

Chúng tôi cho rằng hạn chế của nghiên cứu này là không có nhóm đối chứng, do đó không thể so sánh nhóm bệnh nhân ERAS với bệnh nhân được chăm sóc truyền thống do dữ liệu không đồng nhất. Thời gian nghiên cứu ngắn, trùng với thời điểm đại dịch COVID-19 nên số lượng bệnh nhân chưa nhiều. Những bệnh nhân có chỉ định mổ mở đã bị loại ra, do đó làm giảm cỡ mẫu và ảnh hưởng đến kết luận về vai trò của phẫu thuật nội soi trong hướng dẫn ERAS. Lý do đưa ra là vì kỹ thuật mổ nội soi có thể dễ dàng tiêu chuẩn hóa, chúng tôi cũng lựa chọn những bệnh nhân được phẫu thuật bởi cùng một nhóm phẫu thuật viên để hạn chế sai số liên quan đến phẫu thuật, từ đó tạo cơ sở chắc chắn hơn về vai trò của ERAS đối với hồi phục sau phẫu thuật. Hơn nữa, khó so sánh chính xác nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu của tác giả khác do có sự khác biệt về số lượng và định nghĩa của một số can thiệp ERAS.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tăng cường hồi phục sau phẫu thuật (ERAS) lồng ngực được thực hiện trên 32 bệnh nhân phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi tại bệnh viện K. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng sự tuân thủ tổng thể các can thiệp ERAS là quan trọng đối với bệnh nhân phẫu thuật cắt thùy phổi nội soi. Tăng sự tuân thủ có liên quan đến giảm số ngày nằm viện và giảm biến chứng sau mổ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fearon KCH, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, et al.** Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr Edinb*

Scotl. 2005;24(3):466-477. doi:10.1016/j.clnu.2005.02.002

2. **Fiore JF, Bejjani J, Conrad K, et al.** Systematic review of the influence of enhanced recovery pathways in elective lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(3):708-715.e6. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.09.112
3. **Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, et al.** Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(1):91-115. doi:10.1093/ejcts/ezy301
4. **Rogers LJ, Bleetman D, Messenger DE, et al.** The impact of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol compliance on morbidity from resection for primary lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(4):1843-1852. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.10.151
5. **Nguyễn Văn Lợi.** Ứng dụng phẫu thuật nội soi lồng ngực trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I đến IIA [Luận án tiến sỹ y học], Đại học Y Hà Nội; 2021
6. **Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, et al.** Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2016;49(2):602-609. doi:10.1093/ejcts/ezv154
7. **Yamamoto K, Ohsumi A, Kojima F, et al.** Long-term survival after video-assisted thoracic surgery lobectomy for primary lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(2): 353-359. doi: 10.1016/j.athoracsur. 2009. 10. 034
8. **Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database:** the surgical management of primary lung tumors. <https://read.qxmd.com/read/18242243/data-from-the-society-of-thoracic-surgeons-general-thoracic-surgery-database-the-surgical-management-of-primary-lung-tumors>. Accessed September 12, 2022.

## VAI TRÒ CỦA MULTIPLEX REALTIME PCR TRONG THEO DÕI ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI LIÊN QUAN THỞ MÁY

Đinh Thị Thu Hương<sup>1</sup>, Đỗ Ngọc Sơn<sup>2</sup>, Bùi Vũ Huy<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Phân tích vai trò của multiplex realtime PCR (phát hiện 5 loại vi khuẩn gây bệnh) theo dõi điều

trị viêm phổi liên quan thở máy (VPLQTM). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 242 bệnh nhân (BN)  $\geq$  18 tuổi nghi ngờ VPLQTM được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm chứng nuôi cấy đờm, dịch phế quản như thường quy; nhóm nghiên cứu thực hiện thêm multiplex realtime PCR. **Kết quả:** Tỷ lệ sử dụng kháng sinh phù hợp ở nhóm nghiên cứu 89/121 (73,6%) BN, nhóm chứng 59/121 (48,8%) BN với  $p < 0,05$ . Thời gian thở máy, thời gian điều trị tại khoa hồi sức tích cực, thời gian nằm viện ở nhóm nghiên cứu thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ tử vong chung ở nhóm nghiên cứu là 42/121 (34,7%) BN, nhóm chứng là 59/121 (48,8%) BN với  $p = 0,022$ . Không có sự

<sup>1</sup>Bệnh viện Thanh Nhàn

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch mai

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Hà nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Ngọc Sơn

Email: sonngocdo@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.12.2022

Ngày duyệt bài: 26.12.2022

khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tử vong do VPLQTM ở nhóm nghiên cứu 26/121 (21,5%) BN và nhóm chứng 36/121 (39,8%) BN với  $p=0,141$ . Cần phải áp dụng multiplex realtime PCR cho ít nhất 6 BN để làm giảm một BN tử vong do VPLQTM. **Kết luận:** Khi sử dụng kết quả multiplex realtime PCR để điều trị VPLQTM sẽ làm tăng sử dụng kháng sinh phù hợp; giảm thời gian thở máy- thời gian điều trị tại khoa Hồi sức- thời gian nằm viện.

**Từ khóa:** Viêm phổi liên quan thở máy, multiplex realtime PCR

## SUMMARY

### ROLE OF MULTIPLEX REAL-TIME PCR IN MONITORING TREATMENT OF VENTILATION ASSOCIATED PNEUMONIA

**Objective:** To analyze the role of multiplex real-time PCR in monitoring treatment of ventilator associated pneumonia (VAP). **Patients and methods:** 242 patients  $\geq 18$  years with suspected VAP were randomly divided into 2 groups: control group in whom sputum routine culture, routine bronchial fluid was carried out as usual and study group in whom multiplex real-time PCR was performed to guide the antibiotic treatment. **Results:** The rate of appropriate antibiotic used in the study group was 89/121 (73.6%) patients, control group 59/121 (48.8%) patients with  $p < 0.05$ . The duration of mechanical ventilation; the length in ICU stay and the length of hospital stay in study group shorter than that in control group with statistically significant ( $p < 0.05$ ). The overall mortality rate in the study group was 42/121 (34.7%) patients, the control group was 59/121 (48.8%) patients with  $p=0.022$ . There was no statistically significant difference in mortality due to VAP in the study group 26/121 (21.5%) patients and in the control group 36/121 (39.8%) patients with  $p=0.141$ . It is necessary to apply multiplex realtime PCR to at least 6 patients to reduce one patient's death due to VAP. **Conclusions:** Using multiplex real-time PCR results to treat VAP increase the use of appropriate antibiotics; reduce length in ICU stay and the length of hospital stay.

**Keyword:** Ventilation associated pneumonia, multiplex real-time PCR

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị viêm phổi liên quan thở máy (VPLQTM) thì cơ bản là sử dụng kháng sinh, việc sử dụng kháng sinh phải càng sớm càng tốt, đặc biệt nếu có sốc nhiễm khuẩn, để cải thiện tiên lượng người bệnh, rút ngắn thời gian thở máy. Mặt khác, việc định hướng vi khuẩn, lựa chọn kháng sinh cũng ảnh hưởng không nhỏ đến kết quả điều trị, nếu sử dụng kháng sinh không phù hợp có thể kéo dài thời gian điều trị và thậm chí tăng tỷ lệ tử vong lên gấp đôi<sup>1</sup>. Multiplex realtime PCR có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, nó chỉ đòi hỏi từ 4- 6 giờ là đã có thể biết tương đối chính xác căn nguyên gây bệnh giúp bác sỹ lâm sàng có thể định hướng sử dụng kháng sinh sớm, phù hợp

nhưng vai trò của kỹ thuật này trong việc theo dõi và điều trị VPLQTM đến đâu thì chưa có nghiên cứu nào ở Việt nam thực hiện<sup>1</sup>. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: "*Phân tích vai trò của multiplex realtime PCR theo dõi điều trị viêm phổi liên quan thở máy*".

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng và địa điểm nghiên cứu:

#### 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu:

**\*Tiêu chuẩn chọn:** - Bệnh nhân (BN)  $\geq 18$  tuổi và lâm sàng nghi ngờ VPLQTM theo tiêu chuẩn của Trung tâm kiểm soát dịch bệnh Hoa Kỳ CDC năm 2018<sup>2</sup>.

- BN hoặc gia đình đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.

#### \*Tiêu chuẩn loại trừ:

- BN tử vong trong vòng 48 giờ sau nhập viện hoặc sau khi đặt NKQ thở máy.

- BN hoặc gia đình không đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán VPLQTM của CDC 2018<sup>3</sup>: BN được đặt NKQ (MKQ) thở máy  $\geq 48$  giờ và có các triệu chứng sau:

#### ❖ Lâm sàng:

✓ Ít nhất có một triệu chứng sau:

- Sốt ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) không có nguyên nhân khác.

- Giảm bạch cầu ( $\leq 4000/\text{mm}^3$ ) hoặc tăng bạch cầu ( $\geq 12000/\text{mm}^3$ )

- Thay đổi tình trạng ý thức ở người  $\geq 70$  tuổi mà không tìm được bất cứ nguyên nhân nào khác.

✓ Và ít nhất có hai triệu chứng sau:

- Xuất hiện đờm mủ mới hoặc thay đổi tính chất đờm, tăng số lượng đờm hoặc tăng số lần phải hút đờm.

- Xuất hiện ho khởi phát mới hoặc ho nặng hơn, khó thở, hoặc thở nhanh.

- Nghe thấy ran ở phổi hoặc ran phế quản.

- Độ bão hòa oxy giảm;  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240$  giảm; nhu cầu oxy tăng hoặc tăng phụ thuộc máy thở.

❖ **Hình ảnh X-quang:** Có từ 2 phim X-quang lồng ngực trở lên, hoặc chỉ cần 1 phim nếu BN có các bệnh nền ở phổi hoặc tim với ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn sau:

- Thâm nhiễm mới hoặc thâm nhiễm tiến triển và hằng định.

- Tổn thương đồng đặc.

- Tổn thương hang..

**2.1.2. Địa điểm nghiên cứu:** Khoa Hồi sức tích cực BV Thanh nhàn và khoa Cấp cứu A9 BV Bạch mai.

**2.1.3. Thời gian nghiên cứu:** từ tháng 8/2018 đến tháng 02/2021.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:**

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:**

- Nghiên cứu can thiệp, tiến cứu, có so sánh nhóm chứng.

- BN được chia ngẫu nhiên chia thành 2 nhóm:

o Nhóm nghiên cứu: được thực hiện kỹ thuật multiplex realtime PCR đối với các vi khuẩn (VK) gây bệnh thường gặp trên bệnh phẩm đờm, dịch khí phế quản: Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus.

o Nhóm chứng: không thực hiện kỹ thuật multiplex realtime PCR.

- BN cả 2 nhóm là những BN có triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng nghi ngờ VPLQTM đều được lấy đờm, dịch phế quản ngay để nuôi cấy VK thường quy (với nhóm nghiên cứu được thực hiện thêm multiplex realtime PCR).

- Cỡ mẫu nghiên cứu: Sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho 2 tỷ lệ:

$$n = \frac{(z_{\alpha/2}\sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)})^2}{\Delta^2}$$

Trong đó:

o n số bệnh nhân của mỗi nhóm nghiên cứu.

o  $z_{\alpha/2}$  là trị số z của phân phối chuẩn cho xác suất  $\alpha/2$  ( $\alpha = 0,05$  thì  $z_{\alpha/2} = 1,96$ ).

o  $z_{\beta}$  là trị số z của phân phối chuẩn cho xác suất  $\beta$  ( $\beta = 0,02$  thì  $z_{\beta} = 0,842$ ).

o  $p_2$  là tỷ lệ tử vong do VPLQTM đã được nghiên cứu. Theo các nghiên cứu trong và ngoài nước đến thời điểm hiện tại chúng tôi ước lượng

tỷ lệ này là  $p_2 = 0,35^4$ .

o  $p_1$  là tỷ lệ tử vong do VPLQTM ở nhóm nghiên cứu mà nghiên cứu mong muốn. Chúng tôi mong muốn giảm được tỷ lệ tử vong ở nhóm BN này sau can thiệp 17% ( $p_1 = 0,18$ )<sup>5</sup>.

o  $\Delta$  hiệu số của  $p_2$  và  $p_1$

Từ đó, chúng tôi tính được cỡ mẫu nhỏ nhất cho mỗi nhóm trong nghiên cứu là  $n \approx 105$  BN.

**2.2.2. Tiêu chí đánh giá của nghiên cứu:**

Phân tích vai trò của multiplex realtime PCR theo dõi điều trị viêm phổi liên quan thở máy

- So sánh sử dụng kháng sinh phù hợp giữa hai nhóm nghiên cứu

- So sánh thời gian thở máy, thời gian nằm khoa Hồi sức tích cực, thời gian nằm viện ở cả hai nhóm nghiên cứu.

- So sánh tỷ lệ tử vong chung, tỷ lệ tử vong do VPLQTM.

- Đánh giá hiệu quả điều trị bằng các chỉ số giảm nguy cơ tương đối RRR, giảm nguy cơ tuyệt đối ARR, số BN cần sử dụng kỹ thuật multiplex realtime PCR (NNT) để giảm một BN tử vong do VPLQTM.

**2.2.3. Vật liệu và trang thiết bị cần thiết:**

\**Vật liệu nghiên cứu:* Bệnh phẩm: đờm, dịch phế quản được bảo quản lạnh và vận chuyển ngay tới phòng xét nghiệm. Mẫu được xử lý tách chiết DNA sau khi nhận được và bảo quản ở -20°C trong khi chờ đợi chuẩn bị các thành phần của hỗn hợp realtime PCR. Mỗi mẫu được xử lý và thực hiện đảm bảo thời gian trả lời kết quả từ 3- 5 giờ.

**Bảng 2.1. Trình tự Primer-Probe sử dụng trong nghiên cứu**

Chủng mục tiêu	Tên	Trình tự (5'->3')	Chiều dài	Tm	GC%
E. coli	yccT-F	ATCGTGACCACCTTGATT	18	53.37	44.44
	yccT-R	TACCAGAAGATCGACATC	18	50.30	44.44
	yccR-P	CATTATGTTTGCCGGTATCCGTTT	24	56	41.7
K. pneumoniae	gltA-F	AGGCCGAATATGACGAAT	18	53.34	44.44
	gltA-R	GGTGATCTGCTCATGAA	17	50.68	47.06
	gltA-P	ACTACCGTCACCCGCCACA	19	61.4	63.2
P. aeruginosa	gyrB-F	CCTGACCATCCGTCGCCACAAC	22	65.88	63.64
	gyrB-R	CGCAGCAGGATGCCGACGCC	20	69.08	75.00
	gyrB-P	CCGTGGTGGTAGACCTGTTCCCAGACC	27	65.5	63.00
A. baumannii	bla <sub>OXA-51</sub> F primer	GAAGTGAAGCGTGTTGGTTATG	22	55.0	45.00
	bla <sub>OXA-51</sub> R primer	GCCTCTTGCTGAGGAGTAAT	20	55.0	50.00
	bla <sub>OXA-51</sub> Probe	GCCTCTTGCTGAGGAGTAAT	20	54.3	50
Staphylococci	tufSA-F	AAACAACGTACTGGTGTAGAAATG	26	53.8	34.6
	tufSA-R	AGTACGGAAATAGAATTGTG	20	47.3	35

	tufSA-P	TCCGTAAATTATTAGACTACGCTGAAGC	28	56.5	39.3
S. aureus	nuc-F	CATCCTAAAAAAGGTGTAGAGA	22	49.7	36.4
	nuc-R	TTCAATTTTTMTTTCATTTTCTACCA	26	51.6	25
	nuc-P	TTTTTCGTAATGCACTTGCTTCAGGACCA	29	60.7	41.4
Kháng methicillin	mecA-F	GGCAATATTAMCGCACCTCA	20	54.1	47.5
	mecA-R	GTCTGCCASTTTCTCCTTGT	20	54.9	50
	mecA-P	AGATCTTATGCAAACCTTAATTGGCAAATCC	30	56.5	33.3

**Bảng 2.2. Trình tự các amplicon được sử dụng trong nghiên cứu**

STT	Tên	Trình tự primer	Size (bp)
1	yccT	5'- GTTGG CATGG CGGCG CGCGT CTTTG CAGCG TACCA GAAGA TCGAC ATCGG TTGAA AGCCG CAGCG TGGTG GCAAA AACGG ATACC GGCAA ACATA ATGCA ATCAA GGTGG TCACG ATAGT GCGCA TGA CTGGA A - 3'	137
2	glytA	5'- AAGCG GAGCC GCGCG CAAAG ACAAG CCGGC GACGT CCTTA TAGGC CGAAT ATGAC GAATT CAAAA CTACC GTCAC CCGCC ACACC ATGAT TCATG AGCAG ATCAC CCCGG TGTTG ATGGC ATGGC GCCAG TTTA TCA -3'	138
3	GryB	5'- TTTAT CAAGA TTTAG CTCGT CGTAT TGGAC TTGAA CTCAT GTCTA ATGGC GCCAG TTTAT CATACT ATAAC CTGAC CATCC GTCGC CACAA CAAGG TCTGG GAACA GGTCT ACCAC CACGG CGTTC CGCAG TTCCC ACTGC GCGAA GTGGG CGAGA CCGAT GGCTC CCGCA CCGAA GTTCA CTTCA AGCCG TCCC GGAGA CCTTC AGCAA CATCC ACTTC AGTTG GGACA TCCTG GCCAA GCGCA TCCGC GAGCT GTCCT TCCTC AACTC CCGCG TCGGC ATCCT GCTGC GAGTG GCGAT GACTC TGGAA-3'	310
4	blaOXA-51	5'- TTTAT CAAGA TTTAG CTCGT CGTAT TGGAC TTGAA CTCAT GTCTA AGGAA GTGAA GCGTG TTGGT TATGG CAATG CAGAT ATCGG TACCC AAGTC GATAA TTTTT GGCTG TTGGG TCCTT TAAAA ATTAC TCCTC AGCAA GAGGC ACAG CT -3'	152
5	Nuc_mecA	5'- AACA AAGC ATCC TAAA AAAG GTGT AGAG AAAT ATGG TCCT GAAG CAAG TGCA TTTA CGAA AAAA ATGG TAGA AAAT GCAA AGAA AATT GAAG TCGA GTCC AACG TGAT TGCA GCGA TAAT AGAA GCTA TCCA CAAA CGAA TTTC GCAG TGTC CACC TCAG AAAC ACGC CCAG TATT GACT GGTG TGAA CTAA TAAT GGCA ATAT TAAC GCAC CTCA CTTA TTAA AAGA CACG AAAA ACAA AGTT TGGA AGAA AAAT ATTA TTTC CAAA GAAA ATAT CAAT CTAT TAAC TGAT GGTA TGCA ACAA GTCG TAAA TAAA ACAC ATAA AGAA GATA TTTA TAGA TCTT ATGC AAAC TTAA TTGG CAAA TCCG GTAC TGCA GAAC TCAA AATG AAAC AAGG AGAA ACTG GCAG ACAA ATT -3'	415

**\*Thiết bị nghiên cứu, dụng cụ, vật tư tiêu hao:** như một phòng sinh học phân tử bình thường.

- Ngoài ra, còn một số thiết bị để sử dụng cho quy trình lấy bệnh phẩm (đờm, dịch phế quản), kỹ thuật nuôi cấy VK thường quy có phổ biến ở hầu hết các bệnh viện.

**2.3. Quy trình nghiên cứu:** BN sau khi nhập viện và/hoặc đặt nội khí quản, thở máy ≥ 48 giờ lâm sàng nghi ngờ có VPLQTM:

- Thăm khám phát hiện các triệu chứng lâm sàng: Ho, sốt, khó thở, khạc đờm mù hoặc tăng số lượng đờm, nghe phổi có thể thấy ran ẩm, tiếng thổi ống...

- Thực hiện các xét nghiệm cơ bản: tế bào máu ngoại vi, chức năng gan thận, khí máu động

mạch đánh, chụp XQuang ngực thường qui, chụp CT Scanner ngực nếu cần thiết...

Các BN đủ tiêu chuẩn và đồng ý sẽ được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm nghiên cứu:

**\* Nhóm nghiên cứu:**

**Lần 1:** BN sẽ được lấy đờm, dịch hút khí quản hoặc dịch rửa phế quản phế nang thực hiện đồng thời:

+ Nuôi cấy định lượng VK và kháng sinh đồ thường qui.

+ Và kỹ thuật multiplex realtime PCR xác định 5 loại VK gây bệnh: Acinetobacter baumannii, Klebsiella pneumonia, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Staphylococcus aureus.

✓ Khi có kết quả multiplex realtime PCR (3-7 giờ) phù hợp với lâm sàng BN sẽ được điều trị

theo phác đồ dựa theo kết quả multiplex realtime PCR cho đến khi có kết quả nuôi cấy.

✓ Khi có kết quả nuôi cấy và kháng sinh đồ (2-4 ngày):

+ Giữ nguyên phác đồ kháng sinh đang sử dụng (nếu kết quả nuôi cấy VK và kháng sinh đồ phù hợp với kết quả multiplex realtime PCR đang áp dụng điều trị).

+ Điều chỉnh phác đồ sử dụng kháng sinh theo kết quả nuôi cấy VK và kháng sinh đồ (nếu phác đồ điều trị theo kết quả multiplex realtime PCR đang được áp dụng điều trị BN chưa phù hợp).

**Lần 2:** sau lần một 5 ngày (đối với các BN còn đang điều trị, chưa bỏ được máy thở).

\* Nhóm chứng:

✓ BN sẽ được lấy đờm, dịch hút khí quản hoặc dịch rửa phế quản phế nang nuôi cấy VK và làm kháng sinh đồ.

✓ BN được điều trị kháng sinh dựa theo kinh nghiệm cho đến khi có kết quả nuôi cấy (2-4 ngày) thì sẽ được điều chỉnh theo kết quả này.

\* Cả hai nhóm sẽ được thu thập số liệu theo một mẫu bệnh án, phân tích và xử lý bằng các phần mềm thống kê y học.

**Bảng 2.3. Lựa chọn kháng sinh dựa trên kết quả multiplex realtime PCR<sup>6,7</sup>.**

Tên vi khuẩn	Viêm phổi sớm, tình trạng LS ổn định, không có nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng	Viêm phổi muộn, có sốc nhiễm khuẩn, ARDS, có nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng
Acinetobacter baumannii	Meropenem: 1g/8h truyền TM hoặc Doripenem 0,5g/6h-8h truyền TM Và/ hoặc Amikacin 15mg-20mg/kg/24h truyền TM 1 lần.	Meropenem: 2g/8h hoặc Doripenem 1g/8h truyền TM kéo dài 3h. Và Colistin liều nạp 5mg/kg x 1 lần; liều duy trì 2,5mg x (1,5 x độ thanh thải creatinin x 30)/12h truyền TM kéo dài 3h. Và/ hoặc Ampicillin/sulbactam: 3g/ 6h-8h truyền TM kéo dài 3h. Và/ hoặc Amikacin 15-20mg/kg/24h truyền TM 1 lần.
Klebsiella pneumonia	Meropenem: 1g/8h truyền TM. Và Amikacin 15mg- 20mg/kg/24h truyền TM 1 lần hoặc Gentamycin 5-7mg/kg/24h truyền TM 1 lần hoặc Tobramycin 5-7mg/kg/24h truyền TM 1 lần.	Meropenem: 2g/8h Doripenem 1g/8h truyền TM kéo dài 3h). Và Colistin liều nạp 5mg/kg x 1 lần; liều duy trì 2,5mg x (1,5 x độ thanh thải creatinin x 30)/12h truyền TM kéo dài 3h hoặc Ertapenem 1g/24h truyền TM 30 phút. Và/ hoặc Amikacin 15- 20mg/kg/24h truyền TM 1 lần. Và/ hoặc Fosfomycin 6-8g/8h truyền TM kéo dài 2h.
Eschecheria coli	Ceftazidime/ hoặc Cefepim: 2g/8h truyền TM hoặc Piperacillin/ tazobactam 4,5g/6h truyền TM. Và Ciprofloxacin 400mg/ 8h/ hoặc Amikacin 15-20mg/ kg/ 24h truyền TM 1 lần	Imipenem: 500mg/6h hoặc 1g/8h truyền TM hoặc Meropenem 1-2g/8h truyền TM kéo dài 3h. Hoặc Piperacillin/tazobactam 4,5g/ 6h truyền TM. Và Ciprofloxacin 400mg/ 8h hoặc Amikacin 15-20mg/ kg/ 24h truyền TM 1 lần. Hoặc Colistin liều nạp 5mg/ kg x 1 lần; liều duy trì 2,5mg x (1,5 x độ thanh thải creatinin x 30)/12h truyền TM kéo dài 3h
Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin/ tazobactam 4,5g/ 6h-8h truyền TM hoặc Ceftazidime hoặc Cefepim: 2g/ 8h truyền TM. Và Amikacin 15-20mg/ kg/ 24h truyền TM 1 lần hoặc Levofloxacin 750mg-1000mg/ 24h truyền TM.	Imipenem: 500mg/6h hoặc 1g/ 8h truyền TM hoặc Meropenem 1-2g/ 8h truyền TM kéo dài 3h. Và Colistin liều nạp 5mg/kg x 1 lần; liều duy trì 2,5mg x (1,5 x độ thanh thải creatinin x 30)/12h truyền TM kéo dài 3h. Hoặc Amikacin 15-20mg/ kg/ 24h truyền TM 1 lần Hoặc Ciprofloxacin 400mg/ 8h Hoặc Levofloxacin 750mg-1000mg/ 24h truyền TM
Staphylococcus aureus	Piperacillin/ tazobactam 4,5g/6h-8h truyền TM hoặc cefepim: 2g/8h truyền	Vancomycin: liều nạp 25-30 mg/ kg, duy trì 15mg /kg/12h truyền TM kéo dài 1-

	TM. Và/hoặc Levofloxacin 750mg/24h truyền TM	2h; Hoặc Teicoplanin: liều nạp 12mg/ kg/ 12h x 3 lần, duy trì 6–12mg/ kg/ 24h truyền TM 1 lần; Hoặc Linezolid: 600mg/ 12h truyền TM.
--	--	--

**2.4. Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu này đã được chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Trường Đại học Y Hà nội thông qua (quyết định số: 187/HĐĐĐĐHYHN cấp ngày 20 tháng 02 năm 2016).

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Sử dụng kháng sinh phù hợp thời điểm chẩn đoán viêm phổi

**Bảng 3.1.** So sánh việc sử dụng kháng sinh phù hợp khi có kết quả multiplex realtime PCR

	Cả hai nhóm (n = 242) n (%)	Nhóm nghiên cứu (n = 121)* n (%)	Nhóm chứng (n = 121)** n (%)	p (*-**)
Sử dụng kháng sinh phù hợp	148 (61,1)	89 (73,6)	59 (48,8)	< 0,05
Sử dụng kháng sinh không phù hợp	88 (36,5)	29 (34,0)	59 (48,8)	
Không rõ	6 (2,4)	3 (2,4)	3 (2,4)	

**Nhận xét:** Tỷ lệ sử dụng kháng sinh phù hợp khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p < 0,05.

#### 3.2. Thời gian thở máy, thời gian nằm viện điều trị của hai nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu

**Bảng 3.2.** So sánh Thời gian thở máy, thời gian nằm khoa hồi sức, thời gian nằm viện điều trị

Kết quả	Cả hai nhóm (n = 242)	Nhóm nghiên cứu (n = 121) *	Nhóm chứng (n = 121) **	p (*-**)
Thời gian thở máy (Trung bình ± SD) (ngày)	12,24 ± 7,98	11,37 ± 6,36	13,12 ± 9,27	0,049
Thời gian nằm khoa hồi sức (Trung bình ± SD) (ngày)	19,66 ± 13,11	17,80 ± 14,16	21,51 ± 11,75	0,028
Thời gian nằm viện (Trung bình ± SD) (ngày)	19,77 ± 13,74	17,85 ± 14,19	21,66 ± 12,00	0,025

**Nhận xét:** Thời gian thở máy; thời gian nằm tại khoa hồi sức tích cực và thời gian nằm viện giữa hai nhóm có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0,05

#### 3.3. Tỷ lệ tử vong của các bệnh nhân trong nghiên cứu

Kết quả	Cả hai nhóm (n = 242) n (%)	Nhóm nghiên cứu (n = 121) * n (%)	Nhóm chứng (n = 121) ** n (%)	p (*-**)
Tỷ lệ tử vong chung	101(41,7)	42 (34,7)	59 (48,8)	0,022
Tỷ lệ tử vong do VPLQTM	62 (25,6)	26 (21,5)	36 (39,8)	0,141
Tỷ lệ tử vong do VPLQTM ở ngày 7 (n = 10)	72 (29,8)	32 (26,4)	40 (33,1)	0,518
Tỷ lệ tử vong do VPLQTM ở ngày 14 (n= 25)	97 (40,1)	38 (31,4)	59 (48,8)	0,06
Tỷ lệ tử vong do VPLQTM ở ngày 28 (n= 27)	124 (51,2)	52 (43,0)	72 (59,5)	0,838

**Nhận xét:** Tỷ lệ tử vong chung ở cả hai nhóm nghiên cứu có sự khác biệt với p < 0,05. Tỷ lệ tử vong do VPLQTM giữa hai nhóm không có sự khác biệt rõ rệt.

#### 3.4. Số bệnh nhân cần áp dụng multiplex realtime PCR để giảm một bệnh nhân tử vong do viêm phổi liên quan thở máy

**Bảng 3.4.** Số bệnh nhân cần áp dụng multiplex realtime PCR để giảm một bệnh nhân tử vong do viêm phổi liên quan thở máy

	Nhóm nghiên cứu (n = 121)	Nhóm chứng (n = 121)	RRR (%)	ARR (%)	NNT
Tỷ lệ tử vong chung	42 (34,7%)	59 (48,8%)	28,9	14,1	7,1
Tỷ lệ tử vong do VPLQTM	26 (21,5%)	36 (39,8%)	46,0	18,3	5,5

**\*Các chữ viết tắt:** **RRR:** Relative risk reduce- giảm nguy cơ tương đối; **ARR:** Absolute risk reduction- giảm nguy cơ tuyệt đối ; **NNT:** Number need to treat- số BN cần điều trị.

**Nhận xét:** Áp dụng multiplex realtime PCR điều trị làm giảm nguy cơ tử vong do viêm phổi là 18,3%. Cần phải áp dụng multiplex realtime PCR cho ít nhất 6 BN để có thể làm giảm một BN tử vong do VPLQTM.

#### IV. BÀN LUẬN

**4.1. Sử dụng kháng sinh phù hợp.** Liệu pháp kháng sinh sớm và thích hợp là chìa khóa để cải thiện tiên lượng, giảm tác dụng phụ và giảm chi phí điều trị ở BN VPLQTM. Khi sử dụng multiplex realtime PCR làm hướng dẫn lựa chọn kháng sinh thì đầu tiên và quan trọng nhất là giảm leo thang và sử dụng kháng sinh phù hợp. Trước tình hình thực tế ở Việt nam hiện nay là định hướng có sử dụng colistin hay không, tức là nếu kết quả multiplex realtime PCR cho kết quả trực khuẩn gram âm kết hợp với tình trạng sốc (nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng) thì nên xuống thang colistin ngay. Còn nếu là cầu khuẩn gram dương (*Staphylococcus aureus* kháng methicillin) thì sẽ sử dụng vancomycin hoặc linezolid. Theo Celine, multiplex realtime PCR có thể dẫn đến sự thay đổi sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm trong 77% đợt VPLQTM và giảm leo thang kháng sinh đến gần một nửa số BN. Điều trị kháng sinh có hướng dẫn của multiplex realtime PCR có xu hướng đầy đủ và phù hợp hơn.<sup>8</sup>

**4.2. Thời gian thở máy, thời gian điều trị, tỷ lệ tử vong do viêm phổi liên quan thở máy.** Cho đến thời điểm hiện tại trên thế giới có rất ít bằng chứng được công bố lợi ích và tiềm năng rõ rệt trên lâm sàng khi áp dụng các kỹ thuật sinh học phân tử trong điều trị VPLQTM. Về tỷ lệ tử vong khi sử dụng multiplex realtime PCR, các nghiên cứu đều có sự khác biệt, mà không có rõ ràng xu hướng ủng hộ. Hầu hết các nghiên cứu mà có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ tử vong, thời gian nằm viện do nhiễm trùng thì đều có sự kết hợp giữa việc sử dụng multiplex realtime PCR và chiến lược quản lý sử dụng kháng sinh chặt chẽ. Đặc biệt khi tìm hiểu các yếu tố liên quan đến tỷ lệ tử vong thì kết quả multiplex realtime PCR và sử dụng kháng sinh phù hợp là 2 yếu tố độc lập dự báo gia tăng tỷ lệ tử vong ở các bệnh lý nhiễm trùng<sup>9</sup>. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

**4.3. Số bệnh nhân cần áp dụng multiplex realtime PCR để giảm một bệnh nhân tử vong do VPLQTM.** Trong nghiên cứu

của chúng tôi, điểm bắt lợi chính là tỷ lệ tử vong do VPLQTM và nếu tính toán có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm nghiên cứu thì multiplex realtime PCR giúp cho BN VPLQTM giảm nguy cơ tử vong tuyệt đối (ARR). Chính căn cứ vào nguy cơ tử vong tuyệt đối này đã tính toán số lượng BN trung bình (NNT) cần sử dụng kỹ thuật multiplex realtime PCR để một BN được hưởng lợi ích của kỹ thuật, và ở đây là sự sống sót, số BN trung bình này thường được làm tròn đến số nguyên tiếp theo<sup>10</sup>. Tuy nhiên, cả ARR và NNT đều kém nhạy cảm với những thay đổi tỷ lệ nhỏ, vì vậy các nhà dịch tễ đã đưa ra thêm khái niệm giảm nguy cơ tương đối (RRR), nó chính bằng 1 trừ đi nguy cơ hay chính là 1 trừ đi tỷ lệ tử vong do VPLQTM, nếu RRR= 0 (hay RR= 1) coi như không có lợi ích gì khi sử dụng kỹ thuật. Với những căn cứ trên, trong nghiên cứu này, cần áp dụng multiplex realtime PCR cho ít nhất 6 BN để có thể giảm một BN tử vong do VPLQTM

#### V. KẾT LUẬN

Áp dụng multiplex realtime PCR trong điều trị VPLQTM giúp giảm tỷ lệ sử dụng kháng sinh không phù hợp, giảm thời gian thở máy, thời gian nằm khoa hồi sức tích cực, thời gian nằm viện. Cần áp dụng kỹ thuật multiplex realtime PCR cho ít nhất 6 bệnh nhân có thể làm giảm 1 bệnh nhân tử vong do VPLQTM. Không giảm rõ rệt tỷ lệ tử vong do VPLQTM giữa hai nhóm nghiên cứu.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Baudel J-L, Tankovic J, Dahoumane R, et al.** Multiplex PCR performed of bronchoalveolar lavage fluid increases pathogen identification rate in critically ill patients with pneumonia: a pilot study. *Annals of intensive care.* 2014;4(1):35.
- CDC. Pneumonia** (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event 2018;
- CDC. Pneumonia** (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event.
- Vũ Đình Phú, Nadjm B, Duy NHA, et al.** Ventilator-associated respiratory infection in a resource-restricted setting: impact and etiology. *Journal of intensive care.* 2017;5(1):69.
- Borgatta B, Gattarello S, Mazo C, et al.** The clinical significance of pneumonia in patients with respiratory specimens harbouring multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a 5-year retrospective study following 5667 patients in four general ICUs. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2017;36(11):2155-2163.
- Hội Hồi sức cấp cứu và chống độc Việt nam.** Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phổi liên quan thở máy. 2017.

7. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Critical Care*. 2020;24(1):1-13.
8. Monard C, Pehlivan J, Auger G, et al. Multicenter evaluation of a syndromic rapid multiplex PCR test for early adaptation of antimicrobial therapy in adult patients with pneumonia. *Critical Care*. 2020;24(1):1-11.
9. Vardakas K, Anifantaki F, Trigkidis K, Falagas M. Rapid molecular diagnostic tests in patients with bacteremia: evaluation of their impact on decision making and clinical outcomes. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015;34(11):2149-2160.
10. Nguyễn Văn Tuấn. Đo lường hiệu quả điều trị: Nguy cơ tuyệt đối và số bệnh nhân cần điều trị.

## ĐÁNH GIÁ SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ CYTOKINE VÀ CÁC CHỈ SỐ HÔ HẤP TRONG LỌC MÁU LIÊN TỤC BẰNG MÀNG LỌC RESIN HA330 TRONG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG SUY HÔ HẤP CẤP TIẾN TRIỂN

Trịnh Xuân Khánh<sup>1</sup>, Lưu Quang Thùy<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá sự thay đổi nồng độ Cytokine, các chỉ số hô hấp, một số chỉ số huyết động trong lọc máu liên tục bằng màng lọc Resin HA330 trong hỗ trợ điều trị hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp so sánh tự đối chứng. **Kết quả nghiên cứu:** Có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê trước và sau khi kết thúc phác đồ lọc máu hấp phụ bằng quả lọc HA330 về các chỉ số oxy hoá máu, các chỉ số huyết động, các chỉ số viêm và cân bằng kiềm-toan. **Kết luận:** Lọc máu hấp phụ bằng màng lọc HA330 ở những bệnh nhân ARDS có hiệu quả trong ổn định huyết động, kiềm-toan, cải thiện khả năng oxy hoá máu do làm giảm đáp ứng viêm hệ thống mà không có tác dụng không mong muốn nào đáng kể.

**Từ khoá:** Suy hô hấp cấp tiến triển, ARDS, lọc máu hấp phụ, Resin HA330, IL-6.

### SUMMARY

#### EVALUATING CHANGES IN CYTOKINE LEVELS AND RESPIRATORY IN CONTINUOUS HEMODSORPTION WITH RESIN HA330 FILTER IN TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

**Objectives:** Evaluating changes in Cytokine levels, respiratory and some hemodynamic indicators in continuous hemoabsorption with Resin HA330 filter in the treatment of acute respiratory distress syndrome. **Methods:** Prospective and comparative interventional study. **Results:** There is a statistically significant change before and after the end of the adsorption dialysis regimen using HA330 cartridge in respiratory indices, hemodynamic indices. **Conclusion:** Hemoabsorption using the HA330 in ARDS treatment is effective in stabilizing

hemodynamics and improving respiratory parameters by reducing the systemic inflammatory response.

**Keywords:** Acute respiratory distress syndrome, ARDS, adsorbent dialysis, Resin HA330, IL-6.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) thường gặp, có tính chất nặng và tỉ lệ tử vong cao.<sup>1-3</sup> Đặc trưng bởi khó thở, giảm oxy hoá máu, thâm nhiễm phổi loạn toả hai trường phổi, diễn biến cấp tính, tiến triển nhanh<sup>4,5</sup>. Tổn thương cơ bản trong ARDS là tổn thương màng phế nang – mao mạch lan toả, không đồng nhất, có thể bắt đầu từ phế nang hay từ mao mạch<sup>6,7</sup>. ARDS luôn có tình trạng giảm oxy hóa máu trở với các liệu pháp oxy. Cơ chế bệnh sinh chính là do đáp ứng viêm quá mức của cơ thể với trung tâm là các cytokine viêm được giải phóng ra<sup>8</sup>. Lọc máu sử dụng quả lọc hấp phụ có nhiều ưu điểm hơn so với lọc máu liên tục bằng màng lọc thông thường nhờ vào khả năng hấp phụ độc tố vi khuẩn và các cytokine lớn do đó làm giảm đáp ứng viêm hệ thống, giảm tác động tới cấu trúc và chức năng của đa cơ quan. Sử dụng quả lọc Resin HA330 cho thấy có nhiều kết quả tốt trong điều trị và tiên lượng<sup>9-10</sup>. Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về Resin HA330, đặc biệt chưa có nghiên cứu nào về khả năng lọc hấp phụ của màng lọc này trên bệnh nhân ARDS.

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhân vào khoa Hồi sức tích cực II – Trung tâm Gây mê Hồi sức Ngoại khoa, bệnh viện Việt Đức trong thời gian từ tháng 5 tới tháng 9 năm 2022 đáp ứng đủ tiêu chuẩn: Bệnh nhân  $\geq 18$  tuổi. Chẩn đoán xác định Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển. Thời gian kể từ khi khởi phát  $\leq 5$  ngày và hoàn toàn đồng ý tham gia nghiên cứu. Loại trừ những bệnh nhân rối loạn đông máu nặng nề

<sup>1</sup>Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Lưu Quang Thùy

Email: drluoquangthuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 20.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.12.2022

Ngày duyệt bài: 23.12.2022