

NHIỄM KHUẨN Ở BỆNH NHÂN ĐA U TUYẾT XƯƠNG TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Vũ Minh Phương^{1*}, Phan Thuý Nga¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1) Xác định tỷ lệ và một số đặc điểm nhiễm khuẩn trên bệnh nhân đa u tủy xương được điều trị nội trú. 2) Tìm hiểu một số yếu tố có liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn. **Phương pháp:** 169 bệnh nhân chẩn đoán xác định đa u tủy xương theo tiêu chuẩn IMWG 2014 được điều trị tại Trung tâm Huyết học truyền máu Bệnh viện Bạch Mai từ 2/2017-5/2018, các bệnh nhân có nhiễm khuẩn được thăm khám lâm sàng, xác định vị trí nhiễm khuẩn, cấy phân lập vi khuẩn từ mẫu bệnh phẩm. **Kết quả:** Tỷ lệ nhiễm khuẩn là 47,9%, chủ yếu nhiễm khuẩn đường hô hấp, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn là 41,79%, các vi khuẩn gặp chủ yếu *E.coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, các yếu tố làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn bao gồm giai đoạn bệnh ISS từ 2 trở lên, tình trạng chung ECOG từ 2-4 và tuổi trên 50. **Kết luận:** Tỷ lệ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân đa u tủy xương rất cao, khó xác định được 100 % căn nguyên vi sinh, giai đoạn ISS muộn, tuổi cao, tình trạng chung xấu là những yếu tố tăng tình trạng nhiễm khuẩn.

Từ khóa: đa u tủy xương, nhiễm khuẩn

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương là một bệnh máu ác tính đặc trưng bởi sự tăng sinh các tương bào ác tính trong tủy xương, sự có mặt của các globulin đơn dòng trong huyết thanh và/ hoặc trong nước tiểu gây ra tổn thương các cơ quan đích. Phần lớn các bệnh nhân đa u tủy xương đều có suy giảm miễn dịch do các tương bào ác tính không sản xuất ra các globulin đáp ứng được các chức năng của kháng thể.

Mặt khác do bệnh đa u tủy xương cũng gây ra những bất thường ở tế bào lympho T, tế bào đuôi gai và tế bào NK ảnh hưởng đến hệ thống miễn dịch tế bào. Những cơ chế này

khiến bệnh nhân đa u tủy xương nhạy cảm và dễ nhiễm khuẩn, đặc biệt viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết gây tử vong. Một nghiên cứu điển hình của Auguston trên 3000 bệnh nhân thấy có 45% tỷ lệ tử vong sớm là do nhiễm khuẩn [1]. Trên cơ sở đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm 2 mục tiêu sau:

1) Xác định tỷ lệ và một số đặc điểm nhiễm khuẩn trên bệnh nhân đa u tủy xương được điều trị nội trú.

2) Tìm hiểu một số yếu tố có liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn

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

2.1. Đối tượng nghiên cứu

169 bệnh nhân được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn của IMWG 2014 được điều trị tại Trung tâm Huyết học truyền máu BV Bạch mai từ 2/2017 – 5/2018 [2].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả ca bệnh

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

* Tác giả thực hiện chính và chịu trách nhiệm khoa học

Vũ Minh Phương

Email: vuminhphuong@yahoo.com

Ngày tiếp nhận: 2/6/2020

Ngày phản biện: 5/6/2020

Ngày chấp nhận đăng: 26/6/2020

- Nội dung nghiên cứu:
- + Nội dung 1: Tỷ lệ nhiễm khuẩn, đặc điểm của nhiễm khuẩn: vị trí, căn nguyên
- + Nội dung 2: Một số các yếu tố liên quan đến tình trạng nhiễm khuẩn: giai đoạn ISS, giai đoạn ECOG (bảng 2.1), tuổi

- Các tiêu chuẩn được sử dụng trong nghiên cứu: tiêu chuẩn chẩn đoán đa u tủy xương của IMWG 2014, phân giai đoạn bệnh theo ISS [2], chấm điểm tình trạng người bệnh theo ECOG [3].

Bảng 2.1. Phân chia giai đoạn bệnh theo ECOG

Giai đoạn ECOG	Lâm sàng
0	Không có triệu chứng lâm sàng, khỏe mạnh
1	Có triệu chứng, giảm khả năng lao động
2	Có triệu chứng, thời gian nằm < 50% thời gian thức
3	Có triệu chứng, thời gian nằm > 50% thời gian thức
4	Nằm toàn bộ thời gian, phục vụ tại giường

Chẩn đoán nhiễm khuẩn khi có vị trí nhiễm khuẩn, có đáp ứng viêm (có 2/4 trong các yếu tố sau) [4]:

- + Thân nhiệt >38 hoặc dưới 36 độ C
- + Nhịp tim nhanh >90 lần/phút
- + Nhịp thở > 20 lần/phút hoặc PaCO₂ < 32mmHg (4.3 kPa)

+ Tăng hay giảm bạch cầu hoặc >10% các dạng chưa trưởng thành

- Quy trình nghiên cứu:

+ Bước 1: chẩn đoán xác định đa u tủy xương

+ Bước 2: chẩn đoán tình trạng nhiễm khuẩn: theo tiêu chuẩn trên

+ Bước 4: xác định vị trí nhiễm khuẩn; thăm khám lâm sàng, chụp XQ, nội soi tai mũi họng, siêu âm tim

+ Bước 4: xác định căn nguyên nhiễm khuẩn: nuôi

+ Bước 3: thu thập dữ liệu

2.3. Xử lý số liệu: so sánh các biến bằng kiểm định χ^2 , OR

2.4. Đạo đức nghiên cứu: các bệnh nhân được thông báo về lợi ích của nghiên cứu nhằm nâng cao chất lượng điều trị phục vụ người bệnh.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân

169 bệnh nhân nghiên cứu tuổi từ 41-81, trung bình: 61,66±9,16, nữ chiếm 55,6% gồm các thể: IgG; 52,7%. IgA; 33,7%, chuỗi nhẹ: 10,6%, không tiết: 3,0%. Theo giai đoạn ISS, bệnh nhân ở ISS 1 chiếm tỷ lệ 39,6% giai đoạn ISS 2 và 3 lần lượt là 32% và 28,4%.

3.2. Đặc điểm nhiễm khuẩn

- Tỷ lệ nhiễm khuẩn; có 84 bệnh nhân nhiễm khuẩn chiếm 49,7%

- Tỷ lệ có sốt; 54 bệnh nhân chiếm 64,3%

Nhiễm khuẩn chủ yếu đường hô hấp, tỷ lệ cao nhất là viêm phổi (bảng 3.1.). Tỷ lệ cấy máu dương tính chiếm tỷ lệ thấp (bảng 3.2). Chủ yếu bệnh nhân nhiễm khuẩn hay gặp ở bệnh viện (bảng 3.3)

Bảng 3.1. Vị trí nhiễm khuẩn

Vị trí	Số lượng	Tỷ lệ %
Viêm họng cấp	7	8,33
Viêm amydal cấp	1	1,12
Viêm mũi/ xoang, viêm thanh quản	3	3,57
Viêm phổi	26	30,9
Viêm phế quản cấp	7	8,33
Tiêu chảy	7	8,33
Nhiễm khuẩn tiết niệu	7	8,33
Viêm bàng quang cấp	10	11,9
Viêm da	1	1,12
Mụn, nhọt có mũ	2	2,38
Nhiễm khuẩn huyết	6	7,14
Nhiễm khuẩn phối hợp	7	8,33
Tổng	84	100

Bảng 3.2. Tỷ lệ cấy mẫu bệnh phẩm dương tính

Bệnh phẩm (n=67)	Dương tính		Âm tính	
	Số lượng (n=28)	Tỷ lệ % (41,79%)	Số lượng (n=39)	Tỷ lệ % (58,21%)
Máu (n = 32)	6	18,75	26	82,25
Đờm (n = 12)	2	16,7	10	83,3
Dịch/mủ (n = 7)	4	57,1	3	42,9
Da (n = 2)	2	100	0	0
Nước tiểu (n = 7)	7	100	0	33,3
Phân (n=7)	7	100	0	0

Bảng 3.3. Căn nguyên vi sinh

Vi khuẩn	Số lượng
Staphylococcus aureus	6
Salmonella	1
Streptococcus pneumoniae	2
Pseudomonas aeruginosa	4
Proteus mirabilis	1
Klebsiella pneumoniae	2
Escherichia coli	12
Tổng	28

Bảng 3.4. Yếu tố liên quan đến nhiễm khuẩn

Yếu tố		NK	Không NK	OR (95%CI)
Giai đoạn ISS	1	31	36	1,31
	≥2	54	48	(2,55 – 5,68)
Tuổi	<50	2	6	3,11
	≥50	82	79	(3,44 – 4,55)
Tình trạng (ECOG)	0-1	73	81	3,05
	2-4	11	4	(2,45 – 4,56)

NK: Nhiễm khuẩn

3.3. Một số yếu tố liên quan đến nhiễm khuẩn

Giai đoạn bệnh nặng, tình trạng bệnh nhân xấu và tuổi cao đều có nguy cơ tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn (bảng 3.4).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $61,66 \pm 9,16$ (tuổi), chủ yếu trên 60 tuổi với tỷ lệ 55,6%. Tỷ thể IgG chiếm tỷ lệ lớn nhất 52,7% nhóm thứ 2 thể IgA chiếm tỷ lệ 33,7%; chuỗi nhẹ chiếm tỷ lệ 10,6% và thể không tiết 3%. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của tác giả trên thế giới cũng như ở Việt nam. Đa u tuỷ xương là bệnh lý đặc trưng ở người cao tuổi và gặp nhiều nhất thể IgG [2].

Theo giai đoạn ISS, số lượng bệnh nhân ở ISS 1 chiếm tỷ lệ 39,6% giai đoạn ISS 2 và 3 lần lượt là 32% và 28,4%. Nhìn chung các bệnh nhân đến khám và điều trị vẫn ở giai đoạn muộn, điều này ảnh hưởng khá nhiều đến kết quả điều trị.

4.2. Đặc điểm nhiễm khuẩn

Tỷ lệ nhiễm khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao, chiếm 49,7%. Kết quả này khá tương đồng với nhiều nghiên cứu khác, tỷ lệ nhiễm khuẩn trong nghiên cứu của Ted BW (2015) trên 771 bệnh nhân đa u tuỷ xương có

44,6% nhiễm khuẩn [5], nghiên cứu của Dumontet C (2018) trên 1613 bệnh nhân có 56,2% nhiễm khuẩn trong 4 tháng đầu [6]. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng bệnh nhân đa u tuỷ xương dễ bị nhiễm khuẩn hơn những nhóm bệnh không phải bệnh máu ác tính khác. Ví dụ nghiên cứu năm 2015 của Cecilie Blimark trên 9253 bệnh nhân đa u tuỷ xương so với nhóm chứng với số lượng là 34931 thấy nguy cơ nhiễm khuẩn của nhóm bệnh cao gấp 7 lần so với nhóm chứng [7].

Kết quả về vị trí nhiễm khuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi hàng đầu là viêm phổi chiếm 30%, các nhiễm khuẩn khác bao gồm cả nhiễm khuẩn huyết chỉ chiếm từ 7-10%. Trên thực tế viêm phổi là một trong những nhiễm khuẩn cơ hội thường gặp nhất của các bệnh nhân bệnh máu ác tính. Theo một nghiên cứu khác của chúng tôi trên 238 bệnh nhân đa u tuỷ xương từ 6/2015 đến 12/2015 có tỷ lệ viêm phổi là 23,5% [8]. Cecilie Blimark cũng cho rằng nguy cơ mắc viêm phổi của bệnh nhân đa u tuỷ xương cao gấp 7 lần nhóm chứng, ngược lại viêm mô tế bào hay cốt tuỷ viêm chỉ cao hơn từ 3-3,5 lần [7]. Tuy nhiên theo nghiên cứu của Cecilie Blimark nguy cơ mắc nhiễm khuẩn huyết ở nhóm đa u tuỷ xương rất cao gấp 15,6 nhóm chứng [7], trong khi nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ

nhiễm khuẩn huyết chỉ chiếm 7,14%. Chẩn đoán xác định nhiễm khuẩn huyết dựa vào kết quả cấy máu, tuy nhiên tỷ lệ cấy máu dương tính khá thấp (6/32 bệnh nhân được cấy máu), có thể do sử dụng kháng sinh sớm. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra 41,79% xác định được căn nguyên vi sinh bằng nuôi cấy máu/dịch/ mẫu bệnh phẩm. Nghiên cứu của Ted BW chỉ có 35,5% xác định được căn nguyên vi sinh [5]. Như vậy khả năng xác định chính xác căn nguyên vi sinh ở 100% bệnh nhân là chưa khả thi.

Loại vi khuẩn phân lập được chủ yếu là E. coli (12 trường hợp), tiếp đó là Staphylococcus aureus (6 trường hợp); Pseudomonas aeruginosa (4 trường hợp), Klebsiella pneumonia (2 trường hợp). Đây là những vi khuẩn mang tính đặc trưng của môi trường bệnh viện Bạch Mai và cũng thường gặp ở hầu hết các bệnh nhân nhiễm khuẩn bệnh viện khác. Kết quả này có thể thay đổi ở các bệnh viện khác nhau. Nghiên cứu năm 2015 của tác giả Toni Valkovic trên 240 bệnh nhân đa u tủy xương cho thấy vi khuẩn thường gặp nhất là Pseudomonas aeruginosa [9]. Maria H. Gilleece trên 102 bệnh nhân đa u tủy xương thấy tỷ lệ nhiễm E. Coli thường gặp nhất [10].

4.3. Một số yếu tố liên quan đến nhiễm khuẩn

Nhóm ISS giai đoạn muộn hơn (2 và 3) có khả năng nhiễm khuẩn cao hơn nhóm ISS 1 gấp 1.31 lần. Tương tự các yếu tố tuổi cao trên 50 và tình trạng của bệnh nhân theo thang điểm ECOG từ 2-4 là những yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn. Những kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Dumontet C, các yếu tố giai đoạn ECOG, giai đoạn bệnh theo R-ISS, hemoglobin đều có

ảnh hưởng đến tỷ lệ nhiễm khuẩn [6]. Nghiên cứu của Cecilie Blimark chỉ ra các yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn là tuổi cao trên 65, thời gian mắc bệnh kéo dài trên 5 năm [7]. Ted BW cũng đưa ra một số kết quả liên quan đến điều trị: melphalan liều cao, cyclophosphamide trong khi đó điều trị bằng ức chế proteasome hoặc điều hoà miễn dịch thì chưa thấy được mối liên quan [5]. Nhìn chung các yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn của bệnh nhân đa u tủy xương rất phức tạp và còn cần nghiên cứu thêm.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 169 bệnh nhân đa u tủy xương ở bệnh viện bạch mai thấy tỷ lệ nhiễm khuẩn cao 47,9%, chủ yếu nhiễm khuẩn đường hô hấp, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn là 41,79% các vi khuẩn gặp chủ yếu là E.coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia, các yếu tố làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn bao gồm giai đoạn bệnh muộn hơn (ISS từ 2 trở lên), tình trạng chung xấu (ECOG từ 2-4) và tuổi cao.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn GS.TS Phạm Quang Vinh, nguyên Giám đốc Trung tâm Huyết học và truyền máu BV Bạch Mai và tập thể các cán bộ Trung tâm đã tạo điều kiện cho nhóm được tiến hành và hoàn thành nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Augustson BM, Begum G, Dunn JA et al (2005), Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United kingdom Medical Research Council

trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*. 23(36):9219–26.

2. **Rajkumar SV (2016)**, Update diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 35:e418-23.
3. <https://www.mdcalc.com/eastern-cooperative-oncology-group-ecog-performance-status>. Truy cập ngày 15/5/2020.
4. **Marik PE, Taeb AM (2017)**. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis*. 9(4):943–945.
5. **Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ et al (2015)**, Severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. *Br J Haematol*. 171(1):100-8.
6. **Dumontet C, Hulin C, Dimopoulos MA et al (2018)**, A predictive model for risk of early grade ≥ 3 infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial. *Leukemia*. 32(6):1404-1413.
7. **Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH et al (2015)**, Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients *Haematologica*. 100(1):107–113.
8. **Vu Minh Phuong et al (2018)**, Pneumonia in patients with multiple myeloma in department of Hematology and blood transfusion- Bach Mai hospital. *Vietnam Journal of Physiology*, 22(1):43-48.
9. **Toni Valkovic, Vedrana Gacic, Jelena Ivandic et al (2015)**, Infection in Hospitalised patients with multiple myeloma: main characteristics and risk factor, *Turk J Hematol*, 234 – 242.
10. **Maria H. Gilleece, Kenneth C. Anderson et al (2000)**, Multiple Myeloma: Guarding Against Infection, *Mescape*.

SUMMARY**INFECTION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA
IN BACH MAI HOSPITAL****Vu Minh Phuong, Phan Thuy Nga****Hanoi Medical University**

Objective: Studying the rate and some features of infection in patients with multiple myeloma and analysis the relationship between some factors and infection. **Methods:** The study was on 169 the patients with multiple myeloma. Clinical, microbiology, radiology was done to discover infectious status. **Results:** Rate of infection was 47,9% with 41,79% were microbiologically defined. Isolated pathogens were included *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*. ISS stage ≥ 2 and ECOG performance status 2-4, age ≥ 50 were factors with significantly higher risk of infections. **Conclusion:** Infection is a complication in multiple myeloma patients with high rate and difficult to identify microbiological etiology. ISS, ECOG performance status and age are factors related to infections.

Key words: multiple myeloma, infection.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn BS TS Phạm Quang Vinh, nguyên Giám đốc Trung tâm Huyết học và truyền máu BV Bạch Mai và tập thể các cán bộ Trung tâm đã tạo điều kiện cho nhóm được tiến hành và hoàn thành nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Augustson BM, Begum G, Dunn JA et al (2005), Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council