

NHIỄM CYTOMEGALOVIRUS TẠI HỒI SỨC CẤP CỨU NHI KHOA

Ngô Tiên Đông¹ và Phạm Văn Thắng²✉

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Trường Đại học Y Hà Nội

Đa phần người trưởng thành trong cộng đồng đã từng nhiễm Cytomegalovirus (CMV), phần lớn không có triệu chứng và virus sẽ tồn tại ở trạng thái ẩn suốt đời. Đã có nhiều bằng chứng y học thuyết phục cho thấy CMV là tác nhân gây bệnh quan trọng trên các đối tượng suy giảm miễn dịch. Tuy nhiên gần đây có nhiều nghiên cứu cho thấy tái nhiễm hoặc tái hoạt động CMV trên bệnh nặng, nguy kịch, không có suy giảm miễn dịch (KSGMD) tại hồi sức cấp cứu (HSCC) là thường gặp và có mối liên quan với tăng tỷ lệ bệnh nặng cũng như tử vong. Các tổn thương thường gặp nhất là viêm phổi kẽ và viêm gan. Chẩn đoán cần dựa trên đánh giá toàn diện quá trình diễn biến bệnh tật của bệnh nhân (BN) như xác định được các yếu tố nguy cơ (tình trạng nhiễm trùng nặng, nằm viện kéo dài, truyền chế phẩm máu nhiều lần), tổn thương gan, phổi (tổn thương dạng phổi kẽ), giảm các dòng tế bào máu mà không giải thích được bởi các nguyên nhân khác. Xét nghiệm PCR CMV trong máu cũng như trong dịch rửa phế quản giúp xác định chẩn đoán, tuy nhiên không có ngưỡng rõ ràng để có thể đưa ra quyết định điều trị. Ganciclovir là thuốc điều trị chính và có hiệu quả trên nhóm bệnh nhân này.

Từ khóa: Nhiễm CMV, bệnh nhân nguy kịch, hồi sức cấp cứu

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm CMV trên BN nguy kịch không có suy giảm miễn dịch (KSGMS) tại hồi sức cấp cứu (HSCC) là rất thường gặp 40 - 60 % và có mối liên quan với tăng tỷ lệ bệnh nặng cũng như tử vong.^{1,2} Tuy nhiên các nghiên cứu tương tự trên trẻ em còn rất hạn chế mặc dù đây là đối tượng trong giai đoạn nhiễm mới CMV cũng như sự kiểm soát đáp ứng miễn dịch còn chưa đầy đủ với các tác nhân virus bao gồm CMV.³ Định nghĩa về nhiễm CMV cũng như chẩn đoán bệnh và điều trị nhiễm CMV tại HSCC còn nhiều điểm chưa thống nhất.^{4,5} Do vậy bài báo này với mục tiêu cập nhật về tình trạng nhiễm CMV trên nhóm BN nguy kịch tại HSCC và tiếp cận chẩn đoán, điều trị.

Tác giả liên hệ: Phạm Văn Thắng,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tsbsthang@yahoo.com

Ngày nhận: 05/04/2020

Ngày được chấp nhận: 06/07/2020

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

1. Định nghĩa nhiễm CMV⁶

1.1. Nhiễm CMV và bệnh do CMV

Nhiễm CMV và bệnh do CMV là hai khái niệm khác nhau, không phải tất cả trường hợp nhiễm CMV đều biểu hiện thành bệnh do nhiễm CMV, vì đa phần người nhiễm CMV không biểu hiện lâm sàng.

- Nhiễm CMV là khi phân lập được CMV hoặc phát hiện được protein hay nucleic acid của vi rút ở bất kì dịch hoặc mô của cơ thể.

- Bệnh CMV là khi có bằng chứng của nhiễm CMV và có triệu chứng lâm sàng biểu hiện bệnh CMV chủ yếu là: hội chứng nhiễm vi rút (sốt, mệt mỏi, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu) hoặc các tổn thương tại cơ quan đích.

1.2. Nhiễm CMV tiên phát và nhiễm CMV tái phát

Nhiễm CMV tiên phát (Primary CMV

Infection): khi phát hiện các kháng thể CMV trong máu trên các đối tượng mà trước đó chưa có kháng thể với CMV, với các kháng thể này không phải là kháng thể thụ động được truyền qua các chế phẩm máu hoặc globulin miễn dịch.

Nhiễm CMV thứ phát (secondary CMV infection) hay còn gọi nhiễm CMV tái phát (recurrent infection) là các trường hợp nhiễm CMV mà trước đó đã ghi nhận là có kháng thể với CMV và không có bằng chứng của nhiễm CMV trong khoảng thời gian 4 tuần gần đây (để loại trừ nhiễm CMV tiên phát trong 4 tuần gần đây). Nhiễm CMV tái phát có thể vi rút đang ở thể ẩn tái hoạt động trở lại (nội sinh - endogenous) hoặc do tái nhiễm một chủng CMV khác (ngoại sinh- exogenous).

Tái hoạt động CMV: sau khi nhiễm CMV tiên phát, CMV sẽ tồn tại ở thể ẩn vì một lý do nào đó nó hoạt động trở lại gây tình trạng nhiễm CMV. Do vậy khi phân tích một số vị trí gen đặc trưng của CMV tại thời điểm nhiễm tiên phát và thứ phát sẽ không có sự khác nhau.

Tái nhiễm CMV: phát hiện một chủng mới khác với chủng gây nhiễm CMV tiên phát. Chủng CMV này có thể được phát hiện bằng phân tích một số vị trí gen đặc trưng hoặc xuất hiện kháng thể mới đặc trưng kháng lại 1 trong 4 kiểu hình đích.

Phân biệt nhiễm CMV tiên phát và thứ phát

Nếu chỉ có dữ liệu về huyết thanh học tại một thời điểm thì không thể phân biệt được nhiễm CMV tiên phát và thứ phát, do IgM có thể tồn tại trong một vài tháng và nó có thể chuyển từ âm tính sang dương tính trong trường hợp tái nhiễm CMV hoặc tái hoạt động CMV.

Trường hợp có sự chuyển IgG từ âm tính thành dương tính thì có thể khẳng định là nhiễm CMV cấp do IgG sẽ chỉ được tổng hợp khoảng 2 - 3 tuần sau khởi phát nhiễm CMV cấp và tồn tại suốt cuộc đời.

2. Virus học và cơ chế nhiễm CMV tại HSCC

2.1. Virus học

CMV là thành viên phổ biến nhất nhóm herpesvirus gây nhiễm ở người, cấu trúc DNA sợi đôi. Lây truyền tự nhiên chủ yếu là thông qua tiếp xúc với sự phát tán virus qua rau thai, sữa mẹ, nước bọt, nước tiểu hoặc dịch sinh dục. Tương tự như các loại herpesvirus khác, sau khi nhiễm cấp tính, CMV tồn tại ở trạng thái ẩn suốt cuộc đời.^{8,9}

2.2. Cơ chế nhiễm CMV trên BN nặng tại HSCC

Nhiễm CMV tiên phát

Truyền chế phẩm máu được xác định là một nguồn rõ ràng gây nhiễm CMV trong bệnh viện.

Cơ chế lây truyền CMV do truyền chế phẩm máu là CMV có thể bị nhiễm trực tiếp từ huyết tương của người cho nếu người cho đang có tình trạng nhiễm CMV hoạt động hoặc từ các bạch cầu còn tồn tại ở chế phẩm máu toàn phần, khối tiểu cầu, plasma tươi. Nguy cơ nhiễm CMV sau truyền máu khoảng 3% trên mỗi đơn vị máu truyền. Nguy cơ biểu hiện bệnh do nhiễm CMV cao hơn hẳn ở những BN được truyền máu chưa có kháng thể với CMV so với BN đã có kháng thể với CMV.¹⁰

Tái hoạt động CMV

CMV có nhiều cơ chế để có thể tránh được đáp ứng miễn dịch của cơ thể và tồn tại ở trạng thái ẩn trong tế bào của cơ thể như tế bào gốc tủy xương, bạch cầu mono, tế bào nội mạc.¹¹ Bộ gen của CMV gồm có 3 vùng, chúng hoạt động một cách có trình tự để mã hóa cho 3 loại protein là immediate early (IE), early và late. IE là protein điều hòa và late proteins là protein cấu trúc. Nhiều late proteins như kháng nguyên pp65 được dùng để chuẩn đoán nhiễm CMV.

Tái hoạt động CMV do nhiều yếu tố và trải qua nhiều bước. Sự hoạt động vùng IE được xem như là bước đầu tiên quyết định sự tái hoạt động của CMV. Những IE kích thích một chuỗi

các yếu tố nhân kappa B (NF- κ B), mà thông thường chúng ở trạng thái không hoạt động.

Như vậy khi có tác nhân làm hoạt động NF- κ B có thể dẫn tới thể khởi phát quá trình tái hoạt động của CMV. Các tác nhân này bao gồm proinflammation, cytokines, chemokines, các phân tử bám dính, các enzyme viêm, và các receptor được bộc lộ trong quá trình nhiễm trùng, bỏng, chấn thương, BN sau ghép tạng, ghép tủy xương. Theo cách như vậy, proinflammatory, cytokine, TNF- α dẫn tới hoạt động của protein kinase C và nuclear factor κ B. Những thay đổi này khởi động sự biểu hiện của gen IE và bắt đầu quá trình nhân lên của vi rút.¹²

CMV tồn tại ở thể ẩn trong bạch cầu mono. Khi các bạch cầu mono chuyển thành các đại thực bào sau phản ứng viêm trong các trường hợp như nhiễm trùng, bỏng, chấn thương, gen vi rút sẽ chuyển từ trạng thái không hoạt động thành hoạt động và quá trình nhân bản của vi rút được bắt đầu. Vì vậy theo lý thuyết BN nặng tại HSCC do nhiễm trùng nặng, bỏng, CMV có thể tái hoạt động bằng cơ chế miễn dịch.¹³

3. Nguy cơ nhiễm CMV trên bn nặng tại HSCC

Trên đối tượng Bn nặng KSGMD tại HSCC người lớn, các yếu tố nguy cơ nhiễm CMV gồm tình trạng nhiễm trùng nặng, thở máy (mức độ chứng cứ mạnh), sử dụng corticoid, truyền máu (mức độ chứng cứ yếu).⁵

Ở trẻ em, theo tác giả DongNT và ThangPV, yếu tố nguy cơ nhiễm CMV hoạt động trên trẻ em nhiễm trùng nặng là truyền chế phẩm máu và thời gian nằm viện trên 7 ngày.¹⁴ Chế phẩm máu chứa bạch cầu nhiễm CMV có thể có vai trò lây nhiễm CMV trong một số trường hợp, tuy nhiên ngay cả các chế phẩm đã được làm sạch virus thì nguy cơ nhiễm CMV hoạt động vẫn cao, điều này được giải thích do truyền máu làm giảm chức năng tế bào T hỗ trợ, gây cảm ứng các tế bào T ức chế và làm ức chế tế bào

diệt NK dẫn tới tái hoạt động CMV vốn đang tồn tại ở trạng thái ẩn.¹⁵

4. Tỷ lệ nhiễm CMV tại HSCC

Tỷ lệ nhiễm CMV trên BN nặng tại HSCC người lớn thay đổi từ 17-68 %, ^{4,16-18} theo tác giả DongNT và ThangPV trên đối tượng bệnh nhi có tình trạng nhiễm trùng nặng thì tỷ lệ nhiễm lên tới là 59%.¹⁴ Có sự chênh lệch lớn về tỷ lệ này, thứ nhất là do phương pháp chẩn đoán nhiễm CMV khác nhau ở mỗi nghiên cứu, với phương pháp phát hiện nhiễm CMV qua kháng nguyên pp65 có độ nhạy thấp hơn nhiều khi sử dụng phương pháp PCR.¹⁹ Đối tượng nghiên cứu khác nhau giữa các nghiên cứu, nhiễm CMV có xu hướng cao hơn trên đối tượng nguy kịch có tình trạng nhiễm trùng so với BN nguy kịch không có tình trạng nhiễm trùng,²⁰ thứ 3 do định nghĩa nhiễm CMV còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu, một số nghiên cứu lấy tiêu chuẩn là tái hoạt động CMV (CMV reactivation), một số lấy tiêu chuẩn nhiễm CMV hoạt động (active CMV), một số nghiên cứu chỉ xác định nhiễm CMV trong máu, nhưng một số nghiên cứu khác lại xác định CMV trong cả máu hoặc dịch rửa phế nang hoặc cả hai.

Nghiên cứu của DongNT và ThangPV¹⁴ phù hợp với giả thuyết trẻ em ở các nước có nguồn thu nhập thấp và có tình trạng nhiễm trùng nặng có tỷ lệ nhiễm CMV cao.³

5. Triệu chứng lâm sàng bệnh do CMV ở bệnh nhi tại HSCC

Các biểu hiện bệnh CMV trên BN nặng là phức tạp bởi các triệu chứng không đặc hiệu. Theo một số nghiên cứu lâm sàng của bệnh CMV ở HSCC trẻ có miễn dịch bình thường cho thấy biểu hiện tiêu hóa (viêm gan, viêm dạ dày ruột, viêm tá tràng, viêm đại tràng) là phổ biến nhất, theo sau bởi tổn thương hệ thống thần kinh trung ương (viêm não, viêm não tủy, viêm màng não) và hệ thống huyết học (thiếu máu tán huyết, giảm tiểu cầu, đông máu nội mạch

lan tỏa và giảm 3 dòng). Cơ chế giảm tiểu cầu là do ức chế sinh tủy xương hoặc tương tự như xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn.^{21,22}

Tổn thương phổi kẽ là biểu hiện kinh điển hay gặp của viêm phổi do CMV ở trẻ KSGMD có tình trạng bệnh nặng, đặc biệt là nhiễm trùng nặng.²¹ Một số nghiên cứu đã chứng minh tỷ lệ mắc bệnh này lên tới 50% ở BN viêm phổi liên quan đến máy thở hoặc hội chứng suy hô hấp cấp tính mắc phải tại HSCC.²³ Các điểm quan trọng gợi ý viêm phổi do CMV trên nhóm BN này gồm: tổn thương phổi dạng lan tỏa, tăng dần (do chu trình nhân lên của CMV là khoảng 7 ngày), phổi không có ralse, BN thường không sốt hoặc sốt nhẹ, các markers nhiễm trùng (bạch cầu, CRP, Procalcitonin) không tăng, tải lượng virus trong dịch rửa phế quản cao và có xu hướng tăng giữa hai lần xét nghiệm, bệnh dai dẳng không đáp ứng với điều trị thông thường.

Trẻ sơ sinh non tháng và / hoặc rất nhẹ cân (cân nặng khi sinh < 1500 gram) đặc biệt dễ bị bệnh CMV nặng.²⁴ Khoảng 15 phần trăm trẻ sơ sinh non tháng nhiễm CMV có biểu hiện giống như nhiễm trùng huyết với các dấu hiệu như lách to, viêm gan, viêm phổi và bất thường về số lượng tế bào máu (bao gồm giảm bạch cầu và / hoặc giảm tiểu cầu).²⁵ Nhiễm CMV ở trẻ sơ sinh non tháng cũng có liên quan đến viêm ruột hoại tử và tăng nguy cơ mắc bệnh võng mạc nghiêm trọng.^{26,27}

Tóm lại CMV có thể ảnh hưởng đến nhiều cơ quan, không đặc hiệu với mức độ tổn thương khác nhau, trong đó viêm phổi kẽ do CMV thường gặp và gây hậu quả nặng nề.

6. Các xét nghiệm chẩn đoán nhiễm CMV

6.1. Chẩn đoán huyết thanh

Các kỹ thuật phát hiện kháng thể IgM, IgG của CMV đưa ra bằng chứng gián tiếp của nhiễm CMV cấp tính hay nhiễm CMV trong quá khứ

Chẩn đoán nhiễm CMV cấp tính chỉ dừng lại ở mức có thể, rất khó để có thể chẩn đoán một cách chắc chắn (trừ một vài trường hợp cụ thể) dựa vào những gợi ý sau:

- Phát hiện IgM của CMV, rất có giá trị trong giai đoạn sơ sinh.

- Nồng độ IgG của CMV tăng cao trên 4 lần so với thời điểm làm trước đó ít nhất 2 đến 4 tuần.

IgM với CMV thông thường có thể phát hiện trong một đến hai tuần đầu sau khi có triệu chứng và tồn tại khoảng 4 đến 6 tháng.⁷ Vì vậy chỉ có IgM dương tính thì sẽ không đủ bằng chứng để chẩn đoán nếu không biết tình trạng huyết thanh học trước đó.

Nhiễm CMV trong quá khứ: Nếu IgG của CMV dương tính (loại trừ các trường hợp miễn dịch thụ động (như truyền IVIG, truyền từ mẹ sang). Chú ý IgG của CMV thường không phát hiện được trước 2 – 3 tuần khởi phát triệu chứng và tồn tại suốt đời.

6.2. Kỹ thuật khuếch đại chuỗi gen (PCR)

Do có độ nhạy cao và thời gian xét nghiệm nhanh, nên kỹ thuật PCR được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán nhiễm CMV.⁴ Bao gồm cả định tính và định lượng, tuy nhiên do biết được tải lượng virus, giúp quá trình chẩn đoán và theo dõi nên test định lượng được ưu tiên thực hiện hơn.

Do CMV tồn tại trong tế bào bạch cầu nên tải lượng DNA CMV trong máu toàn phần có thể cao gấp 10 lần so với trong huyết tương.²⁸

6.3. Phát hiện kháng nguyên CMV trong máu

Phát hiện pp65 (một loại “late protein” của CMV xuất hiện trong quá trình hoạt động của CMV) là cách nhanh, trực tiếp phát hiện kháng nguyên CMV trong bạch cầu máu ngoại vi.

- Test phát hiện pp65 nhạy cảm hơn so với nuôi cấy. Và tỷ lệ tế bào dương tính cao phù hợp với tình trạng hoạt động của bệnh (10 - 20

tế bào/200 000 bạch cầu).²⁹

- Hạn chế của test phát hiện pp65 là thiếu sự ổn định của máu toàn phần và không đủ độ nhạy khi số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi quá thấp (< 1000 tế bào/ml).³⁰

6.4. Nuôi cấy

Do độ nhạy thấp, kết quả chậm nên phương pháp này đã không còn được sử dụng trên lâm sàng.⁴

6.5. Mô bệnh học

Hình thái mô bệnh học trên các mô sinh thiết là phương pháp xác định chẩn đoán tổn thương cơ quan đích do CMV. Chẩn đoán dựa trên sự hiện diện của các thể vùi, điển hình là trong nhân tế bào ưa basơ, đôi khi là tế bào ưa axit. Chẩn đoán bệnh do CMV tại cơ quan đích có thể được xác định bằng nhuộm hóa mô miễn dịch. Sự phát hiện các thể vùi trong mô sinh thiết phổi hoặc trong dịch rửa phế nang hỗ trợ cho chẩn đoán bệnh do CMV và tăng khả năng dự đoán cấy dương tính.³⁰

7. Chẩn đoán nhiễm CMV tại HSCC

Do tỷ lệ nhiễm CMV là rất phổ biến tại đơn vị HSCC qua nghiên cứu của DongNT, Thang PV ở trẻ em. Tác giả khuyến cáo xét nghiệm sàng lọc chẩn đoán nhiễm CMV trên các đối tượng nguy cơ cao như: tình trạng nhiễm trùng nặng, thời gian nằm viện trên 7 ngày, truyền chế phẩm máu nhiều lần, tổn thương phổi, gan, huyết học không giải thích được bởi các nguyên nhân khác.

Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm CMV hoạt động: IgM (+) của CMV hoặc nồng độ kháng thể IgG của CMV tăng cao trên 4 lần so với thời điểm làm trước đó ít nhất 2 đến 4 tuần, hoặc phát hiện kháng nguyên CMV (pp65) hoặc DNA (PCR) từ máu hay dịch nội khí quản- dịch rửa phế nang, dịch não tủy.

Khi có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm CMV hoạt động kết hợp các yếu tố nguy cơ và loại

trừ căn nguyên khác, giúp định hướng tới nhiều khả năng bệnh do CMV

Để chẩn đoán xác định bệnh do CMV cần chứng minh được các tổn thương cơ quan đích gây ra bởi CMV bằng các đánh giá về mô bệnh học (rất khó trong thực hành lâm sàng).

Lưu ý: tải lượng virus cao (PCR) trong bệnh phẩm nội khí quản hay máu cũng không đủ khẳng định BN có cần dung thuốc kháng virus hay không. Điều trị cần dựa vào giá toàn diện diễn biến bệnh của BN.

8. Ảnh hưởng của nhiễm CMV tới kết quả điều trị tại HSCC

Các nghiên cứu về ảnh hưởng của nhiễm CMV tới kết quả điều trị BN KSGMS tại HSCC đưa ra nhưng kết luận chưa thống nhất, đặc biệt còn rất ít nghiên cứu ở trẻ em.

Một đánh giá có hệ thống của Osawa và Singh đưa ra kết luận: bệnh CMV trên BN nặng tại HSCC liên quan tới viêm gan, rối loạn chức năng hô hấp, tổn thương thận; tăng thời gian nằm HSCC, tăng thời gian thở máy, tăng tỷ lệ nhiễm trùng vi khuẩn và nấm cũng như tăng tỷ lệ tử vong.⁴ Nghiên cứu phân tích tổng hợp và đánh giá có hệ thống của Xili và CS cho thấy tái hoạt động CMV hoặc nhiễm CMV không điều trị thuốc diệt virus liên quan tới tăng tỷ lệ tử vong, tuy nhiên phát hiện CMV trong máu không liên quan tới tỷ lệ tử vong.²

Theo DongNT và ThangPV trên nghiên cứu mô tả tiến cứu 117 BN nhi có tình trạng nhiễm trùng nặng KSGMD tại HSCC nhận thấy nhiễm CMV hoạt động trong máu liên quan tới tăng thời gian thở máy, tăng thời gian làm HSCC, tăng thời gian nằm viện và tăng nguy cơ nhiễm trùng bệnh viện, chưa có mối liên quan tới tỷ lệ tử vong.³¹

Những kết quả không nhất quán này có thể liên quan đến sự khác biệt trong thiết kế nghiên cứu, cũng như xét nghiệm chẩn đoán; do đó cần có nghiên cứu trong tương lai với phương

pháp chặt chẽ, độ tin cậy cao để làm rõ ảnh hưởng của bệnh CMV và tỷ lệ tử vong và bệnh tật của bệnh nhi tại HSCC.

9. Điều trị

Chỉ định điều trị CMV trên BN nguy kịch KSGMD tại HSCC còn chưa thống nhất. Điều trị nhiễm CMV cần cân nhắc chỉ định, tác dụng phụ của thuốc có thể làm nặng thêm tình trạng bệnh và nguy cơ xuất hiện của kháng thuốc.³²

Nếu xác định nhiều khả năng bệnh là do CMV (phát hiện tải lượng virus CMV đáng kể bằng PCR hoặc phát hiện kháng nguyên dựa trên phương pháp chẩn đoán ngưng, tình trạng lâm sàng phù hợp do CMV và loại trừ các nguyên nhân khác) thì nên tiếp cận điều trị thuốc kháng virus.³³ Papazian đề nghị điều trị khi có bằng chứng sao chép CMV rõ ràng (máu hoặc dịch rửa phế nang có tải lượng virus đáng kể hoặc phương pháp phát hiện kháng nguyên dương tính) kết hợp với tổn thương thâm nhiễm phổi và ít nhất hai yếu tố (thở máy kéo dài, không tìm thấy tác nhân vi khuẩn, giảm bạch cầu, hình ảnh đại thực bào máu, tăng men gan, tăng bilirubin máu, sốt, hoặc tiêu chảy) các biểu hiện này giải thích được tính tổn thương đa quan do CMV trong trạng thái hoạt động.¹

Thuốc điều trị CMV phổ biến nhất là Ganciclovir, thuốc dạng tĩnh mạch, Valganciclovir là thuốc dạng đường uống của Ganciclovir, cần lưu ý các tác dụng phụ của thuốc như giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu máu, tăng creatinine, nôn, tiêu chảy.

III. KẾT LUẬN

Nhiễm CMV là thường gặp ở BN nguy kịch KSGMD, tuy nhiên tỷ lệ bệnh do CMV là chưa rõ. Chẩn đoán bệnh do CMV là một thách thức do biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm trong thực hành lâm sàng chỉ dừng lại ở mức nhiễm CMV hoạt động (tái hoạt động, tái nhiễm, hay nhiễm mới). Các yếu tố nguy cơ nhiễm CMV cần chú

ý là tình trạng nhiễm trùng nặng, nằm viện kéo dài, truyền chế phẩm máu. Một số nghiên cứu cho thấy nhiễm CMV ảnh hưởng xấu tới kết quả điều trị trên BN nặng, nguy kịch tại HSCC. Cần có nghiên cứu trong tương lai để đánh giá vai trò của thuốc kháng virus trên nhóm đối tượng này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2016; 42(1): 28 – 37.
2. Li X, Huang Y, Xu Z, Zhang R, Liu X, Li Y, et al. Cytomegalovirus infection and outcome in immunocompetent patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2018 Dec; 18(1): 289.
3. Alyazidi R, Murthy S, Slyker JA, Gantt S. The Potential Harm of Cytomegalovirus Infection in Immunocompetent Critically Ill Children. *Front Pediatr.* 2018; 6: 96.
4. Osawa R and Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit care.* 2019; 13: R68.
5. Al-Omari A, Aljamaan F, Alhazzani W, Salih S, Arabi Y. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review. *Ann Intensive Care.* 2016 Nov 3; 6(1): 110.
6. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1094.
7. Chou S. Newer methods for diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis.* 1990; 12 Suppl 7: S727.
8. Threlkeld M, Cobbs C, Mandell GL, Bennett J, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. *New York NY: Churchill Livingstone.* 1995: 568 – 1599.
9. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus

infection in man. Cytomegalovirus, biology and infection. 2nd ed. *New York: Plenum Medical Book*. 1991: 55 – 87.

10. Demmler-Harrison GJ. Cytomegalovirus. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed, Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds), Saunders, Philadelphia 2014. p.1970.

11. Emery VC. Investigation of CMV disease in immunocompromised patients. *J Clin Pathol*. 2001; 54: 84 - 88.

12. Hummel M and Abecassis MM. A model for reactivation of CMV from latency. *J Clin Virol*. 2002; 25: s123 - 136.

13. MC Guedes MI, Risdahl JM, Wiseman B, Molitor TW. Reactivation of porcine cytomegalovirus through allogeneic stimulation. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 1756 - 1758.

14. Dong NT, ThangPV. Prevalence, risk factor of active Cytomegalovirus among severe sepsis children. *Journal of Pediatric*. 2017; 10: 1 - 15.

15. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*. 2007; 21(6): 327 - 348.

16. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients. *Chest*. 2005; 127: 233 - 241.

17. Wiener-Well Y, Yinnon AM, Singer P, Hersch M. Reactivation of cytomegalovirus in critically sick patients. *IMAJ*. 2006;8, 583-584.

18. Nehad M. Osman. The impact of cytomegalovirus infection on mechanically ventilated patients in the respiratory and geriatric intensive care units. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2014; 63, 239 – 245.

19. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev*. 1998; 11(3): 533 - 554.

20. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, et al. Reactivation of Multiple Viruses in Patients with Sepsis. *PLoS ONE*. 2014; 9(6): e98819.

21. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology*. 2008; 5:47.

22. Khúc Văn Lập. Nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng bệnh do Cytomegalovirus ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Trung ương. *Luận văn thạc sĩ y khoa, Đại học Y Hà Nội*. 2009

23. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2007; 35(3): 755 – 62.

24. Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, et al. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics*. 2013; 131:e1937.

25. Gunkel J, Wolfs TF, de Vries LS, Nijman J. Predictors of severity for postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants and implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014; 12: 1345.

26. Martins-Celini FP, Yamamoto AY, Passos DM, et al. Incidence, Risk Factors, and Morbidity of Acquired Postnatal Cytomegalovirus Infection Among Preterm Infants Fed Maternal Milk in a Highly Seropositive Population. *Clin Infect Dis*. 2016; 63:929.

27. Tengsupakul S, Birge ND, Bendel CM, et al. Asymptomatic DNAemia heralds CMV-associated NEC: case report, review, and rationale for preemption. *Pediatrics*. 2013; 132:e1428.

28. Lisboa LF, Asberg A, Kumar D, et al. The clinical utility of whole blood versus plasma cytomegalovirus viral load assays for monitoring

therapeutic response. *Transplantation*. 2011; 91:231.

29. Schröder R, Michelon T, Fagundes I, et al. Antigenemia for cytomegalovirus in renal transplantation: choosing a cutoff for the diagnosis criteria in cytomegalovirus disease. *Transplant Proc.*2005;37:2781.

30. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96:333.

31. Dong NT, Thang PV. The impact of active Cytomegalovirus among severe sepsis children outcome. *Journal of Pediatric*. 2017; 10: 3 - 70.

32. Chanques G, Jaber S. Treating HSV and CMV reactivations in critically ill patients who are not immunocompromised: con. *Intensive Care Med*. 2014; 40(12): 1950 – 3.

33. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*. 1997; 24(1): 52 – 6.

Summary

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT

Most adults in the community have been infected with Cytomegalovirus (CMV), most are asymptomatic and the virus will remain latent for life. There have been convincing medical evidence that CMV is an important pathogen in immunocompromised subjects. However, recent studies have shown that re-infection or reactivation of CMV in critical illness patients without immunosuppression is common and is associated with increased mortality and morbidity. The most common lesions are interstitial pneumonia and hepatitis. The diagnosis should be based on a comprehensive assessment of the patient's disease history such as identifying risk factors (severe sepsis, prolonged hospital stay, repeated blood transfusion), liver damage, lung (interstitial lung diseases), reducing blood counts that cannot be explained by other causes. The CMV PCR test in the blood as well as in the tracheal lavage fluid helps to confirm the diagnosis, but there is no clear threshold to make treatment decisions. Ganciclovir is the main and effective treatment for this group of patients.

Keywords: Cytomegalovirus, Infection, Reactivation, Immunocompetent, Critical care.