

ĐỊNH NGHĨA MỚI VỀ NHIỄM TRÙNG HUYẾT VÀ SỐC NHIỄM TRÙNG HUYẾT

(Theo Hội nghị Đồng thuận Quốc tế lần thứ 3, Sepsis-3)

TS. BS. Lê Minh Khôi.

BM Hồi sức-Cấp cứu-Chống độc. Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

I. DẪN NHẬP

Nhiễm trùng huyết (*sepsis*), một hội chứng bao gồm các bất thường sinh lý, bệnh lý và sinh hóa, gây nên bởi nhiễm trùng là một vấn đề y tế công cộng quan trọng. NTH làm tiêu tốn hơn 20 tỉ USD, chiếm 5,2% tổng chi phí nội viện ở Mỹ vào năm 2011. Tàn suất chẩn đoán NTH ngày càng tăng cao. Mặc dù tỉ lệ chính xác chưa thể xác định nhưng ngay cả những ước tính dè dặt nhất cũng cho rằng NTH là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Hơn nữa, những BN sống sót sau NTH cũng có những bất thường dài hạn về thể chất, tâm lý và nhận thức tạo nên gánh nặng cho gia đình, ngành y tế và xã hội.

Năm 1991, Hội nghị đồng thuận lần thứ nhất đưa ra những định nghĩa về NTH, sốc NTH, hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan. Những định nghĩa này tập trung vào tình trạng viêm vì lúc này người ta cho rằng NTH là hậu quả của Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống do nhiễm trùng. NTH có ảnh hưởng đến chức năng cơ quan được gọi là NTH nặng (*severe sepsis*). NTH nặng có thể đưa đến sốc NTH (*septic shock*). Sốc NTH được định nghĩa là “hạ huyết áp gây nên do NTH vẫn tiếp diễn mặc dù được bù dịch đầy đủ”. **Năm 2001**, Hội nghị đồng thuận lần 2 nhận thấy những hạn chế của các định nghĩa này nên đã mở rộng các tiêu chí chẩn đoán tuy nhiên không đưa ra những định nghĩa thay thế vì chưa đủ chứng cứ. Như vậy, các định nghĩa về NTH, sốc NTH và rối loạn chức năng cơ quan về cơ bản hầu như không thay đổi đáng kể sau 20 năm.

Tuy nhiên trong khoảng thời gian đó đã có rất nhiều tiến bộ trong hiểu biết về sinh lý bệnh (thay đổi chức năng cơ quan, hình thái học, sinh học tế bào, sinh hóa, miễn dịch học và tuần hoàn), xử trí và dịch tễ học NTH nên cần phải đánh giá lại các định nghĩa trước đây. Từ tháng Giêng năm 2014 đến tháng Giêng 2015, 19 chuyên gia của European Society of Intensive Care Medicine và Society of Critical Care Medicine đã nhiều lần nhóm họp và đưa ra những định nghĩa mới về NTH dựa trên nguyên tắc đồng thuận. Bài

lược dịch này có nguồn chủ yếu từ: **Singer M, Deutschman CS *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:801-810.**

II. TÓM TẮT NỘI DUNG CHÍNH

Nhiễm trùng huyết cần được định nghĩa lại là một rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng do đáp ứng không được điều phối của cơ thể đối với nhiễm trùng. Để thuận tiện cho thực hành lâm sàng thì rối loạn chức năng cơ quan có thể được xác định bằng sự gia tăng ít nhất 2 điểm trong thang điểm SOFA liên quan đến NTH (*Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment*). Sự gia tăng điểm SOFA này đẩy tỉ lệ tử vong nội viện lên 10%. Sốc NTH được định nghĩa là một phân nhóm của NTH trong đó có sự hiện diện của những bất thường đặc biệt nặng nề về tuần hoàn, chuyển hóa tế bào. Những bất thường này làm tăng cao nguy cơ tử vong hơn so với NTH đơn thuần. Trên lâm sàng có thể chẩn đoán BN sốc NTH khi cần phải sử dụng các thuốc vận mạch để duy trì một huyết áp động mạch trung bình ≥ 65 mmHg và một nồng độ lactate huyết thanh > 2 mmol/l (>18 mg/dl) khi bệnh nhân không bị thiếu dịch. Sốc NTH có tỉ lệ tử vong nội viện lên đến hơn 40%. Trong trường hợp ngoại viện, tại phòng cấp cứu, tại trại bệnh ở các bệnh viện đa khoa thì một bệnh nhân người lớn có nghi ngờ nhiễm trùng sẽ được nhanh chóng xác định là có dự hậu xấu điển hình của NTH nếu có biểu hiện của ít nhất hai trong số các tiêu chí lâm sàng sau: tần số thở ≥ 22 lần/phút, thay đổi trạng thái tinh thần, huyết áp động mạch tâm thu ≤ 100 mmHg. Các tiêu chí này tạo nên thang điểm SOFA nhanh tại giường bệnh và được gọi là quick SOFA (qSOFA).

III. NHỮNG KHUYẾN CÁO

3.1. Định nghĩa Nhiễm trùng huyết

Nhiễm trùng huyết được định nghĩa là *một rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng do đáp ứng không được điều phối của cơ thể đối với nhiễm trùng*. Định nghĩa mới này nhấn mạnh đến tầm quan trọng của (i)một đáp ứng mất cân bằng của vật chủ đối với nhiễm trùng, (ii)nguy cơ tử vong cao hơn một cách rõ rệt so với các nhiễm trùng thông thường khác và (iii)tính cấp thiết của việc nhận biết sớm NTH. Như sẽ được đề cập trong phần sau, chỉ cần một rối loạn chức năng cơ quan mức độ nhẹ ở một bệnh nhân nghi ngờ nhiễm trùng thì tỉ lệ tử vong nội viện cũng đã vượt quá 10%. Chính vì vậy mà hội chứng này cần phải được nhận biết nhanh chóng và phản ứng thích hợp.

Các tiêu chí của Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS) không đặc hiệu như sốt, tăng bạch cầu trung tính vẫn tiếp tục là công cụ giúp chẩn đoán nhiễm trùng. Những dấu hiệu này hỗ trợ chẩn đoán cho các biểu hiện của nhiễm trùng đặc hiệu (ví dụ ban da, đông đặc phổi, tiểu khó, viêm phúc mạc). Những biểu hiện đặc hiệu này giúp hướng sự chú ý của thầy thuốc đến các tiêu điểm giải phẫu của nhiễm trùng cũng như giúp định hướng tác nhân gây nhiễm trùng. Tuy nhiên SIRS có thể chỉ đơn giản phản ánh một đáp ứng thích hợp của cơ thể và đây thường là một cơ chế thích nghi. NTH liên quan đến rối loạn chức năng cơ quan chứng tỏ quá trình sinh bệnh học phức tạp hơn nhiều so với nhiễm trùng cộng với một đáp ứng viêm đơn thuần. Việc nhấn mạnh đến rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng trong khuyến cáo này phù hợp với thực tế là những khiếm khuyết ở mức độ tế bào đóng vai trò chủ đạo trong các bất thường sinh lý và sinh hóa bên trong các hệ thống cơ quan đặc hiệu. Theo hướng đó thì **thuật ngữ nhiễm trùng huyết nặng (severe sepsis) trở nên dư thừa**. Bản thân NTH tự nó đã cảnh báo chúng ta cần phải có một thái độ theo dõi và can thiệp mạnh mẽ bao gồm việc chuyển bệnh nhân vào các đơn vị hồi sức hoặc chăm sóc tích cực hơn.

3.2. Các tiêu chí lâm sàng để xác định bệnh nhân NTH

Ủy ban cũng nhận thấy rằng không có tiêu chí lâm sàng nào hiện nay có thể phản ánh được khái niệm “đáp ứng không được điều phối của cơ thể”. Tuy nhiên, như đã được nhận biết từ Hội nghị đồng thuận từ năm 2001, có rất nhiều dấu hiệu lâm sàng cũng như kết quả xét nghiệm phản ánh quá trình viêm và rối loạn chức năng cơ quan. Chính vì vậy, ủy ban này đã khảo sát và đánh giá những tiêu chí lâm sàng nào tốt nhất có thể sử dụng để xác định một BN bị nhiễm trùng có khả năng cao nhất bị NTH. Và thang điểm SOFA được khuyến cáo sử dụng. Nếu điểm SOFA tăng ít nhất 2 điểm so với điểm nền thì coi như BN có rối loạn chức năng cơ quan. Điểm SOFA nền thường là 0 điểm nếu BN không có những rối loạn chức năng cơ quan (cấp hoặc mạn) đã biết trước khởi điểm của nhiễm trùng. BN có điểm SOFA ≥ 2 có nguy cơ tử vong khoảng 10% trong quần thể BN nằm viện có nhiễm trùng. Nguy cơ này cao hơn so với tỉ lệ tử vong 8,1% của BN nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên (STEMI). Trong khi đó, STEMI được công nhận rộng rãi trong cộng đồng và y giới là một tình trạng đe dọa tính mạng. Tùy theo nguy cơ nền của bệnh nhân mà một điểm SOFA ≥ 2 sẽ làm tăng nguy cơ tử vong lên từ 2 đến 25 lần so với những BN có điểm SOFA < 2 .

Điểm SOFA không phải là một công cụ được sử dụng trong xử trí NTH mà chỉ là phương tiện lâm sàng giúp phát hiện bệnh nhân NTH. Các cấu phần của thang điểm SOFA (như nồng độ creatinine hay bilirubin) đòi hỏi thời gian xét nghiệm do vậy nó không thể cung cấp cho thầy thuốc lâm sàng thông tin về rối loạn chức năng cơ quan một cách nhanh chóng. Các thành tố khác như điểm tim mạch, có thể bị ảnh hưởng bởi các can thiệp điều trị. Tuy vậy, điểm SOFA đã trở nên rất quen thuộc trong cộng đồng hồi sức tích cực và có mối tương quan đã được biết rõ với tỉ lệ tử vong. Có một số chỉ dấu sinh học khác có thể giúp phát hiện rối loạn chức năng gan, thận hoặc rối loạn đông máu nhanh chóng nhưng cần phải được nghiên cứu sâu rộng hơn trước khi có thể được tích hợp vào trong các công cụ lâm sàng.

3.3. Tầm soát bệnh nhân có khả năng NTH

Một mô hình hồi quy đa biến cho thấy bất kỳ 2 trong số 3 biến số lâm sàng -Điểm Hôn mê Glasgow ≤ 13 , huyết áp tâm thu $\leq 100\text{mmHg}$ và tần số thở ≥ 22 lần/phút- có giá trị chẩn đoán (diện tích dưới đường cong ROC- AUROC = 0,81, KTC 95%: 0,80-0,82) ngang với điểm SOFA ở quần thể BN ngoài đơn vị hồi sức tích cực. Mô hình này được gọi là quick SOFA (qSOFA) cung cấp cho thầy thuốc lâm sàng những tiêu chí lâm sàng đơn giản để phát hiện BN ngoài đơn vị hồi sức tích cực có nguy cơ có dự hậu xấu.

Với BN nằm tại đơn vị hồi sức tích cực thì điểm SOFA có giá trị tiên đoán (AUROC = 0,74, KTC 95%: 0,73-0,76) cao hơn so với mô hình qSOFA trên (AUROC = 0,66, KTC 95%: 0,64-0,68) có thể là do tác động của can thiệp điều trị (ví dụ thuốc vận mạch, thuốc an thần, thông khí nhân tạo). Sử dụng thêm chỉ điểm lactate huyết thanh không làm thay đổi đáng kể giá trị tiên đoán nhưng có thể giúp phát hiện BN có nguy cơ trung bình. Cho dù qSOFA không mạnh bằng SOFA ở bệnh nhân nằm hồi sức nhưng nó lại không đòi hỏi thời gian chờ xét nghiệm và có thể thực hiện nhanh chóng cũng như lặp lại nhiều lần.

Ủy ban cũng gợi ý rằng tiêu chí qSOFA có thể được sử dụng để thúc đẩy thầy thuốc lâm sàng thực hiện những khảo sát sâu hơn về rối loạn chức năng cơ quan, để khởi đầu tăng cường điều trị một cách thích hợp, để chuyển BN vào đơn vị hồi sức (nếu chưa chuyển) và tăng cường theo dõi. Ngoài ra, một qSOFA dương tính cũng nên được xem là bằng chứng để thầy thuốc lâm sàng tiến hành khảo sát tình trạng nhiễm trùng của BN nếu trước đó chưa phát hiện được nhiễm trùng.

3.4. Định nghĩa sốc nhiễm trùng huyết

Sốc NTH được xem là *một phân nhóm của NTH trong đó những bất thường về tuần hoàn và chuyển hóa tế bào đủ nặng để có thể làm tăng một cách đáng kể tỉ lệ tử vong*. Định nghĩa sốc NTH vào năm 2001 là “một tình trạng suy tuần hoàn cấp tính”. Trong khuyến cáo hiện tại, định nghĩa sốc NTH có mở rộng hơn nhằm phân biệt giữa sốc NTH với rối loạn chức năng tuần hoàn đơn thuần và để nhấn mạnh vai trò quan trọng của các bất thường trong chuyển hóa tế bào.

3.5. Các tiêu chí lâm sàng để xác định sốc nhiễm trùng huyết

Đa số các thành viên của Ủy ban thống nhất rằng hạ huyết áp (*hypotension*) là khi huyết áp động mạch trung bình $< 65\text{mmHg}$. Huyết áp tâm thu được sử dụng trong qSOFA.

Phần lớn các thành viên của Ủy ban cũng đồng ý rằng tăng nồng độ lactate huyết thanh phản ánh rối loạn chức năng tế bào mặc dù vẫn biết rằng có nhiều yếu tố có ảnh hưởng đến nồng độ của lactate huyết thanh như cung cấp ôxy cho tổ chức không đủ, suy giảm hô hấp tế bào theo đường ái khí, gia tăng phân hủy glucose và giảm khả năng thanh thải của gan. Tuy nhiên dù sao đi nữa thì tăng lactate huyết thanh vẫn phản ánh mức độ nặng của bệnh. Tăng lactate đi kèm với tăng tỉ lệ tử vong.

Tiêu chí của “hồi sức bù dịch thỏa đáng” (*adequate fluid resuscitation*) hoặc “cần phải sử dụng liệu pháp vận mạch” (*need for vasopressor therapy*) không thể xác định một cách rõ ràng do đánh giá này phụ thuộc vào từng thầy thuốc dựa trên những phương tiện theo dõi huyết động khác nhau cũng như đích hồi sức cũng khác nhau.

Đo nồng độ lactate huyết thanh thường được sử dụng nhưng không phải nơi nào cũng có thể thực hiện, nhất là ở các nước đang phát triển. Nhưng dù sao thì tiêu chí lâm sàng để chẩn đoán sốc NTH đã được phát triển dựa trên hạ huyết áp (HA động mạch trung bình $< 65\text{ mmHg}$) kèm với tăng nồng độ lactate huyết thanh $> 2\text{ mmol/l}$ (18mg/dl) chứ không phải đơn độc một trong hai biến số này vì sự kết hợp này phản ánh được hai cấu phần trong sốc NTH là (i)rối loạn chức năng tế bào và (ii)suy giảm chức năng tim mạch. Sự kết hợp của cả hai yếu tố này đi kèm với tỉ lệ tử vong tăng cao.

IV. KẾT LUẬN

Các định nghĩa và các tiêu chí lâm sàng được cập nhật mới này làm sáng tỏ hơn những tiêu chí đã được sử dụng lâu dài và tạo điều kiện thuận lợi cho nhận biết sớm và xử trí kịp thời hơn những bệnh nhân NTH hoặc có nguy cơ bị NTH. Tuy nhiên việc xây dựng các

định nghĩa cũng như tiêu chí vẫn là một quá trình cần được tiếp tục hoàn thiện trong tương lai.

V. PHỤ LỤC

Box 1. Hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS)

Có ít nhất hai trong số các tiêu chuẩn sau:

Thân nhiệt $> 38^{\circ}\text{C}$ hoặc $< 36^{\circ}\text{C}$

Tần số tim > 90 lần/phút

Tần số thở > 20 lần/phút hoặc $\text{P}_a\text{CO}_2 < 32$ mmHg (4,3 kPa)

Số lượng bạch cầu $> 12\,000/\text{mm}^3$ hoặc $< 4\,000/\text{mm}^3$ hoặc BC non $> 10\%$.

Box 2. Các khái niệm chính trong nhiễm trùng huyết

- NTH là nguyên nhân chính gây tử vong do nhiễm trùng, đặc biệt nếu tình trạng này không được nhận biết sớm và điều trị kịp thời. Khi phát hiện NTH thì cần có can thiệp khẩn cấp.
- NTH là một hội chứng gây nên bởi các yếu tố của tác nhân gây bệnh và các yếu tố của vật chủ (ví dụ giới tính, chủng tộc và các yếu tố di truyền, tuổi, bệnh đi kèm và môi trường) có các đặc trưng bệnh tiến triển theo thời gian. Điểm phân biệt giữa NTH và nhiễm trùng là đáp ứng của vật chủ bị sai lệch hoặc mất điều phối và sự hiện diện của rối loạn chức năng cơ quan.
- Rối loạn chức năng cơ quan gây nên do NTH có thể ẩn tàng do vậy cần phải tích cực phát hiện chúng ở những BN có nhiễm trùng. Ngược lại, một bệnh nhân mới xuất hiện rối loạn chức năng cơ quan cần phải được khảo sát nguyên nhân nhiễm trùng. Như vậy, một rối loạn chức năng cơ quan không giải thích được có thể là do nguyên nhân nhiễm trùng.
- Kiểu biểu hiện lâm sàng và sinh học của NTH có thể thay đổi nếu BN có sẵn các bệnh lý trước đó, do những bệnh kéo dài, do thuốc và do can thiệp điều trị.
- Các nhiễm trùng đặc hiệu có thể gây nên rối loạn chức năng cơ quan khu trú mà không gây nên một đáp ứng toàn thể mất điều phối ở vật chủ.

Box 3. Các thuật ngữ và định nghĩa mới

- NTH được định nghĩa là một rối loạn chức năng cơ quan đe dọa tính mạng do đáp ứng không được điều phối của cơ thể đối với nhiễm trùng.
- Rối loạn chức năng cơ quan có thể được xác định là một thay đổi cấp tính của tổng điểm SOFA ≥ 2 điểm do hậu quả của nhiễm trùng.
 - Điểm SOFA nền thường được tính là 0 điểm ở các BN không có rối loạn chức năng sẵn có trước đó.
 - Một điểm SOFA ≥ 2 phản ánh nguy cơ tử vong tổng thể tăng cao lên khoảng 10% trong quần thể BN nội viện có nghi ngờ nhiễm trùng. Ngay cả khi những BN có rối loạn chức năng cơ quan mức độ rất nhẹ cũng có thể diễn tiến xấu hơn. Điều này nhấn mạnh tính nguy hiểm của rối loạn chức năng cơ quan và tầm quan trọng của việc phát hiện sớm và can thiệp kịp thời nếu BN chưa được can thiệp.
- Nói theo ngôn ngữ thông thường thì NTH là một tình trạng đe dọa tính mạng xuất hiện khi những đáp ứng của cơ thể đối với nhiễm trùng làm tổn thương chính các mô và cơ quan của vật chủ.
- Có thể nhanh chóng tiên đoán được những dự hậu xấu như nằm ICU dài ngày hoặc tử vong nội viện ở những BN có nhiễm trùng thông qua công cụ quick SOFA.
- Sốc NTH được xem là một phân nhóm của NTH trong đó những bất thường về tuần hoàn và chuyển hóa tế bào đủ nặng để có thể làm tăng một cách đáng kể tỉ lệ tử vong.
- BN sốc NTH có thể được chẩn đoán dựa vào những tiêu chí chẩn đoán NTH kèm với hạ huyết áp tồn tại cần phải sử dụng thuốc vận mạch để giữ HADM trung bình $\geq 65\text{mmHg}$ và có lactate huyết thanh $> 2\text{mmol/l}$ (18mg/dl) cho dù đã được hồi sức bù dịch thỏa đáng. Với tiêu chí chẩn đoán này thì tỉ lệ tử vong nội viện $> 40\%$.

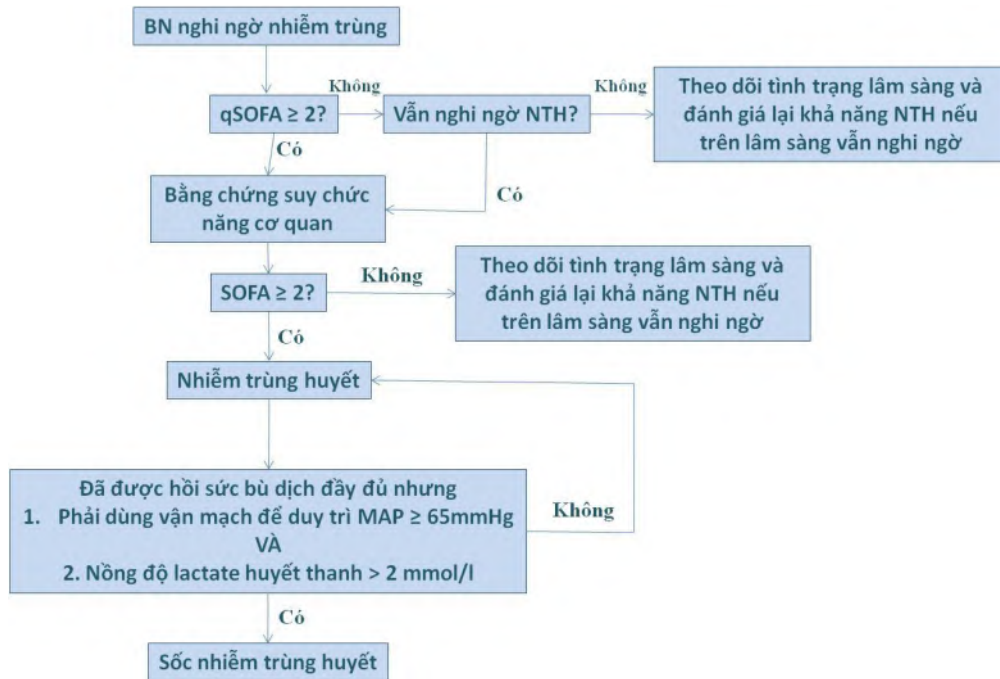
Box 4. Thang điểm SOFA nhanh (qSOFA)

- Tần số thở ≥ 22 lần/phút
- Thay đổi trạng thái tinh thần
- Huyết áp động mạch tâm thu $\leq 100\text{mmHg}$

Thang điểm SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score)

Điểm SOFA	0	1	2	3	4
Hô hấp					
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	< 400	< 300	< 200 có hỗ trợ hô hấp	< 100 có hỗ trợ hô hấp
Đông máu					
Tiểu cầu (10 ³ /mm ³)	≥ 150	< 150	< 100	> 50	< 20
Gan					
Bilirubin (mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12,0
Tim mạch					
Hạ huyết áp (mmHg)	MAP ≥ 70	MAP < 70	Dopamine ≤ 5 hoặc dobutamine (liều bất kỳ)	Dopamine 5,1-15 hoặc Epinephrine ≤ 0,1 hoặc Noradrenaline < 0,1	Dopamine > 15 hoặc Epinephrine > 0,1 hoặc Noradrenaline > 0,1
Liều catecholamine mcg/kg/ph					
Thần kinh TW					
Điểm hôn mê Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Thận					
Creatinine (mg/dl) hoặc nước tiểu (ml/ngày)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 hoặc < 500	> 5,0 hoặc < 200

Lưu đồ tiêu chí chẩn đoán NTH và Sốc NTH



THÔNG BÁO

Sáng 25 tháng 6 năm 2016, Bộ môn Hồi sức-Cấp cứu-Chống độc, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh sẽ tổ chức CME cập nhật về Định nghĩa Nhiễm trùng huyết và Sốc nhiễm trùng huyết. Báo cáo viên là GS. Jean-Louis Vincent, một trong 19 thành viên của Ủy ban hỗn hợp của Sepsis-3.