

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**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2016

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

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

HÀ NỘI - 2016

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Tạ Thị Diệu Ngân, nghiên cứu sinh khóa 29, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Truyền Nhiễm, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Nguyễn Văn Kính, PGS.TS. Nguyễn Vũ Trung
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 16 tháng 10 năm 2016

Người viết cam đoan

Tạ Thị Diệu Ngân

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ của các thầy cô giáo, đồng nghiệp, bạn bè, cơ quan và gia đình.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:

PGS. TS. Nguyễn Văn Kính, Giám đốc Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, Trưởng Bộ môn Truyền nhiễm Trường Đại học Y Hà Nội

PGS. TS. Nguyễn Vũ Trung, Phó Giám đốc Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, Trưởng Bộ môn Vi sinh Trường Đại học Y Hà Nội

Các Thầy đã trực tiếp hướng dẫn, chỉ bảo tận tình cho tôi trong suốt quá trình học tập và cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong toàn bộ quá trình thực hiện để hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn trân trọng nhất tới: Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau Đại học Trường Đại học Y Hà Nội; Đảng ủy, Ban Giám đốc, các Khoa Phòng của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương; PGS.TS. Bùi Vũ Huy và các thầy cô trong Bộ môn Truyền nhiễm Trường Đại học Y Hà Nội, đã tạo mọi điều kiện cho tôi trong quá trình học tập và thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn PGS. TS. Heiman Wertheim và các cán bộ của Đơn vị Nghiên cứu Lâm sàng Trường Đại học Oxford, Vương Quốc Anh.; Ban Giám đốc và các thành viên tham gia nghiên cứu 03HN của Bệnh viện Đa khoa Đống Đa, Bệnh viện Đa khoa Đức Giang đã nhiệt tình hỗ trợ tôi trong quá trình thu thập số liệu, thực hiện xét nghiệm để hoàn thành luận án.

Với tất cả tấm lòng kính trọng, tôi xin cảm ơn các Thầy Cô trong Hội đồng chấm luận án tốt nghiệp đã đóng góp những ý kiến quý báu để tôi có thể hoàn thành tốt luận án này.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn tới bạn bè, đồng nghiệp đã động viên, cổ vũ, giúp đỡ tôi rất nhiều trong quá trình học tập.

Tôi xin dành tất cả tình cảm yêu quý và biết ơn tới những người thân trong gia đình tôi, những người đã hết lòng vì tôi trong cuộc sống và học tập.

Hà Nội, ngày 10 tháng 5 năm 2016

Tạ Thị Diệu Ngân

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADN	Axit deoxyribonucleic
AFB	Acid fast bacilli (Trực khuẩn kháng acid)
ANSORP	Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (Mạng lưới Giám sát Tác nhân Kháng thuốc Khu vực châu Á)
ARDS	Acute respiratory distress syndrome (Hội chứng suy hô hấp cấp)
ARN	Axit ribonucleic
ATS	American Thoracic Society (Hội lồng ngực của Mỹ)
BTS	British Thoracic Society (Hội lồng ngực của Anh)
CAP	Community-acquired pneumoniae (Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng)
CF	Complement fixation (Cố định bổ thể)
CMV	Cytomegalovirus
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn)
CRP	C-reactive protein (Protein C phản ứng)
CS	Cộng sự
CT	Computerized tomography (Chụp cắt lớp vi tính)
Ct	Cycle threshold (Ngưỡng chu kỳ)

CURB65	Confusion-Uremia-Respiratory-Blood pressure-65 (Rối loạn ý thức-Ure máu-Nhịp thở-Huyết áp động mạch-65 tuổi)
ĐTTC	Điều trị tích cực
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (Phản ứng hấp phụ miễn dịch có gắn men)
FEV1	Forced expiratory volume in 1 second (Thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây)
FVC	Forced vital capacity (Dung tích sống thở mạnh)
HA	Huyết áp
HAP	Hospital acquired pneumoniae (Viêm phổi mắc phải tại Bệnh viện)
HCAP	Health care-associated pneumoniae (Viêm phổi liên quan đến chăm sóc y tế)
HIV	Human immunodeficiency virus (Vi rút gây suy giảm Miễn dịch ở người)
HMPV	Human metapneumovirus
HPIV	Human parainfluenza virus (Virus á cúm ở người)
IDSA	Infectious Diseases Society of America (Hội Bệnh Nhiễm trùng của Mỹ)
IFA	Immunofluorescence assay (Thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang)
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IL	Interleukin
IQR	Interquartile range (Tứ phân vị)

KT	Kháng thể
MIC	Minimum inhibitory concentration (Nồng độ ức chế tối thiểu)
MIF	Migration inhibition assay (Thử nghiệm ức chế di chuyển)
PCR	Polymerase chain reaction (Phản ứng khuếch đại chuỗi)
PCT	Procalcitonin
PMN	Polymorphonuclear (Bạch cầu đa nhân trung tính)
PORT	Pneumonia Patient Outcomes Research Team (Nhóm nghiên cứu các kết cục của bệnh nhân viêm phổi)
PSI	Pneumoniae severity index (Chỉ số đánh giá mức độ nặng của viêm phổi)
RSV	Respiratory syncytial virus (Vi rút hợp bào hô hấp)
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction Phản ứng khuếch đại chuỗi dùng men sao chép ngược
SARS	Severe acute respiratory syndrome (Hội chứng hô hấp cấp tính nặng)
SEC	Squamous epithelium cell (Tế bào biểu mô vảy)
SGMD	Suy giảm miễn dịch
TCLS	Triệu chứng lâm sàng
VAP	Ventilation acquired pneumoniae (Viêm phổi do thở máy)
VC	Vital capacity (Dung tích sống)

VK	Vi khuẩn
VP	Viêm phổi
VPMPTCĐ	Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng
WHO	World health organisation (Tổ chức Y tế Thế giới)

MỤC LỤC

DANH MỤC BẢNG

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

DANH MỤC SƠ ĐỒ, HÌNH VẼ

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
1 TỔNG QUAN	3
1.1 Các khái niệm.....	3
1.2 Sinh bệnh học của viêm phổi	3
1.2.1 Các đường vào phổi của vi sinh vật	3
1.2.2 Cơ chế bảo vệ của bộ máy hô hấp.....	4
1.3 Dịch tễ học và căn nguyên gây VPMPTCĐ.....	5
1.3.1 Dịch tễ học của VPMPTCĐ	5
1.3.2 Căn nguyên gây VPMPTCĐ.....	6
1.4 Các yếu tố nguy cơ của VPMPTCĐ.....	14
1.5 Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của VPMPTCĐ.....	15
1.5.1 Triệu chứng cơ năng và toàn thân.....	15
1.5.2 Triệu chứng thực thể.....	15
1.5.3 Diễn biến lâm sàng của bệnh nhân VPMPTCĐ.....	16
1.5.4 Các thay đổi cận lâm sàng trong VPMPTCĐ	17
1.5.5 Viêm phổi ở các đối tượng đặc biệt.....	21
1.6 Chẩn đoán viêm phổi mắc phải tại cộng đồng	23
1.6.1 Chẩn đoán dựa vào lâm sàng.....	24
1.6.2 Xác định căn nguyên gây VPMPTCĐ	25
1.6.3 Chẩn đoán mức độ nặng của VPMPTCĐ	30
1.7 Kháng kháng sinh trong VPMPTCĐ.....	34
1.8 Tình hình nghiên cứu VPMPTCĐ.....	35
2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	38
2.1 Đối tượng nghiên cứu.....	38

2.1.1	<i>Tiêu chuẩn lựa chọn</i>	38
2.1.2	<i>Tiêu chuẩn loại trừ</i>	38
2.1.3	<i>Định nghĩa ca bệnh Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng</i>	38
2.2	<i>Thời gian và địa điểm nghiên cứu</i>	39
2.3	<i>Phương pháp nghiên cứu</i>	39
2.3.1	<i>Thiết kế nghiên cứu</i>	39
2.3.2	<i>Cỡ mẫu nghiên cứu</i>	39
2.3.3	<i>Quy trình nghiên cứu</i>	40
2.3.4	<i>Các kỹ thuật xét nghiệm tìm căn nguyên gây bệnh</i>	43
2.4	<i>Nội dung nghiên cứu</i>	55
2.4.1	<i>Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu</i>	55
2.4.2	<i>Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của VPMPTCĐ</i>	55
2.4.3	<i>Căn nguyên gây VPMPTCĐ và tính nhạy cảm kháng sinh</i>	55
2.4.4	<i>Đánh giá tính nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn</i>	56
2.5	<i>Các định nghĩa sử dụng trong nghiên cứu</i>	56
2.5.1	<i>Viêm phổi nặng</i>	56
2.5.2	<i>Căn nguyên gây VPMPTCĐ</i>	57
2.6	<i>Xử lý số liệu</i>	57
2.7	<i>Đạo đức trong nghiên cứu</i>	58
3	KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60
3.1	<i>Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu</i>	60
3.2	<i>Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân VPMPTCĐ</i>	63
3.2.1	<i>Đặc điểm lâm sàng của VPMPTCĐ khi nhập viện</i>	63
3.2.2	<i>So sánh đặc điểm lâm sàng khi nhập viện</i>	64
3.2.3	<i>Đặc điểm cận lâm sàng của VPMPTCĐ</i>	68
3.2.4	<i>Các yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân VPMPTCĐ</i>	74
3.3	<i>Căn nguyên gây VPMPTCĐ và mức độ nhạy cảm kháng sinh của một số vi khuẩn gây VPMPTCĐ</i>	79
3.3.1	<i>Căn nguyên gây VPMPTCĐ</i>	79
3.3.2	<i>Căn nguyên vi khuẩn được xác định ở bệnh nhân gây VPMPTCĐ</i>	80
3.3.3	<i>Căn nguyên vi khuẩn C. psittaci mới phát hiện ở bệnh nhân VPMPTCĐ</i> ..	86

3.3.4	Mức độ nhạy cảm kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập được.....	89
-------	---	----

4 BÀN LUẬN 93

4.1	Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	93
-----	---	----

4.1.1	Tuổi mắc bệnh	93
-------	---------------------	----

4.1.2	Tiền sử bệnh tật	94
-------	------------------------	----

4.1.3	Phân bố bệnh nhân theo các thang điểm đánh giá mức độ nặng	94
-------	--	----

4.2	Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và diễn biến của VPMPTCĐ.....	96
-----	---	----

4.2.1	Đặc điểm lâm sàng của VPMPTCĐ.....	96
-------	------------------------------------	----

4.2.2	Đặc điểm cận lâm sàng	97
-------	-----------------------------	----

4.2.3	Diễn biến và các yếu tố tiên lượng của VPMPTCĐ.....	98
-------	---	----

4.3	Các căn nguyên gây VPMPTCĐ và tính nhạy cảm kháng sinh.....	103
-----	---	-----

4.3.1	Căn nguyên vi khuẩn gây VPMPTCĐ.....	103
-------	--------------------------------------	-----

4.3.2	Đông nhiễm các căn nguyên trong VPMPTCĐ	112
-------	---	-----

4.3.3	So sánh lâm sàng, xét nghiệm và diễn biến của VPMPTCĐ theo nhóm căn nguyên gây bệnh.....	115
-------	--	-----

4.3.4	Tính nhạy cảm kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập được.....	115
-------	---	-----

KẾT LUẬN	119
-----------------	------------

KIẾN NGHỊ	121
------------------	------------

TÀI LIỆU THAM KHẢO	122
---------------------------	------------

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1 Các căn nguyên gây VPMPTCĐ ở châu Á và châu Âu.....	7
Bảng 1.2 Căn nguyên gây VPMPTCĐ theo Khoa Điều trị trong các nghiên cứu ở khu vực Đông Nam Á	9
Bảng 1.3 Các xét nghiệm huyết thanh học được sử dụng để chẩn đoán căn nguyên vi khuẩn gây VPMPTCĐ	28
Bảng 1.4 Các xét nghiệm chẩn đoán tìm căn nguyên vi khuẩn ở các bệnh nhân VPMPTCĐ nặng theo các hướng dẫn quốc tế	29
Bảng 1.5 Thang điểm PSI (theo tiêu chuẩn PORT).....	32
Bảng 1.6 Tỷ lệ tử vong theo thang điểm PSI	33
Bảng 1.7 Thang điểm CURB65	34
Bảng 1.8 Tỷ lệ tử vong và khuyến cáo điều trị dựa theo thang điểm CURB65	34
Bảng 3.1 Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp	61
Bảng 3.2 Tiền sử của bệnh nhân	61
Bảng 3.3 Các triệu chứng thực thể tại phổi.....	63
Bảng 3.4 Các triệu chứng cơ năng của VP không nặng và VP nặng.....	64
Bảng 3.5 So sánh triệu chứng cơ năng của VP ở bệnh nhân	65
Bảng 3.6 So sánh triệu chứng cơ năng theo thang điểm PSI	66
Bảng 3.7 So sánh triệu chứng cơ năng theo thang điểm CURB65	67
Bảng 3.8 So sánh lâm sàng giữa nhóm VP còn sống và tử vong	68
Bảng 3.9 So sánh xét nghiệm giữa nhóm VP không nặng và VP nặng.....	69
Bảng 3.10 So sánh thay đổi xét nghiệm ở nhóm trên 65 và dưới 65 tuổi.....	70
Bảng 3.11 So sánh các chỉ số xét nghiệm theo thang điểm PSI	71
Bảng 3.12 So sánh các chỉ số xét nghiệm theo thang điểm CURB65	72
Bảng 3.13 Tổn thương X-quang phổi	73
Bảng 3.14 So sánh mức độ tổn thương phổi theo mức độ nặng	73
Bảng 3.15 Các yếu tố liên quan đến tử vong (phân tích đơn biến).....	74

Bảng 3.16 Các yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân VPMPTCĐ (phân tích hồi quy logistic).....	74
Bảng 3.17 Tỷ lệ ổn định các triệu chứng của VPMPTCĐ.....	78
Bảng 3.18 Tỷ lệ vi rút phát hiện được bằng PCR từ dịch mũi họng.....	79
Bảng 3.19 Đồng nhiễm vi khuẩn và vi rút ở bệnh nhân VPMPTCĐ	80
Bảng 3.20 Nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhân VPMPTCĐ.....	81
Bảng 3.21 Tỷ lệ vi khuẩn phân lập được ở các bệnh nhân VPMPTCĐ (tính trên tổng số 142 bệnh nhân).....	82
Bảng 3.22 So sánh lâm sàng và xét nghiệm theo nhóm căn nguyên	85
Bảng 3.23 So sánh hình ảnh tổn thương phổi theo nhóm căn nguyên.....	86
Bảng 3.24 Một số đặc điểm của bệnh nhân VPMPTCĐ nhiễm <i>C. psittaci</i>	88
Bảng 3.25 Kết quả kháng sinh đồ của <i>M. catarrhalis</i>	90
Bảng 3.26 Kết quả kháng sinh đồ của <i>P. aeruginosa</i>	91
Bảng 3.27 Kết quả kháng sinh đồ của <i>S. aureus</i>	91

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1 Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi	60
Biểu đồ 3.2 Phân bố bệnh nhân theo thang điểm PSI.....	62
Biểu đồ 3.3 Phân bố bệnh nhân theo điểm CURB65 và CRB65.....	62
Biểu đồ 3.4 Các triệu chứng cơ năng của VPMPTCĐ	63
Biểu đồ 3.5 Tỷ lệ giảm BC, TC và tăng ure, creatinin	69
Biểu đồ 3.6 Tỷ lệ giảm BC, TC và tăng ure, creatinin theo nhóm tuổi	71
Biểu đồ 3.7 Giá trị tiên lượng tử vong của PSI, CRB65, CURB65.....	75
Biểu đồ 3.8 Phân tích tỷ lệ sống sót theo điểm CURB65	76
Biểu đồ 3.9 Giá trị tiên lượng tử vong khi CRP > 100 mg/L	76
Biểu đồ 3.10 So sánh tỷ lệ sống sót theo mức độ tăng CRP.....	77
Biểu đồ 3.11 So sánh tỷ lệ sống sót của nhóm VP nặng và không nặng.....	77
Biểu đồ 3.12 Diễn biến xét nghiệm CRP và bạch cầu sau 3 ngày, 7 ngày	78
Biểu đồ 3.13 Căn nguyên vi khuẩn và vi rút phát hiện trong VPMPTCĐ	79
Biểu đồ 3.14 Tỷ lệ xác định được căn nguyên vi khuẩn ở nhóm có dùng kháng sinh và không dùng kháng sinh trước khi đến viện.....	80
Biểu đồ 3.15 Căn nguyên vi khuẩn phân lập được trong VPMPTCĐ.....	83
Biểu đồ 3.16 Phân bố vi khuẩn theo nhóm tuổi.....	84
Biểu đồ 3.17 Phân bố vi khuẩn theo độ nặng của viêm phổi.....	84
Biểu đồ 3.18 Tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh của <i>K. pneumoniae</i>	89
Biểu đồ 3.19 Độ nhạy cảm kháng sinh của <i>Acinetobacter</i>	90

DANH MỤC HÌNH VẼ, SƠ ĐỒ

Hình 1.1 Diễn biến lâm sàng của bệnh nhân VPMPTCĐ	16
Hình 3.1 Kết quả điện di phát hiện <i>C. psittaci</i> từ mẫu bệnh phẩm đờm.....	86
Hình 3.2 Sơ đồ cây phát sinh loài của vi khuẩn <i>C. psittaci</i>	87
Sơ đồ 2.1 Quy trình nghiên cứu	41
Sơ đồ 2.2. Mẫu bệnh phẩm và xét nghiệm tìm căn nguyên VPMPTCĐ.....	43

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. Tại Mỹ, viêm phổi đứng hàng thứ 6 trong số các căn nguyên gây tử vong và là nguyên nhân tử vong số 1 trong số các bệnh truyền nhiễm. Trung bình, mỗi năm có khoảng 5,6 triệu ca mắc viêm phổi cộng đồng, trong số đó, có khoảng 1,1 triệu ca cần phải nhập viện điều trị. Theo các số liệu tổng kết của Hội Bệnh Nhiễm trùng của Mỹ và Hội Lồng ngực Mỹ năm 2007, tỷ lệ tử vong trong số các bệnh nhân viêm phổi cộng đồng không điều trị tại bệnh viện là 1-5%. Trong khi đó, tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân viêm phổi nặng có thể thay đổi từ 4-40%. 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 như bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn, tiểu đường, suy thận, suy tim, các bệnh gan mạn tính, ung thư... 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.

Các căn nguyên gây viêm phổi thường gặp là *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* và các loại vi rút như vi rút cúm, vi rút hợp bào hô hấp... Các căn nguyên gây bệnh này khác nhau tùy thuộc từng nước và từng khu vực địa lý. Từ sau vụ dịch SARS mới xuất hiện vào năm 2003, sau đó là dịch cúm gia cầm A/H5N1 (2005), đại dịch cúm A/H1N1(2009), các vi rút mới xuất hiện cũng được coi là tác nhân gây bệnh quan trọng trong VPMPTCĐ. Chúng thường gây diễn biến nặng rất nhanh dẫn đến tử vong.

Ở Việt Nam, vai trò của 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. Hầu hết các nghiên cứu chỉ tập trung vào các căn nguyên vi khuẩn gây viêm phổi điển hình (typical pneumoniae) chứ chưa đi sâu tìm hiểu vai trò của các loại vi khuẩn không điển hình (atypical pneumoniae) trong viêm phổi cộng đồng. 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. Việc xác định căn nguyên gây bệnh và mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các căn nguyên này thường đòi hỏi phải có thời gian. Do vậy, điều trị kháng sinh ban đầu thường chỉ dựa vào kinh nghiệm. Vì vậy, xác định vai trò 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 tác nhân gây bệnh và lựa chọn kháng sinh thích hợp để điều trị.

Với những lý do trên, 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**” với 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.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1 Các khái niệm

Viêm phổi là hiện tượng viêm trong nhu mô phổi bao gồm viêm phế nang, túi phế nang, ống phế nang, tổ chức liên kết khe kẽ và viêm tiểu phế quản tận cùng [1]. Viêm phổi được chia làm 4 loại: (1) viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (community-acquired pneumoniae, CAP), (2) viêm phổi mắc phải tại bệnh viện (hospital-acquired pneumoniae, HAP), (3) viêm phổi liên quan đến thở máy (ventilator-associated pneumonia, VAP), (4) viêm phổi liên quan đến chăm sóc y tế (health care-associated pneumonia, HCAP) [2].

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng 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. Theo hướng dẫn của Hiệp hội lồng ngực Anh [3], VPMPTCĐ được xác định khi có:

- Các triệu chứng của nhiễm trùng đường hô hấp dưới cấp tính (ho và ít nhất có một triệu chứng của đường hô hấp dưới)
- Có dấu hiệu của tổn thương mới ở phổi khi thăm khám
- Có ít nhất một trong các dấu hiệu toàn thân (sốt, vã mồ hôi, đau mỏi người và/hoặc nhiệt độ cơ thể tăng trên 38⁰C).
- Không có chẩn đoán khác về tình trạng bệnh đang có.

Viêm phổi mắc phải tại bệnh viện được định nghĩa là viêm phổi mới xuất hiện, xảy ra sau khi bệnh nhân nhập viện 48h hoặc muộn hơn [4].

1.2 Sinh bệnh học của viêm phổi

1.2.1 Các đường vào phổi của vi sinh vật

- Đường hô hấp:
 - o Do hít phải ở môi trường không khí: từ các hạt nước bọt (chứa vi khuẩn hoặc vi rút) của người mang mầm bệnh ho, hắt hơi ra hoặc từ hạt bụi có

chứa vi khuẩn của động vật (nhiễm *Chlamydia psittaci*), từ các hạt nước chứa *Legionella* [5].

- Do hít phải vi khuẩn từ ổ nhiễm của đường hô hấp trên: các viêm nhiễm ở vùng tai mũi họng, viêm xoang, viêm răng lợi...
- Đường máu: Vi khuẩn theo đường máu từ ổ nhiễm trùng ban đầu tới phổi.

1.2.2 Cơ chế bảo vệ của bộ máy hô hấp

* Cơ chế bảo vệ cơ học

- *Lông chuyển*: giúp làm sạch đường thở thường xuyên [6]
- *Chất nhầy*: ngưng kết các hạt bụi, vi khuẩn, vi rút và ngăn cản sự tiếp xúc với các chất kích thích được hít vào niêm mạc đường thở. Chất nhầy phủ trên bề mặt niêm mạc đường thở có 2 lớp: lớp trên bề mặt (lớp ngoài) là lớp keo có vai trò bắt giữ các phân tử bụi, lớp trong bao quanh các lông chuyển lỏng hơn, giúp các lông chuyển cử động dễ dàng hơn. Trong thì chuyển động về phía trước các lông chuyển tiếp xúc với lớp keo phía trên, do vậy, đẩy bụi ra ngoài [7].

* Cơ chế bảo vệ dịch thể và tế bào

- *Các globulin miễn dịch*: bao gồm IgA, IgG và IgM, có vai trò ngưng kết và ly giải các vi sinh vật xâm nhập đường thở.
- *Lysozyme*: giúp chống lại sự xâm nhập của vi khuẩn và nấm.
- *Lactoferrin*: ức chế sự phát triển của vi khuẩn và bảo vệ tổ chức khỏi tổn thương do hydroxyl gây ra.
- *Peroxidase*: có vai trò tạo sự oxy hóa của một số chất bằng việc chuyển ion hydrogen thành các phân tử dạng hydrogen peroxide.
- *Surfactan*: có tác dụng làm bất hoạt vi khuẩn, kích thích bạch cầu giải phóng các lysozyme, tăng cường khả năng của bạch cầu trong việc bắt và diệt vi khuẩn.

- *Các yếu tố khác:* bao gồm bổ thể, transferin, fibronectin, chất chống oxy hóa, góp phần vào việc bất hoạt, làm tan các tác nhân gây bệnh.
- *Các thành phần tham gia miễn dịch tế bào:* Đại thực bào phế nang, tế bào lympho T hỗ trợ (CD4), T ức chế (CD8), tế bào diệt tự nhiên. Kháng nguyên (vi khuẩn, vi rút, ký sinh trùng) xâm nhập vào đường hô hấp bị các đại thực bào trong đường hô hấp bắt giữ. Sau đó chúng trình diện cấu trúc kháng nguyên với các tế bào lympho T-CD4. Bên cạnh đó, đại thực bào giải phóng ra IL-1 kích thích lympho T-CD4 tăng sản và tiết ra IL-2 để khởi phát đáp ứng miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào. Dưới tác động của IL-2, các lympho B tăng sinh và chuyển dạng thành các plasmocyte để tiết ra các kháng thể IgA, IgG, IgM. Chúng có vai trò cố định kháng nguyên để tiêu diệt. Một số bạch cầu lympho B chuyển dạng thành các tế bào nhớ, mang ký ức miễn dịch để lần sau khi có sự xâm nhập của kháng nguyên tương tự sẽ có đáp ứng miễn dịch nhanh và mạnh hơn. Các tế bào lympho T ức chế và lympho T hỗ trợ giúp điều hòa sản xuất kháng thể của các bạch cầu lympho B, các lympho T độc tế bào giúp phá hủy các tế bào mang kháng nguyên [8].

1.3 Dịch tế học và căn nguyên gây VPMPTCĐ

1.3.1 Dịch tế học của VPMPTCĐ

Cho đến nay, mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng VPMPTCĐ vẫn được xếp hàng thứ tư trong số 10 căn nguyên hàng đầu gây tử vong trên toàn cầu vào năm 2010 [9]. Ở Mỹ, tỷ lệ bệnh nhân viêm phổi nhập viện điều trị cũng tăng dần từ 1525 ca/100000 dân năm 1998 lên 1667/100000 dân vào năm 2005. Trong đó, 10-20% số bệnh nhân phải điều trị tại Khoa Điều trị tích cực. Tỷ lệ tử vong ở ngày thứ 30 lên đến 23% [10]. Ở châu Âu, mặc dù chưa có nhiều nghiên cứu về VPMPTCĐ nhưng kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, tỷ lệ VPMPTCĐ là 1,6-2,6/1000 dân/năm ở Tây

Ban Nha, 4,7/1000 dân/năm ở Phần Lan và 9/1000 dân/năm ở Anh. Tỷ lệ viêm phổi cao nhất gặp ở trẻ em và người già. Nghiên cứu ở Phần Lan cho thấy, tỷ lệ trẻ dưới 5 tuổi mắc viêm phổi là 36/1000 dân, sau đó giảm xuống còn 4,4/1000 dân ở độ tuổi 15-29, và lại tăng lên 34,2/1000 dân ở độ tuổi trên 74 [11]. Ở Việt Nam, viêm phổi chiếm 12% trong số các bệnh về phổi (Chu Văn Ý), tỷ lệ bệnh nhân viêm phổi điều trị tại khoa Hô Hấp, bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 1996-2000 là 9,57%, đứng hàng thứ tư trong số các bệnh hô hấp điều trị tại khoa [1].

1.3.2 Căn nguyên gây VPMPTCĐ

a. 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*. 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.

***Nhóm vi khuẩn thường gặp**

S. pneumoniae là căn nguyên hàng đầu gây VPMPTCĐ [12], đặc biệt là ở trẻ em, người già, người có bệnh mạn tính. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, ước chừng mỗi năm có khoảng 1,1 triệu trường hợp trẻ dưới 5 tuổi tử vong vì viêm phổi do phế cầu [13]. Tỷ lệ viêm phổi do *S. pneumoniae* ở khu vực châu Á nhìn chung thấp hơn so với ở châu Âu, 13,3% so với 25,9% (bảng 1.1). Ở châu Á, tỷ lệ này cũng khác nhau tùy thuộc từng quốc gia: ở Nhật là 20%, khoảng 10-15% trong các nghiên cứu khác và chỉ khoảng 5% ở Malaysia và

Singapore. Đặc biệt, phế cầu cũng là căn nguyên thường gặp nhất gây biến chứng viêm phổi bội nhiễm ở các bệnh nhân sau nhiễm vi rút đường hô hấp.

H. influenzae là căn nguyên đứng hàng thứ hai gây VPMPTCD. Vi khuẩn này có thể gây viêm phổi nặng ở cả trẻ em và người lớn. Viêm phổi do *H. influenzae* liên quan đến một số yếu tố nguy cơ như tuổi cao, nghiện rượu, suy giảm miễn dịch, các bệnh phổi mạn tính. Tại khu vực châu Á, tỷ lệ nhiễm *H. influenzae* cao nhất ở Philippin (19%), tiếp theo là Nhật Bản (10%), và Trung Quốc (9%). Tỷ lệ thấp nhất ở Hàn Quốc (1%).

M. catarrhalis là căn nguyên thường gây viêm tai giữa cấp và viêm xoang hàm trên [14]. Ở người lớn, *M. catarrhalis* gây nhiễm trùng hô hấp dưới, đặc biệt là trong đợt cấp của COPD, viêm phế quản phổi ở người già và người suy giảm miễn dịch. Hầu hết người già bị viêm phổi do *M. catarrhalis* đều có các bệnh lý nền có sẵn như COPD, suy tim, tiểu đường. Tuy nhiên, loại vi khuẩn này ít gây ra bệnh cảnh viêm phổi nặng [15].

Bảng 1.1 Các căn nguyên gây VPMPTCD ở châu Á và châu Âu

(Nguồn: Leon Peto [16])

Căn nguyên	Nghiên cứu ở châu Á % (38 nghiên cứu) ^a	Nghiên cứu ở châu Âu % (23 nghiên cứu) ^a
<i>S. pneumoniae</i> ^b	13,3	25,9
<i>H. influenzae</i>	6,9	4,0
<i>M. pneumoniae</i>	8,3	7,5
<i>C. pneumoniae</i>	6,9	7,0
<i>Legionella spp.</i>	3,0	4,9
<i>S. aureus</i>	4,0	1,4
Trực khuẩn Gram âm ^b	9,0	2,7
Vi rút	9,8	10,9

^a Tỷ lệ phần trăm của mỗi loại vi khuẩn được tính trung bình từ tất cả các nghiên cứu

^b Bao gồm các trực khuẩn Gram âm thuộc họ vi khuẩn đường ruột; *S. pneumoniae* được phát hiện bằng test kháng nguyên trong nước tiểu.

***Nhóm vi khuẩn không điển hình**

C. pneumoniae, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. psittaci* và *Coxiella burnetii* là các vi khuẩn không điển hình. Chúng có đặc điểm chung là cấu trúc vách không hoàn chỉnh, khó nuôi cấy và phân lập được theo các quy trình vi sinh thông thường. Tỷ lệ VPMPTCĐ do vi khuẩn không điển hình dao động từ 18-41% ở Mỹ, 22-29% ở châu Âu và 26% ở châu Á [17]. *C. pneumoniae* và *M. pneumoniae* thường gây viêm phổi nhẹ ở người trẻ tuổi, tuy nhiên có thể gây viêm phổi nặng và ở người già trên 70 tuổi [18], [19]. Một nghiên cứu được thực hiện tại 12 cơ sở y tế của châu Á cho thấy, 16,7% nhiễm *C. pneumoniae* và 3,6% nhiễm *M. pneumoniae* phải điều trị tại Khoa Điều trị tích cực. Tỷ lệ nhiễm các loại vi khuẩn không điển hình cũng khác nhau giữa khu điều trị nội trú, điều trị tích cực và điều trị ngoại trú [16], [18].

***Nhóm vi khuẩn Gram âm**

K. pneumoniae thường gây viêm phổi ở các bệnh nhân nghiện rượu, đái tháo đường hoặc viêm phế quản mạn tính. Ở Đài Loan, các nghiên cứu gần đây đều cho thấy, *K. pneumoniae* là tác nhân chính gây viêm phổi mắc phải tại cộng đồng có kèm theo nhiễm khuẩn huyết, chiếm 33,1% [20]. Tỷ lệ viêm phổi do *K. pneumoniae* ở Malaysia và Singapore là 23%, ở Thái Lan là 13-18%, ở các nước châu Á khác là 15%. Trong khi đó, tỷ lệ này ở các nước châu Âu chỉ chiếm 0,5% và ở Úc là 1% [17].

Acinetobacter spp. có thể gây viêm phổi nặng và thường liên quan đến sốc nhiễm khuẩn với tỷ lệ tử vong cao. Tỷ lệ viêm phổi do *Acinetobacter spp.* rất thấp ở châu Âu, chỉ từ 0,2-1%. Hầu hết các bệnh nhân đều là nam giới, nghiện rượu và có tiền sử hút thuốc lá nặng hoặc viêm phế quản mạn tính. Phơi nhiễm nghề nghiệp với silic hoặc kim loại cũng có liên quan đến viêm phổi do *Acinetobacter*.

Viêm phổi do *P. aeruginosa* ở Anh chỉ chiếm < 1%, ở Úc là 3,5%, ở các nước khu vực châu Á cao hơn với tỷ lệ chung là 7% [17]. Các yếu tố nguy cơ bao gồm: bệnh lý mạn tính ở phế quản phổi (giãn phế quản, viêm phế quản có mủ mạn tính, xơ hóa phổi, xơ hóa phế nang) và/hoặc suy tim xung huyết, nhiễm HIV tiến triển ($CD4 < 50$ tế bào/mm³), tiền sử trước đó dùng kháng sinh hoặc dùng corticoides kéo dài. Viêm phổi do *P. aeruginosa* thường có biểu hiện lâm sàng nặng.

Burkholderia pseudomallei được phát hiện với tỷ lệ khá cao ở khu vực châu Á. Ở Thái Lan, *B. pseudomallei* chiếm 15,4% trong số các trường hợp VPMPTCD, được phát hiện bằng kỹ thuật nuôi cấy vi khuẩn. Nghiên cứu ở Malaysia cho thấy có 1-2% nhiễm *B. pseudomallei*, chủ yếu gặp ở các bệnh nhân vào khoa Điều trị tích cực. Một nghiên cứu tiền cứu ở Campuchia trên các bệnh nhân VPMPTCD điều trị nội trú cho thấy, tỷ lệ nhiễm *B. pseudomallei* là 1,6% [16].

Bảng 1.2 Căn nguyên gây VPMPTCD theo Khoa Điều trị trong các nghiên cứu ở khu vực Đông Nam Á

(Nguồn: Leon Peto [16])

Loại vi khuẩn	BN ngoại trú % (n=4)	BN nội trú (n=38) %	BN điều trị tích cực (n=8) %
<i>S. pneumoniae</i>	14,3	13,3	10,3
<i>H. influenzae</i>	9,5	6,9	3,9
<i>M. pneumoniae</i>	22,9	8,3	-
<i>C. pneumoniae</i>	23,6	6,9	-
<i>Legionella spp.</i>	3,7	3,0	-
<i>S. aureus</i>	0,8	4,0	5,1
Trực khuẩn Gram Âm	2,9	13,0	21,5
Vi rút	8,3	9,8	-

Tụ cầu vàng (Staphylococcus aureus)

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. Một nghiên cứu hồi cứu trên các trẻ tử vong do cúm ở Mỹ năm 2003-2004 cho thấy, tụ cầu vàng là căn nguyên chính gây viêm phổi, chiếm 46% số trường hợp phân lập được, và trên 50% trong số đó là tụ cầu vàng kháng methicillin [21]. Nghiên cứu ở Australia cho thấy, tỷ lệ viêm phổi do tụ cầu vàng kháng methicillin chiếm 1,2% trong số các bệnh nhân mắc cúm A/H1N1 nhập viện. Viêm phổi do tụ cầu kháng methicillin có tỷ lệ tử vong cao từ 56 đến 63% [22].

Vi khuẩn lao (Mycobacterium tuberculosis)

Một số nghiên cứu ở khu vực châu Á đã phát hiện được một tỷ lệ cao bệnh nhân nhiễm *M. tuberculosis* có biểu hiện lâm sàng của VPMPTCĐ [23]. Nghiên cứu năm 2008 ở Malaysia cho thấy, *M. tuberculosis* xếp hàng thứ tư trong số các căn nguyên gây VPMPTCĐ ở các bệnh nhân cần phải nhập viện điều trị. Tỷ lệ *M. tuberculosis* dương tính trong nghiên cứu này là 4,9% [24]. Mặc dù còn ít dữ liệu nghiên cứu về tỷ lệ nhiễm *M. tuberculosis* trong số các bệnh nhân VPMPTCĐ nhập viện, nhưng một số nghiên cứu đơn lẻ đã cho thấy, tỷ lệ này chiếm trên 5% ở Hồng Kông, Thái Lan, Malaysia, Singapore và Ấn Độ [16].

b. Căn nguyên vi rút

Trong những năm gần đây, sự ra đời của các test chẩn đoán có chất lượng tốt đã cải thiện đáng kể khả năng phát hiện các tác nhân vi rút gây viêm phổi. Vì vậy, 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 [25]. 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 [26], [27]. Tuy nhiên, vai

trò thực sự của vi rút gây viêm phổi vẫn còn ít được đề cập. Do vậy, các đặc điểm lâm sàng của viêm phổi do từng loại vi rút chưa được mô tả một cách cụ thể. Hơn nữa, các thông tin liên quan đến tỷ lệ mắc và đặc điểm lâm sàng của viêm phổi do căn nguyên này còn bị giới hạn, nên các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị VPMPTCĐ chưa đưa ra được các khuyến cáo về đánh giá và điều trị viêm phổi do vi rút [28].

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.

Vi rút cúm

Vi rút cúm A là căn nguyên gây bệnh ở người với các phân týp gây bệnh chính là H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N9, H6N7 [29],[30]. Tỷ lệ tử vong và tỷ lệ nhiễm cúm cũng rất khác nhau, đặc biệt là ở người già và người có bệnh mạn tính phổi hợp. Bên cạnh việc gây viêm phổi, vi rút cúm còn làm suy giảm một loạt các cơ chế bảo vệ tại chỗ của đường hô hấp do gây tổn thương niêm mạc đường hô hấp, tạo điều kiện thuận lợi cho viêm phổi thứ phát do nhiễm vi khuẩn. Các số liệu giám sát cúm toàn cầu giai đoạn 1982-2004 cho thấy, 22 đến 46% số bệnh nhân viêm phổi nhập viện là do vi rút đường hô hấp. Trong đó vi rút cúm chiếm 14% [31]. Ở Thái Lan, trong giai đoạn 1993-2002, tỷ lệ mắc bệnh cúm hàng năm dao động từ 64 đến 91/100.000 người, tương tự như ở Mỹ [32]. Theo một nghiên cứu ở Thái Lan từ 2005 đến 2008, có 10,4% trong số 1346 bệnh nhân viêm phổi nhập viện do vi rút cúm, trong đó, 52% các trường hợp viêm phổi do cúm ở tuổi dưới 15. Tỷ lệ viêm phổi do vi rút cúm tăng cao ở trẻ em dưới 5 tuổi (236/100.000 người) và người già trên 75 tuổi (375/100.000 người) [33].

Vi rút hợp bào hô hấp (RSVs)

Các nghiên cứu đã chứng minh được rằng, RSV là một trong số các căn nguyên gây nhiễm trùng hô hấp ở người già. Trong số người già đang được chăm sóc điều dưỡng tại nhà, có khoảng 10% số ca bị nhiễm RSV mỗi năm và trong số đó, có khoảng 10% có biểu hiện viêm phổi [30]. Tỷ lệ mới mắc RSV hàng năm trong một nghiên cứu thuần tập kéo dài 4 năm chiếm trung bình 5,5% và có độ ổn định tương đối trong vòng 4 năm, gần như là gấp 2 lần so với vi rút cúm A [34].

Vi rút á cúm (Parainfluenza virus)

Vi rút á cúm gây bệnh ở người (Human Parainfluenza Virus, viết tắt là HPIV) hiện nay được chia làm 5 nhóm huyết thanh là HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3, HPIV-4a và HPIV-4b. Các biểu hiện của nhiễm HPIV gồm sốt cảm lạnh, viêm thanh khí phế quản, viêm tiểu phế quản và viêm phổi. Trong đó, HPIV-3 được xếp hàng thứ hai sau vi rút hợp bào hô hấp gây viêm phổi và viêm tiểu phế quản ở trẻ nhỏ và trẻ đang trong thời kỳ bú mẹ. HPIV-3 có độc lực mạnh nhất trong các nhóm huyết thanh và thường gây tử vong cao [35]. Ở người lớn, các vi rút này thường gây ra nhiễm trùng tái phát nhiều lần, gây viêm phổi ở người trẻ tuổi và viêm phế quản phổi ở người già [36]. Ở Pháp, trong một nghiên cứu giám sát các căn nguyên gây ra hội chứng cúm (influenza-liked illness) xảy ra trong những tuần đầu của vụ dịch 2009-2010 cho thấy, căn nguyên phần lớn không phải do vi rút cúm. Trong nhóm này, HPIV chiếm 24% [37]. Ở Mỹ, theo kết quả nghiên cứu dịch tễ học huyết thanh, 50% số trẻ dưới 1 tuổi và hầu hết trẻ dưới 6 tuổi đã bị nhiễm HPIV-3, 80% số trẻ 10 tuổi đã có kháng thể kháng với HPIV-1 và HPIV-2.

Rhinovirus

Rhinovirus có thể gây xuất hiện đợt cấp của hen phế quản, xơ hóa phế nang, viêm phế quản mạn tính và nhiễm trùng nặng đường hô hấp dưới ở trẻ

sơ sinh, người già và người suy giảm miễn dịch [38],[39],[40]. Biểu hiện thường gặp nhất của nhiễm rhinovirus là cảm lạnh thông thường, diễn biến nhẹ và thường tự khỏi. Nghiên cứu của O'Callaghan-Gordo và cộng sự cho thấy, hơn một nửa số trẻ nhập viện vì viêm phổi nặng được phát hiện ít nhất một loại vi rút đường hô hấp, trong đó, rhinovirus chiếm tỷ lệ cao nhất (41%) [41]. Theo Louie và cộng sự khi nghiên cứu trên 43 trẻ điều trị tại Khoa Điều trị tích cực vì nhiễm trùng đường hô hấp dưới nặng, 49% số trẻ này bị nhiễm rhinovirus, 48% trẻ nhập viện vì viêm phổi và 71% có bệnh lý nền mạn tính [42].

Các vi rút mới xuất hiện

Kể từ năm 2001, một số vi rút chưa từng được báo cáo trước đây đã được xác định là căn nguyên gây viêm phổi mắc phải tại cộng đồng. Các vi rút này bao gồm metapneumovirus (HMPV), cúm A/H5N1, A/H7N9, A/H5N6, 3 chủng coronaviruses mới gây bệnh ở người bao gồm vi rút gây hội chứng suy hô hấp cấp nặng (SARS), coronavirus HKU1, coronavirus NL6, và gần đây là bocavirus gây bệnh ở người. Các bệnh nhiễm trùng lây từ động vật sang người như SARS-liên quan với coronavirus và cúm gia cầm A/H5N1 đã gây ra bệnh cảnh viêm phổi không điển hình với nguy cơ gây thành dịch lớn khá cao [25]. Gần đây, virus Hantavirus Bắc Mỹ cũng được phát hiện là tác nhân gây ra viêm phổi nặng, gây suy hô hấp và tử vong cao.

c. Căn nguyên ký sinh trùng

Ngoài các căn nguyên vi khuẩn và vi rút gây VPMPTCĐ, một số ký sinh trùng đường ruột và ký sinh trùng đơn bào cũng được tìm thấy là căn nguyên gây viêm phổi. Các ấu trùng giun đũa chó mèo (*Toxocara spp.*) lây nhiễm sang người, sau đó xâm nhập vào thành ruột và được di chuyển theo đường máu đến nhiều cơ quan khác nhau trong đó có phổi, gây ra các biểu hiện lâm sàng tại phổi. Nhiễm ấu trùng giun lợn, nhiễm *Toxoplasma gondii* cũng đã

được báo cáo là căn nguyên gây viêm phổi, tuy nhiên chỉ gặp trong một số rất ít các trường hợp. Trên lâm sàng bệnh nhân cũng có biểu hiện sốt, ho khan hoặc ho ra máu, một số ít trường hợp có biểu hiện suy hô hấp cấp hoặc biểu hiện giống cơn hen phế quản. Xét nghiệm máu thường có tăng cao bạch cầu ái toan.

1.4 Các yếu tố nguy cơ của VPMPTCĐ

Các yếu tố nguy cơ chính của viêm phổi gồm: hút thuốc lá, nghiện rượu, chỉ số khối cơ thể thấp. Tiếp xúc thường xuyên với trẻ em cũng được coi như yếu tố nguy cơ vì trẻ em là nguồn mang vi khuẩn *S. pneumoniae* lớn, có thể lây truyền sang người lớn và gây viêm phổi. 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. Khoảng 10-20% bệnh nhân VPMPTCĐ bị viêm phổi do hít phải và thường do các rối loạn về nuốt hoặc các rối loạn ý thức. Các rối loạn ý thức này có liên quan với các tình trạng bệnh lý như động kinh, bệnh Parkinson, xơ cứng bì lan tỏa, hoặc đột quỵ.

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 cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ viêm phổi [43]. Gần đây, các nghiên cứu còn đi sâu tìm hiểu các yếu tố nguy cơ của nhiễm vi khuẩn kháng thuốc trong VPMPTCĐ và đã xác định được một số yếu tố nguy cơ này. Shindo và cộng sự năm 2013 thực hiện nghiên cứu tiến cứu ở 10 bệnh viện thuộc Trung tâm Nghiên cứu Các bệnh lý phổi Nhật Bản và cho thấy, có 6 yếu tố nguy cơ liên quan đến kháng lại các kháng sinh thường dùng như ceftriaxone, ampicillin-sulbactam, macrolides, fluoroquinolones đường hô hấp ở các bệnh nhân VPMPTCĐ, bao gồm: (1) tiền sử nhập viện trong vòng 90 ngày trước đó, (2) đang bị suy giảm miễn dịch do bẩm sinh hoặc mắc phải, (3) tiền sử

dùng kháng sinh trước đó, (4) đang dùng thuốc ức chế tiết axit dạ dày, (5) nuôi dưỡng qua sonde, (6) bệnh nhân nằm liệt giường hoặc phải di chuyển bằng xe đẩy. Tăng số lượng yếu tố nguy cơ sẽ làm tăng nguy cơ nhiễm các vi khuẩn đa kháng thuốc [44].

1.5 Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của VPMPTCĐ

1.5.1 Triệu chứng cơ năng và toàn thân

Bệnh khởi phát đột ngột hoặc từ từ với các triệu chứng sốt cao, rét run hoặc gai rét, mệt mỏi, chán ăn, nhức đầu, sụt cân, đau cơ, đau họng, buồn nôn hoặc tiêu chảy. Các triệu chứng cơ năng bao gồm ho, khạc đờm, khó thở. Ho là biểu hiện thường gặp nhất lên đến 80% trường hợp, nhưng lại ít gặp ở bệnh nhân lớn tuổi, có bệnh lý nền kèm theo hoặc sống trong nhà dưỡng lão. Đờm khạc ra điển hình có màu gỉ sắt, các trường hợp khác có màu vàng hoặc xanh, đôi khi khạc đờm như mủ, đờm có thể có mùi hôi hoặc thối. Đau ngực kiểu màng phổi cũng thường gặp ở bệnh nhân VPMPTCĐ, thường đau ở vùng tổn thương, đau ít hoặc nhiều tùy từng trường hợp, có khi đau rất dữ dội. Những trường hợp viêm phổi nặng ngoài các dấu hiệu trên bệnh nhân còn có khó thở với biểu hiện thở nhanh nông, có thể có cơ kéo cơ hô hấp.

Bệnh nhân lớn tuổi thường ít có biểu hiện triệu chứng hô hấp hơn so với người trẻ. Không có đầy đủ triệu chứng hô hấp và không có tình trạng sốt là một trong những yếu tố tiên lượng tử vong cao và điều này được lý giải là do đáp ứng miễn dịch suy yếu. Một số bệnh nhân có thể có các triệu chứng khác như lo lắng, suy kiệt, suy nhược, hoặc có bệnh lý nền nặng kèm theo (suy tim xung huyết) [45],[46].

1.5.2 Triệu chứng thực thể

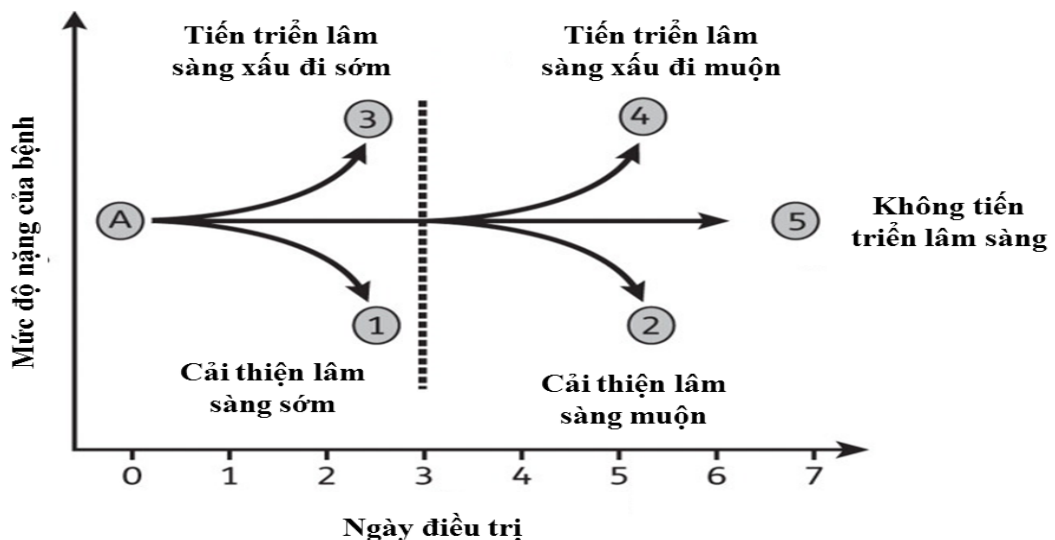
Các triệu chứng thực thể của VPMPTCĐ bao gồm thở nhanh, nghe có ran bệnh lý (ran nổ, ran ẩm, ran ngáy), các dấu hiệu của hội chứng đông đặc. Bệnh nhân có thể có dấu hiệu của tràn dịch màng phổi. Ở các bệnh nhân

VPMPTCĐ, dấu hiệu tần số thở cần được đánh giá và theo dõi sát vì dấu hiệu này không chỉ có giá trị trong chẩn đoán mà còn có ý nghĩa về mặt tiên lượng. Khi tần số thở tăng trên 30 lần/phút là một trong những yếu tố liên quan với tăng nguy cơ tử vong. Ở người lớn tuổi, tần số thở tăng là dấu hiệu đầu tiên của viêm phổi, sau đó mới đến các triệu chứng lâm sàng khác xuất hiện [46],[47]. Trường hợp viêm phổi nặng bệnh nhân có hạ huyết áp, mạch nhanh nhỏ và có thể đi vào sốc rất nhanh, nếu có nhiễm khuẩn huyết kèm theo khám sẽ thấy gan lách to, thường chỉ mập mé bờ sườn.

1.5.3 Diễn biến lâm sàng của bệnh nhân VPMPTCĐ

Diễn biến lâm sàng của bệnh nhân VPMPTCĐ sau khi nhập viện trong 7 ngày đầu điều trị có thể có những khả năng sau [48]:

- Cải thiện lâm sàng sớm: Lâm sàng cải thiện trong 3 ngày đầu nhập viện.
- Cải thiện lâm sàng muộn: Lâm sàng cải thiện sau 4-7 ngày nhập viện.
- Diễn biến lâm sàng xấu đi sớm: Lâm sàng xấu đi nhanh trong 3 ngày đầu.
- Diễn biến lâm sàng xấu đi muộn: Lâm sàng xấu đi sau 4-7 ngày nhập viện.
- Không cải thiện lâm sàng: Sau 7 ngày điều trị, lâm sàng không thay đổi.



Hình 1.1 Diễn biến lâm sàng của bệnh nhân VPMPTCĐ

(Nguồn: Ramirer JA. [48])

Hầu hết bệnh nhân VPMPTCĐ sẽ có đáp ứng lâm sàng trong 3 ngày điều trị và khi bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn có thể chuyển kháng sinh đường uống tiếp tục. Quyết định này hết sức quan trọng vì nó ảnh hưởng rất nhiều đến chi phí điều trị cho bệnh nhân. Các tiêu chuẩn chuyển kháng sinh đường uống là: (1) giảm ho và khó thở, (2) không sốt tại hai thời điểm cách nhau 8h, (3) giảm bạch cầu máu ngoại vi, (4) bệnh nhân có khả năng uống thuốc bằng đường miệng. Nếu bệnh nhân còn sốt nhưng các triệu chứng lâm sàng khác đã được cải thiện thì vẫn có thể quyết định chuyển thuốc đường uống [49].

Sau khi xuất viện, các bệnh nhân VPMPTCĐ cần được theo dõi lâm sàng trong vòng 30 ngày. Trong khoảng thời gian này, một số bệnh nhân VPMPTCĐ có thể tái xuất hiện các triệu chứng trở lại và cần phải nhập viện. Tỷ lệ tái nhập viện trong vòng 30 ngày sau VPMPTCĐ khác nhau tùy từng khu vực. Ở Mỹ tỷ lệ này là 20% [50]. Theo dõi lâu dài (thường trên 1 năm) tình hình tử vong của các bệnh nhân mắc VPMPTCĐ, đặc biệt là các bệnh nhân trên 60 tuổi cũng thực sự cần thiết và đã được nghiên cứu tới [51],[52]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, theo dõi sau xuất viện, các bệnh nhân VPMPTCĐ có điểm PSI (Pneumonia Severity Index) cao lúc nhập viện có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm có điểm PSI thấp [53].

1.5.4 Các thay đổi cận lâm sàng trong VPMPTCĐ

X-quang phổi thường quy

X-quang phổi thường quy là xét nghiệm có giá trị trong chẩn đoán viêm phổi, phân biệt viêm phổi với các tình trạng bệnh lý khác của phổi. Hơn nữa, các dấu hiệu lan tỏa của hình ảnh X-quang sẽ giúp cho việc xác định mức độ nặng của viêm phổi và hỗ trợ cho các quyết định điều trị [45]. Các thay đổi trên phim chụp thẳng và nghiêng phổi ở các bệnh nhân VPMPTCĐ có thể chia thành 4 dạng sau [46]:

- Hình ảnh tổn thương phế nang: hình mờ tương đối đồng nhất chiếm một thùy hoặc phân thùy phổi và có hình ảnh đường hơi phế quản ở bên trong

(hình ảnh viêm phổi thùy điển hình). Các trường hợp ít điển hình hơn cho thấy các hình mờ này không chiếm một thùy hoặc phân thùy hoặc có thể kèm theo xẹp phổi do tắc nghẽn các phế quản do dịch tiết.

- Hình ảnh tổn thương phế quản phổi: hình mờ lốm đốm không đồng nhất, những đám mờ này có thể chồng lên nhau tạo thành những hình mờ đậm hơn.
- Hình ảnh tổn thương mô kẽ: hình ảnh mờ dạng lưới hoặc lưới nốt khắp cả hai phổi, đôi khi tiến triển thành những hình mờ lốm đốm thường xuất hiện ở thùy dưới.
- Thâm nhiễm dạng nốt: hình mờ tròn giới hạn rõ với đường kính lớn hơn 1 cm trên phim X-quang phổi, cần phân biệt với u lao hoặc viêm phổi do nấm.

Các hình ảnh tổn thương X-quang phổi không có giá trị định hướng căn nguyên gây bệnh nhưng theo kết quả của một số nghiên cứu, tổn thương đa thùy phổi lại là yếu tố tiên lượng viêm phổi nặng và tử vong [54].

Hướng dẫn của Hiệp hội lồng ngực Anh năm 2009 khuyến cáo, tất cả các bệnh nhân nghi ngờ mắc VPMPTCĐ khi nhập viện cần được chụp X-quang ngực càng sớm càng tốt để khẳng định chẩn đoán [3]. Khuyến cáo của Hội Lao và Bệnh phổi Việt Nam về chỉ định chụp X-quang ngực cho các bệnh nhân VPMPTCĐ:

“Tất cả các bệnh nhân nhập viện nghi ngờ viêm phổi đều nên thực hiện chụp X-quang ngực thường quy càng sớm càng tốt trong vòng 4 giờ để có chẩn đoán xác định và chỉ định kháng sinh (khuyến cáo C). X-quang ngực cần thiết khi cần chẩn đoán phân biệt, khi điều trị viêm phổi không đáp ứng tốt hay cần tầm soát nguyên nhân thuận lợi (thí dụ: dị vật đường thở, ung thư phổi)...”[55].

Chụp cắt lớp vi tính

Mặc dù có giá trị trong chẩn đoán viêm phổi nhưng tỷ lệ âm tính giả của phim chụp X-quang phổi thường quy cũng khá cao, do vậy những trường hợp nghi ngờ cần chụp cắt lớp vi tính. Chụp CT scan phổi độ phân giải cao có thể được chỉ định trên những bệnh nhân có các dấu hiệu lâm sàng của viêm phổi nhưng không thấy hình ảnh bất thường trên phim X quang phổi, giúp quan sát được các tổn thương nhỏ, ở vị trí khó thấy như gần rãnh cột sống, hoặc các tổn thương kẽ như dạng kính mờ lúc còn ít.

Các xét nghiệm khác

Ngoài xét nghiệm chụp X-quang phổi, các xét nghiệm khác có thể bổ sung cho chẩn đoán và điều trị viêm phổi bao gồm công thức máu, urê máu, điện giải đồ, đường huyết, chức năng gan và Protein C phản ứng (CRP). Các xét nghiệm này sẽ giúp cho việc xác định các bệnh lý nền quan trọng hoặc là các rối loạn kèm theo với viêm phổi như bệnh lý thận, gan, huyết học hoặc rối loạn chuyển hóa. Cây máu cũng là xét nghiệm được khuyến cáo làm ngay khi bệnh nhân nhập viện điều trị và nên cây 2 lần liên tiếp để tìm căn nguyên gây bệnh.

Xét nghiệm urê máu là xét nghiệm thường quy, dễ làm nhưng lại hỗ trợ cho việc đánh giá mức độ nặng của bệnh, dựa vào thang điểm CURB65. Xét nghiệm urê cùng với việc đánh giá độ bão hòa oxy của bệnh nhân có ảnh hưởng quan trọng tới việc điều trị hỗ trợ đối với các bệnh nhân VPMPTCĐ [3].

Số lượng bạch cầu trong công thức máu cũng góp phần quan trọng trong việc định hướng căn nguyên gây bệnh. Số lượng bạch cầu tăng cao > 15 G/l thường gặp trong VPMPTCĐ do vi khuẩn, đặc biệt là do *S. pneumoniae*. Số lượng bạch cầu bình thường hoặc thấp có thể gặp trong viêm phổi do vi rút. Tuy nhiên, số lượng bạch cầu thấp cũng không loại trừ căn nguyên vi

khuẩn. Số lượng bạch cầu $> 20 \text{ G/l}$ hoặc $< 4 \text{ G/l}$ là một trong những chỉ số đánh giá tình trạng nặng của bệnh [3].

CRP (C-Reactive Protein) là một dấu ấn viêm góp phần trong chẩn đoán và theo dõi điều trị VPMPTCĐ. Một số nghiên cứu đã cho thấy, mức tăng cao CRP khi bệnh nhân nhập viện có thể giúp phân biệt viêm phổi với các bệnh lý đường hô hấp cấp tính khác. CRP là một trong những yếu tố có độ nhạy cao hơn so với các yếu tố khác (như tăng nhiệt độ cơ thể hoặc tăng bạch cầu máu) trong chẩn đoán viêm phổi. Ngoài CRP, procalcitonin (PCT) cũng là một dấu ấn viêm quan trọng để đánh giá tình trạng VPMPTCĐ. PCT được ghi nhận là có giá trị hơn CRP trong dự đoán mức độ nặng và kết cục của bệnh nhân VPMPTCĐ nhưng không được sử dụng nhiều ở các cơ sở y tế có thể vì giá thành xét nghiệm cao [50],[56].

Xét nghiệm đo chức năng hô hấp và khí máu có thể được làm trong một số trường hợp viêm phổi. Các thay đổi có thể gặp bao gồm rối loạn thông khí kiểu hạn chế: VC giảm, FEV1 và FEV1/FVC bình thường. Khí máu thường không hoặc có biến đổi nhẹ. Trường hợp nặng có SaO₂ giảm $< 90\%$, có kèm PaCO₂ tăng hoặc bình thường.

Khuyến cáo của Hội Lao và Bệnh phổi Việt Nam về việc thực hiện các xét nghiệm cho bệnh nhân VPMPTCĐ [55]:

”Khuyến cáo 6.3: Đối với đa số các trường hợp VPCĐ điều trị ngoài bệnh viện, làm các xét nghiệm là không cần thiết (khuyến cáo C). Ở những đơn vị khám ban đầu cần đo bão hòa oxy máu qua da (SpO₂) (khuyến cáo C)”

”Khuyến cáo 6.4: Tất cả các bệnh nhân nhập viện cần làm ngay các xét nghiệm: Oxy máu (tối thiểu là SpO₂), sinh hóa máu (urê, creatinin, protid, điện giải đồ), công thức máu, CRP (khuyến cáo B) và chức năng gan (khuyến cáo C)”.

1.5.5 Viêm phổi ở các đối tượng đặc biệt

Viêm phổi ở người già

Biểu hiện lâm sàng của VPMPTCĐ ở người già hoàn toàn khác so với người trẻ tuổi, các triệu chứng thường âm ỉ, thoáng qua và không cấp tính điển hình như ở người trẻ. Viêm phổi ở người già có thể xuất hiện mà không có rét run, ho và đau ngực thường rất nhẹ, các dấu hiệu thực thể thường thay đổi. Các bệnh nhân có thể có tình trạng rối loạn ý thức, suy giảm đột ngột các chức năng và các bệnh lý nền thường diễn biến nặng hơn [57]. Căn nguyên vi khuẩn thường gặp nhất gây VPMPTCĐ ở người già vẫn là *S. pneumoniae*; tiếp theo đến *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* và *Legionella spp.* [58],[59]. Tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân già mắc VPMPTCĐ có thể lên tới 25% và cao hơn so với nhóm người trẻ tuổi [57].

Viêm phổi ở bệnh nhân mắc bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn (COPD)

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng là một trong những biến chứng nặng xảy ra ở bệnh nhân COPD, mặt khác, các nghiên cứu về dịch tễ học cũng cho thấy COPD là bệnh lý nền thường gặp nhất có liên quan với viêm phổi. Các bệnh nhân COPD có thay đổi về giải phẫu bệnh học đối với niêm mạc của phế quản, tạo điều kiện cho các vi sinh vật gây bệnh ở phổi [60]. Ngoài ra, COPD còn là yếu tố nguy cơ gây tử vong ở các bệnh nhân VPMPTCĐ. Kết quả nghiên cứu của Restrepo MI. [61], Rello J. [62] cho thấy, các bệnh nhân COPD mắc VPMPTCĐ điều trị tại Khoa Điều trị tích cực có tỷ lệ tử vong cao (39%). Tỷ lệ tử vong sau 30 ngày và 90 ngày cao hơn so với các bệnh nhân không COPD.

Biểu hiện lâm sàng của VPMPTCĐ ở bệnh nhân COPD khác với các bệnh nhân viêm phổi không có bệnh lý nền kèm theo. Bệnh nhân thường có sốt nhiễm khuẩn, thở nhanh, pO₂ và bão hòa oxy thấp, ho khạc đờm mủ nhiều hơn so với các bệnh nhân không mắc COPD [60]. *H. influenzae* và *M.*

catarrhalis là tác nhân thường gặp ở bệnh nhân COPD bị mắc VPMPTCĐ [43], vi khuẩn Gram âm và *P. aeruginosa* chiếm tỷ lệ cao trong VPMPTCĐ ở các bệnh nhân COPD (từ 5,6%-13,5%) [60],[61],[62].

Viêm phổi ở người nghiện rượu

Viêm phổi và nghiện rượu đã được nhắc đến từ rất lâu và có mối liên quan mật thiết với nhau. Rượu làm suy giảm chức năng bảo vệ của toàn bộ đường hô hấp từ mũi họng cho đến tận phế nang [63]. Căn nguyên thường gặp gây VPMPTCĐ ở các bệnh nhân nghiện rượu là *S. pneumoniae* [63],[64],[65], *K. pneumoniae*, *L. pneumophila* và các trực khuẩn Gram âm đường ruột [64].

Các bệnh nhân viêm phổi nghiện rượu thường phải điều trị tại các Khoa Điều trị tích cực, có thời gian nằm viện kéo dài và chậm cải thiện lâm sàng sau khi điều trị. Xét nghiệm thường có tổn thương phổi lan rộng, bạch cầu máu hạ và lâm sàng có biểu hiện của hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển.

Viêm phổi ở người suy giảm miễn dịch

Các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch (SGMD) có thể là do bẩm sinh hoặc mắc phải. Biểu hiện lâm sàng của VPMPTCĐ ở các bệnh nhân SGMD phụ thuộc một phần vào loại SGMD và mức độ SGMD. Các loại SGMD chính gồm [43]:

- Giảm chức năng tế bào T (nhiễm HIV, giai đoạn muộn sau ghép tạng đặc)
- Giảm chức năng tế bào B (SGMD dịch thể mắc phải)
- Giảm bạch cầu hạt (sau dùng hóa chất điều trị ung thư, giai đoạn sớm sau cấy ghép tạng)
- Do dùng thuốc (steroides, azathioprine, methotrexate, anti-CD20)

Đối với bệnh nhân nhiễm HIV, tác nhân gây viêm phổi phụ thuộc vào mức độ giảm T-CD4. Tương tự ở người không nhiễm HIV, *S. pneumonia* và

H. influenza là căn nguyên thường gặp nhất. Tụ cầu, các vi khuẩn Gram âm và đặc biệt là *Pseudomonas* hay gặp ở giai đoạn nhiễm HIV tiến triển. Các căn nguyên hiếm gặp hơn là *Rhodococcus equi* và *Nocardia*. Ở giai đoạn SGMD nặng (T-CD4 < 200 tế bào/mm³), các nhiễm khuẩn đa căn nguyên và đồng nhiễm *Pneumocystis jiroveci* cũng thường gặp. Nguy cơ nhiễm Cytomegalovirus (CMV) và nấm *Aspergillus* tăng cao khi CD4 < 50 tế bào/mm³. Biểu hiện lâm sàng và tiên lượng của viêm phổi vi khuẩn ở người nhiễm HIV không có gì khác biệt so với người không nhiễm HIV, bao gồm sốt, ho khạc đờm, đau ngực, ran ở phổi.

Căn nguyên gây viêm phổi ở bệnh nhân giảm bạch cầu hạt phụ thuộc vào mức độ và thời gian giảm bạch cầu hạt. Khi bạch cầu hạt giảm nặng dưới 500 tế bào/mm³ nguy cơ nhiễm vi khuẩn và nấm, đặc biệt là nấm *Aspergillus* tăng cao. Sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch liều thấp kéo dài trên 2 tuần sẽ làm tăng nguy cơ viêm phổi do vi khuẩn. Ngoài ra, tùy thuộc vào liều lượng và thời gian dùng steroids mà bệnh nhân có thể bị nhiễm nấm *Aspergillus* và nhiễm *P. jirovecii* [43].

1.6 Chẩn đoán viêm phổi mắc phải tại cộng đồng

Trước đây, trong thực hành lâm sàng, VPMPTCD được chia thành hai nhóm: viêm phổi điển hình (còn gọi là viêm phổi thùy, phần lớn là do *S. pneumoniae*) và viêm phổi không điển hình (thường đề chỉ viêm phổi do căn nguyên là vi khuẩn không điển hình). Biểu hiện lâm sàng của hai loại viêm phổi này có nhiều điểm khác nhau. Tuy nhiên, một số tác nhân gây bệnh như *Legionella*, vi rút cúm có thể gây biểu hiện lâm sàng đa dạng từ diễn biến tối cấp đe dọa tử vong đến bán cấp tính, bởi vậy hiện nay thuật ngữ viêm phổi không điển hình ít được sử dụng tới vì không có nhiều ý nghĩa đối với lâm sàng và điều trị VPMPTCD [49-55]. Các bệnh nhân nghi ngờ viêm phổi sẽ được chẩn đoán xác định là viêm phổi dựa vào các tiêu chí lâm sàng và cận

lâm sàng, đồng thời chẩn đoán mức độ nặng của viêm phổi để quyết định điều trị.

1.6.1 Chẩn đoán dựa vào lâm sàng

Các tiêu chí chẩn đoán VPMPTCD

- Một tổn thương mới xuất hiện trên phim chụp X-quang ngực.
- Bệnh nhân có kèm theo một hoặc nhiều các biểu hiện cấp tính của đường hô hấp như:
 - Ho: mới xuất hiện hoặc gia tăng, có thể ho khan hoặc có đờm
 - Khắc đờm với sự thay đổi tính chất và màu sắc của đờm (đục, xanh, vàng)
 - Khó thở
 - Sốt trên 38⁰C hoặc có thể hạ nhiệt độ (36⁰C)
 - Khám phổi có hội chứng đông đặc hoặc có ran ẩm hoặc ran nổ ở phổi

Các tiêu chí 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 [66], viêm phổi nặng được chẩn đoán khi bệnh nhân có các biểu hiện dấu hiệu và triệu chứng của viêm phổi như đã mô tả ở trên kèm theo có ít nhất 3 tiêu chuẩn phụ và/hoặc ít nhất một tiêu chuẩn chính sau:

- Tiêu chuẩn phụ:
 - Nhịp thở trên 30 lần/phút
 - PaO₂/FiO₂ <250
 - Tổn thương ở nhiều thùy phổi
 - Lẫn lộn hoặc mất định hướng
 - Ure máu >20mg/dL (>7,14mmol/L)
 - Giảm bạch cầu máu (số lượng bạch cầu <4000 tế bào/mm³)
 - Giảm tiểu cầu máu (số lượng tiểu cầu <100,000 tế bào/mm³)

- Hạ nhiệt độ (nhiệt độ cơ thể < 36°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

1.6.2 Xác định căn nguyên gây VPMPTCĐ

Các kỹ thuật xét nghiệm được sử dụng để chẩn đoán căn nguyên gây VPMPTCĐ được chia thành 2 nhóm:

- 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.

Mỗi một kỹ thuật xét nghiệm có ưu nhược điểm riêng và có vai trò nhất định trong việc khẳng định căn nguyên gây VPMPTCĐ. Hầu hết các hướng dẫn điều trị VPMPTCĐ đều khuyến cáo liệu pháp kháng sinh nên được bắt đầu trong vòng 4 giờ sau khi bệnh nhân nhập viện [66],[67],[68]. Do đó, các xét nghiệm có thời gian ngắn sẽ có giá trị định hướng cho việc lựa chọn kháng sinh ban đầu. Nhuộm Gram đờm, xét nghiệm tìm kháng nguyên trong nước tiểu và real-time PCR là những xét nghiệm nhanh để xác định căn nguyên gây VPMPTCĐ [69]. Các xét nghiệm cho kết quả chậm hơn như nuôi cấy, huyết thanh chẩn đoán có thể cung cấp các thông tin hữu ích hỗ trợ cho việc tiếp tục sử dụng kháng sinh (lựa chọn kháng sinh thích hợp hoặc thay đổi kháng sinh nếu điều trị thất bại).

a. Kỹ thuật chẩn đoán trực tiếp

*** Nhuộm Gram và nuôi cấy phân lập xác định vi khuẩn**

Nhuộm Gram là một trong những kỹ thuật cơ bản và quan trọng nhất trong phân tích vi khuẩn ở giai đoạn đầu nhằm định hướng sơ bộ vi khuẩn có trong mẫu đờm dựa vào tính chất bắt màu Gram và hình thể của chúng. Đây là xét nghiệm đơn giản, dễ làm và có kết quả nhanh hơn các xét nghiệm chẩn đoán khác, được sử dụng trong chẩn đoán viêm phổi để làm tăng độ chính xác của chẩn đoán và tiết kiệm chi phí [43].

Nuôi cấy, phân lập, xác định vi khuẩn và làm kháng sinh đồ để đánh giá độ nhạy cảm của vi khuẩn với các kháng sinh là xét nghiệm quan trọng để chẩn đoán căn nguyên vi khuẩn gây VPMPTCĐ. Dịch tiết đường hô hấp dưới của bệnh nhân viêm phổi là bệnh phẩm quan trọng giúp chẩn đoán căn nguyên gây bệnh. Dịch tiết từ đường hô hấp dưới có thể là dịch rửa phế quản, dịch hút nội khí quản ở bệnh nhân viêm phổi nặng hoặc đờm khạc. Đờm khạc là bệnh phẩm thường được sử dụng để chẩn đoán căn nguyên gây viêm phổi ở những nơi có tỷ lệ lưu hành bệnh lao cao và để chẩn đoán các trường hợp viêm phổi nhập viện điều trị. Để đảm bảo một mẫu đờm tốt, đạt tiêu chuẩn trong nhuộm Gram, các mẫu đờm cần được thu thập tốt (khạc trực tiếp vào lọ vô khuẩn, lấy qua sonde hút hoặc bẫy đờm). Một mẫu đờm tốt khi soi sẽ có <10 tế bào biểu mô và > 25 bạch cầu đa nhân trung tính [65-70]. Cây đờm có độ nhạy không cao, dao động từ 20%-79% (trung bình là 56%) tùy từng nghiên cứu [65]. Một số biện pháp đã được gợi ý làm để tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của cây đờm trong chẩn đoán VPMPTCĐ như làm sạch mẫu đờm bằng nước muối trước khi nhuộm soi, so sánh kết quả nhuộm Gram với nuôi cấy, sử dụng phương pháp cây đờm định lượng [65].

*** Cây máu và cấy dịch màng phổi**

Kết quả cấy máu và cấy dịch màng phổi dương tính phản ánh chính xác tác nhân vi khuẩn gây VPMPTCĐ. Cây máu có độ nhạy thấp nhưng lại có độ đặc hiệu cao. Trong số các bệnh nhân VPMPTCĐ, chỉ có khoảng 5-16% bệnh nhân có kết quả cấy máu dương tính [71]. Phần lớn các trường hợp cấy máu

dương tính ở các bệnh nhân VPMPTCĐ đều là *S. pneumoniae* [66]. Các trường hợp cấy máu dương tính thường liên quan với tình trạng nặng của bệnh và vì vậy cấy máu được chỉ định làm cho tất cả các trường hợp VPMPTCĐ nhập viện để xác định căn nguyên và định hướng sử dụng kháng sinh điều trị ban đầu [65],[69].

*** Kỹ thuật PCR xác định vật liệu di truyền của vi khuẩn hoặc vi rút**

Hiện nay, kỹ thuật PCR được cho là xét nghiệm thường dùng nhất trong xác định căn nguyên gây VPMPTCĐ vì nó cho phép phát hiện nhanh một số lượng axit nucleic từ tất cả các tác nhân gây viêm phổi, ít bị ảnh hưởng bởi việc dùng kháng sinh trước đó và cho kết quả rất nhanh [72]. Phản ứng PCR đặc hiệu cho từng loại căn nguyên có độ nhạy cao so với phương pháp chẩn đoán dựa trên nuôi cấy thông thường. Các tiến bộ nhanh chóng của kỹ thuật PCR và giá trị của nó trong chẩn đoán, đặc biệt là của real time (RT) PCR đã cho phép xét nghiệm này trở thành một xét nghiệm thường quy sẵn có để phát hiện các vi rút và một số vi khuẩn đường hô hấp. Kỹ thuật real time PCR có nhiều ưu điểm: (1) độ nhạy và độ đặc hiệu cao, (2) thời gian trả kết quả ngắn, (3) sử dụng trực tiếp các mẫu bệnh phẩm lâm sàng, (4) có thể xác định và phát hiện được tác nhân kháng thuốc và (5) đo được tải lượng của vi sinh vật. Tuy nhiên, cả PCR thường và Realtime PCR có hạn chế là không cho biết được mức độ kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn.

Đối với một số vi khuẩn không cư trú ở đường hô hấp trên, như vi khuẩn lao hoặc *Legionella*, kết quả PCR dương tính với 2 loại vi khuẩn này sẽ cho phép chẩn đoán xác định tác nhân gây bệnh [69],[72],[73]. Nếu PCR dương tính với *M. pneumoniae* và *C. pneumoniae*, nhiều khả năng là vi khuẩn gây bệnh, vì vi khuẩn này có thể phát hiện được ở đường hô hấp của người khỏe mạnh [74],[75] và tồn tại một thời gian dài ở đường hô hấp sau giai đoạn nhiễm cấp [72],[76]. Riêng đối với một số vi khuẩn cư trú ở đường hô hấp

trên, đặc biệt là *S. pneumoniae*, nếu chỉ dựa vào kết quả dương tính của PCR thì chưa cho phép khẳng định đó là căn nguyên gây viêm phổi.

b. Kỹ thuật chẩn đoán gián tiếp

Xét nghiệm phát hiện kháng thể được sử dụng để chẩn đoán nhiễm vi rút đường hô hấp và các vi khuẩn không điển hình [77]. Các kỹ thuật được sử dụng phát hiện các kháng thể trong chẩn đoán VPMPTCD gồm kỹ thuật cố định bổ thể (CF), miễn dịch huỳnh quang (IFA) gián tiếp, miễn dịch có gắn men (ELISA) gián tiếp. Độ đặc hiệu của kỹ thuật chẩn đoán bằng huyết thanh học rất cao nhưng độ nhạy thì ở mức trung bình. Riêng đối với *Legionella*, xét nghiệm huyết thanh học không được sử dụng để chẩn đoán vì kháng thể của loại vi khuẩn này thường xuất hiện muộn sau 3 tuần, thậm chí có thể tới 10 tuần và những người sống trong vùng dịch tễ đều có nồng độ kháng thể cao trong máu [70],[73].

Bảng 1.3 Các xét nghiệm huyết thanh học được sử dụng để chẩn đoán căn nguyên vi khuẩn gây VPMPTCD

(Nguồn: Smith P.R. [65])

Căn nguyên	Giá trị để chẩn đoán	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
<i>L. pneumophila</i>	Động lực KT tăng gấp 4 lần hoặc nồng độ $\geq 1/256$	40-60	96-99
<i>M. pneumoniae</i>	Động lực KT tăng gấp 4 lần (phản ứng cố định bổ thể)	30-70	>90
	Xuất hiện KT đặc hiệu tít IgM	75-90	>90
	Phản ứng ngưng kết lạnh $\geq 1/64$	50-60	-
<i>C. pneumoniae</i>	Động lực KT tăng gấp 4 lần (phản ứng cố định bổ thể) hoặc nồng độ $\geq 1/64$	10-100	-
	Động lực KT tăng gấp 4 lần (phản ứng miễn dịch huỳnh quang-MIF) hoặc IgM $\geq 1/16$ hoặc IgG $\geq 1/512$	40-95	>50

Kỹ thuật xét nghiệm phát hiện kháng nguyên có thể được thực hiện trên các bệnh phẩm đường hô hấp trên, đờm, nước tiểu hoặc trong huyết thanh của bệnh nhân VPMPTCĐ [43-73]. Bệnh phẩm đường hô hấp trên thường được sử dụng để phát hiện nhanh kháng nguyên vi rút đường hô hấp, bệnh phẩm nước tiểu có giá trị chẩn đoán nhanh các tác nhân vi khuẩn gây viêm phổi, mà các tác nhân này khó chẩn đoán bằng kỹ thuật nuôi cấy. So với nuôi cấy, phân lập vi khuẩn kỹ thuật xét nghiệm phát hiện kháng nguyên có nhiều ưu điểm hơn do ít bị ảnh hưởng của việc sử dụng kháng sinh trước đó và do kháng nguyên thường tồn tại một thời gian dài sau khi bắt đầu điều trị.

Bảng 1.4 Các xét nghiệm chẩn đoán tìm căn nguyên vi khuẩn ở các bệnh nhân VPMPTCĐ nặng theo các hướng dẫn quốc tế

(Nguồn: Stralin K. [69])

Xét nghiệm	Hướng dẫn chẩn đoán ^a				
	IDSA/ATS	Canada	ERS	BTS	Thụy điển
Cấy máu	X	X	X	X	X
Nhuộm Gram và nuôi cấy từ bệnh phẩm đường hô hấp dưới ^b	X	X	X	X ^c	X ^c
Cấy dịch màng phổi (nếu có)	X	X	X	X	
Cấy tìm <i>Legionella</i>	d		X		X
Xét nghiệm tìm kháng nguyên <i>Legionella</i> trong nước tiểu	X	X	X	X	X
Xét nghiệm tìm kháng nguyên <i>S. pneumoniae</i> trong nước tiểu	X	X	X	X	X
Cấy dịch mũi họng	X			X	X
PCR tìm <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>Legionella spp.</i>			X ^e		X

^aIDSA/ATS: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society; Canada: Canadian Infectious Diseases Society and Canadian Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society; BTS: British Thoracic Society; Thụy điển: Swedish Society of Infectious Diseases.

^b Đờm, dịch rửa phế quản hoặc dịch chải phế quản có bảo vệ

^c Chỉ nhuộm Gram đờm để kiểm tra số lượng bạch cầu và tế bào biểu mô

d Chỉ nên thực hiện khi kết quả xét nghiệm tìm kháng nguyên Legionella trong nước tiểu dương tính.

e Nếu có sẵn các xét nghiệm có giá trị chẩn đoán cao

Trong thực hành lâm sàng, hai loại vi khuẩn gây VPMPTCĐ được chẩn đoán bằng xét nghiệm nhanh tìm kháng nguyên vi khuẩn trong nước tiểu là *S. pneumoniae* và *L. pneumophila*, dựa trên nguyên lý của kỹ thuật sắc ký miễn dịch. Tổng hợp kết quả của 27 nghiên cứu sử dụng xét nghiệm kháng nguyên phế cầu trong nước tiểu ở các bệnh nhân nghi ngờ mắc VPMPTCĐ cho thấy, độ nhạy chung của xét nghiệm là 74%, độ đặc hiệu chung là 97% và xét nghiệm này được khuyến cáo sử dụng trong chẩn đoán viêm phổi do phế cầu mà không cần xét nghiệm đờm hoặc cấy máu [43].

1.6.3 Chẩn đoán 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. Trường hợp bệnh nhân cần phải nhập viện, các quyết định tiếp theo của việc điều trị cũng bị ảnh hưởng bởi việc đánh giá mức độ nặng của bệnh, ví dụ như lựa chọn kháng sinh ban đầu theo kinh nghiệm, các xét nghiệm thăm dò chức năng cần làm, thời gian điều trị và chế độ chăm sóc.

Đánh giá mức độ nặng của VPMPTCĐ dựa vào các yếu tố như tuổi, bệnh lý nền phối hợp, các dấu hiệu thực thể, xét nghiệm và hình ảnh X-quang ngực. Kết quả từ các nghiên cứu đã xác định được các yếu tố nguy cơ gây tử vong và các yếu tố nguy cơ biến chứng trong quá trình mắc VPMPTCĐ. Các yếu tố này bao gồm [49]:

- Tuổi trên 65
- Mắc đồng thời các bệnh mạn tính có sẵn như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, giãn phế quản, bệnh lý ác tính, tiểu đường, suy thận mạn tính, suy tim xung huyết, bệnh gan mạn tính, nghiện rượu mạn tính, suy dinh dưỡng,

bệnh mạch máu, sau cắt lách. Tiền sử nhập viện trước đó cũng là yếu tố nguy cơ.

- Các dấu hiệu thực thể có giá trị dự đoán tử vong, làm tăng mức độ bệnh hoặc là biến chứng, bao gồm: nhịp thở nhanh trên 30 lần/phút, huyết áp tâm trương ≤ 60 mmHg hoặc huyết áp tâm thu < 90 mmHg, mạch ≥ 125 lần/phút, nhiệt độ cơ thể $< 35^{\circ}\text{C}$ hoặc $> 40^{\circ}\text{C}$, rối loạn ý thức hoặc giảm khả năng nhận biết, có biểu hiện của nhiễm trùng ngoài phổi.
- Các xét nghiệm có giá trị dự đoán tăng tỷ lệ tử vong và mức độ bệnh gồm:
 - Bạch cầu máu < 4 G/l hoặc > 30 G/l hoặc số lượng tuyệt đối của bạch cầu đa nhân trung tính < 1 G/l.
 - PaO₂ < 60 mm Hg hoặc PaCO₂ > 50 mm Hg khi thở khí phòng
 - Creatinine $> 1,2$ mg/dl hoặc ure > 7 mmol/l.
 - Có dấu hiệu X-quang ngực bất thường, như tổn thương trên 1 thùy phổi, tổn thương dạng hang, tổn thương tiến triển nhanh, có tràn dịch màng phổi.
 - Hematocrit $< 30\%$ hoặc hemoglobin < 9 mg/dl
 - Có triệu chứng của nhiễm khuẩn hoặc rối loạn chức năng các cơ quan, biểu hiện bằng toan chuyển hóa hoặc rối loạn đông máu.
 - pH máu $< 7,35$.

Dựa vào các chỉ số trên, 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 để quyết định cho bệnh nhân nhập viện. Chỉ số PSI được nhóm nghiên cứu viêm phổi (Pneumonia Patient Outcomes Research Team, viết tắt là PORT) xây dựng từ năm 1997 để đánh giá nguy cơ ban đầu và đã được nhắc tới trong các hướng dẫn điều trị VPMPTCĐ của Hiệp hội Bệnh nhiễm

trùng Mỹ (IDSA) cũng như Hiệp hội Lồng ngực Mỹ (ATS), Hiệp hội Bệnh nhiễm trùng và Hiệp hội Lồng ngực Canada, hướng dẫn điều trị VPMPTCĐ của Úc [23]. Chỉ số này phân bệnh nhân thành 5 nhóm nguy cơ. PSI bao gồm 20 chỉ số khác nhau, trong đó có đánh giá các bệnh lý nền kèm theo nên việc đánh giá sẽ toàn diện hơn, tuy nhiên khó áp dụng trên thực hành lâm sàng vì có quá nhiều yếu tố cần đánh giá cùng một lúc và không thích hợp để đánh giá ban đầu đối với các trường hợp nặng nhập viện điều trị.

Bảng 1.5 Thang điểm PSI (theo tiêu chuẩn PORT)

(Nguồn: Fine MJ. [78])

Thông số		Điểm
Nhân khẩu học	Nam	Tuổi (năm)
	Nữ	Tuổi (năm) - 10
	Sống ở nhà điều dưỡng	+10
Bệnh lý kèm theo	Ung thư	+30
	Bệnh gan	+20
	Suy tim xung huyết	+10
	Bệnh mạch máu não	+10
	Bệnh thận	+10
Dấu hiệu thực thể	Biến đổi ý thức	+20
	Mạch > 125lần/phút	+20
	Nhịp thở \geq 30lần/phút	+20
	Huyết áp tâm thu < 90lần/phút	+15
	Nhiệt độ < 35°C hay \geq 40°C	+10
Xét nghiệm và X-quang	pH máu động mạch < 7,35	+30
	Creatinine \geq 145mmol/l	+20
	Natri máu < 130mmol/l	+20
	Glucose máu \geq 14 mmol/l	+10
	Hematocrit < 30%	+10
	PaO ₂ <60mmHg hoặc SaO ₂ <90%	+10
	Tràn dịch màng phổi	+10

Với các chỉ số trên, thang điểm và tỷ lệ tử vong của các bệnh nhân VPMPTCD được ước tính như sau [78]:

Bảng 1.6 Tỷ lệ tử vong theo thang điểm PSI

Phân nhóm	Điểm	Tỷ lệ tử vong (%)
Nhóm I	≤ 50	0,1-0,4
Nhóm II	51- 70	0,6-0,7
Nhóm III	71-90	0,9-2,8
Nhóm IV	91-130	8,2-9,3
Nhóm V	> 130	27-31,1

Một cách đánh giá khác về mức độ nặng được Hiệp hội Lồng ngực Anh (BTS) xây dựng là tiêu chuẩn CURB65. Tiêu chuẩn này bao gồm 5 chỉ số cần đánh giá. CURB65 dễ sử dụng trong thực hành lâm sàng hàng ngày, nhưng có một điểm không thuận lợi là CURB65 không tập trung vào đánh giá các bệnh lý nền của bệnh nhân mà chỉ đánh giá tình trạng nặng của viêm phổi tại thời điểm nhập viện. Vì vậy, có nhiều bệnh nhân có thể có biểu hiện nặng lên của các bệnh lý nền và ảnh hưởng đến kết cục của viêm phổi mà CURB65 không tiên lượng được trước tại thời điểm nhập viện.

Một thang điểm khác cũng được sử dụng dễ dàng hơn trong lâm sàng, đó là CRB65. Trong cách đánh giá này, không cần sử dụng chỉ số urê, vì vậy, dễ áp dụng hơn ở các cơ sở khám chữa bệnh ban đầu để phân loại bệnh nhân và có hướng xử trí thích hợp. Gần đây, hướng dẫn của Hiệp hội hô hấp Nhật Bản đã khuyến cáo sử dụng CURB65 kèm thêm chỉ số đánh giá độ bão hòa oxy bằng máy đo độ bão hòa oxy ở đầu ngón tay để đánh giá mức độ nặng của bệnh.

Bảng 1.7 Thang điểm CURB65*(Nguồn: Capelastegui A. [79])*

Ký hiệu	Chú thích	Tiêu chuẩn
C	Confusion (ý thức)	Thay đổi ý thức
U	Uremia (urê máu)	≥ 7 mmol/l
R	Respiratory rate (nhịp thở)	≥ 30 l/phút
B	Blood pressure (huyết áp)	HA tâm thu < 90 mmHg hoặc HA tâm trương ≤ 60 mmHg
65	(tuổi)	≥ 65

Bảng 1.8 Tỷ lệ tử vong và khuyến cáo điều trị dựa theo thang điểm CURB65*(Nguồn: Capelastegui A. [79])*

Số yếu tố nguy cơ	Tỷ lệ tử vong (%)	Khuyến cáo điều trị
0	0,7	Ngoại trú
1	2,1	
2	9,2	Nội trú (ngắn hạn)
3	14,5	Nội trú (Khoa Hô hấp)
4	40	Nội trú (Khoa Điều trị tích cực)
5	57	

1.7 Kháng kháng sinh trong VPMPTCD

Tình trạng kháng kháng sinh trong viêm phổi là vấn đề cần được quan tâm tới vì nó ảnh hưởng rất lớn đến việc lựa chọn kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm. Mô hình kháng thuốc khác nhau tùy theo khu vực địa lý. Do vậy, khuyến cáo sử dụng kháng sinh cũng cần được thay đổi dựa theo tính nhạy cảm với kháng sinh của vi khuẩn tại từng khu vực. Tình trạng phế cầu

kháng thuốc được nhắc đến từ đầu những năm 1980 và đang có xu hướng gia tăng. Nghiên cứu của Song J.H và cộng sự năm 2001 về tình trạng kháng thuốc của 11 quốc gia khu vực châu Á cho thấy, tỷ lệ *S. pneumoniae* kháng penicillin cao nhất ở Việt Nam (92,1%), tiếp theo đến Hàn Quốc (86%), Hồng Kông (80,6%), Trung Quốc (73%) [80]. Các yếu tố nguy cơ của nhiễm *S. pneumoniae* kháng beta-lactam gồm tuổi < 2 tuổi hoặc > 65 tuổi, tiền sử điều trị β -lactam trong vòng 3 tháng gần đây, nghiện rượu, có bệnh lý nền kèm theo, mắc bệnh lý suy giảm miễn dịch hoặc do dùng thuốc ức chế miễn dịch, tiền sử có tiếp xúc với trẻ em ở các trung tâm chăm sóc trẻ. Điều trị gần đây hoặc điều trị lặp lại bằng kháng sinh nhóm beta-lactams, macrolides hoặc quinolones là yếu tố nguy cơ làm cho *S. pneumoniae* kháng với các kháng sinh trong cùng nhóm đó [48].

Viêm phổi do tụ cầu kháng methicillin cũng được nhắc tới trong một số nghiên cứu. Nhiễm tụ cầu kháng methicillin có hai dạng: dạng nhiễm chủng tụ cầu điển hình từ bệnh viện và dạng nhiễm chủng tụ cầu ngoài bệnh viện [66],[48]. Chủng tụ cầu thứ hai kháng với một số loại kháng sinh và có chứa gen PVL (Paton Valentine Leukocidin) sinh ra độc tố gây viêm phổi hoại tử, sốc, suy hô hấp, hình thành các ổ áp xe làm mũ ở phổi.

1.8 Tình hình nghiên cứu VPMPTCĐ

Trên thế giới, VPMPTCĐ đã được nghiên cứu từ rất lâu và bao phủ được hầu hết các vấn đề liên quan đến viêm phổi như căn nguyên gây viêm phổi, các kỹ thuật chẩn đoán, các yếu tố tiên lượng tử vong, điều trị ... 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. Tuy nhiên, cũng xuất phát từ khuyến cáo này mà cho đến nay

vẫn còn nhiều vấn đề cần được tập trung nghiên cứu thêm:

- Về lâm sàng: Tiêu chuẩn nào là tốt nhất để cho bệnh nhân nhập viện điều trị? Giá trị của các thang điểm đánh giá mức độ nặng có giá trị như thế nào trong tiên lượng tỷ lệ tử vong?

- Về chẩn đoán: Đồng nhiễm vi khuẩn không điển hình có thường gặp trong VPMPTCD hay không và nếu có tỷ lệ này là bao nhiêu, các yếu tố về địa lý và thời gian có liên quan đến tỷ lệ này không? Các phương pháp chẩn đoán mới sẽ cải thiện như thế nào đối với việc xác định tác nhân gây viêm phổi và thông tin này có làm thay đổi được kết cục của bệnh nhân viêm phổi không?

- Về điều trị: Thời gian điều trị có liên quan với mức độ nặng của bệnh và kéo dài trong bao lâu? Kháng kháng sinh đóng vai trò như thế nào đối với kết cục của bệnh nhân và điều trị ban đầu cần được thay đổi như thế nào để có thể phù hợp được đối với trường hợp nghi ngờ kháng thuốc? Lựa chọn kháng sinh như thế nào và hướng dẫn điều trị theo kinh nghiệm có ảnh hưởng đến mô hình kháng kháng sinh trong tương lai không? Các kháng sinh đặc biệt có nên sử dụng điều trị riêng cho các đối tượng đặc biệt không?...

Ở Việt Nam, VPMPTCD cũng đã được nghiên cứu từ lâu. Các nghiên cứu chủ yếu tập trung vào biểu hiện lâm sàng và căn nguyên gây VPMPTCD. Tuy nhiên, do các xét nghiệm sử dụng để chẩn đoán căn nguyên gây VPMPTCD 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 VPMPTCD điều trị tại bệnh viện. Gần đây, một số nghiên cứu về VPMPTCD 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
- Có các biểu hiện của VPMPTCĐ (theo định nghĩa ca bệnh mô tả ở phần dưới).
- Nhập viện điều trị trong vòng 36h đầu.
- Các bệnh nhân không nằm viện và không sử dụng các phương tiện chăm sóc sức khoẻ dài ngày trong khoảng thời gian 14 ngày trước khi có biểu hiện triệu chứng.
- Bệnh nhân đồng ý và ký Bản thoả thuận tham gia nghiên cứu.

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Có tiền sử hoặc vừa mới phát hiện bị nhiễm HIV trong khi nằm viện.
- Đang mắc lao tiến triển hoặc đang được điều trị thuốc lao.
- Bệnh nhân có phù phổi, nghẽn mạch phổi hoặc nhồi máu phổi.

2.1.3 Định nghĩa ca bệnh Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng

(Theo Hội nghị đồng thuận giữa Hội Lồng ngực Mỹ và Hội Bệnh nhiễm trùng Mỹ [66])

- Một tổn thương mới xuất hiện trên phim chụp X-quang ngực, tổn thương một hoặc hai bên phổi.
- Bệnh nhân có kèm theo một hoặc nhiều các biểu hiện cấp tính của đường hô hấp như:
 - o Ho: mới xuất hiện hoặc gia tăng, có thể ho khan hoặc có đờm
 - o Khạc đờm với sự thay đổi tính chất và màu sắc của đờm (đục, xanh, vàng)

- Khó thở
- Sốt trên 38⁰C hoặc có thể hạ nhiệt độ (36⁰C)
- Có hội chứng đông đặc hoặc có ran ẩm hoặc ran nổ

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 tiền cứu, mô tả cắt ngang.

2.3.2 Cỡ mẫu nghiên cứu

- Tất cả bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn lựa chọn được mời tham gia vào nghiên cứu. Để đảm bảo đủ số lượng mẫu cho tính toán, chúng tôi tính cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu.
- Theo kết quả nghiên cứu trước đây, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn từ mẫu bệnh phẩm đờm dao động từ 40-70% tùy thuộc từng nghiên cứu. Chúng tôi giả định rằng nghiên cứu này xác định được căn nguyên vi khuẩn với tỷ lệ là 40%.
- Sử dụng phần mềm tính cỡ mẫu phiên bản 2.00 của WHO để tính cỡ mẫu cho nghiên cứu, áp dụng công thức tính:

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

Trong đó:

n: cỡ mẫu

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

$\alpha = 0,05$; $\varepsilon =$ độ chính xác tương đối (0,25)

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

Cỡ mẫu cho nghiên cứu là $n = 93$.

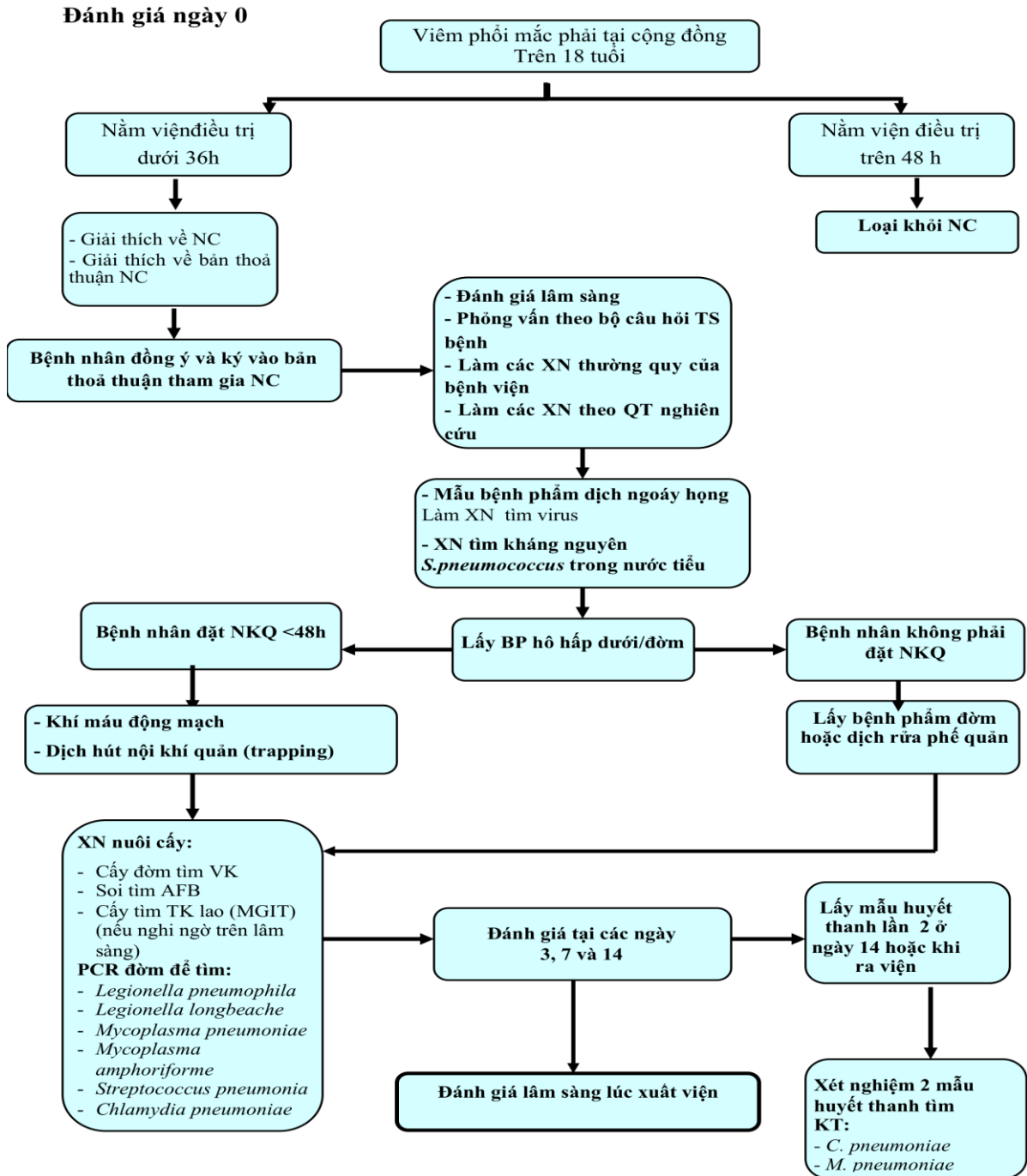
Tuy nhiên, nghiên cứu được tiến hành ở nhiều bệnh viện khác nhau và cân đối nguồn kinh phí cho nghiên cứu cho phép, chúng tôi lựa chọn hệ số thiết kế $k = 1,5$. Vì vậy, số lượng đối tượng được tính theo công thức trên sẽ nhân với 1,5. Cỡ mẫu cần lấy là 140 bệnh nhân.

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

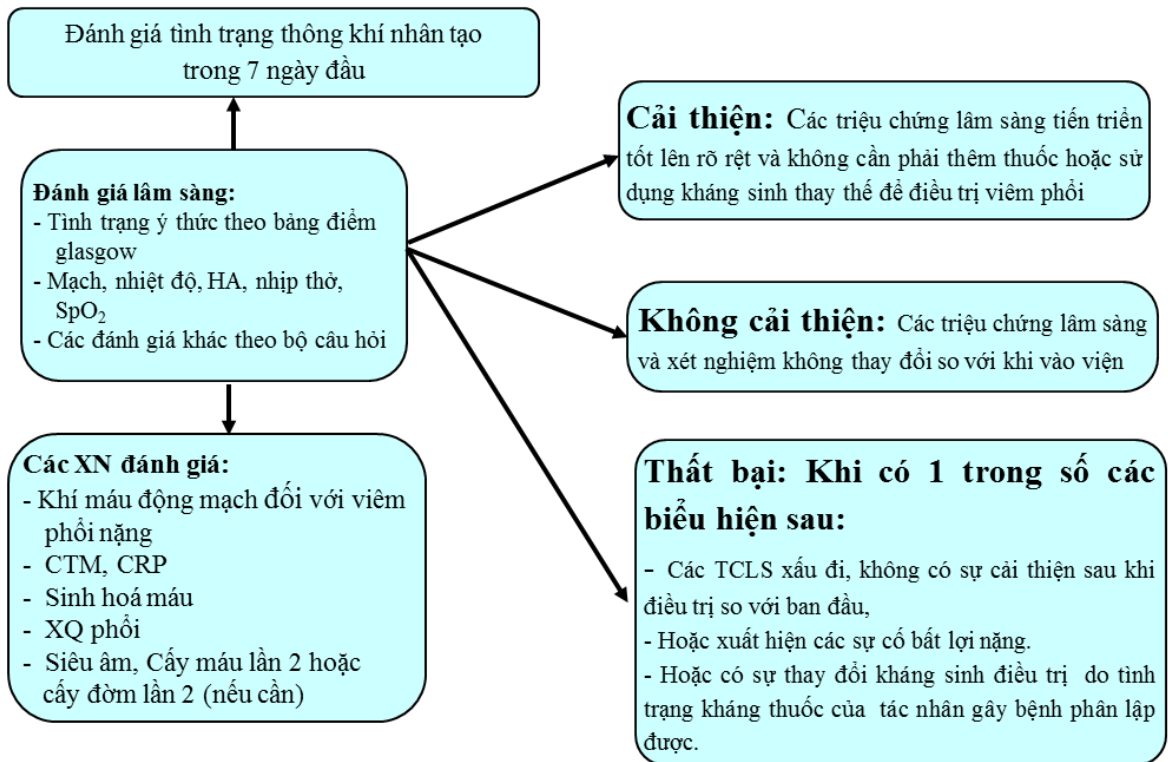
2.3.3 Quy trình nghiên cứu

- Các bệnh nhân có biểu hiện viêm phổi đáp ứng theo định nghĩa ca bệnh được mời tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân được giải thích rõ về nghiên cứu và ký vào bản thoả thuận tham gia nghiên cứu. Trường hợp bệnh nhân quá yếu hoặc không tỉnh táo hoặc đang sử dụng thuốc an thần và không thể ký được vào bản cam kết thì người thân hoặc người đại diện hợp pháp thay mặt bệnh nhân ký vào bản cam kết này.
- Mỗi bệnh nhân tham gia nghiên cứu được cấp một mã số nghiên cứu, bắt đầu bằng mã số 001, tiếp theo đó sẽ là các mã số 002, 003, 004... Mã số này được ghi trong bệnh án điều tra của từng bệnh nhân. Từng bệnh viện tham gia nghiên cứu cũng được cấp một mã số riêng.
- Bệnh nhân được hỏi bệnh, khám bệnh và thu thập các thông tin liên quan đến bệnh sử và tiền sử của bệnh nhân, diễn biến quá trình điều trị tại bệnh viện và được ghi lại theo mẫu bệnh án chung (phụ lục 1).
- Các bệnh nhân được theo dõi và điều trị theo hướng dẫn điều trị chung của bệnh viện. Các đánh giá về lâm sàng được thực hiện tại thời điểm ngày 3, 7, 14 hoặc khi ra viện. Các xét nghiệm thường quy và xét nghiệm phục vụ cho nghiên cứu được lấy theo một quy trình chung (Sơ đồ 3.1). Xét nghiệm huyết học và sinh hoá được làm thường quy tại các bệnh viện tham gia nghiên cứu. Xét nghiệm chẩn đoán tác nhân gây viêm phổi được thực hiện tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

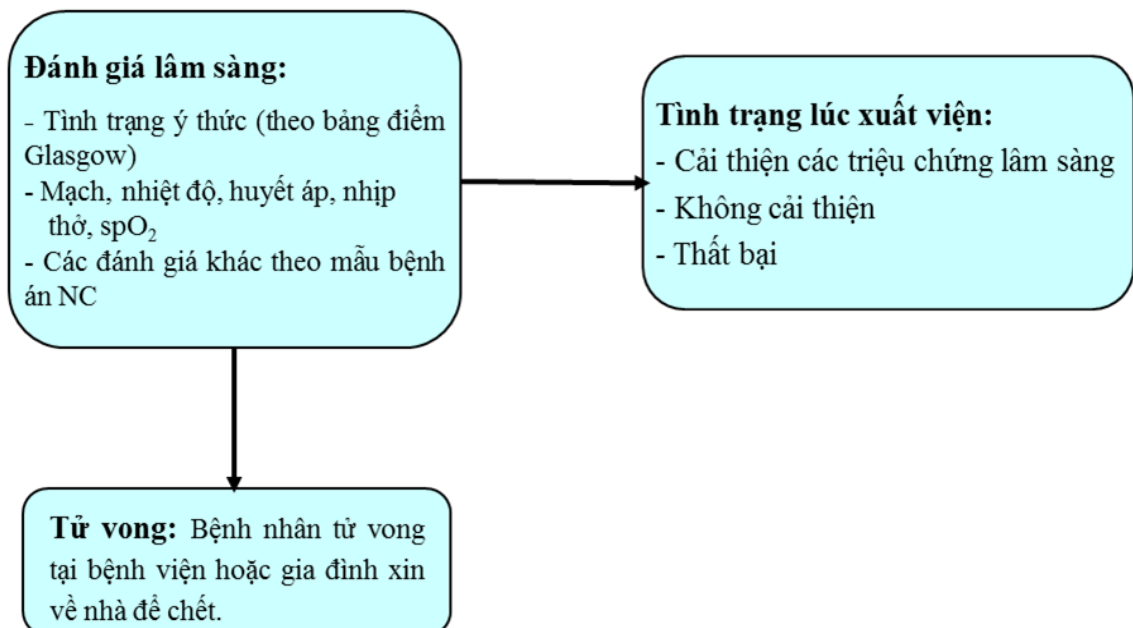
Sơ đồ 2.1 Quy trình nghiên cứu



Đánh giá tại các ngày 3, 7 và 14



Đánh giá khi xuất viện

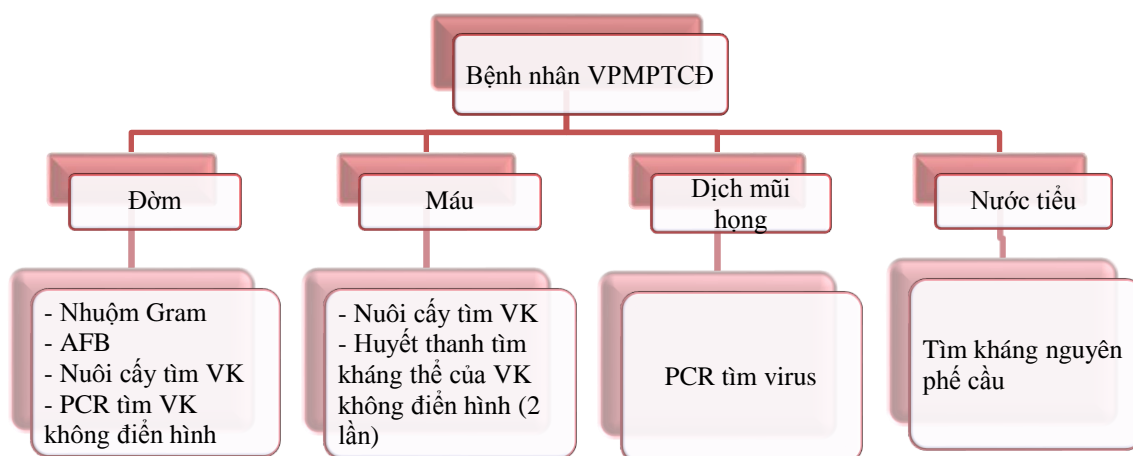


2.3.4 Các kỹ thuật xét nghiệm tìm căn nguyên gây bệnh

2.3.4.1. Thu thập bệnh phẩm

Các bệnh nhân sau khi tham gia vào nghiên cứu sẽ được thu thập đồng thời tất cả các mẫu bệnh phẩm (sơ đồ 2.2) tại 3 bệnh viện và được gửi tới khoa xét nghiệm Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương để xử lý, bảo quản và làm xét nghiệm tìm căn nguyên gây bệnh

Sơ đồ 2.2. Mẫu bệnh phẩm và xét nghiệm tìm căn nguyên VPMPTCD



2.3.4.2. Tiếp nhận và xử lý bệnh phẩm

- Bệnh phẩm đờm: được dán nhãn “**CAP study**” trong phiếu yêu cầu và lọ đựng bệnh phẩm.
- Đờm được xử lý hoặc giữ lạnh ngay (có tủ lạnh riêng dành cho nghiên cứu)
 - + Bệnh phẩm đờm được xử lý trong vòng 2 giờ sau khi lấy.
 - + Nếu bệnh phẩm nhận trong thời gian từ 4h chiều đến 7h sáng hôm sau thì được giữ lạnh ở 4⁰C và được xử lý sáng ngày hôm sau.

2.3.4.3. Thực hiện xét nghiệm

Tất cả các xét nghiệm tìm căn nguyên vi khuẩn và vi rút từ các bệnh phẩm (đờm, máu, nước tiểu, huyết thanh, dịch ngoáy mũi họng) đều được thực hiện tại Khoa xét nghiệm của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương do cán bộ của khoa xét nghiệm và cán bộ xét nghiệm của Đơn vị nghiên cứu lâm

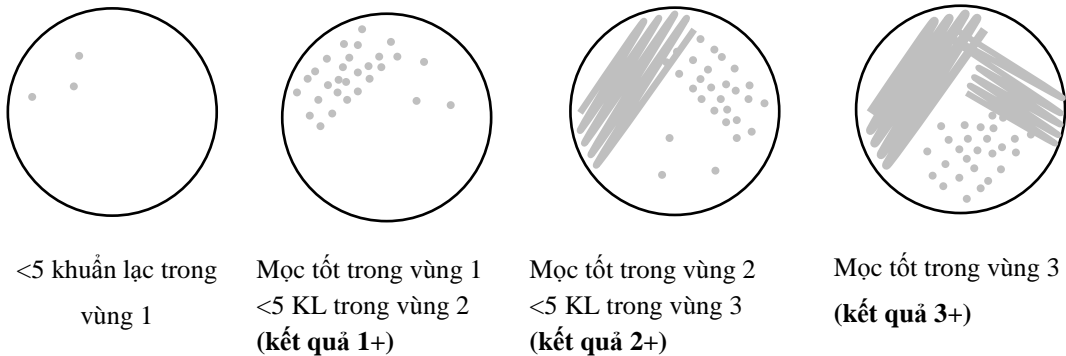
sàng Trường Đại học Oxford tại Hà Nội thực hiện theo một quy trình chuẩn tại Bệnh viện. Tất cả cán bộ tham gia nghiên cứu tại 3 Bệnh viện đều được tập huấn về quy trình nghiên cứu, quy trình lấy bệnh phẩm và bảo quản bệnh phẩm.

*** Nhuộm soi đờm**

- Mỗi bệnh phẩm đờm được nhuộm Gram, kiểm tra lam kính ở vật kính 10x và đếm số lượng tế bào biểu mô lát và các bạch cầu đa nhân trên một vi trường. Lặp lại ít nhất 10 vi trường. Sau đó soi lam kính ở độ phóng đại lớn hơn (100 x) để xem hình ảnh vi khuẩn chiếm ưu thế.
- Tiêu chuẩn đánh giá: Bệnh phẩm đạt yêu cầu là bệnh phẩm có trên 25 bạch cầu đa nhân và dưới 10 tế bào biểu mô lát. Nếu bệnh phẩm không đạt yêu cầu, bệnh nhân được yêu cầu lấy lại bệnh phẩm. Bệnh phẩm đạt yêu cầu sẽ được xét nghiệm tìm AFB, nuôi cấy tìm vi khuẩn và PCR tìm vi khuẩn không điển hình.

*** Nuôi cấy đờm**

- Bệnh phẩm đờm được nuôi cấy theo quy trình thường quy của bệnh viện trên các môi trường thạch máu, chocolate và MacConkey. Sử dụng kỹ thuật nuôi cấy bán định lượng nhằm mục đích đánh giá tương đối số lượng vi khuẩn trong bệnh phẩm.
- Tiêu chuẩn đánh giá:
Xác định khuẩn lạc riêng biệt cho mỗi yếu tố gây bệnh (không bao gồm các bệnh phẩm khác trên đĩa). Ghi lại lượng khuẩn lạc, <1, 1+, 2+ hoặc 3+ (như hình vẽ dưới đây)



* **Nhuộm Ziehl-Neelsen tìm AFB:** thực hiện theo thực hành thường quy.

***Kỹ thuật Real-time PCR phát hiện các loại vi khuẩn không điển hình trong bệnh phẩm đờm**

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Mycoplasma amphoriforme*
- *Chlamydophila pneumoniae*
- *Chlamydophila psittaci*
- *Legionella pneumophila*
- *Legionella longbeacheae*

Các bước của kỹ thuật real-time PCR tìm vi khuẩn

1. Tách ADN từ mẫu bệnh phẩm đường hô hấp: dùng kit tách ADN của hãng Qiagen, Đức. Sau khi tách, ADN của vi khuẩn được bảo quản ở -20°C và được sử dụng làm khuôn (template) để chạy real-time PCR.
2. Thực hiện phản ứng Real-time PCR, quy trình thực hiện được chuẩn hóa để đặc hiệu riêng cho từng vi khuẩn.
3. Trình tự primer đặc hiệu cho từng vi khuẩn được trình bày trong bảng sau (tham khảo trình tự đã được sử dụng trong các bài báo đã được công bố [81],[82],[83]).

Vi khuẩn	Tên môi/probe	Trình tự (5'-3')	Tín hiệu huỳnh quang	Chiều dài sản phẩm PCR (bp)	Vùng gen mã hóa protein
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Cpneu F	TTCGGTTGAGGAAGAGTTTATGCG	FAM	79	<i>16S ribosomal RNA</i>
	Cpneu R	AATCCGCCTAGACGTCATCG			
	Cpneu probe	6-FAM-TCAGCTTGTTGGTGGGGTAAAAGCCC-TAMRA			
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	Cpsit F	CGCTCTCTCCTTACAAGCC	FAM	81	<i>ompA gen</i>
	Cpsit R	AGCACCTTCCCACATAGTG			
	Cpsit probe	6-FAM-AGGGAACCCAGCTGAACCAAGTTT-TAMRA			
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Mpneu F	CACCCTCGGGGGCAGTCAG	FAM	141	<i>cytadhesin protein P1 gen</i>
	Mpneu R	CGGGATTCCCCGCGGAGG			
	Mpneu probe	6-FAM-ATTGTCCCTGCTGGTCCATCCC-MGBNFQ			
<i>Legionella pneumophila</i>	Mip_Pneum_8_F	AATGGTGTTAAACCTGGTAAATCGG	FAM	115	<i>macrophage infectivity potentiator surface protein (mip) gene</i>
	Mip_Pneum_8_F	CCTGAAAATAGCTGGCTTACCAGT			
	MipPn Taqman probe	6-FAM-CGTCTGATTGATGGTACCGTTTTTGACAG - TAMRA			
<i>Legionella longbeacheae</i>	Mip_Longb_F	CTGATGGCTAAGCGTAGGCTGAG	FAM	163	<i>macrophage infectivity potentiator surface protein (mip) gene</i>
	Mip_Longb_R1	TACCTGGTTTTGA (Inosine)CCAGTG			
	MipL Taqman probe	6-FAM-TCAAAACCTGGGA (BHQ-dT) AGTAGTTTTACCAAGTGG (Phos)-3			

4. Máy xét nghiệm Real-time PCR là máy Chromo 4 và IQ5 (BioRad).
5. Kiểm soát chất lượng và nhận định kết quả của mỗi lần thực hiện real-time PCR
 - *Chứng dương*: Phải dương tính (có tín hiệu huỳnh quang đặc hiệu và có chu kỳ ngưỡng (Ct) trong khoảng 32-35). Mẫu chứng dương là plasmid tự thiết kế (in house plasmid), gồm các vector (PCR® 2.1 TOPO) được chèn thêm một đoạn ADN đặc hiệu tương ứng với các gen được sử dụng để xác định các tác nhân gây bệnh (như trong bảng trên). Mỗi phản ứng PCR sử dụng chứng dương là plasmid có nồng độ là 1000 copy/phản ứng.
 - *Chứng âm*: phải âm tính (không có tín hiệu huỳnh quang đặc hiệu). Sử dụng 5 µl nước vô trùng được coi như là khuôn cho real-time PCR.
 - *Chứng nội tại (IC)*: PhHV (Phocid herpes virus) là loại vi rút có vật chất di truyền là ADN. Chứng nội tại có tín hiệu huỳnh quang đặc hiệu và có giá trị chu kỳ ngưỡng (Ct) trong khoảng 32-35
 - *Mẫu bệnh phẩm âm*: là khi không có tín hiệu huỳnh quang đặc hiệu
 - *Mẫu bệnh phẩm dương*: là khi có tín hiệu huỳnh quang đặc hiệu, và có giá trị chu kỳ ngưỡng (Ct) nhỏ hơn hoặc bằng 40 (giá trị cut-off).

Đối với những mẫu có tín hiệu huỳnh quang đặc hiệu nhưng giá trị của chu kỳ ngưỡng (Ct) lớn hơn 40, thì cần tiến hành lại thí nghiệm hoặc mẫu bệnh phẩm đó được cho là không xác định.

***Kỹ thuật real-time PCR phát hiện các loại vi rút từ bệnh phẩm dịch ngoáy mũi họng:**

- Adenovirus (ADV)
- Coronavirus 229E/NL63 (OC229E/NL63)
- Metapneumovirus (MPV)
- Parainfluenza virus 1 (PIV 1)
- Parainfluenza virus 2 (PIV 2)
- Parainfluenza virus 3 (PIV 3)

- *Parainfluenza virus 4* (PIV 4)
- *Parechovirus* (PEV)
- *Enterovirus*(Ent)
- *Bocavirus* (Boca)
- *Influenza A virus* (Flu A)
- *Influenza B virus* (Flu B)
- Virus hợp bào hô hấp type A (RSV A)
- Virus hợp bào hô hấp type B (RSV B)
- *Rhinovirus A-C* (HRV A-C)
- *Coronavirus* OC43/HKU1 (OC43/HKU)

Các bước của kỹ thuật real-time PCR phát hiện vi rút

1. Chuẩn bị khuôn mẫu cho phản ứng:

- Tách chiết các axit nucleic (bao gồm cả ADN và ARN) từ mẫu bệnh phẩm đường hô hấp của bệnh nhân: sử dụng kit tách chiết QIAamp MinElute Virus Accessory Set của hãng Qiagen, Đức.

- Sau khi tách axit nucleic, ARN của vi rút có vật chất di truyền là ARN được tổng hợp thành cDNA (ADN bổ sung) trong phản ứng sử dụng enzyme sao chép ngược-Reverse transcriptase và bảo quản ở -20⁰C. cDNA sẽ được sử dụng để làm mạch khuôn (template) để chạy real-time PCR.

2. Thực hiện phản ứng real-time PCR, quy trình thực hiện như sau:

2.1. Thành phần phản ứng: Sử dụng bộ sinh phẩm Hotstar-Taq polymerase do hãng Qiagen, Đức sản xuất

Thành phần (nồng độ)	Thể tích
PCR Buffer 10X	2.5 µl
MgCl ₂ (25 mM)	3.5 µl
dNTPs (10 µM)	1 µl
Môi xuôi (10 µM)	1 µl
Môi ngược (10 µM)	1 µl

Probe (10 μ M)	0.25 μ l
Khuôn mẫu	5 μ l
Hostar Taq (5U/ μ l)	0.25 μ l
Nước (dùng cho sinh học phân tử)	0.25 μ l
Tổng thể tích	25 μ l

Khuôn mẫu trong phản ứng real-time PCR để phát hiện vi rút là sản phẩm tách chiết axit nucleic nếu phản ứng dùng để phát hiện vi rút có vật chất di truyền là ADN. Với các vi rút có vật chất di truyền là ARN thì sử dụng khuôn mẫu là cDNA (sản phẩm của phản ứng sao chép ngược).

2.2. Chu trình chạy real-time PCR

Cài đặt chương trình				
Chương trình	Chu kỳ	Mục đích	Nhiệt độ [$^{\circ}$ C]	Thời gian [hh:mm:ss]
Biến tính	1	Biến tính các sợi DNA, hoạt hóa enzyme taq polymerase	95	00:15:00
Khuếch đại	45	Tách DNA mạch đôi thành mạch DNA sợi đơn	95	00:00:30
		Các đoạn mồi và probe gắn vào mạch khuôn	60	00:01:00
		Kích thích và thu nhận tín hiệu huỳnh quang	Read plate	

Trình tự mồi (primer) và mẫu dò (probe) cho từng loại vi rút được trình bày trong bảng sau (tham khảo trình tự mồi sử dụng trong bài báo đã được công bố [84]).

Tác nhân gây bệnh	Tên môi/probe	Trình tự (5'-3')	Tín hiệu huỳnh quang	Chiều dài sản phẩm PCR (bp)	Vùng gen mã hóa protein
Influenza A virus	FluA - F	GACAAGACCAATCCTGTCACYTCTG	FAM	95	<i>Matrix gen</i>
	FluA - R	AAGCGTCTACGCTGCAGTCC			
	FluA probe	FAM-TTCACGCTCACCGTGCCAGTGAGC-TAMRA			
Influenza B virus	FluB - F	TCGCTGTTTGGAGACACAAT	FAM	104	<i>BMI -Matrix gen</i>
	FluB - R	TTCTTTCCCACCGAACCA			
	FluB probe	Texas Red-AGAAGATGGAGAAGGCAAAGCAGAACT-BHQ2			
Adenovirus	ADV - F	CAGGACGCCTCGGRGTAYCTSAG	Cy5		Hexon protein gen
	ADV - R	GGAGCCACVGTGGGRTT			
	ADV probe	CY5-CGGGTCTGGTGCAGTTTGCCCGC-BHQ2			
Virus hợp bào hô hấp type A/B (RSV A, RSV B)	RSV- F	ATGAACAGTTTAAACATTACCAAGT	HEX	151	fusion glycoprotein gen
	RSV-R	GTTTTGCCATAGCATGACAC			
	RSVA probe	HEX-TGACTTCAAAAACAGATGTAAGCAGCTCC-BHQ1			
	RSVB probe	HEX-TTATGACATCAAAAACAGACATAAGCAGCTCAG-BHQ1			
<i>Metapneumovirus</i>	MPV - F	AGCTTCAGTCAATTCAACAGAAG	Texas Red	122	fusion glycoprotein gen
	MPV - R	CCTGCAGATGTYGGCATGT			
	MPV probe	Texas Red-TGTTGTGCGGCAGTTTTTCAGACAATGC-BHQ2			
<i>Parainfluenza virus 1 (PIV 1)</i>	PIV1 - F	ATCTCATTATTACCYGGACCAAGTCTACT	HEX	127	hemagglutinin-neuraminidase (HN) gene
	PIV1 - R	CATCCTTGAGTGATTAAGTTTGATGAATA			
	PIV1 probe	HEX-AGGATGTGTTAGAYTACCTTCATTATCAATTGGTGATG-BHQ1			
<i>Parainfluenza virus 2 (PIV 2)</i>	PIV2 - F	CTGCAGCTATGAGTAATC	Texas Red	118	nucleocapsid protein (NP) gen
	PIV2 - R	TGATCGAGCATCTGGAAT			
	PIV2 probe	Texas Red-AGCCATGCATTCACCAGAAGCCAGC-BHQ2			

<i>Parainfluenza virus 3 (PIV 3)</i>	PIV3 - F	ACTCTATCYACTCTCAGACC	Cy5	103	nucleocapsid protein gen
	PIV3 - R	TGGATCTCTGAGGATAC			
	PIV3 probe	CY5-AAGGGACCACGCGCTCCTTTCATC-BHQ2			
<i>Parainfluenza virus 4 (PIV 4)</i>	PIV4 - F	GATCCACAGCAAAGATTCAC	FAM	112	nucleoprotein gen
	PIV4 - R	GCCTGTAAGGAAAGCAGAGA			
	PIV4 probe	FAM-TATCATCATCTGCCAAATCGGCAA-BHQ1			
<i>Coronavirus OC43/HKU1 (OC43/HKU)</i>	Cor1 - F	GGTGGYTGGGAYGATATGTTACG	Texas Red	95	RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) gene
	Cor1 - R	KRTTTGGCATAGCACGATCACA			
	Cor1 probe	Texas Red-ATGTTGACAAYCCTGTWCTTATGGGTTGGG-BHQ2			
<i>Coronavirus 229E/NL63 (OC229E/NL63)</i>	Cor2 - F	GCTRAGCATGATTTCTTTACTTGG	Cy5	103	RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) gene
	Cor2 - R	CARTYTTKTTTCATCAAAGTTACGCA			
	Cor2 probe	CY5-CAGARTCATTTATGGTAATGTTAGTAGACA-BHQ2			
<i>Bocavirus (Boca)</i>	Boc - F	CAAATCTCTTCTGGCTACACG	FAM	136	Nonstructural protein (NS1)
	Boc - R	CTCTGCGATCTCTATATTGAAGG			
	Boc probe	FAM-ATGTTGCCGCCAGTAACTCCACC-BHQ1			
<i>Enterovirus(Ent)</i>	Ent - F	GGCCCTGAATGCGGCTAAT	FAM	126	poly protein gen
	Ent - R	GGGATTGTCACCATAAGCAGCC			
	Ent probe	FAM-GCGGAACCGACTACTTTGGGT-BHQ1			
<i>Parechovirus (PEV)</i>	PEV - F	CTGGGGCCAAAAGCCA	FAM	141	poly protein gen
	PEV - R	GGTACCTTCTGGGCATCCTTC			
	PEV probe	FAM-AAACACTAGTTGTAWGGCCC-BHQ1			
<i>Rhinovirus</i>	Rhi - F	AGSCTGCGTGGCKGCC	FAM	123	polyprotetin gen
	Rhi - R	ACACGGACACCCAAAGTAGT			
	Rhi probe	FAM-TCCTCCGGCCCCTGAATGYGGCTAAAYC-BHQ1			
Chủng nội tại (Equine arteritis virus)	EAV - F	CATCTCTTGCTTTGCTCCTTAG	Cy5	133	replicase polyprotein 1a
	EAV - R	AGCCGCACCTTCACATTG			
	EAV probe	CY5-CGCTGTCAGAACAACATTATTGCCAC-BHQ3			

3. Các phản ứng Real-time RT-PCR được sử dụng trên hệ thống máy real-time PCR Chromo 4, IQ5 (Biorad).

4. Kiểm soát chất lượng và nhận định kết quả của mỗi lần thực hiện real-time PCR

- Chứng dương: Phải dương tính (có tín hiệu huỳnh quang đặc hiệu và có chu kỳ ngưỡng (Ct) trong khoảng 32-35). Mẫu chứng dương là plasmid tự thiết kế (in house plasmid), gồm các vector (pCR® 2.1 TOPO) được chèn thêm một đoạn DNA đặc hiệu tương ứng với các gen được sử dụng để xác định các vi rút gây bệnh như trong bảng. Mỗi phản ứng PCR sử dụng chứng dương là plasmid có nồng độ là 1000 copy/phản ứng.

- Chứng âm: phải âm tính (không có tín hiệu huỳnh quang đặc hiệu). Sử dụng 5 µl nước vô trùng được coi như là khuôn cho real time PCR.

- Chứng nội tại: EAV (Equine arteritis virus), là vi rút có vật chất di truyền là RNA. Chứng nội tại có tín hiệu huỳnh quang đặc hiệu và có giá trị chu kỳ ngưỡng (Ct) trong khoảng 32-35.

- Mẫu bệnh phẩm âm: là khi không có tín hiệu huỳnh quang đặc hiệu

- Mẫu bệnh phẩm dương: là khi có tín hiệu huỳnh quang đặc hiệu, và có giá trị chu kỳ ngưỡng (Ct) nhỏ hơn hoặc bằng 40 (giá trị cut-off).

Kỹ thuật giải trình tự gen xác định genotype của *C. psittaci

- Các mẫu ADN của các mẫu bệnh phẩm đem dương tính với *C. psittaci* bằng kỹ thuật real-time PCR được tinh sạch (sử dụng QIAamp ADN minikit), sử dụng kỹ thuật PCR để khuếch đại 1 phần gen ompA của vi khuẩn *C. psittaci*.

- Điện di sản phẩm PCR trên thạch Agarose có nồng độ 1,5%, sau đó tiến hành giải trình tự gen (sử dụng cặp mồi CpsittGenoFor và CpsittGenoRev)

CPsittGenoFor : 5'-GCT ACG GGT TCC GCT CT-3'

CPsittGenoRev: 5'-TTT GTT GAT YTG AAT CGAAGC-3'

- Sử dụng bộ kit Bigdye V3.1 của hãng ABI và máy giải trình tự gen ABI 3130x1 Genetic Analyzer của hãng Applied Biosystem.
- Sau khi đã giải trình tự xong đoạn gen của vi khuẩn, sử dụng phần mềm BioEdit sequence Aligment Editor để phân tích và so sánh trình tự gen *ompA* thu được với trình tự chuẩn trên Genbank (mỗi genotype có 2 trình tự tham chiếu, được ký hiệu theo mã ID ở bảng dưới), xác định mức độ tương đồng, từ đó xác định được subtype của vi khuẩn *C. psittaci*:

Genotype	Số ID trên Genbank
A	AY762608 và EF202608
B	AY762609 và AF269265
C	AF269261 và EU009490
D	AY762610 và Y16562
E	AY762611 và X12647
F	AY762612 và AF269259
E/B	AY762613 và EU159263

- Dựa trên trình tự gen *ompA* của vi khuẩn đã được phân tích và phần mềm Mega version 6.0 để vẽ sơ đồ cây phát sinh loài của *C. Psittaci*.

***Kỹ thuật xác định kháng nguyên phế cầu trong nước tiểu**

- Là kỹ thuật xét nghiệm nhanh tìm kháng nguyên của *S. pneumoniae* trong nước tiểu dựa trên nguyên lý của kỹ thuật sắc ký miễn dịch (ICT), sử dụng test nhanh Alere Binax NOW[®] *Streptococcus pneumoniae*; Alere, Mỹ.
- Kỹ thuật xét nghiệm được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Mẫu nước tiểu của bệnh nhân VPMPTCĐ được thu thập vào một lọ riêng sau khi bệnh nhân nhập viện điều trị và được làm xét nghiệm ngay. Nếu mẫu nước tiểu chưa được xét nghiệm ngay có thể bảo quản ở nhiệt độ phòng trong vòng 24h.
- Nhúng ngập đầu tăm bông Alere[™] trong nước tiểu. Mở thẻ Alere ra. Trên thẻ có hai lỗ ở góc trong bên phải. Rút tăm bông ra và đặt đầu que vào lỗ

dưới của thẻ Alere, nhỏ chất phản ứng vào lỗ. Đóng thẻ lại và đọc kết quả sau 15 phút ở cửa số bên trên của thẻ.

- Nhận định kết quả: Kết quả dương tính khi có hai đường kẻ máu hồng tím hiện lên cả bên chứng và bên bệnh. Điều này có nghĩa là phát hiện được kháng nguyên phế cầu trong nước tiểu. Kết quả âm tính khi chỉ có 1 đường màu hồng tím ở bên chứng. Khi không nhìn thấy đường màu hồng tím này hoặc chỉ thấy ở bên bệnh thì có nghĩa là xét nghiệm không có giá trị và cần phải làm lại.

***Xét nghiệm huyết thanh học**

- Sử dụng kỹ thuật ELISA xác định tăng nồng độ kháng thể đối với hai loại vi khuẩn không điển hình là *M. pneumoniae* và *C. pneumoniae* trong huyết thanh bệnh nhân.
- Test sử dụng trong nghiên cứu này là test SERION ELISA classic *Mycoplasma pneumoniae* IgG/IgM/IgA và SERION ELISA classic *Chlamydia* IgG/IgA của Mỹ, chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu với mã số đặt hàng:
 - + IgG-Kit (quantitative) ESR127G, IgM-Kit (quantitative) ESR127M, IgA-Kit (quantitative) ESR127A xét nghiệm *Mycoplasma pneumoniae*.
 - + IgG-Kit (quantitative) ESR137G, IgA-Kit (quantitative) ESR137A xét nghiệm *Chlamydia*.
- Test này được đánh giá hàng năm bởi Dade Behring BEP[®] III / BEP[®] 2000, DSX, Mỹ. Các bước thực hiện theo quy trình của nhà sản xuất. Mỗi bệnh nhân được xét nghiệm huyết thanh học 2 lần tại thời điểm vào viện và sau 10-14 ngày (hoặc ngày bệnh nhân ra viện).

***Kỹ thuật làm kháng sinh đồ cho các vi khuẩn Gram dương và Gram âm:**

- Làm theo thường qui của Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

- Cách đánh giá: So sánh đường kính vùng ức chế với bảng tiêu chuẩn đánh giá mức độ nhạy cảm cho từng loại kháng sinh theo hướng dẫn của Viện tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm (CLSI) năm 2013.

2.4 Nội dung nghiên cứu

2.4.1 Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

- Tuổi, giới, nghề nghiệp, bệnh lý nền
- Phân bố bệnh nhân theo nhóm PSI, CURB65, CRB65

2.4.2 Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của VPMPTCĐ

- So sánh các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng theo tuổi (trên 65 tuổi, dưới 65 tuổi), viêm phổi thường với viêm phổi nặng, theo các thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh (thang điểm PSI, CURB65). Mỗi bệnh nhân sau khi tính điểm PSI sẽ được xếp vào từng nhóm, nhóm I tương ứng với điểm PSI ≤ 50 , nhóm II điểm từ 51-70, nhóm III từ 71-90, nhóm IV từ 91-130 và nhóm V > 130 điểm. Tương tự như vậy với điểm CURB65, mỗi một yếu tố được tính là 1 điểm (C = rối loạn ý thức, U=ure máu ≥ 7 mmol/l, R = nhịp thở ≥ 30 lần/phút, B = huyết áp tâm thu < 90 mmHg hoặc tâm trương < 60 mmHg), tuổi ≥ 65).
- Diễn biến lâm sàng: Tỷ lệ cải thiện các triệu chứng sau điều trị, tỷ lệ bệnh nhân thở máy, tử vong hoặc xin về để chết.
- Các yếu tố liên quan đến tử vong của VPMPTCĐ
- Đánh giá giá trị tiên lượng của 1 số yếu tố trong 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.

2.4.4 Đánh giá tính nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn

- Đánh giá tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh và kháng kháng sinh của các vi khuẩn xác định được qua nuôi cấy, phân lập

2.5 Các định nghĩa sử dụng trong nghiên cứu

2.5.1 Viêm phổi nặng

- Là các bệnh nhân có các biểu hiện dấu hiệu và triệu chứng của viêm phổi như đã mô tả ở trên kèm theo có ít nhất 3 tiêu chuẩn phụ và/hoặc ít nhất một tiêu chuẩn chính sau [66]:

- *Tiêu chuẩn phụ:*
 - Nhịp thở trên 30 lần/phút
 - PaO₂/FiO₂ <250
 - Tổn thương ở nhiều thùy phổi
 - Lẫn lộn hoặc mất định hướng
 - Ure máu >20mg/dL (>7,14mmol/L)
 - Giảm bạch cầu máu (số lượng bạch cầu <4000 tế bào/mm³)
 - Giảm tiểu cầu máu (số lượng tiểu cầu <100,000 tế bào/mm³)
 - Hạ nhiệt độ (nhiệt độ cơ thể < 36°C)
 - Hạ huyết áp cần phải hồi sức tích cực bằng dịch truyền
- *Tiêu chuẩn chính:*
 - Có thông khí hỗ trợ xâm nhập
 - Sóc nhiễm khuẩn cần phải dùng thuốc vận mạch

2.5.2 Căn nguyên gây VPMPTCĐ

- Căn nguyên vi khuẩn được khẳng định gây VPMPTCĐ là các căn nguyên thỏa mãn ít nhất một trong các tiêu chí sau [85],[86],[87],[88]:
 - Cây đờm hoặc dịch rửa phế quản xác định được vi khuẩn (mẫu đờm đảm bảo chất lượng tốt) hoặc cấy máu hoặc cấy dịch màng phổi dương tính với vi khuẩn.
 - Xét nghiệm kháng nguyên phế cầu nước tiểu dương tính với *Streptococcus pneumoniae*.
- Có tăng động lực kháng thể IgG/IgM với *M. pneumoniae* hoặc *C. pneumoniae* ở mẫu huyết thanh thứ 2 cao gấp ≥ 4 lần so với mẫu huyết thanh lần 1 hoặc có chuyển đổi huyết thanh giữa 2 lần xét nghiệm (Mẫu huyết thanh 1 chưa phát hiện được kháng thể, mẫu huyết thanh 2 xét nghiệm có kháng thể dương tính).
 - Xét nghiệm PCR (+) với một trong 6 vi khuẩn không điển hình (được nêu trong mục 2.3.4) trong bệnh phẩm đờm hoặc dịch rửa phế quản.
- Căn nguyên vi rút được cho là có thể gây VPMPTCĐ:
 - Xét nghiệm PCR (+) với vi rút từ mẫu bệnh phẩm dịch ngoáy mũi họng.

2.6 Xử lý số liệu

- Các số liệu của nghiên cứu được ghi lại vào mẫu bệnh án nghiên cứu và được kiểm tra tính chính xác trước khi được nhập vào cơ sở dữ liệu điện tử. Các số liệu được kiểm tra nội bộ để tìm ra các số liệu không đồng nhất hoặc là bị lỗi.
- Các số liệu được phân tích thống kê (bao gồm thống kê mô tả và thống kê suy luận) bằng phần mềm Stata 12.

- Kiểm định Khi-bình phương (X^2 test) được sử dụng để so sánh sự khác biệt của hai hay nhiều tỷ lệ giữa các nhóm bệnh nhân của cùng một đặc tính nghiên cứu.
- So sánh giá trị trung bình của hai hoặc nhiều nhóm với phân bố không chuẩn bằng cách sử dụng phép thống kê Kruskal-Wallis. So sánh có ý nghĩa khi $p < 0,05$.
- Đánh giá các yếu tố liên quan đến nguy cơ tử vong bằng cách sử dụng thuật toán 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 (Kaplan Meier survival curve).

2.7 Đạo đức trong nghiên cứu

- Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức của Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương, Hội đồng Khoa học của Bệnh viện Đổng Đa và Bệnh viện đa khoa Đức Giang thông qua trước khi tiến hành nghiên cứu. Bệnh nhân hoặc họ hàng của họ hoặc người đại diện hợp pháp sẽ được nghe giải thích về nghiên cứu này. Họ sẽ được các thành viên trong nhóm nghiên cứu thông báo về mục đích, phương pháp, các nguy cơ có thể xảy ra và lợi ích của nghiên cứu
- Nếu bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, bệnh nhân sẽ ký vào bản thoả thuận tham gia nghiên cứu. Bản thoả thuận tham gia nghiên cứu sẽ được ký tiếp bởi bác sỹ tham gia nghiên cứu. Một bản photo về thoả thuận tham gia nghiên cứu sẽ gửi cho bệnh nhân hoặc người thân hoặc người đại diện hợp pháp giữ. Các bệnh nhân không biết chữ sẽ được nghe đọc phiếu chấp thuận nghiên cứu và được trả lời các câu hỏi với sự có mặt của người làm chứng. Người làm chứng sẽ khẳng định qui trình này bằng cách ký vào phiếu chấp thuận nghiên cứu. Trường hợp bệnh nhân quá yếu

hoặc không tỉnh táo hoặc đang sử dụng thuốc an thần và không thể ký được vào bản cam kết thì người thân hoặc người đại diện hợp pháp sẽ được nghe giải thích về nghiên cứu này

- Sau khi bệnh nhân đã ký vào bản thoả thuận tham gia nghiên cứu, bệnh nhân sẽ được đánh mã số nghiên cứu, bắt đầu bằng mã số CAP 01, tiếp theo đó sẽ là các mã số 02, 03, 04...Mã số này sẽ được sử dụng trong tất cả các nhãn, trong mẫu phiếu điều tra và trong số liệu để đảm bảo tính bảo mật cho bệnh nhân.

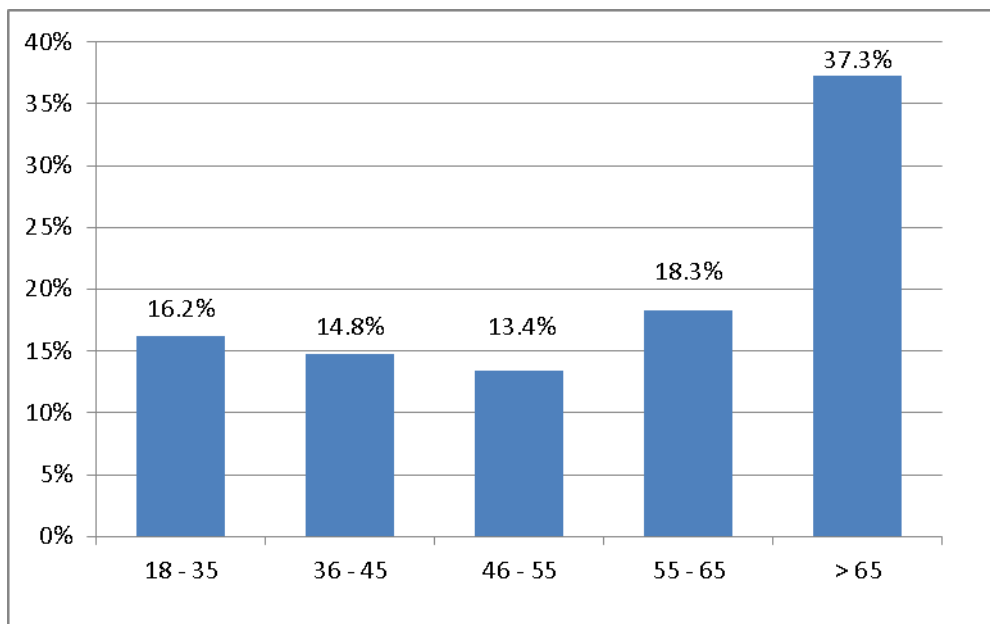
CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu từ 3/2011 đến tháng 3/2013, có 142 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, gồm 73 bệnh nhân tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, 25 bệnh nhân tại Bệnh viện Đống Đa, 44 bệnh nhân tại Bệnh viện Đức Giang.

Trong số các bệnh nhân nghiên cứu có 88 bệnh nhân nam (62%) và 54 bệnh nhân nữ (38%), tuổi trung bình 57 ± 20 tuổi (từ 18-97 tuổi), có 28 bệnh nhân (19,7%) mắc viêm phổi nặng, 114 bệnh nhân viêm phổi không nặng. Sau điều trị có 15 bệnh nhân tử vong, tỷ lệ tử vong trong nhóm nghiên cứu là 10,6%.

3.1 Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu



Biểu đồ 3.1 Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhận xét: Trong số các bệnh nhân VPMPTCD, nhóm bệnh nhân trên 65 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (37,3%). Ở các nhóm tuổi khác, tỷ lệ gần tương đương nhau.

Bảng 3.1 Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp

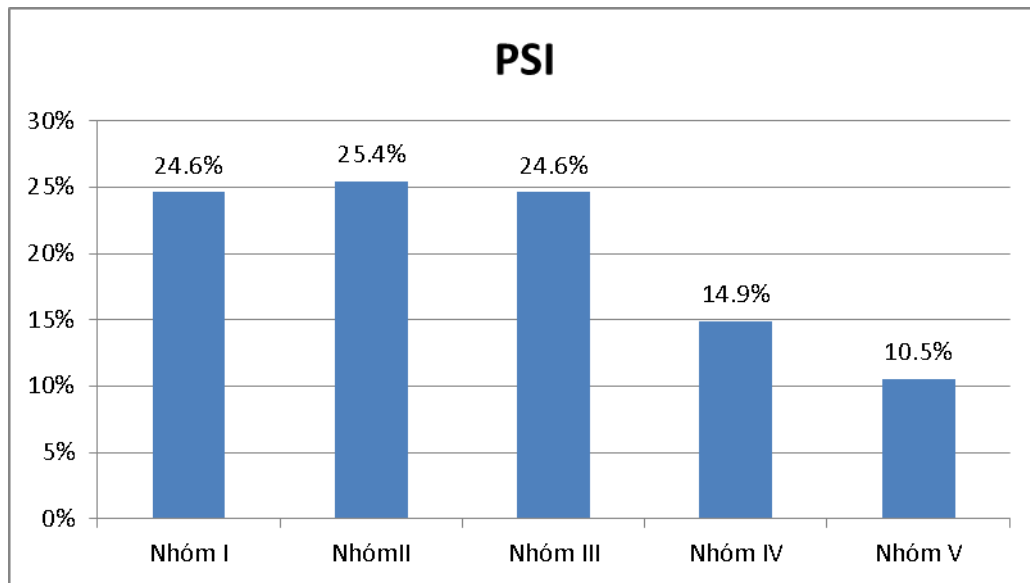
Nghề nghiệp	n (%)	Nghề nghiệp	n (%)
Học sinh/sinh viên	7 (4,9)	Nội trợ	5 (3,5)
Nhân viên văn phòng	12 (8,5)	Cán bộ nghỉ hưu	62 (43,7)
Kinh doanh	8 (5,6)	Thất nghiệp	2 (1,4)
Công nhân	13 (9,2)	Nghề khác	11 (7,7)
Nông dân	22 (15,5)	Tổng	142 (100)

Tỷ lệ bệnh nhân hưu trí mắc viêm phổi cao nhất (43,7%), tiếp theo là đến nhóm nông dân, công nhân và nhân viên văn phòng.

Bảng 3.2 Tiền sử của bệnh nhân

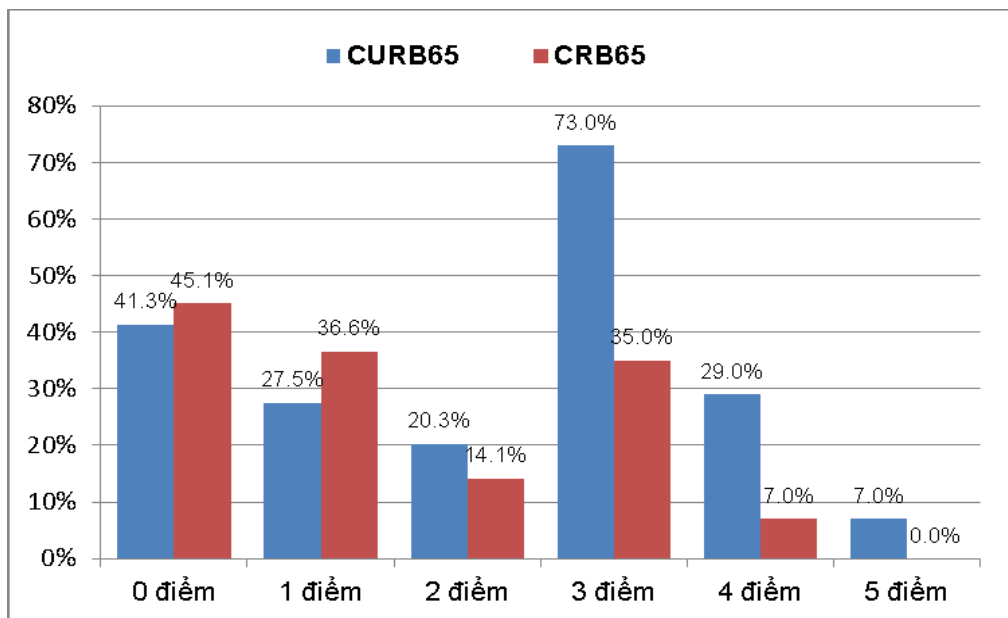
Tiền sử	n	%
Hút thuốc	30	21,1
Uống rượu	40	28,2
Bệnh lý nền		
- Bệnh lý phổi mạn tính	17	12
- Tiểu đường	9	6,3
- Bệnh gan mạn tính	9	6,3
- Bệnh mạch máu não, tai biến mạch não	8	5,6
- Bệnh lý dạ dày tá tràng	8	5,6
- Bệnh lý tim mạch và mạch máu ngoại biên	5	3,5
- Bệnh thận mạn tính	2	1,4
Dùng corticoides ngắn ngày trong vòng 3 tháng qua	2	1,4
Dùng kháng sinh trong vòng 3 tháng qua	13	9,2

Theo bảng 3.2, tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử bệnh lý phổi mạn tính trong số các bệnh nhân VPMPTCD chiếm cao nhất (12%), 40/142 bệnh nhân (28%) có tiền sử uống rượu, trong đó có 39 bệnh nhân có uống rượu trên 5 năm.



Biểu đồ 3.2 Phân bố bệnh nhân theo thang điểm PSI

Nhận xét: Có 134 bệnh nhân có đầy đủ các tiêu chí để tính điểm PSI, trong đó bệnh nhân thuộc PSI nhóm I và II ($PSI \leq 70$ điểm) chiếm tỷ lệ lần lượt là 24,6% và 25,4%. Bệnh nhân PSI nhóm V chiếm tỷ lệ thấp nhất (10,5%).



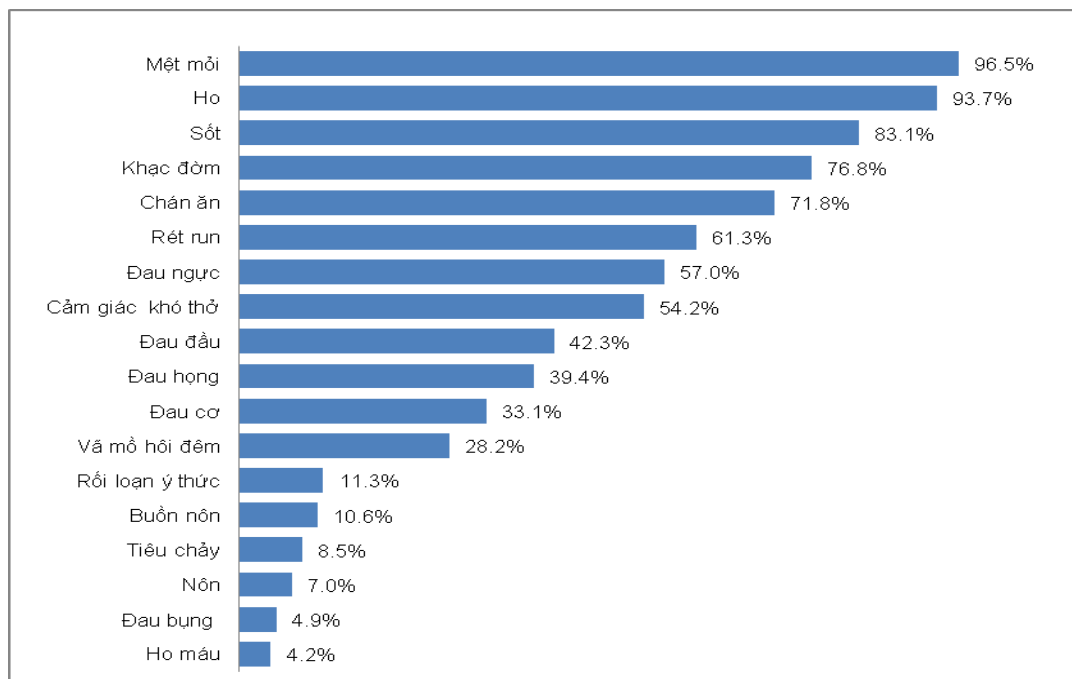
Biểu đồ 3.3 Phân bố bệnh nhân theo điểm CURB65 và CRB65

Có 138 bệnh nhân có đủ tiêu chí để tính điểm CURB65 và CRB65. Theo biểu đồ trên, phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu đều có điểm CURB65 và

CRB65 được đánh giá lúc nhập viện từ 0-1 điểm (68,8% CURB65 điểm 0-1 và 81,7% CRB65 điểm 0-1).

3.2 Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân VPMPTCĐ

3.2.1 Đặc điểm lâm sàng của VPMPTCĐ khi nhập viện



Biểu đồ 3.4 Các triệu chứng cơ năng của VPMPTCĐ

Theo biểu đồ 3.4, các triệu chứng thường gặp nhất 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 biểu hiện đau cơ và 11,2% bệnh nhân có rối loạn ý thức khi nhập viện.

Bảng 3.3 Các triệu chứng thực thể tại phổi

Triệu chứng	n (%)	Triệu chứng	n (%)
Ran ở phổi trái	22 (15,5)	RRPN giảm bên trái	17 (12)
Ran ở phổi phải	41 (28,9)	RRPN giảm bên phải	33 (23,2)
Ran ở cả 2 phổi	57 (40,1)	RRPN giảm cả 2 bên	23 (16,2)

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy, có 84,5% bệnh nhân có ran ở một hoặc cả hai bên phổi, 51,4% bệnh nhân có rì rào phế nang giảm.

3.2.2 So sánh đặc điểm lâm sàng khi nhập viện

a. Giữa viêm phổi không nặng và viêm phổi nặng

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)	0,000
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)	0,000
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)	0,000
Đau bụng	4 (3,5)	3 (10,7)	0,049
Ran phổi	73 (64,04)	25 (89,3)	0,01
Tụt HA nặng	0 (0)	12 (42,8)	0,000

Kết quả ở bảng trên cho thấy, trong nhóm VP nặng, tỷ lệ bệnh nhân có cảm giác khó thở, rối loạn ý thức tiêu chảy, đau bụng và tụt huyết áp nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với viêm phổi không nặng ($p < 0,05$). Triệu chứng đau mỏi cơ là triệu chứng ít được nói đến trong viêm phổi nhưng ở nghiên cứu này chiếm đến 46,4% trong VP nặng và 29,8% trong VP không nặng.

b. So sánh lâm sàng của bệnh nhân theo nhóm tuổi

Bảng 3.5 So sánh triệu chứng cơ năng của VP ở bệnh nhân trên 65 tuổi và dưới 65 tuổi

Triệu chứng	<65 tuổi (n= 89)	≥ 65 tuổi (n=53)	p
Ho	82 (92,1)	51 (96,2)	0,556
Khạc đờm	71 (79,8)	38 (71,1)	0,417
Cảm giác khó thở	45 (50,6)	32 (60,4)	0,291
Đau ngực	50 (65,2)	31 (58,5)	0,86
Sốt	77 (86,5)	41 (77,4)	0,212
Rét run	62 (69,7)	25 (47,2)	0,08
Rối loạn ý thức	11 (12,4)	5 (9,4)	0,785
Đau đầu	43 (48,3)	17 (32,1)	0,058
Đau cơ	37 (41,6)	10 (18,9)	0,005
Tiêu chảy	8(9)	4 (7,6)	0,765
Ran phổi	61 (68,5)	37 (69,8)	0,874
Tụt HA nặng	10 (11,4)	2 (3,9)	0,125

Bảng 3.5 cho thấy ở nhóm < 65 tuổi tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng đau cơ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm ≥ 65 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

c. So sánh lâm sàng theo thang điểm đánh giá mức độ nặng

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)	0,000
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)	0,002
Rối loạn ý thức	0 (0)	3 (9,1)	13 (38,2)	0,000
Đau đầu	35 (52,2)	11 (33,3)	9 (26,5)	0,026
Đau cơ	26 (38,8)	9 (27,3)	9 (26,5)	0,338
Tiêu chảy	1 (1,5)	1 (3)	10 (29,4)	0,000
Ran phổi	45 (67,2)	20 (60,6)	29 (85,3)	0,056
Tụt HA nặng	0 (0)	0 (0)	12 (35,3)	0,000

Kết quả ở bảng trên cho thấy, một số triệu chứng như cảm giác khó thở, rét run, rối loạn ý thức, đau đầu, tiêu chảy, tụt huyết áp thường gặp ở nhóm PSI (IV-V). Tỷ lệ này cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm PSI (IV-V) so với PSI (III) và (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)	0,000
Đau ngực	53 (55,8)	25 (58,1)	0,796
Sốt	86 (90,5)	28 (65,1)	0,000
Rét run	66 (69,5)	18 (41,9)	0,002
Rối loạn ý thức	2 (2,1)	14 (32,6)	0,000
Đau đầu	45 (47,4)	12 (27,9)	0,032
Đau cơ	34 (35,8)	12 (27,9)	0,363
Tiêu chảy	3 (3,16)	9 (20,9)	0,001
Ran phổi	61 (64,2)	34 (79,1)	0,081
Tụt HA nặng	1 (1,1)	12 (25,6)	0,000

Bảng 3.7 cho thấy, các triệu chứng sốt, rét run, cảm giác khó thở, rối loạn ý thức, đau đầu, tiêu chảy, tụt huyết áp nặng ở nhóm CURB65 thang điểm từ 2-5 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CURB65 thang điểm 0-1 với $p < 0,05$.

d. So sánh lâm sàng của VPMPTCĐ theo kết cục của bệnh nhân

Bảng 3.8 So sánh lâm sàng giữa nhóm VP còn sống và tử vong

Triệu chứng	Tử vong (n=15)	Còn sống (n=127)	p
Ho	14 (93,3)	117 (93,6)	0,929
Khạc đờm	13 (86,7)	96 (76,8)	0,602
Cảm giác khó thở	14 (93,3)	61 (48,8)	0,005
Đau ngực	9 (60)	70 (56)	0,768
Sốt	10 (66,7)	106 (84,8)	0,167
Rét run	7 (46,7)	79 (63,2)	0,214
Rối loạn ý thức	9 (60)	7 (5,6)	0,000
Đau đầu	5 (33,3)	54 (43,2)	0,465
Đau cơ	6 (40)	41 (32,8)	0,577
Tiêu chảy	5 (33,3)	7 (5,6)	0,000
Ran phổi	14 (93,3)	82 (65,6)	0,029
Tụt HA nặng	9 (60)	3 (2,4)	0,000

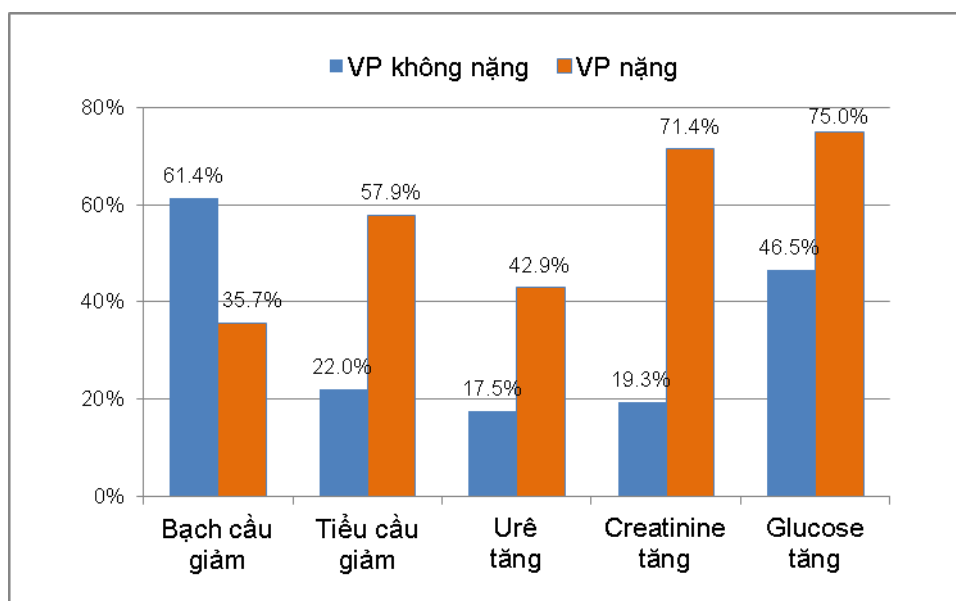
So sánh giữa nhóm VPMPTCĐ còn sống với tử vong cho thấy có sự khác biệt rõ rệt về các triệu chứng rối loạn ý thức, cảm giác khó thở, tiêu chảy, ran ở phổi, tụt huyết áp nặng với $p < 0,05$.

3.2.3 Đặc điểm cận lâm sàng của VPMPTCĐ

a. Đặc điểm về huyết học và sinh hóa khi nhập viện

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	0,00002
Bạch cầu (T/L)	10,9 ± 5,1	8,2 ± 6,9	0,0058
Tiểu cầu (T/L)	238 ± 115	109 ± 113	0,0000
CRP (mg/L)	107,2 ± 96	188,3 ± 125,8	0,0025
Urê (mmol/L)	5,5 ± 2,7	9,1 ± 6,4	0,0013
Creatinine (µmol/L)	98,6 ± 23,5	120,8 ± 85,7	0,568
Glucose (mmol/L)	7,3 ± 3,7	9,7 ± 5,9	0,013
AST (U/L-37 ⁰ C)	52,7 ± 65,3	132,8 ± 103,5	0,0000
ALT (U/L-37 ⁰ C)	47,2 + 63	66,5 + 52,1	0,0012

**Biểu đồ 3.5 Tỷ lệ giảm BC, TC và tăng ure, creatinin**

Biểu đồ 3.5 cho thấy, giá trị trung bình của hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu trong nhóm viêm phổi nặng thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm viêm phổi

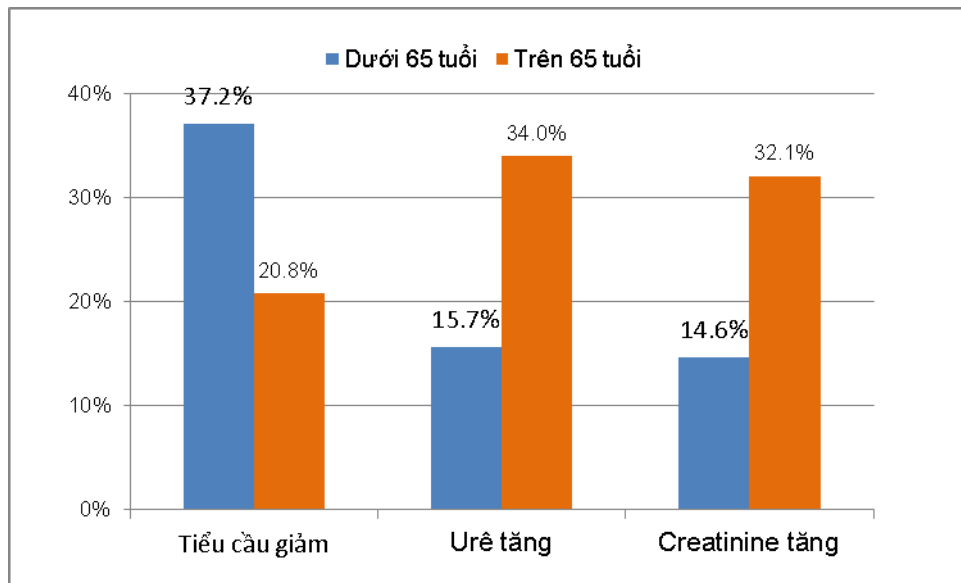
không nặng. Ngược lại, giá trị trung bình của urê, glucose, AST, ALT lại cao hơn có ý nghĩa ở nhóm viêm phổi nặng so với nhóm không nặng. Tỷ lệ bệnh nhân có giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng ure và creatinine máu khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm VP nặng và không nặng ($p < 0,05$).

- *So sánh theo nhóm tuổi*

Bảng 3.10 So sánh thay đổi xét nghiệm ở nhóm trên 65 và dưới 65 tuổi

Triệu chứng	Dưới 65 tuổi (n=89)	Trên 65 tuổi (n=53)	P
Hồng cầu (G/L)	4,3 ± 0,7	4,2 ± 0,7	0,409
Bạch cầu (T/L)	9,3 ± 5,8	12,1 ± 4,7	0,0001
Tiểu cầu (T/L)	190 ± 112	251 ± 136	0,012
CRP (mg/L)	127 ± 115	117 ± 93	0,95
Urê (mmol/L)	5,7 ± 4,4	7,1 ± 2,9	0,0000
Creatinine (μmol/L)	101 ± 52	106 ± 27	0,009
Glucose (mmol/L)	7,5 ± 4,1	8,3 ± 4,7	0,262
AST (U/L-37 ⁰ C)	82,4 ± 98	45,7 ± 25,1	0,51
ALT (U/L-37 ⁰ C)	60,3 ± 73	35,7 ± 28,1	0,175

Kết quả ở bảng trên cho thấy, giá trị trung bình của bạch cầu, tiểu cầu, urê, cretainin ở nhóm trên 65 tuổi cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dưới 65 tuổi ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.6 Tỷ lệ giảm BC, TC và tăng ure, creatinin theo nhóm tuổi

Biểu đồ 3.6 cho thấy, ở nhóm trên 65 tuổi, tỷ lệ bệnh nhân có giảm tiểu cầu thấp hơn có ý nghĩa và tỷ lệ bệnh nhân có tăng ure và creatinin cao hơn có ý nghĩa so với nhóm dưới 65 tuổi, với $p < 0,05$.

- *So sánh theo thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh*

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

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

Theo kết quả ở bảng 3.11, giá trị trung bình của hồng cầu, tiểu cầu giảm dần theo thang điểm PSI và thấp nhất ở nhóm PSI IV-V. Ngược lại, giá trị trung bình của ure, creatinine, CRP, glucose, AST lại tăng dần theo thang điểm PSI và cao nhất ở nhóm PSI IV-V, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

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

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

Bảng trên cho thấy, giá trị trung bình của hồng cầu, tiểu cầu, CRP, ure, creatinine, AST trong nhóm CURB65 0-1 điểm khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm CURB65 2-5 điểm, với $p < 0,05$.

b. Đặc điểm về XQ ngực:

Bảng 3.13 Tổng 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

Bảng 3.13 cho thấy, tổn thương phổi trong VPMPTCD có thể ở nhiều vị trí khác nhau và ở các mức độ khác nhau, tỷ lệ tổn thương đa thùy chiếm 57,8%.

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)	0,001
	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)	

Theo bảng 3.14, tổn thương đa thùy phổi ở các bệnh nhân viêm phổi nặng khác biệt có ý nghĩa so với viêm phổi không nặng với $p=0,001$. Không có sự khác biệt về mức độ tổn thương phổi theo các thang điểm đánh giá mức độ nặng.

3.2.4 Các yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân VPMPTCĐ

Bảng 3.15 Các yếu tố liên quan đến tử vong (phân tích đơn biến)

Yếu tố	OR	95% CI	P
Nghiện rượu	3,4	1,1 - 10,5	0,02
Rối loạn ý thức	25,3	5,5 - 115,4	0,000
Sốc nhiễm khuẩn	60,5	8,1 - 449,9	0,000
Tổn thương đa thùy phổi	3,3	0,9 - 12,7	0,059
Bạch cầu máu < 4G/L	14,7	3,8 - 57,5	0,000
Tiểu cầu máu < 100 G/l	5,1	1,5 - 16,8	0,002
Urê > 7,5 mmol/l	13,6	3,5 - 53,3	0,000

Kết quả phân tích đơn biến ở bảng 3.15 cho thấy nghiện rượu (OR=3,43), rối loạn ý thức (OR=25,3), sốc nhiễm khuẩn (OR=60,5), bạch cầu máu dưới 4G/L (OR=14,7), tiểu cầu máu dưới 100G/L (OR=5,1) và ure máu >7,5 mmol/l (OR=13,6) có liên quan với nguy cơ gây tử vong ở các bệnh nhân VPMPTCĐ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

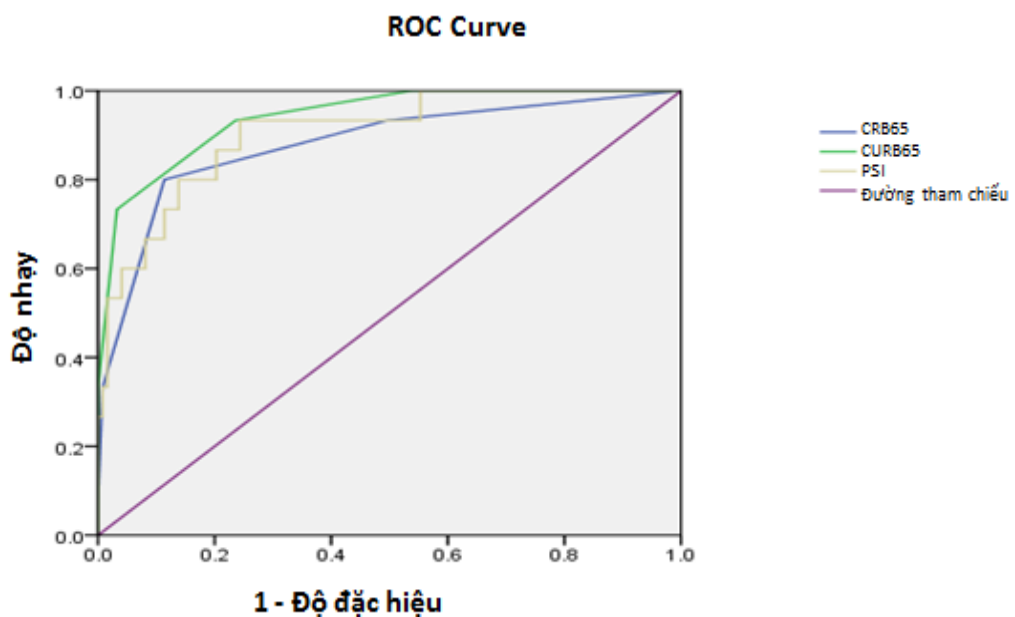
Bảng 3.16 Các yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân VPMPTCĐ (phân tích hồi quy logistic)

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	0,016
Sốc nhiễm khuẩn	19,9	1,9 - 201,6	0,011
Bạch cầu máu < 4G/L	12,1	1,6 - 90,8	0,015
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	0,032

Theo kết quả bảng 3.16, phân tích hồi quy logistic các yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân VP cho thấy bạch cầu máu dưới 4G/L, ure máu trên 7,5 mmol/l, sốt nhiễm khuẩn, rối loạn ý thức là các yếu tố nguy cơ gây tử vong với OR theo thứ tự là 12,1; 7,1; 19,9 và 10,4; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

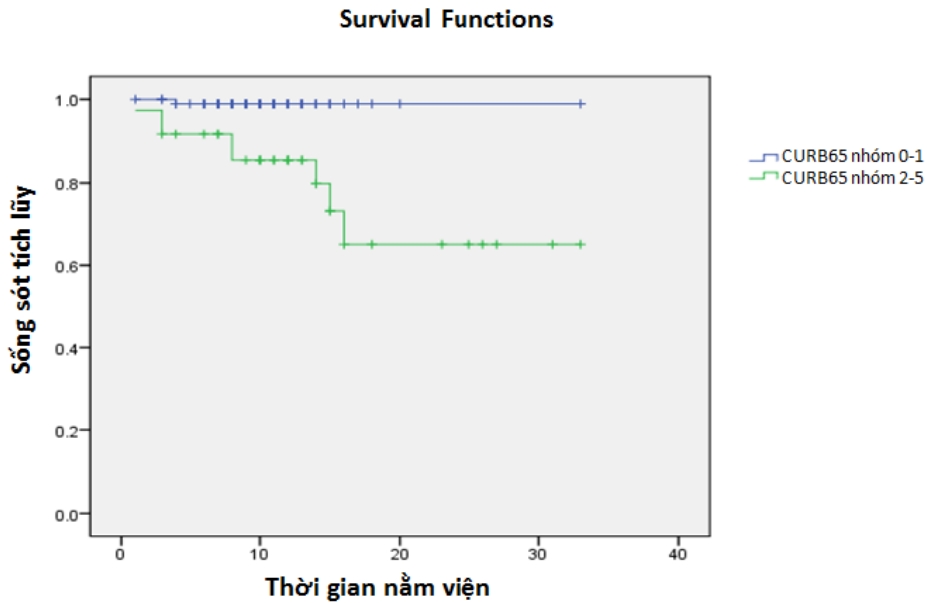
Các bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu trong mô hình này cũng được dự đoán là có nguy cơ gây tử vong cao gấp 1,4 lần so với các bệnh nhân không nghiện rượu, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,735$).

a. So sánh giá trị tiên lượng tử vong của các thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh



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

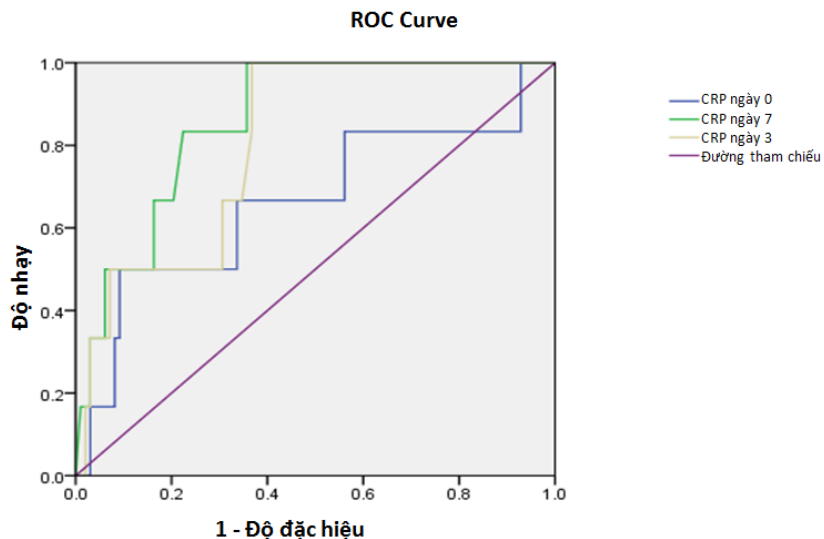
Biểu đồ trên cho thấy, CURB65 có giá trị tiên lượng tử vong tốt nhất so với PSI và CRB65 với diện tích dưới đường cong lần lượt là CURB65=0,941; PSI=0,905; CRB65 =0,88.



Biểu đồ 3.8 Phân tích tỷ lệ sống sót theo điểm CURB65

Biểu đồ 3.8 cho thấy, các bệnh nhân có điểm CURB65 mức 2-5 điểm có thời gian nằm viện dài hơn và tỷ lệ sống sót thấp hơn so với các bệnh nhân điểm CURB65 mức 0-1 điểm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.

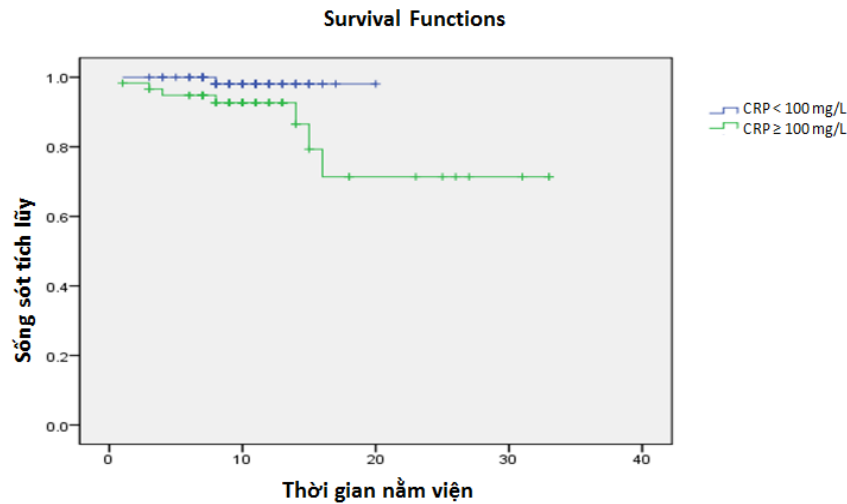
b. Giá trị tiên lượng tử vong của CRP



Biểu đồ 3.9 Giá trị tiên lượng tử vong khi CRP ≥ 100 mg/L

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong khi nồng độ CRP ≥ 100 mg/L ở ngày 1, 3 và 7 lần lượt là 0,662; 0,808 và 0,861. Như vậy, CRP tăng cao ≥ 100 mg/L

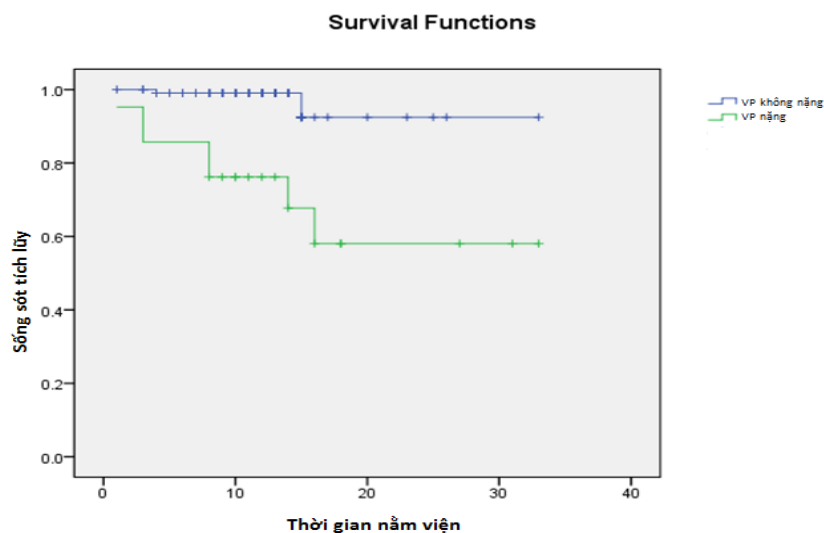
ở ngày thứ 7 có giá trị tiên lượng tử vong tốt nhất so với ngày thứ 3 và ngày đầu tiên nhập viện.



Biểu đồ 3.10 So sánh tỷ lệ sống sót theo mức độ tăng CRP

Các bệnh nhân khi nhập viện có CRP ≥ 100 mg/l có thời gian nằm viện dài hơn và tỷ lệ sống sót thấp hơn so với các bệnh nhân có CRP < 100 mg/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,033$.

c. So sánh tỷ lệ sống sót theo mức độ nặng của VP



Biểu đồ 3.11 So sánh tỷ lệ sống sót của nhóm VP nặng và không nặng

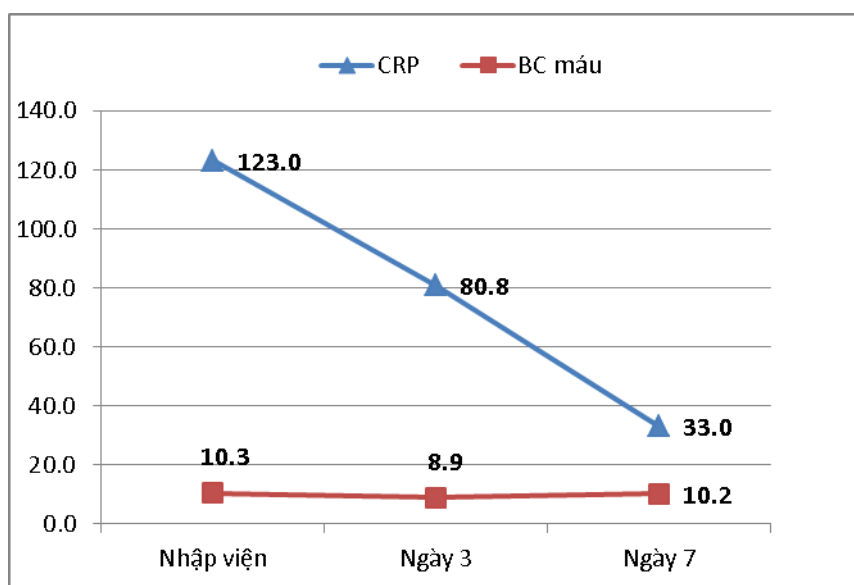
Các bệnh nhân viêm phổi nặng có tỷ lệ sống sót thấp hơn so với viêm phổi không nặng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,000$.

d. Diễn biến lâm sàng và xét nghiệm của VPMPTCĐ

Bảng 3.17 Tỷ lệ ổn định các triệu chứng của VPMPTCĐ

Triệu chứng	Ngày thứ 3 n (%)	Ngày thứ 7 n (%)
HA tâm thu ≥ 90 mmHg	135 (95)	119/124 (96)
Nhiệt độ $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$	104 (73,2)	121/124 (97,6)
Nhịp tim ≤ 100 lần/phút	112 (78,9)	113/122 (92,6)
Nhịp thở ≤ 22 lần/phút	117 (82,3)	115/124 (92,7)
Tinh thần tỉnh táo	127 (89,4)	131/142 (92,3)

Bảng trên cho thấy, các bệnh nhân VPMPTCĐ có thời gian điều trị trung bình là 11+5,5 ngày. Ở ngày thứ 3 sau điều trị, có 73,2% bệnh nhân có nhiệt độ $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ và 82,3% có nhịp thở trở về bình thường. Ở ngày thứ 7 sau điều trị có 97,6% bệnh nhân có nhiệt độ $< 37,5^{\circ}\text{C}$, 96% bệnh nhân có huyết áp ổn định.



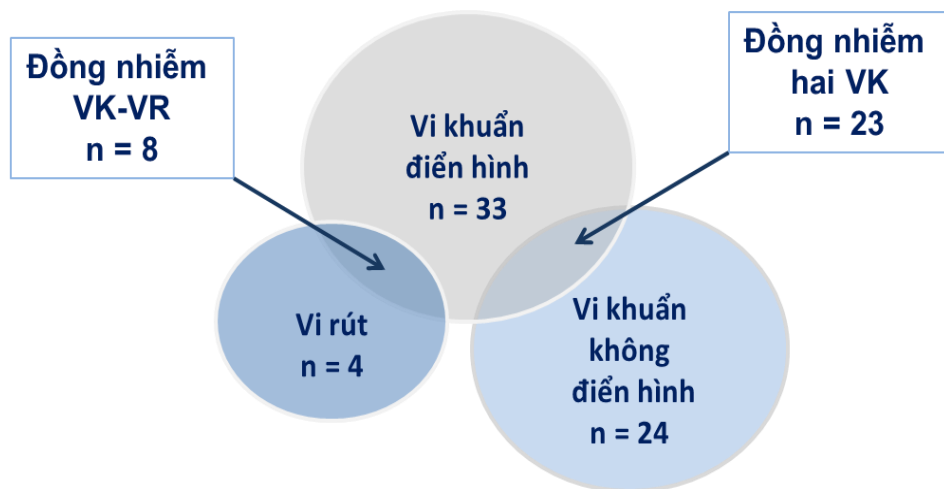
Biểu đồ 3.12 Diễn biến xét nghiệm CRP và bạch cầu sau 3 ngày, 7 ngày

Kết quả ở biểu đồ 3.12 cho thấy ở ngày thứ 3 và ngày thứ 7 sau điều trị, giá trị trung bình của CRP giảm xuống có ý nghĩa thống kê so với ngày đầu khi nhập

viện với $p < 0,05$. Giá trị trung bình bạch cầu ngày thứ 3 có giảm hơn lúc đầu, sau đó lại tăng lên ở ngày thứ 7.

3.3 Căn nguyên gây VPMPTCĐ và mức độ nhạy cảm kháng sinh của một số vi khuẩn gây VPMPTCĐ

3.3.1 Căn nguyên gây VPMPTCĐ



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

Có 88/142 bệnh nhân (62%) phát hiện được căn nguyên vi khuẩn, trong đó có 8 ca đồng nhiễm VK-VR và 23 đồng nhiễm 2 loại VK.

Bảng 3.18 Tỷ lệ vi rút phát hiện được bằng PCR từ dịch mũi họng

Vi rút	n (%)
Cúm A	3 (2,1)
Vi rút hợp bào hô hấp	2 (1,4)
Metapneumovirus	2 (1,4)
Picornavirus 1	2 (1,4)
Picornavirus 3	1 (0,7)
Bocavirus	1 (0,7)
Rhinovirus	1 (0,7)
Tổng	12 (8,4)

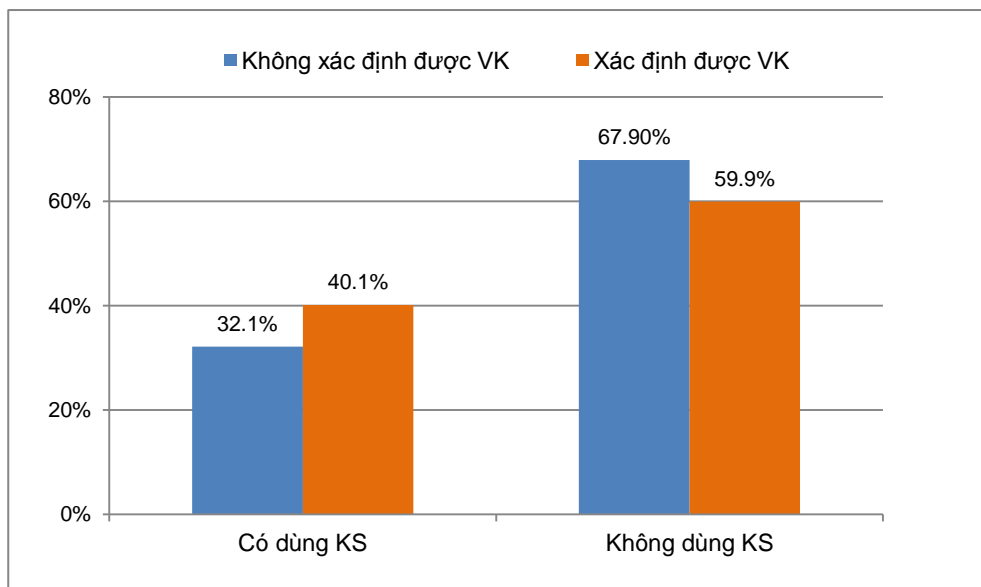
Bảng trên cho thấy, có 12 bệnh nhân được phát hiện nhiễm vi rút trong bệnh phẩm đường hô hấp trên, 7 loại vi rút được xác định ở các bệnh nhân này.

Bảng 3.19 Đồng nhiễm vi khuẩn và vi rút ở bệnh nhân VPMPTCĐ

	Nhiễm vi khuẩn			
	Âm tính	Điển hình	Không điển hình	2 VK
Không nhiễm VR	50	33	24	23
Có nhiễm VR	4	8	0	0
Tổng	54	41	24	23

Nhận xét: Có 12 bệnh nhân VPMPTCĐ phát hiện được cả vi khuẩn và vi rút từ các mẫu bệnh phẩm. Trong số đó có 4 bệnh nhân nhiễm vi rút đơn thuần và 8 bệnh nhân nhiễm vi rút cùng với vi khuẩn điển hình.

3.3.2 Căn nguyên vi khuẩn được xác định ở bệnh nhân gây VPMPTCĐ



Biểu đồ 3.14 Tỷ lệ xác định được căn nguyên vi khuẩn ở nhóm có dùng kháng sinh và không dùng kháng sinh trước khi đến viện

Biểu đồ trên cho thấy, có 52/142 bệnh nhân có sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện điều trị, tỷ lệ xác định được căn nguyên vi khuẩn ở nhóm có sử dụng và không sử dụng kháng sinh trước khi đến bệnh viện khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$)

Bảng 3.20 Nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhân VPMPTCĐ

Căn nguyên vi khuẩn	n (%)
Không xác định được VK	54 (38)
Đơn nhiễm	
- VK điển hình	31 (21,8)
- 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)
Tổng	142 (100)

*VK điển hình: là các 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 các VK được phát hiện qua xét nghiệm PCR mẫu bệnh phẩm đờm hoặc xét nghiệm huyết thanh học

Theo bảng trên, có 38% số bệnh nhân không xác định được bất cứ vi khuẩn nào trong bệnh phẩm đờm. Trong số bệnh nhân xác định được vi khuẩn có 38,7% đơn nhiễm và 23,3% đồng nhiễm ≥ 2 loại vi khuẩn. Chỉ có một số ít trường hợp đồng nhiễm 3 loại vi khuẩn (6 bệnh nhân).

Ngoài ra trong 142 bệnh nhân VPMPTCĐ có 6 bệnh nhân phát hiện được vi khuẩn lao (2 ca không có đồng nhiễm vi khuẩn khác và 4 ca đồng nhiễm với VK điển hình).

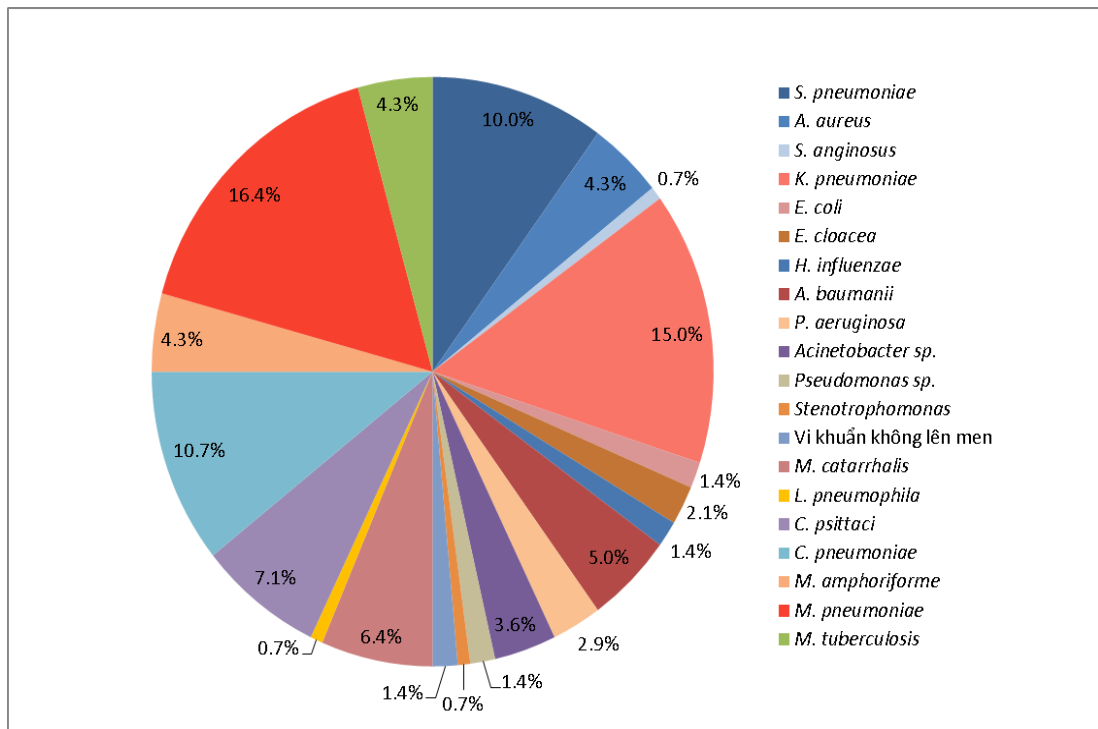
**Bảng 3.21 Tỷ lệ vi khuẩn phân lập được ở các bệnh nhân VPMPTCD
(tính trên tổng số 142 bệnh nhân)**

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

• **Tỷ lệ từng loại VK trên tổng số căn nguyên vi khuẩn phân lập được**

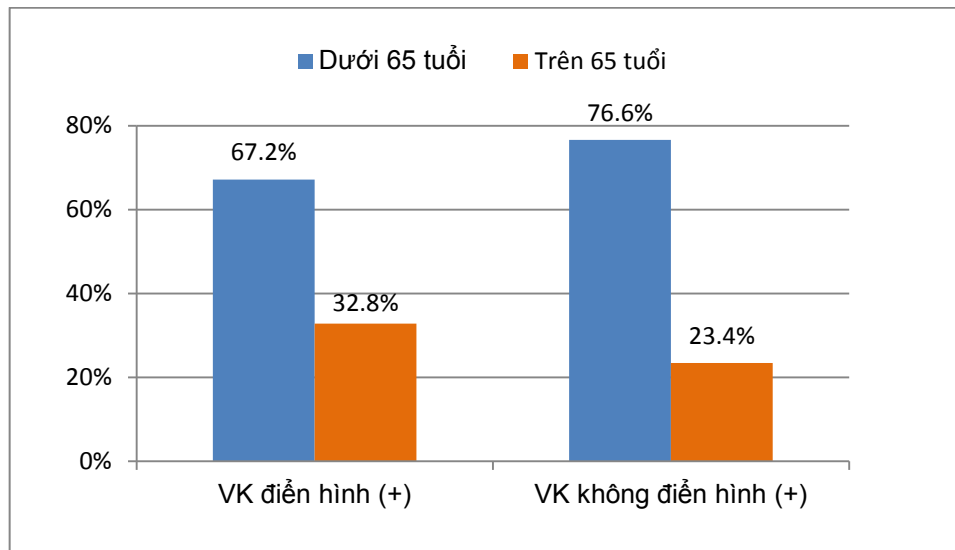
Có 88 bệnh nhân xác định được căn nguyên vi khuẩn gây VPMPTCD với tổng số căn nguyên vi khuẩn phân lập được là 140 căn nguyên. Trong số 140 căn nguyên này, tỷ lệ vi khuẩn gram dương chiếm 15%, tỷ lệ vi khuẩn gram âm chiếm 41,4%, vi khuẩn không điển hình chiếm 39,3% và có 4,3% số căn nguyên xác định được là trực khuẩn lao.



Biểu đồ 3.15 Căn nguyên vi khuẩn phân lập được trong VPMPTCĐ

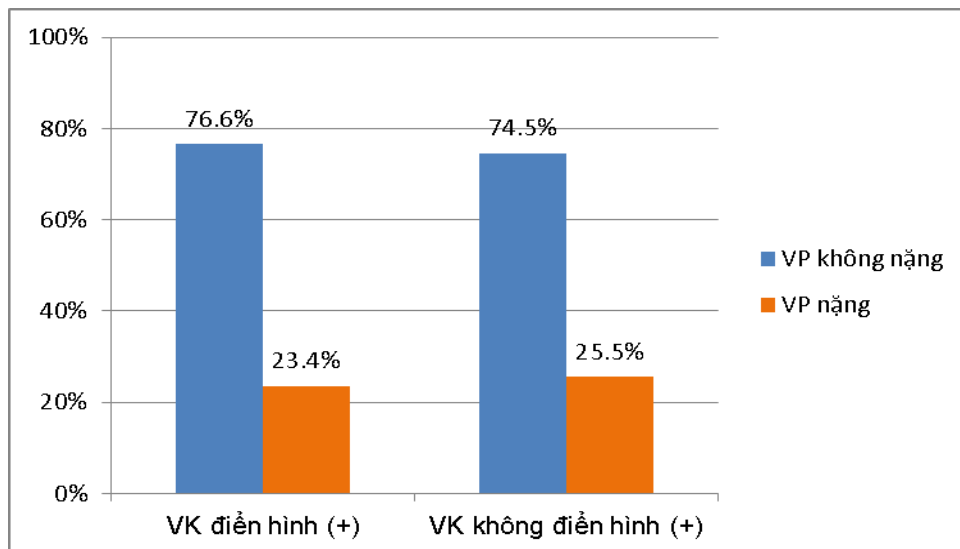
Nhận xét:

- Trong nhóm VK Gram dương, phế cầu chiếm tỷ lệ nhiều nhất (10%).
- Trong nhóm VK Gram âm, vi khuẩn thường gặp nhất là *K. pneumoniae* (15% trên tổng số căn nguyên phân lập được), tiếp theo đến *Acinetobacter* (gồm *A. baumannii* và các *Acinetobacter* khác, chiếm 8,6%), *M. catarrhalis* (6,4%).
- Vi khuẩn không điển hình chiếm 39,3% trên tổng số căn nguyên vi khuẩn phân lập được.



Biểu đồ 3.16 Phân bố vi khuẩn theo nhóm tuổi

Kết quả phân tích cho thấy, nhóm bệnh nhân dưới 65 tuổi có tỷ lệ nhiễm vi khuẩn không điển hình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trên 65 tuổi ($p=0,016$). Không có sự khác biệt về nhiễm vi khuẩn điển hình ở nhóm bệnh nhân trên 65 và dưới 65 tuổi ($p=0,314$).



Biểu đồ 3.17 Phân bố vi khuẩn theo độ nặng của viêm phổi

Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm vi khuẩn không điển hình và vi khuẩn điển hình ở nhóm viêm phổi nặng so với viêm phổi không nặng ($p>0,05$).

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

Triệu chứng và xét nghiệm	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
RL 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
Tiêu chảy	2 (3,7)	0 (0)	4 (16,7)	6 (26,1)	0,001
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

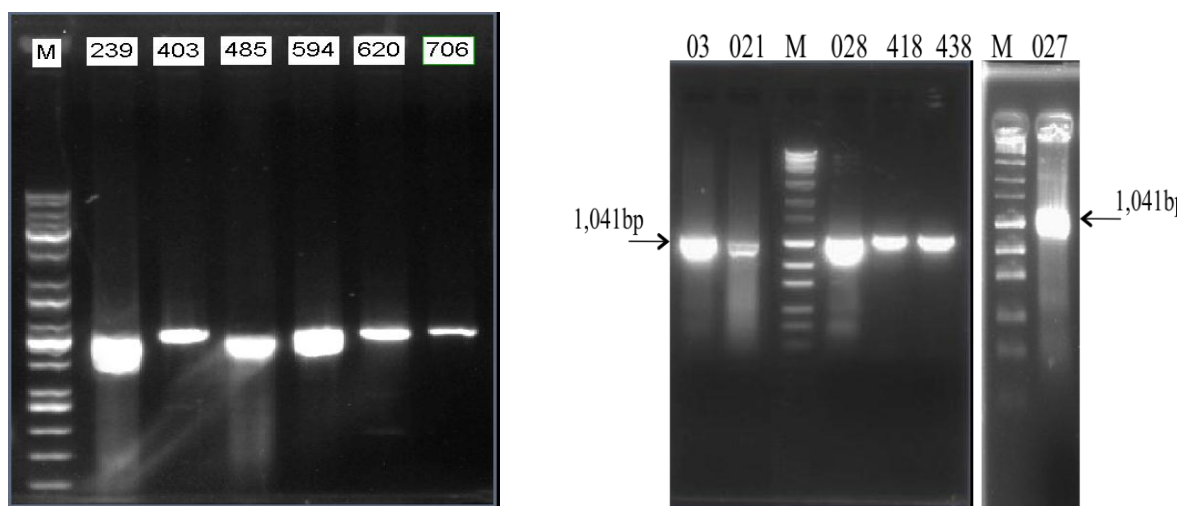
Nhóm nhiễm vi khuẩn không điển hình và đồng nhiễm VK có tỷ lệ bệnh nhân mắc tiêu chảy cao hơn rõ rệt so với 2 nhóm còn lại (p=0,001).

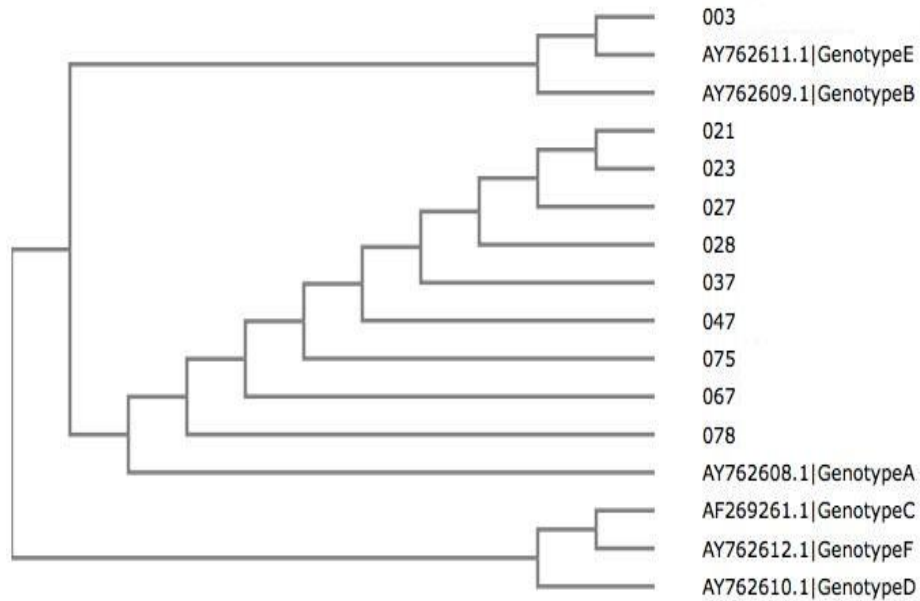
Bảng 3.23 So sánh hình ảnh tổn thương phổi theo nhóm căn nguyên

Tổn thương phổi	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)	

Kết quả từ bảng 3.23 cho thấy, có sự khác nhau về tổn thương phổi một thùy và đa thùy ở các nhóm căn nguyên vi khuẩn điển hình, không điển hình, đồng nhiễm vi khuẩn và vi khuẩn âm tính với $p < 0,05$.

3.3.3 Căn nguyên vi khuẩn *C. psittaci* mới phát hiện ở bệnh nhân VPMPTCĐ

**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*

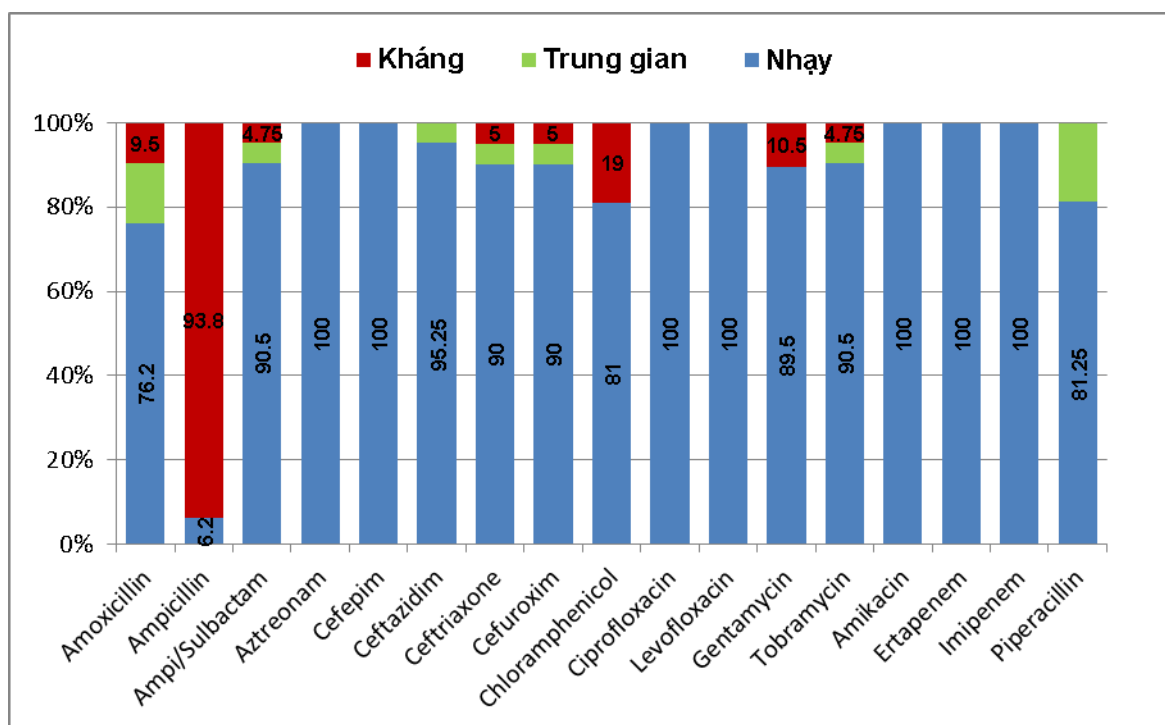
Nhận xét: Kết quả sequencing vi khuẩn *C. psittaci* được phát hiện từ bệnh phẩm đờm của 10 bệnh nhân VPMPTCĐ cho thấy có 9/10 mẫu là Genotype A, 1 mẫu là genotype E/B.

Bảng 3.24 sẽ tóm tắt các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm của 10 bệnh nhân nhiễm *C. psittaci* được phát hiện trong nghiên cứu này.

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	CUR B65	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

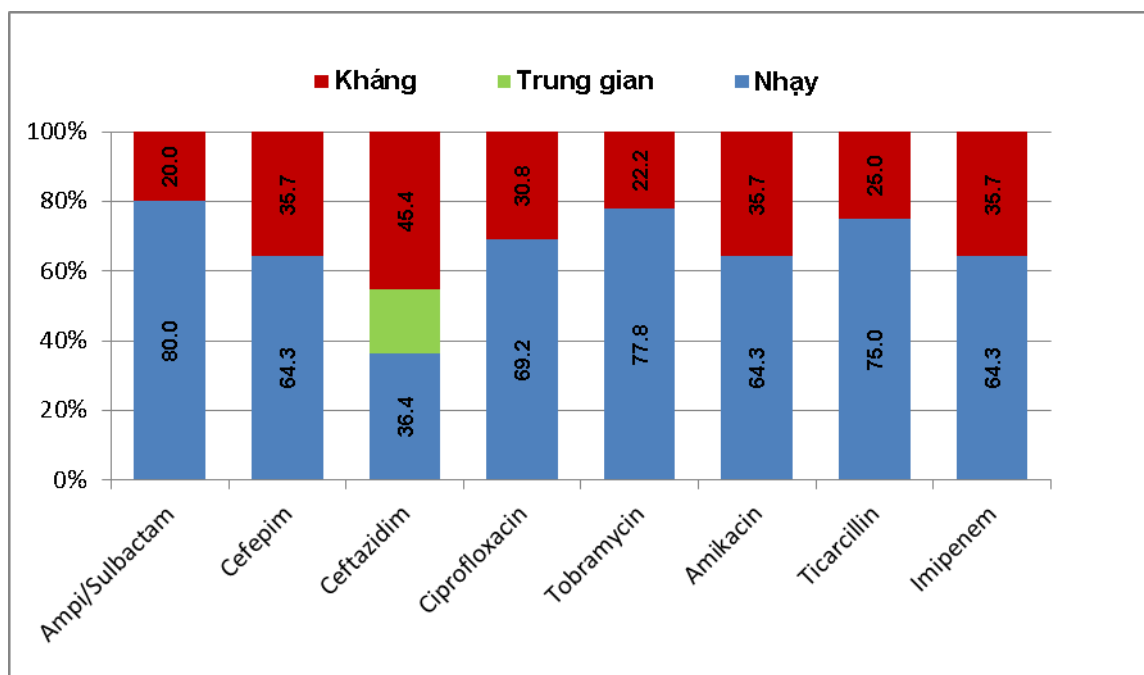
3.3.4 Mức độ nhạy cảm kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập được



Biểu đồ 3.18 Tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh của *K. pneumoniae*

Trong 21 chủng *K. pneumoniae* phân lập được có:

- 100% chủng nhạy với aztreonam, cefepim, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, ertapenem, imipenem.
- 90,5% nhạy ampicillin/sulbactam, tỷ lệ nhạy cảm với ceftazidim, ceftriaxone và cefuroxim vẫn đạt trên 90%.
- 93,8% số chủng *K. pneumoniae* kháng ampicillin.



Biểu đồ 3.19 Độ nhạy cảm kháng sinh của *Acinetobacter*

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.

Bảng 3.25 Kết quả kháng sinh đồ của *M.catarrhalis*

Tên kháng sinh	Nhạy (n)	Trung gian (n)	Kháng (n)
Erythromycin	2	2	4
Cotrimoxazol	1	4	2
Ciprofloxacin	7	0	2
Levofloxacin	7	0	2
Chloramphenicol	7	1	0
Ceftazidim	0	1	2
Tazobactam	5	0	2

Kết quả KSD 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.

Bảng 3.26 Kết quả kháng sinh đồ của *P. aeruginosa*

Tên kháng sinh	Nhạy (n)	Trung gian (n)	Kháng (n)
Amikacin	5	0	0
Gentamycin	4	0	1
Tobramycin	5	0	0
Nelitimycin	5	0	0
Aztreonam	3	1	0
Ceftazidim	5	0	0
Cefepim	5	0	0
Levofloxacin	4	0	1
Imipenem	5	0	0
Piperacillin	5	0	0
Ticarcillin	5	0	0

Cả 5/5 chủng *P. aeruginosa* nhạy với amikacin, tobramycin, nelitimycin, ceftazidim, cefepim, imipenem, piperacillin và ticarcillin. Có 4/5 chủng nhạy với gentamycin và levofloxacin.

Bảng 3.27 Kết quả kháng sinh đồ của *S. aureus*

Tên kháng sinh	Nhạy (n)	Trung gian (n)	Kháng (n)
Azithromycin	3	0	1
Erythromycin	2	0	2
Penicillin	3	0	3
Oxacillin	4	0	1
Vancomycin	6	0	0
Chloramphenicol	4	0	1
Clindamycin	4	0	0
Levofloxacin	5	0	0
Cotrimoxazol	4	0	1
Gentamycin	4	0	0

Kết quả bảng 3.27 cho thấy, các chủng tụ cầu phân lập được đều 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 chung của nhóm nghiên cứu

4.1.1 Tuổi mắc bệnh

Trong số 142 bệnh nhân VPMPTCĐ được chọn vào nghiên cứu, tuổi trung bình mắc bệnh là 57 ± 20 tuổi, thấp nhất là 18 tuổi và cao nhất là 97 tuổi. Các bệnh nhân trên 65 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (37,3%), cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân trong các nhóm tuổi khác (biểu đồ 3.1). Các kết quả nghiên cứu gần đây đều cho thấy tỷ lệ người già mắc VPMPTCĐ đang ngày càng gia tăng và đây là vấn đề hiện đang được đặc biệt quan tâm. Tình trạng bệnh lý nền, vấn đề dinh dưỡng và các rối loạn về nuốt liên quan đến tuổi già được cho là yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ mới mắc VPMPTCĐ ở người già [57]. Trong một nghiên cứu VPMPTCĐ ở các bệnh nhân trên 65 tuổi tại Mỹ, tỷ lệ mắc viêm phổi là 18,3/1000 người, tỷ lệ này tăng lên theo tuổi (từ 8,4/1000 dân ở độ tuổi từ 65-69 tuổi tăng lên 48,5/1000 dân ở độ tuổi trên 90) [89]. Một nghiên cứu thuần tập ở Barcelona, Tây Ban Nha từ năm 1995 đến 2012 trên 4534 bệnh nhân VPMPTCĐ nhập viện điều trị cho thấy tỷ lệ bệnh nhân trên 80 tuổi mắc viêm phổi tăng lên rõ rệt trong vòng 17 năm [57], tỷ lệ mắc VPMPTCĐ hàng năm ở người dân trên 65 tuổi tại nước này là 13,9/1000 người/năm [90].

Ở Việt Nam, theo nghiên cứu của Trịnh Trung Hiếu trên 649 bệnh nhân VPMPTCĐ ở 16 bệnh viện trên toàn quốc năm 2011, phần lớn bệnh nhân là người già, tuổi trung vị là 68 tuổi (IQR từ 51-79 tuổi). Một nghiên cứu khác của Takahashi K. nghiên cứu về VPMPTCĐ tại Khánh Hòa Việt Nam năm 2009-2010 cho thấy, tỷ lệ mới mắc VPMPTCĐ ở nhóm bệnh nhân trên 65 tuổi là 4,6/1000dân/năm, cao gấp 10 lần so với nhóm bệnh nhân trẻ tuổi [91].

4.1.2 Tiền sử bệnh tật

Trong số các tiền sử bệnh tật của nhóm bệnh nhân VPMPTCĐ trong nghiên cứu, chúng tôi thấy bệnh nhân có tiền sử bệnh phổi mạn tính chiếm tỷ lệ cao nhất (12%), tiếp theo đến tiểu đường (6,3%), bệnh gan mạn tính (5,9%), tai biến mạch não (5,6%), bệnh lý dạ dày (5,6%), bệnh thận mạn tính (1,4%). Các bệnh lý nền này được cho là các yếu tố nguy cơ có thể làm tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân VPMPTCĐ. Đây cũng chính là một trong các yếu tố cần được đánh giá đầu tiên khi bệnh nhân đến khám để góp phần đưa ra quyết định điều trị hợp lý cho bệnh nhân.

Trong số 142 bệnh nhân nghiên cứu có 39 bệnh nhân (27,5%) có tiền sử uống rượu ít nhất 3lần/tuần và chủ yếu là rượu gạo. Có 13/28 (46,4%) bệnh nhân VP nặng của chúng tôi có tiền sử nghiện rượu nặng (uống rượu gạo hàng ngày với số lượng trên 0,5l/ngày), tỷ lệ nghiện rượu trong nhóm VP nặng cao hơn rõ rệt so với nhóm VP không nặng (23,7%) với $p < 0,05$. Một số nghiên cứu so sánh viêm phổi giữa nhóm bệnh nhân nghiện rượu và không nghiện rượu cho thấy, có 43% số bệnh nhân nghiện rượu có nguy cơ tiến triển thành suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS). Các bệnh nhân nghiện rượu có kèm sóc nhiễm khuẩn và ARDS chiếm 70% cao hơn so với nhóm không nghiện rượu (31%). Viêm phổi ở các bệnh nhân nghiện rượu còn bị ảnh hưởng bởi các bệnh lý phổi hợp khác [63].

4.1.3 Phân bố bệnh nhân theo các thang điểm đánh giá mức độ nặng

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng ba thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh để đánh giá các bệnh nhân VPMPTCĐ là CURB65, CRB65, và PSI. Thang điểm CURB65 và CRB65 là thang điểm được Hội Lồng ngực Anh khuyến cáo sử dụng và dễ dàng áp dụng trên thực hành lâm sàng. Phần lớn bệnh nhân VPMPTCĐ trong nghiên cứu này (68,8% CURB65 và 81,7% CRB65) nhập viện đều có điểm CURB65 và CRB65 từ 0-1 điểm. Theo

khuyến cáo của Hội lồng ngực Anh năm 2009, các bệnh nhân có điểm CURB65 từ 0-1 có tỷ lệ tử vong thấp. Vì vậy có thể điều trị tại nhà, chỉ một số ít trường hợp cần cho nhập viện vì các lý do khác như các yếu tố xã hội hoặc khi bệnh lý nền nặng lên. Năm 2012, hướng dẫn điều trị VPMPTCĐ của Bộ Y tế cũng đã sử dụng thang điểm CURB65 để phân nhóm bệnh nhân điều trị ngoại trú hay nội trú. Hướng dẫn sử dụng kháng sinh trong VPMPTCĐ của Bộ Y tế năm 2015 cũng ghi rõ, các bệnh nhân CURB65 từ 0-1 điểm được điều trị ngoại trú bằng kháng sinh đường uống tại nhà, phù hợp với các hướng dẫn quốc tế, đặc biệt là hướng dẫn của Hiệp hội lồng ngực Anh. Tuy nhiên, kết quả của nghiên cứu này lại cho thấy, phần lớn bệnh nhân VPMPTCĐ mức độ nhẹ (CURB65 điểm 0-1) cũng được nhập viện để điều trị, được sử dụng kháng sinh đường tiêm. Theo kết quả nghiên cứu này, trong nhóm CURB65 điểm 0-1, có 21 bệnh nhân trên 65 tuổi và có 37 bệnh nhân có tiền sử bệnh mạn tính trước đó. Như vậy lý do chủ yếu để các bệnh nhân CURB65 điểm 0-1 nhập viện trong nghiên cứu này là do tuổi cao và có bệnh lý nền trước đó.

Cũng tương tự như vậy, với thang điểm PSI, Hội bệnh Nhiễm trùng Mỹ và Hội lồng ngực Mỹ khuyến cáo PSI nhóm I và nhóm II nên được điều trị ngoại trú. Tỷ lệ bệnh nhân VPMPTCĐ có điểm PSI nhóm I và II trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 50% tổng số bệnh nhân.

Tỷ lệ tử vong trong nhóm CURB65 (0-1) là 1/142 bệnh nhân (0,7%), CURB65 (2) là 3/142 bệnh nhân (2,1%) và CURB65 (3-5) là 11/142 (7,7%), phù hợp với nhận xét của Fine và cộng sự [78]. Tỷ lệ tử vong trong VPMPTCĐ ở nhóm CURB65 điểm 0-1 là rất thấp, mặc dù bệnh nhân trên 65 tuổi chiếm tỷ lệ khá cao trong nhóm này. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cung cấp thêm các bằng chứng giúp cho việc phân loại điều trị bệnh nhân nội trú hoặc ngoại trú trong các hướng dẫn quốc gia dựa vào thang điểm CURB65. Phân loại bệnh nhân đúng, quyết định điều trị hợp lý sẽ làm

giảm chi phí điều trị, giảm nguy cơ nhiễm trùng bệnh viện do nằm lâu và làm giảm nguy cơ kháng thuốc về lâu dài.

4.2 Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và diễn biến của VPMPTCĐ

4.2.1 Đặc điểm lâm sàng của VPMPTCĐ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các triệu chứng thường gặp của viêm phổi là ho (93,7%), sốt (83,1%), khạc đờm (76,8%), và đau ngực (57,5%) (biểu đồ 3.4). Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hội tại khoa Hô hấp bệnh viện Bạch Mai với các triệu chứng thường gặp của VPMPTCĐ là ho (94,7%), khạc đờm (86,8%), sốt (86,8%) và đau ngực (47,4%) [92].

Ngoài các triệu chứng thường gặp trong viêm phổi, một số triệu chứng ngoài phổi được thấy trong VPMPTCĐ như đau đầu (42,3%), đau họng (39,4%), đau cơ (33,1%), tiêu chảy (8,5%). Đặc biệt, đau cơ và tiêu chảy là hai dấu hiệu hay gặp trong viêm phổi nặng hơn so với viêm phổi không nặng với tỷ lệ đau cơ (46,4% so với 29,8%), tiêu chảy (28,6% so với 3,5%). Trước đây, tiêu chảy được mô tả là triệu chứng thường gặp trong viêm phổi không điển hình do *L. pneumophila*, *C. pneumoniae* và *M. pneumoniae* nhưng sau đó tiêu chảy được thấy rõ là xuất hiện ở cả hai loại viêm phổi điển hình và không điển hình và chiếm 10-30% trong số các bệnh nhân VPMPTCĐ. Tiêu chảy được gây ra do giải phóng các Cytokines và các chất trung gian gây viêm khác, gây kém hấp thu ở ruột [93]. Triệu chứng đau cơ thường gặp ở nhóm bệnh nhân dưới 65 tuổi so với nhóm trên 65 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3.5). Nghiên cứu triệu chứng lâm sàng của VPMPTCĐ ở người già trên 65 tuổi, một số tác giả cũng cho thấy dấu hiệu đau cơ ít gặp ở người già, tỷ lệ này dao động là 8-19% [57]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đau cơ ở người già trên 65 tuổi là 18,9%.

Theo kết quả ở bảng 3.4, trong VP nặng tỷ lệ bệnh nhân có khó thở, ran ở phổi, rối loạn ý thức, tụt huyết áp nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với viêm phổi không nặng ($p < 0,05$). Biểu hiện rối loạn ý thức gặp trong 46,4% số bệnh nhân nặng nhưng chỉ gặp 2,6% trong số bệnh nhân VP không nặng. Nếu tính chung trên cả nhóm bệnh nhân VPMPTCĐ, tỷ lệ này chiếm 11,3%, thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hài (23,7%) [92], Ruiz M. (24%) [94].

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 cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có cảm giác khó thở, rối loạn ý thức, đau đầu, tiêu chảy và tụt huyết áp cao hơn có ý nghĩa ở nhóm CURB65 điểm 2-5 so với nhóm điểm 0-1, ở nhóm PSI (IV-V) cao hơn so với PSI (I-II) (bảng 3.6 và 3.7).

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

4.2.2 Đặc điểm cận lâm sàng

Phân tích các xét nghiệm cận lâm sàng trong VPMPTCĐ chúng tôi nhận thấy trong VP nặng, số lượng trung bình hồng cầu, tiểu cầu và bạch cầu giảm hơn có ý nghĩa thống kê so với VP không nặng. Ngược lại, enzym gan, urê, creatinine và đường máu lại tăng cao có ý nghĩa hơn so với VP không nặng ($p < 0,05$) (bảng 3.9). Trong nhóm VP nặng có 35,7% bệnh nhân có bạch cầu máu giảm dưới 4 G/l lúc nhập viện, trong khi đó tỷ lệ này chỉ là 6,1% ở nhóm VP không nặng.

So sánh giá trị trung bình của các xét nghiệm theo các thang điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh chúng tôi cũng 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. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có 21/142 (14,8%) bệnh nhân có đường máu lúc vào viện trên 11 mmol/L, tức là có mắc bệnh tiểu đường, trong khi đó chỉ có 9/142 (6,3%) bệnh nhân biết rõ tiền sử tiểu đường trước đó. Ngoài ra, có 42/142 (29,6%) có đường máu dao động ở mức cao hơn giá trị bình thường. Tỷ lệ bệnh nhân bị tiểu đường trong nhóm viêm phổi nặng (25%) có xu hướng cao hơn so với tỷ lệ bị tiểu đường trong nhóm viêm phổi không nặng (12,3%), $p = 0,08$. Theo Saibal MAA, các bệnh nhân tiểu đường thường có biểu hiện triệu chứng không điển hình, có dấu ấn viêm tăng nhưng bạch cầu máu lại không tăng cao, tỷ lệ phát hiện các vi khuẩn Gram âm đặc biệt là *K. pneumoniae* cao hơn so với nhóm bệnh nhân không tiểu đường [95].

Về thay đổi hình ảnh X-quang phổi, kết quả nghiên cứu ở bảng 3.13 cho thấy, có 42,3% bệnh nhân có tổn thương phổi trái đơn thuần, 16,9% có tổn thương phổi phải đơn thuần và 40,8% có tổn thương cả hai phổi. Trong số các bệnh nhân viêm phổi nặng, phần lớn (85,7%) có tổn thương phổi lan tỏa ở nhiều hơn một thùy phổi, tràn dịch màng phổi gặp ở 8,5% số bệnh nhân VPMPTCD. Hình ảnh tổn thương X-quang trong VPMPTCD thường đa dạng và khác nhau ở các nghiên cứu. Theo Nguyễn Thanh Hồi [5], 52,6% bệnh nhân có tổn thương ở một phân thùy phổi và 26,3% bệnh nhân có tổn thương cả hai phổi. Trong nghiên cứu của Jong G.M và cs (1995), có 45,5% có tổn thương phổi lan tỏa [96].

4.2.3 Diễn biến và các yếu tố tiên lượng của VPMPTCD

Diễn biến của VPMPTCD

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng ở ngày thứ 3 và thứ 7 và khi ra viện của bệnh nhân. Sau 3 ngày điều trị, có 75,4% bệnh nhân có nhiệt độ giảm dưới $37^{\circ}5$; 68,6% có nhịp thở ≤ 22 lần/phút; 81,2% có nhịp tim ≤ 100 lần/phút và 89,1% có trạng thái tinh thần tỉnh táo. Đến ngày thứ 7, có khoảng 80% số bệnh nhân ổn định lâm sàng về tất cả các dấu hiệu sinh tồn, chỉ còn 4,1% bệnh nhân có huyết áp tâm thu < 90 mm Hg và 21% bệnh nhân có nhịp thở > 22 lần/phút. Đánh giá ổn định về lâm sàng đã được nghiên cứu kỹ từ trước cho đến nay vì đây là mốc quan trọng giúp cho thầy thuốc quyết định việc chuyển thuốc từ đường tiêm sang đường uống, quyết định thời gian ra viện của bệnh nhân và đánh giá kết cục cuối cùng của VPMPTCD. Ramirez và CS nghiên cứu trên 200 bệnh nhân bị VPMPTCD, có 173 bệnh nhân (86,5%) có bằng chứng cải thiện lâm sàng trong vòng 7 ngày đầu nhập viện được sử dụng kháng sinh tiêm tĩnh mạch, đáp ứng lâm sàng sớm (sau 3 ngày) được ghi nhận ở 66,5% số bệnh nhân, 20% bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng muộn (sau 7 ngày) [97]. Tỷ lệ cải thiện lâm sàng khác nhau tùy thuộc định nghĩa ổn định các triệu chứng lâm sàng. Ethan A.H và CS nghiên cứu trên 686 bệnh nhân VPMPTCD điều trị nội trú với mục đích đưa ra các định nghĩa khác nhau về ổn định lâm sàng dựa trên 5 dấu hiệu sinh tồn như nhiệt độ, nhịp thở, nhịp tim, huyết áp, tình trạng tinh thần và đánh giá thời gian ổn định lâm sàng dựa vào sự ổn định các triệu chứng này. Kết quả nghiên cứu cho thấy, nếu bệnh nhân đồng thời có nhiệt độ $\leq 37^{\circ}8$, nhịp thở ≤ 24 lần/phút, độ bão hòa oxy $\geq 90\%$, thời gian ổn định chung về lâm sàng là 3 ngày. Nếu nhiệt độ $\leq 37^{\circ}2$, nhịp thở ≤ 24 lần/phút, độ bão hòa oxy $\geq 92\%$ thì thời gian ổn định lâm sàng chung là 5 ngày [98].

Theo dõi diễn biến bạch cầu và CRP sau điều trị, chúng tôi nhận thấy giá trị trung bình của CRP ở ngày thứ 3 và ngày thứ 7 giảm rõ rệt so với ngày đầu khi nhập viện ($p < 0,05$), trong khi đó, giá trị trung bình của bạch cầu giảm không có ý nghĩa thống kê (biểu đồ 3.12). Như vậy, CRP có giá trị theo dõi

diễn biến và đánh giá đáp ứng điều trị tốt hơn so với bạch cầu máu. Theo Niederman M.S [49], các tiêu chuẩn chuyển kháng sinh đường uống bao gồm: (1) giảm ho và khó thở, (2) không sốt tại hai thời điểm cách nhau 8h, (3) giảm bạch cầu máu ngoại vi, (4) bệnh nhân có khả năng uống thuốc bằng đường miệng. Nếu bệnh nhân còn sốt nhưng các triệu chứng lâm sàng khác đã được cải thiện thì vẫn có thể quyết định chuyển thuốc đường uống. Tuy nhiên, với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tiêu chuẩn (3) để chuyển kháng sinh đường uống có thể thay thế giảm bạch cầu máu ngoại vi bằng giảm CRP trong máu và thời gian chuyển kháng sinh đường uống nên là ngày thứ 7 sau điều trị vì đến thời điểm này, phần lớn bệnh nhân đã có cải thiện về lâm sàng và có giá trị trung bình CRP giảm thấp.

Ngoài ra, trong thời gian nhập viện điều trị, các bệnh nhân cũng được đánh giá các yếu tố nguy cơ liên quan đến không cải thiện lâm sàng. Trong số 142 bệnh nhân nghiên cứu có 47 bệnh nhân được nhập viện điều trị tại khoa Điều trị tích cực, trong đó, có 19 bệnh nhân được đặt nội khí quản trong vòng 24 giờ đầu sau khi nhập viện điều trị. Trong quá trình điều trị có 3 bệnh nhân được mở khí quản, 15 bệnh nhân thở máy. Trong số các bệnh nhân thở máy, có 7 bệnh nhân (46,7%) bị viêm phổi do thở máy. Tỷ lệ tử vong chung trong số các bệnh nhân nhập viện là 15/142 (10,6%) và tử vong trong số các bệnh nhân viêm phổi nặng là 13/28 (46,4%). Theo các nghiên cứu trước đây, tỷ lệ tử vong trong viêm phổi nặng dao động từ 18-61% [99] và hầu hết các bệnh nhân VP nặng tử vong là do thiếu oxy máu, sốc nhiễm khuẩn, suy đa tạng kèm theo.

Yếu tố tiên lượng VPMPTCĐ

Mặc dù đã đạt được những tiến bộ đáng kể trong điều trị về việc sử dụng kháng sinh và điều trị tích cực trong VPMPTCĐ, trong vài thập kỷ gần đây, tỷ lệ tử vong do viêm phổi vẫn chưa được cải thiện đáng kể. Vì vậy, xác định sớm bệnh nhân có nguy cơ cao đóng vai trò hết sức quan trọng trong

việc cải thiện kết quả điều trị của bệnh nhân. Các thang điểm đánh giá mức độ nặng của VPMPTCĐ đã được khuyến cáo áp dụng trong thực hành lâm sàng, tuy nhiên lại khá phức tạp khi thực hiện thường quy. Các dấu ấn viêm hiện tại đang được chứng minh là một thang điểm lâm sàng chính xác giúp cho tiên lượng bệnh nhân tốt hơn [100-102].

- *Giá trị tiên lượng của CRP*

Protein C phản ứng (CRP) là một dấu ấn viêm có vai trò quan trọng trong chẩn đoán viêm phổi do vi khuẩn và theo dõi đáp ứng với điều trị kháng sinh. Một số nghiên cứu cho thấy CRP là một dấu ấn quan trọng để chẩn đoán VPMPCĐ và được sử dụng để đánh giá mức độ nặng của bệnh trên lâm sàng [101],[102], [103].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giá trị trung bình của CRP trong VP nặng cao hơn rõ rệt so với VP không nặng. Đặc biệt, nồng độ trung bình CRP tăng cao dần theo mức độ nặng của bệnh và khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$: 91,4 mg/L (PSI nhóm I-II), 149,4 mg/L (PSI nhóm III) và 160 mg/L (PSI nhóm IV-V). Trong 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 $p < 0,05$ (bảng 3.9, 3.11 và 3.12). Vai trò của CRP trong tiên lượng bệnh cũng đã được báo cáo trong nhiều nghiên cứu. 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 nhóm III-V so với nhóm I-II và nồng độ CRP ở ngày thứ 4 sau nhập viện có liên quan rõ rệt với biến chứng của viêm phổi [102]. Theo Lee JH và cộng sự, nồng độ CRP khác nhau rõ rệt giữa nhóm bệnh nhân còn sống và tử vong. Ngoài ra, CRP còn liên quan đến tiên lượng tử vong ngày thứ 28 ở các bệnh nhân VPMPTCĐ điều trị nội trú tại bệnh viện [101].

Phân tích về giá trị ngưỡng CRP liên quan đến tiên lượng tử vong ở các bệnh nhân mắc VPMPTCĐ, chúng tôi nhận thấy, với ngưỡng cắt CRP ≥ 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 trong nhóm CURB65 điểm 2-4 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 < 100 mg/L. Trong nghiên cứu của Chalmers JD. và cộng sự [104] trên 570 bệnh nhân VPMPTCĐ nhập viện, nồng độ CRP tăng cao \geq 100 mg/L lúc nhập viện không chỉ liên quan tới tử vong ngày thứ 30 của bệnh mà còn liên quan tới tiên lượng cần phải thông khí xâm nhập và/hoặc dùng thuốc vận mạch hỗ trợ và nguy cơ xuất hiện biến chứng trong quá trình điều trị.

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

Theo kết quả ở bảng 3.16, các yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân viêm phổi 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 viêm phổi 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 viêm phổi nặng nhập viện tại Khoa Điều trị tích cực [99].

Theo nghiên cứu của chúng tôi, trong mô hình hồi quy phối hợp với các yếu tố khác, nghiện rượu cũng là một yếu tố có nguy cơ tử vong cao gấp 1,39 lần so với không nghiện rượu. Một số nghiên cứu khác cho thấy nguy cơ viêm phổi nặng ở bệnh nhân nghiện rượu thay đổi từ 5,2 (95% CI 1,4-19) [105] đến 9 (95% CI 5,1-16,2) [106]. Các bệnh nhân nghiện rượu thường có tổn thương phổi lan tỏa gây ra tình trạng suy hô hấp cấp tiến triển và thường phải điều trị thông khí nhân tạo tại các Khoa Hồi sức 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, cả 3 thang điểm CURB65, CRB65 và PSI

đều có giá trị tiên lượng tử vong khá tốt. Tuy nhiên, CURB65 có giá trị tiên lượng tốt nhất với diện tích dưới đường cong lớn nhất là 0,941 (biểu đồ 3.7). Như vậy CURB65 dễ sử dụng và lại có giá trị tiên lượng tử vong tốt nên thang điểm này dễ được ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

4.3 Các căn nguyên gây VPMPTCĐ và tính nhạy cảm kháng sinh

4.3.1 Căn nguyên vi khuẩn gây VPMPTCĐ

Trong một vài năm trở lại đây, các kỹ thuật xét nghiệm không sử dụng biện pháp nuôi cấy như phản ứng khuếch đại chuỗi gen đặc hiệu của vi rút và vi khuẩn (PCR), huyết thanh học và phát hiện kháng nguyên đã phát triển nhanh, được sử dụng trong xác định căn nguyên gây VPMPTCĐ ở các bệnh nhân nhập viện điều trị và trong các nghiên cứu lâm sàng. Trong khi các xét nghiệm cho kết quả nhanh (như PCR, xét nghiệm tìm kháng nguyên vi khuẩn hoặc vi rút) có thể có ích đối với việc lựa chọn kháng sinh có tác dụng trực tiếp ngay với vi khuẩn gây bệnh thì các xét nghiệm khác (nuôi cấy tìm vi khuẩn, huyết thanh học) lại hỗ trợ cho quyết định chuyển đổi kháng sinh từ phổ rộng sang phổ hẹp khi cần thiết hoặc quyết định chuyển sang kháng sinh mới nếu điều trị thất bại. Việc chuyển đổi kháng sinh sang phổ hẹp sẽ làm giảm chi phí điều trị, giảm tác dụng phụ của thuốc và làm giảm nguy cơ kháng thuốc sau này. Vì vậy, việc ứng dụng các tiến bộ này không những làm tăng đáng kể tỷ lệ phát hiện căn nguyên gây bệnh trong viêm phổi mà còn quyết định quá trình điều trị và chi phí điều trị của bệnh nhân.

Ở Việt Nam, căn nguyên gây VPMPTCĐ còn chưa được biết rõ do chưa có nhiều các nghiên cứu lâm sàng và các kỹ thuật tìm căn nguyên thường đắt tiền và không dễ thực hiện. Mặt khác, trong hầu hết các nghiên cứu viêm phổi, các kỹ thuật này không được sử dụng đồng thời cho tất cả các bệnh nhân. 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, vì 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 cũng chỉ đạt được 40,1%. Nghiên cứu hồi cứu của Trịnh Trung Hiếu và CS. [107] trên 649 bệnh nhân VPMPTCĐ tại 10 bệnh viện tuyến trung ương và tuyến tỉnh trong cả nước năm 2011 cho thấy, chỉ có 339 (52,2%) bệnh nhân 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. Theo tác giả này, tỷ lệ phát hiện được vi khuẩn Gram dương và Gram âm trong nghiên cứu là gần tương đương như nhau (41,6% vi khuẩn Gram dương và 44,1% vi khuẩn Gram âm). Trong nhóm vi khuẩn Gram âm, *M. catarrhalis* và *K. pneumoniae* là căn nguyên thường gặp nhất (17% và 11,5%). Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có 15% vi khuẩn Gram dương, 41,3% vi khuẩn Gram âm được phát hiện trong tổng số 140 vi khuẩn phân lập được ở các bệnh nhân VPMPTCĐ. Ngoài ra, với các kỹ thuật được sử dụng trong nghiên cứu này, tỷ lệ xác định được căn nguyên vi khuẩn không điển hình cũng tăng lên đáng kể (39,3% trong số 140 căn nguyên phân lập được).

Các vi khuẩn Gram dương

Các 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%). Tỷ lệ xác định được *S. pneumoniae* tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hồi (10,5%) [92]. Nếu trước đây, *S. pneumoniae* là căn nguyên hay gặp nhất gây VPMPTCĐ trong hầu hết các nghiên cứu thì nghiên cứu này của chúng tôi chỉ gặp 14/142 bệnh nhân mắc viêm phổi do *S. pneumoniae*. Trong đó chỉ có 1 ca xác định được bằng kỹ thuật nuôi cấy (cấy máu dương tính), còn lại phần lớn các trường hợp đều xác định được bằng kỹ thuật xác định kháng nguyên phé cầu trong nước tiểu. So với các phương pháp chẩn đoán vi sinh cổ điển, xét nghiệm xác định kháng nguyên phé cầu trong nước tiểu có độ nhạy là 50-80%, độ đặc hiệu trên 90%, giá trị dự đoán dương tính trên

90% và giá trị dự đoán âm tính là 82%. Tổng hợp kết quả của 27 nghiên cứu sử dụng xét nghiệm kháng nguyên phế cầu trong nước tiêu ở các bệnh nhân nghi ngờ mắc VPMPTCĐ cho thấy, độ nhạy chung của xét nghiệm là 74%, độ đặc hiệu chung là 97% [108] và xét nghiệm này đã được hầu hết các Hiệp hội Hô hấp khuyến cáo sử dụng để xác định phế cầu gây VPMPTCĐ. Việc sử dụng kỹ thuật này sẽ làm tăng tỷ lệ chẩn đoán xác định phế cầu nhưng lại làm hạn chế việc đánh giá tính nhạy cảm với kháng sinh của vi khuẩn này. Tăng sử dụng các vaccin có hiệu quả phòng cúm và phòng phế cầu hiện nay có thể là lý do chính làm giảm tỷ lệ VPMPTCĐ ở người lớn gây ra do phế cầu.

Căn nguyên vi khuẩn Gram âm

Cũng tương tự như một số nghiên cứu khác ở châu Á và ở Việt Nam, 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%) và chỉ gặp một tỷ lệ thấp bệnh nhân viêm phổi do *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%). Trong khi đó tỷ lệ này lại rất thấp ở Mỹ và châu Âu [17]. Ở Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hồi trên 38 bệnh nhân VPMPTCĐ tại bệnh viện Bạch Mai từ 2001-2002 cho thấy, *K. pneumoniae* chiếm tỷ lệ cao nhất (42,1%) trong số các vi khuẩn phân lập được từ các mẫu bệnh phẩm đường hô hấp. Tiếp theo là *P. aeruginosa* (13,2%), *H. influenzae* (10,5%) [92]. Các nghiên cứu ở miền Nam Việt Nam lại cho các kết luận trái ngược nhau. Nghiên cứu của Trần Văn Ngọc về căn nguyên gây VPMPTCĐ trên 146 bệnh nhân nội trú tại khoa Nội hô hấp bệnh

viện Chợ Rẫy, thành phố Hồ Chí Minh năm 2005 cho thấy, vi khuẩn Gram âm chi chiếm 19% trong số 146 bệnh nhân VPMPTCĐ (33% trong tổng số các tác nhân vi khuẩn phân lập được), trong đó hay gặp nhất lại là *H. influenzae* và *M. catarrhalis*, tiếp đến là *Acinetobacter spp.* Ngược lại, tỷ lệ vi khuẩn *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae* lại gặp rất ít trong số các bệnh nhân này [109]. Theo nghiên cứu của Trần Hạnh năm 2009 tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương thành phố Hồ Chí Minh trên 86 bệnh nhân VPMPTCĐ, vi khuẩn Gram âm phân lập được lại chiếm đa số (78%). Trong đó, hay gặp nhất lại là *Pseudomonas spp.* (16%), tiếp theo là *H. influenzae* (15%), *Acinetobacter spp.* (10,5%), *K. pneumoniae* (10,5%), *M. catarhalis* (10%) [110].

Viêm phổi do *K. pneumoniae* thường là viêm phổi nặng và hay xảy ra ở các bệnh nhân nghiện rượu hoặc có suy giảm miễn dịch [111]. Trong số 21 bệnh nhân mắc viêm phổi do *K.pneumoniae* trong nghiên cứu của chúng tôi, 11/21 (52,4%) có tổn thương đa thùy phổi, 8/21 (38,1%) bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu nặng, 4/21 (19%) tử vong. Theo Josep M., phần lớn các trường hợp viêm phổi do các vi khuẩn Gram âm hay xảy ra ở các bệnh nhân có mang loại vi khuẩn này ở mũi họng có kèm theo các bệnh lý nền mạn tính hoặc có tiền sử sử dụng kháng sinh kéo dài trước đó [112]. Nghiên cứu của Đào Tuyết Trinh (2014) trên 1029 mẫu bệnh phẩm lấy từ dịch mũi và họng của người dân sống ở thành thị và nông thôn miền Bắc Việt Nam, cho thấy *K. pneumoniae* là vi khuẩn thường gặp nhất ở dịch mũi, đặc biệt là dịch họng, chiếm 32,7% trong số các vi khuẩn Gram âm phát hiện được từ dịch mũi hoặc họng của người khỏe mạnh. Đặc biệt tỷ lệ người mang vi khuẩn này tăng lên theo lứa tuổi (1,8% ở trẻ dưới 10 tuổi tăng lên 32,5% ở người từ 50-54 tuổi). Trong số nam giới có sử dụng rượu thường xuyên, tỷ lệ người mang vi khuẩn này cũng khá cao (28,1%) và tăng theo mức độ tiêu thụ rượu [113].

Trong các nghiên cứu trước đây, *A. baumannii* và *P. aeruginosa* được

phát hiện là căn nguyên chính gây nhiễm trùng bệnh viện và ít được phát hiện trong các nhiễm trùng xuất phát từ cộng đồng, đặc biệt là ở khu vực châu Âu. Thời gian gần đây hai loại vi khuẩn này đã được phát hiện với tỷ lệ cao hơn trong các nhiễm trùng từ cộng đồng. Ở châu Á, theo kết quả nghiên cứu của Mạng lưới Theo dõi tình hình Kháng thuốc châu Á (ANSORP) từ 2002 đến 2004, trong số 912 bệnh nhân người lớn mắc VPMPTCĐ, có 25 bệnh nhân (2,7%) nhiễm *P. aeruginosa*, 7 bệnh nhân (0,77%) nhiễm *Enterobacter spp.*, ngoài ra, có 1 trường hợp nhiễm *A. baumannii* và 1 nhiễm *Serratia marcescens*. Kết quả nghiên cứu còn cho thấy, các trường hợp VPMPTCĐ do vi khuẩn Gram âm thường liên quan với sốc nhiễm khuẩn, các bệnh ung thư, bệnh tim mạch, nghiện thuốc lá. Tỷ lệ tử vong sau 30 ngày điều trị là 7,3%, vi khuẩn Gram âm là yếu tố nguy cơ của tử vong so với nhóm bệnh nhân VPMPTCĐ không do vi khuẩn Gram âm [114]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, *Acinetobacter* là căn nguyên đứng hàng thứ hai sau *K. pneumoniae* và được phát hiện thấy trong VPMPTCĐ với tỷ lệ là 5% (*A. baumannii*) và 3,6% (*Acinetobacter* khác). Đứng hàng thứ ba trong nhóm vi khuẩn Gram âm gây VPMPTCĐ trong nghiên cứu của chúng tôi là *M. catarrhalis* (6,4%). Viêm phổi do *M. catarrhalis* khác nhau tùy thuộc từng nghiên cứu, tỷ lệ này cao nhất trong số các bệnh nhân có tiền sử COPD.

Kết quả của các nghiên cứu trước đây cho thấy, *H. influenzae* là căn nguyên đứng hàng thứ hai sau *S. pneumoniae* và trong một số nghiên cứu khác vi khuẩn này có thể là căn nguyên đứng hàng đầu gây VPMPTCĐ [115-116]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, *H. influenzae* không phải là căn nguyên thường gặp gây VPMPTCĐ. Tỷ lệ nhiễm *H. influenzae* trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,4%, thấp hơn ở một số nước khác như ở Anh (3-10%), Nhật (7.4%), Úc (9%), ở Malaysia (8,57%) [117] và thấp hơn so với nghiên cứu khác ở miền Trung Việt Nam (28%) [91].

Căn nguyên vi khuẩn không điển hình

Vi khuẩn không điển hình cũng đóng vai trò hết sức quan trọng trong VPMPTCĐ. Ở Việt Nam các nghiên cứu về căn nguyên vi khuẩn không điển hình gây VPMPTCĐ còn rất ít, vì vậy, có rất ít dữ liệu cung cấp cho việc xây dựng hướng dẫn quốc gia về chẩn đoán và điều trị VPMPTCĐ. Tỷ lệ xác định được vi khuẩn không điển hình là 47/142 bệnh nhân (33,1%), trong đó 16,9% bệnh nhân nhiễm đơn thuần và 16,2% đồng nhiễm với vi khuẩn khác. Kết quả này cao hơn so với các nghiên cứu khác ở khu vực châu Á. Tỷ lệ trung bình nhiễm *M. pneumoniae* và *C. pneumoniae* ở Nhật là 13%, Hàn Quốc (16%), Đài Loan (22%), Trung Quốc (16%), Thailand (9%), Malaysia (13%), Singapore (7%) tùy thuộc từng nghiên cứu [16]. Nhìn chung, nhóm vi khuẩn không điển hình thường gây bệnh ở người trẻ tuổi, điều trị ngoại trú và ít khi gây viêm phổi nặng. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn bệnh nhân nhiễm vi khuẩn không điển hình, đặc biệt là nhiễm *M. pneumoniae*, gặp ở nhóm tuổi từ 18-45 tuổi (16/23 bệnh nhân; 69,6%), điểm CURB65 \leq 2 (46/47 bệnh nhân; 97,9%).

Theo Forest Arnold, vi khuẩn không điển hình gây VPMPTCĐ với tỷ lệ tương tự như nhau ở tất cả các vùng trên thế giới. Tỷ lệ VPMPTCĐ do căn nguyên này tính chung trên thế giới là 22%, tức là trung bình cứ 4 bệnh nhân VPMPTCĐ có 1 bệnh nhân nhiễm vi khuẩn không điển hình. Trong đó, *M. pneumoniae* là vi khuẩn thường gặp nhất (11% ở Mỹ và Canada, 15% ở châu Âu, 13% ở châu Mỹ Latinh, 12% ở châu Á và châu Phi), tiếp đến là *C. pneumoniae* (8% ở Bắc và Nam Mỹ), *L. pneumophila* (9% ở châu Âu). Các số liệu của nghiên cứu này phản ánh khá chính xác vì được thu thập ở nhiều địa điểm nghiên cứu, với số lượng lớn bệnh nhân và cùng sử dụng các kỹ thuật xét nghiệm giống nhau. Tuy nhiên, khi điều trị theo kinh nghiệm, ở châu Á chỉ có 10% số bệnh nhân VPMPTCĐ được điều trị bao phủ bằng kháng sinh có tác dụng với vi khuẩn không điển hình, trong khi đó ở Mỹ tỷ lệ này là

91%, ở châu Âu là 74% và Mỹ La tinh là 53% [118]. Sự khác nhau về tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bao phủ bằng các kháng sinh có tác dụng với vi khuẩn không điển hình có thể là do các hướng dẫn quốc gia chưa nhấn mạnh vào việc điều trị bao phủ này.

Ở Việt Nam, nghiên cứu của Trịnh Trung Hiếu năm 2011 điều tra thực trạng sử dụng kháng sinh trong VPMPTCĐ cho thấy, hầu hết các bệnh nhân nhập viện (93,4%) đều được sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch. Chỉ có 42,5% bệnh nhân nhập viện được điều trị 1 loại kháng sinh, 54,4% được sử dụng phối hợp 2 loại kháng sinh và 3,1% phối hợp 3 loại kháng sinh. Phối hợp kháng sinh thường là cephalosprin thế hệ 3 với penicillin và/hoặc quinolone. Theo tác giả này, ở các bệnh viện Việt Nam việc ra quyết định nhập viện điều trị, lựa chọn kháng sinh thích hợp để điều trị VPMPTCĐ không liên quan đến mức độ nặng của bệnh [119]. Như vậy với việc phát hiện một tỷ lệ khá cao vi khuẩn không điển hình ở các bệnh nhân VPMPTCĐ, việc sử dụng phối hợp kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm ban đầu là cần thiết và một trong hai kháng sinh phối hợp nên là kháng sinh có tác dụng với vi khuẩn không điển hình.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cùng với các nghiên cứu khác ở Việt Nam sẽ cung cấp thêm bằng chứng có giá trị hỗ trợ cho việc cập nhật hướng dẫn chẩn đoán và điều trị VPMPTCĐ ở Việt Nam.

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 (7,1% và 4,3% trong tổng số 140 căn nguyên phân lập được).

M. amphoriforme được cho là căn nguyên mới được phát hiện gây nhiễm trùng đường hô hấp. *M. amphoriforme* 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. Sau đó vi khuẩn này cũng được phân lập tiếp theo ở cả bệnh nhân suy giảm miễn dịch và không suy giảm miễn dịch bị nhiễm trùng đường hô hấp ở Anh, Đan Mạch, Pháp và Tunisi. Nghiên cứu của Ling và CS tại 2 bệnh viện ở Anh từ năm 2000 đến 2005 cho thấy, vi khuẩn này được phát hiện trong bệnh phẩm đường hô hấp bằng kỹ thuật PCR ở 19,3% bệnh nhân bị bệnh thiếu hụt kháng thể tiên phát, 5% bệnh nhân bị bệnh nhiễm trùng đường hô hấp dưới, 2,6% số bệnh phẩm đờm thu thập từ các phòng khám hô hấp và không tìm thấy trong nhóm người khỏe mạnh [120]. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện được 6 bệnh nhân có nhiễm *M. amphoriforme* trong bệnh phẩm đờm, kết quả này đã được khẳng định chắc chắn lại một lần nữa bằng kỹ thuật xét nghiệm tương tự trên các mẫu bệnh phẩm này sau khi được gửi sang viện nghiên cứu di truyền Sanger của Anh. Trong 6 bệnh nhân này có 2 bệnh nhân vào viện với tình trạng 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 vẹt. Loại vi khuẩn này có thể lây truyền sang người gây ra triệu chứng giả cúm và có thể tiến triển thành viêm phổi nặng [121-122]. Từ năm 1998 đến 2003, theo báo cáo của Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ, có 935 trường hợp nhiễm trùng *C. psittaci* ở người. Hiện nay ở Mỹ, mỗi năm có khoảng 100 trường hợp được báo cáo là nhiễm *C. psittaci* và tử vong là 1 ca/năm [123]. Ở Đông Nam Á, tỷ lệ mắc loại vi khuẩn này còn chưa được biết rõ, chỉ có một vài nghiên cứu báo cáo trường hợp vi khuẩn này gây bệnh ở chim tại Philippine [124], gây bệnh ở người tại Singapore [125]. Cho đến nay,

chẩn đoán viêm phổi do *C. psittaci* vẫn đang là một thách thức đặc biệt do *C. psittaci* là vi khuẩn nội bào gây hạn chế cho việc chẩn đoán và các test sinh hóa hiện đang sử dụng không thể phân biệt được giữa các chủng Chlamydophilla. Ở Việt Nam hiện cũng chưa có số liệu về tỷ lệ mắc bệnh này.

Kể từ khi kỹ thuật sinh học phân tử ra đời, chẩn đoán *C. psittaci* đã được cải thiện. Theo hướng dẫn của Tổ chức kiểm soát bệnh tật Mỹ (CDC), phát hiện được ADN của *C. psittaci* trong mẫu bệnh phẩm đường hô hấp (đờm hoặc dịch màng phổi) là tiêu chuẩn xét nghiệm khẳng định nhiễm *C. psittaci*. Nghiên cứu của chúng tôi đã phát hiện 10/142 bệnh nhân (7%) bị nhiễm *C. psittaci*, trong số này có 7 bệnh nhân nhiễm *C. psittaci* đơn thuần và 3 bệnh nhân nhiễm phổi hợp với vi khuẩn khác (2 với *Acinetobacter spp.* và 1 với *E. cloacea*). Các bệnh nhân viêm phổi do *C. psittaci* trong nghiên cứu của chúng tôi có một số đặc điểm chung là: có diễn biến bệnh dài ngày trước khi nhập viện, trung bình là 8,8 ngày (từ 4-17 ngày), có tăng men gan (8/10 bệnh nhân), suy thận (4/10 bệnh nhân), tổn thương phổi chủ yếu là ở thùy giữa và dưới phổi phải (8/10 bệnh nhân), có tiền sử nghiện rượu (6/7 bệnh nhân nam). Như vậy trên thực hành lâm sàng, các trường hợp viêm phổi có tổn thương phổi nặng kèm theo có tổn thương gan, thận cần được lưu ý và cần xét nghiệm tìm *C. psittaci* trong đờm để chẩn đoán căn nguyên gây bệnh. Tetracyclin, đặc biệt là Doxycyclin là kháng sinh được ưu tiên sử dụng điều trị cho các bệnh nhân viêm phổi do *C. psittaci*. Trong số 7 bệnh nhân được xác định là viêm phổi đơn thuần do *C. psittaci* có 4 bệnh nhân viêm phổi nặng được chuyển từ bệnh viện tỉnh đến và đã được sử dụng kháng sinh trước khi đến Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương. Tất cả các bệnh nhân này đều được điều trị bằng các loại kháng sinh khác nhau, tùy thuộc vào kinh nghiệm của bác sỹ phỏng đoán căn nguyên gây bệnh nhưng không có Doxycyclin. Cả 4 bệnh nhân này khi nhập viện đều phải đặt nội khí quản và thở máy xâm

nhập do thiếu oxy. Có 1 bệnh nhân tử vong (bảng 3.24 - trường hợp 1) sau khi nhập viện 12 ngày. Bệnh nhân này được sử dụng kháng sinh Amikacin trước khi chuyển đến bệnh viện Bệnh Nhiệt đới trung ương, sau đó được dùng Imipenem, Moxifloxacin và Biseptol. Trong số các bệnh nhân còn lại có 2 trường hợp đã được điều trị bằng kháng sinh có tác dụng với vi khuẩn không điển hình (azithromycin và levofloxacin), có thể có tác dụng với *C. psittaci*, 1 trường hợp được điều trị bằng imipenem kết hợp với colistin và phải nằm viện điều trị kéo dài, sau đó bệnh nhân hồi phục rất chậm. Do *C. psittaci* chưa được phát hiện ở Việt Nam nên các thầy thuốc lâm sàng ít khi nghĩ tới căn nguyên này trên lâm sàng vì vậy cũng ít để ý lựa chọn kháng sinh thích hợp để điều trị cho bệnh này.

Chúng tôi đã tiến hành các phân tích sâu hơn để tìm genotype của *C. psittaci* với mục đích xác định nguồn lây có thể. Xét nghiệm xác định genotype của *C. psittaci* bằng kỹ thuật khuếch đại một phần gen *ompA* của tất cả bệnh nhân. Kết quả cho thấy mẫu sequence *ompA* của 9 bệnh nhân được xác định thuộc genotype A, 1 mẫu thuộc genotype E/B. Loại genotype A phát hiện trong nghiên cứu này gợi ý ổ chứa vi khuẩn có thể là các loại chim. Genotype E/B gần đây mới chỉ được phát hiện thấy ở vịt, đã có báo cáo về các trường hợp mắc genotype này ở người tại các nước châu Âu [126].

Một nghiên cứu khác phân tích hồi cứu các mẫu bệnh phẩm được lưu trữ trong nghiên cứu về bệnh cúm tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương cũng phát hiện được 2 trong số 113 mẫu bệnh phẩm có nhiễm *C. psittaci*. Kết quả này lại một lần nữa cho thấy, *C. psittaci* có thể là một trong những căn nguyên gây VPMPTCĐ ở Việt Nam. Vì vậy, cần có các nghiên cứu tiếp theo để tìm hiểu tỷ lệ mới mắc của bệnh này ở người cũng như là tìm hiểu mối liên quan với ổ chứa loại vi khuẩn này ở Việt Nam.

4.3.2 Đồng nhiễm các căn nguyên trong VPMPTCĐ

Rất nhiều nghiên cứu cho biết, phát hiện thường xuyên 2 hoặc nhiều tác

nhân gây bệnh là tình huống thường gặp trong VPMPTCĐ, khác biệt so với những lý thuyết cổ điển trước đây, viêm phổi thường chỉ do một tác nhân gây bệnh duy nhất [127-128],[129]. Nghiên cứu của chúng tôi thấy có 19,1% số bệnh nhân nhiễm đồng thời hai loại vi khuẩn, 4,2% nhiễm 3 loại vi khuẩn. Trong số 14 bệnh nhân nhiễm phế cầu có 7 bệnh nhân (50%) đồng nhiễm phế cầu với 1 loại vi khuẩn khác. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hồi cho thấy, có 21,1% số bệnh nhân VPMPTCĐ có nhiễm phối hợp hai loại vi khuẩn khi nuôi cấy bệnh phẩm đờm. Trong nghiên cứu của Capelastegui A. năm 2006-2007 tại Tây Ban Nha, tỷ lệ nhiễm phối hợp là 9% trong số các bệnh nhân VPMPTCĐ xác định được căn nguyên gây bệnh [128]. Liu Y. nghiên cứu trên các bệnh nhân VPMPTCĐ từ năm 2003-2004 tại 7 thành phố lớn của Trung Quốc cũng cho thấy, tỷ lệ nhiễm phối hợp 2 loại vi khuẩn là 10,5%, 3 vi khuẩn là 0,8% và 4 vi khuẩn là 0,2%. Phần lớn đồng nhiễm vi khuẩn đều là phế cầu kết hợp với một vi khuẩn khác như *M pneumoniae*, *C. pneumophila* [129]. Nghiên cứu của Luchsinger V. cho thấy, có khoảng 50% số bệnh nhân nhiễm phế cầu có đồng nhiễm với các vi khuẩn khác. Tác giả này cho rằng với các biểu hiện cổ điển của viêm phổi, phế cầu chưa phải là tác nhân duy nhất gây viêm phổi và các tác nhân khác có thể mới thực sự đóng vai trò gây bệnh [127].

Đồng nhiễm vi khuẩn với vi rút

Ngoài việc phát hiện hai hay nhiều căn nguyên vi khuẩn đồng thời gây VPMPTCĐ trên cùng một bệnh nhân, nghiên cứu của chúng tôi còn thấy căn nguyên vi khuẩn còn có thể đồng nhiễm với vi rút. 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 vi khuẩn điển hình, không có trường hợp nào đồng nhiễm với vi khuẩn không điển hình (Bảng 3.19). Các vi rút mới được phát hiện thấy trong nghiên cứu này gồm

Piconavirus (2,1%), Bocavirus (0,7%), Metapneumovirus (1,4%). Do tần suất xuất hiện của vi rút trong VPMPTCĐ còn thấp và chưa có các nghiên cứu đối chứng về tỷ lệ mang các vi rút này ở nhóm người khỏe mạnh nên chúng tôi mới chỉ tạm dừng ở việc đưa ra nhận xét đã phát hiện được các vi rút này ở các bệnh nhân VPMPTCĐ mà chưa thể kết luận chắc chắn vi rút là căn nguyên gây viêm phổi.

Đồng nhiễm với vi khuẩn lao

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có 6 (4,2%) bệnh nhân VPMPTCĐ bị nhiễm vi khuẩn lao, mặc dù các tiêu chuẩn chọn bệnh nhân trong nghiên cứu này đều là các trường hợp bệnh diễn biến cấp tính và không bao gồm bệnh nhân được chẩn đoán lao. Cả 6 bệnh nhân xác định được căn nguyên vi khuẩn lao đều có đồng nhiễm với 1 vi khuẩn khác được nuôi cấy, phân lập từ bệnh phẩm đờm hoặc cấy máu, trong đó có 2 bệnh nhân cấy đờm (+) với *K. pneumoniae*, 1 bệnh nhân cấy đờm (+) với *S. aureus*, 1 bệnh nhân (+) với *Moraxella catarrhalis*, 1 bệnh nhân (+) với *S. anginosus* và 1 bệnh nhân cấy máu dương tính với *E. Coli*. Các nghiên cứu về căn nguyên gây VPMPTCĐ ở châu Á cũng phát hiện được một tỷ lệ nhất định bệnh nhân bị nhiễm lao. Ở Malaysia, *M. tuberculosis* là căn nguyên xếp hàng thứ tư trong số các căn nguyên gây VPMPTCĐ ở các bệnh nhân cần phải nhập viện điều trị với tỷ lệ *M. tuberculosis* là 4,9% [24]. Ở một số nước khác, tỷ lệ phát hiện được *M. tuberculosis* trong số các bệnh nhân VPMPTCĐ cũng đặc biệt cao như Hồng Kông 12%, Singapore 21%, Ấn Độ trên 5%, trong khi đó, ở Nhật chỉ có 2,8% [16-24]. Các tác giả cũng ghi nhận rằng bệnh lao khó có thể phân biệt được với viêm phổi cấp tính do các căn nguyên khác nếu chỉ đơn thuần dựa vào lâm sàng và hình ảnh X-quang. Vì vậy, trì hoãn chẩn đoán và điều trị lao thích hợp không chỉ ảnh hưởng đáng kể đến tỷ lệ tử vong mà còn làm tăng tỷ lệ lây nhiễm lao trong bệnh viện cho các bệnh nhân khác và nhân viên y tế.

Như vậy, mặc dù lao phổi là một bệnh nhiễm trùng mạn tính nhưng các dữ liệu đưa ra đã chứng minh lao phổi có thể biểu hiện như một viêm phổi cấp tính, vì vậy trong việc quản lý và điều trị bệnh nhân VPMPTCĐ, lao phổi cũng cần được giám sát chặt chẽ hơn, đặc biệt là ở những nước có tỷ lệ nhiễm lao cao như ở Việt Nam.

4.3.3 So sánh lâm sàng, xét nghiệm và diễn biến của VPMPTCĐ theo nhóm căn nguyên gây bệnh

Khi so sánh các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm giữa các nhóm bệnh nhân nhiễm vi khuẩn điển hình, nhiễm vi khuẩn không điển hình, đồng nhiễm hai loại vi khuẩn và không xác định được vi khuẩn, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong nhóm nhiễm vi khuẩn không điển hình và nhóm nhiễm phối hợp dấu hiệu tiêu chảy xuất hiện với tỷ lệ cao hơn rõ rệt so với các nhóm khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Chúng tôi cũng không tìm thấy sự khác biệt về phân bố tỷ lệ các nhóm căn nguyên theo mức độ nặng của viêm phổi, theo thang điểm CURB65 và PSI. Nghiên cứu của Capelastegui A. trên 700 bệnh nhân VPMPTCĐ cho thấy, các bệnh nhân nhiễm vi khuẩn điển hình có tỷ lệ nhập viện cao hơn, điểm CURB65 cao hơn, tổn thương cả 2 phổi, tiến triển lâm sàng xấu hơn và thời gian điều trị tại bệnh viện dài hơn. Tác giả cũng kết luận không có sự khác biệt giữa các nhóm căn nguyên (VK điển hình, VK không điển hình, VR, nhiễm hỗn hợp) về tỷ lệ tử vong trong khi nằm viện, tái nhập viện trong vòng 30 ngày, thời gian trung bình để quay lại các hoạt động thường ngày. Nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy được sự khác biệt này, có thể do số lượng bệnh nhân trong mỗi nhóm căn nguyên còn ít, chưa đủ để kết luận.

4.3.4 Tính nhạy cảm kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập được

Trong số 21 chủng *K. pneumoniae* được phân lập, kết quả nghiên cứu cho thấy, 100% các chủng vi khuẩn này còn nhạy cảm với aztreonam,

cefepim, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, ertapenem. Với các kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3 (ceftazidim, ceftriaxone) và ampicillin/sulbactam, tỷ lệ nhạy cảm vẫn đạt trên 90%. Kết quả này trái ngược với kết quả của một số tác giả miền Nam. Trần Văn Ngọc khảo sát tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn gây VPMPTCĐ năm 2007 cho thấy, *K. pneumoniae* mặc dù không phải là vi khuẩn Gram âm thường gặp gây viêm phổi nhưng nhìn chung, vi khuẩn này và các vi khuẩn Gram âm khác đã có đề kháng với các kháng sinh, đặc biệt là ampicillin (kháng hoàn toàn), cephalosporin thế hệ 3 và 4 (23% kháng ceftriaxone, 45% kháng ceftazidim, 44% với cefoperazon, 17% với cefepim) và nhóm aminosid (amikacin 44%, tobramycin 22%, netilmicin 11%). Trần Hạnh cũng cho nhận xét tương tự về tình trạng kháng kháng sinh của các vi khuẩn Gram âm, đặc biệt là *K. pneumoniae*. Khả năng đề kháng với các cephalosporine thế hệ 3 là do cơ chế tiết men betalactamase phổ rộng đi kèm với khả năng đề kháng đa kháng sinh [110],[109].

Theo một số nghiên cứu giám sát về tình hình kháng thuốc, tình trạng kháng kháng kháng sinh của *K. pneumoniae* đang ngày càng gia tăng. Ở Mỹ, giám sát tình hình kháng kháng sinh từ 1998 đến 2000 của *K. pneumoniae* trong số hơn 32000 mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới cho thấy, có 4,7% *K. pneumoniae* kháng với imipenem. Tỷ lệ kháng cao nhất của *K. pneumoniae* là với aztreonam (24,5%), cotrimoxazol (20,2%), ciprofloxacin (20%). Mức độ kháng với cephalosporin thế hệ 3 dao động từ 9,9-21,3% [130]. Ở Trung Quốc, giám sát 10 năm từ 2002-2011 trên 1025 mẫu bệnh phẩm từ các nhiễm trùng ổ bụng cho thấy, *K. pneumoniae* vẫn còn nhạy cao với ertapenem (100%), imipenem (100%), amikacin (85-95%), piperacillin-tazobactam và giữ mức ổn định về độ nhạy cảm với kháng sinh trong vòng 10 năm qua. Tuy nhiên tỷ lệ nhạy cảm với các cephalosporin thế hệ 3 và 4 đã giảm trên 20% trong 10 năm qua [131]. Tại Ấn Độ, nghiên cứu trên 502 mẫu bệnh phẩm

đờm từ các nhiễm trùng hô hấp cho thấy *K. pneumoniae* kháng ít với cefoperazon/sulbactam và quinolone, kháng cao với ampicillin (90%) [132].

Đối với các chủng *Acinetobacter* phân lập được trong nghiên cứu này, 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 (biểu đồ 3.19), 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 vi khuẩn này còn nhạy với ciprofloxacin, levofloxacin và chloramphenicol. Có 4/8 chủng kháng với erythromycin và 4/8 chủng trung gian với cotrimoxazol. Ở Ấn Độ, *M. catarrhalis* còn nhạy với amox-clavulanic, quinolone, cephalosporin và erythromycin [132]. Các nghiên cứu khác cho thấy, đã có một tỷ lệ lớn *M. catarrhalis* đã kháng lại với Amoxicillin. Sự khác nhau về mức độ đề kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn ở từng khu vực có thể bị ảnh hưởng do việc sử dụng kháng sinh rộng rãi trong cộng đồng.

Trong số 5 chủng *P. aeruginosa* phân lập được chúng tôi thấy 5 chủng này còn nhạy hoàn toàn với kháng sinh nhóm aminosid, imipenem, ceftazidim, cefepime, piperacillin và ticarcillin.

Như vậy nhiễm trùng phổi từ cộng đồng trong nghiên cứu của chúng tôi là nhiễm trùng do các vi khuẩn còn nhạy cảm với các kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3, fluoroquinolon, imipenem, ticarcillin và piperacillin. Các kháng sinh thường được dùng trước đây như penicillin, amoxicillin, erythromycin thì tỷ lệ đề kháng của một số vi khuẩn phân lập được cũng khá cao, vì vậy cần cân nhắc không sử dụng các kháng sinh này trong điều trị bệnh nhân VPMPTCD.

Riêng đối với nhóm fluoroquinolon, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ nhạy cảm với kháng sinh của các vi khuẩn khác nhau tùy theo loại vi khuẩn: 100% *K. pneumoniae*, *S.aureus* nhạy với levofloxacin và ciprofloxacin, 76-80% *M. catarrhalis* và *P. aeruginosa* nhạy với levofloxacin,

69,2% *Acinetobacter spp.* nhạy với ciprofloxacin. Tỷ lệ nhạy cảm của một số vi khuẩn với levofloxacin tương đương so với ciprofloxacin. Theo các hướng dẫn quốc tế về điều trị viêm phổi và theo hướng dẫn của Bộ Y tế về điều trị VPMPTCĐ năm 2012, các kháng sinh nhóm fluoroquinolon được lựa chọn điều trị viêm phổi là levofloxacin hoặc moxifloxacin, còn ciprofloxacin chỉ sử dụng cho VPMPTCĐ đã được chẩn đoán là do nhiễm *P. aeruginosa* hoặc *Legionella*. Theo Trịnh Quang Hiếu, tỷ lệ sử dụng ciprofloxacin để điều trị VPMPTCĐ trên thực hành lâm sàng lại cao hơn so với levofloxacin [119]. Như vậy việc sử dụng kháng sinh nhóm quinolon ở Việt Nam chưa thực sự thích hợp, cần phải được xem xét và tập huấn lại cho các bệnh viện về phác đồ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị này vì sử dụng quinolon không đúng sẽ làm tăng xuất hiện các vi khuẩn kháng thuốc và đa kháng thuốc.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 142 bệnh nhân VPMPTCĐ chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

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%). Triệu chứng đau cơ thường gặp ở nhóm dưới 65 tuổi.
- Trong VP nặng thường có khó thở, rối loạn ý thức, tiêu chảy, đau bụng và tụt huyết áp. Giá trị trung bình bạch cầu, tiểu cầu thấp hơn và giá trị trung bình 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 (OR=12,1), ure máu trên 7,5 mmol/l (OR=7,1), sốc nhiễm khuẩn (OR=19,9), rối loạn ý thức (OR=10,4).
- CURB65 có giá trị tiên lượng tử vong tốt nhất so với PSI và CRB65 (ROC=0,941).
- CRP tăng cao ≥ 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 nhập viện (ROC=0,861).

2. Căn nguyên gây VPMPTCĐ:

- Tỷ lệ phát hiện được vi rút là 8,4%. Tỷ lệ xác định được căn nguyên vi khuẩn chung là 62% (38,7% đơn nhiễm và 23,3% đồng nhiễm).
- Tỷ lệ vi khuẩn không điển hình chiếm 33,1% số bệnh nhân.
- Có 2 căn nguyên mới được phát hiện lần đầu tiên ở Việt nam là *M. amphoriforme* (4,2%) và *C. psittaci* (7 %). Với *C. psittaci* genotype hay gặp nhất là genotype A.

- Căn nguyên vi khuẩn thường gặp nhất gây VPMPTCĐ là *M. pneumoniae* (16,2%), *K. pneumoniae* (14,8%), *C. pneumoniae* (10,6%) và *S. pneumoniae* (9,9%),
- Về tính nhạy cảm với kháng sinh:
 - *K. pneumoniae* nhạy với aztreonam, cefepim, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin, ertapenem, imipenem (100%), ampicillin/sulbactam và các cephalosporin thế hệ 3 (>90%). Có 93,8% số chủng *K. pneumoniae* kháng ampicillin.
 - Hơn 1/3 số chủng *Acinetobacter* phân lập được đã kháng lại với cefepim, imipenem và ceftazidim.
 - *M. catarrhalis* còn nhạy cảm với ciprofloxacin, levofloxacin, chloramphenicol (7/9 chủng), có 5/7 chủng nhạy với tazobactam.
 - 100% *P. aeruginosa* còn nhạy với amikacin, tobramycin, netilmicin, ceftazidim, cefepim, imipenem, piperacillin và ticarcillin.
 - 100% tụ cầu phân lập được nhạy với vancomycin, levofloxacin, gentamycin, clindamycin. Có 50% số chủng phân lập được kháng với penicillin và erythromycin.

KIẾN NGHỊ

1. Thang điểm CURB65 nên được áp dụng để tiên lượng tử vong trong VPMPTCD. Nên làm CRP ở các ngày thứ 3 và thứ 7 sau điều trị VPMPTCD để đánh giá và tiên lượng bệnh.
2. Trong phác đồ điều trị VPMPTCD 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 VPMPTCD 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 VPMPTCD ở Việt Nam và tìm hiểu cơ chế lây truyền của loại vi khuẩn này sang người.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

References

1. Ngô Quý Châu, Nguyễn Lâm Việt, Nguyễn Đạt Anh và cộng sự (2012). *Viêm phổi*, Nhà xuất bản Y học: p 14-41,
2. (2005). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (4), 388-416.
3. W. S. Lim, S. V. Baudouin, R. C. George và cộng sự (2009). BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*, 64 Suppl 3, iii1-55.
4. D. J. Nazarian, O. L. Eddy, T. W. Lukens và cộng sự (2009). Clinical policy: critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*, 54 (5), 704-731.
5. G. J.L (2000). *General principles and diagnostic approach*, W.B. Saunders company. 915- 928,
6. B. X. Tám (1999). *Viêm phổi cộng đồng*, Nhà xuất bản Y học. 334-383,
7. Basbaum C và M. J.W (2000). *Mucus secretion and ion transport in airways*, W.B. Saunders company. 327-348,
8. F. W.E (2000). *General features of respiratory pathology*, W.B. Saunders company. 443-494,
9. R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman và cộng sự (2012). Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380 (9859), 2095-2128.
10. T. M. File, Jr. và T. J. Marrie (2010). Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med*, 122 (2), 130-141.

11. M. Woodhead (2002). Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J Suppl*, 36, 20s-27s.
12. W. S. Lim, J. T. Macfarlane, T. C. Boswell và cộng sự (2001). Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax*, 56 (4), 296-301.
- 13.
14. G. V. Doern (1986). *Branhamella catarrhalis*--an emerging human pathogen. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 4 (3), 191-201.
15. T. F. Murphy (2005). *Moraxella catarrhalis and other gram negative cocci* Elsevier Churchill Livingstone,
16. L. Peto, B. Nadjm, P. Horby và cộng sự (2014). The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 108 (6), 326-337.
17. J. S. Brown (2009). Geography and the aetiology of community-acquired pneumonia. *Respirology*, 14 (8), 1068-1071.
18. Y. F. Ngeow, S. Suwanjutha, T. Chantarojanasriri và cộng sự (2005). An Asian study on the prevalence of atypical respiratory pathogens in community-acquired pneumonia. *Int J Infect Dis*, 9 (3), 144-153.
19. G. Lui, M. Ip, N. Lee và cộng sự (2009). Role of 'atypical pathogens' among adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Respirology*, 14 (8), 1098-1105.
20. Y. T. Lin, Y. Y. Jeng, T. L. Chen và cộng sự (2010). Bacteremic community-acquired pneumonia due to *Klebsiella pneumoniae*: clinical and microbiological characteristics in Taiwan, 2001-2008. *BMC Infect Dis*, 10, 307.
21. R. K. Gupta, R. George và J. S. Nguyen-Van-Tam (2008). Bacterial pneumonia and pandemic influenza planning. *Emerg Infect Dis*, 14 (8), 1187-1192.
22. I. Karampela, G. Poulakou và G. Dimopoulos (2012). Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: an update

for the emergency and intensive care physician. *Minerva Anesthesiol*, 78 (8), 930-940.

23. C. K. Liam, Y. K. Pang, S. Poosparajah và cộng sự (2007). Community-acquired pneumonia: an Asia Pacific perspective. *Respirology*, 12 (2), 162-164.

24. C. K. Liam, Y. K. Pang và S. Poosparajah (2006). Pulmonary tuberculosis presenting as community-acquired pneumonia. *Respirology*, 11 (6), 786-792.

25. M. A. Marcos, M. Esperatti và A. Torres (2009). Viral pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*, 22 (2), 143-147.

26. L. C. Jennings, T. P. Anderson, K. A. Beynon và cộng sự (2008). Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*, 63 (1), 42-48.

27. M. Angeles Marcos, M. Camps, T. Pumarola và cộng sự (2006). The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antivir Ther*, 11 (3), 351-359.

28. Y. Zhan, Z. Yang, R. Chen và cộng sự (2014). Respiratory virus is a real pathogen in immunocompetent community-acquired pneumonia: comparing to influenza like illness and volunteer controls. *BMC Pulm Med*, 14, 144.

29. N. T. Hiền (2011). *Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng và vi rút học của cúm A/H1N1/09 đại dịch ở các tỉnh miền Bắc-Trung-Tây Nguyên, đề xuất các giải pháp phòng chống dịch.*

30. L. T. Figueiredo (2009). Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *J Bras Pneumol*, 35 (9), 899-906.

31. C. A. Russell, T. C. Jones, I. G. Barr và cộng sự (2008). The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses. *Science*, 320 (5874), 340-346.

32. J. M. Simmerman, P. Thawatsupha, D. Kingnate và cộng sự (2004). Influenza in Thailand: a case study for middle income countries. *Vaccine*, 23 (2), 182-187.

33. J. M. Simmerman, M. Chittaganpitch, J. Levy và cộng sự (2009). Incidence, seasonality and mortality associated with influenza pneumonia in Thailand: 2005-2008. *PLoS One*, 4 (11), e7776.
34. A. R. Falsey, P. A. Hennessey, M. A. Formica và cộng sự (2005). Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*, 352 (17), 1749-1759.
35. K. Senchi, S. Matsunaga, H. Hasegawa và cộng sự (2013). Development of oligomannose-coated liposome-based nasal vaccine against human parainfluenza virus type 3. *Front Microbiol*, 4, 346.
36. W. K. Aldous, K. Gerber, E. W. Taggart và cộng sự (2004). A comparison of Binax NOW to viral culture and direct fluorescent assay testing for respiratory syncytial virus. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 49 (4), 265-268.
37. N. Schnepf, M. Resche-Rigon, A. Chaillon và cộng sự (2011). High burden of non-influenza viruses in influenza-like illness in the early weeks of H1N1v epidemic in France. *PLoS One*, 6 (8), e23514.
38. W. W. Busse, J. E. Gern và E. C. Dick (1997). The role of respiratory viruses in asthma. *Ciba Found Symp*, 206, 208-213; discussion 213-209.
39. A. M. Fry, X. Lu, S. J. Olsen và cộng sự (2011). Human rhinovirus infections in rural Thailand: epidemiological evidence for rhinovirus as both pathogen and bystander. *PLoS One*, 6 (3), e17780.
40. S. L. Friedlander và W. W. Busse (2005). The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*, 116 (2), 267-273.
41. C. O'Callaghan-Gordo, Q. Bassat, L. Morais và cộng sự (2011). Etiology and epidemiology of viral pneumonia among hospitalized children in rural Mozambique: a malaria endemic area with high prevalence of human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J*, 30 (1), 39-44.
42. J. K. Louie, A. Roy-Burman, L. Guardia-Labar và cộng sự (2009). Rhinovirus associated with severe lower respiratory tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J*, 28 (4), 337-339.

43. Chalmers JD, Pletz MW và Aliberti S (March 2014). *Community-Acquired pneumonia. European Respiratory monograph number 63.* , European Respiratory Society,
44. Y. Shindo, R. Ito, D. Kobayashi và cộng sự (2013). Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 188 (8), 985-995.
45. R. R. Watkins và T. L. Lemonovich (2011). Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adults. *Am Fam Physician*, 83 (11), 1299-1306.
46. N. T. Bình (2010). Viêm phổi mắc phải cộng đồng: Chẩn đoán – Xác định yếu tố nguy cơ – Đánh giá mức độ nặng. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 14 (4), 193-199.
47. CMIT (2006). *Pneumonies aiguës communautaires.* , Vivactis Plus Ed,
48. J. A. Ramirez và A. R. Anzueto (2011). Changing needs of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother*, 66 Suppl 3, iii3-9.
49. M. S. Niederman, L. A. Mandell, A. Anzueto và cộng sự (2001). Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*, 163 (7), 1730-1754.
50. H. C. Steel, R. Cockeran, R. Anderson và cộng sự (2013). Overview of community-acquired pneumonia and the role of inflammatory mechanisms in the immunopathogenesis of severe pneumococcal disease. *Mediators Inflamm*, 2013, 490346.
51. V. Kaplan, G. Clermont, M. F. Griffin và cộng sự (2003). Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med*, 163 (3), 317-323.
52. I. Koivula, M. Sten và P. H. Makela (1999). Prognosis after community-acquired pneumonia in the elderly: a population-based 12-year follow-up study. *Arch Intern Med*, 159 (14), 1550-1555.
53. J. Johnstone, D. T. Eurich, S. R. Majumdar và cộng sự (2008). Long-term morbidity and mortality after hospitalization with community-acquired

pneumonia: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 87 (6), 329-334.

54. G. S. Mannu, Y. K. Loke, J. P. Curtain và cộng sự (2013). Prognosis of multi-lobar pneumonia in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*, 24 (8), 857-863.

55. Đ. N. Sỹ (2012). *Hướng dẫn xử trí các bệnh nhiễm trùng hô hấp dưới không do lao (First edition)*, Nhà xuất bản Y học,

56. B. Muller, S. Harbarth, D. Stolz và cộng sự (2007). Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*, 7, 10.

57. A. F. Simonetti, D. Viasus, C. Garcia-Vidal và cộng sự (2014). Management of community-acquired pneumonia in older adults. *Ther Adv Infect Dis*, 2 (1), 3-16.

58. F. Gutierrez và M. Masia (2008). Improving outcomes of elderly patients with community-acquired pneumonia. *Drugs Aging*, 25 (7), 585-610.

59. U. Thiem, H. J. Heppner và L. Pientka (2011). Elderly patients with community-acquired pneumonia: optimal treatment strategies. *Drugs Aging*, 28 (7), 519-537.

60. R. Pifarre, M. Falguera, C. Vicente-de-Vera và cộng sự (2007). Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 101 (10), 2139-2144.

61. M. I. Restrepo, E. M. Mortensen, J. A. Pugh và cộng sự (2006). COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*, 28 (2), 346-351.

62. J. Rello, A. Rodriguez, A. Torres và cộng sự (2006). Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*, 27 (6), 1210-1216.

63. A. de Roux, M. Cavalcanti, M. A. Marcos và cộng sự (2006). Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest*, 129 (5), 1219-1225.

64. de Roux A., Ewig S. và T. A. (2007). Community-Acquired Pneumonia in Alcoholic Patients. *Clin Pulm Med*, 14 (5), 258-264.
65. P. R. Smith (2001). What diagnostic tests are needed for community-acquired pneumonia? *Med Clin North Am*, 85 (6), 1381-1396.
66. L. A. Mandell, R. G. Wunderink, A. Anzueto và cộng sự (2007). Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*, 44 Suppl 2, S27-72.
67. M. S. Niederman (2007). Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient. *Chest*, 131 (4), 1205-1215.
68. J. Hedlund, K. Stralin, A. Ortvist và cộng sự (2005). Swedish guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Scand J Infect Dis*, 37 (11-12), 791-805.
69. K. Stralin (2008). Usefulness of aetiological tests for guiding antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*, 31 (1), 3-11.
70. M. A. Saubolle và P. P. McKellar (2001). Laboratory diagnosis of community-acquired lower respiratory tract infection. *Infect Dis Clin North Am*, 15 (4), 1025-1045.
71. S. J. Skerrett (1999). Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med*, 20 (3), 531-548.
72. D. R. Murdoch (2003). Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pneumonia. *Clin Infect Dis*, 36 (9), 1162-1170.
73. D. R. Murdoch (2003). Diagnosis of Legionella infection. *Clin Infect Dis*, 36 (1), 64-69.
74. J. Gnarpe, A. Lundback, B. Sundelof và cộng sự (1992). Prevalence of Mycoplasma pneumoniae in subjectively healthy individuals. *Scand J Infect Dis*, 24 (2), 161-164.
75. C. L. Hyman, P. M. Roblin, C. A. Gaydos và cộng sự (1995). Prevalence of asymptomatic nasopharyngeal carriage of Chlamydia pneumoniae in

subjectively healthy adults: assessment by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay and culture. *Clin Infect Dis*, 20 (5), 1174-1178.

76. M. R. Hammerschlag, K. Chirgwin, P. M. Roblin và cộng sự (1992). Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. *Clin Infect Dis*, 14 (1), 178-182.

77. J. F. Plouffe (2000). Importance of atypical pathogens of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*, 31 Suppl 2, S35-39.

78. M. J. Fine, T. E. Auble, D. M. Yealy và cộng sự (1997). A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*, 336 (4), 243-250.

79. A. Capelastegui, P. P. Espana, J. M. Quintana và cộng sự (2006). Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*, 27 (1), 151-157.

80. J. H. Song, S. I. Jung, K. S. Ko và cộng sự (2004). High prevalence of antimicrobial resistance among clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrob Agents Chemother*, 48 (6), 2101-2107.

81. E. R. Heddema, M. G. Beld, B. de Wever và cộng sự (2006). Development of an internally controlled real-time PCR assay for detection of *Chlamydophila psittaci* in the LightCycler 2.0 system. *Clin Microbiol Infect*, 12 (6), 571-575.

82. P. Y. Heddema E.R., Langerak A.A.J., et al. (2004). Development of an internally controlled Taqman based PCR assay for detection of *Chlamydophila pneumoniae* in the LightCycler 2.0 system. *Ned Tijdschr Med Microbiol.*, 12 (4), S61-62.

83. D. Pitcher, V. J. Chalker, C. Sheppard và cộng sự (2006). Real-time detection of *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory samples with an internal processing control. *J Med Microbiol*, 55 (Pt 2), 149-155.

84. R. Molenkamp, A. van der Ham, J. Schinkel và cộng sự (2007). Simultaneous detection of five different DNA targets by real-time Taqman PCR using the Roche LightCycler480: Application in viral molecular diagnostics. *J Virol Methods*, 141 (2), 205-211.

85. A. Wattanatham, C. Chaoprasong, P. Nunthapisud và cộng sự (2003). Community-acquired pneumonia in southeast Asia: the microbial differences between ambulatory and hospitalized patients. *Chest*, 123 (5), 1512-1519.
86. Y. F. Liu, Y. Gao, M. F. Chen và cộng sự (2013). Etiological analysis and predictive diagnostic model building of community-acquired pneumonia in adult outpatients in Beijing, China. *BMC Infect Dis*, 13, 309.
87. C. Cilloniz, S. Ewig, M. Ferrer và cộng sự (2011). Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Crit Care*, 15 (5), R209.
88. J. W. Sohn, S. C. Park, Y. H. Choi và cộng sự (2006). Atypical pathogens as etiologic agents in hospitalized patients with community-acquired pneumonia in Korea: a prospective multi-center study. *J Korean Med Sci*, 21 (4), 602-607.
89. V. Kaplan, D. C. Angus, M. F. Griffin và cộng sự (2002). Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*, 165 (6), 766-772.
90. A. Vila-Corcoles, O. Ochoa-Gondar, T. Rodriguez-Blanco và cộng sự (2009). Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir Med*, 103 (2), 309-316.
91. K. Takahashi, M. Suzuki, N. Minh le và cộng sự (2013). The incidence and aetiology of hospitalised community-acquired pneumonia among Vietnamese adults: a prospective surveillance in Central Vietnam. *BMC Infect Dis*, 13, 296.
92. N. T. Hồi (2003). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và vi khuẩn học của viêm phổi cộng đồng do vi khuẩn hiếu khí điều trị tại khoa Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ Nội trú Bệnh viện. Trường Đại học Y Hà Nội.
93. R. M. Hopstaken, J. W. Muris, J. A. Knottnerus và cộng sự (2003). Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract*, 53 (490), 358-364.

94. M. Ruiz, S. Ewig, M. A. Marcos và cộng sự (1999). Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med*, 160 (2), 397-405.
95. M. A. Saibal, S. H. Rahman, L. Nishat và cộng sự (2012). Community acquired pneumonia in diabetic and non-diabetic hospitalized patients: presentation, causative pathogens and outcome. *Bangladesh Med Res Counc Bull*, 38 (3), 98-103.
96. G. M. Jong, T. R. Hsiue, C. R. Chen và cộng sự (1995). Rapidly fatal outcome of bacteremic *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in alcoholics. *Chest*, 107 (1), 214-217.
97. J. A. Ramirez, S. Vargas, G. W. Ritter và cộng sự (1999). Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*, 159 (20), 2449-2454.
98. E. A. Halm, M. J. Fine, T. J. Marrie và cộng sự (1998). Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA*, 279 (18), 1452-1457.
99. A. Yoshimoto, H. Nakamura, M. Fujimura và cộng sự (2005). Severe community-acquired pneumonia in an intensive care unit: risk factors for mortality. *Intern Med*, 44 (7), 710-716.
100. B. Suberviola, A. Castellanos-Ortega, J. Llorca và cộng sự (2012). Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly*, 142, w13542.
101. J. H. Lee, J. Kim, K. Kim và cộng sự (2011). Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care*, 26 (3), 287-294.
102. U. Hohenthal, S. Hurme, H. Helenius và cộng sự (2009). Utility of C-reactive protein in assessing the disease severity and complications of community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*, 15 (11), 1026-1032.
103. R. P. Smith, B. J. Lipworth, I. A. Cree và cộng sự (1995). C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest*, 108 (5), 1288-1291.

104. J. D. Chalmers, A. Singanayagam và A. T. Hill (2008). C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*, 121 (3), 219-225.
105. J. Fernandez-Sola, A. Junque, R. Estruch và cộng sự (1995). High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*, 155 (15), 1649-1654.
106. (1994). Risk factors for pneumonia in the elderly. 96 (4), 313-320.
107. H. T. Trinh, P. H. Hoang, M. Cardona-Morrell và cộng sự (2015). Antibiotic therapy for inpatients with community-acquired pneumonia in a developing country. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 24 (2), 129-136.
108. P. M. Chalmers JD, and Aliberti S, number 63. . March 2014: European Respiratory Society. (March 2014). *Community-Acquired pneumonia.* , European Respiratory Society. , Page Bros Ltd, Norwich, UK.
109. T. V. Ngọc, P. H. Vân và Đ. V. Ninh (2007). Khảo sát sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gram âm gây viêm phổi cộng đồng tại Bệnh viện Chợ Rẫy 03/05-06/05. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 11 (1), 168-172.
110. T. Hạnh (2010). Khảo sát đặc điểm vi sinh vi khuẩn gram âm gây viêm phổi cộng đồng tại Bệnh viện Nguyễn Tri Phương năm 2009. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 14 (2), 91-94.
111. J. G. Bartlett, S. F. Dowell, L. A. Mandell và cộng sự (2000). Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 31 (2), 347-382.
112. Josep Mensa M.D. và M. D. José A. Martínez (January 2001). Community-Acquired Pneumonia Due to Gram-Negative Bacilli. *Clinical Pulmonary Medicine.*, 8 (Number 1), 5-12.
113. T. T. Dao, D. Liebenthal, T. K. Tran và cộng sự (2014). Klebsiella pneumoniae oropharyngeal carriage in rural and urban Vietnam and the effect of alcohol consumption. *PLoS One*, 9 (3), e91999.

114. C. I. Kang, J. H. Song, W. S. Oh và cộng sự (2008). Clinical outcomes and risk factors of community-acquired pneumonia caused by gram-negative bacilli. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 27 (8), 657-661.
115. C. M. Luna, A. Famiglietti, R. Absi và cộng sự (2000). Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest*, 118 (5), 1344-1354.
116. H. H. Huang, Y. Y. Zhang, Q. Y. Xiu và cộng sự (2006). Community-acquired pneumonia in Shanghai, China: microbial etiology and implications for empirical therapy in a prospective study of 389 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 25 (6), 369-374.
117. S. Akter, S. M. Shamsuzzaman và F. Jahan (2014). Community acquired bacterial pneumonia: aetiology, laboratory detection and antibiotic susceptibility pattern. *Malays J Pathol*, 36 (2), 97-103.
118. F. W. Arnold, J. T. Summersgill, A. S. Lajoie và cộng sự (2007). A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 175 (10), 1086-1093.
119. H. T. Trinh, P. H. Hoang, M. Cardona-Morrell và cộng sự (2014). Antibiotic therapy for inpatients with community-acquired pneumonia in a developing country. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*,
120. C. L. Ling, K. Oravcova, T. F. Beattie và cộng sự (2014). Tools for detection of *Mycoplasma amphoriforme*: a primary respiratory pathogen? *J Clin Microbiol*, 52 (4), 1177-1181.
121. Tạ Thị Diệu Ngân, S. Thomas, M. Larsson và cộng sự (2013). First report of human psittacosis in Vietnam. *J Infect*, 66 (5), 461-464.
122. A. J. Stewardson và M. L. Grayson (2010). Psittacosis. *Infect Dis Clin North Am*, 24 (1), 7-25.
123. D. Vanrompay, T. Harkinezhad, M. van de Walle và cộng sự (2007). *Chlamydophila psittaci* transmission from pet birds to humans. *Emerg Infect Dis*, 13 (7), 1108-1110.
124. R. P. Maluping, R. B. Oronan và S. U. Toledo (2007). Detection of *Chlamydophila psittaci* antibodies from captive birds at the Ninoy Aquino

Parks and Wildlife Nature Center, Quezon City, Philippines. *Ann Agric Environ Med*, 14 (1), 191-193.

125. Y. K. Tan, A. E. Ling, R. V. Lin và cộng sự (1995). Two cases of lower respiratory tract infection due to *Chlamydia pneumoniae* in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*, 24 (6), 863-866.

126. T. Geens, A. Desplanques, M. Van Loock và cộng sự (2005). Sequencing of the *Chlamydia psittaci* ompA gene reveals a new genotype, E/B, and the need for a rapid discriminatory genotyping method. *J Clin Microbiol*, 43 (5), 2456-2461.

127. V. Luchsinger, M. Ruiz, E. Zunino và cộng sự (2013). Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax*, 68 (11), 1000-1006.

128. A. Capelastegui, P. P. Espana, A. Bilbao và cộng sự (2012). Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis*, 12, 134.

129. Y. Liu, M. Chen, T. Zhao và cộng sự (2009). Causative agent distribution and antibiotic therapy assessment among adult patients with community acquired pneumonia in Chinese urban population. *BMC Infect Dis*, 9, 31.

130. G. V. Sanchez, R. N. Master, R. B. Clark và cộng sự (2013). *Klebsiella pneumoniae* antimicrobial drug resistance, United States, 1998-2010. *Emerg Infect Dis*, 19 (1), 133-136.

131. Q. Yang, H. Zhang, Y. Wang và cộng sự (2013). A 10 year surveillance for antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in community- and hospital-associated intra-abdominal infections in China. *J Med Microbiol*, 62 (Pt 9), 1343-1349.

132. S. Sarkar, A. Chakraborty, M. Sengupta và cộng sự (2015). In vitro activity of levofloxacin against lower respiratory tract pathogens. *J Basic Clin Pharm*, 6 (3), 89-93.

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

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. 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.

PHỤ LỤC 1: MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

1. Họ tên (IN HOA)*:	[_____]
2. Giới tính:	<input type="radio"/> Nam <input type="radio"/> Nữ
3. Ngày sinh:	[__]/[__]/[____] <i>ngày tháng năm</i>
4. Điện thoại*:	[_____]
5. Địa chỉ:	
a. Số nhà/tên đường:*	[_____]
b. Phường/xã:	[_____]
c. Quận/huyện:	[_____]
d. Tỉnh/thành phố:	[_____]
6. Nghề nghiệp:	<input type="radio"/> Học sinh/sinh viên <input type="radio"/> Nhân viên hành chính/văn phòng <input type="radio"/> Kinh doanh/bán hàng <input type="radio"/> Công nhân/lao động phổ thông <input type="radio"/> Nông dân/ngư dân <input type="radio"/> Nội trợ <input type="radio"/> Hưu trí <input type="radio"/> Thất nghiệp <input type="radio"/> Không biết <input type="radio"/> Khác, ghi rõ: [_____]
7. Số hồ sơ bệnh viện:	[_____]
a. Khoa:	<input type="radio"/> Hồi sức cấp cứu <input type="radio"/> Tổng hợp <input type="radio"/> Khác
8. Nhập viện (Ngày 0):	
a. Ngày:	[__]/[__]/[__] (<i>ngày/tháng/năm</i>)
b. Giờ:	[__]:[__] (<i>hh:mm – đồng hồ tính theo 24 giờ</i>)
9. Vào nghiên cứu:	
a. Ngày:	[__]/[__]/[__] (<i>ngày/tháng/năm</i>)
b. Giờ:	[__]:[__] (<i>hh:mm – đồng hồ tính theo 24 giờ</i>)
10. Ngày thứ 3 sẽ là:	[__]/[__] (<i>ngày/tháng</i>)
11. Ngày thứ 7 sẽ là:	[__]/[__] (<i>ngày/tháng</i>)
12. Ngày thứ 14 sẽ là:	[__]/[__] (<i>ngày/tháng</i>)

SÀNG LỌC

TIÊU CHUẨN NHẬN VÀO NGHIÊN CỨU		
1. Tuổi ≥ 18	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
2. Thay đổi trên x quang ngực phù hợp với viêm phổi	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
3. Tiền sử có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau:		
a. Ho	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
b. Đờm/dịch hô hấp mũi	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
c. Khó thở	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
d. Sốt $\geq 38,3$ độ hoặc hạ thân nhiệt < 36 độ	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
e. Nghe phổi có tiếng bất thường	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
f. Bạch cầu $> 10 * 10^9/L$ hoặc $< 4 * 10^9/L$	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
4. Nhập viện nghiên cứu trong vòng 36 giờ qua	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
5. Chấp thuận tham gia nghiên cứu từ bệnh nhân hoặc họ hàng gần nhất	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
Phải trả lời 'Có' các câu hỏi 1-5		
TIÊU CHUẨN LOẠI TRỪ		
6. Suy giảm miễn dịch nặng (ví dụ HIV, leukemia cấp/u lympho, dùng corticoid kéo dài hoặc dùng các thuốc ức chế miễn dịch khác)	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
7. Lao hoạt động hoặc nghi ngờ (bao gồm cả trường hợp đang điều trị)	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
8. Ở trong bệnh viện trong vòng 14 ngày trước khi khởi phát triệu chứng	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
9. Nhập viện trên 2 ngày	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
Phải trả lời 'Không' các câu hỏi 6-9		

Bảng kiểm nghiệm cứu

Các thông tin về thu thập mẫu bệnh phẩm có thể thấy trong thư mục nghiên cứu CAP

Ngày 0 (ngay sau khi nhập viện)	Tic khi hoàn tất
Gửi các xét nghiệm thường quy:	
<ul style="list-style-type: none"> X quang ngực Cấy máu Lấy đờm nhuộm gram, soi AFB và nuôi cấy <ul style="list-style-type: none"> Ghi “Nghiên cứu CAP” hoặc dán nhãn CAP màu xanh lá cây vào phiếu yêu cầu Nếu đặt ống nội khí quản, hút dịch khí quản bằng bẫy đờm (không gửi mẫu hút bằng catheter) Xét nghiệm máu <ul style="list-style-type: none"> CTM, creatinine, urea, Na⁺, K⁺, AST, ALT, bilirubin, albumin, CRP, glucose Khí máu – chỉ cần nếu là viêm phổi nặng 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Ngày 0-1 (≤ 36 giờ tính từ khi nhập viện)	
Giải thích nghiên cứu cho bệnh nhân/người thân và lấy chấp thuận tham gia	<input type="checkbox"/>
- Không viết CRF hay lấy mẫu bệnh phẩm trước khi lấy chấp thuận	
- Nếu người thân đồng ý thì cũng phải lấy chấp thuận của bệnh nhân sau đó nếu có thể	
Hoàn thành Thông tin bệnh nhân, sàng lọc và Phần A	<input type="checkbox"/>
Gửi mẫu bệnh phẩm nghiên cứu:	
<ul style="list-style-type: none"> Đờm để làm PCR Ngoáy mũi họng Mẫu huyết thanh 1 Nước tiểu để làm kháng nguyên phế cầu 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	} Đánh dấu bằng giấy dán nghiên cứu CAP
Ngày 1-2 (≥ 24 giờ sau khi nhập viện)	
Hoàn thành Phần B	<input type="checkbox"/>
Ngày 3	
Làm lại CTM & CRP	<input type="checkbox"/>
Hoàn thành Theo dõi ngày 3 vào buổi chiều	<input type="checkbox"/>
Ngày 7	
Làm lại CTM & CRP	<input type="checkbox"/>
Chụp lại x quang ngực	<input type="checkbox"/>
Hoàn thành theo dõi ngày 7 vào buổi chiều	<input type="checkbox"/>
Ngày 14	
Gửi mẫu huyết thanh 2	<input type="checkbox"/>
Hoàn thành Theo dõi ngày 14 vào buổi chiều	<input type="checkbox"/>
Ngày xuất viện	
Gửi mẫu huyết thanh 2 nếu chưa gửi ở ngày 14	<input type="checkbox"/>
Hoàn thành phần Xuất viện	<input type="checkbox"/>
Kết quả vi sinh	
Hoàn thành phần Kết quả vi sinh chuẩn như trong báo cáo	
<ul style="list-style-type: none"> Nhuộm và cấy đờm/dịch hút khí quản AFB Cấy máu Kháng nguyên phế cầu trong nước tiểu 	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Ghi các kết quả khác vào phần **Kết quả vi sinh bổ sung**

PHẦN A: Hoàn tất phần này khi bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu
Nếu bệnh nhân không thể trả lời câu hỏi nào thì hỏi người thân nhất của bệnh nhân

1. Ngày đánh giá: [__][__]/[__][__]/[__][__](ngày/tháng/năm)			
2. Giờ đánh giá: [__][__]:[__][__](hh:mm – đồng hồ tính theo 24 giờ)			
TRIỆU CHỨNG			
3. Ngày bắt đầu triệu chứng [__][__]/[__][__]/[__][__](ngày/tháng/năm)			
4. Triệu chứng tại <u>bất kỳ thời điểm nào</u> trong đợt bệnh này			
a. Ho	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
b. Khạc đờm	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
c. Ho máu	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
d. Khó thở	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
e. Đau ngực	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
f. Sốt có cặp nhiệt độ	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
g. Ớn lạnh	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
h. Ra mồ hôi đêm	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
i. Sút cân	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
j. Mệt mỏi	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
k. Lú lẫn mới	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
l. Đau đầu	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
m. Đau họng	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
n. Đau cơ	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
o. Chán ăn	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
p. Không thể ăn được	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
q. Tiêu chảy	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
r. Buồn nôn	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
s. Nôn	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
t. Đau bụng	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A

Chỉ chọn 'N/A' nếu thông tin không có lúc này (VD: Nếu bệnh nhân lú lẫn hoặc bất tỉnh và người nhà không thể trả lời được). **Có** hoặc **Không** cũng nên được chọn sau đó khi mà bệnh nhân hay người nhà có thể trả lời.

5. TIỀN SỬ BỆNH			
a. Nhồi máu cơ tim	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
b. Suy tim sung huyết	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
c. Bệnh mạch máu ngoại vi	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
d. Bệnh mạch não	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
e. Sa sút trí tuệ	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
f. Bệnh phổi mạn tính	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
g. Bệnh mô liên kết	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
h. Loét đường tiêu hóa	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
i. Bệnh gan nhẹ*	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
j. Tiểu đường không có tổn thương cơ quan đích*	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
k. Liệt nửa người	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
l. Bệnh thận mạn tính*	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
m. Tiểu đường có tổn thương cơ quan đích*	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
n. Ung thư hoạt động không có di căn*	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
o. Bệnh gan nặng*	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A
p. Ung thư di căn	<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không	<input type="radio"/> N/A

*** Định nghĩa**
Tiểu đường không có tổn thương cơ quan đích*
 Bệnh thận, vông mạc, hoặc thần kinh
Bệnh gan nhẹ
 Viêm gan mạn hoặc xơ gan không có tăng áp lực tĩnh mạch cửa
Bệnh gan nặng
 Xơ gan có tăng áp lực tĩnh mạch cửa
Bệnh thận mạn tính
 Creatinine bình thường >175 μ mol/L hoặc đang chạy thận
Ung thư thể hoạt động
 Hiện đang có ung thư thể hoạt động hoặc đã có chẩn đoán trong vòng 1 năm. Không bao gồm ung thư da lành tính.

Xem ghi chú dưới câu hỏi 4 liên quan đến 'N/A'

NHẬP VIỆN GẦN ĐÂY	
6. Nhập một bệnh viện khác vì bệnh lý này:	<input type="radio"/> Có <input type="radio"/> Không
a. Nếu có, bệnh viện nào:	[_____]
b. Ngày nhập bệnh viện đó:	[_]/[_]/[_] (ngày/tháng/năm)
CORTICOSTEROIDS	
7. Dùng corticoid ngắn ngày trong 90 ngày qua:	<input type="radio"/> Có <input type="radio"/> Không
a. Nếu có, chỉ định:	[_____]
b. Tên thuốc và Liều:	[_____]
c. Ngày bắt đầu:	[_]/[_]/[_] (ngày/tháng/năm)
d. Ngày kết thúc:	[_]/[_]/[_] (ngày/tháng/năm)

SỬ DỤNG KHÁNG SINH GẦN ĐÂY			
8. Dùng kháng sinh trong 3 tháng qua trước khi khởi phát triệu chứng:		<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
9. Sử dụng kháng sinh sau khi khởi phát triệu chứng: (trước khi nhập bệnh viện này)		<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
Nếu Có, ghi tên dược chất IN HOA (ghi “Không biết” nếu bệnh nhân không nhớ),			
a.	_____	Ngày bắt đầu: [__]/[__]/[__]	<i>ngày tháng năm</i>
b.	_____	Ngày bắt đầu: [__]/[__]/[__]	<i>ngày tháng năm</i>
c.	_____	Ngày bắt đầu: [__]/[__]/[__]	<i>ngày tháng năm</i>
HÚT THUỐC			
10. Gần đây bạn có sử dụng sản phẩm thuốc lá không?		<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
a.	Nếu Không, bạn có từng thường dùng các sản phẩm thuốc lá không? <input type="radio"/> Có <input type="radio"/> Không (Nếu Không cả hai thì chuyển qua câu hỏi 14)		
11. Bạn đã dùng các sản phẩm thuốc lá trong bao nhiêu năm rồi?		[__]	năm
12. Bạn hút bao nhiêu điếu thuốc một ngày? (bao gồm điếu cày (thuốc lào), 5 điếu cày = 1 điếu)		[__]	điếu/ngày
13. Nếu bạn đã bỏ thuốc, thì bạn bỏ được bao lâu rồi?		[__]	năm
UỐNG RƯỢU			
14. Bạn có uống rượu từ một lần/tuần trở lên không?		<input type="radio"/> Có	<input type="radio"/> Không
a.	Nếu có, bạn uống được bao lâu rồi? [__] năm		
b. Nếu Có, ghi lượng uống thông thường trước khi bệnh bắt đầu:			
Loại rượu bia	Độ cồn (%)*	Số lượng uống mỗi ngày (ml) [†]	Số ngày/tuần
* Nếu bệnh nhân không chắc về độ cồn thì tham khảo bảng nồng độ thức uống tiêu chuẩn ở trang sau			
[†] Nếu bệnh nhân khá chắc về thể tích mỗi ngày thì tham khảo bảng thể tích thức uống tiêu chuẩn ở trang sau			

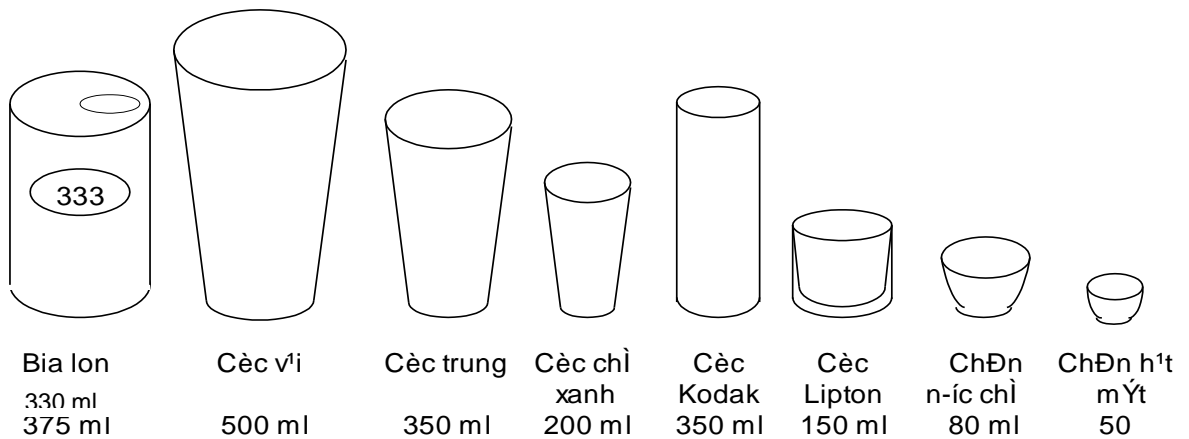
Ví dụ:

Nếu bệnh nhân uống 4 lon bia x 330ml (5%) mỗi ngày, và 2 x 200ml ly rượu whiskey (40%) vào thứ bảy và chủ nhật thì ghi:

Loại rượu bia	Độ cồn (%)	Số lượng uống mỗi ngày (ml)	Số ngày/tuần
Bia	5	1320 (i.e. 330 x 4)	7
Whiskey	40	400 (i.e. 200 x 2)	2

Nồng độ cồn trong đồ uống tiêu chuẩn:

Bia	5%	Rượu gạo (nặng)	30%
Rượu vang	12%	Whiskey/spirits	40%
Rượu gạo (trung bình)	20%		

Thể tích thức uống tiêu chuẩn**KHÁM KHI NHẬP VIỆN**

15. Tình trạng tâm thần: Bình thường (đ/v bệnh nhân) Lú lẫn mới Hôn mê/An thần

16. Điểm hôn mê

- a. Mắt: []/4 (4 tự mở, 3 mở khi gọi, 2 mở khi đau, 1 không)
- b. Ngôn ngữ: []/5 (5 rõ ràng, 4 lẫn lộn, 3 không phù hợp, 2 ú ớ, 1 không nói) Ghi 0 nếu đăt ống
- c. Vận động: []/6 (6 theo lệnh, 5 cấu gât đúng, 4 quờ quạng, 3 duỗi, 2 gập, 1 không vận động)
- d. Toàn bộ: []/15

17. Dấu hiệu ngực bất thường: Có Không

- a. Rale: Trái Phải Không
- b. Tiếng thổi giảm Trái Phải Không

18. Các dấu hiệu bất thường không liên quan đến hô hấp:

[]

PHẦN B: Hoàn tất phần này trễ nhất là 24 giờ sau nhập viện

1. Ngày đánh giá: []/[]/[](ngày/tháng/năm)
 2. Giờ đánh giá: []:[](hh:mm – 24hr clock)

GHI NHẬN TRONG 24 GIỜ ĐẦU TIÊN

	Giá trị cao nhất	Giá trị thấp nhất
3. Nhiệt độ	[]/[]°C	[]/[]°C
4. Nhịp tim	[]/[] bpm	[]/[] bpm
5. Huyết áp tâm thu (SBP)	[]/[] mmHg	[]/[] mmHg
6. Nhịp thở	[]/[] bpm	[]/[] bpm
7. Bão hòa oxy a. Thở khí phòng hay hỗ trợ oxy? b. Nếu thở oxy thì ghi FiO ₂ (%)	[]/[] % ○ Khí phòng ○ Oxy []/[] %	[]/[] % ○ Khí phòng ○ Oxy []/[] %
8. Tụt huyết áp nặng - Cần truyền ≥5L dịch iv trong 24 giờ đầu tiên hay dùng thuốc vận mạch	○ Có ○ Không	
9. Cung lượng nước tiểu thấp - <600ml trong 24 giờ đầu tiên	○ Có ○ Không	

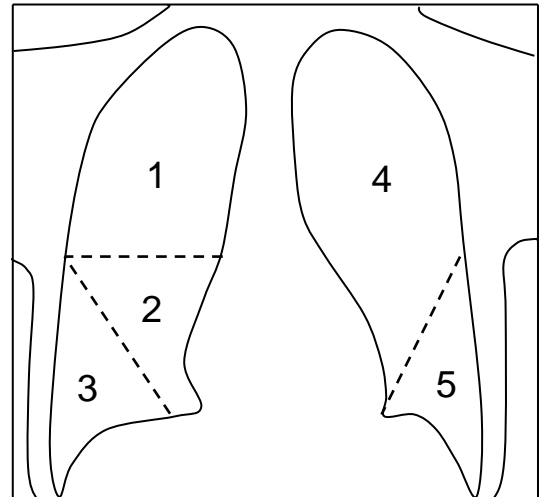
X QUANG NGỰC

10. Vị trí thâm nhiễm mới?

(có thể chọn nhiều vị trí)

- Vùng 1 Vùng 4
 Vùng 2 Vùng 5
 Vùng 3

11. Thâm nhiễm đa thùy: ○ Có ○ Không
 12. Hang: ○ Có ○ Không
 13. Tràn dịch màng phổi: ○ Có ○ Không

**SIÊU ÂM**

14. Tràn dịch màng phổi nhiều trên siêu âm (> 1 cm)? ○ Có ○ Không ○ Không làm
 15. Bất thường khác trên siêu âm bụng? ○ Có ○ Không ○ Không làm
 Nếu Có, ghi rõ: [_____]

16. KHÍ MÁU ĐỘNG MẠCH:

- Có lấy ○ Không lấy

Sử dụng kết quả đầu tiên khi nhập viện

Khí máu động mạch	Ngày: []/[]/[] (ngày/tháng/năm) Giờ: []:[] (hh:mm in 24hr clock)
a. FiO ₂	[] [] [] %
b. pH	[] . [] []
c. pO ₂	[] [] [] mmHg
d. pCO ₂	[] [] [] . [] mmHg
e. HCO ₃	[] [] . [] mmol/L
f. BE	[] + / - [] [] . [] mEq/L
g. Lactate	[] [] . [] mmol/L

17. Mẫu được lấy khi đặt ống? Có Không

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

(Dùng kết quả đầu tiên từ khi nhập viện)

Huyết học	Ngày []/[]/[] ngày tháng năm	Sinh hóa	Ngày []/[]/[] ngày tháng năm
18. Bạch cầu	[] [] . [] 10 ⁹ /L	23. Creatinine	[] [] [] . [] μmol/L
a. Neutrophils	[] [] . [] %	24. Urea	[] [] . [] mmol/L
b. Lymphocytes	[] [] . [] %	25. Na ⁺	[] [] [] mmol/L
19. Hematocrit	[] [] . [] %	26. K ⁺	[] [] . [] mmol/L
20. Hemoglobin	[] [] [] g/L	27. Glucose	[] [] . [] mmol/L
21. Hồng cầu	[] . [] [] 10 ¹² /L	28. CRP	[] [] [] . [] mg/L
22. Tiểu cầu	[] [] [] 10 ⁹ /L	29. Bilirubin TP	[] [] [] . [] μmol/L
		30. Albumin	[] [] . [] g/L
		31. AST	[] [] [] [] U/L
		32. ALT	[] [] [] [] U/L

CAN THIỆP TRONG 24 GIỜ ĐẦU

33. Sốc septic cần dùng thuốc vận mạch Có Không
34. Thông khí nhân tạo xâm nhập Có Không

THEO DÕI NGÀY 3

Chỉ hoàn tất phần này nếu bệnh nhân còn sống và còn trong bệnh viện, nếu không hoàn tất phần ‘Xuất viện’

Đánh giá vào buổi chiều

1. Ngày đánh giá: []/[]/[](ngày/tháng/năm)
 2. Giờ đánh giá: []:[](hh:mm – 24hr clock)

TÌNH TRẠNG LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN NGÀY HÔM NAY

3. Tình trạng tâm thần: Bình thường (đ/v bệnh nhân) Lú lẫn mới Hôn mê/an thần
 4. Có thể tự ăn uống: Có Không

GHI NHẬN HÔM NAY (TỪ 00:00):

	Giá trị cao nhất	Giá trị thấp nhất
5. Nhiệt độ	[]/[]°C	[]/[]°C
6. Nhịp tim	[] bpm	[] bpm
7. Huyết áp tâm thu (SBP)	[] mmHg	[] mmHg
8. Nhịp thở	[] bpm	[] bpm
9. Bão hòa oxy	[] %	[] %
a. Thở khí phòng hay hỗ trợ oxy?	<input type="radio"/> Khí phòng <input type="radio"/> Oxy	<input type="radio"/> Khí phòng <input type="radio"/> Oxy
b. Nếu thở oxy thì ghi FiO ₂ (%)	[] %	[] %

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM NGÀY 3

	Ngày []/[]/[](ngày/tháng/năm)
10. Bạch cầu	[]/[] 10 ⁹ /L
a. Neutrophils	[]/[] %
b. Lymphocyte	[]/[] %
11. CRP	[]/[] mg/L

KHÁNG SINH

14. Liệt kê tất cả các kháng sinh từ khi nhập viện

STT	Tên hoạt chất IN HOA	Liều dùng	Tần suất
1			
2			
3			
4			
5			

THEO DÕI NGÀY 7

Chỉ hoàn tất phần này nếu bệnh nhân còn sống và còn trong bệnh viện, nếu không hoàn tất phần ‘Xuất viện’

1. Ngày đánh giá: []/[]/[](ngày/tháng/năm)
 2. Giờ đánh giá: []:[](hh:mm – 24hr clock)

TÌNH TRẠNG LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN NGÀY HÔM NAY

3. Tình trạng tâm thần: Bình thường Lú lẫn mới Hôn mê/an thần
 4. Có thể tự ăn uống: Có Không

GHI NHẬN HÔM NAY (TỪ 00:00):

	Giá trị cao nhất	Giá trị thấp nhất
5. Nhiệt độ	[]/[]°C	[]/[]°C
6. Nhịp tim	[] bpm	[] bpm
7. Huyết áp tâm thu (SBP)	[] mmHg	[] mmHg
8. Nhịp thở	[] bpm	[] bpm
9. Bão hòa oxy	[] %	[] %
a. Thở khí phòng hay hỗ trợ oxy?	<input type="radio"/> Khí phòng <input type="radio"/> Oxy	<input type="radio"/> Khí phòng <input type="radio"/> Oxy
b. Nếu thở oxy thì ghi FiO ₂ (%)	[] %	[] %

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM NGÀY 7

	Ngày []/[]/[](ngày/tháng/năm)
10. Bạch cầu	[]/[] 10 ⁹ /L
a. Neutrophils	[]/[] %
b. Lymphocyte	[]/[] %
11. CRP	[]/[] mg/L

X QUANG NGỰC NGÀY 7

12. Ngày chụp lại x-quang []/[]/[](ngày/tháng/năm)
 13. Những thay đổi từ lần x-quang cuối cùng: Khá hơn Tệ hơn Không thay đổi

KHÁNG SINH

14. Liệt kê tất cả các kháng sinh kê từ ngày nghiên cứu thứ 3

STT	Tên hoạt chất IN HOA	Liều dùng	Tần suất
1			
2			
3			
4			
5			

THEO DÕI NGÀY 14

Chỉ hoàn tất phần này nếu bệnh nhân còn sống và còn trong bệnh viện, nếu không hoàn tất phần ‘Xuất viện’

Đánh giá vào buổi chiều

- Ngày đánh giá: []/[]/[](ngày/tháng/năm)
- Giờ đánh giá: []:[](hh:mm – 24hr clock)

TÌNH TRẠNG LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN NGÀY HÔM NAY

- Tình trạng tâm thần: Bình thường Lú lẫn mới Hôn mê/an thần
- Có thể tự ăn uống: Có Không

GHI NHẬN HÔM NAY (TỪ 00:00):

	Giá trị cao nhất	Giá trị thấp nhất
5. Nhiệt độ	[]/[]°C	[]/[]°C
6. Nhịp tim	[] bpm	[] bpm
7. Huyết áp tâm thu (SBP)	[] mmHg	[] mmHg
8. Nhịp thở	[] bpm	[] bpm
9. Bão hòa oxy	[] %	[] %
a. Thở khí phòng hay hỗ trợ oxy?	<input type="radio"/> Khí phòng <input type="radio"/> Oxy	<input type="radio"/> Khí phòng <input type="radio"/> Oxy
b. Nếu thở oxy thì ghi FiO2 (%)	[] %	[] %

KHÁNG SINH

14. Liệt kê tất cả các kháng sinh kể từ ngày nghiên cứu thứ 7

STT	Tên hoạt chất IN HOA	Liều dùng	Tần suất
1			
2			
3			
4			
5			

15. Có lấy mẫu huyết thanh thứ 2 không? Có Không

XUẤT VIỆN : Hoàn tất phần này khi bệnh nhân xuất viện, chuyển viện hay tử vong

1. Ngày đánh giá: [__]/[__]/[__](ngày/tháng/năm)	
2. Giờ đánh giá: [__]:[__](hh:mm – 24hr clock)	
3. Kết quả của lần nhập viện này? Chết <input type="radio"/> → Trả lời các câu hỏi 4-5 và 18-25 Xuất viện hoặc chuyển viện <input type="radio"/> → Trả lời các câu hỏi 6-25	
TỬ VONG	
4. Ngày tử vong? [__]/[__]/[__](ngày/tháng/năm)	
5. Có bệnh gì liên quan tới tử vong ngoài viêm phổi không? <input type="radio"/> Có <input type="radio"/> Không (VD: viêm màng não, nhồi máu phổi, nhồi máu cơ tim) a. Nếu Có, ghi rõ: [_____]	
XUẤT VIỆN/CHUYỂN VIỆN	
6. Xuất viện hay chuyển sang bệnh viện khác? <input type="radio"/> Xuất viện <input type="radio"/> Chuyển viện	
7. Ngày xuất viện/chuyển viện [__]/[__]/[__](ngày/tháng/năm) a. Nếu chuyển viện, chuyển đi đâu? [_____]	
8. Bệnh nhân có xin về nhà để chết không? <input type="radio"/> Có <input type="radio"/> Không	
9. Có chẩn đoán khác trong lần bệnh cấp tính này không? <input type="radio"/> Có <input type="radio"/> Không (VD: viêm màng não, áp xe gan, viêm nội tâm mạc, tiểu đường) a. Nếu Có, ghi rõ: [_____]	
TÌNH TRẠNG LÂM SÀNG VÀO NGÀY XUẤT VIỆN/CHUYỂN VIỆN	
10. Tình trạng tâm thần: <input type="radio"/> Bình thường <input type="radio"/> Lú lẫn mới <input type="radio"/> Hôn mê/an thần	
11. Có thể tự ăn uống: <input type="radio"/> Có <input type="radio"/> Không	
12. ĐIỂM MRS VÀO NGÀY XUẤT VIỆN/CHUYỂN VIỆN	
Mô tả	Điểm
Không còn triệu chứng	<input type="radio"/> 0
Không có triệu chứng nặng; vẫn có thể thực hiện được các công việc và hoạt động thông thường	<input type="radio"/> 1
Giảm khả năng lao động nhẹ; không thể thực hiện được các hoạt động như trước đây nhưng có thể tự chăm sóc bản thân mà không cần có sự trợ giúp	<input type="radio"/> 2
Giảm khả năng lao động vừa; cần có sự giúp đỡ nhưng có thể tự đi lại được mà không cần sự giúp đỡ	<input type="radio"/> 3
Giảm khả năng lao động vừa và nặng, không thể đi lại mà không có sự hỗ trợ của người khác và không thể thực hiện được các nhu cầu bản thân mà không có giúp đỡ	<input type="radio"/> 4
Bệnh nhân nặng, nằm liệt giường, không tự phục vụ được và cần phải có chăm sóc và theo dõi của nhân viên y tế	<input type="radio"/> 5

GHI NHẬN VÀO NGÀY XUẤT VIỆN/CHUYỂN VIỆN (TỪ LÚC 00:00)

	Highest value	Lowest value
13. Nhiệt độ	[][] . [] °C	[][] . [] °C
14. Nhịp tim	[][][] bpm	[][][] bpm
15. Huyết áp tâm thu (SBP)	[][][] mmHg	[][][] mmHg
16. Nhịp thở	[][] bpm	[][] bpm
17. Bão hòa oxy	[][][] %	[][][] %
a. Thở khí phòng hay hỗ trợ oxy?	<input type="radio"/> Không khí <input type="radio"/> Oxy	<input type="radio"/> Không khí <input type="radio"/> Oxy
b. Nếu thở oxy thì ghi FiO2 (%)	[][][] %	[][][] %

CAN THIỆP TRONG KHI NẪM VIỆN

Loại can thiệp		Ngày bắt đầu	Ngày kết thúc
18. Đặt ống nội khí quản	<input type="radio"/> Có <input type="radio"/> Không	[][]/[][]/[][]	[][]/[][]/[][]
19. Thở máy	<input type="radio"/> Có <input type="radio"/> Không	[][]/[][]/[][]	[][]/[][]/[][]
20. Mở khí quản	<input type="radio"/> Có <input type="radio"/> Không	[][]/[][]/[][]	[][]/[][]/[][]
21. Thuốc vận mạch	<input type="radio"/> Có <input type="radio"/> Không	[][]/[][]/[][]	[][]/[][]/[][]

Nếu can thiệp đã dừng và bắt đầu lại, ghi nhận ngày bắt đầu đầu tiên và ngày kết thúc cuối cùng

DÙNG KHÁNG SINH:

22. Liệt kê tất cả kháng sinh từ lần đánh giá cuối cùng

STT	Tên hoạt chất IN HOA	Liều dùng	Tần suất
1			
2			
3			
4			
5			

VIÊM PHỔI LIÊN QUAN ĐẾN THỞ MÁY

23. Nếu thở máy, bệnh nhân có được điều trị VAP vào bất kỳ lúc nào không? Có Không

a. Nếu có, điều gì dẫn đến chẩn đoán đó?

a1. Lâm sàng xấu đi khi thở máy Có Không

a2. Tăng marke viêm Có Không

a3. Thâm nhiễm phổi mới Có Không

a4. Căn nguyên mới được xác định từ dịch hút khí quản/BAL Có Không

a5. Khác, ghi rõ: [_____]

b. Nếu Có, bệnh nhân được điều trị VAP khi nào? [][]/[][]/[][] (ngày/tháng/năm)

KIỂM TRA CUỐI CÙNG TRƯỚC KHI XUẤT VIỆN

24. Đã thu thập tất cả thông tin từ bệnh nhân? Có Không

25. Đã lấy mẫu huyết thanh thứ 2? Có, lấy hôm nay Có, ngày 14 Chưa, không

KẾT QUẢ VI SINH CHUẨN

Trả lời các câu hỏi 1-4 ngay khi có kết quả

Đính kèm kháng sinh đồ đối với tất cả các vi khuẩn được phân lập (đánh số thứ tự các băng bổ sung 1, 2, 3, 4,...).

1. Cây máu

- a. Mã số mẫu xét nghiệm: [_____]
- b. Ngày lấy mẫu: [__]/[__]/[__](ngày/tháng/năm)
- c. Dùng kháng sinh trước khi lấy mẫu? Có Không
- Kết quả cây (sao và đính kèm kháng sinh đồ)
[_____]
- HOẶC, cấy âm tính sau 5 ngày

2. Đờm hoặc dịch hút khí quản

- a. Mẫu đủ tiêu chuẩn? (> 25 bạch cầu đa nhân và < 10 tế bào biểu mô): Có Không
- Chỉ ghi kết quả những mẫu đủ tiêu chuẩn, Nếu mẫu không đủ tiêu chuẩn thì gửi lại
- b. Loại mẫu: Đờm khạc Dịch hút khí quản
- c. Mã số mẫu xét nghiệm: [_____]
- d. Ngày lấy mẫu: [__]/[__]/[__](ngày/tháng/năm)
- e. Dùng kháng sinh trước khi lấy mẫu? Có Không
- f. Soi
- Có vi khuẩn khi nhuộm gram? Có Không
- Nếu Có, ghi hình thái cụ thể
[_____]
- g. Kết quả cấy (gồm cả số lượng vi khuẩn, ví dụ 1+/2+, đính kèm kháng sinh đồ)
[_____]
- HOẶC, cấy âm tính

3. Mẫu AFB

- a. Ngày lấy: [__]/[__]/[__] (ngày/tháng/năm)
- b. Kết quả: Dương tính Âm tính Không làm

4. Kháng nguyên phế cầu trong nước tiểu

- a. Ngày lấy: [__]/[__]/[__] (ngày/tháng/năm)
- b. Kết quả: Dương tính Âm tính Không làm

GHI NHẬN BẤT KỲ CÁC KẾT QUẢ VI SINH BỔ SUNG**1. Cây máu**

- a. Mã số mẫu xét nghiệm : [_____]
- b. Ngày lấy: [__|__]/[__|__]/[__|__] (ngày/tháng/năm)
- c. Dùng kháng sinh trước khi lấy mẫu? Có Không
 Kết quả cây (sao và đính kèm kháng sinh đồ)
 [_____]]
 HOẶC, cấy âm tính sau 5 ngày

2. Mẫu đờm hoặc dịch hút khí quản thêm

- a. Mẫu đủ tiêu chuẩn? (> 25 bc đa nhân và < 10 tế bào biểu mô): Có Không
 → Chỉ ghi kết quả những mẫu đủ tiêu chuẩn, nếu mẫu không đủ tiêu chuẩn thì gửi lại
- b. Loại mẫu: Đờm khạc Dịch hút khí quản
- c. Mã số mẫu xét nghiệm: [_____]
- d. Ngày lấy mẫu: [__|__]/[__|__]/[__|__] (ngày/tháng/năm)
- e. Dùng kháng sinh trước khi lấy mẫu? Có Không
- f. Soi
 Có vi khuẩn khi nhuộm gram? Có Không
 Nếu Có, ghi hình thái cụ thể
 [_____]
- g. Kết quả cây (gồm cả số lượng vi khuẩn, ví dụ 1+/2+, đính kèm kháng sinh đồ)
 [_____]
 HOẶC, cấy âm tính

KẾT QUẢ KHÁC – Ghi nhận càng nhiều thông tin càng tốt

(VD: Đối với dịch não tủy, ghi protein, glucose, số lượng tế bào, soi và cấy)

3. Kết quả vi sinh khác 1

- a. Loại xét nghiệm (test cúm, CSF, nước tiểu):
 [_____]
- b. Ngày lấy mẫu: [__|__]/[__|__]/[__|__] (ngày/tháng/năm)
- c. Kết quả:
 [_____]

4. Kết quả vi sinh khác 2

- a. Loại xét nghiệm (test cúm, CSF, nước tiểu):
 [_____]
- b. Ngày lấy mẫu: [__|__]/[__|__]/[__|__] (ngày/tháng/năm)
 Kết quả: [_____]

KẾT QUẢ KHÁNG SINH ĐỒ**KHÁNG SINH ĐỒ (S = nhạy, R = kháng, I = trung gian)**

Vi khuẩn phân lập	1	2	3
Loại mẫu lấy (ví dụ: máu)			
Ngày lấy mẫu			
Amikacin			
Amoxicillin + clavulanic acid			
Ampicillin			
Ampicillin + sulbactam			
Azithromycin			
Aztreonam			
Cefepime			
Cefoperazone			
Ceftazidime			
Ceftriaxone			
Cefuroxime			
Cephalothin			
Chloramphenicol			
Ciprofloxacin			
Clindamycin			
Co-trimoxazole			
Doxycycline			
Ertapenem			
Erythromycin			
Gentamicin			
Imipenem			
Levofloxacin			
Netilmicin			
Norfloxacin			
Oxacillin			
Oxfloxacin			
Penicillin G			
Piperacillin + tazobactam			
Ticarcillin + clavulanic acid			
Tobramycin			
Vancomycin			

PHỤ LỤC 2
ĐƠN CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU
Nguyên nhân và kết quả của viêm phổi cộng đồng

Bạn hiện tại đã được bác sĩ chẩn đoán là mắc viêm phổi và chúng tôi muốn mời bạn tham gia vào một nghiên cứu xác định căn nguyên gây viêm phổi. Sẽ có khoảng 300 người tham gia vào nghiên cứu này. Bạn được tự do lựa chọn tham gia và không ai có thể ép buộc bạn tham gia vào nghiên cứu này. Xin vui lòng đọc kỹ thông tin dưới đây. Nếu bạn không tự đọc được, sẽ có người đọc cho bạn nghe. Hãy hỏi người có trách nhiệm lấy chấp thuận tham gia nghiên cứu này bất kỳ câu hỏi nào mà bạn còn thắc mắc. Nếu bạn đồng ý tham gia vào nghiên cứu thì bạn sẽ được đề nghị ký tên hoặc làm dấu vào trang cuối cùng. Bạn sẽ được giữ một bản sao đơn chấp thuận này.

Lý do thực hiện nghiên cứu này?

Viêm phổi cộng đồng là một bệnh cần được điều trị tích cực. Các yếu tố nguy cơ và căn nguyên gây viêm phổi ở Việt Nam vẫn chưa được hiểu rõ. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để tìm hiểu lý do tại sao một số người lại bị viêm phổi và xác định các căn nguyên gây viêm phổi này.

Tổ chức thực hiện nghiên cứu này?

Nhóm nghiên cứu bao gồm các bác sĩ đến từ Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương và Đơn vị Nghiên cứu Lâm sàng Đại học Oxford.

Chuyện gì sẽ xảy ra cho tôi khi tham gia vào nghiên cứu này?

Bất kể bạn có tham gia vào nghiên cứu này hay không, thì bạn vẫn sẽ được chăm sóc và điều trị viêm phổi theo đúng phác đồ chuẩn của bệnh viện, bao gồm khám lâm sàng, xét nghiệm máu, siêu âm, chụp x quang ngực và xét nghiệm đờm. Chúng tôi sẽ thu thập kết quả của các xét nghiệm thường quy này cho nghiên cứu và cũng sẽ thực hiện thêm một số xét nghiệm nhằm xác định các căn nguyên có thể gây viêm phổi hay các nguyên nhân ảnh hưởng tới sức khỏe của bạn. Các xét nghiệm trong nghiên cứu sẽ được thực hiện khi bạn bắt đầu tham gia vào nghiên cứu và chúng tôi sẽ yêu cầu bạn cung cấp thêm một mẫu đờm, mẫu máu và mẫu nước tiểu, và cho phép cán bộ nghiên cứu phết mũi và họng. Một mẫu máu thứ hai sẽ được lấy sau 2 tuần hoặc khi bạn được ra viện trước đó. Những mẫu bệnh phẩm này sẽ được xét nghiệm tìm các căn nguyên gây viêm phổi. Nghiên cứu này sẽ thu

thập thông tin trong ngày bạn bắt đầu tham gia nghiên cứu và lập lại sau 3 ngày, 1 tuần và sau 2 tuần nếu bạn vẫn nằm viện. Khi bạn được xuất viện thì sẽ không cần thu thập thêm bất kỳ thông tin nào hay mẫu bệnh phẩm nào của bạn nữa.

Việc thu thập mẫu đờm là một phần của xét nghiệm thường quy và không gây cho bạn bất kỳ nguy cơ nào. Việc phết họng có thể gây kích thích nhẹ trong vài giây và có thể làm bạn ho và buồn nôn. Các thông tin mà nhóm nghiên cứu thu thập sẽ được giữ bí mật.

Những mẫu xét nghiệm sẽ được làm gì?

Chúng tôi sẽ bảo quản mẫu đờm và mẫu máu của bạn do một số xét nghiệm sẽ không được thực hiện trong thời gian bạn nằm viện. Nếu bác sĩ cho rằng cần thiết phải xét nghiệm đờm và máu để chẩn đoán bệnh, chúng tôi mong muốn bảo quản những bệnh phẩm này để làm thêm các xét nghiệm khác sau này. Một số xét nghiệm trong số đó có thể sẽ được thực hiện tại các phòng xét nghiệm quốc tế và đòi hỏi vận chuyển ra ngoài lãnh thổ Việt Nam. Bạn có thể lựa chọn cho phép bảo quản bệnh phẩm của mình bằng cách đánh dấu vào trang cuối cùng của đơn chấp thuận này.

Lợi ích khi tham gia nghiên cứu?

Lợi ích của bạn khi tham gia nghiên cứu này là bạn sẽ được làm thêm các xét nghiệm để có thể xác định căn nguyên gây viêm phổi của bạn. Điều này có thể giúp bác sĩ lựa chọn cách điều trị tốt nhất cho bạn..

Bạn sẽ không phải trả tiền cho bất kỳ xét nghiệm được làm thêm nào, đồng thời bạn sẽ được hoàn trả một số xét nghiệm thường quy sẽ được làm (x quang ngực, cấy đờm, cấy máu và một số xét nghiệm máu thường quy). Bạn sẽ vẫn phải trả tiền cho các chi phí chăm sóc khác tại bệnh viện và bạn sẽ không nhận được tiền khi tham gia nghiên cứu này.

Điều gì sẽ xảy ra nếu tôi từ chối tham gia hay thay đổi quyết định sau đó?

Điều này hoàn toàn được chấp nhận. Bác sĩ điều trị sẽ tôn trọng quyết định của bạn. Không ai có thể bắt buộc bạn tham gia hoặc phải tiếp tục nghiên cứu này nếu bạn không muốn. Bất kể bạn có tham gia nghiên cứu hay không, thì bạn vẫn sẽ được điều trị viêm phổi theo đúng phác đồ chuẩn của bệnh viện.

Ai có thể rút tôi ra khỏi nghiên cứu này?

Các bác sĩ nhóm nghiên cứu có thể rút bạn ra khỏi nghiên cứu này nếu họ nghĩ bạn có nguy cơ xấu nếu tham gia nghiên cứu này hoặc nếu bạn từ chối tham gia theo lịch trình nghiên cứu. Đại học Oxford và hội đồng đạo đức đánh giá nghiên cứu này cũng có thể dừng nghiên cứu.

Bảo mật

Tất cả thông tin về bạn sẽ được giữ bí mật. Hồ sơ của bạn sẽ được bảo mật nghiêm ngặt và chỉ những người làm việc cho nghiên cứu này hoặc hội đồng đạo đức đánh giá nghiên cứu này mới được xem xét. Tên của bạn sẽ không được dùng trong bất kỳ hồ sơ nghiên cứu nào cũng như không được dùng trên nhãn và sẽ không xuất hiện trên tất cả các công bố khoa học hoặc báo cáo liên quan đến nghiên cứu.

Tôi có thể liên lạc với ai nếu có thắc mắc về nghiên cứu hoặc về những than phiền?

Tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, bạn có thể liên hệ với bác sĩ Ngân theo số điện thoại 0936436088

Nếu bạn có câu hỏi nào về việc tham gia nghiên cứu hoặc nếu bạn muốn ngừng bảo quản mẫu bệnh phẩm của mình, bạn có thể liên hệ với Đơn vị thử nghiệm lâm sàng theo số điện thoại 08389241983.

ĐƠN CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU
Nguyên nhân và kết quả của viêm phổi cộng đồng

(được ký bởi người tham gia, họ hàng hoặc người đại diện)

Tôi đã đọc đơn chấp thuận tham gia nghiên cứu này HOẶC Tôi đã được nghe đọc đơn chấp thuận tham gia nghiên cứu này. [Xóa phần không dùng].

Tôi đã có cơ hội hỏi những thắc mắc về nghiên cứu này và tôi đã được giải đáp một cách thỏa đáng cho mọi câu hỏi của mình. Tôi đồng ý tình nguyện tham gia vào nghiên cứu này, và tôi hiểu rằng tôi có thể rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào. Tôi sẽ được nhận 1 bản sao phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu này để tham khảo.

_____ Tôi đồng ý cho nghiên cứu bảo quản mẫu bệnh phẩm của mình để làm thêm xét nghiệm trong tương lai (tên viết tắt của bệnh nhân/người họ hàng/người đại diện)

_____ Tôi không đồng ý cho nghiên cứu bảo quản mẫu bệnh phẩm của mình để làm thêm xét nghiệm trong tương lai (tên viết tắt của bệnh nhân/người họ hàng/người đại diện)

Tên của bệnh nhân _____

Đồng ý từ bệnh nhân

Ký tên _____ Ngày: _____

Xác nhận của người làm chứng

Nếu bệnh nhân không thể tự đọc đơn này, một người làm chứng sẽ ký bên dưới để xác nhận rằng đơn này đã được đọc một cách chính xác cho người tham gia nghiên cứu.

Tên người làm chứng: _____ Ký tên: _____ Ngày: _____

Đồng ý từ người họ hàng hoặc người đại diện hợp pháp

Nếu bệnh nhân không thể tự quyết định, người họ hàng hoặc người đại diện có thể chấp thuận vì lợi ích của bệnh nhân.

Tên: _____ Quan hệ với bệnh nhân: _____

Ký tên: _____ Ngày: _____

Người lấy đơn chấp thuận:

Tên: _____ Ký tên: _____ Ngày: _____

Mã số nghiên cứu của bệnh nhân: CAP_____