

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI THỜ MÁY DO VI KHUẨN GÂY BỆNH THƯỜNG GẶP PHÁT HIỆN BẰNG MULTIPLEX REALTIME PCR

Đinh Thị Thu Hương¹, Bùi Vũ Huy² và Đỗ Ngọc Sơn³✉

¹Bệnh viện Thanh Nhàn

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Bạch Mai

Kỹ thuật multiplex realtime PCR giúp chẩn đoán nhanh và định hướng sử dụng kháng sinh điều trị viêm phổi liên quan thở máy hay sốc nhiễm khuẩn do viêm phổi liên quan thở máy hy vọng có thể cải thiện tiên lượng bệnh nhân. Nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả điều trị viêm phổi liên quan thở máy do vi khuẩn gây bệnh thường gặp phát hiện bằng multiplex realtime PCR. Thiết kế nghiên cứu can thiệp lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, 100 bệnh nhân nghi ngờ viêm phổi liên quan thở máy chia 2 nhóm: Nhóm chứng được nuôi cấy dịch phế quản và điều trị như như thường qui và nhóm nghiên cứu làm thêm multiplex realtime PCR xác định 5 loại vi khuẩn gây bệnh viêm phổi liên quan thở máy thường gặp *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Saphylococcus aureus*. Kết quả nghiên cứu có sự khác biệt về thời gian thở máy (nhóm nghiên cứu $11,04 \pm 9,11$ ngày; nhóm chứng $18,60 \pm 11,07$ ngày, với $p = 0,047$). Multiplex realtime PCR làm giảm nguy cơ tương đối với tỷ lệ tử vong chung là 17,4%; tỷ lệ tử vong do viêm phổi liên quan thở máy là 27,3%. Phải áp dụng multiplex realtime PCR cho ít nhất 9 bệnh nhân để giảm một bệnh nhân tử vong do viêm phổi liên quan thở máy.

Từ khóa: Viêm phổi liên quan thở máy, multiplex realtime PCR, hiệu quả điều trị

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù có rất nhiều tiến bộ trong việc sử dụng các biện pháp phòng ngừa, các trang thiết bị và phương tiện chăm sóc, các phác đồ điều trị kháng sinh cập nhật nhưng viêm phổi liên quan đến thở máy (VPLQTM) cho đến giờ này vẫn là một nguyên nhân quan trọng làm tăng tỷ lệ tử vong, làm phức tạp quá trình điều trị bệnh lý nền.^{1,2} Các nghiên cứu đã ước tính có hơn 300.000 bệnh nhân (BN) được thở máy ở Hoa Kỳ mỗi năm. Tỷ lệ mắc VPLQTM đối với các loại bệnh viện khác nhau dao động từ 0,0 - 4,4/1000

ngày thở máy. Thở máy sẽ dẫn đến biến chứng VPLQTM, nhiễm khuẩn huyết, hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển ARDS, tắc mạch phổi, chấn thương áp lực, phù phổi. Tiên lượng tồi ở BN VPLQTM đã được báo cáo trong nhiều năm qua và chi phí bệnh viện trung bình cho mỗi BN tăng khoảng 40000 đô la Mỹ.³ Tại Trung Quốc đại lục, phân tích gộp tổng kết 2010 đến 2015 cho thấy VPLQTM ở nước này là 22,83/1000 ngày thở máy và tỷ lệ mắc tích lũy gộp chung là 23,8%. Quan sát của các nhà khoa học Trung quốc nhận thấy tuổi ≥ 60 , hôn mê, phải đặt lại nội khí quản, mở khí quản và thở máy kéo dài là những yếu tố đáng kể liên quan đến sự xuất hiện của VPLQTM và gia tăng tỷ lệ tử vong.⁴

Ở Việt nam tỷ lệ VPLQTM cũng khác nhau theo thống kê của từng bệnh viện. Quá trình

Tác giả liên hệ: Đỗ Ngọc Sơn,

Khoa Cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai

Email: sonngocdo@gmail.com

Ngày nhận: 13/09/2020

Ngày được chấp nhận: 20/10/2020

nghiên cứu theo từng mốc thời gian, tần xuất mắc VPLQTM trên 1000 ngày thở máy ở khoa Điều trị tích cực bệnh viện Bạch mai được thể hiện trong các nghiên cứu của các tác giả: Nguyễn Việt Hùng (2008) 63,5/1000; Nguyễn Ngọc Quang (2011): 46/1000; Hà Sơn Bình (2015): 24,8/1000; 24,5/1000 Hoàng Khánh Linh (2018).⁵ Năm 2017, Vũ Đình Phú và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu tiến hành ở 15 ICU, 14 đơn vị cấp cứu ở 6 bệnh viện hạng III và 8 bệnh viện tuyến tỉnh, kết quả nghiên cứu nhìn chung tỷ lệ nhiễm khuẩn bệnh viện là 30,5%. Tỷ lệ VPLQTM chiếm 91,6% trong số BN có thực hiện các kỹ thuật xâm nhập.⁶

Điểm then chốt trong việc điều trị VPLQTM quan trọng nhất vẫn là sử dụng kháng sinh nhắm đến các vi khuẩn (VK) được thống kê là thường gặp, mục đích rút ngắn thời gian thở máy, giảm tỷ lệ tử vong. Một số báo cáo đã ước tính một phần ba đến một nửa số bệnh nhân (BN) tử vong liên quan đến VPLQTM là kết quả trực tiếp của nhiễm khuẩn.³ Vấn đề quan trọng là cần xác định nhanh loại VK gây VPLQTM trong số những VK nguy hiểm để có thể lựa chọn kháng sinh điều trị sớm và phù hợp, đặc biệt khi BN rơi vào tình trạng sốc nhiễm khuẩn. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nhằm mục tiêu: "Đánh giá hiệu quả điều trị VPLQTM do tác nhân VK gây bệnh thường gặp phát hiện bằng kỹ thuật multiplex realtime PCR".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn chọn BN: Tất cả các BN ≥ 18 tuổi được chẩn đoán VPLQTM theo tiêu chuẩn của Trung tâm kiểm soát dịch bệnh Hoa Kỳ (CDC) 2018 từ tháng 8/2018 đến tháng 6/2020 tại khoa Hồi sức Tích cực Bệnh viện Thanh nhàn. Bệnh nhân hoặc gia đình đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- BN tử vong trong 48 giờ sau nhập viện hoặc sau khi đặt nội khí quản thở máy.

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

Tiêu chuẩn chẩn đoán VPLQTM của CDC 2018: BN được đặt NKQ (MKQ) thở máy ≥ 48 giờ và có các triệu chứng sau:

Lâm sàng: Ít nhất 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 ≥ 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 một 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 đông đặc.

- Tổn thương hang.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.

BN được chia ngẫu nhiên chia thành 2 nhóm:

- Nhóm can thiệp: được thực hiện kỹ thuật quantitative multiplex realtime PCR (PCR đa mỗi định lượng) đối với 5 loại VK gây bệnh thường gặp trên bệnh phẩm dịch

phế quản: *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Saphylococcus aureus*.

- Nhóm chứng: được nuôi cấy VK dịch phế quản thường qui.

BN cả 2 nhóm là những BN khi có triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng nghi ngờ VPLQTM đều được lấy dịch phế quản ngay để nuôi cấy VK thường qui (với nhóm chứng được thực hiện thêm kỹ thuật quantitative multiplex realtime PCR (PCR đa môi định lượng).

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 8/2018 đến tháng 6/2020.

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Hồi sức Tích cực Bệnh viện Thanh Nhân.

Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu: Sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho 2 tỷ lệ:

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

Trong đó:

n: số BN của mỗi nhóm nghiên cứu.

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

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

p_2 : là tỷ lệ tử vong do VPLQTM ở nhóm chứng. Theo các nghiên cứu trong và ngoài nước đến thời điểm hiện tại thì tỷ lệ này là 35%.^{1,6}

p_1 : là tỷ lệ tử vong do VPLQTM nhóm can thiệp sau nghiên cứu. Chúng tôi mong muốn giảm được tỷ lệ tử vong ở BN VPLQTM là 9% ($p_1 = 26\%$)

Δ : hiệu số của p_2 và p_1

Từ đó thay vào công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu nhỏ nhất cho mỗi nhóm trong nghiên cứu là $n \approx 49,39 \rightarrow n$ tối thiểu cho mỗi nhóm nghiên cứu là 50 BN.

Các BN có đủ tiêu chuẩn chọn sẽ được lấy ngẫu nhiên cho đến khi đủ cỡ mẫu nghiên cứu.

Cách chọn mẫu ngẫu nhiên: Những BN có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ VPLQTM nếu đồng ý sẽ được chọn vào nghiên cứu và cho bắt thăm phong bì được dán kín, bên trong có đánh số: phong bì có số 1: được chọn vào nhóm nghiên cứu; phong bì có số 0: được chọn vào nhóm chứng.

Các tiêu chí đánh giá trong nghiên cứu:

- Đặc điểm chung về vi khuẩn học và tình hình kháng thuốc của cả 2 nhóm nghiên cứu căn cứ trên kết quả nuôi cấy bệnh phẩm thường qui.

- So sánh sự khác biệt về tỷ lệ tử vong chung, tỷ lệ tử vong do VPLQTM, thời gian thở máy, thời gian nằm viện, yếu tố nguy cơ gây tử vong ở cả hai nhóm nghiên cứu.

- Đánh giá hiệu quả điều trị bằng các chỉ số giảm nguy cơ tương đối RRR, giảm nguy cơ tuyệt đối ARR, số bệnh nhân cần sử dụng kỹ thuật multiplex realtime PCR (NNT).

Kỹ thuật multiplex realtime PCR dùng trong nghiên cứu:

Nguyên lý kỹ thuật:

- Nguyên lý kỹ thuật realtime PCR: Kỹ thuật này dựa trên nguyên lý tổng hợp DNA trong tế bào, trong đó có sử dụng các đoạn DNA đặc hiệu của từng loại vi khuẩn dự kiến định phát hiện trong bệnh phẩm dịch phế quản của BN nghiên cứu.

- Multiplex PCR (PCR đa môi): Là kỹ thuật sử dụng nhiều cặp môi (prime) đặc hiệu cho các đoạn DNA đích từ nhiều loại vi sinh vật muốn được phát hiện đồng thời trong cùng một phản ứng.

- Quy trình định lượng PCR: Số lượng DNA VK ban đầu có trong phản ứng được xác định dựa vào một đường chuẩn. Đường chuẩn này được xây dựng từ giá trị Ct (chu kỳ ngưỡng) của các hỗn hợp phản ứng pha loãng có nồng độ tăng dần của các đoạn DNA amplicon mô phỏng vùng gene của VK được nhân bản.

Trình tự primer-probe; amplicon sử dụng trong nghiên cứu:

Bảng 1. Trình tự Primer-Probe sử dụng trong nghiên cứu

Chủng mục tiêu	Tên	Trình tự (5'→3')	Chiều dài	Tm	GC%
<i>E. coli</i>	yccT-F	ATCGTGACCACCTTGATT	18	53,37	44,44
	yccT-R	TACCAGAAGATCGACATC	18	50,30	44,44
	yccR-P	CATTATGTTTGCCGGTATCCGTTT	24	56	41,7
<i>K. pneumoniae</i>	gltA-F	AGGCCGAATATGACGAAT	18	53,34	44,44
	gltA-R	GGTGATCTGCTCATGAA	17	50,68	47,06
	gltA-P	ACTACCGTCACCCGCCACA	19	61,4	63,2
<i>P. aeruginosa</i>	gyrB-F	CCTGACCATCCGTCGCCACAAC	22	65,88	63,64
	gyrB-R	CGCAGCAGGATGCCGACGCC	20	69,08	75,00
	gyrB-P	CCGTGGTGGTAGACCTGTTCCAGACC	27	65,5	63,00
<i>A. baumannii</i>	blaOXA-51 F primer	GAAGTGAAGCGTGTGGTTATG	22	55,0	45,00
	blaOXA-51 R primer	GCCTCTTGCTGAGGAGTAAT	20	55,0	50,00
	blaOXA-51 Probe	GCCTCTTGCTGAGGAGTAAT	20	54,3	50
<i>S. aureus</i> resistance methicillin	mecA-F	GGCAATATTAMCGCACCTCA	20	54,1	4,5
	mecA-R	GTCTGCCASTTTCTCCTTGT	20	54,9	50
	mecA-P	AGATCTTATGCAAACCTAATTGGCAAATCC	30	56,5	33,3

Bảng 2. Trình tự các amplicon được sử dụng

STT	Tên	Trình tự primer	Size (bp)
1	yccT	5'- GTTGG CATGG CGGCG CGCGT CTTTG CAGCG TAC- CA GAAGA TCGAC ATCGG TTGAA AGCCG CAGCG TGGTG GCAAA AACGG ATACC GGCAA ACATA ATGCA ATCAA GGTGG TCACG ATAGT GGCGA TGACT CTGGA A -3'	137
2	glytA	5'- AAGCG GAGCC GGCGG CAAAG ACAAG CCGGC GACGT CCTTA TAGGC CGAAT ATGAC GAATT CAAAA CTACC GT- CAC 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 CATA CATAAC CTGAC CATCC GTCGC CACAA CAAGG TCTGG GAACA GGTCT AC- CAC CACGG CGTTC CGCAG TTCCC ACTGC GCGAA GTGGG CGAGA CCGAT GGCTC CGGCA CCGAA GTTCA CTTCA AG- CCG TCCCC GGAGA CCTTC AGCAA CATCC ACTTC AGTTG GGACA TCCTG GCCAA GCGCA TCCGC GAGCT GTCCT TCCTC AACTC CGGCG TCGGC ATCCT GCTGC GAGTG GC- GAT GACTC TGGAA-3'	310
4	blaOXA-51	5'- TTTAT CAAGA TTTAG CTCGT CGTAT TGGAC TTGAA CT- CAT GTCTA AGGAA GTGAA GCGTG TTGGT TATGG CAATG CAGAT ATCGG TACCC AAGTC GATAA TTTTT GGCTG GTGGG 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

Đọc và phân tích kết quả: căn cứ vào các đường biểu diễn tín hiệu huỳnh quang của các mẫu chứng dương và chu kỳ ngưỡng Ct của các mẫu bệnh phẩm theo nồng độ pha loãng của từng loại VK để xác định nồng độ DNA có trong mẫu bệnh phẩm ban đầu.

Quy trình nghiên cứu: BN sau khi khám và xét nghiệm nghi ngờ có VPLQTM và đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được:

Nhóm nghiên cứu:

BN được lấy dịch phết quản thực hiện đồng thời 2 kỹ thuật:

- Nuôi cấy VK và làm kháng sinh đồ như thường qui.

- Thực hiện kỹ thuật quantitative multiplex realtime PCR xác định 5 loại VK gây bệnh thường gặp trong VPLQTM: *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 điều trị đối với từng loại VK dựa theo kết quả multiplex realtime PCR cho đến khi có kết quả nuôi cấy VK. Lựa chọn kháng sinh theo phác đồ khuyến cáo của Hội hội sức cấp cứu và chống độc Việt nam 20178.

Khi có kết quả nuôi cấy VK và kháng sinh đồ (2 - 3 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 được áp dụng điều trị và lâm sàng BN).

- Điều chỉnh phác đồ 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 và lâm sàng BN chưa phù hợp).

Nhóm chứng:

- BN sẽ được lấy dịch phế quản nuôi cấy VK và làm kháng sinh đồ thường qui.

- BN được điều trị kháng sinh dựa theo kinh nghiệm cho đến khi có kết quả nuôi cấy VK và kháng sinh đồ thì sẽ được điều chỉnh theo kết quả này.

3. Xử lý số liệu

Số liệu sẽ được thu thập theo mẫu bệnh án thống nhất, phân tích và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 22.0. Sử dụng các thuật

toán kiểm định Khi bình phương khi so sánh 2 phương sai, T-test so sánh 2 trung bình, tính nguy cơ tương đối RR, nguy cơ tuyệt đối AR, số BN cần điều trị để đánh giá hiệu quả của phương pháp. Các kiểm định có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

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 /HĐĐĐHYHN cấp ngày 20 tháng 02 năm 2016. Bệnh nhân và gia đình BN đồng ý tham gia nghiên cứu. Các thông tin cá nhân được bảo mật.

III. KẾT QUẢ

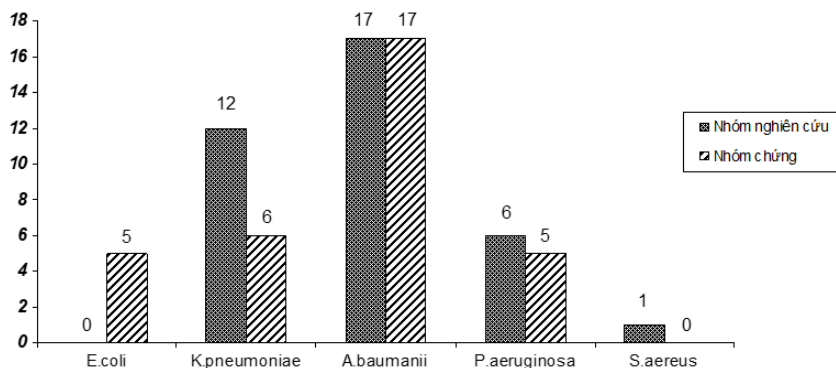
1. Đặc điểm chung của BN nghiên cứu

Bảng 3. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm nghiên cứu n = 50	Nhóm chứng n = 50	p
Tuổi (TB ± SD)		68,44 ± 16,31	70,48 ± 16,19	0,532
Giới	Nam/nữ	39/11	31/19	0,081
	Suy tim	17 (34,0%)	17 (34,0%)	0,601
Bệnh lý nền n (%)	Bệnh mạch não	13 (26,0%)	14 (28,0%)	0,975
	Bệnh phổi mạn tính	8 (16,0%)	6 (12,0%)	0,802
	ĐTĐ biến chứng	5 (10,0%)	6 (12,0%)	0,96
Viêm phổi muện n(%)		22 (44%)	27 (44%)	0,288
P/F ≤ 240		22 (44%)	15 (30%)	0,201
A-aDO ₂ (TB ± SD)		199,92 ± 138,71	181,62 ± 150,16	0,582
APACHE II (TB ± SD)	Vào viện	15,79 ± 13,93	14,88 ± 11,42	0,745
	CĐ VPLQTM	14,95 ± 5,67	15,46 ± 5,52	0,680
Điểm SOFA (TB ± SD)	Vào viện	5,8 ± 3,21	5,79 ± 2,80	0,988
	CĐ VPLQTM	7,85 ± 3,17	7,62 ± 2,42	0,730
Sốc nhiễm khuẩn n (%)		9 (18,0%)	7 (14,0%)	0,623
Sử dụng kháng sinh phù hợp n (%)		29 (58,0%)	25 (50,0%)	0,660

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của BN hai nhóm trong nghiên cứu có sự tương đồng hay nói cách khác không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2. Phân bố 5 loại vi khuẩn gây bệnh thường gặp viêm phổi liên quan thở máy trong nghiên cứu



Biểu đồ 1. Phân bố 5 loại vi khuẩn gây viêm phổi liên quan thở máy trong nghiên cứu

Chiếm tỷ lệ cao nhất vẫn là vi khuẩn *Acinetobacter* 17/50BN ở cả 2 nhóm.

3. Hiệu quả điều trị viêm phổi liên quan thở máy do tác nhân vi khuẩn gây bệnh thường gặp phát hiện bằng kỹ thuật multiplex realtime PCR

Bảng 4. Kết quả điều trị viêm phổi liên quan thở máy do 5 loại VK gây bệnh thường gặp

Kết quả	Nhóm nghiên cứu n = 50	Nhóm chứng n = 50	p
Thời gian thở máy (TB ± SD) (ngày)	11,04 ± 9,11	18,60 ± 11,07	0,047
Thời gian nằm viện (TB ± SD) (ngày)	18,08 ± 13,59	22,98 ± 12,69	0,215
Tỷ lệ tử vong chung	19 (38,0%)	23 (46,0%)	0,181
Tỷ lệ tử vong do VPLQTM	16 (32,0%)	22 (44,0%)	0,110

Kết quả điều trị khi có sử dụng kỹ thuật multiplex realtime PCR định hướng VK ở 2 nhóm chỉ có sự khác biệt ở thời gian thở máy (nhóm nghiên cứu 11,04 ± 9,11 ngày; nhóm chứng 18,60 ± 11,07 ngày với $p < 0,05$).

Bảng 5. Hiệu quả điều trị viêm phổi liên quan thở máy do 5 loại vi khuẩn gây bệnh thường gặp phát hiện bằng multiplex realtime PCR

	Nhóm nghiên cứu (n = 50)	Nhóm chứng (n = 50)	RRR (%)	ARR (%)	NNT
Tỷ lệ TV chung n (%)	19 (38,0%)	23 (46,0%)	17,4	8	12,5
Tỷ lệ TV VPLQTM n (%)	16 (32,0%)	22 (44,0%)	27,3	12	8,3

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.

Áp dụng multiplex realtime PCR điều trị VPLQTM làm giảm nguy cơ tử vong do VPLQTM là 12%. Cần phải áp dụng multiplex realtime PCR cho ít nhất 9 BN có thể làm giảm một BN tử vong do VPLQTM.

IV. BÀN LUẬN

VPLQTM là một trong những nguyên nhân hàng đầu nhiễm khuẩn bệnh viện và tử vong tại các đơn vị hồi sức cấp cứu.⁹ Một nguyên nhân quan trọng làm cho VPLQTM có tỷ lệ tử vong cao là do bác sĩ lựa chọn kháng sinh không phù hợp hoặc chậm trễ với VK gây bệnh. Ngoài ra, sử dụng kháng sinh không phù hợp dẫn đến BN phải chịu đựng thêm các tác dụng phụ do kháng sinh gây ra cũng như tăng các chi phí không cần thiết.⁹ Multiplex realtime PCR là một trong kỹ thuật sinh học phân tử, đã ra đời từ những năm 90. Trong y học, multiplex realtime PCR thực sự đem đến cách mạng trong chẩn đoán và điều trị một số chuyên ngành, đặc biệt ung thư, lao, nhiễm vi rút. Multiplex realtime PCR áp dụng trong nghiên cứu chúng tôi nhằm vào việc phát hiện 5 loại VK thường gặp gây VPLQTM và sốc nhiễm khuẩn (*A.baumannii*, *K pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *E coli*, *S aureus*).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hai nhóm nghiên cứu và nhóm chứng có sự tương đồng, thực sự không có sự khác biệt có ý nghĩa về tuổi, giới, bệnh lý nền, các thang điểm tiên lượng APACHE II, SOFA, sốc nhiễm khuẩn, tỷ lệ P/F, A-aDO₂. Nghiên cứu cũng cho thấy kết quả nuôi cấy VK cả hai nhóm cũng vẫn chủ yếu là *A baumannii* (cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng đều 17/50BN), *K.pneumoniae* (nhóm nghiên cứu 12/50 BN, nhóm chứng 6/50 BN), tiếp theo *P.aeruginosa* (nhóm nghiên cứu 6/50 BN, nhóm chứng 5/50 BN), lần lượt tiếp theo là *E.coli* và *S.aureus*. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu khác trong và ngoài nước.^{6, 10, 11, 12}. Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian thở máy (nhóm nghiên cứu 11,04 ± 9,11 ngày; nhóm chứng 18,60 ± 11,07 ngày, với p = 0,047). Áp dụng cách tính toán đo lường hiệu quả điều trị của một phương pháp cận lâm sàng vào nghiên cứu, chúng tôi thấy, multiplex realtime PCR làm giảm nguy cơ

tương đối với tỷ lệ tử vong chung là 17,4%; tỷ lệ tử vong do VPLQTM là 27,3%. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy phải áp dụng multiplex realtime PCR cho ít nhất 9 BN để giảm một BN tử vong do VPLQTM.^{13,14} Đây là một chỉ số mà tất cả các bác sĩ lâm sàng đều mong muốn.

V. KẾT LUẬN

Multiplex realtime PCR làm giảm thời gian thở máy và nếu áp dụng điều trị cho 9 BN VPLQTM thì có thể giảm được 1 BN tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Arthur LE, Kizor RS, Selim AG, van Driel ML, Seoane L. Antibiotics for ventilator associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(10).
2. Timsit J-F, Esaied W, Neuville M, Bouadma L, Mourvillier B. Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000Research*. 2017;6.
3. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *European Respiratory Journal*. 2017; 50(3): 1700582.
4. Ding C, Zhang Y, Yang Z, et al. Incidence, temporal trend and factors associated with ventilator-associated pneumonia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*. 2017; 17(1): 468.
5. Linh Hoàng Khánh. Nghiên cứu đặc điểm viêm phổi liên quan thở máy tại khoa Hồi sức tích cực bệnh viện Bạch Mai giai đoạn từ 2017-2018. *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa II*,

Trường Đại học Y Hà nội

6. Vu DP. Burden, Etiology and Control of Hospital Acquired Infections in Intensive Care Units in Vietnam, *The Open University*; 2017.

7. CDC. Pneumonia (Ventilator-associated [VAP] and non-ventilator-associated Pneumonia [PNEU]) Event. 2019.

8. Hội hồi sức cấp cứu và chống độc Việt nam. Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy. Tr 33, *Nhà xuất bản Y học*, 2017.

9. Burillo A, Bouza E. Use of rapid diagnostic techniques in ICU patients with infections. *BMC infectious diseases*. 2014; 14(1): 593.

10. Souza-Oliveira AC, Cunha TM, da Silva Passos LB, Lopes GC, Gomes FA, de Brito Röder DVD. Ventilator-associated pneumonia: the influence of bacterial resistance, prescription

errors, and de-escalation of antimicrobial therapy on mortality rates. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2016; 20(5): 437 - 443.

11. Othman AA, Abdelazim MS. Ventilator-associated pneumonia in adult intensive care unit prevalence and complications. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*. 2017; 5(2): 61 - 63.

12. Ali HS, Khan FY, George S, Shaikh N, Al-Ajmi J. Epidemiology and outcome of ventilator-associated pneumonia in a heterogeneous ICU population in Qatar. *BioMed research international*. 2016.

13. Tuấn Nguyễn Văn. Đo lường hiệu quả điều trị: Nguy cơ tuyệt đối và số bệnh nhân cần điều trị, 2017.

14. Andrikopoulou E, Morgan CJ. Calculating measures of treatment effect for use in clinical practice. In: *Springer*, 2017

Summary

EFFICACY OF TREATMENT OF VENTILATOR ASSOCIATED PNEUMONIA GUIDED BY MULTIPLEX REALTIME PCR

Applying multiplex real-time PCR for quick diagnosis and antibiotic use in the treatment of ventilator associated pneumonia (VAP) or septic shock due to VAP is expected to improve patient outcomes. The purpose of this study is to evaluate the efficacy of treatment for VAP due to common pathogens detected by multiplex realtime PCR. A randomised control intervention trial was carried out with 100 patients suspected VAP divided into two groups. The control group was treated conventionally by results from bronchial fluid culture and the interventional group had treatment guided multiplex real-time PCR to identify five common types of bacteria causing VAP: *A.baumannii*, *K.pneumonia*, *P.aeruginosa*, *E.coli*, *S.aureus*. Study results showed a difference in length on mechanical ventilation (interventional group 11.04 ± 9.11 days; control group 18.60 ± 11.07 days, with $p = 0.047$). This study showed that Multiplex real-time PCR reduced relative risk on the overall mortality by 17.4% and the death rate due to VAP by 27.3%. Multiplex real-time PCR had NNT of 9.

Key words: Ventilator associated pneumonia, multiplex real-time pcr, efficacy of the treatment