



VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG DO ĐỒNG NHIỄM VIRUS - VI KHUẨN

PGS. TS. BS. TRẦN VĂN NGỌC

Chủ tịch LCH Hồ hấp TPHCM, PCT Hội Phổi VN.

(Trích Tạp chí Lao và Bệnh phổi Việt Nam số 33, tháng 6/2024)

Tóm tắt:

Viêm phổi cộng đồng do đồng nhiễm virus và vi khuẩn hiện nay khá phổ biến nhờ kết hợp các xét nghiệm vi sinh truyền thống và kỹ thuật vi sinh phân tử qua việc áp dụng xét nghiệm PCR mẫu bệnh phẩm. Những tác nhân virus và vi khuẩn không điển hình được nhận diện chính xác và nhanh chóng bằng realtime PCR. Ngoài ra, những tác nhân khó mọc, nhất là sau khi bệnh nhân đã dùng kháng sinh rất ít khi có kết quả dương tính bằng phương pháp cấy kính điển. Sự kết hợp cả 2 phương pháp cho kết quả dương tính cao hơn và biết rõ những trường hợp nào đồng nhiễm.

Qua nhiều nghiên cứu cho thấy VPCĐ do đa tác nhân có bệnh cảnh nặng hơn, tiên lượng xấu hơn đơn nhiễm.

Hiện nay nhiều hướng dẫn chẩn đoán và điều trị VPCĐ cũng quan tâm đến đồng nhiễm và sử dụng kháng sinh bao phủ đầy đủ các tác nhân này, đặc biệt trong trường hợp nặng.

Trong trường hợp VPCĐ nhẹ, không bệnh đồng mắc việc sử dụng đơn trị liệu được khuyến cáo. Nếu kèm bệnh đồng mắc hoặc bệnh nặng cần phối hợp kháng sinh có hiệu quả bao phủ tác nhân không điển hình như macrolide hay quinolone hô hấp.

Thêm thuốc kháng virus là cần thiết nếu test cúm (+) nhất là trong bệnh cảnh bệnh nhân nhập viện do bệnh nặng.

ABSTRACT: COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA DUE TO VIRAL AND BACTERIAL CO-INFECTION.

Community-acquired pneumonia due to viral and bacterial co-infection is now quite common based to the combination of traditional microbiology tests and molecular microbiology techniques through the application of PCR testing of samples. Atypical viral and bacterial agents are identified accurately and quickly by realtime PCR. In addition, pathogens that are difficult to grow, especially after the patient has taken antibiotics, rarely have positive results by the classic culture method. The combination of both methods gives higher positive results and clearly knows which cases are co-infected.

Many studies have shown that CAP caused by multiple pathogens has a more severe illness and worse prognosis than a single infection.

Currently, many guidelines for the diagnosis and treatment of CAP also pay attention to coinfections and use antibiotics to fully cover these agents, especially in severe cases.

In cases of mild CAP, without comorbidities, monotherapy is recommended. If patients with comorbidity or severe illness, it is necessary to combine antibiotics that are effective in covering atypical agents such as macrolides or respiratory quinolones.

Adding antiviral drugs is necessary if the flu test is positive, especially in patients hospitalized due to severe illness.



Gánh nặng của nhiễm trùng hô hấp:

Tại Hoa Kỳ, theo đánh giá của CDC công bố 2022 tử vong do cúm mùa trong các năm 2010-2020 có tới 12.000-61.000 người chết liên quan tới cúm mùa, 14.000 tử vong nội viện liên quan RSV mỗi năm ở người già, 177.000 ca nhập viện và 600.000- 1triệu ca cần chăm sóc y tế

Riêng SARS-CoV2, từ tháng 3 năm 2020 có trên 1 triệu ca tử vong liên quan đến COVID-19.[6]

Một nghiên cứu 2011 trên tạp chí Critical care, Cilloniz và cs cho thấy VPCĐ do đa tác nhân tại ICU khá phổ biến và là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng tử vong cho bệnh nhân nhập viện ICU. Trong nghiên cứu này 196 bệnh nhân ICU, tác nhân virus hô hấp đơn lẻ chỉ 10% trong khi đó tác nhân virus phối hợp là 39%, trong đó chủ yếu là Influenza A chiếm 23%.

Vi khuẩn không điển hình gây nhiễm trùng phối hợp cao hơn đơn độc 13% so với 6%. [7]

Một nghiên cứu của tổ chức ANSORP năm 2008, nhiễm trùng phối hợp vi khuẩn điển hình và không điển hình là 15-20%, đa phần là do *M.pneumoniae* 10%. [8]

Nghiên cứu tại 4 bệnh viện tại TP Hồ Chí Minh có tới 76,4% nhiễm đa tác nhân [9].

Nghiên cứu EACRI đa trung tâm của Hội Phổi VN 2018 cũng cho thấy 65% VPCĐ là do nhiễm đa tác nhân. Nhờ áp dụng kỹ thuật vi sinh truyền thống và sinh học phân tử trong phát hiện các tác nhân virus và vi khuẩn không điển hình mà bức tranh toàn diện những tác nhân gây VPCĐ mới bộc lộ rõ nét nhất từ trước đến nay. [4]

Trong nghiên cứu này tỉ lệ mẫu (+) do virus là 27,2%, mẫu (+) vi khuẩn không điển hình là 10,8% chủ yếu là *M.pneumoniae* (8,9%). 2 tác nhân khó mọc khi cấy cũng phát hiện với tỉ lệ cao bằng cả 2 phương pháp cấy và PCR là *S.pneumoniae* (cấy (+) 25,5%, PCR (+) 71,3% và *H.Influenzae* (cấy (+) 63,1%, PCR (+) 60,5%) [4].

Một nghiên cứu của Grace Lui và cs trên 1193 bệnh nhân VPCĐ nhập viện, nhấn mạnh vai trò vi khuẩn không điển hình trên BN người lớn bị VPCĐ nhập viện. Trong nghiên cứu này có 28,6% là do tác nhân không điển hình, 30,6% do vi khuẩn không điển hình kết hợp virus. Tác giả lưu ý rằng VKKĐH thường gây bệnh trên người cao tuổi, nặng và có tiên lượng kém. [11].

Đồng nhiễm virus - vi khuẩn trong đợt cấp COPD là 12-25%, tuy nhiên vai trò VKKĐH trong BN COPD gây đợt cấp không nổi bật bằng các vi khuẩn điển hình như *H.influenzae* và *S.pneumoniae*.

Trên bệnh nhân COVID-19, tập hợp 30 nghiên cứu với 3834 bệnh nhân nhập viện vì Covid-19 có 7% đồng nhiễm vi khuẩn, thường nhất là *M.pneumoniae* và đa phần là bệnh nhân nhập ICU. 3% đồng nhiễm virus khác chủ yếu là RSV (*respiratory syncytial virus*) và *Influenza A*. [12]



Tác động lâm sàng của đồng nhiễm virus và vi khuẩn:

VPCĐ do đồng nhiễm đa tác nhân, kết hợp virus - vi khuẩn có bệnh cảnh nặng hơn và tiên lượng xấu hơn đơn nhiễm.

Nghiên cứu tiến cứu trên 184 bệnh nhân VPCĐ nhập viện BV trường đại học Karolinska năm 2011. Bệnh nhân được xét nghiệm vi sinh mẫu đờm và máu bằng phương pháp kinh điển và PCR. Kết quả cho thấy bệnh nhân VPCĐ đồng mắc virus-vi khuẩn có điểm PSI IV và V cao gấp 5 lần so với nhiễm vi khuẩn đơn thuần. [13]

Để giải thích tại sao đồng nhiễm virus - vi khuẩn trong đó có *M.pneumoniae* thường làm cho bệnh nặng hơn và tiên lượng xấu hơn đơn nhiễm. Khi nhiễm virus hô hấp sẽ làm suy giảm chức năng đường hô hấp tạo thuận lợi đồng nhiễm vi khuẩn bằng các cơ chế sau:

- Virus làm tổn thương hàng rào biểu mô bảo vệ đường hô hấp như giảm thanh thải của lớp biểu mô, tổn thương tế bào trụ lông, mất kết nối giữa các tế bào biểu mô.
- Làm tăng bộc lộ các thụ thể giúp vi khuẩn dễ bám dính vào lớp biểu mô
- Làm tổn thương hệ miễn dịch:
 - Giảm số lượng đại thực bào, tế bào NK cell, CD4, CD8
 - Giảm chức năng tế bào miễn dịch
- Làm thay đổi vi môi trường như tăng môi trường dinh dưỡng cho vi khuẩn phát triển. [10,13,15,16]

Chẩn đoán:

Triệu chứng nhiễm virus hô hấp cấp: bệnh nhân thường có triệu chứng viêm long hô hấp như sổ mũi, đau họng, sốt, đau nhức mình, suy nhược ho khan hoặc khạc đờm nhầy trong. Những triệu chứng này nếu chỉ do virus đơn thuần thường thuyên giảm và hết sau 5-10 ngày. Nếu có đồng nhiễm hoặc bội nhiễm, các triệu chứng ho thường kéo dài, đờm đổi màu, sốt cao, khó thở tăng.

Ngoài hỏi bệnh sử và khám, bệnh nhân cần làm một số xét nghiệm cận lâm sàng như X quang ngực để chẩn đoán xác định VPCĐ. Trường hợp nặng cần làm thêm huyết đồ, CRP, chức năng gan thận, vi sinh... để chẩn đoán mức độ và nguyên nhân VPCĐ (nhuộm Gram, cấy, PCR virus và vi khuẩn). [1,2,3,5].

Việc đánh giá xác định VPCĐ nhẹ, trung bình (điều trị ngoại trú), nặng và đe dọa tính mạng (cần nhập viện khoa nội/ hô hấp hay ICU) rất quan trọng trong quyết định điều trị ban đầu kinh nghiệm [14,17]

X quang ngực giữ vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định viêm phổi, hình thái viêm phổi (phế nang hay mô kẽ), sự tiến triển tổn thương, biến chứng (hoại tử, tràn dịch màng phổi) và sự cải



thiện. Tổn thương dạng kính mờ là biểu hiện của viêm mô kẽ cấp, nguyên nhân thường do virus hay vi khuẩn không điển hình [1]

Xét nghiệm vi sinh đờm khạc được khuyến trong trường hợp bệnh nặng, phức tạp, không đáp ứng điều trị. Nhuộm Gram và cấy đờm đúng tiêu chuẩn, cấy dịch màng phổi, máu trước điều trị kháng sinh và thực hiện kháng sinh đồ. Xét nghiệm sinh học phân tử giúp phát hiện những tác nhân không thể cấy được như virus, vi khuẩn không điển hình có ý nghĩa lâm sàng và khoa học giúp xác định đồng nhiễm, hướng dẫn điều trị [4,7]

Điều trị:

Khuyến cáo của ATS 2019 về điều trị cúm:

Người lớn bị VPCĐ có kết quả dương tính với cúm, chế độ điều trị có nên bao gồm liệu pháp kháng virus không?

- Điều trị thuốc kháng virus cúm như oseltamivir nên cho người lớn VPCĐ có cúm (+) trên bệnh nhân nội trú, không phụ thuộc vào thời gian mắc bệnh trước khi chẩn đoán (khuyến nghị mạnh mẽ, mức độ bằng chứng trung bình)
- Điều trị thuốc kháng virus cúm cho người lớn bị VPCĐ có kết quả cúm (+) trên bệnh nhân ngoại trú, không phụ thuộc thời gian mắc bệnh trước khi chẩn đoán (khuyến nghị có điều kiện, mức độ bằng chứng thấp). [14]

Khuyến cáo của ATS 2019 điều trị ban đầu cho VPCĐ ngoại trú:

- Không bệnh đồng mắc hoặc yếu tố nguy cơ mắc MRSA hay *Pseudomonas*: Amoxicilline HOẶC Doxycycline hoặc Macrolide (khi tỷ lệ kháng của phế cầu tại địa phương <25%).
- Có bệnh đồng mắc: Amoxicilline/clavulanate hoặc Cephalosporin và Macrolide hoặc Doxycycline hoặc Fluoroquinolone hô hấp đơn trị. [14]

Khuyến cáo ATS 2019 điều trị ban đầu cho VPCĐ nội trú:

- Điều trị tiêu chuẩn: β lactam + Macrolide hay FQ
- Kết quả xét nghiệm MRSA/ *Pseudomonas* trước đó (+): Thêm KS chống MRSA / *Pseudomonas*
- Nhập viện gần đây, dùng kháng sinh tĩnh mạch, và có yếu tố nguy cơ mắc MRSA / *Pseudomonas*: thêm KS chống MRSA / *Pseudomonas* khi bệnh nhân nặng. Cần làm xét nghiệm vi sinh trước khi điều trị. [14]

Các Nghiên cứu phối hợp betalactam và macrolide trong điều trị VPCĐ:



Cho thấy trong 28 ngày đầu sau điều trị có:

- 47 BN tử vong trong nhóm điều trị β -lactam (36.2%)
- 27 BN tử vong (20.8%) trong nhóm clarithromycin + β -Lactam

Bệnh nhân dùng phối hợp betalactam và macrolide có tỉ lệ tử vong và rối loạn cơ quan thấp hơn betalactam đơn trị. [15]

Trong nghiên cứu ACCESS, ngẫu nhiên, mù đôi và so sánh giả dược đề cập vai trò kháng viêm của claritromycine trong VPCĐ, nhóm nghiên cứu Hy Lạp công bố trên tạp chí Lancet 2024 cho kết quả như sau:

- Giảm $\geq 50\%$ điểm nặng triệu chứng hô hấp so với lần khám đầu mà không cần thay đổi liệu pháp điều trị
- Giảm $\geq 30\%$ điểm SOFA so với ban đầu hoặc thay đổi động học procalcitonin (giảm $\geq 80\%$ so với ban đầu hoặc $< 0.25\text{ng/ml}$)
- Phác đồ có claritromycine giảm nguy cơ nhiễm khuẩn huyết sau VPCĐ (13%) so với không có claritromycine (24%). [16]

Kết luận:

- VPCĐ do đồng nhiễm virus - vi khuẩn là thực tế khá phổ biến và vẫn đang là gánh nặng về bệnh tật và tử vong
- Cần lưu ý đến tác nhân vi khuẩn không điển hình, đồng nhiễm virus - vi khuẩn trong lựa chọn kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm.
- Khuyến cáo kháng virus phối hợp khi nghi ngờ lâm sàng hay PCR (+) nhất là những ca VPCĐ nặng
- Macrolide là lựa chọn phù hợp cho viêm phổi cộng đồng do vi khuẩn không điển hình, với tác động đa dạng như nội bào hóa, phá vỡ biofilm của vi khuẩn, kháng viêm và tập trung nồng độ cao ở mô nhiễm khuẩn...
- Hiệu quả phối hợp macrolide và beta-lactam trong viêm phổi cộng đồng nặng giúp:
 - Cải thiện triệu chứng, giảm thời gian nằm viện kể cả ở ICU
 - Giảm biến chứng nhiễm khuẩn huyết thứ phát sau VPCĐ và cải thiện tỷ lệ tử vong chung
- Phối hợp kháng sinh β -lactam và macrolide được khuyến cáo trong điều trị viêm phổi cộng đồng khi bệnh nhân có bệnh đồng mắc hoặc nhập viện theo hướng dẫn của BYT 2020 và ATS 2019



Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Văn Thành, Viêm phổi . Nhà xuất bản y học 2023
2. Nguyễn Văn Thành , Thực hành nội khoa bệnh phổi . Nhà xuất bản y học 2022
3. Bộ Y Tế . Viêm phổi mắc phải cộng đồng . Nhà xuất bản y học 2015
4. Phạm Hùng Vân và cs, "Tác nhân gây nhiễm trùng hô hấp dưới cộng đồng cấp tính không nhập viện - Kết quả bước đầu từ nghiên cứu EACRI," 2018. Hội Hô hấp TPHCM.
5. Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh . Tiếp cận chẩn đoán bệnh nội khoa . Nhà xuất bản ĐH Quốc Gia TPHCM 2023
6. CDC . Acute Respiratory infection , accessed July 2 , 2020
7. Cillóniz et al. Community – acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit : aetiology and prognosis. *Critical care* 2011, 15R209
8. Song JH et al. Agents causing community acquired Pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:107-14.
9. K. Takahashi et al., "The incidence and aetiology of hospitalised community acquired pneumonia among Vietnamese adults: a prospective surveillance in Central Vietnam," vol. 13, no. 1, p. 296, 2013.
10. Bello et al . Epidemiology and relevance of respiratory co-infection . *Journal of General Virology* (2016), 97, 3089–3102
11. Grace Lui et al . Role of atypical pathogens among adult hospitalized patients with CAP, *Respirology* (2009) 14, 1098–1105
12. Hedberg . Sieswerda SWAB recommendation 2020. *BMC Infect Dis* 2022;
13. Niclas Johansson et al. Clinical impact of combined viral and bacterial infection in patients with CAP . *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2011; 43: 609–615
14. Guideline for diagnosis and treatment of community acquired pneumonia . *Am J Respi crit care med* vol 200, iss 7, pp e45-e67, oct 1, 2019
15. Jin jounq min et Yong Ju Jang . Macrolide therapy in respiratory viral infection . Volume 2012, Article ID 649570, 9 pages
16. Evangelos J Giamarelloos- Bourboulis et al. Clarithromycin for early anti-inflammatory responses in CAP in Greece (ACCESS) : a randomised , double – blind, placebo – controlled trial . *Lancet Respir Med* 2024.
17. Thomas M. File, Jr., M.D., and Julio A. Ramirez, M.D. Community acquired pneumonia . *N Engl J Med* 2023;389:632-41..