

## CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH TRONG VIÊM PHỔI CẤP CỘNG ĐỒNG DỰA TRÊN BIOMARKER

### 1. Đặt vấn đề

Viêm phổi cấp là quá trình viêm và đông đặc của nhu mô phổi do nguyên nhân nhiễm trùng, diễn biến thường cấp tính. Vách phế nang nói chung không bị tổn thương, cấu trúc phổi thường hồi phục lại hoàn toàn. Viêm phổi cấp cộng đồng là tình trạng viêm phổi cấp xảy ra trong cộng đồng.

Trong số các bệnh nhiễm trùng trên toàn thế giới, viêm phổi cấp cộng đồng (Community Acquired Pneumonia - CAP) là một trong những nguyên nhân phổ biến và quan trọng nhất dẫn đến nhập viện và tử vong. Tỷ lệ mắc chung của CAP ở người lớn khoảng 16 - 23/1000 người mỗi năm; tỷ lệ tăng theo độ tuổi. Tại Mỹ, khoảng 30% bệnh nhân CAP phải nhập viện. Tỷ lệ tử vong khoảng 10 - 12,1%, tăng ở người già và trẻ em, người có các bệnh nền. Hiện nay, tình trạng sử dụng kháng sinh quá mức cũng như kháng kháng sinh đang là vấn đề được quan tâm. Để sử dụng kháng sinh hợp lý, giảm chi phí điều trị và các tác dụng không mong muốn của kháng sinh, người bác sĩ lâm sàng cần định hướng được căn nguyên vi sinh gây bệnh [1].

Căn nguyên của viêm phổi cấp cộng đồng chia 3 nhóm: Vi khuẩn là nhóm nguyên nhân thường được xác định nhất, hay gặp các căn nguyên: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*...; vi rút: *Influenza*, *Coronavirus*, *Rhinovirus*, *Parainfluenza*... Nấm và ký sinh trùng thường gặp ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng, hay gặp: *P. jiroverci*, *Cryptococcus*, *H. capsulatum*,.. Hiện nay, cùng với sự phát triển của sinh học phân tử, tỷ lệ phát hiện vi rút ngày càng tăng.

Trên lâm sàng, có nhiều biện pháp chẩn đoán căn nguyên vi sinh, trong đó: Các biện pháp căn cứ vào dịch tễ và yếu tố nguy cơ, đặc điểm lâm sàng, hình ảnh và các dấu ấn sinh học (Biomarker) có giá trị chẩn đoán định hướng. Nhóm biện pháp chẩn đoán vi sinh gồm nhuộm soi, nuôi cấy, kháng nguyên, sinh học phân tử...có giá trị xác định nguyên nhân gây bệnh CAP. Tuy nhiên, thực tế rất khó để xác định căn nguyên dựa vào các căn nguyên vi sinh do một số yếu tố tác động sử dụng kháng sinh trước khi xét nghiệm, kỹ thuật lấy bệnh phẩm và chất lượng bệnh phẩm... Vì vậy, việc sử dụng kháng sinh trên lâm sàng cần dựa vào các đặc điểm định hướng, trong đó các Biomarker đóng vai trò quan trọng.

Biomarker là chỉ số được đo lường và đánh giá một cách khách quan của các quá trình sinh học bình thường, các quá trình bệnh lý hoặc các phản ứng được lý đối với một can thiệp điều trị. Nhiều loại Biomarker được ứng dụng trên lâm sàng trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhiễm trùng nói chung và CAP nói riêng. Một Biomarker lý tưởng trong quản lý CAP phải có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán CAP, định hướng nguyên nhân vi sinh gây bệnh, đánh

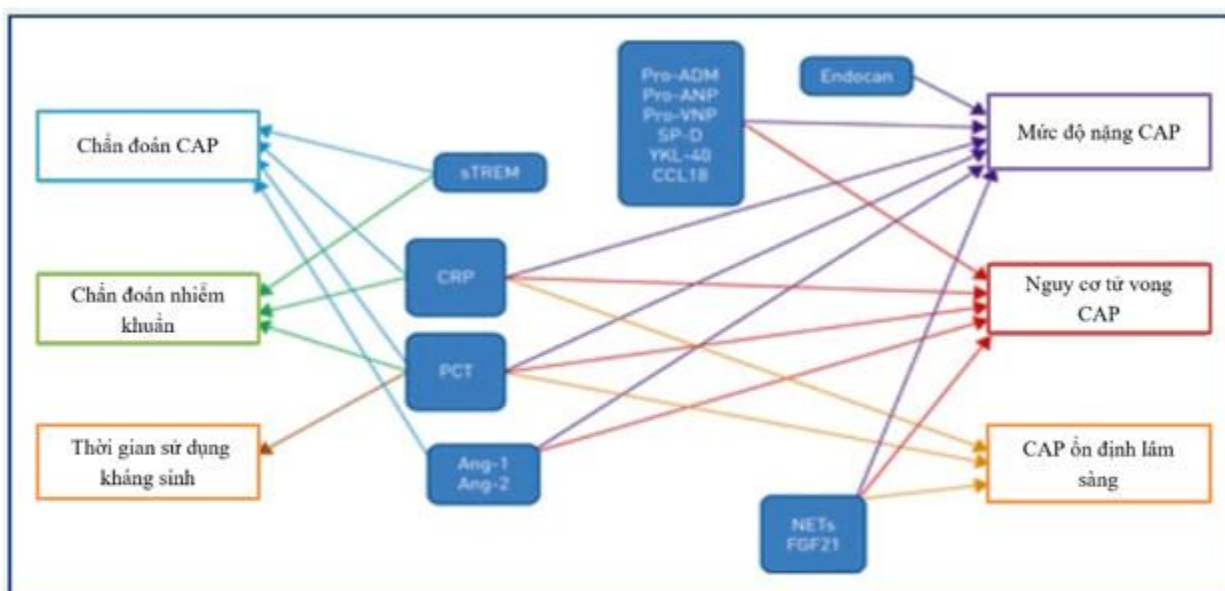
giá mức độ nghiêm trọng và tiên lượng, và nó phải được sử dụng như một chỉ báo về thời điểm ngừng sử dụng kháng sinh trên lâm sàng. Tuy nhiên, trên thực tế không có loại Biomarker nào có thể đáp ứng đủ các tiêu chuẩn trên. Vì vậy, các Biomarker thường được sử dụng kết hợp để định hướng chẩn đoán, với vai trò riêng trong từng trường hợp cụ thể. Bài tổng quan này làm rõ vai trò của các Biomarker trong định hướng sử dụng kháng sinh trên lâm sàng [2].

## 2. Biomarker định hướng chỉ định kháng sinh trong viêm phổi cộng đồng

### 2.1. Vai trò Biomarker trong chẩn đoán và điều trị CAP

Có nhiều loại Biomarker được ứng dụng trong chẩn đoán và điều trị với vai trò khác nhau: chẩn đoán viêm phổi, nguyên nhân, hướng dẫn điều trị kháng sinh, tiên lượng mức độ nặng và tử vong, đánh giá tình trạng ổn định của CAP... Các marker CRP, PCT và sTREM1 có vai trò định hướng nguyên nhân nhiễm khuẩn, trong đó PCT được áp dụng nhiều nhất trong hướng dẫn chỉ định kháng sinh trên lâm sàng.

Các Biomarker trong chẩn đoán căn nguyên vi sinh trong CAP được ứng dụng nhiều trong thực tiễn lâm sàng. Sự kết hợp nhiều Biomarker có thể giúp người thầy thuốc phân biệt căn nguyên nhiễm khuẩn và nhiễm vi rút, từ đó quyết định liệu pháp kháng sinh cho bệnh nhân. Tuy nhiên, sử dụng Biomarker không thể chẩn đoán được hết căn nguyên các trường hợp CAP. Để chẩn đoán nguyên nhân các bệnh nhân này, cần có sự phối hợp chặt chẽ nhiều biện pháp trên thực hành lâm sàng [3], [4].



**Sơ đồ 1: Vai trò Biomarker trong viêm phổi cấp cộng đồng**

*Nguồn: Sibila O. and Restrepo M.I. (2019) [5]*

### 2.2. Vai trò của CRP định hướng sử dụng kháng sinh trong CAP

CRP là một protein 118 kDa được tổng hợp trong tế bào gan thông qua cảm ứng bởi interleukin-6 (IL-6), IL-1 $\beta$ , và yếu tố hoại tử khối u- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) bất cứ khi nào xảy ra nhiễm trùng hoặc viêm các mô. CRP bắt đầu tiết ra trong vòng 4 - 6 giờ, và tăng gấp đôi sau mỗi 8 giờ; đạt đến mức tối đa trong vòng 36 - 50 giờ. Sau khi các yếu tố kích thích tiết CRP được loại bỏ, mức CRP giảm tương đối nhanh, với thời gian bán hủy là 19 giờ.

CRP có độ nhạy 68 - 92% và độ đặc hiệu 40 - 67% trong chẩn đoán nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, CRP không phải là dấu ấn sinh học đặc hiệu của nhiễm vi khuẩn vì nó có thể tăng lên trong các bệnh ác tính và bệnh máu, bệnh hệ thống. Vì vậy, CRP không đủ nhạy cũng như đặc hiệu để loại trừ cả thâm nhiễm trên phim X quang phổi và căn nguyên vi khuẩn của nhiễm trùng đường hô hấp dưới. Bình thường, CRP có giá trị từ 0,3 - 5 mg/L [6], [7].

Kết quả các nghiên cứu cho thấy, CRP huyết thanh thường tăng cao trong viêm phổi do vi khuẩn, có thể áp dụng để định hướng liệu pháp kháng sinh trên lâm sàng:

- 0 - 20 mg/L: không khuyến cáo sử dụng kháng sinh.
- 20 - 40 mg/L: sử dụng kháng sinh khi kết hợp lâm sàng, hình ảnh.
- > 40 mg/L: khuyến cáo sử dụng kháng sinh [8].

Khi CRP > 100 mg/L, định hướng rất cao trên lâm sàng chẩn đoán viêm phổi do vi khuẩn, với độ đặc hiệu đến 91,2%. CRP đặc biệt tăng cao ở viêm phổi do phế cầu, *L. pneumophila*. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò của CRP trong định hướng sử dụng và theo dõi kết quả điều trị của kháng sinh ở bệnh nhân CAP. Nghiên cứu của Bruns A.H.W. và CS (2008) cho kết quả CRP có giá trị trong theo dõi điều trị kháng sinh trong tuần đầu tiên của CAP [9]. Mona Bafadhel và CS (2011) kết luận có thể được sử dụng hướng dẫn liệu pháp kháng sinh ở bệnh nhân nhập viện nhiễm trùng đường hô hấp dưới [10]. Trong nghiên cứu của Isabela và CS (2020), CRP được sử dụng theo dõi bệnh nhân CAP hàng ngày. Nhóm bệnh nhân có CRP > 100 mg/l được sử dụng kháng sinh 5 ngày, nếu không có dấu hiệu nhiễm trùng tiến triển nặng lên, CRP giảm trên 50% thì cho ngừng kháng sinh. Nhóm bệnh nhân có CRP < 100 mg/l được sử dụng kháng sinh 3 ngày, nếu không có dấu hiệu nhiễm trùng tiến triển nặng lên, CRP giảm < 35 mg/l thì cho ngừng kháng sinh. Nếu không đạt tiêu chuẩn, tiếp tục sử dụng kháng sinh đến ngày thứ 7 và kiểm tra lại. Kết quả là thời gian điều trị kháng sinh của nhóm được theo dõi CRP ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm lâm sàng [11].

Một số nghiên cứu về CRP đã được thực hiện để so sánh với PCT trong hướng dẫn sử dụng kháng sinh trong CAP. Nghiên cứu của Olivera và CS (2013) trên 49 bệnh nhân sử dụng PCT và 45 bệnh nhân sử dụng CRP để giảm sử dụng kháng sinh ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn vừa. Kết quả cho thấy CRP có giá trị tương tự PCT trong theo dõi đáp ứng kháng sinh ở nhóm bệnh nhân

CAP vừa. Mona Bafadhel và CS (2011) cho kết luận CRP có độ chính xác tương tự PCT trong chẩn đoán viêm phổi do vi khuẩn. Tuy nhiên, các so sánh về CRP và PCT trong các nghiên cứu trên chỉ áp dụng trên nhóm nhiễm khuẩn mức độ vừa. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng PCT có hiệu quả hơn trong chẩn đoán viêm phổi do vi khuẩn cũng như hướng dẫn liệu pháp kháng sinh trên lâm sàng [10], [12].

### 2.3. Vai trò của PCT định hướng sử dụng kháng sinh trong CAP

PCT là một peptid trọng lượng phân tử 13-kDal, gồm 116 amino acid. PCT được giải phóng trong vòng 2 - 3 giờ sau khi nhiễm vi khuẩn, với đỉnh điểm là 6 giờ và thời gian bán thải khoảng 22 - 35 giờ. Sự giải phóng PCT không bị ảnh hưởng bởi steroid toàn thân, không giống như CRP.

PCT được sản xuất bởi tế bào Lympho T của tuyến giáp. Bình thường, nồng độ PCT rất thấp ( $< 0,1$  ng/ml). Liposaccaride, IL-1 $\beta$ , IL-6 và TNF- $\alpha$  kích thích biểu lộ gen CALC-1, tăng sản xuất PCT thường gặp trong nhiễm khuẩn. Vì vậy, PCT có giá trị trong định hướng nhiễm khuẩn trong CAP. Ngược lại, Interferon- $\gamma$  làm giảm sản xuất PCT, thường gặp trong nhiễm vi rút. Do đó, nhiễm trùng có PCT thấp định hướng căn nguyên vi rút.

PCT đặc hiệu với vi khuẩn hơn so với công thức bạch cầu và CRP, với độ nhạy và độ đặc hiệu khoảng 80%. PCT thường tăng cao hơn ở những bệnh nhân nhiễm vi khuẩn điển hình. Tuy nhiên, PCT thấp ( $< 0,25$  ng/mL) không thể loại trừ viêm phổi do vi khuẩn, đặc biệt là ở những bệnh nhân có mức độ nhẹ đến trung bình. Bên cạnh đó, nồng độ PCT đôi khi cũng tăng trong các trường hợp nhiễm nấm. Ngoài ra, PCT tăng còn gặp trong tổn thương cơ, nhồi máu cơ tim, bỏng...

Khi bệnh nhân có nồng độ PCT huyết thanh  $> 10,0$  ng/mL thể hiện đáp ứng viêm hệ thống mạnh, thường có biến chứng nhiễm khuẩn huyết hoặc sốc nhiễm khuẩn, cần được điều trị khoa hồi sức tích cực nhiều hơn những bệnh nhân có mức độ thấp hơn. Vì vậy, PCT còn có vai trò trong tiên lượng mức độ nặng và nguy cơ sốc nhiễm khuẩn của bệnh nhân CAP. PCT trong 72 giờ đầu tiên là một công cụ hữu ích để dự đoán tỷ lệ tử vong trong 30 ngày ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết nặng và sốc nhiễm trùng. Do đó, PCT có vai trò trong chỉ định liệu pháp kháng sinh trên lâm sàng, bao gồm quyết định sử dụng, hạ bậc và ngừng kháng sinh [7], [13].

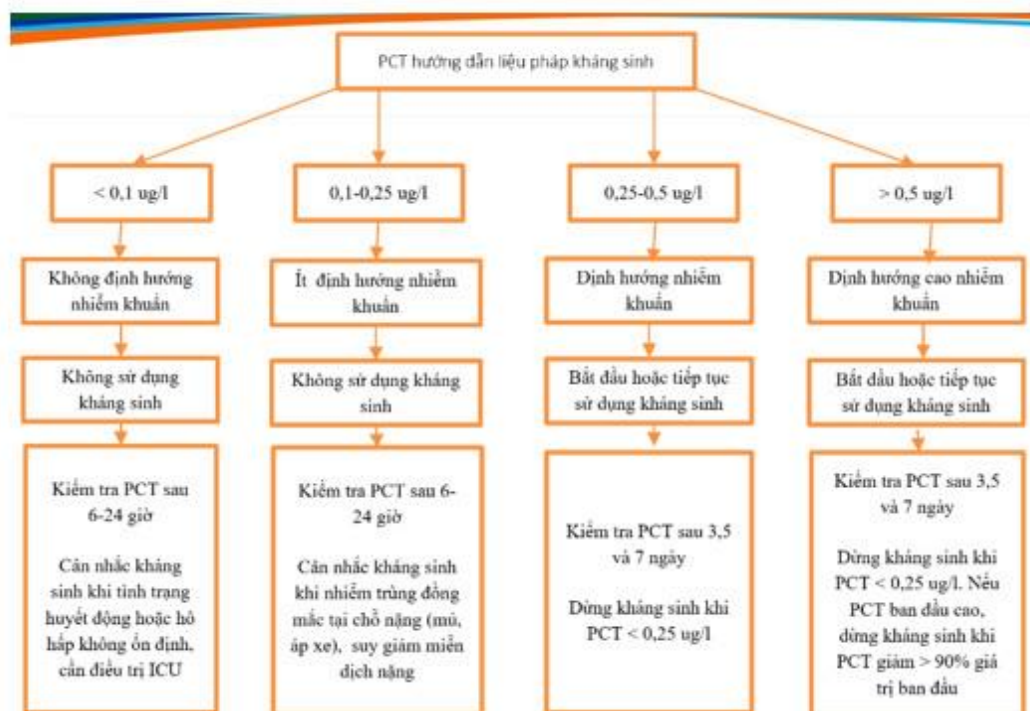
Ngưỡng sử dụng PCT trong quyết định liệu pháp kháng sinh trong CAP như sau:

- PCT  $< 0,1$  ug/l: khả năng nhiễm khuẩn rất thấp, khuyến cáo không sử dụng kháng sinh. Cần kiểm tra PCT sau 6-24 giờ, cân nhắc sử dụng kháng sinh dựa trên toàn trạng bệnh nhân nặng khi nhập ICU.

- PCT: 0,1 - 0,25 ug/l: khả năng nhiễm khuẩn thấp, khuyến cáo không sử dụng kháng sinh. Cần kiểm tra PCT sau 6-24 giờ, cân nhắc sử dụng kháng sinh dựa trên toàn trạng bệnh nhân nặng khi nhập ICU.

- PCT: 0,25 - 0,5 ug/l: khả năng nhiễm khuẩn, khuyến cáo bắt đầu hoặc tiếp tục sử dụng kháng sinh. Đánh giá lại sau ngày thứ 3,5 và 7; ngừng sử dụng kháng sinh khi PCT < 0,25 ug/l.

- PCT > 0,5 ug/l: rất có khả năng nhiễm khuẩn, khuyến cáo bắt đầu hoặc tiếp tục sử dụng kháng sinh. Đánh giá lại sau ngày thứ 3,5 và 7; ngừng sử dụng kháng sinh khi PCT < 0,25 ug/l. Nếu PCT ban đầu rất cao, khi PCT giảm 90% của mức cao nhất có thể ngừng sử dụng kháng sinh. Với những bệnh nhân có PCT > 10 ng/dl, khuyến cáo ngừng sử dụng kháng sinh khi PCT giảm 80% và khuyến cáo mạnh ngừng kháng sinh khi PCT giảm 90% so với giá trị ban đầu. %PCT giảm được tính theo công thức trên:  $\text{PCT đỉnh trừ PCT hiện tại chia PCT đỉnh nhân 100\%}$ . Nếu PCT còn cao, khả năng điều trị thất bại, cần khuyến cáo thay đổi liệu trình điều trị [2].



## Sơ đồ 2: Sử dụng kháng sinh dựa trên kết quả xét nghiệm PCT

Nguồn: Shaddock E.J. (2016) [2]

Các nghiên cứu về PCT đã cho thấy vai trò quan trọng của PCT trong quyết định liệu pháp kháng sinh trên lâm sàng. Một nghiên cứu 240 bệnh nhân CAP ở Tây Ban Nha cho thấy bệnh nhân có điểm PSI của viêm phổi mức IV - V có giá trị PCT trung bình cao hơn đáng kể so với PSI mức I - III. Nghiên cứu tổng hợp từ 990 nghiên cứu về PCT đăng trên tạp chí Lancet cho thấy, khi sử dụng PCT trong hướng dẫn sử dụng kháng sinh, bao gồm chỉ định sử dụng và dừng kháng

sinh cho thấy: bệnh nhân ở nhóm sử dụng PCT theo dõi có tổng số ngày sử dụng kháng sinh, liều kháng sinh trung bình và tác dụng phụ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng. Nghiên cứu cho thấy PCT có lợi ích trong định hướng sử dụng kháng sinh cho bệnh nhân nhiễm trùng hô hấp [14].

Tuy nhiên, các thầy thuốc lâm sàng cần chú ý các trường hợp xét nghiệm PCT dương tính giả hoặc âm tính giả trong chẩn đoán CAP và căn nguyên vi sinh. Các trường hợp dương tính giả hay gặp hội chứng ARDS, suy đa tạng, nhiễm nấm hệ thống, một phần nhiễm vi rút, chấn thương nặng, bỏng nặng, sốc tim, suy thận... Các trường hợp âm tính giả giai đoạn sớm của nhiễm trùng, nhiễm trùng khu trú, viêm nội tâm mạc bán cấp... [2].

#### **2.4. Vai trò công thức bạch cầu định hướng sử dụng kháng sinh trong CAP**

Xét nghiệm công thức bạch cầu đã được sử dụng từ lâu để chẩn đoán nguyên nhân viêm phổi. Trong nhiễm khuẩn, số lượng bạch cầu thường tăng, tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính tăng. Tuy nhiên, cũng có đến khoảng dưới 5% có giảm bạch cầu (số lượng < 4 G/l), thường liên quan đến nhiễm trùng nặng, có giá trị trong tiên lượng bệnh.

Công thức bạch cầu có giá trị thấp trong chẩn đoán căn nguyên viêm phổi, vì ảnh hưởng của nhiều yếu tố, độ nhạy và độ đặc hiệu không cao. Chính vì vậy, để quyết định sử dụng kháng sinh trên lâm sàng, cần kết hợp đặc điểm công thức bạch cầu và các yếu tố lâm sàng, Xquang... [2]

#### **2.5. Vai trò các Biomarker mới định hướng sử dụng kháng sinh trong CAP**

Thụ thể kích hoạt biểu hiện trên tế bào tủy 1 (sTREM-1) thường tăng cao trong da, dịch sinh học và mô khi nhiễm VK và nấm, nhưng không tăng trong các tình trạng viêm không do nhiễm trùng. Nghiên cứu của Richeldi và CS. (2004) cho kết quả biểu hiện TREM-1 ở bề mặt của BCDNTT phế nang và ĐTB tăng lên trong CAP do vi khuẩn so với các bệnh phổi kẽ không nhiễm trùng. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu và khuyến cáo sử dụng sTREM-1 để hướng dẫn điều trị kháng sinh trên lâm sàng [2].

Hiện nay, nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của IL trong định hướng chẩn đoán nguyên nhân của CAP, do các IL biến đổi nhanh. Tuy nhiên, kết quả các nghiên cứu cho thấy các IL chủ yếu có vai trò đánh giá tiến triển và tiên lượng CAP. Ngoài ra, các Interleukin kích thích tăng giải phóng CRP và PCT [2].

Một số nghiên cứu cho kết quả sự tăng các IL có giá trị định hướng nhiễm khuẩn trong viêm phổi. Nghiên cứu của Jiuling Zhao (2020): IL-17A tăng có giá trị trong định hướng chẩn đoán viêm phổi do Mycoplasma ở trẻ em [15]. Nghiên cứu của Katrin Zobel (2012): IL-6, IL-10 và LBP tăng cao trong viêm phổi do nhóm vi khuẩn điển hình, có giá trị tiên lượng (liên quan đến thang điểm CURB-65) [16].

### **3. Kết luận**

Trong CAP, các Biomarker có vai trò quan trọng trọng:

- Định hướng chẩn đoán nguyên nhân và tiên lượng của CAP.
- Chỉ định liệu pháp kháng sinh trên lâm sàng.
- PCT là Biomarker hữu ích nhất trong chẩn đoán CAP, căn nguyên vi sinh, mức độ nặng, tiên lượng cũng như quyết định liệu pháp kháng sinh trong thực hành lâm sàng. PCT được khuyến cáo sử dụng để hướng dẫn liệu pháp kháng sinh trong nhiễm khuẩn nói chung và viêm phổi cấp cộng đồng do vi khuẩn nói riêng.

**Văn Ba**

### **Tài liệu tham khảo**

1. Musher D. M. and Thorner A. R. (2014). Community-acquired pneumonia, *The New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 17.
2. Shaddock E.J. (2016). How and when to use common biomarkers in community-acquired pneumonia. *Pneumonia (Nathan)*; 8: 17.
3. Ito A., Ishida T., Tachibana H. et al. (2016). Serial procalcitonin measurements for managing community-acquired pneumonia. *Respirology*; 21(8).
4. Brown J.S. (2009). Biomarkers and community-acquired pneumonia. *Thorax*, 64: 556-557.
5. Sibila ). and Restrepo M.I. (2019). Biomarkers in community-acquired pneumonia: still searching for one. *European Respiratory Journal*, 53: 1802469.
6. Cho S.Y, Choi J.H.J. (2014). Biomarkers of sepsis. *Infect Chemother*; 46:1-12.
7. Ito A. and Ishiba T. (2020). Diagnostic makerkers for community-aquired pneumonia. *Ann Transl Med*; 8(9):609.
8. Almirall J., Bolívar I., Toran P., et al. (2004). Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*; 125:1335.
9. Bruns A.H.W., Oosterheert J.J., Hak E. et al. (2008). Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*; 32: 726-732.
10. Bafadhel M., Clark T.W., Reid C. et al. (2010). Procalcitonin and C-Reactive Protein in Hospitalized Adult Patients With Community-Acquired Pneumonia or Exacerbation of Asthma or COPD. *Chest* 139(6):1410-8.
11. Borges I., Carneiro R., Bergo R., et al. (2020). Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-

- reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care*; 24: 281.
12. Oliveira C.F., Botoni F., Alves de Oliveira C.R. et al. (2013). Procalcitonin Versus C-Reactive Protein for Guiding Antibiotic Therapy in Sepsis: A Randomized Trial. *Critical Care Medicine* 41(10).
  13. Rendon A. (2016). Relevant Cytokines in the Management of Community-Acquired Pneumonia. *Current Infectious Disease Reports* (Vol 18).
  14. Schuezt P., Wirz Y., Sager R., et al.(2018). Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *The Lancet Infection disease*; 1473: 3099.
  15. Zhao J., Ji X., Wang Y., et al. (2020). Clinical Role of Serum Interleukin-17A in the Prediction of Refractory Mycoplasma pneumoniae Pneumonia in Children. *Infect Drug Resist.*; 13: 835–843.
  16. Zobel K., Martus P., Pletz M.W., et al (2012). Interleukin 6, lipopolysaccharide – binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *BMC Pulm Med* 20;12:6.