

CÔNG THỨC TÍNH NGUY CƠ NHIỄM TRÙNG SƠ SINH SỚM: CÁCH TIẾP CẬN HIỆU QUẢ, AN TOÀN TRONG NHIỄM TRÙNG SƠ SINH?

BS. CKI Nguyễn Khôi

Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM

Những tiến bộ vượt bậc của chăm sóc tiền sản và sơ sinh trong những thập niên qua đã giúp cho trẻ sơ sinh ngày càng được cứu sống nhiều hơn. Tuy nhiên, nhiễm trùng sơ sinh vẫn là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu trong giai đoạn sơ sinh, mặc dù đã áp dụng chương trình tầm soát GBS (group B Streptococcus) và điều trị kháng sinh dự phòng GBS trước sinh. Bên cạnh đó, việc tầm soát và điều trị nhiễm trùng sơ sinh dẫn đến nhiều tranh luận về: định nghĩa nhiễm trùng ối, tầm soát GBS, chẩn đoán và điều trị nhiễm trùng sơ sinh, cũng như phòng ngừa nhiễm trùng sơ sinh sớm. Trong đó, việc sử dụng quá mức kháng sinh cho trẻ sơ sinh trong giai đoạn đầu đời và những hệ lụy của nó, và liệu chúng ta có thể thiết lập một công thức tính nguy cơ nhiễm trùng sơ sinh sớm để giảm sử dụng kháng sinh cho trẻ nghi nhiễm trùng sơ sinh sớm một cách an toàn không?

ĐỊNH NGHĨA

- Nhiễm trùng sơ sinh là một hội chứng lâm sàng xảy ra ở trẻ 0 – 28 ngày tuổi, biểu hiện bởi những dấu hiệu nhiễm trùng hệ thống và có hay không du khuẩn huyết.
- Tuy nhiên, theo thời gian, nhiễm trùng sơ sinh người ta còn chia ra các loại sau:
 - Nhiễm trùng sơ sinh sớm: xảy ra trong vòng 3 ngày đầu ở trẻ nằm tại NICU và trước 7 ngày ở trẻ sơ sinh đủ tháng khác.

- Nhiễm trùng sơ sinh muộn: xảy ra sau 72 giờ ở trẻ nằm tại NICU và sau ngày 7 ở trẻ sơ sinh khác. Đối với nhiễm trùng sơ sinh muộn, ngoài các tác nhân nguy cơ lây nhiễm từ mẹ thì đặc biệt chú ý đến sự lây nhiễm từ việc chăm sóc của nhân viên y tế và trang thiết bị sử dụng cho bé.
- Riêng trẻ non tháng, nhiễm trùng sơ sinh sớm được định nghĩa mặc định là xảy ra trong 3 ngày đầu tiên của cuộc sống, nguyên nhân thường do lây truyền mẹ con trước và trong khi sinh.

BỆNH SINH HỌC

Khởi nguồn từ lúc sinh trẻ sơ sinh là một thể trạng yếu đuối, sức đề kháng kém cõi nên có khả



Hình 1. Các đường lây nhiễm.

năng lây nhiễm vi trùng theo các đường tiếp xúc sau (Polin, Pediatrics 2012):

- Lây truyền mẹ con: viêm gan B, HIV, giang mai, Listeria...
- Từ đường sinh dục mẹ, trong đó ối vỡ sớm, ối vỡ lâu > 18 giờ, chuyển dạ kéo dài cũng như thăm khám âm đạo nhiều lần là những yếu tố thúc đẩy gây nhiễm trùng sơ sinh.
- Từ nước ối nhiễm trùng
- Ngoài ra, có thể từ bề mặt da hoặc niêm mạc của trẻ sơ sinh bị tổn thương tạo điều kiện cho vi trùng xâm nhập và lây nhiễm (Hình 1).

DỊCH TẾ HỌC

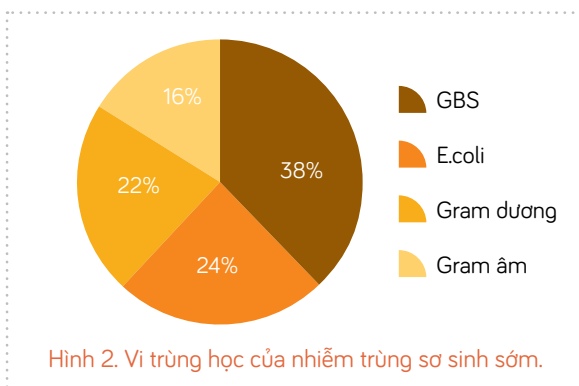
Tần suất nhiễm trùng sơ sinh sớm thay đổi nhiều theo tình trạng kinh tế xã hội, điều kiện môi trường, đặc điểm dân số. Trẻ càng non tháng nhẹ cân thì càng dễ bị nhiễm trùng sơ sinh và tỷ lệ tử vong càng cao.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), tỷ lệ nhiễm trùng sơ sinh sớm (EOS) từ 1 đến 5/1000 trẻ sinh sống (WHO, 2015), Viện Nhi khoa Hoa kỳ (AAP, 2016) thì 0,3 – 0,5/1000 trẻ sơ sinh sống, tỷ lệ mắc đã giảm đáng kể từ khi áp dụng kháng sinh dự phòng trong sinh cho những sản phụ nhiễm GBS (IAP).

Tuy nhiên, tỷ lệ mắc nhiễm trùng sơ sinh muộn vẫn không đổi trong nhiều năm qua (CDC, 2015): 0,5/1000 trẻ sinh sống.

VI TRÙNG HỌC

Đa số các trường hợp nhiễm trùng sơ sinh sớm là do tác nhân vi khuẩn. Trong những năm gần đây, các báo cáo cho thấy kết quả sau:



- GBS và E. coli là những nguyên nhân phổ biến nhất.
- Staphylococcus aureus là tác nhân có liên quan đến da hay qua sự chăm sóc tiếp xúc.
- Enterococcus: liên quan đến nhiễm khuẩn ở trẻ sinh non.
- Gram âm và Pseudomonas: ở trẻ nằm NICU và liên quan nhiễm trùng sơ sinh muộn hay nhiễm trùng bệnh viện (Hình 2).

YẾU TỐ NGUY CƠ NHIỄM TRÙNG SƠ SINH SỚM

Mẹ

- Nhiễm trùng chu sinh của mẹ như nhiễm trùng ối.
- Ới vỡ > 18 giờ.
- Mẹ sinh lần trước bé bị nhiễm GBS.
- Dấu hiệu của thai suy: nhịp tim thai nhanh, nước ối nhuộm phân su.

Bé

- Trẻ sơ sinh non tháng, nhẹ cân.
- Trẻ sinh ra từ mẹ có đa thai, mẹ bị đái tháo đường thai kỳ.
- Trẻ sơ sinh có can thiệp lúc sinh như: hồi sức sơ sinh (đặt nội khí quản), đặt thông tĩnh mạch rốn.
- Trẻ có hạ oxy máu (hypoxia), toan chuyển hóa (acidosis).
- Những yếu tố khác: bé trai tăng nguy cơ nhiễm trùng sơ sinh gấp 4 so với bé gái, bất thường công thức máu và CRP.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG CỦA TRẺ NGHI NHIỄM TRÙNG SƠ SINH SỚM

- Tim mạch và hô hấp:
 - 85% trẻ có triệu chứng hô hấp, trong đó đa số là thở nhanh, và khoảng 38% có cơn ngưng thở.
 - Nhịp tim nhanh > 160 L/p và tụt huyết áp hay tụt máu kém có thể xuất hiện đơn độc hoặc kết hợp cả hai.
- Thân nhiệt: trẻ non tháng: hạ thân nhiệt, trẻ đủ tháng thường sốt.

- Thần kinh: kích thích, hay lừ đừ, bú kém, trương lực cơ thay đổi.
- Da niêm: giảm tưới máu đầu chi, tím tái, da nổi bông, xuất huyết dưới da, vàng da.
- Tiêu hóa: nôn ói, trướng bụng, tiêu chảy.
- Chuyển hóa: hạ đường huyết hay tăng đường huyết, toan chuyển hóa.

ĐÁNH GIÁ VÀ ĐIỀU TRỊ TRẺ NGHI NHIỄM TRÙNG SƠ SINH SỚM

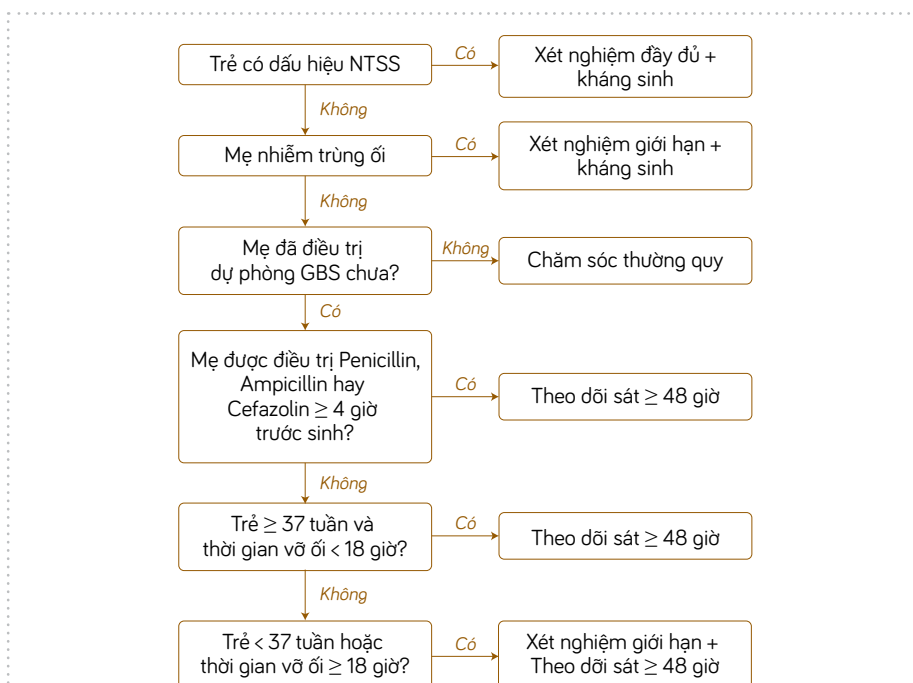
Theo hướng dẫn của CDC (2010) (Sơ đồ 1),

việc đánh giá nhiễm trùng sơ sinh sớm và điều trị do GBS dành cho:

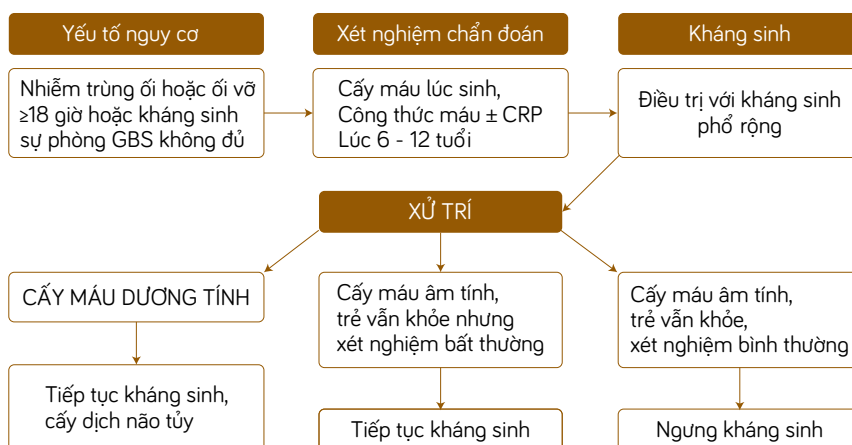
- Tất cả trẻ sơ sinh có biểu hiện không khỏe.
- Tất cả trẻ sinh ra từ bà mẹ chẩn đoán nhiễm trùng ối.

Tuy nhiên, hướng dẫn này có một số điểm trừ sau:

- Các dấu hiệu lâm sàng của nhiễm trùng sơ sinh không được xác định.
- Định nghĩa về nhiễm trùng ối còn nhiều tranh cãi.



Sơ đồ 1. Lưu đồ của CDC trong phòng ngừa thứ cấp GBS ở trẻ sơ sinh.



Sơ đồ 2. Lưu đồ đánh giá trẻ sơ sinh < 37 tuần tuổi thai có các yếu tố nguy cơ nhiễm trùng sinh sản sớm.

- Điều trị kháng sinh cho tất cả trẻ sơ sinh có mẹ bị nhiễm trùng ối, bất kể tình trạng lâm sàng.
- Không giải thích cụ thể giá trị các triệu chứng hoặc các xét nghiệm cận lâm sàng.
- Trẻ sơ sinh có biểu hiện khỏe mạnh, nhưng sau đó có biểu hiện không khỏe.

Theo hướng dẫn của AAP 2012: tiếp tục sự đồng thuận của hướng dẫn CDC 2010 đã ban hành trước đó.

- Thiết lập lưu đồ hướng dẫn riêng dành cho trẻ nhiễm trùng sơ sinh không triệu chứng non tháng < 37 tuần và trẻ đủ tháng.
- Xét nghiệm và điều trị kháng sinh cho tất cả trẻ sơ sinh có mẹ bị nhiễm trùng ối.
- Mục tiêu là giảm điều trị kháng sinh một khi trong nuôi cấy máu âm tính.
- Vẫn chưa giải thích cụ thể giá trị các triệu chứng hay các xét nghiệm cận lâm sàng (Sơ đồ 2).

Nhìn chung, khi áp dụng khuyến cáo nào là tối ưu nhất vẫn là vấn đề còn nhiều tranh luận và chúng ta xem xét khía cạnh điều trị kháng sinh cho trẻ sơ sinh như thế nào?

- Báo cáo tại Brigham and Women's Hospital (Boston, Mỹ): Có 8/100 trẻ biểu hiện khỏe mạnh sinh ra ≥ 34 tuần được điều trị với kháng sinh, trong khi tần suất nhiễm trùng sơ sinh sớm chỉ 0,4 ca/1000 trẻ sinh sống.
- Theo Kaiser Permanente Northern California Hospital: Có 15/100 trẻ sinh ra ≥ 34 tuần được cấy máu và 5,4/100 trẻ sinh ra được điều trị với kháng sinh, trong khi tần suất nhiễm trùng sơ sinh sớm 0,3 ca /1000 trẻ sinh sống.

Như vậy, chúng ta đã điều trị quá tay kháng sinh gấp 20 lần so với tần suất nhiễm trùng sơ sinh sớm. Điều này dẫn đến trẻ bú mẹ muộn tăng lên gấp 4 lần và bú sữa công thức tăng lên gấp 2 lần. Ngoài ra, tăng nguy cơ béo phì ở trẻ em.

- Thay đổi hệ vi sinh vật đường ruột.
- Thở khò khè.
- Bệnh viêm ruột.

Ngoài ra, khuyến cáo hiện tại còn những hạn chế và những thách thức sau:

- Ổi vỡ sớm 1 giờ có ngang bằng với ối vỡ 16

giờ không? Mẹ sốt $38,3^{\circ}\text{C}$ có tương đương với $39,5^{\circ}\text{C}$ không?

- Trẻ nhiễm GBS và ối vỡ lâu có tương tác với nhau ảnh hưởng lên nguy cơ nhiễm trùng của trẻ không?
- Tỷ lệ hiện mắc đã giảm, trẻ sơ sinh có yếu tố nguy cơ thật sự mắc nhiễm trùng sơ sinh sớm?
- Có thể xét nghiệm đánh giá trẻ sơ sinh ít hơn nhưng vẫn xác định được trẻ bị nhiễm trùng sơ sinh một cách an toàn?
- Có thể xác định trẻ sơ sinh có khả năng cao mắc nhiễm trùng sơ sinh sớm ở trẻ không có triệu chứng?

Phương pháp tiếp cận nhiễm trùng sơ sinh sớm bằng công thức tính nguy cơ nhiễm trùng

Xuất phát từ những hạn chế của các khuyến cáo trên phương pháp tiếp cận nhiễm trùng sơ sinh sớm ra đời, mang đến tính cách khách quan hơn dựa vào các yếu tố nguy cơ từ mẹ và bé, cũng như biểu hiện lâm sàng của trẻ.

- Công thức được truy cập theo link: <https://neonatalespsiscalculator.kaiserpermanente.org/>.
- Kết quả thể hiện chi tiết qua hình 3.

Tính thực dụng và khả năng an toàn của công thức tính nhiễm trùng sơ sinh sớm được thể hiện trong các nghiên cứu sau.

Nghiên cứu: ứng dụng công thức tính nhiễm trùng ở trẻ nghi ngờ nhiễm trùng sơ sinh sớm^[2]

Mục đích nghiên cứu

So sánh việc sử dụng kháng sinh hiện tại với sử dụng công thức tính nguy cơ nhiễm trùng về điều trị kháng sinh. Đánh giá sự khác biệt về nguy cơ EOS và các dấu hiệu sinh tồn giữa trẻ sơ sinh được sử dụng kháng sinh sớm (< 12 giờ) so với kháng sinh muộn (≥ 12 giờ sau cuộc đời).

Kết luận nghiên cứu

- Sử dụng công thức tính nguy cơ nhiễm trùng sơ sinh dẫn đến việc sử dụng kháng sinh có thể giảm hơn 50%.
- Một số trẻ sơ sinh có điểm số nguy cơ nhiễm

Predictor

Scenario

Incidence of Early-Onset Sepsis

4/1000 live births

Gestational age

36 weeks

1 days

Highest maternal antepartum temperature

37,5 Celsius

ROM (Hours)

12

Maternal GBS status

☐ Negative
 ☐ Positive
 ☒ Unknown

Type of intrapartum antibiotics

☐ Broad spectrum antibiotics > 4 hrs prior to birth
 ☒ Broad spectrum antibiotics 2-3.9 hrs prior to birth
 ☐ GBS specific antibiotics > 2 hrs prior to birth
 ☐ No antibiotics or any antibiotics < 2 hrs prior to birth

Calculate

Clear

Risk per 1000 births

EOS Risk @ Birth

2.62

EOS Risk after Clinical Exam	Risk per 1000 births	Clinical Recommendation	Vitals
Well Appearing	1.08	Blood culture	Vitals every 4 hours for 24 hours
Equivocal	12.96	Empiric antibiotics	Vitals per NICU
Clinical Illness	52.73	Empiric antibiotics	Vitals per NICU

Classification of Infant's Clinical Presentation

☐ Clinical Illness
 ☐ Equivocal
 ☒ Well Appearing

Hình 3. Dao diện công thức tính nguy cơ nhiễm trùng sơ sinh sớm.

trùng sơ sinh ban đầu thấp nhưng diễn tiến xấu đi về mặt lâm sàng sau 12 giờ tuổi.

- Theo dõi sát lâm sàng vẫn là việc rất quan trọng.
- Những nghiên cứu tiền cứu cần thực hiện để đánh giá độ an toàn của phương pháp này.

Tính an toàn của công thức tính nhiễm trùng sơ sinh sớm là một trong những tiêu chí hàng đầu để phương pháp này thuyết phục các nhà lâm sàng tin tưởng áp dụng.

Nghiên cứu: Phương pháp tiếp cận định lượng, dựa trên nguy cơ để xử trí nhiễm trùng huyết sơ sinh sớm^[4]

Mục tiêu

Xác minh tính hiệu quả của mô hình tiên đoán nguy cơ nhiễm trùng sơ sinh sớm dựa vào đánh giá lâm sàng, sử dụng kháng sinh và xem xét tính an toàn của chúng khi lồng ghép vào một hệ thống chăm sóc sức khỏe rộng lớn.

Kết luận nghiên cứu

- Sử dụng thuật toán trong chăm sóc lâm sàng dựa trên công thức tính nguy cơ nhiễm trùng sơ sinh sớm của từng trẻ sơ sinh xuất phát từ mô hình dự báo nguy cơ đa biến, đã làm giảm tỷ lệ trẻ sơ sinh phải xét nghiệm và điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm mà không có sự khác biệt về biến chứng lâm sàng.
- Mô hình này có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm trùng sơ sinh nhiễm tại các vùng miền khác nhau, nên các trung tâm chăm sóc trước sinh kém (cũng như tỷ lệ sàng lọc GBS thấp); thiếu theo dõi, chăm sóc ngoại viện và hoặc hỗ trợ xã hội còn kém sau khi xuất viện thì nên đặt ra các ngưỡng nguy cơ khác nhau cho các can thiệp lâm sàng.

Nghiên cứu: Mối liên quan của việc sử dụng công thức tính nguy cơ nhiễm trùng sơ sinh sớm với giảm sử dụng kháng sinh và tính an toàn.^[7]

Mục tiêu nghiên cứu

Để đánh giá mối liên quan giữa điều trị nhiễm trùng sơ sinh sớm được hướng dẫn bởi công thức tính nhiễm trùng sơ sinh sớm (so với các chiến lược điều trị thông thường) trong việc giảm liều pháp kháng sinh cho trẻ sơ sinh.

Kết luận nghiên cứu

Việc sử dụng công thức tính nhiễm trùng sơ sinh sớm có liên quan đến giảm đáng kể việc sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm ở những trẻ sơ sinh nghi ngờ nhiễm trùng sơ sinh sớm. Những bằng chứng sẵn có cho thấy tính an toàn của việc sử dụng công thức tính nhiễm trùng sơ sinh sớm còn hạn chế, tuy nhiên, những dữ liệu

hiện có về tính an toàn cho thấy không có dấu hiệu thua kém hơn so với các chiến lược điều trị thông thường khác.

Nhìn chung, công thức tính nhiễm trùng sơ sinh sớm (EOS) có những thách thức và cơ hội sau:

- Hiệu quả hơn: số trẻ sơ sinh xét nghiệm và sử dụng kháng sinh ít hơn, nhưng tỷ lệ phát hiện các trường hợp nhiễm trùng sơ sinh sớm như nhau.
- Phân biệt yếu tố nguy cơ tốt hơn: có thể cho phép các trung tâm sinh sản khác nhau thiết lập các ngưỡng tỷ lệ thích hợp tùy tình hình tại địa phương của họ để đánh giá và điều trị kháng sinh.
- Sử dụng dữ liệu một cách khách quan nhất:
 - Có thể lồng ghép vào bệnh án điện tử như một phần trong chăm sóc sản khoa.
 - Có nhiều lựa chọn để điều chỉnh xác suất ban đầu nếu tỷ lệ mắc mới nhiễm trùng sơ sinh sớm khác với tỷ lệ khuyến cáo (0,3 – 0,5/1000).
 - Dữ liệu về yếu tố nguy cơ và tình trạng lâm sàng của trẻ sơ sinh được ghi nhận một cách khách quan.
- Làm rõ định nghĩa bệnh và khỏe mạnh:
 - Nguy cơ định lượng liên quan đến “bệnh”
 - Định nghĩa mức độ khác nhau về “bệnh”
 - Cung cấp khung thời gian về “bệnh” và “khỏe mạnh” điều này phù hợp với sự chuyển tiếp trong giai đoạn chu sinh.
- Việc kết hợp những yếu tố nguy cơ từ mẹ với tình trạng lâm sàng sơ sinh sau sinh có thể giảm được tình trạng sử dụng kháng sinh ở trẻ sơ sinh một cách an toàn.
- Bởi vì tỷ lệ mắc nhiễm trùng sơ sinh sớm thấp của những nghiên cứu lớn trước đây nên tính an toàn trong việc trì hoãn điều trị kháng sinh cho tới khi trẻ xuất hiện triệu chứng hay khi kết quả cấy máu dương tính vẫn được đảm bảo.

Tóm lại, cho đến nay nhiễm trùng sơ sinh sớm vẫn là một thách thức đối với các nhà lâm sàng, triệu chứng mơ hồ và không đặc hiệu. Xét nghiệm chẩn đoán xác định với tỷ lệ cấy máu

thấp cho nên việc kết hợp các yếu tố nguy cơ, tình trạng lâm sàng trẻ cũng như xét nghiệm là cần thiết để có một chẩn đoán cũng như chăm sóc, điều trị hợp lý. Hiện tại, chưa có chiến lược nào là tối ưu nhất có thể tiên đoán tất cả các trường hợp nhiễm trùng sơ sinh sớm mà những chỉ dẫn theo dõi tốt trẻ sau sinh vẫn là nền tảng trong chăm sóc và điều trị trẻ nhiễm trùng sơ sinh sớm. Tuy nhiên, công thức tính nhiễm trùng sơ sinh sớm cho thấy nhiều tính năng vượt trội hơn so với các khuyến cáo thông thường về giảm sử dụng kháng sinh cho trẻ sơ sinh sau sinh, còn về mức độ an toàn giữa hai phương pháp can thiệp này cho thấy là tương tự nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bianca M Leonardi et al (2019): Utilization of a Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator to Guide Initial Newborn Management. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6831045/>
2. Marleen Kerste et al (2016): Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26948457/>.
3. Achten, N. B. (2021): A calculated risk: Risk stratification as a basis for medical management of early-onset sepsis risk. <https://www.tergo.nl/wp-content/uploads/2021/03/Niek-Achten-Proefschrift-A-Calculated-Risk.pdf>
4. Michael W. Kuzniewicz, MD, MPH et al (2017): A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2604260>
5. Alice Stewart (2019): Neonatal early onset sepsis risk calculator Reducing admission rates of well babies at risk of sepsis. <https://www.bettersafecare.vic.gov.au/sites/default/files/2019-05/A%20Stewart%20-%20Neonatal%20EOS%20Calculator.pdf>.
6. Trias Kusuma Sari (2020): Association Between Sepsis Risk Calculator and Infection Parameters for Neonates with Risk of Early-Onset Sepsis. <https://e-journal.unair.ac.id/IJTID/article/view/10712/11625>,
7. Niek B. Achten, MD (2019): Association of Use of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator With Reduction in Antibiotic Therapy and Safety. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724419/>.
8. Amanda I. Jan, MD (2017): Chorioamnionitis and Management of Asymptomatic Infants ≥ 35 Weeks Without Empiric Antibiotics. www.aappublications.org/news
9. Rachel Morris (2020): Comparison of the management recommendations of the Kaiser Permanente neonatal early-onset sepsis risk calculator (SRC) with NICE guideline CG149 in infants ≥ 34 weeks' gestation who developed early-onset sepsis. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170032/>
10. Northern CA Neonatology Consortium (2015): Consensus Clinical Guidelines for Early Onset Sepsis (EOS) Screening & Management in Infants ≥ 34 weeks GA. <https://www.ucsfbenioffchildrens.org>
11. Karen M. Puopolo, MD, PhD (2011): Estimating the Probability of Neonatal Early-Onset Infection on the Basis of Maternal Risk Factors. <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/128/5/e1155/30935/Estimating-the-Probability-of-Neonatal-Early-Onset?redirectedFrom=fulltext>.
12. Karen M. Puopolo, MD, PhD (2018): Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. <https://publications.aap.org/pediatrics/article/142/6/e20182894/37522/Management-of-Neonates-Born-at-35-0-7-Weeks>.
13. Gabriel J. Escobar, MD (2014): Stratification of Risk of Early-Onset Sepsis in Newborns ≥ 34 Weeks' Gestation. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079292/>.
14. S Warren (2017): Impact of neonatal early-onset sepsis calculator on antibiotic use within two tertiary healthcare centers. <https://www.nature.com/articles/jp2016236.pdf?origin=ppub>.
15. Nathan Gollehon, MD (2019): New Approaches to Newborn Sepsis Evaluation. <http://www.npqic.org>.