

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ VI SINH GÂY BỆNH TRÊN BỆNH NHÂN ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH NHẬP VIỆN

Nguyễn Văn Thành⁽¹⁾, Đinh Ngọc Sỹ², Trần Văn Ngọc³,
Phạm Hùng Vân⁴, Cao Thị Mỹ Thúy⁵, Nguyễn Đình Duy⁶, Lê Thị Thu Hương⁷

TÓM TẮT

Đặt vấn đề và mục tiêu: Có rất ít nghiên cứu và ở Việt nam chưa có nghiên cứu nào về đặc điểm quản lý và điều trị trước đợt cấp, kiểu hình và vi sinh gây bệnh trên bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) nhập viện không ICU. Nghiên cứu được thực hiện nhằm xác định các khoảng trống thực hành hướng tới giảm đợt cấp và tăng hiệu quả điều trị đợt cấp COPD. **Bệnh nhân và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, theo dõi dọc, đa trung tâm thực hiện trên bệnh nhân được chẩn đoán đợt cấp COPD theo protocol nghiên cứu, nhập viện điều trị không ICU. **Kết quả và bàn luận:** Có 120 bệnh nhân được phân tích. Đa số bệnh nhân đã được quản lý, có đo chức năng hô hấp (73,3%) và được theo dõi điều trị (75,8%) nhưng đa số vẫn còn triệu chứng khó thở trước đợt cấp mức độ trung bình-nặng. Tỷ lệ bệnh nhân có nhiều đợt cấp và đợt cấp nhập viện cao. Chỉ định điều trị và theo dõi đợt cấp ngay tại phòng cấp cứu để đánh giá và quyết định nhập viện chưa hợp lý. Có sự khác biệt giữa các site về chỉ định kháng sinh (nhất là tỷ lệ bệnh nhân không điều trị kháng sinh và kết hợp kháng sinh ngay từ đầu), sử dụng thuốc dẫn phế quản tác dụng dài và CRS dạng hít. 95% các trường hợp điều trị có kết quả tốt với thời gian điều trị trung bình trong bệnh viện là 6,9 ngày, dao động từ 2-35 ngày. Xét nghiệm vi sinh kết hợp giữa cấy và PCR cho thấy đa tác nhân vi sinh là chủ yếu, trên 50% các trường hợp có kết hợp virus với vi khuẩn. Sự hiện diện của S.pneumoniae, H.influenzae là nhiều nhất. Có hiện diện của P.aeruginosa với tỷ lệ thấp. Dưới tác động của điều trị, thờ co kéo, SpO₂ và CRP là các marker cải thiện nhanh. Có tương quan thuận giữa hình ảnh Xquang gợi ý khí phế thũng và không tăng BCDNTT máu, giữa nhiễm virus với đồng nhiễm vi khuẩn, nhất là S.pneumoniae và giữa tăng CRP ≥30mg/L với đối kháng sinh trong quá trình điều trị. **Kết luận:** Còn nhiều khoảng trống trong quản lý và điều trị COPD để làm giảm đợt cấp cũng như trong xử trí đợt cấp COPD nhập viện.

SUMMARY

CLINICAL AND PATHOGENIC MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS ON THE HOSPITALISED PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Problems and goals: There are very few studies and in Vietnam there are no studies on the characteristics of pre-exacerbation management and treatment, phenotype and pathogenic microorganisms in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease of non-ICU hospitalization. Research was conducted to identify practical gaps towards reducing exacerbations and increasing efficacy in treatment of COPD exacerbations. **Patients and Methods:** Descriptive, cross-sectional, longitudinal, multicenter studies performed on patients diagnosed with COPD acute exacerbations according to the study protocol, hospitalized for non-ICU treatment. **Results and discussions:** 120 patients were analyzed. The majority of patients were managed, had pulmonary function measurements (73.3%) and followed-up for treatment (75.8%), but the majority still had pre-exacerbation moderate-severe dyspnea. The proportion of patients with frequent exacerbations and hospitalised exacerbations was high. Indication of treatment and follow-up of exacerbations in the emergency room to evaluate and decide hospitalization are unreasonable. There are differences between sites in antibiotic indications (especially the proportion of patients who did not receive an antibiotic and initially combined antibiotics), using long-acting bronchodilators, and inhaled CRS. 95% of treatment cases have good results with an average time of treatment in the hospital is 6.9 days, ranging from 2 to 35 days. Microbiological assay results combining culture and PCR showed that multiple microbial agents is dominant, in over 50% of cases there is a combination of virus with bacteria. The presence of S.pneumoniae, H.influenzae is the most. Presence of P.aeruginosa at a low rate. Under the action of treatment, using respiratory accessory muscles, SpO₂ and CRP are markers of rapid improvement. There is a positive correlation between X-ray images suggesting emphysema and no increase in blood cells, between viral infection with bacterial co-infection, especially S.pneumoniae and between increased CRP ≥30mg / L and antibiotic exchange during treatment. **Conclusion:** There are still the gaps in COPD management and treatment to reduce exacerbations as well as manage COPD exacerbations in hospital.

Từ khóa: Đợt cấp COPD (Acute exacerbation of COPD), Nhiễm trùng hô hấp dưới (Lower respiratory tract infection), Vi sinh gây bệnh (Microbial pathogens).

¹Trường Đại học Y - Dược Cần Thơ

²Tổng hội Y học Việt Nam

³Hội Phổi Việt Nam

⁴Hội Vi sinh lâm sàng Tp. Hồ Chí Minh

⁵Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ

⁶Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch Tp. Hồ Chí Minh

⁷Bệnh viện Nhân Dân Gia Định Tp. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Thành

Email: drthanbkc@gmail.com

Ngày nhận bài: 18.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 29.3.2021

Ngày duyệt bài: 8.4.2021

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là bệnh lý hô hấp phổ biến. Ở phạm vi toàn cầu, tỷ lệ mắc khoảng 10% và đang có tác động tới sức khỏe trên khoảng 380 triệu người, con số này ở Việt Nam khoảng 4 triệu người ở độ tuổi trên 40.

Bệnh nhân COPD thường có nguy cơ đợt cấp (AECOPD). Đợt cấp COPD được định nghĩa là tình trạng nặng lên của triệu chứng hô hấp một cách cấp tính cần thay đổi trị liệu để kiểm soát. Triệu chứng của AECOPD có thể biểu hiện từ nhẹ tới nặng và thậm chí gây tử vong. Có một phân nhóm bệnh nhân có kiểu hình (phenotype) nhiều đợt cấp. AECOPD làm cho tiến trình của COPD xấu đi nhanh, tăng nguy cơ tử vong sớm, chất lượng sống của người bệnh giảm, tăng chi phí điều trị. Đợt cấp COPD chiếm trên 50% tổng chi phí điều trị trong COPD. Hiện nay ở các khoa lâm sàng hô hấp trong bệnh viện, số bệnh nhân đợt cấp COPD chiếm không dưới 30% trên tổng số giường bệnh. Bên cạnh đó, chất lượng quản lý COPD ở giai đoạn ổn định không tốt là một trong nguyên nhân chính dẫn đến nhiều đợt cấp và nhiều đợt cấp nặng nhập viện^(1,2).

Với những tác động tiêu cực như trên, trong tình hình thực tế Việt Nam, AECOPD thực sự rất cần được nghiên cứu, phân tích. Những vấn đề trọng tâm bao gồm: Đặc điểm quản lý và điều trị ở giai đoạn ổn định, đặc điểm bệnh lý đợt cấp, hiệu quả tác động điều trị trong đợt cấp. Trên cơ sở đó, các đề xuất nhằm cải thiện chất lượng điều trị đợt cấp và làm giảm đợt cấp trên bệnh nhân COPD nói chung và trên bệnh nhân COPD kiểu hình nhiều đợt cấp nói riêng là rất cấp thiết.

Nghiên cứu thực hiện với các mục tiêu sau: *i) Xác định đặc điểm quản lý và điều trị của bệnh nhân trước đợt cấp, ii) Xác định đặc điểm bệnh lý theo mức độ nặng và kiểu hình đợt cấp, iii) Đánh giá hiệu quả điều trị đợt cấp quy ước (conventional treatment) và iv) Xác định đặc điểm vi sinh gây bệnh.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu:

- Mô tả, cắt ngang, theo dõi dọc, đa trung tâm, thực hiện ở trong bệnh viện.

- Các site tham gia nghiên cứu: Khoa Hô hấp BVĐKTW Cần Thơ, Khoa Hô hấp BVND Gia định, Khoa Bệnh phổi tắc nghẽn BV Phạm Ngọc Thạch. Xét nghiệm Vi sinh tại Phòng Xét nghiệm Vi sinh Công ty Nam Khoa Biotek.

Bệnh nhân:

- Chẩn đoán COPD dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán COPD của GOLD guideline 2020 và Biên

bản đồng thuận chuyên gia: "GOLD 2019 và quan điểm của Hội Phổi Việt Nam trong thực hành quản lý và điều trị COPD tại Việt Nam" (Hội Phổi Việt Nam 2019). Chẩn đoán đợt cấp COPD theo tiêu chuẩn GOLD 2020 và Biên bản đồng thuận chuyên gia: "Đợt cấp COPD: Từ bản chất tới thực hành" (Tổng Hội Y học Việt Nam 2020).

Chẩn đoán vi sinh gây bệnh: Thực hiện bằng cả 2 phương pháp: Cây đàm thường quy và realtime PCR định lượng trên bệnh phẩm đàm.

Phân tích thống kê: Dựa trên các test phân tích thống kê mô tả (descriptive), phân tích tương quan (correlate, compare means và regression). Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa khi $p < 0,05$. Các phân tích được thực hiện bằng phần mềm SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm bệnh nhân: Có 120 trường hợp từ 3 site vào nghiên cứu. Đặc điểm dân số học của bệnh nhân là không khác nhau giữa các site, chủ yếu là nam giới (chiếm 95%), với tuổi trung bình là 68,3 và đa số (69,2%) là trên 65 tuổi. Hầu hết bệnh nhân đã được quản lý, có đo chức năng hô hấp (CNHH) (73,3%) và được theo dõi điều trị (75,8%).

Có 64,2% bệnh nhân vẫn còn khó thở mức độ trung bình-nặng trước khi vào đợt cấp lần này và 83,9% bệnh nhân có nhiều đợt cấp. Đặc biệt, trung bình có 1,5 đợt cấp cần nhập viện / bệnh nhân trong 12 tháng trước. Lý do nhập viện là khó thở chiếm tuyệt đại đa số (98,3%) và 80% bệnh nhân đến thẳng không qua chuyển tuyến.

Ghi nhận triệu chứng lâm sàng khi vào cấp cứu cho thấy 100% bệnh nhân không giảm tri giác. Số bệnh nhân có mạch ≥ 110 /p chiếm 32,8%, nhịp thở ≥ 30 /p chiếm 5,0% và $SpO_2 < 90\%$ thở khí phòng chiếm 59,2%. Chỉ có 1 (0,8%) bệnh nhân có ghi nhận rung nhĩ.

Ghi nhận ở các điểm cắt có ý nghĩa xác định bản chất viêm do nhiễm trùng như BCĐTT $\geq 11.000/mm^3$, tỷ lệ BCĐNTT/BCLP $\geq 4,5$, CRP ≥ 30 mg/L, tỷ lệ BCAT trên tổng số bạch cầu máu $\geq 2\%$, hình ảnh quang ngực có hay không gợi ý khí phế thũng, cho thấy có sự khác nhau rất rõ giữa các bệnh nhân và giữa các site, thể hiện bằng giá trị cao của SD đối với các trị số trung bình và sự khác biệt về tỷ lệ % giữa các site.

Đặc điểm điều trị cơ bản (kháng sinh, thuốc dẫn phế quản, corticosteroid) có thể nhận định chung là khá tương đồng về đặc điểm có hay không chỉ định thuốc trên từng bệnh nhân và ở cả 3 site. Phân tích cụ thể hơn cho thấy chỉ định kháng sinh, chỉ định corticosteroid dạng khí dung

khác nhau có ý nghĩa giữa các site. Về điều trị, có thể có một số nhận xét khái quát như sau:

- Chỉ định kháng sinh: Trong chỉ định kháng sinh ban đầu, có khoảng 25% số bệnh nhân không sử dụng kháng sinh, 50% số bệnh nhân sử dụng đơn kháng sinh và 25% số bệnh nhân chỉ định kháng sinh kết hợp. Trong chỉ định đơn kháng sinh, kháng sinh nhóm 1 (amoxicillin/kháng betalactamase) là nhiều nhất (chiếm tỷ lệ 30% trên tổng số bệnh nhân), tiếp theo là kháng sinh nhóm 2 (cephalosporin thế hệ II, III) (chiếm tỷ lệ 15,8% trên tổng số bệnh nhân). Mặc dù có sự khác biệt có ý nghĩa trong cách chỉ định kháng sinh giữa các site ở cả hai thời điểm điều trị ban đầu và điều trị sau 72 giờ cho đến kết thúc nhưng tỷ lệ bệnh nhân cần đổi kháng sinh trong quá trình điều trị lại không có sự khác biệt có ý nghĩa.

- Chỉ định thuốc dẫn phế quản: Tuyệt đại đa số (96,7%) bệnh nhân được chỉ định thuốc dẫn phế quản dạng khí dung. Không có trường hợp nào được chỉ định thuốc dẫn phế quản bằng đường MDI qua spacer. Có một tỷ lệ thấp (6,7%) bệnh nhân được chỉ định kết hợp thuốc dẫn phế quản tác dụng dài.

- Chỉ định thuốc corticosteroid: Cũng tuyệt đại đa số bệnh nhân được sử dụng corticosteroid đường tĩnh mạch (82,5%). Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc đường uống thấp (12,5%). Có 30,5% bệnh nhân điều trị corticosteroid dạng khí dung. Hầu như tất cả (35/36 bệnh nhân) sử dụng corticosteroid khí dung đồng thời với sử dụng corticosteroid toàn thân.

- Ngày điều trị trung bình không khác biệt giữa các site, trung bình 6,9 ngày, thấp nhất là 2 ngày, cao nhất là 35 ngày.

Nhìn một cách tổng quát, đợt cấp COPD nhập viện chưa được tiếp cận điều trị theo kiểu hình (phenotype) như nhiều y văn gần đây nhấn mạnh⁽³⁾.

Vi sinh phân lập được cơ bản là phối hợp đa tác nhân (vi khuẩn kết hợp vi khuẩn, vi khuẩn kết hợp virus) với tỷ lệ khoảng từ 60% đến 70%. Trong các vi khuẩn phân lập được, sự hiện diện của S.pneumoniae là nhiều nhất (55.8%), tiếp đến là H.influenzae (25.2%). P.aeruginosa chỉ gặp ở 11.8% các trường hợp.

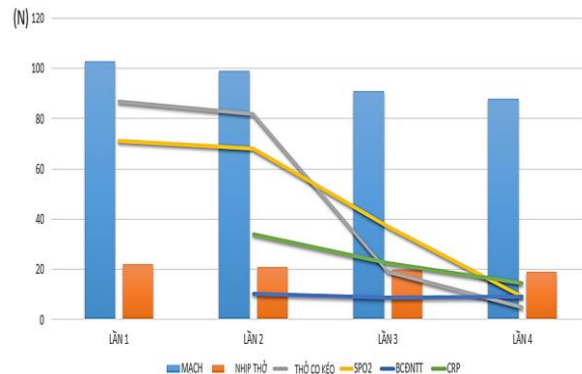
3.2. Diễn biến của các marker lâm sàng và xét nghiệm dưới tác động của điều trị:

Nghiên cứu đã thực hiện ghi nhận các dấu hiệu lâm sàng (mạch, nhịp thở, thở cơ kéo, SpO₂ ở 4 thời điểm: khi vào cấp cứu (lần 1), khi vào khoa (lần 2), trong 72 giờ tại khoa (lần 3) và trong thời gian sau 72 giờ đến khi kết thúc (lần 4). Diễn biến các marker không khác nhau giữa các

site. Mạch và nhịp thở diễn biến chậm. Các marker khác như SpO₂, thở cơ kéo thay đổi nhanh dưới tác động của điều trị. Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính thay đổi chậm, kể cả khi số lượng BCĐNTT tăng $\geq 11.000/mm^3$. CRP là marker giảm ổn định trong theo dõi và nhanh, nhất là với những trường hợp tăng $\geq 30mg/L$ (hình 1).

3.3. Phân tích tương quan giữa một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và kết cục điều trị:

Phân tích kiểu hình đợt cấp COPD trên cơ sở những thông tin có được bằng cách xác định tương quan: i) Giữa các marker cận lâm sàng, ii) Giữa các marker cận lâm sàng và kết quả xét nghiệm vi trùng học, iii) Giữa kết quả vi trùng học với đặc điểm nhiều đợt cấp, iv) Giữa nhiễm virus với đồng nhiễm vi khuẩn, v) Giữa tăng BCAT với nhiễm virus và với ngày điều trị, vi) Giữa các đặc điểm lâm sàng với các kết cục điều trị, và vii) Giữa chỉ định kháng sinh ban đầu với ngày điều trị. Kết quả như sau: Có tương quan thuận có ý nghĩa giữa hình ảnh Xquang ngực gợi ý khí phế thũng với không tăng BCĐNTT $\geq 11.000/mm^3$ khi vào khoa ($p=0,001$). Có tương quan thuận có ý nghĩa giữa đồng nhiễm virus và đồng nhiễm S.pneumoniae ($p=0,03$) và với các vi khuẩn khác nhóm 1 và 3 ($p=0,01$). CRP ở điểm cắt $\geq 30mg/L$ có mối tương quan thuận có ý nghĩa với việc thay đổi điều trị kháng sinh sau 72 giờ điều trị ($p=0,007$). Phân tích thêm cho thấy khi CRP tăng $\geq 30mg/L$ kèm theo tăng tỷ lệ BCĐNTT/BCLP $\geq 4,5$ khả năng đổi kháng sinh tăng với OR 2.86 (CI 95% 1.2-7.2, $p=0,02$).



Hình 1. Diễn biến các marker lâm sàng và cận lâm sàng dưới điều trị

Qua phân tích 120 trường hợp đợt cấp nhập viện không ICU cho thấy hầu hết bệnh nhân đang được quản lý và điều trị chuyên khoa nhưng đa số vẫn còn triệu chứng khó thở mức

độ trung bình-nặng. Tỷ lệ bệnh nhân có nhiều đợt cấp và đợt cấp nhập viện cao. Việc chỉ định điều trị và theo dõi đợt cấp ngay tại phòng cấp cứu để đánh giá và quyết định nhập viện chưa hợp lý (4,5). Có sự khác biệt giữa các site về chỉ định kháng sinh (nhất là tỷ lệ bệnh nhân không điều trị kháng sinh và kết hợp kháng sinh ngay từ đầu), sử dụng thuốc dẫn phế quản tác dụng dài và corticosteroid dạng hít. 95% các trường hợp điều trị có kết quả tốt với thời gian điều trị trung bình trong bệnh viện là 6,9 ngày, dao động từ 2-35 ngày. Xét nghiệm vi sinh kết hợp giữa cấy và PCR cho thấy hình ảnh đa tác nhân

vi sinh là chủ yếu, trên 50% các trường hợp có kết hợp virus với vi khuẩn. Sự hiện diện của *S.pneumoniae*, *H.influenzae* là nhiều nhất. Có hiện diện của *P.aeruginosa* với tỷ lệ thấp. Dưới tác động của điều trị, thở co kéo, SpO₂ và CRP là các marker cải thiện nhanh. Có tương quan thuận giữa hình ảnh Xquang gợi ý khí phế thũng và không tăng BCĐNTT máu, giữa nhiễm virus với đồng nhiễm vi khuẩn, nhất là *S.pneumoniae* và giữa tăng CRP $\geq 30\text{mg/L}$ với đổi kháng sinh trong quá trình điều trị. Trên cơ sở này, nghiên cứu đề xuất sơ đồ xử trí hướng tới giảm đợt cấp và thực hành hợp lý đợt cấp COPD như hình 2.



Hình 2. Sơ đồ thực hành xử trí đợt cấp COPD đến khám cấp cứu tại các bệnh viện

IV. KẾT LUẬN

Trên cơ sở phân tích 120 trường hợp đợt cấp nhập viện không ICU nghiên cứu đã ghi nhận còn nhiều khoảng trống trong quản lý và điều trị COPD để làm giảm đợt cấp cũng như trong xử trí đợt cấp COPD nhập viện.

Minh bạch: Nghiên cứu nhận tài trợ nghiên cứu từ Công ty cổ phần dược phẩm **Imexpharm** và Công ty Nam khoa **Biotek**.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, et al.** Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med.* 1996

Oct;154(4 Pt 1):959-67. Doi: 10.1164/ajrccm.154.4.8887592. PMID: 8887592.

2. **Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, et al.** Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 May;157(5 Pt 1):1418-22. Doi: 10.1164/ajrccm.157.5.9709032. PMID: 9603117.
3. **Aiyuan Zhou, Zijiang Zhou, Yiyang Zhao et al.** The recent advances of phenotypes in acute exacerbations of COPD. *International Journal of COPD* 2017;12 1009–1018
4. **Celli BR, Barnes PJ.** Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1224–38.
5. **Crisafulli et al.** Management of severe acute exacerbations of COPD: an updated narrative review. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* (2018) 13:36