



NHIỄM NẤM SƠ SINH: VẤN ĐỀ CẦN ĐƯỢC QUAN TÂM

BS. CKI. Nguyễn Khôi

Khoa Sơ sinh, Bệnh viện Từ Dũ

Trong quá trình chăm sóc và điều trị cho trẻ sơ sinh chắc hẳn bạn sẽ nghe nhắc đến thuật ngữ nhiễm nấm khi cho cấy máu, nước tiểu, cấy dịch họng, dịch dạ dày và có kết quả dương tính... với nấm, đặc biệt đối với những bác sĩ điều trị cho trẻ non tháng. Trước khi đặt bút viết bài này, tôi thật sự trăn trở trong công tác phòng ngừa nhiễm trùng cũng như nhiễm nấm trong các khoa hồi sức sơ sinh ở nước ta, dầu biết rằng đất nước ta còn nghèo nhưng thật sự làm bất cứ việc gì có khoa học, có kế hoạch còn kém xa những nước phát triển, đặc biệt là trách nhiệm chưa cao. Đơn cử như năm 2012, tại một bệnh viện sản lớn của thành phố, con số sinh tăng lên kỷ lục gần 70.000 ca sinh, số trẻ nằm điều trị tại khoa sơ sinh gần 15.000 trẻ. Số lượng trẻ tăng đột biến thực sự không phải là do

không được dự báo trước vì theo quan niệm của dân tộc ta, năm 2012 là năm tốt (Nhâm Thìn), tâm lý nhiều người mong muốn sinh con vào năm tốt dẫn đến quá tải bệnh viện, quá tải khoa sinh, khoa sơ sinh, khoa sản và tất nhiên nhiễm trùng, nhiễm nấm cũng từ đó.

TÌNH HÌNH CHUNG

Sự tiến bộ của nền y học thế giới nói chung cũng như trong nước nói riêng đã mang lại những kết quả đáng kể trong công tác chăm sóc và điều trị cho bệnh nhân. Trong bối cảnh đó, lĩnh vực sơ sinh đã cứu sống ngày càng nhiều những trẻ sơ sinh non tháng, đặc biệt là trẻ sơ sinh rất nhẹ cân hay cực non (<1.500g hay <28 tuần). Do đặc tính của nhóm tuổi này mà những can



Hình 1. Đường truyền tĩnh mạch trung ương bị nhiễm nấm

thiết xâm lấn và không xâm lấn chiếm một tỉ lệ rất cao và thời gian điều trị kéo dài. Điều này đồng nghĩa với những hậu quả kéo theo sau đó như: nhiễm trùng, nhiễm nấm, bệnh phổi mạn tính, còn ống động mạch... là khó có thể tránh khỏi.

Trong những nguyên nhân kể trên thì nhiễm nấm cho đến hiện tại vẫn là một nguyên nhân có tỉ lệ tử vong còn rất cao, có thể lên đến 70%, mặc dù chúng ta đã phát hiện nhiều thuốc kháng nấm kể cả thuốc thế hệ mới, do đó một thuật ngữ của ông cha ta để lại mà chúng ta không bao giờ quên đó là “Phòng bệnh hơn chữa bệnh”.

Nhiễm nấm nói chung và nhiễm Candida nói riêng được cho là gây ra nhiễm trùng sơ sinh muộn (>3 ngày) và đang cạnh tranh thứ hạng với những nguyên nhân nhiễm trùng bệnh viện. Nhiễm nấm ở trẻ sơ sinh hầu hết là do chủng Candida, một số nhỏ còn lại là do Malassezia, Zygomycetes hay Aspergillus.

DỊCH TỄ HỌC

Nhiễm nấm xảy ra chủ yếu ở nhóm trẻ non tháng (preterm infant), tỉ lệ thay đổi theo khu vực từ 2 đến

10% cho nhóm trẻ non tháng, tỉ lệ này tỉ lệ nghịch với tuổi thai của trẻ; đối với trẻ cực non tháng (extremely low birth weight infant) có tỉ lệ rất cao, hơn khoảng 20%. Tỉ lệ tử vong chung của nhiễm nấm huyết thay đổi từ 20% đến 70%, đặc biệt là nhóm trẻ cực non tháng. Sự xâm lấn là yếu tố nguy cơ tiên phát và theo sau đó là nhiễm nấm xâm lấn, nhưng không phải sự xâm lấn nào cũng gây ra nhiễm nấm hệ thống hay nhiễm nấm huyết. Nhiễm nấm xâm lấn là bước cần thiết trước khi xảy ra nhiễm nấm huyết hay hệ thống. Gần 80% trường hợp được chẩn đoán ở trẻ non tháng xảy ra trong vòng 42 ngày đầu sau sinh.

BỆNH NGUYÊN

Trẻ sơ sinh có thể mắc phải nhiễm nấm bởi lây nhiễm qua tiếp xúc từ người sang người hay qua tiêm truyền tĩnh mạch. Một khi hàng rào bảo vệ niêm mạc và da bị tổn thương, sự xâm nhập của vi trùng cũng như nấm là không thể tránh khỏi trước khi chúng vào dòng máu và phân tán đi khắp cơ thể ở những trẻ non tháng thiếu hụt miễn dịch này. Sự kết hợp của số lượng nấm bị nhiễm và yếu tố ký chủ đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành và lây nhiễm. Những sinh vật này tạo ra nhiều yếu tố như: bám dính, men thủy phân protein, men thủy phân phospholipase tạo điều kiện cho xâm nhập. Sau khi xâm nhập da hay niêm mạc, nấm sẽ vào hệ lympho mạch máu và mô sâu dẫn đến nhiễm nấm hệ thống. Do đó, nhiễm nấm có thể gây ra bệnh ở nhiều cơ quan (Hình 1).

YẾU TỐ NGUY CƠ

Ở trẻ non tháng nhẹ cân (VLBW), sự xâm nhập của nấm vào da, niêm mạc và qua đường catheter mạch máu thường xảy ra trước khi có nhiễm nấm. Trên catheter, chúng hình thành dạng tơ sợi gây ức chế cơ chế bảo vệ của ký chủ và của tác nhân kháng nấm.

Nhìn chung, những yếu tố nguy cơ nhiễm nấm cũng tương tự như là yếu tố nhiễm trùng, như sau:

- Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm (CVC), sinh thường, sử dụng kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ 3, là những yếu tố dễ nhiễm *Candida albicans*.
- Sử dụng kháng H2, kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ 3, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, nuôi ăn tĩnh mạch hoàn toàn và lipid nhũ tương là những yếu tố nguy cơ dễ nhiễm *Candida parapsilosis*.
- Bệnh lý đường ruột như viêm ruột hoại tử (NEC), có sử dụng fluconazole phòng ngừa hay kháng sinh, thời gian nằm viện kéo dài, dinh dưỡng tĩnh mạch kéo dài là những yếu tố làm gia tăng nguy cơ nhiễm *Candida tropicalis*.

Trong một nghiên cứu về yếu tố nguy cơ nhiễm nấm bởi Marie Gibelli và Vera Krebs (2013) ở những trẻ non tháng nhẹ cân, những yếu tố nguy cơ được xác định giữa nhóm nhiễm nấm và không nhiễm nấm là: cân nặng, tuổi thai, đặt catheter trung tâm, nuôi dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn, thời gian nhịn ăn đường miệng kéo dài, thở máy, sử dụng vancomycin, cefepime, meronem và amikacine. Cũng theo nghiên cứu này, họ nhận thấy: cứ mỗi 10g tăng trọng của trẻ sẽ giảm được 3% nguy cơ nhiễm nấm, mỗi ngày sử dụng CVC sẽ làm tăng nguy cơ nhiễm nấm 8,1%, mỗi ngày thở máy làm tăng nguy cơ lên 11,1%. Đặc biệt với nhóm <1.000g, họ nhận thấy: nguy cơ nhiễm nấm tăng 23 lần, thở máy >14 ngày làm tăng nguy cơ lên 36 lần và mỗi ngày CVC tăng nguy cơ nhiễm nấm lên 9,3%.

NHỮNG DẠNG NHIỄM CANDIDA

Nhiễm *Candida* da bẩm sinh

Sang thương: mụn mủ, mụn nước, abscess da, hồng ban dát sần xuất hiện ít ngày sau sinh. Vị trí: da đầu hoặc ở mặt, ngực, bụng, vùng chậu, đôi khi ở chi, lưng và liên quan đến tróc vảy.

Những trẻ non tháng nhẹ cân bị nhiễm *Candida* da bẩm sinh dễ dẫn đến tình trạng nhiễm nấm nặng như



Hình 2. Nhiễm nấm *Candida* da bẩm sinh

viêm phổi và viêm da lan tỏa với vùng da bị ăn mòn và tróc vảy.

Nhiễm nấm này là loại xâm lấn và có sự lan tỏa ở trẻ có cân nặng <2.500g, do đó, việc điều trị nên sử dụng kháng nấm đường tiêm mạch ít nhất là 14 ngày. Đặc biệt, những trẻ sinh cực non (<1.000g) nhiễm nấm *Candida* da bẩm sinh có nguy cơ rất cao gây nhiễm nấm xâm lấn (66%) so với những trẻ non tháng nhẹ cân có cân nặng 1.000g-2.000g (33%) hay trẻ đủ tháng (11%) (Hình 2).

Nhiễm nấm *Candida* niêm mạc

Biểu hiện của kiểu nhiễm nấm này là hồng ban sần mụn mủ cũng tương đối giống với nhiễm nấm *Candida* da bẩm sinh. Do đó, việc điều trị cũng nên tiêm mạch thuốc kháng nấm ít nhất 14 ngày.

Nhiễm nấm đường tiết niệu

Nhiễm nấm đường tiết niệu rất hiếm gặp. Nói chung, nhiễm nấm này tỉ lệ tử vong rất cao, do đó thời gian điều trị tối thiểu ít nhất >14 ngày.

Nhiễm nấm màng não

Tỉ lệ nhiễm nấm màng não được báo cáo khoảng 1,6%. Thật sự thì tần suất có thể cao hơn do những yếu tố như

chọc dò khó, số lượng tế bào không giúp ít chẩn đoán...

Nhiễm nấm Candida lan tỏa hay còn gọi nhiễm nấm Candida máu

Trẻ nhiễm nấm dạng này biểu hiện lâm sàng rất đa dạng. Thời gian điều trị có thể kéo dài đến 4 hay 6 tuần hoặc cho đến khi triệu chứng được giải quyết. Dưới đây là những biểu hiện có thể:

- Viêm màng trong tim: khoảng 5-15%.
- Abscess thận: khoảng 5% trẻ nhiễm nấm hệ thống, 36% nếu trẻ có kết quả cấy nấm trong nước tiểu.
- Abscess hệ thần kinh trung ương hay não thất: khoảng 4%.
- Viêm nội mạc nhân cầu: khoảng 3-6%.
- Abscess gan: khoảng 3%.
- Abscess lách: trẻ nên được siêu âm bụng kiểm tra định kỳ để phát hiện sớm, đặc biệt khi có gan lách to và men gan tăng.
- Abscess da: nên chọc hút và lấy mủ cấy.
- Viêm tủy xương: dấu hiệu gợi ý khi trẻ giới hạn hay không cử động, sưng phù khớp.
- Viêm phúc mạc: có thể xảy ra kèm với thủng ruột, khí thành ruột, NEC...

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

Trẻ non tháng nhẹ cân có thể biểu hiện với nhiều dấu hiệu lâm sàng và triệu chứng nhưng không đặc hiệu và tương đối giống với bệnh cảnh nhiễm trùng. Cấy máu là động tác luôn ghi nhớ và lặp lại khi triệu chứng không cải thiện hay tình trạng trẻ xấu hơn. Giảm tiểu cầu <100.000/ μ L trong hầu hết tất cả những trường hợp nhiễm nấm. Dấu hiệu giảm tiểu cầu không hồi phục là chỉ điểm của sự thất bại trong điều trị. Dưới đây là những thông kê:

- Giảm tiểu cầu <100.000/ μ L: 84%.
- Tỷ lệ neutrophil non/total: ≥ 2 khoảng 77%.

- Ngưng thở hoặc chậm nhịp tim: 63%.
- Tăng nhu cầu oxygen: 56%.
- Tăng hỗ trợ thông khí: 52%.
- Lừ đừ hay giảm trương lực cơ: 39%.
- Triệu chứng tiêu hóa: chướng bụng, phân máu, ăn sữa không tiêu: 30%.
- Hạ huyết áp: 15%.
- Số lượng bạch cầu >20.000/ μ L: 12%.
- Toan chuyển hóa: 11%.
- Số lượng neutrophil <1.500/ μ L: 3%.

Một số xét nghiệm cần thực hiện trong nhiễm nấm:

- Công thức máu: đánh giá số lượng tiểu cầu, bạch cầu, thiếu máu. Số lượng tiểu cầu là một yếu tố rất nhạy để biết sự đáp ứng với điều trị.
- Sinh hóa: chức năng gan, thận: SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, bilirubin, triglyceride, GGT (Gamma-glutamyltransferase) trước và trong khi điều trị nấm, BUN, creatinin. Sự rối loạn chức năng gan hay thận là dấu hiệu chỉ điểm cần siêu âm gan, thận để phát hiện liệu có ổ abscess tại những cơ quan này. CRP có thể dùng để theo dõi diễn tiến của bệnh.
- Cấy máu, dịch não tủy, nước tiểu cần thực hiện lúc bệnh khởi phát và sau 5-7 ngày nếu bệnh không thuyên giảm.
- Siêu âm bụng, não, tim, soi đáy mắt để phát hiện những biến chứng xâm lấn của nhiễm nấm.

CHẨN ĐOÁN

Những triệu chứng gợi ý nhiễm nấm: da sạm màu xám tro, lâm sàng mờ hồ, CRP tăng kéo dài, khởi đầu sớm hay kéo dài giảm tiểu cầu, dấu nhiễm trùng rõ ràng nhưng cấy máu âm tính.

Chẩn đoán xác định khi cấy dịch cơ thể (máu, dịch não tủy, nước tiểu) được lấy tiệt trùng có kết quả dương tính với nấm. Sự phân lập nấm từ vết thương, da, phân, không được cho là chẩn đoán nhiễm nấm xâm

lấn. Nấm có thể phát triển mạnh trong môi trường nuôi cấy máu bình thường, nhưng chính sự phát triển quá mức của vi trùng có thể làm ức chế hay che dấu sự phát triển của nấm. Do đó, để ức chế sự phát triển này, người ta thường chọn lọc môi trường có pH thấp như sabouraud.

Sự sạch nấm trong dòng máu khi có 3 hay nhiều mẫu cấy máu âm tính, mỗi mẫu lấy cách nhau ít nhất là 24 giờ.

ĐIỀU TRỊ

Lựa chọn thuốc kháng nấm hợp lý và rút bỏ catheter tĩnh trung tâm là hai yếu tố quan trọng nhằm loại trừ ổ nhiễm nấm và ngăn ngừa khuyết tật để điều trị thành công nhiễm nấm. Trong đó, việc lựa chọn thuốc kháng nấm là một thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng bởi việc lựa chọn thuốc kháng nấm theo kinh nghiệm lâm sàng hay một số bệnh viện sử dụng thang điểm lâm sàng cho tới nay vẫn chưa có sự thống nhất vì thiếu bằng chứng thuyết phục. Tuy nhiên, dưới đây là những tiêu chuẩn để cho các bác sĩ lâm sàng cân nhắc:

- Trẻ vẫn không thuyên giảm sau 48-72 giờ điều trị với kháng sinh và đã được cấy máu nhưng âm tính.
- Tiểu cầu $<100 \times 10^9/L$.

Bảng 1

Thuốc	Liều	Độc tính	Ghi chú
Amphotericin B	1-1,5 mg/kg/ngày, tiêm tĩnh mạch	Thiếu máu, giảm kali máu, độc thận	Theo dõi: ure, creatinine, K^+ khi bắt đầu điều trị và 2 lần/tuần. Sau đó, nếu ổn định, dùng 1 tuần/lần. Truyền trong 2-4 giờ
Amphotericin B dạng lipid	3-7 mg/kg/ngày, tiêm tĩnh mạch	Ít độc tính cho thận hơn amphotericin B	Theo dõi chức năng thận và K^+ như trên
Flucytosine	50-150 mg/kg/ngày, uống mỗi 6 giờ	Ức chế tủy xương, độc gan, và tiêu hóa	Xâm nhập tốt hệ thần kinh trung ương, giảm liều ở bệnh nhân suy thận
Fluconazole	3-6 mg/kg/ngày, có thể đến 10-12 mg/kg/ngày, tiêm tĩnh mạch	Xâm nhập tốt hệ thần kinh trung ương	Tương tác thuốc với hệ cytochrome P-450

- Viêm ruột hoại tử hay có khí trong thành ruột.
- Cân nặng $<750g$ hay tuổi thai <26 tuần.

Xác định điều trị: sự phân lập Candida từ dịch tiết được lấy vô khuẩn đem cấy dương tính với nấm.

THUỐC KHÁNG NẤM (Bảng 1)

Amphotericin B: là thuốc được lựa chọn cho nhiễm nấm xâm lấn. Chúng hiệu quả chống lại tất cả những loại bệnh gây ra do nấm Candida ngoại trừ Candida lusitanae. Test thuốc là không cần thiết vì thuốc này an toàn và hấp thu tốt ở cả trẻ em và người lớn. Những bệnh tiềm ẩn không làm tăng nguy cơ ngộ độc thận.

Dạng amphotericin B chứa lipid: là loại thuốc mắc tiền và hiệu quả không hơn gì so với dạng amphotericin B thông thường. Ngoài ra, chúng còn bị giới hạn trong những trường hợp dai dẳng và hấp thu kém.

Flucytosine: là thuốc không được khuyến cáo cho liệu pháp đơn trị liệu bởi sự kháng thuốc này diễn ra nhanh do đó thuốc này thường được cho kết hợp với amphotericin B trong trường hợp nhiễm nấm hệ thần kinh trung ương. Không có dạng truyền tĩnh mạch cũng là một giới hạn sử dụng cho loại thuốc này.



Fluconazole: là một loại thuốc an toàn và hiệu quả cho nhiễm nấm xâm lấn. Tuy nhiên, 50% *Candida glabrata* và 100% *Candida krusei* được báo cáo là kháng với fluconazole.

TIỀN LƯỢNG

Tổn thương thần kinh là biến chứng thường gặp nhất của nhiễm nấm huyết ở những trẻ có cân nặng <1.000g so với những trẻ không nhiễm nấm. Trong một nghiên cứu của Stoll và cộng sự (2004), tác giả đã công bố những tỉ lệ sau:

- Chỉ số về phát triển tâm thần ít hơn 70: 34%.
- Chỉ số phát triển vận động ít hơn 70: 24%.
- Liệt não: 18%.
- Tổn thương thị giác: 14%.
- Tổn thương thính giác: 5%.

PHÒNG NGỪA

Cho đến hiện nay, chỉ fluconazole là được nghiên cứu đầy đủ sử dụng cho phòng ngừa và nó làm giảm đáng kể nhiễm nấm xâm lấn. Đối với những NICU có tỉ lệ nhiễm nấm cao và số lượng đông trẻ non tháng <1.000g, việc phòng ngừa bằng fluconazole cần được tiến hành theo khuyến cáo của AAP, bao gồm như sau:

- Tất cả những trẻ <1.000g hay <28 tuần tuổi thai.
- Trẻ non tháng và đủ tháng có những bệnh lý tiêu hóa: NEC là biến chứng của thoát vị rốn, bất sản ruột, bệnh Hirschsprung.
- Liều fluconazole là 3 mg/kg, dùng 2 lần/tuần cho đến khi không còn nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch.

Những biện pháp ngừa nhiễm nấm

- Tăng cường rửa tay khi thăm khám, chăm sóc, cũng như làm thủ thuật.
- Cải thiện độ chính xác trong chẩn đoán nhiễm trùng.
- Giảm số lượng đường truyền tĩnh mạch và tránh đường truyền tiếp xúc với ổ lây nhiễm.
- Đảm bảo tuyệt đối vô khuẩn khi đặt catheter tĩnh mạch trung tâm.
- Nâng cao ý thức và cải thiện chăm sóc giữ cho da được nguyên vẹn, tránh sang chấn.
- Giảm số lần tiêm chích.
- Giảm thời gian nuôi truyền tĩnh mạch đặc biệt là lipid.
- Cho ăn sớm, sữa mẹ là thích hợp nhất.
- Loại bỏ catheter tĩnh mạch trung tâm khi nghi ngờ nhiễm nấm hay khi có kết quả dương tính với nấm.
- Tránh sử dụng H2.
- Lựa chọn kháng sinh hợp lý, giảm thời gian sử dụng kháng sinh và ngưng kháng sinh khi có kết quả cấy máu âm tính.
- Sử dụng hệ thống lọc khí cả trong thông khí và phòng bệnh. Đo độ lây nhiễm thường xuyên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. David A Kaufman et al. (2012). Fungal infections in preterm infants. Medscape. www.emedicine.medscape.com/article/98048-overview.
2. Gibelli Maria, Krebs Vera (2013). Risk factors for fungemia in very low birth weight infants. Clin Microbial; 2:6.
3. Rhishikesh Thakre (2011). Systemic fungal infection - emerging infection in newborn. Journal of Neonatology; Vol.25, No.2.