

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

**TẠ THỊ DIỆU NGÂN**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,  
CẬN LÂM SÀNG VÀ CĂN NGUYÊN CỦA  
VIÊM PHỔI MẮC PHẢI TẠI CỘNG ĐỒNG**

**Chuyên ngành: Truyền nhiễm và các Bệnh Nhiệt đới**

**Mã số: 62720153**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2016**

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (VPMPCĐ) là bệnh thường gặp và hiện tại vẫn là một trong những căn nguyên chính gây tử vong trên thế giới. Đặc biệt, viêm phổi ngày càng tăng ở các bệnh nhân là người già và ở những bệnh nhân có các bệnh lý mạn tính trước đó. Các bệnh nhân này dễ bị nhiễm các loại vi khuẩn có khả năng đề kháng cao với kháng sinh hoặc các tác nhân trước đây chưa được biết tới. Do vậy, việc chẩn đoán và điều trị bệnh ngày càng gặp nhiều khó khăn hơn

Ở Việt nam căn nguyên gây viêm phổi cộng đồng còn chưa được biết rõ do chưa có nhiều các nghiên cứu lâm sàng và do các phương tiện chẩn đoán còn hạn chế. Mặt khác, lựa chọn kháng sinh điều trị VPMPTCĐ phụ thuộc vào loại tác nhân gây bệnh, tính nhạy cảm với kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh, các yếu tố nguy cơ và mức độ nặng của bệnh. Do vậy, điều trị kháng sinh ban đầu thường chỉ dựa vào kinh nghiệm. Vì vậy, hiểu rõ các tác nhân gây viêm phổi cộng đồng và tính nhạy cảm với kháng sinh thực sự là cần thiết và quan trọng, trên cơ sở đó các thầy thuốc lâm sàng có thể có thêm kiến thức và kinh nghiệm để định hướng mầm bệnh và lựa chọn kháng sinh thích hợp để điều trị. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài “*Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và căn nguyên của viêm phổi mắc phải tại cộng đồng*” nhằm các mục tiêu sau:

1. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và diễn biến bệnh của bệnh nhân viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.
2. Xác định một số căn nguyên gây viêm phổi và tính nhạy cảm với kháng sinh của vi khuẩn.

## 2. NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI VỀ MẶT KHOA HỌC

- Nghiên cứu đã cung cấp các số liệu có giá trị về lâm sàng, cận lâm sàng của VPMPTCĐ; đặc điểm phân bố của các căn nguyên gây bệnh, mức độ đề kháng với kháng sinh của các chủng vi khuẩn; so sánh các yếu tố tiên lượng và đưa ra được một số yếu tố liên quan đến nguy cơ tử vong của viêm phổi.
- Đây là một trong số rất ít các nghiên cứu sử dụng cùng một lúc các kỹ thuật xét nghiệm khác nhau trên các loại bệnh phẩm khác nhau để xác định các căn nguyên gây VPMPTCĐ, trong đó có sử dụng các kỹ thuật tiên bộ của sinh học phân tử (PCR, giải trình tự gen) để phát hiện các căn nguyên vi khuẩn không điển hình gây viêm phổi.

- Đặc biệt nghiên cứu đã phát hiện ra 2 căn nguyên mới là vi khuẩn *C. Psittaci* và *M. amphoriforme*, đóng góp cho khoa học các mầm bệnh mới gây viêm phổi mắc phải tại cộng đồng Việt nam.

### 3. GIÁ TRỊ THỰC TIỄN CỦA ĐỀ TÀI

Đề tài nghiên cứu đã cung cấp các thông tin rất cần thiết trong thực hành lâm sàng, giúp cho các thầy thuốc có thêm bằng chứng khoa học để định hướng căn nguyên vi sinh vật gây bệnh và lựa chọn kháng sinh thích hợp để điều trị.

### 4. CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 121 trang, đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 35 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 22 trang, kết quả nghiên cứu 33 trang, bàn luận 26 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 27 bảng, 19 biểu đồ, 2 sơ đồ, 3 hình, 132 tài liệu tham khảo (8 tiếng Việt, 1 tiếng Pháp, 123 tiếng Anh).

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. Khái niệm

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (community-acquired pneumoniae) được định nghĩa là viêm phổi mắc phải khi bệnh nhân đang sống ngoài bệnh viện hoặc là không sử dụng các phương tiện chăm sóc dài ngày. Thuật ngữ này đưa ra để phân biệt với viêm phổi mắc phải tại bệnh viện (hospital-acquired pneumoniae).

#### 1.2. Căn nguyên gây VPMPTCĐ

##### 1.2.1. Căn nguyên vi khuẩn

Ở người lớn, căn nguyên vi khuẩn gây VPMPTCĐ thường rất đa dạng, nhưng hay gặp nhất là phế cầu (*Streptococcus pneumoniae*), *Hemophilus influenzae* và *Moraxella catarrhalis*. Tụ cầu vàng thường gây viêm phổi ở một số đối tượng nguy cơ cao, đặc biệt là người có bệnh phổi mạn tính, bệnh nhân thở máy và gây viêm phổi thứ phát sau nhiễm vi rút cúm. Các căn nguyên vi khuẩn không điển hình như *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila* ngày càng được phát hiện nhiều hơn trong VPMPTCĐ. Tỷ lệ xác định các căn nguyên vi khuẩn gây VPMPTCĐ khác nhau tùy theo từng khu vực địa lý và tùy thuộc nơi điều trị: ngoại trú, nội

trú, điều trị tích cực. Tỷ lệ viêm phổi do vi khuẩn Gram Âm (*K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *Burkholderia pseudomallei*) ngày càng gia tăng, đặc biệt là ở khu vực châu Á.

### **1.2.2. Căn nguyên vi rút**

Nhiễm vi rút đường hô hấp cũng được cho là một trong những căn nguyên thường gặp gây VPMPTCĐ ở cả trẻ em và người lớn. Các nghiên cứu gần đây về căn nguyên gây VPMPTCĐ cho thấy, khoảng 15-56% các trường hợp VPMPTCĐ là do căn nguyên vi rút. Trong số các vi rút gây viêm phổi, vi rút cúm A và vi rút hợp bào hô hấp (RSV) là căn nguyên hay gặp nhất gây viêm phổi, tiếp theo là adenovirus, vi rút á cúm týp 1,2 và 3 và vi rút cúm B.

### **1.3. Các yếu tố nguy cơ của VPMPTCĐ**

Các yếu tố nguy cơ chính đã được xác định là có liên quan đến viêm phổi bao gồm: hút thuốc lá, nghiện rượu, chỉ số khối cơ thể thấp. Các bệnh lý phổi hợp cũng là yếu tố nguy cơ gây viêm phổi. COPD là một trong những yếu tố nguy cơ lớn nhất gây viêm phổi, cao gấp 2-4 lần so với người khỏe mạnh, tiếp đến là bệnh tim mạch, suy tim, tiểu đường, bệnh lý gan và ung thư. Một số thuốc cũng là yếu tố nguy cơ của VPMPTCĐ như thuốc ức chế miễn dịch, thuốc ức chế tiết axit dạ dày, đặc biệt là các thuốc ức chế bơm proton.

### **1.4. Chẩn đoán viêm phổi mắc phải tại cộng đồng**

#### **1.4.1. Chẩn đoán ca bệnh VPMPTCĐ**

Một tổn thương mới xuất hiện trên phim chụp X-quang ngực, kèm theo một hoặc nhiều các biểu hiện cấp tính của đường hô hấp như: ho, khạc đờm, khó thở, sốt trên 38<sup>0</sup>C hoặc có thể hạ nhiệt độ (36<sup>0</sup>C), khám phổi có hội chứng đông đặc hoặc có ran ẩm hoặc ran nổ ở phổi

#### **1.4.2. Chẩn đoán viêm phổi nặng**

Theo hướng dẫn chẩn đoán của Hiệp hội lồng ngực Mỹ và Hiệp hội Bệnh Nhiễm trùng Mỹ năm 2007, viêm phổi nặng được chẩn đoán khi bệnh nhân có ít nhất 3 tiêu chuẩn phụ và/hoặc ít nhất một tiêu chuẩn chính:

- Tiêu chuẩn phụ: Nhịp thở trên 30 lần/phút; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <250; tổn thương ở nhiều thùy phổi; lẫn lộn hoặc mất định hướng; urê máu >20mg/dL (>7,14mmol/L); giảm bạch cầu máu (số lượng bạch cầu <4000 tế bào/mm<sup>3</sup>); giảm tiểu cầu máu (số lượng tiểu cầu <100,000 tế bào/mm<sup>3</sup>), hạ nhiệt độ (nhiệt độ cơ thể < 36<sup>0</sup>C); hạ huyết áp cần phải hồi sức tích cực bằng dịch truyền

- Tiêu chuẩn chính: Có thông khí hỗ trợ xâm nhập; Sốc nhiễm khuẩn cần phải dùng thuốc vận mạch

### ***1.4.3. Chẩn đoán căn nguyên gây VPMPTCĐ***

- Các kỹ thuật chẩn đoán trực tiếp: gồm nhuộm Gram, nuôi cấy phân lập định danh vi khuẩn từ mẫu bệnh phẩm (đờm, máu, dịch màng phổi), phát hiện vật liệu di truyền của vi khuẩn hoặc vi rút bằng kỹ thuật PCR.
- Các kỹ thuật chẩn đoán gián tiếp: là các kỹ thuật miễn dịch giúp phát hiện kháng nguyên và kháng thể tương ứng của vi khuẩn hoặc vi rút trong các mẫu bệnh phẩm lâm sàng.

### ***1.4.4. Các thang điểm đánh giá mức độ nặng của VPMPTCĐ***

Hiện nay trong thực hành lâm sàng, đánh giá mức độ nặng của viêm phổi đóng vai trò hết sức quan trọng, là mấu chốt để phân nhóm bệnh nhân và quyết định nơi điều trị. Quyết định nơi điều trị đúng sẽ ảnh hưởng tốt đến việc lựa chọn thuốc điều trị và chi phí điều trị chung cho bệnh nhân. Một số tác giả đã đưa ra cách đánh giá mức độ nặng của bệnh và tiên lượng bệnh như chỉ số PSI (Pneumonia Severity Index), CURB65 và CRB65. Các cách đánh giá này đã được kiểm chứng từ các nghiên cứu ở các cơ sở điều trị khác nhau và đã được ứng dụng trong thực hành lâm sàng

## **1.5. Tình hình nghiên cứu VPMPTCĐ**

Từ sau khi hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm phổi được Hiệp hội lồng ngực Mỹ khuyến cáo sử dụng từ năm 2001, các nghiên cứu về VPMPTCĐ chủ yếu tập trung vào việc đánh giá mức độ nặng, tình hình kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây bệnh, hiệu quả của các thuốc kháng sinh mới được sử dụng điều trị VPMPTCĐ.

Ở Việt Nam, VPMPTCĐ cũng đã được nghiên cứu từ lâu, các nghiên cứu chủ yếu tập trung vào biểu hiện lâm sàng và căn nguyên gây VPMPTCĐ. Tuy nhiên do các xét nghiệm sử dụng để chẩn đoán căn nguyên gây VPMPTCĐ rất phong phú và chi phí tương đối cao, các xét nghiệm không thường xuyên sẵn có nên phần lớn các nghiên cứu chủ yếu dựa vào kết quả nuôi cấy bệnh phẩm đờm. Vì vậy tỷ lệ phát hiện căn nguyên gây bệnh thường thấp. Hơn nữa, các bằng chứng huyết thanh học chẩn đoán căn nguyên gây viêm phổi dựa trên hiện tượng tăng nồng độ kháng thể giữa giai đoạn hồi phục so với giai đoạn cấp nên chẩn đoán bằng huyết thanh học ít khi được dùng để chẩn đoán xác định đối với các trường hợp VPMPTCĐ điều trị tại bệnh viện. Gần đây một số nghiên cứu về VPMPTCĐ ở bệnh viện Nguyễn Tri Phương thành phố Hồ Chí Minh chủ

yếu tập trung vào việc phát hiện căn nguyên gây bệnh và tính nhạy cảm với kháng sinh của các chủng vi khuẩn phân lập được. Các kết quả này cũng đóng góp một phần vào kết quả chung của mạng lưới lâm sàng khu vực châu Á Thái Bình Dương giám sát tình trạng kháng kháng sinh của các vi khuẩn phân lập được.

## CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Trên 18 tuổi, nhập viện điều trị trong vòng 36h đầu, không nằm viện và không sử dụng các phương tiện chăm sóc sức khỏe dài ngày trong khoảng thời gian 14 ngày trước đó.
- Có các biểu hiện của VPMPTCĐ: Tổn thương mới xuất hiện trên phim chụp X-quang ngực và kèm theo một hoặc nhiều biểu hiện cấp tính sau: Ho (khan hoặc có đờm), khạc đờm (đục, xanh, vàng), khó thở, sốt (trên 38<sup>0</sup>C) hoặc hạ nhiệt độ dưới 36<sup>0</sup>C, có hội chứng đông đặc hoặc có ran ẩm hoặc ran nổ.
- Bệnh nhân đồng ý và ký bản thoả thuận tham gia nghiên cứu.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân nhiễm HIV.
- Đang mắc lao tiến triển hoặc đang được điều trị thuốc lao.
- Bệnh nhân có phù phổi, nghẽn mạch phổi hoặc nhồi máu phổi.

### 2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, Bệnh viện đa khoa Đống Đa và Bệnh viện Đức Giang.
- Thời gian tuyển chọn bệnh nhân: từ tháng 2/2011 đến tháng 2/2013.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang

#### 2.3.2. Cỡ mẫu dự kiến trong nghiên cứu

Sử dụng phần mềm tính cỡ mẫu phiên bản 2.00 của WHO:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{1-P}{\epsilon^2 P}$$

n: cỡ mẫu;  $\alpha = 0,05$ ;  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ ;  $\epsilon =$  độ chính xác tương đối (0,25)

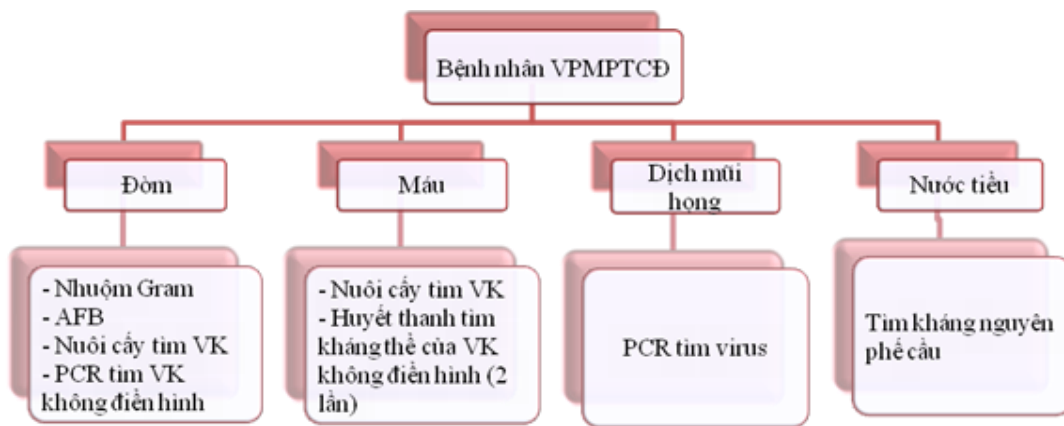
P: tỷ lệ xác định được căn nguyên gây viêm phổi (với giả định là 40%)

Lựa chọn hệ số thiết kế  $k = 1,5$ , cỡ mẫu cần lấy là 140 bệnh nhân.

Trên thực tế nghiên cứu này đã thu nhận được 142 bệnh nhân.

### 2.3.3. Xét nghiệm tìm căn nguyên gây bệnh

Bệnh phẩm được thu thập tại 3 bệnh viện và gửi tới khoa xét nghiệm của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương. Mỗi bệnh nhân được lấy cùng lúc cả bệnh phẩm đờm, máu, dịch ngoáy mũi họng và nước tiểu (sơ đồ 2.1).



#### Sơ đồ 2.1. Bệnh phẩm và xét nghiệm chẩn đoán căn nguyên VPMPTCĐ

Các xét nghiệm tìm căn nguyên được thực hiện theo quy trình chuẩn bởi cán bộ của khoa xét nghiệm Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương và Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Trường Đại học Oxford tại Hà Nội.

#### \* Các kỹ thuật xét nghiệm được sử dụng trong nghiên cứu:

- Nuôi cấy bán định lượng bệnh phẩm đờm để xác định vi khuẩn thông thường.
- Xét nghiệm real-time PCR xác định VK không điển hình từ đờm hoặc dịch phế quản: *M. pneumoniae*, *M. amphoriforme*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *L. pneumophila*, *L. longbeacheae*.
- Xét nghiệm RT-PCR xác định vi rút từ bệnh phẩm dịch ngoáy mũi họng: *Adenovirus*, *Coronavirus 229E/NL63*, *Metapneumovirus*, *Parainfluenza virus* (type 1, 2, 3, 4), *Parechovirus*, *Enterovirus*, *Bocavirus*, *Influenza virus* (A và B), virus hợp bào hô hấp (A và B), *Rhinovirus A-C*, *Coronavirus OC43/HKU1*.
- Xét nghiệm tìm kháng nguyên phế cầu trong nước tiểu: sử dụng test nhanh Alere Binax NOW<sup>®</sup> *Streptococcus pneumoniae*; Alere, Mỹ.
- Xét nghiệm ELISA xác định tăng nồng độ kháng thể trong hai mẫu huyết thanh (cách nhau 7-10 ngày) đối với *M. pneumonia* và *C. pneumonia*.

- Kỹ thuật làm kháng sinh đồ cho các vi khuẩn nuôi cấy và phân lập được bằng phương pháp khoan giấy khuếch tán.
- Kỹ thuật giải trình tự gen để xác định căn nguyên vi khuẩn mới: *C. psittaci*.

**\* Căn nguyên vi khuẩn được khẳng định gây VPMPTCĐ là các căn nguyên thỏa mãn ít nhất một trong các tiêu chí sau:**

- Cấy đờm hoặc dịch phế quản xác định được vi khuẩn.
- Xét nghiệm kháng nguyên phế cầu nước tiểu dương tính.
- Có tăng động lực kháng thể IgG/IgM với *M. pneumoniae* hoặc *C. pneumoniae* ở mẫu huyết thanh thứ 2 cao gấp  $\geq 4$  lần so với mẫu huyết thanh lần 1 hoặc có chuyển đổi huyết thanh giữa 2 lần xét nghiệm.
- Xét nghiệm PCR (+) với 1 trong 6 vi khuẩn không điển hình trong bệnh phẩm đờm hoặc dịch rửa phế quản.

**\* Căn nguyên vi rút có thể gây VPMPTCĐ:**

- Xét nghiệm RT-PCR (+) với vi rút từ mẫu bệnh phẩm dịch ngoáy mũi họng.

## **2.4. Nội dung nghiên cứu**

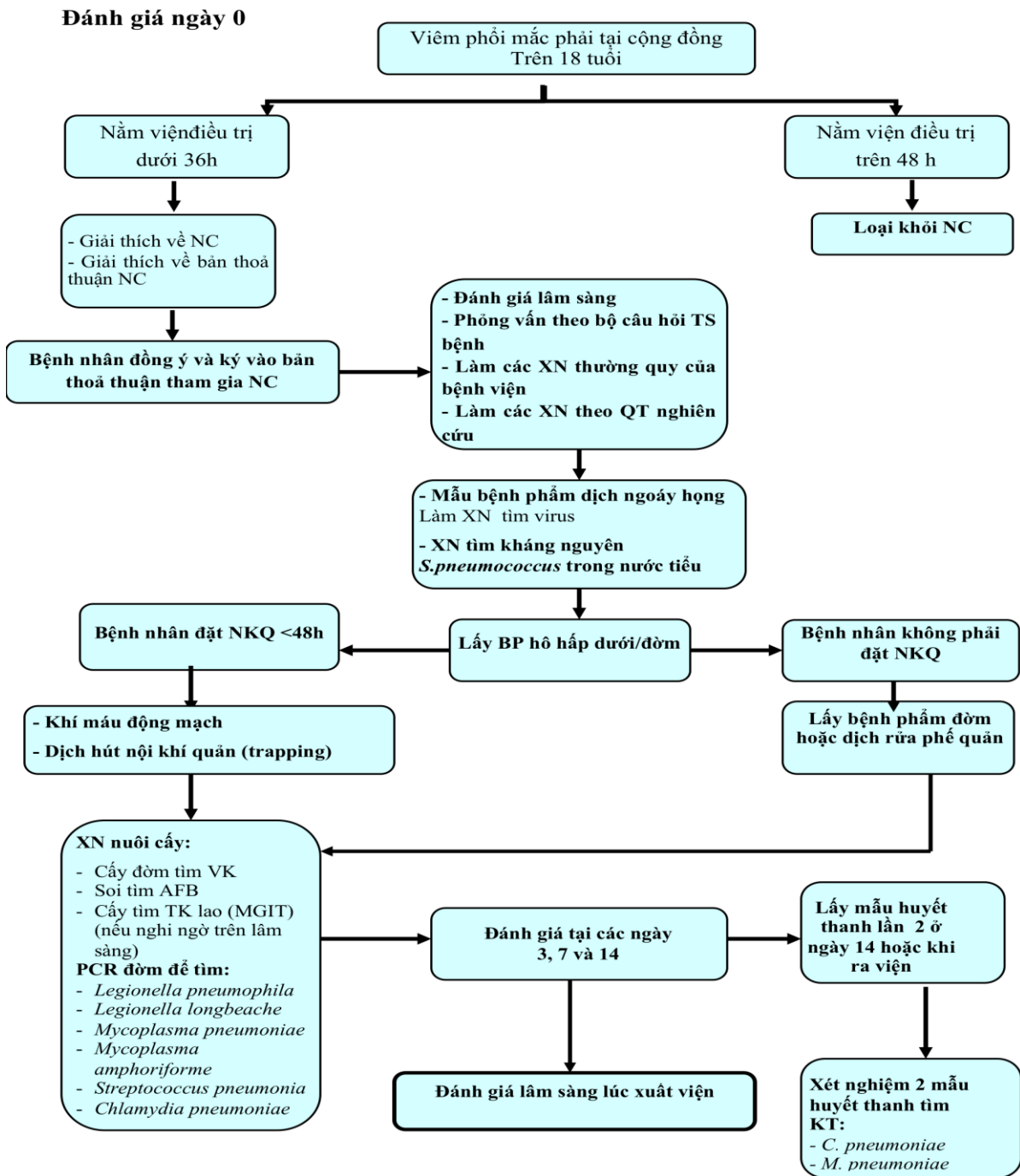
### **2.4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của VPMPTCĐ**

- Đánh giá đặc điểm lâm sàng chung, so sánh các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng theo tuổi (trên 65 tuổi, dưới 65 tuổi), VP không nặng với VP nặng, theo các thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh (PSI, CURB65).
- Diễn biến lâm sàng, đánh giá một số yếu tố tiên lượng tử vong của VPMPTCĐ.

### **2.4.3. Căn nguyên gây VPMPTCĐ và tính nhạy cảm kháng sinh**

- Tỷ lệ và sự phân bố các căn nguyên gây VPMPTCĐ.
- So sánh phân bố các căn nguyên vi khuẩn điển hình và không điển hình theo nhóm tuổi trên 65 và dưới 65, theo mức độ nặng của bệnh.
- So sánh sự khác biệt về triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng giữa các nhóm căn nguyên gây bệnh.
- Căn nguyên vi khuẩn mới phát hiện gây VPMPTCĐ.
- Đánh giá tính nhạy cảm kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập





## Sơ đồ 2.2. Quy trình nghiên cứu

Ngày 0 là ngày bệnh nhân nhập viện

**Đánh giá đáp ứng lâm sàng tại các ngày 3,7,14 và khi xuất viện**

**Cải thiện:** TCLS tiến triển tốt lên rõ rệt, không cần thay thế kháng sinh để điều trị

**Không cải thiện:** TCLS và xét nghiệm không thay đổi so với khi vào viện

**Thất bại:** TCLS xấu đi, không có sự cải thiện sau khi điều trị so với ban đầu, hoặc xuất hiện các sự cố bất lợi nặng, hoặc có sự thay đổi kháng sinh điều trị do tình trạng kháng thuốc của tác nhân gây bệnh phân lập được.

## 2.5. Xử lý số liệu

Các số liệu được phân tích thống kê bằng phần mềm Stata 12, sử dụng các thuật toán: kiểm định Khi-bình phương, Kruskal Wallis test, phân tích đơn biến và hồi quy logistic so sánh giữa nhóm tử vong với nhóm còn sống. Thời gian điều trị tại bệnh viện và tỷ lệ sống của bệnh nhân VPMPTCĐ được tính theo phương pháp thiết lập đường cong Kaplan Meier. So sánh có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

## 2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

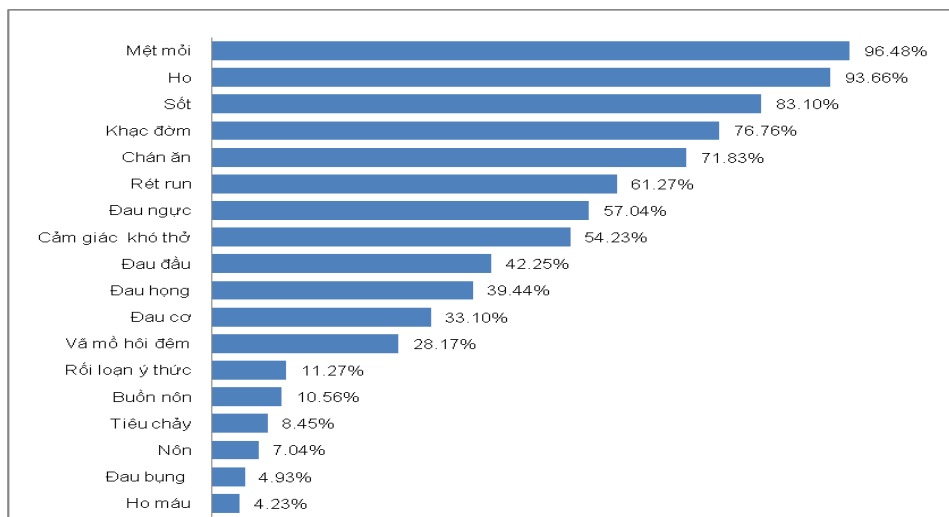
Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức của các bệnh viện tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân và người nhà của bệnh nhân được giải thích về nghiên cứu và tự nguyện ký vào bản thỏa thuận nghiên cứu. Bệnh nhân được cấp mã số cho nghiên cứu để đảm bảo tính bảo mật cho các dữ liệu nghiên cứu.

# CHƯƠNG 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 2/2011 đến tháng 2/2013 có 142 bệnh nhân tham gia nghiên cứu: 88 nam (62%) và 54 nữ (38%), tuổi trung bình  $57 \pm 20$  tuổi (từ 18-97 tuổi), 28 VP nặng (19,7%), 15 tử vong (10,6%).

### 3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân VPMPTCĐ



**Biểu đồ 3.4. Các triệu chứng cơ năng của VPMPTCĐ**

Các triệu chứng thường gặp của VPMPTCĐ là ho (93,66%), sốt (83,1%), khạc đờm (76,76%), rét run (62,14%), đau ngực (57,45%), cảm giác khó thở (54,61%). Có 33,5% bệnh nhân có đau cơ, 11,2% rối loạn ý thức khi nhập viện.

### 3.1.1. So sánh đặc điểm lâm sàng khi nhập viện theo các nhóm bệnh nhân

**Bảng 3.4. Các triệu chứng cơ năng của VP không nặng và VP nặng**

Triệu chứng	VP không nặng (n=114)	VP nặng (n=28)	p
Ho	107 (93,9)	26 (92,9)	0,726
Khạc đờm	85 (74,6)	24 (85,7)	0,519
Cảm giác khó thở	50 (44,3)	27 (96,4)	<b>0,000</b>
Đau ngực	62 (54,4)	19 (67,9)	0,19
Sốt	97 (85,1)	21 (75)	0,335
Rét run	74 (66,1)	13 (46,4)	0,07
Rối loạn ý thức	3 (2,6)	13 (46,4)	<b>0,000</b>
Đau đầu	49 (43)	11 (39,3)	0,447
Đau cơ	34 (29,8)	13 (46,4)	0,09
Tiêu chảy	4 (3,5)	8 (28,6)	<b>0,000</b>
Đau bụng	4 (3,5)	3 (10,7)	<b>0,049</b>
Ran phổi	73 (64,04)	25 (89,3)	<b>0,01</b>
Tụt HA nặng	0 (0)	12 (42,8)	<b>0,000</b>

Trong nhóm VP nặng, tỷ lệ BN có khó thở, rối loạn ý thức tiêu chảy, đau bụng, tụt huyết áp cao hơn có ý nghĩa thống kê so với VP không nặng ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.6. So sánh triệu chứng cơ năng theo thang điểm PSI**

Triệu chứng	PSI (I-II) (n=67)	PSI (III) (n=33)	PSI (IV-V) (n=34)	p
Ho	64 (95,9)	30 (90,9)	32 (94,1)	0,593
Khạc đờm	54 (80,6)	25 (75,8)	25 (73,5)	0,639
Cảm giác khó thở	24 (35,8)	17 (51,5)	30 (88,2)	<b>0,000</b>
Đau ngực	36 (53,7)	18 (54,6)	21 (61,8)	0,764
Sốt	60 (89,6)	26 (78,8)	25 (73,5)	0,075
Rét run	51 (76,1)	16 (48,5)	15 (44,1)	<b>0,002</b>
Rối loạn ý thức	0 (0)	3 (9,1)	13 (38,2)	<b>0,000</b>
Đau đầu	35 (52,2)	11 (33,3)	9 (26,5)	<b>0,026</b>
Đau cơ	26 (38,8)	9 (27,3)	9 (26,5)	0,338
Tiêu chảy	1 (1,5)	1 (3)	10 (29,4)	<b>0,000</b>
Ran phổi	45 (67,2)	20 (60,6)	29 (85,3)	0,056
Tụt HA nặng	0 (0)	0 (0)	12 (35,3)	<b>0,000</b>

Có 134/142 bệnh nhân tính được điểm PSI. Nhóm PSI (IV-V) có tỷ lệ bệnh nhân khó thở, rét run, rối loạn ý thức, đau đầu, tiêu chảy, tụt huyết áp cao hơn có ý nghĩa thống kê so với PSI (III) và PSI (I-II) với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.7. So sánh triệu chứng cơ năng theo thang điểm CURB65**

Triệu chứng	CURB65 0-1 điểm (n=95)	CURB65 2-5 điểm (n=43)	p
Ho	87 (91,6)	42 (97,7)	0,611
Khạc đờm	74 (77,9)	33 (76,7)	0,377
Cảm giác khó thở	40 (42,1)	34 (79,1)	<b>0,000</b>
Đau ngực	53 (55,8)	25 (58,1)	0,796
Sốt	86 (90,5)	28 (65,1)	<b>0,000</b>
Rét run	66 (69,5)	18 (41,9)	<b>0,002</b>
Rối loạn ý thức	2 (2,1)	14 (32,6)	<b>0,000</b>
Đau đầu	45 (47,4)	12 (27,9)	<b>0,032</b>
Đau cơ	34 (35,8)	12 (27,9)	0,363
Tiêu chảy	3 (3,16)	9 (20,9)	<b>0,001</b>
Ran phổi	61 (64,2)	34 (79,1)	0,081
Tụt HA nặng	1 (1,1)	12 (25,6)	<b>0,000</b>

Có 138/142 bệnh nhân tính được điểm CURB65. Tỷ lệ sốt, rét run, cảm giác khó thở, rối loạn ý thức, đau đầu, tiêu chảy, tụt huyết áp ở nhóm CURB65 điểm 2-5 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CURB65 điểm 0-1 với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.9. So sánh xét nghiệm giữa nhóm VP không nặng và VP nặng**

Xét nghiệm	VP không nặng (n=114)	VP nặng (n=28)	p
Hồng cầu (G/L)	4,3 ± 0,6	3,9 ± 0,6	<b>0,00002</b>
Bạch cầu (T/L)	10,9 ± 5,1	8,2 ± 6,9	<b>0,0058</b>
Tiểu cầu (T/L)	238 ± 115	109 ± 113	<b>0,0000</b>
CRP (mg/L)	107,2 ± 96	188,3 ± 125,8	<b>0,0025</b>
Urê (mmol/L)	5,5 ± 2,7	9,1 ± 6,4	<b>0,0013</b>
Creatinine (μmol/L)	98,6 ± 23,5	120,8 ± 85,7	0,568
Glucose (mmol/L)	7,3 ± 3,7	9,7 ± 5,9	<b>0,013</b>
AST (U/L-37°C)	52,7 ± 65,3	132,8 ± 103,5	<b>0,0000</b>
ALT (U/L-37°C)	47,2 + 63	66,5 + 52,1	<b>0,0012</b>

Giá trị hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu trong nhóm VP nặng thấp hơn có ý nghĩa và giá trị urê, glucose, AST, ALT cao hơn có ý nghĩa so với VP không nặng.

**Bảng 3.11. So sánh các chỉ số xét nghiệm theo thang điểm PSI**

<b>Xét nghiệm</b>	<b>PSI (I-II) (n=67)</b>	<b>PSI (III) (n=33)</b>	<b>PSI (IV-V) (n= 34)</b>	<b>p</b>
Hồng cầu (G/L)	4,5 ± 0,6	4,2 ± 0,6	3,8 ± 0,8	<b>0,0002</b>
Bạch cầu (T/L)	10,2 ± 5,4	10,2 ± 4,6	10,1 ± 6,9	0,876
Tiểu cầu (T/L)	226 ± 97	234 ± 137	158 ± 144	<b>0,0021</b>
CRP (mg/L)	91,4 ± 86,2	149,4 ± 124,3	160 ± 117	<b>0,0088</b>
Urê (mmol/L)	4,4 ± 1,8	6,6 ± 2,1	9,7 ± 6,0	<b>0,0001</b>
Creatinine (µmol/L)	91,7 ± 22,7	103,6 ± 26,9	128,2 ± 73,9	<b>0,0002</b>
Glucose (mmol/L)	6,7 ± 2,1	7,8 ± 4,2	9,9 ± 6,5	<b>0,0415</b>
AST (U/L-37 <sup>0</sup> C)	58,6 ± 79,8	57,5 ± 55,5	105,5 ± 99,4	<b>0,0001</b>
ALT (U/L-37 <sup>0</sup> C)	56,0 ± 78,7	39,6 ± 40,0	53,3 ± 41,2	<b>0,047</b>

Giá trị hồng cầu, tiểu cầu giảm dần theo thang điểm PSI, giá trị urê, creatinine, CRP, glucose, AST lại tăng dần theo thang điểm PSI, khác biệt với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.12. So sánh các chỉ số xét nghiệm theo thang điểm CURB65**

<b>Xét nghiệm</b>	<b>CURB65 0-1 điểm (n=95)</b>	<b>CURB65 2-5 điểm (n=43)</b>	<b>p</b>
Hồng cầu (G/L)	4,4 ± 0,6	3,9 ± 0,7	<b>0,0006</b>
Bạch cầu (T/L)	10,2 ± 5,1	10,1 ± 6,4	0,992
Tiểu cầu (T/L)	224 ± 111	180 ± 123	<b>0,021</b>
CRP (mg/L)	105,3 ± 94,8	162,4 ± 126	<b>0,021</b>
Urê (mmol/L)	4,7 ± 1,8	9,7 ± 5,2	<b>0,0001</b>
Creatinine (µmol/L)	93,3 ± 24,2	126,2 ± 65,7	<b>0,0001</b>
Glucose (mmol/L)	7,2 ± 3,1	9,3 ± 5,9	<b>0,037</b>
AST (U/L-37 <sup>0</sup> C)	61,4 ± 79,4	81 ± 85	<b>0,0096</b>
ALT (U/L-37 <sup>0</sup> C)	54,4 ± 69,6	44,6 ± 39,9	0,94

Giá trị trung bình hồng cầu, tiểu cầu, CRP, ure, creatinine, AST trong nhóm CURB65 điểm 0-1 khác biệt có ý nghĩa so với nhóm 2-5 điểm,  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.13. Tồn thương X-quang phổi**

Đặc điểm X-quang phổi		n	%
Vị trí tổn thương	Bên phải	24	16,9
	Bên trái	60	42,3
	Cả hai phổi	58	40,8
Mức độ tổn thương	Một thùy	60	42,2
	Đa thùy	82	57,8

Có 40,8% bệnh nhân VPMPTCĐ có tổn thương cả 2 phổi.

**Bảng 3.14. So sánh mức độ tổn thương phổi theo mức độ nặng**

Mức độ		Một thùy phổi n (%)	Đa thùy phổi n (%)	p
Viêm phổi	Nặng	4 (6,7)	24 (29,3)	<b>0,001</b>
	Không nặng	56 (93,3)	58 (70,7)	
PSI	Nhóm I,II	33 (56,9)	34 (44,7)	0,267
	Nhóm III	14 (24,1)	19 (25)	
	Nhóm IV,V	11 (18,9)	23 (30,3)	
CURB65	0-1 điểm	43 (72,9)	52 (65,8)	0,52
	2-5 điểm	16 (27,1)	27 (34,2)	

Tổn thương đa thùy chiếm 57,8%. Tỷ lệ BN có tổn thương đa thùy phổi trong VP nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với VP không nặng ( $p=0,001$ ). Không có sự khác biệt về mức độ tổn thương phổi theo các thang điểm đánh giá mức độ nặng.

### 3.1.2. Các yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân VPMPTCĐ

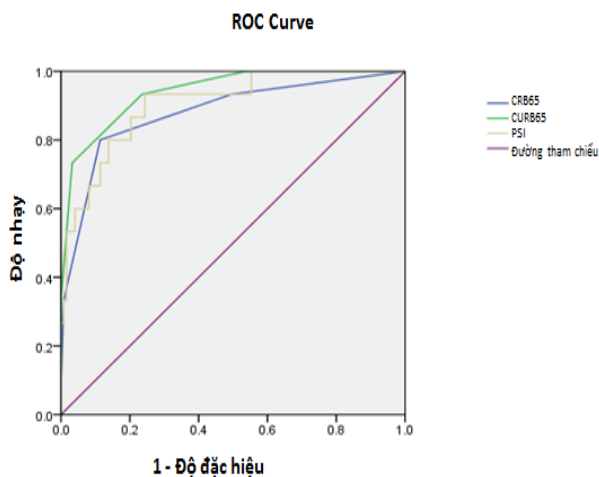
**Bảng 3.16. Các yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân VPMPTCĐ**

Yếu tố	OR	95% CI	p
Nghiện rượu	1,4	0,2-9,3	0,735
Rối loạn ý thức	10,4	1,5-70,8	<b>0,016</b>
Sốc nhiễm khuẩn	19,9	1,9-201,6	<b>0,011</b>
Bạch cầu máu < 4G/L	12,1	1,6-90,8	<b>0,015</b>
Tiểu cầu máu < 100 G/l	0,5	0,04-4,3	0,492
Urê > 7,5 mmol/l	7,1	1,2-42,6	<b>0,032</b>

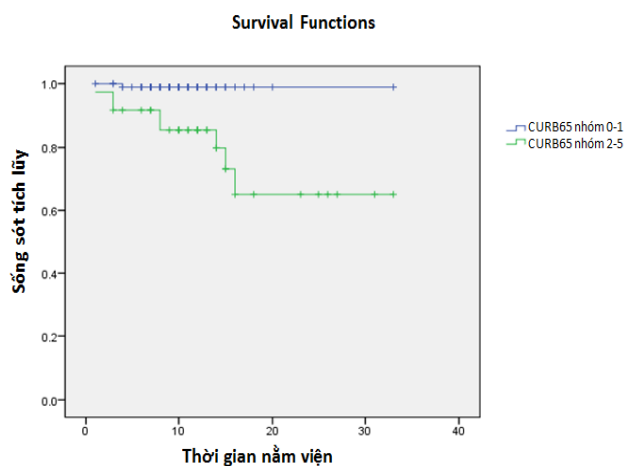
Bạch cầu máu < 4G/L, ure máu > 7,5 mmol/l, sốc nhiễm khuẩn, rối loạn ý thức là các yếu tố nguy cơ gây tử vong với OR theo thứ tự là 12,09; 7,1; 19,86 và

10,44; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (phân tích hồi quy logistic).

**a. Giá trị tiên lượng tử vong của các thang điểm đánh giá mức độ nặng VP**



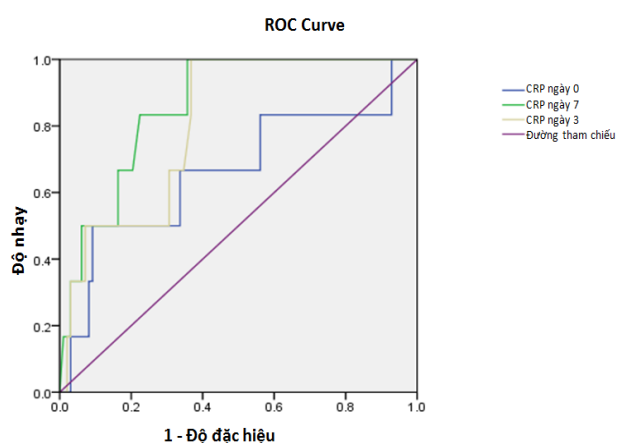
**Biểu đồ 3.7. Giá trị tiên lượng tử vong của CRB65, CURB65 và PSI**



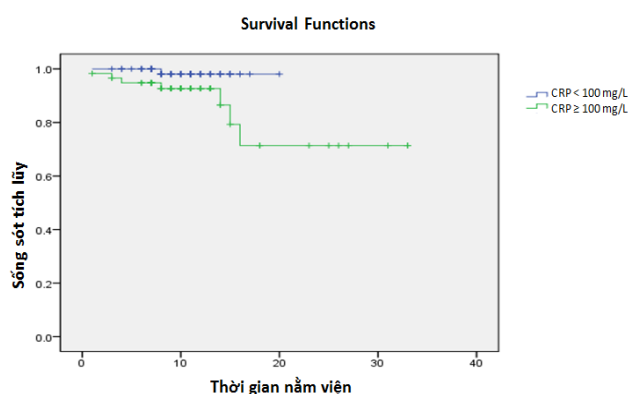
**Biểu đồ 3.8. So sánh tỷ lệ sống sót theo nhóm điểm CURB65**

CURB65 có giá trị tiên lượng tử vong tốt nhất so với PSI và CRB65 (diện tích dưới đường cong : CURB65=0,941; PSI=0,905; CRB65=0,88). Nhóm CURB65 điểm 2-5 điểm có thời gian nằm viện dài hơn so với nhóm 0-1 điểm,  $p=0,001$ .

**b. Giá trị tiên lượng tử vong của CRP**



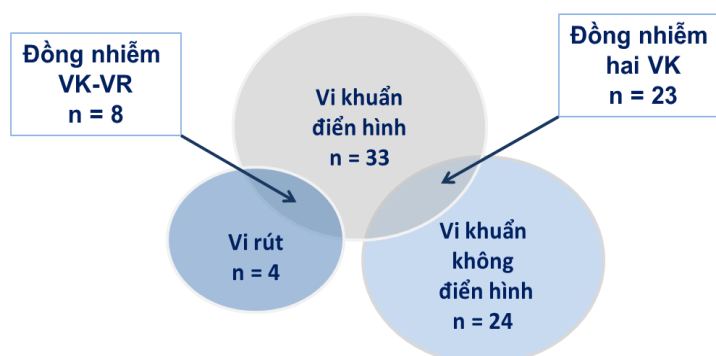
**Biểu đồ 3.9. Giá trị tiên lượng tử vong khi CRP  $\geq 100$ mg/l**



**Biểu đồ 3.10: So sánh tỷ lệ sống sót khi tăng CRP  $\geq 100$ mg/l**

CRP tăng cao  $\geq 100$  mg/L ở ngày thứ 7 có giá trị tiên lượng tử vong tốt nhất so với ngày thứ 3 và ngày đầu tiên. Bệnh nhân khi nhập viện có CRP  $\geq 100$  mg/l có thời gian nằm viện dài hơn so với nhóm có CRP < 100 mg/L, với  $p=0,033$ .

### 3.2. Căn nguyên gây VPMPTCĐ



Biểu đồ 3.13. Căn nguyên vi khuẩn và vi rút phát hiện trong VPMPTCĐ

Bảng 3.20. Căn nguyên vi khuẩn xác định được ở bệnh nhân VPMPTCĐ

Căn nguyên vi khuẩn	n (%)
Không xác định được VK	54 (38)
Nhiễm VK điển hình	31 (21,8)
Nhiễm VK không điển hình	24 (16,9)
Đồng nhiễm	
- 1 VK điển hình + 1 VK không điển hình	19 (13,4)
- 2 VK điển hình	8 (5,7)
- 2 VK điển hình + 1 VK không điển hình	4 (2,8)
- 3 VK điển hình	2 (1,4)
<b>Tổng</b>	<b>142 (100)</b>

\*VK điển hình: là VK Gram dương, Gram âm được phát hiện qua nuôi cấy mẫu bệnh phẩm đường hô hấp hoặc qua xét nghiệm tìm KN phế cầu trong nước tiểu

\*\*VK không điển hình: là VK được phát hiện bằng PCR trong đờm hoặc XN huyết thanh học

Tỷ lệ xác định được VK là 62% (38,7% đơn nhiễm và 23,3% đồng nhiễm).

Bảng 3.21. Tỷ lệ VK phân lập được ở bệnh nhân VPMPTCĐ (trên 142 BN)

Căn nguyên	n (%)	Căn nguyên	n (%)
<i>S. pneumoniae</i>	14 (9,9)	<i>Pseudomonas sp.</i>	2 (1,4)
<i>A. aureus</i>	6 (4,2)	<i>Stenotrophomonas</i>	1 (0,7)
<i>S. anginosus</i>	1 (0,7)	Vi khuẩn không lên men	2 (1,4)
<i>K. pneumoniae</i>	21 (14,8)	<i>M. catarrhalis</i>	9 (6,3)
<i>E. coli</i>	2 (1,4)	<i>L. pneumophila</i>	1 (0,7)
<i>E. cloacea</i>	3 (2,1)	<i>C. psittaci</i>	10 (7,0)
<i>H. influenzae</i>	2 (1,4)	<i>C. pneumoniae</i>	15 (10,6)
<i>A. baumannii</i>	7 (4,9)	<i>M. amphoriforme</i>	6 (4,2)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (2,8)	<i>M. pneumoniae</i>	23 (16,2)
<i>Acinetobacter sp.</i>	5 (3,5)	<i>M. tuberculosis</i>	6 (4,2)



Căn nguyên VK thường gặp nhất trong nhóm VK điển hình là *K. pneumoniae* (14,8%) và *S. pneumoniae* (9,9%), trong nhóm VK không điển hình là *M. pneumoniae* (16,2%) và *C. pneumoniae* (10,6%). Có 2 VK mới được phát hiện lần đầu tiên ở Việt nam là *M. amphoriforme* (4,2%) và *C. psittaci* (7 %).

**Bảng 3.22. So sánh lâm sàng và xét nghiệm theo nhóm căn nguyên**

Triệu chứng và XN	VK âm tính (n=54)	VK điển hình (n=41)	VK không điển hình (n=24)	Đồng nhiễm VK (n=23)	p
Ho	50 (92,6)	39 (95,1)	21 (87,5)	23 (100)	0,31
Khạc đờm	40 (74,1)	32 (78,1)	18 (75)	19 (82,6)	0,95
Khó thở	33 (61,1)	21 (51,2)	10 (41,7)	13 (56,5)	0,53
Đau ngực	29 (53,7)	23 (56,1)	17 (70,8)	12 (52,2)	0,5
Sốt	44 (81,5)	30 (73,2)	22 (91,7)	22 (95,7)	0,2
Rối loạn ý thức	4 (7,4)	6 (14,6)	3 (12,5)	3 (13)	0,7
Đau cơ	15 (27,8)	12 (29,3)	9 (37,5)	11 (47,8)	0,33
<b>Tiêu chảy</b>	<b>2 (3,7)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (16,7)</b>	<b>6 (26,1)</b>	<b>0,001</b>
Hạ HA	2 (3,7)	3 (7,5)	3 (12,5)	4 (18,2)	0,19
BC máu (G/L)	10,4 ± 5,5	11,2 ± 6,9	10,1 ± 4,4	9 ± 3,8	0,12
CRP (mg/dL)	99 ± 99	142 ± 116	136 ± 101	130 ± 109	0,1
Ure máu (mmol/L)	6,3 ± 4,6	6,7 ± 3,2	5,4 ± 3,1	5,9 ± 4,6	0,07
Creatinine (µmol/L)	104 ± 61	107 ± 102	95 ± 24	100 ± 41	0,12

Nhóm nhiễm vi khuẩn không điển hình và đồng nhiễm VK có tỷ lệ bệnh nhân mắc tiêu chảy cao hơn rõ rệt so với 2 nhóm còn lại (p=0,001).

**Bảng 3.23. So sánh hình ảnh tổn thương phổi theo nhóm căn nguyên**

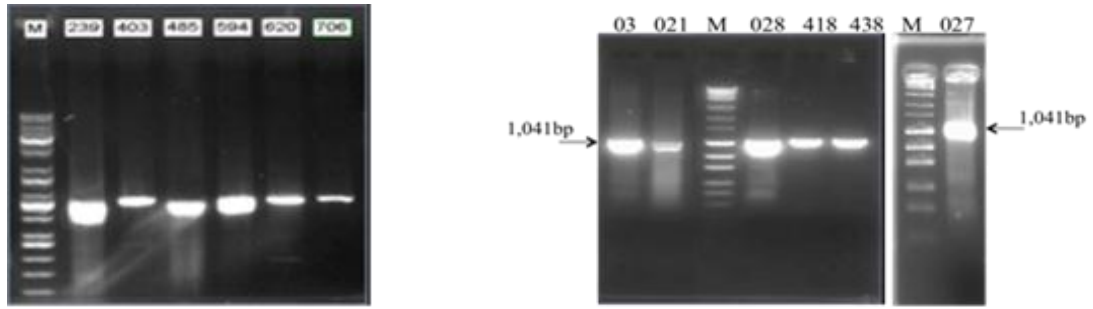
Tổn thương	VK âm tính (n=54)	VK điển hình (n=41)	VK không điển hình (n=24)	Đồng nhiễm VK (n=23)	p
Một thùy	15 (27,8)	22 (53,7)	13 (54,2)	10 (43,5)	0,04
Đa thùy	39 (72,2)	19 (46,3)	11 (45,8)	13 (56,5)	
Tổng	54 (100)	41 (100)	24 (100)	23 (100)	

Có sự khác nhau về tổn thương phổi một thùy và đa thùy ở các nhóm nhiễm VK điển hình, không điển hình, đồng nhiễm VK và VK âm tính, với p<0,05.

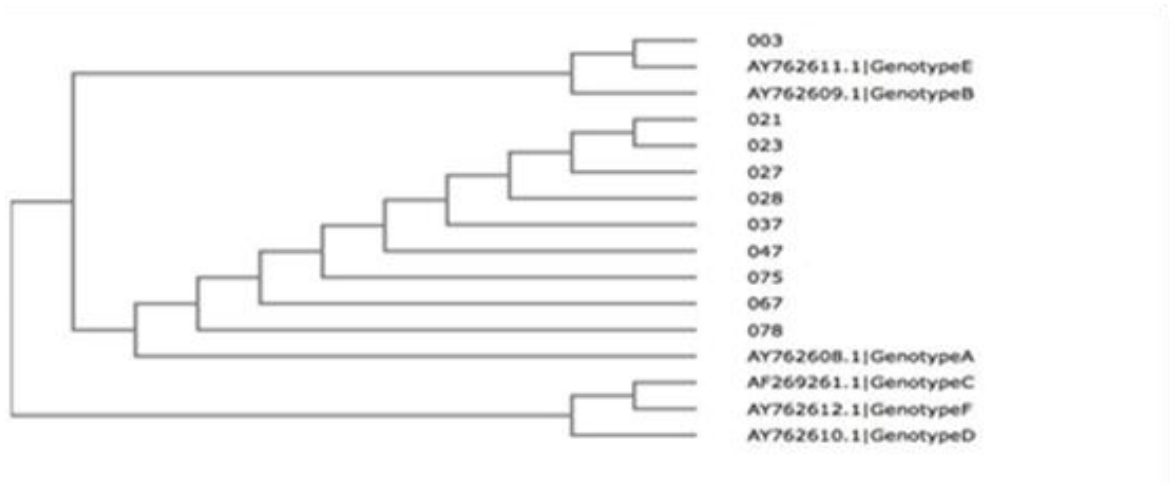
### 3.2.1. Vi khuẩn *C. psittaci* mới phát hiện ở bệnh nhân VPMPTCD

**Bảng 3.24. Một số đặc điểm của bệnh nhân VPMPTCD nhiễm *C. psittaci***

TT	BN	Tiền sử	T bị bệnh	T điều trị	Enzym gan	CN thận	CURB65	TT đa thùy phổi	Kết cục
1	Nữ, 69 tuổi	Không	11 ngày	12 ngày	AST 121 ALT 65	Creat 125 Ure 7,3	2	Thùy giữa, dưới phải	ICU. Tử vong
2	Nam, 48 tuổi	Nghiện rượu	14 ngày	4 ngày	AST 65 ALT 104	Creat 92 Ure 3,6	0	Thùy dưới phải	Ra viện
3	Nam, 70 tuổi	Nghiện rượu ĐTĐ, THA	7 ngày	33 ngày	AST 106 ALT 72	Creat 139 Ure 10,7	2	Thùy giữa, dưới phải	ICU, Ra viện
4	Nam, 63 tuổi	Nghiện rượu	8 ngày	18 ngày	AST 212 ALT 63	Creat 109 Ure 4,1	1	Thùy giữa, dưới phải & trái	ICU, Ra viện
5	Nữ, 56 tuổi	Không	9 ngày	8 ngày	AST 428 ALT 366	Creat 74 Ure 3,0	0	Thùy giữa phải & trái	ICU, Ra viện
6	Nam 76 tuổi	Nghiện rượu	4 ngày	10 ngày	AST 59 ALT 34	Creat 113 Ure 5,9	1	Thùy trên phải	Ra viện
7	Nữ 84 tuổi	Bệnh phổi mạn tính	5 ngày	16 ngày	AST 11 ALT 12	Creat 92 Ure 7,8	2	Thùy trên, dưới phải, TDMP	Ra viện
8	Nam 53 tuổi	Nghiện rượu	8 ngày	13 ngày	AST 257 ALT 188	Creat 105 Ure 4,7	1	Thùy dưới phải	Ra viện
9	Nam 34 tuổi	Nghiện rượu	5 ngày	10 ngày	AST 73 ALT 53	Creat 103 Ure 4,1	0	Thùy dưới phải	Ra viện
10	Nam 76 tuổi	Loét đường tiêu hóa	17 ngày	7 ngày	AST 38 ALT 23	Creat 95 Ure 6,8	0	Thùy dưới trái	Ra viện



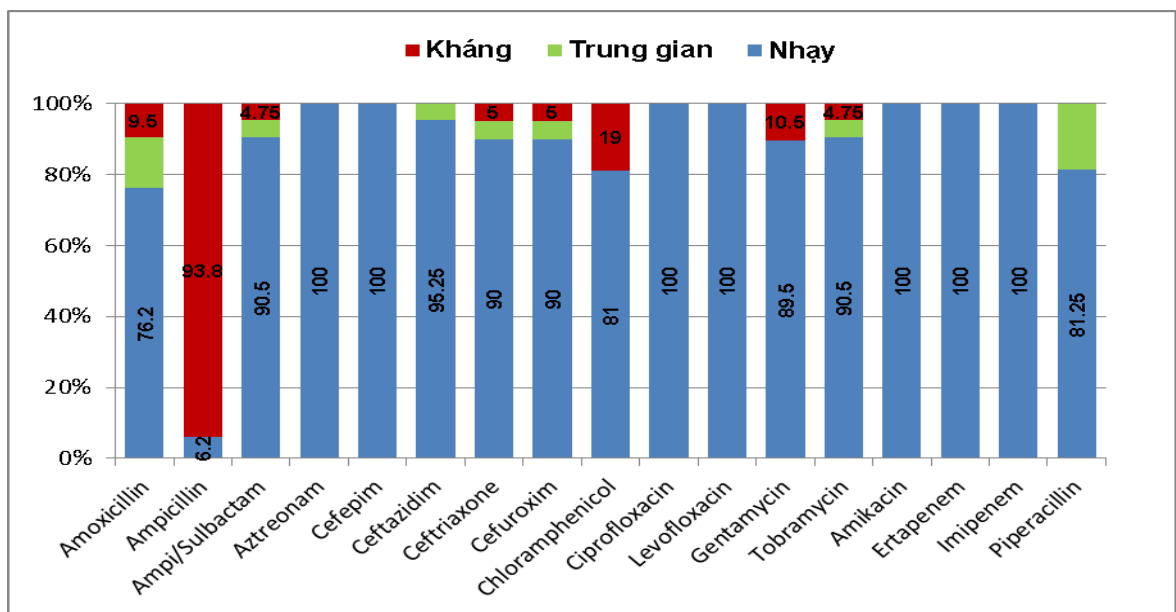
**Hình 3.1. Kết quả điện di phát hiện *C. psittaci* từ mẫu bệnh phẩm đờm**



**Hình 3.2. Sơ đồ cây phát sinh loài của vi khuẩn *C. psittaci***

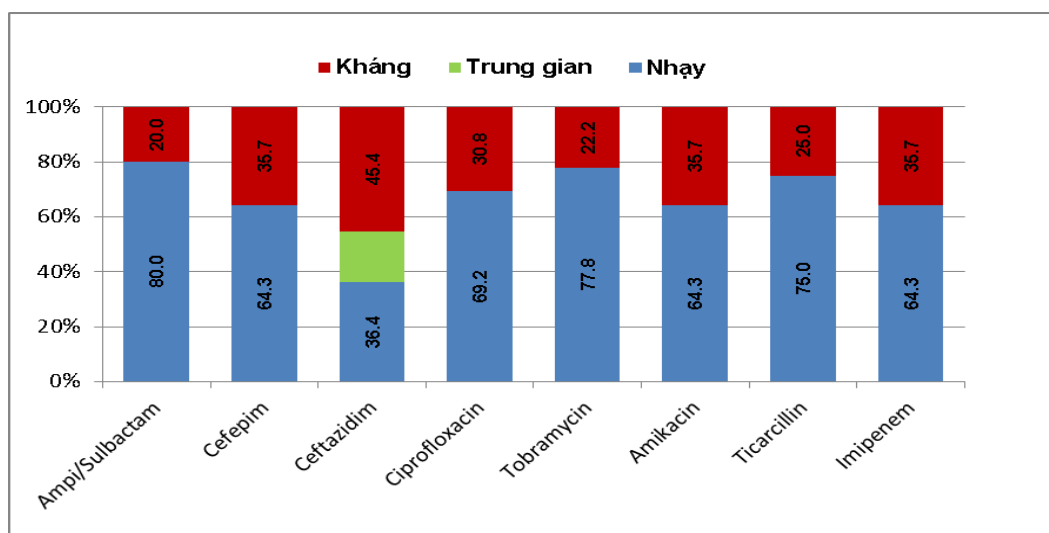
Kết quả sequencing vi khuẩn *C. psittaci* được phát hiện đờm của 10 bệnh nhân VPMPTCĐ cho thấy có 9/10 mẫu Genotype A, 1 mẫu genotype B.

**3.2.2. Mức độ nhạy cảm kháng sinh của một số VK phân lập được**



**Biểu đồ 3.20. Tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh của *K.pneumoniae***

Trong 21 chủng phân lập được, 100% *K. pneumoniae* nhạy với aztreonam, cefepim, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, ertapenem, imipenem; Tỷ lệ nhạy cảm trên 90% với ampicillin/sulbactam, ceftazidim, ceftriaxone và cefuroxim. Có 93,8% số chủng *K. pneumoniae* kháng ampicillin.



**Biểu đồ 3.21. Độ nhạy cảm kháng sinh của *Acinetobacter***

**Biểu đồ 3.21. Tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh của *Acinetobacter* spp.**

Trong số 14 chủng phân lập được, *Acinetobacter* nhạy cao nhất với ampicillin/sulbactam (80%), tiếp theo đến tobramycin (77,8%), ticarcillin (75%). Hơn 1/3 số chủng này đã kháng cefepim, imipenem và ceftazidim.

#### Các kết quả khác:

- **Kháng sinh đồ của 9 chủng *M. catarrhalis*** cho thấy vi khuẩn này còn nhạy cảm với ciprofloxacin, levofloxacin, chloramphenicol với tỷ lệ 7/9 chủng. Có 5/7 chủng nhạy với tazobactam.
- **Kháng sinh đồ của 5 chủng *P. aeruginosa*** cho thấy vi khuẩn này còn nhạy với amikacin, tobramycin, netilmicin, ceftazidim, cefepim, imipenem, piperacillin và ticarcillin với tỷ lệ là 5/5. Có 4/5 chủng nhạy với gentamycin và levofloxacin.
- **Kháng sinh đồ của 6 chủng *S. aureus*** cho thấy VK nhạy với vancomycin, levofloxacin, gentamycin, clindamycin. Có 50% số chủng phân lập được kháng với penicillin và erythromycin.

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và diễn biến của VPMPTCĐ

##### 4.1.1. Đặc điểm lâm sàng của VPMPTCĐ

Các triệu chứng thường gặp của viêm phổi trong nghiên cứu là ho (93,7%), sốt (83,1%), khạc đờm (76,8%), đau ngực (57,5%). Kết quả này tương tự như kết quả của Nguyễn Thanh Hồi và CS (2005) tại khoa Hô hấp bệnh viện Bạch Mai. Khi so sánh các triệu chứng lâm sàng theo các thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh như CURB65, PSI kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có khó thở, rối loạn ý thức, đau đầu, tiêu chảy, tụt huyết áp cao hơn có ý nghĩa ở nhóm CURB65 điểm 2-5 so với nhóm 0-1, ở nhóm PSI (IV-V) cao hơn so với PSI (I-II).

Như vậy, các biểu hiện ngoài phổi như rối loạn ý thức, đau đầu, đau cơ, tiêu chảy cũng là những biểu hiện liên quan đến tình trạng nặng của bệnh, cần được lưu ý ngay từ khi bệnh nhân nhập viện để quyết định khoa điều trị nội trú thích hợp.

##### 4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị trung bình của hồng cầu, tiểu cầu giảm dần theo thang điểm PSI, thấp nhất ở nhóm PSI (IV-V). Ngược lại, giá trị trung bình của urê, creatinine, CRP, glucose và enzym gan lại tăng cao nhất ở nhóm PSI (IV-V), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (bảng 3.11). Cũng tương tự có nhận xét như vậy đối với nhóm CURB65.

Trong nhóm viêm phổi nặng, 85,7% bệnh nhân có tổn thương phổi lan tỏa ở nhiều hơn một thùy phổi, tràn dịch màng phổi gặp ở 8,5% số bệnh nhân VPMPTCĐ.

##### 4.1.3. Các yếu tố tiên lượng của VPMPTCĐ

- *Giá trị tiên lượng của CRP*

Trong nghiên cứu này, giá trị trung bình của CRP ở nhóm VP nặng cao hơn rõ rệt so với VP không nặng. Ở nhóm CURB65 điểm 0-1, nồng độ trung bình của CRP là 105,3 mg/L thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ CRP ở nhóm CURB65 điểm 2-5 với  $p < 0,05$ . Hohenthal U. và cộng sự cho thấy, có sự tăng cao rõ rệt nồng độ CRP lúc nhập viện ở nhóm bệnh nhân viêm phổi PSI (III-V) so với PSI(I-II) và nồng độ CRP ở ngày thứ 4 sau nhập viện liên quan rõ rệt với biến chứng của viêm phổi. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, với ngưỡng cắt CRP  $\geq 100$  mg/L, giá trị CRP ngày thứ 7 có ý nghĩa

tiên lượng tử vong tốt nhất (với diện tích dưới đường cong là 0,861. Các bệnh nhân có CRP  $\geq$  100 mg/L có thời gian nằm viện dài ngày hơn và có khả năng sống sót thấp hơn so với nhóm có CRP < 100mg/L.

- *Các yếu tố liên quan đến tử vong và giá trị tiên lượng tử vong của các thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh*

Các yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân VP gồm sốc nhiễm khuẩn, rối loạn ý thức, bạch cầu máu < 4G/L, urê máu > 7,5 mmol/l với nguy cơ lần lượt là 19,86 lần; 12,09 lần; 10,44 lần và 7,1 lần. Sốc nhiễm khuẩn lúc nhập viện là yếu tố nguy cơ gây tử vong đã được nói tới trong nhiều nghiên cứu về VP nặng. Nghiên cứu của Akihiro Yoshimoto cho thấy, sốc nhiễm khuẩn khi nhập viện và urê máu > 30 mg/dl là yếu tố nguy cơ gây tử vong ở các bệnh nhân VP nặng nhập viện tại Khoa Điều trị tích cực.

So sánh giá trị tiên lượng tử vong của các thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh chúng tôi nhận thấy, CURB65 có giá trị tiên lượng tử vong tốt nhất so với CRB65 và PSI với diện tích dưới đường cong là 0,941 (biểu đồ 3.7). Như vậy CURB65 nên được ứng dụng trong thực hành để tiên lượng bệnh nhân VP.

## **4.2. Căn nguyên gây VPMPTCĐ và tính nhạy cảm kháng sinh**

### **4.2.1. Căn nguyên vi khuẩn gây VPMPTCĐ**

Nghiên cứu của chúng tôi có lẽ là một trong số rất ít các nghiên cứu ở Việt Nam sử dụng đồng thời các kỹ thuật xét nghiệm để tìm căn nguyên gây VPMPTCĐ, do vậy tỷ lệ bệnh nhân phát hiện được căn nguyên vi khuẩn đạt khá cao (62%). Trong khi đó, nếu chỉ dùng kỹ thuật nuôi cấy đơn thuần thì tỷ lệ phát hiện căn nguyên trong nghiên cứu này chỉ đạt được 40,1%. Nghiên cứu hồi cứu của Trịnh Trung Hiếu và CS. tại 10 bệnh viện ở Việt Nam năm 2011 cho thấy, có 339 bệnh nhân (52,2%) được làm xét nghiệm nuôi cấy tìm căn nguyên gây bệnh và chỉ có 47,2% trong số đó phân lập được căn nguyên gây bệnh. Ngoài ra, với các kỹ thuật được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ xác định được vi khuẩn không điển hình cũng tăng lên đáng kể (33,1% bệnh nhân), trong đó 16,9% nhiễm đơn thuần và 16,2% đồng nhiễm vi khuẩn. Kết quả này cao hơn so với các nghiên cứu khác ở khu vực châu Á: Nhật (13%), Hàn Quốc (16%), Đài Loan (22%), Trung Quốc (16%), Thailand (9%), Malaysia (13%), Singapore (7%). Phần lớn bệnh nhân nhiễm vi khuẩn không điển hình trong nghiên cứu của chúng tôi, đặc biệt là nhiễm

*M. pneumoniae*, gặp ở nhóm tuổi từ 18-45 tuổi (16/23 bệnh nhân), điểm CURB65  $\leq$  2 (46/47 bệnh nhân).

Vi khuẩn Gram Dương gây VPMPTCĐ được xác định trong nghiên cứu này là *S. pneumoniae* (10%), *S. aureus* (4,3%) và *S. anginosus* (0,7%). Phần lớn các trường hợp nhiễm *S. pneumoniae* đều được xác định bằng kỹ thuật tìm kháng nguyên phế cầu trong nước tiểu. Viêm phổi do vi khuẩn Gram Âm trong nghiên cứu của chúng tôi gặp với tỷ lệ khá cao (41,4%). Trong đó, hay gặp nhất là *K. pneumoniae* (15%), tiếp đến là vi khuẩn nhóm *Acinetobacter* (gồm 5% *A. baumannii* và 3,6% các *Acinetobacter* khác), *M. catarrhalis* (6,4%), *P. aeruginosa* (2,9%), *E. coli* (1,4%), *H. influenzae* (1,4%). Tỷ lệ VPMPTCĐ do *K. pneumoniae* đang ngày càng gia tăng tại một số nước châu Á như Malaysia, Singapore (23%), Thái Lan (13-18%), khu vực châu Á Thái Bình Dương (15%).

### ***Căn nguyên vi khuẩn mới được phát hiện ở Việt Nam***

Trong nghiên cứu này, hai vi khuẩn mới được phát hiện lần đầu tiên tại Việt Nam là *Chlamydia psittaci* và *Mycoplasma amphoriforme* với tỷ lệ 7% và 4,1% bệnh nhân. *M. amphoriforme* được cho là căn nguyên mới gây nhiễm trùng đường hô hấp, được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1999 ở một bệnh nhân bị suy giảm kháng thể tiên phát kèm theo viêm phế quản mạn. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện được 6 bệnh nhân có nhiễm *M. amphoriforme* trong bệnh phẩm đờm. Có 2/6 bệnh nhân có sốc nhiễm khuẩn nặng, giảm tiểu cầu, bạch cầu nặng và tử vong sau đó. Một trong hai bệnh nhân này ngoài nhiễm *M. amphoriforme* còn phát hiện nhiễm phối hợp với *K. pneumoniae*. Bệnh nhân này có suy thận nặng, tiểu cầu còn 3 G/L và tổn thương nhiều thùy phổi.

*C. psittaci* là vi khuẩn tồn tại và gây bệnh ở nhiều loại chim, đặc biệt là vịt, có thể lây truyền sang người. Ở Đông Nam Á chỉ có một vài nghiên cứu báo cáo trường hợp vi khuẩn này gây bệnh ở chim tại Philippine, gây bệnh ở người tại Singapore. Ở Việt Nam hiện cũng chưa có số liệu về tỷ lệ mắc bệnh này. Nghiên cứu của chúng tôi đã phát hiện 10/142 bệnh nhân (7%) nhiễm *C. psittaci*, trong đó có 7 bệnh nhân nhiễm đơn thuần và 3 nhiễm phối hợp với vi khuẩn khác (2 với *Acinetobacter spp.*, 1 với *E. cloacea*). Kết quả giải trình tự gen cho thấy 9/10 bệnh nhân (90%) là genotype A, gợi ý ổ chứa vi khuẩn có thể là các loại chim. Có 1/10 BN mang genotype E/B. Genotype này gần đây mới chỉ được phát hiện thấy ở vịt, đã có báo cáo về các trường hợp mắc genotype này ở người tại châu Âu.

#### **4.2.2. Đồng nhiễm các căn nguyên trong VPMPTCĐ**

Trong nghiên cứu này, có 19,1% số bệnh nhân đồng nhiễm hai VK, 4,2% nhiễm 3 loại VK. Trong số 14 bệnh nhân nhiễm phế cầu có 7 bệnh nhân (50%) đồng nhiễm phế cầu với 1 loại VK khác. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hôi cho thấy, có 21,1% số bệnh nhân VPMPTCĐ có nhiễm phối hợp hai VK khi nuôi cấy bệnh phẩm đờm. Nghiên cứu của Luchsinger V. cho thấy, 50% số bệnh nhân nhiễm phế cầu có đồng nhiễm với các VK khác.

Tỷ lệ vi rút được phát hiện thấy từ bệnh phẩm ngoáy mũi họng trong nghiên cứu này là 12/142 (8,4%) bệnh nhân. Trong số này, có 8 bệnh nhân có đồng nhiễm vi rút với VK điển hình, không có trường hợp nào đồng nhiễm với VK không điển hình. Các vi rút mới được phát hiện thấy trong nghiên cứu này gồm Piconavirus (2,1%), Bocavirus (0,7%), Metapneumovirus (1,4%). Nghiên cứu cho thấy có 6 bệnh nhân (4,2%) bị đồng nhiễm với vi khuẩn lao với 1 vi khuẩn khác gây VPMPTCĐ.

#### **4.3.5. Tính nhạy cảm kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập được**

Trong số 21 chủng *K. pneumoniae* được phân lập, 100% số chủng còn nhạy với aztreonam, cefepim, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, ertapenem. Tỷ lệ nhạy cảm vẫn đạt trên 90% với nhóm cephalosporin thế hệ 3 (ceftazidim, ceftriaxone) và ampicillin/sulbactam. Đối với các chủng *Acinetobacter* phân lập được, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nhạy cảm với kháng sinh đã giảm nhiều, có 35,7% số chủng đã kháng lại imipenem và amikacin, tỷ lệ kháng với cephalosporin thế hệ 3 cũng dao động từ 35,7-45,4%.

Trong số 9 chủng *M. catarrhalis* phân lập được, chúng tôi thấy VK này còn nhạy với ciprofloxacin, levofloxacin và chloramphenicol. Có 4/8 chủng kháng với erythromycin và trung gian với cotrimoxazol. Các nghiên cứu khác cho thấy, đã có một tỷ lệ lớn *M. catarrhalis* đã kháng lại với Amoxicillin. Cả 5 chủng *P. aeruginosa* phân lập được còn nhạy hoàn toàn với nhóm aminosid, imipenem, ceftazidim, cefepime, piperacillin và ticarcillin.

### **KẾT LUẬN**

#### **1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và diễn biến của VPMPTCĐ:**

- Triệu chứng lâm sàng thường gặp trong VPMPTCĐ là ho (93,66%), sốt (83,1%), khạc đờm (76,76%), rét run (62,14%), đau ngực (57,45%).
- Trong VP nặng thường có khó thở, rối loạn ý thức, tiêu chảy, đau bụng và tụt huyết áp; bạch cầu, tiểu cầu thấp hơn và CRP, urê, glucose AST, ALT cao hơn có ý nghĩa so với nhóm VP không nặng.



- Các yếu tố liên quan đến tử vong gồm bạch cầu máu dưới 4G/L, ure máu trên 7,5 mmol/l, sốc nhiễm khuẩn, rối loạn ý thức. CURB65 có giá trị tiên lượng tử vong tốt nhất so với PSI và CRB65. CRP tăng cao  $\geq 100$  mg/L ở ngày thứ 7 có giá trị tiên lượng tử vong tốt nhất so với khi nhập viện và ngày 3.

## 2. Căn nguyên gây VPMPTCĐ:

- Tỷ lệ xác định được VK là 62% (38,7% đơn nhiễm; 23,3% đồng nhiễm); 33,1% nhiễm VK không điển hình. Tỷ lệ phát hiện được vi rút là 8,4%.
- Có 2 VK mới được phát hiện lần đầu tiên ở Việt nam là *M. amphoriforme* (4,2%) và *C. psittaci* (7 %). Với *C. psittaci*, thường gặp là genotype A.
- Căn nguyên VK thường gặp nhất gây VPMPTCĐ là *M. pneumoniae* (16,2%), *K. pneumoniae* (14,8%), *C. pneumoniae* (10,6%), *S. pneumoniae* (9,9%).
- Tính nhạy cảm kháng sinh:
  - + *K. pneumoniae* nhạy với aztreonam, cefepim, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, ertapenem, imipenem (100%), ampicillin/sulbactam và các cephalosporin thế hệ 3 (>90%).
  - + *M. catarrhalis* nhạy cảm với ciprofloxacin, levofloxacin, chloramphenicol (7/9 chủng).
  - + 100% *P. aeruginosa* còn nhạy với amikacin, tobramycin, neltimycin, ceftazidim, cefepim, imipenem, piperacillin và ticarcillin.
  - + 100% tụ cầu nhạy với vancomycin, levofloxacin, gentamycin, clindamycin.

## KIẾN NGHỊ

1. Thang điểm CURB65 nên được áp dụng để tiên lượng tử vong trong VPMPTCĐ. Nên làm CRP ở các ngày thứ 3 và thứ 7 sau điều trị VPMPTCĐ để đánh giá và tiên lượng bệnh.
2. Trong phác đồ điều trị VPMPTCĐ nên phối hợp hai kháng sinh, trong đó có 1 kháng sinh có tác dụng với vi khuẩn không điển hình. Hiện tại vẫn có thể sử dụng cephalosporin thế hệ 3 để điều trị các trường hợp VPMPTCĐ do *K. pneumoniae* do tỷ lệ nhạy cảm với các kháng sinh này còn khá cao.
3. Cần có thêm các nghiên cứu tìm hiểu về căn nguyên vi khuẩn *C. psittaci* và *M. amphoriform* gây VPMPTCĐ ở Việt Nam và tìm hiểu cơ chế lây truyền của loại vi khuẩn này sang người.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

1. Tạ Thị Diệu Ngan, Sherine Thomas, Mattias Larsson, Peter Horby, Nguyen Ngoc Diep, Vu Quoc Dat, Nguyen Vu Trung, Nguyen Hong Ha, H. Rogier van Doorn, Nguyen Van Kinh, Heiman F.L. Wertheim. (2012), “First report of human psittacosis in Vietnam”, *Journal of infection*, May 2012, Volume 66, Issue 5, 461-464.
2. Tạ Thị Diệu Ngân, Nguyễn Văn Kính, Nguyễn Vũ Trung (2013), “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi mắc phải tại cộng đồng”, *Tạp chí Y học thực hành* (881), số 10, 2013:39-41.
3. Tạ Thị Diệu Ngân, Vũ Quốc Đạt, Nguyễn Vũ Trung, Nguyễn Thị Bích Vân, Trần Bùi Quang Dương, Behzad Nadjm, Heiman Wertheim, Nguyễn Văn Kính (2015), “Vai trò của CRP trong đánh giá mức độ nặng và nguy cơ tử vong của bệnh nhân viêm phổi mắc phải tại cộng đồng”, *Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam*, số 1 (9), 2015:43-47.
4. Tạ Thị Diệu Ngân, Behzad Nadjm, Nguyễn Vũ Trung, Đào Tuyết Trinh, Nguyễn Ngọc Diệp, Heiman Wertheim & Nguyễn Văn Kính (2015), “Căn nguyên vi khuẩn gây viêm phổi mắc phải tại cộng đồng ở bệnh nhân người lớn tại Hà Nội (2011-2013)”, *Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam*, số 2 (10), 2015:58-62.

Công trình được hoàn thành tại:  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Nguyễn Văn Kính**
- 2. PGS.TS. Nguyễn Vũ Trung**

**Phản biện 1:**

**Phản biện 2:**

**Phản biện 3:**

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Trường, tại Trường Đại học Y Hà Nội

Vào hồi.....giờ.....ngày.....tháng.....năm 2016

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- 1. Thư viện Quốc gia Việt Nam**
- 2. Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội**
- 3. Viện Thông tin Y học Trung ương**

MINISTRY OF EDUCATION

MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

TA THI DIEU NGAN

**CLINICAL, PARACLINICAL AND  
AETIOLOGY OF  
COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

**Field of study: Infectious and Tropical Diseases**

**Code: 62720153**

**RESUME OF THE THESIS**

**HANOI - 2016**

## 1. INTRODUCTION

Community acquired pneumonia (CAP) is a common disease and remains a major health problem leading to significant morbidity and mortality worldwide. It has been reported that the incidence of CAP increases with age and in patients who have underlying diseases such as chronic obstructive lung disease, diabetes mellitus, renal insufficiency, congestive heart failure, chronic liver disease and malignancy. These individuals are at risk of infection with antimicrobial resistant or a variety of newly identified or previously unrecognized pathogens. Therefore, diagnosis and treatment of CAP are still challenging for clinicians.

In Viet Nam, there is little data concerning the etiology of CAP. In most health care facilities there are few resources for routine microbiological testing and little systematic research has been performed. Choice of appropriable antibiotics for CAP treatment depends on the etiologies, antimicrobial susceptibilities, risk factors and severity of CAP. So initial treatment is empirical. Knowledge of pathogen patterns causing CAP is therefore crucial. Based on this data, clinicians have more knowledge and experience to narrow the pathogens and choose the appropriate antibiotics for CAP management.

This prospective study “*Clinical, paraclinical and aetiology of community-acquired pneumonia*” was conducted with aims to:

1. Describe the clinical, paraclinical characteristic and the progress of community-acquired pneumonia (CAP).
2. Identify the aetiology of CAP and the antimicrobial susceptibility of isolated pathogens.

## 2. RATIONALE

- The study results provided valuable data concerning clinical and paraclinical characteristics of CAP, distribution of the etiological pathogens in CAP, antibiotic resistance of the isolated agents, validation of some prognostic factors and risk factors associated with mortality in CAP.
- The study employed a wide range of diagnostic tools to identify the pathogens causing CAP, used advanced techniques such as PCR and sequencing to determine the atypical pathogens in CAP.
- Especially, two new pathogens were found in this study: *C. psittaci* và *M. amphoriforme*; hence, added new etiologies of CAP in Viet Nam to Vietnamese medical literature.

### **3. PRACTICAL APPLICATION OF THIS STUDY**

This study provided important and necessary information for clinical practice. Based on the information, clinicians have scientific evidence to narrow the pathogens causing CAP and to choose the appropriate antibiotic for treatment.

### **4. THESIS STRUCTURE**

The structure of the thesis includes 122 pages: introduction 2 pages, literature review 35 pages, material and method 23 pages, results 33 pages, discussion 26 pages, conclusion 2 pages, proposal 1 page. There are 27 tables, 19 figures, 2 diagrams, 3 pictures, 132 references (8 Vietnamese references, 1 French reference, 123 English references).

## **CHAPTER 1**

### **LITERATURE REVIEW**

#### **1.1. Definition**

Community-acquired pneumoniae (CAP) is defined as an acute pulmonary infection in a patient who is not hospitalized or living in a long-term care facility 14 or more days before presentation. This term is used to differentiate community acquired pneumoniae from hospital-acquired pneumoniae (HAP).

#### **1.2. Aetiologies of community-acquired pneumoniae**

##### **1.2.1. Bacteria**

In adults, CAP was caused by a variety of bacteria. *S. pneumoniae* is the most frequently isolated pathogen, followed by *Hemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Staphylococcus aureus* is frequently isolated in patients with COPD, ventilated patients and especially, in patients after influenza infection. The “atypical” organisms, include *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, and *Legionella pneumophila* are being increasingly more common. The distribution of bacterial aetiologies in CAP differs among regions and modes of management: outpatient management, non-ICU admission or ICU admission. The incidence of CAP caused by Gram-negative bacteria (include *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, and *Burkholderia pseudomallei*) is increasing, especially in Asian region.

### 1.2.2. Viruses

Viruses are also recognised as important causes of CAP in children as well as in adult. Recent studies concerning the aetiology of CAP showed that viral causes can be detected in 15-56% of CAP patients. The predominant viral causes of CAP are Influenza A, respiratory syncytial virus (RSV), followed by adenovirus, parainfluenza type 1,2,3 and influenza B.

### 1.3. Risk factors of CAP

The risk factors found to be associated with CAP are smoking, alcohol abuse, and low BMI. Comorbidities are also found to be risk factors for CAP. COPD is the highest risk associated with CAP: the risk for CAP in patients with COPD increases two-fold to four-fold compared to that in healthy people - followed by cardiovascular diseases, heart failure, diabetes, liver diseases and cancer. Some drugs are recognized to be risk factors for CAP, such as corticosteroids, H2-blockers, and especially proton pump inhibitors (PPIs).

### 1.4. Diagnosis of CAP

#### 1.4.1. Clinical diagnosis

New infiltration on chest radiology and at least one of the following manifestations of an acute respiratory tract illness: cough, sputum production, dyspnea, fever (body temperature  $>38^{\circ}\text{C}$ ) or hypothermia (body temperature  $<36^{\circ}\text{C}$ ), lung crackles, consolidation on examination (decreased fremitus, dull percussion, decreased or absent vesicular sounds).

#### 1.4.2. Diagnosis of severe pneumoniae

According to the consensus guideline between American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America 2007, severe CAP is diagnosed if the patient has at least 3 minor criteria and/or at least 1 major criteria:

- **Minor criteria:** Respiratory rate  $\geq 30$  breaths/min;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ratio  $\leq 250$ ; Multilobar infiltrates; Confusion/disorientation; Uremia (BUN level  $\geq 20$  mg/dL); Leukopenia (WBC count  $< 4000$  cells/ $\text{mm}^3$ ); Thrombocytopenia (platelet count  $< 100,000$  cells/ $\text{mm}^3$ ); Hypothermia (core temperature  $< 36^{\circ}\text{C}$ ); Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation
- **Major criteria:** Invasive mechanical ventilation; Septic shock with the need for vasopressors

### ***1.4.3. Diagnosis of etiology***

- Techniques for direct diagnosis: Gram stain, culture (sputum, blood, pleural fluid), PCR to detect DNA or RNA of viruses/bacteria.
- Techniques for indirect diagnosis: immunologic techniques to identify antigens or antibodies of bacteria/viruses in the clinical specimens.

### ***1.4.4. The predictive scores for assessing severity of CAP***

In clinical practice, assessing the severity of CAP is crucial because it guides patient stratification and appropriate modes of admission. An appropriate mode of admission for CAP patients favors the choice of antimicrobial agents and treatment cost. Some tools such as Pneumonia Severity Index (PSI), CURB-65, and CRB-65 have been suggested to evaluate the severity and prognosis of CAP. These tools have been validated in some settings and can be used in practice.

## **1.5. Overview of CAP research**

After the guideline for diagnosis and management of CAP developed by American Thoracic Society was published in 2001, most study have focused on assessment of severity, status of antibiotic resistance, and effectiveness of new antibiotics in the treatment of CAP.

In Viet Nam, research on CAP has been conducted for a long time. Most of them focused on the clinical presentation and etiology of CAP. However, microbiological testing for etiologic diagnosis of CAP is vary, pricy, and not always available in many healthcare centers. Therefore, in those studies, most pathogens were identified only by sputum culture and the proportion of successful identification was low. Moreover, serology was rarely used for etiologic diagnosis of CAP during hospitalization because it required paired sera to compaire the antibody titers between acute and convalescent phase. Recently, some studies in Nguyen Tri Phuong hospital have been conducted to explore distribution and antimicrobial susceptibility of isolated pathogens in CAP. These data have contributed to the overall data of Asian Network Surveillance of Resistant Pathogens.



## CHAPTER 2

### MATERIAL AND METHODS

#### 2.1. Materials

##### 2.1.1. *Inclusion criteria*

- Patients > 18 years old, admitted to hospital during first 36h. and is not hospitalized or residing in a long-term-care facility within 14 days before the onset of symptoms.
- Patient meets the criteria of pneumonia: A new infiltrate on chest radiograph and the presence of one or more of the following acute respiratory signs or symptoms: cough, purulent airway secretion (yellow sputum), dyspnea, fever ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) or hypothermia ( $< 36^{\circ}\text{C}$ ), auscultatory findings of abnormal breath sounds and rales.
- Informed consent to participate in the study is provided.

##### 2.1.2. *Exclusion criteria*

- HIV patients.
- Known active tuberculosis or current treatment for tuberculosis.
- Pulmonary edema, pulmonary embolism or infarction.

#### 2.2. Duration of the study and study sites

- The study was done at the National Hospital for Tropical Diseases, Dong Da Hospital and Duc Giang Hospital.
- Duration to enroll patients: from February 2011 to February 2013.

#### 2.3. Methods

**2.3.1. *Study design:*** Prospective study, descriptive case series of patients with CAP

##### 2.3.2. *Sample size:*

To make sure that the sample size of this study was enough for analysis, we use the WHO' sample size for calculating the minimum sample:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{1-P}{\varepsilon^2 P}$$

n: sample size;  $\alpha = 0,05$ ;  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ ;  $\varepsilon$  = relative precision (0,25)

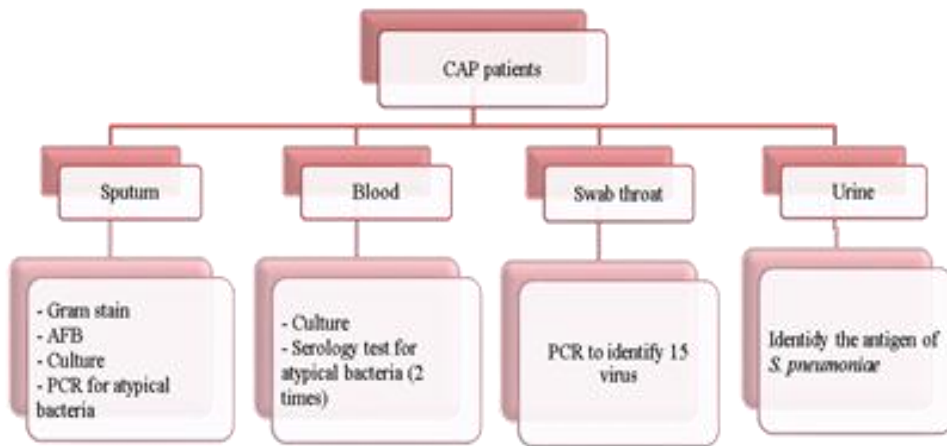
p: expected proportion of patients able to detect pathogens (40%)

With the design effect  $k = 1,5$ , we intended to enroll 140 patients for this study.

During implementation, we have enrolled 142 patients in our study.

### 2.3.3. Laboratory tests to identify the aetiology of CAP

The specimens were collected from all 3 hospitals and sent to the laboratory of National Hospital for Tropical Diseases (NHTD). Each patient was collected all the samples at the same time: sputum, blood, throat swabs and urine (Figure 2.1)



**Figure 2.1. Type of specimens and diagnostic tests to identify the aetiology of CAP**

All the techniques to identify the aetiology of CAP were processed by the staffs who are working at the laboratory of NHTD and the Oxford University Clinical Research Unit in Ha Noi.

#### \* *Laboratory tests*

- Primary culture must be **semi-quantitative** to assess the approximate amount of bacteria in the specimen.
- Real-time PCR was used to identify atypical bacteria in sputum or tracheal aspiration: *M. pneumoniae*, *M. amphoriforme*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *L. pneumophila*, *L. longbeacheae*.
- Real time RT-PCR was used to identify viruses in throat swabs: *Adenovirus*, *Coronavirus 229E/NL63*, *Metapneumovirus*, *Parainfluenza virus* (type 1, 2, 3, 4), *Parechovirus*, *Enterovirus*, *Bocavirus*, *Influenza virus* (A and B), *Respiratory syncytial virus* (A and B), *Rhinovirus A-C*, *Coronavirus OC43/HKU1*.
- Urine was tested for *Streptococcus pneumoniae* antigen with Alere Binax NOW<sup>®</sup> *Streptococcus pneumoniae* rapid test; Alere, USA.

- ELISA test to confirm the increasing of antibody title in 2 sera which were taken at the first day after diagnosis and 7-10 days thereafter for *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae*.
- Antimicrobial susceptibility was tested by the disk diffusion method and interpretations were made according to the guidelines of the CLSI 2013.
- Sequencing was used to confirm the new bacteria: *C. psittaci*.

**\*A bacteria causing pneumonia was considered definite if one of the following criteria was met:**

- Positive bacterial culture in a sample from the lower respiratory tract;
- Positive *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine;
- Seroconversion with a four-fold increase in IgG titre or elevated serum level of IgM against *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydomphila pneumoniae*;
- PCR positive with atypical bacteria of a sample from the lower respiratory tract.

**\* The probable virus causing CAP was considered definite** if PCR test of samples from nasopharyngeal swabs was positive with aforementioned viruses.

## **2.4. Outcomes**

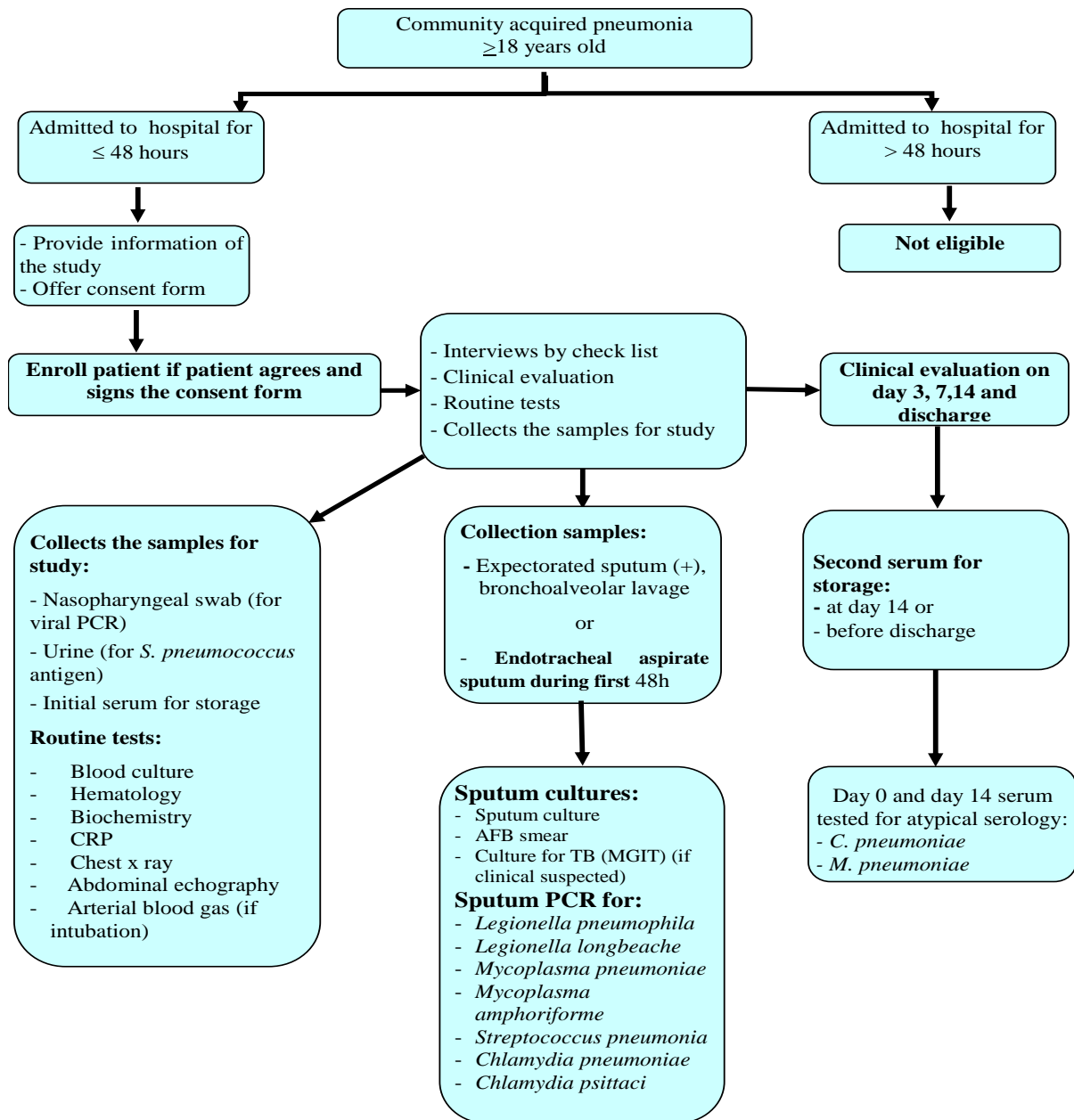
### **2.4.1. Clinical and paraclinical characteristics of CAP**

- Clinical and paraclinical characteristics among patient groups stratified by age ( $\geq 65$  years and  $< 65$  years), non-severe and severe CAP, and by prognostic scoring systems (PSI and CURB65).
- Clinical progress (proportion of patients with clinical stability on day 3, day 7 and day 14), evaluation the prognostic factors for mortality in CAP patients.

### **2.4.2. Aetiology of CAP and antimicrobial susceptibility**

- To assess the causative microbial spectrum in CAP patients.
- To compare the proportion of typical and atypical aetiologies by age groups and severity.
- To compare the clinical presentations and laboratory investigations between different aetiology groups.
- To identify the new bacteria causing CAP.
- The prevalence of antibiotic resistance among isolated etiology

## Evaluation at day 0 (the date of admission to the study hospital)



**Figure 2.2. Study procedure**

### Clinical evaluation on day 3, 7, 14 and at discharge

**Improvement:** Clinical stability, no antibiotics added or replaced in the antibiotic regimen.

**No improvement:** Clinical signs and laboratory tests not changed compared to day 0.

**Failure:** Clinical signs worsened or not improved after treatment **or** new severe conditions **or** Antibiotic regimen modified due to resistance of the isolated pathogens.

## 2.5. Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using Stata 12. Variables were tested for statistical difference by chi-square test or Kruskal Wallis test. Multivariate logistic regression model was used to determine risk factors for mortality in CAP. Length of stay and cumulative survival were tested by Kaplan Meier survival curve. For all analyses, a p-value < 0.05 was considered to be statistically significant.

## 2.6. Ethical consideration

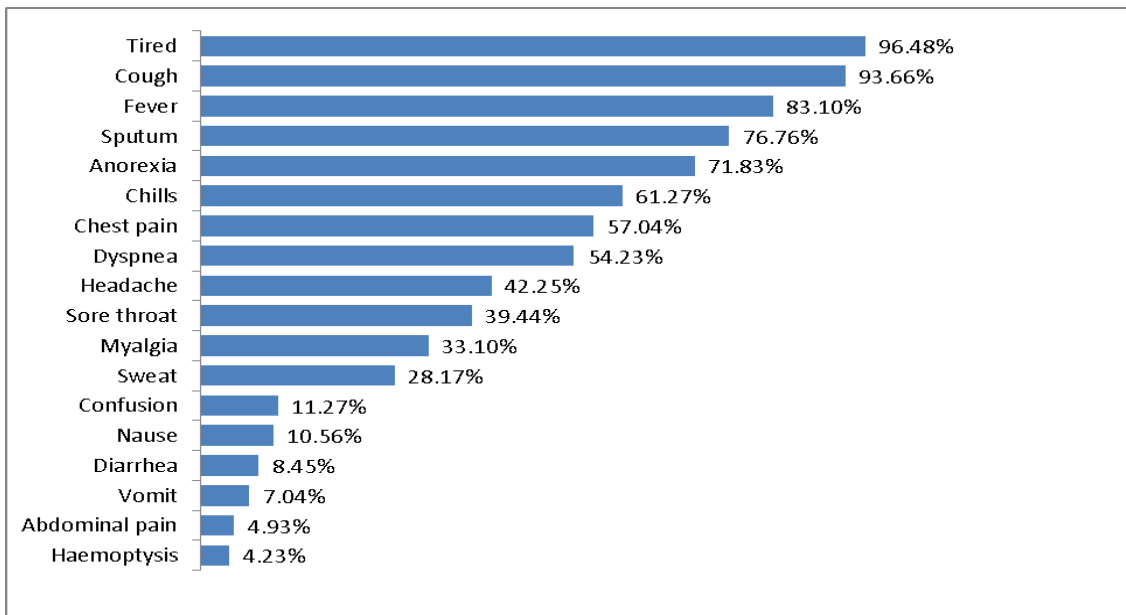
The protocol was submitted for review to the ethical committees of all hospital sites. Patients or their relatives were told about this study. Informed consent will be obtained prior to study entry. Patient's name was coded to assure that all information generated in this study will remain confidential.

## CHAPTER 3

### RESULTS

From 2/2011 to 2/2013, we have recruited 142 patients in the study: 88 male (62%) and 54 female (38%), with mean age of  $57 \pm 20$  (18-97), 28 patients (19,7%) have severe pneumonia and 15 patients died (10,6%).

#### 3.1. Clinical manifestation and laboratoty test of CAP patients



**Figure 3.4. Clinical symptoms of CAP**

The most common symptoms of CAP on admission were: cough (93,66%), fever (83,1%), produced sputum (76,76%), chills (62,14%), chest pain (57,45%), dyspnea (54,61%). 33,5% have myalgia, 11,2% new confusion.

### 3.1.1. Clinical presentations by patient groups

**Table 3.4. Clinical presentations between non-severe and severe CAP**

Symptoms	Non-severe (n=114)	Severe (n=28)	p
Cough	107 (93,9)	26 (92,9)	0,726
Sputum	85 (74,6)	24 (85,7)	0,519
Dyspnea	50 (44,3)	27 (96,4)	<b>0,000</b>
Chest pain	62 (54,4)	19 (67,9)	0,19
Fever	97 (85,1)	21 (75)	0,335
Chills	74 (66,1)	13 (46,4)	0,07
New confusion	3 (2,6)	13 (46,4)	<b>0,000</b>
Headache	49 (43)	11 (39,3)	0,447
Myalgia	34 (29,8)	13 (46,4)	0,09
Diarrhea	4 (3,5)	8 (28,6)	<b>0,000</b>
Abdominal pain	4 (3,5)	3 (10,7)	<b>0,049</b>
Rales	73 (64,04)	25 (89,3)	<b>0,01</b>
Severe hypotension	0 (0)	12 (42,8)	<b>0,000</b>

The proportions of difficult breathing, new confusion, diarrhea, abdominal pain and severe hypotension in the severe CAP group were significantly higher than in the non-severe CAP group ( $p < 0,05$ ).

**Table 3.6. Clinical presentations among PSI risk classes**

Symptoms	PSI (I-II) (n=67)	PSI (III) (n=33)	PSI (IV-V) (n=34)	p
Cough	64 (95,9)	30 (90,9)	32 (94,1)	0,593
Purulent sputum	54 (80,6)	25 (75,8)	25 (73,5)	0,639
Dyspnea	24 (35,8)	17 (51,5)	30 (88,2)	<b>0,000</b>
Chest pain	36 (53,7)	18 (54,6)	21 (61,8)	0,764
Fever	60 (89,6)	26 (78,8)	25 (73,5)	0,075
Chills	51 (76,1)	16 (48,5)	15 (44,1)	<b>0,002</b>
New confusion	0 (0)	3 (9,1)	13 (38,2)	<b>0,000</b>
Headache	35 (52,2)	11 (33,3)	9 (26,5)	<b>0,026</b>
Myalgia	26 (38,8)	9 (27,3)	9 (26,5)	0,338
Diarrhea	1 (1,5)	1 (3)	10 (29,4)	<b>0,000</b>
Rales	45 (67,2)	20 (60,6)	29 (85,3)	0,056
Severe hypotension	0 (0)	0 (0)	12 (35,3)	<b>0,000</b>

134 patients were calculated with PSI score. The proportions of difficult breathing, chills, new confusion, headache, diarrhea, and severe hypotension in the PSI risk class IV-V group were markedly higher than in the PSI risk class III and risk class I-II group ( $p < 0,05$ ).

**Table 3.7. Clinical presentations by CURB65 scores**

Symptoms	CURB65 (0-1) (n=95)	CURB65 (2-5) (n=43)	p
Cough	87 (91,6)	42 (97,7)	0,611
Purulent sputum	74 (77,9)	33 (76,7)	0,377
Dyspnea	40 (42,1)	34 (79,1)	<b>0,000</b>
Chest pain	53 (55,8)	25 (58,1)	0,796
Fever	86 (90,5)	28 (65,1)	<b>0,000</b>
Chills	66 (69,5)	18 (41,9)	<b>0,002</b>
New confusion	2 (2,1)	14 (32,6)	<b>0,000</b>
Headache	45 (47,4)	12 (27,9)	<b>0,032</b>
Myalgia	34 (35,8)	12 (27,9)	0,363
Diarrhea	3 (3,16)	9 (20,9)	<b>0,001</b>
Rales	61 (64,2)	34 (79,1)	0,081
Severe hypotension	1 (1,1)	12 (25,6)	<b>0,000</b>

In the CURB65 score 2-5 group, the proportions of fever, chills, difficult breathing, new confusion, headache, diarrhea, severe hypotension were significantly higher than in CURB65 score 0-1 group ( $p < 0,05$ ).

**Table 3.9. Laboratory findings between severe and non-severe CAP**

Laboratory tests	Non severe CAP (n=114)	Severe CAP (n=28)	p
Red blood cell (T/L)	4,3 ± 0,6	3,9 ± 0,6	<b>0,00002</b>
Leucocyte count (G/L)	10,9 ± 5,1	8,2 ± 6,9	<b>0,0058</b>
Platelet (G/L)	238 ± 115	109 ± 113	<b>0,0000</b>
C-Reactive Proteine (mg/L)	107,2 ± 96	188,3 ± 125,8	<b>0,0025</b>
Urea (mmol/L)	5,5 ± 2,7	9,1 ± 6,4	<b>0,0013</b>
Creatinine (µmol/L)	98,6 ± 23,5	120,8 ± 85,7	0,568
Glucose (mmol/L)	7,3 ± 3,7	9,7 ± 5,9	<b>0,013</b>
AST (U/L-37°C)	52,7 ± 65,3	132,8 ± 103,5	<b>0,0000</b>
ALT (U/L-37°C)	47,2 + 63	66,5 + 52,1	<b>0,0012</b>

Patients with severe CAP had lower red blood cell, leukocyte, and platelet count and higher urea, glucose, AST, and ALT levels compared to non-severe CAP patients ( $p < 0,05$ ).

**Table 3.11. Laboratory findings by PSI score**

Laboratory test	PSI (I-II) (n=67)	PSI (III) (n=33)	PSI (IV-V) (n= 34)	p
Red blood cell (T/L)	4,5 ± 0,6	4,2 ± 0,6	3,8 ± 0,8	<b>0,0002</b>
Leucocyte count (G/L)	10,2 ± 5,4	10,2 ± 4,6	10,1 ± 6,9	0,876
Platelet (G/L)	226 ± 97	234 ± 137	158 ± 144	<b>0,0021</b>
CRP (mg/L)	91,4 ± 86,2	149,4 ± 124,3	160 ± 117	<b>0,0088</b>
Urea (mmol/L)	4,4 ± 1,8	6,6 ± 2,1	9,7 ± 6,0	<b>0,0001</b>
Creatinine (µmol/L)	91,7 ± 22,7	103,6 ± 26,9	128,2 ± 73,9	<b>0,0002</b>
Glucose (mmol/L)	6,7 ± 2,1	7,8 ± 4,2	9,9 ± 6,5	<b>0,0415</b>
AST (U/L-37°C)	58,6 ± 79,8	57,5 ± 55,5	105,5 ± 99,4	<b>0,0001</b>
ALT (U/L-37°C)	56,0 ± 78,7	39,6 ± 40,0	53,3 ± 41,2	<b>0,047</b>

Red blood cell and platelet count decreased and urea, creatinine, CRP, glucose and AST levels increased from PSI I-II to PSI IV-V. The difference was significant with  $p < 0,05$ .

**Table 3.12. Laboratory findings by CURB65 score**

Laboratory test	CURB65 (0-1) (n=95)	CURB65 (2-5) (n=43)	p
Red blood cell (T/L)	4,4 ± 0,6	3,9 ± 0,7	<b>0,0006</b>
Leucocyte count (G/L)	10,2 ± 5,1	10,1 ± 6,4	0,992
Platelet (G/L)	224 ± 111	180 ± 123	<b>0,021</b>
CRP (mg/L)	105,3 ± 94,8	162,4 ± 126	<b>0,021</b>
Ure (mmol/L)	4,7 ± 1,8	9,7 ± 5,2	<b>0,0001</b>
Creatinine (µmol/L)	93,3 ± 24,2	126,2 ± 65,7	<b>0,0001</b>
Glucose (mmol/L)	7,2 ± 3,1	9,3 ± 5,9	<b>0,037</b>
AST (U/L-37°C)	61,4 ± 79,4	81 ± 85	<b>0,0096</b>
ALT (U/L-37°C)	54,4 ± 69,6	44,6 ± 39,9	0,94

Red blood cell and platelet count, and CRP, urea, creatinine and AST levels in the CURB65 score 0-1 group was significantly higher than in the CURB65 score 2-5 group,  $p < 0,05$ .



**Table 3.13. Chest radiography lesions**

Chest radiography		n	%
Location	Right lung	24	16,9
	Left lung	60	42,3
	Both lungs	58	40,8
Lung infiltration	Lobar	60	42,2
	Multilobar	82	57,8

40,8% of patients had lesions in both lungs on chest radiography.

**Table 3.14. Lung infiltration by CAP severity**

		Lobar n (%)	Multilobar n (%)	p
CAP	Severe	4 (6,7)	24 (29,3)	<b>0,001</b>
	Non severe	56 (93,3)	58 (70,7)	
PSI	Score I,II	33 (56,9)	34 (44,7)	0,267
	Score III	14 (24,1)	19 (25)	
	Score IV,V	11 (18,9)	23 (30,3)	
CURB65	Score 0-1	43 (72,9)	52 (65,8)	0,52
	Score 2-5	16 (27,1)	27 (34,2)	

57,8% of patients had multilobar infiltration. Patients with severe CAP had a significantly higher proportion of multilobar infiltration compared to patients with non-severe CAP ( $p=0,001$ ). There was no difference among classes stratified by CAP severity scoring tools.

### 3.1.2. Factors associated with mortality in CAP

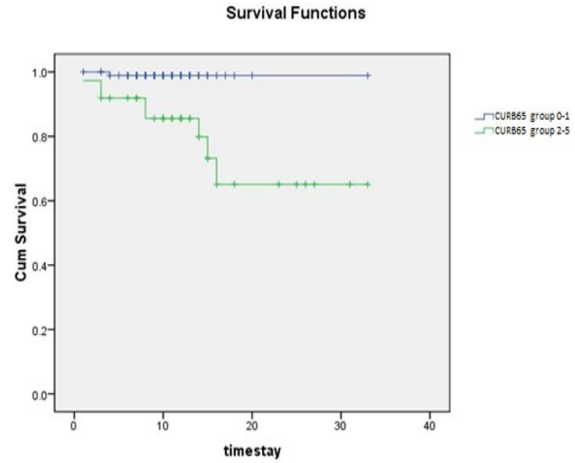
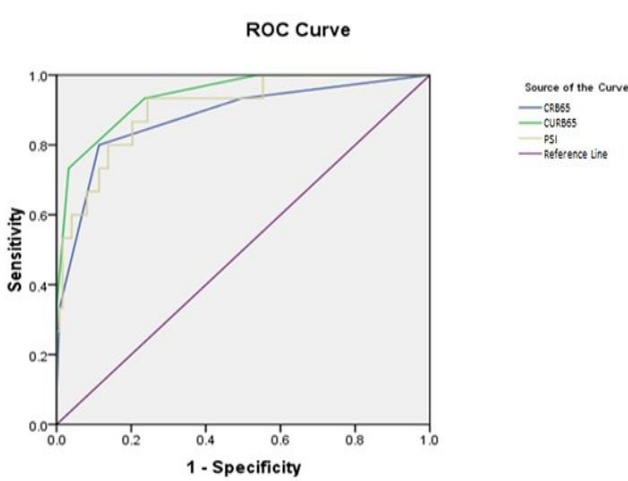
**Table 3.16. Factors associated with mortality in CAP**

Factors	OR	95% CI	p
Alcoholism	1,4	0,2-9,3	0,735
New confusion	10,4	1,5-70,8	<b>0,016</b>
Septic shock	19,9	1,9-201,6	<b>0,011</b>
Leucocyte < 4G/L	12,1	1,6-90,8	<b>0,015</b>
Platelet < 100 G/l	0,5	0,04-4,3	0,492
Urea > 7,5 mmol/l	7,1	1,2-42,6	<b>0,032</b>

Multivariable logistic regression showed that: leucocyte count < 4G/L, urea > 7,5 mmol/l, septic shock, and new confusion were independently associated

with mortality in CAP (OR= 12,09; 7,1; 19,86 and 10,44, respectively) with  $p < 0,05$ .

**a. CAP severity scores in predicting mortality**

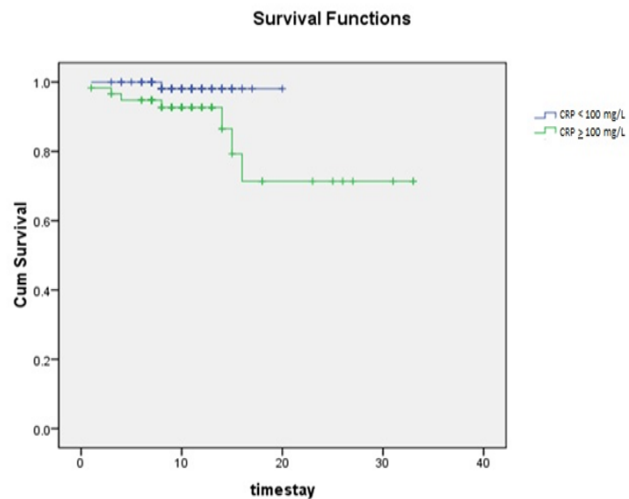
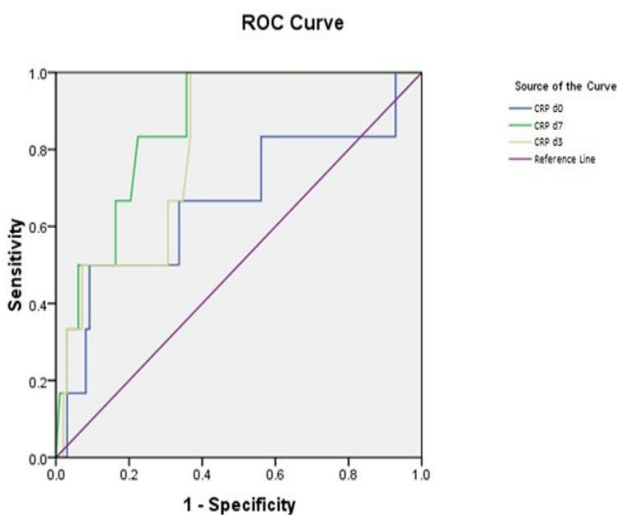


**Figure 3.7. Prediction of mortality by CRB65, CURB65 and PSI scores**

**Figure 3.8. Cumulative survival by CURB65 score**

ROC curves of CRB65, CURB65 and PSI showed that CURB65 was the best value for predicted mortality (CURB65=0,941; PSI=0,905; CRB65=0,88). The duration stay in hospital of patients in the group CURB65 score 2-5 was significantly longer than in the group CURB65 score 0-1,  $p=0,001$ .

**b. CRP in predicting mortality**

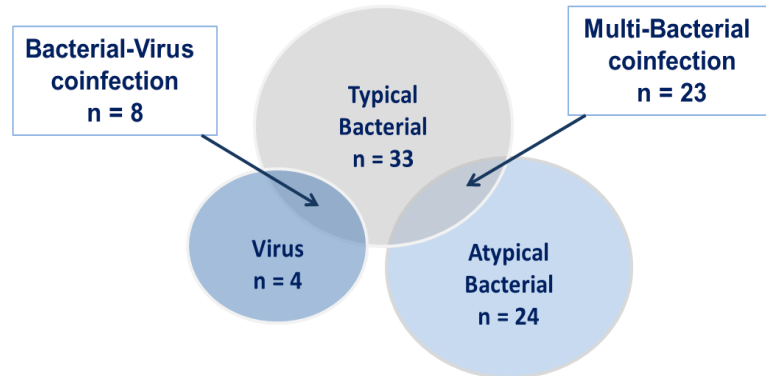


**Figure 3.9. Prediction of mortality using CRP cut-off of ≥ 100mg/l on day 0, day 3 and day 7**

**Figure 3.10: Cumulative survival between CRP ≥ 100mg/l and CRP < 100mg/l**

The cut-off of CRP ≥ 100 mg/L on day 7 appeared to be the best at predicting mortality. Patients with CRP ≥ 100 mg/l on admission had a longer length of stay than those with CRP < 100 mg/l,  $p=0,033$ .

### 3.2. The aetiology of CAP



**Figure 3.13. Bacterial and viral aetiologies in CAP**

**Table 3.20. Bacterial aetiologies identified in CAP patients**

Bacterial aetiologies	n (%)
Unidentified	54 (38)
Mono-infection	
- Typical bacteria	31 (21,8)
- Atypical bacteria	24 (16,9)
Co-infection	
- 1 typical + 1 atypical	19 (13,4)
- 2 typical	8 (5,7)
- 2 typical + 1 atypical	4 (2,8)
- 3 typical	2 (1,4)
<b>Total</b>	<b>142 (100)</b>

\*Typical bacteria were Gram (+), Gram (-) bacteria identified by sputum culture or *S. pneumoniae* antigen test.

\*\*Atypical bacteria were bacteria identified by PCR sputum or by serologic conversion.

Definitive pathogens were identified in 62% of patients (38,7% mono-infection and 23,3% co-infection).

**Table 3.21. Proportion of bacteria identified in CAP (142 patients)**

Bacteria	n (%)	Bacteria	n (%)
<i>S. pneumoniae</i>	14 (9,9)	<i>Pseudomonas sp.</i>	2 (1,4)
<i>A. aureus</i>	6 (4,2)	<i>Stenotrophomonas</i>	1 (0,7)
<i>S. anginosus</i>	1 (0,7)	Nonfermented bacteria	2 (1,4)
<i>K. pneumoniae</i>	21 (14,8)	<i>M. catarrhalis</i>	9 (6,3)
<i>E. coli</i>	2 (1,4)	<i>L. pneumophila</i>	1 (0,7)
<i>E. cloacea</i>	3 (2,1)	<i>C. psittaci</i>	10 (7,0)
<i>H. influenzae</i>	2 (1,4)	<i>C. pneumoniae</i>	15 (10,6)
<i>A. baumannii</i>	7 (4,9)	<i>M. amphoriforme</i>	6 (4,2)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (2,8)	<i>M. pneumoniae</i>	23 (16,2)
<i>Acinetobacter sp.</i>	5 (3,5)	<i>M. tuberculosis</i>	6 (4,2)

The most common bacteria were *K. pneumoniae* (14,8%), *S. pneumoniae* (9,9%) (in the typical group) and *M. pneumoniae* (16,2%), *C. pneumoniae* (10,6%) (in the atypical group). There were 2 pathogens identified in Vietnam for the first time: *M. amphoriforme* (4,2%) and *C. psittaci* (7 %).

**Table 3.22. Clinical and laboratory findings among aetiologic groups**

Findings	Unidentified (n=54)	Typical (n=41)	Atypical (n=24)	Co- infection (n=23)	p
Cough	50 (92,6)	39 (95,1)	21 (87,5)	23 (100)	0,31
Sputum	40 (74,1)	32 (78,1)	18 (75)	19 (82,6)	0,95
Dyspnea	33 (61,1)	21 (51,2)	10 (41,7)	13 (56,5)	0,53
Chest pain	29 (53,7)	23 (56,1)	17 (70,8)	12 (52,2)	0,5
Fever	44 (81,5)	30 (73,2)	22 (91,7)	22 (95,7)	0,2
New confusion	4 (7,4)	6 (14,6)	3 (12,5)	3 (13)	0,7
Myalgia	15 (27,8)	12 (29,3)	9 (37,5)	11 (47,8)	0,33
<b>Diarrhea</b>	<b>2 (3,7)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>4 (16,7)</b>	<b>6 (26,1)</b>	<b>0,001</b>
Hypotension	2 (3,7)	3 (7,5)	3 (12,5)	4 (18,2)	0,19
Leucocyte (G/L)	10,4 ± 5,5	11,2 ± 6,9	10,1 ± 4,4	9 ± 3,8	0,12
CRP (mg/dL)	99 ± 99	142 ± 116	136 ± 101	130 ± 109	0,1
Uremia (mmol/L)	6,3 ± 4,6	6,7 ± 3,2	5,4 ± 3,1	5,9 ± 4,6	0,07
Creatinine (µmol/L)	104 ± 61	107 ± 102	95 ± 24	100 ± 41	0,12

The proportion of diarrhea in the atypical and co-infection group was significantly higher than in the other groups, p=0,001.

**Table 3.23. Radiologic findings among aetiologic groups**

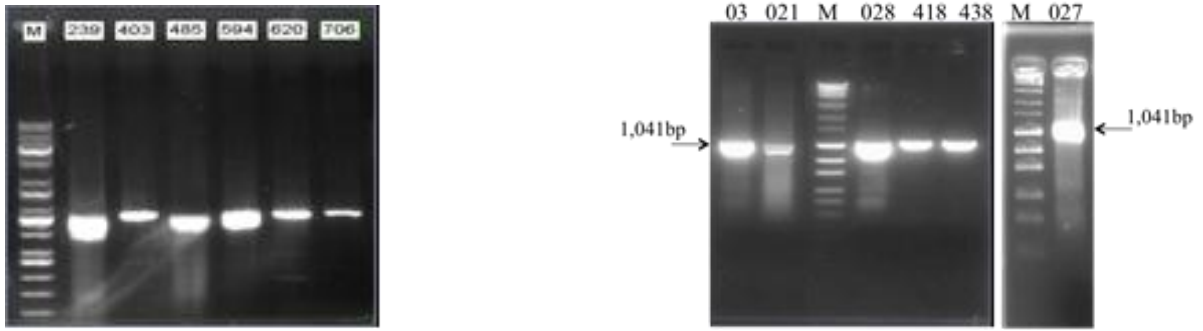
Lesion	Unidentified (n=54)	Typical (n=41)	Atypical (n=24)	Co-infection (n=23)	p
Lobar	15 (27,8)	22 (53,7)	13 (54,2)	10 (43,5)	0,04
Multilobar	39 (72,2)	19 (46,3)	11 (45,8)	13 (56,5)	
Total	54 (100)	41 (100)	24 (100)	23 (100)	

There was a difference of chest radiology lesions among aetiologic groups, p<0,05.

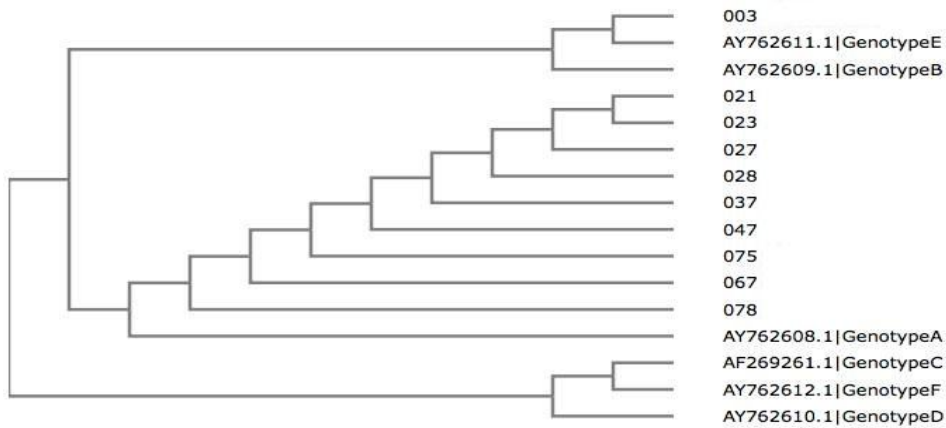
### 3.2.1. New pathogen *C. psittaci* first identified in CAP

**Table 3.24. Clinical findings of CAP patients infected with *C. psittaci***

No.	Sex/age	Past medical history	T (onset to admission) (days)	Length of hospital stay (days)	Transaminase level	Kidney functions	CURB-65	Multilobar chest X-ray	Outcome
1	Female, 69	Not significant	11	12	AST 121 ALT 65	Creat 125 Ure 7,3	2	Middle, lower on the right	ICU. Death
2	Male, 48	Alcoholism	14	4	AST 65 ALT 104	Creat 92 Ure 3,6	0	Lower on the right	Discharge
3	Male, 70	Alcoholism, diabetes, hypertension	7	33	AST 106 ALT 72	Creat 139 Ure 10,7	2	Middle, lower on the right	ICU, Discharge
4	Male, 63	Alcoholism	8	18	AST 212 ALT 63	Creat 109 Ure 4,1	1	Middle, lower on the right Lower on the left	ICU, Discharge
5	Female, 56	Not significant	9	8	AST 428 ALT 366	Creat 74 Ure 3,0	0	Middle on the right and the left	ICU, Discharge
6	Male, 76	Alcoholism	4	10	AST 59 ALT 34	Creat 113 Ure 5,9	1	Upper on the right	Discharge
7	Female, 84	Chronic lung disease	5	16	AST 11 ALT 12	Creat 92 Ure 7,8	2	Upper and lower on the right, pleural effusion	Discharge
8	Male, 53	Alcoholism	8	13	AST 257 ALT 188	Creat 105 Ure 4,7	1	Lower on the right	Discharge
9	Male, 34	Alcoholism	5	10	AST 73 ALT 53	Creat 103 Ure 4,1	0	Lower on the right	Discharge
10	Male, 76	Peptic ulcer disease	17	7	AST 38 ALT 23	Creat 95 Ure 6,8	0	Lower on the left	Discharge



Picture 3.1. Result of electrophoresis *C. psittaci*



Picture 3.2. Phylogenetic tree of *C. psittaci*

After sequencing the positive *C. psittaci* samples, the phylogenetic tree of *C. psittaci* was identified: 9/10 cases were genotype A and 1/10 case was genotype E/B.

3.2.2. Antimicrobial susceptibility of the identified bacteria

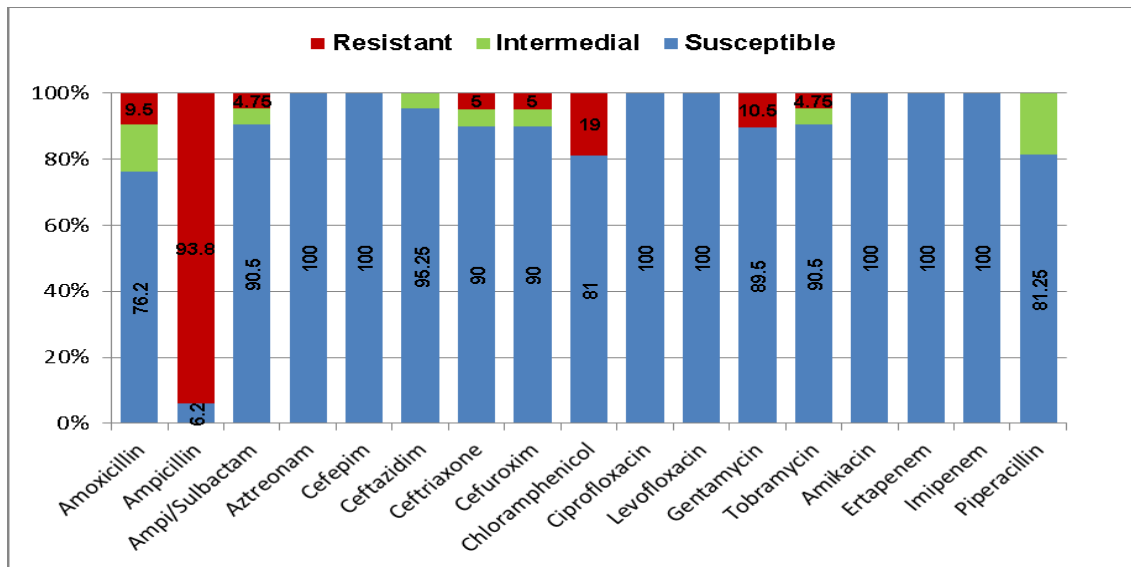
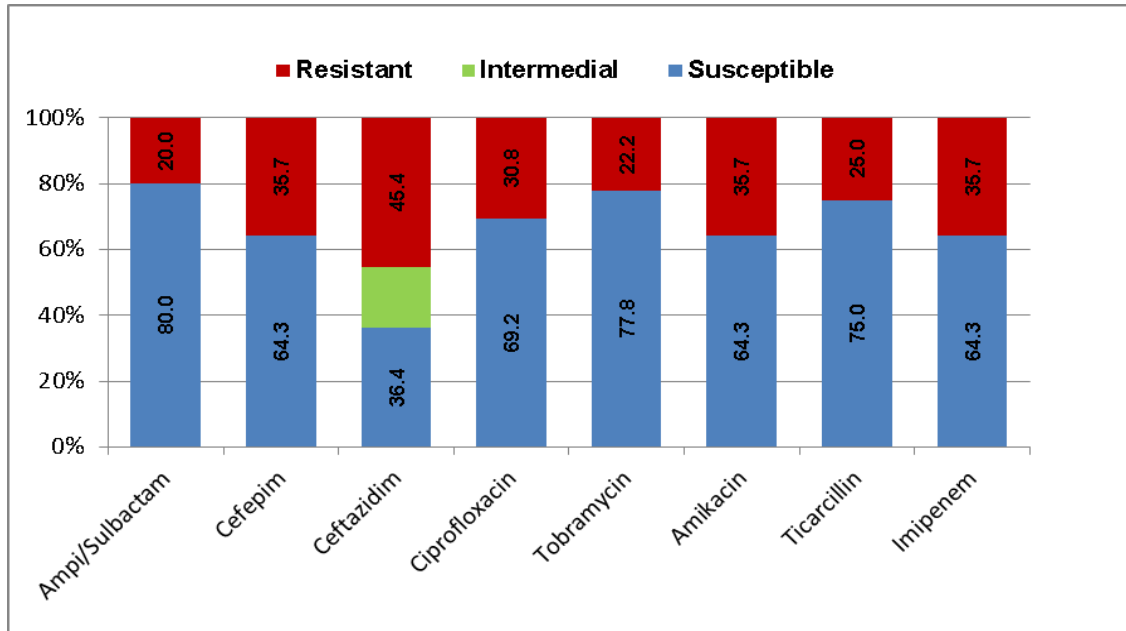


Figure 3.20. Antimicrobial susceptibility of *K.pneumoniae*

Of 21 *K. pneumoniae* isolates, 100% were sensitive with aztreonam, cefepime, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, ertapenem, imipenem; more than 90% of isolates were sensitive with ampicillin/sulbactam, ceftazidime, ceftriaxone and cefuroxime. 93,8% of isolates were resistant to ampicillin.



**Figure 3.21. Antimicrobial susceptibility of *Acinetobacter* spp.**

Of 14 *Acinetobacter* spp isolates, 80% were sensitive with ampicillin/sulbactam, followed by tobramycin (77,8%), ticarcillin (75%). More than 1/3 of *Acinetobacter* spp. isolates were resistant to cefepime, imipenem và ceftazidime.

### Other results of antimicrobial sensitivity

- **Of 9 *M. catarrhalis*** isolates, 7/9 were sensitive with ciprofloxacin, levofloxacin, chloramphenicol (), 5/7 were sensitive with tazobactam.
- **Of 5 *P. aeruginosa*** isolates, most of them (5/5) was sensitive with amikacin, tobramycin, neltimycin, ceftazidime, cefepim, imipenem, piperacillin, ticarcillin; 4/5 were sensitive with gentamycin, levofloxacin.
- **Of 6 *S. aureus*** isolates, most of them were sensitive with vancomycin, levofloxacin, gentamycin, clindamycin. 50% of isolates were resistant to penicillin and erythromycin.

## CHAPTER 4

### DISCUSSION

#### 4.1. Clinical, paraclinical characteristics and the progress of CAP

##### 4.1.1. *Clinical characteristics of CAP*

The results of this study showed that the most common findings of CAP were cough (93,7%), fever (83,1%), purulent sputum (76,8%), and chest pain (57,5%). This result was similar to Nguyen Thanh Hoi's findings (2005) which were studied at Respiratory Department, Bach Mai Hospital. Comparing the clinical symptoms using CAP severity scoring systems such as CURB-65 and PSI, our study showed that, the proportion of patients who had dyspnea, confusion, headache, diarrhea and severe hypotension in CURB-65 score 2-5 was significantly higher than in CURB-65 score 0-1, in PSI risk class IV-V was significantly higher than PSI risk class I-II.

Therefore, apart from the respiratory symptoms, other symptoms such as new confusion, headache, myalgia, diarrhea were considered the factors associated with the severity of CAP. These symptoms should be evaluated on admission to determine the appropriate mode of admission.

##### 4.1.2. *Paraclinical findings*

In our study, red blood cell and platelet count were decreased from PSI risk class I to class IV-V. In addition, levels of urea, creatinine, CRP, glucose and liver enzyme were highest in the PSI risk class IV-V, the difference was significant between 3 PSI risk classes with  $p < 0,05$  (Table 3.11). A similar trend was observed when comparing between patients with CURB65 score 0-1 and score 2-5. In the severe CAP group, 85,7% of patients had multilobar infiltration, and 8,5% had pleural effusion.

##### 4.1.3. *The prognostic factors in CAP*

- *CRP*

Our study showed that, the CRP levels were markedly higher in the severe CAP than in non-severe CAP. In the CURB65 score 0-1 group, the CRP level was 105.3 mg/L, significantly lower than in the CURB65 score 2-5,  $p < 0,05$ . Hohenthal U. and colleagues found that there was a significant increase of CRP level on admission in the PSI risk class III-V when compared with the PSI risk class I-II and the CRP level on day 4 after hospitalization was associated with complications of pneumonia.



The CRP cut-off of  $\geq 100$  mg/L showed the best value on day 7 in predicting mortality in CAP comparing to these on day 0 and day 3 (the area under ROC curve on day 7 was 0,861). Patients with CRP level  $\geq 100$  mg/L had a longer length of hospital stay and a lower cumulative survival than those had CRP level  $<100$ mg/L.

- *Factors associated with mortality and the value to predict mortality of severity scoring tools*

Factors associated with mortality in CAP included septic shock, new confusion, leucocyte  $< 4$  G/L, urea  $> 7.5$  mmol/L, the OR were 19,86; 12,09; 10,44 and 7,1; respectively. Septic shock on admission was one of the prognostic factors and was studied in many severe CAP studies. Akihiro Yoshimoto found that, septic shock on admission and urea  $> 30$  mg/dl were the risk factors for mortality in severe CAP patients treated in ICU.

Comparing the value to predict mortality of different severity scoring tools, we found that CURB65, CRB65 and PSI were good at making prognosis for CAP, but CURB65 showed the best performance with the highest area under ROC curve of 0.941 (figure 3.7). CURB65 was also easy to use, thus can be applied in clinical practice.

## **4.2. The aetiology of CAP and the antimicrobial susceptibility of isolated agents**

### **4.2.1. Bacterial aetiologies in CAP**

The proportion of patients with identifiable pathogens in our study was higher than in other studies (62%) because we used simultaneously different available technologies to detect pathogens from respiratory tract specimens. Meanwhile, sputum culture can identify the pathogens in 40.1% of patients in our study. Trinh Trung Hieu and colleagues in their samples of 649 medical records with CAP diagnosis from 10 provincial hospitals of Vietnam in 2011 found that, only 339 patients (52.2%) had specimens cultured; of them, 47.2% were able to detect pathogens. With the available tests in our study, the atypical bacteria were identified with a higher proportion (33.1% of patient). In this atypical infection group, there were 16.9% monoinfection and 16.2% co-infection. This percentage in our study was higher than the other Asian studies: Japan (13%), Korea (16%), Taiwan (22%), China (16%), Thailand (9%), Malaysia (13%), Singapore (7%). Most atypical infected patients in our study, especially *M. pneumoniae* infected patients were in

young group 18-45 years old (16/23 patients), CURB65 score  $\leq$  2 points (46/47 patients).

Gram positive bacteria identified in our study were *S. pneumoniae* (10%), *S. aureus* (4,3%) and *S. anginosus* (0,7%). Most of *S. pneumoniae* infections were confirmed by pneumococcal urinary antigen test. Gram negative bacteria were the most frequently isolated etiologic agents in our study (41.4%). Of them, *K. pneumoniae* was identified in 15% of patients, followed by *Acinetobacter spp.* (5% *A. baumannii* and 3,6% other *Acinetobacter*), *M. catarrhalis* (6,4%), *P. aeruginosa* (2,9%), *E. coli* (1,4%), *H. influenzae* (1,4%). The number of cases with CAP caused by *K. pneumoniae* is increasing in some Asian countries such as Malaysia, Singapore (23%), Thailand (13-18%), Asian Pacific (15%).

### ***The new pathogens first identified in Vietnam***

In this study, there were 2 new bacteria detected in Vietnam: *Chlamydia psittaci* and *Mycoplasma amphoriforme* (7% and 4,1%, respectively). *M. amphoriforme* was the new agent causing respiratory infection, was first isolated in 1999 from a patient with primary antibody deficiency (PAD) with chronic bronchitis. There were 6 patients infected *M. amphoriforme* in our study. 2/6 patients admitted to hospital with septic shock, thrombocytopenia, leucopenia, and died thereafter. One patient was coinfecting with *K. pneumoniae*. This patient had renal failure, severe thrombocytopenia (3G/L) and multilobar chest radiology.

*C. psittaci* has commonly associated with disease in different species of birds, but in particular psittacine birds. This pathogen can be transmitted to humans. Studies from south-east Asia region are limited to reported cases in birds from the Philippines and human cases in Singapore. Psitticosis has not previously been reported from Vietnam. Our study showed that 10/142 patients (7%) infected *C. psittaci*. Of them, 7 patients were *C. psittaci* monoinfected and 3 patients were coinfecting (2 with *Acinetobacter spp.* and 1 with *E. cloacea*). The genotyping was performed as previously described by amplifying part of the *ompA* gene from specimens of these 10 cases. The *ompA* sequence of 9 cases belonged to genotype A, one sequence belonged to genotype E/B. The genotype E/B has only recently been described as occurring mainly in ducks and some human cases in Europe.

#### **4.2.2. Coinfection in CAP**

In this study, we found that 19.1% of patient had coinfecting involving 2 agents and 4.2% involving 3 agents. A half of 14 cases with *S. pneumoniae* had been detected co-infection with other pathogen. Nguyen Thanh Hoi and colleagues found that 21.1% patients detected 2 bacterial coinfection by sputum culture. The result from Luchsinger's study showed that, 50% pneumococcal infected patients had mixed infection.

The rate of viral detection from nasopharyngeal swab was 12/142 patients (8,4%). Of them, 8 patients had coinfection with typical bacteria, non of them coinfecting with atypical bacteria. The new virus detected in this study included Piconavirus (2,1%), Bocavirus (0,7%), Metapneumovirus (1,4%). There were 6 patients (4.2%) who had coinfecting with *Mycobacterium tuberculosis*.

#### **4.2.3. Antimicrobial susceptibility of isolated pathogens**

Of 21 *K. pneumoniae* isolates, 100% were sensitive with aztreonam, cefepime, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, and ertapenem. More than 90% of *K. pneumoniae* isolates were sensitive with 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins such as ceftazidime, ceftriaxone and ampicillin/sulbactam. For the *Acinetobacter spp.* isolates, the result showed that the pathogens were resistant to common antibiotics: imipenem and amikacin (35.7%), and 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin (35.7%-45,4%).

All of 9 *M. catarrhalis* isolates were susceptible to ciprofloxacin, levofloxacin and chloramphenicol. There were four *M. catarrhalis* isolates resistant to erythromycin and showing intermediate sensitivity to cotrimoxazole. Previous studies found that most of *M. catarrhalis* isolates were resistant to amoxicillin. All 5 *P. aeruginosa* isolates were sensitive with aminoglycosides, imipenem, ceftazidime, cefepime, piperacillin and ticarcillin.

## **CONCLUSION**

### **1. Clinical, paraclinical characteristic of CAP:**

- The most common symptoms of CAP were: cough (93,66%), fever (83,1%), sputum (76,76%), chills (62,14%), chest pain (57,45%).
- Dyspnea, confusion, diarrhea, abdominal pain and hypotension were frequent symptoms in severe CAP. Leucocyte and platelet count were

lower and levels of CRP, uremia, glucose, AST, and ALT were higher in severe CAP than in non-severe CAP.

- Independent factors associated with mortality in CAP were leucocyte count  $< 4G/L$ , uremia  $> 7,5 \text{ mmol/l}$ , septic shock, and confusion. CURB65 was the best prognostic tool for mortality in comparison with PSI and CRB65. CRP  $\geq 100 \text{ mg/L}$  on day 7 was the best prognostic factor for mortality in comparison with these on day 0 (admission) and day 3.

## 2. Aetiology of CAP:

- Bacterial pathogens were identified in 62% of CAP patients (38,7% mono-infection and 23,3% co-infection). 33,1% of patients were infected with atypical bacteria. Viral pathogens were detected in 8.4% of patients.
- There were 2 new pathogens firstly identified in Viet Nam: *M. amphoriforme* (4,2%) and *C. psittaci* (7 %). The most prevalence genotype in *C. psittaci* infected patients were genotype A.
- The most frequently isolated bacteria in CAP were *M. pneumoniae* (16,2%), *K. pneumoniae* (14,8%), *C. pneumoniae* (10,6%) and *S. pneumoniae* (9,9%).
- Antimicrobial susceptibility: *K. pneumoniae* was sensitive with aztreonam, cefepime, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, ertapenem, imipenem (100%), ampicillin/sulbactam and 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin (90%). *M. catarrhalis* was sensitive with ciprofloxacin, levofloxacin, chloramphenicol (7/9 strains). 100% *P. aeruginosa* were sensitive with amikacin, tobramycin, neltimycin, ceftazidime, cefepime, imipenem, piperacillin and ticarcillin. 100% *S. aureus* were sensitive with vancomycin, levofloxacin, gentamycin, and clindamycin.

## PROPOSAL

1. CURB65 should be used to predict mortality in CAP. CRP levels should be evaluated on day 3 and day 7 after the treatment for prognosis.
2. It is recommended to combine at least two antibiotics for treatment of CAP, including one antibiotic covering atypical bacteria. 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin can be used for CAP caused by *K. pneumoniae*.
3. More studies on *C. psittaci* and *M. amphoriform* – two new pathogens causing CAP in adult patients should be conducted, so as studies on the mechanism of transmission to human in these pathogens.

**THE LIST OF PUBLISHED PAPERS RELATED TO THE THESIS**

1. Ta Thi Dieu Ngan, Sherine Thomas, Mattias Larsson, Peter Horby, Nguyen Ngoc Diep, Vu Quoc Dat, Nguyen Vu Trung, Nguyen Hong Ha, H. Rogier van Doorn, Nguyen Van Kinh, Heiman F.L. Wertheim. (2012), “First report of human psittacosis in Vietnam”, *Journal of infection*, May 2012, Volume 66, Issue 5, 461-464.
2. Ta Thi Dieu Ngan, Nguyen Van Kinh, Nguyen Vu Trung (2013), “Clinical, paraclinical of community-acquired pneumoniae”, *Practical Medicine Journal* (881), 10, 39-41.
3. Ta Thi Dieu Ngan, Vu Quoc Dat, Nguyen Vu Trung, Nguyen Thi Bich Van, Tran Bui Quang Duong, Behzad Nadjm, Heiman Wertheim, Nguyen Van Kinh (2015), “Usefulness of C-reactive protein to assess the severity and mortality risk in community-acquired pneumonia”, *Infectious Diseases Journal of Viet Nam*, 1 (9), 43-47.
4. Ta Thi Dieu Ngan, Behzad Nadjm, Nguyen Vu Trung, Dao Tuyet Trinh, Nguyen Ngoc Diep, Heiman Wertheim & Nguyen Van Kinh (2015), “Bacterial etiology of community-acquired pneumonia in adult patients in Hanoi (2011-2013)”, *Infectious Diseases Journal of Viet Nam*, 2 (10), 58-62.

This thesis was completed at:  
**HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

Supervisors:

- 1. Assoc. Prof. Nguyen Van Kinh, MD, PhD**
- 2. Assoc. Prof. Nguyen Vu Trung, MD, PhD**

**Examiner 1:**

**Examiner 2:**

**Examiner 3:**

This thesis will be presented at HMU's meeting room and will be assessed by the Thesis Committee of Hanoi Medical University

Time:            Date:

Reference library:

- 1. National Library of Vietnam**
- 2. Library of Hanoi Medical University**
- 3. Central institute for Medical Science Information**