

Tình trạng nhiễm vi rút và vi khuẩn ở bệnh nhân sau ghép thận năm thứ nhất tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (2016-2021)

Incidence of bacterial and virus infection during the first year after kidney transplantation in 108 Military Central Hospital (2016-2021)

Hồ Trung Hiếu, Bùi Tiến Sỹ, Nguyễn Mạnh Dũng,
Nguyễn Thu Hà, Lê Thị Nhung, Nguyễn Thị Kim Dung,
Lê Thị Cúc, Ngô Quân Vũ

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định căn nguyên nhiễm trùng ở bệnh nhân ghép thận trong năm đầu tiên sau ghép tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2016 đến năm 2021. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu theo dõi dọc trên 71 bệnh nhân ghép thận lần đầu tiên tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 12/2016 đến 5/2022. Bệnh nhân được theo dõi định kỳ tại 5 thời điểm: 1 tháng (T1), 3 tháng (T3), 6 tháng (T6), 9 tháng (T9) và 12 tháng (T12). **Kết quả:** Tỷ lệ nhiễm vi khuẩn chiếm 38%, trong đó 23,9% nhiễm khuẩn tiết niệu, 8,4% nhiễm khuẩn hô hấp, và 5,6% nhiễm khuẩn tiêu hóa. Nhiễm khuẩn tiết niệu ở tháng thứ 1 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ này ở tháng thứ 3, tháng thứ 6 và tháng thứ 9 sau ghép thận (Mc-Nemar test, $p < 0,05$). Trong số 51 bệnh nhân (71,8%) có nhiễm ít nhất 1 trong 5 loại vi-rút, BKV và JCV (50,7% và 33,8%), CMV (60,6%), EBV (7,0%), HSV (4,2%). Tỷ lệ nhiễm vi-rút ở thời điểm tháng thứ 6 sau ghép thận cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các thời điểm tháng 1, tháng 3, và tháng 12 sau ghép thận (Mc-Nemar test, $p < 0,05$). Tỷ lệ nhiễm BKV tại tháng thứ 1 sau ghép thận thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ này ở tháng thứ 6 và tháng thứ 9 sau ghép. **Kết luận:** Tỷ lệ nhiễm vi khuẩn chiếm 38,0%, trong đó chủ yếu là nhiễm khuẩn tiết niệu. Nhiễm khuẩn tiết niệu chiếm tỷ lệ cao nhất ở tháng đầu tiên sau ghép. (đưa dòng dưới lên) Tỷ lệ nhiễm CMV, BKV, và JCV của bệnh nhân trong năm đầu tiên sau ghép thận là phổ biến, trong đó tỷ lệ nhiễm cao nhất ở tháng thứ 6 sau ghép.

Từ khóa: Ghép thận, vi rút.

Summary

Objective: To determine the cause of infection in kidney transplant patients in the first year after transplantation at 108 Military Central Hospital from 2016 to 2021. **Subject and method:** Longitudinal follow-up study on 71 first-time kidney transplant patients at 108 Military Central Hospital from December 2016 to May 2022. Patients were periodically followed up at 5 time points: 1 month (T1), 3 months (T3), 6 months (T6), 9 months (T9) and 12 months (T12). **Result:** Bacterial infection rate accounted for 38.0%, of which 23.9% urinary tract infection, 8.4% respiratory infection, and 5.6% gastrointestinal infection. Urinary tract infection at month 1 was statistically significantly higher than this rate at month 3, month 6 and month 9 after kidney transplantation (Mc-Nemar test, $p < 0.05$). Among 51 patients (71.8%) infected with at least 1 of 5 viruses, BKV and JCV (50.7% and 33.8%), CMV (60.6%), EBV (7.0%) ,

Ngày nhận bài: 25/7/2022, ngày chấp nhận đăng: 04/10/2022

Người phản hồi: Hồ Trung Hiếu, email: bshotrunghieu2019@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

HSV (4.2%). The rate of virus infection at the 6th month after kidney transplant was significantly higher than that at the time of 1, 2 and 12 after kidney transplantation (Mc-Nemar test, $p < 0.05$). The rate of BKV infection at month 1 after kidney transplantation was statistically significantly lower than this rate at month 6 and month 9 after transplant. *Conclusion:* The rate of bacterial infections accounted for 38.0%, of which mainly urinary tract infections. Urinary tract infections accounted for the highest rate in the first month after transplantation. Rates of CMV, BKV, and JCV infections among patients in the first year after kidney transplantation are common, with the highest infection rates at 6 months post-transplant.

Keywords: Kidney transplant, viruses.

1. Đặt vấn đề

Cùng với sự phát triển của các thuốc ức chế miễn dịch, tỷ lệ sống còn của mảnh ghép và bệnh nhân ngày càng được cải thiện [1]. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc chống thải ghép thường xuyên cũng khiến bệnh nhân ghép thận đối mặt với nguy cơ nhiễm trùng cao, đặc biệt là năm đầu tiên sau ghép. Nhiễm trùng là nguyên nhân đứng thứ 2 gây suy giảm chức năng thận hay suy thận ghép sau ghép [2], và nhiễm khuẩn niệu chiếm tỷ lệ cao nhất trong số bệnh nhân ghép thận. Việc xác định được căn nguyên nhiễm trùng sớm là rất quan trọng trong việc theo dõi và điều trị sau ghép [4, 5]. Điều trị nhiễm trùng sau ghép bao gồm cả nhiễm trùng không triệu chứng và có triệu chứng. Vì vậy, việc sàng lọc căn nguyên nhiễm trùng được KDIGO khuyến nghị thực hiện 3 tháng 1 một lần trong năm đầu tiên sau ghép, và sàng lọc cả mẫu máu lẫn mẫu nước tiểu [7]. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: *Xác định căn nguyên nhiễm trùng ở bệnh nhân ghép thận trong năm đầu tiên sau ghép tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2016 đến năm 2021.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

87 bệnh nhân ghép thận lần đầu tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (TWQĐ 108). Trong quá trình nghiên cứu, 16 bệnh nhân đã chuyển theo dõi ngoại trú tại bệnh viện khác, nên tổng cộng có 71 bệnh nhân được theo dõi đầy đủ trong năm đầu tiên sau ghép. Thời gian từ tháng 12/2016 đến tháng 6/2021.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu kết hợp hồi cứu và tiến cứu để theo dõi căn nguyên nhiễm trùng ở bệnh nhân sau ghép thận.

Thu thập số liệu:

Các thông tin cá nhân như tuổi, giới, nguyên nhân suy thận, thông tin người hiến được thu thập.

Bệnh nhân được khám sức khỏe định kỳ mỗi tháng và được thực hiện thường quy cấy nước tiểu giữa dòng bằng thiết bị Vitek®MS MALDI-TOF analyzer (BioMérieux Inc., UK). Tình trạng nhiễm khuẩn đường tiết niệu do vi khuẩn được xác định khi kết quả cấy nước tiểu $> 10^5$ CFU/ml. Bệnh nhân ghép thận được theo dõi tình trạng nhiễm virus 3 tháng 1 lần nếu sau ghép dưới 12 tháng và 6 tháng 1 lần nếu sau ghép trên 12 tháng. Để xác định tình trạng nhiễm virus (BKV, JCV, CMV, HSV, EBV), mẫu máu và mẫu nước tiểu được phân tích bằng Kỹ thuật Real-time PCR, đầu dò TaqMan probes (BioRad, USA). Nếu có ít nhất 1 trong 2 mẫu bệnh phẩm (mẫu máu hoặc nước tiểu) có định lượng vi rút > 250 copies/ml, kết luận bệnh nhân có nhiễm vi rút. Trong thời gian nằm viện, các kết quả xét nghiệm cũng được hồi cứu dựa trên bệnh án của người bệnh để xác định chính xác tỷ lệ nhiễm trùng.

Kỹ thuật Real-time PCR, TaqMan probes (BioRad, USA) được áp dụng để xác định loại vi rút mắc phải trong mẫu nước tiểu và mẫu máu,

Cấy nước tiểu bằng Vitek®MS MALDI-TOF analyzer (bioMérieux Inc., UK) để tìm vi khuẩn gây nhiễm trùng tiết niệu. Tình trạng nhiễm khuẩn đường tiết niệu do vi khuẩn được xác định khi kết quả cấy nước tiểu $> 10^5$ CFU/ml.

Phân tích số liệu

Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 21. Kiểm định Mc-Nemar được dùng để xác định sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm trùng theo thời gian.

3. Kết quả

3.1. Thông tin bệnh nhân

Bảng 1. Thông tin chung của đối tượng nghiên cứu

	Tổng (n = 71)	
Giới, nam (%)	57	(80,28)
Tuổi, TB $\pm$ SD	40,48 $\pm$ 13,49	
Nguyên nhân chính gây suy thận		
Viêm cầu thận	51	(71,83)
Đái tháo đường	6	(8,45)
Tăng huyết áp	9	(12,68)
Liệu pháp điều trị thay thế thận		
Lọc máu	60	(84,51)
Lọc màng bụng	3	(4,23)
Thời gian điều trị thay thế thận	27,64 $\pm$ 41,47	
Người cho chết não (%)	5	(7,04)
Nhập viện trong năm đầu tiên liên quan đến biến chứng sau ghép thận.	23	(32,39)
Nhiễm ít nhất 1 loại vi khuẩn trong năm đầu tiên sau ghép thận	27	(38,03)
Nhiễm ít nhất 1 trong 5 loại vi rút trong năm đầu tiên sau ghép thận	51	(71,83)

Nhận xét: Trong 71 bệnh nhân thì có tuổi trung bình là 40 tuổi và nam giới chiếm 80%. Nguyên nhân chính dẫn đến suy thận giai đoạn cuối là viêm cầu thận (71%), và 89% bệnh nhân ghép thận có điều trị thay thế thận trước ghép. Trong năm đầu tiên sau ghép, 51 (72%) bệnh nhân có ít nhất 1 lần phát hiện được 1 trong 5 loại vi rút trong nước tiểu và 27 (38%) bệnh nhân có nhiễm trùng (Bảng 1).

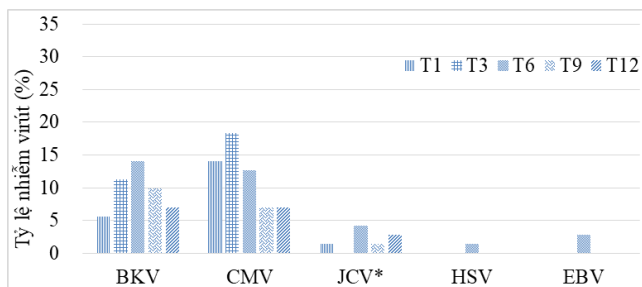
3.2. Tình trạng nhiễm trùng trong năm đầu tiên sau ghép thận

Bảng 2. Tỷ lệ nhiễm khuẩn trong năm đầu tiên sau ghép thận (n, %)

	Tháng thứ 1 (T1)		Tháng thứ 3 (T3)		Tháng thứ 6 (T6)		Tháng thứ 9 (T9)		Tháng thứ 12 (T12)	
Nhiễm vi-rút	19	(26,76) ^a	22	(30,99) ^a	36	(50,70) ^b	30	(42,25) ^b	25	(35,21) ^a
Nhiễm vi khuẩn	16	(22,5) ^a	5	(7,0) ^b	4	(5,6) ^b	5	(7,0) ^b	8	(11,2) ^{ab}
Nhiễm khuẩn tiết niệu	14	(19,7)	2	(2,8)		-		-	4	(5,6)
Nhiễm khuẩn tiêu hóa		-	1	(1,4)	2	(2,8)	1	(1,4)	1	(1,4)
Nhiễm khuẩn hô hấp	1	(1,4)	1	(1,4)	1	(1,4)	3	(4,2)	3	(4,2)
Khác (lao, viêm da)	2	(2,8)		-	1	(1,4)	1	(1,4)	1	(1,4)

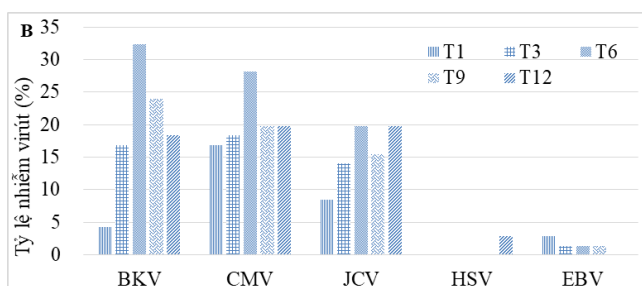
^{*}, $p < 0,05$; ^{**}, $p < 0,01$; ^{ab}, so sánh sự khác nhau theo thời gian bằng kiểm định Mc-Nemar.

Nhận xét: Bảng 2 trình bày tình trạng nhiễm khuẩn trong năm đầu tiên sau ghép. Nhiễm khuẩn niệu chiếm tỷ lệ cao nhất với khoảng 20% số bệnh nhân được phát hiện nhiễm khuẩn tiết niệu ngay trong tháng đầu tiên sau ghép. Tỷ lệ nhiễm khuẩn chung trong tháng đầu tiên sau ghép (T1) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ nhiễm khuẩn T3, T6, và T9, nhưng không cao hơn có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T12. Trong khi đó, tỷ lệ nhiễm virút chung ở T6 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ này ở T1 ($p < 0,05$), T3 ($p < 0,05$), và T12 ($p < 0,05$).



Hình 1. Tỷ lệ nhiễm vi rút trong mẫu máu theo thời gian của người bệnh ghép thận trong năm đầu tiên sau ghép.

* $p < 0,01$, so sánh sự khác nhau về tỷ lệ nhiễm virút giữa mẫu máu và mẫu nước tiểu bằng kiểm định Chi-bình phương.



Hình 2. Tỷ lệ nhiễm virút trong mẫu nước tiểu theo thời gian của người bệnh ghép thận trong năm đầu tiên sau ghép

Nhận xét: Hình 1 và Hình 2 biểu diễn tỷ lệ nhiễm 5 loại vi rút thường gặp (BKV, JCV, CMV, EBV, và HSV) trong mẫu máu và mẫu nước tiểu. Trong đó, tỷ lệ nhiễm vi rút ở tháng thứ 6 là cao nhất. Tiếp đến là tỷ lệ nhiễm vi rút trong tháng thứ 9. Tỷ lệ nhiễm vi rút trong máu thấp hơn so với tỷ lệ vi rút được phát hiện trong nước tiểu, đặc biệt là tỷ lệ nhiễm vi rút JC trong máu thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ JCV trong nước tiểu.

4. Bàn luận

Trong năm thứ nhất sau ghép, tỷ lệ nhiễm khuẩn niệu cho thấy xu hướng tăng trong 6 tháng đầu tiên, và ổn định dần. Điều này có thể giải thích dựa trên phác đồ sử dụng thuốc ức chế miễn dịch sau ghép, từ tháng 1 đến tháng 6, nồng độ thuốc thường được duy trì ở ngưỡng cao, vì vậy, các nhiễm trùng cơ hội ở thể ẩn trong người nhận như CMV, BK hoặc HSV được kích hoạt hoạt động trở lại trong thời gian này [3]. Xu hướng này phù hợp với nghiên cứu ở Ac-hen-ti-na từ

năm 2009 đến năm 2015 với 53,9% số nhiễm trùng xảy ra ở 6 tháng đầu sau ghép, và chỉ có 20,1% nhiễm trùng xảy ra từ tháng 6 đến tháng 12 sau ghép [9]. Trong khi, tỷ lệ nhiễm EBV và HSV của nghiên cứu này rất thấp, thì tỷ lệ nhiễm CMV, BK, và JC lại cao hơn so với các nghiên cứu khác [4, 5]. Điều này được giải thích theo 2 nguyên nhân, thứ nhất là do xu hướng duy trì nồng độ cao thuốc ức chế miễn dịch ở các nước châu Á so với các nước châu Âu [5] làm tăng nguy cơ nhiễm CMV và BK. Nguyên nhân thứ 2 là do loại thuốc kháng vi rút dùng trong nghiên cứu này là acyclovir, trong khi valacyclovir mới là thuốc có hiệu quả chống CMV hơn [11].

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ nhiễm vi rút JC ở T6 chỉ chiếm khoảng 10% trong mẫu máu, nhưng tỷ lệ nhiễm JC trong mẫu nước tiểu lại cao hơn có ý nghĩa thống kê và được phát hiện sớm hơn. Theo hiểu biết của chúng tôi, không có nhiều nghiên cứu so sánh tỷ lệ nhiễm vi rút giữa mẫu máu và mẫu nước tiểu, nhưng khi so sánh trên cùng đối tượng giữa các nghiên cứu thì rõ ràng tỷ lệ nhiễm JC trong máu được báo cáo thấp hơn so với kết quả thu được từ mẫu nước tiểu, 15% [12] so với 38% [13]. Trong khi CMV, BK và JC được phát hiện sớm, EBV và HSV được phát hiện muộn hơn, kể từ tháng thứ 6 sau ghép trở đi. Một nghiên cứu tổng quan cho thấy tỷ lệ nhiễm EBV và HSV lần lượt là 40% [4] và 53% [10]. Trong khi kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi lại thấy tỷ lệ nhiễm EBV và HSV là hiếm ở cả mẫu máu và mẫu nước tiểu.

Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ nhiễm vi khuẩn tiết niệu thấp hơn so với nhiễm vi rút, điều này cũng tương tự với nghiên cứu ở Hàn Quốc [8]. Có 23-26% bệnh nhân ghép thận bị nhiễm khuẩn niệu trong năm đầu tiên sau ghép [4]. Liên quan đến tần suất nhiễm khuẩn niệu Saad EJ và cộng sự (2020) đã báo cáo tỷ lệ nhiễm trùng cao ở nửa năm đầu tiên, và giảm dần ở nửa năm sau [9]. Như vậy là khá tương đồng với kết quả ở nghiên cứu này với tỷ lệ nhiễm khuẩn niệu cao nhất trong tháng thứ nhất và giảm dần theo thời gian. Theo Hướng dẫn ghép tạng của Hội Ghép tạng Việt Nam, việc sử dụng kháng sinh dự phòng trước và sau ghép được sử dụng thường quy đối với toàn bộ bệnh nhân ghép thận, điều này đã góp phần làm giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn niệu [6]. Điều

này có thể giải thích nguyên nhân tỷ lệ nhiễm vi khuẩn thấp trong nghiên cứu này.

5. Kết luận

Tỷ lệ nhiễm vi khuẩn chiếm 38,0%, trong đó chủ yếu là nhiễm khuẩn tiết niệu. Nhiễm khuẩn tiết niệu chiếm tỷ lệ cao nhất ở tháng đầu tiên sau ghép.

Tỷ lệ nhiễm CMV, BKV, và JCV của bệnh nhân trong năm đầu tiên sau ghép thận là phổ biến, trong đó tỷ lệ nhiễm cao nhất ở tháng thứ 6 sau ghép.

Việc sàng lọc và phát hiện các nhiễm trùng cơ hội định kỳ sẽ giúp xác định được căn nguyên nhiễm khuẩn tiết niệu và giúp bác sĩ điều trị có những điều chỉnh phù hợp để giảm nguy cơ nhiễm trùng cũng như cải thiện chức năng thận ghép.

Tài liệu tham khảo

1. Nakanishi K et al (2018) *Three severe cases of viral infections with post-kidney transplantation successfully confirmed by polymerase chain reaction and flow cytometry*. Case Rep Nephrol Dial 8(3): 198-206.
2. Nambiar P, Silibovsky R, and Belden KA (2018) *Infection in kidney transplantation, in contemporary kidney transplantation, organ and tissue transplantation*. Springer International Publishing AG: 307-327.
3. Agrawal A and Ison MG (2021) *Long-term infectious complications of kidney transplantation*.
4. Hasannia T et al (2016) *Active CMV and EBV infections in renal transplant recipients with unexplained fever and elevated serum creatinine*. Ren Fail 38(9): 1418-1424.
5. Vanichanan J et al (2018) *Common viral infections in kidney transplant recipients*. Kidney Res Clin Pract 37(4): 323-337.
6. Velioglu A et al (2021) *Incidence and risk factors for urinary tract infections in the first year after renal transplantation*. PLoS One 16(5): 0251036.
7. Chadban SJ et al (2020) *KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation*. Transplantation 104(1): 11-103.
8. Kim JS et al (2020) *Epidemiology, risk factors, and clinical impact of early post-transplant infection in older kidney transplant recipients: The Korean organ transplantation registry study* 20(1): 519.
9. Saad EJ et al (2020) *Infections in the first year after renal transplant*. Medicina (B Aires) 80(6): 611-621.
10. Cukuranovic J et al (2012) *Viral infection in renal transplant recipients*. Scientific World Journal 2012: 820621.
11. Zhang Y, Zhou T, Huang M, Gu G (2020) *Prevention of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation: a Bayesian network analysis*. 19(1): 34.
12. Kamminga S et al (2021) *JC and Human polyomavirus 9 after kidney transplantation: An exploratory serological cohort study*. J Clin Virol 143: 104944.
13. Kusne S et al (2012) *Polyomavirus JC urinary shedding in kidney and liver transplant recipients associated with reduced creatinine clearance*. J Infect Dis 206(6): 875-880.