

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

ĐỖ THỊ THÚY ANH

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG,
XÁC ĐỊNH GEN KHÁNG MACROLIDE CỦA *BORDETELLA*
PERTUSSIS VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHI HO GÀ
TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

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 SỐT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

Người hướng dẫn khoa học:

Hướng dẫn 1: PGS.TS TRẦN MINH ĐIỀN PGS

Hướng dẫn 2: PGS.TS PHÙNG THỊ BÍCH THỦY

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. **Do Thi Thuy Nga**, Phung Thi Bich Thuy, Tran Minh Dien, Akihiko Saitoh, et al (2022). Association Between Real-time Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Value and Clinical Severity in Neonates and Infants Infected With *Bordetella pertussis*. *Pediatric Infectious Disease Journal* 41:388–393.
2. **Do Thi Thuy Nga**, Nguyen Manh Cuong, Phung Thi Bich Thuy, Tran Minh Dien (2023). Several prognosis factors of severe pertussis in children treated at Vietnam national Children’s hospital (2019-2020). *Vietnam Journal of Science Technology and Engineering* 65(3): 75-79.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ho gà là bệnh truyền nhiễm cấp tính lây qua đường hô hấp, có khả năng gây dịch, do vi khuẩn *Bordetella pertussis* gây ra, thường gặp ở trẻ nhỏ. Mặc dù vắc xin phòng ho gà đã có cách đây gần một thế kỷ nhưng cho đến nay bệnh vẫn chưa hoàn toàn được kiểm soát. Tại nhiều quốc gia, bệnh ho gà có xu hướng tái bùng phát, kể cả các quốc gia phát triển có tỷ lệ bao phủ vắc xin cao [2]. Thực trạng tái nổi này đã đặt ra cho y tế cộng đồng nhiều thách thức [3], cũng như gây ra những khó khăn lớn trong điều trị lâm sàng [4], [5], [6]. Đặc biệt, tình trạng tăng áp lực động mạch phổi là vấn đề khó khăn trong hồi sức bệnh ho gà và cho đến nay chưa có phương pháp điều trị nào được chứng minh thực sự có hiệu quả [7], [8], [9]. Thêm vào đó, vấn đề ho gà kháng kháng sinh, đặc biệt là kháng kháng sinh Macrolide đang ngày càng được quan tâm tìm hiểu [10], [11].

Tại Việt Nam, bệnh ho gà cũng chưa hoàn toàn được kiểm soát, đặc biệt từ năm 2015 số ca báo cáo mắc ho gà có xu hướng gia tăng [16], [17], [18]. Việc áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán mới cùng các kỹ thuật xét nghiệm vi sinh trong chẩn đoán bệnh ho gà ngày càng rộng rãi đã tạo điều kiện cho nhiều nghiên cứu lâm sàng bệnh ho gà được thực hiện [19], [20], [21], [22]. Các biến chứng ho gà nặng như viêm phổi nặng, tăng áp lực động mạch phổi nặng, suy hô hấp, suy tuần hoàn... và những khó khăn trong điều trị các biến chứng này ngày càng được quan tâm [23], [24]. Kết quả các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tử vong do ho gà là 1,5 - 2,8% [19], [20], [25], chủ yếu xảy ra ở trẻ nhỏ dưới 3 tháng [19], [20]. Có một số nghiên cứu về yếu tố tiên lượng nặng [19], [26] và tử vong ở bệnh nhân ho gà [23], [24], tuy nhiên những nghiên cứu này là nghiên cứu mô tả với cỡ mẫu nhỏ và chỉ phân tích tương quan đơn biến. Ngoài ra, trong vài năm trở lại đây, vấn đề ho gà kháng kháng sinh (chủ yếu là kháng Macrolide) bắt đầu được quan tâm đánh giá. Tại Việt Nam đã có một nghiên cứu với 15 mẫu nuôi cấy ho gà dương tính tại khu vực phía nam cho biết không tìm thấy vi khuẩn ho gà kháng thuốc [27], [28], tuy nhiên báo cáo mới nhất về ho gà kháng kháng sinh tại các tỉnh phía bắc cho thấy tỷ lệ ho gà kháng Macrolide là 19% (10/53) [29]. Tuy vậy, cả hai nghiên cứu này đều có cỡ mẫu nhỏ.

Như vậy, mặc dù vắc xin ho gà đã bao phủ cao cho trẻ từ 2 tháng tuổi nhưng trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ vẫn mắc ho gà với tỷ lệ cao, bệnh nặng và điều trị khó khăn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 3 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhi ho gà tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2019 - 2020.
2. Xác định tỷ lệ mang đột biến kháng Macrolide và tính đa hình gen của vi khuẩn *Bordetella pertussis*.
3. Xác định một số yếu tố tiên lượng nặng và kết quả điều trị bệnh nhi ho gà.

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

Nghiên cứu này góp phần cho thấy ho gà thường gặp ở trẻ nhũ nhi, đặc biệt trẻ nhỏ dưới 4 tháng, nhóm tuổi chưa được tiêm phòng hoặc tiêm phòng chưa đầy đủ. Bệnh có thể gây biến chứng tăng áp lực động mạch phổi, là một biến chứng nặng đe dọa tính mạng, thường gặp hơn ở trẻ nhỏ.

Đề tài cũng góp phần xác định các yếu tố tiên lượng bệnh ho gà nặng giúp các bác sỹ lâm sàng phát hiện sớm, tiên lượng tốt các ca bệnh nặng để có kế hoạch theo dõi và điều trị kịp thời nhằm cải thiện tỷ lệ tử vong. Ngoài ra, nghiên cứu này còn xác định tỷ lệ mang đột biến kháng Macrolide và tính đa hình gen của vi khuẩn *Bordetella pertussis* nên đã đóng góp cho dịch tễ học phân tử bệnh ho gà tại miền Bắc Việt Nam.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dày 130 trang gồm: Đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan 35 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 22 trang; Kết quả nghiên cứu 40 trang; Bàn luận: 28 trang; Kết luận 2 trang; Khuyến nghị 1 trang. Luận án có 46 hình, 30 bảng số liệu, 5 phụ lục. Có 134 tài liệu tham khảo, có 42% số tài liệu tham khảo trong thời gian 5 năm trở lại đây.

Chương 1:

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đại cương bệnh ho gà

1.1.1. Dịch tễ

Ho gà là một bệnh hô hấp ở người lây truyền mạnh qua đường giọt bắn, với tỷ lệ tấn công cao (attack rate) từ 70 đến 100% [31]. Miễn dịch tự nhiên hay miễn dịch sau tiêm vắc xin đều không có hiệu quả suốt đời, miễn dịch sau tiêm vắc xin có tác dụng mạnh trong khoảng 3 - 5 năm đầu.

1.1.2. Căn nguyên gây bệnh

Bordetella pertussis là nguyên nhân chính gây bệnh ho gà và là cầu trực khuẩn gram âm hiếu khí, không lên men, không sinh bào tử [35].

1.1.3. Cơ chế sinh lý bệnh học ho gà

B. pertussis xâm nhập vào biểu mô đường hô hấp của người thông qua các giọt bắn mang vi khuẩn, chúng bám vào các tế bào lông chuyên bởi các yếu tố gắn kết, không xâm nhập sâu vào niêm mạc và không vào máu. Tại chỗ bám, chúng tiết ra các yếu tố độc lực làm hoại tử biểu mô gây viêm cấp tính đường hô hấp và niêm mạc bị kích thích tăng tiết nhầy. Đường hô hấp bị tổn thương thường dẫn đến bội nhiễm các vi khuẩn khác.

1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán bệnh ho gà

1.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Bệnh ho kéo dài chia thành 3 giai đoạn: khởi phát, toàn phát (kịch phát) và lui bệnh, mỗi giai đoạn kéo dài khoảng 2 tuần:

- Thời kỳ khởi phát (giai đoạn viêm long): Kéo dài 3-14 ngày. Sốt nhẹ, phần lớn không sốt [30]. Các triệu chứng viêm long đường hô hấp: ho khan, hắt hơi, chảy mũi, dần dần chuyển thành ho cơn.

- Thời kỳ toàn phát (giai đoạn ho cơn): Kéo dài 1-2 tuần, xuất hiện những cơn ho gà điển hình, gồm 3 giai đoạn: ho, thở rít và khạc đờm.

Sau mỗi cơn ho, trẻ bơ phờ mệt mỏi, có thể nôn, vã mồ hôi, mạch nhanh, thở nhanh. Nghe phổi trong cơn ho có thể thấy một số ran phế quản.

- Thời kỳ lui bệnh: Kéo dài 2 - 4 tuần. Số cơn ho giảm dần, thời gian mỗi cơn ngắn lại, cường độ ho giảm, khạc đờm ít, sau đó hết hẳn.

1.2.2. Cận lâm sàng

Công thức máu: Tăng bạch cầu (15 - 100 G/l) do tăng số lượng bạch cầu Lympho.

Hình ảnh chụp X-quang ngực: có tổn thương thâm nhiễm quanh rốn phổi hoặc phù tổ chức kẽ (đôi khi có dạng cánh bướm) và có thể xẹp phổi.

Nuôi cấy vi khuẩn: độ đặc hiệu cao, độ nhạy không cao (không quá 60%) [45].

Sinh học phân tử: Xét nghiệm PCR cho kết quả dương tính cao hơn nuôi cấy.

Xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang trực tiếp (DFA) cả độ nhạy, độ đặc hiệu đều thấp nên phải hỗ trợ bởi nuôi cấy, PCR hoặc huyết thanh học.

Xét nghiệm huyết thanh sử dụng phản ứng miễn dịch enzyme (enzyme immunoassay - EIA) xác định các kháng thể kháng các thành phần của *B. pertussis*. Xét nghiệm có độ nhạy cao nhất với trẻ lớn, người lớn đã tiêm phòng xa (trên 3 năm) và triệu chứng ho kéo dài trên hai tuần.

1.2.3. Chẩn đoán

Theo đồng thuận ho gà toàn cầu 2011 (Global Pertussis Initiative – GPI 2011) chẩn đoán lâm sàng ca bệnh ho gà theo ba nhóm tuổi [52]:

- Trẻ 0 - < 4 tháng: ho, chảy mũi, không sốt hoặc sốt nhẹ kèm theo: thở rít, hoặc ngừng thở, hoặc nôn sau ho, hoặc tím tái, hoặc co giật, viêm phổi.

- Trẻ 4 tháng - < 10 tuổi: Ho cơn kịch phát kéo dài ≥ 7 ngày, không sốt hoặc sốt nhẹ kèm theo: thờ rít, hoặc ngừng thờ, hoặc nôn sau ho, co giật, xuất huyết kết mạc, viêm phổi.

- Trẻ ≥ 10 tuổi: Ho khan thành cơn kịch phát kéo dài ≥ 2 tuần, không sốt hoặc sốt nhẹ kèm theo: thờ rít, hoặc ngừng thờ, hoặc vã mồ hôi giữa các cơn ho, nôn sau ho, các triệu chứng nặng hơn vào ban đêm.

Chẩn đoán ca bệnh lâm sàng khi trẻ có một trong các tiêu chuẩn trên.

Đồng thuận GPI 2011 cũng khuyến cáo sử dụng các xét nghiệm vi sinh trong chẩn đoán bệnh ho gà [52]: PCR, nuôi cấy, xét nghiệm huyết thanh

1.2.4. Các yếu tố tiên lượng bệnh ho gà nặng

Tiêm phòng vắc xin: là yếu tố bảo vệ mắc bệnh ho gà nặng [63], [64].

Tuổi: trẻ nữ nhi, đặc biệt trẻ dưới 3 tháng tuổi có nguy cơ cao mắc bệnh nặng và tử vong [19], [64], [65].

Cân nặng lúc sinh: trẻ nhẹ cân có nguy cơ bệnh nặng hơn trẻ bình thường.

Một số yếu tố lâm sàng khác góp phần tiên lượng bệnh nặng: thời gian nằm viện kéo dài, sốt, tím tái, ran phổi, khó thở, bất thường chức năng gan [66].

Bạch cầu máu ngoại vi: có mối liên quan với tăng áp phổi, bệnh nặng và tử vong ở trẻ nhỏ [19], [64], [65].

1.3. Các đột biến kháng Macrolide và tính đa hình gen của *Bordetella pertussis*

Macrolide là kháng sinh đầu tay trong điều trị nhiễm khuẩn ho gà. Tuy nhiên, từ năm 1994 đã có ho gà kháng erythromycin [68]. Kể từ đó, các báo cáo về ho gà kháng Macrolide có xu hướng gia tăng cả về số lượng và tỷ lệ kháng. Tình trạng ho gà kháng các loại kháng sinh khác rất hạn chế, một báo cáo 35 trường hợp tại Pakistan năm 2016 hầu hết vi khuẩn ho gà có kháng Quinolone và 71,4% kháng với sulphamethoxazole về kiểu hình [72].

Có 3 cơ chế kháng Macrolide của các loại vi khuẩn [11], [74], [75]: (1) Biến đổi vị trí gắn của Macrolide trên ribosome 50S. (2) Giảm tính thấm của màng tế bào hoặc hoạt tính bơm đẩy (gen *mef*). (3) Bất hoạt thuốc. Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu cho thấy vi khuẩn *B. pertussis* kháng Macrolide do đột biến A2047G ở nhánh V của gen rRNA 23S (làm thay đổi cấu trúc vị trí gắn của Macrolide với ribosom 50S) [13], [15], [70], gây ra kháng cao và kháng chéo với các loại kháng sinh nhóm Macrolide.

Tại Việt Nam, năm 2019 không tìm thấy ho gà kháng kháng sinh tại khu vực phía nam [27], [28]. Năm 2020, Kamachi và cộng sự cho thấy tỷ lệ ho gà kháng Macrolide tại Việt Nam là 19% (10/53) [29].

Phương pháp phân tích số lần lặp lại song song nhiều locus khác nhau (Multiple-Locus Variable-Number Tandem Repeat (VNTR) Analysis: MLVA) là phương pháp đơn giản, có thể thực hiện được trên các mẫu bệnh phẩm trực tiếp và các chủng vi khuẩn phân lập. Bằng phương pháp

này Kurniawan (2010) đã phân tích 316 chủng ho gà phân lập từ 12 quốc gia trên 4 châu lục, xác định được 66 kiểu MLVA (MT) [85].

1.4. Điều trị bệnh ho gà

1.4.1. Nguyên tắc điều trị

- Cách ly và điều trị đặc hiệu sớm khi có triệu chứng nghi ngờ mắc ho gà
- Theo dõi, phát hiện sớm và xử trí biến chứng
- Đảm bảo dinh dưỡng nâng cao thể trạng

1.4.2. Điều trị đặc hiệu

Chỉ định khi nghi ngờ hoặc xác định mắc ho gà ở trẻ dưới 1 tuổi trong vòng 6 tuần, trẻ trên 1 tuổi trong vòng 3 tuần từ khi khởi phát ho [87].

Bệnh viện Nhi Trung ương và nhiều quốc gia đang sử dụng như sau:

Thuốc ưu tiên: Có thể sử dụng một trong các thuốc sau:

- Azithromycin: Trẻ < 6 tháng: 10mg/kg/ngày x 5 ngày. Trẻ > 6 tháng, người lớn: 10mg/kg (tối đa 500 mg) ngày đầu; 5 mg/kg (tối đa 250 mg) ngày 2 - 5

- Clarithromycin: Không khuyến cáo cho trẻ dưới 1 tháng tuổi. Liều 15 mg/kg/ngày (tối đa 1 g/ngày), chia 2 lần x 7 ngày

- Erythromycin: Không dùng cho trẻ dưới 1 tháng tuổi. Liều 40 - 50 mg/kg/ngày (tối đa 2 g/ngày), chia 4 lần x 14 ngày

Thuốc thay thế: Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX): Chống chỉ định cho trẻ < 2 tháng. Liều: TMP 8 mg/kg/ngày (tối đa TMP 320 mg/ngày), chia 2 lần x 14 ngày [57].

1.4.3. Điều trị triệu chứng

Thuốc giảm ho: kháng histamine, phenobarbital, opioid không có bằng chứng có lợi [92]. Corticosteroid không được khuyến cáo sử dụng.

Các chất kích thích β_2 – adrenergic, kháng thể đặc hiệu ho gà chưa thấy rõ hiệu quả lâm sàng. Nghiên cứu mới về các chất ức chế hoặc trung hòa độc tố ho gà, giúp kiểm soát triệu chứng và tiến triển bệnh ho gà [94].

1.4.4. Điều trị biến chứng

Điều trị suy hô hấp, điều trị tăng áp lực động mạch phổi theo hướng dẫn [57]. Các biện pháp điều trị khác: Oxy hóa màng ngoài cơ thể (ECMO), thay máu, lọc máu,... được chỉ định theo phụ lục 1 [57], [95].

1.4.5. Chăm sóc

Cho trẻ nghỉ ngơi trong phòng yên tĩnh, tránh bụi, khói thuốc lá,... Cho trẻ ăn nhiều bữa. Theo dõi sát trẻ, cung cấp oxy và máy hút khi cần.

1.4.6. Phòng bệnh

Dự phòng lây truyền và cách ly ca bệnh ngay khi nghi ngờ hoặc xác định mắc ho gà. Dự phòng sau phơi nhiễm bằng kháng sinh nhóm Macrolide cho tất cả những người phơi nhiễm. Dự phòng chủ động bằng vắc xin theo khuyến cáo tiêm phòng [113].

Chương 2

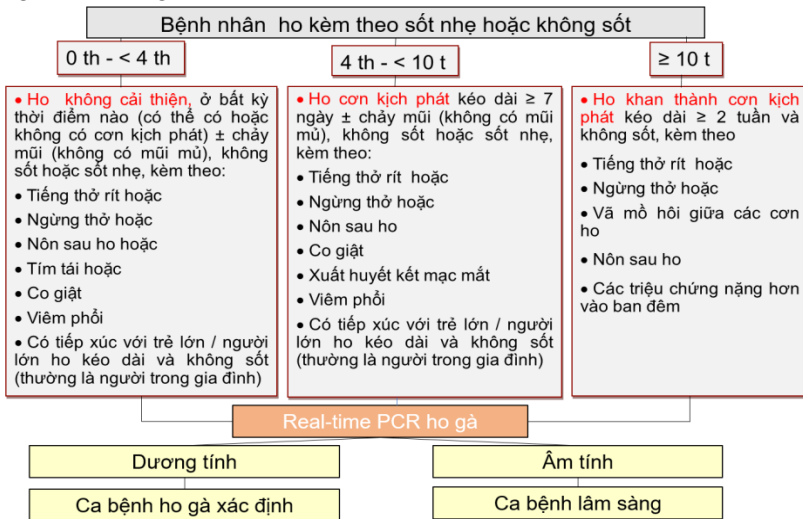
PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Mục tiêu 1

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

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhi dưới 16 tuổi được chẩn đoán xác định mắc ho gà điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian nghiên cứu. Toàn bộ trẻ mắc ho gà trong nghiên cứu này đều dưới 10 tuổi.

Tiêu chuẩn lựa chọn trường hợp bệnh: ca bệnh được chẩn đoán xác định mắc ho gà theo hướng dẫn của Bệnh viện Nhi Trung ương áp dụng Đồng thuận Ho gà toàn cầu năm 2011 (GPI 2011) theo sơ đồ 2.1 [52], [57].



Hình 2.1: Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ho gà theo GPI 2011 [52]

Tiêu chuẩn loại trừ: Người chăm sóc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu tiến hành tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2019 đến tháng 12/2020.

2.1.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu loạt ca bệnh.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả xác định một tỷ lệ [100]: $n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{1-p}{pe^2}$

Trong đó: n: Cỡ mẫu tối thiểu ước tính; Z: Hệ số tin cậy, với độ tin cậy 95% thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$; p: Tỷ lệ ước đoán của quần thể, $p = 0,747$ (tỷ lệ trẻ có tím tái trong nhóm mắc ho gà theo Trần Minh Điền (2015)) [19]; ε: Sai số tương đối cho phép, lấy $\varepsilon = 0,06$. Với các giá trị đã chọn, cỡ mẫu ước tính là 362. Cỡ mẫu thực tế chúng tôi thu thập được là 382 bệnh nhi.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, tất cả các bệnh nhi đủ tiêu chuẩn chẩn đoán ho gà theo hình 2.1.

2.1.3. Nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu: Xác định sự phân bố của các đặc điểm như tuổi, giới, thời gian nhập viện, địa dư, tiền sử tiêm chủng, ...
- Đặc điểm lâm sàng: Xác định sự phân bố các triệu chứng, biến chứng của bệnh, đặc điểm diễn biến của bệnh.
- Đặc điểm cận lâm sàng: Các chỉ số xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, chụp X-quang ngực, siêu âm tim...

2.2. Mục tiêu 2

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Mẫu bệnh phẩm dịch tỵ hầu hoặc dịch nội khí quản có kết quả xét nghiệm Real-time PCR ho gà dương tính được thực hiện xét nghiệm tìm đột biến A2047G và phân tích kiểu gen MLVA.

- Các trẻ có mẫu bệnh phẩm đủ tiêu chuẩn nghiên cứu như trên

Tiêu chuẩn loại trừ: Mẫu bệnh phẩm có kết quả của cả hai xét nghiệm tìm đột biến A2047G và xác định kiểu gen MLVA là không xác định.

Địa điểm nghiên cứu:

- Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Nhi Trung ương.
- + Các khoa lâm sàng có tiếp nhận điều trị bệnh nhân ho gà trong bệnh viện.
- + Khoa Sinh học phân tử các bệnh truyền nhiễm: thực hiện xét nghiệm Real-time PCR xác định vi khuẩn ho gà.
- Phòng xét nghiệm vi khuẩn Viện nghiên cứu các bệnh truyền nhiễm quốc gia Nhật Bản: thực hiện xét nghiệm tìm đột biến A2047G và xác định kiểu gen MLVA trên các mẫu bệnh phẩm thu nhận được.

Thời gian nghiên cứu: Số liệu nghiên cứu được thu thập trong 2 giai đoạn:

- Giai đoạn hồi cứu: Từ 1/1/2017 đến 31/12/2017 lấy 75 mẫu bệnh phẩm
- Giai đoạn tiến cứu: Từ 1/1/2019 đến 31/12/2020 lấy 61 mẫu bệnh phẩm

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả có phân tích loạt ca bệnh

Cỡ mẫu nghiên cứu: Tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả xác định một tỷ lệ [100]: $n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{1-p}{p\varepsilon^2}$

Trong đó: n: Cỡ mẫu tối thiểu ước tính; Z: Hệ số tin cậy, với độ tin cậy 95% thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$; p: Tỷ lệ ước đoán của quần thể, $p = 0,491$ (tỷ lệ đột biến A2047G trong số chủng *B. pertussis* theo Lin Xiao Juan 2021 [71]); ε : Sai số tương đối cho phép, lấy $\varepsilon = 0,18$. Vậy cỡ mẫu ước tính là 123. Cỡ mẫu thực tế chúng tôi thu thập được là 136 mẫu bệnh phẩm.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn ngẫu nhiên các mẫu bệnh phẩm dịch

ty hầu hoặc dịch nội khí quản có kết quả xét nghiệm real-time PCR *B. pertussis* dương tính trong các năm 2017, 2019, 2020.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

- Xác định đột biến A2047G kháng Macrolide, tính tỷ lệ vi khuẩn mang đột biến này. Đánh giá tình trạng bệnh nặng, các biện pháp điều trị và kết quả điều trị giữa hai nhóm trẻ nhiễm vi khuẩn mang đột biến kháng thuốc và nhóm không mang đột biến kháng thuốc.

- Xác định kiểu gen MLVA của vi khuẩn *B. pertussis* trong các mẫu bệnh phẩm tham gia nghiên cứu, phân tích sự khác biệt và liên quan giữa các kiểu gen, từ đó xem xét xu hướng thay đổi của các chủng vi khuẩn.

2.3. Mục tiêu 3

2.3.1. Đối tượng nghiên cứu

Toàn bộ bệnh nhi tham gia nghiên cứu ở mục tiêu 1.

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu tiến hành tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Thời gian nghiên cứu: từ 1/1/2019 đến 31/12/2020.

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu có phân tích loạt ca bệnh

Cỡ mẫu nghiên cứu: Toàn bộ 382 bệnh nhi tham gia nghiên cứu trong mục tiêu 1 được đưa vào phân tích theo mục tiêu 3.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, toàn bộ ca bệnh đủ tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu

2.3.3. Nội dung nghiên cứu

- Xác định tỷ lệ bệnh nặng: Xác định các ca bệnh nặng trong số các ca mắc ho gà nhập viện. Tính tỷ lệ % ca bệnh nặng trong mẫu nghiên cứu.

- Xác định một số yếu tố tiên lượng bệnh ho gà nặng: xác định mối liên quan giữa một số yếu tố sinh lý, lâm sàng, cận lâm sàng liên quan với tình trạng bệnh ho gà nặng.

- Xác định tỷ lệ sử dụng các biện pháp can thiệp, các loại thuốc trong điều trị ho gà ở trẻ em. Nhận xét kết quả điều trị bệnh ho gà ở trẻ em.

2.4. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Kỹ thuật Real-time PCR xác định *B. pertussis*. Kỹ thuật Real-time PCR vòng kép (duplex Cycleave Real-Time PCR) xác định đột biến A2047G. Kỹ thuật phân tích số lần lặp đối xứng nhiều cấu trúc gen (MLVA).

2.5. Cách xử lý và phân tích số liệu

- Các biến số được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu (phụ lục 3)

- Số liệu sau khi thu thập được phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được sự đồng ý của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y

sinh của Bệnh viện Nhi Trung ương số VNCH-RICH-2019-60 ngày 31 tháng 10 năm 2019, Viện Sốt rét – Ký sinh trùng và Côn trùng Trung ương.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, có 382 bệnh nhi mắc ho gà điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhi mắc ho gà

3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

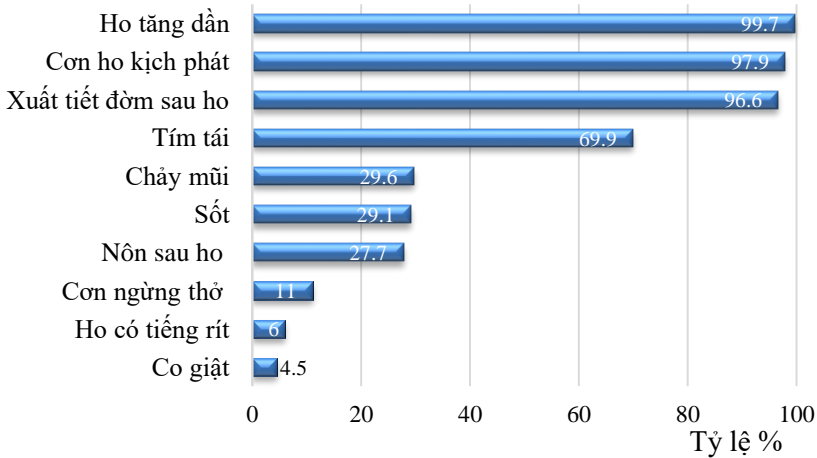
Bảng 3.1: Một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu (n = 382)

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %	p
Tuổi (tháng)	Trung vị	2,5		
	Min	0,6 (19 ngày)		
	Max	116 (9 tuổi 8 tháng)		
	Mode	1,4		
	< 4 tháng	289	75,7	< 0,001
	≥ 4 tháng	93	24,3	
Giới	Nam	211	55,2	0,046
	Nữ	171	44,8	
Phoi nhiễm	Không phoi nhiễm	346	90,6	
	Nghỉ ngơi phoi nhiễm	23	6,0	
	Phoi nhiễm	13	3,4	
Tiêm chủng	Chưa đủ tuổi tiêm chủng	163	42,7	
	Không tiêm chủng	165	43,2	
	Có tiêm chủng	54	14,1	

Tuổi trung vị của nhóm nghiên cứu là 2,5 tháng, bệnh nhi nhỏ nhất là 19 ngày tuổi, lớn nhất là 116 tháng (9 tuổi 8 tháng). Nhóm trẻ < 4 tháng chiếm 75,7% (289/382) cao hơn nhóm ≥ 4 tháng là 24,3% (93/382), $p < 0,01$.

Tỷ lệ trẻ nam mắc bệnh ho gà cao hơn trẻ nữ với tỷ lệ nam/nữ = 55,2/44,8 ≈ 1,23/1, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng



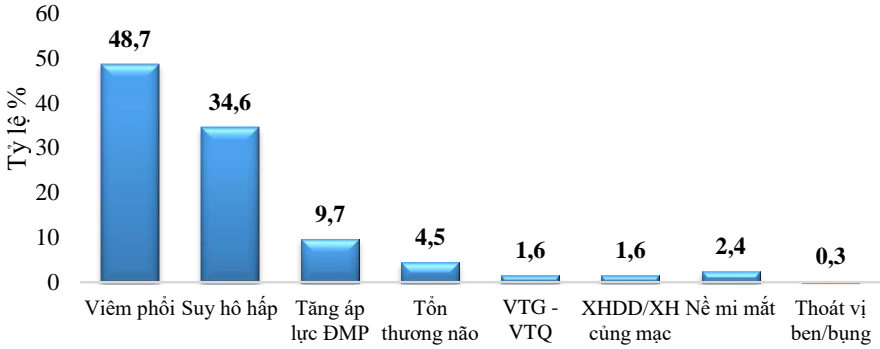
Hình 3.6: Các triệu chứng cơ năng thường gặp ($n = 382$)

Các triệu chứng ho gà thường gặp nhất là ho tăng dần, con ho kịch phát, xuất tiết đờm sau cơn ho gặp ở hầu hết các trường hợp bệnh; các cơn ho nặng có tím tái gặp ở 69,9% trường hợp.

Bảng 3.3: Các triệu chứng bệnh theo nhóm tuổi ($n = 382$)

Triệu chứng	< 4 tháng ($n_1 = 289$)		≥ 4 tháng ($n_2 = 93$)		p
	Số lượng	%	Số lượng	%	
Ho cơn kịch phát	284	98,3	90	96,8	0,38
Xuất tiết đờm sau ho	281	97,2	88	94,6	0,3
Tím tái	215	74,4	52	55,9	0,001
Chảy mũi	71	24,6	42	45,2	< 0,001
Sốt	70	24,2	41	44,1	< 0,001
Nôn sau ho	78	27,0	28	30,1	0,5
Con ngừng thở	41	14,2	1	1,1	< 0,001
Ho có tiếng rít	13	4,5	10	10,8	0,027
Co giật	14	4,8	3	3,2	0,7

Các triệu chứng tím tái, con ngừng thở gặp ở nhóm trẻ nhỏ < 4 tháng cao hơn nhóm trẻ lớn ≥ 4 tháng, ngược lại nhóm trẻ lớn thường sốt, chảy mũi và ho có tiếng rít nhiều hơn nhóm trẻ nhỏ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.



Hình 3.8: Một số biểu chứng của bệnh ho gà (n = 382)

Bảng 3.4: Một số biểu chứng thường gặp theo nhóm tuổi (n = 382)

Biểu chứng	< 4 tháng (n = 289)		≥ 4 tháng (n = 93)		P
	Số lượng	%	Số lượng	%	
Viêm phổi	150	51,9	36	38,7	0,038
Suy hô hấp	110	38,1	22	23,7	0,011
Tăng áp lực ĐMP	32	11,1	5	5,4	0,1
Tồn thương não	15	5,2	2	2,2	0,2

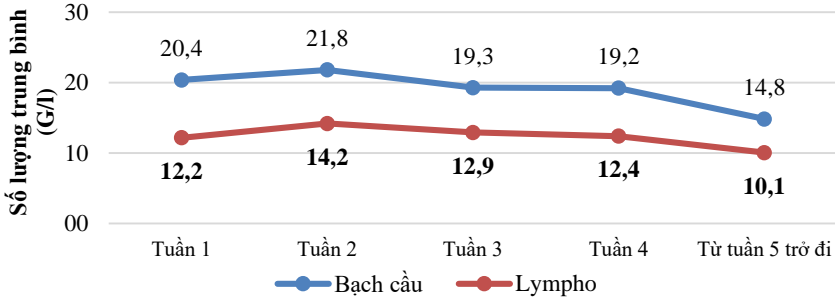
Các biểu chứng thường gặp nhất là: viêm phổi, suy hô hấp (lần lượt là 48,7%; 34,6%), các biểu chứng nặng như tăng áp lực động mạch phổi, tổn thương não ít gặp hơn (tương ứng là 9,7% và 4,5%). Biểu chứng viêm phổi, suy hô hấp ở trẻ < 4 tháng cao hơn so với trẻ ≥ 4 tháng (p < 0,05).

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.6: Số lượng bạch cầu toàn phần và bạch cầu Lympho trong máu ngoại vi (n = 382)

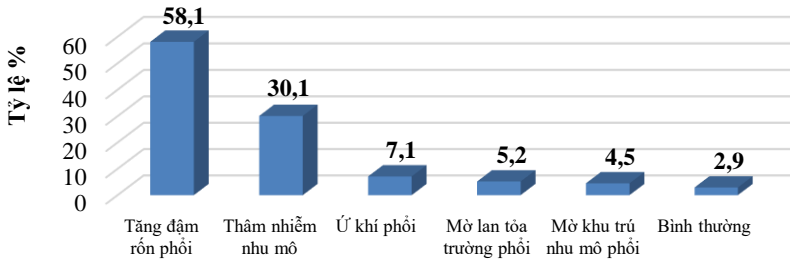
Chỉ số	Bạch cầu toàn phần		Bạch cầu Lympho	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Trung bình ($\bar{x} \pm SD$) (G/l)	20,7 ± 13,9		13,2 ± 8,1	
≤ 10 (G/l)	55	14,4	167	43,7
>10 - 20 (G/l)	193	50,5	157	41,1
> 20 - 30 (G/l)	74	19,4	38	9,9
> 30 - 50 (G/l)	44	11,5	19	5,0
> 50 (G/l)	16	4,2	1	0,3

Có 35,1% trẻ mắc ho gà có tăng bạch cầu máu ≥ 20 G/l, và 56,3% trẻ có tăng Lympho trên 10 G/l, trong đó chủ yếu là tăng Lympho từ 10 - 20 G/l (41,1%).



Hình 3.9: Giá trị trung bình bạch cầu toàn phần và bạch cầu Lympho trong máu ngoại vi theo thời gian (n = 382)

Số lượng bạch cầu toàn phần và bạch cầu Lympho tăng dần từ cuối tuần thứ nhất, tăng lên cao nhất ở tuần thứ 2 (tương ứng là 21,8 và 14,2 G/l), từ tuần thứ 3 số lượng bạch cầu toàn phần và bạch cầu Lympho giảm dần.



Hình 3.11: Hình ảnh tổn thương phổi trên phim X-quang ngực (n = 382)

Hình ảnh tổn thương phổi trên phim X-quang ngực của trẻ mắc ho gà chủ yếu là hình ảnh tăng đậm các nhánh phế quản vùng rốn phổi hai bên chiếm 58,1% (222/382), tổn thương thâm nhiễm nhu mô phổi, ứ khí phổi ít gặp hơn.

Bảng 3.11: Tình trạng bội nhiễm căn nguyên vi sinh khác (n = 382)

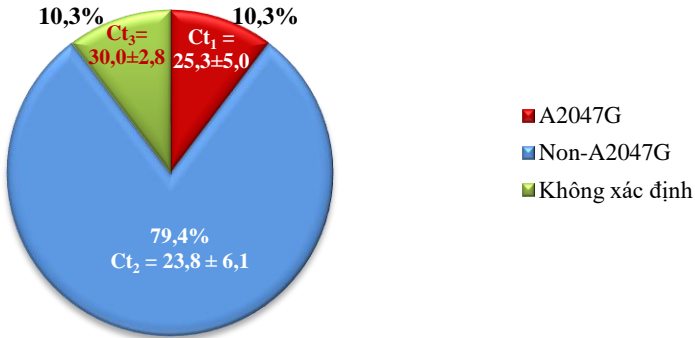
Tình trạng bội nhiễm	Căn nguyên	Số lượng (%)	Tổng số (%)
Bội nhiễm	Vi rút	63 (70,0)	90 (23,6)
	Vi khuẩn	36 (40,0)	
	Nấm	1 (1,1)	
	Ký sinh trùng	1 (1,1)	
Không bội nhiễm			292 (76,4)
Tổng số			382 (100)

Có 23,6% (90/382) số trẻ mắc ho gà có bội nhiễm các căn nguyên vi sinh khác, trong đó bội nhiễm vi rút 70,0% (63/90), vi khuẩn 40,0% (36/90). Đặc biệt, có 17,8% (16/90) số trẻ bội nhiễm ít nhất 2 căn nguyên vi sinh.

3.2. Tỷ lệ vi khuẩn *Bordetella pertussis* mang đột biến kháng Macrolide và tính đa hình của vi khuẩn

Phân tích 136 mẫu có Real-time PCR ho gà dương tính thu được kết quả:

3.2.1. Tỷ lệ vi khuẩn *B. pertussis* mang đột biến A2047G kháng Macrolide

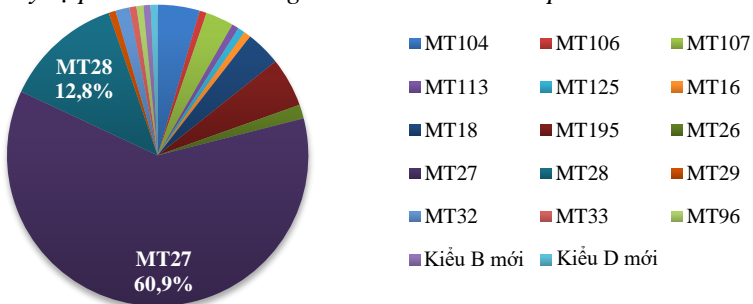


Hình 3.13: Tỷ lệ vi khuẩn ho gà mang gen kháng Macrolide (A2047G)

Trong 136 mẫu gửi đến phòng xét nghiệm phân tích gen đột biến kháng Macrolide, có 14 mẫu (10,3%) không xác định được kết quả, 122 mẫu thu được kết quả. Trong đó, có 14 mẫu xác định được đột biến A2047G kháng Macrolide, chiếm tỷ lệ 10,3% (14/136). Như vậy, trong nhóm mẫu xác định được kết quả, tỷ lệ mẫu có vi khuẩn đột biến kháng Macrolide là 11,5% (14/122).

3.2.2. Tính đa hình gen của vi khuẩn *Bordetella pertussis*

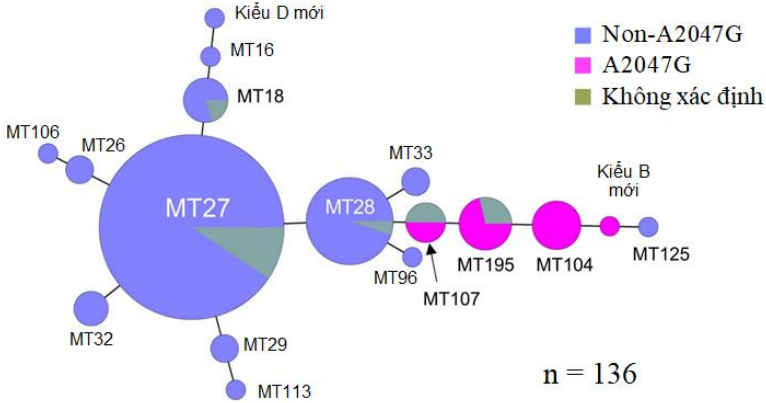
3.2.2.1. Tỷ lệ phân bố các chủng vi khuẩn *Bordetella pertussis*



Hình 3.15: Tỷ lệ MLVA của các chủng vi khuẩn *B. pertussis* ($n = 133$)

Trong 136 mẫu gửi đến phòng xét nghiệm phân tích MLVA chúng tôi xác định có 17 kiểu gen MLVA của 133 mẫu *B. pertussis* (97,8%), 3 mẫu còn lại không xác định được kiểu gen MLVA (MT). Kiểu gen MT27 chiếm đa số 60,9% (81/133) trong các chủng ho gà tìm thấy tại Việt Nam, tiếp theo là MT28 chiếm 12,8% (17/133).

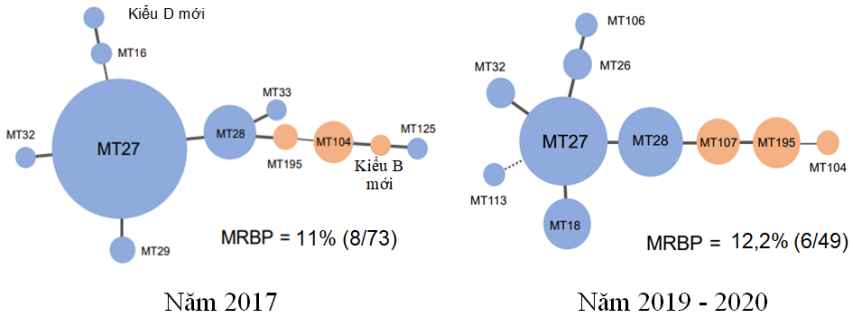
3.2.2.2. Phân bố các kiểu gen MLVA của vi khuẩn *Bordetella pertussis* và đột biến A2047G kháng Macrolide



Hình 3.16: Phân bố các kiểu gen MLVA của vi khuẩn *B. pertussis* (Mô hình cây phân bố với diện tích các hình tròn tương ứng với tần suất các kiểu gen, các đường nối thể hiện các mối liên hệ về mặt di truyền)

Có 4 kiểu gen MLVA là: MT195, MT104, MT107 và kiểu B mới mang đột biến A2047G kháng Macrolide.

3.2.2.3. Tỷ lệ vi khuẩn *B. pertussis* có đột biến kháng Macrolide theo thời gian

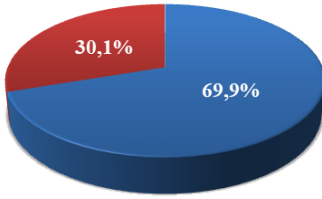


Hình 3.17. Tỷ lệ phân bố các kiểu gen MLVA của *B. pertussis* theo thời gian

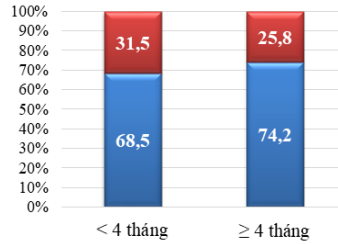
Tỷ lệ vi khuẩn mang gen đột biến kháng Macrolide có xu hướng tăng nhẹ từ 11% năm 2017 lên 12,2% năm 2019 - 2020.

3.3. Một số yếu tố tiên lượng bệnh ho gà nặng và kết quả điều trị

3.3.1. Tỷ lệ bệnh nặng



■ Bệnh không nặng ■ Bệnh nặng



■ Bệnh không nặng ■ Bệnh nặng

Hình 3.18: Tỷ lệ bệnh nặng

Hình 3.19: Tỷ lệ bệnh nặng theo nhóm tuổi

Tỷ lệ trẻ ho gà nặng chiếm 30,1% (115/382), tỷ lệ bệnh nặng ở nhóm trẻ dưới 4 tháng là 31,5% (91/289), ở nhóm ≥ 4 tháng là 25,8% (24/93).

3.3.2. Một số yếu tố tiên lượng bệnh ho gà nặng

3.3.2.1. Một số đặc điểm sinh lý của trẻ

Bảng 3.17: Sự liên quan giữa đặc điểm sinh lý với tình trạng bệnh nặng

Đặc điểm	Bệnh nặng ($n_1=115$)		Bệnh không nặng ($n_2=267$)		p	OR: 95% CI
	Số lượng	%	Số lượng	%		
Sinh non	13	11,3	13	4,9	0,026	2,5: 1,1-5,6
Suy dinh dưỡng	8	7,0	3	1,1	0,004	6,6: 1,7-25,3
Bệnh lý nền	16	13,9	15	5,6	0,008	2,7: 1,3-5,7
Không tiêm vắc xin ho gà	108	93,9	220	82,4	0,005	3,3: 1,4-7,5

Một số đặc điểm trẻ sinh non, suy dinh dưỡng, có bệnh lý nền, không tiêm phòng ho gà có liên quan với tình trạng bệnh nặng ($p < 0,05$).

3.3.2.2. Các triệu chứng lâm sàng và biến chứng

Bảng 3.18: Liên quan giữa một số triệu chứng, biến chứng với bệnh nặng

Triệu chứng, biến chứng	Bệnh nặng ($n_1=115$)		Bệnh không nặng ($n_2=267$)		p	OR: 95% CI
	SL*	%	SL*	%		
Sốt	50	43,5	61	22,8	$< 0,01$	2,6: 1,6 – 4,1
Thở rít	7	6,1	16	6,0	0,9	-
Tím tái	110	95,7	157	58,8	$< 0,01$	15,4: 6,1-39,0
Ngừng thở	29	27,8	13	4,9	$< 0,01$	6,6: 3,3 – 13,2
Cơ giật	15	13,0	2	0,7	$< 0,01$	19,9: 4,5 – 88,5
Viêm phổi	107	93,0	79	29,6	$< 0,01$	31,8: 14,8 – 68,4
TAĐMP**	30	26,1	7	2,6	$< 0,01$	13,1: 5,6 – 30,9

SL*: Số lượng, TAĐMP**: Tăng áp động mạch phổi

Các triệu chứng sốt, tím tái, ngừng thở, co giật và các biến chứng viêm phổi, tăng áp lực động mạch phổi có liên quan đến tăng nguy cơ bệnh ho gà nặng với $p < 0,05$.

3.3.2.3. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Bảng 3.20: Công thức máu và một số chỉ số liên quan đến tình trạng nặng

Chỉ số	Bệnh nặng ($n_1=115$)		Bệnh không nặng ($n_2 = 267$)		p
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
BC ^a (G/l)	28,6	19,1	17,1	8,9	< 0,001
Lym ^b (G/l)	16,3	9,9	11,9	6,9	< 0,001
BCTT ^c (G/l)	8,4	7,7	3,4	2,7	< 0,001
PLT ^d (G/l)	507,9	181,0	457,4	153,2	0,006
CRP (mg/l)	13,4	30,3	2,5	9,1	< 0,001
Ct (chu kỳ)	23,8	6,2	26,1	5,9	0,001

BC^a: Bạch cầu, Lym^b: Lympho, BCTT^c: Bạch cầu trung tính, PLT^d: Tiểu cầu

Số lượng trung bình bạch cầu toàn phần, bạch cầu Lympho, bạch cầu trung tính, tiểu cầu và CRP ở nhóm trẻ bệnh nặng lần lượt cao hơn trung bình của các chỉ số này ở nhóm trẻ bệnh không nặng ($p < 0,05$).

3.3.2.4. Tình trạng bội nhiễm các căn nguyên vi sinh khác

Bảng 3.23: Tình trạng bội nhiễm các căn nguyên khác liên quan đến mức độ bệnh nặng

	Bội nhiễm	Không bội nhiễm	p	OR: 95% CI
Bệnh nặng ($n_1=115$)	50 (43,5%)	65 (56,5%)	< 0,001	4,4: 2,7-7,2
Bệnh không nặng ($n_2=267$)	40 (15,0%)	227 (85,0%)		

Tỷ lệ trẻ mắc ho gà có bội nhiễm trong nhóm bệnh nặng là 43,5% (50/115) cao hơn tỷ lệ này ở nhóm trẻ bệnh không nặng 15% (40/267), $p < 0,01$.

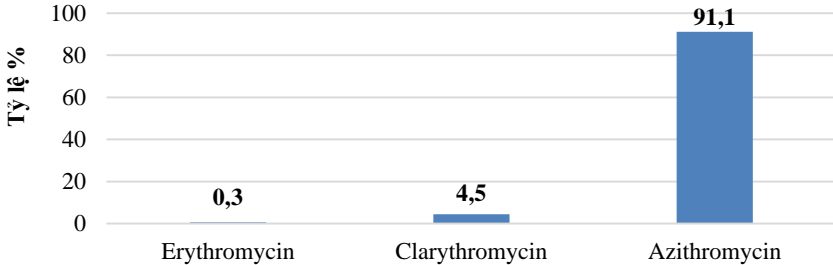
3.3.2.5. Xác định các yếu tố tiên lượng bệnh qua phân tích hồi quy đa biến

Bảng 3.24: Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố tiên lượng nặng

Yếu tố liên quan	B	p	OR: 95% CI
Tuổi (tháng)	0,003	0,88	-
Thời gian khởi phát ≤ 5 ngày	0,742	0,024	2,10: 1,10 - 4,00
Sốt	0,91	0,017	2,40: 1,17 - 4,93
Tím tái	2,61	< 0,001	13,54: 4,22 - 43,49
Viêm phổi	2,67	< 0,001	14,49: 6,27 - 33,47
Tăng áp lực ĐMP	1,62	0,015	5,07: 1,37 - 18,78
Bạch cầu/10	0,37	0,009	1,45: 1,10 - 1,91
Ct/(-5)	0,28	0,048	1,32: 1,01 - 1,76
Bội nhiễm	1,19	0,001	3,29: 1,58 - 6,83

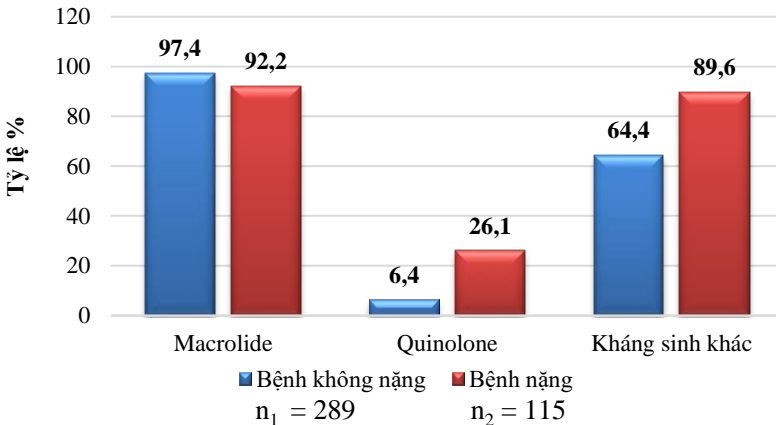
Phân tích hồi quy đa biến xác định được một số yếu tố tiên lượng nặng với OR, 95% CI như sau: Thời gian khởi phát bệnh ngắn ≤ 5 ngày thì nguy cơ bệnh nặng tăng 2,10 lần (95% CI: 1,10 - 4,00 lần). Sốt: [2,40: 1,17 - 4,93]; Tím tái: [13,54: 4,22 - 43,49]; Viêm phổi: [14,49: 6,27 - 33,47]; Tăng áp lực ĐMP: [5,07: 1,37 - 18,78]; Bạch cầu máu tăng 10 G/l: [1,45: 1,10 - 1,91]; Chỉ số Ct giảm 5 chu kỳ: [1,32: 1,01 - 1,76]; Tình trạng bội nhiễm: [3,29: 1,58 - 6,83].

3.3.3. Các kháng sinh điều trị tại bệnh viện



Hình 3.24: Tỷ lệ sử dụng các kháng sinh nhóm Macrolide (n = 382)

Có 95,5% (365/382) trẻ mắc ho gà được chỉ định sử dụng kháng sinh nhóm Macrolide, trong đó 91,1% (348/382) sử dụng kháng sinh azithromycin

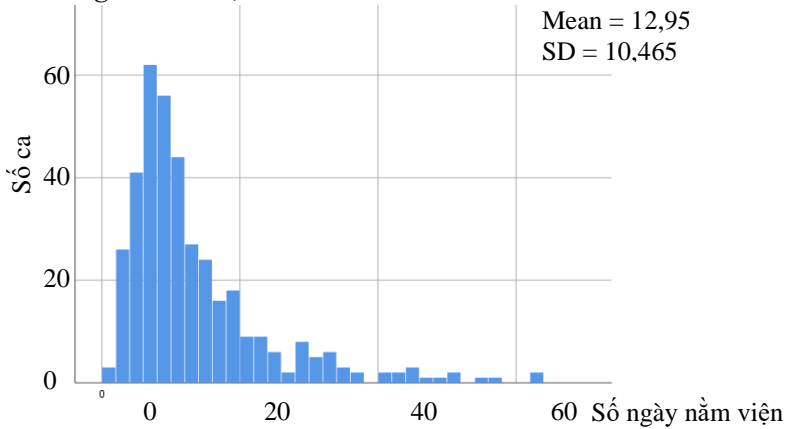


Hình 3.26: Tỷ lệ sử dụng kháng sinh theo mức độ bệnh nặng

Trẻ bị bệnh nặng sử dụng kháng sinh nhóm Macrolide (92,2%) thấp hơn, nhưng sử dụng kháng sinh nhóm Quinolone (26,1%) và các kháng sinh khác (89,6%) cao hơn nhóm bệnh không nặng (lần lượt là 97,4%; 6,4% và 64,4%), các khác biệt này có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

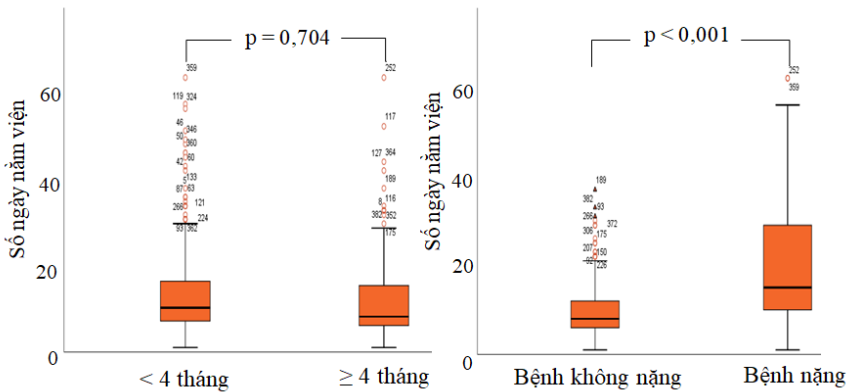
3.3.4. Kết quả điều trị

3.3.4.2. Thời gian điều trị



Hình 3.29: Thời gian nằm viện ($n = 382$)

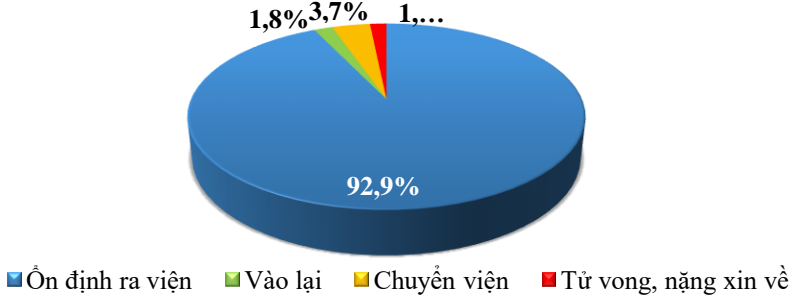
Thời gian nằm viện trung bình là $\bar{x} \pm SD = 13,0 \pm 10,47$ (ngày), trung vị là 10 ngày (ngắn nhất 1 ngày, dài nhất là 62 ngày), chỉ có 8,6% (33/382) số trẻ nằm viện trong vòng 1 tuần.



Hình 3.30: Thời gian nằm viện theo nhóm tuổi và tình trạng bệnh ($n = 382$)

Thời gian nằm viện ở các nhóm tuổi không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Thời gian nằm viện của nhóm trẻ bệnh nặng trung vị là 15 ngày cao gần gấp đôi trung vị thời gian nằm viện của nhóm trẻ bệnh không nặng là 8 ngày ($p < 0,01$).

3.3.4.3. Tình trạng ra viện của bệnh nhân ho gà



Hình 3.31: Tình trạng ra viện của bệnh nhân ho gà (n = 382)

92,9% (355/382) trẻ mắc ho gà được điều trị khỏi và ra viện ổn định, một số ít (1,8%) trẻ phải vào viện lại. Có 1,6% (6/382) trẻ ho gà tử vong.

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhi mắc ho gà điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2019 - 2020

4.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi của nhóm nghiên cứu phân bố từ 0 - < 10 tuổi, trong đó tuổi trung vị là 2,5 tháng tuổi, nhóm dưới 4 tháng tuổi chiếm 75,7% (289/382). Nhiều nghiên cứu khác cũng có nhận định tương tự [21], [106], [107]. Nhóm tuổi này là khoảng trống miễn dịch trong quần thể với nhóm trẻ dưới 2 tháng chưa đến tuổi tiêm phòng và từ 2 tháng trẻ bắt đầu được tiêm mũi vắc xin cơ bản đầu tiên chưa đủ khả năng miễn dịch bảo vệ, trong khi đó miễn dịch của mẹ với bệnh ho gà thường thấp không đủ giúp trẻ phòng được bệnh này trong giai đoạn đầu đời [108]. Trẻ nam mắc bệnh cao hơn trẻ nữ với tỷ lệ 1,23/1. Điều này có thể do tuổi mắc bệnh chủ yếu là dưới 1 tuổi, ở nhóm tuổi này trong quần thể tỷ lệ trẻ trai thường cao hơn trẻ gái [117].

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh ho gà

Các triệu chứng ho tăng dần (99,7%), ho cơn kịch phát (97,9%), xuất tiết đờm trắng dính sau cơn ho (96,6%) là những triệu chứng thường gặp nhất, có thể thấy ở hầu hết trẻ mắc ho gà. Triệu chứng tím tái gặp ở 69,9% trường hợp. Các triệu chứng chảy mũi, sốt, nôn sau ho gặp lần lượt là 29,6%, 29,1%, 27,7%. Ngoài ra, những triệu chứng khác ít gặp như cơn ngừng thở (11,0%), thở rít (6,0%), co giật (4,5%). Biến chứng hay gặp nhất là viêm phổi, suy hô hấp (tương ứng là 48,7%, 34,6%), biến chứng tăng áp lực động mạch phổi, tổn thương não ít gặp hơn (lần lượt là 9,7% và 4,5%).

Trẻ lớn ≥ 4 tháng hay gặp các triệu chứng chảy mũi, sốt, ho có tiếng rít (lần lượt là 45,2%; 44,1%; 10,8%) hơn so với nhóm trẻ nhỏ < 4 tháng (tương ứng là 24,6%; 24,2%; 4,5%), ngược lại trẻ nhỏ hay gặp các triệu chứng tím tái, cơn ngừng thở hơn (tương ứng là 74,4%; 14,2% so với 55,9%; 1,1%). Ngoài ra, trẻ < 4 tháng gặp biến chứng viêm phổi, suy hô hấp cao hơn (tương ứng là 51,9%, 38,1% so với 38,7%, 23,7%) ($p < 0,05$). Các biến chứng tăng áp lực động mạch phổi, tổn thương não đều gặp ở trẻ nhỏ dưới 4 tháng (lần lượt là 11,1%, 5,2%) cao hơn trẻ ≥ 4 tháng (tương ứng là 5,4%, 2,2%), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Trẻ mắc ho gà có số lượng bạch cầu toàn phần và bạch cầu Lympho trung bình lần lượt là $20,7 \pm 13,9$ G/l và $13,2 \pm 8,1$ G/l, tỷ lệ trẻ có bạch cầu toàn phần máu ngoại vi tăng trên 20 G/l chiếm 35,1%, trong đó bạch cầu toàn phần tăng trên 50 G/l chỉ chiếm 4,2%. Tỷ lệ trẻ ho gà có tăng bạch cầu Lympho trên 10 G/l chiếm 56,3%, trong đó Lympho chủ yếu tăng từ 10 - 20 G/l (chiếm 41,1%). Số lượng bạch cầu toàn phần và bạch cầu Lympho tăng dần từ cuối tuần thứ nhất, tăng cao nhất ở tuần thứ hai sau đó giảm dần từ tuần thứ 3.

Hình ảnh tổn thương phổi thường gặp nhất trên phim chụp X-quang ngực là hình ảnh tăng đậm các nhánh phế quản vùng rốn phổi hai bên (chiếm 58,1%). Hình ảnh này phù hợp với tổn thương trong cơ chế bệnh sinh của ho gà, là các dạng tổn thương viêm, hoại tử niêm mạc đường thở do độc tố ho gà, y văn cũng mô tả hình ảnh trên phim X-quang ngực là hình ảnh tổn thương vùng cạnh tim hai bên [30].

Trong nghiên cứu này, 23,6% (90/382) trẻ có bội nhiễm các căn nguyên vi sinh khác, trong đó phần lớn là bội nhiễm vi rút 70,0%, bội nhiễm vi khuẩn là 40%.

4.2. Tỷ lệ mang đột biến kháng Macrolide và tính đa hình gen của vi khuẩn *Bordetella pertussis*

4.2.1. Tỷ lệ vi khuẩn *Bordetella pertussis* mang đột biến kháng Macrolide

Nghiên cứu của chúng tôi đã tìm thấy 14 mẫu DNA có mang đột biến A2047G trên gen rRNA 23S kháng Macrolide trong tổng số 122 mẫu DNA vi khuẩn *Bordetella pertussis*, chiếm tỷ lệ 11,5%. Mặc dù cho đến nay các hướng dẫn điều trị đều khuyến cáo kháng sinh hàng đầu trong điều trị ho gà là các kháng sinh nhóm Macrolide [30]. Tuy nhiên, từ năm 1994 đến nay đã có nhiều báo cáo về *B. pertussis* kháng erythromycin tại nhiều quốc gia trên thế giới [12], [68], [80], trong đó tỷ lệ cao nhất được ghi nhận tại Trung Quốc [11], chúng đều mang đột biến A2047G ở nhánh V của gen 23S rRNA [11], [12] gây ra kháng cao Macrolide với MIC > 256 $\mu\text{g/ml}$ [69]. Tại Việt Nam năm 2020 báo cáo tại miền nam Việt Nam năm 2015 - 2017 không có ho gà kháng kháng sinh [27]. Cuối năm 2020, lần

đầu tiên Kamachi và cộng sự báo cáo tỷ lệ vi khuẩn ho gà mang đột biến A2047G kháng Macrolide tại Việt Nam là 19% (10/53) [29]. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của Kamachi cho thấy, Việt Nam cũng xuất hiện vi khuẩn ho gà kháng Macrolide và tất cả các trường hợp này đều mang đột biến A2047G tại nhánh V của gen 23S rRNA. Như vậy, việc sử dụng tham số ước đoán $p = 49,1\%$ trong tính toán cỡ mẫu cho mục tiêu xác định tỷ lệ mang đột biến kháng Macrolide của vi khuẩn *B. pertussis* chênh lệch nhiều so với kết quả p xác định được (11,5%). Vì vậy, cần có thêm những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn, tiến hành trên quy mô rộng để có được đánh giá chính xác hơn về tỷ lệ này tại Việt Nam.

4.2.2. Tính đa hình gen của vi khuẩn *Bordetella pertussis*

Trong nghiên cứu này, bằng phương pháp phân tích vùng lặp đôi xứng của nhiều locus (MLVA) chúng tôi đã xác định được 17 kiểu gen MLVA của vi khuẩn *B. pertussis* tại Việt Nam là: MT16, MT18, MT26, MT27, MT28, MT29, MT32, MT33, MT96, MT104, MT106, MT107, MT113, MT125, MT195 và kiểu B mới, D mới. Trong đó, hai kiểu gen MLVA thường gặp nhất là MT27 (59,6%) và MT28 (12,5%). Các chủng *B. pertussis* mang đột biến A2047G kháng Macrolide (MRBP) có kiểu gen MLVA là MT195, MT104, MT107 và kiểu B mới. Kamachi và cộng sự năm 2020 báo cáo nghiên cứu về ho gà tại Việt Nam giai đoạn 2016-2017 xác định có 8 kiểu gen MLVA của vi khuẩn *B. pertussis* [29]; trong đó có 3 kiểu gen MLVA mang đột biến A2047G là MT104, kiểu gen A mới và B mới [29]. Như vậy, kiểu gen MLVA của các chủng vi khuẩn *B. pertussis* tại Việt Nam trong giai đoạn 2017-2020 đa dạng hơn so với giai đoạn 2016 - 2017, đặc biệt xu hướng gia tăng số kiểu gen MLVA của ho gà kháng Macrolide từ một kiểu gen MLVA là MT104 trong giai đoạn 2016 - 2017 [29] tăng lên hai kiểu gen MLVA là MT104, MT195 năm 2017 và ba kiểu gen MT104, MT195, MT107 năm 2019 - 2020 (trong đó chủng MT104 có xu hướng giảm dần, ngược lại chủng MT195, MT107 xu hướng tăng dần) và trong giai đoạn 2017-2020 chúng tôi có tìm thấy một trường hợp kiểu gen B mới tương tự kết quả nghiên cứu của Kamachi, kiểu gen B mới này có liên quan gần với kiểu gen MT104 (chỉ khác MT104 ở 1 đoạn của 1 trong 6 cấu trúc lặp VNTR) và theo nhóm tác giả này giả thiết rằng chủng ho gà kháng Macrolide MT104 có thể được du nhập từ Trung Quốc vào Việt Nam trước năm 2016, sau đó đột biến thành kiểu gen B mới [29].

4.3. Một số yếu tố tiên lượng bệnh ho gà nặng và kết quả điều trị

4.3.1. Tỷ lệ bệnh nặng

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ trẻ mắc ho gà nặng chiếm 30,1%, trong đó tỷ lệ bệnh nặng ở nhóm trẻ < 4 tháng và nhóm ≥ 4 tháng lần lượt là 31,5% và 25,8%.

4.3.2. Một số yếu tố tiên lượng bệnh nặng

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy tình trạng trẻ sinh non (< 37 tuần thai), suy dinh dưỡng, trẻ mắc bệnh lý nền, không tiêm phòng vắc xin ho gà là các yếu tố liên quan đến bệnh nặng; ngoài ra thời gian khởi phát bệnh ngắn và một số triệu chứng sốt, tím tái, cơn ngừng thở, co giật và các biến chứng viêm phổi, tăng áp lực động mạch phổi có tăng nguy cơ mắc bệnh ho gà nặng.

Các chỉ số xét nghiệm như số lượng bạch cầu toàn phần, bạch cầu Lympho, bạch cầu trung tính, tiểu cầu ở nhóm trẻ bệnh nặng cao hơn nhóm bệnh không nặng, điều đó cho thấy có mối liên quan giữa các chỉ số này với tình trạng bệnh nặng.

Giá trị Ct trung bình của nhóm bệnh nặng thấp hơn nhóm bệnh không nặng chứng tỏ mối liên quan giữa giá trị Ct thấp với tình trạng bệnh nặng. Lý giải cho điều này có thể giả thuyết rằng giá trị Ct thấp đồng nghĩa với tải lượng vi khuẩn cao (trong 1 đơn vị mẫu bệnh phẩm) và tương đương với nồng độ độc tố vi khuẩn tăng lên (trong 1 đơn vị mẫu huyết thanh hoặc mô cơ thể) từ đó làm tăng nguy cơ xuất hiện biến chứng nặng, tăng nguy cơ bệnh nặng. Hơn nữa, tình trạng trẻ có bội nhiễm các căn nguyên vi sinh khác cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh nặng.

Phân tích hồi quy Logistic đa biến cho thấy một số yếu tố tiên lượng bệnh ho gà nặng là: giai đoạn khởi phát bệnh ngắn, có triệu chứng sốt, tím tái, có biến chứng viêm phổi, tăng áp lực động mạch phổi, bạch cầu máu tăng, giá trị Ct thấp và có bội nhiễm căn nguyên vi sinh khác.

4.3.3. Các liệu pháp điều trị

Nguyên tắc cơ bản trong điều trị bệnh ho gà là điều trị đặc hiệu (bằng kháng sinh) sớm ngay khi nghi ngờ mắc bệnh. Thuốc kháng sinh được lựa chọn hàng đầu là kháng sinh nhóm Macrolide, trong đó azithromycin là kháng sinh được ưu tiên sử dụng do thuốc được chỉ định rộng rãi ở các lứa tuổi [30]. Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng ghi nhận hầu hết (95,5%) trẻ mắc ho gà được chỉ định sử dụng kháng sinh Macrolide, trong đó 91,1% (348/382) trẻ được sử dụng kháng sinh azithromycin. Tuy nhiên, trường hợp bệnh nặng, có bội nhiễm tỷ lệ sử dụng các kháng sinh khác và nhóm Quinolon tăng cao hơn.

4.3.4. Kết quả điều trị bệnh nhi ho gà

Thời gian nằm viện trung bình trong nghiên cứu là $13,0 \pm 10,47$ ngày, trung vị là 10 ngày. Trung vị thời gian nằm viện ở nhóm trẻ nhỏ dưới 4 tháng tuổi là 10 ngày (IQR 1-62 ngày), ở nhóm trẻ ≥ 4 tháng tuổi là 8 ngày (IQR 1-62 ngày). Trung vị thời gian nằm viện ở nhóm bệnh nặng là 15 ngày cao gần gấp đôi nhóm bệnh không nặng là 8 ngày ($p < 0,05$).

Hầu hết (92,9%) trẻ mắc ho gà được điều trị khỏi ra viện ổn định, có 1,6% (6/382) trẻ ho gà tử vong. Điều này cho thấy bệnh ho gà mặc dù đã được tiêm phòng vắc xin rộng rãi trên toàn cầu từ 40-50 năm trước nhưng cho đến nay bệnh vẫn là mối hiểm họa đe dọa tính mạng người bệnh, đặc biệt đối với trẻ nhỏ.

4.4. Hạn chế của đề tài

Đề tài này là nghiên cứu mô tả có phân tích loạt ca bệnh, không có nhóm đối chứng nên một số chỉ số chưa loại trừ được yếu tố nhiễu. Ngoài ra, mặc dù đề tài đã có tính toán cỡ mẫu nghiên cứu tuy nhiên tỷ lệ áp dụng để tính cỡ mẫu có thể còn chưa thực sự phù hợp với các tỷ lệ thực tế của quần thể mẫu tại Việt Nam nên cỡ mẫu nghiên cứu chưa thực sự đủ lớn. Hơn nữa, do phương pháp chọn mẫu chỉ tiến hành tại Bệnh viện Nhi Trung ương nên kết quả nghiên cứu chưa thực sự đại diện được cho tình hình bệnh ho gà của trẻ em Việt Nam.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh ho gà ở trẻ em

Phần lớn trẻ mắc ho gà nhập viện là trẻ dưới 4 tháng tuổi (chiếm 75,7%), và trẻ chưa đến tuổi tiêm phòng (dưới 2 tháng) chiếm 42,7%. Tỷ lệ trẻ nam/nữ là 1,23/1. Hầu hết trẻ ho gà có tam chứng: ho tăng dần (99,7%), ho thành cơn kịch phát (97,9%), tăng xuất tiết đờm sau khi ho (96,6%). 69,9% trẻ mắc bệnh có triệu chứng tím tái. Một số biến chứng hay gặp là viêm phổi (48,7%), suy hô hấp (34,6%). Tăng áp lực động mạch phổi là biến chứng nặng có thể đe dọa tính mạng với tỷ lệ gặp là 9,7%. Trẻ \geq 4 tháng thường gặp triệu chứng sốt, chảy mũi, ho có tiếng rít hơn, trong khi trẻ dưới 4 tháng hay gặp triệu chứng tím tái, cơn ngừng thở và các biến chứng viêm phổi, suy hô hấp hơn.

Bạch cầu toàn phần phân máu ngoại vi trung bình là $20,7 \pm 13,9$ G/l, bạch cầu Lympho trung bình là $13,2 \pm 8,1$ G/l. 56,3% trẻ có bạch cầu Lympho tăng trên 10 G/l trong khi chỉ có 35,1% trẻ có bạch cầu toàn phần tăng trên 20 G/l. Số lượng bạch cầu toàn phần và bạch cầu Lympho tăng dần từ cuối tuần thứ nhất, tăng cao nhất ở tuần thứ hai và giảm dần từ tuần thứ ba của bệnh. Tổn thương chủ yếu trên phim chụp X-quang ngực là hình ảnh tăng đậm các nhánh phế quản cạnh tim hai bên (chiếm 58,1%). Tỷ lệ trẻ mắc ho gà có bội nhiễm là 23,6% (trong đó chủ yếu bội nhiễm căn nguyên vi rút chiếm 70%).

2. Tỷ lệ mang đột biến kháng Macrolide và tính đa hình gen của vi khuẩn *Bordetella pertussis*

Tỷ lệ vi khuẩn ho gà mang đột biến A2047G trên gen rRNA 23S gây kháng Macrolide là 11,5% (14/122).

Xác định được 17 kiểu gen MLVA trong quần thể nghiên cứu, trong đó các kiểu gen MLVA mang đột biến A2047G là MT104, MT195, MT107 và kiểu B mới. Các chủng này có cấu trúc gen MLVA tương đồng với các chủng mang đột biến A2047G phổ biến tại Trung Quốc. Theo thời gian các kiểu gen MLVA mang đột biến kháng Macrolide có thể có xu hướng ngày càng đa dạng.

3. Một số yếu tố tiên lượng nặng và kết quả điều trị bệnh ho gà ở trẻ em

Tỷ lệ trẻ mắc ho gà nặng chiếm 30,1%, trong đó trẻ dưới 4 tháng gặp bệnh nặng là 31,5%. Một số yếu tố tiên lượng bệnh ho gà nặng là: thời gian khởi phát bệnh ngắn, sốt, tím tái, có biến chứng viêm phổi, tăng áp lực động mạch phổi, số lượng bạch cầu máu tăng, chỉ số Ct thấp và tình trạng bội nhiễm căn nguyên vi sinh khác.

95,5% trẻ mắc ho gà được điều trị đặc hiệu bằng kháng sinh nhóm Macrolide, chủ yếu là azithromycin (91,1%) nhưng đã xuất hiện tình trạng ho gà kháng kháng sinh này nên những trường hợp nặng, có bội nhiễm phải sử dụng các loại kháng sinh khác như Quinolone (14,1%), cephalosporin thế hệ III (61,0%)...

Hầu hết trẻ mắc ho gà (92,9%) được điều trị khỏi và hồi phục hoàn toàn, thời gian nằm viện trung bình là $12,95 \pm 10,47$ ngày, nhóm trẻ bị bệnh nặng nằm viện (trung vị 15 ngày) dài hơn gần gấp đôi nhóm bệnh không nặng (trung vị 8 ngày). Bệnh ho gà vẫn là bệnh nguy hiểm có thể gây tử vong cho trẻ nhỏ với tỷ lệ tử vong là 1,6%.

KIẾN NGHỊ

Cần chú ý chẩn đoán và xử trí kịp thời các tình trạng bệnh nặng, đặc biệt tình trạng tăng áp lực động mạch phổi giúp kiểm soát nguy cơ tử vong ở trẻ mắc ho gà.

Cần có giám sát và nghiên cứu chuyên sâu, cỡ mẫu lớn tại các trung tâm Nhi khoa lớn tại Việt Nam để đánh giá chính xác hơn về tình trạng ho gà kháng kháng sinh giúp có thể khuyến cáo kháng sinh thích hợp cho điều trị ho gà tại Việt Nam.

Do tỷ lệ mắc ho gà ở nhóm trẻ nhỏ chưa đến tuổi tiêm phòng (dưới 2 tháng) còn khá lớn, vì vậy nên tiêm phòng vắc xin Tdap cho bà mẹ mang thai sau 20 tuần giúp làm giảm nguy cơ mắc bệnh ho gà cho trẻ nhỏ chưa đến tuổi tiêm phòng. Đồng thời, cần chú ý tiêm phòng đúng lịch cho trẻ giúp trẻ sớm có đủ miễn dịch phòng bệnh ho gà trong giai đoạn đầu đời.