

ĐÀO TẠO LÂM SÀNG NHIỄM TRÙNG HÔ HẤP CẤP NẶNG (SARI)

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT, LẤY MẪU BỆNH PHẨM & CÁC XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN

Dịch sang tiếng Việt từ bản tiếng Anh *Đào tạo lâm sàng về Nhiễm trùng hô hấp cấp nặng, 2020*. WHO không chịu trách nhiệm về nội dung và tính chính xác của bản dịch. Trong trường hợp có sự không nhất quán giữa bản dịch tiếng Việt và bản tiếng Anh, bản tiếng Anh sẽ là bản chính thức.

Translated from Vietnamese from Clinical Care Severe Acute Respiratory Infection, 2020. WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. In the event of any inconsistency between the English and the Vietnamese, the original English version shall be the binding and authentic version.



**World Health
Organization**

HEALTH
EMERGENCIES
programme

Mục tiêu học tập

Kết thúc bài học này, bạn có thể:

- Chẩn đoán phân biệt cho những bệnh nhân viêm phổi nặng.
- Phát hiện bệnh nhân SARI do virus hô hấp có khả năng gây đại dịch.
- Mô tả thời gian và loại bệnh phẩm cần thu thập mẫu để làm xét nghiệm chẩn đoán.
- Mô tả các đặc điểm của các xét nghiệm chẩn đoán nhiễm virus đường hô hấp



Chẩn đoán phân biệt viêm phổi nặng

- Virus đường hô hấp, bao gồm cả những tác nhân có khả năng gây đại dịch
- Căn nguyên vi khuẩn:
 - Căn nguyên mắc phải từ cộng đồng (CAP): theo mô hình dịch tễ học tại địa phương và các yếu tố bệnh nhân.
 - Căn nguyên mắc phải từ bệnh viện (HAP): nếu khởi phát SARI sau khi nhập viện vì bệnh khác hoặc ở nhân viên y tế đang làm việc. Theo dịch tễ tại địa phương và các yếu tố từ bệnh nhân.



Các virus hô hấp có khả năng gây đại dịch

- Cúm mùa A hoặc B:
 - Khi virus cúm được biết hoặc nghi ngờ lưu hành trong cộng đồng.
- Cúm A lây từ động vật sang người (H5N1, H5N6, H7N9):
 - Nếu có yếu tố phơi nhiễm nguy cơ.
- Nhiễm MERS, SARS:
 - Nếu có yếu tố phơi nhiễm nguy cơ.
- **Virus đường hô hấp mới nổi: COVID-2019**
 - Nếu có triệu chứng lâm sàng và dịch tễ.



Virus đường hô hấp khác

Căn nguyên phổ biến:

- Virus hợp bào đường hô hấp (RSV), parainfluenza virus, rhinoviruses, adenovirus, enterovirus (EVD68), human metapneumovirus, bocavirus.

Ít phổ biến, trừ khi có yếu tố nguy cơ:

- Varicella zoster, sởi, human coronavirus, hantavirus.

Ở người suy giảm miễn dịch (như nhiễm HIV):

- Cytomegalovirus, herpes simplex viruses, cùng với các căn nguyên trên



Mắc phải từ cộng đồng: các căn nguyên vi khuẩn

Căn nguyên phổ biến nhất:

- Phế cầu (*Streptococcus pneumoniae*), *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, non-pneumophila *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, Tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*)

Ít phổ biến hơn, trừ khi có yếu tố nguy cơ hoặc ở các nước có tỷ lệ mắc cao:

- Lao (*Mycobacterium tuberculosis*), *Burkholderia pseudomallei*, nhiễm *Rickettsial*, *Coxiella burnetti* (sốt Q), *Leptospira spp*, *Chlamydia psittaci*, *Bordetella pertussis*. *Salmonella sp.*



Căn nguyên từ bệnh viện: các căn nguyên vi khuẩn

Các yếu tố nguy cơ với căn nguyên đa kháng thuốc*:

- Dùng kháng sinh đường tĩnh mạch trong vòng < 90 ngày.
- Ở viện dưỡng lão

Các căn nguyên đa kháng thuốc bao gồm:

- *S. aureus* kháng methicillin (MRSA).
- Các vi khuẩn không lên men: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.
- Vi khuẩn sinh beta-lactamase phổ rộng (ESBL) như *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*.

Viêm phổi do căn nguyên nấm

Bệnh nhân HIV hoặc mắc bệnh suy giảm miễn dịch khác:

• *Pneumocystis jirovecii*, *Penicilliosis*, *Aspergillosis*, *cryptococcosis*, *Mucormycosis*, *Fusarium*.

Nhiễm trùng do dịch địa phương:

• *Histoplasmosis*, *Coccidioidomycosis*, *Blastomycosis*, *Paracoccidiomycosis*, *Sporotrichosis*



Nếu nghi ngờ một nhiễm trùng mới nổi đang là vấn đề y tế công cộng quốc tế:

- Cách ly bệnh nhân và áp dụng biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn thích hợp
- Lấy mẫu bệnh phẩm
- Bắt đầu điều trị hỗ trợ
- Bắt đầu điều trị theo kinh nghiệm, càng sớm càng tốt.
- Thông báo cho cơ quan quản lý y tế

Lấy mẫu bệnh phẩm



World Health
Organization

HEALTH
EMERGENCIES
programme

Lấy đúng bệnh phẩm sinh học

- Định hướng bởi chẩn đoán phân biệt và năng lực của phòng xét nghiệm:
 - lấy bệnh phẩm trước khi dùng thuốc kháng vi sinh vật nhưng không làm trì hoãn việc điều trị thuốc kháng vi sinh vật > 45 phút
 - thông báo cho phòng thí nghiệm và cơ quan y tế dự phòng nếu nghi ngờ về căn nguyên gây bệnh mới nổi hoặc căn nguyên nguy cơ cao
 - sử dụng kết quả để quản lý lâm sàng tốt hơn và tập trung
 - sử dụng kết quả để tác động đến các can thiệp cộng đồng

Bệnh phẩm đường hô hấp trên

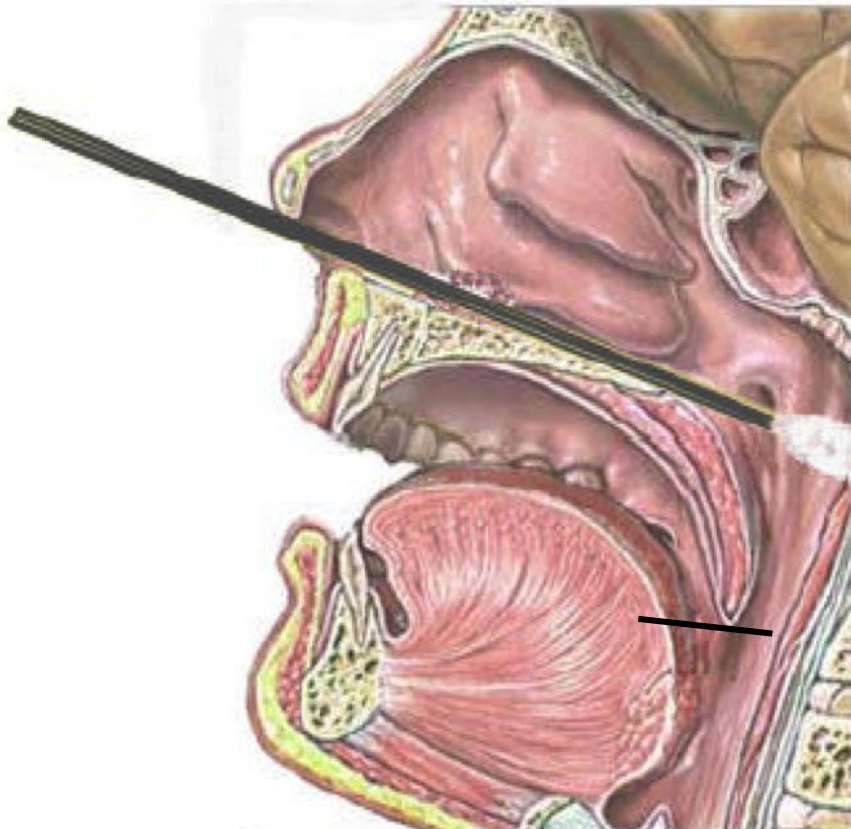
- Sử dụng các thiết bị phòng hộ cá nhân (PPE) thích hợp trong quá trình lấy mẫu (áo choàng, khẩu trang, găng tay và kính phòng hộ).
- Mẫu bệnh phẩm dịch mũi hoặc mũi họng có tỷ lệ phát hiện virus cúm mùa A/B cao nhất.
- **Lấy đồng thời mẫu dịch ngoáy họng** để tăng tỷ lệ phát hiện cho các virus mới nổi nghi ngờ hoặc virus lây truyền từ động vật (như **nCoV**).
- Lấy mẫu bệnh phẩm càng sớm càng tốt.



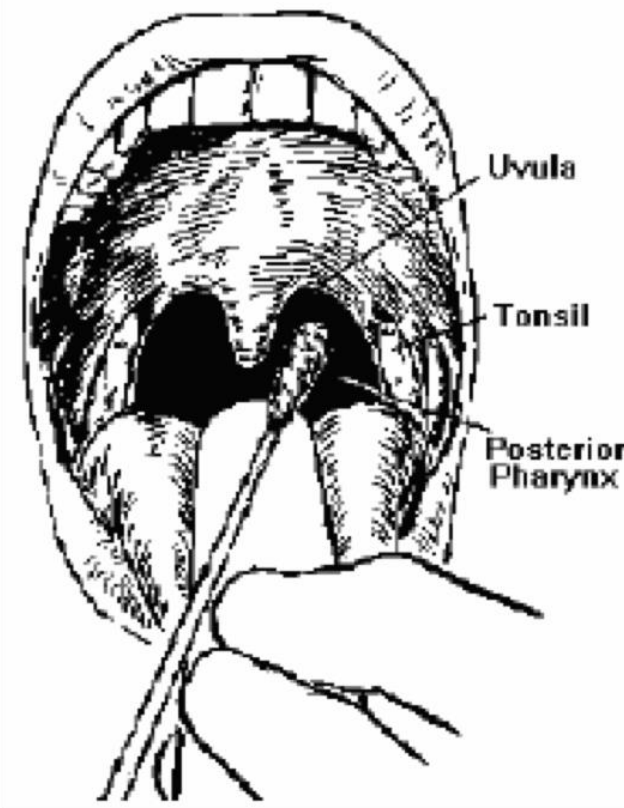
✓ Dùng que ngoáy họng vô trùng dacron hoặc rayon. Không sử dụng tăm bông hoặc que cán gỗ vì có thể gây trở ngại cho xét nghiệm RT-PCR



Ngoáy mũi họng



Ngoáy họng

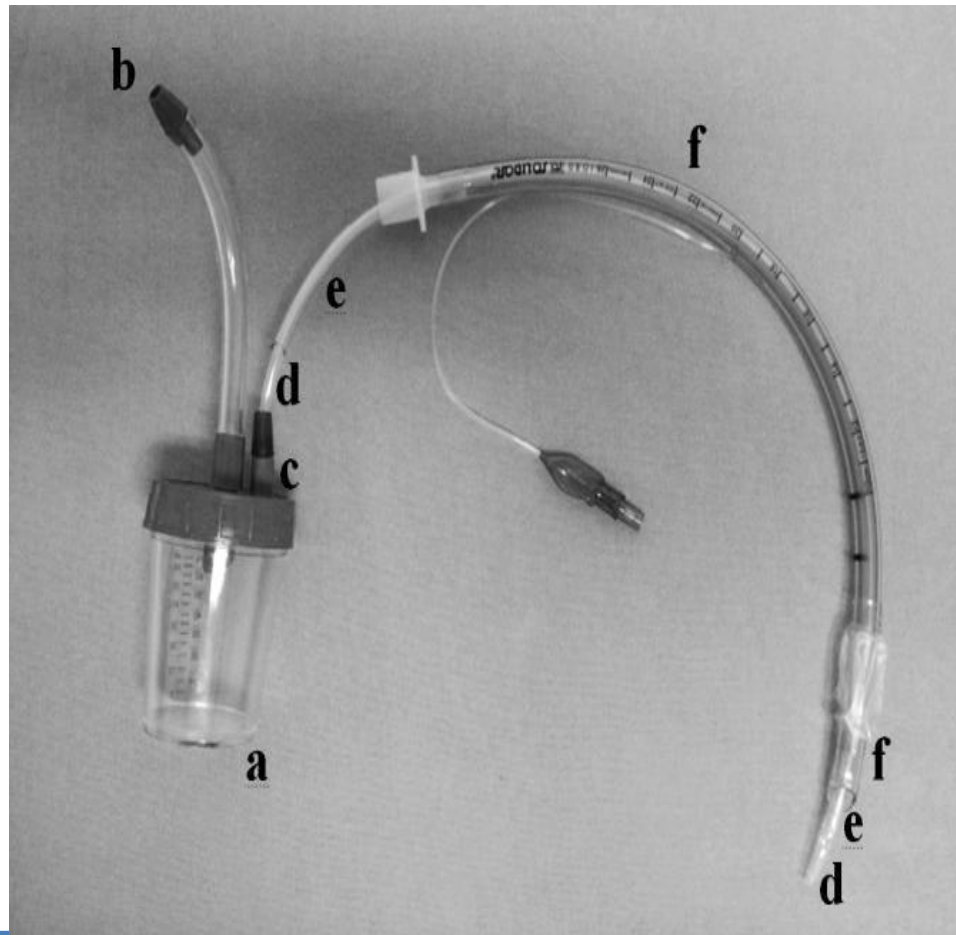


Bệnh phẩm đường hô hấp dưới

- Ngoài ra, lấy **bệnh phẩm đường hô hấp dưới** ở những bệnh nhân có bằng chứng xquang hoặc lâm sàng có bệnh đường hô hấp dưới, trong một số tình huống nếu kết quả sẽ ảnh hưởng tới các can thiệp lâm sàng:
 - Đờm khạc
 - Dịch hút khí quản
 - Dịch rửa phế quản.
- Có thể tạo ra các hạt aerosols, do đó cần sử dụng các biện pháp phòng dự phòng lây nhiễm đường không khí trong quá trình làm thủ thuật.



Bệnh nhân đặt nội khí quản, có thể lấy dịch hút khí quản



- Lấy mẫu có thể tạo ra các hạt aerosols, do đó sử dụng các biện pháp dự phòng lây nhiễm đường không khí.
- Sử dụng bẫy đờm vô trùng.
- Không gửi đầu ống catheter đến phòng xét nghiệm.

Ưu điểm của bệnh phẩm đường hô hấp dưới

- Độ nhạy cao hơn bệnh phẩm đường hô hấp trên cho virus cúm lây truyền từ động vật, MERS-CoV và các virus đường hô hấp mới nổi khác.
- Tăng hiệu quả chẩn đoán cho cúm mùa nếu bệnh phẩm đường hô hấp trên âm tính hoặc được xét nghiệm muộn.
- Đồng thời có thể xét nghiệm thêm vi khuẩn, nấm và ký sinh trùng
 - ví dụ: M. tuberculosis, PjP.



Thời gian và vị trí lấy bệnh phẩm

- Lấy bệnh phẩm càng sớm càng tốt:
 - Tốt nhất là dưới 4 ngày kể từ khi khởi phát cho cúm mùa A/B, vì hiệu suất phát hiện giảm khi lượng virus phát tán giảm.
 - Ở bệnh nhân có chẩn đoán suy hô hấp có thể thực hiện lấy mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới bất cứ lúc nào.
 - Ở trẻ em, que ngoáy hầu họng có thể là lựa chọn thay thế*.
- Lấy bệnh phẩm đường hô hấp dưới cho cúm lây truyền từ động vật và MERS:
 - Nếu bạn lấy mẫu bệnh phẩm đường hô hấp trên vào ngày bệnh thứ 6 bạn có thể không phát hiện được các loại virus này và vẫn còn có thể chẩn đoán bằng xét nghiệm dịch hút nội khí quản

Lấy bệnh phẩm khác để xét nghiệm chẩn đoán

- Lấy công thức máu để đếm số lượng bạch cầu máu.
- Cây đờm tìm vi khuẩn:
 - Bao gồm lao nếu ở các nước có tỷ lệ mắc cao và nấm ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, vv.
- Các bệnh phẩm khác từ các vị trí khác có thể nhiễm và có chứa mầm bệnh, theo chỉ định lâm sàng:
 - Nước tiểu, dịch não tủy, phân, dịch màng phổi, dịch màng bụng, vv...
- Cây 2 mẫu máu tìm vi khuẩn ở 2 vị trí khác nhau (nếu có thể) cho bệnh nhân sepsis.

Bổ sung bệnh phẩm cho y tế dự phòng và mục đích nghiên cứu

- Thảo luận với cơ quan y tế dự phòng địa phương nếu cần lấy thêm mẫu bệnh phẩm và khoảng thời gian cần xét nghiệm lại, nếu nghi ngờ nhiễm trùng mới nổi:
 - Lấy bệnh phẩm máu để phát hiện virus có thể giúp tiên lượng và thực hiện thêm các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn (IPC)
 - Lấy mẫu bệnh phẩm lặp lại có thể giúp hiểu biết về sự nhân lên của virus và đáp ứng cho các phương pháp điều trị thử nghiệm cho mục đích nghiên cứu (sử dụng phác đồ chuẩn)
 - Việc lấy mẫu tiếp theo cần phải là một phần trong đề cương chuẩn (ví dụ: ISARIC protocol).



Xét nghiệm



World Health
Organization

HEALTH
EMERGENCIES
programme

Xét nghiệm chẩn đoán COVID-19 (1/3)

- Đây là một lĩnh vực phát triển nhanh chóng. PCR thời gian thực (RT-PCR) hiện được khuyến cáo để chẩn đoán bệnh nhân nghi ngờ nhiễm COVID-19.
 - Vì các trình tự chuỗi gen của COVID-19 gần đây đã có sẵn, xét nghiệm PCR có thể thiết kế cặp mồi để phát hiện các trình tự gen này.
- Để biết các thông tin mới nhất hãy tham khảo khuyến cáo từ phòng xét nghiệm quốc gia và bộ y tế và từ trang web của WHO.
- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>

Xét nghiệm chẩn đoán cho COVID-19

- Phòng xét nghiệm có thể muốn sử dụng phân tích toàn bộ coronavirus để khuếch đại, sau đó giải trình tự các bộ khuếch đại ở các đoạn trình tự từ vùng không bảo tồn để nhận diện và khẳng định.
- Điều quan trọng cần để khẳng định kết quả xét nghiệm với các đoạn môi toàn bộ coronavirus được nhấn mạnh bởi vì thực tế có 4 loài coronavirus ở người (HCoV) gây dịch phân bố toàn cầu: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 còn gọi là HCoV-OC43
 - Hai loại sau là betacoronavirus. Hai loại betacoronavirus khác gây nhiễm trùng từ động vật sang người là MERS-CoV do tiếp xúc với lạc đà và SARS nguồn gốc lây truyền từ cây hương và dơi móng ngựa

Xét nghiệm chẩn đoán cho COVID-19

- Ngoài ra, khuếch đại và phát hiện các trình tự đặc hiệu của COVID-19 có thể chẩn đoán được mà không cần thiết các trình tự khác
- Nếu xét nghiệm không thực hiện tại các phòng xét nghiệm chuyên sâu/tham chiếu thì nên gửi mẫu để khẳng định tới các phòng xét nghiệm khu vực, quốc gia hay quốc tế có khả năng phát hiện toàn bộ coronavirus hoặc COVID-19
 - WHO có thể hỗ trợ các quốc gia thành viên xác định phòng xét nghiệm có thể cung cấp hỗ trợ này.
- Nếu cần quản lý ca bệnh, cũng nên tầm soát các căn nguyên thường gặp khác gây bệnh ở đường hô hấp theo hướng dẫn tại chỗ, vì đồng nhiễm có thể xảy ra.

RT-PCR để phát hiện cúm và các virus đường hô hấp khác

- RT-PCR được khuyến cáo là xét nghiệm hàng đầu để chẩn đoán nhiễm virus cúm một cách chính xác và kịp thời:
 - phát hiện sự hiện diện của ARN virus trong các mẫu bệnh phẩm đường hô hấp (hoặc các mẫu bệnh phẩm lâm sàng khác)
 - độ nhạy cao (86–100%) và độ đặc hiệu cao.
 - có thể phân biệt được cúm A
 - yêu cầu môi và probe để xác định cụ thể virus.



Hạn chế

- Yêu cầu phòng thí nghiệm chuyên sâu
- Thường được xét nghiệm theo đợt
- Có thể mất 6-8 giờ để thực hiện xét nghiệm; nhưng kết quả có thể bị trễ chậm do vận chuyển và theo đợt xét nghiệm.

Xét nghiệm test nhanh cúm

- Xét nghiệm **miễn dịch số (DIAs)** hay **xét nghiệm khuếch đại acid nucleic nhanh** là các RIDTs với máy phân tích
 - Có sẵn tại các cơ sở lâm sàng và có thể cho kết quả trong vòng 30 phút.
 - Một bài nghiên cứu tổng hợp gần đây báo rằng các xét nghiệm phát hiện kháng nguyên nhanh (NAATs, DIAs) có độ nhạy cao để phát hiện cúm A và B hơn RIDTs mà không cần dùng các máy phân tích ở người lớn và trẻ em (lần lượt là 91.6%, 80% và 54.4 %) ¹⁶
- **Xét nghiệm phân tử nhanh với độ nhạy cao** hơn DIAs phát hiện virus cúm ở bệnh phẩm đường hô hấp có sẵn trên thị trường để sử dụng ở đơn vị lâm sàng, và một bài báo tổng hợp gần đây ghi nhận độ nhạy tổng hợp là 90.9% ¹⁷

Dùng RIDT để phát hiện virus cúm

- **Xét nghiệm cúm nhanh, dựa trên kháng nguyên có độ nhạy khác nhau:**
 - nhanh, định hướng điều trị
 - có kết quả trong vòng 15-30 phút
 - chỉ định khi phát hiện cúm trong cộng đồng trong tình huống có khả năng bùng phát dịch.

Nếu âm tính, nên lấy bệnh phẩm đường hô hấp để xét nghiệm bằng kỹ thuật RT-PCR



Hạn chế

- Độ nhạy dao động (10%-70%) nên có thể bỏ sót nhiều trường hợp
- Âm tính giả xảy ra thường xuyên
- Không thể phân biệt giữa virus cúm đặc hiệu với các loại khác (một số có thể phân biệt typ A và B)
- Dương tính giả phổ biến ngoài mùa cúm. Xét nghiệm nhiều mẫu



Các phương pháp xét nghiệm khác

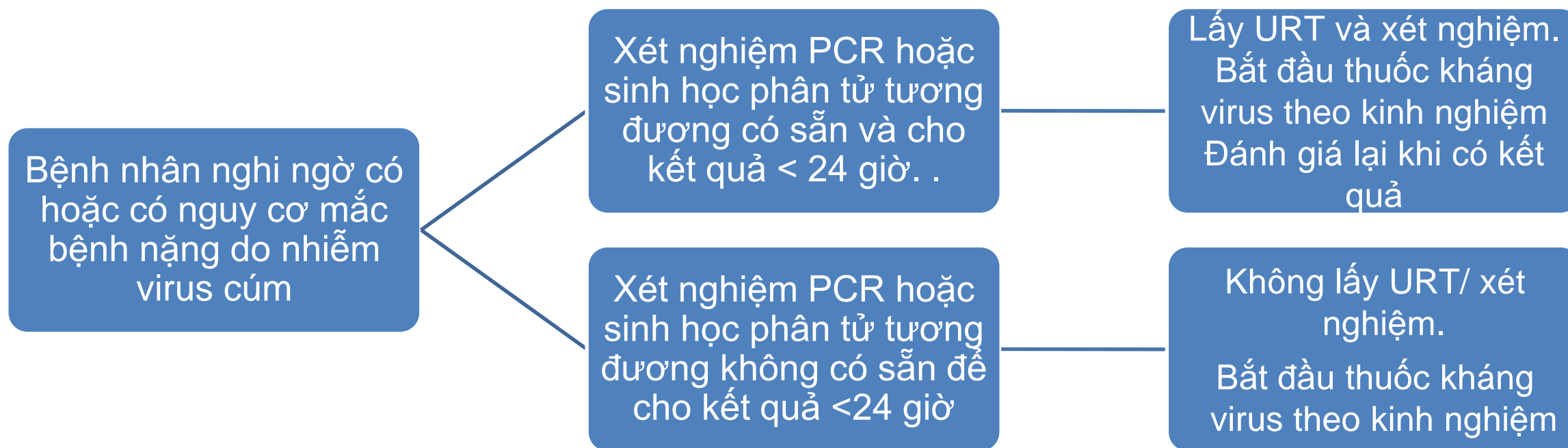
IFA - Immunofluorescence

Xét nghiệm	Phương pháp	Thời gian	Đánh giá
IFA	Phát hiện kháng nguyên	2–4 giờ	<ul style="list-style-type: none">• Độ nhạy trung bình, độ đặc hiệu cao
Phân lập virus	Phân lập virus	Vài ngày	<ul style="list-style-type: none">• Độ nhạy trung bình, độ đặc hiệu cao• Đặc trưng về di truyền.• Đặc trưng về kháng nguyên• Đánh giá độ nhạy cảm của thuốc
Huyết thanh	Phát hiện kháng thể	Vài ngày	<ul style="list-style-type: none">• Tốn thời gian, thường không liên quan đến lâm sàng trừ khi RT-PCR không chẩn đoán được hoặc chẩn đoán chậm > 14 ngày)• Yêu cầu cặp huyết thanh, khoảng cách 14-21 ngày• Cần phòng xét nghiệm chuyên sâu

Điều trị theo kinh nghiệm bệnh nhân nhiễm trùng hô hấp cấp (SARI) (1/2)

- Bệnh nhân nhiễm trùng hô hấp cấp (SARI) có thể chẩn đoán cúm mùa dựa theo lâm sàng trong bối cảnh cộng đồng có cúm mùa A/B hoạt động.
 - sử dụng công thức chẩn đoán trên slides tiếp theo để chẩn đoán.
- Bệnh nhân nhiễm trùng hô hấp cấp có thể nghi ngờ nhiễm cúm gia cầm (ví dụ: H5N1, H7N9) nếu có tiếp xúc gần với gia cầm ở khu vực dịch lưu hành; nhưng chẩn đoán xác định là cần thiết.
- **Bệnh nhân SARI có thể nghi ngờ do COVID-19 nếu có chuyến đi gần đây đến khu vực bị ảnh hưởng (định nghĩa ca bệnh) nhưng xét nghiệm chẩn đoán xác định là cần thiết.**

Xét nghiệm và điều trị: tại khoa cấp cứu trong thời gian biết hoặc nghi ngờ dịch cúm lưu hành



Điều trị theo kinh nghiệm bệnh nhân nhiễm trùng hô hấp cấp (SARI) (1/2)

- **Không trì hoãn** điều trị bằng thuốc kháng virus theo kinh nghiệm đối với cúm theo cúm mùa hoặc cúm A lây truyền từ động vật (ví dụ virus cúm A gia cầm) và thuốc kháng sinh cho bệnh nhân viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, trong khi đợi kết quả xét nghiệm chẩn đoán.

Tổng kết

- Ở bệnh nhân SARI và viêm phổi/ nhiễm trùng huyết, chẩn đoán phân biệt bao gồm các căn nguyên mắc phải tại cộng đồng hoặc bệnh viện (như căn nguyên vi khuẩn, nấm và virus) và nên được định hướng bởi dịch tễ học địa phương và các yếu tố bệnh nhân
- Nghi ngờ virus đường hô hấp có khả năng gây đại dịch, như virus cúm mùa A/B, nếu có hoạt động của cúm mùa trong cộng đồng. Nghi ngờ virus cúm A gia cầm, MERS-CoV, **COVID-19** và các căn nguyên virus mới nổi khác nếu có phơi nhiễm yếu tố nguy cơ.
- Không nên trì hoãn các can thiệp kiểm soát nhiễm khuẩn và các phương pháp điều trị tiêu chuẩn (kháng sinh theo kinh nghiệm) trong khi đợi kết quả chẩn đoán.
- Lấy bệnh phẩm đường hô hấp để xét nghiệm virus bằng kỹ thuật RT-PCR. Các mẫu bệnh phẩm đường hô hấp dưới có thể hữu ích khi các mẫu bệnh phẩm đường hô hấp trên không có chẩn đoán hoặc nghi ngờ virus lây từ động vật hoặc virus đường hô hấp mới nổi.

Lời cảm ơn

Tác giả đóng góp

Dr Cheryl Cohen, National Institute for Communicable Diseases (NICD), Johannesburg, South Africa

Dr Shabir Madhi, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Dr Niranjan Bhat, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

Dr Tim Uyeki, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

Dr Fred Hayden, University of Virginia, USA

Dr Owen Tsang, Hospital Authority, Princess Margaret Hospital, Hong Kong, SAR, China

Dr Leo Yee Sin, Tan Tock Seng Hospital, Communicable Disease Centre, Singapore

Dr Janet Diaz, WHO Consultant, San Francisco CA, USA

Dr Vũ Quốc Đạt, Hanoi Medical University and National Hospital of Tropical Diseases, Hanoi, Viet Nam

Dr Natalia Pshenichnaya, Rostov State Medical University, Russian Federation