

## NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT DO *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103 VÀ BỆNH VIỆN TWQĐ 108 (01 - 2014 ĐẾN 10 - 2018)

Nguyễn Hoàng Thành<sup>1</sup>; Hoàng Vũ Hùng<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *S. maltophilia* và xác định tính kháng kháng sinh ở các chủng *S. maltophilia* phân lập được. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu, mô tả ca bệnh ở 63 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết do *S. maltophilia* điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện TWQĐ 108. **Kết quả:** 61,9% bệnh nhân > 60 tuổi; nam 77,8%; 85,7% bệnh nhân có bệnh lý nền; 76,2% bệnh nhân xác định được ổ nhiễm khuẩn tiên phát; sốt 99,4%, trong đó sốt đột ngột 51,6%; sốt dao động 64,5%; sốt nóng 41,9%. Nhiễm khuẩn huyết do *S. maltophilia* gây tổn thương hầu hết các cơ quan: 42,9% bệnh nhân có rối loạn ý thức; tần số tim > 90 chu kỳ/phút 60,4%; tụt huyết áp 11,1%; viêm phổi 71,2%; đau bụng 18,8%; tiểu buốt, tiểu rất 5,9%; bạch cầu > 10 G/L: 67,7%; Hb < 120 g/L: 68,4%; tiểu cầu < 150 G/L: 19,3%; ure > 7,5 mmol/l: 23,5%; ALT > 80 U/L: 11,8%; 22,7% bệnh nhân có bilirubin toàn phần > 17  $\mu$ mol/l; 17,5% bệnh nhân có tỷ lệ prothrombin < 70%; 22% bệnh nhân có PCT > 10 ng/ml. Chủng *S. maltophilia* phân lập được kháng cefotaxime: 95,7%, ceftriaxone: 95%; 100% kháng imipenem; meropenem: 100%; kháng ampicillin: 100%; kháng aminoglycosid: 70 - 80%. Tỷ lệ tử vong 17/63 bệnh nhân (27%). **Kết luận:** nhiễm khuẩn huyết do *S. maltophilia* thường gặp ở người cao tuổi, tỷ lệ tử vong tương đối cao. Các chủng *S. maltophilia* phân lập được đa kháng kháng sinh.

\* Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết; *Stenotrophomonas maltophilia*; Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết (NKH) do *S. maltophilia* thường ít gặp, chủ yếu được chẩn đoán ở những bệnh nhân (BN) ung thư, phổi xơ nang, suy giảm miễn dịch. Bệnh viện Quân y 103 và Bệnh viện TWQĐ 108 là những bệnh viện đã được đầu tư trang thiết bị hiện đại như: hệ thống cấy máu Batec, máy định danh và làm kháng sinh đồ tự động Vitek... Điều này đã góp phần chẩn đoán những mầm

bệnh ít gặp, trong đó có *S. maltophilia*. Để góp phần chẩn đoán sớm, điều trị kịp thời, lựa chọn kháng sinh phù hợp, rút ngắn thời gian nằm viện, giảm chi phí cho người bệnh và hạn chế tỷ lệ tử vong NKH do *S. maltophilia*, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

- Tìm hiểu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở BN NKH do *S. maltophilia*.

- Xác định tính kháng kháng sinh của các chủng *S. maltophila* phân lập được.

#### 1. Bệnh viện Quân y 103

**Người phản hồi (Corresponding):** Nguyễn Hoàng Thành (hoangthanh27081991hvqy@gmail.com)

**Ngày nhận bài:** 04/10/2019; **Ngày phản biện đánh giá bài báo:** 18/11/2019

**Ngày bài báo được đăng:** 20/11/2019

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu.

63 BN NKH do *S. maltophilia*, trong đó 40 BN điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 và 23 BN điều trị tại Bệnh viện TWQĐ 108 từ 01 - 2014 đến 10 - 2018.

#### \* Tiêu chuẩn lựa chọn:

BN được chẩn đoán NKH dựa theo đồng thuận của Hội nghị Quốc tế về NKH (2001) [6]:

- Có hội chứng đáp ứng viêm hệ thống: ít nhất 2/4 tiêu chuẩn sau (trong đó 1 tiêu chuẩn bắt buộc có bất thường về thân nhiệt hoặc bạch cầu trong máu ngoại vi).

+ Nhiệt độ tăng  $> 38^{\circ}\text{C}$  hoặc  $< 36^{\circ}\text{C}$ .

+ Tần số tim  $> 90$  chu kỳ/phút.

+ Tần số thở  $> 20$  chu kỳ/phút hoặc  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg.

+ Bạch cầu  $> 12.000$  hoặc  $< 4.000/\text{mm}^3$ , hoặc  $> 10\%$  bạch cầu non.

- Cây máu phân lập được vi khuẩn *S. maltophilia*.

- BN  $> 18$  tuổi.

#### \* Tiêu chuẩn loại trừ:

- BN từ chối tham gia nghiên cứu.

- BN có kết quả cấy máu (+) với ít nhất  $\geq 2$  mầm bệnh.

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp hồi cứu và tiền cứu cho các trường hợp đủ tiêu chuẩn.

- Hồi cứu các trường hợp NKH do *S. maltophilia* nhập viện và điều trị từ 01 - 2014 đến 10 - 2017 (55 BN).

- Tiền cứu các trường hợp NKH do *S. maltophilia*, nhập viện và điều trị từ 11 - 2017 đến 10 - 2018 (08 BN).

Thu thập số liệu qua bệnh án lưu trữ, tất cả bệnh án nghiên cứu được đăng ký theo mẫu biểu thống nhất.

#### \* Nội dung nghiên cứu:

- Phân bố BN theo tuổi, giới, nguồn bệnh (nhiễm trùng bệnh viện và nhiễm trùng từ cộng đồng), bệnh lý nền, ổ nhiễm khuẩn tiên phát.

- Tỷ lệ sốc và tử vong.

- Triệu chứng lâm sàng: đặc điểm và tính chất sốt; biểu hiện bệnh ở da niêm mạc; tình trạng ý thức; tổn thương hệ tuần hoàn (mạch, huyết áp...); tổn thương hệ hô hấp (viêm phổi, tràn dịch màng phổi, suy hô hấp...); tổn thương hệ tiêu hóa (rối loạn tiêu hóa, gan to, lách to, đau bụng, vàng da, niêm mạc...); tổn thương hệ tiết niệu (tiểu buốt rất, thiếu niệu, vô niệu...).

- Tìm hiểu các chỉ số cận lâm sàng: số lượng hồng cầu (T/l), hemoglobin (g/l); số lượng bạch cầu (G/l), phần trăm neutrophil; tiểu cầu (G/l); tỷ lệ prothrombin (%); enzym AST, ALT (U/l); bilirubin toàn phần ( $\mu\text{mol/l}$ ); ure máu (mmol/l); creatinin máu ( $\mu\text{mol/l}$ ); điện giải đồ; procalcitonin (ng/ml).

- Xác định tính kháng kháng sinh theo kỹ thuật kháng sinh đồ, thực hiện tự động trên hệ thống máy định danh Vitek 2 - BIOMÉRIEUX hoặc thực hiện bằng kỹ thuật Kirby - Bauer.

Kết quả thu được xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 23.0.

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN**

*Bảng 1: Đặc điểm dịch tễ học ở BN nghiên cứu.*

| Đặc điểm                         |                 | Số lượng BN (n = 63)  | Tỷ lệ % |
|----------------------------------|-----------------|-----------------------|---------|
| Tuổi trung bình (năm): min - max |                 | 65,8 ± 17,7 (21 - 94) |         |
| Tuổi > 60                        |                 | 39                    | 61,9    |
| Nam giới                         |                 | 49                    | 77,8    |
| Nhiễm trùng bệnh viện            |                 | 33                    | 52,4    |
| Bệnh lý nền                      | Có bệnh lý nền  | 54                    | 85,7    |
|                                  | Đái tháo đường  | 22                    | 34,9    |
|                                  | Suy tim         | 10                    | 15,9    |
|                                  | Suy thận mạn    | 10                    | 15,9    |
| Ô nhiễm khuẩn tiên phát          | Đường hô hấp    | 30                    | 47,6    |
|                                  | Đường tiêu hoá  | 9                     | 14,3    |
|                                  | Các vị trí khác | 9                     | 14,3    |

Nhóm > 60 tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất. Tỷ lệ nam giới bị bệnh cao gấp 3,5 lần so với nữ.

*Bảng 2: Các triệu chứng lâm sàng.*

| Triệu chứng           |          | Số BN | Tỷ lệ % | Triệu chứng                | Số BN | Tỷ lệ % |
|-----------------------|----------|-------|---------|----------------------------|-------|---------|
| Sốt                   | Đột ngột | 32/62 | 51,6    | Đau bụng                   | 9/48  | 18,8    |
|                       | Dao động | 40/62 | 64,5    | Vàng da                    | 4/48  | 8,3     |
|                       | Sốt nóng | 26/62 | 41,9    | Gan to                     | 2/48  | 4,2     |
| Da niêm mạc tái       |          | 39/63 | 61,9    | Rối loạn ý thức            | 27/63 | 42,9    |
| Mạch > 90 chu kỳ/phút |          | 32/53 | 60,4    | Thiểu niệu, vô niệu        | 3/51  | 5,9     |
| Tụt huyết áp          |          | 7/63  | 11,1    | Tiểu buốt rất              | 3/51  | 5,9     |
| Suy hô hấp            |          | 12/59 | 20,3    | Sốc nhiễm khuẩn            | 11/63 | 17,5    |
| Viêm phổi             |          | 42/59 | 71,2    | Tỷ lệ tử vong              | 17/63 | 27      |
| Tràn dịch màng phổi   |          | 17/59 | 28,8    | Tử vong do sốc nhiễm khuẩn | 11/11 | 100     |

Sốt đột ngột, sốt dao động gặp > 50% BN.

Bảng 3: Các chỉ số cận lâm sàng.

| Chỉ số cận lâm sàng         | Số BN | Tỷ lệ % | Chỉ số cận lâm sàng                  | Số BN | Tỷ lệ % |
|-----------------------------|-------|---------|--------------------------------------|-------|---------|
| Hb < 120 g/l                | 39/57 | 68,4    | CRP > 100 mg/l                       | 21/41 | 51,2    |
| Bạch cầu > 10 G/l           | 42/62 | 67,7    | PCT > 10 ng/ml                       | 11/50 | 22      |
| Bạch cầu neutrophil > 70%   | 51/62 | 82,3    | AST > 80U/l                          | 7/51  | 13,7    |
| Tiểu cầu < 150 G/l          | 11/57 | 19,3    | ALT > 80 U/l                         | 6/51  | 11,8    |
| Glucose > 7,1 mmol/l        | 36/61 | 59      | Bilirubin toàn phần > 17 $\mu$ mol/l | 10/44 | 22,7    |
| Ure > 7,5 mmol/l            | 12/51 | 23,5    | Albumin < 35 g/l                     | 31/47 | 66      |
| Creatinin > 120 $\mu$ mol/l | 3/51  | 5,9     | Prothrombin < 70%                    | 7/40  | 17,5    |

Bảng 4: Tính kháng kháng sinh của các chủng *S. maltophilia* phân lập.

| Kháng sinh                   | Tổng số | Nhạy |      | Trung gian |      | Kháng |      |
|------------------------------|---------|------|------|------------|------|-------|------|
|                              |         | n    | %    | n          | %    | n     | %    |
| Cefotaxime                   | 23      | 1    | 4,3  | 0          | 0    | 22    | 95,7 |
| Ceftriaxone                  | 20      | 1    | 5,0  | 0          | 0    | 19    | 95,0 |
| Ceftazidime                  | 28      | 5    | 17,9 | 4          | 14,3 | 19    | 67,8 |
| Cefepim                      | 21      | 3    | 14,3 | 4          | 19,0 | 14    | 66,7 |
| Gentamycin                   | 21      | 3    | 14,3 | 3          | 14,3 | 15    | 71,4 |
| Tobramycin                   | 20      | 4    | 20,0 | 2          | 10,0 | 14    | 70,0 |
| Amikacin                     | 30      | 4    | 13,3 | 2          | 6,7  | 24    | 80,0 |
| Minocyclin                   | 9       | 9    | 100  | 0          | 0    | 0     | 0    |
| Doxycillin                   | 11      | 9    | 81,8 | 0          | 0    | 2     | 18,2 |
| Levofloxacin                 | 41      | 36   | 87,8 | 1          | 2,4  | 4     | 9,8  |
| Ciprofloxacin                | 21      | 12   | 57,1 | 3          | 14,3 | 6     | 28,6 |
| Colistin                     | 20      | 16   | 80,0 | 2          | 10,0 | 2     | 10,0 |
| Imipenem                     | 37      | 0    | 0    | 0          | 0    | 37    | 100  |
| Meropenem                    | 40      | 0    | 0    | 0          | 0    | 40    | 100  |
| Ertapenem                    | 17      | 1    | 5,9  | 1          | 5,9  | 15    | 88,2 |
| Aztreonam                    | 19      | 0    | 0    | 0          | 0    | 19    | 100  |
| Trimethoprim/sulfamethoxazol | 44      | 40   | 90,9 | 0          | 0    | 4     | 9,1  |
| Amoxicillin/clavunalic       | 21      | 1    | 4,8  | 0          | 0    | 20    | 95,2 |
| Ampicillin                   | 4       | 0    | 0    | 0          | 0    | 4     | 100  |
| Ampicillin/sulbactam         | 9       | 1    | 11,1 | 0          | 0    | 8     | 88,9 |
| Ticarcillin                  | 18      | 0    | 0    | 1          | 5,6  | 17    | 94,4 |
| Ticarcillin/clavunalic       | 18      | 6    | 33,3 | 0          | 0    | 12    | 66,7 |

Vi khuẩn còn nhạy cảm cao với kháng sinh trimethoprim/sulfamethoxazol (90,9%); kháng sinh nhóm cycline: minocyclin (100%), doxycyclin (81,8%); kháng sinh colistin (80,0%); kháng sinh levofloxacin (87,8%).

*S. maltophilia* kháng hầu hết với kháng sinh nhóm cephalosporin: cefotaxime (95,7%), ceftriaxone (95,0%); kháng sinh nhóm carbapenem: imipenem (100%), meropenem (100%), ertapenem (88,2); kháng sinh nhóm aminoglycoside: gentamycin (71,4%), tobramycin (70,0%), amikacin (80,0%).

### **BÀN LUẬN**

Trong những thập niên gần đây, NKH do *S. maltophilia* đang là vấn đề y tế cần quan tâm do tỷ lệ mắc và tử vong ngày một tăng cao. Chung-Hsu Lai (2004) nghiên cứu trên 84 BN NKH do *S. maltophilia* gặp tuổi trung bình  $62,3 \pm 2,0$ ; nam giới chiếm 75%; NKH bệnh viện 76%; ổ nhiễm khuẩn tiên phát từ đường hô hấp 33% và từ catheter nội mạch 31%; sốc nhiễm khuẩn 48%; tỷ lệ tử vong 33%; kết quả kháng sinh đồ 100% chủng *S. maltophilia* đề kháng với imipenem; các kháng sinh còn nhạy cảm bao gồm ciprofloxacin 39/47 BN (83,0%); trimethoprim/sulfamethoxazole 64/84 BN (76,0%); kết quả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [4].

Xi Chen, Wenjun Wu và CS (2017) nghiên cứu hồi cứu 95 BN NKH do *S. maltophilia* trong thời gian 6 năm (2009 - 2015) tại Đại học Zhejiang (Trung Quốc). Kết quả: tỷ lệ BN tử vong cao hơn nghiên

cứu của chúng tôi (37,9%); các bệnh lý nền hay gặp là đái tháo đường và ung thư máu có cùng tỷ lệ (19%), COPD 13,7%; suy thận mạn tính 6,3%; 93,7% BN có sốt cao  $> 38^{\circ}\text{C}$ , giá trị nhiệt độ trung bình của BN  $39,2^{\circ}\text{C}$ ; tỷ lệ BN tăng bạch cầu 29,5%; nồng độ CRP  $> 10 \text{ mg/l}$  là 88,4%; các chủng *S. maltophilia* kháng gentamycin (87,6%), kháng amikacin (85,6%), kháng imipenem 97,8% [9].

Mustafa Gokhan Gozel (2015) nghiên cứu tại Bệnh viện Cumhuriyet (Thổ Nhĩ Kỳ) trên 35 BN NKH do *S. maltophilia*, tuổi trung bình  $61,9 \pm 18$ ; tỷ lệ nam mắc bệnh 22/35 BN (62,9%); các bệnh lý nền tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi gồm: bệnh phổi phế quản tắc nghẽn mạn tính (37,1%), đái tháo đường (31,4%), ung thư (28,6%), suy tim (17,1%), suy thận mạn (11,4%); 82,9% BN thiếu máu; 40% BN tăng số lượng bạch cầu; 37,1% BN giảm số lượng tiểu cầu; 85,7% BN tăng nồng độ CRP [7].

Trong nghiên cứu của Ya-Ting Chang (2012), 94 BN NKH do *S. maltophilia* bị các bệnh lý nền thường gặp gồm: ung thư (41,5%), đái tháo đường (33,0%), suy thận mạn tính 25/94 BN (26,6%), bệnh phổi phế quản tắc nghẽn mạn tính (8,5%); 61,4% BN nhiễm khuẩn bệnh viện; ổ nhiễm khuẩn tiên phát từ catheter nội mạch 20,2%; đường hô hấp 14,9%; đường tiêu hóa 7,4%; vi khuẩn nhạy cảm với kháng sinh TMP/SMX (68,9%), levofloxacin (89,9%), minocycline (99,4%) [10]. Nghiên cứu của Hirotaka Ebara (2015): tuổi mắc bệnh trung bình của 44 BN NKH do *S. maltophilia* là

48,9 tuổi; nam 63,6%; 4,5% BN tổn thương da và mô mềm; ổ nhiễm khuẩn tiên phát từ catheter nội mạch 36,4%; đường tiêu hóa 11,4%; đường hô hấp 4,5%; không rõ đường vào 43,2%; tỷ lệ tử vong 38,9% [5]. Sumida và CS (2015) nghiên cứu 30 BN NKH do *S. maltophilia* có tuổi trung bình 51; tỷ lệ BN nam cao gấp 1,5 lần nữ; sốc nhiễm khuẩn 20% [8].

Các nghiên cứu trong nước gần đây cũng ghi nhận *S. maltophilia* là nguyên nhân mới nổi gây NKH. Nghiên cứu của Trần Văn Sĩ và CS (2013) tại Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang thấy NKH yết do *S. maltophilia* chiếm 1,7% [2]. Trần Thị Thanh Nga nghiên cứu 8.665 chủng vi khuẩn phân lập từ BN NKH tại Bệnh viện Chợ Rẫy trong 5 năm thấy tác nhân vi khuẩn *S. maltophilia* đang có khuynh hướng gia tăng trong các năm 2011 và 2012, lần lượt 5,7% và 13,7% so với năm 2009 chỉ 1% [1]. Nghiên cứu của Lê Xuân Trường (2009) gặp 6/79 BN (7,6%) NKH do *S. maltophilia* với giá trị PCT trung bình 36,2 ng/ml [3].

### KẾT LUẬN

Nhiễm khuẩn huyết do *S. maltophilia* thường gặp ở người cao tuổi (61,9%); 85,7% BN có bệnh lý nền; 76,2% xác định được ổ nhiễm khuẩn tiên phát (trong đó ổ nhiễm khuẩn tiên phát hay gặp ở đường hô hấp (47,6%); sốt 99,4% (trong đó sốt đột ngột 51,6%, sốt dao động 64,5%, sốt nóng 41,9%). NKH do *S. maltophilia* gây tổn thương hầu hết các cơ quan:

42,9% có rối loạn ý thức; tần số tim > 90 chu kỳ/phút 60,4%; tụt huyết áp 11,1%; viêm phổi 71,2%; đau bụng 18,8%; tiểu buốt, tiểu rất 5,9%; BC > 10 G/l (67,7%); Hb < 120 g/L (68,4%); PLT < 150 G/l (19,3%); ure > 7,5 mmol/l (23,5%); ALT > 80 U/l (11,8%); 22,7% BN có bilirubin toàn phần > 17 µmol/l; 17,5% BN có tỷ lệ prothrombin < 70%; 22% BN có PCT > 10 ng/ml. 17,5% BN biểu hiện sốc nhiễm khuẩn; 27% tử vong.

Các chủng *S. maltophilia* phân lập được đa kháng kháng sinh: kháng cephalosporin: cefotaxime 95,7%, ceftriaxone 95%; kháng carbapenem: Imipenem 100%, meropenem 100%; kháng ampicillin 100%; kháng aminoglycosid 70 - 80%.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thị Thanh Nga. Tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết và khuynh hướng đề kháng kháng sinh 5 năm từ 2008 - 2012 tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh. 2014, tập 18, Phụ bản số 2, tr.485-490.
2. Trần Văn Sĩ, Trần Đỗ Hùng, Nguyễn Ngọc Mai. Khảo sát tình hình gây nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Đa khoa Kiên Giang. Tạp chí Y học Thực hành. 2013, số 1, tr.12-19.
3. Lê Xuân Trường. Giá trị chẩn đoán và tiên lượng của procalcitonin huyết thanh trong nhiễm trùng huyết. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2009, 1 (13), tr.213-241.
4. Chung-Hsu Lai et al. Clinical characteristics and prognostic factors of patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia. J Microbiol Immunol Infect. 2004, 37, pp.350-358.

5. Hirotaka Ebara *et al.* Clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: A regional report and a review of Japanese case series. Intern Med. 2015, 56, pp.137-142,
6. Levy M, Fink M.P, Marshall J.C *et al.* SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conferenc. Crit Care Med. 2003.
7. Mustafa Gokhan Gozel *et al.* *Stenotrophomonas maltophilia* infections in adults: Primary bacteremia and pneumonia. Jundishapur J Microbiol. 2015, August, 8 (8), e23569.
8. Sumida K *et al.* Risk factors associated with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: A matched case-control study. PLoS One. 2015, 10 (7), p.0133731.
9. Xi Chen, Wenjun Wu *et al.* Retrospective analysis of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: Clinical features, risk factors and therapeutic choices. J Clin Exp Med. 2017, 10 (8), pp.12268-12276.
10. Ya-Ting Chang, Chun-Yu Lin *et al.* *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection: Comparison between community onset and hospital-acquired infections. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2014, 47, pp.28-35.