

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

BỘ Y TẾ

NGUYỄN ĐĂNG QUYẾT

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ LÂM SÀNG VÀ
ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI DO PHẾ CẦU Ở TRẺ EM TẠI
BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG (2015- 2018)**

Chuyên ngành: Dịch tễ học
Mã số: 972.01.17

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI, 2022

**CÔNG TRÌNH ĐÃ ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
VIỆN SỐT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG**

Cán bộ hướng dẫn khoa học

- 1. Hướng dẫn 1: PGS. TS. Đào Minh Tuấn**
- 2. Hướng dẫn 2: PGS. TS. Bùi Quang Phúc**

Phản biện 1: PGS. TS. Đoàn Huy Hậu

Phản biện 2: PGS. TS. Nguyễn Mạnh Hùng

Phản biện 3: PGS. TS. Lê Xuân Hùng

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá chất lượng luận án tiến sỹ cấp Viện tại Viện Sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương vào hồi: 8 giờ 30 ngày ... tháng 3 năm 2022

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- 1. Thư viện Quốc gia Việt Nam**
- 2. Thư viện Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương**

NHỮNG CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

1. Nguyễn Đăng Quyết, Đào Minh Tuấn, Bùi Quang Phúc, Trương Thị Việt Nga (2021). Tình hình đề kháng kháng sinh của phế cầu và kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tạp chí Nghiên cứu và Thực hành Nhi khoa, 5(4), 27-34.
2. Nguyễn Đăng Quyết, Đào Minh Tuấn, Bùi Quang Phúc (2021). Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tạp chí phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng, 5(125), 33-40.
3. Nguyễn Đăng Quyết, Đào Minh Tuấn và Bùi Quang Phúc (2022). Một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng và yếu tố liên quan của trẻ mắc viêm phổi do phế cầu điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tạp chí phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng, 1(126).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phế cầu là nguyên nhân gây viêm phổi hàng đầu ở trẻ dưới 5 tuổi [45], [63], viêm phổi do phế cầu chiếm từ 27% đến 61,7% viêm phổi được chẩn đoán bằng X-quang ngực [20], [28], [34]. Viêm phổi do phế cầu là dạng nặng nhất của viêm phổi ở trẻ em, trên 90% viêm phổi do phế cầu ở trẻ em phải vào viện cấp cứu [75], [76]. Tử vong gây ra bởi viêm phổi do phế cầu chiếm 55,8% số trường hợp tử vong do viêm phổi [40] và 81% số trường hợp tử vong do phế cầu ở trẻ dưới 5 tuổi [66]. năm 2015 phế cầu gây ra khoảng 12,4 triệu trường hợp viêm phổi và 318.000 trường hợp tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi [66]. Phế cầu ngày càng giảm nhạy cảm và trở nên kháng hoàn toàn với penicillin, dần dần xuất hiện những chủng kháng với một hay đồng thời với nhiều loại kháng sinh khác [74].

Ở Việt Nam, gánh nặng bệnh tật viêm phổi còn cao, xếp thứ 9 trong số 15 quốc gia có gánh nặng bệnh tật viêm phổi cao nhất năm 2008, với ước tính 2,9 triệu trường hợp và 0,35 đợt viêm phổi/trẻ dưới 5 tuổi/ năm [59]. Phế cầu là nguyên nhân gây viêm phổi hàng đầu ở trẻ em dưới 5 tuổi ở Việt Nam [6], [9], [17].

Chúng tôi tiến hành đề tài: “Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương” nhằm các mục tiêu nghiên cứu sau đây:

1. *Xác định một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng và yếu tố liên quan của trẻ bị viêm phổi do phế cầu điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2015- 2018).*
2. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tính kháng kháng sinh của phế cầu trên trẻ mắc viêm phổi do phế cầu.*
3. *Đánh giá kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.*

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dày 123 trang, gồm: Đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan 36 trang; Phương pháp nghiên cứu 23 trang; Kết quả nghiên cứu 33 trang; Bàn luận 26 trang; Kết luận 2 trang; Kiến nghị 1 trang. Luận án có 20 hình, 39 bảng số liệu, Có 201 tài liệu tham khảo, trong đó 65 tài liệu trong thời gian 5 năm gần đây.

TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI, KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG

Tính khoa học

Đề tài nghiên cứu được thiết kế theo các phương pháp nghiên cứu khoa học chuẩn đang được áp dụng rộng rãi tại Việt Nam và trên thế giới đó là phương pháp mô tả loạt ca bệnh tiến cứu, phân tích, đánh giá giải pháp can thiệp điều trị.

Các dấu hiệu và tiêu chuẩn lâm sàng được đánh giá bởi nghiên cứu sinh và các bác sỹ Nhi khoa chuyên ngành Hô hấp tại bệnh viện Nhi Trung ương.

Các kỹ thuật xét nghiệm được áp dụng để xác định các chỉ số nghiên cứu là các công nghệ hiện đại, các phòng xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO.

Đề tài nghiên cứu đã sử dụng các phương pháp mã hóa, nhập và xử lý số liệu chuẩn, tin cậy dựa trên các phần mềm thống kê chuyên dụng như Epidata, SPSS, STATA nên kết quả có độ tin cậy cao.

Tính mới, khả năng ứng dụng

Kết quả của đề tài nghiên cứu là lần đầu tiên nghiên cứu một cách đầy đủ, hệ thống về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em tại Việt Nam bao gồm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố liên quan và đánh giá kết quả can thiệp điều trị. Kết quả nghiên cứu là cơ sở khoa học

giúp chẩn đoán kịp thời, điều trị và dự phòng bệnh, nhằm giảm tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.

Xác định khả năng nhạy cảm của phế cầu với kháng sinh bằng cách xác định MIC, MIC50, MIC90, là cơ sở cho việc chọn lựa kháng sinh và cách dụng của nó trong điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.

Chương 1:

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Phế cầu (*Streptococcus pneumoniae*) được phát hiện và công bố vào năm 1881 bởi Louis Pasteur (ở Pháp) và Gorge Miller Sternberg (ở Mỹ), là song cầu khuẩn Gram dương có dạng hình trứng, hình lưỡi mác hay hình ngọn nến, không di động, kích thước 0,5 đến 1 μm . Phế cầu có lớp vỏ polysaccharid, đặc trưng theo típ là yếu tố quyết định kháng nguyên và độc lực của vi khuẩn [74], hiện nay đã phát hiện được 100 típ huyết thanh của phế cầu. Nhạy cảm với optochin và tan trong muối mật là hai đặc tính cơ bản để phân biệt phế cầu với các liên cầu tán huyết khác [5]. Phế cầu là một vi khuẩn thường trú không triệu chứng ở vùng mũi họng của người, tuy nhiên nó có khả năng xâm nhập và gây bệnh nhờ các yếu tố độc lực như vỏ, vách, pneumolysin, autolysin, các protein bề mặt, lông, các enzyme thủy phân và khả năng tạo màng sinh học của nó.

Viêm phổi do phế cầu là bệnh hay gặp nhất và là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở trẻ em dưới 5 tuổi trên toàn thế giới. Biểu hiện lâm sàng của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em xảy ra đột ngột và rõ rệt, thường sốt rất cao dung nạp kém, biến đổi toàn trạng. Tổn thương X-quang phổi xuất hiện muộn nên khó khăn trong chẩn đoán và điều trị. Bệnh xuất hiện các biến chứng như viêm màng phổi, áp xe phổi, tràn khí khoang màng phổi, nhiễm khuẩn huyết và dẫn đến tử vong nếu không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời [52], [73]. Mặt khác, phế cầu ngày càng giảm nhạy cảm và trở nên kháng hoàn toàn với penicillin, dần dần xuất hiện những chủng kháng với một hay đồng thời với nhiều loại kháng sinh khác [74]

Chương 2:

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 1: Xác định một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng và yếu tố liên quan của trẻ bị viêm phổi do phế cầu điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2015- 2018).

2.1.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhi viêm phổi do phế cầu tuổi từ 1 tháng đến 5 tuổi.
- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi Trung ương.
- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 12 năm 2018

2.1.2. Phương pháp nghiên cứu

2.1.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh tiến cứu trong nghiên cứu đặc điểm dịch tễ lâm sàng và nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích trong xác định yếu tố liên quan của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.

- *Cỡ mẫu nghiên cứu:* Áp dụng cho trường hợp nghiên cứu mô tả xác định một tỷ lệ hiện mắc viêm phổi do phế cầu ở trẻ em [10], [11].

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{1-p}{p \cdot \epsilon^2}$$

Trong đó:

n : là cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu phải có; $Z_{(1-\alpha/2)}$: là hệ số giới hạn tin cậy phụ thuộc vào mức ý nghĩa thống kê của α được chọn. Chúng tôi chọn $\alpha = 0,05$ thì giá trị của $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$, với độ tin cậy 95%; p : tỷ lệ (%) hiện mắc viêm phổi do phế cầu được ước tính tại thời điểm nghiên cứu. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng giá trị $p = 0,313$ ($p = 31,3\%$), theo nghiên cứu của Đào Minh Tuấn và cộng sự, năm 2012 [14]; ε : là sai số tương đối mong muốn. Chúng tôi chọn $\varepsilon = 0,15$. Áp dụng công thức trên ta có: $n = 374$

Trong nghiên cứu của chúng tôi thực hiện được 375 bệnh nhi viêm phổi.

Cách chọn mẫu vào nghiên cứu: Lấy tất cả các bệnh nhi viêm phổi đủ tiêu chuẩn lựa chọn mẫu nghiên cứu dựa vào hồ sơ nhập viện hàng ngày.

- Nội dung nghiên cứu

+ Xác định tỷ lệ của bệnh, sự phân bố các đặc điểm dịch tễ của trẻ bị bệnh như tuổi, giới, dân tộc, địa dư, tiền sử tiêm chủng, sử dụng thuốc kháng sinh ...

+ Các yếu tố liên quan của viêm phổi do phế cầu, chúng tôi chỉ phân tích so sánh viêm phổi do phế cầu đơn thuần (VPPC) với viêm phổi do vi khuẩn hay gặp khác được phát hiện bằng phương pháp nuôi cấy dương tính (VP khác) bao gồm viêm phổi do *Haemophilus influenzae* đơn thuần (VPHI) và viêm phổi do *Moraxella catarrhalis* đơn thuần (VPMC).

2.2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 2 và mục tiêu 3

2.2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

- **Đối tượng nghiên cứu:** Các bệnh nhi viêm phổi xác định do phế cầu bằng phương pháp Realtime PCR dịch màng phổi, nuôi cấy vi khuẩn bằng hình thái và tính chất khuẩn lạc định danh, tuổi từ 1 tháng đến 5 tuổi.

- **Địa điểm nghiên cứu:** Khoa Hô hấp, Bệnh viện Nhi Trung ương.

- **Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 12 năm 2018.

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh tiến cứu trong nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em. Nghiên cứu can thiệp không đối chứng trong đánh giá kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.

- **Cỡ mẫu nghiên cứu:** Chọn tất cả số đối tượng bệnh nhi được chẩn đoán viêm phổi do phế cầu, được điều trị theo phác đồ của Bộ Y tế.

- Nội dung nghiên cứu

+ Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng: Xác định sự phân bố các triệu chứng của bệnh.

+ Nghiên cứu đặc điểm cận lâm sàng: Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, CRP, X-quang tim phổi, siêu âm màng phổi, xét nghiệm vi sinh, xét nghiệm sinh học phân tử một số bệnh truyền nhiễm, xác định khả năng nhạy cảm kháng sinh của phế cầu

+ Đánh giá kết quả điều trị

Chỉ định kháng sinh ban đầu theo phác đồ của Bộ Y tế, thay đổi kháng sinh theo kháng sinh đồ hoặc theo diễn biến của bệnh.

Theo dõi các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng trong quá trình điều trị, đánh giá lại tại thời điểm ra viện

Tính tỷ lệ khỏi, đỡ, di chứng, tử vong tại thời điểm ra viện

Thời gian điều trị, tiên lượng bệnh...

2.3. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Kỹ thuật thăm khám lâm sàng cho trẻ bệnh: Thăm khám lâm sàng được thực hiện theo quy trình chuẩn, được xác định bởi ít nhất 2 bác sỹ chuyên khoa hô hấp nhi.
- Xác định các chỉ số huyết học, sinh hóa: Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, protein C phản ứng (CRP)
- X-quang tim phổi: Được chụp bằng máy X-quang Care Tream.
- Siêu âm phổi màng phổi: Máy siêu âm Philips khi có nghi ngờ tràn dịch màng phổi.
- Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực: Máy chụp cắt lớp vi tính Siemens 128.
- Nuôi cấy vi khuẩn từ dịch tỵ hầu bằng phương pháp cấy định lượng
- + Bệnh phẩm được lấy theo quy trình kỹ thuật lấy dịch tỵ hầu là xét nghiệm tại Bệnh viện Nhi Trung ương (QTKT.ĐD.001.V1.0 và QTKT.ĐD.001.V2.0)
- + Dịch tỵ hầu được cấy theo quy trình QTXN.VS.007.V3.0, nhuộm Gram theo quy trình nhuộm Gram QTXN.VS.024, định danh vi khuẩn bằng hệ thống tự động VITEK MS theo quy trình QTXN.VS.160.
- Cấy máu tìm vi khuẩn
- + Bệnh phẩm được lấy theo quy trình lấy máu QTKT.ĐD.025.V1.0
- + Kỹ thuật cấy và xác định kết quả theo quy trình QTXN.VS.010.V3.0.
- Kỹ thuật kháng sinh đồ: Được tiến hành theo quy trình QTXN.VS.161
- Kỹ thuật Real time PCR tìm vi khuẩn trong dịch màng phổi: Theo quy trình của Khoa Nghiên cứu SHPT các bệnh Truyền nhiễm (HDSĐ.PT.002.V1.0).

2.4. Các chỉ số nghiên cứu

2.4.1. Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ

Khai thác yếu tố dịch tễ bệnh; Tiền sử sản khoa, tiền sử nuôi dưỡng, tiền sử tiêm chủng, tiền sử phát triển: tinh thần, vận động, tiền sử bệnh tật, tiền sử dùng thuốc trước khi nhập viện, tiền sử gia đình, thời gian bị bệnh trước nhập viện.

2.4.2. Xác định một số yếu tố liên quan đến viêm phổi phế cầu

- Mối liên quan giữa các bệnh đi kèm với bệnh
- Mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng, tiêm chủng với bệnh.
- Mối liên quan giữa tình trạng đồng nhiễm virus với bệnh

2.4.3. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng

- Các dấu hiệu toàn thân: Tình trạng ý thức, cân nặng, chiều cao, nhịp thở, mạch, nhiệt độ, độ bão hòa oxy đo qua da (SpO2).
- Các triệu chứng của cơ quan hô hấp: Ho, thở nhanh, tiếng ran ở phổi, thay đổi rung thanh, rút lõm lồng ngực
- Các dấu hiệu ngoài hô hấp: Thiếu máu, rối loạn tiêu hóa, rối loạn tim, biểu hiện về thần kinh (cứng gáy, kích thích hoặc li bì, hôn mê)
- Chỉ số đánh giá diễn biến bệnh: Thời gian bị bệnh, kháng sinh dùng trước khi vào viện, kháng sinh dùng trong thời gian nằm viện, tiến triển bệnh (khỏi hoàn toàn, khởi có biến chứng, tử vong)

2.4.4. Nghiên cứu đặc điểm cận lâm sàng

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, CRP
- X-quang tim phổi
- Siêu âm phổi màng phổi: Hình ảnh đông đặc phổi, tràn dịch màng phổi
- Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực
- Xác định vi khuẩn

- + Cây định lượng dịch tỵ hầu dương tính, định danh bằng máy tự động
- + Cây máu dương tính, cây dịch màng phổi dương tính, định danh bằng máy tự động
- + Xét nghiệm RealTime PCR dương tính với phế cầu
- Khả năng nhạy cảm của phế cầu được đọc trên máy kháng sinh đồ tự động

2.4.5. Đánh giá kết quả điều trị khi ra viện

Dựa vào các triệu chứng toàn thân như ý thức, nhiệt độ, khả năng hấp thụ thức ăn và các triệu chứng về hô hấp như nhịp thở, thở gắng sức, co kéo cơ hô hấp, nhu cầu sử dụng oxy, SpO₂, và dựa vào xét nghiệm bạch cầu, CRP, X-quang phổi.

- Khỏi bệnh: Bệnh nhi tỉnh táo hoàn toàn, ăn uống tốt, hết sốt ít nhất 3 ngày, thở bình thường, không ho, bạch cầu và CRP trở về bình thường, X-quang phổi trở về bình thường, không dùng kháng sinh sau khi ra viện, không có di chứng.
- Bệnh đỡ khi cải thiện các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng nhưng không thuộc tiêu chuẩn khỏi bệnh, trẻ tỉnh táo hoàn toàn, ăn uống được, có thể theo dõi và săn sóc tại nhà, tiếp tục dùng kháng sinh dạng uống sau khi ra viện, không có di chứng.
- Di chứng dày màng phổi phát hiện bằng siêu âm màng phổi
- Tử vong: Trong quá trình điều trị bệnh nhi tử vong.
- Phân loại kết quả theo thời gian điều trị và một số yếu tố liên quan đến thời gian điều trị ≥ 14 ngày

2.5. Công cụ sử dụng trong nghiên cứu

Bệnh án nghiên cứu, phần mềm EpiData, Stata 10, SPSS 20.

2.6. Các sai số và biện pháp khống chế

Gồm sai số đo lường, xác định triệu chứng, sai số chọn mẫu, sai số xác định triệu chứng, sai số nhớ lại và yếu tố nhiễu như mức độ nặng nhẹ và thời gian điều trị của bệnh, tuổi của bệnh nhi. Hạn chế sai số: Tuân thủ các tiêu chuẩn sàng tuyển bệnh nhân, cỡ mẫu đủ lớn theo tính toán...

2.7. Phương pháp phân tích và xử trí số liệu

Các số liệu được nhập và phân tích bằng các phần mềm hiện đại, tin cậy như: Stata 16.0, SPSS, sử dụng các kiểm định χ^2 , Fisher exact test được sử dụng để so sánh các tỷ lệ. Các kiểm định thống kê được thực hiện với mức ý nghĩa 5%; Tỷ suất chênh (Odds Ratio- OR); Trắc nghiệm chính xác Fisher's

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu

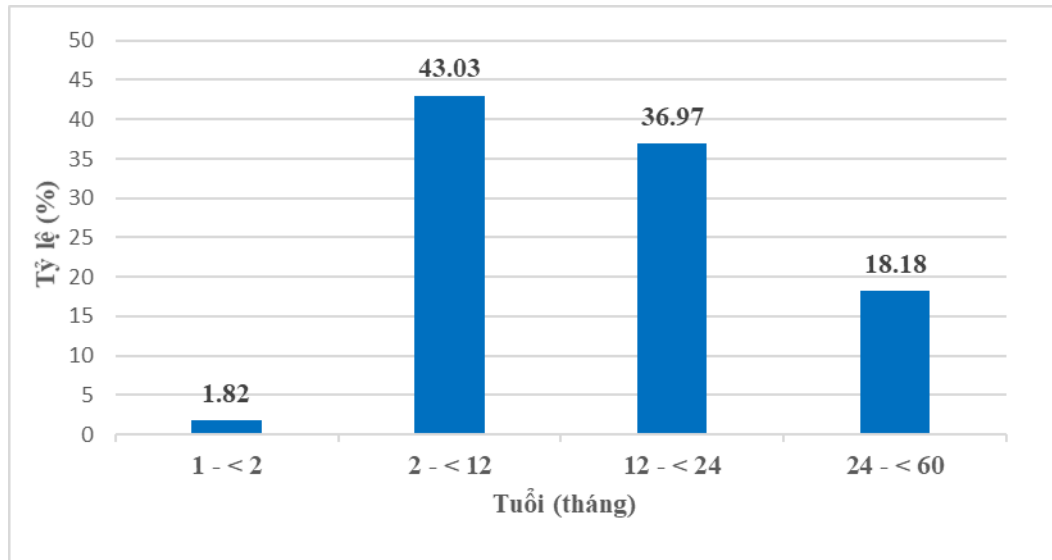
- Đối tượng nghiên cứu được thông tin và giải thích rõ ràng về mục đích, quyền lợi và nghĩa vụ khi tham gia vào nghiên cứu, được quyền rút khỏi nghiên cứu; Đảm bảo mọi bí mật của người bệnh, chỉ nghiên cứu ở người tự nguyện tham gia.
- Đảm bảo bí mật của người cung cấp thông tin và kết quả điều trị.
- Việc tiến hành nghiên cứu có xin phép và được sự chấp thuận của Hội đồng chăm sóc y tế và đạo đức trong nghiên cứu của Viện Sốt rét- Ký sinh trùng- Côn trùng Trung ương và Hội đồng y đức của Bệnh viện Nhi Trung ương.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dịch tễ và yếu tố liên quan của viêm phổi phế cầu ở trẻ em

3.1.1 Đặc điểm về dịch tễ lâm sàng của trẻ bị viêm phổi do phế cầu

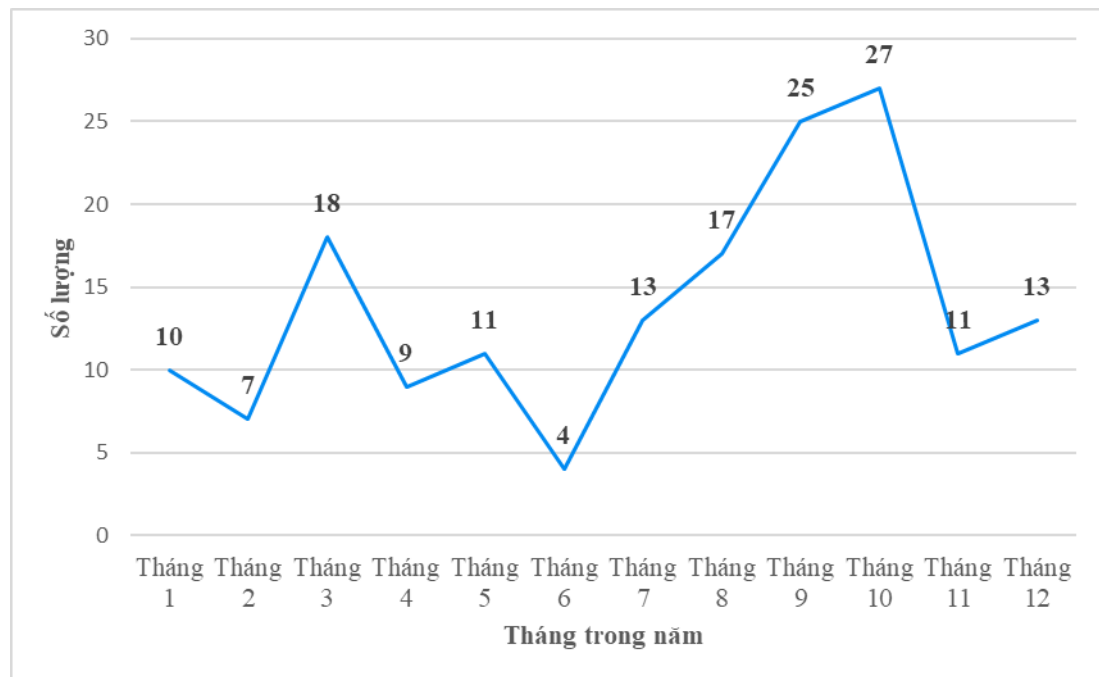
- Trong tổng số 375 trường hợp được chẩn đoán viêm phổi bằng lâm sàng và X-quang ngực có 165 trường hợp viêm phổi do phế cầu đơn thuần, chiếm 44%, viêm phổi do phế cầu đồng nhiễm với virus chiếm 4%.



Hình 3.1: Phân bố bệnh nhi viêm phổi do phế cầu theo lứa tuổi (n=165)

- Viêm phổi do phế cầu cao nhất ở nhóm tuổi từ 2 tháng đến dưới 12 tháng sau đó giảm dần.

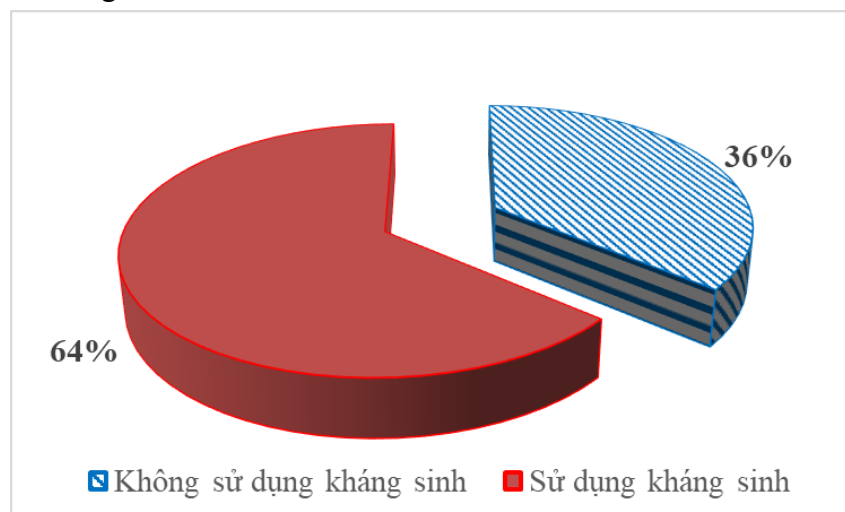
- Trẻ nam bị viêm phổi do phế cầu nhiều hơn nữ, nam chiếm 65%, nữ chiếm 35% (tỷ lệ nam/nữ là 1,89/1).



Hình 3.3: Phân bố viêm phổi do phế cầu theo tháng trong năm (n=165)

Viêm phổi phế cầu ở trẻ em hay gặp nhất vào tháng 10, sau đó đến tháng 3, từ tháng 4 đến tháng 7 bệnh ít gặp hơn.

Viêm phổi phế cầu ở trẻ em hay xảy ra ở thành thị hơn nông thôn, tỷ số giữa thành thị/nông thôn là 2,8/1.



Hình 3.5: Tỷ lệ dùng kháng sinh trước khi vào viện (n= 165)

Trong số bệnh nhi viêm phổi phế cầu vào viện điều trị có 64% bệnh nhi đã dùng kháng sinh trước khi vào viện.

Bảng 3.10: Tiền sử tiêm chủng (n=165)

Loại vắc xin		VPPC	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tiêm chủng mở rộng	Đủ	108	65,45
	Không	57	34,55
Vắc xin liên hợp phế cầu	Có	9	5,45
	Không	156	94,55

Trẻ viêm phổi phế cầu có tỷ lệ tiêm chủng mở rộng chưa đầy đủ còn cao, chiếm 34,55%, chỉ có 5,45% trẻ được tiêm vắc xin liên hợp phế cầu.

3.1.2. Một số yếu tố liên quan đến viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

Bảng 3.16: Liên quan giữa một số yếu tố môi trường đến viêm phổi phế cầu

Các yếu tố	VPPC		VP khác		OR;	p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	95%CI	
Khói bụi						
Có	51	30,91	15	24,59	1,37; 0,72- 2,73	0,321
Không	114	69,09	46	75,41		
Thuốc lá						
Có	90	54,55	24	39,34	1,85;	0,043
Không	75	45,45	37	60,66	1,11- 3,34	
Nuôi chó, mèo						
Có	72	43,64	15	25,00	2,32;	0,013
Không	93	56,36	45	75,00	1,18- 4,41	

Tiếp xúc với môi trường tập thể						
Có	52	31,52	21	34,43	0,88;	0,855
Không	113	68,48	40	65,57	0,57- 1,96	
Nấu ăn bằng bếp gas						
Có	149	90,30	48	78,69	2,52; 1,09-	0,025
Không	16	9,70	13	21,31	5,34	

- Các yếu tố liên quan đến viêm phổi do phế cầu gồm: Tiếp xúc với khói thuốc lá OR = 1,85 (95%CI: 1,11- 3,34, $p < 0,05$). Gia đình nuôi chó/mèo OR = 2,32 (95%CI: 1,18- 4,41, $p < 0,05$); Nấu ăn bằng gas OR = 2,52 (95%CI: 1,09- 5,34, $p < 0,05$).

3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng và tính kháng sinh của phế cầu trên trẻ viêm phổi do phế cầu

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng viêm phổi phế cầu ở trẻ em

Bảng 3.18: Triệu chứng cơ năng viêm phổi do phế cầu

Triệu chứng cơ năng		Viêm phổi do phế cầu	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Sốt		148	89,70
Mức độ sốt	Nhẹ	15	9,09
	Vừa	64	38,79
	Cao	69	41,82
Ho		157	95,15
Chảy mũi		150	90,91
Tím tái		21	12,73
Thở rên		8	4,85
SpO ₂ (%)	< 90	9	5,45
	90 - 93	11	6,67
	≥ 94	145	87,88

Ho là triệu chứng chiếm tỷ lệ cao nhất (95,15%), sốt (89,70%), chảy mũi (90,91%), tím tái chiếm 12,73% và thở rên chiếm 4,85%. SpO₂ dưới 90% chiếm 5,45%, từ 90%- 93% chiếm 6,67%.

Bảng 3.20: Các triệu chứng thực thể viêm phổi do phế cầu

Triệu chứng	Viêm phổi do phế cầu	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ran ẩm/nổ	133	80,61
Ran ướt	85	51,52
Ran rít	23	13,94
Rút lõm lồng ngực	103	62,42
Hội chứng đông đặc	6	3,64
Hội chứng 3 giảm	3	1,82

Khi thăm khám phổi chúng tôi thấy ran ẩm/nở là triệu chứng thực thể chiếm tỷ lệ cao nhất (80,61%), rút lõm lồng ngực (62,42%), ran ngáy (51,52%), hội chứng đông đặc (3,64%) và hội chứng 3 giảm chỉ chiếm 1,82%.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

Bảng 3.21: Kết quả bạch cầu, CRP của viêm phổi do phế cầu (n=165)

Xét nghiệm máu		Viêm phổi do phế cầu	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bạch cầu	Bình thường	13	7,88
	Tăng	152	92,12
CRP	Bình thường	54	32,73
	Tăng	111	67,27

Trong viêm phổi phế cầu ở trẻ em, bạch cầu tăng trong máu chiếm tỷ lệ rất cao (chiếm 92,12%), CRP tăng chiếm 67,27%.

Bảng 3.22: Hình ảnh tổn thương trên X-quang phổi

Hình ảnh tổn thương X-quang phổi	Viêm phổi do phế cầu	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Hình ảnh viêm phế quản phổi	132	80,00
Hình ảnh viêm phổi thùy	33	20,00
Hình ảnh tràn dịch màng phổi	8	4,85

Hình ảnh tổn thương trên X-quang phổi trong viêm phổi do phế cầu ở trẻ em bao gồm hình ảnh viêm phế quản phổi chiếm tỷ lệ cao nhất (80%) và hình ảnh viêm phổi thùy chiếm 20%. Hình ảnh tràn dịch màng phổi là hình ảnh biến chứng của viêm phổi phế cầu, chỉ chiếm 4,85%.

3.2.3. Tính kháng kháng sinh của phế cầu

Bảng 3.24: Tính nhạy cảm kháng sinh của phế cầu

Nhóm kháng sinh	Tên kháng sinh	Số lượng	Nhạy	Trung gian	Kháng
			Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)
Penicillin	Penicillin G	132	58 (43,9)	74 (56,1)	0 (0)
	Penicillin V	132	5 (3,8)	30 (22,7)	97 (73,5)
	Amoxicillin	40	38 (95)	1 (2,5)	1(2,5)
Cephalosporin	Cefotaxim	162	93 (57,4)	43 (26,5)	26(16,1)
	Ceftriaxon	162	99 (61,1)	30 (18,5)	33 (20,4)
Macrolid	Azithromycin	154	3 (1,9)	1 (0,7)	150(97,4)
	Clarithromycin	68	1 (1,5)	0 (0)	67 (98,5)
	Erythromycin	159	5 (3,1)	0 (0)	154 (96,9)
Sulfamid	TMP/SMX	100	9 (9)	1 (1)	90 (90)
Rifampin	Rifampycin	45	45 (100)	0 (0)	0 (0)
Phenicol	Chloramphenicol	100	81 (81)	0 (0)	19 (19)
Cyclin	Tetracyclin	64	17 (26,6)	0 (0)	47(73,4)

Glycopeptid	Vancomycin	162	162 (100)	0 (0)	0 (0)
Oxazolidinon	Linezolid	62	62 (100)	0 (0)	0 (0)
Quinolon	Levofloxacin	162	161 (99,4)	0 (0)	1 (0,6)
	Ofloxacin	98	98 (100)	0 (0)	0 (0)
Lincosamid	Clindamycin	64	3 (4,7)	0 (0)	61 (95,3)

Phế cầu có khả năng:

Kháng kháng sinh nhóm macrolid (97,4% với azithromycin, 98,53% với clarithromycin và 96,86% với erythromycin), kháng 89,8% với trimethoprim/sulfamethoxazon, kháng 95,31% với clindamycin, kháng 73,44% với tetracyclin, 19% kháng với chloramphenicol;

Không nhạy cảm với penicillin G, 73,48% kháng với penicillin V; Còn nhạy cảm 95% với amoxicillin, nhạy cảm 100% với rifampycin, linezolid, vancomycin. Giảm nhạy cảm với các kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ 3 (C3G):

3.3. Kết quả can thiệp điều trị

3.3.1. Tình trạng bệnh nhi sau điều trị

Bảng 3.32: Tình trạng bệnh nhi khi ra viện (n=165)

Kết quả	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Khỏi	138	83,64
Đỡ	23	13,94
Di chứng màng phổi	4	2,42
Tổng số	165	100

Kết quả điều trị: 2,42% di chứng màng phổi, 13,94% đỡ bệnh, 83,64% khỏi bệnh hoàn toàn. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhi tử vong hay xin về.

3.3.2. Thời gian điều trị

Bảng 3.33. Thời gian điều trị

Thời gian		VPPC không nặng	VPPC nặng	p
		Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	
Ngày điều trị trung bình ± SD		10,23 ± 5,81		0,009
		8,56 ± 4,11	11,04 ± 6,34	
Trung vị		7	9	
Thời gian điều trị (tuần)	< 1	24 (45,28)	22 (19,64)	0,003
	1 - < 2	25 (47,17)	67 (59,82)	
	2 - < 3	4 (7,55)	14 (12,50)	
	≥ 3	0 (0)	9 (8,04)	

Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm viêm phổi do phế cầu nặng và không nặng (11,04 ± 6,34 ngày so với 8,56 ± 4,11 ngày với p < 0,05).

3.3.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị kéo dài ≥ 14 ngày

Bảng 3.37: Kết quả cận lâm sàng và thời gian điều trị kéo dài

Kết quả cận lâm sàng		Điều trị ≥ 14 ngày	Điều trị < 14 ngày	P	OR; 95%CI
		Số lượng, (Tỷ lệ)	Số lượng (Tỷ lệ)		
Số lượng BC	Tăng	30 (19,74)	122 (80,26)	0,41	-
	Bình thường	3 (23,08)	10 (76,92)		
Thiếu máu	Có	18 (26,87)	49 (73,13)	0,03	2,03; 1,09-5,14
	Không	15 (15,31)	83 (84,69)		
CRP (mg/l)	≥ 60	8 (21,62)	29 (78,38)	0,99	-
	< 60	25 (19,53)	103 (80,47)		
X-quang phổi	Viêm phổi thùy	9 (27,27)	24 (72,73)	0,35	-
	Viêm phế quản phổi	24 (18,18)	108 (81,82)		
	Tràn dịch màng phổi	6 (75,00)	2 (25,00)	0,0003	14,4; 1,8-60,55
	Không tràn dịch màng phổi	27 (17,20)	130 (82,80)		

Những trẻ viêm phổi do phế cầu có hình ảnh tràn dịch màng phổi trên X-quang phổi có nguy cơ điều trị kéo dài ≥ 14 ngày gấp 14,4 lần những trẻ viêm phổi do phế cầu không có hình ảnh tràn dịch màng phổi trên X-quang phổi (95%CI: 1,8- 60,55, $p=0,0003$).

Bảng 3.38: Tình trạng kháng kháng sinh và thời gian điều trị

Kháng sinh	Thời gian điều trị ≥ 14 ngày	Thời gian điều trị < 14 ngày	P	OR; (95%CI)
	Số lượng,(Tỷ lệ)	Số lượng (Tỷ lệ)		
Ceftriaxon				
Kháng	12 (33,66)	21(63,64)	0,002	4,33 (1,71-10,99)
Trung gian	9 (30,00)	21 (70,00)	0,01	3,25 (1.21- 8,71)
Nhạy	11 (11,11)	88 (88,89)		
Cefotaxim				
Kháng	11 (42,31)	15 (57,69)	0,001	5,73 (2,11-15,58)
Trung gian	11 (25,58)	32 (74,42)	0,03	3,69 (1,06- 6,81)
Nhạy	10 (10,75)	83 (89,25)		
Tính đa kháng kháng sinh của phế cầu				
Có	22 (20,37)	86 (79,63)	0,913	-
Không	11 (19,30)	46 (80,70)		

Viêm phổi do phế cầu kháng với ceftriaxon có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 4,33 lần so với viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với ceftriaxon (95% CI: 1,71-10,99; $p<0,005$); Viêm phổi do phế cầu kháng với cefotaxim có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 5,73 lần so với viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (95% CI: 2,11-15,58; $p<0,005$).

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng và yếu tố liên quan của bệnh viêm phổi do phế cầu

4.1.1 Đặc điểm về dịch tễ lâm sàng

- Tỷ lệ viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

Qua phân tích số liệu thu thập được chúng tôi thấy trong tổng số 375 trường hợp được chẩn đoán viêm phổi bằng lâm sàng và X-quang phổi có 165 trường hợp viêm phổi do phế cầu đơn thuần, chiếm 44%, là nguyên nhân hàng đầu gây viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi. Tỷ lệ viêm phổi do phế cầu ở nhóm trẻ từ 2 tháng đến 12 tháng tuổi là 50%, nhóm trẻ từ 12 tháng đến 24 tháng là 48,41% và nhóm trẻ từ 2 tháng đến 24 tháng tuổi là 49,25%.

Nguyễn Văn Bằng và cộng sự (2009), nghiên cứu viêm phổi ở trẻ em điều trị tại khoa Nhi Bệnh viện Bạch Mai, chỉ ra rằng viêm phổi do phế cầu ở trẻ em chiếm 58,8% [4] .

Đào Minh Tuấn và cộng sự (2012), nghiên cứu về căn nguyên và mức độ kháng kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi trẻ em từ 1 tháng đến 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương, tỷ lệ viêm phổi do phế cầu là 31,3% [14].

Thomas Bénet và cộng sự, nghiên cứu tiền cứu, đa trung tâm, bệnh chứng đã xác định các vi sinh vật liên quan đến viêm phổi ở trẻ em < 5 tuổi ở các nước đang phát triển và mới nổi có tỷ lệ bao phủ PCV thấp từ tháng 5 năm 2010 đến tháng 6 năm 2014 cho thấy viêm phổi do phế cầu chiếm tỷ lệ cao nhất (42,2%), trong đó nhóm tuổi từ 2 tháng đến 12 tháng tuổi tỷ lệ viêm phổi do phế cầu chiếm 50%, nhóm tuổi từ 12 tháng đến 24 tháng tỷ lệ viêm phổi do phế cầu chiếm 48,8% [23].

Trong viêm phổi ở trẻ em phế cầu là nguyên nhân chiếm tỷ lệ cao nhất trong các nghiên cứu khác nhau tại các thời điểm và địa điểm khác nhau trên thế giới. Nước ta và các nước có tỷ lệ bao phủ vắc xin liên hợp phế cầu còn rất thấp thì tỷ lệ viêm phổi do phế cầu còn cao, ngược lại các nước đã đưa vắc xin phòng phế cầu vào chương trình tiêm chủng mở rộng đã làm giảm đáng kể tỷ lệ viêm phổi do phế cầu ở trẻ em, giảm tỷ lệ trẻ mang phế cầu trong cộng đồng và cũng giảm tỷ lệ các bệnh nhiễm trùng xâm nhập do phế cầu bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết và viêm màng não mủ [32]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn phần lớn các kết quả nghiên cứu trong nước, tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Thomas Bénet và cộng sự, nghiên cứu ở các nước đang phát triển và mới nổi có tỷ lệ bao phủ PCV thấp.

- Phân bố viêm phổi do phế cầu theo tuổi

Kết quả nghiên cứu cho thấy viêm phổi do phế cầu ở độ tuổi từ 2 tháng đến 1 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất, chiếm 43,03%, độ tuổi từ 1 đến 2 tuổi chiếm 36,97%, độ tuổi từ 2 đến 5 tuổi chiếm 18,18%. Vậy viêm phổi phế cầu ở trẻ em trong nghiên cứu của chúng tôi giảm dần theo độ tuổi.

Zhao W. và cộng sự, nghiên cứu từ tháng 1 đến tháng 12 năm 2018 ở Thượng Hải Trung Quốc, đã thu thập được 243 trẻ viêm phổi do phế cầu có 20,2% trẻ dưới 1 tuổi, 27,2% trẻ từ 1 đến 2 tuổi, 43,2% trẻ từ 2 đến 5 tuổi và 9,5% trẻ từ 5 tuổi trở lên. Tất cả cá bệnh nhi này đều chưa được tiêm phòng vắc xin liên hiệp phế cầu [69].

Dữ liệu thu được từ Viện Đánh giá và Đo lường Sức khỏe (Mỹ, 2016), cho thấy viêm phổi do phế cầu chiếm tỷ lệ cao nhất ở trẻ dưới 1 tuổi và giảm dần đến 14 tuổi [78].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Viện Đánh giá và Đo lường Sức khỏe của Mỹ.

Phế cầu là một mầm bệnh cơ hội lợi dụng những vật chủ có hệ miễn dịch kém phát triển, suy yếu hoặc suy giảm. Do đó, viêm phổi do phế cầu có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở trẻ em dưới hai tuổi, người suy giảm miễn dịch và người cao tuổi [25]. Biết được hệ thống miễn dịch thay đổi theo tuổi là điều quan trọng trong việc cung cấp các phương pháp phòng bệnh thích hợp để ngăn cản sự xâm nhập và gây bệnh của phế cầu.

- Phân bố theo giới

Qua phân tích kết quả cho thấy trẻ nam bị viêm phổi do phế cầu nhiều hơn nữ, nam chiếm 65%, nữ chiếm 35% (tỷ lệ nam/nữ là 1,89/1).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu về giới trong viêm phổi do phế cầu ở trẻ em, các tác giả đều kết luận tỷ lệ viêm phổi do phế cầu ở trẻ trai cao hơn ở trẻ gái. Nghiên cứu của tác giả Zhao W và cộng sự cho thấy trẻ nam chiếm 55,6%, nữ chiếm 44,4% [69]. Một nghiên cứu khác do Kang Cai và cộng sự tiến hành từ 2008 đến 2018 ở Lan Châu và Thượng Hải về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em thấy trẻ nam chiếm 72,5%, nữ chiếm 27,5% (nam/nữ = 2,6/1) [27]. Lý giải về tỷ lệ viêm phổi do phế cầu ở trẻ trai cao hơn trẻ gái, Gubbels Bupp M. R. cho rằng nồng độ hormon sinh dục có thể ảnh hưởng đến tính nhạy cảm với các bệnh nhiễm trùng. Các thụ thể estrogen được tìm thấy trên nhiều loại tế bào miễn dịch, bao gồm tế bào T, tế bào B, tế bào có tua và đại thực bào. Ngoài ra, các hành vi liên quan đến giới, tiếp xúc với trẻ nhỏ và trẻ trong độ tuổi đi học có khả năng bị nhiễm phế cầu [41]. Tuy nhiên, chúng ta cần nghiên cứu sâu hơn về vai trò của hormon sinh dục đối với hệ thống miễn dịch, các hành vi và tiếp xúc với môi trường của trẻ có thể làm tăng tính nhạy cảm với viêm phổi do phế cầu.

- Phân bố theo mùa, tháng trong năm

Kết quả nghiên cứu cho thấy viêm phổi do phế cầu ở trẻ em cao nhất là cuối mùa thu vào tháng 10, thấp hơn vào mùa đông (tháng 11, 12 và 1), tăng lên vào tháng 3 và thấp nhất vào mùa hè (tháng 5, 6 và 7).

Theo Zhao và cộng sự, nghiên cứu ở Thượng Hải, Trung Quốc có Số trường hợp được chẩn đoán vào mùa hè (từ tháng 6 đến tháng 8) chiếm 20,1%, thấp hơn so với các mùa khác, cao nhất là vào mùa xuân chiếm 28,4%. Sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê với $p=0,992$ [69]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác là viêm phổi do phế cầu ở trẻ em hay gặp về mùa lạnh, ít gặp hơn về mùa nóng và phù hợp với đặc điểm khí hậu ở miền Bắc nước ta.

- Đặc điểm về địa lý

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 74% trẻ viêm phổi do phế cầu đến từ thành thị, tỷ lệ thành thị/nông thôn là 2,8/1.

Tác giả Cardoso M. R. và cộng sự, nghiên cứu viêm phổi do phế cầu phát hiện bằng cấy máu thấy có 90% trẻ viêm phổi do phế cầu đến từ thành thị [19].

Mạng lưới giám sát tình trạng kháng thuốc đa quốc gia nghiên cứu tình trạng mang phế cầu kháng kháng sinh ở 11 quốc gia Châu Á và Trung Đông thấy rằng tỷ lệ mang phế cầu không nhạy cảm với penicillin ở Việt Nam là 70,4%, trong đó sống ở thành thị là yếu tố nguy cơ với OR=3,75, 95%CI: 2,02-6,94, $p<0,005$ [51]. Ở một số nước trong đó có Việt Nam, tỷ lệ mang phế cầu kháng kháng sinh ở thành thị cao hơn ở nông thôn.

Ở thành thị có mật độ dân cư đông hơn, sự di chuyển nhiều hơn nên khả năng lan truyền các mầm bệnh qua đường hô hấp cao hơn do đó tỷ lệ mắc các bệnh xâm nhập do phế cầu cao hơn [26]. Mặt khác ô nhiễm không khí ở thành thị cao hơn ở nông thôn do khí thải của các phương tiện tham gia giao thông gây tổn thương hàng rào bảo vệ, tạo điều kiện cho phế cầu thường trú ở đường hô hấp xâm nhập và gây bệnh, điều này có thể giải thích rằng tỷ lệ trẻ em viêm phổi ở thành thị cao hơn ở nông thôn.

- Tình trạng sử dụng kháng sinh trước khi vào viện

Qua khảo sát tình trạng sử dụng kháng sinh, chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhi dùng kháng sinh trước khi vào viện là 64%, trong đó macrolid chiếm 31%, zinnat 12%, augmentin 10%, 47% không nhớ tên kháng sinh.

Theo Nguyễn Thị Vân Anh và cộng sự, nghiên cứu những trẻ viêm phổi điều trị nội trú tại Khoa Nhi, Bệnh viện Bạch Mai thấy có 63% trẻ sử dụng kháng sinh trước nhập viện [3]. Tác giả Trần Thanh Tú và cộng sự, nghiên cứu những trẻ viêm phổi do *H. influenzae* nhập viện điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương thấy có 72% trẻ đã dùng kháng sinh trước khi vào viện [13]. Nghiên cứu khác của tác giả Trần Thị Anh Thơ ở trẻ viêm phổi tuổi từ 2 tháng đến 5 tuổi, tỷ lệ dùng kháng sinh trước khi nhập viện chỉ có 33,1% [12].

- Đặc điểm tiền sử nuôi dưỡng và tiêm chủng

+ Khảo sát tiền sử nuôi con bằng sữa mẹ thì thấy tỷ lệ trẻ dùng sữa mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu ở những bệnh nhi viêm phổi do phế cầu chỉ chiếm 18,79%. Nuôi con bằng sữa mẹ không chỉ cung cấp nhu cầu dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển của trẻ mà còn cung cấp các kháng thể giúp trẻ phòng chống các bệnh nhiễm trùng. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, ước tính tỷ lệ nuôi con bằng sữa mẹ hoàn toàn trong sáu tháng đầu chiếm 36%. Tại Việt Nam, tỷ lệ này tùy thuộc vào từng địa phương: Nông thôn tỉnh Thanh Hóa (17%) [38], Hội An (22,3%) [2].

+ Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả nuôi con bằng sữa mẹ hoàn toàn trong sáu tháng đầu tương đương với các kết quả nghiên cứu trong nước nhưng thấp hơn kết quả chung trên toàn thế giới, điều này gây ảnh hưởng không tốt đến phát triển thể chất và hệ miễn dịch của trẻ, có khả năng làm tăng nguy cơ gây viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.

+ Khi thăm dò tiền sử tiêm chủng chúng tôi thấy rằng tỷ lệ tiêm chủng mở rộng chưa đầy đủ còn cao, chiếm 34,55%. Tỷ lệ tiêm phòng phế cầu rất thấp, chỉ có 5,45% trẻ được tiêm phòng vắc xin liên hợp phế cầu.

Theo UNICEF- Việt nam, tiêm chủng mở rộng đã thành công trong việc bảo vệ 6,7 triệu trẻ em Việt Nam và ngăn chặn 42.000 ca tử vong do các bệnh chết người ở trẻ em như bệnh bạch hầu, ho gà, bại liệt và uốn ván. Tiêm chủng mở rộng không đầy đủ có nguy cơ viêm phổi là 1,83 lần (95%CI: 1,32-2,52) [43].

4.1.2. Một số yếu tố liên quan đến viêm phổi do phế cầu

- Liên quan giữa tiền sử bệnh tật đến viêm phổi do phế cầu

Khảo sát tiền sử ≥ 3 đợt khò khè (khò khè tái diễn) ở trẻ nhỏ, hen ở trẻ lớn chúng tôi thấy những trẻ có tiền sử khò khè tái diễn, hen có nguy cơ viêm phổi do phế cầu gấp 2,09 lần những trẻ không có tiền sử khò khè tái diễn hay hen (95%CI: 1,10- 4,63, $p = 0,04$).

Các tác giả trên thế giới, khi nghiên cứu các bệnh phế cầu xâm nhập thấy rằng hen là yếu tố nguy cơ của bệnh: Tamar Pilishvili và cộng sự (OR: 1.8; 95%CI: 1.5–2.2, $p = 0,001$) [58]. Stephen I Pelton và cộng sự, nguy cơ gây bệnh phế cầu xâm nhập ở trẻ dưới 5 tuổi là 3.5 lần (95%CI:3.0–4.0) [57]. Byung Ok Kwak và cộng sự (OR: 2,08; 95%CI: 1,25-3,45, $P = 0,005$, năm 2010 và OR: 3,26; 95%CI: 1,74-6,11; $P < 0,001$, năm 2011) [48]. Derek Weycker và cộng sự (OR: 1,5; 95%CI: 1,1-2) [68].

Các tác giả giải thích rằng hen là tình trạng viêm mạn tính đường hô hấp, gây tổn thương hàng rào miễn dịch tự nhiên của trẻ, tạo điều kiện cho phế cầu thường trú ở đường mũi họng xâm nhập và gây bệnh. Mặt khác, việc dùng corticoid uống hoặc xịt dự phòng kéo dài là yếu tố nguy cơ gây bệnh phế cầu xâm nhập [29].

- Liên quan giữa một số yếu tố môi trường đến viêm phổi do phế cầu

+ Tiếp xúc với khói bụi trong nghiên cứu của chúng tôi có nguy cơ viêm phổi do phế cầu là 1,37 lần, tuy nhiên mối liên quan này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tác giả Zheng Zhou và cộng sự, nghiên cứu về mối liên quan của NO₂ trong ô nhiễm không khí và viêm phổi do phế cầu ở trẻ em, kết luận rằng nguy cơ vượt quá ngưỡng của NO₂ đối với viêm phổi do phế cầu ở trẻ em là 13,31% (95%CI: 3,12- 24,51%, $P = 0,001$) trong mô hình một chất ô nhiễm. Trong khi tăng 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO₂ phơi nhiễm làm tăng 23,30% nguy cơ mắc viêm phổi do phế cầu ở trẻ em (95%CI: 2,02- 49,02%; $P = 0,03$) theo mô hình đa chất ô nhiễm. Điều này có nghĩa là phơi nhiễm NO₂ trong không khí liên quan đến viêm phổi do phế cầu ở trẻ em [70].

Tác giả Matteo Bonato và cộng sự đã chứng minh tiếp xúc với ô nhiễm không khí làm giảm biểu hiện IFN- β của biểu mô đường thở ở trẻ em trước tuổi đi học [24], điều này dẫn đến gia tăng sự nhân lên của virus, gây tổn thương đường hô hấp, tạo điều kiện cho phế cầu xâm nhập và gây bệnh.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện trên những bệnh nhi nhập viện nên kết quả chưa phản ánh đầy đủ mối liên quan giữa viêm phổi do phế cầu và phơi nhiễm với ô nhiễm không khí, do đó cần nghiên cứu thêm ở cộng đồng.

+ Tiếp xúc với khói thuốc lá: Qua phân tích kết quả nghiên cứu, chúng tôi thấy những trẻ sống trong gia đình có người hút thuốc lá có nguy cơ viêm phổi do phế cầu gấp 1,85 lần so với trẻ sống trong gia đình không có người hút thuốc lá (95% CI: 1,11- 3,34; $p < 0,05$).

Tác giả Chien-Chang Lee và cộng sự (2010), nghiên cứu mối liên quan giữa phơi nhiễm khói thuốc lá với mang phế cầu và bệnh phế cầu xâm nhập, thấy những trẻ có phơi nhiễm với khói thuốc lá có nguy cơ bị bệnh phế cầu xâm nhập là 1,21 (95% CI: 0,69- 2,14, $p > 0,05$) và nguy cơ mang phế cầu ở hầu họng là 1,66 (95%CI: 1,33- 2,07, $p < 0,05$) [50].

Tác giả JP Nuorti và cộng sự (2000), Nghiên cứu trên người lớn từ 18 đến 64 tuổi có khả năng miễn dịch bình thường thấy hút thuốc lá có nguy cơ bị bệnh phế cầu xâm lấn là 4,1

(95%CI: 2,4- 7,3, $p < 0,001$) và phơi nhiễm với khói thuốc lá có nguy cơ bị bệnh phế cầu xâm lấn là 2,5 (95%CI: 1,2- 5,1, $p = 0,01$) [54].

Phơi nhiễm với khói thuốc lá mối quan tâm lớn đối với sức khỏe của trẻ em, là yếu tố nguy cơ của viêm phổi ở trẻ em. Tuy nhiên, nghiên cứu ảnh hưởng của khói thuốc lá đến xâm nhập và lây nhiễm phế cầu, là tiền đề của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em vẫn còn hạn chế. Gần đây, tác giả Daichi Murakami và cộng sự đã nghiên cứu trên mô hình của chuột con và khẳng định rằng tiếp xúc với khói thuốc lá thúc đẩy sự xâm nhập và lây truyền của phế cầu ở mô hình chuột con [18]. Khói thuốc lá cũng làm giảm phản ứng của vật chủ ở mũi đối với phế cầu, làm suy giảm môi trường tiền viêm ở mũi họng do phế cầu gây ra, điều này cản trở việc thu hút các tế bào cần thiết để phòng ngừa viêm phổi do đó làm tăng nguy cơ viêm phổi do phế cầu [60].

+ Nuôi chó, mèo trong gia đình: Khảo sát tình trạng nuôi chó, mèo trong các gia đình bệnh nhi bị viêm phổi do phế cầu, chúng tôi thấy rằng những trẻ sống trong gia đình có nuôi chó, mèo có nguy cơ viêm phổi do phế cầu gấp 2,32 lần so với trẻ sống trong gia đình không có nuôi chó và mèo (95% CI: 1,18- 4,41; $p < 0,05$).

+ Nấu ăn bằng gas: Những trẻ sống trong gia đình nấu ăn bằng bếp gas có nguy cơ viêm phổi gấp 2,52 lần trẻ sống trong gia đình không nấu ăn bằng bếp gas (95% CI: 1,09-5,34; $p < 0,05$).

Từ lâu, nhiều nghiên cứu đã khẳng định dùng các nhiên liệu rắn như than đá và các sinh khối để đun nấu gây ô nhiễm không khí trong nhà và làm tăng nguy cơ viêm phổi ở trẻ em [36]. TJ O'Dempsey và cộng sự, nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ mắc bệnh phế cầu khuẩn ở trẻ em ở một vùng nông thôn của Tây Phi cho rằng yếu tố nguy cơ của đun nấu nhiên liệu rắn đối với bệnh do phế cầu (viêm phổi, viêm màng não và nhiễm trùng huyết; 79% viêm phổi) ở trẻ dưới 5 tuổi là 2,55 lần (95%CI: 0,98–6,65) [55]. Nghiên cứu mới đây của tác giả Yang Zhuge và cộng sự, nghiên cứu các yếu tố nguy cơ ở khu dân cư đối với viêm phổi ở trẻ em tại 8 thành phố ở Trung Quốc thấy rằng sử dụng khí đốt tự nhiên để nấu ăn là yếu tố nguy cơ gây bệnh viêm phổi ở trẻ em [71]. Eric S Coker và cộng sự, nghiên cứu cách thức sử dụng bếp gas và bệnh viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Mỹ, thấy việc sử dụng bếp ga để nấu ăn có thông gió có nguy cơ viêm phổi ở trẻ em là 2,31 (95%CI: 1,67- 3,19), $p < 0,01$, trong khi sử dụng bếp ga để sưởi ấm và không có hệ thống thông gió có nguy cơ viêm phổi ở trẻ em là 6,83 (95%CI: 3,74- 12,14) [33].

Khí gas đốt cháy sinh ra khí NO_2 và các hạt bụi có kích thước từ 2,5- 10 μm (PM_{10}), nguy cơ viêm phổi tăng 30% và 76% tương ứng với tăng 10 ppb NO_2 và PM_{10} [53].

Các nghiên cứu về cơ chế độc lực của NO_2 cho thấy khi các tế bào biểu mô đường hô hấp tiếp xúc với NO_2 gây ra phản ứng oxy hóa quá mức [31], sản xuất các phân tử tiền viêm [35], ức chế đáp ứng miễn dịch bẩm sinh [21], làm giảm hoạt hóa đại thực bào [22], và thay đổi chức năng của protein hoạt động bề mặt có vai trò quan trọng trong quá trình thực bào và viêm [31]. Những tác động đó làm giảm khả năng phòng vệ của vật chủ chống lại sự lan tràn, xâm nhập và gây viêm phổi của phế cầu [21]. Một nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng con của những bà mẹ nấu ăn bằng bếp ga có nguy cơ cao giải phóng TNF- α (OR = 17,1, 95%CI: 3,0-98,1) [37]. Một nghiên cứu riêng biệt về trẻ em dưới 24 tháng tuổi cho thấy rằng sự hiện diện của bếp gas trong nhà có liên quan đến việc tăng 46,5% ($p < 0,01$)

cytokine T-helper 2 [39], các thí nghiệm in vivo đã chỉ ra rằng tăng tế bào T-helper 2 có liên quan đến tăng tính nhạy cảm với bệnh viêm phổi do phế cầu khuẩn trên mô hình chuột [44].

4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tính kháng kháng sinh của phế cầu trên trẻ viêm phổi do phế cầu

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

- Các triệu chứng về hô hấp

Qua phân tích số liệu chúng tôi thấy rằng các triệu chứng hay gặp của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em là ho (95,15%), chảy mũi (90,91%), ran ẩm/nở (80,61%). Sau đó đến các triệu chứng rút lõm lồng ngực (62,42%), ran ngáy (51,52%). Các triệu chứng ít gặp là thở rên (4,85%), hội chứng đông đặc (3,64%), hội chứng 3 giảm (1,82%).

Tan T. Q. và cộng sự (1998), nghiên cứu hồi cứu trong 3 năm từ 1/9/1993 đến 31/8/1996 tại tám bệnh viện trẻ em ở Hoa Kỳ. Kết quả thu được 257 trường hợp viêm phổi do phế cầu trong đó 93% được chẩn đoán bằng cấy máu và 7% được chẩn đoán bằng cấy dịch màng phổi, với các triệu chứng về hô hấp là ho (72%), rì rào phế nang giảm (55%), ran ẩm/nở (42%), chảy mũi (41%), rút lõm lồng ngực (30%), khó thở (26%), thở rên (24%), ran phế quản (20%), ran ngáy (29%), gõ đục (12%), và đau ngực (11%) [62].

Pia Toikka và cộng sự (1999), nghiên cứu hồi cứu trên toàn Phần Lan về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em từ năm 1985 đến năm 1994 bằng cấy máu. Kết quả thu được 85 trường hợp viêm phổi do phế cầu có các triệu chứng hô hấp là ho (55%), sổ mũi (49%), khó thở (11%), đau ngực (8%), ran ngáy (42%), ran ẩm/nở (14%), rì rào phế nang giảm (11%) [63].

- Các triệu chứng toàn thân và biểu hiện ngoài phổi

+ Sốt là biểu hiện của phản ứng toàn thân với nhiễm trùng, trong viêm phổi do phế cầu ở trẻ em thường có sốt cao dung nạp kém kết hợp với biến đổi toàn trạng. Trong nghiên cứu này, sốt chiếm tỷ lệ 89,7% trong đó sốt từ 39⁰5C trở lên chiếm 41,82%. Nghiên cứu của Lê Thị Hồng Hanh và cộng sự (2013) về viêm phổi thùy ở trẻ 2-15 tuổi tại Khoa Hô hấp-Bệnh viện Nhi Trung ương, viêm phổi do phế cầu có tỷ lệ sốt chiếm 95,5%.

+ Triệu chứng chán ăn, bỏ ăn hay không uống được là những triệu chứng có giá trị tiên thiên lượng bệnh, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ của các triệu chứng này chiếm 59,97%, kết quả của chúng tôi cao hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu về viêm phổi do phế cầu tại Phần Lan, ăn và uống kém chỉ chiếm 21% [63].

+ Tim tái trung tâm là triệu chứng của vữa viêm phổi nặng do phế cầu ở trẻ em, là hậu quả của quá trình viêm xuất tiết trong phế nang gây cản trở quá trình trao đổi khí giữa phế nang và mao mạch. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tim tái trung tâm chiếm 12,73%, kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Pia Toikka và cộng sự (6%).

+ Các triệu chứng về thần kinh như kích thích chiếm 16,97%, li bì chiếm 4,24%, co giật do sốt chiếm 2,42%. Phế cầu có khả năng gây viêm màng não mủ ở trẻ em, tuy nhiên trong viêm phổi do phế cầu ở trẻ em có thể xuất hiện các triệu chứng giả viêm màng não do đó chúng ta cần thăm khám cẩn thận để không bỏ sót, trong trường hợp khó phân biệt chúng ta cần chọc dịch não tủy để loại trừ viêm màng não mủ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ các triệu chứng thần kinh thấp hơn nhiều kết quả nghiên cứu của các tác giả khác trên

thể giới: Tan T. Q. Và cộng sự, li bì chiếm 45% [62]; Pia Toikka và cộng sự, li bì hoặc kích thích chiếm 39%.

+ Các triệu chứng về tiêu hóa như nôn, đau bụng, tiêu chảy có thể gặp trong viêm phổi do phế cầu ở trẻ em. Trong nghiên cứu này tỷ lệ của triệu chứng tiêu chảy chiếm 18,79%, trong khi đó nghiên cứu của Tan T. Q. và cộng sự, đau bụng chiếm 21% và nghiên cứu của Pia Toikka và cộng sự, tỷ lệ tiêu chảy chỉ chiếm 2% [63].

4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

- Kết quả xét nghiệm máu ngoại vi của viêm phổi do phế cầu

Tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhi viêm phổi do phế cầu chiếm 59,39%. Kết quả nghiên cứu cầu chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Phạm Ngọc Hân (2007), tỷ lệ thiếu máu ở trẻ 2 tháng đến 5 tuổi bị viêm phổi là 79,3% và Hoàng ngọc Hưng (2010) là 55% ở trẻ viêm phổi từ 6-24 tháng, cao hơn kết quả nghiên cứu của Hồ Đỗ Vinh và cộng sự (2015), tỷ lệ thiếu máu là 33,2% [16].

Phân tích kết quả cho thấy tỷ lệ bạch cầu tăng trong máu rất cao (92,12%), CRP tăng chiếm 67,27%. Nghiên cứu của tác giả Pia Toikka và cộng sự (1999) có bạch cầu tăng chiếm 95% và CRP tăng chiếm 85% [63]. Tế bào mono là tiền thân của đại thực bào giúp thực bào phế cầu và tế bào tổn thương. CRP là một protein của pha viêm cấp, thường tăng cao trong nhiễm trùng phế cầu, làm giảm quá trình nhiễm trùng, nhận ra và liên kết với bề mặt phế cầu, hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển để tiêu diệt phế cầu [25].

- Hình ảnh X-quang phổi của viêm phổi do phế cầu

Hình ảnh viêm phế quản phổi chiếm 80%, hình ảnh viêm phổi thùy chiếm 20%, hình ảnh tràn dịch màng phổi chiếm 4,85%. Tan T. Q. Và cộng sự (1998), hình ảnh viêm phế quản phổi chiếm 49,21%, hình ảnh viêm phổi thùy chiếm 50,79%, hình ảnh tràn dịch màng phổi chiếm 28,74% [62]. Trong nghiên cứu của Pia Toikka về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em có nhiễm khuẩn máu, tổn thương trên X-quang ngực được mô tả chi tiết hơn với hình ảnh thâm nhiễm phế nang (84%), thâm nhiễm tổ chức kẽ (9%), thâm nhiễm vừa phế nang và tổ chức kẽ (7%). Trong đó đông đặc thùy tiểu thùy (41%), đông đặc thùy phổi (38%), tràn dịch màng phổi (20%).

Kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước về viêm phổi ở trẻ em thấy tổn thương X-quang phổi chủ yếu là hình ảnh viêm phế quản phổi: Quách Ngọc Ngân và cộng sự, tại Cần Thơ, viêm phế quản phổi (99%), viêm phổi thùy (1%) [7], Huỳnh Văn Tường và cộng sự, tại thành phố Hồ Chí Minh, viêm phế quản phổi (82,7%), viêm phổi thùy (15,9%) [15].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước là hình ảnh X-quang của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em chủ yếu là hình ảnh viêm phế quản phổi, điều này không giống với mô hình cổ điển là viêm phổi do phế cầu được nhấn mạnh là mô hình viêm phổi thùy, do đó những bệnh nhi viêm phổi do phế cầu có hình ảnh viêm phế quản phổi có thể được chẩn đoán sai [56].

4.2.3. Tính kháng kháng sinh của phế cầu

Tỷ lệ kháng rất cao với các kháng sinh nhóm macrolid (97,4% với azithromycin, 98,5% với clarithromycin và 96,9% với erythromycin), kháng 90% với trimethoprim/sulfamethoxazon, kháng 95,3% với clindamycin, kháng 73,4% với

tetracyclin, 19% kháng với chloramphenicol. Phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin, 56,1% không nhạy cảm với penicillin G, chỉ còn 3,8% phế cầu nhạy cảm với penicillin V. Tuy nhiên phế cầu còn nhạy cảm 95% với amoxicillin, nhạy cảm 100% với rifampin, linezolid, vancomycin. Phế cầu giảm nhạy cảm với các kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ 3 (C3G): 57,4% nhạy cảm với cefotaxim và 61,1% nhạy cảm với ceftriaxon. Phế cầu đã kháng với các kháng sinh quang trọng levofloxacin (kháng 0,6%).

Jae-Hoon Song, Phạm Hùng Vân và cộng sự (2004), nghiên cứu tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu ở 14 trung tâm của 11 nước Châu Á và Trung Đông từ tháng 1 năm 2000 đến tháng 6 năm 2001, kết quả thu được 685 chủng phế cầu (Việt Nam 64 chủng) có 23% là trung gian (MIC = 0,12-1 µg/ml), 29,4% kháng với penicillin (MIC $\geq$ 2 µg/ml), (Việt Nam, 20,6% là trung gian và 71,4% là kháng với penicillin). Tỷ lệ trung gian và kháng với amoxicillin lần lượt là 2,6% và 4,4% (Việt Nam 14,3% và 22,2%). Tỷ lệ trung gian và kháng với ceftriaxon là 1,9% và 0,9% (Việt Nam là 9,5% và 3,2%). Tỷ lệ trung gian và kháng với erythromycin là 1,8% và 53,1% (Việt Nam là 92,1% và 1,6%) [61].

Torumkuney D., Vân P. H. Và cộng sự nghiên cứu tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu từ 2016-2018 ở bốn nước Đông Nam Á trong đó có Việt Nam, kết quả thu được 161 chủng phế cầu ở Việt Nam. Phế cầu kháng 93,8% với azithromycin, kháng 96,3% với clarythromycin, kháng 95,7% với erythromycin, kháng 78,3% với TMP/SMX. Chỉ còn 62,1% chủng phế cầu nhạy cảm với ceftriaxon. Phế cầu có 12% và 28% trung gian và kháng với amoxicillin, phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin, có 30,4% không nhạy cảm với penicillin G, chỉ còn 1,2% nhạy cảm với penicillin V. Đã có 10% chủng phế cầu kháng với kháng sinh quang trọng levofloxacin [64].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy phế cầu kháng với 3 nhóm kháng sinh chiếm tỷ lệ cao nhất (32,93%), có một trường hợp kháng với tất cả 6 nhóm kháng sinh (chiếm 0,61%). Phế cầu đa kháng (kháng ít nhất 3 nhóm kháng sinh) chiếm 64%.

Tác giả Mattias Larsson và cộng sự, nghiên cứu tính đa kháng kháng sinh của vùng nông thôn Ba Vì trong các năm 1999, 2007 và 2014 thấy tỷ lệ đa kháng kháng sinh của phế cầu lần lượt là 31%, 60% và 80% [42-49]. Nghiên cứu của tác giả Wang C. Y. Và cộng sự tại 10 Bệnh viện ở Trung Quốc vào năm 2016 có tỷ lệ đa kháng kháng sinh của phế cầu là 46,1% ở bệnh nhi có bệnh phế cầu xâm nhập [67]. Mạng lưới giám sát tác nhân kháng thuốc Châu Á đã thực hiện nghiên cứu giám sát tiến cứu tại 60 bệnh viện ở 11 quốc gia Châu Á từ năm 2008 đến 2009, phế cầu đa kháng thuốc chiếm 59,3%, trong đó ở Trung Quốc là 83,3% và ở Việt Nam là 73,3% [46].

Tỷ lệ phế cầu đa kháng kháng sinh trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của Mạng lưới giám sát tác nhân kháng thuốc Châu Á, cao hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Wang C. Y.. nhưng thấp hơn hẳn kết quả nghiên cứu của tác giả Mattias Larsson do tác giả lấy điểm ngắt pK/pD của kháng sinh penicillin và cefotaxim theo tiêu chuẩn cũ là 0,06-2 µg/ml và 0,5-2 µg/ml, thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi (tiêu chuẩn mới, điểm ngắt pK/pD của kháng sinh penicillin G là 2-8 µg/ml, penicillin V là 0,06-2 µg/ml và cefotaxim là 1-4 µg/ml). Tuy tỷ lệ đa kháng sinh của phế cầu không giống nhau tùy theo thời gian và địa điểm nghiên cứu nhưng tỷ lệ này hầu hết trên 50% và càng ngày càng tăng, là mối đe dọa lớn đến nền y tế của toàn thế giới.

Phế cầu đa kháng kháng sinh lần đầu tiên được mô tả vào năm 1977 tại Nam Phi sau đó lan ra khắp thế giới. Phế cầu kháng với kháng sinh penicillin đồng thời kháng với các kháng sinh nhóm macrolid, clindamycin, chloramphenicol, trimethoprim/sulfamethoxazon và tetracyclin, tuy nhiên phế cầu còn nhạy với các kháng sinh vancomycin, rifampin, imipenem. Từ đó dẫn đến phá vỡ nguyên tắc sử dụng kháng sinh như sử dụng ceftriaxon, clindamycin để điều trị viêm tai giữa, sử dụng imipenem, vancomycin để điều trị viêm phổi và sử dụng vancomycin, rifampin để điều trị viêm màng não [46]. Điều này làm tăng áp lực chọn lọc do sử dụng kháng sinh rộng rãi và tiếp tục dẫn đến tình trạng kháng kháng sinh. Theo Trung tâm dữ liệu quốc gia về phế cầu của Pháp, từ khi áp dụng chiến lược quốc gia về quản lý và sử dụng kháng sinh (năm 2001) và từ khi đưa vắc xin phòng chống phế cầu vào chương trình tiêm chủng mở rộng (năm 2003), tỷ lệ phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin giảm dần đều từ 52% vào năm 2003 xuống 21% vào năm 2014 [72].

4.3. Kết quả can thiệp điều trị

4.3.1. Kết quả điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 2,42% di chứng màng phổi, 13,94% đỡ bệnh và 83,64% khỏi bệnh hoàn toàn. Không có bệnh nhi tử vong.

Hoàng Ngọc Anh và cộng sự, nghiên cứu 36 bệnh nhi viêm phổi thùy tại khoa Hô hấp-Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ tháng 1 đến tháng 12 năm 2015, có 16 bệnh nhi xác định được nguyên nhân vi khuẩn trong đó 9 bệnh nhi viêm phổi do phế cầu. Kết quả điều trị có 97,2% khỏi bệnh, 2,8% không cải thiện phải chuyển lên tuyến trên, không có bệnh nhi tử vong. Thời gian điều trị trung bình $15,41 \pm 4,35$ ngày [1].

Pia Toikka và cộng sự, nghiên cứu từ tháng 1 năm 1985 đến tháng 12 năm 1994 tại Phần Lan, thu được 85 bệnh nhi có cấy máu dương tính với phế cầu và tổn thương viêm phổi trên X-quang phổi. Kết quả điều trị không có bệnh nhi tử vong, có 6% bệnh nhi tái phát một đợt viêm phổi mới trong vòng thời gian 1 tháng (chỉ theo dõi được 48 bệnh nhi), một bệnh nhi cấy máu dương tính với phế cầu sau 4 tuần ngừng điều trị nhưng không có biểu hiện nhiễm trùng [63].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Hoàng Ngọc Anh và cộng sự về tỷ lệ khỏi bệnh cao và không có bệnh nhi tử vong. Tuy nhiên, thời gian điều trị trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn do chúng tôi cho bệnh nhi ra viện sớm hơn khi viêm phổi chưa khỏi hoàn toàn và tiếp tục uống kháng sinh tại nhà, do đó trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ khỏi bệnh thấp hơn thay vào đó là tỷ lệ bệnh nhi đỡ bệnh. Trong khi đó trong nghiên cứu của tác giả Bé Văn Cẩm, tỷ lệ tử vong chiếm 6,2 %, do tại thời điểm đó điều kiện kinh tế xã hội còn khó khăn, tỷ lệ trẻ suy dinh dưỡng còn cao, giao thông khó khăn nên trẻ được đưa đến viện muộn. Mặt khác, khả năng đáp ứng của hệ thống y tế địa phương còn hạn chế làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

Báo cáo của Gánh nặng bệnh tật toàn cầu, tỷ lệ tử vong của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em dưới 5 tuổi là khác nhau tùy khu vực, cao nhất là khu vực Đông Nam Á, chiếm 61,2% trong tổng số tử vong do viêm phổi ở cùng độ tuổi, thấp nhất là khu vực phát triển Bắc Mỹ, chiếm 46,6% [40].

4.3.2. Thời gian điều trị

Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian điều trị trung bình là $10,23 \pm 5,81$ (ngày), của nhóm viêm phổi không nặng do phế cầu là $8,56 \pm 4,11$, của nhóm viêm phổi nặng do phế cầu là $11,04 \pm 6,34$. Thời gian điều trị dài hơn ở nhóm viêm phổi nặng do phế cầu là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Thời gian điều trị kéo dài ≥ 2 tuần chiếm 20% tổng số trẻ viêm phổi do phế cầu. Tác giả Yu-Chia Hsieh và cộng sự (2004), nghiên cứu hồi cứu về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em Đài Loan cho thấy thời gian điều trị viêm phổi do phế cầu không biến chứng và có biến chứng viêm màng phổi và hoại tử phổi là $12,6 \pm 6,8$ ngày và $25,2 \pm 12,0$ ngày [77]. Thời gian nằm viện trung bình được xem là một chỉ số về hiệu quả, thời gian nằm viện trung bình ngắn hơn sẽ giảm chi phí nằm viện do đó giảm gánh nặng về kinh tế cho gia đình và xã hội.

4.3.3. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

- Liên quan giữa tổn thương phổi trên X-quang ngược với thời gian điều trị

Khi phân tích kết quả cận lâm sàng chúng tôi thấy thấy viêm phổi do phế cầu có biến chứng tràn dịch màng phổi, viêm màng phổi liên quan có ý nghĩa thống kê đến thời gian điều trị kéo dài, $OR = 14,4$, $p < 0,05$.

Tác giả Yu-Chia Hsieh và cộng sự (2004), nghiên cứu về viêm phổi do phế cầu tại Đài Loan thấy có thời gian điều trị trung bình của viêm phổi do phế cầu không biến chứng và viêm phổi do phế cầu có biến chứng lần lượt là $12,6 \pm 6,8$ ngày và $25,2 \pm 12,0$, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,005$ [77].

- Liên quan giữa tình trạng thiếu máu với thời gian điều trị

Thiếu máu dinh dưỡng thường gặp trong viêm phổi ở trẻ em, nó là hậu quả và vừa là yếu tố nguy cơ của viêm phổi ở trẻ em. Tác giả Nguyễn Thị Hồng Nhân và cộng sự nghiên cứu mối liên quan giữa thiếu máu thiếu sắt và tình trạng mắc bệnh viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi được khám và điều trị tại Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn năm 2017 thấy có 72,2% bệnh nhi có thiếu máu thiếu sắt, thiếu máu thiếu sắt là yếu tố nguy cơ viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi ($OR = 4,33$, 95%CI: 1,72-9,52, $p < 0,05$) [8].

Tác giả Hồ Đỗ Vinh và cộng sự (2015), nghiên cứu tình trạng thiếu máu ở trẻ em từ 2 tháng đến 5 tuổi tại Khoa Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế cho thấy mức độ thiếu máu liên quan có ý nghĩa thống kê đến mức độ nặng của viêm phổi với $p < 0,01$ [16].

Qua phân tích kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng tình trạng thiếu máu là yếu tố nguy cơ của điều trị kéo dài ≥ 14 ngày ($OR = 2,03$; 95%CI: 1,09- 5,14, $p = 0,03$).

- Liên quan giữa tình trạng kháng kháng sinh với thời gian điều trị

Phân tích mối liên quan giữ tình trạng đề kháng kháng sinh với thời gian điều trị, chúng tôi thấy tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu với cefotaxim và ceftriaxon liên quan có ý nghĩa thống kê đến thời gian điều trị kéo dài với $p < 0,05$. Cụ thể là những trẻ viêm phổi do phế cầu trung gian với ceftriaxon có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 3,25 lần so với những trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với ceftriaxon (95% CI: 1,21-8,71; $p < 0,05$). Những trẻ viêm phổi do phế cầu kháng với ceftriaxon có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 4,33 lần so với những trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với ceftriaxon (95% CI: 1,71-10,99; $p < 0,005$). Những trẻ viêm phổi do phế cầu trung gian với cefotaxim có thời

gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 3,69 lần so với những trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (95% CI: 1,06-6,81; $p < 0,05$). Những trẻ viêm phổi do phế cầu kháng với cefotaxim có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 5,73 lần so với những trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (95% CI: 2,11-15,58; $p < 0,005$). Tuy nhiên trong nghiên cứu này, chúng tôi không thấy mối liên quan giữa tính đa kháng kháng sinh của phế cầu và thời gian điều trị kéo dài có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Phế cầu có tỷ lệ nhạy cảm không cao với các kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ 3 (58,4% với cefotaxim và 62% với ceftriaxon) và có MIC₉₀ cao (4 $\mu\text{g/ml}$), trong khi điểm gãy pK/pD của các kháng sinh này là 1- 4 $\mu\text{g/ml}$, do đó để có thể đạt được hiệu quả điều trị chúng ta phải tăng liều và tăng số lần dùng kháng sinh trong ngày, điều này rất khó đảm bảo ở trẻ em.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng và yếu tố liên quan của trẻ bị viêm phổi do phế cầu.

- Đặc điểm dịch tễ lâm sàng: Viêm phổi do phế cầu chiếm 44 % viêm phổi ở trẻ em, tỷ lệ nam/nữ = 1,89/1, tập trung chủ yếu ở độ tuổi từ 2 tháng đến 2 tuổi chiếm 80% viêm phổi do phế cầu, 74% trẻ đến từ thành thị, chỉ có 5,45% được tiêm phòng vắc xin phế cầu, 64% trẻ đã dùng kháng sinh trước vào viện, viêm phổi nặng chiếm 68%.

- Các yếu tố liên quan đến viêm phổi do phế cầu ở trẻ em gồm: Tiền sử hen ở trẻ lớn, hoặc ≥ 3 đợt khò khè ở trẻ nhỏ OR = 2,09 (95%CI: 1,10- 4,63, $p < 0,05$); Trẻ sống trong gia đình có người hút thuốc lá OR = 1,85 (95%CI: 1,11- 3,34, $p < 0,05$); Nuôi chó, mèo OR = 2,32 lần (95%CI: 1,18- 4,41, $p < 0,05$). Trẻ sống trong gia đình nấu ăn bằng bếp gas OR = 2,52 (95%CI: 1,09- 5,34, $p < 0,05$)

2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tính kháng kháng sinh của phế cầu trên trẻ mắc viêm phổi do phế cầu

- Sốt chiếm 89,70% trong đó sốt cao chiếm 41,82%. Ho (95,15%), chảy mũi (90,91%), tím tái (12,73%), ran ẩm/nở (80,61%), rút lõm lồng ngực (62,42%)

- Bạch cầu tăng chiếm 92,12%, CRP tăng (67,27%), thiếu máu (40,61%), viêm phổi thùy (20%), tràn dịch màng phổi (4,85%)

- Phế cầu có tỷ lệ kháng rất cao, trên 95% với các kháng sinh nhóm macrolid, kháng 90% với cotrimoxazol, kháng 95,3% với clindamycin. Phế cầu nhạy cảm 43,9% với penicillin G ($MIC_{90}=4 \mu g/ml$), nhạy cảm 57,4% với cefotaxim ($MIC_{90}=4 \mu g/ml$), nhạy cảm 61,1% với ceftriaxon ($MIC_{90}=4 \mu g/ml$), nhạy cảm 95% với amoxicillin ($MIC_{90}=2 \mu g/ml$), nhạy cảm 100% với rifampycin, linezolid, vancomycin. Phế cầu đa kháng kháng sinh chiếm 64%.

3. Kết quả can thiệp điều trị

- Khởi bệnh hoàn toàn là 83,64%, đỡ bệnh là 13,94%, di chứng dày màng phổi là 2,42%, không có bệnh nhi tử vong.

- Thời gian điều trị trung bình là $10,23 \pm 5,81$ ngày,

- Các yếu tố liên quan đến thời gian điều trị ≥ 14 ngày: Phế cầu kháng với ceftriaxon ($p = 0,002$; OR = 4,33), trung gian với ceftriaxon ($p = 0,01$; OR = 3,25); Phế cầu kháng với cefotaxim ($p = 0,001$; OR = 5,73), trung gian với cefotaxim ($p = 0,03$; OR = 3,69); Viêm mủ màng phổi ($p = 0,0003$; OR= 14,4); Tình trạng thiếu máu của bệnh nhi ($p = 0,03$; OR= 2,03).

KIẾN NGHỊ

1. Phòng tránh các yếu tố làm tăng nguy cơ viêm phổi do phế cầu ở trẻ em như tránh khói thuốc lá, không cho trẻ tiếp xúc với chó, mèo đặc biệt những trẻ có cơ địa dị ứng, kiểm soát tốt bệnh hen, khò khè tái diễn. Không đun nấu bằng bếp gas trong phòng kín, cần có phương tiện lưu thông không khí tốt
2. Sử dụng các phương tiện chẩn đoán để nâng cao khả năng phát hiện viêm phổi do phế cầu ở trẻ em như cấy định lượng dịch tỵ hầu, cấy máu nên được thực hiện ở tất cả các trẻ bị viêm phổi và xét nghiệm Realtime PCR dịch màng phổi. Dựa vào đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng, mô hình kháng kháng sinh, một số yếu tố liên quan đến việc điều trị kéo dài mà chúng ta có thể xây dựng hướng dẫn chẩn đoán và điều trị riêng cho viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.
3. Kết hợp quản lý kháng sinh, nâng cao nhận thức cộng đồng bằng việc cung cấp thông tin nhằm thay đổi thói quen sử dụng kháng sinh quá mức ở trong bệnh viện cũng như ngoài cộng đồng.