

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

---



**DƯƠNG THỊ THANH VÂN**

**VAI TRÒ CỦA REAL-TIME PCR  
MẪU BỆNH PHẨM ĐƯỜNG HÔ HẤP DƯỚI  
TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI  
NHẬP VIỆN CÓ YẾU TỐ NGUY CƠ NHIỄM  
*STAPHYLOCOCCUS* KHÁNG METHICILLIN**

Ngành: Nội khoa

Mã số: 9720107

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH - NĂM 2025**

Công trình được hoàn thành tại:

Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS.BS. Trương Quang Bình

PGS.TS.BS. Lê Thượng Vũ

Phản biện 1: .....

Phản biện 2 .....

Phản biện 3: .....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án  
cấp trường họp tại

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

vào lúc      giờ      ngày      tháng      năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

## DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Van DTT, Binh TQ, Phu TNT, Mai LP, Phu TT, Dung LQ, Thong DV, Loi NM, Vu LT (2024), “A Web-Based Dynamic Nomogram to Predict the Risk of Methicillin-Resistant Staphylococcal Infection in Patients with Pneumonia”, tạp chí *Diagnostics*, 14 (6), 633.
2. Van DTT, Binh TQ, Phu TNT, Mai LP, Phu TT, Dung LQ, Thong DV, Vu LT (2025), “Clinical Characteristics and Factors Associated with 30-Day Mortality in Patients with Methicillin-resistant Staphylococcal Pneumonia”, tạp chí *Journal of Health Science and Medical Research*, 43 (2), e20241113, doi: 10.31584/jhsmr.20241113.
3. Dương Thị Thanh Vân, Trương Quang Bình, Lê Thượng Vũ, Đặng Vũ Thông, Lâm Quốc Dũng, Trương Thiên Phú, Lê Phương Mai (2023), “Các yếu tố nguy cơ dẫn đến thất bại điều trị ở bệnh nhân viêm phổi bệnh viện do tụ cầu kháng methicillin”, tạp chí *Y học Việt Nam*, tập 532( số 1), trang 120 – 124.

## 1. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### a. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Viêm phổi (VP) là nhiễm trùng thường gặp với tỷ lệ mắc và tử vong cao [1,2]. Việc điều trị VP do vi khuẩn đa kháng thường khó khăn, vì phải sử dụng kháng sinh phổ rộng, tăng chi phí điều trị, tăng tỷ lệ thất bại điều trị và tỷ lệ tử vong [3–5]. *Staphylococcus* kháng methicillin hiện đang là một thách thức trong điều trị VP vì tỷ lệ nhiễm trùng thấp (5% – 13%) nhưng tỷ lệ thất bại điều trị và tử vong 30 ngày cao (33,7 - 51,1%) [6–11]. Việc dùng kháng sinh trong điều trị VP do *Staphylococcus* kháng methicillin thường rơi vào 2 thực trạng: một là, dùng kháng sinh quá chỉ định ngay từ đầu, gây gia tăng đề kháng kháng sinh; và hai là, chỉ định kháng sinh trễ, làm kéo dài thời gian điều trị và dẫn đến thất bại điều trị cao.

Sự không phù hợp giữa kháng sinh kinh nghiệm ban đầu và kết quả vi sinh đang là thách thức với các nhà lâm sàng [12,13]. Nuôi cấy mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới, mẫu máu, mẫu dịch màng phổi và mẫu mô phổi được xem là phương pháp tiêu chuẩn trong chẩn đoán tác nhân nhiễm trùng hô hấp [3,4,14–16]. Tuy nhiên, phương pháp nuôi cấy phụ thuộc rất nhiều vào chất lượng mẫu bệnh phẩm, thời gian lấy mẫu, xử lý mẫu và kỹ thuật của nhân viên y tế [17]. Real-time Polymerase Chain Reaction (PCR) đang được xem là một cuộc cách mạng trong chẩn đoán tác nhân gây bệnh [14–16,18], đặc biệt là, sự chính xác và chi tiết trong xác định các loài *Staphylococcus spp.* Vấn đề này cũng được nêu bật trong khuyến cáo Hội Hô

Hấp Châu Âu (European Respiratory Society – ERS) năm 2023, Hội hô hấp Việt Nam và Trung tâm kiểm soát phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ năm 2024 [19–21].

Vì vậy, để tối ưu hóa việc chẩn đoán và điều trị kháng sinh kinh nghiệm cho bệnh nhân VP nhập viện có yếu tố nguy cơ nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin, cùng với quy trình chẩn đoán thường quy, chúng tôi đã thực hiện thêm xét nghiệm real-time PCR trên mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới. Tên đề tài nghiên cứu của chúng tôi là **“Vai trò của real-time PCR mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới trong chẩn đoán và điều trị viêm phổi nhập viện có yếu tố nguy cơ nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin”**.

#### **b. Mục tiêu nghiên cứu**

1. Mô tả đặc điểm vi sinh, lâm sàng, cận lâm sàng, tình hình sử dụng kháng sinh và kết cục điều trị bệnh nhân VP nhập viện có yếu tố nguy cơ nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin

2. Khảo sát giá trị của real-time PCR mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới trong chẩn đoán VP do *Staphylococcus* kháng methicillin.

3. Xây dựng mô hình dự đoán lâm sàng kết hợp với real-time PCR mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhân VP nhập viện có yếu tố nguy cơ nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin

### **c. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang.

Bệnh nhân VP nhập viện có yếu tố nguy cơ nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin theo tiêu chuẩn ATS/IDSA và/hoặc SHEA điều trị tại khoa Hô hấp, bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 3 năm 2021 đến tháng 3 năm 2023.

### **d. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn**

Qua nghiên cứu này cung cấp thêm dữ liệu về VP do *Staphylococcus* kháng methicillin. Tỷ lệ nhiễm trùng *Staphylococcus* kháng methicillin ở bệnh nhân VP có yếu tố nguy cơ là 92 (44,4%). Bệnh nhân VP do *Staphylococcus* kháng methicillin là các đối tượng hưởng lợi từ sử dụng kháng sinh bao phủ *Staphylococcus* kháng methicillin ban đầu, đặc biệt là các trường hợp sốc nhiễm trùng, VP mức độ nặng, thở máy, hoặc nhiễm trùng huyết.

Hơn nữa, nghiên cứu giúp nhận thức rõ hơn vai trò của real-time PCR trong chẩn đoán *Staphylococcus* kháng methicillin trên mẫu bệnh phẩm đường hô hấp. Real-time PCR có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 69,7%, giá trị tiên đoán âm 100% và độ chính xác 71,4 so với kết quả nuôi cấy. Hiệu suất chẩn đoán này bao gồm trên bệnh nhân đã sử dụng kháng sinh trước.

Cùng với sự phát triển của khoa học công nghệ mô hình dự đoán lâm sàng và real-time PCR giúp tối ưu hóa chẩn đoán

và hướng dẫn sử dụng kháng sinh bao phủ *Staphylococcus* kháng methicillin ban đầu.

**e. Bố cục của luận án**

Luận án gồm 142 trang, trong đó; Đặt vấn đề: 02 trang; Tổng quan 37 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 30 trang; Kết quả nghiên cứu: 37 trang; Bàn luận: 33 trang; Kết luận: 02 trang; Những đóng góp mới và kiến nghị: 01 trang. Luận án có 41 bảng, 6 biểu đồ, 13 hình, 06 sơ đồ, 178 tài liệu tham khảo trong đó có 9 tài liệu tiếng Việt và 169 tài liệu tiếng Anh.

## **2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **2.1. Giới thiệu về *Staphylococcus* kháng methicillin**

#### **2.1.1. Các loài *Staphylococcus* kháng methicillin**

Tên *Staphylococcus spp.* có nguồn gốc từ tiếng Latinh, staphylo (chùm nho) và coccus (hạt). *Staphylococcus spp.* là những tế bào hình cầu Gram dương, đường kính 0,5-1,5  $\mu\text{m}$ , có thể đứng riêng rẽ, từng đôi, cụm, chuỗi ngắn hoặc chùm không theo một trật tự nào cả. Hiện nay, có hơn 40 loài *Staphylococcus spp.* Việc phân loại các loài *Staphylococcus spp.* thường dựa trên sắc tố vàng, tan máu, lên men đường mannit, tạo thành coagulase, ngoài ra còn có tính chất màng sinh học, độc tố, tính kháng thuốc và khả năng tương tác với vật chủ. Trong đó, dựa vào việc tạo ra enzym coagulase là xét nghiệm dễ thực hiện [21]; tuy nhiên sự phát triển của sinh học phân tử, các loài liên quan không phải lúc nào cũng có thể phân biệt được với nhau bằng enzym coagulase, đặc biệt là các loài *Staphylococcus spp.* có quan hệ họ hàng gần.

#### **2.1.2. Các cách xác định tính kháng methicillin của *Staphylococcus spp.***

Nhiều phương pháp khác nhau đã phát triển để phát hiện nhanh *Staphylococcus* kháng methicillin, nhưng phương pháp tối ưu để phát hiện vẫn còn gây tranh cãi. Phương pháp được sử dụng phổ biến nhất trong phòng thí nghiệm là xét nghiệm độ nhạy cảm với nuôi cấy và kháng sinh đồ (khuếch tán đĩa oxacillin). Các phương pháp khác hiện có để chẩn đoán *Staphylococcus* kháng methicillin bao gồm thạch muối mannitol

với oxacillin, xét nghiệm nồng độ ức chế tối thiểu, xét nghiệm pha loãng thạch... Định nghĩa kháng methicillin dựa trên kết quả kháng sinh đồ là MIC oxacillin  $\geq 4$  mcg/mL. Tất cả các xét nghiệm này đều là phương pháp xác định kiểu hình thông thường của *Staphylococcus* kháng methicillin. Hiện nay, phương pháp kiểu gen là phương pháp dựa trên kỹ thuật PCR để phát hiện gen *mecA*, vẫn là “tiêu chuẩn vàng” để chẩn đoán *Staphylococcus* kháng methicillin [21–23].

## **2.2. Chẩn đoán và điều trị viêm phổi do *Staphylococcus* kháng methicillin**

### **2.2.1. Triệu chứng lâm sàng**

Bệnh sử, triệu chứng lâm sàng và dấu hiệu thực thể không đủ độ chính xác khẳng định chẩn đoán VP do *Staphylococcus* kháng methicillin [19,20,24].

Những bệnh nhân VP do *Staphylococcus* kháng methicillin có đặc điểm nhân trắc học, bệnh đi kèm, triệu chứng lâm sàng tương tự với những bệnh nhân VP mọi nguyên nhân khác [15,20,24,25].

### **2.2.2. Cận lâm sàng**

Các hình ảnh X-quang ngực và chụp cắt lớp vi tính ngực của VP do *Staphylococcus* gồm đông đặc thùy hoặc phân thùy phổi, tràn dịch màng phổi, tạo hang, nhiều nang nhỏ chứa khí hay dịch.

Chẩn đoán vi sinh của VP do *Staphylococcus* kháng methicillin khi mẫu bệnh phẩm được xác định từ mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới (đàm khạc, dịch hút khí quản, dịch

rửa phế quản phế nang, hoặc mẫu chải được bảo vệ), mẫu dịch màng phổi, mẫu máu, mô phổi. Các xét nghiệm vi sinh cho xác định *Staphylococcus* kháng methicillin bao gồm: soi nhuộm gram, nuôi cấy, kháng sinh đồ và sinh học phân tử.

### **2.3. Các thuốc kháng sinh điều trị viêm phổi do *Staphylococcus* kháng methicillin**

Các nhóm kháng sinh điều trị *Staphylococcus* kháng methicillin: bao gồm glycopeptid, nhóm oxazolidinone, cephalosporin chống *Staphylococcus spp.* kháng methicillin, và các nhóm thuốc khác (fluoroquinolon, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinupristin/dalfopristin, clindamycin).

### **2.4. Vai trò của real-time PCR trong chẩn đoán và điều trị *Staphylococcus* kháng methicillin**

Real-time PCR giúp phát hiện và định danh được vi khuẩn *Staphylococcus spp.*, bao gồm *S. aureus* hay CoNS [18,26]. Real-time PCR còn được dùng để phát hiện nhanh tính kháng thuốc của các chủng vi khuẩn gây bệnh. Xét nghiệm real-time PCR có hiệu suất kỹ thuật cao và hiệu suất tổng thể vượt trội so với các phương pháp chẩn đoán nuôi cấy cấy truyền thống, đặc biệt là thời gian trả kết quả nhanh và độ nhạy cao. Xét nghiệm PCR có tác động lâm sàng lớn trong việc giúp khởi đầu và xuống thang kháng sinh sớm.

## **2.5. Các mô hình tiên đoán và lưu đồ được sử dụng trong chẩn đoán và điều trị *Staphylococcus* kháng methicillin hiện nay**

Sử dụng sớm các phác đồ kháng sinh phổ hẹp theo khuyến cáo trong hướng dẫn có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong. Vì vậy, hướng dẫn quản lý và điều trị VP 2023 đã khuyến cáo tích hợp các yếu tố nguy cơ cụ thể, dịch tễ học địa phương và quá trình nhiễm trùng trước đó để hướng dẫn các quyết định liên quan đến mầm bệnh kháng thuốc và kê đơn kháng sinh theo kinh nghiệm. Các yếu tố rủi ro này nên được tính toán để tạo ra các mô hình dự đoán rủi ro nhằm ước tính chính xác nguy cơ nhiễm vi khuẩn đặc biệt. Tuy nhiên, độ nhạy cao và độ đặc hiệu thường thấp nên cũng có thể dẫn đến việc điều trị quá mức. Do đó, 1 sơ đồ tuần tự đã được đề cập để cải tiến độ đặc hiệu của mô hình bằng việc sau khi sử dụng kháng sinh dựa trên mô hình, sẽ dựa trên kết quả real-time PCR để hiệu chỉnh kháng sinh sớm.

### **3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **3.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang.

#### **3.2. Đối tượng nghiên cứu**

Bệnh nhân viêm phổi có yếu tố nguy cơ nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin theo tiêu chuẩn ATS/IDSA và/hoặc SHEA

#### **3.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

Nghiên cứu được tiến hành theo trình tự thời gian từ tháng 3 năm 2021 đến tháng 3 năm 2023 tại khoa Hô hấp, bệnh viện Chợ Rẫy.

#### **3.4. Cỡ mẫu nghiên cứu**

Chúng tôi tính cỡ mẫu cho từng mục tiêu,  $n \geq 200$ .

#### **3.5. Biến số nghiên cứu**

Các biến số bao gồm tuổi, giới, bệnh đồng mắc theo thang điểm Charlson, loại viêm phổi, sốt, ho đàm, đau ngực, nhiễm trùng da, suy hô hấp, phương pháp hỗ trợ oxy, sử dụng an thần khi thở máy, ống thông tĩnh mạch trung tâm, ống thông tiểu, ống thông dạ dày, ống thông màng phổi, suy giảm miễn dịch, hậu phẫu, chạy thận nhân tạo, hình ảnh học, real-time PCR, nuôi cấy, kháng sinh tiêu chuẩn, kháng sinh điều trị *Staphylococcus* kháng methicillin, kháng sinh phù hợp kết quả vi sinh, kết quả điều trị vào ngày thứ 7, khi ra viện, tử vong trong 30 ngày, biến chứng nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng, thở máy, tổn thương thận cấp. Trong các biến số trên, kết quả điều trị vào ngày thứ 7, kết quả điều trị khi ra viện, tử vong

trong 30 ngày là các biến phụ thuộc, còn lại là biến độc lập.

### **3.6. Phương pháp, công cụ đo lường và thu thập số liệu**

Số liệu được thu thập dựa vào mẫu bệnh án nghiên cứu soạn sẵn

### **3.7. Quy trình nghiên cứu**

Bước 1: Thu thập thông tin khi bệnh nhân được nhận vào

Bước 2: Thu thập thông tin trong quá trình theo dõi bệnh

Bước 3: Phân tích các yếu tố liên quan đến chẩn đoán và điều trị VP nhập viện do *Staphylococcus* kháng methicillin

### **3.8. Phương pháp phân tích số liệu**

Số liệu được nhập, mã hóa bằng phần mềm Epidata. Phân tích và xử lý thống kê được thực hiện bằng ngôn ngữ lập trình thống kê R.

### **3.9. Đạo đức trong nghiên cứu**

Đề tài được thông qua hội đồng y đức.

#### 4. KẾT QUẢ

4. 1. Đặc điểm vi sinh, lâm sàng, cận lâm sàng, tình hình sử dụng kháng sinh và kết cục điều trị bệnh nhân viêm phổi nhập viện có yếu tố nguy cơ nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin

**Bảng 4. 1. Đặc điểm vi sinh của mẫu bệnh phẩm**

<b>Vi khuẩn</b>	<b>Dân số nghiên cứu n = 207 n (%)</b>
<b><i>Staphylococcus spp.</i> kháng methicillin</b>	92 (44,4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	47 (22,7)
<i>Staphylococcus hominis</i>	2 (1,0)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2 (1,0)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1(0,5)
<i>Staphylococcus spp.</i> khác	40 (19,8)
<b>Không nhiễm <i>Staphylococcus spp.</i> kháng methicillin</b>	115 (55,6)

Bệnh nhân VP có yếu tố nguy cơ nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin có thể nhiễm trùng *Staphylococcus* kháng methicillin (MRSA và MRCoNS) hoặc không.

**Bảng 4. 2. Các yếu tố liên quan đến VP do *Staphylococcus* kháng methicilin**

Đặc điểm	Dân số nghiên cứu n = 207 n (%)	VP do <i>Staphylococcus</i> kháng methicillin		p
		Có n = 92, n (%)	Không n = 115, n (%)	
Sử dụng kháng sinh tĩnh mạch trong 90 ngày	153 (73,9)	74 (80,4)	79 (68,7)	0,08
Nhiễm trùng <i>Staphylococcus</i> kháng methicilin trong vòng 1 năm	6 (2,9)	5 (5,4)	1 (0,9)	0,13
VP mức độ nặng	148 (71,5)	76 (82,6)	72 (62,6)	<b>0,003</b>
Nhiễm trùng da	67 (32,4)	38 (41,3)	29 (25,2)	<b>0,02</b>
Suy hô hấp	151 (73,0)	75 (81,5)	76 (66,1)	<b>0,02</b>
Ổng nội khí quản hoặc ổng mở khí quản	88 (42,5)	49 (53,3)	39 (33,9)	<b>0,01</b>
Ổng thông tĩnh mạch trung tâm	87 (42,0)	47 (51,1)	40 (34,8)	<b>0,03</b>
Ổng thông dạ dày	90 (43,5)	49 (53,3)	41 (35,7)	<b>0,02</b>
Ổng thông tiêu	87 (42,0)	46 (50,0)	41 (35,7)	<b>0,05</b>
Nhiều nang nhỏ chứa khí hay dịch	21 (10,1)	15 (16,3)	6 (5,2)	<b>0,02</b>

VP mức độ nặng, nhiễm trùng da, suy hô hấp, có thiết bị y tế xâm lấn, nhiều nang nhỏ chứa khí hay dịch là những đặc điểm lâm sàng liên quan có ý nghĩa đến VP do *Staphylococcus* kháng methicillin.

**Bảng 4. 3. Ảnh hưởng của kháng sinh ban đầu đến kết quả ngày thứ 7 trên các nhóm có nguy cơ thất bại**

Nhóm đối tượng		VP do <i>Staphylococcus</i> kháng methicillin		p
		Thành công n = 37 n (%)	Thất bại n = 55 n (%)	
<b>Từ 60 tuổi trở lên</b>		22 (59,5)	31 (56,4)	0,83
Kháng sinh *	Có	14 (37,8)	19 (34,5)	1
	Không	8 (21,6)	12 (21,8)	
<b>Bệnh đồng mắc</b>		30 (81,1)	43 (78,2)	0,80
Kháng sinh *	Có	21 (56,8)	24 (43,6)	0,33
	Không	9 (24,3)	19 (34,5)	
<b>VP mức độ nặng</b>		25 (67,6)	51 (92,7)	<b>0,004</b>
Kháng sinh *	Có	20 (54,1)	31 (56,4)	0,12
	Không	5 (13,5)	20 (36,4)	
<b>Suy giảm miễn dịch</b>		9 (24,3)	8 (14,5)	0,28
Kháng sinh *	Có	7 (18,9)	4 (7,3)	0,34
	Không	2 (5,4)	4 (7,3)	
<b>Tác nhân phối hợp</b>		6 (16,2)	16 (29,1)	0,21
Kháng sinh *	Có	4 (10,8)	10 (18,2)	1
	Không	2 (5,4)	6 (10,9)	
<b>Thở máy</b>		4 (10,8)	47 (85,5)	<b>&lt;0,001</b>
Kháng sinh *	Có	4 (10,8)	28 (50,9)	0,28
	Không	0 (0,0)	19 (34,5)	
<b>Nhiễm trùng huyết</b>		12 (32,4)	39 (70,9)	<b>0,001</b>
Kháng sinh *	Có	12 (32,4)	20 (36,4)	<b>0,002</b>
	Không	0 (0,0)	19 (34,5)	
<b>Sốc nhiễm trùng</b>		2 (5,4)	35 (63,6)	<b>0,002</b>
Kháng sinh *	Có	2 (5,4)	18 (32,7)	0,49
	Không	0 (0,0)	17 (30,9)	
<b>Tôn thương thận cấp</b>		5 (13,5)	21 (38,2)	<b>0,011</b>
Kháng sinh *	Có	3 (8,1)	9 (16,4)	0,64
	Không	2 (5,4)	12 (21,8)	
Kháng sinh *: kháng sinh bao phủ <i>Staphylococcus</i> kháng methicillin				

Sử dụng kháng sinh ban đầu phù hợp giúp cải thiện kết quả ngày thứ 7 ở bệnh nhân VP kèm nhiễm trùng huyết.

**Bảng 4. 4. Ảnh hưởng của kháng sinh ban đầu đến kết cục xuất viện trên các nhóm có nguy cơ thất bại**

Nhóm đối tượng	VP do <i>Staphylococcus</i> kháng methicillin		p
	Thành công n = 54 n (%)	Thất bại n = 38 n (%)	
<b>Từ 60 tuổi trở lên</b>	28 (51,9)	25 (65,8)	0,21
Kháng sinh *	Có	19 (35,2)	0,41
	Không	9 (16,7)	
<b>Bệnh đồng mắc</b>	42 (77,8)	31 (81,6)	0,80
Kháng sinh *	Có	29 (53,7)	0,15
	Không	13 (24,1)	
<b>VP mức độ nặng</b>	40 (74,1)	36 (94,7)	<b>0,01</b>
Kháng sinh *	Có	32 (59,3)	<b>0,02</b>
	Không	8 (14,8)	
<b>Suy giảm miễn dịch</b>	10 (18,5)	7 (18,4)	1
Kháng sinh *	Có	7 (13,0)	0,64
	Không	3 (5,6)	
<b>Tác nhân phối hợp</b>	11 (20,4)	11 (28,9)	0,46
Kháng sinh *	Có	8 (14,8)	0,66
	Không	3 (5,6)	
<b>Thở máy</b>	14 (25,9)	37 (97,4)	<b>&lt;0,001</b>
Kháng sinh *	Có	13 (24,1)	<b>0,01</b>
	Không	1 (1,9)	
<b>Nhiễm trùng huyết</b>	18 (33,3)	33 (86,8)	<b>&lt;0,001</b>
Kháng sinh *	Có	17 (31,5)	<b>0,001</b>
	Không	1 (1,9)	
<b>Sốc nhiễm trùng</b>	8 (14,8)	29 (76,3)	<b>&lt;0,001</b>
Kháng sinh *	Có	7 (13,0)	<b>0,048</b>
	Không	1 (1,9)	
<b>Tổn thương thận cấp</b>	7 (13,0)	19 (50,0)	<b>&lt;0,001</b>
Kháng sinh *	Có	4 (7,4)	0,67
	Không	3 (5,6)	

Kháng sinh \*: kháng sinh bao phủ *Staphylococcus* kháng methicillin

Sử dụng kháng sinh ban đầu phù hợp cải thiện kết cục xuất viện ở bệnh nhân VP nặng hoặc kèm thở máy, nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng.

**Bảng 4. 5. Ảnh hưởng của kháng sinh ban đầu đến tử vong 30 ngày trên các nhóm có nguy cơ thất bại**

Nhóm đối tượng	VP do <i>Staphylococcus</i> kháng methicillin		p	
	Sống n = 56 n (%)	Tử vong n = 36 n (%)		
<b>Từ 60 tuổi trở lên</b>			0,67	
Kháng sinh *	Có	21 (37,5)	12 (33,3)	0,4
	Không	10 (17,9)	10 (27,8)	
<b>Bệnh đồng mắc</b>			1	
Kháng sinh *	Có	29 (51,8)	16 (44,4)	0,46
	Không	15 (26,8)	13 (36,1)	
<b>VP mức độ nặng</b>			<b>0,004</b>	
Kháng sinh *	Có	31 (55,4)	20 (55,6)	0,14
	Không	10 (17,9)	15 (41,7)	
<b>Suy giảm miễn dịch</b>			0,58	
Kháng sinh *	Có	6 (10,7)	5 (13,9)	1
	Không	3 (5,4)	3 (8,3)	
<b>Tác nhân phối hợp</b>			1	
Kháng sinh *	Có	9 (16,1)	5 (13,9)	0,66
	Không	4 (7,1)	4 (11,1)	
<b>Thở máy</b>			<b>&lt;0,001</b>	
Kháng sinh *	Có	13 (23,2)	19 (52,8)	0,12
	Không	3 (5,4)	16 (44,4)	
<b>Nhiễm trùng huyết</b>			<b>&lt;0,001</b>	
Kháng sinh *	Có	15 (26,8)	17 (47,2)	<b>0,04</b>
	Không	3 (5,4)	16 (44,4)	
<b>Sốc nhiễm trùng</b>			<b>&lt;0,001</b>	
Kháng sinh *	Có	6 (10,7)	14 (38,9)	0,46
	Không	3 (5,4)	14 (38,9)	
<b>Tổn thương thận cấp</b>			<b>0,03</b>	
Kháng sinh *	Có	6 (10,7)	6 (16,7)	0,69
	Không	5 (8,9)	9 (25,0)	

Kháng sinh \*: kháng sinh bao phủ *Staphylococcus* kháng methicillin

Sử dụng kháng sinh ban đầu phù giảm tử vong 30 ngày ở bệnh nhân VP kèm nhiễm trùng huyết.

#### 4.2. Giá trị của real-time PCR mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới trong chẩn đoán viêm phổi do *Staphylococcus* kháng methicillin

**Bảng 4. 6. So sánh giá trị chẩn đoán của xét nghiệm real-time PCR và nuôi cấy**

Nuôi cấy	Real-time PCR <i>mecA</i>		Tổng
	Dương tính	Âm tính	
Dương tính	10	0	10
Âm tính	50	115	165
Tổng	60	115	175
Với $p < 0,001$			
Giá trị chẩn đoán			
Độ nhạy	100		
Độ đặc hiệu	69,7		
Tỷ số khả dĩ dương	3,3		
Tỷ số khả dĩ âm	0		
Giá trị tiên đoán dương	16,7		
Giá trị tiên đoán âm	100		
Độ chính xác	71,4		
Kappa	0,2		

Việc sàng lọc gen *mecA* trong mẫu bệnh phẩm hô hấp dưới giúp loại trừ những trường hợp VP không do *Staphylococcus* kháng methicillin.

**Bảng 4.7. Kết quả của real-time PCR và nuôi cấy ở bệnh nhân có sử dụng kháng sinh tuyến trước**

Nuôi cấy	Real-time PCR		Tổng n (%)
	Dương tính	Âm tính	
Dương tính	6 (4,7)	0 (0)	6 (4,7)
Âm tính	40 (31,5)	81 (63,8)	121 (95,3)
Tổng n (%)	46 (36,2)	81 (63,8)	127 (100)

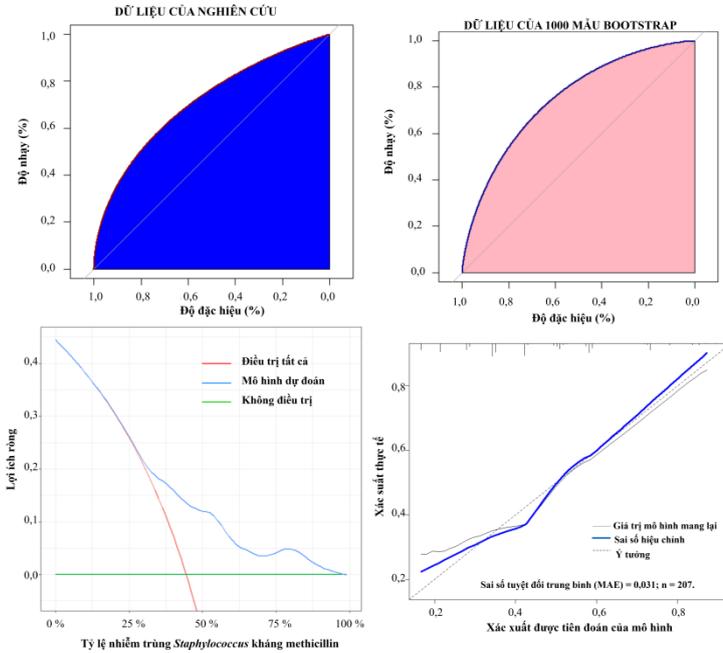
Với  $p = 0,004$

Ở nhóm điều trị kháng sinh trước, tỷ lệ phát hiện *Staphylococcus* kháng methicillin của real-time PCR cao gấp 7 lần so với nuôi cấy ( $p = 0,004$ ).

#### **4.3. Xây dựng mô hình dự đoán lâm sàng kết hợp với real-time PCR mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhân viêm phổi nhập viện có yếu tố nguy cơ nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin**

Dựa trên phương pháp hồi quy stepwise thuận và phương pháp Bayes (Bayesian Model Averaging - BMA), chúng tôi đã chọn được 10 biến số và xây dựng được 8 mô hình.

Mô hình tối ưu nhất chúng tôi chọn có 6 biến số (sử dụng kháng sinh tĩnh mạch trong vòng 90 ngày, tiền sử nhiễm trùng *Staphylococcus* kháng methicillin trong vòng 1 năm, nhiễm trùng da, ống nội khí quản hoặc ống mở khí quản, nhiều nang nhỏ chứa khí hay dịch, tràn dịch màng phổi). Chúng tôi sẽ đánh giá mô hình này dựa vào các chỉ số sau: diện tích dưới đường cong (AUC), lợi ích ròng và chỉ số sai số tuyệt đối trung bình so với thực tế.



**Hình 4.1. Đánh giá hiệu suất mô hình dự đoán lâm sàng**

**Hình A và B:** chỉ số diện tích dưới đường cong của mô hình chúng tôi và cỡ mẫu xây dựng bằng phương pháp bootstrap. AUC của mô hình chúng tôi là 0,7 (KTC 95% là 0,6 – 0,8); AUC của 1000 cỡ mẫu này là 0,7 (KTC 95% là 0,6 – 0,8).

**Hình C:** lợi ích ròng giữa việc điều trị theo mô hình, điều trị tất cả và không điều trị. Chúng tôi thấy rằng, nhóm phối hợp sử dụng mô hình chúng tôi có lợi ích ròng cao hơn nhóm điều trị tất cả và nhóm không điều trị.

**Hình D:** sự khác biệt ước tính của mô hình chúng tôi khi áp dụng thực tế là thấp, chỉ số sai số tuyệt đối trung bình so với thực tế là 0,031.

**Bảng 4. 8. So sánh kết quả dự đoán của mô hình, ATS và Bộ Y Tế Việt Nam**

VP do <i>Staphylococcus</i> kháng methicillin	Mô hình		ATS/IDSA		Bộ Y tế Việt Nam		Tổng
	Dương tính	Âm tính	Dương tính	Âm tính	Dương tính	Âm tính	
Dương tính	78	14	78	14	78	14	92
Âm tính	80	35	90	25	90	25	115
<b>Tổng</b>	158	49	168	39	168	39	207
<b>Giá trị chẩn đoán (%)</b>							
Trị số	Mô hình		ATS/IDSA hoặc Bộ Y Tế Việt Nam				p
Độ nhạy	84,8%		84,8%				-
Độ đặc hiệu	30,4%		21,7%				<b>0,047</b>
Giá trị tiên đoán dương	49,4%		46,4%				0,62
Giá trị tiên đoán âm	71,4%		64,1%				0,16
Độ chính xác	54,6%		49,8%				0,39

Sàng lọc với mô hình dự đoán lâm sàng giúp giảm thêm một số trường hợp không nhiễm trùng *Staphylococcus* kháng methicillin từ các khuyến cáo ATS/IDSA và Bộ Y Tế Việt Nam ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 4. 9. So sánh giá trị chẩn đoán của mô hình có kết hợp real-time PCR và không kết hợp real-time PCR**

VP do <i>Staphylococcus</i> kháng methicillin	Mô hình lâm sàng kết hợp real-time PCR		Mô hình lâm sàng		p
	Dương tính	Âm tính	Dương tính	Âm tính	
Dương tính	90	2	81	11	
Âm tính	0	115	74	41	
Giá trị chẩn đoán					
Độ nhạy	95,7%		84,8%		<b>0,004</b>
Độ đặc hiệu	100%		30,4%		<b>&lt; 0,001</b>
Giá trị tiên đoán dương	100%		49,4%		<b>&lt; 0,001</b>
Giá trị tiên đoán âm	96,6%		71,4%		<b>&lt; 0,001</b>
Độ chính xác	98,1%		54,6%		<b>&lt; 0,001</b>

Việc kết hợp với real-time PCR vào mô hình giúp gia tăng độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và độ chính xác trong chẩn đoán VP do *Staphylococcus* kháng methicillin so với mô hình đơn thuần ( $p < 0,05$ )

## 5. BÀN LUẬN

Các hướng dẫn hiện hành đưa ra các khuyến nghị về kháng sinh cụ thể có tính đến các mô hình kháng thuốc tại địa phương [4]. Dựa trên dữ liệu từ những nghiên cứu, các hướng dẫn thực hành đã khuyến cáo điều trị bao phủ *Staphylococcus* kháng methicillin nếu bệnh nhân có 1 trong các yếu tố sau: sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch trước đó trong vòng 90 ngày, điều trị tại đơn vị có ít nhất 10–20% kết quả kháng sinh đồ phân lập được hoặc điều trị tại đơn vị không rõ tỉ lệ lưu hành *Staphylococcus* kháng methicillin, hoặc VP có nguy cơ tử vong cao (cần hỗ trợ thở máy hoặc sốc nhiễm trùng), hoặc VP có các yếu tố nguy cơ nhiễm đa kháng là khác nhau.

Real-time PCR là một xét nghiệm được chứng minh là xác định được nhiều tác nhân hơn phương pháp nuôi cấy các bệnh lý đường hô hấp, đặc biệt là bao gồm cả những trường hợp đã sử dụng kháng sinh trước. Các nghiên cứu trước đây luôn tranh cãi về kết quả của xét nghiệm real-time PCR ở mẫu bệnh phẩm đường hô hấp, và cho rằng đây là một công cụ chẩn đoán không đáng tin cậy trong VP vì khả năng phát hiện của real-time PCR rất nhạy nên không thể phân biệt giữa vi khuẩn thường trú và nhiễm trùng đường hô hấp dưới [27,28]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu về PCR định lượng đã được thực hiện, các nghiên cứu đã kết luận rằng xét nghiệm PCR định lượng giúp phân biệt giữa ngoại nhiễm vi khuẩn thường trú và nhiễm trùng thực sự. Nhiễm trùng lâm sàng tương quan với việc tăng tải lượng vi khuẩn [29–32] và hầu hết các nghiên cứu về real-

time PCR trong mẫu bệnh phẩm đường hô hấp luôn chọn điểm cắt là  $10^5$  để chẩn đoán tác nhân [29–31,33,34].

Các mô hình MRSA hiện nay khác nhau tùy vào mỗi nghiên cứu và dân số nghiên cứu. Bảng điểm của Shorr FA và cộng sự để xác định yếu tố nguy cơ MRSA gồm tám biến số và tổng điểm tiềm năng là 10. Điểm được tính như sau: hai điểm cho lần nhập viện gần đây hoặc nhập viện ICU; một điểm dành cho độ tuổi < 30 hoặc > 79 tuổi, trước đây đã từng tiếp xúc với kháng sinh qua đường tĩnh mạch, chứng mất trí nhớ, bệnh mạch máu não, phụ nữ mắc bệnh đái tháo đường hoặc gần đây đã tiếp xúc với cơ sở chăm sóc y tế trước. Ở Đức đã phát triển mô hình bao gồm tiền sử mang MRSA, sự phụ thuộc vào dịch vụ chăm sóc và điều trị ung thư. Hầu hết các mô hình đều chọn điểm cắt để tối ưu hóa độ nhạy, nhằm tăng khả năng chẩn đoán và cải thiện kết cục điều trị MRSA [16,35].

Chi phí cao và độ phức tạp của biện luận kết quả real-time PCR nên không thể sử dụng real-time PCR sàng lọc riêng biệt cho toàn bộ dân số, thay vào đó, quyết định xét nghiệm cần phải được cá nhân hóa cho từng bệnh nhân và tính đến biểu hiện lâm sàng cũng như yếu tố nguy cơ. Tương tự, việc áp dụng các xét nghiệm trong thuật toán sẽ tối ưu hóa độ đặc hiệu của các chương trình sàng lọc, trong đó real-time PCR được sử dụng cho các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao từ mô hình, giúp tăng khả năng xác định chính xác các trường hợp [36].

## **6. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ**

### **6.1. Kết luận**

**Đặc điểm vi sinh, lâm sàng, cận lâm sàng, tình hình sử dụng kháng sinh và kết cục điều trị bệnh nhân viêm phổi nhập viện có yếu tố nguy cơ nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin**

- Tỷ lệ nhiễm trùng *Staphylococcus* kháng methicillin ở bệnh nhân VP có yếu tố nguy cơ là 92 (44,4%).

- Sử dụng kháng sinh tĩnh mạch trong vòng 90 ngày, VP nặng, suy hô hấp, nhiễm trùng da, ống nội khí quản hoặc ống mở khí quản, ống thông tĩnh mạch trung tâm, ống thông dạ dày, ống thông tiểu); hình ảnh học (nhiều nang nhỏ chứa khí hay dịch) có liên quan đến nhiễm trùng *Staphylococcus* kháng methicillin.

- Bệnh nhân VP do *Staphylococcus* kháng methicillin là các đối tượng hưởng lợi từ điều trị kháng sinh bao phủ *Staphylococcus* kháng methicillin ban đầu, đặc biệt là các trường hợp sốc nhiễm trùng, VP mức độ nặng, thở máy, hoặc nhiễm trùng huyết.

**Giá trị của real-time PCR mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới trong chẩn đoán viêm phổi do nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin**

- Real-time PCR có độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 69,7%, giá trị tiên đoán âm 100% và độ chính xác 71,4 so với kết quả nuôi cấy. Hiệu suất chẩn đoán này bao gồm trên bệnh nhân đã sử dụng kháng sinh trước.

## **Xây dựng mô hình dự đoán lâm sàng kết hợp với real-time PCR mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhân viêm phổi nhập viện có yếu tố nguy cơ nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin**

Chúng tôi xây dựng mô hình dự đoán lâm sàng để ước tính nguy cơ nhiễm trùng *Staphylococcus* kháng methicillin và hướng dẫn sử dụng kháng sinh bao phủ *Staphylococcus* kháng methicillin ban đầu. Các thông số đánh giá mô hình là khả thi. Mô hình của chúng tôi cũng đã được phát triển dưới dạng web app <https://bvv2023.shinyapps.io/adjustedMRSapp/>.

Xét nghiệm real-time PCR kết hợp với mô hình dự đoán lâm sàng làm tăng độ đặc hiệu của mô hình lên 100%, độ chính xác là 98,1%.

### **6.2. Kiến nghị**

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị:

Sử dụng xét nghiệm real-time PCR kết hợp với phương pháp nuôi cấy ở bệnh nhân VP có yếu tố nguy cơ nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin.

Ứng dụng mô hình dự đoán lâm sàng đã thiết lập kết hợp với real-time PCR nhằm cá thể hóa trong điều trị các trường hợp VP có yếu tố nguy cơ nhiễm *Staphylococcus* kháng methicillin.