

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

NGUYỄN ĐĂNG QUYẾT

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

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2022

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

NGUYỄN ĐĂNG QUYẾT

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

CHUYÊN NGÀNH : Dịch tễ học
MÃ SỐ : 972.01.17

CÁN BỘ HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

PGS. TS. Đào Minh Tuấn
PGS. TS. Bùi Quang Phúc

HÀ NỘI - 2022

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan bản luận án tiến sỹ này là công trình nghiên cứu thực sự của cá nhân tôi.

Các số liệu, kết quả nghiên cứu là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ một luận án nào khác.

Các bước tiến hành thực hiện đề tài đúng như Đề cương nghiên cứu, chấp hành đầy đủ các quy định trong quá trình tiến hành nghiên cứu.

Nếu có gì sai tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Hà Nội, ngày tháng năm 2022

Tác giả

Nguyễn Đăng Quyết

LỜI CẢM ƠN

Lời cảm ơn đầu tiên tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới Viện Sốt rét- Ký sinh trùng- Côn trùng Trung ương và Phòng đào tạo sau đại học của Viện đã tạo điều kiện và đào tạo tôi để tôi có được luận án này.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn

PGS.TS. Đào Minh Tuấn, PGS.TS. Bùi Quang Phúc là những người thầy đã tận tình dạy dỗ, chỉ bảo, truyền đạt cho tôi những kiến thức khoa học, phương pháp nghiên cứu trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và đã luôn quan tâm giúp đỡ, động viên khích lệ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu để tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới

- Đảng ủy, Ban Giám Đốc Bệnh viện Nhi Trung ương đã tạo điều kiện tốt nhất để tôi nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Các đồng nghiệp Trung tâm Hô hấp, Khoa Vi sinh, Khoa nghiên cứu sinh học phân tử các bệnh nhiễm trùng, Khoa Sinh hóa, Khoa Huyết học, Phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Nhi Trung ương đã tận tình hỗ trợ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

- Những bệnh nhi và người nhà bệnh nhi, đã giúp tôi thực hiện nghiên cứu và cung cấp cho tôi những số liệu quý giá để tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin ghi nhớ, biết ơn sâu sắc tới vợ, con, bố mẹ và các anh chị em đã tạo điều kiện vật chất, tinh thần, động viên giúp đỡ rất nhiều để tôi học tập và hoàn thành tốt luận án.

Tôi xin cảm ơn tất cả các bạn bè, đồng nghiệp đã chia sẻ khó khăn, tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày tháng năm 2022

Tác giả luận án

Nguyễn Đăng Quyết

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AIDS	Acquired Immuno Deficiency Syndrome	Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải
CBCC-VC		Cán bộ công chức, viên chức
CRP	C protein reactive	Protein C phản ứng
DNA	Acid Deoxyribonucleic	Acid Deoxyribonucleic
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	Kỹ thuật miễn dịch gắn enzym
HIV	Human immunodeficiency virus	Virus suy giảm miễn dịch ở người
MC	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Vi khuẩn <i>Moraxella catarrhalis</i>
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	Nồng độ ức chế tối thiểu
IL	Interleukin	Interleukin
PCR	polymerase chain reaction	Phản ứng chuỗi polymerase
Real-time PCR	Real-time polymerase chain reaction	Phản ứng chuỗi polymerase thời gian thực
RB	Reticulate body	Tiêu thể lưới
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	Phản ứng chuỗi Polymerase sao mã ngược
THCS		Trung học cơ sở
THPT		Trung học phổ thông
TNF	Tumor necrosis factor	Yếu tố hoại tử u
VPPC		Viêm phổi do phế cầu
WHO	World Health Organization	Tổ chức y tế thế giới

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
LỜI CẢM ƠN.....	ii
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	iii
DANH MỤC BẢNG.....	viii
DANH MỤC HÌNH.....	x
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN.....	3
1.1. Một số khái niệm và thuật ngữ sử dụng trong nghiên cứu	3
1.2. Đặc điểm hệ hô hấp trẻ em	3
1.2.1. Các đặc điểm về giải phẫu	3
1.2.2. Các đặc điểm sinh lý	5
1.3. Đặc điểm dịch tễ bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.....	7
1.3.1. Tỷ lệ mắc	7
1.3.2. Phân bố bệnh	8
1.3.3. Tác nhân gây bệnh.....	9
1.3.4. Các kháng sinh tác dụng trên phế cầu trong điều trị viêm phổi.....	13
1.3.5. Cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm phổi do phế cầu	16
1.3.6. Các yếu tố liên quan đến viêm phổi do phế cầu ở trẻ em	21
1.3.7. Quá trình dịch.....	22
1.4. Đặc điểm bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.....	24
1.4.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em	24
1.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng viêm phổi do phế cầu.....	25
1.4.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.....	27
1.4.4. Điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.....	27
1.4.5. Diễn biến trong quá trình điều trị	30
1.5. Phòng bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.....	32
1.5.1. Phòng bệnh đặc hiệu	32
1.5.2. Phòng bệnh không đặc hiệu	33

1.6. Lịch sử nghiên cứu viêm phổi do phế cầu.....	34
1.7. Tình hình nghiên cứu trong nước và thế giới.....	36
1.7.1. Nghiên cứu trên thế giới.....	36
1.7.2. Nghiên cứu trong nước.....	37
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	39
2.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 1.....	39
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	39
2.1.2. Địa điểm nghiên cứu.....	40
2.1.3. Thời gian nghiên cứu.....	40
2.1.4. Phương pháp nghiên cứu.....	40
2.1.5. Nội dung nghiên cứu.....	42
2.1.6. Các biến số và cách đo lường.....	42
2.1.7. Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu.....	43
2.1.8. Các chỉ số nghiên cứu.....	43
2.2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 2 và mục tiêu 3.....	45
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	45
2.2.2. Địa điểm nghiên cứu.....	46
2.2.3. Thời gian nghiên cứu.....	46
2.2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	46
2.2.5. Nội dung nghiên cứu.....	46
2.2.6. Các biến số và cách đo lường.....	48
2.2.7. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu.....	51
2.2.8. Các chỉ số nghiên cứu.....	54
2.3. Công cụ sử dụng trong nghiên cứu.....	58
2.4. Các sai số, nhiễu và biện pháp khống chế.....	58
2.5. Phương pháp tích và xử trí số liệu.....	58
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu.....	59
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	62
3.1. Đặc điểm dịch tễ và yếu tố liên quan của viêm phổi phế cầu ở trẻ em.....	62

3.1.1	Đặc điểm chung về dịch tễ	62
3.1.2.	Một số yếu tố liên quan đến viêm phổi do phế cầu ở trẻ em	70
3.2.	Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.....	74
3.2.1.	Đặc điểm lâm sàng viêm phổi phế cầu ở trẻ em	74
3.2.2.	Đặc điểm cận lâm sàng viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.....	75
3.2.3.	Mức độ nặng của bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em	77
3.2.4.	Các phương pháp chẩn đoán phế cầu.....	77
3.2.5.	Đặc điểm kháng kháng sinh của phế cầu	78
3.3.	Kết quả can thiệp điều trị.....	88
3.3.1.	Các kháng sinh được sử dụng trong viêm phổi do phế cầu.	88
3.3.2.	Tình trạng bệnh nhi sau điều trị	90
3.3.3.	Thời gian điều trị.....	90
3.3.4.	Kết quả điều trị kéo dài ≥ 14 ngày	92
Chương 4.	BÀN LUẬN	95
4.1.	Đặc điểm dịch tễ và yếu tố liên quan của bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.	95
4.1.1	Đặc điểm về dịch tễ.....	95
4.1.2.	Một số yếu tố liên quan đến viêm phổi do phế cầu.....	103
4.2.	Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.....	107
4.2.1.	Đặc điểm lâm sàng viêm phổi do phế cầu ở trẻ em	107
4.2.2.	Đặc điểm cận lâm sàng viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.....	109
4.2.3.	Mức độ nặng của bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em	111
4.2.4.	Các phương pháp chẩn đoán phế cầu.....	111
4.2.5.	Đặc điểm kháng kháng sinh của phế cầu	113
4.3.	Kết quả can thiệp điều trị.....	116
4.3.1.	Kết quả điều trị.....	116
4.3.2.	Thời gian điều trị.....	118
4.3.3.	Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.....	118

KẾT LUẬN	121
KIẾN NGHỊ	123
TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI, KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG	
HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU	
NHỮNG CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ	
ĐƯỢC CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Điểm ngắt pK/pD của phế cầu.....	16
Bảng 2.1: Các phác đồ kháng sinh được sử dụng trong nghiên cứu.....	47
Bảng 3.1: Tỷ lệ các loại viêm phổi chung.....	62
Bảng 3.2: Tỷ lệ viêm phổi phế cầu theo từng nhóm tuổi.....	63
Bảng 3.3: Phân bố viêm phổi phế cầu theo nhóm tuổi và giới tính.....	64
Bảng 3.4: Phân bố theo thời gian mắc bệnh trước nhập viện.....	66
Bảng 3.5: Phân bố theo đặc điểm gia đình bệnh nhi.....	67
Bảng 3.6: Đặc điểm môi trường sống của bệnh nhi.....	67
Bảng 3.7: Đặc điểm điều kiện kinh tế xã hội của gia đình bệnh nhi.....	68
Bảng 3.8: Đặc điểm tiền sử sản khoa của viêm phổi do phế cầu.....	68
Bảng 3.9: Đặc điểm tiền sử nuôi dưỡng, tiền sử bệnh.....	69
Bảng 3.10: Tiền sử tiêm chủng.....	69
Bảng 3.11: Yếu tố tuổi, giới trong viêm phổi phế cầu ở trẻ em.....	70
Bảng 3.12: Liên quan giữa tiền sử sản khoa, tiền sử bệnh, tình trạng dinh dưỡng đến viêm phổi do phế cầu.....	70
Bảng 3.13: Liên quan giữa tình trạng tiêm chủng đến viêm phổi phế cầu.....	71
Bảng 3.14: Các virus đồng nhiễm với viêm phổi phế cầu.....	71
Bảng 3.15: Tình trạng đồng nhiễm virus và viêm phổi phế cầu.....	72
Bảng 3.16: Liên quan giữa một số yếu tố môi trường, điều kiện kinh tế- xã hội đến viêm phổi phế cầu.....	72
Bảng 3.17: Liên quan giữa nghề nghiệp của bố, mẹ của bệnh nhi đến viêm phổi do phế cầu.....	73
Bảng 3.18: Triệu chứng cơ năng viêm phổi do phế cầu.....	74
Bảng 3.19: Triệu chứng toàn thân và biểu hiện ngoài phổi.....	74
Bảng 3.20: Các triệu chứng thực thể viêm phổi do phế cầu.....	75
Bảng 3.21: Kết quả bạch cầu, CRP của viêm phổi do phế cầu.....	75
Bảng 3.22: Hình ảnh tổn thương trên X-quang phổi.....	76
Bảng 3.23: Phân bố các phương pháp chẩn đoán phế cầu.....	77

Bảng 3.24: Tính nhạy cảm kháng sinh của phế cầu.....	78
Bảng 3.25. Đặc điểm dịch tễ của viêm phổi do phế cầu kháng kháng sinh ...	83
Bảng 3.26: Đặc điểm triệu chứng cơ năng của viêm phổi phế cầu kháng kháng sinh.....	84
Bảng 3.27: Đặc điểm triệu chứng thực thể của viêm phổi do phế cầu kháng kháng sinh.....	85
Bảng 3.28: Triệu chứng toàn thân của VPPC kháng kháng sinh.....	85
Bảng 3.29: Đặc điểm xét nghiệm của viêm phổi phế cầu kháng kháng sinh	86
Bảng 3.30: Đặc điểm X-quang của viêm phổi phế cầu kháng kháng sinh	87
Bảng 3.31: Đặc điểm về thời gian mắc bệnh trước vào viện, thời gian hết sốt, thời gian điều trị của viêm phổi do phế cầu kháng kháng sinh ..	87
Bảng 3.32. Các phác đồ kháng sinh được sử dụng ban đầu	88
Bảng 3.33. Phân bố các kiểu thay đổi phác đồ kháng sinh.....	89
Bảng 3.34: Tình trạng bệnh nhi khi ra viện	90
Bảng 3.35. Thời gian điều trị	90
Bảng 3.36: Thời gian điều trị theo thời gian bị bệnh trước vào viện, giới	91
Bảng 3.37: Thời gian điều trị trung bình theo nhóm tuổi	92
Bảng 3.38: Một số yếu tố dịch tễ và kết quả điều trị kéo dài	92
Bảng 3.39: Kết quả cận lâm sàng và thời gian điều trị kéo dài	93
Bảng 3.40: Tình trạng kháng kháng sinh và thời gian điều trị	94

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Phân bố viêm phổi do phế cầu trên toàn cầu	8
Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.....	61
Hình 3.1: Phân bố bệnh nhi viêm phổi do phế cầu theo lứa tuổi.....	63
Hình 3.2: Phân bố bệnh nhi viêm phổi do phế cầu theo giới.....	64
Hình 3.3: Phân bố viêm phổi do phế cầu theo tháng trong năm.....	65
Hình 3.4: Phân bố bệnh nhi theo địa dư.....	65
Hình 3.5: Tỷ lệ dùng kháng sinh trước khi vào viện	66
Hình 3.6: Tỷ lệ các loại kháng sinh được dùng trước vào viện	66
Hình 3.7: Tình trạng thiếu máu của bệnh nhi	76
Hình 3.8: Phân bố viêm phổi phế cầu theo mức độ nặng của bệnh.....	77
Hình 3.9: Phân bố kháng theo nhóm kháng sinh của phế cầu	79
Hình 3.10: Tỷ lệ phế cầu đa kháng kháng sinh.....	79
Hình 3.11: Phân bố theo MIC của penicillin G	80
Hình 3.12: Phân bố theo MIC của penicillin V	80
Hình 3.13: Phân bố theo MIC của amoxicillin	81
Hình 3.14: Phân bố MIC của cefotaxim	81
Hình 3.15: Phân bố MIC của ceftriaxon	82
Hình 3.16: Phân bố MIC của chloramphenicol	82
Hình 3.17: Phân bố MIC của TMP/SMX	83
Hình 3.18: Phân bố kết quả điều trị theo thời gian điều trị.....	91

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phế cầu là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở trẻ em trên toàn thế giới [181], năm 2015 phế cầu gây ra khoảng 12,4 triệu trường hợp viêm phổi và 318.000 trường hợp tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi [157].

Phế cầu là nguyên nhân gây viêm phổi hàng đầu ở trẻ dưới 5 tuổi [105], [150], viêm phổi do phế cầu chiếm từ 27% đến 61,7% viêm phổi được chẩn đoán bằng X-quang ngực [38], [62], [73]. Viêm phổi do phế cầu là dạng nặng nhất của viêm phổi ở trẻ em, trên 90% viêm phổi do phế cầu ở trẻ em phải vào viện cấp cứu [178], [179]. Tử vong gây ra bởi viêm phổi do phế cầu chiếm 55,8% số trường hợp tử vong do viêm phổi [85] và 81% số trường hợp tử vong do phế cầu ở trẻ dưới 5 tuổi [157].

Viêm phổi do phế cầu ở trẻ em xảy ra đột ngột và rầm rộ, thường sốt rất cao dung nạp kém, biến đổi toàn trạng. Tổn thương X-quang phổi xuất hiện muộn nên khó khăn trong chẩn đoán và điều trị. Bệnh xuất hiện các biến chứng như viêm màng phổi, áp xe phổi, tràn khí khoang màng phổi, nhiễm khuẩn huyết và dẫn đến tử vong nếu không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời [114], [174]. Phế cầu ngày càng giảm nhạy cảm và trở nên kháng hoàn toàn với penicillin, dần dần xuất hiện những chủng kháng với một hay đồng thời với nhiều loại kháng sinh khác [177].

Ở Việt Nam, gánh nặng bệnh tật viêm phổi còn cao, xếp thứ 9 trong số 15 quốc gia có gánh nặng bệnh tật viêm phổi cao nhất năm 2008, với ước tính 2,9 triệu trường hợp và 0,35 đợt viêm phổi/trẻ dưới 5 tuổi/năm [139]. Phế cầu là nguyên nhân gây viêm phổi hàng đầu ở trẻ em dưới 5 tuổi ở Việt Nam [14], [17], [30].

Tỷ lệ viêm phổi do phế cầu ở trẻ em và tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu thay đổi theo thời gian và địa điểm. Mặt khác, tại Việt Nam hiện nay có ít nghiên cứu đầy đủ về dịch tễ lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu tại Bệnh viện

Nhi Trung ương nhằm giải đáp một số câu hỏi sau: Dịch tễ viêm phổi do phế cầu ở trẻ em có gì thay đổi so với trước đây? Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi do phế cầu hiện nay như thế nào? Yếu tố nào liên quan đến tình trạng viêm phổi do phế cầu ở trẻ em hiện nay? và điều trị như thế nào với tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu như hiện nay?

Chúng tôi tiến hành đề tài: “Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2015- 2018)” nhằm các mục tiêu nghiên cứu sau đây:

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

Chương 1.

TỔNG QUAN

1.1. Một số khái niệm và thuật ngữ sử dụng trong nghiên cứu

- Viêm phổi: Bao gồm viêm phế quản phổi và viêm phổi thùy [184].

Viêm phế quản phổi: Là những ổ tổn thương nhu mô phổi kết hợp với tổn thương phế quản và tiểu phế quản.

Viêm phổi thùy: Là sự tổn thương đông đặc nhu mô một phân thùy hay tiểu phân thùy phổi.

- Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng là viêm phổi ở ngoài cộng đồng hoặc 48 giờ đầu tiên nằm viện [20].

- Đồng nhiễm là khi đồng thời cùng một lúc có từ hai mầm bệnh cùng phối hợp tác động gây bệnh. Khi đó gọi là nhiễm trùng hỗn hợp hay đồng nhiễm.

- Bội nhiễm

Trong khi bệnh đang tiến triển, chưa khỏi lại có mầm bệnh khác nhờ điều kiện thuận lợi nào đó mà xâm nhập cùng gây bệnh thì gọi là nhiễm trùng thứ phát hay bội nhiễm.

- Viêm phổi do phế cầu đơn thuần

Bệnh nhi mắc viêm phổi chỉ do một tác nhân vi khuẩn gây viêm phổi là phế cầu.

- Viêm phổi do phế cầu đồng nhiễm

Tình trạng trẻ mắc viêm phổi do hai hay nhiều tác nhân vi sinh gây nên, trong đó một tác nhân là phế cầu.

1.2. Đặc điểm hệ hô hấp trẻ em

1.2.1. Các đặc điểm về giải phẫu

- Mũi và xoang

Ở trẻ nhỏ, sự hô hấp bằng đường mũi còn hạn chế vì mũi và khoang hầu tương đối ngắn và nhỏ, lỗ mũi và ống mũi hẹp. Vì vậy không khí đi vào

không được sưởi ấm và lọc sạch đầy đủ. Niêm mạc mũi mỏng, mịn, lớp ngoài của niêm mạc gồm các biểu mô hình trụ giàu mạch máu và bạch huyết. Chức năng bảo vệ niêm mạc của trẻ nhỏ còn yếu nên dễ bị viêm nhiễm.

Tổ chức hang ở lớp dưới niêm mạc mũi ít phát triển, phát triển mạnh ở trẻ trên 5 tuổi. Các xoang mũi trẻ em xuất hiện từ từ cùng với sự phát triển cơ thể. Chỉ có xoang sàng xuất hiện ngay khi sinh

- Họng- hầu

Họng hầu trẻ em tương đối hẹp và ngắn, có hình phễu hẹp, sụn mềm và nhẵn. Họng phát triển mạnh trong năm đầu và vào tuổi dậy thì. Niêm mạc họng được phủ bằng lớp biểu mô rung hình trụ. Vòng bạch huyết Waldeyer phát triển mạnh lúc trẻ được 4-6 tuổi cho đến tuổi dậy thì.

- Thanh quản

Có hình phễu mở rộng ở phía trên. Ở trẻ bú mẹ, thanh quản nằm ở vị trí cao hơn 2 đốt sống so với người lớn. Thanh quản phát triển từ từ nhưng đến tuổi dậy thì thì phát triển mạnh

- Khí quản

Niêm mạc khí quản nhẵn, nhiều mạch máu và tương đối khô do các tuyến của niêm mạc chưa phát triển. Sụn khí phế quản mềm, dễ co giãn.

- Phế quản

Nhánh phế quản phải tiếp tục hướng đi của khí quản và rộng hơn phế quản trái nên dị vật dễ rơi vào hơn. Nhánh phế quản trái đi sang một bên và nhỏ hơn phế quản phải.

- Phổi

+ Phổi trẻ em lớn dần theo tuổi. Ở trẻ sơ sinh phổi chỉ nặng khoảng 50-60 gr. Khi trẻ 6 tháng tuổi, trọng lượng phổi tăng gấp 3 lần, và đến 12 tuổi thì tăng gấp 20 lần.

+ Thể tích phổi tăng nhanh theo tuổi: sơ sinh là 65ml, đến 12 tuổi tăng lên 10 lần.

+ Kích thước phế nang và diện tích hô hấp cũng tăng nhanh. Ở trẻ sơ sinh là 6 m^2 , ở người lớn là 50 m^2 .

+ Từ sơ sinh đến 8 tuổi, phổi phát triển chủ yếu bằng tăng số lượng phế nang. Từ 8 tuổi trở đi chủ yếu do sự tăng kích thước của phế nang.

+ Đặc điểm phổi trẻ em có nhiều mạch máu và bạch mạch, nhiều cơ trơn, ít tổ chức đàn hồi, đặc biệt là quanh các phế nang và thành bạch mạch. Các cơ hô hấp chưa phát triển hoàn chỉnh nên lồng ngực di động kém.

- Rốn phổi

Gồm phế quản gốc, thần kinh, mạch máu và nhiều hạch bạch huyết. Những hạch này liên hệ với các hạch khác ở phổi.

- Lồng ngực

Lồng ngực trẻ sơ sinh tương đối ngắn, có hình trụ, đường kính trước- sau hầu như bằng đường kính ngang. Xương sườn nằm ngang và thẳng góc với cột sống, cơ hoành nằm cao và cơ liên sườn chưa phát triển đầy đủ. Do đặc điểm này khi trẻ hít vào, lồng ngực không thay đổi mấy và do đó cũng giải thích được tại sao trẻ nhỏ thở chủ yếu bằng cơ hoành. Khi trẻ biết đi, lồng ngực có sự thay đổi. Các xương sườn chếch xuống dưới, đường kính ngang tăng nhanh và gấp 2 lần đường kính trước- sau.

1.2.2. Các đặc điểm sinh lý

- **Nhịp thở:** Ở thời kỳ sơ sinh, do trung tâm hô hấp chưa hoàn chỉnh nên nhịp thở dễ bị rối loạn với những cơn ngừng thở ngắn và thở lúc nhanh lúc chậm lúc nông lúc sâu.

Tần số thở bình thường ở trẻ em giảm dần theo tuổi:

Sơ sinh: 40- 60 lần/phút.

3 tháng: 40- 45 lần/phút.

6 tháng: 35- 40 lần/phút.

1 tuổi : 30- 35 lần/phút.

3 tuổi : 25- 30 lần/phút.

6 tuổi : 20- 25 lần/phút.

- Kiểu thở

Sơ sinh và bú mẹ: thở bụng là chủ yếu.

Trẻ 2 tuổi: thở hỗn hợp ngực và bụng.

Trẻ 10 tuổi: trẻ trai thở bụng trẻ gái thở ngực.

- Quá trình trao đổi khí ở phổi

Quá trình trao đổi khí ở phổi của trẻ em mạnh hơn ở người lớn. Ở trẻ dưới 3 tuổi lượng không khí hít vào trong 1 phút theo đơn vị trọng lượng cơ thể nhiều gấp đôi và ở trẻ 10 tuổi nhiều gấp hơn 1,5 lần so với người lớn. Để đảm bảo cho nhu cầu oxy cao, bộ máy hô hấp của trẻ em có một số cơ chế để bù là thở nông và thở nhanh hơn.

- Điều hòa hô hấp

Cơ chế điều hòa hô hấp ở trẻ em cũng tuân theo những qui luật sinh lý như người lớn. Những cử động hô hấp đều do trung tâm hô hấp điều khiển có tính tự động và nhịp nhàng. Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, trong mấy tháng đầu, vỏ não và trung tâm hô hấp chưa phát triển hoàn toàn nên trẻ dễ bị rối loạn nhịp thở

Kết luận:

+ Điều kiện hô hấp của trẻ em tương đối khó khăn hơn người lớn, trong khi nhu cầu oxy đòi hỏi cao hơn nên trẻ em dễ bị thiếu oxy.

+ Do tổ chức phổi chưa hoàn toàn biệt hóa, ít tổ chức đàn hồi, nhiều mạch máu và bạch huyết nên dễ bị xẹp phổi ở trẻ nhỏ, rối loạn tuần hoàn phổi và quá trình trao đổi khí.

+ Do những đặc điểm giải phẫu, sinh lí như trên nên trẻ em, nhất là trẻ nhỏ, dễ bị mắc các bệnh đường hô hấp, đặc biệt là viêm phổi.

1.3. Đặc điểm dịch tễ bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

1.3.1. Tỷ lệ mắc

1.3.1.1. Trên thế giới

- Ở các nước đang phát triển: Nghiên cứu tiên cứu, đa trung tâm, bệnh chứng, thực hiện từ tháng 5 năm 2010 đến tháng 6 năm 2014 của Mạng lưới GABRIEL, xác định các vi sinh vật liên quan đến viêm phổi ở trẻ em <5 tuổi ở các nước đang phát triển và mới nổi có tỷ lệ bao phủ vắc xin liên hợp phế cầu thấp: Campuchia, Trung Quốc, Haiti, Ấn Độ, Madagascar, Mali, Mông Cổ và Paraguay. Tỷ lệ gây bệnh quần thể điều chỉnh (adjusted population attributable fraction: aPAF) của phế cầu là cao nhất, chiếm 42,2% (35,5% –48,2%) [49]. Hsin Chi và cộng sự (2020) tại Đài Loan, nghiên cứu viêm phổi ở trẻ em từ 6 tuần đến 18 tuổi bằng cấy máu, cấy dịch màng phổi và PCR dịch màng phổi, thấy rằng phế cầu là nguyên nhân gây bệnh hàng đầu, chiếm 31,6% [68]

- Tỷ lệ viêm phổi do phế cầu chiếm 25 % ở những nước phát triển [123], tỷ lệ này thay đổi tùy theo nghiên cứu: Trong nghiên cứu viêm phổi do phế cầu dựa vào cấy máu tỷ lệ này chỉ chiếm 15-20 %, nhưng trong nghiên cứu dựa vào xét nghiệm huyết thanh thì tỷ lệ viêm phổi do phế cầu chiếm 35-40% [178].

1.3.1.2. Tại Việt Nam

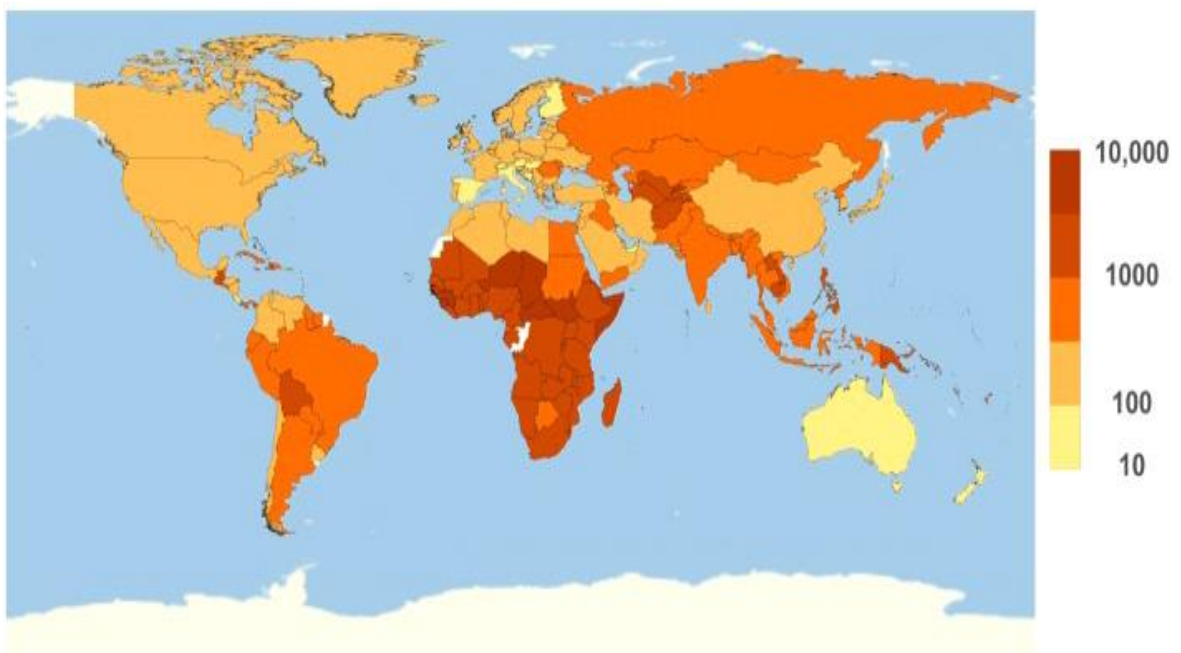
Ở nước ta, cho đến nay chưa có số liệu về tỷ lệ mắc viêm phổi do phế cầu ở trẻ em trên toàn quốc. Nghiên cứu của các tác giả tiến hành trong những thời gian và địa điểm khác nhau đều cho kết quả phế cầu là nguyên nhân đầu tiên gây viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi. Theo Trần Minh Phụng và cộng sự (1994), Tỷ lệ viêm phổi do phế cầu chiếm 62 % [17]. Nguyễn Văn Bằng (2009), nghiên cứu tại khoa Nhi Bệnh viện Bạch Mai cho thấy phế cầu chiếm 58,8% trong tổng số xét nghiệm dương tính [4]. Theo Đào Minh Tuấn và cộng sự (2012), nghiên cứu căn nguyên và mức độ kháng kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi trẻ em từ 1 tháng đến 5 tuổi, viêm phổi phế cầu chiếm tỷ lệ cao nhất 31,3% [27] và Đào Minh Tuấn và cộng sự (2013), nghiên cứu tại khoa hô hấp Bệnh viện nhi Trung

ương, tỷ lệ viêm phổi do phế cầu chiếm 32,5 % trong số các nguyên nhân do vi khuẩn [26]. Theo Lê Hồng Hanh và Cs (2013), nghiên cứu về viêm phổi thùy ở trẻ em từ 2 tuổi đến 15 tuổi tại khoa Hô hấp Bệnh viện nhi Trung ương thấy phế cầu là nguyên nhân thứ 2 sau *Mycoplasma pneumoniae*, chiếm 18,33 % [9]. Theo Phạm Thu Nga và cộng sự (2014), nghiên cứu viêm phổi ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa năm 2012, phế cầu chiếm 24,5% [14]. Theo Đinh Thị Yến và cộng sự (2015), nghiên cứu viêm phổi thùy ở trẻ em tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, phế cầu chiếm 50% [30]. Theo Hoàng Ngọc Anh và cộng sự (2017), nghiên cứu viêm phổi thùy ở trẻ em tại khoa Hô hấp Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, phế cầu chiếm 60% [1].

1.3.2. Phân bố bệnh

1.3.2.1. Phân bố theo vùng địa lý

- Trên thế giới: Theo WHO (2015), tần suất mắc viêm phổi do phế cầu ở trẻ em dưới 5 tuổi trong 100.000 trẻ trên toàn cầu là 1356 trường hợp, trong đó cao nhất là ở Đông Nam Á (2432), Châu phi (1505), Đông Địa trung hải (1214), Tây thái bình dương (831), Châu Mỹ (342), thấp nhất là Châu Âu (187) [156].



Hình 1.1: Phân bố viêm phổi do phế cầu trên toàn cầu [197]

- Ở Việt Nam: Chưa có nghiên cứu về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em trên phạm vi toàn quốc. Tuy nhiên, qua nghiên cứu về nguyên nhân viêm phổi ở trẻ em thấy tỷ lệ viêm phổi do phế cầu khác nhau tùy theo từng địa điểm và thời gian nghiên cứu: Tiền Giang (62%) [17], Cần Thơ (18,9%) [18], Bệnh viện Bạch Mai- Hà Nội (58,8%) [4], Bệnh viện Nhi Trung ương- Hà Nội (31,3%) [27]. Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng (60%) [1].

1.3.2.2. Phân bố theo tháng, mùa trong năm

Viêm phổi do phế cầu ở trẻ em hay gặp nhất trong mùa đông (mùa lạnh), từ tháng 10 đến tháng 1 năm sau, giảm dần vào mùa xuân. Thời gian này có sự gia tăng hoạt động của virus cúm và virus hợp bào hô hấp, điều này liên quan có ý nghĩa đến sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh viêm phổi do phế cầu xâm nhập ở trẻ em [185]

1.3.2.3. Tuổi mắc bệnh

Viêm phổi do phế cầu khuẩn gặp ở tất cả các độ tuổi nhưng chủ yếu gặp ở trẻ dưới 2 tuổi sau đó giảm dần [177].

1.3.2.4. Giới tính

Trẻ trai có tỷ lệ mắc cao hơn trẻ gái [122], [173].

1.3.3. Tác nhân gây bệnh: Phế cầu (*Streptococcus pneumoniae*)

- Vị trí và phân loại phế cầu

Giới: Bacteria

Ngành: Firmicutes

Lớp: Bacilli

Bộ: Lactobacillales

Họ: Streptococcaceae

Giống: Streptococcus

Loài: *Streptococcus pneumoniae*

- Hình thái học và cấu trúc của phế cầu.

Phế cầu là song cầu khuẩn Gram dương có dạng hình trứng, hình lưới móc hay hình ngọn nến, không di động, kích thước 0,5 đến 1 μm . Phế cầu có lớp vỏ polysaccharid, đặc trưng theo típ là yếu tố quyết định kháng nguyên và độc lực của vi khuẩn [177].

- Đặc điểm hóa sinh của phế cầu.

Phế cầu nhạy cảm với optochin và tan trong muối mật, đây là hai đặc tính cơ bản để phân biệt phế cầu với các liên cầu tán huyết khác [12].

- Đặc điểm nuôi cấy của phế cầu

Phế cầu là vi khuẩn hiếu- yếm khí tùy tiện, là vi khuẩn khó nuôi cấy nên môi trường nuôi cấy cần bổ sung thêm các yếu tố tăng trưởng. Độ pH tối ưu là 7,8, nhiệt độ từ 20°C- 42°C, tối ưu từ 35°C- 37°C. Trên môi trường thạch máu với khí trường có 5% CO₂, ở nhiệt độ 37°C vi khuẩn phế cầu phát triển tốt. Khuẩn lạc điển hình có hình tròn sáng bóng và ướt do có vỏ, vỏ càng dày thì khuẩn lạc càng lớn [189].

- Các yếu tố độc lực của phế cầu

+ Lớp vỏ: Vỏ phế cầu là polysaccharit có thành phần phức tạp, đặc hiệu theo típ, là cơ sở để phân típ huyết thanh, hiện nay đã nhận dạng được 100 típ huyết thanh [83]. Vỏ là yếu tố độc lực chính nhờ vào các chức năng giúp phế cầu thoát khỏi lớp màng nhầy mũi, ức chế quá trình thực bào của các tế bào miễn dịch, thoát khỏi bẫy lưới của bạch cầu trung tính, ngăn chặn sự nhận biết vi khuẩn bởi các thụ thể và bổ thể, giúp vi khuẩn bám dính, phát triển và gây bệnh [58]. Phế cầu có khả năng biến đổi vỏ nang nhờ đột biến gen tổng hợp vỏ nang polysaccharit dưới áp lực của kháng sinh và vắc xin [65].

+ Vách vi khuẩn: Phế cầu là vi khuẩn Gram (+) có vách dày bao gồm peptidoglycan, a xít teichoic và a xít lipoteichoic, vách có vai trò bảo vệ, duy trì hình dạng tế bào, tăng trưởng và phân chia tế bào cũng như tương tác với các thành phần của vật chủ [154].

+ Pneumolysin: Là độc tố quan trọng trong cơ chế sinh bệnh của phế cầu, nằm trong tế bào chất của phế cầu, được giải phóng do quá trình ly giải tế bào. Pneumolysin liên kết với màng chứa cholesterol, tạo thành các lỗ trên màng tế bào và làm ly giải tế bào chủ. Pneumolysin có vai trò thúc đẩy sự hình thành màng sinh học, làm giảm sự thanh thải vi khuẩn của chất nhầy, cản trở hệ thống miễn dịch của vật chủ. Pneumolysin điều chỉnh hệ thống bổ thể, làm giảm quá trình thực bào của các tế bào miễn dịch, là một độc tố gây viêm làm tổn thương tế bào vật chủ, điều chỉnh sản xuất cytokin và chemokin [95], [103]. Pneumolysin còn gây tổn thương DNA bằng cách gây ra đứt gãy DNA sợi kép do tạo ra các kênh ion làm rối loạn nồng độ canxi của tế bào, dẫn đến sản xuất quá mức các loại oxy phản ứng nội bào gây tổn thương gen và gây chết tế bào [136].

+ Autolysin: Là enzym tham gia vào quá trình tự phân giải của vi khuẩn, giải phóng pneumolysin, axit teichoic và các thành phần khác từ bên trong tế bào [58].

+ Protein bề mặt: Phế cầu có nhiều loại protein bề mặt hoạt động như chất kết dính với tế bào vật chủ và cản trở hệ thống miễn dịch của vật chủ, đặc biệt là hệ thống bổ thể. Các protein bề mặt phế cầu được phân loại thành bốn nhóm: Cholin Binding Proteins (CBPs), lipoprotein, protein không cố định và protein liên kết vách vi khuẩn.

Choline Binding Proteins (CBPs): Những protein này có khả năng liên kết với phosphorylcholin trên vách phế cầu giúp kết dính với tế bào chủ, ngăn chặn sự kích hoạt của hệ thống bổ thể và làm giảm khả năng loại bỏ mầm bệnh của các globulin miễn, bao gồm protein bề mặt phế cầu A (PspA), protein bề mặt phế cầu C (PspC), LytA, LytB, LytC, CbpF, CbpD, CbpG, CbpI, CbpJ, CbpK, CbpL, CbpM và CbpN. [117].

Lipoprotein: là các protein cần thiết cho quá trình vận chuyển cơ chất. Có khoảng 50 lipoprotein đã được biết chia thành bốn loại: chất kết dính bề

mặt phé cầu A (PsaA), chất thu nhận sắt của phé cầu A (PiaA), chất hấp thu sắt của phé cầu A (PiuA) và chất vận chuyển sắt của phé cầu khuẩn (PitA) [50].

Các protein liên kết vách vi khuẩn: Neuraminidase là một protein liên kết vách vi khuẩn và có chức năng phân cắt axit sialic khỏi glycoprotein, hoạt động này dẫn đến loại bỏ axit sialic khỏi lactoferrin, cản trở tác dụng diệt khuẩn của lactoferrin. Neuraminidase được tiết ra từ phé cầu và tham gia vào quá trình bám dính và xâm lấn của phé cầu vào vật chủ [53].

Các protein bề mặt không cố định nằm trên bề mặt của phé cầu, không có hình mẫu cố định màng và không có peptit dẫn đầu, có chức năng như chất kết dính, liên kết với các phân tử vật chủ, thúc đẩy sự xâm nhập tế bào chủ của phé cầu [133].

+ Lông (Pili): Pili nằm trên bề mặt của phé cầu giúp gắn kết phé cầu trên các tế bào biểu mô vòm họng và phổi, giúp vi khuẩn tránh được sự thực bào của các tế bào miễn dịch vật chủ. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng phé cầu có lông gây ra phản ứng với yếu tố hoại tử u cao hơn so với loài không có lông [45].

+ Hydrogen peroxide (H_2O_2): Chỉ các chủng có hoạt tính pyruvate oxidase mới có khả năng tiết ra hydrogen peroxide, gây tổn thương DNA vật chủ, hydrogen peroxide cũng có tác dụng diệt khuẩn nhưng không ảnh hưởng đến phé cầu do đó phé cầu sử dụng điều này để giảm sự phát triển của vi khuẩn cạnh tranh với nó [137].

+ Protease Immunoglobulin A1: là enzym có tác dụng phân hủy Immunoglobulin A1 (IgA1) là một dạng đồng phân của IgA, làm giảm vùng tác động của IgA liên kết của chuỗi nặng và cản trở việc tiêu diệt vi khuẩn bởi các kháng thể này [98].

+ Các đảo gây bệnh (Pathogenicity islands: PAIs): là những phần của bộ gen phé cầu thu nhận thông qua chuyển gen ngang [78]. PAI có thể mã hóa

các hệ thống hấp thu sắt và các protein liên quan đến quá trình gắn kết tế bào [140], PAI thúc đẩy sự biến đổi di truyền ở các loài và điều này có thể ảnh hưởng đến các mục tiêu điều trị và vắc xin hiện tại [58].

+ Màng sinh học (Biofilms): là các cộng đồng tế bào phế cầu tập hợp có tổ chức được bao quanh bởi một chất nền ngoại bào gồm các polysaccharid gắn vào các bề mặt lớp biểu mô hoặc niêm mạc. Chất nền ngoại bào có vai trò bảo vệ và tăng cường độc lực của phế cầu [66]. Màng sinh học được hình thành trong điều kiện khắc nghiệt để đảm bảo sự tồn tại của vi khuẩn. Trong màng sinh học, tốc độ chuyển gen theo chiều ngang tăng lên do sự gần nhau của tế bào [67],[79]. Màng sinh học của phế cầu không bị tiêu diệt hiệu quả trong quá trình điều trị kháng sinh [165], nó có thể thoát khỏi các phản ứng miễn dịch của vật chủ [82].

1.3.4. Các kháng sinh tác dụng trên phế cầu trong điều trị viêm phổi

1.3.4.1. Cơ chế tác dụng của kháng sinh

- Kháng sinh tác động lên vách phế cầu

+ Beta lactam: Gắn với các protein liên kết với penicilin (penicillin-binding proteins: PBPs) là các enzym (D-D carboxypeptidases, transpeptidases) được sử dụng để tạo cầu nối peptid của peptidoglycan, và do đó sẽ làm cho quá trình tổng hợp peptidoglycan ngừng lại.

+ Glycopeptid: Tác động làm ngừng tổng hợp peptidoglycan bằng cách tạo liên kết với đầu D-Ala-D-Ala, ngay sau khi peptapeptide disaccharide được giải phóng khỏi màng tế bào chất nhờ chất vận chuyển lipid.

- Kháng sinh tác động lên màng phế cầu

+ Daptomycin: Tích hợp dần vào màng và tạo ra sự khử cực nhanh do rò rỉ kali, gây rối loạn chức năng tế bào.

- Kháng sinh tác động lên tổng hợp protein

Quá trình tổng hợp protein được diễn ra tại ribosom, gồm hai tiểu đơn vị: tiểu đơn vị 30S (16S rRNA + 21 protein) và tiểu đơn vị 50S (23S rRNA và 5S + 34 protein)

+ Macrolid: do kích thước lớn nên chúng được đặt ở đầu đường hầm của peptit được hình thành và do đó chặn chuỗi peptit. Ribosom phân ly khỏi peptit đang phát triển

+ Cyclin và tigecyclin: ức chế tổng hợp protein bằng cách liên kết với tiểu đơn vị 16S, gần vị trí giải mã (vị trí "A") làm ngăn chặn khả năng tiếp cận vị trí "A" của tRNA

+ Linezolid: tạo liên kết với tiểu đơn vị 23S rRNA, tại vị trí giải mã (vị trí "A"), gây cản trở sự định vị của tRNA tại vị trí "A" và ngăn chặn quá trình giải mã.

- Thuốc kháng sinh tác động trên tổng hợp axit nucleic

+ Quinolon tác động vào trung tâm của các tiểu đơn vị do đó ngăn cản hoạt động của các enzym.

+ Rifampicin: chặn RNA polymerase tham gia sao mã DNA thành RNA

+ Sulfamethoxazol-trimethoprim: Hoạt động ngược dòng trong quá trình tổng hợp axit nucleic. Sulfamethoxazol hoạt động như chất ức chế cạnh tranh trên dihydropteroate synthetase trong khi trimethoprim hoạt động trên dihydrofolate reductase

1.3.4.2. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của phế cầu

- Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC: Minimum Inhibitory Concentration): là nồng độ nhỏ nhất của kháng sinh ức chế bất kỳ sự phát triển có thể nhìn thấy được của một chủng vi khuẩn sau 20 ± 4 giờ nuôi cấy ở $35 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$. Giá trị này đặc trưng cho tác dụng kìm khuẩn của một loại kháng sinh và giúp xác định liệu một chủng có nhạy cảm hoặc kháng với kháng sinh được thử nghiệm hay không.

- Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (BMC: Minimum Bactericidal Concentration): là nồng độ kháng sinh nhỏ nhất để lại không quá 0,01% số lượng sống sót của vi khuẩn cấy ban đầu sau 20 ± 4 giờ nuôi cấy ở $35^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. Giá trị này đặc trưng cho tác dụng diệt khuẩn của kháng sinh. Người ta coi rằng nếu $\text{CMB} \leq 4 \text{ MIC}$, kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn và rất hiệu quả, ngược lại, nếu $\text{CMB} > 10 \text{ MIC}$, kém hiệu quả và chỉ có tác dụng kìm khuẩn.

- Dược động học (pharmacokinetic: pK): Các loại kháng sinh có hoạt tính diệt khuẩn theo hình thức phụ thuộc thời gian hoặc phụ thuộc nồng độ. Những hình thức này rất quan trọng vì chúng sẽ xác định tần suất sử dụng trong ngày, dạng bào chế và đường dùng của kháng sinh.

+ Hình thức phụ thuộc thời gian

Cường độ diệt khuẩn tương quan với thời gian mà nồng độ kháng sinh vượt quá MIC. Trong trường hợp này, tác dụng diệt khuẩn chậm và thường ít rõ rệt, phụ thuộc chủ yếu vào thời gian tiếp xúc với vi khuẩn. Đây là cơ sở cho cách dùng kháng sinh là chia làm nhiều lần hoặc liên tục đối với kháng sinh phụ thuộc vào thời gian. Các kháng sinh thuộc nhóm này bao gồm beta-lactam, glycopeptid.

+ Hình thức phụ thuộc nồng độ: Nồng độ kháng sinh càng cao khi có mặt vi khuẩn thì khả năng diệt vi khuẩn càng lớn. Hiệu ứng này diễn ra khá nhanh và việc thu được nồng độ cao trong cơ thể có ý nghĩa quyết định. Đây là cơ sở cho cách dùng kháng sinh một lần trong ngày đối với kháng sinh phụ thuộc vào nồng độ. Các kháng sinh bao gồm aminoglycosid và fluoroquinolon.

- Khả năng nhạy cảm của phế cầu: Dựa vào MIC và điểm ngắt pK/pD mà Viện tiêu chuẩn lâm sàng và phòng thí nghiệm (Clinical and Laboratory Standards Institute : CLSI) chia khả năng nhạy cảm của phế cầu thành 3 mức độ là nhạy, trung gian và kháng [194].

Bảng 1.1: Điểm ngắt pK/pD của phế cầu [194]

<i>Kháng sinh</i>	<i>Điểm ngắt pK/pD (µg/l)</i>		
	<i>Nhạy</i>	<i>Trung gian</i>	<i>Kháng</i>
Penicillin G (không viêm màng não)	≤ 2	4	≥ 8
Penicillin V	$\leq 0,06$	0,12-1	≥ 2
Amoxicillin (không viêm màng não)	≤ 2	4	≥ 8
Cefotaxim (không viêm màng não)	≤ 1	2	≥ 4
Ceftriaxon (không viêm màng não)	≤ 1	2	≥ 4
Azithromycin	$\leq 0,5$	1	≥ 2
Clarithromycin	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
Erythromycin	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
Clindamycin	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
TMP/SMX	$\leq 0,5/9,5$	1/19-2/38	$\geq 4/76$
Rifampycin	≤ 1	2	≥ 4
Chloramphenicol	≤ 4	-	≥ 8
Tetracyclin	≤ 1	2	≥ 4
Vancomycin	≤ 1	-	-
Linezolid	≤ 2	-	-
Levofloxacin	≤ 2	4	≥ 8
Ofloxacin	≤ 2	4	≥ 8

1.3.5. Cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm phổi do phế cầu**1.3.5.1. Đáp ứng miễn dịch của cơ thể với phế cầu**

- Đáp ứng miễn dịch tự nhiên

+ Tế bào biểu mô niêm mạc đường hô hấp: Tế bào biểu mô tạo thành hàng rào bảo vệ đường hô hấp chống lại phế cầu [199]. Các tế bào biểu mô được gọi là tế bào tua tiết ra chất nhầy [162]. Ngoài ra, các tế bào biểu mô có lông mao hoạt động đồng thời với chất nhầy để dọn sạch mầm bệnh, quá trình này được gọi là thanh thải niêm mạc [187]. Một khi mầm bệnh bị mắc kẹt trong chất nhầy, các nhung mao sẽ di động liên tục tạo ra làn sóng một chiều

để đưa mầm bệnh và chất nhày đến miệng, tống mầm bệnh ra ngoài bằng cách ho hoặc nuốt [187]. Các tế bào biểu mô đường hô hấp có khả năng thu hút các tế bào khác bằng cách sản xuất và giải phóng cytokin và chemokin. Chúng cũng có thể trực tiếp tiêu diệt phế cầu bằng cách tiết ra các peptit kháng khuẩn như defensin, apolactoferrin và lysozyme [162]. Apolactoferrin cô lập sắt và ly giải phế cầu. Lysozyme ly giải vi khuẩn và hoạt động như một chất diệt khuẩn [39].

Trẻ bú mẹ gặp khó khăn với sự thanh thải của niêm mạc do các tuyến dưới niêm mạc chưa trưởng thành, các tế bào tiết biểu mô bề mặt và số lượng tế bào biểu mô ít nên thanh thải niêm mạc kém [159]. Ở người cao tuổi, cùng với sự lão hóa, sự thanh thải niêm mạc bị suy giảm, với việc giảm mucin và tần số nhu động của nhung mao chậm hơn [89]. Mặt khác, các yếu tố độc lực của phế cầu làm phân hủy chất nhày và làm chậm quá trình tiêm mao [193].

+ Thực bào:

Bạch cầu trung tính: Có tỷ lệ cao nhất và thường là tế bào đầu tiên di chuyển đến vùng nhiễm trùng. Bạch cầu trung tính là các tế bào thực bào tạo ra các hạt, phá vỡ vách vi khuẩn và tiêu diệt chúng [107]. Có hai loại hạt chính được tạo ra bởi bạch cầu trung tính bao gồm hạt sơ cấp và hạt thứ cấp, khác nhau tùy theo thời gian hình thành và sự trưởng thành của bạch cầu trung tính [199]. Hạt sơ cấp bao gồm các chất khử khuẩn và hạt thứ cấp bao gồm các enzym cần thiết cho quá trình tiêu hóa như lysosom. Bạch cầu trung tính có khả năng bẫy phế cầu ngoại bào bằng cách sử dụng các sợi ngoại bào được tạo thành từ DNA [84]. Đáp ứng của bạch cầu trung tính thay đổi theo tuổi của trẻ, ở giai đoạn sơ sinh trẻ ít được bảo vệ bởi bạch cầu trung tính do chức năng diệt khuẩn kém, hoạt động thực bào bị suy giảm, phản ứng thấp với các tín hiệu viêm và giảm khả năng điều hòa hóa học [128]. Theo tuổi, hoạt động của bạch cầu trung tính được cải thiện và tăng cường ở người trẻ tuổi nhưng sau đó suy giảm dần theo sự lão hóa [86], [143].

Đại thực bào: đại thực bào có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân và có chức năng thực bào, hấp thụ và trực tiếp tiêu diệt phế cầu [199]. Các đại thực bào có khả năng thu hút các tế bào miễn dịch khác như bạch cầu trung tính thông qua cytokin [41], loại bỏ các bạch cầu trung tính đã chết [88]. Các đại thực bào thực bào các tế bào đã được opsonin hóa bởi hệ thống bổ thể và các thụ thể Fc γ [191]. Sự hoạt hóa đại thực bào khi có mặt của phế cầu phụ thuộc vào các thụ thể nhận dạng mầm bệnh (pattern recognition receptor: PRR) [191].

Trẻ mới sinh, mức độ đại thực bào thấp với biểu hiện suy giảm khả năng thực bào [144]. Trong vòng vài ngày sau khi sinh, mức độ và chức năng của đại thực bào được cải thiện để đạt đến mức của người trưởng thành [86].

Tế bào CD₁₄: Là thụ thể nhận dạng mầm bệnh vì nó nhận ra axit lipoteichoic và các thành phần khác của vách tế bào [36]. CD₁₄ hoạt động bằng cách tương tác với các thụ thể nhận dạng mầm bệnh khác để truyền tín hiệu [74].

+ Các đáp ứng miễn dịch bổ sung

Các chemokin và cytokin: là các chất được giải phóng bởi các tế bào miễn dịch để hướng các tế bào miễn dịch khác đến các mô bị nhiễm bệnh [41]. Ngoài việc thu hút các tế bào, chúng còn thúc đẩy quá trình viêm [41]. TNF- α là cytokin tiền viêm, ức chế sự phát triển và xâm lấn của phế cầu [152]. TNF- α và IFN- γ cùng tăng cường khả năng loại bỏ mầm bệnh bằng cách kích hoạt các tế bào thực bào. TNF- α được tạo ra từ tế bào lympho T, bạch cầu đơn nhân và đại thực bào [120].

Thể gây viêm (Inflammasome): là một phức hợp protein bao gồm một protein cảm biến và một protein liên quan đến quá trình chết tế bào [46]. Thể gây viêm điều hòa sản xuất cytokin [135]. Thể gây viêm có vai trò xác định nhiễm trùng phế cầu, kích hoạt các đại thực bào và tương tác trực tiếp với pneumolysin trong quá trình nhiễm trùng phế cầu [191]. Pneumolysin có thể

trực tiếp kích hoạt thể gây viêm [124], và khi được kích hoạt, các thể gây viêm tiết ra IL-1 β và IL-18 [163]. Mặc dù các thể gây viêm có thể hỗ trợ việc nhận biết mầm bệnh, nhưng việc kích hoạt các thể gây viêm sẽ thúc đẩy quá trình viêm và điều này có thể gây hại cho vật chủ [135].

Hệ thống bổ thể: gồm một tập hợp các protein có trọng lượng phân tử thấp giúp tăng cường khả năng của các kháng thể và tế bào thực bào để loại bỏ vi khuẩn và các tế bào bị hư hỏng [199]. Những protein này có thể đánh dấu các kháng nguyên và tế bào bằng cách opsonin [198].

Protein trong huyết thanh giai đoạn cấp tính [186]: Ba protein chính đã được nghiên cứu và có liên quan đến nhiễm trùng phế cầu bao gồm protein phản ứng C (CRP), protein amyloid trong huyết thanh (SAP) và lectin liên kết mannose (MBL). Những protein này có tác dụng làm giảm bớt nhiễm trùng, nhận ra và liên kết với các bề mặt vi khuẩn.

- Đáp ứng miễn dịch dịch thể: IgA đặc hiệu với phế cầu có mặt ở vùng niêm mạc của mũi và họng sau khi nhiễm phế cầu, có vai trò kiểm soát nhiễm trùng [167]. IgA tiết rất quan trọng trong việc opsonin hóa phế cầu và thúc đẩy quá trình thực bào [125]. Mặt khác, bổ thể (C3) kích hoạt các tế bào lympho B. Sau khi bị kích thích bởi kháng nguyên, các tế bào B non biệt hóa thành các tế bào lympho B nhớ chứa IgM. Sự chuyển đổi lớp nhờ sự trợ giúp của tế bào lympho T, tế bào lympho B sắp xếp lại gen globulin miễn dịch để tạo ra các globulin miễn dịch nhằm loại bỏ nhiễm trùng [167]. Ở trẻ bú mẹ, tế bào lympho B đáp ứng hạn chế với kháng nguyên do sự biểu hiện thấp của các đồng thụ thể [144]. Sau khi sinh, các kháng thể IgG của mẹ bảo vệ trẻ cho đến 27 ngày tuổi [42]. Khi các kháng thể từ mẹ đã cạn kiệt, khả năng tự bảo vệ của trẻ bằng cách tạo kháng thể chưa ổn định cho đến hai tuổi [193]. Ngược lại, IgM đã được phát hiện ở trẻ sơ sinh sau khi nhiễm và mang phế cầu [193]. Khi tái nhiễm phế cầu sẽ thúc đẩy sản xuất kháng thể tương tự như tác dụng tăng cường trong vắc xin [87].

- Đáp ứng miễn dịch tế bào: Trong nhiễm trùng phế cầu khuẩn, tế bào CD4⁺ được kích hoạt thông qua các phân tử đồng kích thích và tế bào trình diện kháng nguyên. Sau khi được kích hoạt, các tế bào T hỗ trợ (Th) biệt hóa thành các tế bào Th1 và Th2. Tế bào Th1 kích thích phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào bằng cách sản xuất các cytokin như interferon-gamma (IFN- γ), kích hoạt và tuyển dụng các tế bào miễn dịch khác như đại thực bào. Tế bào Th2 giải phóng cytokin IL-4 và tạo điều kiện cho phản ứng miễn dịch dịch thể bằng cách tương tác với tế bào B và hỗ trợ sản xuất kháng thể [201]. Tế bào T gây độc tế bào trực tiếp tiêu diệt các tế bào bị nhiễm bệnh [198]. Khi kích hoạt các tế bào T và B, chúng có thể biệt hóa thành các tế bào B và T nhớ có khả năng đào thải phế cầu nhanh hơn khi tái nhiễm. Tương tự, tế bào T diệt tự nhiên rất quan trọng để loại bỏ phế cầu [152]. Th17 và tế bào T điều hòa có vai trò rất quan trọng đối với bệnh nhiễm trùng do phế cầu khuẩn. Tế bào Th17 giải phóng cytokin IL-17 là chất gây viêm. IL-17 cần thiết để tuyển mộ và kích hoạt các đại thực bào, bạch cầu đơn nhân và bạch cầu trung tính đến các vị trí nhiễm trùng và thúc đẩy quá trình thanh thải phế cầu [93]. Ở trẻ bú mẹ, tế bào lympho T đáp ứng kém với các kháng nguyên lạ vì sự tiếp xúc của chúng với các kháng nguyên không phải của mẹ đã bị hạn chế trước khi sinh [144]. Đáp ứng của Th2 lệch với các kháng nguyên lạ, thay vào đó, trẻ bú mẹ quân thể tế bào T- $\gamma\delta$ tạo ra IFN- γ , để cung cấp phản ứng loại Th1 [144]. Quá trình chuyển đổi lớp xảy ra không hoàn toàn đối với các globulin miễn dịch. Với sự phát triển của trẻ, các tế bào đáp ứng miễn dịch thứ phát trưởng thành, phát triển trí nhớ và chống lại sự xâm nhập của phế cầu, làm cho tỷ lệ nhiễm phế cầu giảm [58].

1.3.5.2. Cơ chế bệnh sinh

Phế cầu khu trú không có triệu chứng ở mũi họng là điều kiện tiên quyết của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em, khi viêm niêm mạc mũi họng do virus làm tăng mật độ khuẩn lạc của phế cầu, bộc lộ các thụ thể biểu mô đường hô hấp

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 [181], làm giảm khả năng của hệ thống miễn dịch của vật chủ trong việc loại bỏ vi khuẩn và thúc đẩy sự xâm nhập của phế cầu [99]. Khi vật chủ không thể loại bỏ phế cầu sau khi xâm lấn đường hô hấp trên, vi khuẩn sẽ nhân lên, phá vỡ hệ thực vật không gây bệnh thường xuyên của hệ hô hấp [147], phế cầu di chuyển đến phổi và gây viêm phổi.

Trong các mô tả cổ điển, tổn thương phổi do phế cầu là viêm phổi thùy, có bốn giai đoạn đan xen bao gồm: Xung huyết, gan hóa đỏ, gan hóa xám và lui bệnh. Khi viêm phổi phát triển, các mao mạch phế nang bị xung huyết dày đặc, làm cho phế nang có hình dạng hạt cườm. Huyết thanh và vi khuẩn có trong phế nang. Sự căng lên của mao mạch tạo thành màu đỏ như gan bao gồm hồng cầu, bạch cầu trung tính và đại thực bào đi từ mao mạch qua tổ chức kẽ vào phế nang. Khi dịch tiết tích tụ trong phế nang, các mao mạch bị nén lại, hàm lượng hồng cầu giảm và hàm lượng bạch cầu tăng lên, tạo ra hiện tượng gan hóa xám. Tiếp theo là giai đoạn lui bệnh nếu các tế bào vật chủ tiêu diệt được phế cầu. Mặc dù biểu hiện viêm tối cấp được thể hiện qua bốn giai đoạn này nhưng thường không có hoại tử thành phế nang hay tổ chức kẽ, khi phản ứng viêm thuyên giảm, cấu trúc của phổi sẽ trở lại bình thường.

1.3.6. Các yếu tố liên quan đến viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

- Trẻ dưới 2 tuổi là yếu tố nguy cao của viêm phổi do phế cầu [152].
- Nhiễm virus là yếu tố nguy cơ quan trọng của viêm phổi do phế cầu [155], trong những vụ dịch cúm người ta thấy tăng tỷ lệ viêm phổi do phế cầu khuẩn [51], [104], đồng nhiễm virus hợp bào hô hấp là yếu tố nguy cơ viêm phổi do phế cầu ở trẻ em [57]. Theo Hodges và MacLeod đã nghiên cứu viêm phổi do phế cầu và kết luận rằng tỷ lệ xuất hiện viêm phổi do phế cầu trong một quần thể nhất định có thể được dự đoán gần đúng bằng phương trình sau: Tỷ lệ viêm phổi do phế cầu = Tỷ lệ mang phế cầu X Tỷ lệ bệnh hô hấp không

do vi khuẩn x K, trong đó K thay đổi theo khả năng lây nhiễm của tít phế cầu đang mang và khả năng miễn dịch đặc hiệu theo tít của các cá thể trong quần thể.

- Hen phế quản làm tăng nguy cơ viêm phổi do phế cầu [63], các bệnh như bệnh hồng cầu hình liềm [130], lupus ban đỏ hệ thống [145], suy giảm chức năng lách bẩm sinh hoặc sau cắt lách, suy giảm miễn dịch và một số bệnh mạn tính khác như đái đường, xơ gan, suy hô hấp mạn, hội chứng thận hư không những làm tăng nguy cơ viêm phổi do phế cầu khuẩn mà còn là yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh [115], [152].

- Ô nhiễm môi trường, khói thuốc lá, đông đúc, tỷ lệ tiêm vắc xin phế cầu thấp là các yếu tố liên quan của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em [152].

1.3.7. Quá trình dịch

1.3.7.1. Nguồn truyền nhiễm

- Người mang phế cầu không triệu chứng: Người là vật chủ bắt buộc của phế cầu, phế cầu thường trú ở đường hô hấp trên đặc biệt là mũi họng nhưng không gây ra triệu chứng gọi là mang vi khuẩn [54]. Tỷ lệ mang phế cầu cao hơn ở trẻ em (20–50%) so với người lớn (5–20%) [66], [108]. Người mang phế cầu có khả năng lây truyền cho người khác trong cộng đồng hoặc phế cầu trở nên xâm nhập và gây bệnh, đặc biệt là viêm phổi [54].

Ở Việt Nam, một số tác giả nghiên cứu về tỷ lệ mang phế cầu khác nhau tùy theo địa điểm nghiên cứu: Thành phố Cần Thơ (34%) [10], Thành Phố Hồ Chí Minh (30,9%) [5], Huế (16,7%), Ba Vì, Hà Nội (40%) [111], Mai Dịch, Hà Nội (41%) [8], Vân Đồn, Quảng Ninh (15%) và Vị Xuyên, Hà Giang (10,7%) [6].

- Người đang bị bệnh

Viêm phổi do phế cầu có mật độ khuẩn lạc phế cầu tăng cao ở mũi họng [34], [35], [43], [155], là nguồn lây truyền cho người khác trong cộng đồng, đặc biệt là những người có yếu tố thuận lợi cho phế cầu gây bệnh như nhiễm

virus, dị ứng, hen, suy dinh dưỡng, suy giảm miễn dịch, suy giảm chức năng lách.

- Đồng nhiễm virus

Tải lượng phế cầu tăng và tăng sự xâm nhập vào vật chủ trong quá trình đồng nhiễm virus thúc đẩy sự lây truyền phế cầu [104], [164]. Nhiều nguy cơ nhiễm khuẩn huyết, tử vong và lây lan sang các mô khác trong quá trình đồng nhiễm [44]. Nhiễm virus gây tổn thương biểu mô của đường hô hấp, làm suy giảm miễn dịch của cơ thể do đó thúc đẩy sự xâm nhập của vi khuẩn [94].

1.3.7.2. Đường truyền nhiễm

- Tiếp xúc trực tiếp với chất tiết của hệ hô hấp của người mang mầm bệnh. Pneumolysin của phế cầu thúc đẩy quá trình bong tróc của vi khuẩn và pneumolysin cũng gây ra phản ứng viêm ở vật chủ trong quá trình thường trú làm thúc đẩy sự phát triển của vi khuẩn do đó tăng cường sự lan truyền phế cầu [166].

- Truyền sang những người khỏe mạnh thông qua giọt bắn [119]. Nhờ màng sinh học mà phế cầu có thể tồn tại trong môi trường bên ngoài cơ thể đến 4 tuần [119].

1.3.7.3. Khỏi cảm nhiễm và miễn dịch

- *Khỏi cảm nhiễm*

Tất cả mọi người đều có nguy cơ mắc viêm phổi do phế cầu, những người có nguy cơ cao hơn đối với viêm phổi do phế cầu bao gồm trẻ dưới 2 tuổi, người trên 65 tuổi, người suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải, người có bệnh hô hấp mạn tính, suy giảm chức năng lách [105].

- Tính miễn dịch trong trường hợp tái nhiễm

Tính sinh miễn dịch sau khi nhiễm phế cầu là bền vững và đặc hiệu theo típ huyết thanh và các protein của vi khuẩn hay toàn bộ vi khuẩn. Đây là cơ sở để sản xuất vắc xin để phòng bệnh gây ra bởi phế cầu. Vắc xin được sản xuất đầu tiên là từ vỏ polysaccharid của phế cầu (Pneumococcal Polysaccharide

Vaccine: PPV) là Pneumo23 chứa 23 kháng nguyên vỏ đại diện cho 23 típ huyết thanh hay gây bệnh của phế cầu, vắc xin này đáp ứng qua trung gian tế bào nên chỉ có hiệu quả ở trẻ lớn và người lớn. Từ năm 2000, vắc xin liên hợp phế cầu đã ra đời (Pneumococcal Conjugate Vaccine: PCV) là PCV7, PCV10 và PCV13 và được đưa vào lịch tiêm chủng của trẻ em trên toàn thế giới. Tuy nhiên hiệu quả dự phòng của các vắc xin này bị suy giảm theo thời gian do xuất hiện các típ huyết thanh gây bệnh không có trong vắc xin. Ngày nay, các nhà khoa học đang nghiên cứu để sản xuất vắc xin phụ thuộc vào kháng nguyên protein là phương pháp toàn tế bào, để tạo miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào với một số lượng lớn kháng nguyên protein tiềm năng và không phụ thuộc vào típ huyết thanh [64].

1.4. Đặc điểm bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

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

Ho, sốt và thở nhanh là 3 triệu chứng chính của viêm phổi.

- Sốt: Trong viêm phổi do phế cầu trẻ thường sốt cao đột ngột, dung nạp kém với thuốc hạ sốt, toàn trạng của trẻ xấu đi nhanh như mệt mỏi, kém ăn, bộ mặt nhiễm trùng nhiễm độc [174].

- Thở nhanh: Thở nhanh được WHO định nghĩa tùy theo tuổi: Trên 60 nhịp/ phút đối với trẻ dưới 2 tháng tuổi, trên 50 nhịp/ phút đối với trẻ từ 2 tháng đến dưới 1 tuổi, trên 40 nhịp/phút đối với trẻ từ 1 tuổi đến dưới 5 tuổi. Nguy cơ tương đối của viêm phổi khi có triệu chứng thở nhanh là từ 1,56 đến 8 tùy nghiên cứu. Ngược lại khi không có triệu chứng thở nhanh là tiêu chuẩn tốt để loại trừ viêm phổi.

- Ho và đau ngực: Ho là triệu chứng chung của đường hô hấp nhưng không đặc hiệu trong viêm phổi, đau ngực thường khư trú bên phổi tổn thương, đau tăng khi ho hay cử động mạnh.

- Co kéo cơ hô hấp: Gồm co kéo cơ liên sườn, co kéo hòm ức, cánh mũi phập phồng, rút lõm lồng ngực, di động ngược chiều giữa ngực và bụng. Co kéo cơ hô hấp là biểu hiện của tổn thương nhu mô phổi nặng.

- Nghe phổi: Thường có tiếng bất thường như ran ẩm/nổ cuối thì thì thờ vào, tiếng thổi ống. Những bất thường này khu trú một vùng của phổi gợi ý tổn thương một thùy hay phân thùy của phổi. Tuy nhiên nghe phổi có thể bình thường ở trẻ bú mẹ hay ở giai đoạn đầu của bệnh [174].

- Hội chứng đông đặc trong viêm phổi thùy: Đây là các triệu chứng đặc hiệu nhưng khó phát hiện ở trẻ em đặc biệt ở trẻ nhỏ như gõ đục, rung thanh tăng và rì rào phế nang tăng.

Hội chứng 3 giảm gặp khi có tràn dịch màng phổi gồm gõ đục, rung thanh giảm và rì rào phế nang giảm.

- Các triệu chứng kết hợp khác ngoài hô hấp: Đau bụng giả ruột thừa hay gặp trong viêm phổi thùy dưới của phổi, và dấu hiệu cứng gáy trong trường hợp viêm thùy đỉnh của phổi [180], tổn thương dạng herpes mũi, môi và đồ hai má là các triệu chứng cổ điển của viêm phổi do phế cầu khuẩn [174]. Các biểu hiện ngoài phổi khác hiếm xảy ra như các triệu chứng của hội chứng huyết tán urê huyết nhưng là trường hợp rất nặng của viêm phổi do phế cầu khuẩn.

1.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng viêm phổi do phế cầu

1.4.2.1. Huyết học

- Công thức máu: Số lượng bạch cầu tăng cao trên $15.000/\text{mm}^3$. Bạch cầu đa nhân trung tính trên $10.000/\text{mm}^3$ [180].

1.4.2.2. Hóa sinh máu

- CRP thường tăng trên 60mg/l sau ít nhất 12 giờ kể từ khi bắt đầu sốt [118].

- Procalcitonin thường tăng trên $2\mu\text{g/l}$ [190].

1.4.2.3. X-quang phổi

- Đông đặc tiểu phân thùy hay thùy phổi là tổn thương hay gặp chiếm 78,7% trong đó tổn thương một bên phổi chiếm 82,2% [180], tổn thương đám mờ hình tròn cũng hay gặp [174]

- Tổn thương nốt mờ phế nang, chiếm 21,1% [175].

- Tràn dịch màng phổi chiếm 20-40% trong viêm phổi thùy do phế cầu, nhất là trong trường hợp có vi khuẩn trong máu [189].

- Xẹp phổi 6,5% [180]

- Viêm mũ màng phổi chỉ chiếm 2-3% trường hợp [189]

Hình ảnh tổn thương trên X-quang phổi thường được phục hồi chậm hơn các triệu chứng lâm sàng, trở về bình thường sau ít nhất một tháng [189].

1.4.2.4. Chụp cắt lớp vi tính phổi

Chỉ định khi có biến chứng như viêm mũ màng phổi, hoại tử hay áp xe phổi.

1.4.2.5. Tìm kháng nguyên hòa tan của phế cầu trong nước tiểu

Tìm kháng nguyên vỏ của vi khuẩn, polysaccharide C trong nước tiểu của bệnh nhân. Dễ làm, chung cho tất cả các típ của phế cầu, tuy nhiên ở trẻ em kháng nguyên này có thể dương tính cả ở trẻ mang vi khuẩn không bị bệnh, viêm tai, ít đặc hiệu hơn người lớn [174].

1.4.2.6. Xét nghiệm vi khuẩn học

- Nuôi cấy tìm vi khuẩn với bệnh phẩm là dịch ty hầu bằng phương pháp cấy định lượng

Phế cầu là một vi khuẩn nhạy cảm và dễ chết ở môi trường bên ngoài, vì vậy các bệnh phẩm phải được chuyển về phòng xét nghiệm trong vòng một giờ, hoặc không quá 6 giờ ở nhiệt độ phòng và không quá 24 giờ ở nhiệt độ 4-8°C. Bệnh nhi viêm phổi có kết quả tìm thấy phế cầu trong dịch ty hầu $\geq 10^6$ khuẩn lạc/ml là viêm phổi do phế cầu.

- Nuôi cấy vi khuẩn với bệnh phẩm là máu: Bệnh nhi viêm phổi có kết quả tìm thấy phế cầu trong máu là viêm phổi do phế cầu. Có khoảng 5-15% viêm phổi có kết quả dương tính [96], [174].

- Xét nghiệm PCR xác định DNA của phế cầu trong dịch màng phổi là xét nghiệm có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, nhất là những trường hợp viêm phổi đã được sử dụng kháng sinh trước xét nghiệm và có kết quả nuôi cấy âm tính. Bệnh nhi viêm phổi có biến chứng tràn dịch màng phổi có kết quả PCR dịch màng phổi dương tính với phế cầu là ca bệnh viêm phổi do phế cầu.

1.4.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

- Lâm sàng
 - + Ho hoặc/và khó thở
 - + Sốt: thân nhiệt $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$.
 - + Thở nhanh theo tuổi là tiêu chuẩn bắt buộc để chẩn đoán viêm phổi
- X-quang phổi có hình ảnh nốt mờ phế nang: rải rác hai bên hoặc tập trung thành khối mờ đồng nhất chứa đường khí quản bên trong tương ứng từng thùy, phân thùy phổi
 - Tiêu chuẩn vi sinh, có ít nhất một tiêu chuẩn sau:
 - + Cấy định lượng bệnh phẩm dịch ty hầu dương tính với phế cầu có mật độ khuẩn lạc $\geq 10^6$ khuẩn lạc/ml
 - + Cấy máu dương tính hoặc cấy dịch màng phổi dương tính với phế cầu.
 - + Xét nghiệm PCR dịch màng phổi dương tính với phế cầu

1.4.4. Điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

Nguyên tắc chính trong điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em:

- Khai thông đường thở, chống suy hô hấp
- Điều trị chống nhiễm khuẩn
- Đảm bảo dinh dưỡng, cung cấp dịch thỏa đáng
- Điều trị triệu chứng và các rối loạn khác
- Điều trị biến chứng

1.4.4.1. Điều trị chống suy hô hấp

Đặt bệnh nhi nằm tư thế vai cao, đầu nghiêng một bên, nới rộng quần áo, tã lót để bệnh nhi dễ thở,

Khai thông đường thở,

Thở oxy hoặc hô hấp hỗ trợ khi có chỉ định

1.4.4.2. Điều trị chống nhiễm khuẩn

Lựa chọn kháng sinh ban đầu dựa vào tuổi của bệnh nhi, dịch tễ học của từng vùng, tình trạng nặng của bệnh. Nguyên nhân gây viêm phổi là phế cầu nên chọn kháng sinh ban đầu là amoxicillin 80- 100mg/kg/ngày chia 3 lần cách 8 giờ hoặc amoxicillin-acid clavulanic 80-100mg amoxicillin/kg/ngày hoặc ceftriaxon 50-100 mg/kg/ngày hoặc cefotaxim 100 mg/kg/ngày. Điều dưỡng theo dõi bệnh nhi mỗi 3 giờ, Bác sỹ thăm khám bệnh nhi 2 lần mỗi ngày để 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 thở gắng sức, triệu chứng suy hô hấp cải thiện, độ bão hòa oxy tăng lên. Xét nghiệm lại bạch cầu, CRP hay PCT thấy cải thiện sau 24 đến 48 giờ. Ngược lại nếu tình trạng bệnh ngày càng nặng hoặc không cải thiện sau 72 thì phải tìm kiếm biến chứng bằng chụp X-quang phổi như tổn thương nhu mô phổi lan rộng, tràn dịch màng phổi hay áp xe phổi hoặc do phế cầu kháng kháng sinh [149], [180].

Khi có kết quả kháng sinh đồ, sử dụng kháng sinh theo kháng sinh đồ [56]:

- Phế cầu có MIC với penicillin $\leq 2 \mu\text{g/ml}$

+ Lựa chọn ban đầu

Đường toàn thân

Ampicillin 150- 200 mg/kg/ngày hoặc penicillin 200000- 250000 đơn vị /kg/ngày

Đường uống (liệu pháp xuống thang): Amoxicillin 90 mg/kg/ngày

+ Điều trị thay thế

Đường toàn thân

Ceftriaxon 50 -100mg/ kg/ ngày hoặc cefotaxim 150mg/ kg/ ngày hoặc clindamycin 40 mg/kg/ngày hoặc vancomycin 40-60 mg/kg/ngày

Đường uống (liệu pháp xuống thang)

Cephalosporin thế hệ thứ 2 và 3 (Cefuroxime, cefpodoxime, cefprozil) uống levofloxacin 16-20 mg/kg/ngày với trẻ từ 6 tháng đến 5 tuổi; 8-10 mg/kg/ngày với trẻ từ 5- 16 tuổi (tối đa một ngày là 750 mg), hoặc uống linezolid 30 mg/kg/ngày với trẻ dưới 12 tuổi, 20 mg/kg/ngày với trẻ từ 12 tuổi trở lên

- Phế cầu có MIC với penicillin $\geq 4 \mu\text{g/ml}$

+ Lựa chọn ban đầu

Đường toàn thân

Ceftriaxon 100 mg/kg/ngày

Đường uống (liệu pháp xuống thang)

Uống levofloxacin 16-20 mg/kg/ngày với trẻ từ 6 tháng đến 5 tuổi; 8-10 mg/kg/ngày với trẻ từ 5-16 tuổi (tối đa một ngày là 750 mg), hoặc uống linezolid 30 mg/kg/ngày với trẻ dưới 12 tuổi, 20 mg/kg/ngày với trẻ từ 12 tuổi trở lên.

+ Điều trị thay thế

Đường toàn thân

Ampicillin 300-400mg/kg/ngày, levofloxacin 16-20 mg/kg/ngày với trẻ từ 6 tháng đến 5 tuổi; 8-10 mg/kg/ngày với trẻ từ 5-16 tuổi (tối đa một ngày là 750mg), hoặc linezolid 30 mg/kg/ngày với trẻ dưới 12 tuổi, 20 mg/kg/ng với trẻ từ 12 tuổi hoặc clindamycin 40 mg/kg/ngày hoặc vancomycin 40-60 mg/kg/ngày

Đường uống (liệu pháp xuống thang)

Uống clindamycin 30-40 mg/kg/ngày.

Theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm phổi do vi khuẩn ở trẻ em của Bộ Y tế [21], trẻ bị viêm phổi nặng phải nhập viện để điều trị, kháng sinh lựa chọn ban đầu thuộc nhóm penicilline A kết hợp một thuốc thuộc nhóm aminosid. Lựa chọn: Ampicillin 200 mg/kg/ngày, chia 4 lần, tiêm tĩnh mạch chậm cách mỗi 6 giờ. Hoặc amoxicillin- clavulanic 90mg/kg/ngày, chia 3 lần, tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm bắp cách mỗi 8 giờ. Kết hợp với gentamicin 7,5mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch chậm 30 phút hoặc tiêm bắp một lần. Có thể thay thế bằng amikacin 15 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm bắp. Dùng ceftriaxon 80mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch chậm 1 lần hoặc cefotaxim 100- 200 mg/kg/ngày, chia 2- 3 lần tiêm tĩnh mạch chậm; dùng khi thất bại với các thuốc trên hoặc dùng ngay từ đầu. Thời gian dùng kháng sinh ít nhất 5 ngày.

1.4.4.3. Điều trị triệu chứng và các rối loạn khác

Đảm bảo dinh dưỡng, cung cấp đủ dịch. Điều chỉnh rối loạn điện giải, rối loạn toan kiềm.

1.4.5. Diễn biến trong quá trình điều trị

1.4.5.1. Biến chứng

- Biến chứng tại phổi

+ Viêm mủ màng phổi: Là biến chứng hay gặp nhất của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em, chiếm 25-30% viêm phổi nhập viện, trong 10 năm trở lại đây thấy tỷ lệ viêm mủ màng phổi tăng đáng kể ở nhiều nước Châu Á, Châu Âu, Nam Mỹ, hay gặp nhất ở những trẻ dưới 5 tuổi [174].

+ Áp xe phổi: Hiếm gặp trong viêm phổi do phế cầu ở trẻ em, hậu quả của quá trình mưng mủ của phổi do hoại tử nhu mô phổi tạo thành một khoang với thành dày.

+ Hoại tử phổi: Hoại tử nhu mô phổi tạo ra nhiều ổ chứa khí, biến chứng này gặp trong viêm phổi thùy ngay cả khi điều trị đúng hướng do quá trình viêm xảy ra quá mạnh. Thường kèm theo tràn dịch màng phổi, tổn thương có thể tiến sát đến tận màng phổi gây biến chứng dò khí phế mạc.

+ Nang khí lớn (Pneumatocele): Là một nang khí lớn có thành mỏng hình thành do hủy hoại phế nang và tiểu phế quản, đây là biến chứng hiếm gặp của viêm phổi do phế cầu.

+ Tràn khí màng phổi, dò khí phế mạc, suy hô hấp cấp

- Biến chứng ngoài phổi

+ Viêm màng não mủ, áp xe hệ thần kinh trung ương, viêm màng ngoài tim, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, cốt tủy viêm, viêm khớp nhiễm khuẩn

- Biến chứng toàn thân

+ Hội chứng đáp ứng với viêm nhiễm hệ thống hay nhiễm khuẩn huyết

+ Hội chứng huyết tán urê huyết

1.4.5.2. Di chứng

- Chức năng hô hấp giảm: Nghiên cứu dịch tễ học ở Anh cho thấy rằng những trẻ bị viêm phổi trước 2 tuổi có chức năng hô hấp giảm ở tuổi trưởng thành, di chứng về chức năng hô hấp muộn này độc lập với các yếu tố gây nhiễu như hút thuốc lá thụ động, chiều cao của gia đình, cân nặng khi sinh và ô nhiễm môi trường trước đó.

- Xẹp phổi muộn: Ở trẻ lớn xẹp phổi thường xảy ra ở thùy dưới phổi trái, thường ít triệu chứng ngay cả khi tổn thương lan rộng. Xẹp thùy giữa phổi phải cũng hay gặp gọi là hội chứng thùy giữa do vi khuẩn làm tổn thương hệ thống nhưng mao dịch nhày phế quản.

- Giãn phế quản: Là di chứng hay gặp, bệnh mang tính thời sự của trẻ em, ở trẻ có tiền sử viêm phổi tỷ lệ giãn phế quản tăng cao.

- Viêm tiểu phế quản bít tắc sau viêm phổi: Trái với người lớn, viêm tiểu phế quản bít tắc xảy ra ngay cả khi trẻ có thể tạng miễn dịch bình thường, triệu chứng lâm sàng thường rất giống cúm và rất nặng vì từ 1/3 đến một nửa cần phải thông khí cơ học, khó thở với đặc trưng là thở nhanh và ho là triệu chứng chỉ điểm quan trọng, trường hợp nặng có thể dẫn đến tình trạng phụ thuộc oxy, gây ra tình trạng khí phế thũng, ngón tay dùi

trống, chậm phát triển thể chất. Tiên lượng xa ít khả năng phục hồi, tiến triển mạn tính dẫn đến suy hô hấp mạn tính nặng [190].

1.5. Phòng bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

1.5.1. Phòng bệnh đặc hiệu

- Vắc xin chống phế cầu:

+ Pneumo 23: Là một vắc xin phổ rộng bao phủ gần 90% các nhiễm khuẩn do phế cầu ở tất cả các độ tuổi khác nhau và tất cả các tình huống bệnh. Tuy nhiên do có tác dụng đối kháng có tính bất lợi gắn liền với đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào nên không hiệu quả đối với trẻ dưới 2 tuổi. Đáp ứng yếu, không ổn định và có thời gian tác dụng ngắn. Đáp ứng yếu với các típ 6, 10A, 18B, 19F, 22 và 23;

+ Các vắc xin liên hợp phế cầu: Prevenar gồm các típ 4, 6, 9V, 14, 18C, 19F, 23F; sau đó là Synflorix kết hợp thêm Prevenar với 3 típ 1, 5 và 7F; Mới nhất là vắc xin Prevenar 13 gồm các típ trong Synflorix kết hợp thêm 3 típ 3, 6A và 19A.

+ Vắc xin toàn tế bào: Hiện đang được nghiên cứu

- Vắc xin phòng các bệnh do các virus đường hô hấp gây ra, các virus này gây tổn thương hàng rào bảo vệ tự nhiên của đường hô hấp, tạo điều kiện cho phế cầu phát triển, xâm nhập và gây bệnh.

+ Vắc sinh phòng sởi: là vắc xin được sử dụng có hiệu quả trong chương trình tiêm chủng mở rộng đã làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc và biến chứng do bệnh gây ra.

+ Vắc xin chống cúm: Chỉ định tiêm vắc xin phòng cúm tùy theo từng nước, tuy nhiên đối với trẻ bị bệnh phế quản phổi mạn tính như hen, loạn sản phế quản phổi, bệnh hồng cầu hình liềm, bệnh tim bẩm sinh, hội chứng thận hư, đái đường, suy giảm miễn dịch thì cần tiêm phòng cúm đầy đủ.

- Immunoglobulin(Ig):

+ Kháng thể đa dòng không đặc hiệu được chỉ định trong nhiễm trùng nặng, suy giảm miễn dịch đã được xác định hoặc dự phòng bệnh do virus đặc hiệu gây tổn thương hệ hô hấp như sởi ở trẻ chưa được tiêm phòng hoặc trong thời gian vắc xin chưa có hiệu lực.

+ Ig đặc hiệu chống thủy đậu được chỉ định hạn chế.

+ Kháng thể đơn dòng kháng RSV: Palivizumab và motavizumab là các kháng thể đơn dòng kháng RSV được sử dụng có hiệu quả và được chỉ định trong nhiễm trùng hô hấp nặng do RSV cần phải nhập viện, ở trẻ đẻ rất non có loạn sản phế quản phổi, các bệnh tim bẩm sinh có ảnh hưởng về huyết động.

- Kháng sinh dự phòng: Dùng penicillin dự phòng làm giảm nguy cơ nhiễm trùng phế cầu ở trẻ em bị bệnh hồng cầu hình liềm [138], sau cắt lách và bệnh lupus ban đỏ hệ thống có xơ teo lách.

1.5.2. Phòng bệnh không đặc hiệu

- Phòng bệnh cho cá nhân

Đường hô hấp tiếp xúc thường xuyên với không khí bên ngoài chứa nhiều vi sinh vật khác nhau và các yếu tố độc hại trong môi trường gây tổn thương niêm mạc đường hô hấp, điều này giải thích tại sao viêm nhiễm hô hấp thường hay xảy ra. Để dự phòng chúng ta cần:

+ Hạn chế ô nhiễm môi trường, đặc biệt môi trường trong nhà, khói thuốc

+ Nâng cao thể trạng, phòng chống suy dinh dưỡng

+ Hạn chế tiếp xúc nơi đông người, người bị bệnh

+ Kiểm soát tốt các bệnh nền

+ Khảo sát và đưa vào quản lý người mang chủng phế cầu đa kháng thuốc

- Phòng bệnh trong cộng đồng: Tuyên truyền giáo dục về các biện pháp phòng các bệnh lây qua đường hô hấp bằng phương thức tiếp xúc trực tiếp, qua giọt bắn và qua không khí:

- + Sử dụng khẩu trang đúng cách khi cần
- + Hạn chế tụ tập đông người, hạn chế tiếp xúc với người bị bệnh, đặc biệt những trẻ chưa được tiêm vắc xin đầy đủ.
- + Vệ sinh tay đúng cách
- + Vệ sinh mũi họng, che khi ho, che khi hắt hơi
- + Khử khuẩn các bề mặt tiếp xúc, vệ sinh môi trường xung quanh, thông thoáng nơi ở, nơi làm việc.

Một nghiên cứu được tiến hành tại 26 nước và vùng lãnh thổ cho thấy rằng việc áp dụng các biện pháp ngăn chặn COVID-19 như mang khẩu trang, hạn chế tụ tập, hạn chế đi lại đã làm giảm 68% nhiễm trùng xâm lấn phế cầu sau 4 tuần và 82% sau 8 tuần kể từ khi những thay đổi được thực hiện [59].

- Phòng bệnh trong bệnh viện [142].
- + Áp dụng biện pháp phòng ngừa chuẩn
- + Nằm phòng riêng, phòng cách ly, phòng áp lực âm tùy từng bệnh
- + Hạn chế vận chuyển người bệnh, khi cần vận chuyển phải mang khẩu trang cho người bệnh.

1.6. Lịch sử nghiên cứu viêm phổi do phế cầu

Năm 1880, Louis Pasteur và cộng sự, ở Pháp, đã phân lập, nuôi cấy và mô tả một loại vi khuẩn trong máu của những con thỏ trước đó được tiêm nước bọt của trẻ bị tử vong do bệnh dại, cũng trong năm này, ở Mỹ, Gorge Miller Sternberg nghiên cứu về vi khuẩn này nhưng ông tiêm chính nước bọt của mình vào tổ chức dưới da của thỏ. Năm 1881, Sternberg đã công bố kết quả nghiên cứu của mình trước công bố của Pasteur 2 tháng [91]. Pasteur gọi vi khuẩn này là “vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết từ nước bọt”, năm 1883 Sterberg đặt tên là *Micrococcus pasteuri*, năm 1884 Klein đặt tên là

Micrococcus pneumoniae, năm 1886 sinh vật này được Fraenkel gọi là phé cầu (*pneumococcus*) vì xu hướng gây bệnh phổi. Nó được đổi tên thành *Diplococcus pneumoniae* vào năm 1920. Đến năm 1974 phé cầu được đổi tên thành *Streptococcus pneumoniae* [160].

Năm 1937, Sherman là người đầu tiên đưa ra cách phân loại đầy đủ về phé cầu khuẩn.

Năm 1819, Laennec đã đưa ra khái niệm viêm phổi về mặt giải phẫu và năm 1841 Grisolles đã nghiên cứu viêm phổi về mặt lâm sàng.

Năm 1883, Talamon là người đầu tiên thiết lập được mối liên hệ giữa viêm phổi và vi trùng gây bệnh qua việc xét nghiệm các mẫu đờm, máu và khối phổi viêm gan hóa của bệnh nhân và mô tả nó.

Năm 1935 Lemierre rồi Bariety chỉ rõ cách tiến triển của bệnh cũng như các dạng nhiễm trùng khác do phé cầu khuẩn.

Năm 1928, Alexander Fleming đã phát hiện ra penicillin, năm 1941 penicillin được sử dụng trong lâm sàng để điều trị bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn gây ra [110]. Việc sử dụng penicillin đã làm đảo lộn tiên lượng của nhiễm trùng do phé cầu nhưng ngay sau đó, vào năm 1943 đã phát hiện phé cầu kháng thuốc ở phòng thí nghiệm.

Năm 1967, lần đầu tiên thấy phé cầu kháng thuốc trên bệnh nhân ở Úc, năm 1977 lần đầu tiên chủng phé cầu đa kháng kháng sinh ở Nam Phi [200].

Lịch sử các đợt bùng phát viêm phổi do phé cầu xảy ra trên thế giới từ năm 1916 đến năm 2017, có 81 đợt bùng phát trong đó 9 đợt bùng phát xảy ra từ năm 1946 trở về trước, là thời kỳ chưa có vắc xin. Từ năm 1947 đến năm 1977 là thời kỳ kháng sinh đã được đưa vào sử dụng để điều trị phé cầu, vẫn chưa có vắc xin, thời kỳ này không thấy đợt bùng phát nào được mô tả. Thời kỳ vắc xin polysaccharid của phé cầu ra đời, từ năm 1977 đến 1999, có 41 đợt bùng phát xảy ra, đây là thời kỳ phé cầu giảm nhạy cảm với penicillin và kháng với nhiều loại kháng sinh khác đã lan rộng ra nhiều nước trên thế giới.

Thời kỳ từ năm 2000 đến nay, mặc dù đã có vắc xin polysaccarid của phế cầu và vắc xin liên hợp phế cầu nhưng vẫn có 31 đợt bùng phát xảy ra [171].

1.7. Tình hình nghiên cứu trong nước và thế giới

1.7.1. Nghiên cứu trên thế giới

1.7.1.1. Nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố liên quan

Nghiên cứu của Pia Toikka và cộng sự, nghiên cứu viêm phổi do phế cầu của trẻ em Phần Lan từ năm 1985- 1994 là nghiên cứu đầy đủ về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng, nhưng là nghiên cứu hồi cứu và chỉ nghiên cứu những viêm phổi do phế cầu được xác định bằng phương pháp cấy máu [150]. Nghiên cứu của Maurice A. Mufson và cộng sự, tại Mỹ, kéo dài từ 1978-1987, chỉ thu nhận được 45 trẻ dưới 15 tuổi viêm phổi do phế cầu được xác định bằng cấy máu [126]. Trong thời gian gần đây, các tác giả chủ yếu nghiên cứu hiệu quả của vắc xin phòng chống phế cầu làm giảm tỷ lệ viêm phổi ở trẻ em, biến chứng của viêm phổi do phế cầu và nghiên cứu các bệnh xâm nhập do phế cầu [101]. Nghiên cứu năm 2018 của Wantong Zhao và cộng sự tại Thượng Hải, Trung Quốc, về dịch tễ viêm phổi do phế cầu ở trẻ em cũng là nghiên cứu hồi cứu chỉ trong thời gian 1 năm [168].

Thumerelle C. và cộng sự, nghiên cứu các yếu tố nguy cơ của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em thấy một số yếu tố liên quan đến viêm phổi do phế cầu như: Đồng nhiễm virus, dùng các thuốc chống viêm non-steroid, dùng kháng sinh trước nhập viện, phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin [31]. Sử dụng vắc xin phòng phế cầu là yếu tố quan trọng làm giảm tỷ lệ viêm phổi do phế cầu [176].

1.7.1.2. Nghiên cứu về kết quả điều trị

Năm 1998, tác giả Tan T.Q. và cộng sự, nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm ở Mỹ về kết quả trị viêm phổi ở trẻ em do phế cầu nhạy cảm và không nhạy cảm với penicillin [148]. Maria Regina A Cardoso và cộng sự (2008), nghiên

cứu tiến cứu đa trung tâm về nguy cơ thất bại trong điều trị viêm phổi do phế cầu kháng penicillin ở trẻ em [61].

1.7.2. Nghiên cứu trong nước

Ở nước ta cho đến nay các nghiên cứu về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em còn ít, chưa đầy đủ và hệ thống. Một số tác giả nghiên cứu về viêm phổi ở trẻ em đều đưa ra kết luận rằng phế cầu là nguyên nhân hàng đầu gây viêm phổi ở trẻ dưới 5 tuổi: Trần Minh Phụng và cộng sự (1994, tại Bệnh viện Đa khoa Tiền Giang) phế cầu chiếm tỷ lệ cao nhất 62 % [17]. Nguyễn Văn Bằng (2009, tại khoa Nhi Bệnh viện Bạch Mai) phế cầu chiếm 58,8% trong số xét nghiệm dương tính [4].

Đào Minh Tuấn và cộng sự (2012, tại Bệnh viện Nhi Trung ương) phế cầu chiếm tỷ lệ cao nhất 31,3% [27]. Hoàng Ngọc Anh và cộng sự (2017, tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng) phế cầu chiếm 60% [1].

Tác giả Đặng Đức Anh và cộng sự (2009), nghiên cứu dịch tễ các các bệnh xâm nhập do phế cầu, giám sát tiến cứu ở trẻ em nhập viện tại Nha Trang từ tháng 4 năm 2005 đến tháng 8 năm 2006, tỷ lệ mắc bệnh phế cầu xâm nhập là 48,7 trường hợp/100.000 trẻ (95% CI: 27,9-85,1 trường hợp/100.000 trẻ) [40].

Nghiên cứu của “Mạng lưới giám sát mầm bệnh kháng thuốc Châu Á” (Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens: ANSORP) giai đoạn 2000-2001, phế cầu không nhạy cảm với penicillin cao nhất ở Việt Nam (92%) [139], giai đoạn 2008- 2009 thấy tình trạng đa kháng thuốc của phế cầu ở Việt Nam là 73,3% [105].

Phạm Hùng Vân và cộng sự, điều tra tình trạng kháng thuốc kháng sinh (SOAR) tại Việt Nam thấy, giai đoạn 2009- 2011 phế cầu kháng cao với các sinh đường uống nhưng vẫn còn nhạy cảm 76,1% với amoxicillin [152], giai đoạn 2016- 2018, thấy ở Việt Nam phế cầu có tính nhạy cảm thấp nhất so với các nước cùng được giám sát [151].

Như vậy, trên thế giới trong vòng 10 năm trở lại đây cũng như ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em đầy đủ về dịch tễ, yếu tố liên quan, lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị,

Mặt khác, việc lạm dụng kháng sinh hiện nay trong cộng đồng chưa được kiểm soát, đồng thời dùng kháng sinh khá rộng rãi trong bệnh viện làm cho phế cầu ngày càng trở nên kháng kháng sinh, việc chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời ngày càng trở nên khó khăn hơn. Vì vậy, một nghiên cứu đầy đủ, toàn diện và hệ thống về các khía cạnh dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán và điều trị bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em là rất cần thiết và có ý nghĩa thực tiễn.

Chương 2.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 1

Xác định một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng và yếu tố liên quan của trẻ bị viêm phổi do phế cầu điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2015- 2018).

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhi viêm phổi do phế cầu từ 1 tháng đến 5 tuổi, vào điều trị tại Khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi Trung ương từ 2015 đến hết 2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn mẫu nghiên cứu

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi

- Bệnh nhi được chẩn đoán viêm phổi theo tiêu chuẩn của WHO [183].
- + Ho hoặc/và khó thở
- + Sốt: thân nhiệt $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$.
- + Thở nhanh (theo tuổi)
- + X-quang phổi có hình ảnh nốt mờ phế nang: rải rác hai bên hoặc tập trung thành khối mờ đồng nhất chứa đường khí quản bên trong tương ứng từng thùy, phân thùy phổi.

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi do phế cầu.

Bệnh nhi được xác định là viêm phổi kèm theo ít nhất một tiêu chuẩn sau:

- Cây định lượng bệnh phẩm dịch ty hầu dương tính với phế cầu có mật độ khuẩn lạc $\geq 10^6$ khuẩn lạc/ml
- Cây máu dương tính hoặc cấy dịch màng phổi dương tính với phế cầu.
- Xét nghiệm PCR dịch màng phổi dương tính với phế cầu

Ca bệnh viêm phổi nặng do phế cầu [20], [121], [183]

Bệnh nhi được chẩn đoán xác định là VPPC kèm theo ít nhất một trong các dấu hiệu sau:

- Dấu hiệu suy hô hấp:

- + Thở rên
- + Rút lõm lồng ngực nặng
- + Tím tái hoặc $SpO_2 < 90\%$
- Dấu hiệu toàn thân nặng:
- + Bỏ bú hoặc không uống được
- + Rối loạn tri giác: lơ mơ hoặc hôn mê
- + Co giật
- Trẻ dưới 2 tháng tuổi
- X-quang tim phổi: có hình ảnh tràn dịch màng phổi

Tiêu chuẩn loại trừ mẫu nghiên cứu

Những bệnh nhi sau không được đưa vào danh sách đối tượng nghiên cứu:

- + Các trường hợp viêm phổi do vi khuẩn khác.
- + Các trường hợp viêm phổi do phế cầu đồng nhiễm với virus sẽ không được xét trong phần các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khi nghiên cứu viêm phổi do phế cầu nhưng được xem xét là yếu tố liên quan đến viêm phổi do phế cầu.
- + Các trường hợp viêm phổi mắc phải ở bệnh viện.

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

- Nghiên cứu dịch tễ lâm sàng và yếu tố liên quan của viêm phổi do phế cầu thực hiện tại Khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Xác định nguyên nhân của viêm phổi được thực hiện tại Khoa Vi Sinh và Khoa Sinh học phân tử các bệnh truyền nhiễm Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.1.3. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 12 năm 2018

2.1.4. Phương pháp nghiên cứu

2.1.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh tiến cứu trong nghiên cứu đặc điểm dịch tễ lâm sàng của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích trong xác định yếu tố liên quan của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.

2.1.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

- Cỡ mẫu cho mục tiêu xác định một số đặc điểm dịch tễ và yếu tố liên quan, chúng tôi sử dụng công thức tính cỡ mẫu tối thiểu, áp dụng cho trường hợp nghiên cứu mô tả xác định một tỷ lệ [19], [22].

+ Công thức tính:

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

Trong đó:

n: là cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu phải có

$Z_{(1-\alpha/2)}$: là hệ số giới hạn tin cậy phụ thuộc vào mức ý nghĩa thống kê của α được chọn. Chúng tôi chọn $\alpha = 0,05$ thì giá trị của $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$. với độ tin cậy 95%.

p: tỷ lệ (%) hiện mắc viêm phổi do phế cầu được ước tính tại thời điểm nghiên cứu. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng giá trị $p = 0,313$ ($p = 31,3\%$), theo nghiên cứu của Đào Minh Tuấn và cộng sự, năm 2012 [27].

ε : là sai số tương đối mong muốn. Chúng tôi chọn $\varepsilon = 0,15$.

+ Áp dụng công thức trên ta có: $n = 374$

+ Theo tính toán số lượng mẫu tối thiểu cần là 374 bệnh nhi viêm phổi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu là 375 bệnh nhi viêm phổi.

+ Cách chọn mẫu vào nghiên cứu.

Từ các trường hợp viêm phổi vào Khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi Trung ương. Tại đây đối tượng được đưa vào danh sách nghiên cứu, lấy tất cả các bệnh nhi viêm phổi đủ tiêu chuẩn lựa chọn mẫu nghiên cứu trên cơ sở thứ tự hồ sơ nhập viện hàng ngày. Chúng tôi tiến hành xét nghiệm vi sinh để chọn ra các bệnh nhi viêm phổi do phế cầu. Qua mô tả loạt ca bệnh tiến cứu để xác định đặc điểm dịch tễ lâm sàng của trẻ bị viêm phổi do phế cầu và phân tích so sánh với các bệnh nhi viêm phổi không do phế cầu để xác định các yếu tố liên quan của viêm phổi do phế cầu.

2.1.5. Nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm dịch tễ của lâm sàng của trẻ viêm phổi do phế cầu: Xác định tỷ lệ của bệnh, sự phân bố các đặc điểm dịch tễ của trẻ bị bệnh như tuổi, giới, dân tộc, địa dư, tiền sử tiêm chủng, sử dụng thuốc kháng sinh ...

- Yếu tố liên quan của bệnh: Trong tìm các yếu tố liên quan của viêm phổi do phế cầu, chúng tôi chỉ phân tích so sánh viêm phổi do phế cầu đơn thuần (VPPC) với viêm phổi do vi khuẩn hay gặp khác được phát hiện bằng phương pháp nuôi cấy dương tính (VP khác) bao gồm viêm phổi do *Haemophilus influenzae* đơn thuần (VPHI) và viêm phổi do *Moraxella catarrhalis* đơn thuần (VPMC), chúng tôi không phân tích so sánh với các viêm phổi do nguyên nhân khác mà có kết quả nuôi cấy âm tính vì hầu hết các kết quả nuôi cấy âm tính với môi trường nuôi cấy là do các tít phế cầu kháng penicillin gây ra [188], [196].

2.1.6. Các biến số và cách đo lường

TT	Biến số	Cách đo lường	Cách thu thập	Phân loại
Đặc điểm dịch tễ				
1	Tuổi	Tính từ khi sinh đến thời điểm nhập viện (tháng)	Xem giấy khai sinh, giấy bảo hiểm	Định lượng
2	Giới	Giới tính của bệnh nhi: nam, nữ	Quan sát	Nhị phân
3	Thời điểm nhập viện	Ngày tháng vào viện ở Bệnh viện Nhi Trung ương	Theo bệnh án, hỏi trực tiếp	Định danh
4	Địa dư	Nơi bệnh nhi sinh sống: nông thôn, thành thị	Phỏng vấn	
5	Tiền sử tiêm chủng	Tiền sử tiêm chủng mở rộng, tiêm vắc xin phòng phế cầu	Phỏng vấn, xem sổ tiêm chủng	
6	Tiền sử dụng kháng sinh trước nhập viện	Bệnh nhi có dùng kháng sinh trước khi vào viện trong đợt này không, tên kháng sinh	Phỏng vấn, xem sổ khám bệnh, đơn thuốc, giấy chuyển viện	

TT	Biến số	Cách đo lường	Cách thu thập	Phân loại
7	Thời gian mắc bệnh trước vào viện	Từ khi bắt đầu có triệu chứng đến lúc nhập viện: Sớm ≤ 3 , vừa 4-6, muộn ≥ 7 (ngày)	Phỏng vấn	Định danh
Một số yếu tố liên quan đến viêm phổi do phế cầu				
8	Giới tính nam	Giới tính của bệnh nhi	Quan sát	Nhị phân
9	Độ tuổi < 2 tuổi	Độ tuổi bệnh nhi theo tháng	Xem giấy khai sinh, thẻ bảo hiểm	Định danh
10	Đồng nhiễm virus	Nhiễm đồng thời với RSV hoặc adenovirus	Phiếu trả kết quả xét nghiệm	Nhị phân
11	Tiền sử sinh	Sinh mổ, sinh thường	Hỏi	Định danh
12	Sinh non	Cân nặng lúc sinh < 2500gr		Nhị phân
13	Tiền sử bệnh	Bệnh tim bẩm sinh, Khò khè tái diễn, hen		Định danh
14	Tiền sử tiêm chủng	Tiêm chủng mở rộng, tiêm phòng phế cầu: Có hoặc không	Hỏi, xem sổ tiêm chủng	Nhị phân
15	Yếu tố môi trường	Tiếp xúc với khói bụi, khói thuốc lá, nuôi chó, mèo		
16	Nghề nghiệp của bố, mẹ	Nghề của bố và của mẹ bệnh nhi đang làm		Định danh

2.1.7. Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Kỹ thuật thăm khám lâm sàng cho trẻ bệnh: Thăm khám lâm sàng được thực hiện theo quy trình chuẩn, được xác định bởi ít nhất 2 bác sỹ chuyên khoa hô hấp nhi.

2.1.8. Các chỉ số nghiên cứu

2.1.8.1. Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ

- Phân hành chính

Khai thác: tên, tuổi (ngày, tháng, năm sinh), giới, địa chỉ, học vấn, thông tin gia đình (tên, nghề nghiệp, trình độ văn hóa của bố mẹ).

Tuổi của trẻ được tính theo quy ước của WHO, phù hợp với tiêu chuẩn thờ nhanh theo lứa tuổi trong chẩn đoán viêm phổi của Bộ Y tế Việt Nam [20], chia làm các nhóm tuổi sau:

- + Trẻ 1 tháng đến 2 tháng: từ tròn 1 tháng đến 1 tháng 29 ngày.
- + Trẻ 2 tháng đến 1 tuổi: từ tròn 2 tháng đến 11 tháng 29 ngày.
- + Trẻ 1 tới 2 tuổi: từ tròn 12 tháng tuổi đến 1 tuổi 11 tháng 29 ngày.
- + Trẻ 2 tới 5 tuổi: từ tròn 2 tuổi đến 4 tuổi 11 tháng 29 ngày.
- Khai thác yếu tố dịch tễ
- + Địa dư: Phân vùng nông thôn, thành thị.
- + Phân bố theo mùa bao gồm: mùa xuân: tháng 2-4, mùa hè: tháng 5-7, mùa thu: tháng 8- 10, mùa đông: 11-12-1.
- + Học vấn của bố, mẹ: tiểu học: từ hết lớp 5 trở xuống, THCS: từ hết lớp 9 trở xuống, THPT: từ hết lớp 12 trở xuống, trên THPT: từ trung cấp, đại học và sau đại học.
- + Nghề nghiệp của bố, mẹ: Nông nghiệp, công nhân viên chức, tự do buôn bán.
- + Môi trường sống: Đi học, ở nhà, tiếp xúc khói thuốc lá, số con trong gia đình, kiểu nhà.
- Hồi tiền sử
- + Tiền sử sản khoa: can thiệp sản khoa (đẻ thường, mổ đẻ, dùng kẹp lấy thai hay giác hút); đẻ non tháng (dưới 37 tuần thai); đủ tháng (37- 40 tuần thai); đẻ già tháng (trên 42 tuần thai); cân nặng thấp (dưới 2,5 kg); suy dinh dưỡng bào thai; đẻ ngạt (sau sinh 1 phút không khóc, tím tái hoặc phải cấp cứu thở ô xy, thở máy), nhiễm trùng sơ sinh (do bệnh viện chẩn đoán).
- + Tiền sử nuôi dưỡng: bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu, nuôi nhân tạo, ăn sam.
- + Tiền sử tiêm chủng theo chương trình tiêm chủng Quốc gia phòng sáu bệnh: lao, bạch hầu (3 mũi), ho gà (3 mũi), uốn ván (3 mũi), bại liệt (3 lần),

sởi và một số tiêm chủng theo yêu khác hiện có trên thị trường tiêm chủng Việt Nam.

+ Tiền sử phát triển: tinh thần, vận động. Đánh giá chậm phát triển dựa vào tiền sử bệnh tật được chẩn đoán bởi bác sỹ chuyên khoa trước đó.

+ Tiền sử bệnh tật: bệnh bẩm sinh (tim, phổi, cơ quan khác), bệnh hô hấp (hen ở trẻ lớn, khò khè tái diễn: \geq đợt khò khè ở trẻ nhỏ, dị ứng). Đánh giá dựa vào kết luận của bác sỹ chuyên khoa trước đó.

+ Tiền sử dùng thuốc trước khi nhập viện (nhóm kháng sinh, nhóm thuốc chống viêm non-steroid)

+ Tiền sử gia đình: Người sốt ho trong 4 tuần qua, người mắc hen, dị ứng.

+ Thời gian bị bệnh trước nhập viện: Chia 3 nhóm, từ 1- 3 ngày là đến viện sớm, từ 4- 6 ngày là trung bình, từ ≥ 7 ngày là đến viện muộn.

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

- Mọi liên quan giữa các yếu tố dịch tễ với bệnh
- Mọi liên quan giữa các bệnh đi kèm với bệnh
- Mọi liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng, tiêm chủng với bệnh.
- Mọi liên quan giữa tình trạng đồng nhiễm virus với bệnh

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

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn mẫu nghiên cứu

Các bệnh nhi viêm phổi xác định do phế cầu bằng phương pháp Realtime PCR dịch màng phổi, nuôi cấy vi khuẩn bằng hình thái và tính chất khuẩn lạc định danh, tuổi từ 1 tháng đến 5 tuổi, được điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian nghiên cứu.

2.2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ mẫu nghiên cứu

+ Các trường hợp viêm phổi do phế cầu đồng nhiễm với vi khuẩn khác hoặc với virus.

+ Gia đình bệnh nhi không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu

- Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị thực hiện tại Khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Nghiên cứu đặc điểm cận lâm sàng và tính kháng kháng sinh được thực hiện tại Khoa Hóa sinh, Khoa Huyết học, Khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.2.3. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 12 năm 2018.

2.2.4. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh tiến cứu trong nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.

- Nghiên cứu can thiệp không đối chứng trong đánh giá kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.

Cỡ mẫu nghiên cứu

Chọn tất cả số đối tượng bệnh nhi được chẩn đoán viêm phổi do phế cầu, được điều trị theo phác đồ của Bộ Y tế. Thay đổi kháng sinh theo diễn biến của bệnh và theo kháng sinh đồ.

2.2.5. Nội dung nghiên cứu

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

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

- Đánh giá kết quả điều trị

+ Chỉ định kháng sinh ban đầu theo phác đồ của Bộ Y tế. Từ phác đồ chung của Bộ Y tế chúng tôi sử dụng một số phác đồ cụ thể sau:

Bảng 2.1: Các phác đồ kháng sinh được sử dụng trong nghiên cứu

STT	Phác đồ	Liều lượng (mg/kg/24 giờ)	Số lần dùng trong 24 giờ
Đơn độc			
1	Ampicillin	150	3
2	Cefamandol	100	2
3	Cefotaxim	100	2
4	Ceftriaxon	100	2
5	Vancomycin	60	3
Phối hợp			
6	Ampicillin+ AG	<ul style="list-style-type: none"> - AG (aminosid: tobramycin): Liều 8 mg/kg/24 giờ, dùng 1 lần trong ngày - Meronem: Liều 60 mg/kg/ngày, chia 3 lần trong ngày 	
7	Cefamandol + AG		
8	Cefotaxim + AG		
9	Ceftriaxon + AG		
10	Vancomycin + Meronem		

Tất cả các thuốc đều được dung qua đường tĩnh mạch

- + Thay đổi kháng sinh theo kháng sinh đồ hoặc theo diễn biến của bệnh.
- + Theo dõi các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng trong quá trình điều trị, đánh giá lại tại thời điểm ra viện
- + Tính tỷ lệ khỏi, đỡ, di chứng, tử vong tại thời điểm ra viện
- + Thời gian điều trị: Trung bình số ngày điều trị, trung bình theo lứa tuổi, trung bình theo giới
- + Đánh giá một số yếu tố liên quan đến điều trị kéo dài ≥ 14 ngày.

2.2.6. Các biến số và cách đo lường

TT	Biến số	Cách đo lường	Cách thu thập	Phân loại
Đặc điểm lâm sàng				
1	Sốt	Tình trạng tăng thân nhiệt trên 37,5 ⁰ C	Đo nhiệt độ ở nách	Nhị phân
2	Ho	Trẻ ho	Hỏi, quan sát	
3	Chảy mũi	Dịch xuất tiết chảy ra từ mũi		
4	Tím tái	Tím môi	Quan sát	
5	Thở rên	Tiếng rên ở thì thở ra	Nghe và nhìn	
6	Chán ăn	Trẻ không muốn ăn	Hỏi, quan sát	
7	Bỏ ăn	Trẻ không ăn được		
8	Không uống được	Không uống được		
9	Tiêu chảy	Trẻ bị tiêu chảy		
10	Kích thích	Trẻ kích thích		
11	Li bì	Trẻ li bì		
12	Co giật	Co giật cục bộ hay toàn thân		
13	Rút lõm lồng ngực	Rút lõm ở ranh giới giữa ngực và bụng	Quan sát	
14	Ran ẩm/nổ	Có ran ẩm khi nghe phổi	Nghe phổi bằng ống nghe	
15	Ran ngáy	Có ran ngáy khi nghe phổi		
16	Ran rít	Có ran rít khi nghe phổi		
17	Hội chứng đông đặc	Rung thang tăng, rì rào phế nang giảm, gõ đục	Khám phổi: Sờ, gõ, nghe	
18	Hội chứng 3 giảm	Rung thanh giảm, rì rào phế nang giảm, gõ đục		

TT	Biển số	Cách đo lường	Cách thu thập	Phân loại
Đặc điểm cận lâm sàng				
19	Bạch cầu	Đếm bằng máy đếm huyết học tự động	Phiếu trả lời kết quả của khoa xét nghiệm	Liên tục
20	CRP	Định lượng CRP		
21	X-quang phổi	Xác định tổn thương phổi bằng kỹ thuật X-quang	Phiếu trả lời kết quả của khoa CĐHA	Định danh
22	Cấy máu	Xác định phế cầu tự động trên máy	Phiếu trả lời kết quả từ phòng xét nghiệm	
23	Cấy dịch tỵ hầu	Xác định phế cầu bằng phương pháp cấy đếm		
24	PCR dịch màng phổi	Xác định phế cầu bằng kỹ thuật Realtime PCR		
25	Khả năng nhạy cảm với kháng sinh của phế cầu	Đánh giá mức độ nhạy, kháng, trung gian của phế cầu với từng kháng sinh		
Kết quả điều trị				
26	Khỏi bệnh	Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng bình thường	Khám lâm sàng, xét nghiệm máu, Xquang phổi	Nhị phân
27	Di chứng màng phổi	Dày dính màng phổi	Xquang phổi, siêu âm màng phổi	
28	Đờ	Lâm sàng và xét nghiệm cải	Khám lâm	

TT	Biến số	Cách đo lường	Cách thu thập	Phân loại
		thiện, tiếp tục kê kháng sinh uống ở nhà	sàng, xét nghiệm máu, Xquang phổi	
29	Tử vong	Bệnh nhi tử vong tại viện	Khám lâm sàng	
Một số yếu tố liên quan đến thời gian điều trị ≥ 14 ngày				
30	Giới tính Nam	Giới tính của bệnh nhi	Quan sát	Nhị phân
31	Trẻ <2 tuổi	Độ tuổi bệnh nhi theo tháng	Xem giấy khai sinh, thẻ bảo hiểm	Rời rạc
32	Đến viện muộn (≥ 7 ngày)	Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi nhập viện	Hỏi bệnh	Định danh
33	Tiền sử dùng kháng sinh	Bệnh nhi có sử dụng kháng sinh trong đợt bệnh này trước khi vào viện hay không	Hỏi bệnh, xem sổ khám bệnh	Nhị phân
34	Bạch cầu tăng	Đếm số lượng và chia nhóm	Phiếu trả kết quả từ khoa cận lâm sàng	Nhị phân
35	Tình trạng thiếu máu	Định lượng Hemoglobin và chia nhóm		
36	CRP ≥ 60 mg/l	Định lượng và chia nhóm		
37	Viêm phổi thùy hoặc tràn dịch màng phổi	Chụp X-quang tim phổi, siêu âm màng phổi		
38	Khả năng kháng, trung gian của phế cầu với ceftriaxon và cefotaxim	Kháng sinh đồ		Rời rạc

2.2.7. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Kỹ thuật thăm khám lâm sàng
- Xác định các chỉ số huyết học
- + Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi
- + Phòng xét nghiệm đạt ISO 15189 - 2012.
- + Quy trình kỹ thuật chuẩn đã được phê duyệt năm 2013
- + Máy, vật tư: Hệ thống máy đếm huyết học tự động XN 9000.4- Sysmex, ADVIA 2120i – Siemens hoặc DxH 900- Keckman Coulter. Hóa chất do hãng sản xuất cung cấp.
- Xác định các chỉ số sinh hóa
- + Xét nghiệm protein C phản ứng (C-Reactive Protein: CRP)
- + Phòng xét nghiệm đạt ISO 15189 - 2012.
- + Quy trình thực hiện đã được phê duyệt năm 2011
- + Máy, vật tư: Máy xét nghiệm sinh hóa tự động AU 5800- Keckman Coulter hoặc Advia 1800-Siemens
- X-quang tim phổi: Được chụp theo phương pháp kỹ thuật số thực hiện trên máy X-quang Care Tream.
- Siêu âm phổi màng phổi: Thực hiện trên máy siêu âm Philips khi có nghi ngờ tràn dịch màng phổi.
- Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực: Thực hiện trên máy chụp cắt lớp vi tính Siemens 128.
- Nuôi cấy vi khuẩn từ dịch tỵ hầu bằng phương pháp cấy định lượng
- + Bệnh phẩm được lấy theo quy trình kỹ thuật lấy dịch tỵ hầu là xét nghiệm tại Bệnh viện Nhi Trung ương (QTKT.ĐD.001.V1.0 và QTKT.ĐD.001.V2.0)
- + Dịch tỵ hầu được cấy theo quy trình QTXN.VS.007.V3.0
- Cấy định lượng vào môi trường thạch máu và thạch CO₂ sau đó ủ ấm môi trường ở nhiệt độ 35°C/5%CO₂ qua đêm sau đó quan sát khuẩn lạc trên

môi trường nuôi cấy: Nếu trên môi trường có khuẩn lạc nghi ngờ phé cầu với đặc điểm lõm ở giữa, tan huyết alpha, nếu không có khuẩn lạc thì tiếp tục theo dõi thêm 24 giờ.

Nhuộm Gram theo quy trình nhuộm Gram QTXN.VS.024

Định danh vi khuẩn bằng hệ thống tự động VITEK MS theo quy trình QTXN.VS.160.

- Cấy máu tìm vi khuẩn

+ Bệnh phẩm được lấy theo quy trình lấy máu QTKT.ĐD.025.V1.0

+ Kỹ thuật cấy và xác định kết quả theo quy trình QTXN.VS.010.V3.0.

Ủ chai chứa bệnh phẩm vào hệ thống máy cấy tự động.

Khi máu báo dương thì thực hiện cấy chuyển từ chai máu dương lên môi trường nuôi cấy, ủ môi trường nuôi cấy ở 35°C

Định danh vi khuẩn bằng hệ thống tự động.

Nếu đến 5 ngày mà vẫn âm tính thì sẽ trả lời kết quả âm tính.

+ Giám sát: Các bước thực hiện được tiến hành theo quy trình và có sự giám sát của Trưởng khoa vi sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương.

+ Tiêu chuẩn phòng xét nghiệm: đạt tiêu chuẩn ISO 15189 năm 2014.

- Kỹ thuật kháng sinh đồ: Được tiến hành theo quy trình QTXN.VS.161 của Bệnh viện Nhi Trung ương, trên máy kháng sinh đồ tự động VITEK2.

- Kỹ thuật Real time PCR tìm vi khuẩn trong dịch màng phổi

+ Chỉ định: Chỉ định khi có tràn dịch màng phổi

+ Lấy bệnh phẩm: Bệnh phẩm được lấy trong quá trình chọc dò dịch màng phổi và vận chuyển đến phòng xét nghiệm trong vòng 1 giờ.

Máy tách chiết DNA: Sử dụng máy tách chiết tự động MagNA 96 (Roche), được trang bị cánh tay robot thực hiện thao tác xử lý mẫu nên không có hiện tượng nhiễm chéo. Hóa chất tách chiết ADN bằng bộ sinh phẩm QIAamp PCR Mini kit (QIAGEN Co., Singapore).

Máy realtime PCR-ABI 7500 Fast hoặc máy realtime PCR-Biorad-CFX. Hóa chất thực hiện phản ứng: Sử dụng ‘RT-PCR Master Mix 2X concentration’ của hãng Invitrogen.

Mẫu dò (Taqman probe): Sử dụng một trình tự oligonucleotide đặc hiệu, gắn chất huỳnh quang), cùng với các primer đặc hiệu cho phát hiện phé cầu

+ Kỹ thuật: Xét nghiệm phát hiện phé cầu được thực hiện tại Phòng xét nghiệm Nghiên cứu Sinh học phân tử các bệnh nhiễm trùng, Bệnh viện Nhi Trung ương qua các bước như sau:

Tách chiết acid nucleic

Xử lý bệnh phẩm trước khi tách chiết: Bệnh phẩm dịch màng phổi được ly tâm ở 3000 vòng/ phút, trong 5 phút sau đó thu phần cặn, tiến hành tách chiết và thực hiện xét nghiệm.

Tách chiết DNA/RNA trên hệ thống tự động MagNA Pure 2.0 (Roche).

Chạy phản ứng trên hệ thống máy Realtime PCR.

Vận hành máy Realtime PCR: Theo quy trình của khoa Nghiên cứu SHPT các bệnh Truyền nhiễm (HDSĐ.PT.002.V1.0).

Xét nghiệm được thực hiện trên máy realtime PCR- ABI 7500 hoặc realtime PCR-ABI fast 7500.

Nghiên cứu này sử dụng trình tự ADN đặc hiệu cho từng tác nhân vi khuẩn đích và đầu dò (probe).

Quy trình nhiệt do TCYTTG cung cấp: Quy trình bắt đầu ở 50°C trong 2 phút, tiếp đến 95°C trong 2 phút, sau đó đi vào 45 chu kỳ với các bước nhiệt: 95 độ C x 15” và 60° C x 30”.

Xác định kết quả: Đọc kết quả trực tiếp qua phần mềm của máy.

+ Giám sát: Các bước thực hiện được tiến hành theo qui trình và có sự giám sát của Trưởng khoa.

+ Kiểm định: Hàng năm có tham gia chương trình ngoại kiểm của NRLEQAS của Australia.

+ Tiêu chuẩn phòng xét nghiệm: Đạt tiêu chuẩn ISO 15189 năm 2014.

2.2.8. Các chỉ số nghiên cứu

2.2.8.1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng

Mô tả lâm sàng bệnh viêm phổi thông qua phỏng vấn bệnh nhi hoặc cha mẹ bệnh nhi. Khám tổng quát phát hiện các triệu chứng và dấu hiệu toàn thân, cơ năng, thực thể.

- Các dấu hiệu toàn thân

Đánh giá tình trạng ý thức, cân nặng, chiều cao, nhịp thở, mạch, nhiệt độ, độ bão hòa oxy đo qua da (SpO₂).

+ Nhiệt độ: Trẻ có sốt hay không, sốt được định nghĩa là khi nhiệt độ của trẻ $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ khi cặp nhiệt độ ở nách.

Sốt nhẹ: từ 37°C đến dưới 38°C

Sốt vừa: từ 38°C đến dưới 39°C

Sốt cao: từ 39°C trở lên

+ Trẻ có ăn kém hay bỏ ăn hay không, trẻ không uống được hay không

+ Trẻ có tím tái hay không

+ Đánh giá dinh dưỡng: Phân độ suy dinh dưỡng theo phân loại của WHO 2006 [182]. Chia theo thang điểm Z score

Bình thường: Cân nặng từ - 2SD đến + 2SD

Thừa cân: Khi cân nặng của trẻ $> + 2\text{SD}$

Béo phì: Khi cân nặng của trẻ $> + 4\text{SD}$

Suy dinh dưỡng (gầy còm) cân nặng $< - 2\text{SD}$

- Các triệu chứng của cơ quan hô hấp, Đánh giá theo hướng dẫn của WHO [183].

+ Ho: Thời gian xuất hiện, mức độ

Ho khan: tiếng ho trong, không có đờm

Ho đờm: ho thường xuyên có đờm, có thể khạc ra đờm có màu trong hoặc trắng đục, vàng, xanh.

+ Khàn tiếng

+ Thở nhanh: đếm nhịp thở trong 1 phút khi trẻ nằm yên để xác định thở nhanh khi tần số thở tăng lớn hơn tần số thở sinh lý.

Nhịp thở ≥ 60 lần/phút với trẻ từ 1 tháng tới dưới 2 tháng tuổi

Nhịp thở ≥ 50 lần/phút với trẻ từ 2 tháng tới dưới 1 tuổi

Nhịp thở ≥ 40 lần/phút với trẻ từ 1 tới dưới 5 tuổi.

+ Khó thở: là thở không bình thường, được mô tả như: Thở nhanh, có tiếng thở khác thường, ngực hay bụng di động khác thường.

Thở gắng sức: phập phồng cánh mũi, co kéo cơ hô hấp, rút lõm lồng ngực.

Ngừng thở: cơn ngừng thở ngắn hoặc không thở.

+ Tiếng ran ở phổi: Phổi có ran phế quản hay ran ẩm, rít, ngáy. Ran ở phổi được đánh giá ở tất cả trường phổi như phía trước, sau, trên dưới, rón phổi cũng như vùng rìa phổi hai bên.

+ Thay đổi rung thanh: Tăng trong trường hợp viêm phổi có tổn thương đông đặc, giảm trong trường hợp có tràn dịch màng phổi.

+ Rút lõm lồng ngực: Đối với trẻ dưới 5 tuổi: là dấu hiệu phần dưới lồng ngực lõm vào khi trẻ hít vào.

- Các dấu hiệu khác có thể gặp trong viêm phổi do phế cầu

+ Herpes môi, đỏ má.

+ Thiếu máu huyết tán: Da xanh, vàng da; xuất huyết giảm tiểu cầu

+ Rối loạn tiêu hóa: Nôn, tiêu chảy, đau bụng.

+ Rối loạn tim:

Tim to được đánh giá trên X-quang ngực thẳng, chỉ số tim- ngực trên 50%.

Tràn dịch màng tim: diện tim to trên phim X-quang tim phổi thẳng và siêu âm tim có dịch màng tim.

Nhịp tim nhanh: Nhịp tim nhanh tính theo lứa tuổi:

< 2 tháng: trên 160 nhịp/phút.

2 - 12 tháng: trên 140 nhịp/phút

>12 tháng : trên 120 nhịp/ phút

+ Biểu hiện về thần kinh: Cứng gáy, kích thích hoặc li bì, hôn mê.

- Chỉ số đánh giá diễn biến bệnh

+ Thời gian bị bệnh.

+ Kháng sinh dùng trước khi vào viện (loại kháng sinh, số ngày dùng thuốc).

+ Kháng sinh dùng trong thời gian nằm viện (loại kháng sinh, số ngày dùng thuốc).

+ Thời gian sốt, thời gian hết sốt kể từ lúc bắt đầu dùng kháng sinh.

+ Thời gian thở ô xy, thở máy

+ Thời gian hết triệu chứng lâm sàng

+ Tiến triển bệnh: khởi hoàn toàn, khởi có biến chứng, tử vong

2.2.8.2. Nghiên cứu đặc điểm cận lâm sàng

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi

+ Số lượng bạch cầu máu ngoại vi được đánh giá tăng hay bình thường theo lứa tuổi [11].

+ Huyết sắc tố: Thiếu máu hay bình thường dựa vào nồng độ huyết sắc tố (Hemoglobin-Hb) [13].

- CRP: Giá trị tăng khi $CRP \geq 6$ mg/l.

- X-quang tim phổi

+ Hình ảnh viêm phế quản phổi

+ Hình ảnh viêm phổi thùy

+ Hình ảnh tràn dịch màng phổi

- Siêu âm phổi màng phổi: Hình ảnh đông đặc phổi, tràn dịch màng phổi

- Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực

Hình ảnh giả nang, áp xe hoặc hoại tử phổi

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

2.2.8.3. *Đánh giá kết quả điều trị khi ra viện*

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

- **Khỏi bệnh:** Bệnh nhi tỉnh táo hoàn toàn, ăn uống tốt, hết sốt ít nhất 3 ngày, thở bình thường, không ho, bạch cầu và CRP trở về bình thường, Xquang phổi trở về bình thường, không dùng kháng sinh sau khi ra viện, không có di chứng.

- **Bệnh đỡ** khi cải thiện các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng nhưng không thuộc tiêu chuẩn khỏi bệnh, trẻ tỉnh táo hoàn toàn, ăn uống được, có thể theo dõi và săn sóc tại nhà, tiếp tục dùng kháng sinh dạng uống sau khi ra viện, không có di chứng.

- Di chứng dày màng phổi phát hiện bằng siêu âm màng phổi

- **Tử vong:** Trong quá trình điều trị trẻ tử vong.

2.2.8.4. *Phân loại kết quả theo thời gian và một số yếu tố liên quan đến thời gian điều trị.*

- Thời gian điều trị < 14 ngày

- Thời gian điều trị \geq 14 ngày

- Một số yếu tố liên quan đến thời gian điều trị \geq 14 ngày

2.3. Công cụ sử dụng trong nghiên cứu

- Bệnh án nghiên cứu: Phụ lục.
- Phần mềm thu thập số liệu EpiData .
- Phần mềm phân tích số liệu Stata 10, SPSS 20.

2.4. Các sai số, nhiễu và biện pháp khống chế

Gồm sai số đo lường, xác định triệu chứng, sai số chọn mẫu, sai số nhớ lại và yếu tố nhiễu như mức độ nặng nhẹ của bệnh, tuổi của bệnh nhi, thời gian điều trị . Để khống chế các sai số và yếu tố nhiễu này chúng tôi soạn mẫu bệnh án chi tiết, tiêu chuẩn chọn mẫu rõ ràng, chọn mẫu ngẫu nhiên theo công thức chuẩn với cỡ mẫu tối thiểu lớn do chấp nhận sai số thấp và độ tin cậy cao. Thăm khám cẩn thận, ít nhất 2 bác sỹ chuyên khoa hô hấp nhận định triệu chứng, trong những trường hợp khó cần xin ý kiến của trưởng khoa hoặc hội chẩn bệnh viện. Sử dụng các thuật toán thống kê để loại trừ các yếu tố gây nhiễu.

Chịu trách nhiệm chẩn đoán và lấy đối tượng vào nghiên cứu.

- Trưởng khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi Trung ương là người chịu trách nhiệm cuối cùng cho các trường hợp chẩn đoán xác định trường hợp bệnh viêm phổi, viêm phổi do phế cầu.

- Nghiên cứu sinh là người chịu trách nhiệm chính cho việc lựa chọn đối tượng vào nghiên cứu hoặc loại trừ đối tượng không đạt yêu cầu.

2.5. Phương pháp tích và xử trí số liệu

- Thống kê mô tả

Các biến số định lượng được kiểm tra phân phối của số liệu. Đối với các biến định lượng có phân bố chuẩn, chúng ta sử dụng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Đối với các biến định lượng không có phân bố chuẩn, chúng ta sử dụng giá trị trung vị, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất.

Các biến số phân loại được trình bày bằng bảng phân bố tần số và tỷ lệ phần trăm.

- Thống kê phân tích

+ Kiểm định χ^2 , Fisher exact test được sử dụng để so sánh các tỷ lệ. Các kiểm định thống kê được thực hiện với mức ý nghĩa 5%.

+ Ước tính tỷ lệ mắc bệnh trong nghiên cứu dịch tễ, lâm sàng.

+ Tỷ suất chênh (Odds Ratio- OR) trong nghiên cứu bệnh chứng.

Trong nghiên cứu chúng tôi sử dụng tỷ suất chênh OR để xác định mức độ liên quan giữa viêm phổi do phế cầu và các yếu tố phơi nhiễm. Khả năng mắc viêm phổi do phế cầu ở các trẻ có phơi nhiễm với yếu tố liên quan lớn gấp OR lần khả năng mắc viêm phổi do phế cầu ở các trẻ không phơi nhiễm với yếu tố liên quan.

Khi khoảng tin cậy không chứa 1 thì ta loại bỏ giả thuyết H_0 , nghĩa là sự kết hợp giữa yếu tố phơi nhiễm và viêm phổi do phế cầu có ý nghĩa thống kê ở ngưỡng xác suất p ($p < 0,05$ nếu là khoảng tin cậy 95%).

Khi trị số của OR = 1 thì không có sự kết hợp giữa viêm phổi do phế cầu và yếu tố phơi nhiễm vì độ chênh của phơi nhiễm trong nhóm viêm phổi do phế cầu sẽ bằng độ chênh của phơi nhiễm trong nhóm viêm phổi không do phế cầu.

Khi OR nhỏ hơn 1 thì có kết hợp âm tính, tức là có hiệu quả bảo vệ giữa yếu tố phơi nhiễm và viêm phổi do phế cầu.

Khi OR lớn hơn 1 thì có sự liên quan giữa viêm phổi do phế cầu và yếu tố phơi nhiễm. Trị số OR càng lớn thì sự kết hợp giữa viêm phổi do phế cầu và yếu tố phơi nhiễm càng mạnh.

+ Trắc nghiệm chính xác Fisher's

Trắc nghiệm chính xác Fisher's dùng để so sánh các tỷ lệ dưới dạng dữ kiện nhị thức và với bất kỳ cỡ mẫu nào, cho giá trị chính xác của p trong khác biệt quan sát.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Chỉ nghiên cứu những đối tượng tự nguyện tham gia.

- Đối tượng nghiên cứu được thông tin và giải thích rõ ràng về mục đích, quyền lợi và nghĩa vụ khi tham gia vào nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu được quyền rút khỏi nghiên cứu.

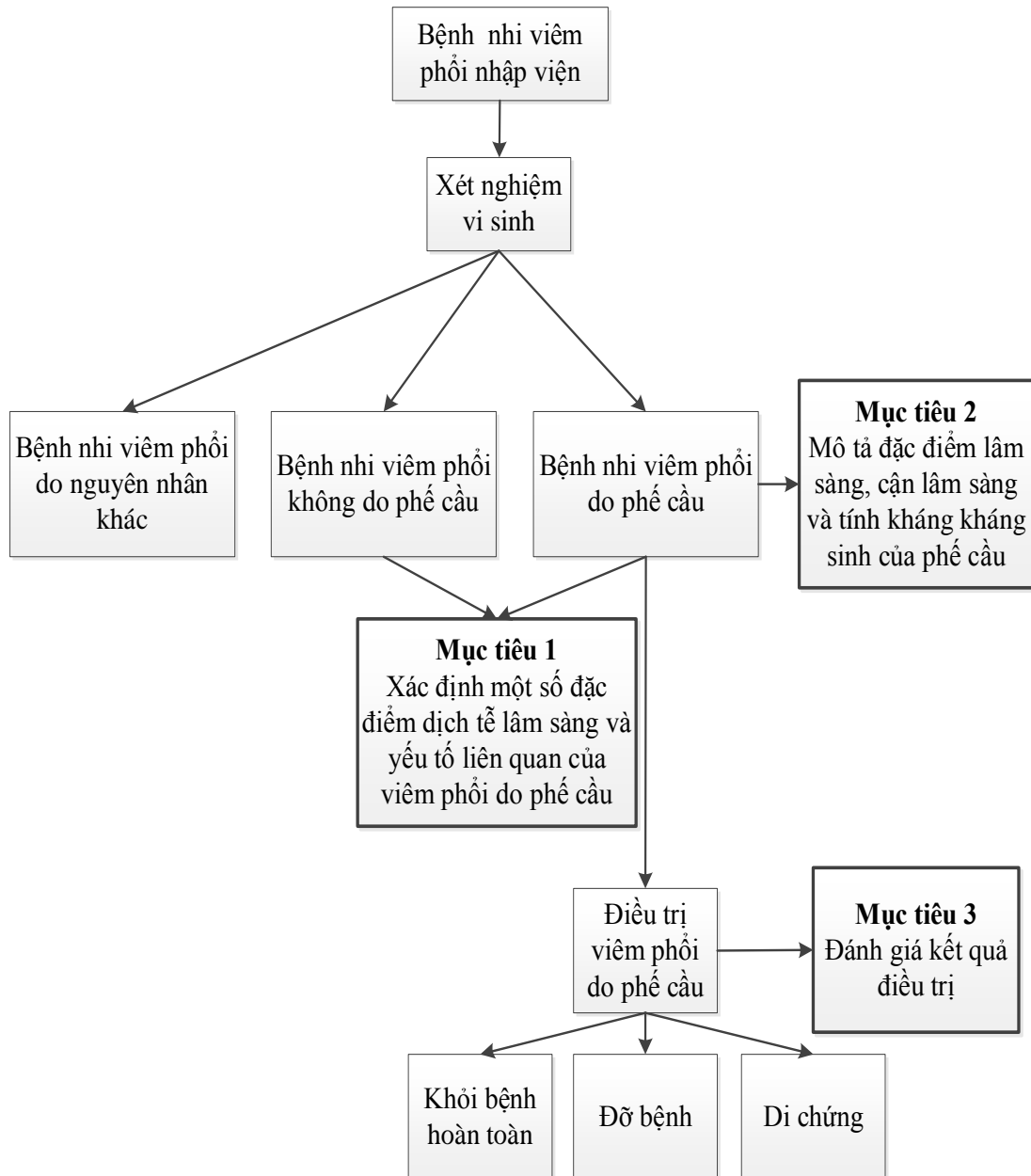
- Nghiên cứu dựa trên các biện pháp chẩn đoán và điều trị truyền thống đúng quy định của Bộ Y tế, không gây nguy hiểm thêm cho bệnh nhi

- Đảm bảo bí mật của người cung cấp thông tin và kết quả nghiên cứu.

- Kết quả nghiên cứu chỉ phục vụ cho sức khỏe cộng đồng và bệnh nhi, ngoài ra không nhằm mục đích nào khác.

- Việc tiến hành nghiên cứu có xin phép và được sự chấp thuận của Hội đồng chấm đề cương chi tiết và đạo đức trong nghiên cứu của Viện Sốt rét-Ký sinh trùng- Côn trùng Trung ương và Hội đồng y đức của Bệnh viện Nhi Trung ương.

Sơ đồ thiết kế nghiên cứu



Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

3.1.1 Đặc điểm chung về dịch tễ

Bảng 3.1: Tỷ lệ các loại viêm phổi chung

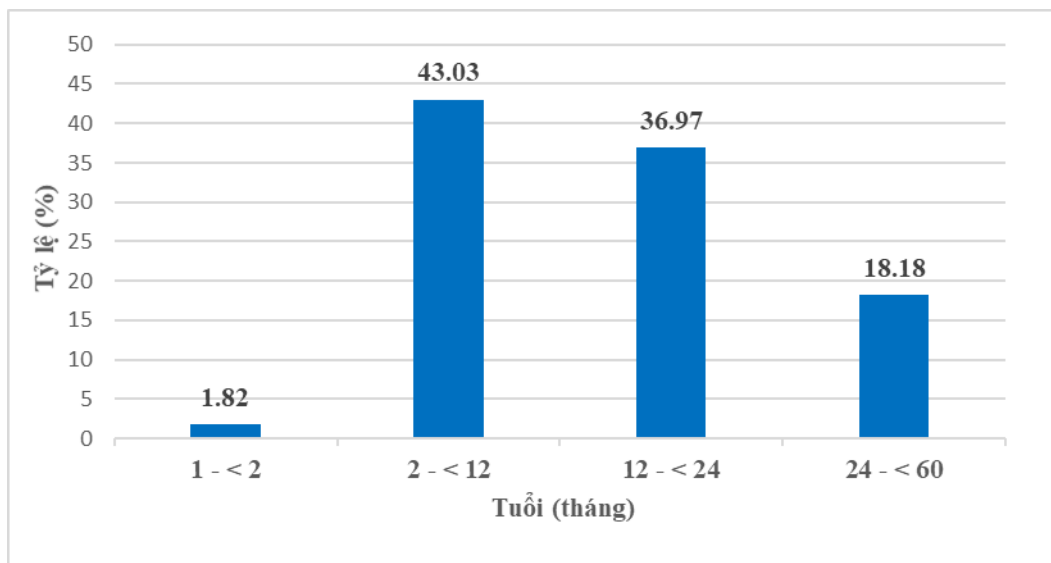
Loại viêm phổi	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Viêm phổi do phế cầu (VPPC)	165	44,00
VPPC đồng nhiễm virus	15	4,00
VPPC đồng nhiễm <i>M. pneumoniae</i> (MP)	5	1,33
VPPC + MP + virus	1	0,27
Viêm phổi do <i>Haemophilus influenzae</i> (VPHI)	46	12,27
VPHI + virus	3	0,8
Viêm phổi do MP (VPMP)	32	8,53
VPMP + hoặc HI hoặc MC hoặc virus	8	2,13
Viêm phổi do <i>Moraxella catarrhalis</i> (VPMC)	15	4,00
VPMC + virus	1	0,27
Viêm phổi do vi khuẩn khác	6	1,60
Viêm phổi do virus	5	1,33
Viêm phổi không tìm thấy nguyên nhân	73	19,47
Tổng	375	100

Trong tổng số 375 trường hợp được chẩn đoán viêm phổi bằng lâm sàng và X-quang ngực có 165 trường hợp viêm phổi do phế cầu đơn thuần, chiếm 44%, viêm phổi do phế cầu đồng nhiễm với virus chiếm 4%, viêm phổi do phế cầu đồng nhiễm với *Mycoplasma pneumoniae* chiếm 1,33% và viêm phổi do phế cầu đồng nhiễm với cả *Mycoplasma pneumoniae* và virus chiếm 0,27%, có 19,47% không tìm thấy nguyên nhân.

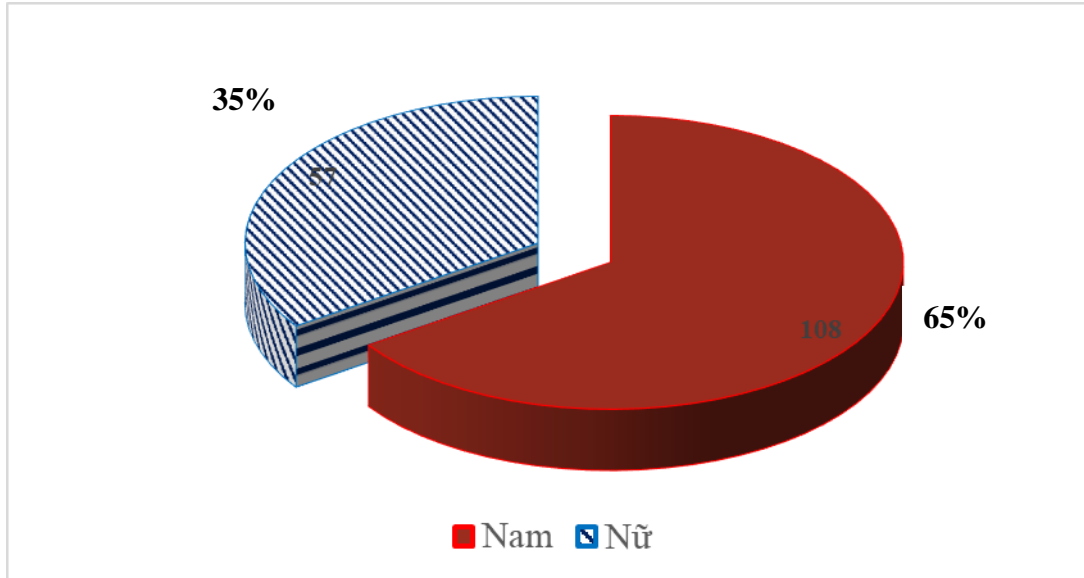
Bảng 3.2: Tỷ lệ viêm phổi phế cầu theo từng nhóm tuổi

Tuổi (tháng)	Số xét nghiệm	VPPC đơn thuần		p
		Số dương tính	Tỷ lệ (%)	
1 - < 2	11	3	27,28	<0,001
2 - < 12	142	71	50,00	
12 - < 24	126	61	48,41	
24 - < 60	96	30	31,25	
Tổng	375	165	44,00	

Nhóm tuổi từ 2 đến dưới 12 tháng tuổi viêm phổi do phế cầu có tỷ lệ cao nhất, chiếm 50% trong tổng số trẻ bị viêm phổi của nhóm, sau đó đến nhóm trẻ từ 12 tháng đến dưới 24 tháng (48,41%). Vậy nhóm tuổi từ 2 tháng đến dưới 2 tuổi có tỷ lệ viêm phổi phế cầu là 49,25% (132/268) trong tổng số viêm phổi của nhóm.

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

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



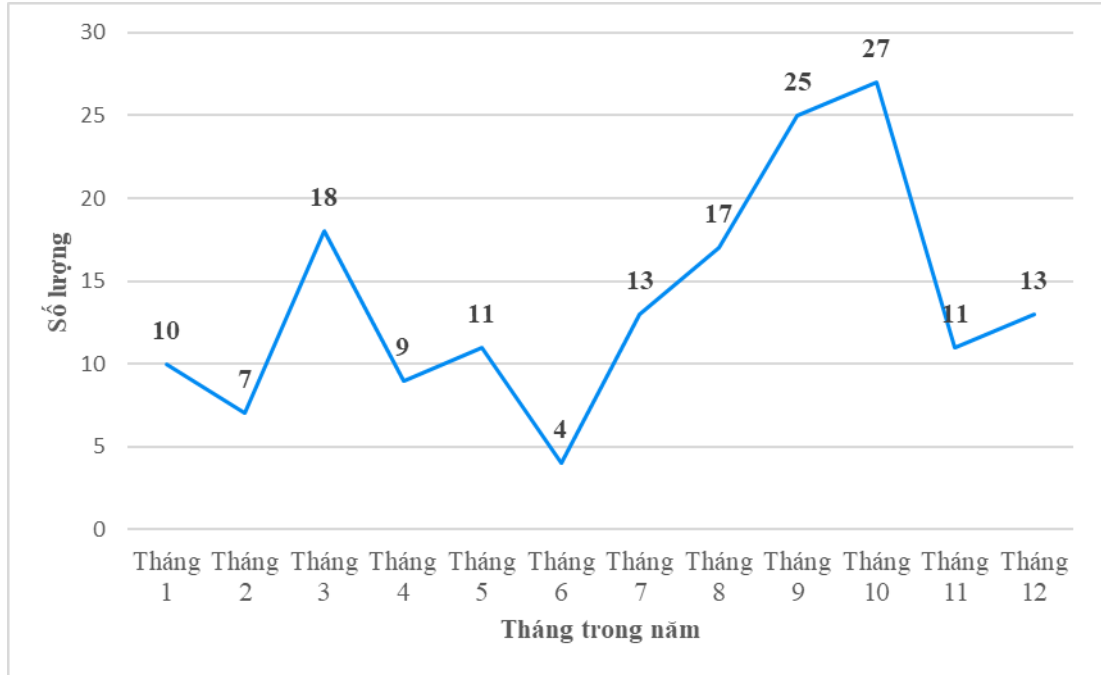
Hình 3.2: Phân bố bệnh nhi viêm phổi do phế cầu theo giới (n=165)

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

Bảng 3.3: Phân bố viêm phổi phế cầu theo nhóm tuổi và giới tính

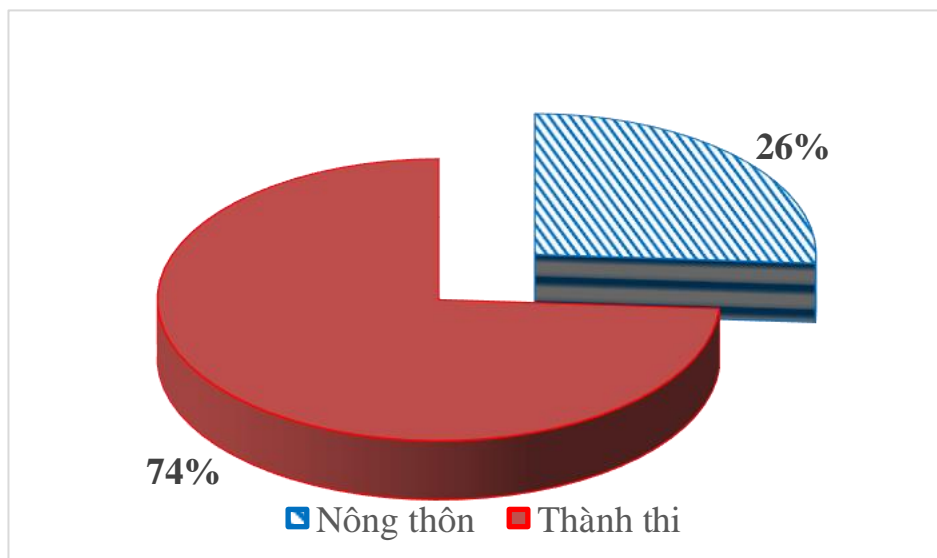
Tuổi (tháng)	Nữ		Nam		Tổng		p
	Số lượng	(%)	Số lượng	(%)	Số lượng	(%)	
1 - < 2	2	66,67	1	33,33	3	1,82	0,81
2 - < 12	23	32,39	48	67,61	71	43,03	
12 - < 24	21	34,43	40	65,57	61	36,97	
24 - < 60	11	36,67	19	63,33	30	18,18	
Tổng	57	34,55	108	65,45	165	100	

Trẻ nam chiếm tỷ lệ nhiều hơn nữ ở phần lớn các nhóm tuổi. Trẻ ở độ tuổi từ 2 tháng đến 11 tháng tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất trong tổng số trẻ bị viêm phổi do phế cầu. Từ bảng này cũng cho thấy viêm phổi do phế cầu ở trẻ em từ 2 tháng đến dưới 24 tháng tuổi chiếm đa số viêm phổi do phế cầu ở trẻ em dưới 5 tuổi (132/165: 80%).



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

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



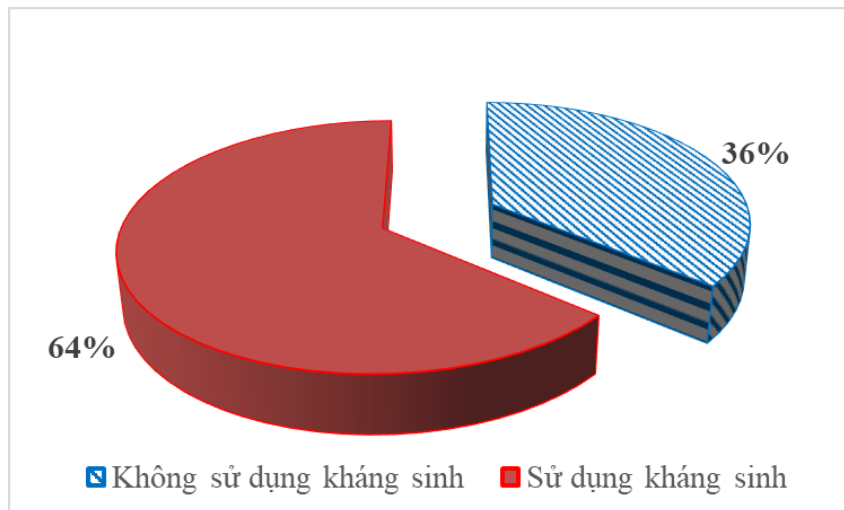
Hình 3.4: Phân bố bệnh nhi theo địa dư (n=165)

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

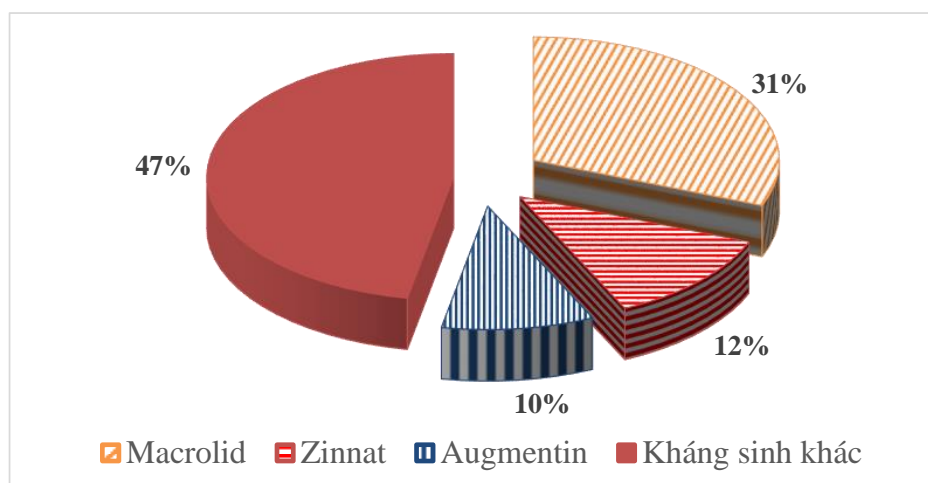
Bảng 3.4: Phân bố theo thời gian mắc bệnh trước nhập viện (n=165)

Thời gian mắc bệnh	Số lượng	Tỷ lệ (%)
≤ 3 ngày	47	28,48
4- 6 ngày	56	33,94
≥ 7 ngày	62	37,58
Tổng	165	100

Nhập viện muộn từ ngày thứ 7 chiếm tỷ lệ cao nhất (37,58%), sau đó đến nhập viện trong 4- 6 ngày bị bệnh (33,94%, nhập viện sớm trong 3 ngày đầu bị bệnh chiếm tỷ lệ thấp nhất (28,48%).

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

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

**Hình 3.6: Tỷ lệ các loại kháng sinh được dùng trước vào viện (n=106)**

Trong số bệnh nhi viêm phổi phế cầu dùng kháng sinh trước khi vào viện, có 31% bệnh nhi dùng macrolid, 12% bệnh nhi dùng zinnat, 10% bệnh nhi dùng augmentin, có 47% bệnh nhi đã dùng kháng sinh nhưng không nhớ tên kháng sinh.

Bảng 3.5: Phân bố theo đặc điểm gia đình bệnh nhi (n=165)

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nghề nghiệp bố	Công nhân	25	15,15
	CBCC-VC	62	37,58
	Tự do	78	47,27
Nghề nghiệp mẹ	Công nhân	14	8,49
	CBCC-VC	73	44,24
	Tự do	78	47,27
Tiếp xúc môi trường tập thể	Có	52	31,52
	Không	113	68,48

Lao động tự do chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghề nghiệp của cả bố và mẹ của bệnh nhi. Số trẻ có tiếp xúc với môi trường tập thể chiếm 31,52%.

Bảng 3.6: Đặc điểm môi trường sống của bệnh nhi (n=165)

Đặc điểm môi trường sống		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tiếp xúc với khói bụi	Có	51	30,91
	Không	114	69,09
Tiếp xúc với khói thuốc lá	Có	90	54,55
	Không	75	45,45
Nguồn nước sử dụng	Nước máy	116	70,30
	Nước giếng	57	34,55
	Nước mưa	13	7,88
Nuôi chó, mèo	Có	72	43,64
	Không	93	56,36

Tỷ lệ trẻ viêm phổi phế cầu có tiếp xúc với khói bụi là 30,91%. Trên một nửa trẻ có tiếp xúc với khói thuốc lá (54,55%), điều này là đáng báo động. Nguồn nước sử dụng chủ yếu là nước máy, chiếm 70,3%, tỷ lệ sử dụng nước giếng vẫn còn cao, chiếm 34,55%, còn 7,88% vẫn sử dụng nước mưa. Tỷ lệ nuôi thú cưng trong gia đình là 43,36%.

Bảng 3.7: Đặc điểm điều kiện kinh tế xã hội của gia đình bệnh nhi (n=165)

Đặc điểm		VPPC	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Số người trong gia đình	≤ 4	43	26,06
	> 4	122	73,94
Loại nhà ở	Cấp 4	45	27,28
	Nhà tầng	103	62,42
	Chung cư	15	9,09
	Biệt thự	2	1,21

Phân tích đặc điểm của các gia đình của bệnh nhi viêm phổi do phế cầu thấy đa số các gia đình có con bị viêm phổi do phế cầu có số người trong gia đình từ 5 người trở lên, chiếm 73,94%. Ở nhà tầng lầu chiếm 62,42%, ở nhà cấp 4 vẫn còn 27,28%.

Bảng 3.8: Đặc điểm tiền sử sản khoa của viêm phổi do phế cầu (n=165)

Tiền sử sản khoa		VPPC	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Thứ tự sinh	Con đầu	81	49,09
	Con thứ 2	67	40,61
	≥ Con thứ 3	17	10,30
Tiền sử sinh	Sinh thường	81	49,09
	Sinh mổ	84	50,91
Cân nặng lúc sinh	Bình thường	152	92,12
	Thấp cân	13	7,88

Trẻ bị bệnh chủ yếu ở con đầu và con thứ 2, sinh mổ chiếm 50,91%, cân nặng lúc sinh thấp chiếm 7,88%.

Bảng 3.9: Đặc điểm tiền sử nuôi dưỡng, tiền sử bệnh (n=165)

Tiền sử nuôi dưỡng, bệnh kèm		VPPC	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu	Có	31	18,79
	Không	134	81,21
Tình trạng dinh dưỡng	Bình thường	150	90,91
	Suy dinh dưỡng	10	6,06
	Thừa cân, béo phì	5	3,03
Tim Bẩm sinh	Có	2	1,21
	Không	163	98,79

Trẻ viêm phổi phế cầu có tỷ lệ bú sữa mẹ hoàn toàn chỉ chiếm 18,79%, tình trạng suy dinh dưỡng, thừa cân, béo phì còn chiếm 9,09%.

Bảng 3.10: Tiền sử tiêm chủng (n=165)

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

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

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

Bảng 3.11: Yếu tố tuổi, giới trong viêm phổi phế cầu ở trẻ em

Các yếu tố	VPPC		VP khác		p	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)		
Tuổi (tuổi)	< 2	135	81,82	50	81,97	0,725
	≥ 2	30	18,18	11	18,03	
Giới	Trẻ trai	108	65,45	41	67,21	0,828
	Trẻ gái	57	34,55	20	32,79	

Phân tích yếu tố tuổi với viêm phổi phế cầu chúng ta thấy tỷ lệ trẻ dưới 2 tuổi viêm phổi phế cầu chiếm 81,82%, nhưng khi so sánh với viêm phổi do *H. influenzae* và viêm phổi do *M. catarrhalis* thì không có liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi đến viêm phổi do phế cầu vì tỷ lệ trẻ dưới 2 tuổi viêm phổi do *H. influenzae* và viêm phổi do *M. catarrhalis* chiếm đến 81,79%.

Tương tự với giới tính, không có liên quan có ý nghĩa thống kê đến viêm phổi phế cầu ở trẻ em với $p > 0,05$.

Bảng 3.12: Liên quan giữa tiền sử sản khoa, tiền sử bệnh, tình trạng dinh dưỡng đến viêm phổi do phế cầu

Các yếu tố	VPPC		VP khác		OR; 95%CI	p	
	Số	Tỷ lệ	Số	Tỷ lệ			
	lượng	(%)	lượng	(%)			
Tiền sử sinh	Sinh mổ	84	50,91	31	50,82	1,00; 0,57- 1,84	0,69
	Sinh thường	81	49,09	30	49,18		
Cân nặng lúc sinh	Thấp (< 2500gr)	13	7,88	5	8,33	0,94; 0,29- 3,44	0,87
	Bình thường	152	92,12	55	91,67		

Tim bẩm sinh	Có	2	1,21	2	3,28	0,36;	0,21
	Không	163	98,79	59	96,72	0,04- 2,24	
Khò khè tái diễn, hen	Có	56	33,73	12	19,67	2,09;	0,04
	Không	109	66,27	49	80,33	1,10- 4,63	
Tình trạng dinh dưỡng	Quá cân, béo phì, suy dinh dưỡng	15	10,06	3	4,92	1,93;	0,22
	Bình thường	150	89,94	58	95,08	0,59-11,9	

Khò khè tái diễn ở trẻ nhỏ hay hen ở trẻ lớn có nguy cơ viêm phổi phế cầu gấp 2,09 lần so với những trẻ không có tiền sử khò khè tái diễn hay hen (95% CI: 1,10- 4,63, $p < 0,05$).

Bảng 3.13: Liên quan giữa tình trạng tiêm chủng đến viêm phổi phế cầu

Loại vắc xin		VPPC	VP khác	OR;	p
		số lượng, (%)	số lượng, (%)	95%CI	
TCMR	Thiếu	57 (34,55)	21 (34,43)	1,01;	0,988
	Đủ	108 (65,45)	40 (65,65)	0,54-1,86	
PCV	Không	156 (94,55)	57 (95,00)	0,91;	0,923
	Có	9 (5,45)	3 (5,00)	0,28-4,09	

Không có liên quan giữa tình trạng tiêm chủng mở rộng (TCMR) và tình trạng tiêm phòng phế cầu (PVC) với viêm phổi do phế cầu.

Bảng 3.14: Các virus đồng nhiễm với viêm phổi phế cầu

Virus	Số lượng	Tỷ lệ (%)
RSV	13	81,25
Adenovirus	2	18,75
Tổng	15	100

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 virus đồng nhiễm với viêm phổi phế cầu là RSV (81.25%) và adenovirus 18,75%).

Bảng 3.15: Tình trạng đồng nhiễm virus và viêm phổi phế cầu

Đồng nhiễm	VPPC		VP khác		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Đồng nhiễm	15	8,33	4	6,15	0,602
Đơn thuần	165	91,67	61	93,85	

Đồng nhiễm virus không liên quan đến viêm phổi do phế cầu.

Bảng 3.16: Liên quan giữa một số yếu tố môi trường, điều kiện kinh tế-xã hội đến viêm phổi phế cầu

Các yếu tố	VPPC		VP khác		OR; 95%CI	p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %		
Khói bụi						
Có	51	30,91	15	24,59	1,37;	0,321
Không	114	69,09	46	75,41	0,72- 2,73	
Thuốc lá						
Có	90	54,55	24	39,34	1,85;	0,043
Không	75	45,45	37	60,66	1,11- 3,34	
Nuôi chó, mèo						
Có	72	43,64	15	25,00	2,32;	0,013
Không	93	56,36	45	75,00	1,18- 4,41	
Tiếp xúc với môi trường tập thể						
Có	52	31,52	21	34,43	0,88;	0,855
Không	113	68,48	40	65,57	0,57- 1,96	
Nấu ăn bằng bếp gas						
Có	149	90,30	48	78,69	2,52;	0,025
Không	16	9,70	13	21,31	1,09- 5,34	

- Yếu tố tiếp xúc với khói bụi có nguy cơ viêm phổi do phế cầu là 1,37 lần, tuy nhiên liên quan này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Tiếp xúc với khói thuốc lá có nguy cơ viêm phổi do phế cầu là 1,85 lần (95% CI: 1,11- 3,34, $p < 0,05$).

- Gia đình nuôi chó, mèo có nguy cơ viêm phổi do phế cầu là 2,32 lần (95% CI: 1,18- 4,41, $p < 0,05$).

- Nấu ăn bằng gas có nguy cơ viêm phổi do phế cầu là 2,52 lần (95% CI: 1,09- 5,34, $p < 0,05$). Trong nghiên cứu của chúng tôi, yếu tố tiếp xúc với môi trường tập thể không liên quan đến viêm phổi do phế cầu.

Bảng 3.17: Liên quan giữa nghề nghiệp của bố, mẹ của bệnh nhi đến viêm phổi do phế cầu

Các yếu tố		VPPC		VP khác		p
		n	(%)	n	(%)	
Nghề nghiệp của mẹ	Công nhân	14	8,49	3	4,92	0,281
	CBCC-VC	73	44,24	34	55,74	
	Tự do	78	47,27	24	39,34	
Nghề nghiệp của bố	Công nhân	25	15,15	9	14,75	0,922
	CBCC-VC	62	37,58	22	36,07	
	Tự do	78	47,27	30	49,18	

Nghề nghiệp của bố mẹ không liên quan đến tình trạng viêm phổi phế cầu ở trẻ em trong nghiên cứu của chúng tôi.

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

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

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

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

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

Bảng 3.19: Triệu chứng toàn thân và biểu hiện ngoài phổi

Triệu chứng	Viêm phổi do phế cầu	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Chán ăn	91	55,15
Bỏ ăn	4	2,42
Không uống được	4	2,42
Tiêu chảy	31	18,79
Kích thích	28	16,97
Li bì	7	4,24
Co giật	4	2,42

Trong các triệu chứng ngoài hô hấp của viêm phổi phế cầu, chán ăn chiếm tỷ lệ cao nhất (55,15%), tiêu chảy (18,79%), kích thích (16,97%), li bì (4,24%), co giật (2,42%), bỏ ăn ở trẻ lớn (2,42%), không uống được ở trẻ nhỏ (2,42%).

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

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

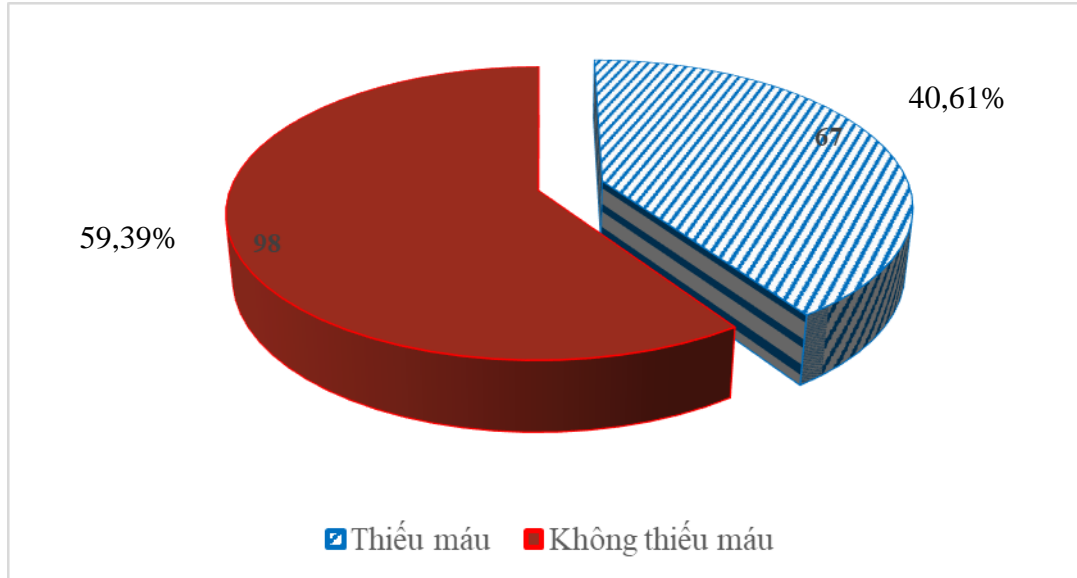
Khi thăm khám phổi chúng tôi thấy ran ẩm/nở là triệu chứng thực thể chiếm tỷ lệ cao nhất (80,61%), rút lõm lồng ngực (62,42%), ran ngáy (51,52%), hội chứng đông đặc (3,64%) và hội chứng 3 giảm chỉ chiếm 1,82%.

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

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

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

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



Hình 3.7: Tình trạng thiếu máu của bệnh nhi (n=165)

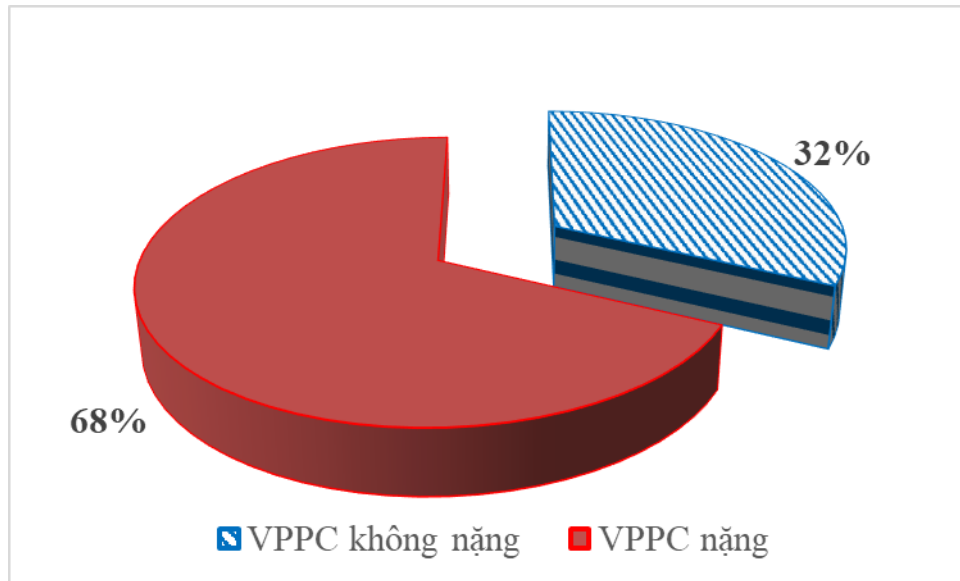
Có 67 bệnh nhi viêm phổi do phế cầu biểu hiện thiếu máu (40,61%).

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

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

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

3.2.3. Mức độ nặng của bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em



Hình 3.8: Phân bố viêm phổi phế cầu theo mức độ nặng của bệnh (n=165)

Tỷ lệ viêm phổi nặng do phế cầu chiếm 68%, tỷ lệ nặng/không nặng là 2,1/1.

3.2.4. Các phương pháp chẩn đoán phế cầu

Bảng 3.23: Phân bố các phương pháp chẩn đoán phế cầu (n=165)

Phương pháp chẩn đoán	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Realtime PCR dịch màng phổi	1	0,61
Cấy máu	3	1,82
Cấy dịch tỵ hầu	161	97,57

Trong nghiên cứu của chúng tôi phương pháp cấy dịch tỵ hầu chiếm tỷ lệ cao nhất (chiếm 97,57%), cấy máu chiếm 1,82%, phương pháp Realtime PCR dịch màng phổi chiếm 0,61%.

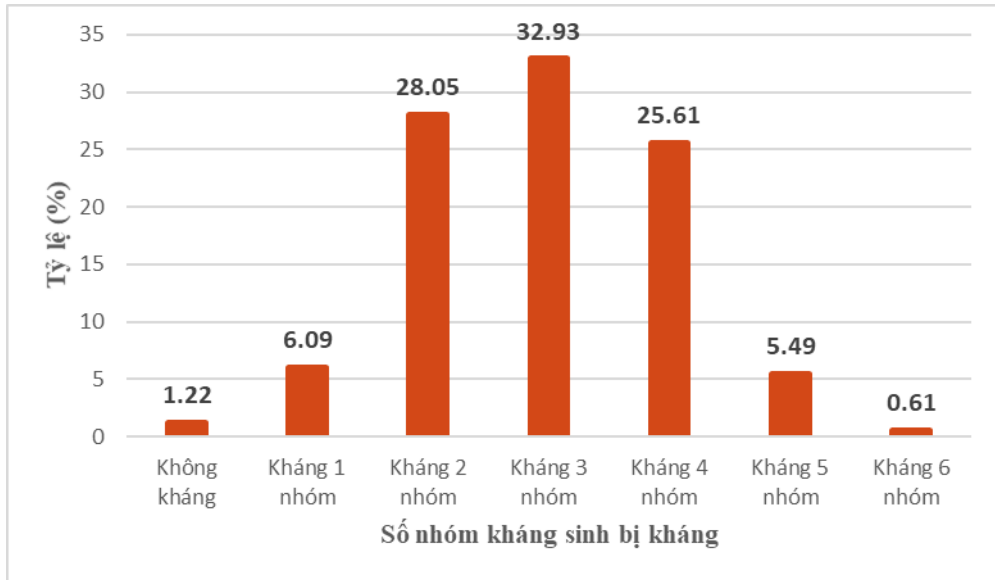
3.2.5. Đặc điểm kháng kháng sinh của phế cầu

Bảng 3.24: Tính nhạy cảm kháng sinh của phế cầu

Nhóm kháng sinh	Tên kháng sinh	Số lượng	Nhạy	Trung gian	Kháng
			Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)
Penicillin	Penicillin G	132	58 (43,9)	74 (56,1)	0 (0)
	Penicillin V	132	5 (3,8)	30 (22,7)	97 (73,5)
	Amoxicillin	40	38 (95)	1 (2,5)	1(2,5)
Cephalosporin	Cefotaxim	162	93 (57,4)	43 (26,5)	26(16,1)
	Ceftriaxon	162	99 (61,1)	30 (18,5)	33 (20,4)
Macrolid	Azithromycin	154	3 (1,9)	1 (0,7)	150(97,4)
	Clarithromycin	68	1 (1,5)	0 (0)	67 (98,5)
	Erythromycin	159	5 (3,1)	0 (0)	154 (96,9)
Sulfamid	TMP/SMX	100	9 (9)	1 (1)	90 (90)
Rifampin	Rifampycin	45	45 (100)	0 (0)	0 (0)
Phenicol	Chloramphenicol	100	81 (81)	0 (0)	19 (19)
Cyclin	Tetracyclin	64	17 (26,6)	0 (0)	47(73,4)
Glycopeptid	Vancomycin	162	162 (100)	0 (0)	0 (0)
Oxazolidinon	Linezolid	62	62 (100)	0 (0)	0 (0)
Quinolon	Levofloxacin	162	161 (99,4)	0 (0)	1 (0,6)
	Ofloxacin	98	98 (100)	0 (0)	0 (0)
Lincosamid	Clindamycin	64	3 (4,7)	0 (0)	61 (95,3)

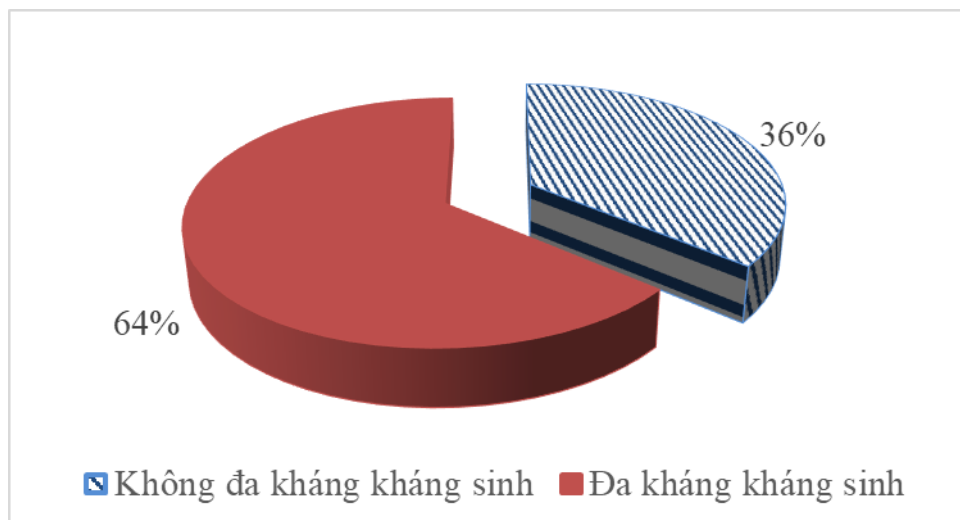
Phế cầu có tỷ lệ kháng rất cao với các kháng sinh nhóm macrolid (97,4% với azithromycin, 98,53% với clarithromycin và 96,86% với erythromycin), kháng 89,8% với trimethoprim/sulfamethoxazon, kháng 95,31% với clindamycin, kháng 73,44% với tetracyclin, 19% kháng với chloramphenicol. Phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin, 56,06% không nhạy cảm với penicillin G, 73,48% kháng với penicillin V. Tuy nhiên phế cầu còn nhạy cảm 95% với

amoxicillin, nhạy cảm 100% với rifampycin, linezolid, vancomycin. Phế cầu giảm nhạy cảm với các kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ 3 (C3G): 41,56% không nhạy cảm với cefotaxim, 37,95% không nhạy cảm với ceftriaxon. Phế cầu đã kháng với các kháng sinh quang trọng levofloxacin.



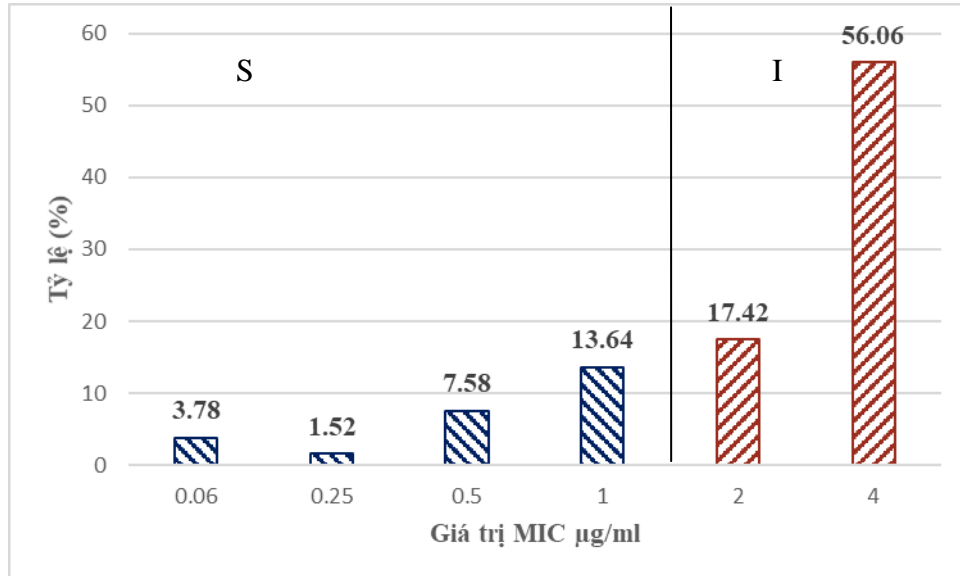
Hình 3.9: Phân bố kháng theo nhóm kháng sinh của phế cầu (n=164)

Có 2 trường hợp (1,22%) phế cầu không kháng với kháng sinh nào. Kháng ít nhất một kháng sinh trong 3 nhóm kháng sinh chiếm tỷ lệ cao nhất (32,93%), có một trường hợp (0,61%) kháng ít nhất một kháng sinh trong tất cả 6 nhóm kháng sinh.



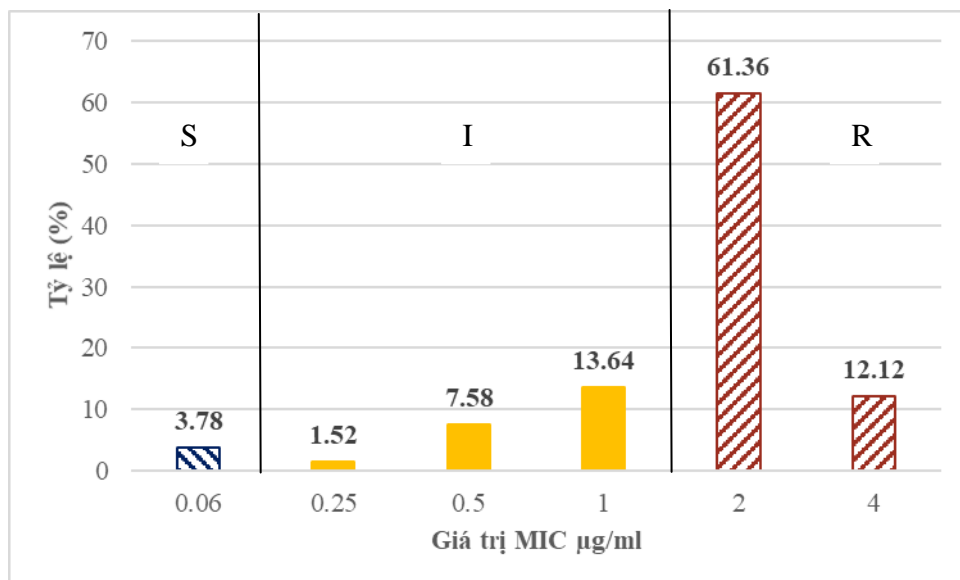
Hình 3.10: Tỷ lệ phế cầu đa kháng kháng sinh (n=164)

Phế cầu kháng ít nhất một kháng sinh trong ít nhất 3 nhóm kháng sinh chiếm 64% (phế cầu đa kháng)



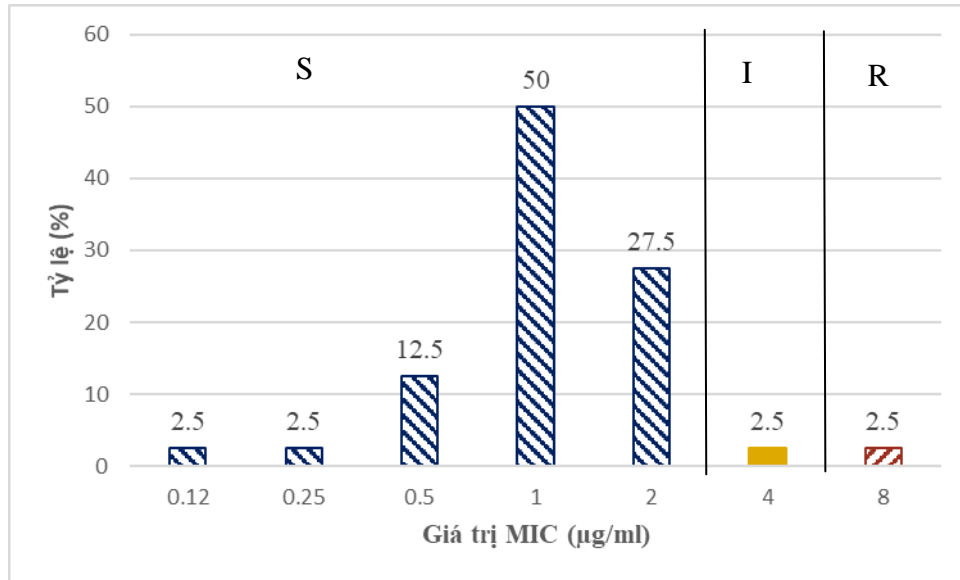
Hình 3.11: Phân bố theo MIC của penicillin G

Phế cầu chưa kháng với penicillin G nhưng tỷ lệ trung gian chiếm đến 56%, $\text{MIC}_{50} > 2\mu\text{g/l}$ và $\text{MIC}_{90} = 4\mu\text{g/l}$.



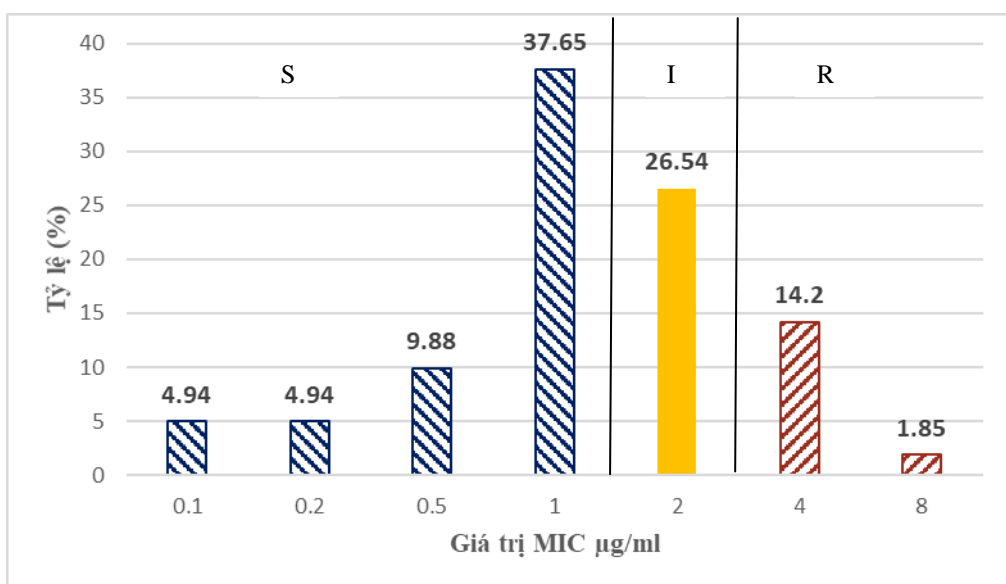
Hình 3.12: Phân bố theo MIC của penicillin V

Phân bố phé cầu theo nồng độ ức chế tối thiểu của penicillin V đã dịch hẳn sang bên phải của hình vẽ, thể hiện phé cầu có tỷ lệ kháng cao với penicillin V, xu hướng trở nên kháng hoàn toàn trong thời gian tới. $MIC_{50} = 2\mu\text{g/l}$ và $MIC_{90} = 4\mu\text{g/l}$.



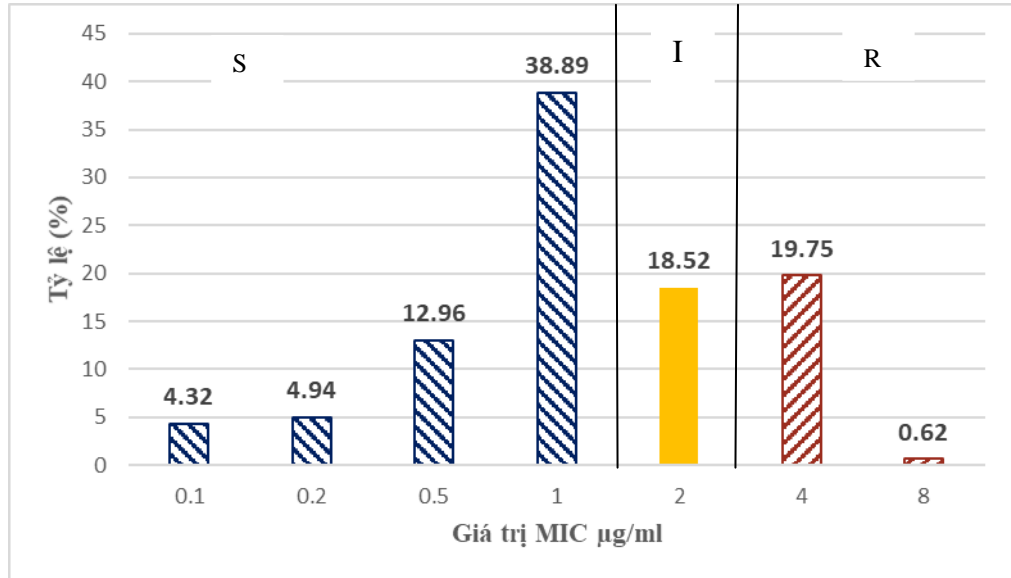
Hình 3.13: Phân bố theo MIC của amoxicillin

Phé cầu nhạy cảm với amoxicillin chiếm tỷ lệ cao nhưng xu hướng đang chuyển dịch sang trung gian và kháng. $MIC_{50} = 1\mu\text{g/l}$, $MIC_{90} = 2\mu\text{g/l}$.



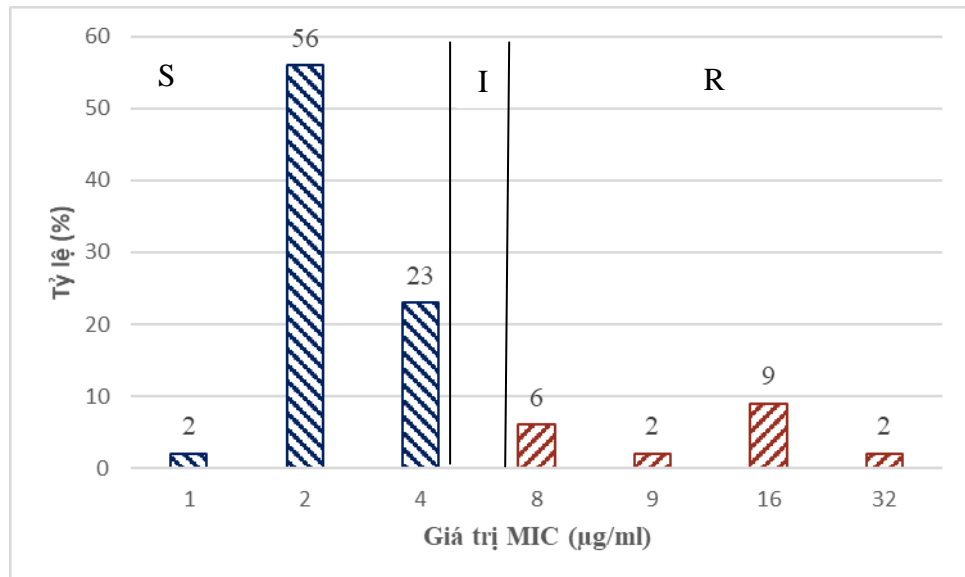
Hình 3.14: Phân bố MIC của cefotaxim

Phế cầu đã chuyển dần sang phía bên phải, nghĩa là sang trung gian và kháng với kháng sinh cefotaxim. $MIC_{50} = 1\mu\text{g/l}$, $MIC_{90} = 4\mu\text{g/l}$.



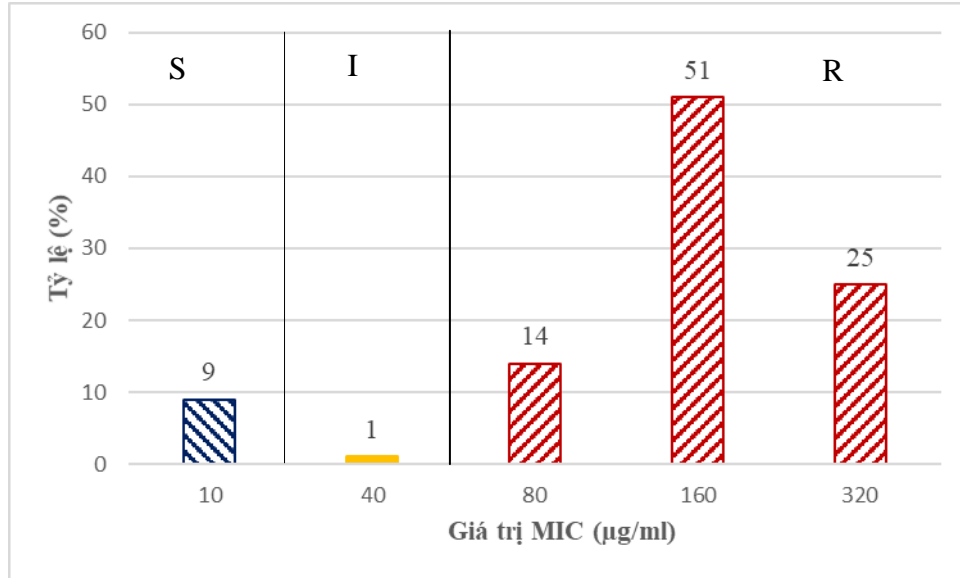
Hình 3.15: Phân bố MIC của ceftriaxon

Xu hướng phế cầu đã chuyển dần sang trung gian và kháng kháng sinh ceftriaxon. $MIC_{50} = 1\mu\text{g/l}$, $MIC_{90} = 4\mu\text{g/l}$.



Hình 3.16: Phân bố MIC của chloramphenicol

Có 19% phế cầu kháng với chloramphenicol. $MIC_{50} = 2\mu\text{g/l}$, $MIC_{90} = 9\mu\text{g/l}$.



Hình 3.17: Phân bố MIC của TMP/SMX

Phế cầu chuyển gần như hoàn toàn sang bên kháng với kháng sinh TMP/SMX. $MIC_{50} = 160 \mu\text{g/l}$, $MIC_{90} = 320 \mu\text{g/l}$.

Bảng 3.25. Đặc điểm dịch tễ của viêm phổi do phế cầu kháng kháng sinh

Các yếu tố dịch tễ	Tính nhạy cảm của phế cầu với cefotaxim			p	
	Kháng	Trung gian	Nhạy		
	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)		
Tuổi (tuổi)	< 2	25 (96,15)	36 (83,72)	73 (78,49)	0,048
	≥ 2	1 (3,85)	7 (16,28)	20 (21,51)	
Giới	Nam	16 (61,54)	32 (74,42)	59 (63,44)	0,411
	Nữ	10 (38,46)	11 (25,58)	34 (36,56)	
PCV	Không	25 (96,15)	40 (93,02)	89 (95,70)	0,744
	Có	1 (3,85)	3 (6,78)	4 (4,30)	
TCMR	Không đủ	15 (57,69)	12 (27,91)	30 (32,26)	0,027
	Đầy đủ	11 (42,31)	31 (72,09)	63 (67,74)	

Khả năng nhạy cảm của phế cầu với kháng sinh cefotaxim liên quan đến tuổi của trẻ bị viêm phổi do phế cầu, trẻ dưới 2 tuổi ít nhạy cảm với cefotaxim hơn so với trẻ từ 2 tuổi trở lên, với $p < 0,05$. Tiêm chủng mở rộng liên quan có ý nghĩa thống kê đến tình trạng kháng cefotaxim của phế cầu trong viêm phổi ở trẻ em với $p < 0,05$, tỷ lệ kháng cefotaxim cao ở nhóm trẻ tiêm chủng

mở rộng không đầy đủ (57,69%). Tiêm vắc xin phòng phế cầu không liên quan đến tính nhạy cảm kháng sinh của phế cầu với cefotaxim, tuy nhiên tỷ lệ không tiêm vắc xin cao ở cả 3 nhóm nhạy cảm (95,70%), trung gian (93,02%) và kháng (96,15%) của phế cầu với cefotaxim. Giới tính không liên quan đến tình trạng kháng cefotaxim của phế cầu.

Bảng 3.26: Đặc điểm triệu chứng cơ năng của viêm phổi phế cầu kháng kháng sinh (n=162)

Triệu chứng cơ năng	Tính nhạy cảm của phế cầu với cefotaxim			p
	Kháng	Trung gian	Nhạy	
	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	
Sốt	24 (92,31)	40 (93,02)	81 (87,10)	0,560
Ho	25 (96,15)	40 (93,02)	89 (95,70)	0,843
Khò khè	24 (92,31)	35 (81,40)	70 (75,27)	0,279
Tím tái	7 (26,92)	8 (18,60)	6 (6,45)	0,034

Phân tích các triệu chứng cơ năng của viêm phổi phế cầu trong khi xem xét khả năng nhạy cảm của phế cầu với cefotaxim, chúng tôi thấy rằng triệu chứng tím tái chiếm tỷ lệ cao nhất ở trẻ viêm phổi do phế cầu kháng cefotaxim (26,92%), giảm hơn ở trẻ viêm phổi do phế cầu trung gian với cefotaxim (18,6%), và thấp nhất ở trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (6,45%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Triệu chứng sốt và ho chiếm tỷ lệ cao ở cả viêm phổi do phế cầu kháng, trung gian và nhạy cảm với cefotaxim.

Bảng 3.27: Đặc điểm triệu chứng thực thể của viêm phổi do phế cầu kháng kháng sinh (n=162)

Triệu chứng thực thể	Tính nhạy cảm của phế cầu với cefotaxim			p
	Kháng	Trung gian	Nhạy	
	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	
Ran ẩm/nở	24 (92,31)	37 (86,05)	72 (77,42)	0,151
Ran ngứa	15 (57,69)	17 (39,53)	52 (55,91)	0,198
Ran rít	6 (23,08)	7 (16,28)	10 (10,75)	0,214
HC đông đặc	0 (0)	3 (6,98)	3 (3,23)	0,294
HC tràn dịch MP	0 (0)	1 (2,33)	1 (1,08)	0,749

Trong các triệu chứng thực thể của trẻ viêm phổi phế cầu kháng kháng sinh cefotaxim, ran ẩm/nở chiếm tỷ lệ cao nhất (92,31%). Triệu chứng ran ẩm/nở giảm dần ở trẻ viêm phổi do phế cầu trung gian với cefotaxim (86,05%), thấp nhất ở trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (77,42%). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.28: Triệu chứng toàn thân của VPPC kháng kháng sinh (n=162)

Triệu chứng toàn thân	Tính nhạy cảm của phế cầu với cefotaxim			p
	Kháng	Trung gian	Nhạy	
	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	
Chán ăn	19 (73,08)	24 (55,81)	46(49,46)	0,171
Bỏ ăn	3 (11,54)	1 (2,33)	0 (0)	
Không uống được	2 (7,69)	0 (0)	2 (2,15)	
Tiêu chảy	7 (26,92)	13 (30,23)	11 (11,83)	0,061
Kích thích	8 (30,77)	9 (20,93)	10 (10,75)	0,100
Li bì	5 (19,23)	2 (4,65)	0 (0)	
Co giật	1 (3,85)	0 (0)	3(3,23)	

Phân tích các triệu chứng toàn của trẻ bị viêm phổi do phế cầu trong khi xem xét khả năng nhạy cảm của phế cầu với cefotaxim chúng tôi thấy rằng triệu chứng chán ăn gặp nhiều nhất ở trẻ bị viêm phổi do phế cầu kháng cefotaxim (73,08%), giảm dần ở trẻ bị viêm phổi do phế cầu trung gian với

cefotaxim (55,81%), thấp nhất ở trẻ bị viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (49,46%). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Triệu chứng về thần kinh như kích thích hay li bì gặp chủ yếu ở trẻ bị viêm phổi do phế cầu kháng cefotaxim, ít gặp ở trẻ bị viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim.

Bảng 3.29: Đặc điểm xét nghiệm của viêm phổi phế cầu kháng kháng sinh (n=162)

Xét nghiệm máu		Tính nhạy cảm của phế cầu với cefotaxim			p
		Kháng	Trung gian	Nhạy	
		Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	
Bạch cầu	Tăng	25 (96,15)	38 (88,37)	86 (92,47)	0,52
	Bình thường	1 (3,85)	5 (11,65)	7 (7,53)	
CRP mg/l	≥ 60	5 (19,23)	7 (16,28)	23 (24,73)	0,42
	< 60	21 (80,77)	36 (83,72)	70 (75,27)	
Thiếu máu	Có	13 (50,00)	18 (41,86)	35 (37,63)	0,48
	Không	13 (50,00)	25 (58,14)	58 (62,37)	

Bạch cầu tăng ở cả 3 mức độ nhạy, trung gian và kháng với cefotaxim (91,75%, 88,37% và 92,47%) . Chỉ số CRP ≥ 60 mg/l không đặc trưng cho khả năng kháng kháng sinh của phế cầu ở trẻ bị viêm phổi. Triệu chứng thiếu máu chiếm tỷ lệ cao nhất ở trẻ viêm phổi do phế cầu kháng với cefotaxim (50%), thấp hơn ở trẻ viêm phổi do phế cầu trung gian với cefotaxim (41,86%) và thấp nhất ở trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (37,63%), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.30: Đặc điểm X-quang của viêm phổi phế cầu kháng kháng sinh

Tổn thương Xquang	Tính nhạy cảm của phế cầu với cefotaxim			p
	Kháng	Trung gian	Nhạy	
	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	
Viêm phế quản phổi	22 (84,62)	36 (83,72)	73 (78,49)	0,561
Viêm phổi thùy	4 (15,38)	7 (16,28)	20 (21,51)	
Tràn dịch màng phổi	1 (3,85)	2 (4,65)	4 (4,30)	0,658

Hình ảnh tổn thương viêm phế quản phổi chiếm tỷ lệ cao ở trẻ vêm phổi do phế cầu cả 3 mức độ nhạy cảm (78,49%), trung gian (83,72%) và kháng với cefotaxim (84,62%).

Bảng 3.31: Đặc điểm về thời gian mắc bệnh trước vào viện, thời gian hết sốt, thời gian điều trị của viêm phổi do phế cầu kháng kháng sinh

Đặc điểm		Tính nhạy cảm của phế cầu với cefotaxim			p
		Kháng	Trung gian	Nhạy	
		Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	Số lượng, (%)	
Thời gian mắc bệnh trước nhập viện (ngày)	≤ 3	11 (42,31)	10 (23,26)	24 (27,84)	0,312
	4- 6	5 (19,23)	14 (32,56)	36 (37,11)	
	≥ 7	10 (38,46)	19 (44,19)	33 (35,05)	
Thời gian hết sốt (giờ)	≤ 48	23 (88,46)	36 (83,72)	80 (84,54)	0,855
	> 48	3 (11,54)	7 (16,28)	13 (15,46)	
Thời gian nằm viện (tuần)	< 1	6 (23,08)	9 (20,93)	34 (36,56)	0,007
	1- < 2	10 (38,46)	24 (55,81)	52 (55,91)	
	2- < 3	5 (19,23)	6 (13,96)	5 (5,38)	
	≥ 3	5 (19,23)	4 (9,30)	2 (2,15)	
Đôi kháng sinh	Có	19 (73,08)	38 (88,37)	73 (78,49)	0,172
	Không	7 (26,92)	5 (11,63)	20 (21,51)	

Viêm phổi do phế cầu kháng cefotaxim có thời gian nằm viện dài hơn ($p < 0,05$).

3.3. Kết quả can thiệp điều trị

3.3.1. Các kháng sinh được sử dụng trong viêm phổi do phế cầu.

Bảng 3.32: Các phác đồ kháng sinh được sử dụng ban đầu

STT	Phác đồ		Số lượng	Tỷ lệ (%)
	Đơn độc		89	53,94
1	Penicillin(P)	Ampicillin/sulbactam	15	9,09
2	C2G	Cefamandol	4	2,42
3	C3G	Cefotaxim	47	28,49
4		Ceftriaxon	22	13,33
5	GP	Vancomycin	1	0,61
	Phối hợp		76	46,06
6	P + AG	Ampicillin/Sulbactam + AG	6	3,64
7	C2G+AG	Cefamandol + AG	3	1,82
8	C3G+AG	Cefotaxim + AG	39	23,63
9		Ceftriaxon + AG	25	15,15
10		Vancomycin + Meronem	2	1,21
11		Tienam + AG	1	0,61
Tổng cộng			165	100

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ sử dụng kháng sinh đơn độc chiếm 53,94%, trong đó kháng sinh cefotaxim hay được sử dụng nhất (28,49%), ceftriaxon (13,33%) và ampicillin (9,09%). Phác đồ sử dụng kháng sinh phối hợp chiếm 46,06%, phối hợp kháng sinh được sử dụng nhiều nhất là cefotaxim phối hợp với aminosid (23,63%), tiếp theo là ceftriaxon phối hợp với aminosid (15,15%). Phối hợp giữa ampicillin với aminosid chỉ chiếm 3,64%.

Bảng 3.33: Phân bố các kiểu thay đổi phác đồ kháng sinh

STT	Phác đồ trước	Phác đồ thay đổi	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	Ampixillin	C3G	5	9,09
2	Ampixillin	Vancomycin	2	3,63
3	Ampixillin	Rifampicin+Meronem	1	1,82
4	Ampicillin	Levofloxacin	1	1,82
5	Ampixillin+AG	Vancomycin	1	1,82
6	C2G	C3G	3	5,46
7	C2G	Vancomycin	1	1,82
8	C2G+AG	C3G	1	1,82
9	C2G+AG	Vancomycin	2	3,63
10	C3G	Vancomycin	12	21,82
11	C3G	Linezolid	1	1,82
12	C3G	Levofloxacin	2	3,63
13	C3G+AG	Vancomycin	20	36,36
14	C3G+ AG	Levofloxacin	3	5,46
Tổng			55	100

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 14 kiểu thay đổi phác đồ kháng sinh trong 55 lần thay đổi kháng sinh, kiểu thay đổi được sử dụng nhiều nhất là từ kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ thứ 3 kết hợp với kháng sinh nhóm aminosid sang kháng sinh vancomycin (36,36%), tiếp theo là kiểu đổi từ kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ thứ 3 sang kháng sinh vancomycin (21,82%). Toàn bộ 7 bệnh nhi được sử dụng phác đồ ban đầu là kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ thứ 2 đều được đổi kháng sinh theo kháng sinh đồ, có 10/21 (47,62%) bệnh nhi được sử dụng phác đồ kháng sinh ban đầu là ampicillin và 38/133 (28,57%) bệnh nhi được sử dụng phác đồ kháng sinh ban đầu là kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ thứ 3 đã được thay đổi kháng sinh theo kháng sinh đồ và theo tình trạng của bệnh.

3.3.2. Tình trạng bệnh nhi sau điều trị

Bảng 3.34: Tình trạng bệnh nhi khi ra viện (n=165)

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

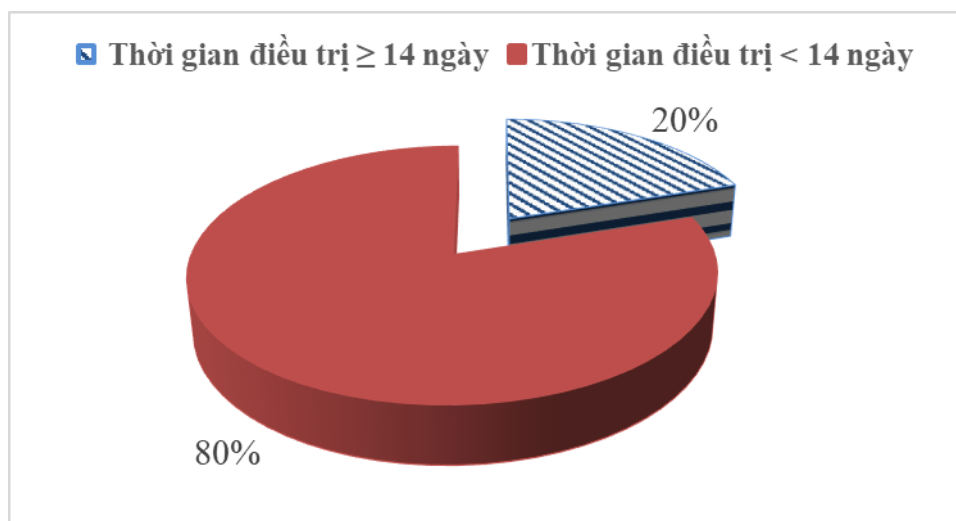
Kết quả điều trị: 2,42% di chứng màng phổi, 13,94% đỡ bệnh, 83,64% khỏi bệnh hoàn toàn. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhi tử vong hay xin về.

3.3.3. Thời gian điều trị

Bảng 3.35: Thời gian điều trị

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

Thời gian điều trị trung bình là 10,23 \pm 5,81 ngày, của nhóm viêm phổi không nặng do phế cầu là 8,56 \pm 4,11 ngày, của nhóm viêm phổi nặng do phế cầu là 11,04 \pm 6,34 ngày. Thời gian điều trị dài hơn ở nhóm viêm phổi nặng do phế cầu, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Hình 3.18: Phân bố kết quả điều trị theo thời gian điều trị (n=165)

Thời gian điều trị ≥ 2 tuần chiếm 20% tổng số trẻ viêm phổi phế cầu.

Bảng 3.36: Thời gian điều trị theo thời gian bị bệnh trước vào viện, giới

Thời gian bị bệnh trước vào viện, giới	Số lượng, (%)	Thời gian điều trị trung bình	\pm SD (ngày)	p
Thời gian bị bệnh trước vào viện (ngày)	1 - 3	47 (28,48)	9,12	0,352
	4 - 6	56 (33,94)	10,43	
	≥ 7	62 (37,58)	10,94	
Giới	Nữ	57 (34,55)	9,64	0,340
	Nam	108 (65,45)	10,54	

Bệnh nhi vào viện sớm trong 3 ngày đầu bị bệnh có thời gian điều trị trung bình là 9,12 ngày, trong khi những bệnh nhi vào viện ở thời điểm 4-6 ngày và từ 7 ngày trở lên có thời gian điều trị trung bình lần lượt là 10,43 và 10,94 ngày. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,352$). Thời gian điều trị trung bình của bệnh nhi nữ và bệnh nhi nam lần lượt là 9,64 và 10,54 ngày.

Bảng 3.37: Thời gian điều trị trung bình theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi (tháng)	Số lượng, (%)	Thời gian điều trị trung bình	± SD	p
1 - < 2	3 (1,82)	9	1,732	0,80
2 - < 12	71 (43,03)	10,89	6,339	
12 - < 24	61 (36,97)	9,98	5,550	
24 - < 60	30 (18,18)	9,45	5,761	
Tổng	165 (100)	10,23	5,814	

Nhóm tuổi từ 2- < 12 tháng có thời gian điều trị trung bình dài nhất, Không có sự khác biệt về thời gian điều trị trung bình giữa các nhóm tuổi với.

3.3.4. Kết quả điều trị kéo dài ≥ 14 ngày

Bảng 3.38: Một số yếu tố dịch tễ và kết quả điều trị kéo dài

Yếu tố		Điều trị ≥ 14 ngày	Điều trị < 14 ngày	p
		Số lượng, (tỷ lệ)	Số lượng, (tỷ lệ)	
Giới	Nữ	9 (15,79)	48(84,21)	0,5
	Nam	24(22,22)	84 (77,78)	
Nhóm tuổi (tháng)	1 - < 2	0(0,00)	3 (100)	0,199
	2 - < 12	20(28,17)	51(71,83)	
	12 - < 24	9 (14,75)	52 (85,25)	
	24 - < 60	4 (13,79)	26(86,21)	
Thời gian mắc bệnh trước vào viện (ngày)	≤ 3	7(14,89)	40 (85,11)	0,684
	4-6	12 (21,43)	44 (78,57)	
	≥ 7	14 (22,58)	48 (77,42)	
Dùng kháng sinh trước vào viện	Có	29 (21,48)	106 (78,52)	0,260
	Không	4(13,33)	26(86,67)	

Các yếu tố tuổi, giới, sử dụng kháng sinh trước vào viện, thời gian bị bệnh trước vào viện không liên quan đến thời gian điều trị kéo dài, $p > 0,05$.

Bảng 3.39: Kết quả cận lâm sàng và thời gian điều trị kéo dài

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

Những trẻ viêm phổi do phế cầu có hình ảnh tràn dịch màng phổi trên X-quang phổi có nguy cơ điều trị kéo dài ≥ 14 ngày gấp 14,4 lần những trẻ viêm phổi do phế cầu không có hình ảnh tràn dịch màng phổi trên X-quang phổi (95%CI: 1,8- 60,55, $p= 0,0003$). Những trẻ viêm phổi do phế cầu bị thiếu máu có nguy cơ điều trị kéo dài ≥ 14 ngày gấp 2,03 lần những trẻ viêm phổi do phế cầu không bị thiếu máu (95%CI: 1,09- 5,14 $p < 0,05$). Tình trạng bạch cầu tăng trong máu ngoại vi, mức độ thiếu máu, giá trị CRP trong máu tăng ≥ 60 mg/l, hình ảnh viêm phế quản phổi hay viêm phổi thùy trên X-quang phổi không liên quan đến thời gian điều trị kéo dài ≥ 14 ngày với $p > 0,05$.

Bảng 3.40: Tình trạng kháng kháng sinh và thời gian điều trị

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

Viêm phổi do phế cầu trung gian với ceftriaxon có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 3,25 lần so với viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với ceftriaxon (95% CI: 1,21-8,71; $p < 0,05$). Viêm phổi do phế cầu kháng với ceftriaxon có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 4,33 lần so với viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với ceftriaxon (95% CI: 1,71-10,99; $p < 0,005$)

Viêm phổi do phế cầu trung gian với cefotaxim có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 3,69 lần so với viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (95% CI: 1,06-6,81; $p < 0,05$). Viêm phổi do phế cầu kháng với cefotaxim có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 5,73 lần so với viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (95% CI: 2,11-15,58; $p < 0,005$).

Tình trạng đa kháng kháng sinh không liên quan đến thời gian điều trị kéo dài ≥ 14 ngày, với $p > 0,05$.

Chương 4.

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ và yếu tố liên quan của bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

4.1.1 Đặc điểm về dịch tễ

4.1.1.1. Tỷ lệ viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

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

Trần Minh Phụng và cộng sự (1994), nghiên cứu vi trùng và kháng kháng sinh ở trẻ dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Đa khoa Tiền Giang, viêm phổi do phế cầu chiếm 62% [17].

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

Đào Minh Tuấn và cộng sự (2012), nghiên cứu về căn nguyên và mức độ kháng kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi trẻ em từ 1 tháng đến 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương, tỷ lệ viêm phổi do phế cầu là 31,3% [27].

Thomas Bénet và cộng sự, nghiên cứu tiên cứu, đa trung tâm, bệnh chứng đã xác định các vi sinh vật liên quan đến viêm phổi ở trẻ em < 5 tuổi ở các nước đang phát triển và mới nổi có tỷ lệ bao phủ PCV thấp từ tháng 5 năm 2010 đến tháng 6 năm 2014 cho thấy viêm phổi do phế cầu chiếm tỷ lệ cao nhất (42,2%), trong đó nhóm tuổi từ 2 tháng đến 12 tháng tuổi tỷ lệ viêm phổi do phế cầu chiếm 50%, nhóm tuổi từ 12 tháng đến 24 tháng tỷ lệ viêm phổi do phế cầu chiếm 48,8% [49].

Tannous và cộng sự, nghiên cứu 122 trẻ viêm phổi nhập viện tại Li-băng từ 2014 đến 2017 cho thấy viêm phổi do phế cầu chiếm 19,4% [149].

Trong viêm phổi ở trẻ em phế cầu là nguyên nhân chiếm tỷ lệ cao nhất trong các nghiên cứu khác nhau tại các thời điểm và địa điểm khác nhau trên thế giới. Nước ta và các nước có tỷ lệ bao phủ vắc xin liên hợp phế cầu còn rất thấp thì tỷ lệ viêm phổi do phế cầu còn cao, ngược lại các nước đã đưa vắc xin phòng phế cầu vào chương trình tiêm chủng mở rộng đã làm giảm đáng kể tỷ lệ viêm phổi do phế cầu ở trẻ em, giảm tỷ lệ trẻ mang phế cầu trong cộng đồng và cũng giảm tỷ lệ các bệnh nhiễm trùng xâm nhập do phế cầu bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết và viêm màng não mủ [71]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn phần lớn các kết quả nghiên cứu trong nước, tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Thomas Bénet và cộng sự, nghiên cứu ở các nước đang phát triển và mới nổi có tỷ lệ bao phủ PCV thấp. kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều kết quả nghiên cứu của tác giả Tannous và cộng sự.

4.1.1.2. Phân bố viêm phổi do phế cầu theo tuổi

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

Zhao W. và cộng sự, nghiên cứu từ tháng 1 đến tháng 12 năm 2018 ở Thượng Hải Trung Quốc, đã thu thập được 243 trẻ viêm phổi do phế cầu có 20,2% trẻ dưới 1 tuổi, 27,2% trẻ từ 1 đến 2 tuổi, 43,2% trẻ từ 2 đến 5 tuổi và 9,5% trẻ từ 5 tuổi trở lên. Tất cả cá bệnh nhi này đều chưa được tiêm phòng vắc xin liên hiệp phế cầu [168].

Rosanna Lagos và cộng sự giám sát có hệ thống bệnh do phế cầu khuẩn xâm lấn (IPD) ở trẻ từ 0- 14 tuổi tại Santiago, Chile từ 1994 đến 2007, thấy rằng các bệnh xâm lấn do phế cầu phân bố ưu thế theo từng nhóm tuổi: Trong

số 2369 trường hợp IPD cần nhập viện, 1878 (79,3%) xảy ra ở trẻ 0–59 tháng tuổi và 1200 (50,7%) xảy ra ở trẻ 6–35 tháng, trong đó có 522 (43,5%) trong số 1200 trường hợp là viêm phổi có nhiễm khuẩn huyết. Viêm phúc mạc thường gặp ở trẻ gái 5-14 tuổi [195].

Dữ liệu thu được từ Viện Đánh giá và Đo lường Sức khỏe (Mỹ, 2016), cho thấy viêm phổi do phế cầu chiếm tỷ lệ cao nhất ở trẻ dưới 1 tuổi và giảm dần đến 14 tuổi [197].

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

Phế cầu là một mầm bệnh cơ hội lợi dụng những vật chủ có hệ miễn dịch kém phát triển, suy yếu hoặc suy giảm. Do đó, viêm phổi do phế cầu có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở trẻ em dưới hai tuổi, người suy giảm miễn dịch và người cao tuổi [58]. Biết được hệ thống miễn dịch thay đổi theo tuổi là điều quan trọng trong việc cung cấp các phương pháp phòng bệnh thích hợp để ngăn cản sự xâm nhập và gây bệnh của phế cầu.

4.1.1.3. Phân bố theo giới

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

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu về giới trong viêm phổi do phế cầu ở trẻ em, các tác giả đều kết luận tỷ lệ viêm phổi do phế cầu ở trẻ trai cao hơn ở trẻ gái. Nghiên cứu của tác giả Zhao W và cộng sự cho thấy trẻ nam chiếm 55,6%, nữ chiếm 44,4% [168]. Một nghiên cứu khác do Kang Cai và cộng sự tiến hành từ 2008 đến 2018 ở Lan Châu và Thượng Hải về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em thấy trẻ nam chiếm 72,5%, nữ chiếm 27,5% (nam/nữ = 2,6/1) [60]. Tan T. Q. và cộng sự (tại Mỹ), trẻ trai viêm phổi do phế cầu chiếm 56% [148]. Pia Poikka và cộng sự (tại Phần Lan), trẻ trai viêm phổi do phế cầu chiếm 65% [150]. Lý giải về tỷ lệ viêm phổi do phế cầu ở trẻ trai cao hơn trẻ gái, Gubbels Bupp M. R. cho rằng nồng

độ hormon sinh dục có thể ảnh hưởng đến tính nhạy cảm với các bệnh nhiễm trùng. Các thụ thể estrogen được tìm thấy trên nhiều loại tế bào miễn dịch, bao gồm tế bào T, tế bào B, tế bào có tua và đại thực bào. Ngoài ra, các hành vi liên quan đến giới, tiếp xúc với trẻ nhỏ và trẻ trong độ tuổi đi học có khả năng bị nhiễm phế cầu [90]. Tuy nhiên, chúng ta cần nghiên cứu sâu hơn về vai trò của hormon sinh dục đối với hệ thống miễn dịch, các hành vi và tiếp xúc với môi trường của trẻ có thể làm tăng tính nhạy cảm với viêm phổi do phế cầu.

4.1.1.4. Phân bố theo mùa, tháng trong năm

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

Theo Zhao và cộng sự, nghiên cứu ở Thượng Hải, Trung Quốc có Số trường hợp được chẩn đoán vào mùa hè (từ tháng 6 đến tháng 8) chiếm 20,1%, thấp hơn so với các mùa khác, cao nhất là vào mùa xuân chiếm 28,4%. Sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê với $p=0,992$ [168].

Miền Bắc nước ta có khí hậu cận nhiệt đới ẩm, có bốn mùa xuân, hạ, thu và đông, nhưng phân biệt rõ thành hai mùa, đó là mùa nóng ẩm từ tháng 5 đến tháng 10, nhiệt độ trung bình khoảng 29,8 độ, bão thường xảy ra từ tháng 6 đến tháng 9. Mùa lạnh khô từ tháng 11 đến tháng 4, nhiệt độ trung bình khoảng 17,2 độ, gió đông bắc thường xuất hiện từ tháng 11 đến tháng 4. Đặc điểm khí hậu miền Bắc nước ta là không ổn định về thời gian bắt đầu- kết thúc các mùa và không ổn định về nhiệt độ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác là viêm phổi do phế cầu ở trẻ em hay gặp về mùa lạnh, ít gặp hơn về mùa nóng và phù hợp với đặc điểm khí hậu ở miền Bắc nước ta là ít gặp vào mùa hè là mùa nóng nhất trong năm, hay gặp nhất vào tháng 10 và sau đó là vào tháng 3 là hai tháng chuyển giao từ mùa nóng sang mùa lạnh và

từ mùa lạnh sang mùa nóng, là thời điểm thuận lợi cho các virus đường hô hấp phát triển gây tổn thương hàng rào bảo vệ tự nhiên của trẻ, điều này tạo điều kiện cho phế cầu phát triển, xâm lấn và gây bệnh.

4.1.1.5. Phân bố theo thời gian mắc bệnh trước nhập viện

Qua phân tích thời gian kể từ khi bị bệnh đến khi nhập viện, chúng tôi thấy có 28,48% nhập viện trong 3 ngày đầu bị bệnh, 33,94% nhập viện sau 4-6 ngày, nhập viện muộn từ ngày thứ 7 chiếm 37,58%.

Tác giả Cardoso M. R. và cộng sự, nghiên cứu viêm phổi do phế cầu phát hiện bằng cấy máu tại 12 trung tâm ở Argentina, Brazil và Cộng hòa Dominica, kết quả có 34,4% nhập viện trong 3 ngày đầu bị bệnh, 35,1% nhập viện sau 4-6 ngày và 30,5% nhập viện từ ngày thứ 7 kể từ khi bị bệnh [33]. Đồng thời nhóm nghiên cứu so sánh viêm phổi do phế cầu với viêm màng phổi do phế cầu và thấy rằng bệnh nhi vào viện càng muộn thì nguy cơ biến chứng viêm màng phổi càng cao: Vào viện từ 4 đến 6 ngày sau khi bị bệnh có nguy cơ viêm màng phổi tăng 2,84 lần so với vào viện sớm trong 3 ngày đầu (95%CI: 1,23-6,58, $p < 0,05$), vào viện từ ngày thứ 7 sau khi bị bệnh có nguy cơ viêm màng phổi tăng 3,12 lần so với vào viện sớm trong 3 ngày đầu (95%CI: 1.35-7.20, $p < 0,05$).

Viêm phổi do phế cầu có thể gây ra các biến chứng như nhiễm khuẩn huyết, viêm màng phổi và viêm màng não mủ. Trong đó nhiễm khuẩn huyết là giai đoạn tiến triển của viêm phổi nặng do phế cầu, việc phát hiện sớm và điều trị đúng và kịp thời sẽ giúp ngăn ngừa biến chứng và có tác động tích cực đến kết quả điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 9 trường hợp viêm màng phổi trong đó có 1 trường hợp đến viện trong vòng 3 ngày, 5 trường hợp đến viện từ 4 đến 6 ngày và 3 trường hợp đến viện sau 6 ngày kể từ khi có triệu chứng đầu tiên của bệnh.

4.1.1.6. Tình trạng sử dụng kháng sinh trước khi vào viện

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

Theo Nguyễn Thị Vân Anh và cộng sự, nghiên cứu những trẻ viêm phổi điều trị nội trú tại Khoa Nhi, Bệnh viện Bạch Mai thấy có 63% trẻ sử dụng kháng sinh trước nhập viện [3]. Tác giả Trần Thang Tú và cộng sự, nghiên cứu những trẻ viêm phổi do *H. influenzae* nhập viện điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương thấy có 72% trẻ đã dùng kháng sinh trước khi vào viện [25]. Nghiên cứu khác của tác giả Trần Thị Anh Thơ ở trẻ viêm phổi tuổi từ 2 tháng đến 5 tuổi, tỷ lệ dùng kháng sinh trước khi nhập viện chỉ có 33,1% [24].

Việc sử dụng kháng sinh không đúng chỉ định hoặc không đúng liều không những làm cho bệnh nặng lên mà còn làm tăng tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn. Ở nước ta hiện nay, người dân dễ dàng mua kháng sinh mà không cần đơn của bác sĩ, điều này dẫn đến việc lạm dụng kháng sinh, nguyên nhân chính của hiện tượng này là thiếu sự quản lý, giám sát của các cơ quan chức năng.

4.1.1.7. Đặc điểm về địa lý, nghề nghiệp của bố mẹ và cách giữ trẻ

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

Tác giả Cardoso M. R. và cộng sự, nghiên cứu viêm phổi do phế cầu phát hiện bằng cấy máu thấy có 90% trẻ viêm phổi do phế cầu đến từ thành thị [33].

Mạng lưới giám sát tình trạng kháng thuốc đa quốc gia nghiên cứu tình trạng mang phế cầu kháng kháng sinh ở 11 quốc gia Châu Á và Trung Đông thấy rằng tỷ lệ mang phế cầu không nhạy cảm với penicillin ở Việt Nam là 70,4%, trong đó sống ở thành thị là yếu tố nguy cơ với OR=3,75, 95%CI:

2,02-6,94, $p < 0,005$ [113]. Ở một số nước trong đó có Việt Nam, tỷ lệ mang phế cầu kháng kháng sinh ở thành thị cao hơn ở nông thôn.

Trẻ em ở thành thị có điều kiện tiếp cận với dịch vụ chăm sóc y tế nhiều hơn nên khả năng sử dụng kháng sinh nhiều hơn trẻ em ở nông thôn, điều này làm cho trẻ em ở thành thị mang vi khuẩn kháng kháng sinh cao hơn [113]. Đồng thời, phơi nhiễm với NO_2 trong không khí ô nhiễm ở thành thị làm tăng nồng độ ức chế tối thiểu của penicillin [169]. Ở thành thị có mật độ dân cư đông hơn, sự di chuyển nhiều hơn nên khả năng lan truyền các mầm bệnh qua đường hô hấp cao hơn do đó tỷ lệ mắc các bệnh xâm nhập do phế cầu cao hơn [59]. Mặt khác ô nhiễm không khí ở thành thị cao hơn ở nông thôn do khí thải của các phương tiện tham gia giao thông gây tổn thương hàng rào bảo vệ của niêm mạc đường hô hấp, tạo điều kiện cho phế cầu thường trú ở đường hô hấp xâm nhập và gây bệnh, điều này có thể giải thích rằng tỷ lệ trẻ em viêm phổi ở thành thị cao hơn ở nông thôn.

- Lao động tự do chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghề nghiệp của cả bố và mẹ bệnh nhi

- Số trẻ có tiếp xúc với môi trường tập thể như đi mẫu giáo, nhà trẻ chiếm 31,52%.

4.1.1.8. Đặc điểm môi trường sống của trẻ viêm phổi do phế cầu

Qua phân tích số liệu nghiên cứu chúng tôi thấy 30,91% trẻ viêm phổi phế cầu có tiếp xúc với khói bụi, 54,55% trẻ có tiếp xúc với khói thuốc lá, 43,64% có nuôi thú cưng trong gia đình.

4.1.1.9. Đặc điểm gia đình của bệnh nhi viêm phổi do phế cầu

Khảo sát số liệu nghiên cứu chúng tôi thấy 73,94% các gia đình có con bị viêm phổi do phế cầu có số người trong gia đình từ 5 người trở lên, ở nhà cấp 4 chiếm 27,28%.

4.1.1.10. Đặc điểm tiền sử sản khoa, tiền sử nuôi dưỡng và tiêm chủng

- Phân tích số liệu nghiên cứu chúng tôi có trẻ bị bệnh chủ yếu ở con đầu và con thứ 2, tiền sử sinh thường hay sinh mổ là tương đương nhau, cân nặng lúc sinh thấp chiếm 7,88%.

- Khảo sát tiền sử nuôi con bằng sữa mẹ thì thấy tỷ lệ trẻ dùng sữa mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu ở những bệnh nhi viêm phổi do phế cầu chỉ chiếm 18,79%. Nuôi con bằng sữa mẹ không chỉ cung cấp nhu cầu dinh dưỡng cần thiết cho sự phát triển của trẻ mà còn cung cấp các kháng thể giúp trẻ phòng chống các bệnh nhiễm trùng. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, ước tính tỷ lệ nuôi con bằng sữa mẹ hoàn toàn trong sáu tháng đầu chiếm 36%. Tại Việt Nam, tỷ lệ này tùy thuộc vào từng địa phương: Nông thôn tỉnh Thanh Hóa (17%) [80], Hội An (22,3%) [2].

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

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

Theo UNICEF- Việt nam, tiêm chủng mở rộng đã thành công trong việc bảo vệ 6,7 triệu trẻ em Việt Nam và ngăn chặn 42.000 ca tử vong do các bệnh chết người ở trẻ em như bệnh bạch hầu, ho gà, bại liệt và uốn ván. Tuy nhiên, chương trình Tiêm chủng mở rộng đang đứng trước những thách thức lớn như duy trì những thành tựu đã đạt được, đồng thời tiếp cận được tới những cộng đồng có tỷ lệ tiêm chủng thấp như các khu vực miền núi, vùng sâu, vùng xa và dân tộc thiểu số, thông tin đầy đủ cho các gia đình về lợi ích của tiêm chủng. Việc tiếp cận này là cực kỳ quan trọng để xây dựng và duy trì niềm tin

của công chúng chống lại việc ‘phản đối chủng ngừa’, đặc biệt là trong các trường hợp ‘biến cố bất lợi sau tiêm chủng’ và truyền thông đưa tin sai lệch.

Theo tác giả và cộng sự, tiêm chủng mở rộng không đầy đủ có nguy cơ viêm phổi là 1,83 lần (95%CI: 1,32-2,52) [97].

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

4.1.2.1. Liên quan giữa yếu tố tuổi, giới đến viêm phổi do phế cầu

Phân tích kết quả nghiên cứu chúng tôi thấy yếu tố tuổi và giới liên quan không có ý nghĩa thống kê đến viêm phổi do phế cầu ở trẻ em với $p > 0,05$.

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

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

Các tác giả trên thế giới, khi nghiên cứu các bệnh phế cầu xâm nhập thấy rằng hen là yếu tố nguy cơ của bệnh: Tamar Pilishvili và cộng sự (OR: 1.8; 95%CI: 1.5–2.2, $p = 0,001$) [134]. Stephen I Pelton và cộng sự, nguy cơ gây bệnh phế cầu xâm nhập ở trẻ dưới 5 tuổi là 3.5 lần (95%CI:3.0–4.0) [132]. Byung Ok Kwak và cộng sự (OR: 2,08; 95%CI: 1,25-3,45, $P = 0,005$, năm 2010 và OR: 3,26; 95%CI: 1,74-6,11; $P < 0,001$, năm 2011) [110]. Derek Weycker và cộng sự (OR: 1,5; 95%CI: 1,1-2) [161].

Các tác giả giải thích rằng hen là tình trạng viêm mạn tính đường hô hấp, gây tổn thương hàng rào miễn dịch tự nhiên của trẻ, tạo điều kiện cho phế cầu thường trú ở đường mũi họng xâm nhập và gây bệnh. Mặt khác, việc dùng corticoit uống hoặc xịt dự phòng kéo dài là yếu tố nguy cơ gây bệnh phế cầu xâm nhập [63].

4.1.2.3. Liên quan giữa tình trạng tiêm chủng đến viêm phổi do phế cầu

Phân tích mối liên quan giữa tình trạng tiêm chủng với viêm phổi do phế cầu chúng tôi thấy tỷ lệ tiêm chủng mở rộng và tỷ lệ tiêm phòng phế cầu không liên quan đến viêm phổi do phế cầu với $p > 0,05$.

4.1.2.4. Liên quan giữa tình trạng đồng nhiễm virus đến viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì đồng nhiễm virus không liên quan đến viêm phổi do phế cầu với $p > 0,05$.

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

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

Tác giả Zheng Zhou và cộng sự, nghiên cứu về mối liên quan của NO₂ trong ô nhiễm không khí và viêm phổi do phế cầu ở trẻ em, kết luận rằng nguy cơ vượt quá ngưỡng của NO₂ đối với viêm phổi do phế cầu ở trẻ em là 13,31% (95%CI: 3,12- 24,51%, $P = 0,001$) trong mô hình một chất ô nhiễm. Trong khi tăng 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO₂ phơi nhiễm làm tăng 23,30% nguy cơ mắc viêm phổi do phế cầu ở trẻ em (95%CI: 2,02- 49,02%; $P = 0,03$) theo mô hình đa chất ô nhiễm. Điều này có nghĩa là phơi nhiễm NO₂ trong không khí liên quan đến viêm phổi do phế cầu ở trẻ em [169].

Tác giả Matteo Bonato và cộng sự đã chứng minh tiếp xúc với ô nhiễm không khí làm giảm biểu hiện IFN- β của biểu mô đường thở ở trẻ em trước tuổi đi học [55], điều này dẫn đến gia tăng sự nhân lên của virus, gây tổn thương đường hô hấp, tạo điều kiện cho phế cầu xâm nhập và gây bệnh.

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

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

Tác giả Chien-Chang Lee và cộng sự (2010), nghiên cứu mối liên quan giữa phơi nhiễm khói thuốc lá với mang phế cầu và bệnh phế cầu xâm nhập, thấy những trẻ có phơi nhiễm với khói thuốc lá có nguy cơ bị bệnh phế cầu xâm nhập là 1,21 (95% CI: 0,69- 2,14, $p > 0,05$) và nguy cơ mang phế cầu ở hầu họng là 1,66 (95%CI: 1,33- 2,07, $p < 0,05$) [112].

Tác giả JP Nuorti và cộng sự (2000), Nghiên cứu trên người lớn từ 18 đến 64 tuổi có khả năng miễn dịch bình thường thấy hút thuốc lá có nguy cơ bị bệnh phế cầu xâm lấn là 4,1 (95%CI: 2,4- 7,3, $p < 0,001$) và phơi nhiễm với khói thuốc lá có nguy cơ bị bệnh phế cầu xâm lấn là 2,5 (95%CI: 1,2- 5,1, $p = 0,01$) [127].

Phơi nhiễm với khói thuốc là mối quan tâm lớn đối với sức khỏe của trẻ em, là yếu tố nguy cơ của viêm phổi ở trẻ em. Tuy nhiên, nghiên cứu ảnh hưởng của khói thuốc lá đến xâm nhập và lây nhiễm phế cầu, là tiền đề của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em vẫn còn hạn chế. Gần đây, tác giả Daichi Murakami và cộng sự đã nghiên cứu trên mô hình của chuột con và khẳng định rằng tiếp xúc với khói thuốc lá thúc đẩy sự xâm nhập và lây truyền của phế cầu ở mô hình chuột con [32]. Khói thuốc lá cũng làm giảm phản ứng của vật chủ ở mũi đối với phế cầu, làm suy giảm môi trường tiền viêm ở mũi họng do phế cầu gây ra, điều này cản trở việc thu hút các tế bào cần thiết để phòng ngừa viêm phổi do đó làm tăng nguy cơ viêm phổi do phế cầu [141].

- Nuôi chó, mèo trong gia đình: Khảo sát tình trạng nuôi chó, mèo trong các gia đình bệnh nhi bị viêm phổi do phế cầu, chúng tôi thấy rằng những trẻ sống trong gia đình có nuôi chó, mèo có nguy cơ viêm phổi do phế cầu gấp

2,32 lần so với trẻ sống trong gia đình không có nuôi chó và mèo (95% CI: 1,18- 4,41; $p < 0,05$).

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

Từ lâu, nhiều nghiên cứu đã khẳng định dùng các nhiên liệu rắn như than đá và các sinh khối để đun nấu gây ô nhiễm không khí trong nhà và làm tăng nguy cơ viêm phổi ở trẻ em [76]. TJ O'Dempsey và cộng sự, nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ mắc bệnh phế cầu khuẩn ở trẻ em ở một vùng nông thôn của Tây Phi cho rằng yếu tố nguy cơ của đun nấu nhiên liệu rắn đối với bệnh do phế cầu (viêm phổi, viêm màng não và nhiễm trùng huyết; 79% viêm phổi) ở trẻ dưới 5 tuổi là 2,55 lần (95%CI: 0,98–6,65) [129]. Nghiên cứu mới đây của tác giả Yang Zhuge và cộng sự, nghiên cứu các yếu tố nguy cơ ở khu dân cư đối với viêm phổi ở trẻ em tại 8 thành phố ở Trung Quốc thấy rằng sử dụng khí đốt tự nhiên để nấu ăn là yếu tố nguy cơ gây bệnh viêm phổi ở trẻ em [170]. Eric S Coker và cộng sự, nghiên cứu cách thức sử dụng bếp gas và bệnh viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Mỹ, thấy việc sử dụng bếp ga để nấu ăn có thông gió có nguy cơ viêm phổi ở trẻ em là 2,31 (95%CI: 1,67- 3,19), $p < 0,01$), trong khi sử dụng bếp ga để sưởi ấm và không có hệ thống thông gió có nguy cơ viêm phổi ở trẻ em là 6,83 (95%CI: 3,74- 12,14) [72].

Khi khí gas bị đốt cháy sẽ sinh ra khí NO_2 và các hạt bụi có kích thước từ 2,5- 10 μm (PM_{10}), nguy cơ viêm phổi tăng 30% và 76% tương ứng với tăng 10 ppb NO_2 và PM_{10} [116].

Các nghiên cứu về cơ chế độc lực của NO_2 cho thấy khi các tế bào biểu mô đường hô hấp tiếp xúc với NO_2 gây ra phản ứng oxy hóa quá mức [70], sản xuất các phân tử tiền viêm [75], ức chế đáp ứng miễn dịch bẩm sinh [47], làm giảm hoạt hóa đại thực bào [48], và thay đổi chức năng của protein hoạt động bề mặt có vai trò quan trọng trong quá trình thực bào và viêm [70].

Những tác động đó làm giảm khả năng phòng vệ của vật chủ chống lại sự lan tràn, xâm nhập và gây viêm phổi của phế cầu [47]. Một nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng con của những bà mẹ nấu ăn bằng bếp ga có nguy cơ cao giải phóng TNF- α (OR = 17,1, 95%CI: 3,0-98,1) [77]. Một nghiên cứu riêng biệt về trẻ em dưới 24 tháng tuổi cho thấy rằng sự hiện diện của bếp gas trong nhà có liên quan đến việc tăng 46,5% (p <0,01) cytokin T-helper 2 [81], các thí nghiệm in vivo đã chỉ ra rằng tăng tế bào T-helper 2 có liên quan đến tăng tính nhạy cảm với bệnh viêm phổi do phế cầu khuẩn trên mô hình chuột [100].

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

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

4.2.1.1. Các triệu chứng về hô hấp

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

Tan T. Q. Và cộng sự (1998), nghiên cứu hồi cứu trong 3 năm từ ngày 1 tháng 9 năm 1993 đến ngày 31 tháng 8 năm 1996 tại tám bệnh viện trẻ em ở Hoa Kỳ. Kết quả thu được 257 trường hợp viêm phổi do phế cầu trong đó 93% được chẩn đoán bằng cấy máu và 7% được chẩn đoán bằng cấy dịch màng phổi, với các triệu chứng về hô hấp là ho (72%), rì rào phế nang giảm (55%), ran ẩm/nổ (42%), chảy mũi (41%), rút lõm lồng ngực (30%), khó thở (26%), thở rên (24%), ran phế quản (20%), ran ngáy (29%), gõ đục (12%), và đau ngực (11%) [148].

Pia Toikka và cộng sự (1999), nghiên cứu hồi cứu trên toàn Phần Lan về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em từ năm 1985 đến năm 1994 bằng cấy máu. Kết quả thu được 85 trường hợp viêm phổi do phế cầu có các triệu chứng hô hấp

là ho (55%), sổ mũi (49%), khó thở (11%), đau ngực (8%), ran ngáy (42%), ran ẩm/nở (14%), rì rào phế nang giảm (11%) [150].

4.2.1.2. Các triệu chứng toàn thân và biểu hiện ngoài phổi

- Sốt là biểu hiện của phản ứng toàn thân với nhiễm trùng, trong viêm phổi do phế cầu ở trẻ em thường có sốt cao dung nạp kém kết hợp với biến đổi toàn trạng. Trong nghiên cứu này, sốt chiếm tỷ lệ 89,7% trong đó sốt từ 39^o5C trở lên chiếm 41,82%. Nghiên cứu của Lê Thị Hồng Hạnh và cộng sự (2013) về viêm phổi thùy ở trẻ 2-15 tuổi tại Khoa Hô hấp- Bệnh viện Nhi Trung ương, viêm phổi do phế cầu có tỷ lệ sốt chiếm 95,5%. Hsin Chi (2020, Đài Loan), nghiên cứu về viêm phổi ở trẻ từ 6 tháng đến 18 tuổi thấy viêm phổi do phế cầu có tỷ lệ sốt chiếm 86,5%. Các nghiên cứu của các tác giả khác về viêm phổi do phế cầu, thấy sốt chiếm tỷ lệ rất cao như Tan T. Q. Và cộng sự (1998, Hoa Kỳ), sốt chiếm 92%; Pia Toikka và cộng sự (1999, Phần Lan), sốt chiếm 99%.

- Triệu chứng chán ăn, bỏ ăn hay không uống được là những triệu chứng có giá trị tiên thiên lượng bệnh, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ của các triệu chứng này chiếm 59,97%, kết quả của chúng tôi cao hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu về viêm phổi do phế cầu tại Phần Lan, ăn và uống kém chỉ chiếm 21% [150].

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

- Các triệu chứng về thần kinh như Kích thích chiếm 16,97%, li bì chiếm 4,24%, co giật do sốt chiếm 2,42%. Phế cầu có khả năng gây viêm màng não mủ ở trẻ em, tuy nhiên trong viêm phổi do phế cầu ở trẻ em có thể xuất hiện các triệu chứng giả viêm màng não do đó chúng ta cần thăm khám cẩn thận để

không bỏ sót, trong trường hợp khó phân biệt chúng ta cần chọc dịch não tủy để loại trừ viêm màng não mủ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ các triệu chứng thần kinh thấp hơn nhiều kết quả nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới: Tan T. Q. Và cộng sự, li bì chiếm 45% [148]; Pia Toikka và cộng sự, li bì hoặc kích thích chiếm 39%.

- Các triệu chứng về tiêu hóa như nôn, đau bụng, tiêu chảy có thể gặp trong viêm phổi do phế cầu ở trẻ em. Trong nghiên cứu này tỷ lệ của triệu chứng tiêu chảy chiếm 18,79%, trong khi đó nghiên cứu của Tan T. Q. và cộng sự, đau bụng chiếm 21% và nghiên cứu của Pia Toikka và cộng sự, tỷ lệ tiêu chảy chỉ chiếm 2% [150].

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

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

Tình trạng thiếu máu ở bệnh nhi viêm phổi do phế cầu chiếm 59,39%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Phạm Ngọc Hân (2007), tỷ lệ thiếu máu ở trẻ 2 tháng đến 5 tuổi bị viêm phổi là 79,3% và Hoàng ngọc Hưng (2010) là 55% ở trẻ viêm phổi từ 6-24 tháng, cao hơn kết quả nghiên cứu của Hồ Đỗ Vinh và cộng sự (2015), tỷ lệ thiếu máu là 33,2% [29]. Thiếu máu vừa là hậu quả của viêm phổi nhưng cũng là yếu tố nguy cơ của viêm phổi ở trẻ em, nguy cơ của viêm phổi nặng và tử vong. Do đó trong điều trị viêm phổi ở trẻ em cần đặc biệt chú ý đến vấn đề dinh dưỡng để nâng cao thể trạng dinh dưỡng đồng thời cải thiện tình trạng thiếu máu dinh dưỡng cho trẻ.

Phân tích kết quả chúng tôi thấy trong viêm phổi do phế cầu ở trẻ em, bạch cầu tăng trong máu chiếm tỷ lệ rất cao (92,12%), CRP tăng chiếm 67,27%. Nghiên cứu của tác giả Pia Toikka và cộng sự (1999) có bạch cầu tăng chiếm 95% và CRP tăng chiếm 85% [150]. Bạch cầu bao gồm bạch cầu trung tính, lympho và mono đều có vai trò quan trọng trong viêm phổi do phế cầu, trong đó bạch cầu trung tính có nồng độ cao hơn các loại bạch cầu khác,

chúng là tế bào đầu tiên di chuyển về ổ nhiễm trùng, làm chức năng thực bào đồng thời tạo ra các hạt phá vỡ vách và tiêu diệt phế cầu. Tế bào mono là tiền thân của đại thực bào giúp thực bào phế cầu và tế bào tổn thương. CRP là một protein của pha viêm cấp, thường tăng cao trong nhiễm trùng phế cầu, làm giảm quá trình nhiễm trùng, nhận ra và liên kết với bề mặt phế cầu, hoạt hóa bổ thể theo con đường cổ điển để tiêu diệt phế cầu [58]

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

Phân tích hình ảnh tổn thương X-quang phổi trong viêm phổi do phế cầu ở trẻ em chúng tôi thấy hình ảnh viêm phế quản phổi chiếm 80%, hình ảnh viêm phổi thùy chiếm 20%, hình ảnh tràn dịch màng phổi chiếm 4,85%.

Kết quả nghiên cứu của tác giả Tan T. Q. Và cộng sự (1998), hình ảnh viêm phế quản phổi chiếm 49,21%, hình ảnh viêm phổi thùy chiếm 50,79%, hình ảnh tràn dịch màng phổi chiếm 28,74% [148].

Trong nghiên cứu của Pia Toikka về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em có nhiễm khuẩn máu, tổn thương trên X-quang ngực được mô tả chi tiết hơn với hình ảnh thâm nhiễm phế nang (84%), thâm nhiễm tổ chức kẽ (9%), thâm nhiễm vừa phế nang và tổ chức kẽ (7%). Trong đó đông đặc thùy tiểu thùy (41%), đông đặc thùy phổi (38%), tràn dịch màng phổi (20%).

Kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước về viêm phổi ở trẻ em thấy tổn thương X-quang phổi chủ yếu là hình ảnh viêm phế quản phổi: Quách Ngọc Ngân và cộng sự, tại Cần Thơ, viêm phế quản phổi (99%), viêm phổi thùy (1%) [15], Huỳnh Văn Tường và cộng sự, tại thành phố Hồ Chí Minh, viêm phế quản phổi (82,7%), viêm phổi thùy (15,9%) [28].

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

có thể được chẩn đoán sai [131]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Matti Korppi và cộng sự cho thấy không có đặc điểm X-quang nào hữu ích trong việc phân biệt giữa căn nguyên virus, phế cầu và vi khuẩn không điển hình của bệnh viêm phổi mắc phải cộng đồng ở trẻ em [109].

4.2.3. Mức độ nặng của bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em

Từ số liệu nghiên cứu thu được thấy viêm phổi do phế cầu nặng ở trẻ em cao hơn nhiều so với viêm phổi do phế cầu không nặng, tỷ lệ nặng/không nặng là 2,1/1.

Viêm phổi do phế cầu ở trẻ em là dạng nặng, trên 90% cần vào viện cấp cứu so với 60% viêm phổi do virus và 30% viêm phổi do mycoplasma [178].

Phế cầu có nhiều yếu tố độc lực tham gia vào quá trình sinh bệnh học của bệnh, trong đó pneumolysin (ply) là yếu tố độc lực chính của phế cầu, ply gây tổn thương phổi cấp tính, giúp phế cầu lan truyền ra ngoài phổi và gây bệnh ở các cơ quan khác. Ply gây độc tế bào, tổn thương mô, ức chế miễn dịch trực tiếp, gây viêm và tạo huyết khối gián tiếp, hình thành các lỗ trên các tế bào hồng cầu, tiểu cầu, tế bào của hệ thống miễn dịch bẩm sinh và mắc phải, tế bào cơ tim, gây ly giải tế bào, tổn thương và rối loạn chức năng tim [37].

4.2.4. Các phương pháp chẩn đoán phế cầu

Trong nghiên cứu của chúng tôi phương pháp cấy dịch ty hầu chiếm tỷ lệ cao nhất (chiếm 97,57%), cấy máu chiếm 1,82%, phương pháp Realtime PCR dịch màng phổi chiếm 0,61%.

Nghiên cứu của tác giả Cardoso M. R. Và cộng sự về viêm phổi do phế cầu tại 12 trung tâm ở Argentina, Brazil và Cộng hòa Dominica, phát hiện bằng phương pháp cấy máu chiếm 55,65%, bằng phương pháp cấy dịch màng phổi chiếm 44,35% [33].

Các phương pháp chẩn đoán xác định phế cầu trong viêm phổi ở trẻ em là một thách thức trong thực hành lâm sàng. Cấy máu hiện được xem là phương tiện tốt nhất để xác định nguyên nhân viêm phổi do vi khuẩn ở trẻ

em, tuy nhiên cấy máu chỉ phát hiện được 5-15% viêm phổi do phế cầu. Cấy dịch rửa phế quản phế nang là một thăm dò xâm nhập, chỉ được thực hiện khi không đáp ứng với điều trị, viêm phổi nặng, suy hô hấp phải đặt ống nội khí quản, hoặc suy giảm miễn dịch nghi ngờ mầm bệnh cơ hội. Cấy đờm có hiệu quả chẩn đoán thấp do hầu hết các trẻ nhỏ không có khả năng tạo ra mẫu đờm thích hợp [102]. Cấy dịch màng phổi là phương pháp xâm lấn, tuy nhiên kết quả dương tính chỉ đạt cao nhất đến 24%. PCR dịch màng phổi có thể phát hiện 71% nguyên nhân tràn dịch màng phổi [52].

Ngô Thị Thi và cộng sự (2003), nghiên cứu xác định vi khuẩn gây bệnh viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi bằng phương pháp cấy dịch mũi họng tại Bệnh viện Nhi Trung ương, kết quả nghiên cứu cho thấy với kết hợp chẩn đoán viêm phổi dựa trên lâm sàng với kết quả nuôi cấy dịch họng mũi đạt $\geq 10^7$ khuẩn lạc/ml thì chẩn đoán được 69,16% nguyên nhân vi khuẩn [23].

Henry C Baggett và cộng sự (2017), nghiên cứu vai trò của mật độ khuẩn lạc đường hô hấp trên trong chẩn đoán viêm phổi do phế cầu ở trẻ em dưới 5 tuổi cho thấy với mật độ khuẩn lạc đường hô hấp trên $\geq 10^{6,9}$ khuẩn lạc/ml liên quan chặt chẽ với viêm phổi do phế cầu về mặt vi sinh và có thể sử dụng để cải thiện tỷ lệ hiện mắc viêm phổi do phế cầu ở trẻ em [43].

Đặng Đức Anh và cộng sự (2007), nghiên cứu tăng mật độ khuẩn lạc vi khuẩn ở đường mũi họng và viêm phổi được chẩn đoán bằng X-quang phổi ở Việt Nam thấy ở trẻ viêm phổi được chẩn đoán dựa trên lâm sàng và X-quang phổi thì mật độ khuẩn lạc vi khuẩn ở mũi họng $\geq 10^6$ /ml được dùng để chẩn đoán nguyên nhân viêm phổi ở trẻ em.

Dafne C. Andrade và cộng sự, nghiên cứu những trẻ được chẩn đoán về lâm sàng là viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, những trẻ bị viêm phổi được xác nhận trên X-quang có tỷ lệ nhiễm *S. Pneumoniae* cao hơn so với những trẻ được chụp X-quang phổi bình thường (OR=2,8, 95%CI: 1,8–4,3), trong khi đó không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm *H. Influenzae* và *M. Catarrhalis*

giữa trẻ em bị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng có và không có xác nhận chụp X-quang [38]

4.2.5. Đặc điểm kháng kháng sinh của phế cầu

4.2.5.1. Khả năng đề kháng kháng sinh của phế cầu

Qua phân tích kháng sinh đồ, chúng tôi thấy phế cầu có tỷ lệ kháng rất cao với các kháng sinh nhóm macrolid (97,4% với azithromycin, 98,5% với clarithromycin và 96,9% với erythromycin), kháng 90% với trimethoprim/sulfamethoxazon, kháng 95,3% với clindamycin, kháng 73,4% với tetracyclin, 19% kháng với chloramphenicol. Phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin, 56,1% không nhạy cảm với penicillin G, chỉ còn 3,8% phế cầu nhạy cảm với penicillin V. Tuy nhiên phế cầu còn nhạy cảm 95% với amoxicillin, nhạy cảm 100% với rifampin, linezolid, vancomycin. Phế cầu giảm nhạy cảm với các kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ 3 (C3G): 57,4% nhạy cảm với cefotaxim và 61,1% nhạy cảm với ceftriaxon. Phế cầu đã kháng với các kháng sinh quang trọng levofloxacin (kháng 0,6%).

Jae-Hoon Song, Phạm Hùng Vân và cộng sự (2004), nghiên cứu tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu ở 14 trung tâm của 11 nước Châu Á và Trung Đông từ tháng 1 năm 2000 đến tháng 6 năm 2001, kết quả thu được 685 chủng phế cầu (Việt Nam 64 chủng) có 23% là trung gian (MIC =0,12-1 µg/ml), 29,4% kháng với penicillin (MIC \geq 2 µg/ml), (Việt Nam, 20,6% là trung gian và 71,4% là kháng với penicillin). Tỷ lệ trung gian và kháng với amoxicillin lần lượt là 2,6% và 4,4% (Việt Nam 14,3% và 22,2%). Tỷ lệ trung gian và kháng với ceftriaxon là 1,9% và 0,9% (Việt Nam là 9,5% và 3,2%). Tỷ lệ trung gian và kháng với erythromycin là 1,8% và 53,1% (Việt Nam là 92,1% và 1,6%) [146].

Phạm Hùng Vân và cộng sự, nghiên cứu trong 2 năm 2010 và 2011, tại 11 Trung tâm ở cả 3 Miền của Việt Nam trong đó có Bệnh viện Nhi Trung Ương. Kết quả thu được 206 chủng phế cầu từ trẻ em, phế cầu kháng 99,5% với azithromycin, 99% với erythromycin, kháng 96,1% với TMP/SMX, kháng 86,4% với clindamycin, kháng 81,6% với tetracyclin, kháng 68,4% với chloramphenicol. Phế cầu còn nhạy cảm với penicillin, chỉ có 1% kháng với

penicillin. Phế cầu nhạy cảm 100% với amoxicillin và với vancomycin. Phế cầu đã kháng 0,5% với kháng sinh quang trọng levofloxacin [153].

Torumkuney D., Vân P. H. Và cộng sự nghiên cứu tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu từ 2016-2018 ở bốn nước Đông Nam Á trong đó có Việt Nam, kết quả thu được 161 chủng phế cầu ở Việt Nam. Phế cầu kháng 93,8% với azithromycin, kháng 96,3% với clarythromycin, kháng 95,7% với erythromycin, kháng 78,3% với TMP/SMX. Chỉ còn 62,1% chủng phế cầu nhạy cảm với ceftriaxon. Phế cầu có 12% và 28% trung gian và kháng với amoxicillin, phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin, có 30,4% không nhạy cảm với với penicillin G, chỉ còn 1,2% nhạy cảm với penicillin V. Đã có 10% chủng phế cầu kháng với kháng sinh quang trọng levofloxacin [151].

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

Tác giả Mattias Larsson và cộng sự, nghiên cứu tính đa kháng kháng sinh của vùng nông thôn Ba Vì trong các năm 1999, 2007 và 2014 thấy tỷ lệ đa kháng kháng sinh của phế cầu lần lượt là 31%, 60% và 80% [92-111]. Nghiên cứu của tác giả Wang C. Y. Và cộng sự tại 10 Bệnh viện ở Trung Quốc vào năm 2016 có tỷ lệ đa kháng kháng sinh của phế cầu là 46,1% ở bệnh nhi có bệnh phế cầu xâm nhập [158]. Mạng lưới giám sát tác nhân kháng thuốc Châu Á đã thực hiện nghiên cứu giám sát tiến cứu tại 60 bệnh viện ở 11 quốc gia Châu Á từ năm 2008 đến 2009, phế cầu đa kháng thuốc chiếm 59,3%, trong đó ở Trung Quốc là 83,3% và ở Việt Nam là 73,3% [106].

Tỷ lệ phế cầu đa kháng kháng sinh trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của Mạng lưới giám sát tác nhân kháng thuốc Châu á, cao hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Wang C. Y.. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn hẳn kết quả nghiên cứu của tác giả Mattias Larsson do tác giả lấy điểm ngắt pK/pD của kháng sinh penicillin và

cefotaxim theo tiêu chuẩn cũ là 0,06-2 μ g/ml và 0,5-2 μ g/ml, thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi (tiêu chuẩn mới, điểm ngắt pK/pD của kháng sinh penicillin G là 2-8 μ g/ml, penicillin V là 0,06-2 μ g/ml và cefotaxim là 1-4 μ g/ml). Tuy tỷ lệ đa kháng sinh của phế cầu không giống nhau tùy theo thời gian và địa điểm nghiên cứu nhưng tỷ lệ này hầu hết trên 50% và càng ngày càng tăng, là mối đe dọa lớn đến nền y tế của toàn thế giới.

Phế cầu đa kháng kháng sinh lần đầu tiên được mô tả vào năm 1977 tại Nam Phi sau đó lan ra khắp thế giới. Phế cầu kháng với kháng sinh penicillin đồng thời kháng với các kháng sinh nhóm macrolid, clindamycin, chloramphenicol, trimethoprim/sulfamethoxazon và tetracyclin, tuy nhiên phế cầu còn nhạy với các kháng sinh vancomycin, rifampin, imipenem. Từ đó dẫn đến phá vỡ nguyên tắc sử dụng kháng sinh như sử dụng ceftriaxon, clindamycin để điều trị viêm tai giữa, sử dụng imipenem, vancomycin để điều trị viêm phổi và sử dụng vancomycin, rifampin để điều trị viêm màng não [106]. Điều này làm tăng áp lực chọn lọc do sử dụng kháng sinh rộng rãi và tiếp tục dẫn đến tình trạng kháng kháng sinh. Vấn đề này chỉ được giải quyết khi chúng ta thực hiện tốt các biện pháp phòng bệnh, đặc biệt cần phải nghiên cứu, phát triển và sử dụng vắc xin phế cầu để giảm tỷ lệ bị bệnh và giảm tỷ lệ người lành mang vi khuẩn, đồng thời cần kiểm soát tốt việc sử dụng kháng sinh trong bệnh viện cũng như ngoài cộng đồng.

Theo Trung tâm dữ liệu quốc gia về phế cầu của Pháp, từ khi áp dụng chiến lược quốc gia về quản lý và sử dụng kháng sinh (năm 2001) và từ khi đưa vắc xin phòng chống phế cầu vào chương trình tiêm chủng mở rộng (năm 2003), tỷ lệ phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin giảm dần đều từ 52% vào năm 2003 xuống 21% vào năm 2014 [172].

4.2.5.2. Đặc điểm viêm phổi do phế cầu kháng kháng sinh

- Khả năng nhạy cảm của phế cầu với kháng sinh cefotaxim liên quan đến tuổi của trẻ bị viêm phổi do phế cầu, trẻ dưới 2 tuổi ít nhạy cảm với

cefotaxim hơn so với trẻ từ 2 tuổi trở lên, với $p < 0,05$. Tiêm chủng mở rộng không đầy đủ liên quan có ý nghĩa thống kê đến tình trạng kháng cefotaxim của phế cầu với $p < 0,05$, tỷ lệ kháng cefotaxim cao ở nhóm trẻ tiêm chủng mở rộng không đầy đủ (57,69%). Tiêm vắc xin phòng phế cầu không liên quan đến tính nhạy cảm kháng sinh của phế cầu với cefotaxim, tuy nhiên tỷ lệ không tiêm vắc xin cao ở cả 3 nhóm nhạy cảm (95,70%), trung gian (93,02%) và kháng (96,15%) của phế cầu với cefotaxim

- Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi do phế cầu kháng kháng sinh

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tình trạng đề kháng kháng sinh của phế cầu với cefotaxim liên quan có ý nghĩa thống kê đến triệu chứng tím tái của trẻ viêm phổi do phế cầu, viêm phổi do phế cầu kháng với cefotaxim chiếm tỷ lệ cao nhất (26,92%), trung gian (18,6%), thấp nhất là viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (6,45%).

4.3. Kết quả can thiệp điều trị

4.3.1. Kết quả điều trị

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

Theo tác giả Bé Văn Cẩm và cộng sự, nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến tử vong trong viêm phổi trẻ em dưới 5 tuổi tại Khoa Nhi Bệnh viện Đa khoa Thái Nguyên năm 1994 có 6,2% bệnh nhi tử vong trong đó nhóm trẻ dưới 2 tháng có 22,7%, nhóm trẻ 2-11 tháng có 3,64% và nhóm trẻ 12-59 tháng có 2,11% tử vong trong số trẻ viêm phổi cùng nhóm tuổi. Các yếu tố liên quan đến tử vong là trẻ có cân nặng lúc sinh thấp, suy dinh dưỡng, đến viện muộn và cấp cứu ban đầu chưa tốt [7].

Hoàng Ngọc Anh và cộng sự, nghiên cứu 36 bệnh nhi viêm phổi thùy tại Khoa Hô hấp, Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ tháng 1 đến tháng 12 năm 2015, có 16 bệnh nhi xác định được nguyên nhân vi khuẩn trong đó 9 bệnh

nhi viêm phổi do phế cầu. Kết quả điều trị có 97,2% khỏi bệnh, 2,8% không cải thiện phải chuyển lên tuyến trên, không có bệnh nhi tử vong. Thời gian điều trị trung bình $15,41 \pm 4,35$ ngày [1].

Pia Toikka và cộng sự, nghiên cứu từ tháng 1 năm 1985 đến tháng 12 năm 1994 tại Phần Lan, thu được 85 bệnh nhi có cấy máu dương tính với phế cầu và tổn thương viêm phổi trên X-quang phổi. Kết quả điều trị không có bệnh nhi tử vong, có 6% bệnh nhi tái phát một đợt viêm phổi mới trong vòng thời gian 1 tháng (chỉ theo dõi được 48 bệnh nhi), một bệnh nhi cấy máu dương tính với phế cầu sau 4 tuần ngừng điều trị nhưng không có biểu hiện nhiễm trùng [150].

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

Báo cáo của Gánh nặng bệnh tật toàn cầu, tỷ lệ tử vong của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em dưới 5 tuổi là khác nhau tùy khu vực, cao nhất là khu vực Đông Nam Á, chiếm 61,2% trong tổng số tử vong do viêm phổi ở cùng độ tuổi, thấp nhất là khu vực phát triển Bắc Mỹ, chiếm 46,6% [85].

4.3.2. Thời gian điều trị

Thời gian điều trị theo mức độ của bệnh

Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian điều trị trung bình là $10,23 \pm 5,81$ (ngày), của nhóm viêm phổi không nặng do phế cầu là $8,56 \pm 4,11$, của nhóm viêm phổi nặng do phế cầu là $11,04 \pm 6,34$. Thời gian điều trị dài hơn ở nhóm viêm phổi nặng do phế cầu là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Thời gian điều trị kéo dài ≥ 2 tuần chiếm 20% tổng số trẻ viêm phổi do phế cầu.

Tác giả Yu-Chia Hsieh và cộng sự (2004), nghiên cứu hồi cứu về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em Đài Loan cho thấy thời gian điều trị viêm phổi do phế cầu không biến chứng và có biến chứng viêm màng phổi và hoại tử phổi là $12,6 \pm 6,8$ ngày và $25,2 \pm 12,0$ ngày [192]

Thời gian nằm viện trung bình được xem là một chỉ số về hiệu quả, thời gian nằm viện trung bình ngắn hơn sẽ giảm chi phí nằm viện do đó giảm gánh nặng về kinh tế cho gia đình và xã hội.

Thời gian điều trị theo thời gian mắc bệnh trước nhập viện

Khi phân tích kết quả nghiên cứu chúng tôi thấy những bệnh nhi vào viện sớm trong 3 ngày đầu bị bệnh có thời gian điều trị trung bình là 9,12 ngày, trong khi những bệnh nhi vào viện ở thời điểm 4-6 ngày và từ 7 ngày trở lên có thời gian điều trị trung bình lần lượt là 10,43 và 10,94 ngày. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

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

- Liên quan giữa cận lâm sàng với thời gian điều trị

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

Tác giả Yu-Chia Hsieh và cộng sự (2004), nghiên cứu về viêm phổi do phế cầu tại Đài Loan thấy có thời gian điều trị trung bình của viêm phổi do phế cầu không biến chứng và viêm phổi do phế cầu có biến chứng lần lượt là $12,6 \pm 6,8$ ngày và $25,2 \pm 12,0$, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,005$ [192].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 8 trường hợp có hình ảnh tràn dịch màng phổi trên X-quang ngực trong đó có 4 trường hợp viêm mũ màng phổi giai đoạn sớm đáp ứng tốt với điều trị nội khoa, không để lại biến chứng, một trường hợp tràn dịch màng phổi không đồng nhất, điều trị nội khoa đáp ứng chậm nên kết hợp với phương pháp mở màng phổi tối thiểu và hút dẫn lưu liên tục. Có 3 trường hợp ổ cần màng phổi, cần can thiệp mổ nội soi để bóc tách và giải phóng ổ cần. Thời gian điều trị trung bình là 18,22 (7- 36) ngày.

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

Thiếu máu hay gặp ở trẻ em là thiếu máu dinh dưỡng, thiếu máu dinh dưỡng thường gặp trong viêm phổi ở trẻ em, nó là hậu quả và vừa là yếu tố nguy cơ của viêm phổi ở trẻ em. Tác giả Nguyễn Thị Hồng Nhân và cộng sự nghiên cứu mối liên quan giữa thiếu máu thiếu sắt và tình trạng mắc bệnh viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi được khám và điều trị tại Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn năm 2017 thấy có 72,2% bệnh nhi có thiếu máu thiếu sắt, thiếu máu thiếu sắt là yếu tố nguy cơ viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi (OR = 4,33, 95%CI: 1,72-9,52, p < 0,05) [16].

Tác giả Hồ Đỗ Vinh và cộng sự (2015), nghiên cứu tình trạng thiếu máu ở trẻ em từ 2 tháng đến 5 tuổi tại Khoa Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế cho thấy mức độ thiếu máu liên quan có ý nghĩa thống kê đến mức độ nặng của viêm phổi với p < 0,01 [29].

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

Thiếu máu dinh dưỡng gây giảm sức đề kháng của trẻ, nguy cơ mắc viêm phổi nặng do phế cầu làm khó khăn cho công tác điều trị do đó cần tăng cường dinh dưỡng cho trẻ, đảm bảo chế độ dinh dưỡng hợp lý trong quá trình điều trị là yếu tố quan trọng giúp tăng hiệu quả và rút ngắn thời gian nằm viện.

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

Phân tích mối liên quan giữ tình trạng đề kháng kháng sinh với thời gian điều trị, chúng tôi thấy tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu với cefotaxim và ceftriaxon liên quan có ý nghĩa thống kê đến thời gian điều trị kéo dài với $p < 0,05$. Cụ thể là những trẻ viêm phổi do phế cầu trung gian với ceftriaxon có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 3,25 lần so với những trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với ceftriaxon (95% CI: 1,21-8,71; $p < 0,05$). Những trẻ viêm phổi do phế cầu kháng với ceftriaxon có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 4,33 lần so với những trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với ceftriaxon (95% CI: 1,71-10,99; $p < 0,005$). Những trẻ viêm phổi do phế cầu trung gian với cefotaxim có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 3,69 lần so với những trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (95% CI: 1,06-6,81; $p < 0,05$). Những trẻ viêm phổi do phế cầu kháng với cefotaxim có thời gian điều trị ≥ 14 ngày cao gấp 5,73 lần so với những trẻ viêm phổi do phế cầu nhạy cảm với cefotaxim (95% CI: 2,11-15,58; $p < 0,005$). Tuy nhiên trong nghiên cứu này, chúng tôi không thấy mối liên quan giữa tính đa kháng kháng sinh của phế cầu và thời gian điều trị kéo dài có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Tác giả Seong-Ho Choi và cộng sự (2012), nghiên cứu về nhiễm khuẩn huyết do phế cầu (không viêm màng não) có 53,85% viêm phổi. Thời gian điều trị trung bình của nhóm phế cầu không nhạy cảm với penicillin và của nhóm nhạy cảm với penicillin tương ứng là 14 ngày và 12 ngày, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,89$ [69].

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

KẾT LUẬN

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

- **Đặc điểm dịch tễ lâm sàng:** Viêm phổi do phế cầu chiếm 44 % viêm phổi ở trẻ em, tỷ lệ nam/nữ = 1,89/1, tập trung chủ yếu ở độ tuổi từ 2 tháng đến 2 tuổi chiếm 80% viêm phổi do phế cầu. Viêm phổi thùy chiếm tỷ lệ 20%, viêm phế quản phổi chiếm 80%, tràn dịch màng phổi chiếm 4,85%. Tỷ lệ viêm phổi nặng tương đối cao chiếm 68% 74% trẻ đến từ thành thị, chỉ có 5,45% được tiêm phòng vắc xin phế cầu, 64% trẻ đã dùng kháng sinh trước vào viện.

- Yếu tố liên quan đến viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.

+ Tiền sử hen ở trẻ lớn, ≥ 3 đợt khò khè ở trẻ nhỏ có nguy cơ viêm phổi do phế cầu gấp 2,09 lần (95%CI: 1,10- 4,63, $p < 0,05$)

+ Trẻ sống trong gia đình có người hút thuốc lá có nguy cơ viêm phổi do phế cầu gấp 1,85 lần so với trẻ sống trong gia đình không có người hút thuốc lá (95%CI: 1,11- 3,34, $p < 0,05$).

+ Nuôi chó, mèo có nguy cơ viêm phổi do phế cầu gấp 2,32 lần (95%CI: 1,18- 4,41, $p < 0,05$).

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

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

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

- **Đặc điểm cận lâm sàng:** Bạch cầu tăng chiếm 92,12%, CRP tăng (67,27%), thiếu máu (40,61%), X-quang có hình ảnh viêm phổi thùy (20%) và hình ảnh tràn dịch màng phổi (4,85%)

- Tính kháng kháng sinh của phế cầu trên trẻ mắc viêm phổi do phế cầu

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

3. Kết quả can thiệp điều trị

- Kết quả điều trị

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

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

- Yếu tố liên quan đến thời gian điều trị ≥ 14 ngày

+ Phế cầu kháng với ceftriaxon ($p = 0,002$; OR = 4,33), trung gian với ceftriaxon ($p = 0,01$; OR = 3,25)

+ Phế cầu kháng với cefotaxim ($p = 0,001$; OR = 5,73), trung gian với cefotaxim ($p = 0,03$; OR = 3,69)

+ Viêm mủ màng phổi ($p = 0,0003$; OR= 14,4)

+ Tình trạng thiếu máu của bệnh nhi ($p = 0,03$; OR= 2,03).

KIẾN NGHỊ

1. Phòng bệnh viêm phổi do phế cầu ở trẻ em: Nên phòng tránh các yếu tố làm tăng nguy cơ viêm phổi do phế cầu ở trẻ em như tránh khói thuốc lá, không cho trẻ tiếp xúc với chó, mèo đặc biệt những trẻ có cơ địa dị ứng, kiểm soát tốt bệnh hen, khò khè tái diễn. Không đun nấu bằng bếp gas trong phòng kín, cần có phương tiện lưu thông không khí tốt để tránh cho trẻ hít phải các khí thải ra trong quá trình đun nấu bằng gas. Tuy nhiên, cần nghiên cứu thêm về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em trong cộng đồng để xác định đặc điểm dịch tễ và yếu tố liên quan giúp cho công tác phòng bệnh hiệu quả.
2. Chẩn đoán và điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em: Sử dụng các phương tiện chẩn đoán để nâng cao khả năng phát hiện viêm phổi do phế cầu ở trẻ em như cấy định lượng dịch tỵ hầu nên được áp dụng rộng rãi ở tuyến cơ sở, cấy máu nên được thực hiện ở tất cả các trẻ bị viêm phổi và xét nghiệm Realtime PCR dịch màng phổi ở những bệnh viện có khả năng thực hiện xét nghiệm này. Dựa vào đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng, mô hình kháng kháng sinh, một số yếu tố liên quan đến việc điều trị kéo dài mà chúng ta có thể xây dựng hướng dẫn chẩn đoán và điều trị riêng cho viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.
3. Giảm tình trạng kháng kháng sinh của phế cầu: Kết hợp quản lý kháng sinh, nâng cao nhận thức cộng đồng bằng việc cung cấp thông tin nhằm thay đổi thói quen sử dụng kháng sinh quá mức ở trong bệnh viện cũng như ngoài cộng đồng. Xây dựng một hệ thống giám sát quốc gia về phế cầu nhằm theo dõi các chỉ số liên quan đến phế cầu như tỷ lệ mang phế cầu, tình trạng kháng kháng sinh, tỷ lệ và gánh nặng của các bệnh xâm nhập do phế cầu gây ra ở trẻ em đặc biệt viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.

TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI, KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG

Tính khoa học

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

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

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

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

Tính mới, khả năng ứng dụng

Kết quả của đề tài nghiên cứu là lần đầu tiên nghiên cứu một cách đầy đủ, hệ thống về viêm phổi do phế cầu ở trẻ em tại Việt Nam bao gồm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, yếu tố liên quan và đánh giá kết quả can thiệp điều trị. Kết quả nghiên cứu là cơ sở khoa học giúp chẩn đoán kịp thời, điều trị và dự phòng bệnh, nhằm giảm tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em.

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

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Đề tài nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương, là cơ sở điều trị tuyến cuối cùng cho các bệnh nhi mắc bệnh từ các tỉnh phía bắc nên một số yếu tố dịch tễ chỉ mang tính chất dịch tễ học lâm sàng, không ngoại suy được cho cộng đồng, không đại diện cho cộng đồng trong cả nước.

Đề tài được thực hiện ở bệnh viện, chỉ tiến hành trên những bệnh nhi đến từ các tỉnh khác nhau nên phụ thuộc nhiều vào yếu tố khách quan như khoảng cách đến viện, phương tiện đi lại, đường xá, thời tiết ... do đó còn hạn chế trong việc phát hiện ra các yếu tố nguy cơ của bệnh làm hạn chế các biện pháp can thiệp phòng bệnh, nhất là can thiệp bằng vắc xin trong giảm tỷ lệ mắc của bệnh và giảm gánh nặng bệnh tật do phế cầu gây ra ở trẻ em

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

1. Nguyễn Đăng Quyết, Đào Minh Tuấn, Bùi Quang Phúc và Trương Thị Việt Nga (2021). Tình hình đề kháng kháng sinh của phế cầu và kết quả điều trị viêm phổi do phế cầu ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tạp chí Nghiên cứu và Thực hành Nhi khoa, 5(4), 27-34.

(<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i4.345>)

2. Nguyễn Đăng Quyết, Đào Minh Tuấn và Bùi Quang Phúc (2021). Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm phổi do phế cầu ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tạp chí phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng, 5(125), 33-40.

3. Nguyễn Đăng Quyết, Đào Minh Tuấn và Bùi Quang Phúc (2022). Một số đặc điểm dịch tễ lâm sàng và yếu tố liên quan của trẻ mắc viêm phổi do phế cầu điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Tạp chí phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng, 1(126).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàn Ngọc Anh, Trần Thị Thắm và Phạm Thị Hương (2017). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị viêm phổi thùy tại khoa Hô hấp Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. *Tạp chí Nhi khoa*, 10 (6), 10-17.
2. Nguyễn Thị Ngọc Anh và Nguyễn Hoàng Lan (2016). Nghiên cứu tình hình nuôi con bằng sữa mẹ hoàn toàn trong sáu tháng đầu tại Thành phố Hội An. *Tạp chí Dược học- Trường Đại học Y Dược Huế*, 6 (3), 36-42.
3. Nguyễn Thị Vân Anh và Nguyễn Văn Bằng (2007). Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị viêm phổi ở trẻ em tại Khoa Nhi Bệnh viện Bạch Mai năm 2006. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 11 (4), 94-99.
4. Nguyễn Văn Bằng (2009). Đánh giá kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn phân lập từ trẻ em viêm phổi điều trị tại Khoa Nhi Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Nhi khoa*, 3 (4), 28-34.
5. Phạm Văn Ca (2003). Tình hình kháng thuốc của *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* ở cộng đồng. *Y học dự phòng*, 13 (1), 133-136.
6. Phạm Văn Ca và Lê Đăng Hà (2003). Tỷ lệ khỏe mạnh mang *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* ở Vị Xuyên (Hà Giang) và Vân Đồn (Quảng Ninh). *Nghiên cứu Y học*, 23 (3), 42-49.
7. Bé Văn Cẩm và cộng sự (1994). Một số yếu tố liên quan đến tử vong trong viêm phổi trẻ em dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Đa khoa Thái Nguyên. *Nhi khoa*, 3 (2), 62-64.
8. Nguyễn Văn Dịp (1997). Tỷ lệ mang *S. pneumoniae*, *H. influenzae* và *S. pyogenes* ở trẻ lành và độ nhạy với cảm kháng sinh của chúng. *Tạp chí Dược học*, 4, 18-19.
9. Lê Thị Hồng Hanh, Nguyễn Đăng Quyết, Nguyễn Thị Ngọc Trân và cộng sự (2013). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tính nhạy cảm với kháng sinh của kháng sinh trong viêm phổi thùy ở trẻ em. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 411, 53-59.
10. Trần Đỗ Hùng và Nguyễn Thái Sơn (2008). Nghiên cứu tỷ lệ mang và độ nhạy cảm kháng sinh của *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus*

influenzae ở trẻ 2-5 tuổi tại Thành phố Cần Thơ (2006-2007). *Tạp chí Y dược học quân sự*, 33 (3), 34-39.

11. Nguyễn Công Khanh, Lê Nam Trà, Nguyễn Thu Nhận và cộng sự (2016). Đặc điểm máu trẻ em. *Bài giảng Nhi khoa*, Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội, 961-965.

12. Hoàng Đình Long (1991). Phế cầu khuẩn. *Kỹ thuật xét nghiệm Vi sinh Y học*, Nhà xuất bản văn hóa, Hà Nội,

13. Nguyễn Thị Hương Mai, Đỗ Cẩm Thanh, Đinh Thị Ngọc Mai và cộng sự (2020). Hội chứng thiếu máu ở trẻ em. *Bài giảng Nhi khoa, Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y Hà Nội*, NXB Y học, Hà Nội, Tập 1, 244-251.

14. Phạm Thu Nga, Nguyễn Thị Yến và Lê Văn Tráng (2014). Tình hình kháng kháng sinh của *Streptococcus pneumoniae* và *Streptococcus mitis* gây viêm phổi ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa năm 2012. *Tạp chí Nhi khoa*, 7 (6), 22-27.

15. Quách Ngọc Ngân và Phạm Thị Minh Hồng (2014). Đặc điểm lâm sàng và vi sinh của viêm phổi cộng đồng ở trẻ em từ 2 tháng đến 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 18 (1), 294-300.

16. Nguyễn Thị Hồng Nhân và Nguyễn Văn Long (2019). Mối liên quan giữa thiếu máu thiếu sắt và tình trạng mắc bệnh viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi được khám và điều trị tại Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn năm 2017. *Tạp Chí Nghiên cứu Và Thực hành Nhi Khoa*, 3 (2),

17. Trần Minh Phụng, Nguyễn Thành Úc, Võ Hữu Đức và cộng sự (1994). Vi trùng và kháng sinh trong viêm phổi ở bệnh nhi dưới 5 tuổi. *Tạp chí Nhi khoa*, 3 (3), 19-20.

18. Lê Hoàng Sơn (2005). *Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ, nguyên nhân, điều trị viêm phổi cấp tính trẻ em từ 0-3 tuổi tại Cần Thơ*, Trường Đại học Y Hà Nội.

19. Nguyễn Minh Sơn (2010). Điều tra nghiên cứu sức khỏe cộng đồng. *Dịch tễ học*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, Hà Nội, 60-70.

20. Bộ Y tế (2014). Hướng dẫn xử trí Viêm phổi cộng đồng ở trẻ em (Kèm theo Quyết định số 101/QĐ-KCB ngày 09 tháng 01 năm 2014).

21. Bộ Y tế (2015). *Viêm phổi do vi khuẩn ở trẻ em, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em (Ban hành kèm theo Quyết định số 3312/QĐ-BYT ngày 07/8/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế)*.
22. Phạm Quang Thái và Cao Bá Lợi (2019). Tính cỡ mẫu cho nghiên cứu cắt ngang. *Phương pháp tính cỡ mẫu và chọn mẫu trong nghiên cứu y sinh học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 52-69.
23. Ngô Thị Thi và Đặng Thị Thu Hằng (2003). Nghiên cứu xác định vi khuẩn gây viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi bằng phương pháp cấy đếm dịch họng mũi tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Y học thực hành*, 495, 283-288.
24. Trần Thị Anh Thơ (2014). *Đánh giá tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị viêm phổi ở trẻ em từ 2 tháng đến 5 tuổi tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An*, Đại học Dược Hà Nội.
25. Trần Thanh Tú và Ngô Thị Phương Nga (2012). Mức độ nhạy cảm kháng sinh và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi vi khuẩn *Haemophilus influenzae* ở trẻ em. *Tạp chí nghiên cứu y học*, 80 (3A), 153-158.
26. Đào Minh Tuấn, Đặng Thị Thu Hằng và Nguyễn Thị Ngọc Trân (2013). Nghiên cứu các căn nguyên gây viêm phổi ở trẻ em và tính kháng kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi trẻ em từ 1 tháng đến 15 tuổi. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 411, 14-20.
27. Đào Minh Tuấn, Lê Thị Hoa và Đặng Thị Thu Hằng (2012). Nghiên cứu các căn nguyên gây và mức độ kháng kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi ở trẻ em từ 1 tháng đến 5 tuổi. *Tạp chí Y học Việt Nam*, chuyên đề: Hội nghị khoa học ngành nhi toàn quốc lần thứ IX, 216-221.
28. Huỳnh Văn Tường, Phan Hữu Nguyệt Diễm và Trần Anh Tuấn (2012). Đặc điểm lâm sàng và vi sinh của viêm phổi cộng đồng nặng ở trẻ từ 2 tháng đến 5 tuổi. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 16 (1), 76-80.
29. Hồ Đỗ Vinh, Phạm Hoàng Hưng và Phan Xuân Mai (2015). Nghiên cứu tình trạng thiếu máu ở trẻ em từ 2 tháng đến 5 tuổi tại Khoa Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế *Tạp chí Nhi khoa*, 8 (3), 59-64.
30. Đinh Thị Yến, Trần Văn Việt, Phạm Văn Phong và cộng sự (2015). Lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị 63 trường hợp viêm phổi thùy tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. *Tạp chí Nhi khoa*, 8 (6), 23-29.

31. Thumerelle C., Santos C., Morillon S. et al (2005). [Risk factors of parapneumonic effusions in children]. *Arch Pédiatr*, 12 (6), 827-829.
32. Murakami Daichi, Kono Masamitsu, Nanushaj Denisa et al (2021). Exposure to Cigarette Smoke Enhances Pneumococcal Transmission Among Littermates in an Infant Mouse Model. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11 (246),
33. Cardoso M. R., Nascimento-Carvalho C. M., Ferrero F. et al (2014). Empyema and bacteremic pneumococcal pneumonia in children under five years of age. *J Bras Pneumol*, 40 (1), 69-72.
34. Albrich W. C., Madhi S. A., Adrian P. V. et al (2012). Use of a rapid test of pneumococcal colonization density to diagnose pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*, 54 (5), 601-609.
35. Alpkvist H., Athlin S., Naucler P. et al (2015). Clinical and Microbiological Factors Associated with High Nasopharyngeal Pneumococcal Density in Patients with Pneumococcal Pneumonia. *PLoS One*, 10 (10), e0140112.
36. Anas A., Van Der Poll T. and De Vos A. F. (2010). Role of CD14 in lung inflammation and infection. *Crit Care*, 14 (2), 209.
37. Anderson R., Nel J. G. and Feldman C. (2018). Multifaceted Role of Pneumolysin in the Pathogenesis of Myocardial Injury in Community-Acquired Pneumonia. *Int J Mol Sci*, 19 (4),
38. Andrade D. C., Borges I. C., Vilas-Boas A. L. et al (2018). Infection by *Streptococcus pneumoniae* in children with or without radiologically confirmed pneumonia. *J Pediatr (Rio J)*, 94 (1), 23-30.
39. André G. O., Politano W. R., Mirza S. et al (2015). Combined effects of lactoferrin and lysozyme on *Streptococcus pneumoniae* killing. *Microb Pathog*, 89, 7-17.
40. Anh D. D., Huong Ple T., Watanabe K. et al (2007). Increased rates of intense nasopharyngeal bacterial colonization of Vietnamese children with radiological pneumonia. *Tohoku J Exp Med*, 213 (2), 167-172.
41. Arango Duque G. and Descoteaux A. (2014). Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Front Immunol*, 5, 491.

42. Azarian T., Grant L. R., Georgieva M. et al (2017). Association of Pneumococcal Protein Antigen Serology With Age and Antigenic Profile of Colonizing Isolates. *J Infect Dis*, 215 (5), 713-722.
43. Baggett H. C., Watson N. L., Deloria Knoll M. et al (2017). Density of Upper Respiratory Colonization With *Streptococcus pneumoniae* and Its Role in the Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia Among Children Aged <5 Years in the PERCH Study. *Clin Infect Dis*, 64 (suppl_3), S317-s327.
44. Bakaletz L. O. (2017). Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol*, 35, 30-35.
45. Barocchi M. A., Ries J., Zogaj X. et al (2006). A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 (8), 2857-2862.
46. Baroja-Mazo A., Martín-Sánchez F., Gomez A. I. et al (2014). The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nat Immunol*, 15 (8), 738-748.
47. Becker S. and Soukup J. M. (1999). Effect of nitrogen dioxide on respiratory viral infection in airway epithelial cells. *Environ Res*, 81 (2), 159-166.
48. Becker S. and Soukup J. M. (1999). Exposure to urban air particulates alters the macrophage-mediated inflammatory response to respiratory viral infection. *J Toxicol Environ Health A*, 57 (7), 445-457.
49. Bénet T., Sánchez Picot V., Messaoudi M. et al (2017). Microorganisms Associated With Pneumonia in Children <5 Years of Age in Developing and Emerging Countries: The GABRIEL Pneumonia Multicenter, Prospective, Case-Control Study. *Clin Infect Dis*, 65 (4), 604-612.
50. Bergmann S. and Hammerschmidt S. (2006). Versatility of pneumococcal surface proteins. *Microbiology (Reading)*, 152 (Pt 2), 295-303.
51. Bisno A. L., Griffin J. P., Van Epps K. A. et al (1971). Pneumonia and Hong Kong influenza: a prospective study of the 1968-1969 epidemic. *Am J Med Sci*, 261 (5), 251-263.
52. Blaschke A. J., Heyrend C., Byington C. L. et al (2011). Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*, 30 (4), 289-294.

53. Boekhorst J., De Been M. W., Kleerebezem M. et al (2005). Genome-wide detection and analysis of cell wall-bound proteins with LPxTG-like sorting motifs. *J Bacteriol*, 187 (14), 4928-4934.
54. Bogaert D., De Groot R. and Hermans P. W. (2004). Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*, 4 (3), 144-154.
55. Bonato M., Gallo E., Turrin M. et al (2021). Air Pollution Exposure Impairs Airway Epithelium IFN- β Expression in Pre-School Children. *Front Immunol*, 12, 731968.
56. Bradley J. S., Byington C. L., Shah S. S. et al (2011). The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 53 (7), e25-76.
57. Brealey J. C., Chappell K. J., Galbraith S. et al (2018). Streptococcus pneumoniae colonization of the nasopharynx is associated with increased severity during respiratory syncytial virus infection in young children. *Respirology*, 23 (2), 220-227.
58. Brooks L. R. K. and Mias G. I. (2018). Streptococcus pneumoniae's Virulence and Host Immunity: Aging, Diagnostics, and Prevention. *Front Immunol*, 9, 1366.
59. Brueggemann A. B., Jansen Van Rensburg M. J., Shaw D. et al (2021). Changes in the incidence of invasive disease due to Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Neisseria meningitidis during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*, 3 (6), e360-e370.
60. Cai K., Wang Y., Guo Z. et al (2018). Clinical characteristics and antimicrobial resistance of pneumococcal isolates of pediatric invasive pneumococcal disease in China. *Infect Drug Resist*, 11, 2461-2469.
61. Cardoso M. R., Nascimento-Carvalho C. M., Ferrero F. et al (2008). Penicillin-resistant pneumococcus and risk of treatment failure in pneumonia. *Arch Dis Child*, 93 (3), 221-225.

62. Carrol E. D., Mankhambo L. A., Guiver M. et al (2011). PCR improves diagnostic yield from lung aspiration in Malawian children with radiologically confirmed pneumonia. *PLoS One*, 6 (6), e21042.
63. Castro-Rodriguez J. A., Abarca K. and Forno E. (2020). Asthma and the Risk of Invasive Pneumococcal Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 145 (1),
64. Chan W. Y., Entwisle C., Ercoli G. et al (2019). A Novel, Multiple-Antigen Pneumococcal Vaccine Protects against Lethal *Streptococcus pneumoniae* Challenge. *Infect Immun*, 87 (3),
65. Chang B., Nariai A., Sekizuka T. et al (2015). Capsule Switching and Antimicrobial Resistance Acquired during Repeated *Streptococcus pneumoniae* Pneumonia Episodes. *J Clin Microbiol*, 53 (10), 3318-3324.
66. Chao Y., Bergenfelz C. and Hakansson A. P. (2019). Growing and Characterizing Biofilms Formed by *Streptococcus pneumoniae*. *Methods Mol Biol*, 1968, 147-171.
67. Chao Y., Marks L. R., Pettigrew M. M. et al (2014). *Streptococcus pneumoniae* biofilm formation and dispersion during colonization and disease. *Front Cell Infect Microbiol*, 4, 194.
68. Chi H., Huang Y. C., Liu C. C. et al (2020). Characteristics and etiology of hospitalized pediatric community-acquired pneumonia in Taiwan. *J Formos Med Assoc*, 119 (10), 1490-1499.
69. Choi S. H., Chung J. W., Sung H. et al (2012). Impact of penicillin nonsusceptibility on clinical outcomes of patients with nonmeningeal *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in the era of the 2008 clinical and laboratory standards institute penicillin breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother*, 56 (9), 4650-4655.
70. Ciencewicki J. and Jaspers I. (2007). Air pollution and respiratory viral infection. *Inhal Toxicol*, 19 (14), 1135-1146.
71. Cohen R., Biscardi S. and Levy C. (2016). The multifaceted impact of pneumococcal conjugate vaccine implementation in children in France between 2001 to 2014. *Hum Vaccin Immunother*, 12 (2), 277-284.
72. Coker E. S., Smit E., Harding A. K. et al (2015). A cross sectional analysis of behaviors related to operating gas stoves and pneumonia in U.S. children under the age of 5. *BMC Public Health*, 15, 77.

73. De Schutter I., Vergison A., Tuerlinckx D. et al (2014). Pneumococcal aetiology and serotype distribution in paediatric community-acquired pneumonia. *PLoS One*, 9 (2), e89013.
74. Dessing M. C., Knapp S., Florquin S. et al (2007). CD14 facilitates invasive respiratory tract infection by *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med*, 175 (6), 604-611.
75. Devalia J. L., Bayram H., Rusznak C. et al (1997). Mechanisms of pollution-induced airway disease: in vitro studies in the upper and lower airways. *Allergy*, 52 (38 Suppl), 45-51; discussion 57-48.
76. Dherani M., Pope D., Mascarenhas M. et al (2008). Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*, 86 (5), 390-398c.
77. Djuardi Y., Wibowo H., Supali T. et al (2009). Determinants of the relationship between cytokine production in pregnant women and their infants. *PLoS One*, 4 (11), e7711.
78. Dobrindt U., Hochhut B., Hentschel U. et al (2004). Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms. *Nat Rev Microbiol*, 2 (5), 414-424.
79. Donlan R. M. (2002). Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis*, 8 (9), 881-890.
80. Duong D. V., Lee A. H. and Binns C. W. (2005). Determinants of breast-feeding within the first 6 months post-partum in rural Vietnam. *J Paediatr Child Health*, 41 (7), 338-343.
81. Duramad P., Harley K., Lipsett M. et al (2006). Early environmental exposures and intracellular Th1/Th2 cytokine profiles in 24-month-old children living in an agricultural area. *Environ Health Perspect*, 114 (12), 1916-1922.
82. Fliegauf M., Sonnen A. F., Kremer B. et al (2013). Mucociliary clearance defects in a murine in vitro model of pneumococcal airway infection. *PLoS One*, 8 (3), e59925.

83. Ganaie F., Saad J. S., Mcgee L. et al (2020). A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large cps Fragment from an Oral Streptococcus. *mBio*, 11 (3),
84. Gardiner E. E. and Andrews R. K. (2012). Neutrophil extracellular traps (NETs) and infection-related vascular dysfunction. *Blood Rev*, 26 (6), 255-259.
85. Gbd (2017). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*, 17 (11), 1133-1161.
86. Gonçalves M. T., Mitchell T. J. and Lord J. M. (2016). Immune ageing and susceptibility to Streptococcus pneumoniae. *Biogerontology*, 17 (3), 449-465.
87. Gray B. M. and Dillon H. C., Jr. (1988). Epidemiological studies of Streptococcus pneumoniae in infants: antibody to types 3, 6, 14, and 23 in the first two years of life. *J Infect Dis*, 158 (5), 948-955.
88. Gregory C. D. and Devitt A. (2004). The macrophage and the apoptotic cell: an innate immune interaction viewed simplistically? *Immunology*, 113 (1), 1-14.
89. Grubb B. R., Livraghi-Butrico A., Rogers T. D. et al (2016). Reduced mucociliary clearance in old mice is associated with a decrease in Muc5b mucin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 310 (9), L860-867.
90. Gubbels Bupp M. R. (2015). Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cell Immunol*, 294 (2), 102-110.
91. Henrichsen J. (1999). Typing of Streptococcus pneumoniae: past, present, and future. *Am J Med*, 107 (1a), 50s-54s.
92. Hoa N. Q., Trung N. V., Larsson M. et al (2010). Decreased Streptococcus pneumoniae susceptibility to oral antibiotics among children in rural Vietnam: a community study. *BMC Infect Dis*, 10, 85.
93. Hoe E., Anderson J., Nathanielsz J. et al (2017). The contrasting roles of Th17 immunity in human health and disease. *Microbiol Immunol*, 61 (2), 49-56.

94. Hoffmann J., Machado D., Terrier O. et al (2016). Viral and bacterial co-infection in severe pneumonia triggers innate immune responses and specifically enhances IP-10: a translational study. *Sci Rep*, 6, 38532.
95. Hotomi M., Yuasa J., Briles D. E. et al (2016). Pneumolysin plays a key role at the initial step of establishing pneumococcal nasal colonization. *Folia Microbiol (Praha)*, 61 (5), 375-383.
96. Iroh Tam P. Y., Bernstein E., Ma X. et al (2015). Blood Culture in Evaluation of Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hosp Pediatr*, 5 (6), 324-336.
97. Jackson S., Mathews K. H., Pulanic D. et al (2013). Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*, 54 (2), 110-121.
98. Janoff E. N., Rubins J. B., Fasching C. et al (2014). Pneumococcal IgA1 protease subverts specific protection by human IgA1. *Mucosal Immunol*, 7 (2), 249-256.
99. Kadioglu A., Weiser J. N., Paton J. C. et al (2008). The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol*, 6 (4), 288-301.
100. Kang C. I., Rouse M. S., Patel R. et al (2009). Allergic airway inflammation and susceptibility to pneumococcal pneumonia in a murine model with real-time in vivo evaluation. *Clin Exp Immunol*, 156 (3), 552-561.
101. Kaplan S. L., Barson W. J., Lin P. L. et al (2019). Invasive Pneumococcal Disease in Children's Hospitals: 2014-2017. *Pediatrics*, 144 (3),
102. Katz S. E. and Williams D. J. (2018). Pediatric Community-Acquired Pneumonia in the United States: Changing Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Challenges, and Areas for Future Research. *Infect Dis Clin North Am*, 32 (1), 47-63.
103. Keller L. E., Bradshaw J. L., Pipkins H. et al (2016). Surface Proteins and Pneumolysin of Encapsulated and Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* Mediate Virulence in a Chinchilla Model of Otitis Media. *Front Cell Infect Microbiol*, 6, 55.
104. Khan M. N., Xu Q. and Pichichero M. E. (2017). Protection against *Streptococcus pneumoniae* Invasive Pathogenesis by a Protein-Based Vaccine

Is Achieved by Suppression of Nasopharyngeal Bacterial Density during Influenza A Virus Coinfection. *Infect Immun*, 85 (2),

105. Kim L., Mcgee L., Tomczyk S. et al (2016). Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective. *Clin Microbiol Rev*, 29 (3), 525-552.

106. Kim S. H., Song J. H., Chung D. R. et al (2012). Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. *Antimicrob Agents Chemother*, 56 (3), 1418-1426.

107. Kolaczowska E. and Kubes P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 13 (3), 159-175.

108. Korona-Glowniak I. and Malm A. (2012). Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* strains colonizing upper respiratory tract of healthy preschool children in Poland. *ScientificWorldJournal*, 2012, 732901.

109. Korppi M., Don M., Valent F. et al (2008). The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr*, 97 (7), 943-947.

110. Kwak B. O., Choung J. T. and Park Y. M. (2015). The association between asthma and invasive pneumococcal disease: a nationwide study in Korea. *J Korean Med Sci*, 30 (1), 60-65.

111. Larsson M., Nguyen H. Q., Olson L. et al (2021). Multi-drug resistance in *Streptococcus pneumoniae* among children in rural Vietnam more than doubled from 1999 to 2014. *Acta Paediatr*,

112. Lee C. C., Middaugh N. A., Howie S. R. et al (2010). Association of secondhand smoke exposure with pediatric invasive bacterial disease and bacterial carriage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 7 (12), e1000374.

113. Lee N. Y., Song J. H., Kim S. et al (2001). Carriage of antibiotic-resistant pneumococci among Asian children: a multinational surveillance by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). *Clin Infect Dis*, 32 (10), 1463-1469.

114. Li Q., Cheng J., Wu Y. et al (2019). Effects of Delayed Antibiotic Therapy on Outcomes in Children with Streptococcus pneumoniae Sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*, 63 (9),
115. Lynch J. P., 3rd and Zhan G. G. (2009). Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med*, 30 (2), 189-209.
116. Macintyre E. A., Gehring U., Mölter A. et al (2014). Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE Project. *Environ Health Perspect*, 122 (1), 107-113.
117. Maestro B. and Sanz J. M. (2016). Choline Binding Proteins from Streptococcus pneumoniae: A Dual Role as Enzybiotics and Targets for the Design of New Antimicrobials. *Antibiotics (Basel)*, 5 (2),
118. Marchac V. (2007). Différence de diagnostic des infections broncho-pulmonaires virales ou bactériennes chez l'enfant. *Archives de pédiatrie*, 14, 202-206.
119. Marks L. R., Reddinger R. M. and Hakansson A. P. (2014). Biofilm formation enhances fomite survival of Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes. *Infect Immun*, 82 (3), 1141-1146.
120. Martner A., Skovbjerg S., Paton J. C. et al (2009). Streptococcus pneumoniae autolysis prevents phagocytosis and production of phagocyte-activating cytokines. *Infect Immun*, 77 (9), 3826-3837.
121. Mathur S., Fuchs A., Bielicki J. et al (2018). Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. *Paediatr Int Child Health*, 38 (sup1), S66-s75.
122. Maurice Annabell De St, Schaffner W., Griffin M. R. et al (2016). Persistent Sex Disparities in Invasive Pneumococcal Diseases in the Conjugate Vaccine Era. *J Infect Dis*, 214 (5), 792-797.
123. Mccracken G. H., Jr. (2000). Etiology and treatment of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*, 19 (4), 373-377.
124. Mcneela E. A., Burke A., Neill D. R. et al (2010). Pneumolysin activates the NLRP3 inflammasome and promotes proinflammatory cytokines independently of TLR4. *PLoS Pathog*, 6 (11), e1001191.

125. Mook-Kanamori B. B., Geldhoff M., Van Der Poll T. et al (2011). Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev*, 24 (3), 557-591.
126. Mufson M. A. and Stanek R. J. (1999). Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American City: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *Am J Med*, 107 (1a), 34s-43s.
127. Nuorti J. P., Butler J. C., Farley M. M. et al (2000). Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med*, 342 (10), 681-689.
128. Nussbaum C., Gloning A., Pruenster M. et al (2013). Neutrophil and endothelial adhesive function during human fetal ontogeny. *J Leukoc Biol*, 93 (2), 175-184.
129. O'dempsey T. J., Mcardle T. F., Morris J. et al (1996). A study of risk factors for pneumococcal disease among children in a rural area of west Africa. *Int J Epidemiol*, 25 (4), 885-893.
130. Oligbu G., Fallaha M., Pay L. et al (2019). Risk of invasive pneumococcal disease in children with sickle cell disease in the era of conjugate vaccines: a systematic review of the literature. *Br J Haematol*, 185 (4), 743-751.
131. Ort S., Ryan J. L., Barden G. et al (1983). Pneumococcal pneumonia in hospitalized patients. Clinical and radiological presentations. *Jama*, 249 (2), 214-218.
132. Pelton S. I., Weycker D., Farkouh R. A. et al (2014). Risk of pneumococcal disease in children with chronic medical conditions in the era of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*, 59 (5), 615-623.
133. Pérez-Dorado I., Galan-Bartual S. and Hermoso J. A. (2012). Pneumococcal surface proteins: when the whole is greater than the sum of its parts. *Mol Oral Microbiol*, 27 (4), 221-245.
134. Pilishvili T., Zell E. R., Farley M. M. et al (2010). Risk factors for invasive pneumococcal disease in children in the era of conjugate vaccine use. *Pediatrics*, 126 (1), e9-17.
135. Rabes A., Suttorp N. and Opitz B. (2016). Inflammasomes in Pneumococcal Infection: Innate Immune Sensing and Bacterial Evasion Strategies. *Curr Top Microbiol Immunol*, 397, 215-227.

136. Rai P., He F., Kwang J. et al (2016). Pneumococcal Pneumolysin Induces DNA Damage and Cell Cycle Arrest. *Sci Rep*, 6, 22972.
137. Rai P., Parrish M., Tay I. J. et al (2015). Streptococcus pneumoniae secretes hydrogen peroxide leading to DNA damage and apoptosis in lung cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112 (26), E3421-3430.
138. Rankine-Mullings A. E. and Owusu-Ofori S. (2021). Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 3 (3), Cd003427.
139. Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z. et al (2008). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*, 86 (5), 408-416.
140. Schmidt H. and Hensel M. (2004). Pathogenicity islands in bacterial pathogenesis. *Clin Microbiol Rev*, 17 (1), 14-56.
141. Shen P., Morissette M. C., Vanderstocken G. et al (2016). Cigarette Smoke Attenuates the Nasal Host Response to Streptococcus pneumoniae and Predisposes to Invasive Pneumococcal Disease in Mice. *Infect Immun*, 84 (5), 1536-1547.
142. Siegel J. D., Rhinehart E., Jackson M. et al (2007). 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*, 35 (10 Suppl 2), S65-164.
143. Simell B., Vuorela A., Ekström N. et al (2011). Aging reduces the functionality of anti-pneumococcal antibodies and the killing of Streptococcus pneumoniae by neutrophil phagocytosis. *Vaccine*, 29 (10), 1929-1934.
144. Simon A. K., Hollander G. A. and McMichael A. (2015). Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*, 282 (1821), 20143085.
145. Sivaraman V., Wise K. A., Cotton W. et al (2020). Previsit Planning Improves Pneumococcal Vaccination Rates in Childhood-Onset SLE. *Pediatrics*, 145 (1),
146. Song J. H., Jung S. I., Ko K. S. et al (2004). High prevalence of antimicrobial resistance among clinical Streptococcus pneumoniae isolates in Asia (an ANSORP study). *Antimicrob Agents Chemother*, 48 (6), 2101-2107.

147. Steel H. C., Cockeran R., Anderson R. et al (2013). Overview of community-acquired pneumonia and the role of inflammatory mechanisms in the immunopathogenesis of severe pneumococcal disease. *Mediators Inflamm*, 2013, 490346.
148. Tan T. Q., Mason E. O., Jr., Barson W. J. et al (1998). Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics*, 102 (6), 1369-1375.
149. Tannous R., Haddad R. N. and Torbey P. H. (2020). Management of Community-Acquired Pneumonia in Pediatrics: Adherence to Clinical Guidelines. *Front Pediatr*, 8, 302.
150. Toikka P., Virkki R., Mertsola J. et al (1999). Bacteremic pneumococcal pneumonia in children. *Clin Infect Dis*, 29 (3), 568-572.
151. Torumkuney D., Van P. H., Thinh L. Q. et al (2020). Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016-18 in Vietnam, Cambodia, Singapore and the Philippines: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. *J Antimicrob Chemother*, 75 (Suppl 1), i19-i42.
152. Van Der Poll T. and Opal S. M. (2009). Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet*, 374 (9700), 1543-1556.
153. Van P. H., Binh P. T., Minh N. H. et al (2016). Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2009-11 in Vietnam. *J Antimicrob Chemother*, 71 Suppl 1 (Suppl 1), i93-102.
154. Vollmer W., Massidda O. and Tomasz A. (2019). The Cell Wall of *Streptococcus pneumoniae*. *Microbiol Spectr*, 7 (3),
155. Vu H. T., Yoshida L. M., Suzuki M. et al (2011). Association between nasopharyngeal load of *Streptococcus pneumoniae*, viral coinfection, and radiologically confirmed pneumonia in Vietnamese children. *Pediatr Infect Dis J*, 30 (1), 11-18.
156. Wahl B., O'brien K. L., Greenbaum A. et al (2018). Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*, 6 (7), e744-e757.

157. Wahl B., Sharan A., Deloria Knoll M. et al (2019). National, regional, and state-level burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in India: modelled estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*, 7 (6), e735-e747.
158. Wang C. Y., Chen Y. H., Fang C. et al (2019). Antibiotic resistance profiles and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in pediatrics: A multicenter retrospective study in mainland China. *Medicine (Baltimore)*, 98 (24), e15942.
159. Wanner A., Salathé M. and O'riordan T. G. (1996). Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med*, 154 (6 Pt 1), 1868-1902.
160. Watson D. A. and Musher D. M. (1999). A brief history of the pneumococcus in biomedical research. *Semin Respir Infect*, 14 (3), 198-208.
161. Weycker D., Farkouh R. A., Strutton D. R. et al (2016). Rates and costs of invasive pneumococcal disease and pneumonia in persons with underlying medical conditions. *BMC Health Serv Res*, 16, 182.
162. Whitsett J. A. and Alenghat T. (2015). Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol*, 16 (1), 27-35.
163. Witznath M., Pache F., Lorenz D. et al (2011). The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and contributes to host defense in pneumococcal pneumonia. *J Immunol*, 187 (1), 434-440.
164. Wolter N., Tempia S., Cohen C. et al (2014). High nasopharyngeal pneumococcal density, increased by viral coinfection, is associated with invasive pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis*, 210 (10), 1649-1657.
165. Wu H., Moser C., Wang H. Z. et al (2015). Strategies for combating bacterial biofilm infections. *Int J Oral Sci*, 7 (1), 1-7.
166. Zafar M. A., Wang Y., Hamaguchi S. et al (2017). Host-to-Host Transmission of *Streptococcus pneumoniae* Is Driven by Its Inflammatory Toxin, Pneumolysin. *Cell Host Microbe*, 21 (1), 73-83.
167. Zhang L., Li Z., Wan Z. et al (2015). Humoral immune responses to *Streptococcus pneumoniae* in the setting of HIV-1 infection. *Vaccine*, 33 (36), 4430-4436.

168. Zhao W., Pan F., Wang B. et al (2019). Epidemiology Characteristics of Streptococcus pneumoniae From Children With Pneumonia in Shanghai: A Retrospective Study. *Front Cell Infect Microbiol*, 9, 258.
169. Zhou Z., Fang C., Li J. et al (2021). Ambient NO(2) is associated with Streptococcus pneumoniae-induced pneumonia in children and increases the minimum inhibitory concentration of penicillin. *Int J Biometeorol*,
170. Zhuge Y., Qian H., Zheng X. et al (2018). Residential risk factors for childhood pneumonia: A cross-sectional study in eight cities of China. *Environ Int*, 116, 83-91.
171. Zivich P. N., Grabenstein J. D., Becker-Dreps S. I. et al (2018). Streptococcus pneumoniae outbreaks and implications for transmission and control: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)*, 10, 11.
172. Batah Jameel and Varon Emmanuelle (2020). *Rapport d'activité 2020, Epidémiologie 2018-2019*, Centre National de Référence des Pneumocoques, Créteil, 1-80.
173. Beisel C., Van Lunzen J., Lohse A. W. et al (2015). [Sex differences in infectious diseases and their clinical consequences]. *Dtsch Med Wochenschr*, 140 (18), 1385-1390.
174. Bourgois Muriel Le and Houdin Méronique (2009). Pneumopathies bactériennes communotaires. *Pneumologie pédiatrique*, Flammarion, 44-49.
175. Desrumaux A., Francois P. and Al Et (2007). Épidémiologie et caractéristiques cliniques des complications suppuratives des pneumonies de l'enfant. *Archives pédiatrie*, 14, 1298-1303.
176. E. Bingen (2005). Impact du vaccin pneumococcique conjugué sur les pneumopathies en pédiatrie. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 45, 521-524.
177. Floret D. and Gillet Y. (1999). Infections à pneumocoques. *Pathologie infectieuse de l'enfant*, Masson,
178. Gendrel D. (2002). Pneumonies comunotaires del'enfant: Étiologie et traitement. *Arch Pédiatr*, 9 (3), 278-288.
179. Kayal Samer and Ferroni Agnes (1996). Microbiologie des infections respiratoires. *Pneumologie pédiatrique*, doin, 68-75.

180. Odièvre M. H., Sanni E. and Al (2007). Pneumonie aiguës communautaires: Place des pneumonies à pneumocoque. Enquête rétrospective dans un service de pédiatrie de l'Ile-de-France. *Archives de pédiatrie*, 14, 1290-1297.
181. Olarte Liset and Jackson Mary Anne (2021). *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics in Review*, 42 (7), 349-359.
182. Organization World Health (2006). WHO Child growth standards.
183. Organization World Health (2013). Pneumonia. *Pocket Book of Hospital Care for Children: Guidelines for the Management of Common Childhood Illnesses*, Geneva, 2nd edition, 80-87.
184. R. Épaud, N. Nathan and Al Et (2006). Prise en charge des pneumonies chez l'enfant. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 19, 145-148.
185. Weinberger Daniel M., Harboe Zitta B., Viboud Cécile et al (2014). Pneumococcal disease seasonality: incidence, severity and the role of influenza activity. *European Respiratory Journal*, 43 (3), 833-841.
186. Abbas Abul K, Lichtman Andrew H and Pillai Shiv (2014). *Cellular and molecular immunology E-book*, Elsevier Health Sciences,
187. Antunes Marcelo B and Cohen Noam A (2007). Mucociliary clearance – a critical upper airway host defense mechanism and methods of assessment. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 7 (1), 5-10.
188. Blaschke Anne J., Heyrend Caroline, Byington Carrie L. et al (2011). Molecular Analysis Improves Pathogen Identification and Epidemiologic Study of Pediatric Parapneumonic Empyema. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 30 (4), 289-294.
189. Brisou P., Chamouilli J. M., Gaillard T. et al (2004). Infections à pneumocoque. *Encycl Mé dico-Chirurgicale*, 4-260-B-10, 1-14.
190. Brouard J., Vabret A., Nimal-Cuvillon D. et al (2008). Bronchopneumopathies aiguës de l'enfant. *EMC*, 4-064-A-10,
191. Dockrell David H and Brown Jeremy S (2015). *Streptococcus pneumoniae* interactions with macrophages and mechanisms of immune evasion. *Streptococcus pneumoniae*, Elsevier, 401-422.

192. Hsieh Yu- Chia, Hsueh Po- Ren, Lu Chun- Yi et al (2004). Clinical Manifestations and Molecular Epidemiology of Necrotizing Pneumonia and Empyema Caused by *Streptococcus pneumoniae* in Children in Taiwan. *Clinical Infectious Diseases*, 38 (6), 830-835.
193. Infante Anthony J, Mccullers Jonathan A and Orihuela Carlos J (2015). Mechanisms of Predisposition to Pneumonia: Infants, the Elderly, and Viral Infections. *Streptococcus pneumoniae*, 363-382.
194. Institute Clinical and Laboratory Standards (2018). Table 2G. Zone Diameter and MIC Breakpoints for *Streptococcus pneumoniae*, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. *M100*, 28th ed, 76-80.
195. Lagos Rosanna, Muñoz Alma, Martin Oriana San et al (2008). Age- and Serotype-Specific Pediatric Invasive Pneumococcal Disease: Insights from Systematic Surveillance in Santiago, Chile, 1994–2007. *J Infect Dis*, 198 (12), 1809-1817.
196. Le Monnier Alban, Carbonnelle Etienne, Zahar Jean-Ralph et al (2006). Microbiological Diagnosis of Empyema in Children: Comparative Evaluations by Culture, Polymerase Chain Reaction, and Pneumococcal Antigen Detection in Pleural Fluids. *Clinical Infectious Diseases*, 42 (8), 1135-1140.
197. Metrics Institute for Health and Evaluation (2017). GBD compare data visualization.
198. Murphy Kenneth and Weaver Casey (2016). *Janeway's immunobiology*, Garland science,
199. Murphy Kenneth and Weaver Casey (2017). Innate immunity: the first lines of defense. *Janeway's Immunobiology*, 9th ed, 37-76.
200. R. Jacobs Michael, J. Koornhof Hendrik, M. Robins-Browne Roy et al (1978). Emergence of Multiply Resistant Pneumococci. *New England Journal of Medicine*, 299 (14), 735-740.
201. Romagnani Sergio (1999). Th1/Th2 Cells. *Inflammatory Bowel Diseases*, 5 (4), 285-294.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1

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

Mã số nghiên cứu:..... Ngày sàng lọc bệnh nhân:.....

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Viêm phổi theo WHO: Ho, Sốt, Thở nhanh theo tuổi. Triệu chứng thực thể tại phổi
- X quang phổi: Hình ảnh viêm phế quản phổi hay viêm phổi thùy

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

I. Hành chính:

Họ và tên bệnh nhân:

1. Ngày sinh/...../20.... Nam Nữ Dân tộc:

2. Ngày vào viện:/...../201..... Ngày ra viện:/...../201.....

3. Mã số bệnh án:Mã số lưu trữ:

4. Địa chỉ:

5. Số điện thoại liên lạc:

6. Họ và tên bố:Nghề nghiệp.....TĐVH:..... Tuổi:.....

7. Họ và tên mẹ:Nghề nghiệp.....TĐVH:..... Tuổi:.....

II. Tiền sử sản khoa:

1. Con thứ:, Tuổi thai :tuần

2. Cách đẻ: Đẻ thường , đẻ mổ , đẻ chỉ huy. Cân nặng khi đẻ: g.

III. Tiền sử nuôi dưỡng:

1. Dinh dưỡng: Sữa mẹ hoàn toàn trongtháng, sữa ngoài từ tháng thứ.....

ăn thêm tháng thứ, Cai sữa lúc.....tháng. Không bú mẹ , lý do.....

2. Nơi nuôi dưỡng: Trại trẻ , Nhà trẻ , ở nhà , Tiểu học, THCS

IV. Tiền sử tiêm chủng:

Theo chương trình tiêm chủng mở rộng: Đủ ,Thiếu Vắc xin thiếu.....

Phòng Hib , Phòng phế cầu , Khác: Không Có : Loại vắc xin.....

V. Tiền sử NKHHC: viêm phổi lần, viêm phế quản lần, viêm đường hô hấp trên ... lần, Lần cuối cách tháng, là.....

VI. Tiền sử bệnh tật kèm theo:

1. Tim bẩm sinh Loại..... 2. Hen phế quản

3. Khò khè tái diễn (≥ 3 đợt khò khè) 4. Loạn sản phế quản phổi

5. Bệnh hồng cầu hình liềm

6. Bệnh khác: Có Không

Nếu có, bệnh gì.....

7. Tiền sử dị ứng: Có:

Không

VII. Tiền sử gia đình:

.....
.....

VIII. Điều kiện kinh tế xã hội

Gia đình có con, số người trong gia đình.....; thể hệ

Loại nhà ở: Cấp 4 , nhà tầng lầu , chung cư , Biệt thự

Hộ nghèo cận nghèo

Nấu ăn bằng: Than , củi , ga , Khác:

Nước sinh hoạt: Máy , Giếng , Mưa , khác.....

Tiếp xúc với: Khói bụi :Không

Thuốc láKhông

Nuôi..... chó; mèo; Gia cầm..... Gia súc.....

IX. Bệnh sử.

1. Bị bệnh ngày thứ :

2.Triệu chứng	Có	Không	Không biết	Nếu có thì ngày khởi phát
Sốt				
Chảy mũi				
Ho				
Khò khè				
Tím tái				
Thờ rên				
Bú(ăn kém)				
Bỏ bú (ăn)				
Không uống được				
Kích thích quấy khóc				
Co giật				
Tiêu chảy				

X. Triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện:

1. Toàn thân:

- Ý thức (AVPU):.....

- Chiều cao: □□□cm. Cân nặng: □□.□ Kg

- Nhiệt độ: □□,□⁰C. Cặp nách □, Hậu môn □, Miệng □, Tai □

- Mạch: □□□ ck/phút Huyết áp:/.....

- Nhịp thở: □□ ck/phút

- Bảo hòa o xy đo qua da (SpO2): □□□ %

2. Hô hấp:

Khò khè: Có □, Không □

Rút lõm lồng ngực: Có: Nhẹ □, Vừa □, Nặng □ Không □

Tím tái: Có □, Không □

Khám phổi:

+ Lồng ngực cân đối: Có □ Không □ Loại bất thường:

+ Nghe ran: Phế quản , ram ẩm , ran ngáy , ran rít , Không có ran

+ Hội chứng đông đặc: Không , Có : Bên trái Bên phải

+ Hội chứng 3 giảm: Không , Có : Bên trái Bên phải

3. Triệu chứng của cơ quan khác:

.....

XI. Triệu chứng cận lâm sàng lúc nhập viện:

1. Huyết học:

SLBC:/mm³, TT..... %, LP.....%, MN.....%, EO.....%, B.....%

SLTC: 10³/mm³ Hb: g/dl CRP:..... mg/l

2. Xquang phổi:

- Viêm phế quản phổi Có (1 bên hai bên) Không

- Viêm phổi thùy Có (1 vị trí Từ hai vị trí trở lên) Không

- Tràn dịch màng phổi Có (1 bên hai bên) Không

3. Siêu âm phổi, màng phổi: Tràn dịch màng phổi Có (1 bên hai bên) Không

Đông đặc nhu mô phổi: Có , kích thước mm ×.....mm, thùy..... Không

4. Sinh hóa:

Na..... Kali:..... Clo:..... GOT:..... GPT:.....

Ure.....Crea:..... Protid máu:.....Albumin máu:.....

5. Xét nghiệm vi sinh vật:

Test nhanh: RSV: Cúm A: CúmB:

PCR: Adenovirus: Rhinovirus: Mycoplasma:

S. pneumoniae , H. influenzae , M. catarrhalis , Vi khuẩn khác.....

Xác định của gia đình bệnh nhân

Bác sỹ điều trị

XIVa. Theo dõi triệu chứng lâm sàng khi trong quá trình điều trị:

Sau 48- 72 giờ: Ngày □□.□□.□□□□

1. Các triệu chứng xuất hiện từ trước:

Ý thức: AVPU: Không thay đổi ; tốt lên ; kém đi

Sốt: Hết sốt \leq 24 giờ , Hết sốt $>$ 24 giờ , sốt cao hơn , đỡ sốt hơn

Nhiệt độ cao nhất số lần dùng hạ sốt trong 24 giờ qua.....

Thời điểm dùng hạ sốt cuối cùng hoặc thời điểm hết sốt.....

Ăn, uống: Không thay đổi ; tốt lên ; kém đi

Chảy mũi: Không thay đổi ; tăng lên ; giảm đi , hết ;

Khò khè: Không thay đổi ; tăng lên ; giảm đi , hết ;

Ho: Không thay đổi ; tăng lên ; giảm đi , hết ;

Triệu chứng khác: Không thay đổi ; tốt lên ; kém đi , không có ;

Mạch: □□□ Ck/phút Nhịp thở: □□ Ck/phút SpO2:

Ran ở phổi: Ran ẩm Hết ; tăng ; giảm ; không thay đổi

Ran phế quản Hết ; tăng ; giảm ; không thay đổi

Ran ngáy: Hết ; tăng ; giảm ; không thay đổi

Ran rít: Hết ; tăng ; giảm ; không thay đổi

2. Triệu chứng mới xuất hiện:

.....

XIVb. Cận lâm sàng, Ngày □□.□□.□□□□

a. Huyết học, sinh hóa:

SLBC:/mm³ TT..... %LP.....%MN.....%EO.....% B.....%

SLTC: 10³/mm³ Hb: g/l CPR:.....mg/l

Ure:.....mmol/l. Cre:.....mmol/l. Protid máu:.....mmol/l.

Albumin máu:.....mmol/l. SGOT:mmol/l SGPT:mmol/l

b. Chẩn đoán hình ảnh:

Xq phổi:

CLVT phổi:

XIVa. Theo dõi triệu chứng lâm sàng khi trong quá trình điều trị:

Sau ngày : Ngày □□.□□.□□□□

1. Các triệu chứng xuất hiện từ trước:

Ý thức: AVPU: Không thay đổi ; tốt lên ; kém đi

Sốt: Hết sốt , sốt cao hơn , đỡ sốt hơn

Nhiệt độ cao nhất số lần dùng hạ sốt trong 24 giờ qua.....

Thời điểm dùng hạ sốt cuối cùng hoặc thời điểm hết sốt.....

Ăn, uống: Không thay đổi ; tốt lên ; kém đi

Chảy mũi: Không thay đổi ; tăng lên ; giảm đi , hết ;

Khò khè: Không thay đổi ; tăng lên ; giảm đi , hết ;

Ho: Không thay đổi ; tăng lên ; giảm đi , hết ;

Triệu chứng khác: Không thay đổi ; tốt lên ; kém đi , không có ;

Mạch: □□□ Ck/phút Nhịp thở: □□ Ck/phút SpO2:

Ran ở phổi: Ran ẩm Hết ; tăng ; giảm ; không thay đổi

Ran phế quản Hết ; tăng ; giảm ; không thay đổi

Ran ngáy: Hết ; tăng ; giảm ; không thay đổi

Ran rít: Hết ; tăng ; giảm ; không thay đổi

2. Triệu chứng mới xuất hiện:

.....

XIVb. Cận lâm sàng, Ngày □□.□□.□□□□

a. Huyết học, sinh hóa:

SLBC:/mm³ TT..... %LP.....%MN.....%EO.....%B.....%

SLTC: 10³/mm³ Hb: g/l CPR:.....mg/l

Ure:.....mmol/l. Cre:.....mmol/l. Protid máu:.....mmol/l.

Albumin máu:.....mmol/l. SGOT:mmol/l SGPT:mmol/l

b. Chẩn đoán hình ảnh:

Xq phổi:

CLVT phổi:

Phụ lục 2

DANH SÁCH BỆNH NHI NGHIÊN CỨU TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

I. DANH SÁCH BỆNH NHI VIÊM PHỔI DO PHẾ CẦU ĐƠN THUẦN

STT	Họ và tên	Giới	Ngày tháng năm sinh	Mã số bệnh án	Ngày vào viện
1.	Nguyễn Phan Diễm M	Nữ	04/06/2015	15305216	19/09/2015
2.	Nguyễn Tố Minh Ch	Nữ	03/08/2015	15294125	20/09/2015
3.	Nguyễn Quang Th	Nam	21/01/2014	15362713	24/09/2015
4.	Nguyễn Trương Minh L	Nam	18/06/2012	13395526	24/09/2015
5.	Nguyễn Hữu Trọng Ng	Nam	21/02/2013	13266884	25/09/2015
6.	Nguyễn Hà A	Nữ	12/10/2014	14364408	26/09/2015
7.	Dương Đức A	Nam	20/04/2014	14368878	30/09/2015
8.	Lê Minh V	Nam	22/09/2013	13358334	01/10/2015
9.	Bùi Nhật A	Nam	23/03/2015	15274385	02/10/2015
10.	Nguyễn Phương Ch	Nữ	27/04/2014	14281884	02/10/2015
11.	Nguyễn Minh Ph	Nam	31/10/2013	14399520	04/10/2015
12.	Nguyễn Hữu Đức A	Nam	07/01/2015	15163172	07/10/2015
13.	Trần Minh Kh	Nữ	16/10/2014	14354774	07/10/2015
14.	Hoàng Kim Ng	Nữ	21/03/2014	15236970	13/10/2015
15.	Phan Ngọc Đăng Đ	Nam	09/07/2015	14348068	14/10/2015
16.	Tạ Dương Minh Nh	Nam	09/06/2012	12402509	14/10/2015
17.	Vũ Thảo Nh	Nữ	16/08/2014	14409623	16/10/2015
18.	Nguyễn Hoàng A	Nam	03/07/2014	15399951	17/10/2015
19.	Nguyễn Thị Hồng Nh	Nữ	20/07/2014	15021845	20/10/2015
20.	Phí Khánh L	Nữ	08/01/2014	15061425	21/10/2015
21.	Hồ Thị Nhật L	Nữ	07/05/2015	15401109	21/10/2015
22.	Dương Trọng C	Nam	04/02/2015	15122250	28/10/2015
23.	Cầm Bảo A	Nữ	18/08/2015	15631446	29/10/2015
24.	Nguyễn Hải A	Nữ	10/08/2015	15385130	30/10/2015
25.	Nguyễn Đại A	Nam	26/08/2014	14407153	05/11/2015
26.	Vũ Tiến L	Nam	24/06/2014	14379955	19/11/2015
27.	Trần Sỹ L	Nam	16/03/2015	15451685	20/11/2015
28.	Đoàn Lê Đức H	Nam	12/10/2014	15268936	23/11/2015
29.	Nguyễn Gia B	Nam	16/08/2014	14333854	25/11/2015
30.	Trần Phan Ng Bảo A	Nam	30/07/2015	15459374	30/11/2015
31.	Đỗ Minh Ng	Nữ	14/12/2013	14331041	02/12/2015
32.	Vũ Đức An Nh	Nữ	25/01/2014	15152802	03/12/2015
33.	Trần Mạnh T	Nam	06/03/2015	15476689	08/12/2015

STT	Họ và tên	Giới	Ngày tháng năm sinh	Mã số bệnh án	Ngày vào viện
34.	Phạm Tiến Tr	Nam	10/08/2014	15476770	08/12/2015
35.	Ngô An H	Nam	09/02/2015	15232557	09/12/2015
36.	Nguyễn Khánh Ch	Nữ	01/10/2015	15389965	11/12/2015
37.	Hoàng Minh T	Nam	24/01/2014	150494996	15/12/2015
38.	Phạm Kim Kh	Nữ	30/06/2015	140234191	16/12/2015
39.	Mạc Gia B	Nam	25/09/2013	150453004	16/12/2015
40.	Phạm Việt A	Nam	31/07/2015	160009287	05/01/2016
41.	Ng Bùi Nhật H	Nam	19/10/2014	150016704	06/01/2016
42.	Lê Quang Tr	Nam	18/07/2015	160010548	06/01/2016
43.	Lê Vũ Ngọc Ph	Nam	20/12/2013	140357982	11/01/2016
44.	Phan Thị Thanh H	Nữ	30/05/2015	160000000	11/01/2016
45.	Phạm Hà Ph	Nữ	09/12/2014	164563203	15/01/2016
46.	Đình Công Bảo L	Nam	14/07/2014	140989897	15/01/2016
47.	Trần Bảo L	Nam	03/07/2015	160019503	16/01/2016
48.	Nguyễn Tiến V	Nam	25/09/2013	130319990	17/01/2016
49.	Đoàn Duy Kh	Nam	25/10/2014	140153649	30/01/2016
50.	Nguyễn Ngọc D	Nữ	05/06/2015	150477893	17/02/2016
51.	Nguyễn Thị Diệu A	Nữ	05/07/2015	160351714	17/02/2016
52.	Mai Tuấn K	Nam	09/03/2015	150339308	18/02/2016
53.	Nguyễn Hiếu M	Nam	25/12/2013	150472031	25/02/2016
54.	Trần Ngọc M	Nữ	24/06/2015	160084663	07/03/2016
55.	Phan Thị Hà Ph	Nữ	12/09/2013	130924914	10/03/2016
56.	Nguyễn Dương S	Nam	14/09/2015	150042566	14/03/2016
57.	Trần Nguyễn Ngọc D	Nữ	28/12/2011	120192787	15/03/2016
58.	Nguyễn Khánh L	Nữ	12/01/2015	160094604	16/03/2016
59.	Hoàng Diệu Linh	Nữ	09/04/2015	160095387	16/03/2016
60.	Đỗ Bảo Th	Nam	06/12/2015	150505274	16/03/2016
61.	Hoàng Mai Ch	Nữ	13/08/2013	130371740	21/03/2016
62.	Nguyễn Ngọc H	Nữ	17/08/2014	160121263	23/03/2016
63.	Phùng Đình Khôi Ng	Nam	09/09/2013	160119289	25/03/2016
64.	Phạm Tùng D	Nam	23/02/2016	160123443	28/03/2016
65.	Nguyễn Thị Trà M	Nữ	19/04/2013	160093211	29/03/2016
66.	Nguyễn Mạnh Q	Nam	20/07/2015	160114684	03/05/2016
67.	Nguyễn Minh Nh	Nam	09/11/2012	130000972	13/05/2016
68.	Lê Thế T	Nam	14/10/2014	160208928	19/05/2016
69.	Đào Trâm A	Nữ	15/09/2015	150465428	21/05/2016
70.	Nguyễn Anh T	Nam	04/12/2015	160198982	28/05/2016
71.	Nguyễn Minh Đ	Nam	04/03/2014	140395490	31/05/2016
72.	Vũ Gia B	Nam	15/06/2015	160210566	15/06/2016
73.	Nguyễn Hoàng M	Nam	09/05/2013	140040929	25/06/2016

STT	Họ và tên	Giới	Ngày tháng năm sinh	Mã số bệnh án	Ngày vào viện
74.	Dương Bảo H	Nữ	06/11/2013	140128925	14/07/2016
75.	Trương Văn H	Nam	19/02/2016	130037895	18/07/2016
76.	Nguyễn Nam A	Nam	10/11/2015	160048346	27/07/2016
77.	Nguyễn Tiến Đ	Nam	13/12/2014	150169494	29/07/2016
78.	Nguyễn Hữu H	Nam	06/05/2015	150177428	10/08/2016
79.	Nguyễn Hùng A	Nam	27/05/2015	160386872	13/08/2016
80.	Nguyễn Minh Ph	Nữ	28/05/2015	160747978	15/08/2016
81.	Đặng Phan Minh Th	Nữ	26/03/2015	160379743	24/08/2016
82.	Phạm Huy D	Nam	28/01/2016	140356167	31/08/2016
83.	Chu Vũ Anh Q	Nam	30/12/2014	150090447	31/08/2016
84.	Nguyễn Phương H	Nam	26/09/2013	140153342	31/08/2016
85.	Lưu Minh Đ	Nam	29/08/2012	140066073	26/09/2016
86.	Ngô Minh Ph	Nam	28/08/2015	160403974	27/09/2016
87.	Trần Trọng Ph	Nam	13/12/2015	160416217	28/09/2016
88.	Hoàng Tùng L	Nam	27/07/2014	140397116	30/09/2016
89.	Dương Hải Ph	Nam	09/04/2016	160419684	12/10/2016
90.	Nguyễn Minh Ch	Nữ	11/07/2016	160543960	30/11/2016
91.	Trần Minh Q	Nam	10/09/2015	150488171	10/12/2016
92.	Đỗ Tùng B	Nam	16/10/2016	160484523	11/01/2017
93.	Kiều Duy S	Nam	12/08/2016	170104052	16/03/2017
94.	Nguyễn Đức Tr	Nam	14/01/2017	170069807	30/03/2017
95.	Lê Nhã U	Nữ	03/01/2013	160167931	30/03/2017
96.	Nguyễn Trí Duy A	Nam	28/10/2015	150444294	10/04/2017
97.	Đào Anh Q	Nam	14/09/2015	170146422	11/04/2017
98.	Phùng Nguyễn Hà A	Nữ	30/01/2016	170148218	13/04/2017
99.	Nguyễn Đình Đ	Nam	05/12/2015	175656341	06/05/2017
100.	Trịnh Lê Đức C	Nam	12/10/2016	198745534	06/05/2017
101.	Trần Bảo Đ	Nam	12/12/2016	170110962	18/05/2017
102.	Nguyễn Ngọc Tường L	Nữ	17/07/2017	180101323	07/02/2018
103.	Nguyễn Tuấn A	Nam	06/03/2016	180041135	19/02/2018
104.	Đường Nhật T	Nam	27/05/2017	170398833	02/03/2018
105.	Vi Anh T	Nam	09/09/2017	180176573	25/03/2018
106.	Nguyễn Hoàng Y	Nữ	22/10/2017	180141243	29/03/2018
107.	Trần Minh Tr	Nam	17/05/2017	180061548	07/04/2018
108.	Trần Minh Nh	Nam	16/01/2015	180170581	08/04/2018
109.	Hồ Đình T	Nam	07/04/2017	180195306	23/04/2018
110.	Nguyễn Tiến Đ	Nam	01/02/2017	170094966	23/04/2018
111.	Ngô Bảo Ng	Nữ	28/07/2017	180262589	29/04/2018
112.	Nguyễn Thị Yến Nh	Nữ	23/03/2017	170235945	03/05/2018
113.	Vũ Nguyễn Bảo L	Nam	03/06/2017	170314332	19/05/2018

STT	Họ và tên	Giới	Ngày tháng năm sinh	Mã số bệnh án	Ngày vào viện
114.	Lê Phương A	Nữ	14/01/2017	170411190	21/05/2018
115.	Hồ Sỹ C	Nam	30/06/2017	170548635	10/06/2018
116.	Phạm Tiến Đ	Nam	15/11/2017	180218237	11/06/2018
117.	Nguyễn Đức Kh	Nam	14/10/2017	176964654	12/06/2018
118.	Nguyễn Hạnh L	Nữ	25/06/2017	180337332	05/07/2018
119.	Lê Đại Th	Nam	08/07/2017	180319828	05/07/2018
120.	Hoàng Đông M	Nữ	19/06/2015	180350001	06/07/2018
121.	Vũ Thị Thảo Ng	Nữ	10/11/2017	180196899	09/07/2018
122.	Nguyễn Tùng A	Nam	16/10/2016	170023101	09/07/2018
123.	Nguyễn Anh Kh	Nam	08/08/2016	180008636	14/07/2018
124.	Lê Đức Thái D	Nam	25/11/2017	180312522	15/07/2018
125.	Ma Quốc Kh	Nam	02/09/2017	170584585	21/07/2018
126.	Lê Văn T	Nam	21/04/2018	180352060	06/08/2018
127.	Nguyễn Tiến Kh	Nam	29/08/2016	170042482	16/08/2018
128.	Vũ Minh Tr	Nam	26/10/2016	180285730	19/08/2018
129.	Hoàng Tuấn M	Nam	19/11/2017	170569160	20/08/2018
130.	Nguyễn Hữu Kh	Nam	15/07/2017	170361855	20/08/2018
131.	Trịnh Văn Tr	Nam	08/11/2017	170451253	20/08/2018
132.	Nguyễn Quang M	Nam	22/06/2017	180201321	23/08/2018
133.	Trương Đình Minh Q	Nam	09/02/2018	180433186	24/08/2018
134.	Nguyễn Vũ Minh A	Nữ	04/07/2018	180353784	26/08/2018
135.	Tông Khánh A	Nữ	07/01/2015	180352148	31/08/2018
136.	Nguyễn Đức M	Nam	03/03/2017	180421308	01/09/2018
137.	Vũ Thế Gia H	Nam	14/04/2018	180253319	02/09/2018
138.	Lê Diệp Ch	Nữ	28/03/2016	160381345	03/09/2018
139.	Lê Gia H	Nam	27/10/2017	180026355	05/09/2018
140.	Vũ Đình Duy Kh	Nam	19/09/2017	180399431	10/09/2018
141.	Nguyễn Thế Đ	Nam	13/12/2016	180204346	17/09/2018
142.	Nguyễn Gia L	Nữ	26/10/2017	181325478	17/09/2018
143.	Trần Minh Ph	Nữ	17/04/2017	180459626	19/09/2018
144.	Đoàn Khắc Đức Ph	Nam	22/03/2017	170154837	20/09/2018
145.	Hoàng Thị Ngọc L	Nữ	30/04/2017	180575311	24/09/2018
146.	Phạm Quang B	Nam	22/10/2016	180462961	24/09/2018
147.	Nguyễn Phương M	Nữ	18/03/2018	180449264	28/09/2018
148.	Nguyễn Thị Như Q	Nữ	01/05/2018	180337859	29/09/2018
149.	Trần Gia B	Nam	09/01/2018	189900616	02/10/2018
150.	Nguyễn Trịnh Quỳnh Th	Nữ	08/10/2016	180456281	03/10/2018
151.	Nguyễn Trương Anh T	Nam	09/08/2016	073056356	07/10/2018
152.	Phạm Vũ Nhật M	Nam	10/06/2016	180172822	07/10/2018
153.	Trương Nguyên Kh	Nam	29/03/2017	180304945	09/10/2018

STT	Họ và tên	Giới	Ngày tháng năm sinh	Mã số bệnh án	Ngày vào viện
154.	Nguyễn Lan A	Nữ	18/10/2013	160012659	10/10/2018
155.	Lê Minh H	Nam	18/04/2017	180486262	14/10/2018
156.	Thân Thị Sơn Tr	Nữ	01/07/2018	180575575	16/10/2018
157.	Lê Quốc B	Nam	27/04/2017	170177404	17/10/2018
158.	Nguyễn Thị Ngọc B	Nữ	09/12/2014	180519545	31/10/2018
159.	Đoàn Văn B	Nam	09/04/2018	180627711	01/11/2018
160.	Lê An Nh	Nữ	02/07/2017	170368983	01/11/2018
161.	Đỗ Diệp O	Nữ	10/07/2017	170456029	05/11/2018
162.	Nguyễn Quang Kh	Nam	05/09/2018	180618236	30/11/2018
163.	Bùi Gia Hoàng Th	Nam	04/08/2018	192132122	03/12/2018
164.	Hoàng Kim B	Nam	05/10/2015	170217597	05/12/2018
165.	Lê Trần Duy B	Nam	04/06/2017	180604263	06/12/2018

II. DANH SÁCH BỆNH NHÂN VIÊM PHỔI KHÔNG DO PHẾ CẦU ĐƠN THUẦN

STT	Họ và tên	Giới	Ngày tháng năm sinh	Mã số bệnh án	Ngày vào viện
1.	Chu Thanh Ph	Nam	29/11/2014	15100157	18/09/2015
2.	Trần Thanh H	Nữ	08/12/2013	13399492	23/09/2015
3.	Vương Tuệ M	Nam	13/01/2015	15321851	23/09/2015
4.	Nguyễn Việt H	Nam	21/04/2015	15222439	09/10/2015
5.	Phạm Quỳnh A	Nữ	02/01/2015	15400732	15/10/2015
6.	Nguyễn Văn H	Nam	06/02/2013	13100473	16/10/2015
7.	Đặng Anh Q	Nam	13/09/2014	15235560	08/10/2015
8.	Trần Khánh D	Nam	03/08/2014	15391653	19/10/2015
9.	Bùi Ngọc Th	Nữ	09/09/2013	14357804	21/10/2015
10.	Phạm Ngọc M	Nữ	11/08/2012	150039700	27/05/2016
11.	Chu Nguyên Kh	Nam	25/07/2015	15435940	10/11/2015
12.	Nguyễn Lê Huyền L	Nữ	07/06/2013	13312031	10/11/2015
13.	Nguyễn Đức Th	Nam	30/04/2015	15364644	11/11/2015
14.	Nguyễn Duy Ng	Nam	09/11/2012	15443962	11/11/2015
15.	Phạm Thùy D	Nữ	20/07/2013	130414042	02/06/2016
16.	Nguyễn Đức Anh M	Nam	21/04/2011	13371197	12/11/2015
17.	Lương Quang M	Nam	25/12/2012	15439668	13/11/2015
18.	Trần Nhật M	Nam	20/09/2015	15451631	17/11/2015
19.	Nguyễn Thảo M	Nữ	05/04/2015	15283253	16/11/2015
20.	Hoàng Đức H	Nam	18/05/2014	15352818	16/11/2015
21.	Trần Nhật L	Nam	15/06/2011	15425084	17/11/2015
22.	Trần Đức T	Nam	16/09/2013	14004859	18/11/2015

STT	Họ và tên	Giới	Ngày tháng năm sinh	Mã số bệnh án	Ngày vào viện
23.	Nguyễn Đăng Th	Nam	04/09/2014	15411531	19/11/2015
24.	Ngô Văn Tr	Nam	02/09/2014	15454462	19/11/2015
25.	Bùi Bảo N	Nam	22/06/2015	15236641	21/11/2015
26.	Nguyễn Nam Ph	Nam	12/08/2014	15451500	23/11/2015
27.	Nguyễn Bảo L	Nam	20/11/2014	15457049	23/11/2015
28.	Nguyễn Ngọc D	Nữ	06/05/2014	15422135	23/11/2015
29.	Nguyễn Trang A	Nữ	05/10/2015	15456016	24/11/2015
30.	Vũ Lam Q	Nữ	27/12/2013	14549849	24/11/2015
31.	Nguyễn Vinh Q	Nam	19/05/2014	14176459	26/11/2015
32.	Nguyễn Chí Th	Nam	07/03/2014	14114512	28/11/2015
33.	Phan Thái S	Nam	18/03/2015	15452448	30/11/2015
34.	Vũ Gia H	Nam	18/08/2015	15471697	04/12/2015
35.	Nguyễn Ngọc M	Nữ	22/12/2011	12304218	04/12/2015
36.	Hán Diệu A	Nữ	30/11/2014	15465265	04/12/2015
37.	Hoàng Hoa Tường A	Nữ	30/03/2015	15469190	04/12/2015
38.	Đình Thu H	Nữ	09/10/2014	15464159	07/12/2015
39.	Nguyễn Ngọc Bảo V	Nữ	18/07/2013	15435039	08/12/2015
40.	Lê Hoàng N	Nam	02/01/2014	15480814	08/12/2015
41.	Phạm Minh C	Nữ	06/09/2013	140130434	17/10/2016
42.	Bùi Tuấn T	Nam	16/08/2013	15484706	11/12/2015
43.	Nguyễn Hữu Ph	Nam	21/05/2015	15915930	13/12/2015
44.	Nguyễn Linh Ch	Nữ	02/07/2016	170255170	13/06/2017
45.	Nguyễn Hải Đ	Nam	17/10/2017	180038633	08/07/2018
46.	Dương Nguyễn Tú A	Nam	25/07/2017	180064318	29/08/2018
47.	Tạ Tuyết Nh	Nữ	30/07/2018	180400148	09/09/2018
48.	Phạm Quang M	Nam	11/07/2017	170585477	15/09/2018
49.	Lê Sỹ Q	Nam	01/10/2015	150454308	21/12/2015
50.	Nguyễn Vinh Anh T	Nam	21/07/2012	130035364	21/12/2015
51.	Phạm Ngọc Gia B	Nữ	21/04/2013	130275186	24/12/2015
52.	Lê Nguyễn Linh Ch	Nữ	18/11/2015	150461205	27/12/2015
53.	Trần Hữu B	Nam	15/05/2014	150500593	28/12/2015
54.	Trần Minh Tr	Nữ	08/12/2012	150501902	28/12/2015
55.	Vũ An H	Nữ	15/09/2015	150501832	28/12/2015
56.	Lại Minh Đ	Nam	09/12/2014	150359889	06/01/2016
57.	Phạm Yến Tr	Nữ	31/08/2017	180574163	24/09/2018
58.	Lê Thế S	Nam	04/05/2015	150272493	11/01/2016
59.	Bùi Cao H	Nam	14/08/2013	150476061	11/01/2016
60.	Nguyễn Hoài A	Nữ	17/05/2015	130394879	11/01/2016
61.	Nguyễn Hải L	Nam	22/10/2014	160005307	11/01/2016
62.	Phạm Khánh L	Nữ	07/01/2013	130007710	12/01/2016

STT	Họ và tên	Giới	Ngày tháng năm sinh	Mã số bệnh án	Ngày vào viện
63.	Nông Bảo Kh	Nam	28/01/2014	140100059	12/01/2016
64.	Lê Minh A	Nam	31/08/2015	150390822	12/01/2016
65.	Đặng Minh A	Nữ	26/11/2014	160011484	12/01/2016
66.	Nguyễn Thiên D	Nữ	21/03/2013	140393391	12/01/2016
67.	Lê Văn S	Nam	30/09/2015	150494401	13/01/2016
68.	Nguyễn Mạnh T	Nam	19/05/2015	160025286	14/01/2016
69.	Nguyễn Minh H	Nam	12/07/2014	169650055	18/01/2016
70.	Nguyễn Hải T	Nam	13/08/2013	165454524	22/01/2016
71.	Lê Bảo B	Nam	23/06/2014	160025969	22/01/2016
72.	Nguyễn Phương Nh	Nữ	09/11/2014	150462942	25/01/2016
73.	Ngô Thảo Ng	Nữ	16/01/2014	160032797	28/01/2016
74.	Nguyễn Mạnh Tr	Nam	13/11/2015	160032208	29/01/2016
75.	Trần Hoàng Q	Nam	20/12/2014	150040334	15/02/2016
76.	Nguyễn Tiên H	Nam	15/01/2012	150137134	15/02/2016
77.	Trần Bảo Ng	Nữ	29/03/2015	160038194	16/02/2016
78.	Nguyễn Duy T	Nam	21/10/2014	160061688	17/02/2016
79.	Phí Đình Anh Q	Nam	30/07/2015	160057542	17/02/2016
80.	Hoàng Yến Nh	Nữ	30/03/2015	160040787	18/02/2016
81.	Trịnh Quỳnh Ch	Nữ	16/07/2015	160056618	18/02/2016
82.	Nguyễn sỹ Bảo Ng	Nam	14/07/2015	160055292	19/02/2016
83.	Dương Minh Ph	Nam	21/03/2015	150119034	20/02/2016
84.	Nguyễn Duy Gia B	Nam	10/03/2014	140385428	21/02/2016
85.	Trần Thị Ngọc Tr	Nữ	11/08/2014	160054166	21/02/2016
86.	Đào Nguyễn Phương M	Nữ	28/12/2015	165971166	22/02/2016
87.	Trịnh Tùng L	Nam	02/09/2014	140346034	23/02/2016
88.	Đình Bằng V	Nam	20/01/2014	160069587	24/02/2016
89.	Bùi Đức L	Nam	25/08/2014	140340104	24/02/2016
90.	Phạm Hồng H	Nữ	11/06/2013	140224837	26/02/2016
91.	Nguyễn Anh Q	Nam	03/05/2015	150320665	28/02/2016
92.	Nguyễn Phan H	Nam	04/03/2015	150458724	28/02/2016
93.	Nguyễn Trần Ngọc D	Nam	21/01/2015	150095194	01/03/2016
94.	Trần Khánh l	Nữ	28/03/2014	150276212	01/03/2016
95.	Nguyễn Phương H	Nữ	15/06/2011	130314762	02/03/2016
96.	Trịnh Trâm A	Nữ	16/12/2014	150422915	03/03/2016
97.	Lê Phương Tuệ Ch	Nữ	04/11/2011	110082390	10/03/2016
98.	Phạm Anh Th	Nữ	29/06/2014	160044623	16/03/2016
99.	Đỗ Thanh Thanh Tr	Nữ	31/05/2012	130309071	16/03/2016
100.	Phạm Hà Bảo Ng	Nữ	10/01/2013	160094278	17/03/2016
101.	Nguyễn Tuấn K	Nam	23/10/2013	130418979	18/03/2016
102.	Lê Duy B	Nam	23/08/2013	160111964	18/03/2016

STT	Họ và tên	Giới	Ngày tháng năm sinh	Mã số bệnh án	Ngày vào viện
103.	Nguyễn Tùng A	Nam	12/02/2015	150467977	18/03/2016
104.	Trần Quỳnh Nh	Nữ	19/11/2015	160089737	18/03/2016
105.	Doãn Bảo A	Nữ	06/08/2015	160100987	19/03/2016
106.	Nguyễn Gia A	Nam	30/10/2015	169921451	20/03/2016
107.	Hà Gia H	Nam	20/03/2013	130095036	21/03/2016
108.	Nguyễn Thùy D	Nữ	16/01/2012	160112952	27/03/2016
109.	Tô Gia B	Nam	02/11/2014	150054103	27/03/2016
110.	Nghiêm Việt D	Nam	05/06/2015	160125193	28/03/2016
111.	Nguyễn Đỗ Thảo Ch	Nữ	02/06/2014	161061763	30/03/2016
112.	Nguyễn Thảo M	Nữ	19/12/2014	160146002	07/04/2016
113.	Lê Quốc C	Nam	30/11/2014	160149992	11/04/2016
114.	Bùi Vũ H	Nam	17/11/2013	160144775	11/04/2016
115.	Nông Thế M	Nam	01/05/2014	140174615	11/04/2016
116.	Nguyễn Dương Thiên A	Nam	22/01/2015	150151463	19/04/2016
117.	Lê Anh Th	Nữ	14/07/2014	160167821	19/04/2016
118.	Phạm Lâm A	Nữ	24/07/2013	160134832	19/04/2016
119.	Phan Quốc Tr	Nam	22/05/2015	161135191	21/04/2016
120.	Đoàn Huỳnh Bảo U	Nữ	11/09/2014	150099060	22/04/2016
121.	Mai Gia Kh	Nam	13/10/2011	110317349	15/05/2016
122.	Mai Anh Kh	Nam	10/08/2014	160212289	26/05/2016
123.	Phan Lê Ng	Nam	13/08/2015	160236552	08/06/2016
124.	Lê Diệu H	Nữ	06/09/2015	160241776	13/06/2016
125.	Đặng Hoàng D	Nam	22/02/2014	160216914	18/06/2016
126.	Phạm Đình H	Nam	30/10/2014	150004182	19/06/2016
127.	Lê Hùng A	Nam	14/01/2015	150499111	23/06/2016
128.	Hoàng Minh Đ	Nam	27/06/2014	150006509	23/06/2016
129.	Nguyễn Duy Minh Kh	Nam	13/03/2013	165248796	25/06/2016
130.	Vũ Đức Trung A	Nam	20/09/2013	160275564	26/06/2016
131.	Nguyễn Việt H	Nam	23/10/2011	110287906	01/07/2016
132.	Đình Mạnh T	Nam	04/08/2011	110327762	09/07/2016
133.	Phạm Gia Ngọc Kh	Nữ	14/05/2015	150211087	19/07/2016
134.	Vũ Thảo Nh	Nữ	04/12/2014	121412154	26/07/2016
135.	Nguyễn Lưu Minh Ch	Nữ	13/10/2013	160314793	29/07/2016
136.	Nguyễn Hà Bảo A	Nữ	24/05/2014	140197795	03/08/2016
137.	Nguyễn Thiện Tuấn T	Nam	30/01/2016	160392354	11/08/2016
138.	Đặng Bảo L	Nữ	08/12/2011	110011565	25/08/2016
139.	Dương Nhật H	Nữ	11/09/2014	160347060	31/08/2016
140.	Lương Thùy D	Nữ	21/09/2012	120004292	16/09/2016
141.	Nguyễn Trà M	Nữ	06/02/2013	160379870	16/09/2016
142.	Đào Huyền N	Nữ	15/06/2015	160008344	23/09/2016

STT	Họ và tên	Giới	Ngày tháng năm sinh	Mã số bệnh án	Ngày vào viện
143.	Nguyễn Minh Kh	Nam	07/06/2014	140234277	27/09/2016
144.	Phạm Trung D	Nam	21/12/2015	160363069	10/10/2016
145.	Nguyễn Sơn L	Nam	26/07/2016	160361257	22/10/2016
146.	Tạ Đăng T	Nam	26/06/2014	160005165	05/04/2017
147.	Phùng Thanh Ng	Nữ	22/07/2013	130335392	11/02/2018
148.	Nguyễn Hoàng U	Nữ	02/01/2015	180041941	18/02/2018
149.	Roãn Phương Th	Nữ	25/07/2014	180058628	27/03/2018
150.	Trần Minh Ph	Nam	02/08/2017	170324401	12/04/2018
151.	Ngân Bảo Ng	Nữ	06/06/2015	180213327	27/04/2018
152.	Nguyễn Thanh Th	Nữ	22/01/2018	180354620	06/05/2018
153.	Phạm Yến Nh	Nữ	29/09/2015	180182509	14/05/2018
154.	Trương Bảo H	Nữ	24/06/2014	186232042	14/05/2018
155.	Trần Bảo A	Nữ	28/09/2016	160524013	15/05/2018
156.	Vũ Nhật Q	Nam	31/05/2016	170295312	06/06/2018
157.	Trần Mai H	Nữ	13/02/2018	180108806	09/06/2018
158.	Nguyễn Huy Bảo A	Nam	16/10/2013	180298757	12/06/2018
159.	Nguyễn Thị Thùy D	Nữ	30/03/2017	180219407	13/06/2018
160.	Trần Bảo A	Nữ	09/11/2016	160457614	13/06/2018
161.	Trần Ngọc D	Nữ	10/02/2018	180328391	13/07/2018
162.	Trần Nhật Q	Nam	17/12/2015	180320765	14/07/2018
163.	Nguyễn Minh Kh	Nam	29/11/2017	180330809	15/07/2018
164.	Nguyễn Trúc Linh Ch	Nam	21/02/2018	180341126	20/07/2018
165.	Nguyễn Minh Q	Nam	04/10/2017	170543790	20/07/2018
166.	Nguyễn Đức M	Nam	29/06/2016	160267154	25/07/2018
167.	Ngô Quang H	Nam	29/06/2018	180388762	15/08/2018
168.	Nguyễn Mai Ph	Nữ	25/04/2018	180325754	28/08/2018
169.	Nguyễn Minh Kh	Nam	10/04/2018	180340052	01/09/2018
170.	Nguyễn Anh V	Nam	20/09/2017	180432798	02/09/2018
171.	Mạc Vĩnh Kh	Nam	01/10/2017	180358775	03/09/2018
172.	Bùi Thế V	Nam	20/10/2013	180400771	08/09/2018
173.	Nguyễn Phú C	Nam	10/04/2015	160225770	09/09/2018
174.	Lê Minh H	Nam	27/06/2018	180237496	10/09/2018
175.	Lê Phan G	Nam	04/08/2018	180553009	14/09/2018
176.	Nguyễn Trần Trung H	Nam	04/05/2016	160251011	14/09/2018
177.	Vũ Đức M	Nam	02/07/2018	188855222	18/09/2018
178.	Đinh Ngọc K	Nam	02/10/2017	180238720	19/09/2018
179.	Nguyễn Lan Ch	Nữ	17/12/2014	180574640	22/09/2018
180.	Nguyễn Thị Ngọc H	Nữ	04/09/2017	189631212	25/09/2018
181.	Đặng Khánh H	Nữ	27/02/2017	170091500	29/09/2018
182.	Trần Thái Thùy D	Nữ	13/07/2018	180593677	02/10/2018

STT	Họ và tên	Giới	Ngày tháng năm sinh	Mã số bệnh án	Ngày vào viện
183.	Nguyễn Hoàng Khánh L	Nữ	18/02/2018	180275895	02/10/2018
184.	Mai Chấn T	Nam	07/02/2016	180288699	04/10/2018
185.	Nguyễn Văn A	Nam	07/02/2015	160172574	07/10/2018
186.	Cù Thị Thanh Tr	Nữ	13/04/2018	180465436	08/10/2018
187.	Vũ Minh Ng	Nam	02/07/2015	180503171	09/10/2018
188.	Đào Tùng L	Nam	28/10/2013	150074573	11/10/2018
189.	Trần Bảo N	Nam	17/11/2017	180573389	15/10/2018
190.	Ngô Anh T	Nam	05/09/2018	180624382	21/10/2018
191.	Võ Hoàng Lê V	Nữ	21/12/2015	180485121	21/10/2018
192.	Vũ Đức A	Nam	19/07/2017	170408256	24/10/2018
193.	Nguyễn Khánh Ch	Nữ	27/07/2018	180529281	26/10/2018
194.	Nguyễn Minh Tr	Nam	20/02/2018	180505698	30/10/2018
195.	Nguyễn Việt D	Nam	22/07/2018	180502818	01/11/2018
196.	Ngô Nhật H	Nam	20/09/2016	180488039	10/11/2018
197.	Đình Tiến D	Nam	17/06/2018	180651172	11/11/2018
198.	Nguyễn Nhật Kh	Nam	15/10/2018	180634103	07/12/2018
199.	Nguyễn Thảo Nh	Nữ	15/10/2018	156562224	07/12/2018
200.	Nguyễn Minh H	Nam	16/09/2018	180501639	09/12/2018
201.	Nguyễn Khả V	Nữ	23/03/2017	170231764	20/12/2018
202.	Đỗ Việt Kh	Nam	28/09/2018	180487186	21/12/2018
203.	Hồ Minh Đ	Nam	20/09/2018	180498240	23/12/2018
204.	Nguyễn Quý Đ	Nam	27/09/2017	180499177	08/10/2018
205.	Nguyễn Ngọc D	Nữ	12/10/2016	180368202	09/10/2018
206.	Vũ Quốc Đ	Nam	04/11/2016	180527384	23/10/2018
207.	Nguyễn Ngọc Bảo A	Nam	10/02/2018	180563570	01/11/2018
208.	Nguyễn Khắc Đ	Nam	14/05/2018	180473657	08/11/2018
209.	Lê Khánh D	Nam	31/12/2017	180165949	05/12/2018
210.	Vương Gia B	Nam	13/08/2018	180544277	18/12/2018

Xác nhận của
Bệnh viện Nhi Trung ương
(Đã xác nhận)

Hà Nội, ngày 10/02/2022
Nghiên cứu sinh

Nguyễn Đăng Quyết
(Đã ký)

