

NGUYÊN NHÂN VI KHUẨN GIAI ĐOẠN ĐẦU VÀ SAU ĐỢT BÙNG PHÁT BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Đỗ Quyết*

TÓM TẮT

Các kết quả nghiên cứu trên 40 bệnh nhân (BN) đợt bùng phát tại Bệnh viện 103 cho thấy: cấy vi khuẩn (VK) đờm khi mới vào viện trong đợt bùng phát dương tính 91,3%, trong đó hai loài VK thường gặp là *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. VK gram dương: 81%, gram âm: 19%. VK dịch rửa phế quản sau đợt bùng phát: tỷ lệ âm tính 76,7%. Các kháng sinh còn khá nhạy cảm với VK đờm gồm: vancomycin, amoxicilin/clavulanic, độ nhạy 92,3%. VK đờm và dịch rửa phế quản kháng nhiều kháng sinh như doxycyclin, amikacin, ciprofloxacin.

* Từ khóa: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; Vi khuẩn.

BACTERIAL INFECTION IN THE FIRST STAGE AND THE END OF EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

SUMMARY

We have studied the bacterial characteristics of exacerbation at the beginning and the end of chronic obstructive pulmonary disease. The obtained results showed that at the beginning of exacerbation, 91.3% of bacterial culture positive of smear sputum, the most frequent agents are Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Gr (+): 81%, Gr (-): 9%. Bacterial culture of bronchoscopic sample at the end of exacerbation: 96.7% negative. Antibiotic drugs still sensible are vancomycin, amoxicilin/clavulanic.

* *Key words: Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Bacterial infection.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đợt bùng phát là một diễn biến tự nhiên trong quá trình của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT), các vấn đề đang được quan tâm gồm: yếu tố nguy cơ, căn nguyên và điều trị có hiệu quả đợt bùng phát nhằm giảm tỷ lệ tử vong, giảm mức độ nặng của BPTNMT sau đợt bùng phát.

Nhiễm khuẩn là một trong những nguyên nhân chủ yếu của đợt bùng phát BPTNMT, việc tìm hiểu đặc điểm VK học, tính nhạy cảm với kháng sinh luôn là vấn đề quan tâm trong điều trị đợt bùng phát BPTNMT. Ngoài ra, nghiên cứu về đặc điểm vi khuẩn ở cuối đợt bùng phát sẽ giúp cho các bác sỹ lâm sàng lựa chọn loại kháng sinh, thời gian điều trị đợt bùng phát có hiệu quả và hạn chế kháng thuốc. Do vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm tìm hiểu đặc điểm VK đợt bùng phát BPTNMT.

* Bệnh viện 103

Phân biện khoa học: PGS. TS. Nguyễn Xuân Triều

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

- 40 BN được chẩn đoán BPTNMT, điều trị tại Khoa Lao và Bệnh phổi, Bệnh viện 103 từ tháng 6 - 2007 đến 6 - 2008.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán BN BPTNMT theo GOLD (2006), đợt bùng phát theo Anthonisen NR (1987), loại trừ BN mắc: hen phế quản, giãn phế quản, viêm mũi dị ứng.

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Nghiên cứu tiến cứu, mô tả.
- + Xác định các loài VK trong đờm tại đợt bùng phát và VK dịch rửa phế quản sau đợt bùng phát BPTNMT.
- + Đánh giá mối liên quan giữa VK phân lập với lâm sàng và công thức bạch cầu trong máu ngoại vi.
- Lấy bệnh phẩm hô hấp:
 - + Cấy đờm định lượng VK trong đợt bùng phát cho 21 BN. Thời điểm lấy đờm khi BN mới vào viện trong đợt bùng phát, đờm lấy vào buổi sáng sớm, sau khi ngủ dậy.
 - + Soi phế quản ống mềm lấy dịch phế quản vào cuối đợt điều trị.
 - + Làm tiêu bản nhuộm gram từ mẫu đờm đã được xử lý để nhận định VK gây bệnh. Cấy bệnh phẩm xác định VK và kháng sinh đồ tại Khoa Vi sinh vật, Bệnh viện 103. Kết quả cấy đờm định lượng khi nồng độ VK > 10⁵/ml, dịch rửa phế quản khi nồng độ VK > 10⁴/ml được coi là dương tính.
- Ngoài ra, nghiên cứu này so sánh đánh giá đặc điểm của VK trong đợt bùng phát BPTNMT theo mức độ nặng của đợt bùng phát, giai đoạn của BPTNMT, liên quan của nhiễm khuẩn phổi phế quản với các triệu chứng lâm sàng, công thức bạch cầu máu ngoại vi và dịch rửa phế quản.
- Xử lý số liệu dựa trên phương pháp thống kê y học.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.

- Nhóm tuổi gặp nhiều nhất 70 - 79. Nam 83,8%, nữ 17,5%. BN hút thuốc lá 79%, trong đó tỷ lệ nam hút thuốc 100%, số BN hút thuốc lá > 20 năm chiếm 80%. 52,5% BN mắc bệnh từ 6 - 10 năm. BN mắc bệnh > 10 năm chiếm 17,5%.

Bảng 1: Mối liên quan giữa mức độ và giai đoạn bùng phát.

MỨC ĐỘ GIAI ĐOẠN	NHẸ		TRUNG BÌNH		NẶNG		TỔNG	
	n	%	n	%	n	%	n	%
II	2	66,6	4	15,3	0		6	15,0
III	1	33,3	22	84,6	5	50,0	28	70,0
IV			0		6	54,5	6	15,0
Tổng cộng	3	7,9	26	65,0	11	27,1	40	100,0

Chủ yếu gặp BN mức độ trung bình ở giai đoạn III (84,6%), mức độ nặng ở giai đoạn IV: 54,5%.

*** Đặc điểm X quang phổi:**

Mờ thâm nhiễm mới ở phổi: 16 BN (40,0%); hội chứng khí phế thũng: 26 BN (65%); hội chứng phế quản: 33 BN (82,5%); hội chứng mạch máu: 16 BN (40,0%); hình ảnh phổi bản: 22 BN (55,5%).

*** Kết quả cấy bệnh phẩm đờm khi mới vào viện:**

Số lượng mọc VK: 21/23 (91,3%); *Moraxella catarrhalis*: 3 (14,3%); *Staphylococcus.aureus*: 2 (8,0%); *Enterbacteriaceac*: 1 (4,0%); *Streptococcus pneumoniae*: 16 (69,5%); *Enterococcus*: 1 (4,0%).

*** Kết quả cấy dịch phế quản sau đợt bùng phát:**

Số mẫu không mọc VK: 23 (76,6%); số mẫu mọc VK: 7 BN (23,3%); *Streptococcus.pneumoniae*: 7 BN (23,3%).

Bảng 2: Phân nhóm VK trong đờm, dịch rửa phế quản.

NHÓM VK	ĐỜM (n = 21)		DỊCH RỬA PHẾ QUẢN (n = 30)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Gram âm	4	19,0	0	
Gram dương	17	81,0	7	23,3
Tổng	21	100	7	23,3

Trong dịch rửa phế quản, chủng VK thuộc nhóm gram dương là 7/30 chiếm 23,3%.

Bảng 3: Tình trạng VK đờm dương tính khi bắt đầu đợt bùng phát so với công thức bạch cầu máu ngoại vi.

SỐ LƯỢNG BẠCH CẦU MÁU NGOẠI VI	VK TRONG CÁC MẪU ĐỜM	
	Số lượng (n = 23)	Tỷ lệ (%)
$> 10 \times 10^9/l$	7	30,4
$> 7,5-10 \times 10^9/l$	11	47,8
$\leq 7,5 \times 10^9/l$	5	21,8
Cộng	23	100,0

VK đờm dương tính chủ yếu khi bạch cầu máu ngoại vi $> 7,5 \times 10^9/l$.

Bảng 4: Tình trạng VK dịch rửa phế quản dương tính cuối đợt bùng phát so với công thức bạch cầu máu ngoại vi.

MỨC BẠCH CẦU	VK TRONG CÁC MẪU DỊCH PHẾ QUẢN				TỔNG SỐ	
	Âm tính		Dương tính			
	n = 23	%	n = 7	%	n = 30	%
$> 10 \times 10^9/l$	10	43,4	4	57,0	14	46,6
$>7,5 - 10 \times 10^9/l$	11	47,8	2	28,0	13	43,3
$\leq 7,5 - \times 10^9/l$	2	0,86	1	14,2	3	10,0
Cộng	23	76,6	7	23,3	30	100

Tình trạng nhiễm khuẩn cuối đợt bùng phát ở dịch rửa phế quản có số lượng VK ở mức bạch cầu $> 10 \times 10^9/l$ chiếm 57,0%.

*** Kết quả các tế bào viêm trong dịch rửa phế quản cuối đợt bùng phát (n = 30):**

Neutrophil (N): $51,7 \pm 14,5$; lymphocyte (L): $34,7 \pm 13,1$; eosinnophil (E): $1,4 \pm 1,1$; đại thực bào (ĐTĐB): $12,2 \pm 9,7$.

Bảng 5: Kết quả làm kháng sinh đồ đờm của VK *streptococcus pneumoniae*.

KHÁNG SINH	SỐ MẪU	NHAY (S)		ỨC CHẾ (I)		KHÁNG (R)	
		n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Amo + clavulanic	13	12	92,3	1			
Cefuroxime	6	2	33,3	2	33,3	2	33,3
Ceftriaxone	6			3	50,0	3	50,0
Cefotaxime	12	2	16,7	5	41,7	5	41,7
Cefepime	8	6	75,0	2	25,0		
Trime+ sulfa	2	1	50,0			1	50,0
Amikacine	12	2	16,7			10	83,3
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Ofloxacin	5	2	40,0	1	20,0	2	40,0
vancomycin	8	6	75,0	2	25,0		
Erythromycin	3	3					
Azithromycin	8	3	37,5				
Doxycycline	7			1	14,3	6	85,7
Ciprofloxacin	13	1	7,7	2	15,4	10	76,9

Bảng 6: Kết quả làm kháng sinh đồ đờm của VK *Moraxella catarrhalis*.

KHÁNG SINH	SỐ MẪU	NHAY (S)		ỨC CHẾ (I)		KHÁNG (R)	
		n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Amo + clavulanic	3/3	3	100				
Cefuroxime	1/3					1	33,3
Ceftriaxone	2/3			2	66,6		
Cefotaxime	1/3					1	33,3
Cefepime	2/3			1	33,3	1	33,3
Trime+ sulfa							
Amikacine	1/3			1	33,3		
Ofloxacin	1/3					1	33,3
vancomycin	2/3	2	66,6				
Erythromycin							
Azithromycin	1/3	1	33,3				
Doxycycline	2/3					2	66,6
Ciprofloxacin	3/3					3	100

BÀN LUẬN

Với 23 BN cấy đờm, kết quả cấy đờm dương tính chiếm 91,3%, trong đó *Streptococcus*.

pneumoniae là 69,5%, *Moraxella. carrtahalís* 14,3%, *Staphylococcus. aureus* 8,0%. Kết quả này cao hơn tác giả nước ngoài và tương tự với các tác giả trong nước. Nguyễn Thanh Hồi (2003) cấy đờm 38 BN cho tỷ lệ dương tính 78,9%. Nguyễn Thị Ngọc Bích (2007): (10/17) 58,8%. Hoàng Thủy (2007): 81,25%, tỷ lệ cấy đờm dương tính là 92,6%. Theo một số tác giả nước ngoài: nhiễm khuẩn chiếm > 60% nguyên nhân đợt bùng phát, chủ yếu là VK *Streptococcus. pneumoniae*, *Staphylococcus.aureus*, *Enterococcus* chiếm 84%, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacteriaceac* chiếm 14,28%. Nghiên cứu của chúng tôi không gặp *Heamophilus influenza*, có thể do đối tượng trong nghiên cứu này còn ít và chủ yếu là BN cao tuổi, đợt bùng phát nặng đã điều trị kháng sinh tại cộng đồng trước khi vào viện.

Các nghiên cứu gần về VK trong đợt bùng phát BPTNMT cho thấy tần suất VK khác nhau như Nguyễn Minh Hải (2006) hay gặp nhất là *M.catarrhalis* 51,6%, *Klebsiella pneumoniae* 17,5%, Hoàng Thủy (2007) gặp VK *S.pneumoniae*: 50% *M.catarrhalis*: 30,75%, *Staphylococcus.aureus*: 3,83% *Enterobacteriaceac*: 3,85%, Nguyễn Thị Ngọc Bích (2007) gặp VK đờm phân lập chủ yếu là *Klepsilla*: 21,9%, *Acinetobacter*: 14,6%, *E. coli* và *Enterobacter* đều chiếm tỷ lệ 10,9%. Nhóm trực khuẩn này đang được quan tâm đặc biệt do các chủng *Klepsilla*, *Enterobacter*, *E. coli* có những đột biến từ gen sản xuất beta-lactamase kinh điển, làm cho chúng có khả năng đề kháng với kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3 và 4.

Kết quả cấy dịch rửa phế quản cho thấy: không mọc VK 76,7%, số VK dương tính chiếm 23,3%. So với kết quả VK dương tính của đờm đầu đợt bùng phát và VK trong dịch rửa phế quản cuối đợt bùng phát chúng tôi điều trị kháng sinh trong đợt bùng phát đã có hiệu quả hạn chế sự phát triển của VK trong BPTNMT.

Trong 30 BN soi phế quản, 23 mẫu cấy khuẩn dịch rửa âm tính, đối chiếu các triệu chứng lâm sàng, những BN này ổn định (không ho khạc đờm, không sốt, phổi hết ran). 7 BN cấy khuẩn dịch rửa dương tính, các triệu chứng lâm sàng biểu hiện: sốt nhẹ 37 - 38 độ, ho khạc đờm đục số lượng ít, phổi còn ít ran ẩm, ran nổ, bạch cầu máu ngoại vi > 7,5 x 10⁹/l. Do vậy, nên dùng thêm một đợt kháng sinh để triệu chứng lâm sàng ổn định hơn.

Kết quả soi và rửa phế quản cho 30 BN thấy: tỷ lệ bạch cầu trong dịch rửa phế quản: neutrophil 51,7 ± 14,5% lymphocyte 34,7 ± 13,1%, đại thực bào 12,2 ± 9,7% eosinophil 1,4 ± 1,1%.

Theo Rutgers (2000): neutrophil là tế bào chiếm ưu thế ở đờm của BN BPTNMT (77,3%). Rennrd S I. Barner P.J (2003): tăng tỷ lệ phần trăm neutrophil ở BN BPTNMT nặng.

Tỷ lệ VK gram dương chủ yếu là *Streptococcus.pneumoniae* nhạy cảm với kháng sinh amociclin/clavulanic là 92,3%, vancomicin, cefepime 75%, trime + sulpa 50%, ofloxacin 40%. Nhóm amociclin/clavulanic và vancomicin còn khá nhạy cảm với VK, tỷ lệ kháng là 0%, tỷ lệ nhạy 92,3%. Nhóm kháng sinh bị kháng cao nhất với VK là doxycyclin, ciprofloxacin, ceftriaxone (40 - 85,7%). Nguyễn Văn Thành (2004) gặp tỷ lệ kháng thuốc của *Streptococcus.pneumoniae* với ciprofloxacin 50%, Ggfloracin 44,4%, terofloxacin 34,8%. Theo khuyến cáo của AST (2001): “Điều trị theo kinh nghiệm nên hướng tới cầu khuẩn Gram dương dựa trên các beta-lactamase, nhất là các beta-lactamase phổ rộng”.

Kết quả kháng sinh đồ dịch rửa phế quản với VK *Streptococcus.pneumoniae*: nhạy cảm với kháng sinh amociclin/clavulanic 6/6 (100%), cefepime 1/3 và kháng với cefuroxime 3/2, cefotaxim 5/6; ciprofloxacin 4/5 (80%) và VK kháng hoàn toàn với doxycyclin là 100%. Như vậy, kết quả kháng sinh đồ đờm và dịch rửa phế quản của chúng tôi không khác biệt về mức độ nhạy và kháng của chủng VK.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu những BN đầu và sau đợt bùng phát của BPTNMT tại Khoa Lao và Bệnh phổi, Bệnh viện 103 từ tháng 6 - 2007 đến 6 - 2008 chúng tôi rút ra một số kết luận

sau:

+ Cây VK đờm khi mới vào viện trong đợt bùng phát dương tính 91,3%, trong đó 2 loài VK thường gặp là *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*. VK gram dương: 81%, gram âm: 19,3%.

+ VK dịch rửa phế quản sau đợt bùng phát: tỷ lệ âm tính cao (76,7%), VK dương tính: 7/30 (23,3%).

+ Các kháng sinh còn khá nhạy cảm với VK đờm gồm: vancomycin, amoxicilin/ clavulanic độ nhạy 92,3%.

+ Các VK đờm và dịch rửa phế quản kháng nhiều kháng sinh như doxycyclin, amikacin, ciprofloxacin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Ngọc Bích. Nghiên cứu giá trị của phương pháp cấy đờm tìm VK trong chẩn đoán nguyên nhân nhiễm khuẩn hô hấp. Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ chuyên khoa II. HVQY. 2007.

2. Ngô Quý Châu. Tình hình chẩn đoán và điều trị BPTNMT tại Khoa Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai trong 5 năm (1996 - 2000). Thông tin Y học lâm sàng. Nhà xuất bản Y học. 2002, tr. 50-57.

3. Nguyễn Minh Hải, Nguyễn Đình Tiến. Nghiên cứu căn nguyên VK trong đờm và tính nhạy cảm kháng sinh của chúng trong đợt bùng phát của COPD. Tạp chí y học lâm sàng 108. tháng 2/2007.

4. Nguyễn Thanh Hải. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và VK học mắc phải ở cộng đồng do VK hiếu khí điều trị tại Khoa Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai. Luận văn Bác sỹ nội trú bệnh viện. Đại học Y Hà Nội. 2003.

5. Nguyễn Văn Thành. Đặc điểm lâm sàng và VK gây bệnh viêm phổi cấp tính ở người lớn điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Cần Thơ. Luận án Tiến sỹ Y học. HVQY. 2004.

6. Hoàng Thủy. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và cấy khuẩn đờm định lượng VK trong đợt bùng phát BPTNMT. Luận văn Thạc sỹ Y học. HVQY. 2007.

7. Đỗ Quyết, Mai Xuân Khấn. Một số kết quả về hình ảnh nội soi hệ thống khí phế quản và tế bào học dịch rửa phế quản, phế nang người trưởng thành khoẻ mạnh Việt Nam. Báo cáo khoa học hội nghị toàn quốc. 2005.

8. Barnes PJ. Future therapies, asthma and COPD basis mechanism and Clinical management. Academicpress. Amsteram. 2002.

9. O Shaughnessy T.C., Ansari T.W., Barnes N.C., Jeffery P.K. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8 + T lymphocytes FEV₁^{ml}. Am J Resp. 1997.

10. Léophonte. Pneumonies acquises en milieu extra - Hospitalier. Infestions des voies respiratoires hautes et basses. Pneumologie. Pari, Epitera PIL. 1996, pp.215-225.