

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, TÍNH KHÁNG KHÁNG SINH VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI DO PHẾ CẦU Ở TRẺ EM DƯỚI 5 TUỔI TẠI BỆNH VIỆN SẢN NHI NGHỆ AN (2019 -2022)

Chuyên ngành: Bệnh truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới
Mã số: 972 01 09

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội - 2023

CÔNG TRÌNH HOÀN THÀNH TẠI

VIỆN SÓT RẾT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

Người hướng dẫn khoa học:

Hướng dẫn 1:

Hướng dẫn 2:

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại
Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương
Vào hồi giờ ngày tháng năm 2023

Có thể tìm đọc luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

1. **Bui Anh Son**, Tang Xuan Hai, Tran Van Cuong, Duong Dinh Chinh, Thi-Hong-Hanh Le, Nguyen Manh Dung, Vu Nhat Dinh, Do Ngoc Anh (2022), Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates collected from unvaccinated children with pneumonia at a province in central Vietnam, *Iranian Journal of Microbiology*, 14(5):653-661.
2. **Bùi Anh Sơn**, Dương Đình Chính, Lê Thị Hồng Hạnh, Đỗ Ngọc Ánh (2023), Xác định tần suất mang gen *erm*(B) và *mef*(A) ở các chủng *Streptococcus pneumoniae* kháng macrolide thu thập từ trẻ dưới 5 tuổi bị viêm phổi tại Nghệ An (2019-2021), Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 65(2): 9-13.

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ADN	Deoxyribonucleic acid	Một loại a xít, là vật liệu di truyền của sinh vật
CAP	Community Acquired Pneumonia	Viêm phổi mắc phải cộng đồng
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh
CRP	C-reactive protein	Protein phản ứng C
ENSP	Erythromycin non-susceptible pneumococci	Chủng phế cầu không nhạy Erythromycin
<i>erm(B)</i>	Erythromycin ribosome methylase	Gen methy hóa erythromycin nằm trên ribosome
IPD	Invasive pneumococcal disease	Bệnh phế cầu xâm nhập
IVIG	Intravenous Immunoglobulin Therapy	Globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch
KS	Antibiotic	Kháng sinh
MDR	Multi-Drug-Resistant	Đa kháng thuốc
MIC	Minimum inhibitory concentration	Nồng độ ức chế tối thiểu
<i>mef(A)</i>	Macrolide efflux gene	Gen bơm thuốc macrolide ra khỏi tế bào vi khuẩn
NIPs	National immunization programs	Chương trình tiêm chủng quốc gia
PBPs	Penicillin Binding Protein	Penicilin trọng lượng phân tử cao
PCR	Polymerase Chain Reaction	Phản ứng chuỗi polymerase
PNSP	Penicillin non-susceptible pneumococci	Phế cầu không nhạy cảm với Penicillin
RSV	Respiratory syncytial virus	Virus hợp bào hô hấp
SGOT	Serum Glutamic-Oxaloacetic Transamine	Enzym trao đổi amin
SGPT	Serum Glutamate Pyruvate Transaminase	Enzym trao đổi amin
SIADH	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone	<i>Hội chứng tăng tiết ADH không thích hợp</i>
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund	Quỹ Nhi đồng Liên Hợp Quốc
VPCĐ	Community pneumonia	Viêm phổi cộng đồng
VP	Pneumonia	Viêm phổi
VPN	Severe pneumonia	Viêm phổi nặng
WHO	World Health Organization	Tổ chức y tế thế giới
VPPC	Pneumococcal pneumonia	Viêm phổi phế cầu
VNVC		Công ty cổ phần vắc xin Việt Nam

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phế cầu khuẩn (*Streptococcus pneumoniae*) hay phế cầu là vi khuẩn Gram (+), có dạng hình cầu, hiếu khí và gây tan máu alpha, là mầm bệnh quan trọng gây ra viêm phổi cộng đồng, viêm xoang, viêm tai giữa, viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết ở trẻ em dưới 5 tuổi với tỷ lệ tử vong cao [1], [3]. Các bệnh do phế cầu là vấn đề sức khỏe cộng đồng được quan tâm trên toàn thế giới [2]. Theo Wahl và CS (2018), mỗi năm trên thế giới có khoảng 317.300 trẻ em dưới 5 tuổi tử vong do phế cầu, tập trung chủ yếu ở các quốc gia có thu nhập thấp [3]. Vi khuẩn này cũng có thể gây ra các nhiễm trùng xâm lấn ở người cao tuổi và người có hệ miễn dịch suy yếu [1].

Viêm phổi do phế cầu khuẩn gây ra khoảng 12,4 triệu trường hợp viêm phổi, với 318.000 trường hợp tử vong cho đối tượng trẻ dưới 5 tuổi [4]. Tại Việt Nam, hằng năm có khoảng 3 triệu trẻ em dưới 1 tuổi mắc bệnh và khoảng 4000 trẻ tử vong do viêm phổi. Nước ta nằm trong danh sách 15 nước chiếm tới 75% số ca viêm phổi trên thế giới, tỷ lệ tử vong do viêm phổi đứng đầu trong các bệnh lý hô hấp (70%) và chiếm 30-35% tử vong chung ở trẻ em [5].

Tỷ lệ kháng macrolide của phế cầu thay đổi theo khu vực địa lý, dao động từ 10% đến trên 90% [8]. Các nghiên cứu cho thấy, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi do phế cầu và tình trạng kháng thuốc thay đổi theo thời gian và địa điểm. Ngoài ra, các nghiên cứu còn cho thấy tỷ lệ kháng kháng sinh nhóm macrolide ở phế cầu khá cao (trên 75%) [14], [15] và có sự xuất hiện của một số gen như *erm(A)*, *erm(B)*, *mef(A)* và *msr(D)* liên quan đến kháng thuốc [16], [17], [18]. Các vấn đề này ở Nghệ An cho đến nay chưa có một công trình nghiên cứu sâu, chính vì vậy nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em từ 2 tháng đến dưới 5 tuổi điều trị tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An (2019-2022).

2. Xác định tỷ lệ kháng kháng sinh và một số gen liên quan đến kháng thuốc của phế cầu khuẩn.

3. Đánh giá kết quả điều trị và một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em từ 2 tháng đến dưới 5 tuổi điều trị tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An (2019-2022).

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI VÀ Ý NGHĨA KHOA HỌC, Ý NGHĨA THỰC TIỄN CỦA LUẬN ÁN

Đây là lần đầu có nghiên cứu sâu, bài bản với các phương pháp nghiên cứu khoa học mô tả có phân tích so sánh trước sau điều trị bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Nghệ An được áp dụng, cỡ mẫu đủ lớn với các phân tích sâu biến số mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả của phương pháp can thiệp điều trị bằng kháng sinh đặc hiệu. Mặt khác, đây cũng là

lần đầu tại Nghệ An có nghiên cứu về các yếu tố liên quan với thời gian nằm viện và kết quả điều trị

Đây cũng là lần đầu các kỹ thuật sinh học phân tử PCR và giải trình tự gen được áp dụng để xác định gen kháng thuốc của phế cầu khuẩn, trên cơ sở đó đưa ra được các khuyến cáo lựa chọn kháng sinh phù hợp nhất, hiệu quả nhất.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dày 123 trang gồm: Đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan 30 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 26 trang; Kết quả nghiên cứu 30 trang; Bàn luận: 30 trang; Kết luận 2 trang; Kiến nghị 1 trang. Luận án có 22 hình, 35 bảng số liệu, 2 phụ lục. Có 183 tài liệu tham khảo, có > 50% số tài liệu tham khảo trong thời gian 5 năm trở lại đây.

Chương 1:

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Một số đặc điểm chung về viêm phổi và viêm phổi do phế cầu

1.1.1. Khái niệm viêm phổi

Viêm phổi là một trong những nguyên nhân chính gây tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi, chiếm 19% trong các nguyên nhân. Ở các nước đang phát triển, chỉ số mới mắc của bệnh ở lứa tuổi này là 0,29 đợt bệnh/trẻ/năm. Trẻ mắc viêm phổi có dấu hiệu đe dọa tính mạng cần phải nhập viện chiếm 7-13%. Các yếu tố nguy cơ chính dẫn tới viêm phổi trẻ em là không được bú sữa mẹ hoàn toàn, suy dinh dưỡng, ô nhiễm không khí, cân nặng khi sinh thấp, không được tiêm phòng sởi đầy đủ [19]. Tùy thuộc vào nơi bị nhiễm mầm bệnh gây viêm phổi, các tác giả phân ra làm hai loại là viêm phổi cộng đồng (VPCĐ) và viêm phổi bệnh viện [22]. Viêm phổi cộng đồng là viêm phổi do trẻ mắc phải ngoài cộng đồng trước khi đến bệnh viện [22], [23].

1.1.2. Nguyên nhân

Nguyên nhân gây viêm phổi ở trẻ em có thể do vi khuẩn, virus hoặc do các vi sinh vật khác. Vi khuẩn: Theo WHO, nguyên nhân gây viêm phổi thường gặp nhất là *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (HI). Nguyên nhân viêm phổi do vi khuẩn thay đổi theo lứa tuổi.

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh và các yếu tố thuận lợi trong viêm phổi do phế cầu

- Bình thường, phế cầu có thể cư trú không có triệu chứng ở mũi họng. Khi bị viêm niêm mạc mũi họng, mật độ của phế cầu tăng lên, các tế bào biểu mô bộc lộ các thụ thể tạo điều kiện cho phế cầu bám dính và phá vỡ tính toàn vẹn của biểu mô đường hô hấp. Một số yếu tố độc lực giúp phế cầu bám dính, xâm nhập và né tránh miễn dịch [4], làm giảm khả năng ngăn chặn của hệ thống miễn dịch ở vật chủ và thúc đẩy sự xâm nhập của phế cầu [32]. Khi vật chủ không thể loại bỏ

phế cầu sau khi xâm lấn đường hô hấp trên, vi khuẩn sẽ nhân lên, phá vỡ cân bằng hệ vi sinh vật tại đường hô hấp, phế cầu tiếp tục đi vào nhu mô phổi và gây viêm phổi [33].

- Các yếu tố nguy cơ: Trẻ < 2 tuổi, nhất là trẻ sơ sinh; Trẻ sinh thiếu cân < 2500 gram; Mắc phối hợp các bệnh: sỏi, tiêu chảy, suy dinh dưỡng, dị tật bẩm sinh, suy giảm miễn dịch...; Thời tiết giao mùa thay đổi đột ngột, độ ẩm cao; Trẻ không được tiêm chủng đầy đủ [35], [36]

1.1.4. Một số đặc điểm dịch tễ học viêm phổi do phế cầu

Ở nước ta, cho đến nay chưa có số liệu thống kê về tỷ lệ mắc viêm phổi do phế cầu ở trẻ em trên toàn quốc. Tuy nhiên, hầu hết nghiên cứu của các tác giả tiến hành trong những thời gian và địa điểm khác nhau đều cho kết quả phế cầu là nguyên nhân hàng đầu gây viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi. Theo Đinh Thị Yến và CS (2015), nghiên cứu viêm phổi thùy ở trẻ em tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, phế cầu chiếm 50% [44]. Theo Hoàng Ngọc Anh và CS (2017), nghiên cứu tại khoa Hô hấp Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, phế cầu chiếm 60% [5]. Theo Đặng Đức Anh trong nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính ở trẻ em < 5 tuổi, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn là: 41,9%, vi rút là 9,1%, trong số viêm phổi do vi khuẩn *S. pneumoniae* chiếm 38,5% [47]. Quách Ngọc Ngân và CS (2014) nghiên cứu ở trẻ từ 2 tháng - 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ thấy, tỷ lệ viêm phổi do *S. pneumoniae* (47,1%), sau đó là *S. aureus* (20,6%); *M. catarrhalis* (14,7%), *H. influenzae* (8,8%), *K. pneumoniae* (5,9%) và *P. aeruginosa* (2,9%) [48].

Trước đây khi chưa có kháng sinh, tỷ lệ tử vong/mắc tại các bệnh viện là 20- 40%, tỷ lệ này giảm còn 5-10% sau khi kháng sinh được sử dụng rộng rãi. Nhưng đối với những trẻ suy dinh dưỡng, trẻ sinh thiếu tháng hoặc mắc các bệnh bẩm sinh như tim mạch, thì tỷ lệ khoảng 30%, thậm chí trên 50% [49].

1.1.5. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi phế cầu

Bệnh nhân bị viêm phổi thường có biểu hiện phối hợp của nhiều triệu chứng, bao gồm: các triệu chứng hô hấp, đặc biệt là ho (75%), khó thở (65%), khạc đờm (30%) và đau ngực (30%) với các triệu chứng toàn thân như sốt, rét run, đau cơ và rối loạn ý thức. Rối loạn ý thức thường xảy ra ở bệnh nhân lớn tuổi và những người bị viêm phổi nặng [31]. Ở trẻ sơ sinh, biểu hiện có thể chỉ là bú kém, khó chịu, bồn chồn và quấy khóc, trẻ lớn hơn có thể kêu đau ngực, đau bụng (viêm phổi thùy dưới), đau cổ hoặc cứng cổ [54].

Viêm phổi do phế cầu có đầy đủ các dấu hiệu của bệnh viêm phổi do vi khuẩn như sốt cao, ho nhiều, viêm long đường hô hấp [54]. Ở trẻ lớn hơn ho có đờm, có thể kèm theo đờm lẫn máu. Thăm khám lâm sàng thấy thở nhanh, phổi có ran ẩm, ran rít, nặng hơn có thể rút lõm lồng ngực, dấu hiệu tràn dịch màng phổi [13], [54], [55].

X-quang ngực được xem là tiêu chuẩn quan trọng, bằng chứng khách

quan chẩn đoán viêm phổi [55], ngoài ra x-quang còn là phương tiện tốt để chẩn đoán các biến chứng tại phổi như xẹp phổi, tràn dịch màng phổi, tràn khí màng phổi hoặc áp xe phổi [56], [57]. Xét nghiệm thấy số lượng bạch cầu máu ngoại vi và nồng độ CRP thường tăng cao trong viêm phổi do phế cầu [19], [54], [55]. Số lượng bạch cầu $> 15.000/\text{mm}^3$, bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế, tăng nồng độ CRP và tăng tốc độ máu lắng là căn cứ giúp gợi ý nguyên nhân là do vi khuẩn [54].

1.2. Đặc điểm sinh lý, miễn dịch và khả năng gây bệnh của phế cầu

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*, *S. pneumococcus*, *S. pneumococci*) là cầu khuẩn Gram dương thuộc chi *Streptococcus*, xếp thành từng đôi hay chuỗi [60]. Vi khuẩn *S. pneumoniae* có tên gọi là phế cầu hay phế cầu khuẩn [61].

1.3. Chẩn đoán nhiễm phế cầu khuẩn

Triệu chứng lâm sàng hay các xét nghiệm sinh hóa, huyết học, các chỉ điểm viêm và X-quang phổi giúp chẩn đoán viêm phổi nhưng không xác định được căn nguyên phế cầu. Ngược lại, các xét nghiệm vi sinh và sinh học phân tử cho phép xác định phế cầu trong bệnh phẩm của bệnh nhân. Tùy theo thể bệnh, bệnh phẩm có thể là: Dịch họng, dịch tiết ở mũi xoang, dịch tỵ hầu, đờm, máu, mủ, dịch não tủy... [60], [61].

- Chẩn đoán trực tiếp: bệnh phẩm được nhuộm Gram để quan sát đặc điểm hình thái và tính chất bắt màu của vi khuẩn [60], [61]. Nuôi cấy phân lập: bệnh phẩm nghi ngờ được cấy trên môi trường thạch máu có gentamycin ($5\mu\text{g}/\text{ml}$) ở 37°C trong điều kiện 5-10% CO_2 [60], [61]. Nếu mọc khuẩn lạc nghi ngờ thì lấy khuẩn lạc nhuộm Gram, làm thử nghiệm catalase, optochin, thử nghiệm tan muối mật... để xác định phế cầu [61].

- Kỹ thuật khuếch đại gen PCR: PCR rất có giá trị với bệnh phẩm là dịch màng phổi, dịch não tủy, máu [61]. Kỹ thuật PCR có khả năng chẩn đoán nhiễm phế cầu ngay cả khi bệnh nhân đã được dùng kháng sinh

1.4. Điều trị viêm phổi do phế cầu

Nguyên tắc trong điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em: Điều trị chống suy hô hấp; Điều trị chống nhiễm khuẩn; Điều trị triệu chứng và các rối loạn khác; Điều trị biến chứng nếu có

- **Điều trị chống suy hô hấp:** Áp dụng với các trường hợp nằm phòng cấp cứu, theo dõi sát mạch, nhịp thở, SaO_2 , PaO_2 , PaCO_3 . Đặt bệnh nhân nằm tư thế vai cao, đầu nghiêng một bên, nới rộng quần áo, tã lót để dễ thở. Khai thông đường thở, cho thở oxy hoặc hô hấp hỗ trợ khi có chỉ định. Chỉ truyền dịch khi sốt cao. Trường hợp có cơn ngừng thở phải đặt nội khí quản, bóp bóng, hỗ trợ hô hấp [25].

- **Điều trị chống rối loạn thân nhiệt:** Hạ sốt, đo nhiệt độ tại nách, nếu trẻ

sốt trên 38,5°C cần cho trẻ uống Paracetamol 10-15mg/kg/lần uống, đặt hậu môn, cách mỗi 6 giờ. Cho trẻ nằm phòng thoáng khí, lau người bằng nước ấm. Chống hạ nhiệt độ: ở trẻ nhỏ có thể hạ nhiệt độ, khi thân nhiệt dưới nách < 36°C. Điều trị bằng ủ ấm, nằm phòng kín gió, cho trẻ ăn đủ để tránh hạ đường huyết [19].

- Điều trị chống nhiễm khuẩn

Hướng dẫn bố/mẹ chăm sóc tại nhà: cách cho trẻ uống thuốc, cách nuôi dưỡng, cách làm thông thoáng mũi, theo dõi và phát hiện các trường hợp nặng để đưa đến khám lại ngay [81].

+ *Điều trị kháng sinh [81]:* Trẻ dưới 5 tuổi cho uống một trong các kháng sinh sau: Amoxicilin 90mg/kg/24 giờ, chia 2-3 lần hoặc Amoxicilin - clavulanic 90mg/kg/24 giờ, chia 2-3 lần, dùng trong 5 ngày. Nếu dị ứng với Beta-lactam hoặc nghi ngờ viêm phổi do vi khuẩn không điển hình thì dùng azithromycin, clarithromycin hoặc erythromycin.

+ *Điều trị nội trú:* Thời gian dùng kháng sinh ít nhất 5 ngày. Quá trình điều trị, cần theo dõi diễn biến của bệnh. Sau 48 giờ, bệnh tiến triển thuận lợi nếu toàn trạng tốt lên, trẻ ăn uống tốt hơn, giảm sốt, thở chậm hơn, giảm thờ gắng sức, độ bão hòa oxy tăng lên. Các xét nghiệm bạch cầu, CRP hay PCT cải thiện. Ngược lại, nếu bệnh ngày càng nặng hoặc không cải thiện sau 72 giờ thì phải chụp X-quang phổi để phát hiện các biến chứng như tổn thương phổi lan rộng, tràn dịch màng phổi hay áp xe phổi hoặc làm kháng sinh đồ phát hiện kháng kháng sinh [86], [87]. Khi có kết quả kháng sinh đồ, sử dụng kháng sinh theo kháng sinh đồ [81], [84].

1.5. Vấn đề kháng thuốc, một số gen liên quan đến kháng thuốc ở *S. pneumoniae*

Số liệu trên thế giới đã chỉ ra rằng, tình trạng kháng thuốc kháng sinh ở phế cầu ngày càng gia tăng và trở thành yếu tố dự báo quan trọng vì nó liên quan trực tiếp đến diễn biến dai dẳng hoặc tử vong ở đối tượng mắc bệnh [11],[82].

Sự đề kháng với các loại kháng sinh khác nhau ở phế cầu xảy ra theo các cơ chế rất khác nhau [62]. Kháng Macrolide ở cầu khuẩn nói chung và phế cầu nói riêng thường do 2 cơ chế và có vai trò của nhiều gen liên quan. Cụ thể, thay đổi ở vị trí đích trên gen 23S ribosome làm kích hoạt sinh enzyme (được mã hóa bởi các gen thuộc họ erm như erm(A), erm(B), erm(C), erm(E) nằm trên plasmid của vi khuẩn) ngăn cản quá trình gắn thuốc vào vi khuẩn dẫn tới thuốc không có tác dụng [8], [9]. Các kháng sinh nhóm Quinolone có cơ chế tác dụng chính là ức chế hai enzyme quan trọng của vi khuẩn, đó là DNA gyrase (DNA topoisomerase II) và DNA topoisomerase IV. Khi hai enzyme này bị ức chế, DNA của vi khuẩn bị phân mảnh và đứt gãy [88].

Chương 2: PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An (2019-2022)

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

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhi độ tuổi từ 2 tháng đến dưới 60 tháng, vào điều trị tại Bệnh viện Sản nhi Nghệ An được chẩn đoán viêm phổi do phế cầu và viêm phổi do phế cầu mức độ nặng.

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh nhi bị viêm phổi: Bệnh nhi được chẩn đoán viêm phổi theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế [19]. Trẻ ho, sốt kèm theo ít nhất một trong các dấu hiệu: Thở nhanh (theo tuổi): Trẻ < 2 tháng tuổi, tần số thở ≥ 60 chu kỳ/phút; Trẻ 2 - < 12 tháng tuổi, tần số thở ≥ 50 chu kỳ/phút; Trẻ 1 - 5 tuổi, tần số thở ≥ 40 chu kỳ/phút; Rút lõm lồng ngực (phần dưới lồng ngực lõm vào ở thì hít vào); Khám phổi thấy bất thường: giảm thông khí, có tiếng bất thường

Chẩn đoán viêm phổi do phế cầu [19], [112]: Cây định lượng bệnh phẩm dịch tỵ hầu hoặc đờm (+) với phế cầu, mật độ VK $\geq 10^6$ /ml.

Chẩn đoán ca bệnh viêm phổi phế cầu mức độ nặng [19]

Bệnh nhi được chẩn đoán xác định bị viêm phổi phế cầu và kèm theo ít nhất một trong các biểu hiện sau: Có các triệu chứng suy hô hấp: Thở rên; Rút lõm lồng ngực nặng; Tím tái hoặc chỉ số SpO₂ < 90%; Toàn trạng diễn biến nặng: Bỏ bú hoặc không uống được; Rối loạn tri giác: lơ mơ hoặc hôn mê; Xuất hiện triệu chứng giật; Trẻ dưới 2 tháng;

Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp viêm phổi mắc phải ở bệnh viện;

Địa điểm nghiên cứu: Các bệnh nhân viêm phổi được thu thập thông tin ở một số khoa tại Bệnh viện Sản nhi Nghệ An, bao gồm: Khoa Hô hấp, Khoa hồi sức chống độc và Khoa điều trị tự nguyện;

- **Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2022.

2.1.2. Nội dung nghiên cứu

- Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng: Xác định tần suất các triệu chứng ở bệnh nhi bị viêm phổi phế cầu, sự khác biệt các triệu chứng giữa các nhóm theo các đặc điểm của đối tượng...

- Xác định tần suất xuất hiện các thay đổi ở các xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (thay đổi bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin), thay đổi giá trị CRP, X-quang tim phổi, siêu âm màng phổi... Xác định tần suất các type huyết thanh (serotype) của phế cầu;

2.1.3. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh được thực hiện tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An trong thời gian từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2022.

- **Cỡ mẫu nghiên cứu:** 193 trẻ độ tuổi từ 2 tháng đến dưới 60 tháng được

xác định bị viêm viêm phổi phế được mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Số lượng bệnh nhi này được tính toán trên cơ sở tính toán tỷ lệ trẻ bị viêm phổi phế cầu trong quần thể trẻ bị viêm phổi. Cụ thể, số trẻ bị viêm phổi cần điều tra là: $n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$

Trong đó: n: Số trẻ bị viêm phổi; $Z_{1-\alpha/2}^2$: giá trị được tính dựa trên mức ý nghĩa thống kê, với $d = 5\%$; p: Tỷ lệ mắc viêm phổi do phế cầu, trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng giá trị $p = 0,471$ ($p = 47,1\%$), dựa theo tỉ lệ mắc VPPC trong nghiên cứu của Quách Ngọc Ngân (2013) ở trẻ từ 2 tháng đến 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ [48]; d: mức sai số tuyệt đối chấp nhận, lấy $d = 0,05$. Với các giá trị đã chọn, cỡ mẫu tính toán là 383. Trong số 383 trẻ viêm phổi, có 193 trẻ bị viêm phổi do phế cầu.

2.1.4. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Kỹ thuật thăm khám lâm sàng;
- Kỹ thuật Thu thập thông tin lâm sàng về dấu hiệu cơ năng, thực thể
- Các dấu hiệu thực thể: Khó thở;
- Kỹ thuật thu thập số liệu cận lâm sàng: Công thức máu; Số lượng bạch cầu; C-reactive protein (CRP); type huyết thanh của phế cầu; X-quang tim phổi; Siêu âm phổi màng phổi.

2.1.5. Các chỉ số nghiên cứu

Tỷ lệ trẻ được tiêm vắc xin phế cầu; Tỷ lệ các triệu chứng lâm sàng trước khi nhập viện; Tỷ lệ tăng bạch cầu, tăng CRP, huyết sắc tố; Tỷ lệ trẻ sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện; Tỷ lệ khỏi bệnh, đỡ, không khỏi hoặc tử vong.

2.1.6. Cách xử lý và phân tích số liệu

Các thông tin của bệnh nhân, biểu hiện lâm sàng, giá trị các xét nghiệm cận lâm sàng được mã hóa và xử lý, phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng kiểm định T-tets trong các phân tích so sánh, khi $p < 0,05$ được xác định là có ý nghĩa thống kê.

2.2. Xác định tỷ lệ kháng kháng sinh và gen liên quan đến kháng thuốc của phế cầu khuẩn

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

- **Phế cầu khuẩn** (*Streptococcus pneumoniae*) phân lập ở trẻ có độ tuổi từ 2 đến 60 tháng; Chủng chuẩn vi khuẩn *Streptococcus pneumoniae* ATCC® 49619 chủng tham chiếu.

- **Địa điểm nghiên cứu:** Khoa vi sinh, Bệnh viện Sản nhi Nghệ An. Xác định type huyết thanh và gen *erm*(B) và *mef*(A) tại Viện công nghệ ADN và phân tích di truyền(GENLAB).

- **Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2022.

2.2.2. Nội dung nghiên cứu

Xác định mức độ nhạy cảm của phế cầu với một số kháng sinh của phế

cầu gồm: Nhóm β -lactam; Nhóm quinolon; Nhóm macrolide; Nhóm cyclin. Xác định tần suất xuất hiện các gen *erm*(B) và *mef*(A) liên quan đến kháng kháng sinh nhóm Macrolide của phé cầu gồm: Tần suất mang gen *erm*(B); Tần suất mang gen *mef*(A);

2.2.4. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm tại phòng thí nghiệm.
- **Cỡ mẫu:** Cỡ mẫu xác định tỷ lệ kháng kháng sinh, gồm: 193 chủng vi khuẩn phé cầu được phân lập từ 193 trẻ khác nhau bị viêm phổi phé cầu sau khi được định danh bằng hệ thống định danh VITEK® 2 Compact (bioMérieux, North Carolina 27712, USA); Cỡ mẫu xác định tần suất mang gen *erm*(B) và *mef*(A) liên quan đến kháng thuốc nhóm macrolide: gồm 126 chủng phé cầu kháng macrolide được lấy từ 193 chủng phân lập từ trẻ bị viêm phổi phé cầu.

2.2.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Kỹ thuật phân lập phé cầu; Kỹ thuật định danh phé cầu; Kỹ thuật giải trình tự gen; Kỹ thuật xác định mức độ nhạy cảm của phé cầu với kháng sinh.

2.2.6. Các chỉ số nghiên cứu

Tần suất phé cầu nhạy cảm, kháng với 1 loại kháng sinh; Tần suất phé cầu đa kháng thuốc; Tần suất mang gen *erm*(B). Tần suất mang gen *mef*(A). Tần suất mang đồng thời 2 gen *erm*(B) và *mef*(A). Tần suất mang ít nhất 1 trong 2 gen *erm*(B) và *mef*(A).

2.2.7. Xử lý số liệu nghiên cứu

- Số liệu nghiên cứu được nhập liệu và phân tích bằng phần mềm thống kê IBM SPSS phiên bản 20.0 (Armonk, NY, Hoa Kỳ). Các trình tự thu được được so sánh với trình tự tham chiếu trên ngân hàng gen sử dụng công cụ BLAST tại trang web <http://ncbi.nlm.nih.gov> của Trung tâm thông tin Công nghệ sinh học Quốc gia Hoa Kỳ.

2.3. Đánh giá kết quả và một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị viêm phổi do phé cầu

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

- Bệnh nhân nhi từ 2 tháng đến dưới 60 tháng tuổi được xác định bị viêm phổi phé cầu như trong mục tiêu 1.
- Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Sản nhi Nghệ An.
- Thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2022.

2.3.2. Nguyên vật liệu, trang thiết bị sử dụng

Bệnh án nghiên cứu; Phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu; Phiếu thông tin về nghiên cứu; Các loại thuốc kháng sinh Amoxicillin, xit Clavulanic, Cefazidime, Cefuroxim, Ceftriaxon, Ceftizoxim, Azithromycin, Vancomycin... và các thuốc hỗ trợ điều trị khác.

2.3.3. Nội dung nghiên cứu

Số kháng sinh được sử dụng trong lộ trình điều trị; Các thuốc/biện pháp điều trị khác được sử dụng; Thời gian điều trị; Tỷ lệ khỏi, đỡ, di chứng, tử vong tại thời điểm ra viện...; Xác định một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.

2.3.4. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp không đối chứng.
- **Cỡ mẫu nghiên cứu:** 193 bệnh nhi chẩn đoán viêm phổi do phế

cầu ở Mục tiêu 1

2.3.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Kỹ thuật tiêm truyền tĩnh mạch; Kỹ thuật khí dung theo hướng dẫn của Bộ Y tế tại Quyết định số 5344/QĐ-BYT ngày 28/11/2017 về việc ban hành quy trình kỹ thuật nhi khoa [119].

2.3.6. Các chỉ số nghiên cứu

Tỷ lệ khỏi, đỡ, chuyển viện, tử vong; Thời gian điều trị trung bình; Tỷ lệ bệnh nhân điều trị dài ngày (≥ 14 ngày);

2.3.7. Cách xử lý và phân tích số liệu

Diễn biến của bệnh nhân, kết quả điều trị được mã hóa và xử lý, phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0, hệ điều hành windows. Sử dụng kiểm định (χ^2), giá trị p-value

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng y đức của Viện Sốt rét – Ký sinh trùng và Côn trùng Trung ương vào tháng 3/2018 tại Quyết định số 225/QĐ-VSR.

Chương 3:

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm phổi do phế cầu

3.1.1. Tỷ lệ viêm phổi do phế cầu trong tổng số trẻ viêm phổi

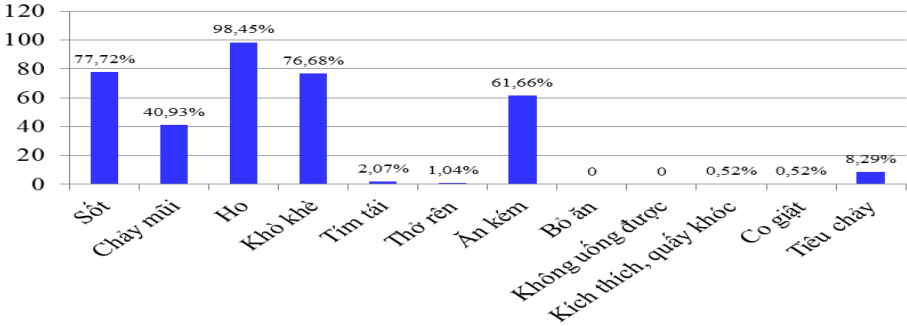
Với 193 bệnh nhi có đầy đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi do phế cầu.

Bảng 3.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu (n = 19)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Nhóm tuổi		
2 tháng - ≤ 24 tháng	145	75,13
25 tháng - < 60 tháng	48	24,87
Giới tính		
Nam	130	67,36
Nữ	63	32,64
Dân tộc		
Kinh	191	98,96
Khác	2	1,04

Tỷ lệ trẻ viêm phổi do phế cầu có độ tuổi ≤ 24 tháng (75,13%) và là nam giới (67,36%), người dân tộc Kinh (98,96%).

- Một số triệu chứng cơ năng



Hình 3.1. Triệu chứng lâm sàng trước khi nhập viện

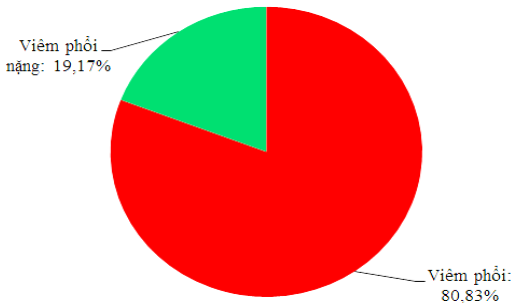
Ho chiếm tỷ lệ cao nhất (98,45%), tiếp đến lần lượt là sốt (77,72%), khò khè (76,68%), ăn uống kém (61,66%), chảy mũi (40,93%).

- Triệu chứng thực thể

Bảng 3.2. Mức độ sốt phát hiện lúc nhập viện (n =193)

Nhiệt độ	Số lượng	Tỷ lệ %
Không sốt (< 37,5°C)	40	20,73
Sốt nhẹ (37,5 - 38,4°C)	103	53,37
Sốt vừa (38,5°C - 39,4°C)	46	23,83
Sốt cao ($\geq 39,5^\circ\text{C}$)	4	2,07

Trẻ bị viêm phổi phế cầu thường có biểu hiện sốt ở mức độ nhẹ (53,37%) và vừa (23,83%), 2,07% có sốt cao và 20,73% không sốt.



Hình 3.2. Phân loại mức độ viêm phổi phế cầu ở trẻ (n =193)

80,83% viêm phổi ở mức độ nhẹ và vừa, 19,17% bị viêm phổi ở mức độ nặng.

3.1.3. Một số đặc điểm cận lâm sàng

- Kết quả chụp X-quang

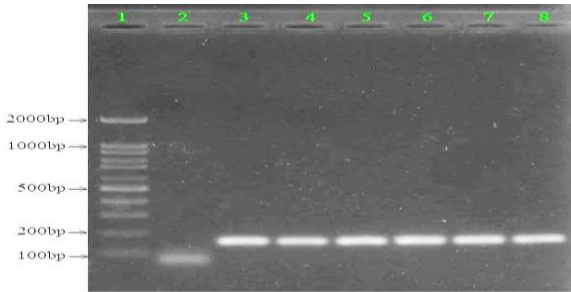
Bảng 3.3. Tổn thương trên X-quang phổi (n = 193)

Hình ảnh trên X-quang	Số lượng	Tỷ lệ %
Viêm phế quản phổi	173	89,64
Viêm phổi thùy	7	3,63
Không rõ hình ảnh tổn thương	13	6,74

Kết quả chụp X-quang phổi, có 89,64% thấy hình ảnh viêm phế quản phổi, hình ảnh viêm phổi thùy chiếm 3,63% và 6,74% bệnh nhi không phát hiện thấy hoặc chưa thấy hình ảnh tổn thương phổi trên phim chụp X-quang.

- Kết quả giám định phân tử và xác định kiểu gen của phế cầu

Chọn 126/193 chủng phân lập từ bệnh nhân chưa tiêm vắc xin phòng bệnh do phế cầu để giám định phân tử. Kết quả: Cả 126 chủng này đều có kết quả PCR dương tính với gen *cpsA*.

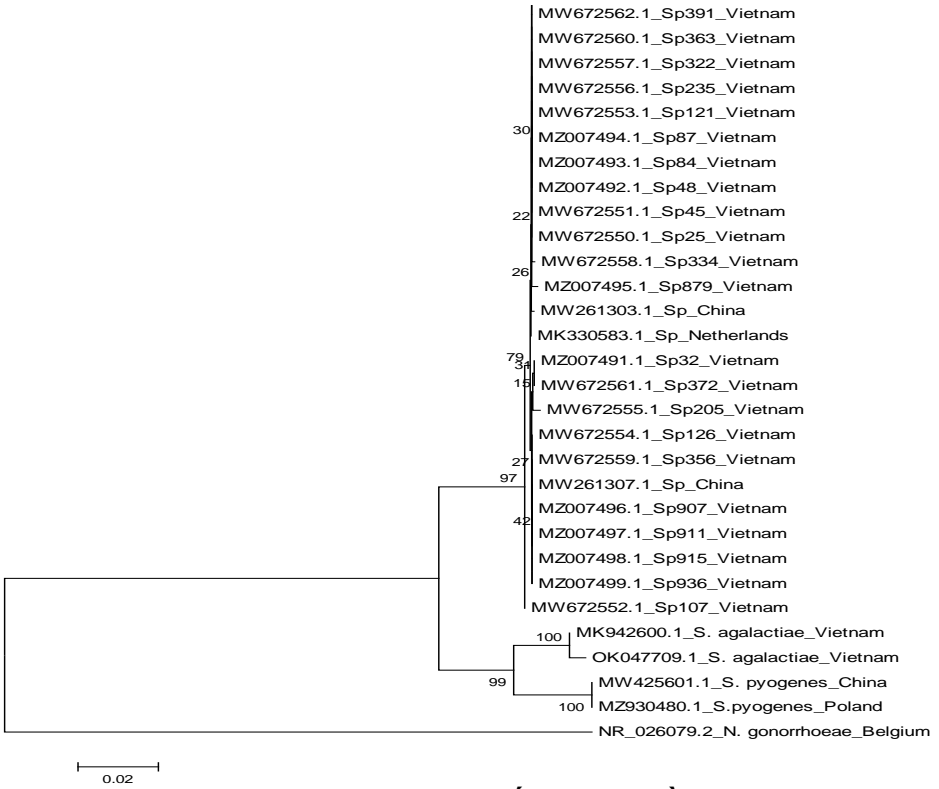


Hình 3.5. Kết quả điện di sản phẩm PCR khếch đại gen *cpsA* bằng cặp mồi đặc hiệu *cpsA-F* và *cpsA-R*

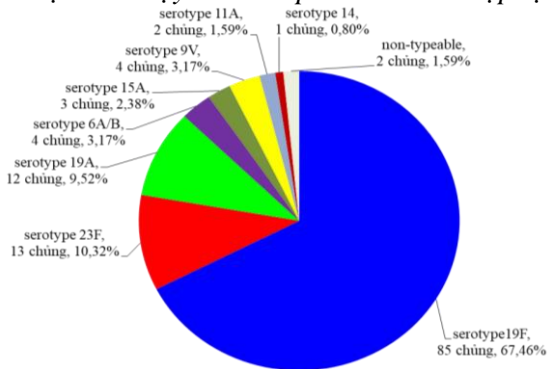
Giếng 1: thang DNA chuẩn 100 bp; Giếng 2: chứng âm; Các giếng 3-7 (các chủng *Sp8107*, *Sp8279*, *Sp8281*, *Sp8294* và *Sp8298*): Giếng 8: chứng dương.

Trình tự một phần gen 16S của 22 chủng đại diện được so sánh với ngân hàng gen đều cho kết quả phù hợp với phế cầu (tỷ lệ tương đồng > 98%). Các trình tự này đã được đăng ký và cấp mã số trên ngân hàng gen NCBI của Trung tâm thông tin Công nghệ sinh học Quốc gia Hoa Kỳ với mã số từ MW672550 đến MW672562 và từ MZ007491 đến MZ007499.

Phân tích quan hệ phả hệ cho thấy các chủng phế cầu trong nghiên cứu này có quan hệ gần gũi với các chủng phế cầu ở Trung Quốc, Hà Lan (Hình 3.6).



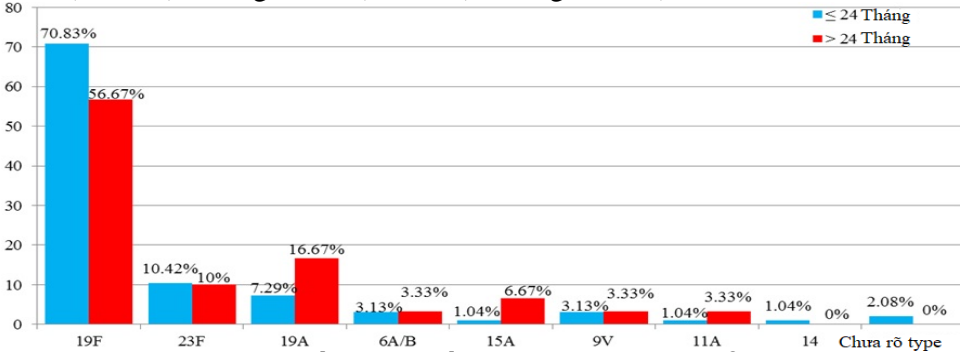
Hình 3.6. Cây phát sinh loài xác định mối quan hệ về loài giữa các chủng phế cầu tại Nghệ An (Dựa trên trình tự đoạn gen 16S xây dựng bằng chương trình MEGA6.06, sử dụng phương pháp kết nối liền kề NJ (Neighborjoining) với hệ số tin cậy bootstrap là 1.000 lần lặp lại)



Hình 3.7. Phân bố các kiểu gen của phế cầu

Trong số 126 chủng *S. pneumoniae* (phân lập từ 126 bệnh nhân chưa được tiêm vắc xin) được xác định type huyết thanh, 124 (98,41%) chủng cho

kết quả và mỗi bệnh nhân chỉ nhiễm 1 type huyết thanh. 2 chủng không xác định được type huyết thanh chiếm 1,59%. Type huyết thanh phổ biến nhất là 19F (85 chủng; 67,46%), tiếp theo là kiểu 23F (13 chủng; 10,32%), 19A (12 chủng; 9,52%), 6A/B (4 chủng; 3,17%), 15A (4 chủng; 2,38%), 9V (4 chủng; 3,17%), 11A (2 chủng; 1,59%) và 14 (1 chủng, 0,80%).



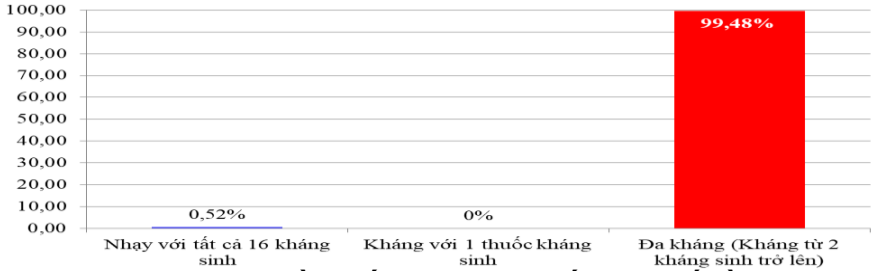
Hình 3.9. Phân bố type huyết thanh theo nhóm tuổi (n = 126)

3.2. Kết quả xác định tỷ lệ kháng kháng sinh và một số gen liên quan đến kháng thuốc của phế cầu khuẩn

Bảng 3.4. Tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu (n = 193)

Tên kháng sinh	Mức độ nhạy cảm (số lượng, %)		
	Nhạy	Trung gian	Kháng
Benzylpenicillin (PEN)	97 (50,26)	87 (45,08)	9 (4,66)
Cefotaxim (CXM)	42 (21,76)	62 (32,13)	89 (46,11)
Ceftriaxone (CEF)	47 (24,36)	73 (37,82)	73 (37,82)
Levofloxacin (LEV)	190 (98,45)	0 (0)	3 (1,55)
Moxifloxacin (MXF)	192 (99,48)	1 (0,52)	0 (0)
Erythromycin (ERY)	2 (1,04)	0 (0)	191 (98,96)
Azithromycin (AZM)	1 (0,52)	0 (0)	192 (99,48)
Clarithromycin (CLA)	1 (0,52)	0 (0)	192 (99,48)
Clindamycin (CLI)	10 (5,18)	1 (0,52)	182 (94,30)
Linezolid (LIN)	193 (100)	0 (0)	0 (0)
Vancomycin (VAN)	193 (100)	0 (0)	0 (0)
Tetracycline (TET)	11 (5,70)	0 (0)	182 (94,30)
Chloramphenicol (CLP)	187 (96,89)	0 (0)	6 (3,11)
Rifampicin (RIF)	193 (100)	0 (0)	0 (0)
Trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT)	9 (4,66)	1 (0,52)	183 (94,82)

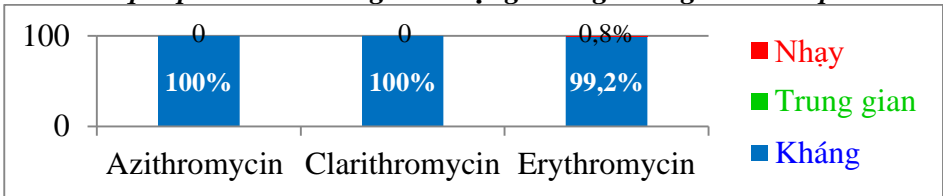
Tỷ lệ kháng kháng sinh quan sát được ở 193 chủng phế cầu đối với các kháng sinh CLA, AZM, ERY, SXT, CLI, TET, CXM, CEF, PEN, CLP, và LEV lần lượt là 99,48%(192), 99,48%(192), 98,96%(191), 94,82%(183), 94,30%(182), 94,30%(182), 46,11%(89), 37,82%(73), 4,66%(9), 3,11%(6) và 1,55(3). Có 100% các chủng phế cầu nhạy cảm với MXF, LIN, VAN và RIF.



Hình 3.10. Tần suất đa kháng thuốc của phế cầu gây viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Nghệ An (n = 193)

Tuần suất đa kháng thuốc của phế cầu chiếm 99,48%.

3.2.2. Kết quả phân tích kháng tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu



Hình 3.12. Kết quả xác định tình trạng kháng thuốc nhóm macrolide của 126 chủng phế cầu

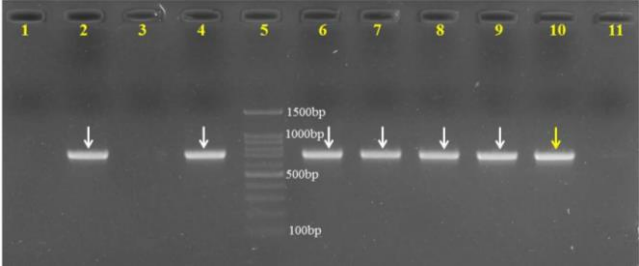
100% các chủng phế cầu trong nghiên cứu này kháng ít nhất một trong 3 kháng sinh Azithromycin, Clarithromycin và Erythromycin. Đối với kháng sinh Erythromycin có 99,2% các chủng (125 chủng) xuất hiện kháng.

3.2.3. Kết quả xác định tần suất mang gen *erm(B)* và *mef(A)* liên quan đến kháng macrolide

Bảng 3.5. Tần xuất mang gen *erm(B)* và *mef(A)* của các chủng phế cầu kháng kháng sinh nhóm Macrolide (n = 126)

Kiểu mang gen	Số lượng	Tỷ lệ %
Mang <i>erm(B)</i>	116	92,1
Mang <i>mef(A)</i>	73	57,9
Mang đồng thời 2 gen <i>erm(B)</i> và <i>mef(A)</i>	69	54,8
Mang gen <i>erm(B)</i> , không mang <i>mef(A)</i>	47	37,3
Mang gen <i>mef(A)</i> , không mang <i>erm(B)</i>	4	3,2
Không mang cả 2 gen <i>erm(B)</i> và <i>mef(A)</i>	6	4,8

Tần suất mang gen *erm(B)* và *mef(A)* của các chủng phế cầu kháng macrolide lần lượt 92,1% và 57,9%. Tần suất mang đồng thời 2 gen là 54,8%.



Hình 3.13. Kết quả chạy PCR phát hiện gen *ermB* ở phế cầu

Giếng 1 và 3: chủng không mang gen *erm(B)*; giếng 2, 4, 6-9: chủng mang gen *erm(B)*; giếng 5: thang ADN chuẩn 100-1500bp; giếng 10: chứng dương; giếng 11: chứng âm.



Hình 3.14. Kết quả chạy PCR phát hiện gen *mef(A)* ở phế cầu

Giếng 1 và 2: chủng phế cầu mang gen *mef(A)*; giếng 3: thang ADN chuẩn 100-1500bp; giếng 4-7: chủng phế cầu không mang gen *mef(A)*; giếng 8: chứng dương; giếng 9: chứng âm.

3.3. Kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu

3.3.1. Kết quả điều trị viêm phổi phế cầu

Bảng 3.6. Thời gian nằm viện của trẻ bị viêm phổi phế cầu (n =193)

Thời gian (ngày)	Viêm phổi (n ₁ , %)	Viêm phổi nặng (n ₂ , %)	Chung (số lượng, %)
Số ngày điều trị trung bình	8,22 ± 3,87	9,46 ± 4,98	8,46 ± 4,12
Ngắn nhất - Dài nhất	1-22	2-25	1 - 25
≤ 6 ngày	52 (33,33)	12 (32,43)	64 (33,16)
7 - 13 ngày	84 (53,85)	19 (51,35)	103 (53,37)
14 - 20 ngày	19 (12,18)	4 (10,81)	23 (11,92)
≥ 21 ngày	1 (0,64)	2 (5,41)	3 (1,55)

Số ngày điều trị trung bình của bệnh nhi viêm phổi phế cầu là $8,46 \pm 4,12$. Ở bệnh nhân viêm phổi nặng, số ngày điều trị trung bình dài hơn so với viêm phổi thông thường ($9,46 \pm 4,98$ ngày so với $8,22 \pm 3,87$ ngày).

Các bệnh nhân hầu hết phải điều trị trong thời gian trên 7 ngày (> 67%). Bệnh nhân điều trị dài nhất là 25 ngày.

3.3.2. Một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của tuổi đến kết quả điều trị (n =193)

Kết quả điều trị	Tuổi của trẻ viêm phổi (số lượng, %)		p
	≤ 24 tháng tuổi (n ₁ = 145)	25 - 60 tháng tuổi (n ₂ = 48)	
Thời gian điều trị ± SD	8,80 ± 4,37	7,42 ± 3,03	0,0437
Tình trạng khi ra viện			
Khỏi	104 (71,72)	29 (60,42)	0,1434
Đỡ	41 (28,28)	19 (39,58)	

Thời gian nằm viện điều trị trung bình của trẻ ≤ 24 tháng tuổi bị viêm phổi phế cầu cao hơn so với ở trẻ trên 24 tháng tuổi ($8,80 \pm 4,37$ ngày so với $7,42 \pm 3,03$ ngày), sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tỷ lệ khỏi bệnh ở nhóm trẻ ≤ 24 tháng tuổi bị viêm phổi phế cầu cao hơn so với nhóm trên 24 tháng tuổi nhưng sự khác biệt không ý nghĩa thống kê (71,72% so với 60,42%, $p > 0,05$).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của việc sử dụng kháng sinh trước khi vào viện đến kết quả điều trị (n =193)

Kết quả điều trị	Sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện (số lượng, %)		p
	Có (n ₁ = 134)	Không (n ₂ = 59)	
Thời gian điều trị trung bình	8,40 ± 4,12	8,59 ± 4,16	0,7689
Tình trạng khi ra viện			
Khỏi	86 (64,18)	47 (79,66)	0,0327
Đỡ	48 (35,82)	12 (20,34)	

Tỷ lệ khỏi bệnh ở nhóm không sử dụng kháng sinh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện (79,66% so với 64,18%, $p < 0,05$).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của tiền sử mắc bệnh lý đường hô hấp đến kết quả điều trị (n =193)

Kết quả điều trị	Tiền sử nhiễm khuẩn đường hô hấp (số lượng, %)		p
	Có (n ₁ = 52)	Không (n ₂ = 141)	
Thời gian điều trị trung bình	8,83 ± 4,97	8,32 ± 3,77	0,4469
Tình trạng khi ra viện			
Khỏi	41 (78,85)	92 (65,25)	0,0709
Đỡ	11 (21,15)	49 (34,75)	

Nhóm trẻ VPPC có tiền sử viêm đường hô hấp có thời gian điều trị dài hơn nhóm không có tiền sử viêm đường hô hấp 8,83 ± 4,97 ngày so với 8,32 ± 3,77 ngày, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.10. Kết quả phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị viêm phổi phế cầu ở trẻ em (n = 193)

Yếu tố phân tích	OR (95%CI)	p
Tiền sử sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện	2,27 (1,07-4,80)	0,032
Mức độ viêm phổi	3,51 (1,65-7,46)	0,001

Kết quả phân tích đa biến cho thấy, cả 2 yếu tố sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện và mức độ viêm phổi có ảnh hưởng tới kết quả điều trị của bệnh nhân viêm phổi phế cầu. Cụ thể, trẻ không sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện có tỷ lệ khỏi bệnh cao gấp 2,27 lần (95%CI: 1,07-4,80) so với trẻ có sử dụng; trẻ viêm phổi thông thường có tỷ lệ khỏi bệnh cao gấp 3,51 lần (95%CI: 1,65-7,46) so với trẻ viêm phổi mức độ nặng.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm phổi do phế cầu

Độ tuổi là yếu tố nguy cơ quan trọng của viêm phổi do phế cầu. Ước tính, tỷ lệ viêm phổi do phế cầu ở trẻ < 2 tuổi và người lớn > 65 cao gấp 50 lần các lứa tuổi khác [37]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, trong tổng số 193 trẻ tham gia nghiên cứu, trẻ từ 2 đến 24 tháng tuổi chiếm 75,13%, số còn lại 24,87% là trẻ từ 25 đến 60 tháng tuổi. Phân bố nhóm tuổi của trẻ trong nghiên cứu này khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Đăng Quyết và CS (2021) thực hiện trên trẻ bị viêm phổi do phế cầu tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chiếm tới 96,37% trẻ mắc viêm phổi sinh sống tại vùng nông thôn/miền núi, còn lại 3,63% là trẻ đến từ khu vực

thành thị. Kết quả này có sự khác biệt so với nghiên cứu của Nguyễn Đăng Nguyệt (2022). Theo tác giả này, 74% trẻ bị viêm phổi phế cầu đến từ thành thị, 26% đến từ khu vực nông thôn, tỷ lệ thành thị/nông thôn là 2,8:1 [13]. Trong một nghiên cứu đa trung tâm thực hiện tại 3 quốc gia gồm Argentina, Brazil và Cộng hòa Dominica của Cardoso và CS (2014), tỷ lệ trẻ bị viêm phổi phế cầu đến từ khu vực thành thị chiếm tới 90% [122]. Sự khác biệt này có thể do Bệnh viện nhi Trung ương nằm trên địa bàn Hà Nội nên bệnh nhân nhập viện điều trị đa phần có hộ khẩu tại Hà Nội.

4.1.2. Một số đặc điểm lâm sàng viêm phổi do phế cầu

Bệnh nhân viêm phổi thường có các biểu hiện sốt, viêm long đường hô hấp trên đến trước vài ngày như ho, chảy nước mũi [19]. Bệnh nhân sốt, thở nhanh, tăng hoạt động của các cơ hô hấp phụ, co kéo cơ liên sườn, co kéo trên hõm ức, rút lõm lồng ngực, những trường hợp nặng có thể tím tái, ngừng thở đặc biệt là trẻ sơ sinh. Thăm khám có thể thấy ran ẩm, hội chứng ba giảm, đồng đặc... [19], [29], [135]. Những dấu hiệu lâm sàng còn phụ thuộc vào các giai đoạn viêm phổi khác nhau, phụ thuộc vào tuổi của bệnh nhân và chủng gây viêm phổi [29], [135]. Bên cạnh đó còn có sự khác biệt về triệu chứng lâm sàng theo mức độ trầm trọng của bệnh [21].

Trong nghiên cứu này, ho và sốt là 2 triệu chứng phổ biến nhất ở trẻ bị viêm phổi phế cầu. Cụ thể, 98,45% trẻ có triệu chứng ho và 77,72% trẻ có triệu chứng sốt trước khi nhập viện. Thực tế, tỷ lệ có triệu chứng sốt có thể cao hơn vì nhiều trẻ sốt nhẹ cha mẹ trẻ không cấp nhiệt độ, không phát hiện ra. Ho và sốt là 2 triệu chứng cơ năng quan trọng nhất và là tiêu chuẩn bắt buộc trong tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi vi khuẩn ở trẻ em [19], [112].

Sốt và ho là 2 tiêu chuẩn bắt buộc trong tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi [19], [112]. Ở nghiên cứu này, trong số trẻ nhập viện được chẩn đoán viêm phổi có 40 ca không sốt (chiếm 20,73%), còn lại 153 bệnh nhi (79,27%) có sốt. Đa số bệnh nhi sốt nhẹ từ 37,5⁰C - 38,4⁰C, chiếm 53,38%. Tỷ lệ trẻ sốt vừa và cao chiếm 25,9%. So với một nghiên cứu khác trong nước, tỷ lệ trẻ viêm phổi phế cầu có triệu chứng sốt tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hà và CS (2020) thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương (75%), nhưng cao hơn so với nghiên cứu của Vũ Thị Tâm và CS (2021) trên trẻ viêm phổi tại Hòa Bình (tỷ lệ có sốt là 52,3%) [124]

Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định được có 78,24% trẻ viêm phổi phế cầu có khò khè, 64,77% có thở nhanh và 3,11% có tím tái. Các nghiên cứu trong nước cũng cho thấy, triệu chứng khò khè có tần suất gặp khá cao. Trong nghiên cứu của Trịnh Thị Ngọc (2020) ở trẻ dưới 5 tuổi viêm phổi tại Thanh Hóa, khò khè gặp ở 70% trẻ bị viêm phổi [46]. Trong một nghiên cứu khác của Vũ Thị Tâm và CS (2021) tại Hòa Bình, khò khè xuất hiện ở > 79%

trẻ bị viêm phổi [124]. Triệu chứng trở nhanh ở nghiên cứu này thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hà và CS (2020) thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương (64,77% so với 91,2%) [123].

4.1.3. Một số đặc điểm cận lâm sàng viêm phổi do phế cầu

Trong viêm phổi do vi khuẩn, bạch cầu và CRP thường tăng cao, trong khi các giá trị này bình thường trong viêm phổi do virus và viêm phổi không điển hình [19]. Đối với trẻ viêm phổi, sau ít nhất 12 giờ từ khi bắt đầu sốt, số lượng bạch cầu thường tăng cao, nhất là bạch cầu đa nhân trung tính. Người ta cũng thấy, trong viêm phổi vi khuẩn, marker viêm CRP cũng thường tăng cao sau thời gian này [50]. Do vậy, khi chưa có xét nghiệm nuôi cấy khuẩn vi khuẩn, công thức bạch cầu và CRP là những gợi ý quan trọng để phân biệt viêm phổi do vi khuẩn và viêm phổi do virus. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lấy ngưỡng CRP = 6 để phân loại theo hướng dẫn của Bộ Y tế. Kết quả cho thấy, có 45,08% số trẻ viêm phổi phế cầu có tăng bạch cầu và 56,48% tăng giá trị chỉ số CRP. Kết quả ở nghiên cứu này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Trịnh Thị Ngọc (2020) thực hiện trên trẻ viêm phổi tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa với tỷ lệ tăng bạch cầu và CRP lần lượt là 45,5% và 51,8% [46]. Tỷ lệ bệnh nhi có bạch cầu và CRP tăng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

X-quang phổi là bằng chứng khách quan và là tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi nhưng trong 2-3 ngày đầu khởi phát bệnh, hình ảnh X-quang có thể bình thường [19]. Trong nghiên cứu này, hình ảnh viêm phế quản phổi là tổn thương hay gặp chiếm 89,64%. Các trường hợp còn lại thì quan sát thấy mờ thùy phổi (3,63%) và không rõ hình ảnh tổn thương (6,74%). So với các nghiên cứu trong nước, hình ảnh kết quả chụp X-quang trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng. Theo đó, nghiên cứu của Nguyễn Đăng Quyết (2022) cho thấy, thấy hình ảnh X-quang viêm phế quản phổi chiếm 80%, hình ảnh viêm phổi thùy chiếm 20%, hình ảnh tràn dịch màng phổi chiếm 4,85% [13]. Trong nghiên cứu của Quách Ngọc Ngân và CS (2014) tại Cần Thơ, hình ảnh viêm phế quản phổi chiếm 99%, viêm phổi thùy 1% [48].

Các bệnh nhiễm trùng xâm lấn do phế cầu là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi, đặc biệt là trẻ dưới 2 tuổi mặc dù các hoạt động phòng ngừa đã được triển khai ở nhiều quốc gia [114], [146]. Theo các nghiên cứu trước, các type huyết thanh của phế cầu đóng vai trò quan trọng trong việc gây ra tình trạng nhiễm trùng xâm lấn và thay đổi theo khu vực địa lý [10], [131], [147]. Vì vậy, sàng lọc thường xuyên để xác định phân bố các type huyết thanh của phế cầu là cần thiết [11]. Theo WHO, tiêm chủng toàn dân là cách tốt nhất để phòng chống các bệnh do phế cầu gây ra [65]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại Nghệ An 8 type huyết thanh 6A/B, 9V, 11A, 14, 15A, 19F, 19A, và 23F

đã được phát hiện ở trẻ dưới 5 tuổi chưa được tiêm vắc xin. Trong số này, 3 type huyết thanh 19F, 19A và 23 chiếm trên 90% số chủng *S. pneumoniae* được phân lập, trong khi các type huyết thanh 6A/B, 9V, 11A, 14, và 15A chiếm tỷ lệ thấp hơn, dao động từ 0.80 đến 3.17%.

4.2. Xác định tỷ lệ kháng kháng sinh, một số gen liên quan đến kháng thuốc

4.2.1. Tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu

Tỷ lệ kháng kháng sinh quan sát được ở 193 chủng phế cầu đối với các kháng sinh CLA, AZM, ERY, SXT, CLI, TET, CXM, CEF, PEN, CLP, và LEV lần lượt là 99,48% (192), 99,48% (192), 98,96% (191), 94,82% (183), 94,30% (182), 94,30% (182), 46,11% (89), 37,82% (73), 4,66% (9), 3,11% (6) và 1,55 (3). Kết quả cũng cho thấy, 100% các chủng phế cầu nhạy cảm với MXF, LIN, VAN và RIF. Kết quả của nghiên cứu này chỉ ra rằng đặc điểm kháng thuốc của *S. pneumoniae* là một vấn đề cần được quan tâm. Tỷ lệ kháng của phế cầu đối với các kháng sinh AZM, CLA, CLI, ERY, SXT, và TET cao hơn 94%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các chủng *S. pneumoniae* đều nhạy cảm với RIF, VAN, MXF và LIN. Tỷ lệ phế cầu kháng với LEV và CLP là khá thấp (1,55% và 96,89%). Kết quả này cho thấy, các kháng sinh RIF, CLP, VAN, MXF, LIN và LEV là lựa chọn phù hợp để điều trị theo kinh nghiệm bệnh cho phế cầu. Nhất là các trường hợp phế cầu kháng các kháng sinh β -lactam, Macrolides, Lincosamide, Tetracyclines, và Cotrimoxazole ở Việt Nam.

Đối với 3 kháng sinh nhóm Macrolide (Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin), kết quả phân tích cho thấy, 100% chủng phế cầu trong nghiên cứu này kháng ít nhất 1 loại kháng sinh nhóm Macrolide và 99,5% các chủng (192 chủng) kháng đồng thời cả 3 loại kháng sinh. Kết quả này cho thấy, tỷ lệ kháng cùng lúc nhiều kháng sinh nhóm Macrolide của phế cầu ở Nghệ An là rất phổ biến và đáng lưu tâm. Tình trạng kháng thuốc nhóm Macrolide là vấn đề rất đáng lo ngại như các nghiên cứu trước đã đề cập [5] nhưng đây lại là thông tin chỉ dẫn quan trọng giúp các bác sĩ lâm sàng lựa chọn kháng sinh phù hợp cho những bệnh nhân nghi ngờ nhiễm phế cầu ngay cả khi chưa có kết quả kháng sinh đồ.

4.2.2. Gen liên quan đến kháng thuốc nhóm macrolide của phế cầu

Các gen *erm(B)* và *mef(A)* tham gia vào 2 cơ chế kháng thuốc macrolide khác nhau của phế cầu đã được xác định tần suất có mặt. Kết quả phân tích cho thấy, tần suất mang gen *erm(B)* và *mef(A)* của các chủng phế cầu kháng macrolide tương ứng là 92,1% và 57,9%. Tất cả các chủng mang gen *erm(B)* và/hoặc *mef(A)* đều kháng ít nhất một trong số các kháng sinh azithromycin, clarithromycin, erythromycin. Tần suất phế cầu kháng macrolide mang gen *erm(B)* ở nghiên cứu này cao hơn hầu hết các nghiên cứu trước đây trên thế giới. Các nghiên cứu khác nhau trên thế giới cho thấy, tần suất mang

gen *erm*(B) ở phế cầu kháng macrolide dao động từ 5 đến 90,2% [8].

Ở Việt Nam, theo nghiên cứu của Tổng Thị Hà (2017) thực hiện tại 3 tỉnh/thành gồm Hà Nội, Hải Dương và Khánh Hòa, tần suất mang gen *erm*(B) và *mef*(A) tương ứng là 86,4% và 39,3% [16]. Trong khi đó, nghiên cứu của Lê Văn Duyệt và CS (2017) trên 26 chủng phế cầu không ghi nhận chủng nào mang gen *erm*(B) và chỉ 1 chủng mang gen *mef*(A) [17]. So với nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mang gen *erm*(B) và *mef*(A) ở 2 nghiên cứu này thấp hơn. Theo Hoban và CS (2021), dữ liệu về các gen liên quan đến kháng thuốc macrolide cùng với dữ liệu kháng thuốc là căn cứ quan trọng để lựa chọn kháng sinh phù hợp sử dụng trong thực hành lâm sàng điều trị bệnh do phế cầu [102].

4.3. Kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu

4.3.1. Kết quả điều trị

Ở nghiên cứu này, thời gian nằm viện của trẻ dao động từ 1 – 25 ngày, trung bình là $8,46 \pm 4,12$ ngày. Đa phần trẻ viêm phổi phế cầu cần điều trị trong vòng 14 ngày (86,53%). Thời gian điều trị trung bình ở nghiên cứu này cao hơn so với các nghiên cứu của Trịnh Thị Ngọc (2020) [46], Hoàng Tiến Lợi và CS (2022) [165] thực hiện trên bệnh nhi viêm phổi phế cầu tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa ($8,46 \pm 4,12$ ngày so với $6,58 \pm 3,03$ ngày và $7,91 \pm 3,54$ ngày), nghiên cứu của Châu Long và CS (2021) thực hiện trên trẻ viêm phổi tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ ($8,46 \pm 4,12$ ngày so với $7,53 \pm 2,74$ ngày) [137]. Thời gian điều trị trung bình cho trẻ bị viêm phổi phế cầu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với thời gian này ở một số nghiên cứu trên thế giới như: nghiên cứu của Chen và CS (2023) tại Thành Đô, Trung Quốc (7 ngày) [168], nghiên cứu của Wieteska và CS (2022) tại Lublin, Phần Lan (7,8 ngày) [169].

Đánh giá kết quả điều trị trong thời gian nằm viện cho thấy, không ghi nhận trường hợp nào để lại di chứng và tử vong, tỷ lệ trẻ khỏi bệnh đạt 68,91% và 31,19% trẻ có tiến triển tốt hơn. Tỷ lệ bệnh nhi được điều trị khỏi trong nghiên cứu này thấp so với các nghiên cứu của Hoàng Ngọc Anh và CS (2017) [5] trên trẻ em tại Hải Phòng (97,2% khỏi bệnh, 2,8% phải chuyển lên tuyến trên, không có trường hợp tử vong); Nguyễn Đăng Quyết và CS (2021) thực hiện trên trẻ điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương (tỷ lệ khỏi bệnh hoàn toàn là 83,4%, 14,2% đỡ, 2,4% có di chứng dày màng phổi và không có bệnh nhi nào tử vong) [14].

4.3.2 Một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu

Thời gian điều trị trung bình của trẻ ≤ 24 tháng tuổi bị viêm phổi phế cầu dài hơn so với trẻ 25 đến 60 tháng tuổi ($8,80 \pm 4,37$ ngày so với $7,42 \pm 3,03$; $p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của Gajewska và CS (2016) ở trẻ em tại Phần Lan bị viêm phổi do vi khuẩn cho thấy, thời gian nằm viện điều trị dao động từ 7,4 đến 9,7 ngày. Thời gian điều trị của trẻ nhóm lớn tuổi ngắn hơn nhiều so với nhóm \leq

2 tuổi [175]. Trong khi nghiên cứu của Wieteska và CS (2022) cũng tại Phần Lan lại cho thấy, thời gian điều trị trung bình của trẻ bị viêm phổi phế cầu là 7,8 ngày [169]. Kết quả phân tích ở nghiên cứu này cho thấy, mặc dù thời gian điều trị trung bình và tỷ lệ khỏi bệnh ở 2 nhóm đã được tiêm và chưa tiêm vắc xin phòng phế cầu khác biệt không có ý nghĩa thống kê nhưng có thể nhận thấy, thời gian điều trị trung bình của nhóm chưa tiêm vắc xin phòng phế cầu cao hơn so với nhóm đã tiêm ($8,60 \pm 4,35$ ngày so với $7,87 \pm 3,00$ ngày). Tiêm vắc xin được chứng minh làm giảm tỷ lệ tử vong tại bệnh viện, thời gian nằm viện và chi phí điều trị ở bệnh nhân cao tuổi mắc bệnh do phế cầu xâm lấn phải nhập viện [178], [179]. Cụ thể, theo Naito và CS (2020), tỷ lệ tử vong và thời gian điều trị trung bình ở người già đã được tiêm vắc xin phòng phế cầu bị mắc bệnh phế cầu xâm nhập là 3,9% và $6,4 \pm 35,8$ ngày, con số này ở người chưa được tiêm vắc xin là 8,2% và $40,9 \pm 59,9$ ngày [178].

Trong nghiên cứu này thời gian điều trị trung bình ở nhóm trẻ viêm phổi phế cầu có sử dụng kháng sinh và thuốc hạ sốt trước điều trị ngắn hơn so với nhóm không sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện ($8,40 \pm 4,12$ ngày so với $8,59 \pm 4,16$ và $7,62 \pm 3,68$ so với $8,81 \pm 4,26$) nhưng khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nghiên cứu của Nguyễn Đăng Nguyệt (2022) cho thấy, tỷ lệ trẻ có thời gian điều trị tại bệnh viện < 14 ngày ở nhóm sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện thấp hơn so với trẻ không sử dụng trước khi nhập viện nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (78,52% so với 86,67%, $p < 0,05$) [13]. Từ những phân tích trên có thể thấy điều trị kháng sinh trước khi nhập viện không làm giảm thời gian điều trị ở trẻ viêm phổi phế cầu phải nhập viện [181].

Phân tích đơn biến và đa biến đều cho thấy tỷ lệ khỏi bệnh của viêm phổi nặng thấp hơn (45,95% so với 74,36%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nghiên cứu của Nguyễn Đăng Nguyệt và CS (2021) tại Bệnh viện Nhi Trung ương cũng cho thấy thời gian điều trị ở trẻ viêm phổi nặng dài hơn so với viêm phổi [14]. Một nghiên cứu khác của Châu Long và CS (2021) tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ cho thấy, thời gian điều trị trung bình $10,64 \pm 3,26$ ngày ở trẻ viêm phổi nặng so với $7,16 \pm 2,68$ ngày ở trẻ viêm phổi. Tỷ lệ khỏi và bệnh thuyên giảm trong viêm phổi là 87,86% so với 11,31% trong viêm phổi mức độ nặng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [137]. Tại Đài Loan, nghiên cứu của Hsieh và CS (2004) cũng cho kết quả tương tự. Theo đó, thời gian nằm viện điều trị trong viêm phổi phế cầu mức độ nặng là $25,2 \pm 12,0$ ngày so với $12,6 \pm 6,8$ ngày trong viêm phổi [182].

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em dưới 5 tuổi

Nghiên cứu trên 193 trẻ từ 2 tháng đến 60 tháng tuổi mắc viêm phổi phế cầu điều trị tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An cho thấy:

- Tỷ lệ trẻ viêm phổi phế cầu được cha/mẹ cho nhập viện trong vòng 3 ngày đầu từ khi khởi phát bệnh là 61,14%; Các triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là ho, sốt và có tiếng ran ẩm với tỷ lệ tương ứng là 98,45%, 77,72% và 93,26%. Tỷ lệ trẻ viêm phổi nặng là 19,17%.

- Tỷ lệ tăng bạch cầu là 45,59%, tăng CRP là 56,48%. Hình ảnh tổn thương viêm phế quản phổi trên phim Xquang là 89,64%. Tám type huyết thanh khác nhau của phế cầu đã được xác định có mặt tại Nghệ An. Trong đó, 19F, 23F và 19A là phổ biến nhất. Type huyết thanh 19A với tỷ lệ nhiễm cao là một đặc điểm cần được chú ý.

2. Xác định tỷ lệ kháng kháng sinh và một số gen liên quan đến kháng thuốc của phế cầu khuẩn

- Tỷ lệ chủng phế cầu nhạy cảm với penicillin là 50,26%, Levofloxacin 98,45%, Moxifloxacin 99,48%, Chloramphenicol 96,89%, Rifamicin 100%.

- Tỷ lệ chủng phế cầu kháng với clarithromycin, azithromycin, erythromycin, trimethoprim/sulfamethoxazole, tetracyclin, clindamycin lần lượt là 99,48%, 99,48%, 98,96%, 94,86%, 94,3% , 94,3%. Tình trạng phế cầu kháng kháng sinh nhóm macrolid cao (> 98%). Dưới 5% các chủng phế cầu kháng với linezolid, levofloxacin, vancomycin, rifampicin, chloramphenicol và moxifloxacin.

- Tất cả các type huyết thanh của phế cầu có tỷ lệ kháng cao với clarithromycin, azithromycin, erythromycin, cotrimoxazole và clindamycin.

- Tần suất mang các gen *erm(B)* và *mef(A)* liên quan đến kháng kháng sinh nhóm macrolide của các chủng phế cầu lần lượt là 92,1% và 57,9%. Trong đó tần suất mang ít nhất 1 trong 2 gen là 95,2%; tần suất mang đồng thời 2 gen là 54,8%.

3. Kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu

- Số ngày điều trị trung bình là $8,46 \pm 4,12$. Khởi bệnh hoàn toàn là 68,91%, đỡ là 31,09 và không có trường hợp nào tử vong.

- Trẻ ≤ 24 tháng tuổi có thời gian điều trị dài hơn so với trẻ 25 đến 60 tháng tuổi. Thời gian nằm viện điều trị của trẻ viêm phổi phế cầu mức độ nặng dài hơn so với trẻ viêm phổi phế cầu

- 2 yếu tố sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện và viêm phổi mức độ nặng ảnh hưởng tới kết quả điều trị viêm phổi phế cầu ở trẻ.

KIẾN NGHỊ

- Không nên lựa chọn các kháng sinh Clarithromycin, Azithromycin, Erythromycin, Trimethoprim/sulfamethoxazole, Tetracyclin và Clindamycin là thuốc điều trị ban đầu cho trẻ bị viêm phổi cấp tính. Khi xác định được căn nguyên gây viêm phổi là phế cầu thì nên làm kháng sinh đồ và điều trị dựa theo kết quả kháng sinh đồ.

- Mở rộng nghiên cứu để làm rõ cơ chế phân tử của hiện tượng kháng thuốc trên các gen liên quan đến kháng macrolide và nhóm kháng sinh khác.

- Với trẻ bị viêm phổi phế cầu mức độ nặng, nên chỉ định sử dụng các kháng sinh ít xảy ra tình trạng kháng thuốc để điều trị (linezolid, levofloxacin, vancomycin, rifampicin và moxifloxacin).