wounds after 2 weeks. Eleonora used flucloxacillin, cloxacillin, cephalexin to treat SSSS patients.

Browder.

Tuổi	MĐB nặng	MĐB trung bình	MĐB nhẹ
10-50 tuổi	≥ 25%	15-<25%,	<15%.
<10 hoặc >50 tuổi	≥ 20%	10-< 20%,	< 10%.

1.5. Cận lâm sàng

1.5.1 Xác định TCV: nuôi cấy, phân lập tìm vi khuẩn (dịch ngoáy mũi, thương tổn da, máu), làm kháng sinh đồ

1.5.2. Các kỹ thuật sinh học phân tử: Kỹ thuật phát hiện gen mã hóa ETA, ETB bằng kỹ thuật lai DNA và PCR được ghi nhận nhiều thành công và đáng tin cậy nhất.

1.6. Chẩn đoán SSSS

Chẩn đoán xác định: chủ yếu dựa vào đặc điểm hình thái lâm sàng, cách phát bệnh, lứa tuổi và tiến triển của bệnh nhân.

1.7. ĐIỀU TRỊ SSSS

Mức độ nhẹ thì cần giữ cho sạch vùng tổn thương, bôi kháng sinh và dùng kháng sinh toàn thân. Các trường hợp nặng cần phải bù dịch, dùng kháng sinh toàn thân như cloxacillin và các kháng sinh tại chỗ như acid fucidic hay mupirocine. Cần thêm thuốc giảm đau, hạ sốt và một số loại thuốc chăm sóc da khác. Ngoài ra còn có thể dùng băng thương tổn để giảm nguy cơ nhiễm trùng và giảm sự đau đớn.

CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

120 bệnh nhân SSSS đến khám và điều trị nội trú tại Bệnh viện Da liễu trung ương từ 3/2011-3/2013.

2.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán SSSS

Chủ yếu dựa vào lâm sàng với tổn thương cơ bản đặc trưng (tham khảo Eleonora và cộng sự (2010) (*Emergency Dermatology*))

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ bệnh nhân

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán

SSSS điều trị nội trú, có sự đồng ý của cha mẹ,

- Tiêu chuẩn loại trừ: Có các bệnh lý trên da bẩm sinh, bỏng hay bong tróc da từ bé. Có bệnh cấp tính, dị ứng với nhóm beta lactamase, và không được sự đồng ý của cha mẹ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Cho mục tiêu 1 và 2: mô tả cắt ngang, tiến cứu. Cho mục tiêu 3: thử nghiệm lâm sàng so sánh trước và sau điều trị.

2.2.2. Cơ mẫu và cách chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, chọn những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu từ 3/2011 – 3/2013.

2.3. Các kỹ thuật nghiên cứu

2.3.1. Thu thập bệnh nhân:

Khám lâm sàng xác định SSSS, thu thập thông tin, đặc điểm lâm sàng và thể lâm sàng.

2.3.2. Nuôi cấy, phân lập, xác định TCV: Lấy bệnh phẩm ở lỗ mũi và ở thương tổn da, cấy ria lên đĩa thạch máu và ủ ở 35 – 37 °C. Lựa chọn khuẩn lạc S có màu vàng nhẹ, tan huyết beta, Gram (+), hoạt tính catalase (+), và kháng sinh đồ trên máy VITEK 2-compact.

2.3.3. Quy trình PCR xác định gen độc tố

2.3.3.1. Tách DNA (QIAamp DNA Minikit 50 của hãng QIAGEN)

2.3.3.2. PCR xác định gen độc tố *eta* và *etb* (theo qui trình của Mehrotra và cộng sự)

2 cặp primer:

ETAM-F1 : 5'-GCTAATGGAGATCCATCTAAAG-3'

ETAM-R1 : 5'-CTATTTTGTGCTGGCGATATT-3'

ETBM-F1 : 5'-TAAAGAATCTCCGTATGGACA-3'

ETBM-R1 : 5'-CAACCGAATAGAGTGA-3'

2.4. Phương pháp điều trị

Phương pháp 1: Cloxacillin + bôi Fucidin

Phương pháp 2: Cloxacillin + bôi Bactroban

✓ Cloxacillin tiêm liều 50-100 mg/kg/ngày chia 2 lần

✓ Fucidin hoặc Bactroban bôi thương tổn 2 lần/ngày

2.5. Tiêu chí đánh giá

Kém: thương tổn không cải thiện, có thêm thương tổn mới,

SSSS patients, skin lesions are dominated features, the consequences of toxic effects on Desmoglein-1, but can become a gateway for the infection of external *S. aureus* to continue attack when the body's skin was injured. Thus, the proportion of isolated *S. aureus* in skin lesions was only assessed at the beginning of admission, but did not perform the study deeply to compare the biological characteristics, toxin producibility, pathogenicity among *S. aureus* strains in SSSS children and healthy children.

4.2.2. Antibiotic sensitivity pattern

Isolated *S. aureus* from skin lesions and nasal swabs were determined antibiotic sensitivity which is used in the treatment by using method of minimum inhibitory concentration-MIC and assessed using CLSI 2011 (clinical and laboratory standards institute). *S. aureus* strains isolated from nasal or skin lesions were similar to antibiotic resistance, in which 100% of *S. aureus* resisted to antibiotics of group 1 and very high resistance to antibiotics of group 3, however, they were very sensitive to group 2 (including cloxacillin and oxacillin). The study of Muge (2007) noted that *S. aureus* was very sensitive to fucidic acid and mupirocin (94.4% and 100%). The research results of Zhang (2010), Shittu (2011), Kirby, Kumar, Le Duc Man, and Dam Thi Thuy Hong were also reported very high rate of resistance to penicillin, but very sensitive to oxacillin, fucidic acid and mupirocin. According to our results and refer to other internal and external studies, we can recommend for the use of several antibiotics in treatment of *S. aureus* available in Vietnam such as cloxacillin, fusidic acid, mupirocin, if necessary, vancomycin is indicated.

4.2.3. Results of PCR identification of *eta*, *etb* genes

There was approximately 87% of *S. aureus* strains isolated in the nose or lesions carried both *eta*, *etb* genes. In particular, the proportion of *eta*, *etb* strains isolated in both positions did not show difference (nose: 87.5%, skin: 86.7%, $p > 0.01$).

Of the 46 *S. aureus* strains were used in this study, 93.5% (43 strains) carried at least one gene (*eta* or *etb*), the remaining (6.5%) did not carry any genes. This result seems

4.2.1. The rate of *S. aureus* isolated from nasal swabs (nose) and skin lesions (skin)

The results showed that the rate of successful isolation of *S. aureus* was 51.3%. This may be due to *S. aureus* colonized in many sites on the body, with different density. However, there was a limit of time research and fund, so the research was only performed isolation of *S. aureus* in two main sites which are nose and skin lesions. Thus, several patients have clinical SSSS symptom was very typical, but the result of bacterial isolation was negative (this is a limitation of this study).

Prevalence of *S. aureus* on the body' positions in each age group, patient's features, have been reported to be different. Studies of Vu Bao Chau and Nguyen Van Dip showed that surgical patients with non- dermatological diseases were only found small proportion of *S. aureus* (9.6%) on skin and 36.1% on the nose. On the skin lesions of atopic dermatitis children, Dam Thi Thuy Hong found 76.7% of patients carried *S. aureus* on skin, this percentage is lower than children without atopic dermatitis (only 30% of patients were isolated *S. aureus*). The proportion of *S. aureus* in the nose of pre-school age children according to the study of Pathak was 6.3%.

However, the distribution of *S. aureus* in SSSS patients was different. Among 55 SSSS patients of the study, Hyun successfully isolated *S. aureus* from 9 patients in skin lesions and throat (16.4%). Curran cultured bacteria in the nose, eyes and skin for 50 children (out of 68 SSSS newborn infants admitted to the study) showed that the proportion of *S. aureus* in the nasal and skin lesions was mainly found. Durupt shows the proportion of successfully *S. aureus* isolation was 76.9% from skin lesions of bullous impetigo patients, and 46.2% from the nose. In our study, isolation of *S. aureus* in skin lesions was 30 strains, occupied 37.5%, that is higher than in the nasal cavity (16 strains, 20%), the difference is statistically significant when compared with children's age <5 year, healthy in the Pathak's study (6.3%, n = 1562, p <0.05) and Regev (7.6%, n = 4648, p <0.005).

bệnh nhân tiếp tục sốt và có dấu hiệu nhiễm trùng

Khá: thương tổn đỡ hơn, diện tích thu nhỏ lại, không có thương tổn mới, toàn trạng khá lên.

Tốt: da hết đỏ, thương tổn khô, bong vảy, không có sẹo, toàn trạng trở về bình thường.

2.6. Thời gian và địa điểm thực hiện các xét nghiệm

Từ tháng 3/2011 đến 3/2013. Tại Bệnh viện Da liễu Trung ương, Khoa Vi sinh Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương, Khoa vi sinh Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.7. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

+ Các kết quả số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.

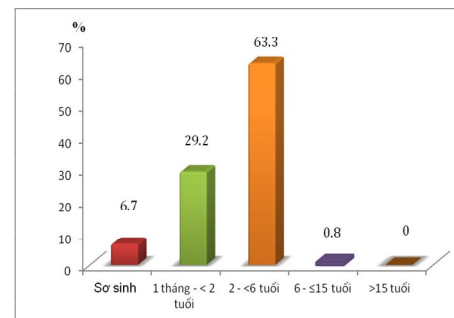
+ Trong quá trình phân tích sử dụng các tần số, tỉ lệ phần trăm để mô tả các biến định tính, so sánh 2 tỷ lệ, so sánh giá trị trung bình để đánh giá kết quả điều trị. Sự khác biệt giữa các tỷ lệ được so sánh bằng test χ^2 , fisher's exact test, Z test, t-test, binomial test, giá trị p <0,05 được coi là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng SSSS

3.1.1. Một số yếu tố liên quan

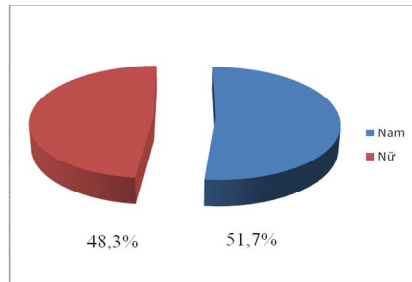
3.1.1.1. Phân bố tuổi của bệnh nhân SSSS



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi (n=120)

Nhóm tuổi từ 2-<6 tuổi chiếm đa số (63,3%), tiếp đến nhóm từ 1 tháng-<2 tuổi (29,2%). Sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân <6 tuổi với nhóm từ 6-≤15 tuổi có ý nghĩa với $p<0,005$ (Z test).

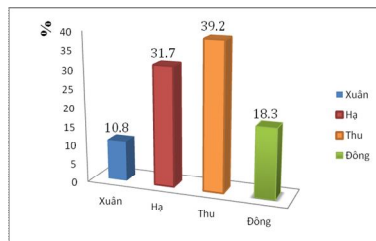
3.1.1.2. Phân bố giới tính trong SSSS



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo giới tính (n=120)

Tỷ lệ nam mắc SSSS là 51,7%, nữ 48,3%. Tỷ số nam/nữ ~ 1/1. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$, Binomial test).

3.1.1.3. Phân bố bệnh nhân SSSS theo mùa



Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo mùa (n=120)

Tỷ lệ mắc bệnh cao hơn vào mùa thu và mùa hạ (70,9%), mùa đông và mùa xuân thấp hơn (29,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa với $p<0,001$ (Z test).

exfoliative skin. 70% of patients were Nikolsky (+). In addition, examination of SSSS patients showed very few patients with really lesions around the eyes, perianal and genital (the sale mucosa), while this position was also spread skin lesions or resident of *S. aureus*. There was no cases have oral mucosa lesions but only several cases were difficult to open the mouth because of skin lesions around the mouth, thrush in some patients due to the limitation of oral hygiene.

Thus, the signs of erythema and exfoliative skin are the most common signs of clinical SSSS.

4.1.2.3. Distribution clinical form of SSSS

LF was only 4.2%, most were ages <2 years. This proportion is low because the study was carried out inpatients at National Hospital of Dermatology and Venereology, so most inpatients were GF or IF (95.83%) or LF patients with worse prognosis.

IF accounting highest incidence in the study group (55%), followed by GF (40.8%). These data were similar to Curran's study (50%) and Lamand (60.7%), but differentiate from the results of Hyun (GF - 16.3%, LF - 60%).

4.1.2.4. Distribution severe of SSSS

Moderate cases were seen most frequently.

4.1.3. Laboratory findings of SSSS

Blood test results recorded most patients increased white blood cells (WBC) and neutrophil (Neu), several cases were in normal level. This is completely consistent with the principle of the immune response during pathogenic infection in order to increase a number of WBC to eliminate of pathogens. In this study, patients with fever and/or expression of combined diseases such as inflammatory respiration, infection on skin often increase WBC and Neu. Thus, the infection can be the source of the SSSS disease, where *S. aureus* colonized, can also increase the WBC, reflecting the body's response to pathogen infection in these positions. The results obtained in this study were similar to the other studies of Hyun, Lyly, Janjira and Prem Arora about WBC in SSSS patients.

4.2. Carriage rate, antibiotic sensitivity pattern, and genes *eta*, *etb* of *s. aureus* in patients with SSSS

and autumn, accounting for 70.8%. Due to the weather features of Northern Vietnam in the summer and autumn are very hot, humid and dry, facilitating the development of bacteria easily. Concurrently, the hot weather could damage skin easily, thereafter facilitate bacteria to enter the body and cause many widespread diseases, including SSSS. Despite the differences in study period and geographic area, habitation, mode of living, but the results we observed in this study is similar to studies by Hyun, Lamand and other authors. Such climatic characteristics may be one of the factors affecting the incidence of disease.

4.1.2. Clinical features of SSSS

4.1.2.1. Initial symptoms

Most patients have initial symptoms occupied in skin lesions (75.8%) recognizable as redness, irritation, rash, blisters, exfoliative skin or denudative skin. However, symptoms such as sore 54.2% or fever 35.8% are less likely to be identified in a comprehensive manner, especially when the patient is too young. So in some cases it is easily confused with other symptoms, leading to the patients visit hospital with the symptoms of SSSS was too typical, severe skin lesions, large scale. Our results were also reported a similarity with the literature and observation of Mohammed. But Hyun reported SSSS patients usually initiate itch and skin becomes sensitive and appear skin lesions. In this study, we found the proportion of hospitalized patients with fever was increased significantly from initial visit (19.2%), correlate to severe SSSS if there is no timely intervention.

4.1.2.2. Clinical lesions of SSSS

All our patients had skin lesions with varying levels of erythroderma with a roughened, sandpaper-like texture. In this study, the majority of patients had vesicles and blisters (72.5% and 67.5%), 80% erosion. Skin lesions is needed to diagnose in order to differentiate from other skin diseases with similar symptoms, such as burns, toxic epidermal necrosis syndrome (TEN), Steven-Johnson syndrome, congenital bullous epiderma.

Desquamation is the second symptom (90.8%) after erythema (99.2%). Exfoliative skin is so important symptom of SSSS, most SSSS diseases are undergo step of erythema and

3.1.1.4. Bệnh kết hợp gặp trong bệnh nhân SSSS

Bảng 3.2. Bệnh kết hợp gặp trong SSSS (n=120)

Bệnh	n	%
Bệnh tai mũi họng, hô hấp	45	37,5
Bệnh da liễu	11	9,2
Bệnh mắt	10	8,3
Bệnh hệ tiêu hóa	3	2,5
Bệnh hệ tiết niệu	3	2,5

Tỉ lệ bệnh tai mũi họng và nhiễm trùng hô hấp là 37,5%, bệnh da liễu khác là 9,2%, bệnh về mắt 8,3%.

Tỷ lệ mắc các bệnh về tiêu hóa 2,5%, tiết niệu 2,5%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

3.1.2.1. Triệu chứng khởi đầu

Bảng 3.2. Triệu chứng khởi đầu (n=120)

Triệu chứng	n	%
Sốt	43	35,8
Đau rát trên da	65	54,2
Thương tổn trên da	91	75,8

Biểu hiện bệnh lúc ban đầu cho thấy 75,8% xuất hiện thương tổn trên da, đau rát là 54,2% và sốt là 35,8%.

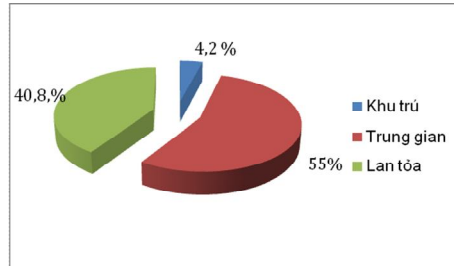
3.1.2.2. Tổn thương lâm sàng của SSSS

Bảng 3.3. Tổn thương cơ bản (n=120)

Tổn thương cơ bản	Biểu hiện	n	%
Thương tổn da	Đỏ da	119	99,2
	Ban đỏ nhám	107	89,2
	Mụn nước	81	67,5
	Bọng nước	87	72,5
	Trợt da	96	80,0
	Bong vảy da	109	90,8
	Nikolsky (+)	84	70,0
Thương tổn niêm mạc		0	0

Đầu hiệu đỏ da 99,2%, ban đỏ nhám 89,2%, 90,8% có đầu hiệu bong vảy da. Bọng nước 72,5%, mụn nước 67,5%, Nikolsky (+) 70%, không có bệnh nhân bị thương tổn niêm mạc.

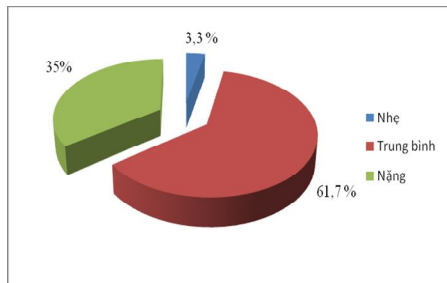
3.1.2.3. Phân bố theo thể lâm sàng SSSS



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ các thể lâm sàng (n=120)

Thể trung gian chiếm tỉ lệ cao nhất (55%), thể lan tỏa 40,8%, thể khu trú có 4,2%. Sự khác biệt giữa các thể lâm sàng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (Z test).

3.1.2.4. Phân bố theo mức độ bệnh



Biểu đồ 3.4. Phân bố theo mức độ bệnh (n=120)

Mức độ bệnh trung bình gặp nhiều nhất (61,7%), sự khác biệt giữa các mức độ bệnh có ý nghĩa với $p < 0,05$ (Z test).

3.1.3. CẬN LÂM SÀNG

Bảng 3.6. Xét nghiệm huyết học (n=120)

Chỉ số BC	Kết quả	n	%	p
Bạch cầu	Tăng	89	74,2	$p < 0,001$
	B.thường	29	24,1	
	Giảm	2	1,7	
BCĐNTT	Tăng	58	48,3	$p > 0,05$
	B.thường	62	51,7	

group 1 and 17 patients of group 2) and day 8th of treatment (14 patients of group 1, and 18 patients of group 2. The median treatment days of the group 1 was: 7.0 ± 1.4 days, group 2: 7.1 ± 1.3 ($p > 0.05$) (t-test).

CHAPTER 4 DISCUSSION

4.1. Several relevant factors, clinical characteristics and laboratory features of SSSS

4.1.1. Several relevant factors

4.1.1.1. Distribution of patients by age

SSSS was seen mainly in children, especially ages < 6 year, while the school age children have less incidence of SSSS markedly. In fact, neonates and infants are transmitted antibodies from mother in order to protect them somewhat temporary in the several months after birth, but this antibody decreased rapidly. With the immune system is not fully developed and self-defense is weak, so they can get SSSS easily. Other causes may be due to the infants's kidney function is not fully completed, so the elimination of *S. aureus* toxins is poor. This hypothesis is consistent with findings of Ladhani in those patients with SSSS from 3-24 months old.

4.1.1.2. Distribution of patients by gender

Research findings of gender distribution in SSSS patients were different from other studies. It is believed that sample size of those studies was different from each others. The sample size of several studies was large (> 300 patients), while other studies were only a few dozen cases (30 to 70 patients). Because of these differences that can lead to different proportions of men/women associated with SSSS.

In addition, geographical conditions, biological characteristics of the study subjects and living conditions, hygienic conditions of the different countries can also cause the incidence of SSSS was not similar.

4.1.1.3. Distribution of SSSS patients by seasons

The prevalence of SSSS was mostly associated in summer

improvement was higher in group 2, the difference of two groups was not statistically significant with $p > 0.05$ (Fisher's exact test).

Table 3:13. Comparing the outcomes of the two groups after 8 days of treatment

	Poor	Fair	Good	Total	p
Group 1 n(%)	0	4 (7.0)	53 (93.0)	57 (100)	>0,05
Group 2 n(%)	0	0	47 (100)	47 (100)	

After 8 days of treatment, there were only 4 patients with fair improvement in both 2 groups, all patients were tendentiously recovered from SSSS. The difference of two groups was not statistically significant with $p > 0.05$ (Fisher's exact test).

Thus, after 10 days of treatment in both 2 groups: 100% patients were recovered.

3.3.3. Duration of treatment

Table 3:14. Duration of treatment

Days of treatment	Group 1 (n)	Group 2 (n)	Total	p
3	1	0	1	0.608
4	2	2	4	
5	6	5	11	
6	7	5	12	
7	23	17	40	
8	14	18	32	
9	2	0	2	
10	2	0	2	
>10	0	0	0	
Total	57	47	104	
X ±SD	7.0±1.4	7.1±1.3		

The total treatment time of 104 patients showed that they were fully recovered and discharged from hospital must undergo at least 3 days of treatment (1 patient from group 1). Most of patients were discharged on day 7th (23 patients of

Tăng số lượng bạch cầu chiếm tỉ lệ khá cao 74,2%, chỉ có 1,7% giảm bạch cầu (sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,001$, Z test).

Số bệnh nhân có BCĐNTT tăng là 48,3%, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm BCĐNTT tăng và bình thường, với $p > 0,05$ (Binomial test).

3.2. Tỉ lệ nhiễm, mức độ nhạy cảm với kháng sinh và gen *eta*, *etb* của tụ cầu vàng ở bệnh nhân SSSS

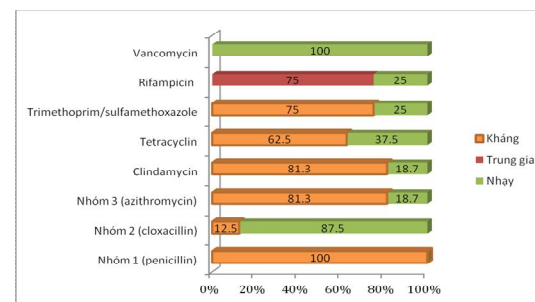
3.2.1. Tỉ lệ tụ cầu vàng ở dịch ngoáy mũi (Mũi) và thương tổn da (Da).

Bảng 3.7. Kết quả phân lập TCV từ mũi (n=80) và da (n=80)

Vị trí	TCV (+)		TCV (-)		p
	n	%	n	%	
Mũi	16	20,0	64	80,0	>0,05
Da	30	25,0	50	75,0	

Phân lập được 16 chủng TCV từ dịch ngoáy mũi, 30 chủng TCV từ thương tổn da. Trong đó, có 5 bệnh nhân phân lập được TCV ở cả mũi và da. Sự khác biệt về tỉ lệ mang TCV ở da và mũi không có ý nghĩa với $p > 0,05$ (test χ^2).

3.2.2. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh



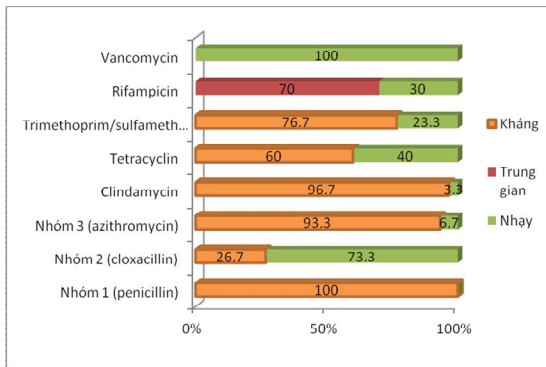
Biểu đồ 3.5. KSD của TCV phân lập từ dịch ngoáy mũi (n=16)

Ghi chú: cho biểu đồ 3.8 và 3.9

Nhóm 1: benzyl penicillin, amoxicillin, ticarcillin, piperacillin
 Nhóm 2: ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid, ticarcillin/clavulanic acid, piperacillin/tazobactam, cloxacillin, oxacillin, methicillin, cefaclor, cefalotin, cefuroxime, cefoxitin, ceftriaxone, doripenem, ertapenem, faropenem, imipenem, meropenem.

Nhóm 3: azithromycin, clarithromycin, erythromycin.

Đề kháng với kháng sinh nhóm 1 là 100%, 81,3% với nhóm 3, tuy nhiên với kháng sinh nhóm 2, trong đó có cloxacillin, oxacillin, methicillin, các chủng vẫn nhạy cảm tới 87,5%, và 100% chủng nhạy cảm với vancomycin.



Biểu đồ 3.6. KSD của TCV phân lập từ thương tổn da (n=30)

100% chủng đề kháng hoàn toàn với nhóm 1, 93,3% với nhóm 3. Kháng sinh nhóm 2, trong đó có cloxacillin, oxacillin, methicillin, các chủng vẫn nhạy cảm tới 73,3%, và 100% chủng nhạy cảm với vancomycin.

Comparison of sequence homology

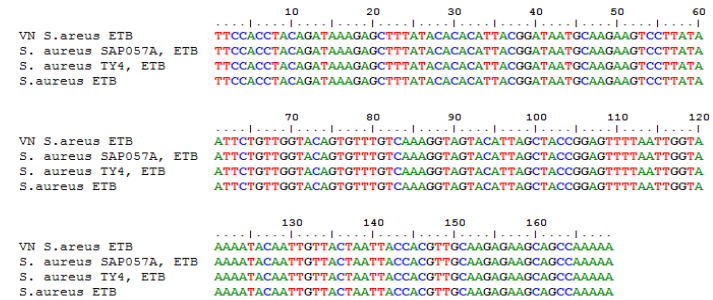


Figure 3.3. Homology comparison of *etb* gene
 The nucleotide sequence similarity was very high (100%)

3.3. Treatment results of SSSS

3.3.1. Treatment methods

Table 3.9. Treatment methods

Methods	LF		IF		GF		Total n (%)
	n	%	N	%	n	%	
Group 1	1	1.0	30	28.8	26	25.0	57 (54.8)
Group 2	2	1.9	28	26.9	17	16.4	47 (45.2)
Total	3	2.9	58	55.7	43	41.4	104 (100)

Group 1: one patient was classified as LF, 26 patients as GF, and 30 patients IF, Group 2: two patients were diagnosed LF, 17 patients were GF, and 28 patients were IF.

3.3.2. Improvement of the treatment process

Table 3:11. Comparing the results of the two groups after 4 days of treatment

	Poor	Fair	Good	Total	p
Group 1 n(%)	18 (31.5)	23 (40.4)	16 (28.1)	57 (100)	>0,05
Group 2 n(%)	27 (57.5)	8 (17.0)	12 (25.5)	47 (100)	

After 4 days of treatment, the proportion of patients with less

3.2.3. Results of PCR identification of *eta*, *etb* genes

Table 3.8. Prevalence of *eta*, *etb* genes in *S. aureus*

Site n(%)	<i>eta</i>	<i>etb</i>	<i>eta & etb</i>	(-)	Total
Nasal swab	1 (6.25)	0	14 (87.5)	1 (6.25)	16 (100)
Skin lesion	2 (6.65)	0	26 (86.7)	2 (6.65)	30 (100)
Both (2 sites)	3 (6.5)	0 (0)	40 (87.0)	3 (6.5)	46 (100)

- Nasal swab: Fourteen strains carried both genes (*eta*, *etb*) (87.5%), only one strain possesses *eta* gene, and one strain did not show any genes.

- Skin lesion: Twenty six strains possessed both genes (86.7%), two strains have only *eta*, and two strains revealed no exfoliative genes.

Sequencing result

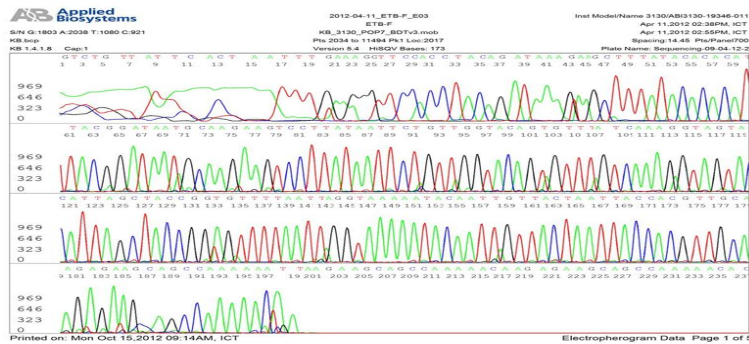


Figure 3.2. Nucleotide sequence of the *etb* gene generated on 3130 sequencer (ABI)

3.2.3. Kết quả PCR xác định gen *eta*, *etb*

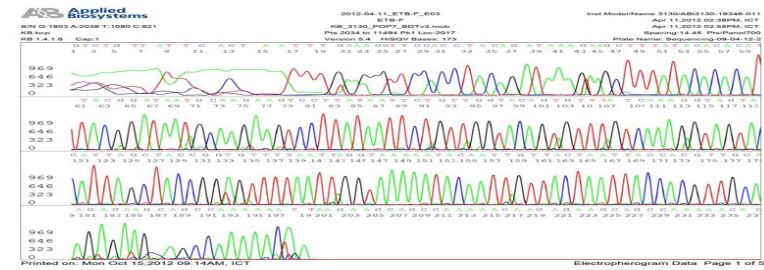
Bảng 3.8. Tỷ lệ mang gen *eta*, *etb* của TCV

Vị trí n (%)	<i>eta</i>	<i>etb</i>	<i>eta & etb</i>	(-)	Tổng số
Dịch ngoáy mũi	1 (6,25)	0	14 (87,5)	1 (6,25)	16 (100)
Thương tổn da	2 (6,65)	0	26 (86,7)	2 (6,65)	30 (100)
Tổng (2 vị trí)	3 (6,5)	0 (0)	40 (87,0)	3 (6,5)	46 (100)

- Dịch ngoáy mũi: Có 14 chủng mang cả 2 gen (87,5%), 1 chủng mang gen *eta*. 1 chủng không mang gen nào.

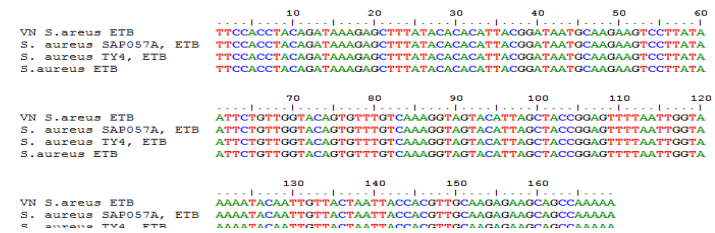
- Thương tổn da: Có 26 chủng mang cả 2 gen (86,7%), 2 chủng mang gen *eta*, 2 chủng không mang gen nào.

Kết quả giải trình tự gen



Hình 3.2. Hình ảnh giải trình tự nucleotide của gen *etb* trên máy 3130 sequencer (ABI)

So sánh mức độ tương đồng



Hình 3.3. So sánh mức độ tương đồng gen *etb*

Mức độ tương đồng rất cao (100%)

3.3. Kết quả điều trị SSSS

3.3.1. Phương pháp điều trị

Bảng 3.9. Phương pháp điều trị

Phương pháp	Khu trú		Trung gian		Lan tỏa		Tổng n (%)
	n	%	n	%	n	%	
Nhóm 1	1	1,0	30	28,8	26	25,0	57 (54,8)
Nhóm 2	2	1,9	28	26,9	17	16,4	47 (45,2)
Tổng	3	2,9	58	55,7	43	41,4	104 (100)

Nhóm 1: gồm 1 bệnh nhân thể khu trú, 26 bệnh nhân thể lan tỏa và 30 bệnh nhân thể trung gian. Nhóm 2: gồm 2 bệnh nhân thể khu trú, 17 bệnh nhân thể lan tỏa, và 28 bệnh nhân thể trung gian.

3.3.2. Tiến triển trong quá trình điều trị

Bảng 3.11. So sánh kết quả của 2 nhóm sau 4 ngày điều trị

	Kém	Khá	Tốt	Tổng số	p
Nhóm 1 n (%)	18 (31,5)	23 (40,4)	16 (28,1)	57 (100)	>0,05
Nhóm 2 n (%)	27 (57,5)	8 (17,0)	12 (25,5)	47 (100)	

Sau 4 ngày điều trị, tỉ lệ bệnh nhân tiến triển kém ở nhóm 2 cao hơn, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (fisher's exact test).

Bảng 3.13. So sánh kết quả của 2 nhóm sau 8 ngày điều trị

	Kém	Khá	Tốt	Tổng số	p
Nhóm 1 n (%)		4 (7,0)	53 (93,0)	57 (100)	>0,05
Nhóm 2 n (%)		0	47 (100)	47 (100)	

Sau 8 ngày điều trị, cả 2 nhóm chỉ còn 4 bệnh nhân tiến triển khá, xu hướng khỏi bệnh. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (fisher's exact test).

Remark: chart 3.8 & 3.9

Group 1: benzyl penicillin, amoxicillin, ticarcillin, piperacillin

Group 2: ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid, ticarcillin/clavulanic acid, piperacillin/tazobactam, cloxacillin, oxacillin, methicillin, cefaclor, cefalotin, cefuroxime, cefoxitin, ceftriaxone, doripenem, ertapenem, faropenem, imipenem, meropenem.

Group 3: azithromycin, clarithromycin, erythromycin.

All *S. aureus* strains (100%) were fully resisted to group 1 of antibiotics, 81.3% to group 3. However the second group of antibiotics, including cloxacillin, oxacillin, methicillin, most of strains still remained susceptibility up to 87.5%, and 100% strains were susceptible to vancomycin.

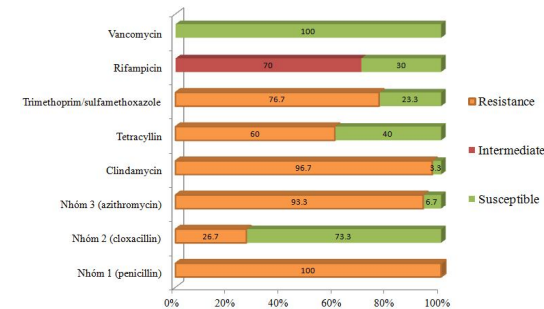


Figure 3.6. Antibiotic sensitivity pattern of *S. aureus* isolated from skin lesions (n = 30)

All *S. aureus* strains (100%) were fully resisted to group 1, 93.3% to group 3. Group 2 of antibiotics, including cloxacillin, oxacillin, methicillin, most of strains still remained susceptibility up to 73.3%, and 100% strains were susceptible to vancomycin.

Increased white blood cell (WBC) occupied high proportion of 74.2%, decreased WBC was only 1.7% (the difference was statistically significant with $p < 0.001$, Z test).

A number of patients have increased neutrophil (Neu) (48.3%), there was no difference between the two groups of increased and normal Neu, with $p > 0.05$ (binomial test).

3.2. Carriage rate, antibiotic sensitivity pattern, and genes *eta*, *etb* of *S. aureus* in patients with SSSS

3.2.1. The rate of *S. aureus* isolated from nasal swabs (nose) and skin lesions (skin).

Table 3.7. Isolation of *S. aureus* from the nose (n = 80) and skin (n = 80)

Position	<i>S. aureus</i> (+)		<i>S. aureus</i> (-)		P
	n	%	n	%	
Nose	16	20.0	64	80.0	>0.05
Skin	30	25.0	50	75.0	

Sixteen *S. aureus* strains were isolated from nasal swabs, and 30 strains from skin lesions. In which, 5 patients were isolated *S. aureus* in both sites. The difference of the *S. aureus* prevalence in the skin and nose was not statistically significant with $p > 0.05$ (χ^2 test).

3.2.2. Antibiotic sensitivity pattern

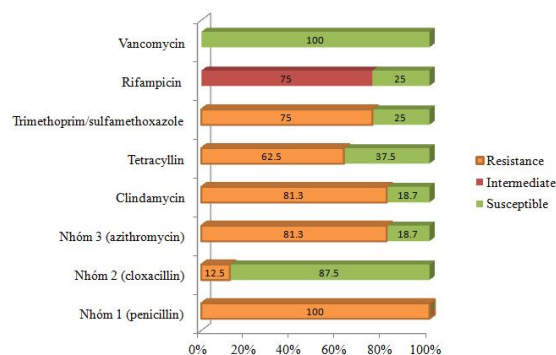


Chart 3.5. Antibiotic sensitivity pattern of *S. aureus* isolated from nasal swabs (n = 16)

Như vậy, sau 10 ngày điều trị ở cả 2 nhóm: 100 % khỏi ra viện

3.3.3. Thời gian điều trị

Bảng 3.14. Thời gian điều trị

Ngày điều trị	Nhóm 1 (n)	Nhóm 2 (n)	Tổng số	p
3	1	0	1	0,608
4	2	2	4	
5	6	5	11	
6	7	5	12	
7	23	17	40	
8	14	18	32	
9	2	0	2	
10	2	0	2	
>10	0	0	0	
Tổng số	57	47	104	
$\bar{X} \pm SD$	7,0 ± 1,4	7,1 ± 1,3		0,608

Tổng kết thời gian điều trị của 104 bệnh nhân cho thấy bệnh nhân khỏi bệnh và có thể xuất viện phải trải qua ít nhất 3 ngày điều trị (1 bệnh nhân nhóm 1). Số bệnh nhân được xuất viện nhiều nhất vào ngày điều trị thứ 7 (23 bệnh nhân nhóm 1 và 17 bệnh nhân nhóm 2) và thứ 8 (14 bệnh nhân nhóm 1, và 18 bệnh nhân nhóm 2). Số ngày điều trị trung bình nhóm 1: $7,0 \pm 1,4$ ngày, nhóm 2: $7,1 \pm 1,3$ ($p > 0,05$) (t-test).

CHƯƠNG 4 BẢN LUẬN

4.1. Một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng SSSS

4.1.1. Một số yếu tố liên quan

4.1.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

SSSS gặp chủ yếu ở trẻ em, đặc biệt là lứa tuổi <6, trong khi đó nhóm trẻ tuổi học đường có tỷ lệ mắc ít hơn rõ rệt, đặc biệt không có trường hợp nào mắc SSSS trên 15 tuổi. Thực tế, trẻ

sơ sinh và trẻ nhỏ do còn kháng thể từ người mẹ truyền qua nên phần nào giúp bảo vệ trẻ tạm thời ở các tháng đầu tiên sau khi sinh, tuy nhiên lượng kháng thể này đã giảm đi nhanh chóng. Với hệ thống miễn dịch chưa phát triển đầy đủ và sự tự vệ còn yếu, vì vậy trẻ có thể mắc bệnh dễ dàng. Nguyên nhân khác có thể do chức năng thận của trẻ chưa hoàn thiện, vì vậy việc đào thải độc tố của tụ cầu vàng còn kém. Giả thiết này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Ladhani ở những bệnh nhân mắc SSSS từ 3-24 tháng tuổi.

4.1.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới tính

Kết quả nghiên cứu về phân bố giới tính trong SSSS có sự khác biệt với các nghiên cứu khác. Chúng tôi cho rằng, có thể cỡ mẫu chọn giữa các nghiên cứu có sự khác nhau. Cỡ mẫu của một số tác giả nghiên cứu lớn (> 300 bệnh nhân), trong khi các nghiên cứu khác chỉ là vài chục trường hợp (30 đến 70 bệnh nhân). Chính vì có sự khác nhau đó, có thể dẫn tới sự khác biệt tỷ lệ nam/nữ mắc SSSS.

Thêm vào đó, điều kiện địa lý, đặc tính sinh học của đối tượng nghiên cứu và điều kiện sống, điều kiện vệ sinh của các quốc gia khác nhau cũng có thể là nguyên nhân làm cho tỷ lệ mắc SSSS không tương đồng.

4.1.1.3. Phân bố bệnh nhân theo mùa

Tỷ lệ SSSS xuất hiện nhiều nhất mùa hạ và thu, chiếm tới 70,8%, cao hơn rất nhiều so với mùa đông và xuân. Do đặc điểm khí hậu ở khu vực phía Bắc Việt Nam mùa Hạ và mùa Thu rất nóng, ẩm và hanh khô tạo điều kiện cho các vi khuẩn dễ dàng phát triển. Đồng thời khí hậu nóng dễ làm da bị tổn thương tạo điều kiện cho vi khuẩn xâm nhập vào cơ thể gây ra nhiều bệnh dịch lây lan, phát triển trong đó có SSSS. Mặc dù khác nhau về thời gian của nghiên cứu cũng như vùng địa lý, môi trường sống, chế độ sinh hoạt, nhưng kết quả chúng tôi ghi nhận được trong nghiên cứu này là tương đồng với nghiên cứu của Hyun, Lamand và một số tác giả khác. Như vậy đặc điểm khí hậu có thể là một trong những yếu tố ảnh hưởng tới tần suất mắc bệnh.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng SSSS

4.1.2.1. Triệu chứng khởi đầu

3.1.2.3. Distribution clinical form of SSSS

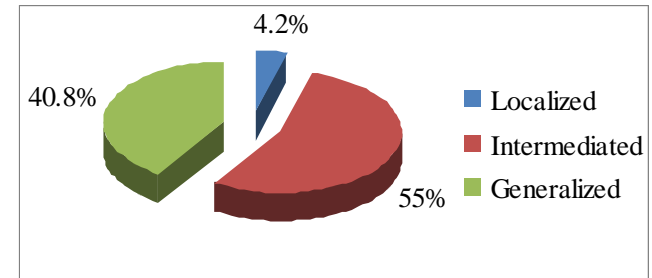


Figure 3.6. The proportion of clinical diseases (n = 120)

IF is the highest percentage (55%), followed by GF (40.8%), and LF (4.2%). The difference of the forms was statistically significant ($p < 0.05$) (Z test).

3.1.2.4. Distribution severe of SSSS

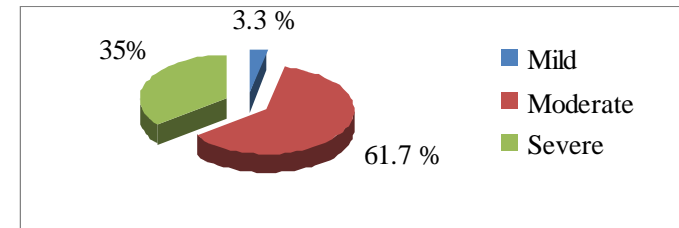


Chart 3.4. Severe of SSSS (n = 120)

The level of moderate disease was seen most frequently (61.7%), the difference of clinical disease was statistically significant with $p < 0.05$ (Z test).

3.1.3. Laboratory findings

Table 3.6. Blood tests (n = 120)

Leukocyte index	Results	n	%	p
White Blood cell	Increase	89	74.2	$p < 0.001$
	Normal	29	24.1	
	Decrease	2	1.7	
Neutrophil	Increase	58	48.3	$p > 0.05$
	Normal	62	51.7	

3.1.1.4. Associated diseases in SSSS patients

Table 3.2. Associated diseases in SSSS patients (n = 120)

Diseases	n	%
ENT and respiratory diseases	45	37.5
Dermatological diseases	11	9.2
Eye diseases	10	8.3
Digestive Diseases	3	2.5
Urologic disease	3	2.5

Prevalence of otolaryngology and respiratory infection was 37.5%, other skin diseases were 9.2%, and eye disease was 8.3%. The incidence of digestive diseases was 2.5%, and urology was 2.5%.

3.1.2. Clinical features

3.1.2.1. Initial symptoms

Table 3.2. Initial symptoms (n = 120)

Symptoms	n	%
Fever	43	35.8
Pain on skin	65	54.2
Skin lesion	91	75.8

The initially manifestation of SSSS showed 75.8% lesions appeared on the skin, sore and burning on skin was 54.2%, fever was 35.8%.

3.1.2.2. Clinical lesions of SSSS

Table 3.3. Basic lesion (n = 120)

Basic lesion	Expression	n	%
Skin lesion	Erythema	119	99.2
	Sand paper	107	89.2
	Vesical	81	67.5
	Blister	87	72.5
	Erosion	96	80.0
	Exfoliative skin (Desquamation)	109	90.8
	Nikolsky (+)	84	70.0
Mucosal lesion		0	0

Erythema sign was 99.2%, followed by exfoliative skin 90.8%. sandpaper (89.2%), blister (72.5%), vesical (67.5%), Nikolsky (+) (70%), there was no mucosal lesions observed in any patients.

Đa số bệnh nhân có triệu chứng khởi đầu là các tổn thương trên da (75,8%) dễ nhận biết như đỏ da, đau rát, mụn nước, bong nước, trợt da hoặc bong vảy da. Tuy nhiên các triệu chứng như đau rát 54,2% hay sốt 35,8% thường ít khi được nhận biết một cách toàn diện, nhất là khi bệnh nhân còn quá nhỏ. Vì vậy, một số trường hợp dễ bị nhầm lẫn với bệnh lý khác dẫn tới khi bệnh nhi đến khám thì triệu chứng SSSS đã quá điển hình, gây thương tổn da nặng, trên diện rộng. Kết quả chúng tôi ghi nhận được cũng tương đồng với y văn và quan sát của Mohammed. Tuy nhiên Hyun ghi nhận bệnh nhân SSSS thường bắt đầu ngứa và da trở nên nhạy cảm và xuất hiện thương tổn ban đầu trên da trông như bệnh chốc. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy khi nhập viện tỷ lệ bệnh nhân sốt tăng lên đáng kể so với ban đầu (19,2%), đồng nghĩa với SSSS nặng lên nếu không can thiệp kịp thời.

4.1.2.2. Thương tổn lâm sàng của SSSS

Toàn bộ các bệnh nhân của chúng tôi đều có tổn thương da với các mức độ khác nhau bao gồm dát đỏ, ban nám, da sần (sandpaper-like). Trong nghiên cứu này đa số bệnh nhân xuất hiện tổn thương cơ bản là bong nước và mụn nước (72,5% và 67,5%), 80% có trợt da. Thương tổn da cần chẩn đoán phân biệt với bệnh lý da khác có triệu chứng tương tự như bỏng, hội chứng hoại tử thượng bì do nhiễm độc (TEN), hội chứng Steven-Johnson, lý thượng bì bong nước bẩm sinh. Số ít bệnh nhân có thương tổn mụn nước, bong nước thoáng qua mà cha mẹ bệnh nhân cũng như bác sỹ điều trị cũng ít khi nhận biết được mà chỉ thấy ngay dát đỏ ⇒ trợt da.

Bong vảy da là triệu chứng gặp nhiều thứ 2 (90,8%) sau triệu chứng dát đỏ (99,2%). Như vậy bong vảy da là triệu chứng quan trọng trong SSSS, hầu hết các thể SSSS đều phải trải qua dát đỏ và bong vảy da. 70% số bệnh nhân Nikolsky (+), số còn lại dấu hiệu Nikolsky không điển hình hoặc âm tính (thường ở thể khu trú và trung gian). Ngoài ra, khám bệnh nhân SSSS cho thấy rất ít bệnh nhân có thương tổn thực sự ở quanh mắt, quanh hậu môn và quanh sinh dục (vùng bán niêm mạc), trong khi nơi này cũng là vị trí thương tổn da lan tỏa hoặc là ổ cư trú gây bệnh của tụ cầu vàng. Không có trường hợp nào có

thương tổn niêm mạc miệng mà chỉ có một số trường hợp khó há miệng do thương tổn da quanh miệng, một số bệnh nhân tưa miệng do việc vệ sinh miệng hạn chế.

Như vậy, các dấu hiệu dát đỏ, bong vảy da là các dấu hiệu thường gặp nhất trên lâm sàng của các trường hợp SSSS.

4.1.2.3. Thể lâm sàng SSSS

Thể khu trú chỉ có 4,2% tập trung ở lứa tuổi <2 tuổi. Tỷ lệ này thấp do đây là nghiên cứu trên bệnh nhân nội trú tại bệnh viện Da liễu Trung ương nên bệnh nhân nhập viện chủ yếu là thể lan tỏa hoặc trung gian (95,83%) hoặc những bệnh nhân thể khu trú nhưng tiên lượng, xu hướng chuyển các thể nặng.

Thể trung gian chiếm tỷ lệ mắc nhiều nhất trong nhóm nghiên cứu (55%), tiếp đến thể lan tỏa (40,8%). Số liệu này gần tương đồng với nghiên cứu của Curran (50%) và Lamand (60,7%), nhưng khác biệt với kết quả của Hyun (thể lan tỏa - 16,3%, thể khu trú - 60%).

4.1.2.4. Mức độ bệnh

Mức độ bệnh trung bình gặp nhiều nhất (61,7%)

4.1.3. Cận lâm sàng

Kết quả xét nghiệm huyết học ghi nhận đa phần bệnh nhân tăng chỉ số bạch cầu chung (BC) và bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT), một số ở mức độ bình thường. Điều này là hoàn toàn phù hợp với qui luật đáp ứng miễn dịch trong bệnh nhiễm trùng nhằm tăng sinh số lượng Bạch cầu để đào thải tác nhân gây bệnh. Trong nghiên cứu này, những bệnh nhân sốt và/hoặc có biểu hiện bệnh kèm theo như viêm nhiễm đường hô hấp, nhiễm trùng da thường cho chỉ số BC và BCĐNTT tăng. Như vậy, những nhiễm trùng này có thể vừa là khởi nguồn phát bệnh, nơi tụ cầu vàng cư trú, cũng có thể chỉ số BC tăng phản ánh tình trạng đáp ứng của cơ thể với viêm nhiễm ở những vị trí này. Kết quả thu được trong nghiên cứu này tương đồng với nghiên cứu của các tác giả Hyun, Lyly, Janjira và Prem Arora về chỉ số Bạch cầu ở các bệnh nhân SSSS.

4.2. Tỷ lệ nhiễm, mức độ nhạy cảm với kháng sinh và gen mã hóa *eta*, *etb* của TCV ở bệnh nhân SSSS.

4.2.1. Tỷ lệ tụ cầu vàng ở mũi và thương tổn da

Kết quả cho thấy tỷ lệ phân lập được vi khuẩn là 51,3%.

Age group of 2 - <6 year was major proportion (63.3%), followed by group of 1 month - <2 year (29.2%). The difference between the age group of <6 year and the age group of 6 - ≤15 year was significant with $p < 0.005$ (Z test).

1.1.1.2. Distribution of patients by gender

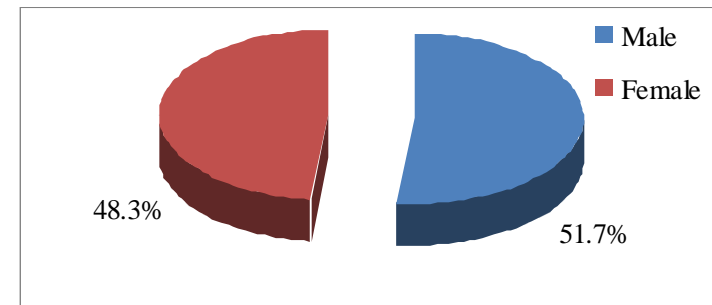


Chart 3.2. Distribution of patients by gender (n = 120)

Proportion of male patients with SSSS was 51.7%, and female was 48.3%. The ratio of male/female was ~ 1/1. The difference was not statistically significant ($p > 0.05$, binomial test).

3.1.1.3. Distribution of patients by seasons

SSSS patients was higher in the autumn and summer (70.9%), but lower in winter and spring (29.1%). The difference was significant with $p < 0.001$ (Z test).

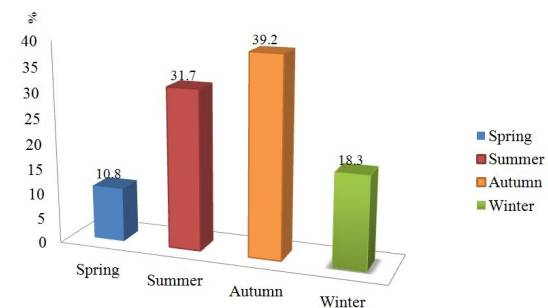


Chart 3.3. Distribution of patients by seasons (n = 120)

Poor: skin lesions were not improved, there was an increase of new lesions, patients continued to have fever and signs of infection

Fair: skin lesions were better and shrunk, there was no new lesions found, patients were better.

Good: skin was not red, lesions were dried and desquamated, there were no scars found, patients were normalized.

2.6. Time period and study site

From 3/2013 to 3/201, the study was done at National Hospital of Dermatology and Venerology, Micobiology Department of National Hospital for Tropical Diseases, Micobiology Department of National Padiatrics Hospital.

2.7. Analytical method and data processing

+ The data result was processed by SPSS 20 software.

+ During the analysis, the frequency and percentage were used to describe qualitative variables, comparisons two ratio, comparing mean values for assessing treatment outcomes. The difference of the ratios was compared by χ test, fisher's exact test, Z test, t-test, binomial test, p value <0.05 was considered as a significant difference statistically.

CHAPTER 3 RESULTS

3.1. Several relevant factors, clinical characteristics and laboratory findings of SSSS

1.1.1. Several relevant factors

1.1.1.1. Distribution of patients by age

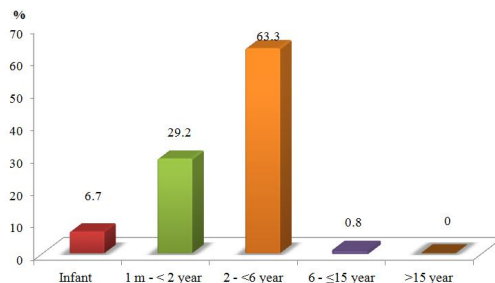


Chart 3.1. Distribution of patients by age (n = 120)

Điều này có thể do tụ cầu vàng cư trú ở nhiều vị trí trên cơ thể, với mật độ khác nhau. Tuy nhiên do hạn chế về thời gian, kinh phí nên nghiên cứu chỉ thực hiện phân lập vi khuẩn ở hai vị trí cơ bản là mũi và tổn thương da. Do vậy, một số bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng SSSS rất điển hình, nhưng lại cho kết quả phân lập vi khuẩn âm tính (đây chính là hạn chế của nghiên cứu này).

Tỷ lệ mang tụ cầu vàng tại các vị trí trên cơ thể ở từng lứa tuổi, cơ địa, được ghi nhận có sự khác nhau. Tác giả Vũ Bảo Châu và Nguyễn Văn Dịp thấy rằng ở các bệnh nhân ngoại khoa không mắc bệnh da liễu chỉ tìm thấy có 9,6% mang tụ cầu vàng ở da và 36,1% mang tụ cầu ở mũi. Trên thương tổn da trong viêm da cơ địa trẻ em, tác giả Đàm Thị Thủy Hồng thấy có 76,7% bệnh nhân có tụ cầu vàng cư trú so sánh với trẻ không mắc viêm da cơ địa có 30% phân lập được tụ cầu vàng trên da. Tỷ lệ mang tụ cầu vàng ở mũi của trẻ tuổi tiền học đường trong tổng kết của Pathak là 6,3%.

Tuy nhiên phân bố tỷ lệ mang tụ cầu vàng ở bệnh nhân SSSS có khác. Trong 55 bệnh nhân SSSS của Hyun, phân lập được 9 bệnh nhân có tụ cầu vàng tại thương tổn da và họng (16,4%). Curran nuôi cấy vi khuẩn tại mũi, mắt và da cho 50 trẻ (trong số 68 trẻ SSSS sơ sinh nghiên cứu) cho thấy, tỷ lệ tụ cầu vàng gây bệnh ở vị trí mũi và thương tổn da là chủ yếu. Durupt cho thấy, tỷ lệ phân lập tụ cầu vàng 76,9% từ thương tổn da bệnh nhân chốc bọng nước (*bullous impetigo*), từ mũi có 46,2%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân lập tụ cầu vàng ở thương tổn da có 30 chủng chiếm 37,5%, cao hơn ở hốc mũi (16 chủng, chiếm 20%), sự khác biệt có ý nghĩa khi so với nhóm trẻ < 5 tuổi, khỏe mạnh trong nghiên cứu của Pathak (6,3%, n= 1562, p<0,05) và Regev (7,6%, n=4648, p<0,005).

Bệnh nhân SSSS, tổn thương da là đặc điểm nổi bật, hậu quả quá trình độc tố tác động vào đích Desmoglein-1, nhưng có thể trở thành cửa ngõ cho tụ cầu vàng ngoại nhiễm tiếp tục tấn công cơ thể khi hàng rào da bị tổn thương. Do vậy, tỷ lệ phân lập được tụ cầu vàng ở thương tổn da chúng tôi thu được chỉ đánh giá tại thời điểm vào viện, chứ chưa thực hiện nghiên cứu sâu để so sánh đặc điểm sinh vật học, khả năng sinh độc tố, khả

nặng gây bệnh giữa các chủng TCV ở trẻ SSSS và trẻ khỏe mạnh.

4.2.2. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của tụ cầu vàng

Các chủng vi khuẩn phân lập được từ tổn thương da và dịch ngoáy mũi đều được xác định mức độ nhạy cảm với các kháng sinh đang được sử dụng trong điều trị bằng phương pháp xác định nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration-MIC) và đánh giá bằng CLSI 2011 (Clinical and laboratory standards institute). Vi khuẩn phân lập từ mũi hay thương tổn da đều cho kết quả kháng sinh đồ tương đồng, trong đó 100% vi khuẩn đề kháng với kháng sinh nhóm 1 và đề kháng rất cao với các kháng sinh thuộc nhóm 3, tuy nhiên lại rất nhạy cảm với nhóm 2 (trong đó có cloxacillin và oxacillin). Nghiên cứu của tác giả Muge (2007) ghi nhận TCV rất nhạy cảm với fucidic acid và mupirocin (94,4% và 100%). Các kết quả khác như nghiên cứu của Zhang (2010), Shittu (2011), Kirby, Kumar, Lê Đức Mẫn, và Đàm Thị Thúy Hồng cũng đều ghi nhận được tỷ lệ đề kháng rất cao với penicillin, nhưng rất nhạy cảm với oxacillin, mupirocin và acid fucidic. Từ thực tiễn thu được và tham khảo với các nghiên cứu trong và ngoài nước, chúng tôi có thể khuyến cáo sử dụng một số kháng sinh chống tụ cầu vàng sẵn có hơn ở Việt nam như: cloxacillin, fusidic acid, mupirocin và trong trường hợp cần thiết, vancomycin được chỉ định.

4.2.3. Kết quả PCR xác định gen *eta*, *etb*

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 87% các chủng TCV phân lập tại mũi hay vị trí tổn thương đều mang cả hai gen *eta* và *etb*. Trong đó, tỷ lệ mang cả hai gen của các chủng phân lập tại hai vị trí không có sự khác biệt (mũi: 87,5%, da: 86,7%, $p > 0,01$).

Trong số 46 chủng TCV nghiên cứu có 93,5% (43 chủng) mang ít nhất một gen, còn lại 6,5% không mang bất kì gen nào. Kết quả này dường như khác kết quả của Lina (Pháp), trong 60 chủng TCV nghiên cứu, 75% chủng mang ít nhất 1 gen mã hóa cho độc tố bong vảy, trong đó 20% chủng mang cả *eta* và *etb*, 62,3% chủng mang gen *eta* và chỉ có 17,7% chủng mang gen *etb*. Sự phân bố gen trong nghiên cứu của chúng tôi cũng khác với tác giả Yamasaki (Nhật bản) ghi nhận tỷ lệ mang hai gen là

- Selection criteria: All patients were diagnosed SSSS and admitted inpatient, with the parents' agreement.

- Exclusion criteria: Patients have congenital skin disorder, burn or denudative skin earlier. In addition, the patients were acquired acute diseases, allergy to beta-lactamase, and without the agreement of their parents.

2.2. Research methods

2.2.1. Study Design: For object 1 and 2: the study is cross-sectional descriptive, prospective. For object 3: Clinical trials comparing before and after treatment.

2.2.2. Sample size and sample selection

convenience sampling, selecting patients who are eligible for the study from 3/2011 - 3/2013.

2.3. Research techniques

2.3.1. Patient collecting:

Clinical examination to determine SSSS, collect information,

2.3.2. Culture, isolation, and identification of *S. aureus*: collected nose swabs and skin lesions, spreaded on blood agar media and incubated at 35-37°C. Selected S slight colour colonies with beta-hemolytic, Gram (+), catalase activity (+), and performed antimicrobial susceptibility testing on VITEK 2 compact.

2.3.4. PCR procedure to identify toxin genes

2.3.4.1. DNA extraction (*QIAamp DNA minikit 50, Qiagen*)

2.3.4.2. PCR identification of toxin genes (*eta*, *etb*) (refer Mehrotra et al)

2 pairs of primer:

ETAM-F1: 5'-GCTAATGGAGATCCATCTAAAG-3'

ETAM-R1: 5'-CTATTTTTGCTGGCGATATT-3'

ETBM-F1: 5'-TAAAGAATCTCCGTATGGACA-3'

ETBM-R1: 5'-CAACCGAATAGAGTGAAGT-3'

2.4. METHODS OF TREATMENT

Method 1: cloxacillin injection + Fucidin topical

Method 2: cloxacillin injection + Bactroban topical

✓ Cloxacillin dose of 50-100 mg/kg/day/2 times

✓ Fucidin or Bactroban apply to skin lesions twice/day

2.5. Assessment criteria

* Clinical feature by severe of SSSS

Based on the calculation of area skin exfoliation area according to Glumov and Blokhin, or Lund & Browder chart.

Ages	Severe	Moderate	Mild
10-50 year	≥ 25%	15-<25%,	<15%.
<10 or >50 year	≥ 20%	10-< 20%,	< 10%.

1.5. Laboratory findings

1.5.1 *S. aureus* identification: bacteria cultured and isolated (nasal swab, skin lesions, blood), Antibiotic sensitivity pattern.

1.5.2. Molecular biology techniques: DNA hybridization and PCR detection of genes coding for ETA, ETB have been used with many successes and most reliable.

1.6. Diagnosis

The diagnosis of SSSS is mainly clinical characteristics, ages and the improvement of patient.

1.7. Treatment

Mild cases, it is necessary to keep the lesion areas are clean, topical antibiotics and systemic antibiotic. The severe cases are needed to compensate for fluid, inject antibiotics such as cloxacillin and topical antibiotics (acid fucidic or mupirocin). Add more analgesic, antipyretic and other several skin care drugs. In addition, it can be also used wound dressing to reduce the risk of infection and pain.

CHAPTER 2

OBJECTS, MATERIALS AND METHODS

2.1. Objects

120 patients with SSSS were examined and hospitalized for treatment in the National Hospital of Dermatology and Venereology from 3/2011-3/2013.

2.1.1. SSSS diagnostic criteria

Mainly rely on clinical symptoms with the typical lesions, refer to Eleonora et al (2010) (*Emergency Dermatology*)

2.1.2. Selection criteria and exclusion criteria

51%, gen *eta* 30% và *etb* 19%.

Như vậy, có thể nhận thấy sự khác biệt khá rõ về tỷ lệ mang gen độc tố giữa các chủng TCV ở bệnh nhân SSSS của nghiên cứu này với một số nước khác. Điều này có thể do đặc thù phân bố loại vi khuẩn này tại các vùng địa lý, đặc tính di truyền của TCV trên các đối tượng, chủng tộc khác nhau.

4.3. Kết quả điều trị

4.3.1. Phương pháp điều trị và tiến triển của SSSS

- Phương pháp điều trị

Tụ cầu vàng ngày càng đề kháng nhiều loại kháng sinh, đặc biệt kháng penicillin. Gần đây tỉ lệ đề kháng của TCV với penicillin ở một số nước cũng như ở nghiên cứu này là 100%.

Từ khi phát hiện căn nguyên gây SSSS là tụ cầu vàng, nhiều phương pháp điều trị ra đời và có những thành công nhất định. Như tác giả Margileth (1975) đã sử dụng kết hợp thuốc bôi bacitracin, gentamycin với điều trị bằng kháng sinh penicillin và oxacillin hoặc cloxacillin cho các chủng đề kháng penicillin. Ngoài ra, còn sử dụng thêm clindamycin hoặc erythromycin để điều trị cho một số bệnh nhân không đáp ứng với các kháng sinh trên. Johnston (2004) sử dụng flucloxacillin (tiêm hoặc uống) kết hợp với thuốc bôi fucidic acid hoặc mupirocin. Lyly (2006) sử dụng cloxacillin với hàm lượng 55mg tiêm 3 lần/ngày, ghi nhận bệnh nhân mắc SSSS lành vết thương sau 7 ngày, và khỏi hoàn toàn sau 10 ngày điều trị. Arora (2011) điều trị bằng penicillin và vancomycin trong 10 ngày đầu nhưng không có dấu hiệu đỡ bệnh, sau đó chuyển sang điều trị bằng clindamycin 5 ngày đã thấy giảm lượng độc tố. Oishi (2013) sử dụng teicoplanin (targocid) điều trị bệnh nhân SSSS 74 tuổi, tuy nhiên do bệnh nhân bị dị ứng thuốc nên đã chuyển sang điều trị bằng vancomycin và kết quả là sau 2 tuần thì đã lành hết các vết thương. Eleonora sử dụng kháng sinh flucloxacillin, cloxacillin, cephalexin trong điều trị SSSS.

Tham khảo phương pháp điều trị của các tác giả trên, phân tích kết quả kháng sinh đồ của các chủng tụ cầu vàng phân lập ở bệnh nhân SSSS, trên cơ sở các nghiên cứu gần đây của một số tác giả công bố về tính nhạy cảm với kháng sinh của tụ cầu vàng. Chúng tôi lựa chọn sử dụng kháng sinh cloxacillin kết

hợp với thuốc bôi ngoài da là fucidic acid hoặc mupirocin. Thuốc chúng tôi lựa chọn có một số ưu điểm: hiệu quả đã được ghi nhận, tính sẵn có, giá thành hợp lý, đặc biệt là tính an toàn.

Do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân chủ yếu thể lan tỏa hoặc trung gian, mức độ bệnh trung bình hoặc nặng, còn lại một số rất ít khi nhập viện ở thể khu trú (đó là những bệnh nhân nhỏ <1 tuổi, có xu hướng chuyển thể bệnh và mức độ bệnh nặng hơn). Chính vì vậy, chúng tôi sử dụng cloxacillin đường tiêm bắp để thuốc vào được cơ thể trẻ tối đa.

Có 104 bệnh nhân được áp dụng điều trị và đánh giá hiệu quả. Bệnh nhân được chia ra 2 nhóm. Nhóm 1: cloxacillin kết hợp bôi fucidin (57 bệnh nhân); nhóm 2: cloxacillin với bôi bactroban (47 bệnh nhân), không có sự khác biệt về thể lâm sàng giữa 2 nhóm ($p>0,05$).

- Tiến triển trong quá trình điều trị

Sau 4 ngày điều trị, tỉ lệ bệnh nhân tiến triển tốt tăng nhanh và tương đương ở cả 2 nhóm bệnh nhân (nhóm 1: 28,1%, nhóm 2: 25,5%). Có thể, thời điểm này nồng độ kháng sinh bắt đầu tác động mạnh trên các cơ quan đích, đồng thời dưới sự kiểm soát của nhân viên y tế về chăm sóc toàn diện (cách ly bệnh nhân, chăm sóc da, chăm sóc toàn trạng: dịch truyền, dinh dưỡng, giảm đau) góp phần làm giảm độ trầm trọng bệnh, nên tiến triển rõ rệt hơn.

Tiếp đến ngày điều trị thứ 8, cả 2 nhóm không còn bệnh nhân nào tiến triển kém, hầu hết bệnh nhân ở cả 2 nhóm tiến triển tốt (93% và 100%) (bảng 3.29). Không có bệnh nhân nào phải điều trị kéo dài hơn 10 ngày và 100% bệnh nhân xuất viện.

Như vậy, hiệu quả điều trị của nhóm 1 và nhóm 2 không khác biệt ($p>0,05$). Từ kết quả này có thể khuyến cáo sử dụng thuốc kháng sinh toàn thân cloxacillin kết hợp với thuốc bôi ngoài da fucidin hoặc bactroban đều cho hiệu quả khá tốt.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận được bệnh nhân đỡ chỉ sau 2 ngày điều trị, không có bệnh nhân nào có biến chứng nặng hoặc tử vong, mặc dù có bệnh nhân khi vào viện tình trạng nặng, tiên lượng dè dặt.

So với phương pháp điều trị của Margileth, Arora, Oishi, hay Lyly, số bệnh nhân tiến triển tốt, khỏi bệnh và ra viện trong

Usually SSSS occurs in predisposed individuals, but not all adults have an underlying illness. Ex: immunodeficiency people like using immunosuppressive drugs, HIV/AIDS, renal failure, malignancy, alcoholism and surgical operation ...

1.3. The exfoliative toxins

At present, *S. aureus* possesses at least four genes encoding exfoliative toxin, in which strains carry gene encoding for the ETA and ETB proteins are mainly pathogens for SSSS in human.

ETA and ETB consist of 242 and 246 amino acid, respectively, with molecular masses of 26.950 and 27.274 kilo dalton (kDa). The gene for ETA is chromosome, while that for ETB is plasmid located,

1.4. Staphylococcal scalded skin syndrome

* Clinical form of SSSS

- Localized form of SSSS (LF)

Characteristic fragile, thin-roofed, flaccid bullae are formed, which rupture easily to release fluid that varies from a thin, cloudy, amber liquid to purulent, opaque, white or yellow pus. In neonates, the lesions are found mostly on the perineum, periumbilical area, or both, while in older children, the lesions are found most often on the extremities.

- Generalized form of SSSS (GF)

Patients with generalized SSSS, which generally begins on the head and neck and spreads to the rest of the body within a few days. The rash is more marked in flexural creases. Soon thereafter, large, fragile, thinroofed blisters appear, which rapidly rupture on the slightest pressure (with a positive Nikolsky sign), resulting in large sheets of epidermis sloughing off to leave extensive areas of raw, denuded, varnish-like skin. Although the lesions can be spreaded almost body surface area but it is not usually affected mucosa.

- Intermediated form of SSSS (abortive form) (IF)

Patients usually develop a generalized tender erythroderma with a roughened, sandpaper-like texture, associated with fever. This is followed by thick flakes developing within a few days and the entire skin desquamating over the next week.

NEW CONTRIBUTION OF THE THESIS

1. The thesis provides several relevant factors, clinical features of SSSS in the specialist hospital.
2. *S. aureus* infection rate and, antibiotic sensitivity pattern of *S. aureus* isolated from patients with SSSS.
3. It is the first study in Vietnam for identification of genes encoding exfoliative toxins (*eta*, *etb*) of *S. aureus* isolated from patients with SSSS.
4. Initially launched therapy for treatment of SSSS by using cloxacillin injection and combination of topical antibiotic for skin (fucidin or bactroban).

STRUCTURE OF THE THESIS

The dissertation consists 115 pages. Introduction 2 pages; Conclusion 2 pages; New contributions: 1 pages; Proposal: 1 pages; Thesis possesses 4 chapters: Chapter 1: Overview 38 pages; Chapter 2 objects and research methods 15 pages; Chapter 3: Results: 24 pages; Chapter 4: Discussion 31 pages. There are 30 tables, 10 charts and 17 figures, appendix and 151 references 9 Vietnamese references and 142 English references.

CHAPTER 1 OVERVIEW

1.1. Some feature profiles of staphylococcal scalded skin syndrome

Staphylococcal scalded skin syndrome or staphylococcal burn-like skin syndrome is an acute infection caused by *S. aureus* belongs to phage group II, subtypes 3A, 3B, 3C, 55 and 71.

1.2. Epidemiology of SSSS

SSSS is common in children under 5 years of age, but higher in children under 3 months of age and particularly is common occupied in infant and tend to outbreak due to contamination from other people or nurses. SSSS in adult is a rare disorder.

nghiên cứu này rút ngắn thời gian rất nhiều. Đa số báo cáo của các tác giả này ghi nhận trường hợp đỡ và khỏi sau khoảng 10-15 ngày điều trị bằng kháng sinh toàn thân kết hợp với các thuốc bôi ngoài da.

Như vậy, sử dụng phương pháp điều trị trong nghiên cứu này đã cho kết quả đáng kể, bệnh nhân sớm lành bệnh và trở về cuộc sống bình thường.

4.3.2. Thời gian điều trị

Có thể thấy phương pháp điều trị của nhóm 1 hay nhóm 2 đều đạt hiệu quả cao so với các nghiên cứu đã công bố. Số liệu thu được cho thấy sau ngày điều trị thứ 3 đã có bệnh nhân khỏi và ra viện, bệnh nhân được xuất viện nhiều nhất ở ngày điều trị thứ 7 và 8 (72 bệnh nhân, chiếm 69,2%). Thời gian điều trị trung bình của 2 nhóm tương đương nhau (nhóm 1: $7,0 \pm 1,4$ ngày, nhóm 2: $7,1 \pm 1,3$ ngày). Như vậy, so với thời gian điều trị SSSS trong nghiên cứu của Sharkey (15 ngày), Lyly (2 tuần), Arora (12 ngày), thời gian điều trị SSSS trong nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn nhiều.

Đây là nghiên cứu mà chúng tôi may mắn không ghi nhận ca bệnh nào tử vong. Tất cả 120 bệnh nhân nghiên cứu đặc điểm lâm sàng SSSS, trong đó 104 bệnh nhân áp dụng điều trị theo phương pháp nghiên cứu, sau điều trị đều cho kết quả tốt. Sau khi xuất viện hầu hết trong tình trạng bệnh đỡ nhiều và khỏi, trong đó số bệnh nhân ra viện <8 ngày điều trị chiếm tới 90%.

Qua đó thấy, chúng tôi đã sử dụng thuốc điều trị thích hợp (an toàn, hiệu quả, chi phí thấp, thuốc sẵn có), không ghi nhận có hiện tượng đề kháng thuốc, chỉ có một tỷ lệ rất nhỏ bệnh nhân có biểu hiện dị ứng nhẹ.

Tóm lại, đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam về SSSS với các đặc điểm lâm sàng, tỉ lệ nhiễm tụ cầu vàng, độ nhạy cảm với kháng sinh và xác định sự có mặt của gen mã hóa cho độc tố bong vảy của tụ cầu vàng, đánh giá kết quả phương pháp điều trị. Chúng tôi hy vọng, với kết quả thu được sẽ giúp hiểu rõ hơn về SSSS, cơ chế bệnh sinh và kinh nghiệm điều trị SSSS, góp phần nâng cao sức khỏe cộng đồng.

KẾT LUẬN

1. Một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của SSSS

- Một số yếu tố liên quan

+ 99,2% bệnh nhân ở lứa tuổi <6 tuổi. Tuổi mắc trung bình là $2,4 \pm 1,1$. Tỷ lệ nam ~ nữ. Tỷ lệ mắc vào mùa hè và mùa thu cao hơn (70,8%). Các bệnh kết hợp với SSSS thường gặp là bệnh lý tai mũi họng, nhiễm trùng hô hấp 37,5% và da liễu 9,2%.

- Đặc điểm lâm sàng

+ Tỷ lệ nhập viện cao nhất sau 2-4 ngày khởi phát (69,2%). Thương tổn xuất hiện ban đầu thường ở vùng đầu mặt cổ (90,8%).

+ Triệu chứng đỏ da chiếm tỷ lệ cao nhất 99,2%, sau đó lần lượt là bong vảy da 90,8%, ban nhám 89,2%, trợt da 80%. Nikolsky (+) 70%.

+ Thê trung gian chiếm 55%, thê lan tỏa 40,8%, thê khu trú chỉ 4,2%, không có sự khác biệt về tỷ lệ thê lâm sàng giữa nam và nữ ($p > 0,05$).

+ Mức độ bệnh trung bình gặp nhiều nhất (61,7%), sự khác biệt giữa các mức độ bệnh có ý nghĩa với $p < 0,05$

- Cận lâm sàng

+ 74,2% trẻ SSSS có số lượng bạch cầu tăng cao, 48,3% bệnh nhân tăng BCĐNTT.

2. Tỷ lệ nhiễm tụ cầu vàng, mức độ nhạy cảm với kháng sinh và gen mã hóa độc tố bong vảy (*eta, etb*) của tụ cầu vàng

- Tỷ lệ nhiễm tụ cầu vàng

Tỷ lệ bệnh nhân phân lập được tụ cầu vàng chiếm 51,3%, 20% số bệnh nhân có TCV ở mũi 20%, 37,5% có TCV ở thương tổn da.

- Mức độ nhạy cảm với kháng sinh

+ Tụ cầu vàng đề kháng hoàn toàn với penicillin, amoxicillin, ticarcillin, piperacillin (100%), nhạy cảm với cloxacillin, methicillin, oxacillin, cefaclor, cefalotin, cefuroxime, cefoxitin, ceftriaxone là 78,3% ở da, 87,5% ở mũi. Nhạy cảm vancomycin 100%.

INTRODUCTION

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) is a Gram-positive bacteria, belongs to the cocci family (*Micrococcaceae*) have range 0.5-1.5 μm in size, no mobile and no spores. *S. aureus* commonly exists in the nasal mucosa, skin and some animal species, and it is the cause of many types of infections in the community and nosocomial. The statistics show that there is approximately 30% of healthy people have *S. aureus* parasites on the body, mainly in the neck, chest, abdomen, hands and some cavities. *S. aureus* is also the cause of many types of infections in the community and nosocomial such as skin infections, food poisoning, osteomyelitis or sepsis.

Most strains of *S. aureus* possess several toxin genes related to a number of different infections such as the genes coding for the toxin intestine protein, the genes coding for the toxin causes toxic shock syndrome, the gene encoding coagulase causing plasma coagulation, especially genes encoding exfoliative toxins (ET) that associate with scalded skin syndrome in human.

In Vietnam, the study on SSSS is still very limited, most of the researches were case reports but there was no large scale study on epidemiological characteristics, clinical, infection rates of *S. aureus*, genes encoding staphylococcal toxins, and assessment of the effective treatment with antibiotics.

On this basic, we have carried out the project "Study on clinical characteristics, laboratory findings and treatment results of staphylococcal scalded syndrome" with following objectives:

1. Survey several relevant factors, clinical characteristics, laboratory findings and treatment results of staphylococcal scalded skin syndrome in National Hospital of Dermatology and Venereology from 3/2011 to 3/2013.

2. Determination of carriage rate, antibiotic sensitivity pattern, and genes coding for exfoliative toxins (*eta, etb*) of *S. aureus* isolated from patients with SSSS.

3. Assessment of cloxacillin treatment effectiveness for staphylococcal scalded skin syndrome.

**SCIENTIFIC PUBLICATIONS RELEVANT
TO THE THESIS**

1. **Pham Thi Mai Huong, Tran Lan Anh, Nguyen Vu Trung** (2013), Survey the clinical characteristics of staphylococcal scalded skin syndrome in National Hospital of Dermatology and Venereology from 3/2011 to 3/2012, *Journal of Practical Medicine*, 870(5), pp.53-56.
2. **Pham Thi Mai Huong, Nguyen Vu Trung, Tran Lan Anh, Le Van Duyet** (2013), Identification of gene encoding Exfoliative toxins genes of *Staphylococcus aureus* strains causing staphylococcal scalded skin syndrome in National Hospital of Dermatology and Venereology, *Journal of Practical Medicine*, 879(9), pp.85-88.

- **Tỷ lệ gen mã hóa độc tố bong vảy *eta, etb* của TCV**
+ Tỷ lệ chủng TCV mang ít nhất một gen rất cao (93,5%). Tỷ lệ TCV phân lập được ở mũi mang gen là 95,8%, ở da 93,3%. Chủng mang cả 2 gen gặp ở thể lan tỏa nhiều nhất (47,8%). Mức độ tương đồng rất cao về trình tự nucleotide của gen *eta, etb* trong nghiên cứu so với các nghiên cứu nước ngoài.

3. Kết quả điều trị SSSS

- Bệnh đáp ứng nhanh với kháng sinh tiêm cloxacillin kết hợp bôi tại chỗ (acid fusidic hoặc mupirocin).
- 100% bệnh nhân khỏi, ra viện, không có biến chứng và di chứng.
- Thời gian điều trị ngắn, bệnh nhân ra viện sớm nhất sau 3 ngày, dài nhất sau 10 ngày. Thời gian điều trị trung bình khoảng 7 ngày.

KIẾN NGHỊ

- SSSS là nhiễm trùng da cấp tính gây nên do tụ cầu khá thường gặp ở Việt Nam. Tuy nhiên các số liệu thống kê về SSSS, cũng như các hiểu biết về SSSS ở các tuyến y tế cơ sở còn rất hạn chế. Vì thế cần cập nhật các kiến thức về SSSS cũng như phương pháp điều trị cho các tuyến y tế để SSSS được chẩn đoán và điều trị kịp thời, tránh các biến chứng cho người bệnh.
- Nếu có điều kiện, tiến hành nghiên cứu phát hiện độc tố bong vảy da hoặc định lượng kháng thể kháng độc tố bong vảy da, đánh giá mối liên quan giữa lượng kháng thể kháng độc tố và mức độ lâm sàng.
- Trong nghiên cứu tiếp theo, tiến hành nghiên cứu so sánh tỉ lệ tụ cầu vàng tại vùng da có thương tổn và không có thương tổn SSSS.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



PHAM THI MAI HUONG

**STUDY ON CLINICAL CHARACTERISTICS,
LABORATORY FINDINGS AND TREATMENT RESULTS
OF STAPHYLOCOCCAL SCALDED SKIN SYNDROME**

Specialist : Dermatology
Code : 62720152

PHD MEDICAL THESIS SUMMARY

HANOI - 2014

**THE WORKS WERE COMPLETED
AT THE HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

Academic Advisors:

- 1. Assoc. Professor Tran Lan Anh, MD, PhD**
- 2. Assoc. Professor Nguyen Vu Trung, MD, PhD**

Referee 1:

.....

Referee 2:

.....

Referee 3:

.....

Examination committee: Institutional Dissertation Council,
Hanoi Medical University

Examination date:

The thesis can be found at:

- National library.
- Library of Hanoi Medical University
- Central library of medicine information