

NỒNG ĐỘ IMMUNOGLOBULIN G HUYẾT THANH TRONG NHIỄM KHUẨN HUYẾT Ở TRẺ EM

Trần Kiêm Hào¹, Trần Thị Ánh², Võ Văn Nguyên Lợi¹

¹Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế

²Khoa Khám và Điều Trị Tự Nguyện, Bệnh Viện Phụ Sản Nhi Nghệ An

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định nồng độ Immunoglobulin G huyết thanh trong nhiễm khuẩn huyết trẻ em, và tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ Immunoglobulin G huyết thanh với kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết ở đối tượng nói trên.

Đối tượng, phương pháp: Tất cả bệnh nhân từ 02 tháng đến 15 tuổi có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết vào điều trị tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Trung ương Huế và được xét nghiệm IgG máu tĩnh mạch lúc vào viện. Các bước nghiên cứu: Khám lâm sàng, cận lâm sàng để chẩn đoán xác định nhiễm khuẩn huyết; Định lượng IgG huyết thanh; Điều trị theo phác đồ; Đánh giá kết quả điều trị.

Kết quả: Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ IgG huyết thanh giảm chiếm 22,1% với trung vị là 310,0 (238,0 - 449,5) mg/dL. Có mối liên quan giữa nồng độ IgG huyết thanh giảm với mức độ nặng của nhiễm khuẩn huyết. Nồng độ IgG huyết thanh có giá trị trong tiên lượng tử vong trẻ nhiễm khuẩn huyết.

Kết luận: Nồng độ IgG huyết thanh giảm trong nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em. Đây là một điểm cần chú ý khi điều trị, bên cạnh điều trị đặc hiệu nguyên nhân nhiễm khuẩn huyết.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết, trẻ em, IgG, sốc nhiễm khuẩn, tử vong.

ABSTRACT

SERUM IMMUNOGLOBULIN G LEVEL IN PEDIATRIC SEPSIS

Tran Kiem Hao¹, Tran Thi Anh², Vo Van Nguyen Loi¹

Aims: This study aims to determine serum Immunoglobulin G levels; and investigate the association between serum IgG levels and treatment outcomes in pediatric sepsis

Methods: All patients aged from 2 months to 15 years who meet the criteria for diagnosis of sepsis were admitted at the Pediatric Center, Hue Central Hospital, and underwent blood IgG testing upon admission. The research steps include Clinical examination and subclinical tests for diagnosis of sepsis, quantification of serum IgG level, treatment according to protocol, and evaluation of treatment outcomes.

Results: The proportion of patients with decreased serum IgG level accounted for 22,1%, with a median of 310.0 (238.0 - 449.5) mg/dL. There is a correlation between serum IgG level and the severity of sepsis. Serum IgG level is valuable in predicting the mortality rate of pediatric patients with sepsis.

Conclusion: Serum IgG level decreases in pediatric sepsis. It is an important point to consider during treatment; in addition to treating the specific underlying cause of the infection.

Keywords: Immunoglobulin G, pediatric sepsis, sepsis shock, mortality.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết gây ra mối lo ngại lớn về sức khỏe cộng đồng, gánh nặng về chi phí y tế và

gây tổn thương lâu dài về thể chất, tâm lý của người bệnh [1-3]. Trong 4 thập kỷ gần đây, trên thế giới, ước tính 48 ca nhiễm khuẩn huyết và 22 ca nhiễm

Ngày nhận bài: 25/02/2024. Ngày chỉnh sửa: 20/5/2024. Chấp thuận đăng: 01/6/2024

Tác giả liên hệ: Trần Kiêm Hào. Email: trankiemhaobvh@yahoo.com. ĐT: 0914002329

Nồng độ Immunoglobulin G huyết thanh trong nhiễm khuẩn huyết...

khuẩn huyết nặng ở trẻ em trên 100000 người mỗi năm. Tỷ lệ tử vong từ 1 - 5% đối với nhiễm khuẩn huyết và 9 - 20% đối với nhiễm khuẩn huyết nặng [4]. Ở Việt Nam, một nghiên cứu hồi cứu tại khoa Hồi sức tích cực - Chống độc bệnh viện Nhi Đồng 1 từ năm 2008 - 2018 ghi nhận 678 ca nhiễm khuẩn huyết, trong đó 75% trường hợp sốc nhiễm khuẩn và tỷ lệ tử vong lên tới 37% [5].

Mặc dù nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để chứng minh và tìm kiếm các dấu ấn sinh học có giá trị dự đoán và tiên lượng nhiễm khuẩn huyết trong vài thập kỷ qua, nhưng chỉ một số dấu ấn có sẵn trên lâm sàng dành cho bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng và sốc nhiễm khuẩn. Một số nghiên cứu gần đây về nhiễm khuẩn huyết đã chứng minh rằng, nhóm bệnh nhân có nồng độ Immunoglobulin G huyết thanh giảm có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm bệnh nhân có nồng độ Immunoglobulin G không giảm [6-8]. Ngược lại, một số nghiên cứu khác ghi nhận nồng độ Immunoglobulin G huyết thanh giảm ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết không liên quan đến nguy cơ tử vong, mặc dù có nghiên cứu ghi nhận gần 70% bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có giảm nồng độ kháng thể này [9-11]. Trong lĩnh vực nhi khoa nói riêng, các nghiên cứu về giá trị của nồng độ IgG huyết thanh trong nhiễm khuẩn huyết vẫn còn hạn chế. Với những thông tin đa chiều này, người ta đặt vấn đề rằng, liệu nồng độ IgG huyết thanh tại thời điểm nhập viện có liên quan với mức độ nặng và có thể được sử dụng như một dấu ấn tiên lượng nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em hay không.

Xuất phát từ thực tế lâm sàng trên, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm xác định nồng độ Immunoglobulin G huyết thanh trong nhiễm khuẩn huyết trẻ em; và tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ Immunoglobulin G huyết thanh với kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết ở đối tượng nói trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Tất cả bệnh nhân từ 02 tháng đến 15 tuổi có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết vào điều trị tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Trung ương Huế và được xét nghiệm IgG máu tĩnh mạch lúc vào viện.

Chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết theo tiêu chuẩn của Hội nghị đồng thuận quốc tế về nhiễm khuẩn huyết ở

trẻ em (2005) [2], bao gồm hội chứng đáp ứng viêm toàn thân + bằng chứng/nghi ngờ nhiễm khuẩn

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhi tiền sử đã được chẩn đoán xác định suy giảm miễn dịch bẩm sinh, HIV, bệnh lý ung thư, bệnh nhân hội chứng thận hư, bệnh nhân dùng các thuốc ức chế miễn dịch corticosteroid, Immunoglobulin tĩnh mạch trong vòng 3 tháng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc với cỡ mẫu thuận tiện. Có 95 bệnh nhân đủ các tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu.

Các bước nghiên cứu:

- Khám lâm sàng, cận lâm sàng để chẩn đoán xác định nhiễm khuẩn huyết.

- Định lượng IgG huyết thanh: Lấy 03 ml máu tĩnh mạch của bệnh nhân lúc vào viện (khi đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết). Mẫu bệnh phẩm được đưa tới khoa Hóa sinh, bệnh viện Trung ương Huế, được xét nghiệm ngay trên máy Cobas 8000 - Roche. IgG được định lượng bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục. Kháng thể kháng IgG trong thuốc thử kết hợp với IgG trong mẫu thử tạo phức hợp miễn dịch kháng nguyên - kháng thể khiến dung dịch phản ứng có độ đục. Nồng độ IgG có trong mẫu thử tỷ lệ thuận với độ đục do phức hợp miễn dịch kháng nguyên - kháng thể tạo ra.

- Điều trị theo phác đồ.

- Đánh giá kết quả điều trị.

3.2. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu sau khi thu thập bằng phần mềm SPSS 20. So sánh sự khác biệt giá trị trung bình giữa các nhóm (≥ 3 nhóm) bằng test ANOVA một chiều (đối với mẫu có phân phối chuẩn) và test Kruskal Wallis (đối với mẫu phân phối không chuẩn). So sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ bằng test χ^2 , trong trường hợp có nhiều hơn 20% số ô trong bảng chéo có tần suất mong đợi nhỏ hơn 5, thì hiệu chỉnh bằng test Fisher's Exact thay cho test χ^2 . Đánh giá tương quan giữa hai biến định lượng bằng test Pearson nếu hai biến định lượng có phân phối chuẩn, test Spearman nếu hai biến định lượng có phân phối không chuẩn, trong đó:

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành sau khi được sự chấp thuận của đối tượng nghiên cứu và người nhà. Tất cả các thông tin của đối tượng nghiên cứu được xử lý và công bố dưới hình thức số liệu, không nêu danh cá nhân và chỉ được dùng với mục đích nghiên cứu.

Nồng độ Immunoglobulin G huyết thanh trong nhiễm khuẩn huyết...

III. KẾT QUẢ

Bảng 1: Phân nhóm nồng độ IgG huyết thanh lúc vào viện

Nồng độ IgG	n	%	Trung vị (mg/dL) (25 th - 75 th)
Giảm	21	22,1	310,0 (238,0 - 449,5)
Không giảm	74	77,9	1026,5 (680,0 - 1251,0)
Tổng	95	100,0	883,0 (480,0 - 1190,0)

Nhóm IgG huyết thanh giảm chỉ chiếm 22,1% với trung vị là 310,0 mg/dL thấp hơn so với nhóm IgG không giảm (77,9%, trung vị 1026,5 mg/dL).

Bảng 2: Mối liên quan giữa nồng độ IgG huyết thanh với mức độ nhiễm khuẩn huyết

Mức độ NKH	Nồng độ IgG huyết thanh				p
	Giảm		Không giảm		
	n	%	n	%	
NKH	2	9,5	49	66,2	< 0,001
NKH nặng	7	33,4	4	5,4	
Sốc NK	12	57,1	21	28,4	
Tổng	21	100,0	74	100,0	

Tỉ lệ NKH nặng và SNK trong nhóm IgG giảm (57,1% và 33,3%) cao hơn nhóm IgG không giảm (5,4% và 28,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3: Mối liên quan giữa nồng độ IgG huyết thanh với kết quả điều trị chung

Kết quả điều trị	Nồng độ IgG				p	OR (95%CI)
	Giảm		Không giảm			
	n	%	n	%		
Tử vong	12	57,1	13	17,6	< 0,001	6,2 (2,2 - 17,9)
Sống	9	42,9	61	82,4		
Tổng	21	100,0	74	100,0		

Tỉ lệ tử vong trong nhóm IgG giảm (57,1%) cao hơn nhóm IgG không giảm (17,6%) với giá trị OR = 6,2, độ tin cậy 95% (2,2 - 17,9), $p < 0,001$.

Bảng 4: Mối liên quan giữa nồng độ IgG huyết thanh với kết quả điều trị SNK

SNK N=33	Nồng độ IgG				p	OR (95%CI)
	Giảm		Không giảm			
	n	%	n	%		
Tử vong	11	91,7	8	38,1	< 0,01	7,1 (1,9 - 18,9)
Sống	1	8,3	13	61,9		
Tổng	12	100,0	21	100,0		

Tỉ lệ tử vong trong nhóm IgG giảm cao hơn nhóm IgG không giảm (91,7% so với 38,1%) với OR = 7,1, độ tin cậy 95% (1,9 - 18,9), $p < 0,01$.

Nồng độ Immunoglobulin G huyết thanh trong nhiễm khuẩn huyết...

Bảng 5: Xác định điểm cắt tối ưu, độ nhạy, độ đặc hiệu và tỉ số khả dĩ của nồng độ IgG huyết thanh trong tiên lượng tử vong nhiễm khuẩn huyết

Tuổi	Điểm cắt (mg/dL)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	LR +	LR-
< 12 tháng	< 261,5	41,7%	92,9%	5,9	0,6
	< 463,0	91,7%	64,3%	2,6	0,1
	< 499,5	91,7%	57,1%	2,1	0,4
12 - 60 tháng	< 335,0	50,0%	96,8%	15,6	0,5
	< 490,0	66,7%	90,3%	6,9	0,3
	< 500,5	66,7%	87,1%	5,2	0,4
> 60 tháng	< 624,0	28,6%	85,0%	3,5	0,8
	< 665,0	85,7%	80,0%	5,4	0,1
		85,7%	77,0%	4,2	0,2

Điểm cắt nồng độ IgG < 463 mg/dL có độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu trong tiên lượng tử vong nhiễm khuẩn huyết ở trẻ < 12 tháng tuổi (độ nhạy 91,7%, độ đặc hiệu 64,3%, LR+ = 2,6 và LR- = 0,1). Điểm cắt nồng độ IgG < 490 mg/dL có độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu trong tiên lượng tử vong nhiễm khuẩn huyết ở trẻ 12 - 60 tháng (độ nhạy 66,7%, độ đặc hiệu 90,3%, LR+ = 6,9 và LR- = 0,3). Điểm cắt nồng độ IgG < 665 mg/dL có độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu trong tiên lượng tử vong nhiễm khuẩn huyết ở trẻ > 60 tháng (độ nhạy 85,7%, độ đặc hiệu 80%, LR+ = 5,4 và LR- = 0,1).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Phân nhóm nồng độ IgG huyết thanh lúc vào viện

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ IgG huyết thanh giảm chiếm 22,1% và không giảm chiếm đa phần với 77,9%. Trung vị nồng độ IgG huyết thanh trong nhóm giảm là 310,0 mg/dL và trong nhóm không giảm là 1026,5 mg/dL.

Nghiên cứu của tác giả Võ Hữu Hội (2022) ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân có IgG giảm chiếm 25,3%, trung vị IgG của đối tượng nghiên cứu là 585 mg/dL [9]. Tác giả Venet F. (2011) ghi nhận nhóm IgG giảm tại thời điểm 1 - 2 ngày đầu chẩn đoán chiếm 61% [12]. Tác giả Akatsuka M. (2020) ghi nhận nhóm IgG giảm chiếm tỉ lệ 25,2%, nhóm IgG không giảm là 74,8% [6]. Theo nghiên cứu của Roman G. (2021), tỉ lệ bệnh nhân có IgG giảm chiếm 48,1% và không giảm là 51,9% [7].

Có sự chênh lệch về tỉ lệ các nhóm IgG giảm, bình thường và tăng của chúng tôi so với các nghiên cứu khác vì đối tượng nghiên cứu khác nhau, khoảng tham chiếu nồng độ IgG khác nhau và cỡ mẫu nghiên cứu khác nhau.

4.2. Mối liên quan giữa nồng độ IgG huyết thanh với kết quả điều trị

Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ trẻ tử vong trong nhóm IgG giảm (57,1%) cao hơn nhóm IgG không giảm (17,6%) với giá trị OR = 6,2, độ tin cậy 95% (2,2 - 17,9), $p < 0,001$. Trong đánh giá mối liên quan giữa nồng độ IgG huyết thanh với kết quả điều trị SNK, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ tử vong trong nhóm IgG giảm cao hơn nhóm IgG không giảm (91,7% so với 38,1%) với OR = 7,1, độ tin cậy 95% (1,9 - 18,9), $p < 0,01$.

Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Võ Hữu Hội năm 2022 với kết quả khả năng sống ở nhóm nồng độ kháng thể IgG bình thường là cao nhất, thấp nhất là nhóm IgG giảm với $p = 0,02$ [9]. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Taccone F.S. (2009) cũng cho kết quả tương tự với tỉ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn có giảm IgG là 50%, nhóm có IgG không giảm là 0% ($p = 0,01$) [8]. Nghiên cứu của tác giả Průcha M. (2013) ở 708 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết ghi nhận 114 bệnh nhân NKH nặng, 11 bệnh nhân SNK và 29 bệnh nhân SIRS có nồng độ IgG huyết thanh giảm

và nhóm này có tỉ lệ tử vong cao hơn ($p = 0,001$) [13]. Nghiên cứu của Bermejo-Martin J.F (2016) cho thấy nồng độ IgG thấp có liên quan đến việc giảm tỉ lệ sống ($p = 0,003$; OR = 5,27) [14].

Tác giả Roman G. (2021) ghi nhận tỉ lệ tử vong cao nhất ở nhóm IgG giảm với 44%, tỉ lệ này ở nhóm IgG không giảm là 11% [7]. Nghiên cứu của Akatsuka M. (2021) cho kết quả tương tự ở điểm cắt 28 ngày điều trị, tỉ lệ tử vong ở nhóm IgG giảm chiếm tỉ lệ cao nhất với 38,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [6]. Nghiên cứu của Tamayo E. (2012) ghi nhận nồng độ IgG huyết thanh giảm có liên quan đến tỉ lệ tử vong với $p < 0,05$ [15]. Tác giả Dietz S. (2017) ghi nhận không có mối liên quan về nồng độ IgG huyết thanh và tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân NKH ($p > 0,05$) [11]. Kết quả của chúng tôi không tương đồng với một số nghiên cứu. Lý giải điều này có thể là do có sự khác biệt về cỡ mẫu, chủng tộc, đối tượng nghiên cứu và khoảng tham chiếu giá trị IgG bình thường theo tuổi khác nhau, đặc biệt ở trẻ em hiện nay vẫn chưa có nhiều nghiên cứu đầy đủ.

4.3. Giá trị tiên lượng tử vong của nồng độ IgG huyết thanh trong nhiễm khuẩn huyết

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ IgG có giá trị tiên lượng tử vong trong NKH. Trong đó, đối với trẻ < 12 tháng tuổi (AUC = 0,827), điểm cắt IgG < 463 mg/dL là tối ưu với độ đặc hiệu 64,3%, độ nhạy 91,7%, tỉ số khả dĩ dương là 2,6 và âm là 0,1. Đối với trẻ 12 - 60 tháng tuổi (AUC = 0,704), điểm cắt IgG < 490 mg/dL là tối ưu với độ đặc hiệu 90,3%, độ nhạy 66,7%, tỉ số khả dĩ dương là 6,9 và âm là 0,3. Đối với trẻ > 60 tháng tuổi (AUC = 0,786), điểm cắt IgG < 665 mg/dL là tối ưu với độ đặc hiệu 80%, độ nhạy 85,7%, tỉ số khả dĩ dương là 5,4 và âm là 0,1.

Nghiên cứu của Võ Hữu Hội (2022) ghi nhận khả năng sống sót trong 28 ngày ở nhóm nồng độ kháng thể IgG giảm trong phân tích Kaplan-Meier là thấp nhất ($p = 0,02$). Tuy nhiên, trong phân tích đa biến nồng độ IgG huyết thanh không liên quan đến tỉ lệ tử vong ở trẻ NKH [9].

Nghiên cứu của tác giả Akatsuka M. (2021) ghi nhận IgG huyết thanh có giá trị tiên lượng tử vong (AUC = 0,63, 95%CI: 0,54 - 0,72, $p = 0,004$) với điểm cắt tối ưu là IgG < 670 mg/dL, khả tương đồng với điểm cắt IgG < 665 mg/dL ở độ tuổi > 5 tuổi ở

trẻ em. Tác giả Akatsuka M cũng ghi nhận trong mô hình hồi quy đa biến, nồng độ IgG giảm liên quan đến tăng tỉ lệ tử vong trong 28 ngày ở bệnh nhân NKH với $p = 0,015$, OR (95% CI) = 0,999 (0,998 - 0,9997) [6].

Nghiên cứu của Tamayo E. (2012) ghi nhận nồng độ IgG huyết thanh có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân SNK (điểm cắt IgG < 484 mg/dL, AUC = 0,71, $p = 0,02$), IgG giảm có liên quan đến tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân NKH (mô hình đơn biến: HR = 0,27, 95%CI: 0,10 - 0,74, $p = 0,011$), mô hình Cox (HR = 0,16, 95%CI: 0,03-0,82, $p = 0,028$) [15].

Nghiên cứu của Dietz S. (2017) ghi nhận nồng độ IgG huyết thanh không có giá trị tiên lượng tử vong ở bệnh nhân NKH [11].

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ bệnh nhân có nồng độ IgG huyết thanh giảm chiếm 22,1% với trung vị là 310,0 (238,0 - 449,5) mg/dL. Có mối liên quan giữa nồng độ IgG huyết thanh với mức độ nặng của nhiễm khuẩn huyết. Nồng độ IgG huyết thanh có giá trị trong tiên lượng tử vong trẻ nhiễm khuẩn huyết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Carrol ED, Ranjit S, Menon K, Bennett TD, Sanchez-Pinto LN, Zimmerman JJ, et al., Operationalizing Appropriate Sepsis Definitions in Children Worldwide: Considerations for the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Pediatr Crit Care Med*, 2023;24(6):e263-e271.
2. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric S, International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*, 2005;6(1):2-8.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al., The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016;315(8):801-10.
4. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N, The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*, 2018;6(3):223-230.
5. Liem BT, Tuan TD, Sepsis in Pediatric in Vietnam: A Retrospective Study in Period 2008 to 2018. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 2020;11(1):179-184.
6. Akatsuka M, Tatsumi H, Sonoda T, Masuda Y, Low immunoglobulin G level is associated with poor outcomes

Nồng độ Immunoglobulin G huyết thanh trong nhiễm khuẩn huyết...

- in patients with sepsis and septic shock. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021;54(4):728-732.
7. Roman G, Buratti C, Fiamenghi V, Sousa I, Navarro N, Andreolio C, et al., Low IgG as a marker for risk of mortality in pediatric sepsis in the PICU. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2021;22(Supplement 1 3S):298.
 8. Taccone FS, Stordeur P, De Backer D, Creteur J, Vincent JL, Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock*, 2009;32(4):379-85.
 9. Hội VH, Khảo sát rối loạn miễn dịch thể dịch ở bệnh nhi nhiễm trùng huyết tại khoa nhi cấp cứu- hồi sức tích cực và chống độc, bệnh viện Phụ sản -nhi Đà Nẵng. *Tạp chí Nhi khoa*, 2022;15(4):46-54.
 10. Shankar-Hari M, Culshaw N, Post B, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Bermejo-Martin JF, et al., Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2015;41(8):1393-401.
 11. Dietz S, Lautenschlager C, Muller-Werdan U, Pilz G, Fraunberger P, Pasler M, et al., Serum IgG levels and mortality in patients with severe sepsis and septic shock: The SBITS data. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2017;112(5):462-470.
 12. Venet F, Gebeile R, Bancel J, Guignant C, Poitevin-Later F, Malcus C, et al., Assessment of plasmatic immunoglobulin G, A and M levels in septic shock patients. *Int Immunopharmacol*, 2011;11(12):2086-90.
 13. Průcha M, Zazula R, Herold I, Dostál M, Hyánek T, Bellingan G, Presence of hypogammaglobulinemia—a risk factor of mortality in patients with severe sepsis, septic shock, and SIRS. *Prague medical report*, 2015;114(4):246-257.
 14. Bermejo-Martin JF, Rodriguez-Fernandez A, Herran-Monge R, Andaluz-Ojeda D, Muriel-Bombin A, Merino P, et al., Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med*, 2014;276(4):404-12.
 15. Tamayo E, Fernandez A, Almansa R, Carrasco E, Goncalves L, Heredia M, et al., Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. *J Crit Care*, 2012;27(6):616-22.