

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LÊ THANH DUYÊN

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, TÍNH NHẠY CẢM KHÁNG SINH
VÀ PHÂN BỐ TÝP HUYẾT THANH CỦA STREPTOCOCCUS
PNEUMONIAE VÀ HAEMOPHILUS INFLUENZAE TRONG
VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG TRẺ EM TẠI HẢI DƯƠNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

----***----

LÊ THANH DUYÊN

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, TÍNH NHẠY CẢM KHÁNG SINH
VÀ PHÂN BỐ TÝP HUYẾT THANH CỦA STREPTOCOCCUS
PNEUMONIAE VÀ HAEMOPHILUS INFLUENZAE TRONG
VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG TRẺ EM TẠI HẢI DƯƠNG**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

BỘ MÔN NHI

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC

PGS.TS. Nguyễn Tiến Dũng

HÀ NỘI - 2021

LỜI CẢM ƠN

Nhân dịp Luận án này được hoàn thành, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc và gửi lời cảm ơn chân thành tới quý Thầy, Cô, gia đình, bạn bè, đồng nghiệp và tập thể cơ quan, những người đã luôn sát cánh cùng tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án:

Tôi xin trân trọng cảm ơn:

Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học, Bộ môn Nhi Trường đại học Y Hà Nội.

Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương; Lãnh đạo và tập thể cán bộ nhân viên Trung tâm Hô hấp, Khoa Miễn dịch-Dị ứng-Khớp, Khoa Hồi sức tích cực- Bệnh viện Nhi Trung ương.

Ban Giám đốc Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương; Lãnh đạo và tập thể cán bộ nhân viên khoa Vi khuẩn Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Hải Dương; Lãnh đạo và tập thể cán bộ nhân viên khoa Hô hấp, Khoa Hồi sức cấp cứu - Bệnh viện Nhi Hải Dương.

Đảng ủy, Ban Giám đốc, Lãnh đạo các Trung tâm, Khoa, Phòng cùng tập thể đồng nghiệp công tác tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Hải Dương.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được gửi lời cảm ơn tới Thầy:

PGS.TS. Nguyễn Tiến Dũng, Nguyên Trưởng khoa Nhi – Bệnh viện Bạch Mai, người Thầy đã truyền thụ kiến thức, tận tình giúp đỡ và trực tiếp hướng dẫn để tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc và gửi lời cảm ơn tới Cô:

PGS.TS. Phan Lê Thanh Hương, Nguyên Trưởng phòng Vi khuẩn Hô hấp, khoa Vi khuẩn Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương đã tận tình giúp đỡ, có nhiều ý kiến đóng góp quý báu và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới các Thầy, Cô trong quá trình học tập đã tận tình giảng dạy, truyền đạt y thuật và y đức. Các Thầy, Cô trong các Hội đồng chấm đề cương nghiên cứu sinh, Hội đồng đánh giá luận án cấp cơ sở, Hội đồng đánh giá luận án cấp trường hôm nay, Các Thầy, Cô phản biện độc lập đã tận tình đóng góp những ý kiến quý báu để tôi sửa chữa, bổ sung, giúp cho luận án được hoàn thiện hơn.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành tới những bệnh nhân và gia đình bệnh nhân đã tin tưởng chúng tôi trong quá trình khám, chẩn đoán và điều trị.

Cuối cùng, tôi xin cảm ơn gia đình, đây là nguồn động viên lớn nhất cả về tinh thần và vật chất giúp tôi vượt qua mọi khó khăn trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Một lần nữa, tôi xin được trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, ngày 10 tháng 5 năm 2021

Lê Thanh Duyên

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Lê Thanh Duyên, nghiên cứu sinh khóa 32 trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Nguyễn Tiến Dũng.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Tôi xin cam đoan các số liệu được sử dụng trong luận án này là trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật với những cam kết này.

Hà Nội, ngày 10 tháng 05 năm 2021

Tác giả

Lê Thanh Duyên

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ADN	Acid Deoxyribonucleic
CDC	Centers for Disease Control and Prevention: Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh (Hoa Kỳ)
CFU	Colony Forming Unit: Đơn vị khuẩn lạc
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CRP	C-reactive protein: Protein C phản ứng
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> týp b
MIC	Minimum Inhibitory Concentration: Nồng độ ức chế tối thiểu
PCR	Polymerase Chain Reaction: Phản ứng khuếch đại chuỗi
PCV	Conjugate Pneumococcal Vaccine: Vaccinee cộng hợp phế cầu
RSV	Respiratory syncytial virus: Virus hợp bào hô hấp
UNICEF	United Nations Children's Fund: Quỹ Nhi đồng Liên Hiệp Quốc
VPCĐ	Viêm phổi cộng đồng
WHO	World Health Organization: Tổ chức Y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Dịch tễ học, nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh, các yếu tố nguy cơ viêm phổi cộng đồng trẻ em.....	3
1.1.1. Định nghĩa viêm phổi cộng đồng.....	3
1.1.2. Dịch tễ học	3
1.1.3. Nguyên nhân	5
1.1.4. Cơ chế bệnh sinh.....	7
1.1.5. Các yếu tố nguy cơ viêm phổi	8
1.2. Đặc điểm lâm sàng viêm phổi cộng đồng trẻ em.....	9
1.2.1. Biểu hiện lâm sàng của viêm phổi cộng đồng	9
1.3. Đặc điểm cận lâm sàng viêm phổi cộng đồng trẻ em	12
1.3.1. Các xét nghiệm phản ứng viêm không đặc hiệu	12
1.3.2. Chiếu chụp xác định viêm phổi	13
1.3.3. Các kỹ thuật cận lâm sàng tìm nguyên nhân viêm phổi	15
1.4. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi cộng đồng do <i>S.pneumoniae</i> và <i>H.influenzae</i>	19
1.4.1. Viêm phổi do <i>S.pneumoniae</i>	19
1.4.2. Viêm phổi do <i>H.influenzae</i>	22
1.5. Phân bố týp huyết thanh và đặc điểm kháng kháng sinh của <i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i> và <i>Haemophilus influenzae</i> gây viêm phổi	24
1.5.1. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	24
1.5.2. <i>Haemophilus influenzae</i>	33
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.1. Đối tượng nghiên cứu	41
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu	41
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	42
2.2. Thời gian nghiên cứu	43
2.3. Địa điểm nghiên cứu	43
2.4. Phương pháp nghiên cứu.....	43

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu.....	43
2.4.2. Cỡ mẫu trong nghiên cứu.....	43
2.5. Nội dung và các bước tiến hành nghiên cứu.....	44
2.5.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ mắc viêm phổi cộng đồng do <i>S.pneumoniae</i> và <i>H.influenzae</i>	44
2.5.2. Xác định tính nhạy cảm kháng sinh, phân bố týp huyết thanh của <i>S.pneumoniae</i> và <i>H.influenzae</i> phân lập được ở trẻ em viêm phổi... ..	47
2.6. Xử lý số liệu	61
2.7. Đạo đức trong nghiên cứu.....	61
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	63
3.1. Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi cộng đồng trẻ em do <i>S.pneumoniae</i> và <i>H.influenzae</i>	63
3.1.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng	63
3.1.2. Đặc điểm tiền sử bệnh, các bệnh kèm theo.....	66
3.1.3. Chế độ chăm sóc, nuôi dưỡng của trẻ.....	67
3.1.4. Sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện	67
3.1.5. Thời gian mắc bệnh trước khi vào viện	68
3.1.6. Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi cộng đồng	69
3.1.7. Phân loại nặng nhẹ của viêm phổi	70
3.2. Đặc điểm cận lâm sàng của viêm phổi.....	70
3.2.1. Kết quả xét nghiệm huyết học, sinh hóa	70
3.2.2. Kết quả chụp X-quang	71
3.3. Tính nhạy cảm kháng sinh và phân bố týp huyết thanh của <i>S.pneumoniae</i> và <i>H.influenzae</i> phân lập được ở trẻ em viêm phổi	71
3.3.1. Tính nhạy cảm kháng sinh của <i>S.pneumoniae</i> và <i>H.influenzae</i>	71
3.3.2. Phân bố týp huyết thanh của <i>S.pneumoniae</i> và <i>H.influenzae</i>	87
Chương 4: BÀN LUẬN.....	94
4.1. Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi cộng đồng do <i>S.pneumoniae</i> và viêm phổi do <i>H.influenzae</i> ở bệnh nhân em	94
4.1.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng	94

4.1.2. Đặc điểm tiền sử bệnh, bệnh nền, nuôi dưỡng và sử dụng kháng sinh trước khi vào viện.....	100
4.1.3. Thời gian mắc bệnh trước khi vào viện	103
4.1.4. Triệu chứng lâm sàng của viêm phổi cộng đồng do <i>S.pneumoniae</i> và viêm phổi do <i>H.influenzae</i>	104
4.1.5. So sánh mức độ nặng nhẹ của viêm phổi do <i>S.pneumoniae</i> và viêm phổi do <i>H.influenzae</i>	110
4.2. Đặc điểm cận lâm sàng của viêm phổi cộng đồng do <i>S.pneumoniae</i> và viêm phổi do <i>H.influenzae</i>	111
4.2.1. Kết quả xét nghiệm huyết học, sinh hóa	111
4.2.2. So sánh hình ảnh X-quang viêm phổi cộng đồng do <i>S.pneumoniae</i> và viêm phổi do <i>H.influenzae</i>	112
4.3. Tính nhạy cảm kháng sinh của <i>H.influenzae</i> và <i>S.pneumoniae</i> gây viêm phổi cộng đồng trẻ em.....	113
4.3.1. Tính nhạy cảm kháng sinh của <i>S.pneumoniae</i>	113
4.3.2. Tính nhạy cảm kháng sinh của <i>H.influenzae</i>	118
4.4. Phân bố týp huyết thanh của <i>S.pneumoniae</i> và <i>H.influenzae</i>	123
4.4.1. Phân bố týp huyết thanh của <i>S.pneumoniae</i>	124
4.4.2. Phân bố týp huyết thanh của <i>H.influenzae</i>	127
4.4.3. Đặc điểm mối liên quan giữa tiêm chủng với viêm phổi do <i>H.influenzae</i> và phân bố týp huyết thanh.....	128
4.4.4. Đặc điểm mối liên quan giữa phân bố týp huyết thanh và sự đề kháng kháng sinh	130
KẾT LUẬN	132
KIẾN NGHỊ.....	133
NHỮNG CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1.	Nguyên nhân thường gặp gây viêm phổi cộng đồng theo tuổi	6
Bảng 1.2.	Biểu hiện lâm sàng của viêm phổi theo một số nguyên nhân	20
Bảng 1.3.	Phân loại týp huyết thanh của phế cầu	25
Bảng 2.1.	Tiêu chuẩn diễn giải kết quả MIC của <i>S.pneumoniae</i>	54
Bảng 2.2.	Tiêu chuẩn diễn giải kết quả MIC của <i>H.influenzae</i>	55
Bảng 3.1.	Phân bố theo tuổi	63
Bảng 3.2.	Phân bố theo giới	64
Bảng 3.3.	Tỉ lệ nhập viện theo vùng miền	65
Bảng 3.4.	Phân bố tỉ lệ nguyên nhân vi khuẩn gây viêm phổi	65
Bảng 3.5.	Đặc điểm tiền sử, các bệnh kèm theo của trẻ viêm phổi	66
Bảng 3.6.	Đặc điểm chế độ dinh dưỡng của trẻ	67
Bảng 3.7.	Tỉ lệ dùng kháng sinh trước khi nhập viện	67
Bảng 3.8.	Thời gian mắc bệnh trước khi vào viện	68
Bảng 3.9.	Đặc điểm lâm sàng viêm phổi do <i>S.pneumoniae</i> và viêm phổi do <i>H.influenzae</i>	69
Bảng 3.10.	Phân loại mức độ nặng của viêm phổi do <i>S.pneumoniae</i> và viêm phổi do <i>H.influenzae</i>	70
Bảng 3.11.	Các xét nghiệm đánh giá tình trạng viêm	70
Bảng 3.12.	Hình ảnh X-quang của viêm phổi cộng đồng do <i>S.pneumoniae</i> và viêm phổi do <i>H.influenzae</i>	71
Bảng 3.13.	Tính nhạy cảm kháng sinh của <i>S.pneumoniae</i>	72
Bảng 3.14.	Tính nhạy cảm kháng sinh của <i>H.influenzae</i>	80
Bảng 3.15.	Phân bố týp huyết thanh của <i>S.pneumoniae</i>	88
Bảng 3.16.	Phân bố týp huyết thanh của <i>H.influenzae</i>	89
Bảng 3.17.	Tỉ lệ bệnh nhân được tiêm <i>H.influenzae</i>	89
Bảng 3.18.	Liên quan giữa tiêm phòng Hib và viêm phổi do <i>H.influenzae</i>	90
Bảng 3.19.	Tỉ lệ kháng kháng sinh của <i>S.pneumoniae</i> theo týp huyết thanh	91
Bảng 3.20.	Tỉ lệ kháng kháng sinh của <i>S.pneumoniae</i> theo nhóm týp huyết thanh ..	92
Bảng 3.21.	Tỉ lệ kháng kháng sinh của <i>H.influenzae</i> theo týp huyết thanh	93
Bảng 4.1.	Tỉ lệ bao phủ của vaccine phòng phế cầu	126

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Số trẻ em dưới 5 tuổi chết vì các bệnh nhiễm trùng theo UNICEF ...	4
Biểu đồ 3.1.	Tỉ lệ vào viện theo tháng	64
Biểu đồ 3.2.	Phân bố MIC của Penicillin	73
Biểu đồ 3.3.	Phân bố MIC của Amoxicillin.....	73
Biểu đồ 3.4.	Phân bố MIC của Amoxicillin - Clavulanic	74
Biểu đồ 3.5.	Phân bố MIC của Cefotaxime	74
Biểu đồ 3.6.	Phân bố MIC của Ceftriaxone	75
Biểu đồ 3.7.	Phân bố MIC của Cefuroxime.....	75
Biểu đồ 3.8.	Phân bố MIC của Cefaclor.....	76
Biểu đồ 3.9.	Phân bố MIC của Cefpodoxime.....	76
Biểu đồ 3.10.	Phân bố MIC của Imipenemi	77
Biểu đồ 3.11.	Phân bố MIC của Vancomycin	77
Biểu đồ 3.12.	Phân bố MIC của Erthromycin.....	78
Biểu đồ 3.13.	Phân bố MIC của Clarithromycin	78
Biểu đồ 3.14.	Phân bố MIC của Azithromycin.....	79
Biểu đồ 3.15.	Phân bố MIC của Co-Trimoxazole	79
Biểu đồ 3.16.	Phân bố MIC của Chloramphenicol.....	80
Biểu đồ 3.17.	Phân bố MIC của Ampicillin	81
Biểu đồ 3.18.	Phân bố MIC của Ampicillin–Sulbactam.....	82
Biểu đồ 3.19.	Phân bố MIC của Amoxicillin–Clavulanic.....	82
Biểu đồ 3.20.	Phân bố MIC của Cefotaxime	83
Biểu đồ 3.21.	Phân bố MIC của Cefuroxime	83
Biểu đồ 3.22.	Phân bố MIC của Cefaclor.....	84
Biểu đồ 3.23.	Phân bố MIC của Cefixime	84
Biểu đồ 3.24.	Phân bố MIC của Imipenem.....	85
Biểu đồ 3.25.	Phân bố MIC của Clarithromycin	85
Biểu đồ 3.26.	Phân bố MIC của Azithromycin.....	86
Biểu đồ 3.27.	Phân bố MIC của Co-Trimoxazol	86
Biểu đồ 3.28.	Phân bố MIC của Chloramphenicol.....	87

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Hình ảnh X-quang của viêm phổi do <i>S.pneumoniae</i>	22
Hình 2.1.	Tăm bông vô trùng.....	47
Hình 2.2.	Phương pháp lấy dịch tị hầu	47
Hình 2.3.	Sơ đồ cây đếm dịch tị hầu.....	49
Hình 2.4.	Khuẩn lạc của <i>H.influenzae</i> trên thạch socola.....	50
Hình 2.5.	Khuẩn lạc của <i>S.pneumoniae</i> trên thạch máu	51
Hình 2.6.	Thử nghiệm Optochin.....	51
Hình 2.7.	Cấu tạo thanh E-test	52
Hình 2.8.	MIC của Cefpodoxime và Ceftriaxone với phế cầu	54
Hình 2.9.	PCR đa môi xác định tít huyết thanh của <i>S.pneumoniae</i>	57
Hình 2.10.	Kết quả xác định tít huyết thanh phế cầu.....	58

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi cộng đồng là viêm phổi do trẻ mắc phải ngoài cộng đồng trước khi đến bệnh viện^{1,2}. Trên toàn thế giới, theo thống kê của UNICEF năm 2018 có 802.000 trẻ em dưới 5 tuổi chết vì viêm phổi³. Tại Việt Nam viêm phổi chiếm khoảng 30-34% số trường hợp khám và điều trị tại bệnh viện⁴, mỗi ngày có tới 11 trẻ em dưới 5 tuổi chết vì viêm phổi và viêm phổi là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu đối với trẻ em ở Việt Nam⁵.

Biểu hiện lâm sàng thường gặp của viêm phổi là ho, sốt, thở nhanh, rút lõm lồng ngực, trường hợp nặng trẻ tím tái, ngừng thở, khám phổi có thể gặp các triệu chứng ran ẩm, hội chứng ba giảm, đông đặc,... Tuy nhiên đặc điểm lâm sàng phụ thuộc vào các giai đoạn viêm phổi khác nhau, phụ thuộc vào tuổi của bệnh nhân và tác nhân gây viêm phổi^{2,6}. Chẩn đoán viêm phổi dựa vào triệu chứng lâm sàng thường không đặc hiệu, nhưng rất quan trọng giúp cho chẩn đoán sớm ở cộng đồng giúp phân loại bệnh nhân để sử dụng kháng sinh tại nhà hoặc chuyển tới bệnh viện điều trị².

Viêm phổi thường do các nguyên nhân chính là vi khuẩn, virus và kí sinh trùng. Đối với vi khuẩn thì *S.pneumoniae* và *H.influenzae* là hai nguyên nhân hàng đầu gây viêm phổi^{6,7,8}. *S.pneumoniae* có trên 90 týp huyết thanh^{9,10}. Các týp 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F và 23F là các týp thường gặp gây bệnh¹¹. *H.influenzae* gồm loại có vỏ và không vỏ, loại có vỏ gồm 6 týp huyết thanh là a,b,c,d,e,f, trong đó *H.influenzae* týp b là týp gây bệnh nguy hiểm nhất¹². Từ khi có vắc xin phòng bệnh các týp huyết thanh gây bệnh cũng thay đổi như tăng tỉ lệ týp huyết thanh 19A trong phế cầu^{11,13} *H.influenzae* xuất hiện nhiều hơn các chủng không phải týp b và *H.influenzae* không vỏ^{14, 15,16}. Xác định đặc điểm

phân bố týp huyết thanh có vai trò rất quan trọng, làm cơ sở cho chương trình tiêm chủng và sản xuất vaccine.

S.pneumoniae và *H.influenzae* gây Viêm phổi cộng đồng và một số vi khuẩn khác ngày càng trở lên kháng kháng sinh. Vi khuẩn kháng thuốc làm tăng chi phí cho y tế, là gánh nặng cho gia đình và xã hội. Đặc biệt việc sử dụng kháng sinh tràn lan ở cộng đồng như hiện nay đang là vấn đề nhức nhối không chỉ của riêng ngành y tế mà là của toàn xã hội. Vi khuẩn kháng thuốc làm tăng chi phí cho y tế, là gánh nặng cho gia đình và cộng đồng. Tính kháng kháng sinh của vi khuẩn thay đổi theo thời gian, đặc điểm địa lý ở các vùng miền khác nhau, các vi khuẩn luôn luôn biến đổi để đề kháng với kháng sinh. Do đó việc tìm hiểu đặc điểm kháng kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi giúp cho nhân viên y tế lựa chọn được kháng sinh điều trị thích hợp, hiệu quả.

Tại Hải Dương chưa có nghiên cứu nào về lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi cộng đồng do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* cũng như đặc điểm phân bố týp huyết thanh và tính đề kháng với kháng sinh của hai vi khuẩn này trong viêm phổi cộng đồng trẻ em. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này với hai mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi cộng đồng do S.pneumoniae và H.influenzae ở trẻ em từ 1 tháng đến <5 tuổi tại Hải Dương.*
2. *Xác định tính nhạy cảm kháng sinh, phân bố týp huyết thanh của S.pneumoniae và H.influenzae phân lập được ở trẻ em viêm phổi.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học, nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh, các yếu tố nguy cơ viêm phổi cộng đồng trẻ em

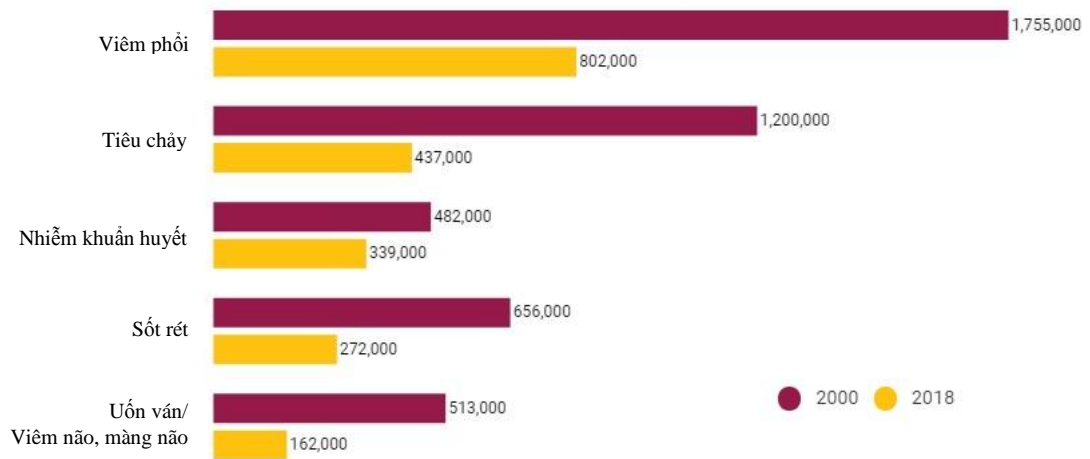
1.1.1. Định nghĩa viêm phổi cộng đồng

Viêm phổi là bệnh nhiễm trùng đường hô hấp dưới cấp tính gây viêm và tổn thương trên nhu mô phổi^{1,6}. Phổi bình thường gồm nhiều các túi khí nhỏ hay còn gọi là phế nang, khi trẻ thở các phế nang chứa đầy khí, trong phổi viêm các phế nang sẽ chứa đầy dịch do đó làm giảm trao đổi khí giữa cơ thể và môi trường dẫn đến thiếu cung cấp oxy cho cơ thể, khi đó bệnh nhân sẽ có các biểu hiện lâm sàng như khó thở, thở nhanh, co kéo cơ hô hấp,...⁸.

Tùy thuộc vào nơi bị nhiễm mầm bệnh gây viêm phổi, các tác giả phân ra làm hai loại là viêm phổi cộng đồng (VPCĐ) và viêm phổi bệnh viện¹. Viêm phổi cộng đồng là viêm phổi do trẻ mắc phải ngoài cộng đồng trước khi đến bệnh viện^{1,2}.

1.1.2. Dịch tễ học

Viêm phổi là nguyên nhân gây tử vong ở trẻ em lớn nhất trên toàn thế giới, mặc dù tỉ lệ tử vong đã giảm nhiều trong những năm gần đây nhưng hàng năm có khoảng 800.000 trẻ em chết vì viêm phổi, tương đương 2.200 trường hợp tử vong mỗi ngày và cứ 39 giây có một trẻ chết vì viêm phổi. Trên toàn cầu hàng năm có khoảng 1.400 trường hợp viêm phổi trong tổng số 100.000 trẻ em, tỉ lệ mắc cao nhất ở Nam Á (2.500/100.000), Tây và Trung Phi (1.620/100.000)³.



Biểu đồ 1.1. Số trẻ em dưới 5 tuổi chết vì các bệnh nhiễm trùng theo UNICEF³

Ở các quốc gia phát triển, tỉ lệ mắc viêm phổi hàng năm là 3-4/100 trẻ dưới 5 tuổi. Tại Hoa Kỳ tỉ lệ mắc viêm phổi là 74-92/1000 trẻ dưới 2 tuổi, 35-52/1000 trẻ từ 3-6 tuổi, năm 2006 ghi nhận có 525 trẻ dưới 15 tuổi chết do viêm phổi và các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới⁷. Nghiên cứu tại Na Uy từ 2003-2005 cho thấy tỉ lệ mắc viêm phổi là 14,7 trẻ dưới 16 tuổi trên 10.000 người dân, trẻ từ 0-5 tuổi là 32,8 và 42,1 ở trẻ từ 0-2 tuổi. Tại Anh nghiên cứu tại 13 bệnh viện năm 2001 cho tỉ lệ trẻ mắc viêm phổi là 14,4 trẻ dưới 16 tuổi trên 10000 người dân, 38,8 trẻ ở lứa tuổi nhỏ hơn 5. Tại Đức tỉ lệ là 30/10000 ở trẻ dưới 16 tuổi, 65,8 ở trẻ dưới 5 tuổi và 111,3 ở trẻ dưới 1 tuổi².

Tại Việt nam theo thống kê của chương trình phòng chống nhiễm khuẩn hô hấp cấp thì trung bình mỗi năm một đứa trẻ có thể mắc nhiễm khuẩn hô hấp từ 3 đến 5 lần, trong đó 1 đến 2 lần viêm phổi, số trẻ khám và điều trị viêm phổi ở các bệnh viện chiếm khoảng 30-34% trường hợp, tỉ lệ tử vong do viêm phổi đứng hàng đầu trong các bệnh hô hấp (75%) cũng như so với tử vong chung (30-35%)⁴. Kỷ niệm Ngày Thế giới phòng chống viêm phổi lần thứ tư diễn ra hàng năm, ngày 12/11/2012, Quỹ nhi đồng Liên hợp quốc (UNICEF) tại Việt Nam cho biết, ở Việt Nam mỗi ngày có tới 11 trẻ em dưới 5 tuổi chết vì viêm phổi và viêm phổi là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu đối với trẻ em ở Việt Nam⁵.

1.1.3. Nguyên nhân

Viêm phổi cộng đồng do nhiều nguyên nhân gây ra. Có các nhóm nguyên nhân chính là do vi khuẩn, virus và kí sinh trùng. Ngoài ra còn có các nguyên nhân khác không nhiễm trùng như viêm phổi do hít (thức ăn, dịch dạ dày, các dị vật hóa chất, dung dịch dầu,...)⁶.

Nhiều nghiên cứu trên trẻ em viêm phổi trong các thập niên 60 và 70 của thế kỷ XX ở Bắc Mỹ và Châu Âu đã nhấn mạnh tầm quan trọng của nhiễm trùng các virus đường hô hấp (RSV, cúm, á cúm, adenovirus) ở trẻ em lứa tuổi tiền học đường; *Mycoplasma pneumoniae* lứa tuổi đi học và *Chlamydia tracomatis* trên trẻ từ 2 tuần đến 4 tháng tuổi. Các nghiên cứu xác nhận các nguyên nhân trên gây viêm phổi trẻ em mặc dù trong một số trường hợp không rõ ràng. Gần đây *C.pneumoniae* đã được tìm thấy trên các trẻ mắc viêm phổi lứa tuổi học đường. Tương tự Cytomegalo virus, *Ureaplasma urealyticum*, *Pneumocystis carinii* và rhinoviruses cũng là nguyên nhân viêm phổi. Tuy vậy cũng có sự tranh luận về nguyên nhân gây bệnh được xác định bị nhiễu bởi các nhiễm trùng đường hô hấp không triệu chứng¹⁷.

Virus hợp bào hô hấp nhìn chung được chấp nhận là nguyên nhân thường gặp nhất trong viêm phổi do virus trẻ em đặc biệt là trẻ em dưới 3 tuổi tiếp đến là các tác nhân virus khác như: cúm, á cúm, adenovirus, rhinoviruses, hMPV, coronaviruses,...^{6,7,8,18}. Đối với vi khuẩn thì *S.pneumoniae* và *H.influenzae* là nguyên nhân dẫn đầu gây viêm phổi từ giai đoạn sơ sinh. *H.influenzae* týp b (Hib) là nguyên nhân quan trọng gây viêm phổi ở Mỹ cho đến khi có vaccine vào tháng 10 năm 1990. Ở những vùng có tỉ lệ tiêm chủng cao *H.influenzae* xuất hiện ít phổ biến hơn. Liên cầu nhóm B, *S.aureus* và một số trực khuẩn gram âm đường ruột là nguyên nhân thường gặp trong viêm phổi sơ sinh. Liên cầu nhóm A có thể là nguyên nhân viêm phổi trẻ em phối hợp cùng với virus đặc biệt trong sởi, thủy đậu và cúm. *S.aureus* và trực khuẩn gram âm đường ruột là nguyên nhân gây bệnh ở những trẻ có bệnh ác tính và những trẻ có tổn thương hệ thống miễn dịch. Vi khuẩn kỵ khí thường là nguyên

nhân viêm phổi hít và áp-xe phổi. Ngoài ra còn có các nguyên nhân khác bao gồm: *Legionella pneumophila*, *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Bartonella buseckii*, *Bacillus anthracis*, *Salmonella typhi*, *Francisella tularensis*, *Leptospira*,...¹⁸. Dưới đây là tổng hợp nguyên nhân gây VPCĐ trẻ em và nguyên nhân gây bệnh thường gặp theo tuổi.

Bảng 1.1. Nguyên nhân thường gặp gây viêm phổi cộng đồng theo tuổi⁶

Nhóm tuổi	Nguyên nhân (theo thứ tự thường gặp)
Sơ sinh (<3 tuần)	Streptococcus nhóm B
	<i>Escherichia coli</i>
	Trực khuẩn gram âm <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
3 tuần -3 tháng	RSV
	Các virus đường hô hấp khác (Parainfluenza viruses, Influenza viruses, Adenovirus)
	<i>S.pneumoniae</i>
	<i>H.influenzae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>
4 tháng -4 tuổi	RSV
	Các virus đường hô hấp khác (parainfluenza viruses, influenza viruses, adenovirus)
	<i>S.pneumoniae</i>
	<i>H.influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	Streptococcus nhóm A
≥5 tuổi	<i>M.pneumoniae</i>
	<i>S.pneumoniae</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>H.influenzae</i>
	Influenza viruses
	Adenovirus
	Các virus đường hô hấp khác <i>Legionella pneumophila</i>

1.1.4. Cơ chế bệnh sinh

1.1.4.1. Viêm phổi do virus

Sau khi đường hô hấp trên nhiễm virus, virus phát triển và xâm nhập tới các phân sâu hơn thuộc về đường hô hấp dưới theo cây phế quản. Các tế bào biểu mô nhiễm virus sẽ bị mất các lông chuyển, bị bong ra dẫn đến sự ứ đọng đờm và các mảnh chết của tế bào. Virus sẽ xâm lấn tới phần cuối của đường thở đó là các phế nang làm mất cấu trúc bình thường của tế bào lót trong lòng phế nang, mất sự sản xuất surfactant và dẫn đến phù phổi.

Đáp ứng của cơ thể với phản ứng viêm tại các vị trí nhiễm bệnh, bạch cầu đơn nhân xâm nhập vào tổ chức kẽ dưới niêm mạc. Hậu quả làm hẹp các đường dẫn khí, làm hạn chế và mất sự trao đổi khí ở các phế nang. Hiện tượng tắc nghẽn đường thở ra làm gia tăng các bẫy khí, cuối cùng là xẹp phổi. Mất cân bằng giữa thông khí và tưới máu làm tăng mức độ thiếu oxy của tổ chức. Virus gây bệnh đường hô hấp sẽ làm gia tăng bội nhiễm thứ phát do vi khuẩn, bởi nó làm mất cơ chế bảo vệ tự nhiên của vật chủ^{6,18}.

1.1.4.2. Viêm phổi do vi khuẩn

Bình thường phổi được bảo vệ bởi nhiều cơ chế khác như: lọc khí ở lỗ mũi ngoài, nắp thanh môn ngăn cản sự hít dịch có nhiễm mầm bệnh, phản xạ ho tổng đờm và vi khuẩn bị đẩy ra ngoài bằng các tế bào lông chuyển, hoạt động của đại thực bào, bất hoạt vi khuẩn bằng miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu,... Phần lớn viêm phổi do vi khuẩn là do hít các tác nhân gây bệnh khu trú ở vùng mũi hầu.

Yếu tố làm trầm trọng mức độ của bệnh liên quan đến độc lực của vi khuẩn, có miễn dịch với vi khuẩn hay không, có mắc đồng thời tác nhân gây bệnh do virus hay không. Khi vi khuẩn xâm nhập vào nhu mô phổi, quá trình bệnh lý thay đổi theo đặc thù của tác nhân gây bệnh. Viêm phổi do phế cầu bắt đầu bằng phản ứng viêm và xung huyết đường hô hấp, xuất tiết dịch rỉ

viêm, lắng đọng fibrin và xâm nhập bạch cầu hạt vào phế nang. Đối với *Mycoplasma*, vi khuẩn gắn vào biểu mô đường hô hấp, ức chế hoạt động của lông chuyển, hủy hoại tế bào và kích thích phản ứng viêm dưới niêm mạc, khi sự viêm nhiễm tiến triển sẽ xuất hiện các mảnh vụn tế bào, các tế bào viêm, sự lây nhiễm lan tràn dọc theo các nhánh phế quản như virus^{6,19}.

1.1.5. Các yếu tố nguy cơ viêm phổi

Có nhiều nguyên nhân làm tăng nguy cơ viêm phổi mắc phải ở cộng đồng như tình trạng tiêm chủng phòng bệnh, phơi nhiễm với trẻ khác bị bệnh trong giai đoạn đi nhà trẻ, trẻ mắc các bệnh mạn tính như đái tháo đường, rối loạn chức năng của lách hoặc cắt lách, các bệnh về tim, gan, thận mạn tính,... Những nguy cơ khác bao gồm: Trẻ nhỏ dưới 1 tuổi, đặc biệt là trẻ sơ sinh, đẻ non, trẻ hen phế quản, có tiền sử khò khè nhiều lần, viêm tai giữa điều trị bằng trích rạch màng nhĩ trong 2 năm đầu, phơi nhiễm với khói thuốc lá, suy dinh dưỡng, bệnh xơ nang, các bất thường bẩm sinh đường thở, rối loạn chức năng nuốt, luồng trào ngược dạ dày thực quản, rối loạn chức năng thần kinh cơ¹.

Những yếu tố môi trường như nấu ăn trong nhà, điều kiện sống chật, thời tiết thay đổi, độ ẩm cao,... làm tăng nguy cơ viêm phổi^{1,4}. Hassan MK chỉ ra rằng những yếu tố như tuổi thấp (2-6 tháng), trình độ văn hóa của cha mẹ thấp, hút thuốc tại nhà, đẻ non, cai sữa sớm trước 6 tháng, không tiêm phòng, thiếu máu và suy dinh dưỡng là yếu tố nguy cơ với viêm phổi nặng trẻ em²⁰. Nghiên cứu tại Ấn Độ cũng thấy những yếu tố như: tuổi nhỏ, không tiêm chủng, cai sữa sớm, trình độ văn hóa của cha mẹ thấp, ô nhiễm môi trường, suy dinh dưỡng, thiếu vitamin A, thấp cân, tiền sử nhiễm khuẩn hô hấp cấp nặng, không đáp ứng với điều trị sớm, dùng thuốc không phù hợp là những nguy cơ của viêm phổi nặng trẻ em²¹. Một nghiên cứu khác cho kết quả trẻ có nguy cơ viêm phổi tăng khi có các yếu tố: cân nặng và chiều cao thấp so với tuổi, thời gian chơi bên ngoài ít, tiền sử có nhiễm khuẩn hô hấp dưới, trẻ ngủ

nôi. Trẻ tăng nguy cơ viêm phổi phải nằm viện khi có các yếu tố: nhà ở đông đúc chật chội và có người hút thuốc lá²².

1.2. Đặc điểm lâm sàng viêm phổi cộng đồng trẻ em

1.2.1. Biểu hiện lâm sàng của viêm phổi cộng đồng

Bệnh nhân thường có các biểu hiện viêm long đường hô hấp trên đến trước vài ngày như ho, chảy nước mũi. Bệnh nhân sốt, thở nhanh, tăng hoạt động của các cơ hô hấp phụ, co kéo cơ liên sườn, co kéo trên hõm ức, rút lõm lồng ngực, những trường hợp nặng có thể tím tái, ngừng thở đặc biệt là trẻ sơ sinh. Thăm khám có thể thấy ran ẩm, hội chứng ba giảm, đông đặc,... Những dấu hiệu lâm sàng còn phụ thuộc vào các giai đoạn viêm phổi khác nhau, phụ thuộc vào tuổi của bệnh nhân và tác nhân gây viêm phổi^{2,6}.

Sốt là biểu hiện thường gặp của viêm phổi. Theo Massimiliano Don sốt biểu hiện 88-96% bệnh nhân có chiếu chụp xác định viêm phổi²³. Một nghiên cứu được thực hiện trên 390 trẻ ở Brazil cho thấy theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), chẩn đoán viêm phổi dựa trên ho khó thở và nhịp thở nhanh, độ nhạy là 94% đối với trẻ nhỏ hơn <24 tháng và 62% ở trẻ ≥24 tháng tương ứng với độ đặc hiệu là 20% và 16%, thêm sốt vào tiêu chuẩn của WHO độ đặc hiệu được nâng lên tương ứng là 44 và 50%²⁴. Một nghiên cứu thấy rằng sốt tồn tại kéo dài trong khoảng 72 giờ sau khi nhập viện gợi ý đến viêm phổi do nguyên nhân vi khuẩn²⁵. Tỷ lệ viêm phổi cũng tăng ở những bệnh nhân sốt kéo dài liên quan đến cúm. Hội lồng ngực Anh khuyến cáo viêm phổi do vi khuẩn nghĩ đến khi sốt tồn tại dai dẳng hoặc sốt >38,5°C lặp lại cùng với co rút lồng ngực và tăng tần số thở². Viêm phổi ở trẻ nhỏ đặc biệt sơ sinh có thể không có triệu chứng sốt¹⁸.

Ho là triệu chứng chiếm tỷ lệ rất cao trong viêm phổi, ho có thể ho khan hoặc có đờm, tiết đờm có thể không biểu hiện rõ do trẻ nuốt¹. Một nghiên cứu

khảo sát các bệnh nhân có ho, xác định bằng chụp X-quang thì 30% mắc viêm phổi²⁶. Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả triệu chứng ho có tỉ lệ cao trong VPCĐ: theo Massimiliano Don là 76%²³; Xue-Feng Wang 98,6-99,3%²⁷. Ho kéo dài thường gặp do các vi khuẩn không điển hình đặc biệt là *Mycoplasma*, bệnh nhân ho dai dẳng thậm chí 3-4 tuần²⁸.

Khò khè hay biểu hiện ở bệnh nhân có thất phế quản¹⁸. Trẻ bị viêm đường hô hấp trên có khò khè và sốt nhẹ thường không bị viêm phổi². Chụp X-quang xác định viêm phổi trên các trẻ khò khè chiếm tỉ lệ thấp (4,9%), đặc biệt khi không có sốt (2%), trong số những trẻ có sốt và khò khè chụp chiếu xác định viêm phổi có tỉ lệ là 6,9% trên trẻ không thiếu oxy và 20,6% trên trẻ thiếu oxy ($SpO_2 < 92\%$). Vì vậy chiếu chụp để xác định viêm phổi không khuyến cáo thực hiện trên trẻ có khò khè mà không có sốt hoặc thiếu oxy²⁹. Tỉ lệ khò khè gặp tần số cao với viêm phổi do virus và *M.pneumoniae* hoặc *C.pneumoniae* hơn là viêm phổi do vi khuẩn¹⁷.

Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo nhịp thở nhanh hầu hết là chính xác để phát hiện viêm phổi và được khuyến cáo sử dụng trên toàn thế giới đặc biệt là những nơi khó khăn về khả năng chụp X-quang. Theo WHO trẻ viêm phổi khi có biểu hiện ho hoặc khó thở và nhịp thở nhanh (trẻ < 2 tháng nhịp thở ≥ 60 lần/phút; 2 - 11 tháng ≥ 50 lần/phút; 1 - 5 tuổi nhịp thở ≥ 40 lần/phút)³⁰. Redd SC cho rằng ngưỡng nhịp thở tăng >50 lần/phút là dấu hiệu đủ để chẩn đoán viêm phổi mặc dù tần số thở và độ nhạy thay đổi theo tuổi của bệnh nhân³¹. Nghiên cứu của Miguel Palafox và cộng sự thấy rằng nhịp thở nhanh là dấu hiệu lâm sàng có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất để chẩn đoán kể cả trẻ dưới 6 tháng tuổi có cân nặng thấp. Tác giả khuyến cáo nên sử dụng thường xuyên dấu hiệu nhịp thở nhanh để chẩn đoán viêm phổi. Tuy nhiên các bác sĩ lâm sàng cũng phải đề phòng trong giai đoạn sớm của bệnh đặc biệt

là bệnh diễn biến trước 3 ngày, thở nhanh có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp, trong trường hợp này cần theo dõi bệnh nhân tối thiểu 24 đến 48 giờ, nếu nghi ngờ nên chiếu chụp X-quang để xác định³².

Ran âm/nỗ phát hiện khi nghe phổi là dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán viêm phổi, các ran phản ánh tổn thương nhu mô phổi. Theo Taina Juvén 24% trẻ viêm phổi phát hiện có ran khi nghe phổi, không có sự khác biệt biểu hiện đặc trưng của ran giữa viêm phổi do vi khuẩn và virus nhưng có sự tăng tần số thường gặp các ran trong viêm phổi do vi khuẩn³³. Nghiên cứu của Matti K 49% trẻ viêm phổi có ran³⁴. Lehtoma·ki thấy 63% bệnh nhân viêm phổi do phế cầu có ran, viêm phổi do Adenovirus 27%, viêm phổi do *Mycoplasma pneumonia* 60%³³. Đối với chẩn đoán viêm phổi ran có độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 57%².

Các triệu chứng khác khi khám phổi: rì rào phế nang giảm và gõ đục gặp trong tràn dịch màng phổi; tiếng cọ màng phổi có thể nghe thấy khi có viêm màng phổi kèm theo. Khám lâm sàng trẻ lớn có thể có thể thấy các biểu hiện đau đầu, đau tức ngực, nôn, đau bụng, nhiều khi đau bụng là triệu chứng đầu tiên của viêm phổi¹. Bệnh nhân có thể chướng bụng do nuốt không khí vào dạ dày hoặc do tắc ruột cơ năng. Đau bụng là dấu hiệu phổ biến của viêm phổi thùy dưới. Một số trường hợp khám thấy gan to do phổi tăng thông khí dẫn đến sự hạ thấp của cơ hoành hoặc suy tim ứ huyết là hậu quả của viêm phổi⁶.

Theo WHO dựa vào các triệu chứng lâm sàng dưới đây giúp chẩn đoán và phân loại mức độ nặng nhẹ của viêm phổi. Chẩn đoán viêm phổi khi trẻ ho, khó thở kèm theo một trong các triệu chứng: thở nhanh (< 2 tháng tuổi ≥ 60 lần/phút, $2 - < 12$ tháng tuổi ≥ 50 lần/phút, $1 - 5$ tuổi ≥ 40 lần/phút, > 5 tuổi ≥ 30 lần/phút); rút lõm lồng ngực, khám phổi thấy bất thường (các ran, tiếng cọ màng phổi,...). Viêm phổi nặng khi trẻ có viêm phổi kèm theo một trong

các triệu chứng: tím tái hoặc $SpO_2 < 90\%$, dấu hiệu suy hô hấp nặng (thở rên, rút lõm lồng ngực rất nặng), dấu hiệu toàn thân nặng (bỏ bú hoặc không uống được, rối loạn tri giác, co giật)³⁰.

1.3. Đặc điểm cận lâm sàng viêm phổi cộng đồng trẻ em

1.3.1. Các xét nghiệm phản ứng viêm không đặc hiệu

Bạch cầu máu ngoại vi, Protein C phản ứng (CRP), tốc độ máu lắng, Procalcitonin (PCT) và interleukin-6 (IL-6) giúp định hướng phân biệt viêm phổi do vi khuẩn và virus và đánh giá mức độ nặng của bệnh³⁵. Trong trường hợp nhiễm virus bạch cầu có thể bình thường hoặc không vượt quá 20G/l bạch cầu lympho chiếm ưu thế, đối với viêm phổi do vi khuẩn số lượng bạch cầu thay đổi từ 15-40G/l và bạch cầu hạt chiếm ưu thế⁶. Prat và cộng sự nghiên cứu thấy mức CRP 65mg/l và PCT là 2ng/l có giá trị phân biệt nguyên nhân vi khuẩn và virus với độ nhạy và độ đặc hiệu là 79% và 67% đối với CRP; 69% và 79 % với PCT³⁶. Trong một nghiên cứu khác sự kết hợp CRP > 80mg/l, Bạch cầu > 17G/l, PCT > 0,84 μ g/l, hoặc tốc độ máu lắng > 63mm/h có độ nhạy 61% và độ đặc hiệu 65% có giá trị phân biệt viêm phổi do phế cầu và virus³⁷.

Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng giá trị phân biệt giữa viêm phổi do vi khuẩn và virus dựa trên phản ứng viêm không đặc hiệu là thấp. Nghiên cứu của Flood RG và cộng sự nghiên cứu trên 1230 trẻ viêm phổi, tỉ lệ viêm phổi do vi khuẩn là 41%, mức CRP từ 35-60mg/l liên quan có ý nghĩa với viêm phổi do vi khuẩn, giá trị dự báo dương tính với mức CRP 40-60mg/l là 64%, nghiên cứu kết luận CRP có giá trị tiên đoán yếu viêm phổi do vi khuẩn³⁸. Nghiên cứu của Toikka P và cộng sự cho kết quả PCT, CRP và IL-6 có ít giá trị phân biệt giữa viêm phổi do vi khuẩn và virus³⁹. Hội lồng ngực Anh không khuyến cáo xét nghiệm thường quy các xét nghiệm này đối với các bệnh nhi viêm phổi điều trị ngoại trú hoặc viêm phổi không có biến chứng².

Tuy nhiên các phản ứng viêm không đặc hiệu có giá trị để đánh giá mức độ nặng của bệnh và tiên lượng đối với bệnh nhân viêm phổi. Theo Don M PCT cao có giá trị tiên đoán mức độ viêm phổi nặng trẻ em⁴⁰. PCT có ích trong đánh giá đáp ứng điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn, giá trị giảm nhanh đối với liệu pháp điều trị phù hợp⁴¹. Clark JE thấy CRP tăng cao trên bệnh nhân viêm phổi có tràn dịch màng phổi⁴². Một nghiên cứu khác cho kết quả CRP > 120 mg/l có giá trị tiên đoán tràn mủ màng phổi và viêm phổi hoại tử trẻ em⁴³. Chính vì vậy trên các bệnh nhân viêm phổi phải điều trị tại bệnh viện đặc biệt là viêm phổi nặng, các xét nghiệm phản ứng viêm không đặc hiệu cùng với các biểu hiện lâm sàng giúp tiên lượng bệnh cũng như đánh giá đáp ứng điều trị của bệnh nhi viêm phổi⁷.

1.3.2. Chiều chụp xác định viêm phổi

X-quang phổi vẫn được coi là một tiêu chuẩn rất có giá trị để chẩn đoán viêm phổi⁴⁴, chụp X-quang và chụp cắt lớp vi tính sẽ cung cấp hình ảnh chi tiết về viêm phổi như: thâm nhiễm, đông đặc, tràn dịch màng phổi, hang, áp-xe,...^{19,45,46}. Tuy nhiên nhiều khi dấu hiệu X-quang không tương quan với triệu chứng lâm sàng^{19,44}. Hình ảnh X-quang bình thường không loại trừ viêm phổi. Sốt và thở nhanh biểu hiện trước khi có sự thay đổi các triệu chứng X-quang⁴⁴, trong khi đó dấu hiệu trên phim chụp có thể tồn tại kéo dài từ vài tuần tới hàng tháng sau khi hết các triệu chứng lâm sàng¹⁹. Nghiên cứu 1848 trẻ viêm phổi không nặng tại 6 trung tâm ở Pakistan, viêm phổi được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của WHO, các trẻ được chụp X-quang kết quả như sau: có 14% (263/1848) trẻ được chụp xác định viêm phổi trong đó có 26 bệnh nhân (1%) có viêm phổi thùy, 223 (12,1%) trẻ có thay đổi khoảng kẽ, 82% kết quả chụp bình thường, 4% viêm tiểu phế quản; trong các trẻ viêm phổi được xác định bằng X-quang trẻ có sốt 96%, ho 99% và khó thở 89%; trong các trẻ viêm phổi được chẩn đoán bằng lâm sàng không có các biến đổi khi chụp X-quang

thì sốt 94%, ho 99% và khó thở 91%, nghiên cứu cho thấy không có sự liên quan giữa các biểu hiện lâm sàng viêm phổi và kết quả chiếu chụp⁴⁷. Có một số nghiên cứu kết luận chụp X-quang thường quy không làm thay đổi có ý nghĩa kết quả điều trị và không làm cải thiện chẩn đoán viêm phổi cấp ngoại trừ lao⁴⁵. Vì vậy không nên chụp X-quang thường quy cho tất cả các trường hợp viêm phổi đặc biệt là thể nhẹ không nhập viện².

Nhiều nghiên cứu tìm mối liên quan giữa các thay đổi X-quang theo nguyên nhân viêm phổi. Virkki R và cộng sự thực hiện trên 254 trẻ chụp X-quang chẩn đoán VPCĐ, có 215/254 tìm thấy nguyên nhân gây bệnh. Có 137/215 trẻ (64%) có hình ảnh thâm nhiễm phế nang, trong số này 71% có bằng chứng nhiễm khuẩn; có 72% trong số 134 trẻ viêm phổi do vi khuẩn có hình ảnh thâm nhiễm phế nang và 49% viêm phổi do virus có hình ảnh thâm nhiễm phế nang; 50% thâm nhiễm khoảng kẽ có nhiễm khuẩn. Độ nhạy của nhiễm khuẩn đối với hình ảnh thâm nhiễm phế nang là 0,72 và độ đặc hiệu là 0,51. Đối với viêm phổi do virus hình ảnh thâm nhiễm khoảng kẽ có độ nhạy là 0,49 và độ đặc hiệu là 0,72⁴⁸. Nghiên cứu 101 trẻ chẩn đoán xác định viêm phổi bằng X-quang tại Italia thấy 62% có hình ảnh thâm nhiễm phế nang, thâm nhiễm phế nang có ở 46% nguyên nhân virus, 67% nguyên nhân phế cầu và 70% nhóm viêm phổi do vi khuẩn không điển hình và không rõ nguyên nhân. Nghiên cứu không thấy sự liên hệ giữa các hình ảnh X-quang của viêm phổi với nguyên nhân³⁴. Nhiều nghiên cứu cũng cho sự đồng thuận rằng mặc dù tổn thương đông đặc hay gặp do vi khuẩn và tổn thương khoảng kẽ là do virus nhưng giá trị của X-quang để phân biệt các nguyên nhân là thấp^{2,44,45,46}.

Chụp X-quang phổi chỉ được khuyến cáo trong các trường hợp: các triệu chứng không rõ ràng (sốt cao, bạch cầu tăng,...), viêm phổi kéo dài, không đáp ứng với điều trị, phát hiện biến chứng như tràn dịch màng phổi, nghi ngờ lao hoặc dị vật⁴⁵.

Chụp cắt lớp vi tính có độ nhạy cao hơn chụp X-quang trong chẩn đoán viêm phổi, nhưng ý nghĩa của chụp cắt lớp vi tính khi các dấu hiệu X-quang âm tính là không rõ ràng^{49,50}. Chụp cắt lớp vi tính bị giới hạn bởi tải lượng bức xạ tia cao, tải lượng bức xạ gấp 70 lần so với chụp X-quang⁵¹.

Chụp cộng hưởng từ là phương pháp tiên tiến hứa hẹn có nhiều thay đổi về kết quả so với X-quang thường quy. Nghiên cứu của Rupperecht T và cộng sự thấy cộng hưởng từ đặc biệt có lợi trong phát hiện tràn dịch màng phổi và các tổn thương thâm nhiễm nhỏ trên trẻ nghi ngờ viêm phổi⁵².

1.3.3. Các kỹ thuật cận lâm sàng tìm nguyên nhân viêm phổi

Có nhiều phương pháp để tìm nguyên nhân viêm phổi: nhuộm gram để soi các mẫu đờm, dịch: Cây máu, đờm, dịch nội khí quản, dịch màng phổi để tìm vi khuẩn; Phản ứng PCR (Polymerase Chain Reaction: Phản ứng khuếch đại chuỗi) phát hiện virus trong các mẫu bệnh phẩm; các test nhanh chẩn đoán virus; phản ứng huyết thanh để chẩn đoán virus, *M.pneumoniae* và *C.pneumoniae*; test tìm kháng nguyên của phế cầu trong nước tiểu,...^{1,2, 45,46}.

Chẩn đoán xác định nguyên nhân nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới thường khó. Tiêu chuẩn vàng là lấy được các mẫu bệnh phẩm trực tiếp từ mô phổi tổn thương. Trên thực tế các chẩn đoán nguyên nhân thường khó và không được thực hiện trên hầu hết các trẻ viêm phổi, các kết quả tìm nguyên nhân thường làm trì hoãn quá trình điều trị. Vì vậy điều trị ban đầu nên dựa vào kinh nghiệm và mức độ thường gặp của các nguyên nhân trước khi có kết quả xác định⁴⁵. Hội lồng ngực Anh khuyến cáo xét nghiệm tìm nguyên nhân không nên thực hiện đối với bệnh nhân viêm phổi nhẹ và các viêm phổi không nhập viện, chỉ làm khi bệnh nhân nặng, bệnh nhân phải điều trị trong các đơn vị chăm sóc đặc biệt hoặc khi có biến chứng².

1.3.3.1. Nuôi cấy, phân lập tìm tác nhân gây bệnh

Cấy máu được khuyến cáo sử dụng trên các bệnh nhân viêm phổi nhập viện nghi ngờ nhiễm khuẩn. Cấy máu dương tính có giá trị cao trong chẩn đoán nguyên nhân viêm phổi nhưng độ nhạy thấp. Ở các nước phát triển, cấy máu ít giúp ích cho điều trị, chỉ có 1%-8% trẻ có cấy máu dương tính, thường gặp là *S.pneumoniae*. Ở các quốc gia đang phát triển tỉ lệ cấy máu dương tính cao hơn một chút. Lý do cấy máu dương tính thấp là do bệnh nhân đã điều trị kháng sinh từ trước và vi khuẩn không thường xuyên liên tục có trong máu ở trẻ viêm phổi⁵³.

Phân lập tác nhân gây bệnh từ mô phổi tổn thương là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán nguyên nhân viêm phổi, xác định nguyên nhân trên các mẫu bệnh phẩm lấy từ nhu mô phổi có tỉ lệ dương tính cao². Một nghiên cứu tại Phần Lan xác định nguyên nhân viêm phổi bằng chọc hút qua lồng ngực lấy mẫu bệnh phẩm cho kết quả 69% tìm thấy nguyên nhân⁵⁴. Tuy nhiên chọc hút qua lồng ngực lấy bệnh phẩm và các kỹ thuật xâm lấn khác như rửa phế quản phế nang qua nội soi phế quản, bệnh phẩm dịch nội khí quản,... có nhiều nguy cơ tai biến, chính vì vậy kỹ thuật chỉ nên cân nhắc thực hiện trên bệnh nhân viêm phổi rất nặng hoặc bệnh nhân thất bại với các liệu pháp điều trị⁵³.

Vai trò của cấy dịch tị hầu trong chẩn đoán nguyên nhân viêm phổi: Các phương pháp xâm lấn như cấy dịch hút nội khí quản, dịch rửa phế quản không phải lúc nào cũng thực hiện được trên bệnh nhân. Phương pháp PCR tỏ ra khá tốn kém và không thể thực hiện ở một số cơ sở y tế do yêu cầu về trang thiết bị. Đối với trẻ em khả năng hợp tác khạc đờm để lấy bệnh phẩm không thể thực hiện được dễ dàng như người lớn. Cấy dịch tị hầu là phương pháp dễ áp dụng có thể thực hiện được ở nhiều nơi, không phải đòi hỏi các kỹ thuật phức tạp can thiệp trên bệnh nhân và giá thành không quá đắt phù hợp với điều kiện

ở Việt Nam. Cây dịch tị hầu có thể thực hiện được trên đa số bệnh nhân mà không có nhiều chống chỉ định. Kết quả nuôi cấy dịch tị hầu thông thường có thể phản ánh chưa chính xác tác nhân gây bệnh do một số vi khuẩn bình thường khu trú làm sai lệch^{2,19}. Nhưng phương pháp cấy đếm (định lượng) dịch tị hầu có giá trị để xác định nguyên nhân gây bệnh. Nghiên cứu của Đặng Đức Anh cho kết quả, tỉ lệ mọc vi khuẩn $\geq 10^6$ CFU/ml gặp cao nhất ở nhóm viêm phổi xác định bằng chụp X-quang⁵⁵. Khi trẻ viêm phổi vi khuẩn gây bệnh sẽ tập trung nhiều ở vùng hầu họng hơn là các vi khuẩn không gây bệnh do phản xạ ho tống các dịch tiết có lẫn vi khuẩn từ đường hô hấp dưới lên. Một số nghiên cứu của các tác giả khác cũng thấy có sự liên quan giữa viêm phổi và sự tập trung cao của vi khuẩn tại vùng hầu họng^{56,57}.

1.3.3.2. Phát hiện kháng nguyên

Kỹ thuật phát hiện kháng nguyên có thể giúp chẩn đoán nhanh đặc biệt hữu ích cho chẩn đoán trên những bệnh nhân đã dùng kháng sinh từ trước. Test sắc kỹ miễn dịch dùng để phát hiện kháng nguyên vỏ của *S.pneumoniae* (C polysaccharide) trong huyết thanh và trong nước tiểu đã được chứng minh là có độ nhạy và độ đặc hiệu như nhau trong phát hiện kháng nguyên phế cầu ở người lớn⁵³. Ở trẻ em test phát hiện kháng nguyên phế cầu có tỉ lệ dương tính giả cao do bình thường có *S.pneumoniae* định cư tại vùng hầu họng⁵⁸. Kháng nguyên phế cầu cũng có thể được phát hiện trong dịch và mũ màng phổi⁵³.

Không giống vi khuẩn, các virus trừ rhinovirus và HBoV thông thường hiếm khi định cư tại đường hô hấp trừ khi có bệnh. Vì vậy các test phát hiện kháng nguyên virus (RSV, cúm A và B, á cúm týp 1,2 và 3, adenovirus) qua dịch tiết mũi họng thường được sử dụng để chẩn đoán nguyên nhân nhiễm trùng đường hô hấp do virus. Trong các vụ dịch, việc sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán nhanh (RSV và cúm) rất có lợi, giúp cho các bác sĩ lâm sàng có

hướng điều trị thích hợp như: dùng thuốc kháng virus, có nên sử dụng kháng sinh hay không và cách ly bệnh nhân⁵³.

1.3.3.3. Phương pháp huyết thanh

Phương pháp huyết thanh là phương pháp thường áp dụng để chẩn đoán *M.pneumoniae* bởi vì phân lập các vi khuẩn này đòi hỏi phải có thời gian dài và độ nhạy không cao⁵⁹. Đo nồng độ kháng thể IgM trong giai đoạn viêm cấp bằng xét nghiệm miễn dịch enzyme đã chứng minh có giá trị trong chẩn đoán viêm phổi do *M.pneumoniae* ở trẻ em khi các triệu chứng kéo dài trên 10 ngày⁵³. Phương pháp huyết thanh cũng áp dụng để xác định viêm phổi do phế cầu, tuy nhiên ý nghĩa lâm sàng còn thấp^{2,53}.

1.3.3.4. Phản ứng PCR

Các phản ứng khuếch đại acid nucleic đã đưa ra một triển vọng mới trong chẩn đoán nguyên nhân các bệnh truyền nhiễm. Công nghệ PCR cho phép phát hiện một lượng rất nhỏ các DNA. Nó cũng có lợi thế là có thể thực hiện được trên các sinh vật không sống. Tuy nhiên, mặc dù có lợi thế lớn nhưng chi phí thực hiện còn cao vì vậy đã hạn chế việc sử dụng rộng rãi công nghệ này trong thực hành lâm sàng. Nhiều nghiên cứu thực hiện làm phản ứng PCR từ các mẫu máu để chẩn đoán viêm phổi do phế cầu cả ở trẻ em và người lớn cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu dao động từ 29% đến 100% và 83% đến 100% tương ứng so với kết quả nuôi cấy máu⁵³. Michelow và cộng sự công bố kết quả nghiên cứu với độ nhạy là 100%⁶⁰. Phản ứng PCR cũng được thực hiện trên các mẫu bệnh phẩm dịch mũi họng để chẩn đoán *M.pneumonia*, rhinovirus,... hoặc thực hiện trên dịch, mủ màng phổi để tìm nguyên nhân⁵³.

1.4. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi cộng đồng do

S.pneumoniae và *H.influenzae*

1.4.1. Viêm phổi do *S.pneumoniae*

1.4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Phế cầu lây truyền từ người sang người qua các giọt bắn đường hô hấp, thời gian ủ bệnh từ một đến ba ngày⁶¹. Lâm sàng của viêm phổi do phế cầu được mô tả kinh điển là viêm phổi thùy. Bệnh nhân có sốt cao, có thể trên 40°C, mệt mỏi, tăng tiết đờm, khó thở, ở các trẻ lớn có đau ngực (biểu hiện triệu chứng của tổn thương thâm nhiễm thùy phổi)¹³. Một số tác giả thấy viêm phổi thùy nguyên nhân do phế cầu gặp chiếm tỉ lệ nhiều hơn so với các nguyên nhân khác^{62,63} và bệnh nhân viêm phổi thùy thường sốt kéo dài hơn bệnh nhân không có viêm phổi thùy⁶⁴. Tỉ lệ các triệu chứng lâm sàng của viêm phổi do phế cầu cũng thay đổi theo các nghiên cứu khác nhau. Trong một nghiên cứu đa trung tâm của Tan TQ và cộng sự thực hiện tại 8 bệnh viện trẻ em tại Hoa Kỳ, tổng số có 254 trẻ viêm phổi do phế cầu, đặc điểm lâm sàng của viêm phổi do phế cầu có biểu hiện như sau: Sốt 90%; ho 70%; ho có đờm 10%; nhịp thở nhanh 50%; khó chịu/li bì 45%; nôn 4%; thiếu oxy ($SpO_2 \leq 95\%$) 50%; giảm thông khí phổi 55%; ran ẩm 40%; co kéo cơ hô hấp 30%; thở rên 25%; đau bụng 20% (thường biểu hiện ở viêm phổi thùy dưới); đau ngực 10%⁶⁵. Số liệu thống kê về triệu chứng lâm sàng trong một nghiên cứu ở trẻ viêm phổi nhiễm khuẩn huyết do phế cầu, các triệu chứng thường gặp gồm: Sốt 99%; ho 55%; li bì hoặc kích thích 39%; nôn 32%; đau bụng 12%; khó thở 11%; đau ngực 8%; ran ngáy 42%; thở nhanh 19%; ran ẩm 14%; tím tái 6%; giảm thông khí phổi 11%; 29% bệnh nhân nghe phổi không thấy bất thường⁶⁴. Một nghiên cứu tại Italya thực hiện trên 19 trẻ từ 2-5 tuổi bị viêm phổi do phế cầu, đặc điểm lâm sàng chính của viêm phổi gồm: Ho 64,6%; sốt 87,5%; phổi có ran 93,8%; thở nhanh 25%; khò khè 12,5%. Tác giả thấy đặc

điểm lâm sàng của viêm phổi do phế cầu không có sự khác biệt so với lâm sàng của viêm phổi do một số nguyên nhân khác (viêm phổi do vi khuẩn không điển hình, hỗn hợp phế cầu và vi khuẩn không điển hình, nhóm không xác định nguyên nhân)⁶⁶. Những bệnh nhân viêm phổi phế cầu có tràn dịch màng phổi thứ phát thường có các triệu chứng đau ngực, đau bụng, rung thanh giảm và gõ đục, có thể nghe thấy tiếng cọ màng phổi. Nếu bệnh nhân sốt dai dẳng kéo dài đến 3 tuần cần nghĩ đến bệnh có liên quan đến tràn dịch màng phổi¹³.

So sánh đặc điểm lâm sàng của viêm phổi do phế cầu với viêm phổi do các nguyên nhân khác. Theo Elina L tổng hợp các triệu chứng lâm sàng theo nguyên nhân của một số nghiên cứu như sau: Triệu chứng sốt chiếm tỉ lệ cao ở hầu hết các nguyên nhân; ho, khò khè, thở nhanh chiếm tỉ lệ cao trong viêm phổi do RSV; giảm thông khí phổi thường gặp nhiều hơn trong viêm phổi do phế cầu. Chi tiết các triệu chứng được tổng hợp trong Bảng 1.2⁵³. Tuy nhiên nhiều tác giả kết luận rằng không có triệu chứng lâm sàng nào của viêm phổi đặc hiệu để phân biệt với những nguyên nhân khác nhau cũng như các triệu chứng để phân biệt giữa viêm phổi do vi khuẩn và viêm phổi do virus^{2,33,34,53,67}.

Bảng 1.2. Biểu hiện lâm sàng của viêm phổi theo một số nguyên nhân⁵³

Triệu chứng	Tổng hợp nguyên nhân viêm phổi (%)	Viêm phổi phế cầu (%)	Viêm phổi do <i>M.pneumoniae</i> (%)	Viêm phổi do RSV (%)
Sốt >37,5°C	96	91	85	92
Ho	76	72	65	89
Chảy nước mũi	48	42	-	58
Khó thở	37	28	-	62
Đau ngực	10	10	-	0
Thở nhanh	51	49	12	95
Ran ẩm/nở	24	42	88	39
Giảm thông khí phổi	15	54	-	0
Khò khè	20	20	15	35

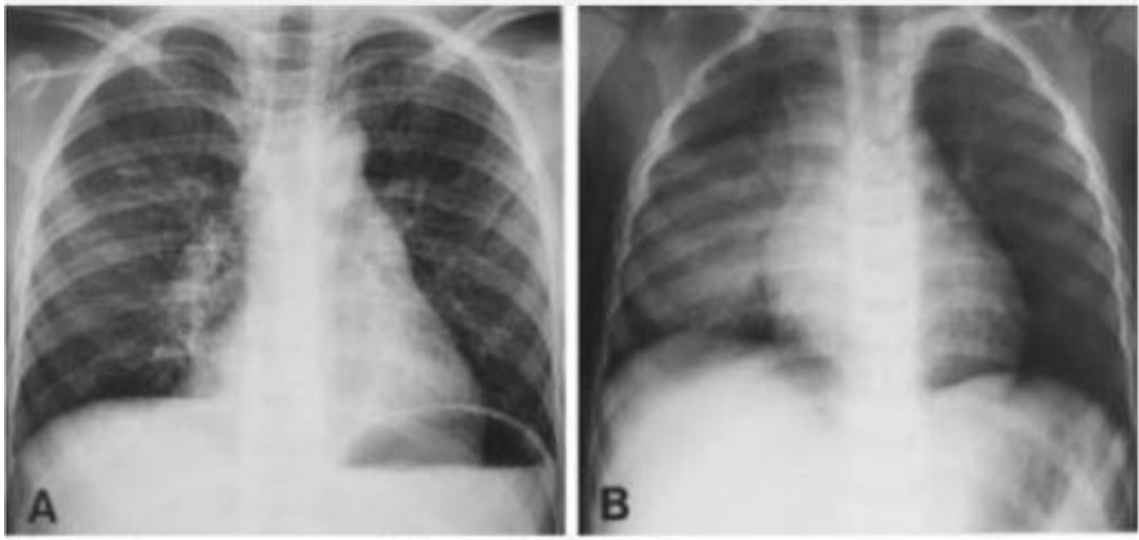
Viêm phổi do phế cầu là nguyên nhân gây ra nhiều biến chứng khác nhau. Một nghiên cứu tại Salt Lake City trong thời gian từ 1993-1999 kết luận *S.pneumoniae* là tác nhân phổ biến nhất được phát hiện trong viêm màng phổi⁶⁸. Nghiên cứu tại Hy Lạp trên 30 trẻ viêm màng phổi thì có 27 trẻ là nguyên nhân do *S.pneumoniae*⁶⁹. Một số nghiên cứu cho kết quả phế cầu là nguyên nhân chủ yếu gây viêm phổi hoại tử trẻ em^{70,71,72}. Nhiều tác giả thấy các biến chứng của viêm phổi do phế cầu thường gặp là: Tràn dịch màng phổi; viêm màng phổi; áp xe phổi; viêm phổi hoại tử xẹp phổi, kén khí, tràn khí màng phổi^{68,71,73,74,75}. Có một số nơi tỉ lệ biến chứng lên tới trên 40%^{73,74}. Trong các biến chứng viêm phổi do phế cầu thì tràn dịch màng phổi là biến chứng phổ biến thường gặp¹³.

1.4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Trẻ viêm phổi do phế cầu, xét nghiệm bạch cầu trong máu ngoại vi và các chỉ số đánh giá phản ứng viêm thường tăng cao. Taina và cộng sự nghiên cứu trên 254 trẻ VPCĐ, 93 trẻ viêm phổi do phế cầu, kết quả như sau: Số lượng trung bình bạch cầu 28 G/L; CRP tăng trung bình 137mg/L⁷⁶. Một nghiên cứu tại Phần Lan thực hiện trên các trẻ được chẩn đoán viêm phổi nhiễm khuẩn huyết do phế cầu, kết quả xét nghiệm: bạch cầu tăng $\geq 15\text{G/L}$ 85%, $\geq 30\text{G/L}$ 23%; CRP $\geq 20\text{mg/L}$ 85%, $\geq 180\text{mg/L}$ 26%⁶⁴. Nghiên cứu khác về giá trị của các xét nghiệm phản ứng viêm không đặc hiệu, Madhi SA và cộng sự thấy rằng giá trị Procalcitonin và CRP có giá trị như nhau trong việc cải thiện độ đặc hiệu của hình ảnh X-quang trong chẩn đoán viêm phổi do phế cầu⁷⁷.

Hình ảnh X-quang trong viêm phổi do phế cầu có thể là tổn thương điển hình của viêm phổi thùy (thường gặp trong viêm phổi do vi khuẩn) hoặc tổn thương phổi kẽ (thường gặp do virus) (Hình 1.1)^{48,13}. Một số tác giả nghiên cứu cho kết luận viêm phổi thùy nguyên nhân do phế cầu gặp chiếm tỉ lệ nhiều hơn so với các nguyên nhân khác: Lin CJ và cộng sự nghiên cứu tại một

bệnh viện ở Đài Loan, 131 trẻ em mắc viêm phổi thùy cộng đồng, phế cầu là nguyên nhân được tìm thấy nhiều nhất⁶²; Rowan và cộng sự nghiên cứu 135 trẻ em viêm phổi thùy tại một bệnh viện ở Ottawa-Canada cũng cho kết quả tương tự⁶³. Mặt khác, đối với viêm phổi do phế cầu, tỉ lệ tổn thương thùy phổi cũng chiếm tỉ lệ cao: Toikka và cộng sự nghiên cứu trên 85 trẻ viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết do phế cầu, biểu hiện hình ảnh Xquang như sau: Thâm nhiễm phế nang 84%; tổn thương khoảng kẽ 9%; tổn thương hỗn hợp 7%; tổn thương phân thùy 41%; tổn thương thùy phổi 38%⁶⁴. Mặc dù đã có các số liệu thống kê, báo cáo về tỉ lệ tổn thương thùy phổi chiếm tỉ lệ cao hơn trong VPCĐ do phế cầu, tuy nhiên không có triệu chứng X-quang nào chắc chắn để xác định là viêm phổi do phế cầu được chấp nhận rộng rãi¹³.



Hình 1.1. Hình ảnh X-quang của viêm phổi do *S.pneumoniae*⁴⁸

(A: Tổn thương khoảng kẽ; B: Tổn thương thùy phổi)

1.4.2. Viêm phổi do *H.influenzae*

1.4.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Thời gian chưa có vaccine, *Haemophilus influenzae* týp b là nguyên nhân gây bệnh thường gặp phổ biến⁷⁸. Bệnh nhân viêm phổi do *Haemophilus influenzae* hầu hết các trường hợp có biểu hiện viêm đường hô hấp trên trước

(bệnh nhân có sốt và ho). Từ năm 1979 Ginsburg CM và cộng sự đã thấy viêm phổi do *H.influenzae* có biểu hiện sốt và ho ở hầu hết các trường hợp (89% và 75%)⁷⁹. Tỷ lệ thường gặp các triệu chứng trong viêm phổi do *Haemophilus influenzae* khác nhau theo một số nghiên cứu. Nghiên cứu của Deraz T và cộng sự năm 2012 triệu chứng lâm sàng của viêm phổi do *H.influenzae* tít b cho kết quả: Ho 100%; tăng tiết đờm 87%; khó thở 29%; khò khè 54,8%; sốt 100%; ran rít, ran ngáy 32,3%; ran phế quản 38,6%; ran ẩm nhỏ hạt 64,5%; giảm thông khí 12,9%; suy hô hấp 74,2%⁸⁰. Tại Việt Nam một nghiên cứu ở bệnh viện Nhi Trung ương đối với viêm phổi do *H.influenzae* các biểu hiện hay gặp nhất là ho (100%), khò khè (85,2%), ran ẩm (92,6%)⁸¹.

Triệu chứng lâm sàng của viêm phổi do *H.influenzae* nhìn chung giống với triệu chứng của VPCĐ trẻ em nói chung. Trong nghiên cứu của Deraz T và cộng sự thấy có một số triệu chứng chiếm ưu thế hơn so với nguyên nhân khác như ran phế quản, giảm thông khí phổi, ran ẩm, tuy nhiên tác giả kết luận thăm khám lâm sàng không thể phân biệt nguyên nhân viêm phổi do *H.influenzae* với các nguyên nhân khác⁸⁰. Nhiều tác giả khác cũng nhận định lâm sàng của viêm phổi do *H.influenzae* không thể phân biệt được so với các nguyên nhân khác^{78, 12}

1.4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Các trường hợp viêm phổi do *H.influenzae* thường có tăng bạch cầu trong máu ngoại vi với bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế. Chụp X-quang tổn thương viêm phổi do Hib có thể là phân thùy, thùy, khoảng kẽ hoặc lan tỏa, một số trường hợp có tràn dịch màng phổi và màng tim, số ít trường hợp có tổn thương dạng hang và kén khí, chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ trợ giúp cho việc đánh giá các biến chứng của bệnh¹². Nghiên cứu của Deraz T và cộng sự năm 2012 triệu chứng chụp X-quang thâm nhiễm khu trú 80,6%; thâm nhiễm lan tỏa 19,3%⁸⁰. Cây máu, dịch màng phổi, dịch nội khí quản, dịch hút nhu mô phổi dương tính từ 75% đến 90% các trường

hợp. Có thể phát hiện vỏ polysaccharide trong dịch màng phổi, huyết thanh, hoặc nước tiểu¹².

1.5. Phân bố týp huyết thanh và đặc điểm kháng kháng sinh của *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* gây viêm phổi

1.5.1. *Streptococcus pneumoniae* (phế cầu)

Pasteur and Sternberg làm việc độc lập với nhau trong năm 1880 và 1881, đã phát hiện ra phế cầu. Pasteur đã đặt tên vi sinh vật là *microbe septicémique de la salive* và Sternberg gọi là *Micrococcus pasteri*, mỗi nghiên cứu đã phát hiện ra phế cầu từ thro được tiêm bởi nước bọt người. Friedlander đã miêu tả rõ phế cầu ở mô người cùng với viêm phổi vào 1882, năm tiếp theo đó chúng được tìm thấy trong nhiều trường hợp viêm phổi cấp. Năm 1884 phát hiện ra phế cầu có trong máu của bệnh nhân viêm phổi, vài năm sau đó người ta phát hiện ra phế cầu trong nhiều loại nhiễm trùng khác như: Viêm màng não; viêm tai giữa;... Năm 1890 các tác giả nghiên cứu xác định phế cầu là nguyên nhân phổ biến nhất của viêm phổi cấp tính và thuật ngữ *Pneumococcus* (phế cầu) xuất hiện. Năm 1926, phế cầu được gọi là *Diplococcus pneumoniae* bởi vì chúng thường xuất hiện từng đôi. Năm 1974 được gọi là *Streptococcus pneumoniae* vì phát hiện vi khuẩn xếp thành chuỗi dài trong môi trường lỏng¹³.

1.5.1.1. Đặc điểm vi khuẩn và týp huyết thanh

Streptococcus pneumoniae là vi khuẩn Gram dương, là loại cầu khuẩn hình ngọn nến hoặc lưỡi mác. Thông thường vi khuẩn xếp nối nhau thành từng cặp (song cầu khuẩn), nhưng chúng cũng có thể xuất hiện đơn lẻ hoặc xếp thành chuỗi ngắn. Phế cầu là vi khuẩn khó nuôi cấy, vi khuẩn phát triển tốt ở môi trường 5% CO₂. Trong tất cả các trường hợp, sự phát triển của vi khuẩn cần catalase (có trong máu) để trung hòa peroxide do vi khuẩn tạo ra. Trong môi trường có máu, ở 37°C, vi khuẩn nhân đôi trong thời gian 20-30 phút. Trên thạch, vi khuẩn phát triển thành các khuẩn lạc có màu lấp lánh, đường kính khoảng 1mm, các khuẩn lạc đặc trưng là tạo ra một vùng tan máu alpha (xanh lục), đặc điểm này giúp phân biệt *S.pneumoniae* với liên cầu

nhóm A (tan máu beta). Các tiêu chuẩn tối thiểu để xác định và phân biệt phé cầu với các loại liên cầu khác là độ nhạy với mật hoặc Optochin, nhuộm Gram và đặc điểm tan huyết. Phé cầu gây tán huyết alpha trên thạch có chứa hồng cầu ngựa, người, thỏ và cừu. Trong điều kiện yếm khí, chúng chuyển sang giai đoạn tán huyết beta do hemolysin (loại này không bền với oxy). Đặc điểm thường được thực hiện để nhận biết phé cầu là thử nghiệm Optochin, thông thường phé cầu tạo thành vùng ức chế 16 mm xung quanh đĩa Optochin 5mg, và bị phân giải bởi muối mật⁸².

Vỏ polysaccharit là yếu tố bảo vệ vi khuẩn tránh được sự thực bào từ các đại thực bào, giúp vi khuẩn có thể nhân lên ngoài tế bào, vỏ là yếu tố quan trọng giúp vi khuẩn tồn tại và phát triển để gây bệnh. Vỏ polysaccharide quy định độc lực của vi khuẩn, là cơ sở cho sự phân loại tít huyết thanh. Hiện nay có 94 tít huyết thanh phé cầu khuẩn đã được nhận biết (Bảng 1.3). Vỏ vi khuẩn kích thích tạo kháng thể đặc hiệu giúp vật chủ loại bỏ được vi khuẩn và bảo vệ cơ thể. Sản xuất vaccine phòng bệnh cũng dựa trên các kháng nguyên vỏ đặc biệt là các tít huyết thanh thường gặp gây bệnh^{9, 10, 11, 13}.

Bảng 1.3. Phân loại tít huyết thanh của phé cầu¹³

Tít huyết thanh riêng lẻ (25 tít)	Nhóm Tít huyết thanh (21 nhóm, 69 tít)	
1, 2, 3, 4, 5, 8, 13, 14, 20,	6A, 6B, 6C, 6D, 6E	19A, 19B, 19C, 19F
21, 27, 29, 31, 34, 36, 37,	7A, 7B, 7C, 7F	22A, 22F
38, 39, 40, 42, 43, 44, 45,	9A, 9L, 9N, 9V	23A, 23B, 23F
46, 48.	10A, 10B, 10C, 10F	24A, 24B, 24F
	11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F	25A, 25F
	12A, 12B, 12F	28A, 28F
	15A, 15B, 15C, 15F	32A, 32F
	16A, 16F	33A, 33B, 33C,
	17A, 17F	33D, 33F
	18A, 18B, 18C, 18F	35A, 35B, 35C, 35F
		41A, 41F, 47A, 47F

Xác định týp huyết thanh của phế cầu phương pháp truyền thống được áp dụng phương pháp dựa trên phản ứng kháng nguyên, kháng thể đặc hiệu (thử nghiệm Quellung). Thử nghiệm bao gồm trộn hỗn hợp khuẩn lạc của vi khuẩn với kháng huyết thanh đặc hiệu sau đó soi dưới kính hiển vi 1000X, phản ứng dương tính khi có hiện tượng “phình vỏ” được quan sát thấy do sự kết hợp giữa kháng thể đặc hiệu với thành phần polysaccharid của vỏ phế cầu. Mặc dù phản ứng có độ đặc hiệu cao nhưng vẫn có hiện tượng phản ứng chéo của các týp huyết thanh 2, 5, 3, 7, 18, 13, 30 đối với vi khuẩn *E.Coli*, *Klebsiella*, *H.influenzae* và một số liên cầu⁸². Ngày nay phương pháp xác định týp huyết thanh phế cầu phổ biến hơn là các phương pháp sinh học phân tử dựa trên phản ứng PCR (PCR đa môi, real-time PCR), ưu điểm của phương pháp này là cho kết quả nhanh, độ nhạy, độ đặc hiệu cao. Trong nghiên cứu thực hiện đề tài này, chúng tôi sử dụng phương pháp xác định týp huyết thanh của phế cầu bằng kỹ thuật PCR đa môi theo hướng dẫn của CDC (Centers for Disease Control and Prevention - Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh - Hoa Kỳ) hiện đang áp dụng tại Viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương⁸³.

Trong suốt 4 thập kỉ tại Hoa Kỳ các týp huyết thanh 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F và 23F là các týp chính được phân lập ở trẻ em; các quốc gia phát triển khác các týp huyết thanh hay gặp 6B, 9V, 14, 19F; từ khi có vaccine phế cầu tỉ lệ nhiễm các vi khuẩn có týp huyết thanh giống trong vaccine giảm xuống thay vào đó là tăng sự xuất hiện các týp huyết thanh không có trong quy trình sản xuất vaccine¹¹.

Các týp huyết thanh gây viêm phổi do phế cầu khác nhau theo các nghiên cứu: Tại São Paulo-Brazil thì các týp huyết thanh phế cầu thường gặp gây bệnh là 14 (36,5%), 1 (16%), 5 (14,6%), 6B (6,3%), 3 (4,2%)⁸⁴. Nhật Bản hầu hết các týp gây bệnh là 6B, 23F, 19F⁸⁵. Tina QT thấy týp huyết thanh 1 hay gây biến chứng của viêm phổi⁷³. Theo Greenberg D các týp huyết thanh

1, 5, 7F, 9V, 14, 19A, 22F có nguy cơ viêm phổi cấp hơn tít huyết thanh 6A, 6B, 23A, 35B⁸⁶. Một nghiên cứu khác thì 1, 3, 7F/A, 19A hay gây viêm phổi và tràn dịch màng phổi⁸⁷. Sau khi sử dụng vaccine phòng phế cầu các tít huyết thanh gây bệnh thay đổi, có sự gia tăng của các tít huyết thanh không có trong sản xuất vaccine. Marchese A, thấy rằng có tới 47.8% các tít gây bệnh không có trong vaccine sau khi dùng vaccine (PCV7) trong đó tít 19A hay gặp nhất⁸⁸. Chibuk TK cũng cho kết quả tương tự (67% các tít gây bệnh không có trong vaccine)⁸⁹. Tại Việt Nam chưa thấy các số liệu công bố về sự phân bố của các tít huyết thanh gây viêm phổi trẻ em. Nghiên cứu tại Bệnh viện Saint Paul - Hà Nội trên các bệnh nhi nhiễm khuẩn hô hấp, phân bố tít huyết thanh của 33 chủng phế cầu phân lập được như sau: 6B(12%), 14(12%), 19F(27%), 23F(24%), 23A(3%), 35F(3%), không xác định tít huyết thanh 18%⁹⁰. Tại Bệnh viện trẻ em Hải Phòng, phân lập được 84 chủng phế cầu lấy từ các bệnh phẩm trẻ em bị mắc viêm phổi và viêm màng não thì tít huyết thanh 19F chiếm tỉ lệ cao nhất (27%), tiếp theo là 23F(18%), 6B, 14(11%), 6A(3%), 11A, 15B(2%), 13, 18, 15C(1%), không xác định tít huyết thanh 17,7%, có 82% số chủng có tít huyết thanh trùng với tít huyết thanh trong thành phần của vaccine phế cầu đang sử dụng (Pneumo 23)⁹¹.

1.5.1.2. Tỉ lệ mang vi khuẩn

Phần lớn các viêm phổi là do hít các vi khuẩn vùng hầu họng và bùng phát thành bệnh khi sức đề kháng của cơ thể giảm¹⁹. Cũng có khi lây truyền từ người bệnh sang qua các giọt bắn nhỏ tiết ra từ đường hô hấp¹¹. Trẻ khỏe mạnh có tỉ lệ mang *S.pneumoniae* cao vùng mũi họng, tùy thuộc vào từng khu vực trên thế giới, tỉ lệ mang ước tính 5-10% ở người trưởng thành nhưng có thể tới 90% ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ¹³. Tỉ lệ mang *S.pneumoniae* cao nhất là 1-2 tuổi sau đó giảm dần¹¹. Theo một nghiên cứu tại Mỹ, tỉ lệ mang của trẻ trước

tuổi đi học là 38-60%, tiểu học 29-35%, trung học 9-25%¹³. Tại Ấn Độ vùng thành thị 46,8% và vùng nông thôn 53,2%⁹², Nhật Bản 33,1%⁹³. Tại Việt Nam tỉ lệ cũng khác nhau theo từng địa điểm và thời gian nghiên cứu: Mai Dịch - Hà Nội (41%)⁹⁴, Ba Vì – Hà Nội (51,4%)⁹⁵, Huế (16,7%), Thành phố Hồ Chí Minh (30,9%)⁹⁶, Vị Xuyên – Hà Giang (10,7%), Vân Đồn – Quảng Ninh (15,0%)⁹⁷, Thành phố Cần Thơ (34%)⁹⁸.

1.5.1.3. Viêm phổi và các bệnh gây ra do phế cầu

Phế cầu hiện nay vẫn tiếp tục là nguyên nhân dẫn đầu gây bệnh và tử vong ở mọi lứa tuổi, phế cầu là một trong năm nguyên nhân gây nhiễm trùng thường gặp và có liên quan tới một nửa số nhiễm trùng tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi¹³. Các nhiễm trùng nghiêm trọng gây ra bởi phế cầu như viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, một số nhiễm khuẩn khác như viêm xoang, viêm tai giữa, ...cũng thường gặp do phế cầu^{13,11}. Ước tính hàng năm có khoảng 500.000 trường hợp trẻ em dưới 5 tuổi tử vong trên toàn cầu liên quan đến phế cầu, tỉ lệ bệnh và tử vong của phế cầu vẫn là một thách thức mặc dù đã có những tiến bộ về các liệu pháp điều trị kháng sinh. Mặt khác, ngày càng có mức độ gia tăng của các chủng phế cầu kháng kháng sinh dẫn đến sự cần thiết phải tiếp tục mở rộng nghiên cứu, giám sát và điều trị ngăn ngừa các bệnh nhiễm trùng do phế cầu gây ra¹³.

S.pneumonia là nguyên nhân hàng đầu gây viêm phổi do vi khuẩn, trên cả bệnh nhân điều trị nội trú và ngoại trú, tỉ lệ viêm phổi do *S.pneumonia* trên thế giới theo nhiều nghiên cứu thay đổi từ 7- 46%^{53,99,100,101,102,103}. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Văn Bằng và cộng sự tại Bệnh viện Bạch Mai – Hà Nội thấy *S.pneumonia* chiếm 41,3% tỉ lệ viêm phổi do vi khuẩn¹⁰⁴. Một nghiên cứu khác cũng tại Hà Nội cho kết quả *S.pneumonia* chiếm 35,4% viêm phổi do vi khuẩn¹⁰⁵. Tại Quảng Bình là 29,8%¹⁰⁶.

1.5.2.4. Đặc điểm kháng kháng sinh của phế cầu

Hiện nay vi khuẩn kháng kháng sinh đã ngày càng gia tăng đối với các vi khuẩn nói chung không chỉ riêng với phế cầu. Việc sử dụng kháng sinh không thích hợp sẽ ngày càng sinh ra nhiều các chủng vi khuẩn kháng thuốc dẫn đến bệnh dai dẳng khó điều trị gây kéo dài quá trình điều trị trong bệnh viện, tăng tỉ lệ tử vong, tăng thêm chi phí chữa bệnh, làm ảnh hưởng lớn đến kinh tế của gia đình và xã hội. Cơ chế gây kháng thuốc của phế cầu là do đột biến gây giảm tính cảm thụ với các protein gắn Penicillin hoặc do vi khuẩn thay đổi cấu trúc đích methyl hóa ribosom hoặc hình thành các bơm sinh học làm thay đổi tính thấm của kháng sinh. Phế cầu ban đầu nhạy cảm với nhiều kháng sinh, sớm nhất là kháng với Optochin khi được sử dụng thực nghiệm trên chuột vào đầu thế kỷ XX. Sự đời của Sulfonamid vào năm 1939, phế cầu cũng đã đề kháng trong các bệnh nhiễm thử nghiệm ở chuột và trong một trường hợp viêm màng não ở người, sau đó đề kháng với Sulfonamid rải rác được phát hiện. Các chủng kháng với Trimethoprim-Sulfamethoxazole được phát hiện đầu tiên vào năm 1972, sau đó lan rộng trên toàn cầu. Phế cầu kháng Tetracycline xuất hiện vào những năm 1960 và kháng Chloramphenicol vào năm 1970. Năm 1977, ở Nam Phi đã phát hiện phế cầu kháng với Penicillin, Chloramphenicol, Tetracyclines, Macrolide, Clindamycin, Trimethoprim-Sulfamethoxazole. Sau đó, các dòng phế cầu đa kháng đã lan rộng ra nhiều khu vực trên thế giới¹³.

Ở Cleveland Hoa Kỳ năm 2003 tại thời điểm nghiên cứu 51% các chủng *S.pneumoniae* phân lập không nhạy cảm với penicillin. *S.pneumoniae* kháng với macrolid cũng ngày càng tăng. Một nghiên cứu ở Bồ Đào Nha cho thấy có sự kết hợp việc tăng sử dụng Macrolid với sự tăng không nhạy cảm với

Penicillin và Macrolid ở người lớn và không nhạy cảm với Macrolid ở trẻ em. Ở Anh tỉ lệ phế cầu kháng với Erythromycin là 9,3% nhưng nó cũng thay đổi theo đặc điểm địa lý giữa các vùng miền, từ 5,2% ở vùng đông nam nước Anh cho đến 14,7% ở Luân Đôn. Ở Pháp và Italia sự đề kháng của *S.pneumoniae* với Macrolid là 20-50%². Nghiên cứu tại Ghanaian phân lập phế cầu trên các trẻ khỏe mạnh thấy 90,4% các chủng trung gian hoặc kháng với Penicillin, 99,1% kháng Trimethoprim, 73,0% kháng Tetracycline và 33,9% kháng Sulfamethoxazole. Tỉ lệ kháng thấp với Erythromycin (2,6%) và Cefotaxime (5,2%). Nhìn chung 72,2% các chủng phân lập có kháng với Penicillin và với tối thiểu hai kháng sinh khác¹⁰⁷. Tại Jordan tỉ lệ kháng với Macrolides là 60,4%; kháng với Oxacillin, Trimethoprim/sulfamethoxazole và Clindamycin là 90,6%, 54,7% và 32,1%; tất cả các chủng phân lập đều nhạy cảm với Chloramphenicol, Levofloxacin và Vancomycin¹⁰⁸. Tại Trung Quốc tỉ lệ kháng của phế cầu đối với các kháng sinh Clindamycin, Erythromycin, Penicillin G, Cefotaxime, Tetracycline, Sulfamethoxazole/Trimethoprim, Levofloxacin, Vancomycin, Chloramphenicol và Amoxicillin lần lượt là 98,5%, 100,0%; 63,2%; 52,9%; 94,1%; 89,7%; 0,0%; 0,0%; 16,2% và 14,7%¹⁰⁹. Kháng sinh nhóm fluoroquinolones trước kia không được dùng trên trẻ em cũng được đưa vào để điều trị viêm phổi và nhiều nghiên cứu cho thấy các chủng phế cầu cũng đề kháng với kháng sinh nhóm này¹¹⁰.

Tại Việt Nam qua nhiều nghiên cứu cũng cho thấy tỉ lệ kháng kháng sinh của *S.pneumoniae* cũng rất cao. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Ca lấy tất cả các chủng phế cầu được phân lập từ máu, dịch não tủy, màng phổi và các bệnh phẩm đường hô hấp từ năm 1991 đến 2000 tại các điểm của Chương trình giám sát Quốc gia về mức độ kháng thuốc của vi khuẩn cho kết quả kháng sinh có mức độ kháng cao nhất và gia tăng nhanh nhất là Co-trimoxazole (từ 27,8%

năm 1991 lên 73% năm 1998) rồi tới Erythromycin (từ 7,1% năm 1991 lên 47,4% năm 2000), Chloramphenicol bị kháng cao ngay từ những năm đầu của thập kỷ 90 (58% năm 1991), tuy nhiên đến cuối giai đoạn này mức độ bị phế cầu kháng giảm dần (16,8% năm 2000) do kháng sinh ít được sử dụng trong lâm sàng, với Penicillin tỉ lệ cũng thay đổi theo từng năm cao nhất là 13,7% năm 1999, kháng sinh có mức độ kháng thấp nhất là Ceftriaxone (2,4%)¹¹¹. Một nghiên cứu khác cũng của Phạm Văn Ca tại cộng đồng cho thấy *S.pneumoniae* kháng cao với Co-trimoxazole (22-86,8%), Erythromycin (22-66%), Chloramphenicol (14-34%)⁹⁶. Nghiên cứu của Trần Đỗ Hùng trên bệnh nhi dưới 5 tuổi mắc viêm phổi tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ thì thấy *S.pneumoniae* có tỉ lệ đề kháng cao với kháng sinh, kháng sinh kháng cao nhất là Co-trimoxazole, Cefaclor, Penicillin, Amoxicillin, Erythromycin (79,2-90,5%), tỉ lệ nhạy cảm cao nhất vẫn là nhóm Quinolon và Amox/Clavulanic (71,7-98,1%)¹¹².

Xác định tính nhạy cảm kháng sinh của các chủng phế cầu nói riêng và vi khuẩn nói chung hiện nay sử dụng hai phương pháp: Phương pháp kỹ thuật kháng sinh đồ khoan giấy (Kirby Bauer) và phương pháp xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC). Phương pháp Kirby Bauer thực hiện bằng cách sử dụng các khoan giấy có tấm kháng sinh đặt trên môi trường thạch đã trải vi khuẩn, kháng sinh trong các khoan giấy khuếch tán vào môi trường thạch ức chế vi khuẩn phát triển tạo thành vòng vô khuẩn, dựa vào đường kính vòng vô khuẩn để đánh giá mức nhạy cảm kháng sinh tương ứng theo tiêu chuẩn CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), có ba mức được quy định là nhạy cảm (S), trung gian (I) và kháng (R)¹¹³. Phương pháp xác định MIC có thể sử dụng một trong hai cách: (1) Nồng độ kháng sinh được pha tăng dần trong môi trường nuôi cấy vi khuẩn, kháng sinh ức chế sự phát triển của vi

khuẩn có thể quan sát bằng mắt thường (trong ống nghiệm), giá trị MIC là nồng độ kháng sinh thấp nhất ức chế được sự phát triển của vi khuẩn; (2) Phương pháp E test là kỹ thuật sử dụng thanh giấy có tấm kháng sinh với các nồng độ khác nhau từ thấp đến cao, mỗi thanh giấy tương ứng với một loại kháng sinh, thanh giấy được đặt trên môi trường thạch có trải vi khuẩn, kháng sinh khuếch tán vào môi trường thạch ức chế sự phát triển của vi khuẩn tạo thành vòng vô khuẩn bao quanh thanh giấy, giá trị MIC được xác định là điểm giao giữa vòng ức chế vô khuẩn với thanh giấy. Giá trị MIC của hai phương pháp trên được đối chiếu với bảng tiêu chuẩn của CLSI để tìm ra mức độ nhạy cảm, trung gian, kháng tương ứng của mỗi kháng sinh với vi khuẩn nuôi cấy¹¹³. Việc xác định MIC có giá trị cao, MIC cho biết chính xác nồng độ kháng sinh thấp nhất ức chế được sự phát triển của vi khuẩn, cho thông tin chi tiết về mức độ nhạy cảm cũng như mức độ trầm trọng của sự đề kháng kháng sinh. Xác định MIC cũng có vai trò quan trọng trong chiến lược mới về sử dụng kháng sinh là Tối ưu hóa liều dùng và thời gian sử dụng liệu pháp kháng sinh theo nguyên tắc PK/PD (Pharmacokinetic và Pharmacodynamic – Dược động học và Dược lực học). Chiến lược này có ý nghĩa quan trọng trong giảm đề kháng kháng sinh. Trên cơ sở giá trị MIC, căn cứ vào chức năng thận, tác nhân gây nhiễm khuẩn và tình hình đề kháng tại cơ sở điều trị, liều dùng kháng sinh được cá thể hóa với từng người bệnh và trên từng loại vi khuẩn gây bệnh dựa vào PK/PD, chiến lược này giúp cho việc sử dụng kháng sinh an toàn hơn và đạt hiệu quả cao hơn¹¹⁴.

1.5.2.5. Vaccine phòng phế cầu

Tạo miễn dịch bằng kháng nguyên vỏ polysaccharide của phế cầu đã được nghiên cứu chủ yếu trên người lớn trong thời gian dài. Vaccine polysaccharide đầu tiên gồm 6 týp huyết thanh được sản xuất vào những năm

cuối thập niên 1940, tiếp sau đó vaccine 14 týp huyết thanh được sản xuất vào những năm cuối thập niên 1970, vaccine 23 týp huyết thanh vào đầu những năm 1980. Nhìn chung những vaccine vỏ polysaccharide có miễn dịch yếu với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Sự tiến bộ của sản xuất vaccine cộng hợp phế cầu (PCV) đã làm thay đổi vấn đề này, vaccine được sản xuất bằng cách gắn polysaccharide đặc hiệu với protein mang phụ thuộc tế bào T, các protein mang trong vaccine cộng hợp phế cầu bao gồm: CRM197 (đột biến không độc của độc tố bạch hầu); OMP (phức hợp protein màng ngoài của não mô cầu). Hiệu lực của các vaccine này là tăng đáp ứng miễn dịch với trẻ nhỏ kể cả trẻ em dưới hai tuổi. Hiện nay vaccine cộng hợp phế cầu trên thị trường có các loại 7, 9, 10, 11, 13, 15 týp huyết thanh thường gặp gây bệnh do phế cầu¹³.

Tại Việt Nam, tiêm phòng phế cầu chưa có trong chương trình tiêm chủng mở rộng, vaccine có trong các cơ sở tiêm dịch vụ. Trẻ em có thể tiêm vaccine cộng hợp phòng phế cầu ở độ tuổi từ 6 tuần đến 5 tuổi, phổ biến có hai loại vaccine cộng hợp phế cầu dùng cho trẻ em: PCV10 (Synflorix – Glaxo Smith Kline) gồm 10 týp huyết thanh; PCV13 (Pneumo 13 – Pfizer) gồm 13 týp huyết thanh. Ngoài ba loại vaccine trên còn có vaccine vỏ polysaccharide phế cầu PPSV23 (23 – Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine) gồm 23 týp huyết thanh (Pneumo 23 – Sanofi) dùng để tiêm phòng cho người lớn.

1.5.2. *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae là vi khuẩn thuộc tộc *Haemophilus*, được phát hiện lần đầu năm 1892 bởi Robert Pfeifer trong bệnh phẩm đờm bệnh nhân viêm phổi ở vụ dịch cúm năm 1889-1992. Robert Pfeifer cho rằng vi sinh vật này là nguyên nhân của cúm. Năm 1920 vi sinh vật được đặt tên là *Haemophilus influenzae* là sự kết hợp của đặc tính phát triển cần các yếu tố có ở máu (haemophilus: ưa máu) và có mối liên quan lịch sử với cúm

(influenzae). Năm 1933 virus cúm được phát hiện và đã giải tỏa được hiểu lầm trước đây *Haemophilus influenzae* là nguyên nhân của dịch cúm¹².

1.5.2.1. Đặc điểm vi khuẩn và týp huyết thanh

Vi khuẩn *H.influenzae* là loại cầu trực khuẩn, Gram âm. Chúng không mọc trên các môi trường nuôi cấy thông thường, chỉ mọc khi trong môi trường đã có sẵn cả hai yếu tố X và yếu tố V, yếu tố X là hỗn hợp của các chất có chứa sắt, yếu tố V là coenzyme NAD (Nicotinamide Adenine Dinucleotide), cả hai yếu tố này đều có trong hồng cầu. Sự bắt buộc cần thiết hai yếu tố này để phát triển khi nuôi cấy là dấu hiệu quan trọng để phân biệt *H.influenzae* với các loài *Haemophilus* khác. *H.influenzae* là loại vi khuẩn khó nuôi cấy, bệnh phẩm cần được nuôi cấy ngay vào môi trường phù hợp (như thạch socola), vi khuẩn có thể phát triển trong các môi trường lỏng và đặc được cung cấp làm giàu yếu tố X,V. Vi khuẩn phát triển tốt hơn trong môi trường 5% - 10% CO₂. Sau khi được ủ ấm và nuôi cấy trong môi trường đặc, các khuẩn lạc xuất hiện, kích thước đường kính khuẩn lạc từ 0,5 – 1,5mm, tròn, vòng nhẹ, các chủng có vỏ khuẩn lạc thường lớn hơn một chút có dạng nhầy hoặc sáng bóng^{12,115}.

H.influenzae gồm loại không vỏ và có vỏ polysaccharide bọc ngoài, vỏ polysaccharide có tính quyết định khả năng gây bệnh của vi khuẩn. Tùy theo cấu trúc kháng nguyên của vỏ, *H.influenzae* có vỏ được phân thành 6 týp huyết thanh, đặt tên theo thứ tự a,b,c,d,e,f, trong số này týp b là týp gây bệnh nguy hiểm nhất và Hib là nguyên nhân gây ra các nhiễm trùng xâm nhập chiếm tỉ lệ tới 95% đối với cộng đồng dân số chưa có miễn dịch¹². Xác định týp huyết thanh của *H.influenzae* theo cách truyền thống được thực hiện bằng phương pháp ngưng kết kháng nguyên kháng thể sử dụng kháng huyết thanh đặc hiệu. Hiện nay với sự tiến bộ của y học, có thể xác định týp huyết thanh của *H.influenzae* bằng sử dụng phương pháp PCR, phương pháp này có thể

xác định được và phân biệt loại *H.influenzae* có vỏ và không vỏ bằng sử dụng cặp mồi đặc hiệu¹¹⁵.

1.5.2.2. Tỷ lệ mang vi khuẩn

Người là vật chủ duy nhất của *H.influenzae*^{12,115}, vi khuẩn thường định cư tại vùng hầu họng và có tỷ lệ thấp cư trú tại kết mạc và đường sinh dục¹¹⁵. Các týp huyết thanh của vi khuẩn *H.influenzae* và *H.influenzae* không vỏ là một phần của hệ vi khuẩn chí bình thường của đường hô hấp trên. Trong thời gian trước khi có vaccine, tỷ lệ mang Hib thấp nhất ở trẻ sơ sinh và người trưởng thành, cao nhất ở lứa tuổi tiền học đường, hầu hết các trẻ đều nhiễm và mang vi khuẩn trong khoảng thời gian từ 2 đến 5 tuổi. Các chủng Hib tồn tại dai dẳng trong nhiều tháng và thường không bị loại bỏ bởi kháng sinh¹². Đối với *H.influenzae* không vỏ, ở các quốc gia phát triển ước tính có khoảng 20% mang vi khuẩn trong năm đầu và tăng theo thời gian có thể lên tới 50% khi trẻ 5 tuổi. Tỷ lệ trẻ em mang *H.influenzae* không vỏ còn cao hơn ở các nước đang phát triển, có thể phát hiện được rất sớm sau sinh. Trẻ được chăm sóc tại các nhà trẻ thì cả tỷ lệ mắc và lây truyền với *H.influenzae* không vỏ đều cao hơn¹¹⁵.

Tỷ lệ mang *H.influenzae* vùng mũi họng thay đổi theo các nghiên cứu khác nhau: Nghiên cứu tại Pháp thấy tỷ lệ mang *H.influenzae* trên trẻ em từ 3 tháng tới 3 tuổi là 55%¹¹⁶, trẻ từ 5-10 tuổi tại Ấn Độ là 8%⁹²; tại Nhật Bản (18,2%)⁹³; tại Nam Phi tỷ lệ mang Hib đối với trẻ từ 2 tháng tới 5 tuổi là 8% ở Gaborone và 3% ở Francistown¹¹⁷; Tại Việt Nam nghiên cứu của Nguyễn Văn Ca tại cộng đồng thấy tỷ lệ mang *H.influenzae* ở Hà Nội là 40,1%, Huế (21,7%), Thành phố Hồ Chí Minh (30,9%)⁹⁶, tỷ lệ mang Hib ở Vị Xuyên – Hà Giang (73,1%), Vân Đồn - Quảng Ninh (76,7%)⁹⁷, tại thành phố Cần Thơ là 29%⁹⁸.

1.5.2.3. Viêm phổi và các bệnh gây ra do *H.influenzae*

H.influenzae trong điều kiện tự nhiên thường truyền từ người này qua người khác thông qua các chất tiết đường hô hấp mà không có triệu chứng. Thời kỳ ủ bệnh chưa được nghiên cứu đầy đủ bởi vì người mang có thể nhiễm vi khuẩn nhiều chu kỳ cho đến khi có các triệu chứng của bệnh, trong một số trường hợp vi khuẩn bị nhiễm ở đường hô hấp nhiều tháng trước khi có biểu hiện của bệnh¹². *Haemophilus influenzae* là nguyên nhân gây ra khoảng 3 triệu trường hợp bệnh nghiêm trọng hàng năm đứng đầu là viêm phổi và viêm màng não ở trẻ em dưới 5 tuổi, ước tính có khoảng 360.000 trẻ tử vong mỗi năm trên toàn thế giới⁸⁰. Cùng với *S.pneumoniae*, *H.influenzae* là một trong hai nguyên nhân hàng đầu gây viêm phổi do vi khuẩn ở trẻ em^{6,7,8}. Tỷ lệ viêm phổi do *H.influenzae* thay đổi từ 9% đến 26,1% theo các nghiên cứu trên thế giới^{99,101,102,118}. Tại Việt Nam, nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương *H.influenzae* chiếm 9,6% nguyên nhân viêm phổi⁸¹. Các nghiên cứu khác *H.influenzae* lần lượt chiếm tỷ lệ 39,9%, 29,3%, 21,5% nguyên nhân viêm phổi do vi khuẩn theo các nghiên cứu ở Hà Nội¹⁰⁵, Đồng Hới¹⁰⁶, và Cần Thơ¹¹².

Trước khi có vaccine, Hib là nguyên nhân hàng đầu trong các nhiễm trùng xâm lấn nghiêm trọng đối với trẻ em trên toàn thế giới, Hib chiếm khoảng 95% các nhiễm trùng xâm lấn do *H.influenzae* ở trẻ em. Ước tính ở Hoa Kỳ có từ 20.000 đến 50.000 người mắc các bệnh nhiễm trùng xâm nhập do Hib và 85% trong số đó là trẻ dưới 5 tuổi, tỷ lệ bệnh là 40 đến 60 trường hợp trên 100.000 người và tới 67 đến 130 trường hợp đối với trẻ nhỏ hơn 5 tuổi. Nhiễm trùng xâm nhập do Hib ở Mỹ khoảng 1 cho mỗi 200 trẻ em trong 5 năm đầu đời, viêm phổi do Hib ước tính chiếm 15% các trường hợp viêm phổi trẻ em nhỏ hơn 6 tuổi, nhưng thực tế tỷ lệ này có thể thay đổi do chẩn đoán nguyên nhân gây bệnh thường khó¹².

Từ khi có vaccine phòng Hib, tỉ lệ viêm phổi và các nhiễm trùng khác do Hib đã giảm đi, thậm chí tỉ lệ bệnh giảm cả ở nhóm trẻ em chưa được tiêm phòng vaccine, điều này cho thấy lợi ích của tiêm phòng đã làm giảm tỉ lệ mắc bệnh, tỉ lệ mang Hib, làm giảm sự lây truyền bệnh giữa các trẻ được tiêm chủng với các trẻ chưa được tiêm chủng¹². Tuy nhiên cùng với sự giảm của các bệnh gây ra bởi Hib, các bệnh gây ra bởi các týp huyết thanh a,c,d,e,f và *H.influenzae* không vỏ đã được nhận diện thường xuyên hơn⁷⁸. Ngoài viêm phổi do *H.influenzae* týp b, các týp huyết thanh khác và *H.influenzae* không vỏ cũng được phát hiện gây viêm phổi và các nhiễm trùng xâm nhập khác: Rahman M và cộng sự thực hiện nghiên cứu trên 1493 trẻ dưới 5 tuổi mắc viêm phổi tại ba bệnh viện tại Dhaka Bangladesh trong thời gian từ 1999 – 2003, các bệnh nhân đều được cấy máu. Kết quả cấy máu có 25 trẻ nhiễm khuẩn huyết do *H.influenzae*, trong đó 15 trường hợp là Hib, 6 *H.influenzae* không vỏ, 3 *H.influenzae* týp c và 1 trường hợp *H.influenzae* týp d, những trẻ này tập trung ở lứa tuổi từ 4 đến 12 tháng¹¹⁹; Nghiên cứu của Stephen RC và cộng sự ở Gambia trên 55 trẻ viêm phổi từ 2 – 59 tháng, nguyên nhân viêm phổi do *H.influenzae* chủ yếu là loại không vỏ¹²⁰; Một nghiên cứu hồi xác định nguyên nhân gây VPCĐ được thực hiện tại Bỉ, hầu hết các trường hợp gây viêm phổi do *H.influenzae* là loại không vỏ¹⁴; Một số tác giả khác cũng thấy *H.influenzae* không vỏ là nguyên nhân gây viêm phổi^{121,122,123,124}.

1.5.2.4. Đặc điểm kháng kháng sinh của *H.influenzae*

Sự đề kháng kháng sinh của *H.influenzae* ngày càng gia tăng, vi khuẩn kháng với nhiều loại kháng sinh như: Sulfonamides, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Erythromycin, Tetracycline, Penicillin. Vi khuẩn đề kháng với Ampicillin từ những năm giữa của thập niên 1970 bởi vì kháng sinh này sử dụng đầu tiên cho điều trị bệnh, từ đó sự đề kháng lan rộng và tỉ lệ kháng thay đổi theo từng khu vực khác nhau trên thế giới. Cơ chế kháng thuốc của

H.influenzae là sản xuất enzyme β -lactamase qua trung gian plasmid, tỉ lệ kháng với Ampicillin và Ampicillin-Clavulanic tăng trên thế giới đặc biệt là các chủng *H.influenzae* không vỏ. Đề kháng của của các chủng này chủ yếu do sự thay đổi của protein gắn Penicillin đặc hiệu. Đề kháng với Chloramphenicol thường là qua trung gian enzyme Chloramphenicol acetyltransferase. Đặc biệt sự đề kháng với kháng sinh Cephalosporins thế hệ thứ ba là vấn đề đáng lo ngại vì đây là nhóm kháng sinh chủ yếu hiện nay để điều trị các nhiễm khuẩn xâm nhập do *H.influenzae*¹².

Theo Robert SD hầu hết các chủng *H.influenzae* đều nhạy cảm với Ampicillin và Amoxicillin. Trong số các Macrolide, Azithromycin có thử nghiệm tác dụng mạnh hơn Erythromycin và Clarithromycin. *H.influenzae* kháng với Cephalosporin thế hệ ba chưa được ghi nhận. Tỉ lệ kháng với Trimethoprim-Sulfamethoxazole khoảng 10% và kháng với Quinolones là rất ít⁷⁸. Nghiên cứu tại Hàn Quốc được thực hiện trên 582 trẻ khỏe mạnh ở lứa tuổi trên 9 tháng đến bậc tiểu học. Các chủng *H.influenzae* được phân lập có tỉ lệ kháng cao với β -Lactama, ampicillin (51,9%), Cefaclor (52,1%) và Amoxicillin/Clavulanate (16,3%)¹²⁵. Một nghiên cứu tại Singapore thì 51% các chủng *H.influenzae* phân lập được kháng với Aminopenicillins¹²⁶.

Tại Việt Nam nghiên cứu của Phạm Văn Ca tại cộng đồng cho thấy *H.influenzae* kháng cao với Co-trimoxazole (26,5-100%), Ampicillin (24,5-76,9%), Chloramphenicol (30,6-42%), chỉ có Gentamcin và Norfloxacin có tỉ lệ thấp⁹⁶. Nghiên cứu của Trần Đỗ Hùng trên bệnh nhi dưới 5 tuổi mắc viêm phổi tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ thì thấy *H.influenzae* đề kháng cao với hầu hết các kháng sinh được lựa chọn như Ampicillin, Chloramphenicol co-trimoxazole, Cefaclor, Cefuroxime, Cefotaxime, Ceftriaxone (trung bình 62,7- 91,6%), còn nhạy cảm với Ofloxacin (88,6%), Ciprofloxacin (98,1%)¹¹². Nghiên cứu của Trần Thanh Tú và Ngô Thị Phương

Nga tại Bệnh viện Nhi Trung ương về viêm phổi do *H.influenzae* cũng cho thấy tỉ lệ kháng rất cao với kháng sinh, cao nhất là Co-trimoxazole (96,3%) tiếp đến là Cefepim (70,4%), Ceftazidim (59,3%), Cefuroxim (57,4%), Ampicillin (55,6%), Cefotaxim (50%); chỉ có Imipenem và Meropenem nhạy cảm cao nhất (100%), tiếp đến là Ciproflxacin (96,3%) và Azithromycine (92,6%)⁸¹.

1.5.2.5. Vaccine phòng *H.influenzae* týp b

Vaccine Hib sản xuất đầu tiên được tinh chế từ vỏ polysaccharide của Hib, những chất này là dẫn chất của polyribosyl ribitol phosphat (PRP). Tại Hoa Kỳ, năm 1985 vaccine đầu tiên cho phép được sử dụng để phòng các bệnh gây ra do Hib ở trẻ em trên 18 tháng tuổi, trẻ dưới 18 tháng tuổi có đáp ứng miễn dịch không đầy đủ với vaccine này. Vaccine PRP có tính chất tương tự như một số vaccine polysaccharide khác, gây miễn dịch phụ thuộc tế bào T, đáp ứng miễn dịch vaccine này hạn chế và thời gian đáp ứng ngắn, đặc biệt ở trẻ nhỏ và không có đáp ứng tăng thêm khi có sự nhắc lại liều vaccine. Vaccine PRP được cho phép sử dụng dựa trên một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở Phần Lan vào năm 1974, hiệu quả bảo vệ của vaccine lên tới 90% đối với trẻ em được tiêm chủng trong độ tuổi từ 18 đến 71 tháng. Sau khi được sử dụng tại Hoa Kỳ, hiệu quả bảo vệ của vaccine thấp hơn so với nghiên cứu thử nghiệm tại Phần Lan và vaccine này là tiền đề cho sự phát triển vaccine cộng hợp hiệu quả hơn¹².

Vaccine cộng hợp được phát triển dựa trên sự nỗ lực làm tăng đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên PRP. Nguyên lý cơ bản cho tất cả các vaccine cộng hợp là sử dụng PRP liên kết đồng hóa trị với các kháng nguyên protein phụ thuộc tế bào T (là những chất mang). Có 4 loại vaccine phòng Hib cộng hợp được sản xuất cho trẻ em, tất cả đều sử dụng PRP polysaccharide hoặc oligosaccharides bao gồm: PRP-D (polysaccharide liên hợp với giải độc tố

bạch hầu); HbOC (oligosacarid liên hợp với protein đột biến của *Corynebacterium diphtheriae* CRM₁₉₇); PRP-OMP (polysaccharide liên hợp với phức hợp protein màng ngoài của *Neisseria meningitidis*); PRP-T (polysaccharide liên hợp với giải độc tố uốn ván). Đáp ứng miễn dịch sau khi tiêm vaccine cộng hợp có một số điểm khác biệt: Lượng kháng thể tăng lên đặc biệt ở trẻ nhỏ; đáp ứng miễn dịch tăng khi nhắc lại liều vaccine; miễn dịch đặc hiệu với IgG chiếm ưu thế¹².

Tại Việt Nam, từ 01/7/2009 vaccine phòng Hib đã được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng, Hib được tiêm phòng cho trẻ em 3 mũi vào các thời điểm 2, 3, 4 tháng tuổi và khoảng cách giữa các mũi tiêm tối thiểu là 1 tháng, mũi thứ 4 được tiêm nhắc lại vào lúc trẻ được 18 tháng tuổi và không được quá 24 tháng tuổi¹²⁷. Trong chương trình tiêm chủng mở rộng, Hib là một thành phần trong vaccine phối hợp 5 trong 1 (Quinvaxem – Hàn Quốc, ComBE Five - Ấn Độ). Trong tiêm dịch vụ Hib có trong thành phần vaccine 5 trong 1 (Pentaxim - Sanofi Pasteur, Pháp) hoặc 6 trong 1 (Hexaxim - Sanofi Pasteur, Pháp; Infanrix Hexa - Glaxo Smith Kline, Bỉ) hoặc vaccine phòng Hib đơn lẻ (Quimi-Hib –Cu Ba; Hiberix - Glaxo Smith Kline, Bỉ).

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên:

- Các trẻ mắc VPCĐ điều trị tại khoa Nhi Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương và khoa Hô hấp, khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện nhi Hải Dương.
- Các chủng vi khuẩn *H.influenzae* và *S.pneumoniae* phân lập được trên các trẻ mắc VPCĐ vào điều trị.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

- Bệnh nhân từ 1 tháng đến < 60 tháng tuổi nhập viện chẩn đoán là viêm phổi cộng đồng được chọn vào mẫu nghiên cứu.
- Chẩn đoán viêm phổi dựa vào triệu chứng lâm sàng và hình ảnh X-quang phổi.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn lâm sàng

Chẩn đoán và phân loại mức độ nặng của viêm phổi theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế Việt Nam 2014 ¹²⁸.

Viêm phổi

Bệnh nhân có ho hoặc khó thở kèm theo ít nhất một trong các triệu chứng sau:

- Nhịp thở nhanh (theo tuổi):
 - + < 2 tháng, nhịp thở ≥ 60 lần/phút.
 - + 2 - 11 tháng, nhịp thở ≥ 50 lần/phút.
 - + 1 – 5 tuổi, nhịp thở ≥ 40 lần/phút.
- Rút lõm lồng ngực (phần dưới lồng ngực lõm khi trẻ hít vào)

Ngoài ra còn có các dấu hiệu bất thường khi khám phổi: Ran ẩm, ran nổ, ran ngáy,...

Viêm phổi nặng

Bệnh nhân có ho hoặc khó thở kèm theo ít nhất một trong các triệu chứng sau:

- Tím tái trung tâm hoặc bão hòa oxy < 90%.
- Dấu hiệu suy hô hấp nặng (thở rên, rút lõm lồng ngực rất nặng).
- Dấu hiệu của viêm phổi cùng với dấu hiệu toàn thân nặng:
 - + Bỏ bú hoặc không uống được.
 - + Rối loạn tri giác: lơ mơ hoặc hôn mê.
 - + Co giật.
- Trẻ < 2 tháng tuổi.

Ngoài ra có thể thêm vào những biểu hiện của viêm phổi như: nhịp thở nhanh, rút lõm lồng ngực, nghe phổi thấy bất thường.

2.1.1.2. Tiêu chuẩn X-quang

- Thuật ngữ và tiêu chuẩn đánh giá tổn thương theo Tổ chức Y tế thế giới ¹²⁹.
- Các tổn thương trên X-quang phổi thường gặp:
 - + Nốt mờ rải rác hai trường phổi
 - + Mờ dạng lưới
 - + Đông đặc thùy phổi

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân có xét nghiệm HIV dương tính, bệnh nhân mắc các bệnh suy giảm miễn dịch hoặc đang dùng các thuốc ức chế miễn dịch.
- Trẻ được điều trị tại các cơ sở y tế trong vòng ≤ 14 ngày trước khi bắt đầu có triệu chứng ¹³⁰.

2.2. Thời gian nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu được thực hiện từ tháng 4 năm 2014 đến tháng 5 năm 2016.

2.3. Địa điểm nghiên cứu

- Khoa Nhi Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương.
- Khoa Hô hấp, khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Nhi Hải Dương.
- Khoa Vi sinh Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương.
- Phòng Vi khuẩn Hô hấp, Khoa Vi khuẩn – Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Trong đề tài này chúng tôi sử dụng thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

2.4.2. Cỡ mẫu trong nghiên cứu

Xác định cỡ mẫu là số bệnh nhân viêm phổi cộng đồng tối thiểu cần thiết trong nghiên cứu chúng tôi sử dụng phương pháp tính cỡ mẫu ước tính một tỉ lệ trong quần thể theo công thức:

$$n \geq (Z^2_{1-\alpha/2} \times p(1-p))/d^2$$

Trong đó:

- n: cỡ mẫu cần nghiên cứu
- $Z_{1-\alpha/2}$: giá trị giới hạn tương ứng với độ tin cậy ($Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ nếu độ tin cậy là 95%)
- p: Tần xuất ước lượng mắc bệnh đó trong quần thể (tỉ lệ cấy dịch tị hầu dương tính với vi khuẩn), các nghiên cứu trong trước đó thì tỉ lệ thay đổi rất nhiều theo các nghiên cứu khác nhau do vậy ta lấy $p = 0,5$ (là cỡ mẫu tối ưu và n là lớn nhất)
- d: là sai số, ta lấy $d = 0,05$ (mong muốn tỉ lệ dao động từ 45% - 55%)

Tính ra ta được $n \geq 384,16$. Trên cơ sở đó số bệnh nhân viêm phổi tối thiểu phục vụ cho nghiên cứu là 384 bệnh nhân.

2.5. Nội dung và các bước tiến hành nghiên cứu

2.5.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ mắc viêm phổi cộng đồng do *S.pneumoniae* và *H.influenzae*

2.5.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Các bệnh nhân nhập viện đều được thăm khám lâm sàng ngay để phát hiện các triệu chứng của viêm phổi và các triệu chứng có liên quan. Các triệu chứng lâm sàng thay đổi được ghi bổ sung trong quá trình theo dõi bệnh nhân điều trị. Các triệu chứng được ghi vào mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

* Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Tuổi bệnh nhân: Phân thành hai nhóm: < 1 tuổi; 1 - < 5 tuổi.
- Giới: trẻ trai và gái.
- Thời gian mắc bệnh trước vào viện (tính bằng ngày): Được tính từ khi trẻ có các triệu chứng như ho, sốt, khó thở,... Cho đến khi vào viện.
- Thời gian nhập viện trong năm: Được tính tỉ lệ nhập viện theo các tháng trong năm.
- Phân bố tỉ lệ bệnh theo vùng cư trú gồm: Thành thị và nông thôn.
- Có dùng kháng sinh cho trẻ trước vào viện hay không.
- Tiền sử: Các bệnh đã mắc, các bệnh nền, chăm sóc nuôi dưỡng, tiêm chủng.
- Các triệu chứng toàn thân:
 - + Đánh giá trẻ suy dinh dưỡng: Chúng tôi đánh giá trẻ suy dinh dưỡng nhẹ cân dựa trên chuẩn tăng trưởng của WHO 2006 theo chỉ tiêu Z-score cân nặng theo tuổi. Suy dinh dưỡng khi $Z\text{-score} < -2SD$ ¹³¹.
 - + Trẻ có kém ăn hay không.
 - + Trẻ có tím tái hay không.
 - + Nhiệt độ: Trẻ có sốt hay không (trẻ sốt khi nhiệt độ $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ đo ở nách); thời gian sốt (tính từ lúc trẻ có sốt tới khi hết sốt); nhiệt độ cao nhất khi sốt.

- Các triệu chứng của cơ quan hô hấp: Khàn tiếng; ho; nhịp thở nhanh; ran ẩm/nở; ran ngáy; ran rít; rút lõm lồng ngực; phập phồng cánh mũi; thở rên; hội chứng đông đặc; ngừng thở.

- Phân loại nặng nhẹ của viêm phổi theo hướng dẫn của WHO³⁰ chia thành: Viêm phổi, viêm phổi nặng.

*** Phân tích các đặc điểm lâm sàng**

Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là VPCĐ dựa vào triệu chứng lâm sàng và hình ảnh chụp X-quang phổi đều được cấy dịch tị hầu xác định nguyên nhân viêm phổi, sau khi xác định được nguyên nhân, chúng tôi chọn ra những bệnh nhân viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* và chia làm hai nhóm (nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* và nhóm viêm phổi *H.influenzae*). Chúng tôi phân tích so sánh đặc điểm về lâm sàng giữa hai nhóm và so sánh với các nghiên cứu khác trong VPCĐ nói chung về các chỉ số: Tuổi; giới; thời gian mắc bệnh trước vào viện; mắc bệnh theo mùa; vùng cư trú; dùng kháng sinh trước vào viện; đặc điểm tiền sử bệnh và bệnh nền; đặc điểm nuôi dưỡng; đặc điểm tiêm chủng; dùng kháng sinh trước vào viện; các triệu chứng toàn thân của viêm phổi; các triệu chứng về hô hấp; mức độ nặng nhẹ của viêm phổi.

*** Phương tiện sử dụng trong nghiên cứu**

- Thăm khám lâm sàng: Ống tai nghe y tế 1 dây ALPK2 FT-801 – Nhật Bản; nhiệt kế điện tử Omron – Nhật Bản.

- Đo SPO₂ thực hiện trên Mornitor Philips VM6 – Hà Lan.

2.5.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

- Các thăm dò cận lâm sàng được thực hiện ngay sau khi thăm khám lâm sàng.

- Xét nghiệm hóa sinh, huyết học, được làm khoa Hóa sinh và Huyết học Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương và Bệnh viện Nhi Hải Dương do các bác sĩ chuyên khoa xét nghiệm thực hiện.

- Chụp X-quang phổi: Thực hiện tại khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương và Bệnh viện Nhi Hải Dương. Kỹ thuật chụp và đọc kết quả do các bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh thực hiện.

*** Các chỉ tiêu nghiên cứu**

- Số lượng bạch cầu máu ngoại vi tăng: Trẻ từ 1 tháng đến < 2 tuổi: > 14 G/l; trẻ từ 2 đến < 5 tuổi: > 12G/l¹³².

- Chỉ số CRP: tăng khi ≥ 6 mg/l.

- Hình ảnh X-quang viêm phổi: Thuật ngữ và tiêu chuẩn đánh giá tổn thương theo Tổ chức Y tế thế giới¹²⁹.

+ Tỷ lệ các tổn thương thường gặp: Nốt mờ rải rác hai trường phổi, mờ dạng lưới, đông đặc thùy phổi, mờ quanh rốn phổi,...

*** Phân tích các đặc điểm cận lâm sàng**

Chúng tôi cũng chia các bệnh nhân viêm phổi trong số các trẻ viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* thành hai nhóm: Nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* và nhóm viêm phổi do *H.influenzae*. So sánh đặc điểm cận lâm sàng giữa hai nhóm về các chỉ số: Bạch cầu tăng; CRP tăng; các hình ảnh tổn thương X-quang.

*** Phương tiện sử dụng trong nghiên cứu**

- Máy xét nghiệm huyết học: CELLTAX- α , CELLTAX-F - Nhật Bản (Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương); Máy Mindray BC 3000 – Trung Quốc, ADVIA – Iran (Bệnh viện Nhi Hải Dương).

- Máy xét nghiệm sinh hóa: HITACHI 917, COBAF 6000 - Nhật Bản (Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương), AU 680 – Nhật Bản (Bệnh viện Nhi Hải Dương).

- Máy chụp X-quang: COMED - Hàn Quốc (Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương), máy SHIMADZU – Nhật Bản (Bệnh viện Nhi Hải Dương).

2.5.2. Xác định tính nhạy cảm kháng sinh, phân bố tít huyết thanh của *S.pneumoniae* và *H.influenzae* phân lập được ở trẻ em viêm phổi.

2.5.2.1. Quy trình nuôi cấy định danh vi khuẩn

Tất cả các trẻ nhập viện được chẩn đoán là VPCĐ dựa vào dấu hiệu lâm sàng và X-quang đều được lấy dịch tị hầu để nuôi cấy phân lập vi khuẩn ngay sau khi có chẩn đoán xác định.

Phương pháp lấy bệnh phẩm dịch tị hầu

Giải thích và hướng dẫn cho trẻ và người nhà về việc lấy bệnh phẩm. Bệnh nhân ngồi đầu hơi ngửa ra sau, trẻ nhỏ có người lớn giữ. Người lấy bệnh phẩm 1 tay đỡ cổ bệnh nhân, tay kia đưa nhẹ nhàng que tăm bông mềm, đàn hồi, vừa đẩy vừa xoay, đi sâu vào lỗ mũi bệnh nhân, đi sâu một khoảng bằng 1/2 độ dài từ cánh mũi tới dái tai cùng bên. Khi cảm thấy tăm bông chạm thì dừng lại, xoay tròn, rồi từ từ rút tăm bông ra. Cho vào tube vô trùng và chuyển ngay đến khoa Vi sinh Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương.



Hình 2.1. Tăm bông vô trùng



Hình 2.2. Phương pháp lấy dịch tị hầu

Quy trình cấy đếm dịch tị hầu

- Quy trình nuôi cấy dịch tị hầu được thực hiện tại khoa Vi sinh Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương do các bác sĩ chuyên khoa thực hiện. Chúng tôi thực hiện cấy đếm dịch tị hầu theo quy trình của Viện Nhiệt đới, Trường Đại học Nagasaki – Nhật Bản¹³³. Quy trình được thực hiện như sau:

(1). Nhúng que tăm bông (tương đương 0,01ml) dịch tị hầu vào 1ml canh thang BHI, ta được dung dịch ống số 1 (có nồng độ pha loãng tương ứng 10^{-2}).

(2). Lấy 0,5ml dung dịch ống số 1 cho sang ống số 2 chứa 4,5ml NaCl 0,9% (có nồng độ pha loãng tương ứng 10^{-3}).

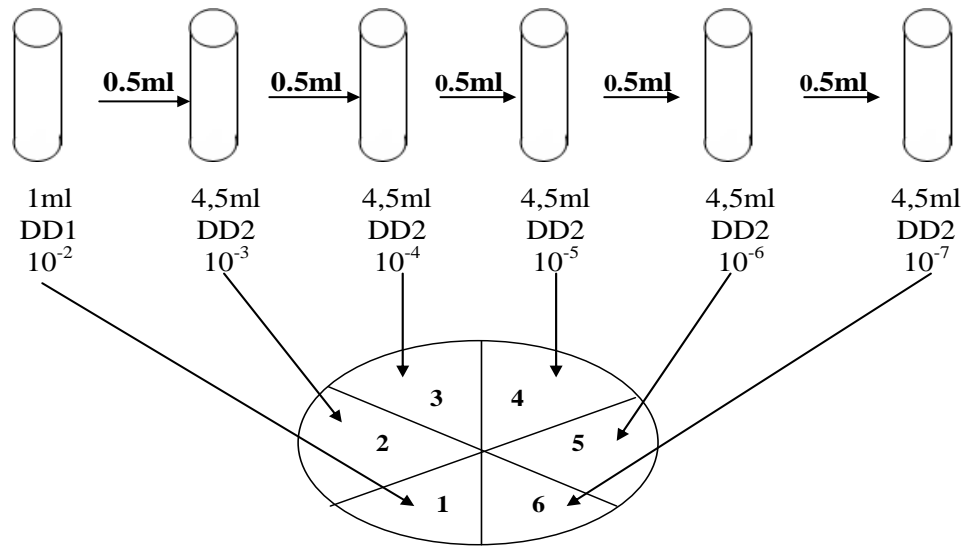
(3). Lấy 0,5ml dung dịch ống số 2 cho sang ống số 3 chứa 4,5ml NaCl 0,9% (có nồng độ pha loãng tương ứng 10^{-4}).

(4). Lấy 0,5ml dung dịch ống số 3 cho sang ống số 4 chứa 4,5ml NaCl 0,9% (có nồng độ pha loãng tương ứng 10^{-5}).

(5). Lấy 0,5ml dung dịch ống số 4 cho sang ống số 5 chứa 4,5ml NaCl 0,9% (có nồng độ pha loãng tương ứng 10^{-6}).

(6). Lấy 0,5ml dung dịch ống số 5 cho sang ống số 6 chứa 4,5ml NaCl 0,9% (có nồng độ pha loãng tương ứng 10^{-7}).

- Dùng que cấy 10 μ l cấy các hỗn dịch đã pha loãng ở trên theo thứ tự từ ống số 6 đến ống số 1 vào 2 đĩa thạch máu và thạch sôcôla đã được chia làm 6 phần tương ứng. (Chú ý: Không cần phải đốt lại ống khi cấy chuyển từ hỗn dịch này sang hỗn dịch khác nếu cấy từ ống số 6 đến ống số 1). Để ủ ấm 37⁰C, 5% CO₂ từ 18 - 24 giờ, sau đó đếm xác định nồng độ từng loại vi khuẩn.



Hình 2.3. Sơ đồ cấy đếm dịch tị hầu

- Đếm số lượng khuẩn lạc.

- + Vùng 1 có độ pha loãng cuối cùng là 10^4 .
- + Vùng 2 có độ pha loãng cuối cùng là 10^5 .
- + Vùng 3 có độ pha loãng cuối cùng là 10^6 .
- + Vùng 4 có độ pha loãng cuối cùng là 10^7 .
- + Vùng 5 có độ pha loãng cuối cùng là 10^8 .
- + Vùng 6 có độ pha loãng cuối cùng là 10^9 .

- Tính toán số lượng khuẩn lạc (SLKL).

- + Vùng 1: $SLKL \times 10^2 \times 10^2 = SLKL \times 10^4$ (CFU/ml).
- + Vùng 2: $SLKL \times 10^3 \times 10^2 = SLKL \times 10^5$ (CFU/ml).
- + Vùng 3: $SLKL \times 10^4 \times 10^2 = SLKL \times 10^6$ (CFU/ml).
- + Vùng 4: $SLKL \times 10^5 \times 10^2 = SLKL \times 10^7$ (CFU/ml).
- + Vùng 5: $SLKL \times 10^6 \times 10^2 = SLKL \times 10^8$ (CFU/ml).
- + Vùng 6: $SLKL \times 10^7 \times 10^2 = SLKL \times 10^9$ (CFU/ml).

- Nhận định kết quả: Các vi khuẩn được coi là nguyên nhân gây bệnh khi số lượng khuẩn lạc $\geq 10^6$ CFU/ml⁵⁵. Số lượng khuẩn lạc $< 10^6$ CFU/ml thường là các vi khuẩn không gây bệnh cư ngụ thường xuyên tại vùng hầu họng.

Định danh vi khuẩn

Định danh vi khuẩn được thực hiện tại Khoa Vi sinh Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương. Quy trình theo phương pháp thường quy của Tổ chức Y tế thế giới và Bộ Y tế^{134,135}.

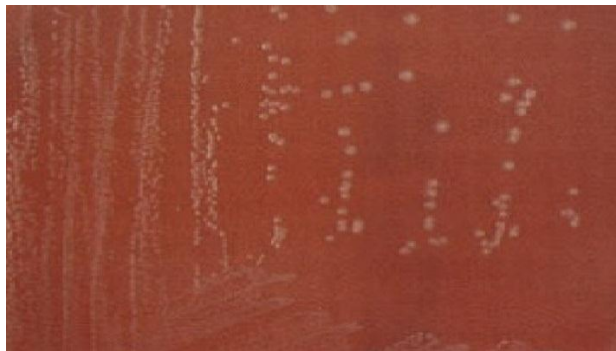
Bệnh phẩm dịch tị hầu được nuôi cấy vào môi trường thạch máu và socola, sau đó cho vào tủ ấm 18 – 24 giờ, theo dõi sự phát triển của khuẩn lạc. Tất cả các vi khuẩn phát triển trên môi trường nuôi cấy có số lượng khuẩn lạc $\geq 10^6$ CFU/ml đều được định danh xác định nguyên nhân gây bệnh.

*** *Haemophilus influenzae***

- Đặc điểm khuẩn lạc: Nhỏ, kích thước khoảng 1 - 2mm; tròn, vồng nhẹ, hơi trong, óng ánh khi chiếu sáng và không gây tan huyết.

- Lấy khuẩn lạc nghi ngờ và tiến hành nhuộm Gram. Kết quả cho thấy vi khuẩn Gram âm, đa hình thái, có thể ở dạng cầu trực khuẩn và kích thước nhỏ.

- Kháng định vi khuẩn phân lập được là *H.influenzae* bằng tính chất sinh hoá (test XV). Nếu vi khuẩn chỉ mọc xung quanh khoanh giấy XV hoặc giữa 2 khoanh giấy X và V thì đó chính là *H.influenzae*.



Hình 2.4. Khuẩn lạc của *H.influenzae* trên thạch socola

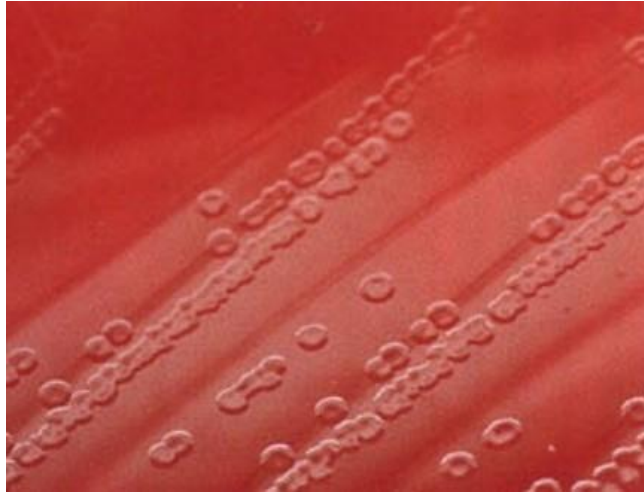
*** *Streptococcus pneumoniae***

- Đặc điểm khuẩn lạc: Khuẩn lạc nhỏ (kích thước 0,5mm), trong như giọt sương và tan máu α (không hoàn toàn) trên môi trường thạch máu hoặc socola.

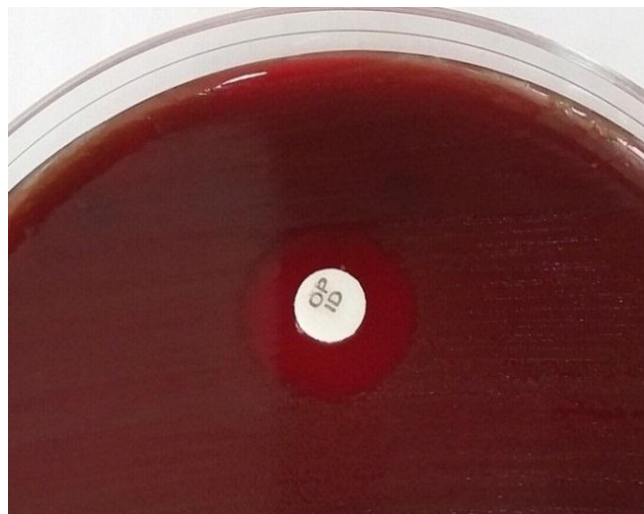
- Nhuộm Gram và soi dưới kính hiển vi thấy cầu khuẩn hình ngọn nến, xếp nối thành đôi, bắt màu Gram dương.

- Thử nghiệm optochin dương tính: Đường kính vùng ức chế quanh khoanh optochin $\geq 14\text{mm}$.

- Thử nghiệm sinh vật hóa học bằng bộ định danh



Hình 2.5. Khuẩn lạc của *S.pneumoniae* trên thạch máu



Hình 2.6. Thử nghiệm Optochin

2.5.2.2. Xác định tính nhạy cảm kháng sinh của *S.pneumoniae* và *H.influenzae* phân lập được ở trẻ em viêm phổi

Được thực hiện tại khoa Vi sinh Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương.

Các chủng vi khuẩn *S.pneumoniae* và *H.influenzae* phân lập được từ mẫu bệnh phẩm dịch tị hầu số lượng khuẩn lạc $\geq 10^6$ CFU/ml đều được xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) bằng kỹ thuật E test.

*** Các nội dung nghiên cứu**

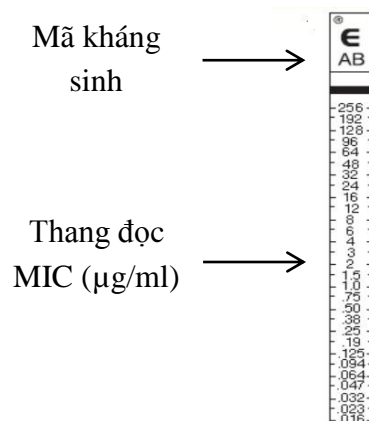
- Tỷ lệ nhạy cảm (S), trung gian (I), kháng (R) của *S.pneumoniae* và *H.influenzae* đối với các kháng sinh thực hiện.

- Tỷ lệ phân bố MIC của từng kháng sinh đối với *S.pneumoniae* và *H.influenzae*.

*** Cấu tạo và nguyên lý của thanh E test**

- Mỗi thanh E test cho một loại kháng sinh. Thanh E test phân trên để ghi mã kháng sinh, phần dưới là thang đọc MIC trên đó có tấm kháng sinh theo dãy nồng độ ($\mu\text{g/ml}$) (Hình 2.7).

- Khi đặt thanh E test lên môi trường đã trải vi khuẩn, kháng sinh từ thanh khuếch tán ra môi trường theo gradient nồng độ và ức chế sự phát triển của vi khuẩn tạo thành vùng vô khuẩn.



Hình 2.7. Cấu tạo thanh E-test

*** Lựa chọn kháng sinh làm E test**

Theo hướng dẫn của CLSI 2014¹¹³. Chúng tôi lựa chọn một số kháng sinh thường hay sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn hô hấp.

- *H.influenzae* chọn các kháng sinh: Ampicillin, Ampicillin-sulbactam, Amoxicillin-clavulanic acid, Cefotaxime, Cefuroxime, Cefaclor, Cefixime, Imipenem, Clarithromycin, Azithromycin, Co-trimoxazole, Chloramphenicol.

- *S.pneumoniae* chọn các kháng sinh: Penicillin, Amoxicillin, Amoxicillin-clavulanic acid, Cefotaxime, Ceftriaxone, Cefuroxime, Cefaclor, Cefpodoxime, Imipenem, Vancomycin, Erythromycin, Clindamycin, Azithromycin, Co-trimoxazole, Chloramphenicol.

*** Kỹ thuật E test**

- Chuẩn bị các chủng *S.pneumoniae* và *H.influenzae*: Tiến hành với các chủng đã được định danh, thuần khiết.

- Vi khuẩn kiểm chứng là các chủng chuẩn quốc tế.

+ *S.pneumoniae*: *S.pneumoniae* ATCC ® 49619

+ *H.influenzae*: *H.influenzae* ATCC ® 49766, *H.influenzae* ATCC ® 49247 và *E.coli* ATCC ® 35218 (cho thử nghiệm Amoxicillin-Clavulanic)

- Các bước tiến hành:

(1) Lấy vi khuẩn trên môi trường phân lập hòa vi khuẩn thành huyền dịch tương đương 0,5 Mc Farland trong 1 - 2ml nước muối sinh lý 0,9% vô trùng.

(2) Cấy vi khuẩn: láng huyền dịch vi khuẩn trải đều trên môi trường kháng sinh đồ.

(3) Để hộp thạch khô tự nhiên (nếu có bị ướt) nhưng không quá 15 phút hoặc đặt trong tủ ấm 37°C trong 15-30 phút.

(4) Đặt thanh kháng sinh E test: Đặt các thanh kháng sinh lên bề mặt môi trường đã nuôi cấy vi khuẩn. Đảm bảo toàn bộ chiều dài của thanh kháng sinh tiếp xúc hết với bề mặt thạch.

(5) Ủ ấm đĩa thạch ở $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 5-10% CO_2 , đọc kết quả sau 18 – 24h. Giá trị MIC ở điểm giao nhau của bờ vòng vô khuẩn với thanh kháng sinh (Hình 2.8). Kết quả E-test được đọc dựa trên bảng tiêu chuẩn của CLSI 2014 theo bảng dưới đây ¹³⁶.

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn diễn giải kết quả MIC của S.pneumoniae

E test	Tiêu chuẩn MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	S	I	R
Penicillin	≤ 2	4	≥ 8
Amoxicillin	≤ 2	4	≥ 8
Amoxicillin-Clavulanic	≤ 2	4	≥ 8
Cefotaxime	≤ 1	2	≥ 4
Ceftriaxone	≤ 1	2	≥ 4
Cefuroxime	$\leq 0,5$	1	≥ 2
Cefaclor	≤ 1	2	≥ 4
Cefpodoxime	$\leq 0,5$	1	≥ 2
Imipenem	$\leq 0,12$	0,25 – 0,5	≥ 1
Vancomycin	≤ 1	-	-
Erythromycin	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
Clarithromycin	$\leq 0,25$	0,5	≥ 1
Azithromycin	$\leq 0,5$	1	≥ 2
Co-trimoxazole	$\leq 0,5$	1-2	≥ 4
Chloramphenicol	≤ 4	-	≥ 8

**Hình 2.8. MIC của Cefpodoxime (4 $\mu\text{g/ml}$) và Ceftriaxone (2 $\mu\text{g/ml}$) với phé cầu**

Bảng 2.2. Tiêu chuẩn diễn giải kết quả MIC của H.influenzae

E test	Tiêu chuẩn MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	S	I	R
Ampicillin	≤ 1	2	≥ 4
Ampicillin-Sulbactam	≤ 2	-	≥ 4
Amoxicillin-Clavulanic	≤ 4	-	≥ 8
Cefotaxime	≤ 2	-	-
Cefuroxime	≤ 4	8	≥ 16
Cefaclor	≤ 8	16	≥ 32
Cefixime	≤ 1	-	-
Imipenem	≤ 4	-	-
Clarithromycin	≤ 8	16	≥ 32
Azithromycin	≤ 4	-	-
Co-trimoxazole	$\leq 0,5$	1-2	≥ 4
Chloramphenicol	≤ 2	4	≥ 8

*** Xác định MIC₅₀ và MIC₉₀ của H.influenzae và S.pneumoniae đối với từng loại kháng sinh**

- MIC₅₀: Là giá trị MIC mà 50% số chủng vi khuẩn được làm E test có kết quả bằng giá trị này hoặc thấp hơn.

- MIC₉₀: Là giá trị MIC mà 90% số chủng vi khuẩn được làm E test có kết quả bằng giá trị này hoặc thấp hơn.

*** Phương tiện, trang thiết bị, hóa chất, sinh phẩm, vật tư tiêu hao sử dụng trong nuôi cấy, định danh vi khuẩn và làm kháng sinh đồ E test.**

- Tủ an toàn sinh học cấp II – Esco – Indonexia.
- Tủ âm thường – Jelo Tech – Hàn Quốc.
- Tủ âm CO₂ – Sanyo – Nhật Bản.
- Tủ bảo quản sinh phẩm – SANAKY – Việt Nam.
- Máy trộn Vortex – Velp – Ý.
- Kính hiển vi CH20 – OLYMPUS – Nhật Bản.
- Máy đo độ đục – Phoenix – Mỹ.
- Micropipet 1000 μl – Eppendorf – Đức.

- Tăm bông kẽm vô khuẩn - Công ty Nam Khoa – Việt Nam.
- Thạch máu, thạch socola, thạch Mueller Hinton, canh thang BHI – Oxoid – Anh.
- Chủng chuẩn quốc tế.
- Optochin, X factor, V factor, X+V factor, Bacitracin – Oxoid – Anh.
- Bộ sinh vật hóa học API - BioMerieux – Pháp.
- Thanh E test các loại - BioMerieux – Pháp.
- Ống vô trùng, đèn cồn, que cấy, thuốc nhuộm đỏ Fucsin, thuốc nhuộm tím Gentian, Lugol, cồn 90 độ, nước muối sinh lý vô trùng, mũ, khẩu trang, bơm tiêm, găng tay,...

2.5.2.3. *Xác định tít huyết thanh của S.pneumoniae và H.influenzae phân lập được ở trẻ em viêm phổi.*

Các chủng *S.pneumoniae* và *H.influenzae* phân lập được đều được xác định tít huyết thanh. Kỹ thuật xác định tít huyết thanh được thực hiện tại phòng Vi khuẩn Hô hấp - khoa Vi khuẩn - Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương do các bác sĩ chuyên khoa đảm nhận.

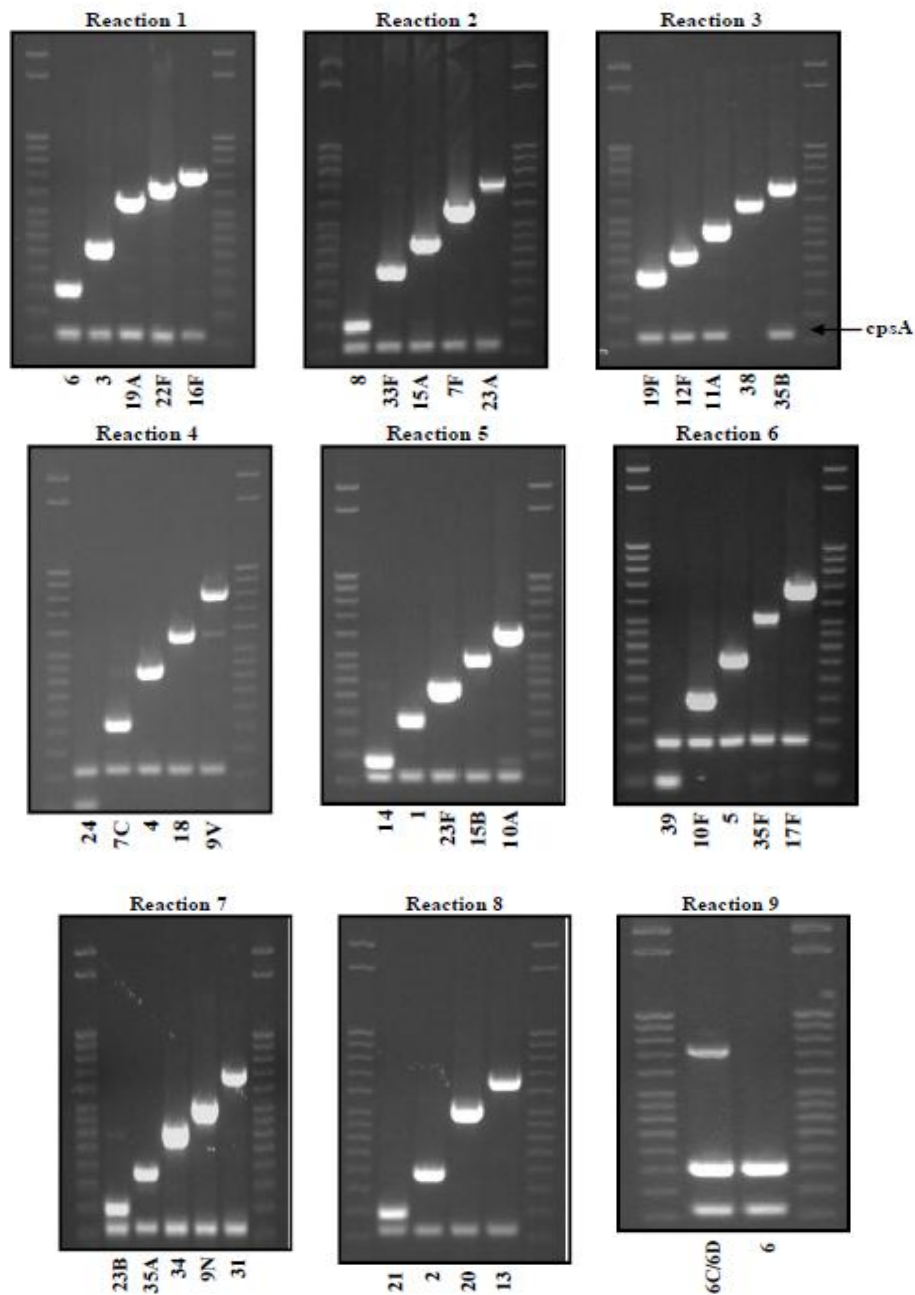
Các chủng *S.pneumoniae* và *H.influenzae* sau khi phân lập định danh tại khoa Vi sinh Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương. Chúng tôi chuyển các khuẩn lạc vào môi trường canh thang BHI bảo quản ở nhiệt độ từ 4 đến 8°C và vận chuyển ngay tới Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương trong vòng 2 đến 3 giờ. Tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, mỗi chủng chúng tôi đều nuôi cấy, định danh lại sau đó xác định tít huyết thanh.

Giữ chủng vi khuẩn: Tất cả các chủng đều được lưu giữ tại Khoa Vi Khuẩn Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương trong môi trường canh thang BHI 30% Glycerol. Bảo quản ở nhiệt độ -80°C (sau khi đã được nuôi cấy, định danh lại).

*** Xác định tít huyết thanh của *S.pneumoniae***

Hiện nay có trên 90 tít huyết thanh của *S.pneumoniae* đã được nhận biết dựa trên kháng nguyên vỏ vi khuẩn^{9,10}. Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng kỹ thuật PCR đa mồi xác định tít huyết thanh của *S.pneumoniae* theo hướng dẫn của CDC hiện đang áp dụng tại Viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương.

Phương pháp có khả năng xác định được 40 tít huyết thanh của *S.pneumoniae* là các tít thường gặp gây bệnh. Các cặp mồi được chia thành 9 nhóm phản ứng, mỗi phản ứng chứa từ 4 đến 5 cặp mồi (Hình 2.9). Ưu tiên thực hiện các phản ứng xác định các tít huyết thanh phổ biến trước. Nếu đã xác định được tít huyết thanh từ phản ứng PCR đứng trước thì không cần tiến hành tiếp các phản ứng PCR đứng sau.



Hình 2.9. PCR đa mồi xác định tít huyết thanh của *S.pneumoniae* ^{137,83}

Quy trình thực hiện

- Các chủng vi khuẩn *S.pneumoniae* tiếp nhận từ khoa Vi sinh Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương đều được cấy lại trên môi trường thạch máu sau đó định danh lại.

- Kiểm tra hình thái vi khuẩn trên môi trường nuôi cấy: không tạp nhiễm vi khuẩn khác, hình thái khuẩn lạc, tính chất tan máu.

- Nhuộm Gram, soi dưới kính hiển vi: Hình thể vi khuẩn, kích thước, tính chất bắt màu Gram.

- Thử nghiệm phản ứng Catalase, test optochin.

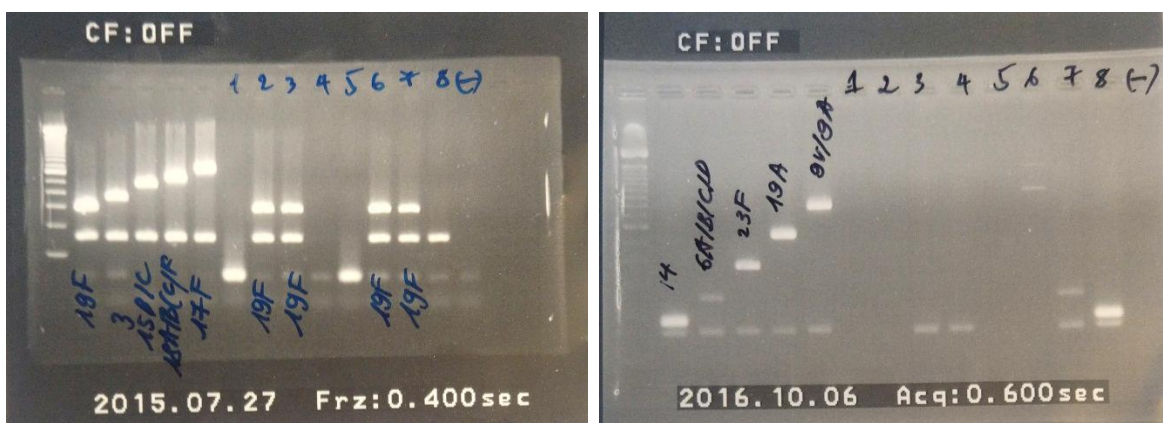
- Tách chiết ADN để sử dụng trong phản ứng PCR. Bộ kit tách chiết của hãng Qiagen, sau đó ADN được bảo quản trong dung dịch đệm TE.

- Phản ứng PCR đa môi được chia thành 8 nhóm phản ứng với các tổ hợp môi khác nhau theo hướng dẫn của CDC¹³⁷.

- Chu trình nhiệt: 94°C 3 phút, 94°C 45 giây, 55°C 45 giây, 72°C 60 giây, 72°C 10 phút, giữ ở 4°C. Lặp lại 35 chu kỳ.

- Kiểm tra kết quả phản ứng PCR đa môi bằng kỹ thuật điện di. Sản phẩm PCR được điện di trên thạch Agarose

- Chụp ảnh kết quả điện di (sản phẩm được nhuộm bằng RedSafe trong môi trường đệm TAE).



Hình 2.10. Kết quả xác định tít huyết thanh phế cầu

* Xác định tít huyét thanh của *H.influenzae*

H.influenzae cấu tạo của vi khuẩn gồm loại có vỏ và không vỏ, loại có vỏ được phân thành 6 tít huyét thanh (a,b,c,d,e,f)¹². Chúng tôi xác định tít huyét thanh của *H.influenzae* bằng phản ứng ngưng kết latex sử dụng kháng huyét thanh của hãng BD DifcoTM - Mỹ. Kháng huyét thanh gồm các loại đa giá và đơn giá (đa giá: kháng các tít a,b,c,d,e,f; đơn giá: kháng từng loại tít a,b,c,d,e,f riêng biệt).

Quy trình thực hiện

- Các chủng vi khuẩn *H.influenzae* tiếp nhận từ khoa Vi sinh Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương đều được cấy trên môi trường thạch socola sau đó định danh lại.

- Kiểm tra hình thái vi khuẩn trên môi trường nuôi cấy: không tạp nhiễm vi khuẩn khác, hình thái khuẩn lạc,...

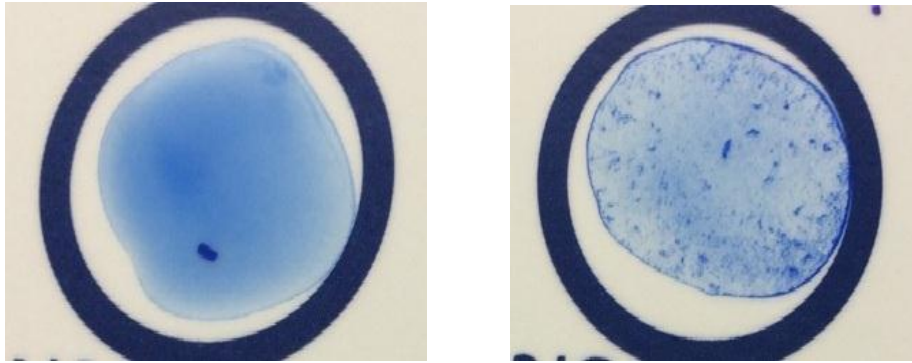
- Nhuộm Gram, soi dưới kính hiển vi: Hình thể vi khuẩn, kích thước, tính chất bắt màu Gram.

- Thử nghiệm test XV.

- Từ các khuẩn lạc của *H.influenzae* nuôi cấy tiến hành xác định tít huyét thanh. Thử kháng huyét thanh đa giá trước, nếu âm tính là *H.influenzae* không vỏ, nếu dương tính chủng vi khuẩn có tít huyét thanh là 1 trong 6 loại a,b,c,d,e,f, tiếp tục thử từng loại kháng huyét thanh đơn giá để xác định đúng tít huyét thanh.

- Kỹ thuật: Lắc đều lọ kháng huyét thanh, lấy khoảng 10µl dung dịch một lần nhỏ vào 2 ô tròn đã vạch sẵn trên phiến kính (1 ô để làm đối chứng) lấy 3-5 khuẩn lạc hòa với 0,1 ml nước muối sinh lý, nhỏ 15µl dung dịch nước muối có chứa vi khuẩn cạnh giọt kháng huyét thanh đã nhỏ sẵn và 15µl dung dịch nước muối sinh lý cạnh giọt kháng huyét thanh đối chứng, sau đó khuấy

đều trộn lẫn các dung dịch với nhau, sau khoảng 10 giây quan sát bằng mắt thường sẽ thấy hiện tượng ngưng kết xảy ra bên ô có dung dịch chứa vi khuẩn (nếu phù hợp kháng nguyên – kháng thể).



Hình 2.11. Kết quả xác định týp huyết thanh của Hib (dương tính bên phải)

*** Trang thiết bị, hóa chất, sinh phẩm, vật tư tiêu hao sử dụng trong định týp huyết thanh của *S.pneumoniae* và *H.influenzae*.**

- Máy PCR: Máy Eppendorf – Đức.
- Máy chụp ảnh gel UVP BioDoc It - Analytick Jena – Đức.
- Môi *S.pneumoniae*, Kít tách chiết DNA, đệm TE, đệm TAE 10X – Qiagen – Đức.
- Thạch máu, thạch socola, chủng chuẩn quốc tế, canh thang BHI, cồn – Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.
- Thạch Seakem GTG Agarose, NuSieve GTG Agarose - Cambrex Bio Science Rockland – Mỹ.
- Khoanh giấy optochin – Bio-rad – Pháp.
- Kháng huyết thanh *H.influenzae*, khoanh giấy XV - BD Difco – Mỹ.
- Thuốc nhuộm gel Red safe - iNtRON Biotechnology – Hàn Quốc.
- Giấy ảnh – Sonny – Nhật Bản.
- Dầu tip, cồn, nước cất, nước muối sinh lý, găng tay,...

2.6. Xử lý số liệu

- Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm SPSS 16.0 đã được mua bản quyền.

- Các kết quả được tính theo tỉ lệ phần trăm đối với các biến phân loại rời rạc. Tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn dưới dạng $\bar{X} \pm SD$ với các biến liên tục.

- So sánh tỉ lệ giữa các biến phân loại dùng phép kiểm định χ^2 hoặc Fisher's exact test. So sánh trung bình với các biến định lượng bằng test t- Student. Giá trị $p \leq 0,05$ với kiểm định 2 phía được xem là có ý nghĩa thống kê.

- Tính OR để tìm ra yếu tố liên quan đến khả năng mắc bệnh.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

- Các vấn đề liên quan đến đạo đức trong nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Khoa học Kỹ thuật Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương và Bệnh viện Nhi Hải Dương.

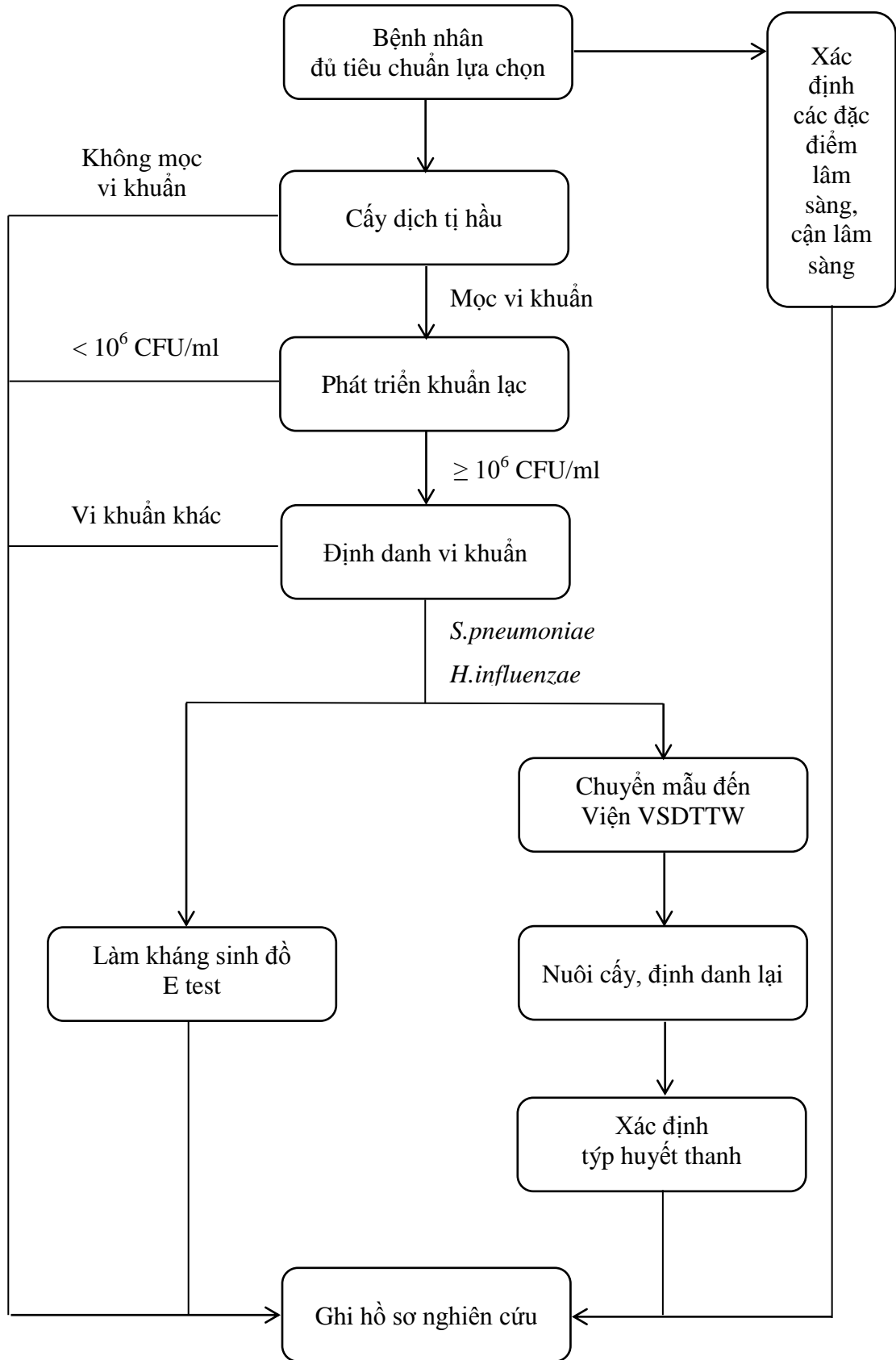
- Trước khi tiến hành nghiên cứu, nghiên cứu sinh giải thích rõ về mục đích, nội dung, các bước thực hiện trong quá trình nghiên cứu. Nghiên cứu chỉ được thực hiện khi được sự đồng ý tự nguyện của gia đình người bệnh hoặc người đại diện hợp pháp của người bệnh.

- Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện không gây nguy hiểm cũng như ảnh hưởng đến sức khỏe của người bệnh.

- Thông tin về bệnh nhân trong bệnh án nghiên cứu được giữ bí mật.

- Khi có kết quả cấy dịch tị hầu xác định nguyên nhân và kết quả kháng sinh đồ, nghiên cứu sinh thông báo với bác sĩ điều trị trực tiếp và phối hợp giải thích cho gia đình bệnh nhân thay đổi phác đồ điều trị trong trường hợp phác đồ hiện tại không phù hợp.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi cộng đồng trẻ em do *S.pneumoniae* và *H.influenzae*

Trong thời gian nghiên cứu từ 4/2014 đến 5/2016 có 506 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được chẩn đoán là VPCĐ, trong đó có 286 bệnh nhân tại khoa Nhi Bệnh viện đa khoa tỉnh Hải Dương, 220 bệnh nhân tại Bệnh viện Nhi Hải Dương (175 bệnh nhân tại khoa Hô hấp, 45 bệnh nhân tại khoa Hồi sức cấp cứu). Tất cả 506 bệnh nhân đều được lấy dịch tị hầu để nuôi cấy, phân lập vi khuẩn xác định nguyên nhân gây viêm phổi, có 194 trẻ VPCĐ do *S.pneumoniae* và *H.influenzae*, 312 trẻ VPCĐ do các nguyên nhân khác. Sau khi xác định được nguyên nhân viêm phổi, chúng tôi chọn ra các bệnh nhân viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* và chia thành hai nhóm: Nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* (74 bệnh nhân, chiếm 14,%%) và nhóm viêm phổi do *H.influenzae* (120 bệnh nhân, chiếm 23,7%). Kết quả nghiên cứu được thể hiện trong các bảng và biểu đồ sau:

3.1.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng

3.1.1.1. Phân bố theo tuổi bệnh nhân

Bảng 3.1. Phân bố theo tuổi

Nhóm tuổi	Nguyên nhân viêm phổi		P
	<i>S.pneumoniae</i> (n= 74)	<i>H.influenzae</i> (n = 120)	
< 1 tuổi, n(%)	33(44,6)	59(49,2)	0,536
Từ 1 - < 5 tuổi, n(%)	41(55,4)	61(50,8)	

Nhận xét: Trẻ < 1 tuổi của nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* chiếm tỉ lệ tương đối cao (44,6% và 49,2%), tỉ lệ trẻ < 1 tuổi

mắc viêm phổi ở nhóm do *H.influenzae* cao hơn nhóm nguyên nhân do *S.pneumoniae* nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,536$).

3.1.1.2. Phân bố theo giới

Bảng 3.2. Phân bố theo giới

Giới của trẻ	Nguyên nhân viêm phổi		p
	<i>S.pneumoniae</i> (n= 74)	<i>H.influenzae</i> (n = 120)	
Trẻ trai, n(%)	40(54,1)	66(55,0)	0,898
Trẻ gái, n(%)	34(45,9)	54(45,0)	

Nhận xét: Số trẻ trai mắc bệnh lớn hơn trẻ gái ở cả hai nhóm trong nghiên cứu. Nghiên cứu thấy rằng nhóm trẻ trai mắc viêm phổi do *H.influenzae* gặp nhiều hơn ở nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* , tuy nhiên khác biệt tỉ lệ về giới giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,898$).

3.1.1.3. Thời gian vào viện trong năm

Biểu đồ 3.1. Tỉ lệ vào viện theo tháng

Nhận xét: Cả hai nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* và viêm phổi do *H.influenzae* có tỉ lệ mắc bệnh cao nhất vào mùa hè, đỉnh điểm là tháng 5. Bệnh giảm dần đến cuối mùa thu, sau đó tăng nhẹ vào mùa đông.

3.1.1.4. Phân bố bệnh nhân theo vùng miền

Bảng 3.3. Tỷ lệ nhập viện theo vùng miền

Vùng miền	Nguyên nhân viêm phổi		p
	<i>S.pneumoniae</i> (n= 74)	<i>H.influenzae</i> (n = 120)	
Thành thị, n(%)	29(39,2)	47(39,2)	0,998
Nông thôn, n(%)	45(60,8)	73(60,8)	

Nhận xét: Số bệnh nhân viêm phổi nhập viện điều trị vùng nông thôn cao hơn thành thị ở cả hai nhóm. Không có sự khác biệt về tỷ lệ nhập viện vùng thành thị và tỷ lệ nhập viện vùng nông thôn giữa hai nhóm ($p = 0,998$).

3.1.1.5. Kết quả cấy dịch tị hầu xác định nguyên nhân viêm phổi

Tất cả 506 bệnh nhân VPCĐ trong nghiên cứu của chúng tôi đều được lấy bệnh phẩm dịch tị hầu để nuôi cấy phân lập vi khuẩn. Kết quả có 301 bệnh phẩm nuôi cấy dương tính với một hoặc hai vi khuẩn chiếm tỷ lệ 59,5%, có 06 bệnh phẩm dương tính với hai loại vi khuẩn, kết quả được trình bày cụ thể trong bảng dưới đây.

Bảng 3.4. Phân bố tỷ lệ nguyên nhân vi khuẩn gây viêm phổi

Vi khuẩn phân lập được	Tỷ lệ vi khuẩn n = 506(%)	Tỷ lệ trong nhóm vi khuẩn, n = 301(%)
<i>H.influenzae</i>	120(23,7)	120(39,9)
<i>S.pneumoniae</i>	74(14,6)	74(24,6)
<i>M.catarrhalis</i>	45(8,9)	45(15,0)
<i>S. aureus</i>	28(5,5)	28(9,3)
Streptococcus spp	20(4,0)	20(6,6)
<i>P.aeruginosa</i>	5(1,0)	5(1,7)
<i>H.aphrophilus</i>	1(0,2)	1(0,3)
<i>E.coli</i>	1(0,2)	1(0,3)
<i>S.pyogenes</i>	1(0,2)	1(0,3)

Vi khuẩn phân lập được	Tỉ lệ vi khuẩn n = 506(%)	Tỉ lệ trong nhóm vi khuẩn, n = 301(%)
<i>S.pneumoniae, H.influenzae</i>	3(0,6)	3(1,0)
<i>H.influenzae, M.catarrhalis</i>	1(0,2)	1(0,3)
<i>S.pneumoniae, M.catarrhalis</i>	1(0,2)	1(0,3)
<i>S.pneumoniae, S.aureus</i>	1(0,2)	1(0,3)
Cấy âm tính	205(40,5)	

Nhận xét: Trong nhóm nguyên nhân vi khuẩn phân lập được, cao nhất là *H.influenzae* chiếm 39,9%, và *S.pneumoniae* chiếm 24,6%, tiếp theo là *M.catarrhalis* 15,0%, *S.aureus* 9,3%,.... Nguyên nhân viêm phổi do phối hợp hai loại vi khuẩn cao nhất là phối hợp *H.influenzae* và *S.pneumoniae* chiếm 1,0%, tiếp theo là các dạng phối hợp hai vi khuẩn khác 0,3%.

3.1.2. Đặc điểm tiền sử bệnh, các bệnh kèm theo

Bảng 3.5. Đặc điểm tiền sử, các bệnh kèm theo của trẻ viêm phổi

Các bệnh đã mắc, bệnh nền	Nguyên nhân viêm phổi	
	<i>S.pneumoniae</i> (n= 74)	<i>H.influenzae</i> (n = 120)
Suy dinh dưỡng, n(%)	3(4,1)	9(7,5)
Đẻ non, n(%)	0(0)	2(1,6)
Tim bẩm sinh, n(%)	1(1,4)	1(0,8)
Bại não, n(%)	0(0)	1(0,8)
Down, n(%)	0(0)	1(0,8)
Sởi, n(%)	1(1,4)	3(2,5)
Trào ngược dạ dày thực quản, n(%)	1(1,4)	0(0)
Viêm màng não, n(%)	1(1,4)	0(0)
Teo thực quản, n(%)	0(0)	1(0,8)
Thoát vị thành bụng, n(%)	0(0)	1(0,8)
Số trẻ có tiền sử bệnh, bệnh nền, n(%)	7(9,5)	17(14,2)
$P_{(\text{Số trẻ có tiền sử bệnh, bệnh nền của } S.pneumoniae \text{ \& } H.influenzae)} = 0,333$		

Nhận xét: Trẻ viêm phổi có tiền sử mắc bệnh hoặc đang mang bệnh nên nhìn chung trong nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* thấp hơn nhóm do *H.influenzae*. Tổng chung có 9,6% trẻ trong nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* có tiền sử bệnh, bệnh nền thấp hơn so với nhóm nguyên nhân *H.influenzae* (14,2%), khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,333$.

3.1.3. Chế độ chăm sóc, nuôi dưỡng của trẻ

Bảng 3.6. Đặc điểm chế độ dinh dưỡng của trẻ

Chế độ dinh dưỡng	Nguyên nhân viêm phổi		P
	<i>S.pneumoniae</i> (n= 74)	<i>H.influenzae</i> (n = 120)	
Sữa công thức, n(%)	6(8,1)	15(12,5)	0,339
Sữa mẹ, n(%)	68(91,9)	105(87,5)	

Nhận xét: Tỷ lệ nuôi con bằng sữa công thức trong nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* (8,1%) thấp hơn nhóm viêm phổi do *H.influenzae* (12,5%), nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,339$).

3.1.4. Sử dụng kháng sinh trước khi nhập viện

Bảng 3.7. Tỷ lệ dùng kháng sinh trước khi nhập viện

Sử dụng kháng sinh	Nguyên nhân viêm phổi		P
	<i>S.pneumoniae</i> (n= 74)	<i>H.influenzae</i> (n = 120)	
Sử dụng theo đơn	39(52,7)	63(52,5)	0,97
Gia đình tự mua	21(28,4)	32(26,7)	0,795
Tổng, n(%)	60(81,1)	95(79,2)	0,747

Nhận xét: Có 81,1% số trẻ viêm phổi do *S.pneumoniae* nhập viện điều trị có sử dụng kháng sinh trước vào viện, cao hơn nhóm trẻ viêm phổi do *H.influenzae* (79,2%); số trẻ dùng kháng sinh trước vào viện do gia đình tự mua nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* (28,4% và 26,7%). Tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.1.5. Thời gian mắc bệnh trước khi vào viện

Thời gian mắc bệnh trước khi vào viện được tính từ khi trẻ có một trong các triệu chứng như ho, sốt, khó thở,... cho đến khi vào viện. Kết quả được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.8. Thời gian mắc bệnh trước khi vào viện

Thời gian mắc bệnh	Nguyên nhân viêm phổi		P
	<i>S.pneumoniae</i> (n= 74)	<i>H.influenzae</i> (n = 120)	
1 - 3 ngày, n(%)	36(48,6)	50(41,7)	0,342
> 3 ngày, n(%)	38(51,4)	70(58,3)	
Thời gian trung bình(ngày), TB±SD	4,5 ± 3,3	4,3 ± 2,6	0,602

Nhận xét: Nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* có thời gian mắc ở nhà từ 1 đến 3 ngày chiếm 48,6% và thời gian trung bình là 4,5 ngày, cao hơn nhóm nguyên nhân viêm phổi do *H.influenzae* (41,7% và 4,3 ngày), các khác biệt này đều không có ý nghĩa thống kê.

3.1.6. Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi cộng đồng

Bảng 3.9. Đặc điểm lâm sàng viêm phổi do *S.pneumoniae* và viêm phổi do *H.influenzae*

Triệu chứng	Nguyên nhân viêm phổi		p
	<i>S.pneumoniae</i> n=74(%)	<i>H.influenzae</i> n=120(%)	
Sốt	56(75,7)	75(62,5)	0,057
Thời gian sốt (ngày), $\bar{X} \pm SD$	2,4 \pm 1,3	2,6 \pm 1,3	0,491
Nhiệt độ cao nhất ($^{\circ}C$), $\bar{X} \pm SD$	38,8 \pm 0,6	38,9 \pm 0,7	0,153
Ăn kém	13(17,6)	35(29,2)	0,069
Tím tái	0(0)	7(5,8)	0,045
Khàn tiếng	9(12,2)	18(15)	0,579
Ho	73(98,6)	120(100)	0,202
Nhịp thở nhanh	43(58,1)	64(53,3)	0,516
Ran ẩm/nở	51(68,9)	83(69,2)	0,971
Ran ngáy	46(62,2)	70(58,3)	0,579
Ran rít	23(31,1)	16(13,3)	0,003
Rút lõm lồng ngực	7(9,5)	17(14,2)	0,333
Phập phồng cánh mũi	2(2,7)	9(7,5)	0,211
Thở rên	1(1,4)	3(2,5)	1,000
Hội chứng đông đặc	4(5,4)	0(0)	0,020
Con ngừng thở	0(0)	2(1,8)	0,526

Nhận xét: Triệu chứng ho chiếm tỉ lệ cao nhất ở cả VPCĐ do *S.pneumoniae* và *H.influenzae*, tỉ lệ lần lượt là (98,6% và 100%), tiếp theo là các triệu chứng sốt (75,7% và 62,5%), ran ẩm/nở (68,9% và 69,2%), thở nhanh

(58,1% và 53,3%), ran ngáy (62,2% và 58,3), tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Các triệu chứng lâm sàng có sự khác biệt giữa hai nhóm nhưng chiếm tỉ lệ thấp là: Tím tái (0% và 5,8%); ran rít (31,1% và 13,3%); hội chứng đông đặc (5,4% và 0%).

3.1.7. Phân loại nặng nhẹ của viêm phổi

Bảng 3.10. Phân loại mức độ nặng của viêm phổi do *S.pneumoniae* và viêm phổi do *H.influenzae*

Thời gian mắc bệnh	Nguyên nhân viêm phổi		p
	<i>S.pneumoniae</i> (n= 74)	<i>H.influenzae</i> (n = 120)	
Viêm phổi nặng, n(%)	4(5,4)	14(11,7)	0,203
Viêm phổi, n(%)	70(94,6)	106(88,3)	

Nhận xét: Tỉ lệ viêm phổi nặng do *H.influenzae* (11,7%) cao hơn so với viêm phổi nặng do *S.pneumoniae* (5,4%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,203$).

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng của viêm phổi

3.2.1. Kết quả xét nghiệm huyết học, sinh hóa

Bảng 3.11. Các xét nghiệm đánh giá tình trạng viêm

Triệu chứng	Nguyên nhân viêm phổi		p
	<i>S.pneumoniae</i> (n= 74)	<i>H.influenzae</i> (n = 120)	
Bạch cầu tăng, n(%)	31(41,9)	54(45,0)	0,672
CRP tăng, n(%)	40(54,1)	72(60,0)	0,415

Nhận xét: Tỉ lệ bạch cầu tăng và CRP tăng trong nhóm viêm phổi do *H.influenzae* cao hơn nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae*, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p tương ứng là 0,672 và 0,415.

3.2.2. Kết quả chụp X-quang

Bảng 3.12. Hình ảnh X-quang của viêm phổi cộng đồng do *S.pneumoniae* và viêm phổi do *H.influenzae*

Triệu chứng	Nguyên nhân viêm phổi		p
	<i>S.pneumoniae</i> n=74(%)	<i>H.influenzae</i> n=120(%)	
Nốt mờ rải rác	17(23,0)	30(25,0)	0,749
Mờ quanh rốn phổi, cạnh tim	37(50,0)	60(50,0)	1,000
Mờ dạng lưới	13(17,6)	25(20,8)	0,578
Thâm nhiễm thùy phổi	7(3,6)	5(1,6)	0,137

Nhận xét: Hình ảnh X-quang trong viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* gặp tỉ lệ cao nhất là tổn thương quanh rốn phổi (50%), tiếp theo là hình ảnh nốt mờ rải rác và mờ dạng lưới, tổn thương thùy phổi chiếm tỉ lệ < 4%. Không có sự khác biệt về tỉ lệ các hình ảnh tổn thương X-quang giữa viêm phổi do *S.pneumoniae* và viêm phổi do *H.influenzae*.

3.3. Tính nhạy cảm kháng sinh và phân bố týp huyết thanh của *S.pneumoniae* và *H.influenzae* phân lập được ở trẻ em viêm phổi

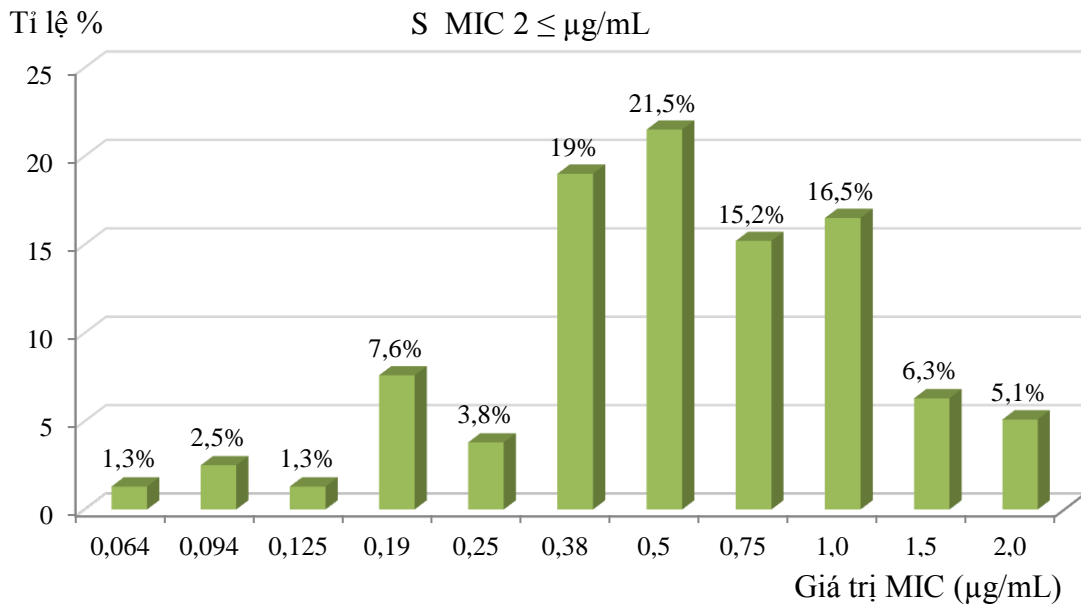
3.3.1. Tính nhạy cảm kháng sinh của *S.pneumoniae* và *H.influenzae*

Có 200 bệnh nhân trong tổng số 506 trẻ viêm phổi có kết quả nuôi cấy dịch tị hầu dương tính với *S.pneumoniae* và *H.influenzae*, trong đó 79 mẫu là *S.pneumoniae*, 124 mẫu là *H.influenzae* (ở đây chúng tôi đã lấy thêm 5 mẫu *S.pneumoniae* và 4 mẫu *H.influenzae* trong nhóm viêm phổi do nguyên nhân hỗn hợp hai vi khuẩn ngoài nhóm viêm phổi chỉ do *S.pneumoniae* hoặc *H.influenzae* để đưa vào nghiên cứu – Bảng 3.4). Tất cả các mẫu đều được làm kháng sinh đồ, xác định MIC theo phương pháp E-test. Kết quả kháng sinh đồ được trình bày theo các bảng và biểu đồ dưới đây:

3.3.1.1. Tính nhạy cảm kháng sinh của *S.pneumoniae***Bảng 3.13. Tính nhạy cảm kháng sinh của *S.pneumoniae* (n=79)**

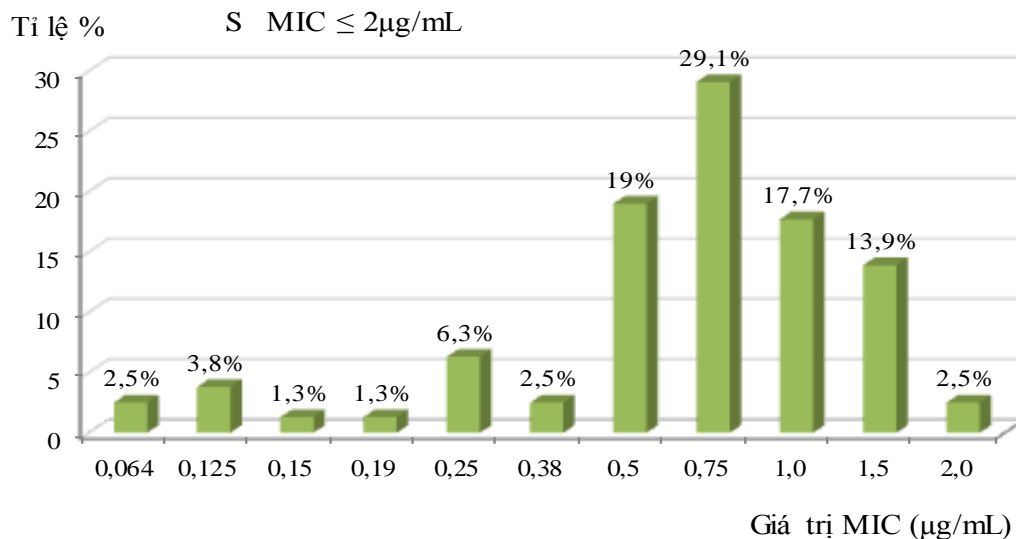
Tên kháng sinh	S n(%)	I n(%)	R n(%)
Penicillin (n =79)	79(100)	0(0)	0(0)
Amoxicillin (n =79)	79(100)	0(0)	0(0)
Amoxicillin-Clavulanic (n =79)	79(100)	0(0)	0(0)
Cefotaxime (n =79)	70(88,6)	9(11,4)	0(0)
Ceftriaxone (n =79)	52(65,8)	27(34,2)	0(0)
Cefuroxime (n =79)	10(12,7)	44(55,7)	25(31,6)
Cefaclor (n =25)	2(8)	4(16)	19(76)
Cefpodoxime (n =29)	1(3,4)	14(48,3)	14(48,3)
Imipenem (n =60)	35(58,3)	25(41,7)	0(0)
Vancomycin (n =78)	76(94,7)	0(0)	2(2,6)
Erythromycin (n =79)	0(0)	0(0)	79(100)
Clarithromycin (n =32)	0(0)	0(0)	32(100)
Azithromycin (n =79)	0(0)	0(0)	79(100)
Co-trimoxazole (n =68)	4(5,9)	12(17,6)	52(76,5)
Chloramphenicol (n = 78)	50(64,1)	8(10,3)	20(25,6)

Nhận xét: Penicillin, Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulanic nhạy cảm 100% với *S.pneumoniae*, Vancomycin nhạy cảm 94,7%, Cefotaxime 88,6%, Imipenem chỉ nhạy cảm 58,3%. *S.pneumoniae* kháng hoàn toàn (100%) với kháng sinh nhóm Macrolid. Tính nhạy cảm kháng sinh và phân bố MIC của từng loại kháng sinh đối với các chủng *S.pneumoniae* được trình bày cụ thể trong các biểu đồ sau đây:



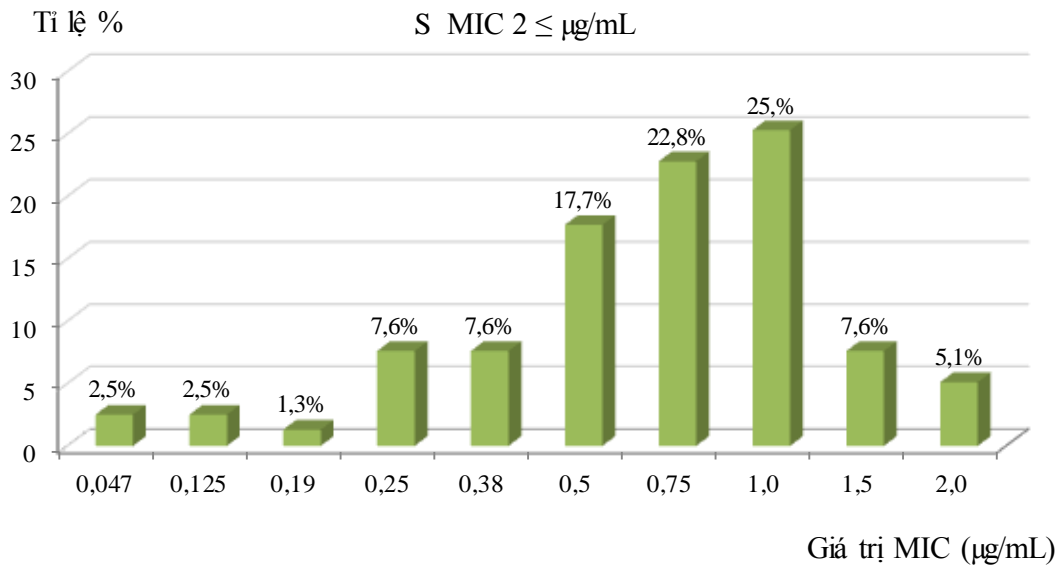
Biểu đồ 3.2. Phân bố MIC của Penicillin (n = 79)

Nhận xét: Phế cầu nhạy cảm 100% với Penicillin. Giá trị MIC₅₀ thấp (0,5 $\mu\text{g/ml}$), MIC₉₀ là 1,5 $\mu\text{g/ml}$.



Biểu đồ 3.3. Phân bố MIC của Amoxicillin (n = 79)

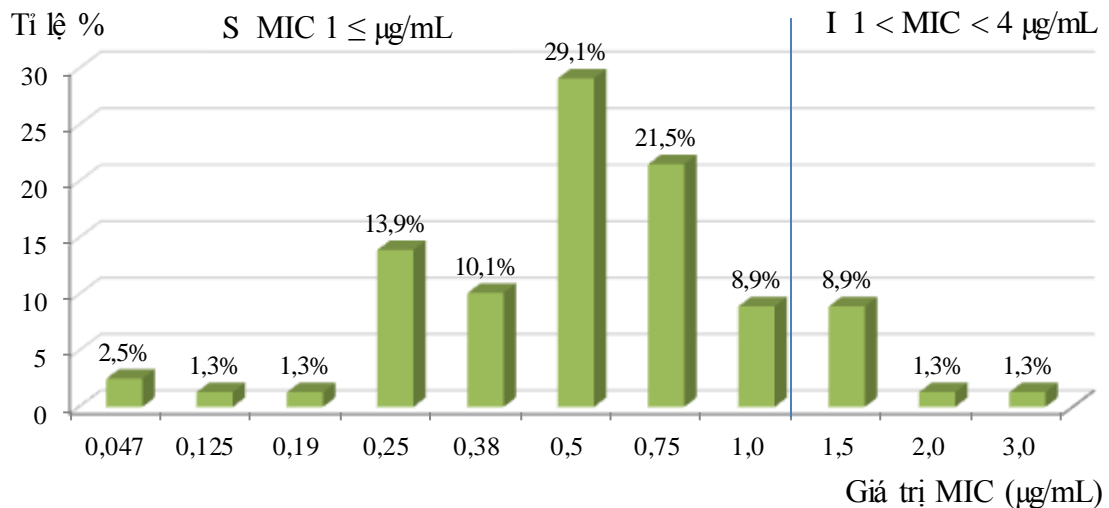
Nhận xét: Phế cầu nhạy cảm 100% với Amoxicillin. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 0,75 $\mu\text{g/ml}$ và 1,5 $\mu\text{g/ml}$.



Biểu đồ 3.4. Phân bố MIC của Amoxicillin - Clavulanic (n = 79)

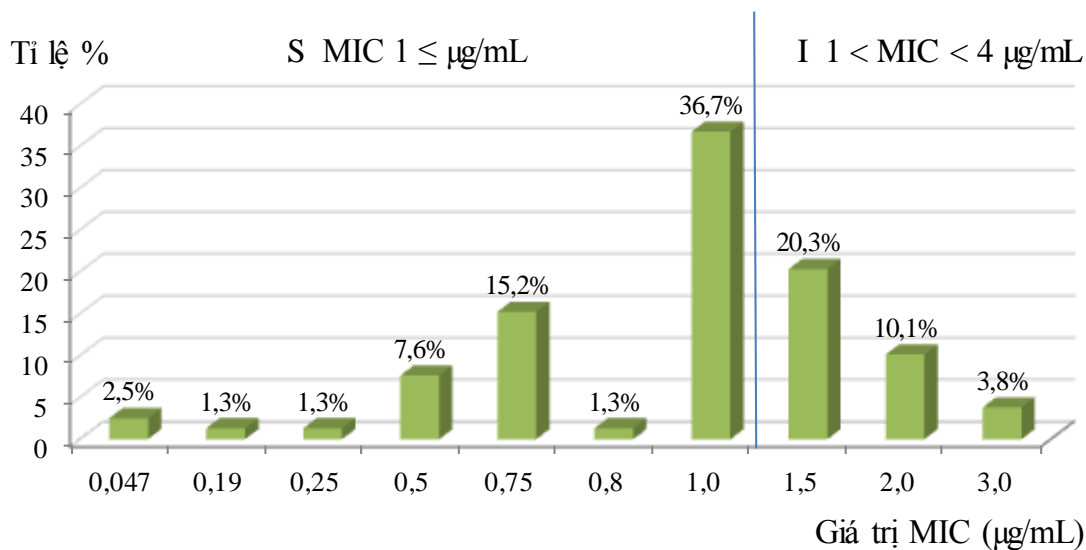
Nhận xét: Amoxicillin – Clavulanic cũng nhạy cảm 100% với phế cầu.

Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 0,75 $\mu\text{g/ml}$ và 1,5 $\mu\text{g/ml}$.



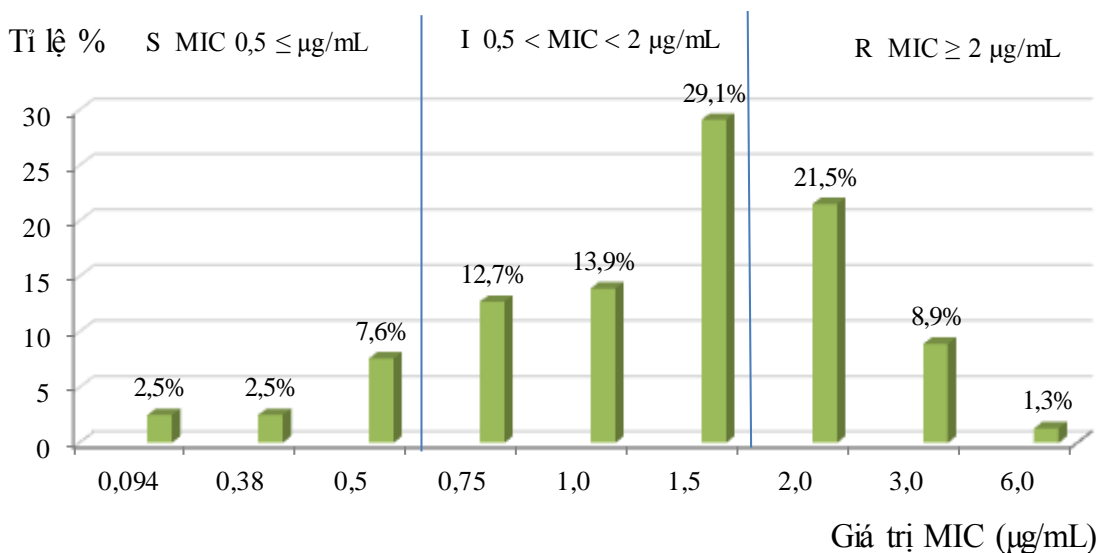
Biểu đồ 3.5. Phân bố MIC của Cefotaxime (n = 79)

Nhận xét: Cefotaxime nhạy cảm 88,6% với phế cầu, tỉ lệ trung gian là 11,4%, không có chủng nào kháng. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 0,5 $\mu\text{g/ml}$ và 1,5 $\mu\text{g/ml}$.



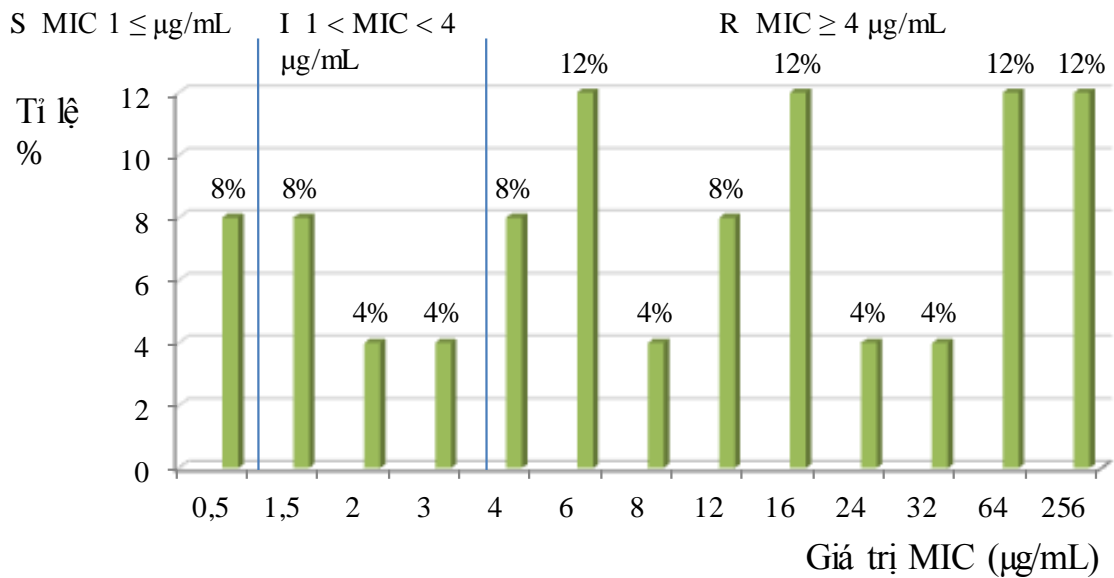
Biểu đồ 3.6. Phân bố MIC của Ceftriaxone (n = 79)

Nhận xét: Ceftriaxone nhạy cảm 65,8% với phế cầu, tỉ lệ trung gian là 34,2%, không có chủng nào kháng. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 1,0 µg/ml và 2,0 µg/ml.



Biểu đồ 3.7. Phân bố MIC của Cefuroxime (n = 79)

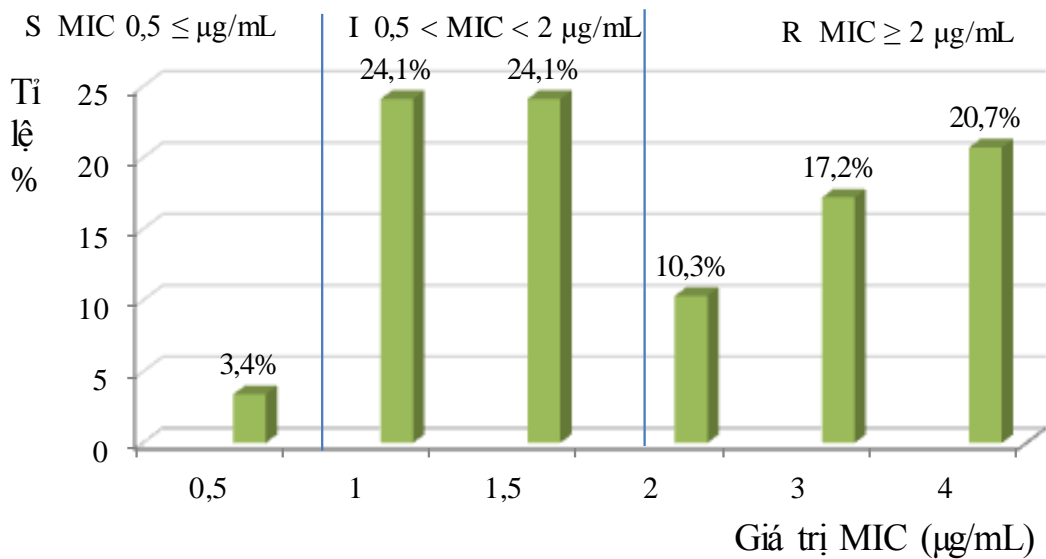
Nhận xét: Cefuroxime nhạy cảm thấp với phế cầu (12,7%), chủ yếu là tỉ lệ trung gian (55,7%), tỉ lệ kháng là 31,6%. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 1,5 µg/ml và 3,0 µg/ml.



Biểu đồ 3.8. Phân bố MIC của Cefaclor (n = 25)

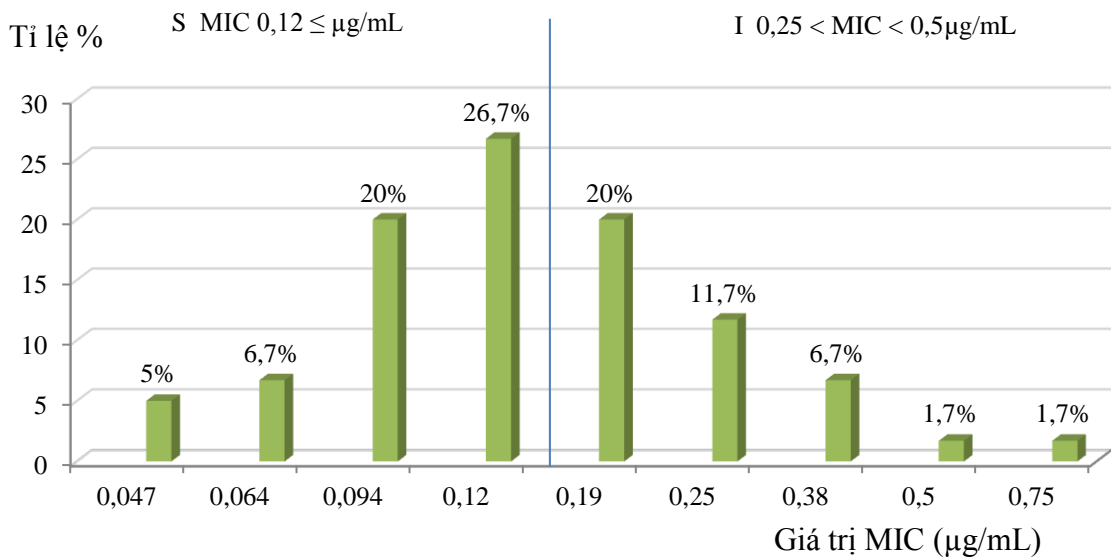
Nhận xét: Phế cầu kháng với Cefaclor là 76%, tỉ lệ nhạy cảm chỉ có 8%.

Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 12 µg/ml và 256 µg/ml.



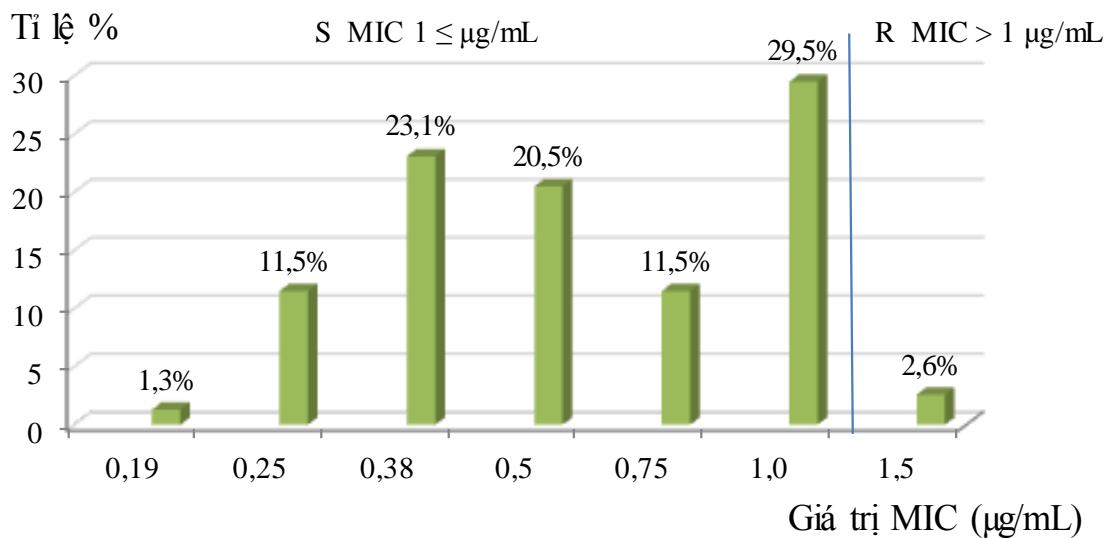
Biểu đồ 3.9. Phân bố MIC của Cefpodoxime (n = 29)

Nhận xét: Phế cầu kháng với Cefpodoxime là 48,3%, tỉ lệ nhạy cảm chỉ có 3,4%. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 1,5 µg/ml và 4 µg/ml.



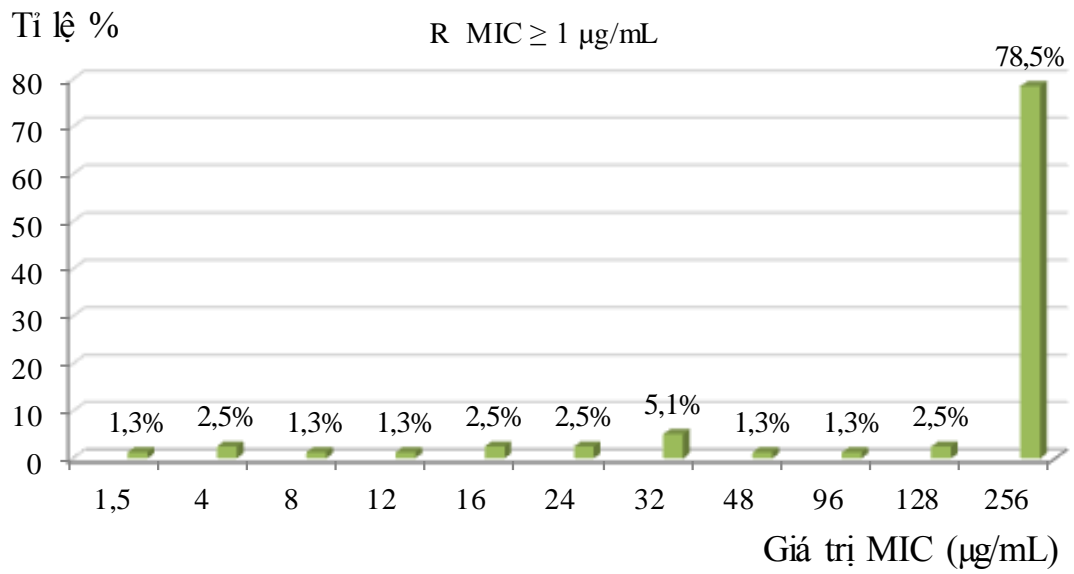
Biểu đồ 3.10. Phân bố MIC của Imipenemi (n = 29)

Nhận xét: Imipenem cũng chỉ nhạy cảm 58,3% với phế cầu, tỉ lệ trung gian là 41,7%, không có chủng nào kháng. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 0,12 µg/ml và 0,5 µg/ml.

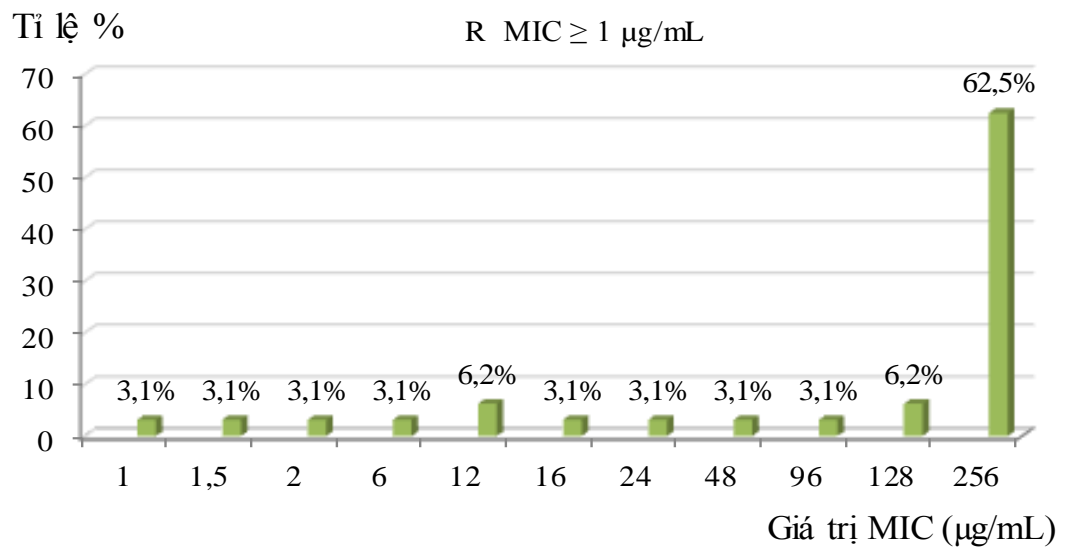


Biểu đồ 3.11. Phân bố MIC của Vancomycin (n = 78)

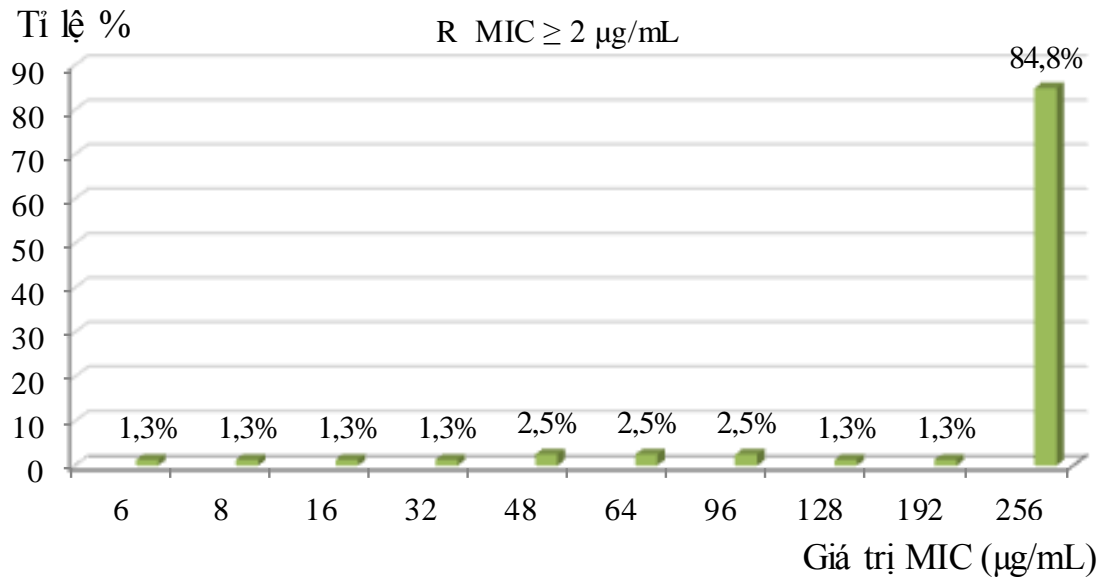
Nhận xét: Vancomycin nhạy cảm cao với phế cầu (94,7%), tỉ lệ kháng là 2,6%. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 0,5 µg/ml và 1,5 µg/ml.



Biểu đồ 3.12. Phân bố MIC của Erthromycin (n = 79)

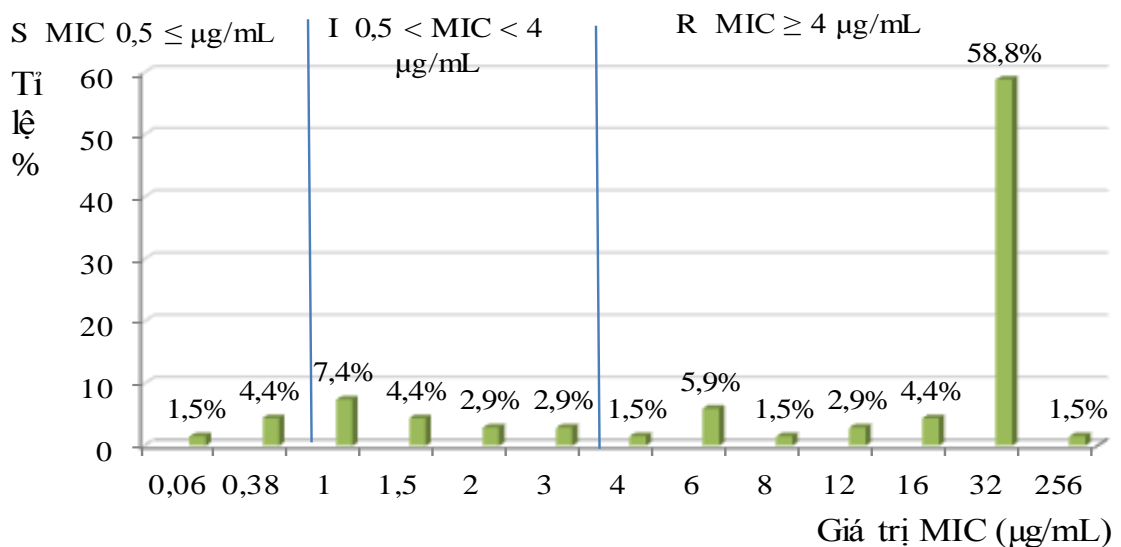


Biểu đồ 3.13. Phân bố MIC của Clarithromycin (n = 32)



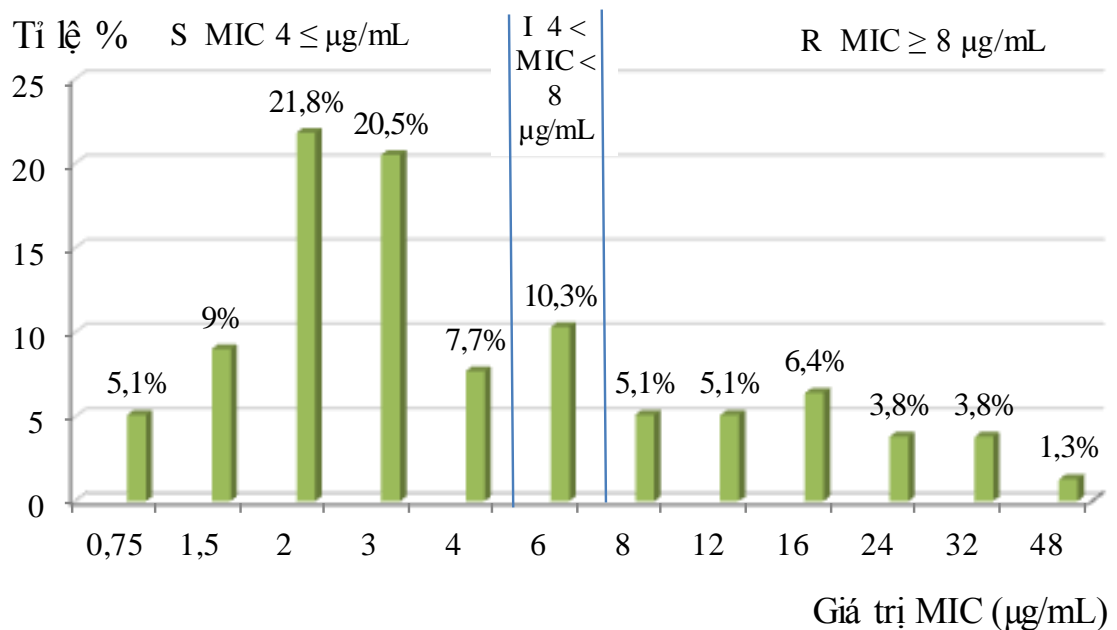
Biểu đồ 3.14. Phân bố MIC của Azithromycin (n = 79)

Nhận xét: Qua 3 biểu đồ trên thấy phé cầu kháng 100% với nhóm Macrolid (Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin). MIC₅₀, MIC₉₀ đều rất cao, đạt giá trị tối đa trên thang nồng độ (256 µg/ml).



Biểu đồ 3.15. Phân bố MIC của Co-Trimoxazole (n = 68)

Nhận xét: Tỉ lệ phé cầu kháng với Co-Trimoxazole cũng rất cao (76,5%), nhạy cảm 5,9%. Giá trị MIC₅₀, MIC₉₀ là 32 µg/ml.



Biểu đồ 3.16. Phân bố MIC của Chloramphenicol (n = 78)

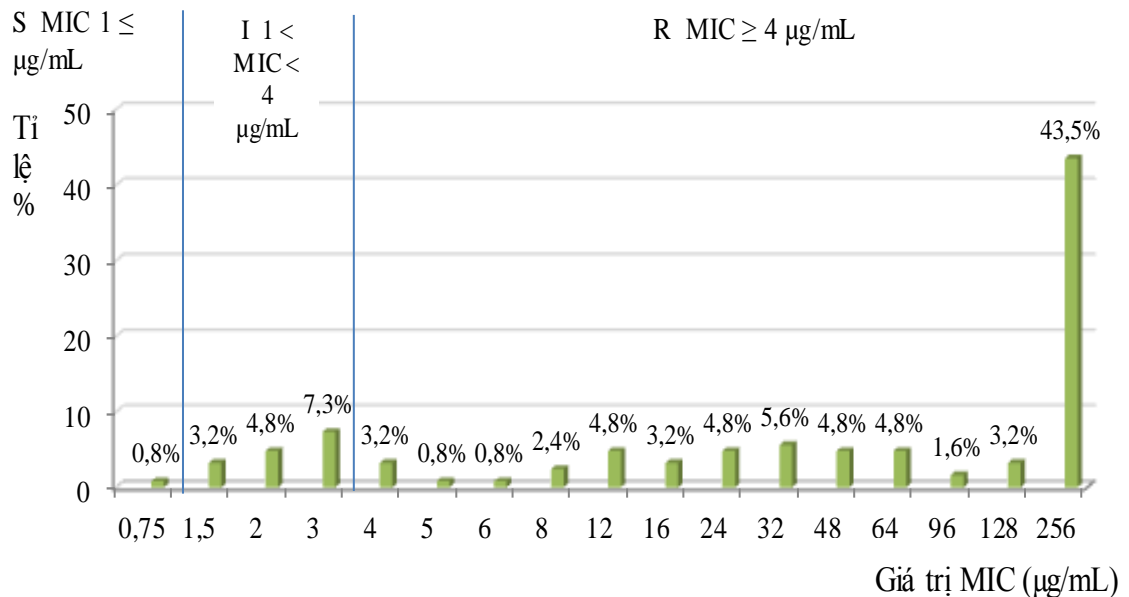
Nhận xét: Chloramphenicol nhạy cảm 64,1% với phế cầu, tỉ lệ trung gian là 10,3%, kháng 25,6%. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 3 µg/ml và 16 µg/ml.

3.3.1.2. Tính nhạy cảm kháng sinh của *H.influenzae*

Bảng 3.14. Tính nhạy cảm kháng sinh của *H.influenzae*(n=124)

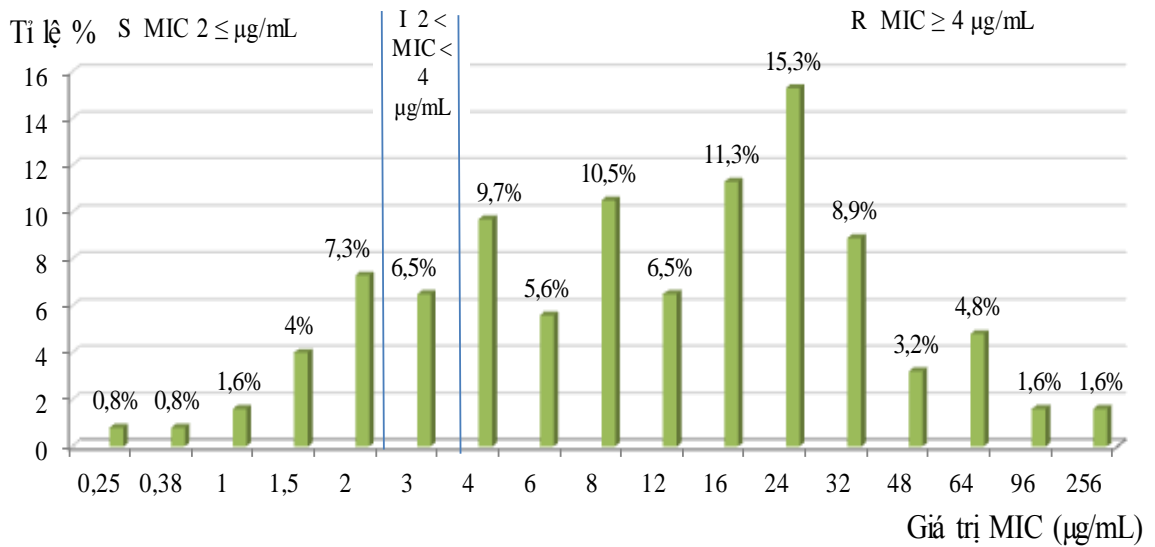
Tên kháng sinh	S n(%)	I n(%)	R n(%)
Ampicillin (n = 124)	1(0,8)	19(15,3)	104(83,9)
Ampicillin-Sulbactam (n = 124)	18(14,5)	9(7,3)	97(78,2)
Amoxicillin-Clavulanic (n = 124)	36(29)	11(8,9)	77(62,1)
Cefotaxime (n = 124)	106(85,5)	0(0)	18(14,5)
Cefuroxime (n = 124)	10(8,1)	0(0)	114(91,9)
Cefaclor (n = 51)	0(0)	2(3,9)	49(96,1)
Cefixime (n = 76)	6(7,9)	0(0)	70(92,1)
Imipenem (n = 112)	86(76,8)	0(0)	26(23,2)
Clarithromycin (n = 76)	42(55,3)	28(36,8)	6(7,9)
Azithromycin (n = 124)	81(65,3)	0(0)	43(34,7)
Co-trimoxazole (n = 120)	8(6,7)	3(2,5)	109(90,8)
Chloramphenicol (n = 124)	89(71,8)	6(4,8)	29(23,4)

Nhận xét: Cefotaxime là kháng sinh nhạy cảm cao nhất đối với *H.influenzae* (85,5%), tiếp đến là Imipenem (76,8%), Chloramphenicol (71,8%), Azithromycin (65,3%), Clarithromycin (55,3%), Amoxicillin-Clavulanic chỉ nhạy cảm 29%, các kháng sinh khác ít nhạy cảm hơn. Cefaclor là kháng sinh bị kháng nhiều nhất (96,1%), các kháng sinh khác có tỉ lệ kháng rất cao là Cefixime, Cefuroxime, Co-trimoxazole, Ampicillin với tỉ lệ lần lượt là 92,1%, 91,9%, 90,8%, 83,9%, tỉ lệ kháng thấp nhất đối với Clarithromycin (7,9%). Tính nhạy cảm kháng sinh và phân bố MIC của từng loại kháng sinh đối với các chủng *H.influenzae* được trình bày cụ thể trong các biểu đồ sau đây:



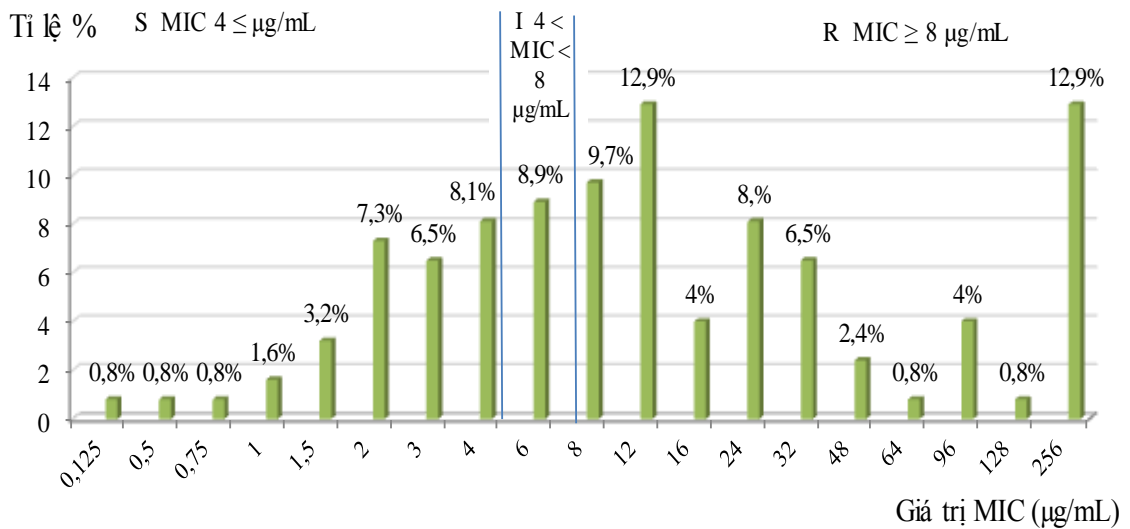
Biểu đồ 3.17. Phân bố MIC của Ampicillin ($n = 124$)

Nhận xét: Ampicillin có tỉ lệ kháng cao (83,9%), nhạy cảm chỉ có 0,8%, trung gian 15,3%. MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 64 µg/ml và 256 µg/ml



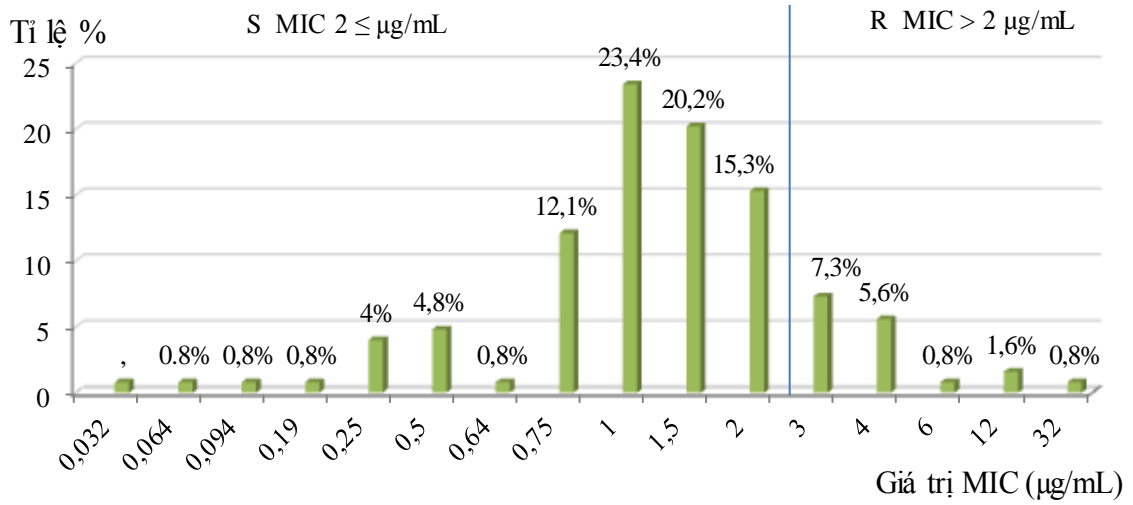
Biểu đồ 3.18. Phân bố MIC của Ampicillin-Sulbactam (n = 124)

Nhận xét: Ampicillin-Sulbactam cũng có tỉ lệ kháng cao (78,2%), nhạy cảm chỉ có 14,5%, trung gian 7,3%. MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 12 µg/ml và 48 µg/ml.



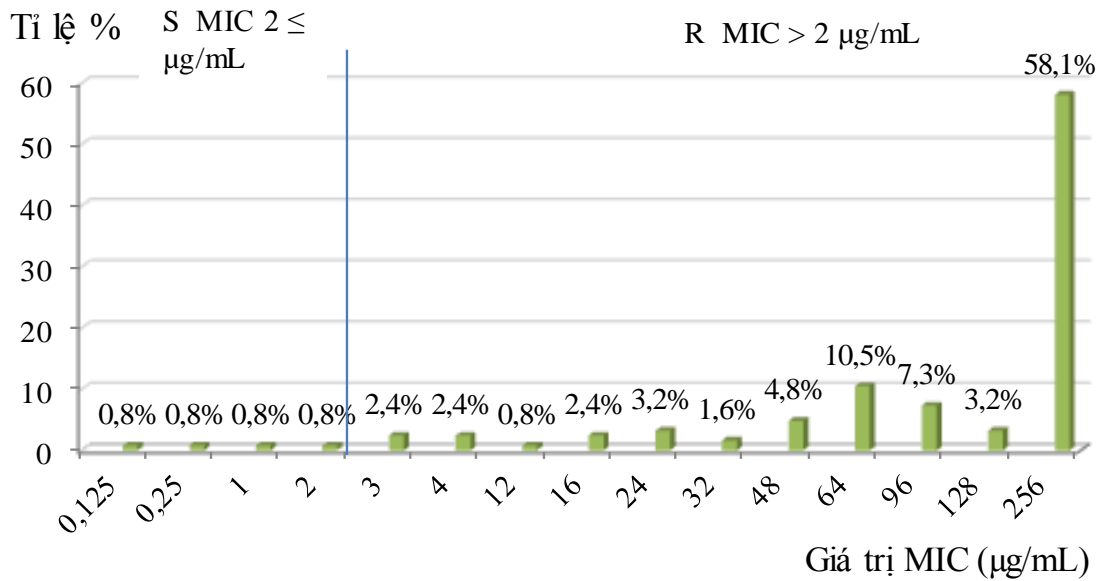
Biểu đồ 3.19. Phân bố MIC của Amoxicillin-Clavulanic (n = 124)

Nhận xét: Amoxicillin-Clavulanic có tỉ lệ nhạy cảm cao hơn Ampicillin và Ampicillin-Sulbactam, tuy nhiên cũng chỉ có 29%, tỉ lệ kháng 62,1%, trung gian 8,9%. MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 12 µg/ml và 256 µg/ml.



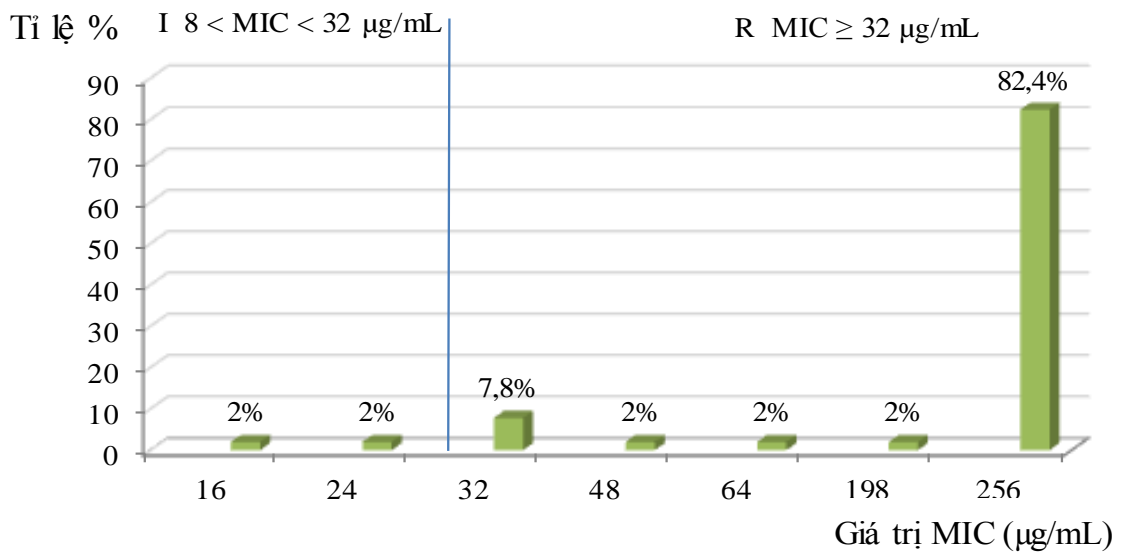
Biểu đồ 3.20. Phân bố MIC của Cefotaxime (n = 124)

Nhận xét: Cefotaxime có tỉ lệ nhạy cảm cao (85,5%), tỉ lệ kháng là 14,5%, không có tỉ lệ trung gian. MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 1,5 µg/ml và 3 µg/ml.



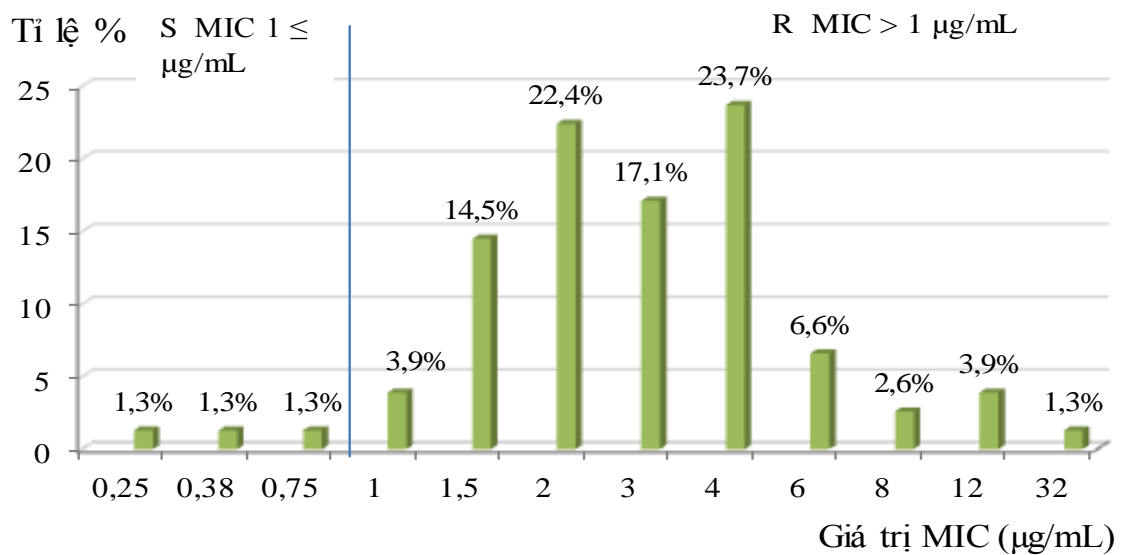
Biểu đồ 3.21. Phân bố MIC của Cefuroxime (n = 124)

Nhận xét: Cefuroxime có tỉ lệ kháng rất cao (91,9%), tỉ lệ nhạy cảm chỉ có 8,1%, không có tỉ lệ trung gian. Giá trị MIC rất cao, MIC₅₀ 256 µg/ml.



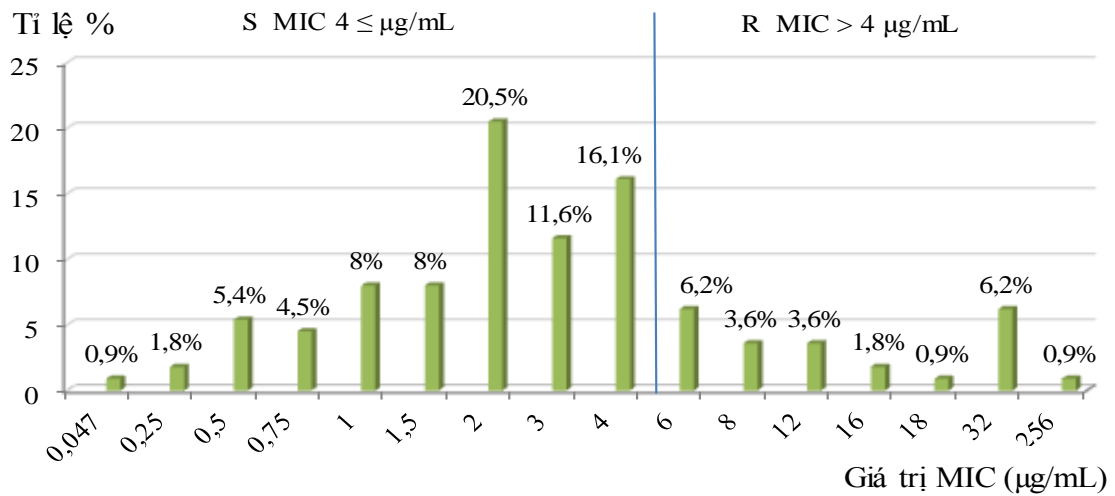
Biểu đồ 3.22. Phân bố MIC của Cefaclor ($n = 51$)

Nhận xét: Không có chủng *H.influenzae* nào nhạy cảm với Cefaclor, tỉ lệ kháng cao nhất so với các kháng sinh khác (96,1%). Giá trị MIC cũng rất cao, MIC₅₀ 256 µg/ml.



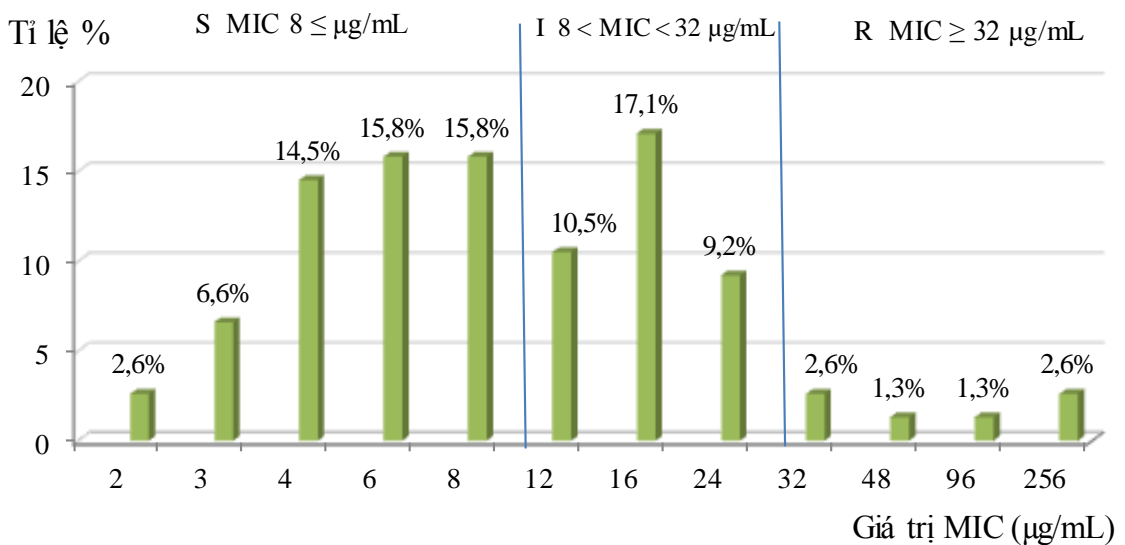
Biểu đồ 3.23. Phân bố MIC của Cefixime ($n = 76$)

Nhận xét: Cefixime chỉ nhạy cảm 7,9%, tỉ lệ kháng cao (92,1%). Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 3 µg/ml và 6 µg/ml.



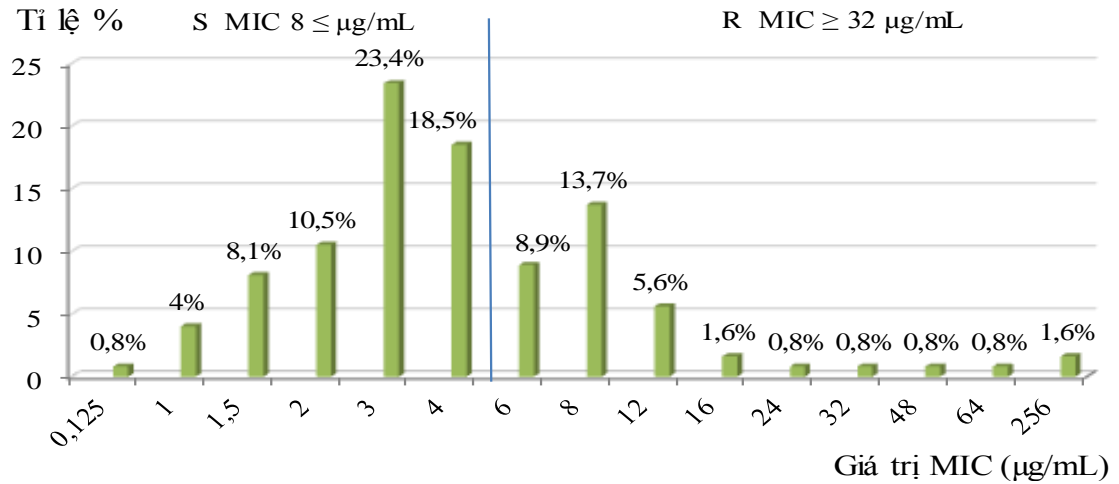
Biểu đồ 3.24. Phân bố MIC của Imipenem (n = 112)

Nhận xét: Imipenem nhạy cảm tương đối cao với *H.influenzae*, tỉ lệ nhạy cảm là 76,8%, tỉ lệ kháng là 23,2%. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 3 µg/ml và 12 µg/ml.



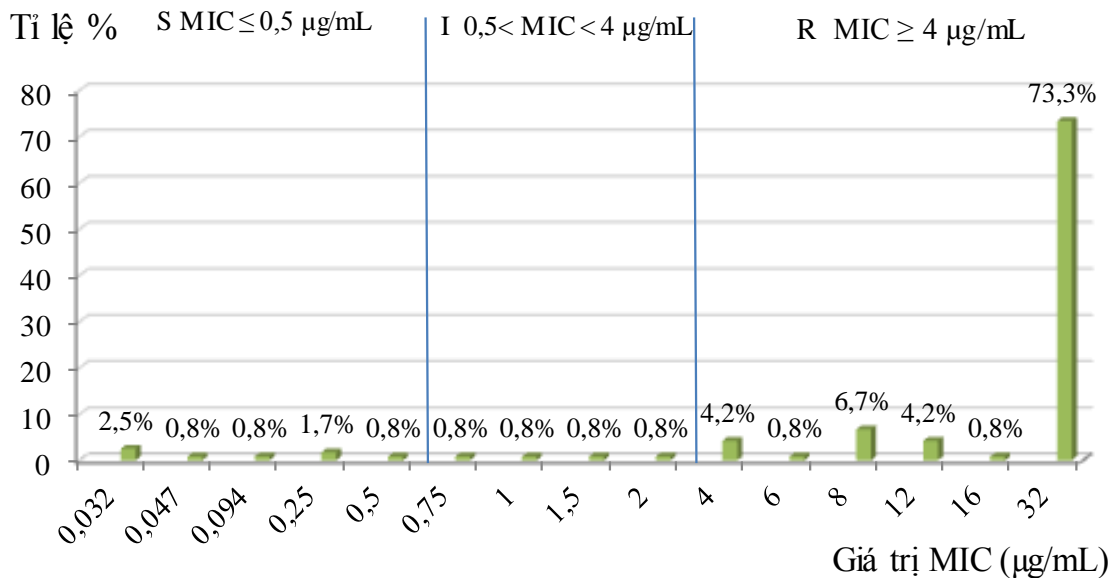
Biểu đồ 3.25. Phân bố MIC của Clarithromycin (n = 76)

Nhận xét: Clarithromycin có tỉ lệ kháng thấp (7,9%), tuy nhiên tỉ lệ nhạy cảm cũng chỉ ở mức trung bình (55,3%), trung gian 36,8%. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 8 µg/ml và 24 µg/ml.



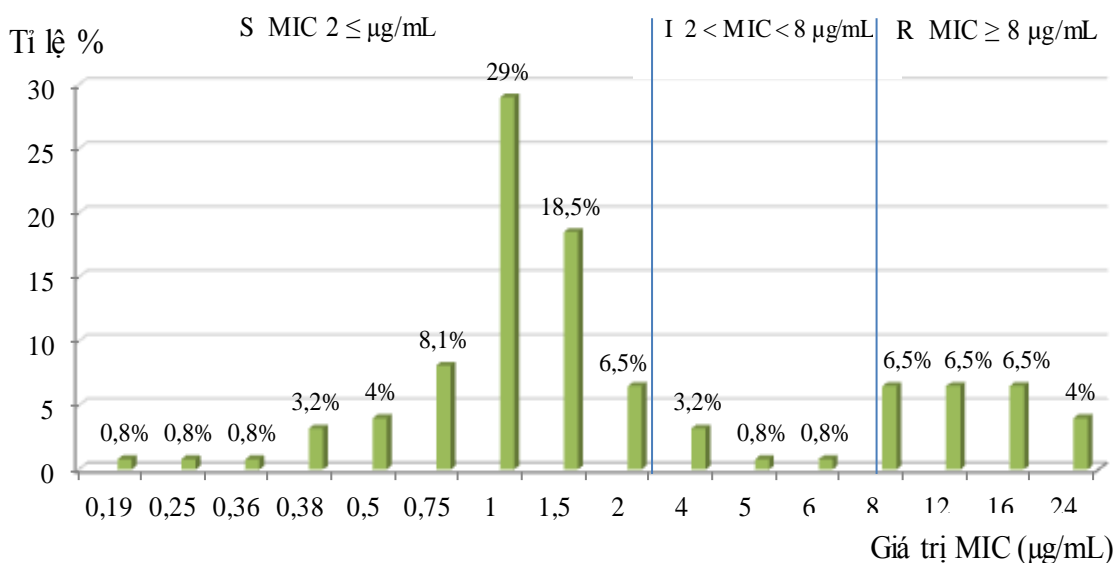
Biểu đồ 3.26. Phân bố MIC của Azithromycin (n = 124)

Nhận xét: Cùng là kháng sinh nhóm Macrolid, Azithromycin có tỉ lệ nhạy cảm và kháng cao hơn Clarithromycin, tỉ lệ theo thứ tự là 65,3% và 34,7%. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 4 µg/ml và 12 µg/ml.



Biểu đồ 3.27. Phân bố MIC của Co-Trimoxazol (n = 120)

Nhận xét: Co-trimoxazole có tỉ lệ kháng cao (90,8%), tỉ lệ nhạy cảm là 6,7%, trung gian 2,5%. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ là 32 µg/ml.



Biểu đồ 3.28. Phân bố MIC của Chloramphenicol (n = 124)

Nhận xét: Chloramphenicol có tỉ lệ nhạy cảm cao (71,8%), tỉ lệ kháng là 23,4%, trung gian 4,8%. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 1,5 µg/ml và 16 µg/ml.

3.3.2. Phân bố tít huyết thanh của *S.pneumoniae* và *H.influenzae*

Nghiên cứu của chúng tôi phân lập được 124 chủng *H.influenzae* và 79 chủng *S.pneumoniae* gây viêm phổi. Tất cả các chủng vi khuẩn đều được xác định tít huyết thanh tại Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, kết quả được trình bày trong các bảng sau:

3.3.2.1. *S.pneumoniae***Bảng 3.15. Phân bố týp huyết thanh của *S.pneumoniae* (n = 79)**

Týp huyết thanh	n	Tỉ lệ %
6A/B	18	22,8
19F	14	17,7
23F	9	11,4
19A	6	7,6
14	3	3,8
17F	3	3,8
11A/D	2	2,5
Không xác định týp	24	30,4
Tổng	79	100

Nhận xét: Týp huyết thanh 6A/B của phế cầu gây viêm phổi chiếm tỉ lệ cao nhất (22,8%), tiếp đến là 19F (17,7%), 23F (11,4%), 19A (7,6%), các týp huyết thanh khác chiếm tỉ lệ thấp hơn, có 30,4% các chủng phế cầu trong nghiên cứu chưa xác định được týp huyết thanh.

3.3.2.2. *H.influenzae***Bảng 3.16. Phân bố týp huyết thanh của *H.influenzae* (n = 124)**

Týp huyết thanh	n	Tỉ lệ %
Týp b	11	8,9
Không vỏ	113	91,1
Tổng	124	100

Nhận xét: Týp huyết thanh gây viêm phổi của *H.influenzae* chủ yếu là loại không vỏ, chiếm tỉ lệ 91,1%, týp b chiếm tỉ lệ thấp (8,9%).

3.3.2.3. *Mối liên quan giữa tiêm chủng với viêm phổi do H.influenzae và phân bố týp huyết thanh*

Tại thời điểm nghiên cứu, vaccine phế cầu tại Hải Dương là loại dành cho trẻ từ 2 tuổi trở lên (Pneumo 23). Tuy nhiên Pneumo 23 cũng chủ yếu là tiêm cho người lớn và được tiêm dịch vụ. Trong nghiên cứu này các bệnh nhân viêm phổi nhập viện điều trị khai thác tiền sử chưa thấy bệnh nhân nào đã từng tiêm phòng phế cầu. Có 445 bệnh nhân ở độ tuổi tiêm phòng *H.influenzae* týp b (Hib), trong đó có 110 bệnh nhân viêm phổi do *H.influenzae*. Kết quả mối liên quan về tỉ lệ tiêm Hib đối với nhóm viêm phổi do *H.influenzae* và viêm phổi do các nguyên nhân khác được trình bày theo các bảng dưới đây:

Bảng 3.17. Tỉ lệ bệnh nhân được tiêm *H.influenzae*

Tiêm phòng Hib	Nguyên nhân viêm phổi	
	<i>H.influenzae</i> (n = 110)	Nguyên nhân khác (n= 335)
Không tiêm, n(%))	17(15,5)	48(14,3)
Có tiêm, n(%)	93(84,5)	287(87,5)
p = 0,77; OR = 1,09		

Nhận xét: Trong số 455 bệnh nhân trong độ tuổi tiêm phòng Hib có tới 14,6% bệnh nhân chưa được tiêm phòng, tỉ lệ không tiêm phòng Hib trong các bệnh nhân viêm phổi do *H.influenzae* (15,5%) cao hơn nhóm mắc viêm phổi do nguyên nhân khác (14,3%) (OR > 1) nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,77$).

Trong nghiên cứu có 110 bệnh nhân viêm phổi do *H.influenzae* ở độ tuổi tiêm phòng Hib, tất cả đều được xác định týp huyết thanh gây bệnh, có 101 bệnh nhân viêm phổi do *H.influenzae* không vỏ, 9 bệnh nhân viêm phổi do *H.influenzae* týp b, mối liên quan giữa tiêm phòng Hib với phân bố các týp huyết thanh gây viêm phổi của *H.influenzae* được trình bày trong bảng dưới đây:

Bảng 3.18. Liên quan giữa tiêm phòng Hib và viêm phổi do *H.influenzae*

Tiêm phòng Hib	Nguyên nhân viêm phổi	
	<i>H.influenzae</i> týp b (n =9)	<i>H.influenzae</i> không vỏ (n=101)
Có tiêm, n(%)	7(77,8)	86(85,1)
Không tiêm, n(%)	2(22,2)	15(14,9)
$p = 0,56$; OR = 0,61		

Nhận xét: Có mối liên quan giữa tiêm phòng Hib và tỉ lệ mắc viêm phổi do *H.influenzae* týp b. Trong nhóm viêm phổi do *H.influenzae* týp b, tỉ lệ tiêm phòng Hib (77,8%) thấp hơn nhóm *H.influenzae* không vỏ (85,1%) (OR < 1), tuy nhiên sự khác biệt về tỉ lệ này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,56$).

3.3.2.4. *Mối liên quan giữa tít huyết thanh và sự đề kháng kháng sinh***Bảng 3.19. Tỉ lệ kháng kháng sinh của *S.pneumonie* theo tít huyết thanh**

Kháng sinh	Tỉ lệ kháng theo tít huyết thanh, n(%)							
	6A/B (n=18)	19F (n=14)	23F (n=9)	19A (n=6)	14 (n=3)	17F (n=3)	11A/D (n=2)	Không xác định tít (n=24)
Peni	0/18(0)	0/14(0)	0/9(0)	0/6(0)	0/3(0)	0/3(0)	0/2(0)	0/24(0)
Amox	0/18(0)	0/14(0)	0/9(0)	0/6(0)	0/3(0)	0/3(0)	0/2(0)	0/24(0)
AmoCla	0/18(0)	0/14(0)	0/9(0)	0/6(0)	0/3(0)	0/3(0)	0/2(0)	0/24(0)
Cefo	0/18(0)	0/14(0)	0/9(0)	0/6(0)	0/3(0)	0/3(0)	0/2(0)	0/24(0)
Ceft	0/18(0)	0/14(0)	0/9(0)	0/6(0)	0/3(0)	0/3(0)	0/2(0)	0/24(0)
Cefu	4/18(22,2)	3/14(21,4)	5/9(55,6)	3/6(50)	0/3(0)	0/3(0)	0/2(0)	10/24(41,7)
Cefa	2/3(66,7)	3/7(42,9)	5/5(100)	1/1(100)	1/2(50)	-	1/1(100)	6/6(100)
Cefp	2/4(50)	2/7(28,6)	4/5(80)	1/1(100)	0/2(0)	-	1/1(100)	4/9(44,4)
Imip	0/14(0)	0/12(0)	0/9(0)	0/2(0)	0/3(0)	0/2(0)	0/2(0)	0/16(0)
Vanc	0/18(0)	0/13(0)	1/9(11,1)	0/6(0)	0/3(0)	0/3(0)	0/2(0)	1/24(4,2)
Eryt	18/18(100)	14/14(100)	9/9(100)	6/6(100)	3/3(100)	3/3(100)	2/2(100)	24/24(100)
Clar	4/4(100)	7/7(100)	6/6(100)	2/2(100)	2/2(100)	-	1/1(100)	10/10(100)
Azit	18/18(100)	14/14(100)	9/9(100)	6/6(100)	3/3(100)	3/3(100)	2/2(100)	24/24(100)
Co-trim	14/15(93,3)	10/12(83,3)	8/9(88,9)	1/4(25)	1/3(33,3)	2/3(66,7)	2/2(100)	14/20(70)
Chlo	10/18(55,6)	1/13(7,7)	6/9(66,7)	0/6(0)	0/3(0)	0/3(0)	0/2(0)	3/23(12,5)

Nhận xét: Trong các týp huyết thanh thường gặp gây VPCĐ của *S.pneumoniae*, týp 23F có tỉ lệ kháng kháng sinh cao nhất, tiếp đến là týp 6A/B so với các týp huyết thanh khác ở hầu hết các kháng sinh.

Chúng tôi lấy hai týp huyết thanh có tỉ lệ kháng kháng sinh cao nhất (týp 6A/B và 23F) xếp thành một nhóm và so sánh với nhóm còn lại gồm các týp khác về tỉ lệ kháng kháng sinh, kết quả được trình bày trong bảng sau:

Bảng 3.20. Tỉ lệ kháng kháng sinh của *S.pneumoniae* theo nhóm týp huyết thanh

Kháng sinh	Tỉ lệ kháng theo nhóm týp huyết thanh, n(%)		p
	6A/B và 23F	Týp khác	
Cefuroxime	9/27(33,3)	16/52(30,8)	0,816
Cefaclor	7/8(87,5)	12/17(70,1)	0,624
Cefpodoxime	6/9(66,7)	8/20(40,5)	0,245
Vancomycin	1/27(3,7)	1/51(1,9)	1,000
Erythromycin	27/27(100)	52/52(100)	1,000
Clarithromycin	10/10(100)	22/22(100)	1,000
Azithromycin	27/27(100)	52/52(100)	1,000
Co-trimoxazole	22/24(91,7)	30/44(68,2)	0,037
Chloramphenicol	16/27(59,3)	4/51(7,8)	0,000
Tổng	125/186(67,2)	197/361(54,6)	0,004

Nhận xét: Nhóm týp 6A/B và 23F có tỉ lệ kháng kháng sinh cao hơn các týp khác, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$.

Bảng 3.21. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *H.influenzae* theo tít huyét thanh

Tỉ lệ kháng kháng sinh, n(%)	Tít huyét thanh		P
	Tít b (n=11)	Loại không vỏ (n=113)	
Ampicillin	9/11(81,8)	95/113(84,1)	1,000
Ampicillin-Sulbactam	8/11(72,7)	89/113(78,8)	0,703
Amoxicillin-Clavulanic	5/11(45,5)	72/113(63,7)	0,233
Cefotaxime	0/11(0)	18/113(15,9)	0,364
Cefuroxime	6/11(54,5)	108/113(95,6)	0,000
Imipenem	1/11(9,1)	25/101(24,8)	0,452
Azithromycin	2/11(18,2)	41/113(36,3)	0,327
Co-trimoxazole	8/11(72,7)	101/109(92,7)	0,063
Chloramphenicol	2/11(18,2)	27/113(23,9)	1,000
Tổng	41/99(41,4)	576/888(64,9)	0,000

Nhận xét: Trong các kháng sinh đã thực hiện làm kháng sinh đồ trên cả tít b và loại không vỏ, kết quả nghiên cứu cho thấy: *H.influenzae* không vỏ có tỉ lệ kháng kháng sinh cao hơn *H.influenzae* tít b ở tất cả các kháng sinh, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi cộng đồng do *S.pneumoniae* và viêm phổi do *H.influenzae* ở bệnh nhân em

4.1.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng

4.1.1.1. Phân bố theo tuổi, giới

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân viêm phổi < 1 tuổi trong viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* chiếm tỉ lệ tương đối cao (44,6% và 49,2%), chiếm gần 50% bệnh nhân viêm phổi trong độ tuổi nghiên cứu, không có sự khác biệt về phân bố theo tuổi giữa VPCĐ do *S.pneumoniae* và viêm phổi do *H.influenzae*. Trong viêm phổi nói chung, có nhiều nguy cơ làm tăng tỉ lệ trẻ viêm phổi trong đó trẻ nhỏ dưới 1 tuổi là một yếu tố¹. Nghiên cứu của Hassan MK, trẻ nhỏ (2-6 tháng) và một số yếu tố khác là những yếu tố nguy cơ với viêm phổi nặng trẻ em²⁰. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Bằng và cộng sự tại Bệnh viện Bạch Mai trên 146 bệnh nhi viêm phổi tỉ lệ viêm phổi bệnh nhân < 12 tháng là 59,6%, 12 – 36 tháng (36,3%), > 36 tháng – 60 tháng (4,2%)¹⁰⁴. Nghiên cứu 196 bệnh nhi tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ mắc VPCĐ, tỉ lệ bệnh nhân < 12 tháng 48%, 12 – 60 tháng (52 %) ¹³⁸. Trong viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* các tác giả cũng đều thấy bệnh nhân càng nhỏ mắc viêm phổi chiếm tỉ lệ cao hơn: Một nghiên cứu tại Israel, gần một nửa số bệnh nhân viêm phổi do phế cầu là ở trẻ nhỏ hơn 2 tuổi⁷⁴; nghiên cứu khác tại Trung Quốc, 44,7% bệnh nhân dưới 2 tuổi viêm phổi do *S.pneumoniae*¹³⁹; nghiên cứu của Tharwat Deraz tại Ai Cập ở bệnh nhân < 5 tuổi mắc viêm phổi do *H.influenzae*, tuổi trung bình là 8,5 tháng, tuổi mắc trung bình còn thấp hơn với viêm phổi do *H.influenzae* týp b⁸⁰; tại Việt Nam

một nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương, tỉ lệ bệnh nhân viêm phổi do *H.influenzae* dưới 1 tuổi là 66,7%, dưới 2 tuổi là 84,4%⁸¹.

Phân bố bệnh theo giới: Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp số bệnh nhân trai viêm phổi nhiều hơn số bệnh nhân gái trong cả hai nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* và viêm phổi do *H.influenzae*, không có sự khác biệt khi so sánh giữa hai nhóm về tỉ lệ giới. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu về giới trong viêm phổi trẻ em nói chung và viêm phổi do những nguyên nhân khác nhau, các nghiên cứu đều thống nhất là tỉ lệ bệnh nhân trai lớn hơn bệnh nhân gái: Nghiên cứu của Ian CM và cộng sự tại Dallas - Texas (Hoa Kỳ), tỉ lệ bệnh nhân trai là 62%²⁵; Nghiên cứu tại Trung Quốc, tỉ lệ trai:gái mắc viêm phổi là 1,41:1²⁷. Tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ, nghiên cứu của Trần Đỗ Hùng cho kết quả bệnh nhân trai 62,2%, bệnh nhân gái 37,8%¹¹². Nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới cũng cho kết quả tương tự^{103,104,138,140,141,142}. Nghiên cứu tại Brazil thấy trẻ trai còn là nguy cơ đối với viêm phổi trẻ em¹⁴³. Đối với viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* cũng thấy tỉ lệ viêm phổi bệnh nhân trai lớn hơn bệnh nhân gái: Nghiên cứu tại Hoa Kỳ trên các bệnh nhân viêm phổi do phế cầu, tỉ lệ bệnh nhân trai gặp 56%⁶⁵; nghiên cứu tại Trung Quốc, tỉ lệ tỉ lệ bệnh nhân trai trong viêm phổi do phế cầu là 55,6%¹³⁹; một nghiên cứu tại Ai Cập cho kết quả tỉ lệ bệnh nhân trai là 60% trong viêm phổi do *H.influenzae*⁸⁰; nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương tỉ lệ bệnh nhân trai/gái trong viêm phổi do *H.influenzae* là 2,6/1⁸¹. Giải thích về tỉ lệ viêm phổi của trẻ trai cao hơn trẻ gái, theo Maximilian M và cộng sự thì đối với trẻ gái đáp ứng miễn dịch Th1 mạnh hơn làm tăng khả năng miễn dịch đối với một số bệnh nhiễm trùng¹⁴⁴.

4.1.1.2. Thời gian mắc viêm phổi của bệnh nhân theo mùa

Bệnh viêm phổi xảy ra quanh năm. Trong nghiên cứu, cả hai nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* và viêm phổi do *H.influenzae* chiếm tỉ lệ cao nhất vào

mùa hè, đỉnh điểm vào tháng 5, bệnh giảm dần đến cuối mùa thu, sau đó tăng nhẹ vào mùa đông. So sánh với các tác giả khác: Nghiên cứu của Zhao W tại Thượng Hải, Trung Quốc cũng cho thấy viêm phổi do phế cầu hay gặp nhất vào mùa hè¹³⁹; Dowell SF tại Hoa Kỳ, đỉnh của các bệnh do phế cầu là từ tháng mười hai tới tháng hai¹⁴⁵; đối với *H.influenzae* có hai đỉnh, đỉnh thứ nhất là giữa tháng chín và tháng mười hai, đỉnh thứ hai là giữa tháng ba và tháng năm¹². So sánh với các nguyên nhân viêm phổi nói chung, chúng tôi thấy một số nghiên cứu ở Việt Nam bệnh thường có xu hướng theo mùa và trong các giai đoạn chuyển mùa: Nghiên cứu của Nguyễn Tiến Dũng tại Bệnh viện Bạch Mai bệnh cũng xảy ra quanh năm, bắt đầu tăng lên từ tháng 4 đến tháng 10, cao nhất vào tháng 9 và 10 lúc chuyển từ mùa thu sang đông, tỉ lệ ít hơn trong những tháng mùa đông và mùa xuân¹⁴⁶; nghiên cứu của Đào Minh Tuấn và cộng sự tại Khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi Trung ương trên trẻ dưới 5 tuổi viêm phổi nặng thấy viêm phổi tập trung cao nhất vào tháng 4-5 và tháng 9-10 là các thời điểm giao mùa¹⁴⁷. Một số tác giả nước ngoài cũng cho kết quả tương tự: Nghiên cứu tại Israel thấy viêm phổi chiếm tỉ lệ cao ở tất cả các nhóm tuổi vào mùa đông và mùa xuân¹⁴⁸; nghiên cứu của Shampa S và cộng sự trên các bệnh nhân viêm phổi điều trị tại 3 bệnh viện tại Bangladeshi thì viêm phổi chiếm tỉ lệ cao vào mùa thu¹⁴⁹; Rodrigo D tổng hợp nghiên cứu tại các quốc gia đang phát triển và công nghiệp thấy rằng tại Kenya – Châu Phi, tỉ lệ viêm phổi cao nhất vào tháng 7; tại Ấn Độ và Nam Á, tỉ lệ cao nhất vào mùa hè¹⁵⁰.

4.1.1.3. Phân bố bệnh nhân theo vùng miền

Bệnh nhân VPCĐ trong nghiên cứu của chúng tôi, vùng nông thôn nhập viện cao hơn thành thị ở cả hai nhóm nguyên nhân gây viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae*. Tỉ lệ bệnh nhân viêm phổi nhập viện thành thị/nông thôn là 1/1,6. Theo số liệu thống kê dân số tỉnh Hải Dương năm 2017 có 1.794.369 người với mật độ dân số 1.488 người/km², thành phần dân số

vùng nông thôn là 74,8% thành thị là 25,2% (tỉ lệ dân số thành thị/nông thôn là 1/3). Như vậy sơ bộ cho thấy số bệnh nhân viêm phổi nhập viện ở thành thị cao hơn vùng nông thôn so với tỉ lệ dân số chung. Giới hạn trong nghiên cứu của chúng tôi là chưa thống kê được tỉ lệ trẻ mắc viêm phổi trên tổng số trẻ khám bệnh ở hai vùng thành thị và nông thôn và tỉ lệ mắc bệnh trên cơ cấu dân số trẻ em của hai vùng để số liệu có ý nghĩa hơn.

Theo các báo cáo của UNICEF thì tỉ lệ viêm phổi do các nguyên nhân bao gồm cả viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae*, tử vong tại các nước chưa phát triển và đang phát triển cao hơn đặc biệt là vùng nông thôn do không có điều kiện chăm sóc, nuôi dưỡng và khó khăn về các dịch vụ y tế¹⁵¹. Nhưng một số các nghiên cứu gần đây cho thấy tỉ lệ trẻ mắc nhiễm trùng đường hô hấp và viêm phổi ở thành thị cao hơn. Nguyên nhân này có thể do tại thành thị các đô thị phát triển môi trường sống chật chội, ô nhiễm không khí, bố mẹ thường bận rộn với công việc nên thường xuyên gửi trẻ chăm sóc tại các nhà trẻ do vậy làm tăng tỉ lệ lây nhiễm dẫn đến trẻ mắc bệnh nhiều lên. Một nghiên cứu tại Trung Quốc cho kết quả tỉ lệ viêm phổi vùng thành thị là 7,97% cao hơn vùng nông thôn (1,68%)¹⁵². Nghiên cứu khác được thực hiện tại Puducherry - Ấn Độ cho thấy tỉ lệ nhiễm trùng hô hấp của trẻ dưới 5 tuổi ở vùng thành thị (63,7%) cao hơn vùng nông thôn (53,7%)¹⁵³.

4.1.1.4. Nguyên nhân viêm phổi cộng đồng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 59,5% số bệnh nhân viêm phổi có kết quả nuôi cấy dương tính xác định được nguyên nhân gây bệnh, nghiên cứu không xác định nguyên nhân do virus và vi khuẩn không điển hình. Kết quả cho thấy nguyên nhân viêm phổi do vi khuẩn điển hình chiếm tỉ lệ cao hơn các nguyên nhân khác. Trên thế giới tỉ lệ nguyên nhân viêm phổi do virus hay vi khuẩn thay đổi theo các nghiên cứu khác nhau. Theo các tác giả Hoa Kỳ, trong nhóm nguyên nhân gây VPCĐ trẻ em dưới 5 tuổi thì virus chiếm tỉ lệ

lớn hơn ngoại trừ giai đoạn sơ sinh thường gặp nguyên nhân do vi khuẩn⁶. Nghiên cứu ở Châu Phi và Nam Mỹ, nguyên nhân vi khuẩn chiếm trung bình 56% (thay đổi từ 32-68%)⁹⁹. Nghiên cứu tại Ý, nguyên nhân viêm phổi do vi khuẩn, virus và hỗn hợp vi khuẩn virus lần lượt là 44%, 42% và 20%,¹⁵⁴. Tại Peru nguyên nhân gây viêm phổi 55% do virus, 21% do vi khuẩn và 12% phối hợp vi khuẩn và virus¹⁰⁰. Nghiên cứu tại Nhật Bản trên 157 bệnh nhân viêm phổi, có 80% bệnh nhân viêm phổi xác định được nguyên nhân trong đó virus chiếm 17,8%, vi khuẩn 26,8%, hỗn hợp virus-vi khuẩn¹⁰¹. Tại Việt Nam số liệu thống kê các nghiên cứu đưa ra có tỉ lệ khác nhau. Nghiên cứu Lê Thị Hồng Hạnh tại Bệnh viện Nhi Trung ương, tỉ lệ viêm phổi do vi khuẩn là 26,8%¹⁵⁵. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Bằng tại Khoa Nhi Bệnh viện Bạch Mai cho kết quả cấy dịch tị hầu dương tính với vi khuẩn ở trẻ em viêm phổi là 31,5%¹⁰⁴. Nghiên cứu của Tô Văn Hải tại Bệnh viện Thanh Nhàn, tỉ lệ phân lập được vi khuẩn ở bệnh nhi viêm phổi là 29,1%¹⁰⁵. Các nghiên cứu ở một số địa phương khác cho kết quả như sau: Cần Thơ (85,8%)¹¹²; Thái Nguyên (36,8%)¹⁵⁶; Thái Bình (55,2%)¹⁵⁷.

Trong nhóm nguyên nhân vi khuẩn phân lập được trong nghiên cứu của chúng tôi cao nhất là *H.influenzae* chiếm 39,9%, và *S.pneumoniae* chiếm 24,6%, các vi khuẩn khác chiếm tỉ lệ thấp hơn. Kết quả của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước, nguyên nhân vi khuẩn gây viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi hay gặp nhất là *S.pneumonia* và *H.influenzae*. Nghiên cứu của Honkinen M và cộng sự tại Phần Lan thì *S.pneumoniae* chiếm tỉ lệ cao nhất (50%) tiếp theo là *H.influenzae* (38%)¹⁵⁸. Một nghiên cứu ở Singapore thấy rằng trong các vi khuẩn điển hình gây viêm phổi *S.pneumoniae* chiếm tỉ lệ cao nhất (64.6%), tiếp đến là *H.influenzae* (21,7%)¹²⁶. Tại Việt Nam, nghiên cứu Nguyễn Văn Bằng tại Khoa Nhi Bệnh viện Bạch Mai thấy *H.influenzae* chiếm tỉ lệ cao nhất (45,6%), tiếp đến là

S.pneumoniae (41,3%)¹⁰⁴. Nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi đồng 2, tỉ lệ vi khuẩn cao nhất là *S.pneumoniae* (43,8%), tiếp đến là *H.influenzae* (12,5%)¹⁵⁹. Nhìn chung trên thế giới theo số liệu thống kê của WHO trên toàn cầu và nhiều nghiên cứu thấy rằng viêm phổi do *S.pneumoniae* chiếm tỉ lệ cao hơn *H.influenzae*^{99,100,118,126,160,158}. Tại Việt Nam theo các số liệu nghiên cứu có những nghiên cứu *S.pneumoniae* chiếm tỉ lệ cao^{106,112,138,142,161,159,157} và ngược lại một số nghiên cứu *H.influenzae* chiếm tỉ lệ cao hơn^{104,105}. Sự khác nhau này có thể do đặc điểm địa lý ở các vùng miền khác nhau, thời gian nghiên cứu khác nhau, tuyến điều trị khác nhau, sự đề kháng kháng sinh khác nhau, ... Dẫn đến thay đổi về tỉ lệ phân bố các vi khuẩn gây bệnh. Mặt khác tỉ lệ mắc bệnh do *S.pneumonia* và *H.influenzae* còn phụ thuộc vào tỉ lệ tiêm chủng và điều kiện sống của mỗi khu vực khác nhau.

M.catarrhalis trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỉ lệ 15,0% trong số các nguyên nhân do vi khuẩn và là nguyên nhân thứ ba sau *S.pneumoniae* và *H.influenzae*. Trên thế giới *M.catarrhalis* là nguyên nhân gây VPCĐ không phổ biến ở trẻ em^{162,163}. Korppi và cộng sự chỉ ghi nhận 1,5% nguyên nhân viêm phổi do *M.catarrhalis*¹⁶³. Theo Juven và cộng sự *M.catarrhalis* chiếm 4% nguyên nhân gây VPCĐ¹⁰². Tại Việt Nam, nguyên nhân gây VPCĐ do *M.catarrhalis* chiếm tỉ lệ cao hơn. Nghiên cứu tại Hà Nội *M.catarrhalis* chiếm 8,7% nguyên nhân do vi khuẩn¹⁰⁴. Tại Bệnh viện Việt Nam – Cu Ba Đồng Hới là 17,7%¹⁰⁶. *M.catarrhalis* là vi khuẩn thường gặp thứ ba gây viêm phổi trẻ em ở Việt Nam^{104,106,157}.

Tụ cầu vàng đứng thứ tư chiếm tỉ lệ 9,3% nguyên nhân vi khuẩn gây bệnh phân lập được trong nghiên cứu của chúng tôi. Tụ cầu là nguyên nhân vi khuẩn không phổ biến gây VPCĐ như *S.pneumoniae* và *H.influenzae*. Nhưng một số nghiên cứu gần đây thấy có sự gia tăng của viêm phổi do tụ cầu đặc biệt là tụ cầu kháng Methicillin (MRSA)¹⁶⁴. Theo Magda Yehia ES viêm phổi

do vi khuẩn chiếm tỉ lệ 47,8%, *S.aureus* là nguyên nhân chiếm tỉ lệ cao nhất 12,3% tiếp đến là *S.pneumoniae* và *K.pneumoniae* 7,8%¹⁶⁵. Tại Việt Nam, theo các nghiên cứu thì tụ cầu vàng chiếm từ 3,3% đến 12,8% trong các vi khuẩn gây VPCĐ^{104,105,106,159,156,157,166}.

Ngoài các nguyên nhân gây viêm phổi đơn lẻ, nhiễm trùng hỗn hợp thường xảy ra ở trẻ bị viêm phổi. Nhiễm trùng hỗn hợp bao gồm nhiễm trùng virus – vi khuẩn, nhiễm trùng do hai hay nhiều vi khuẩn hoặc virus. Nhiễm trùng virus - vi khuẩn là dạng thường gặp nhất của nhiễm trùng hỗn hợp được phát hiện⁵³, viêm phổi do nguyên nhân virus - vi khuẩn có thể dao động từ 12% đến 30%^{100,101, 102,154,167}. Đối với viêm phổi hỗn hợp hai vi khuẩn *S.pneumoniae* và *M. pneumoniae* là hai vi khuẩn thường gặp nhất⁵³. Theo Don và cộng sự viêm phổi do hai vi khuẩn chiếm tỉ lệ 7%, *M.pneumoniae* được tìm thấy trong hầu hết các nhiễm khuẩn phổi hợp tiếp đến là *S.pneumoniae* và *C. pneumoniae*¹⁵⁴. Nghiên cứu của Tsolia và cộng sự thì 1,3% nguyên nhân viêm phổi do phối hợp hai vi khuẩn¹⁶⁷. Nghiên cứu của Kiều Thị Kim Hương tại Bệnh viện Nhi đồng 2, tỉ lệ viêm phổi do phối hợp hai vi khuẩn là 1,8%, *S.pneumoniae* và *H.influenzae* là hai nguyên nhân thường gặp nhất¹⁵⁹. Trong nghiên cứu này chúng tôi không xác định các nguyên nhân gây bệnh do virus và các nguyên nhân gây bệnh do vi khuẩn không điển hình, tỉ lệ viêm phổi do phối hợp hai vi khuẩn là 1,2%, *S.pneumoniae* là nguyên nhân thường gặp nhất gây viêm phổi phối hợp, tiếp đến là *H.influenzae*.

4.1.2. Đặc điểm tiền sử bệnh, bệnh nền, nuôi dưỡng và sử dụng kháng sinh trước khi vào viện

4.1.2.1. Tiền sử bệnh, bệnh nền

Trẻ đã từng mắc bệnh hoặc trẻ có bệnh nền mạn tính đều là yếu tố nguy cơ làm tăng tỉ lệ viêm phổi^{1,168}. Tỉ lệ mắc bệnh thay đổi theo các nghiên cứu khác nhau: Nghiên cứu của Kiều Thị Kim Hương và cộng sự thấy bệnh nhân

viêm phổi có 6,1% mắc suy dinh dưỡng và 6,9% có bệnh nền, trong đó chủ yếu là mềm sụn khí quản, Beta-thalassemia, thiếu máu thiếu sắt và thông liên nhĩ¹⁵⁹; nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Nhân tại Khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi đồng I, tỉ lệ bệnh nhân đẻ non trong các trẻ viêm phổi chiếm tỉ lệ cao nhất (11,3%)¹⁶⁹. Một nghiên cứu khác cũng tại Bệnh viện Nhi đồng I trên các bệnh nhân viêm phổi nặng cho kết quả, tỉ lệ bệnh nhân suy dinh dưỡng là 17,3%, 28,1% bệnh nhân có bệnh nền trong đó trào ngược dạ dày thực quản chiếm tỉ lệ cao nhất, kể đến là tim bẩm sinh, bại não, mềm sụn thanh quản, nhão cơ hoành¹⁶¹.

Trong cả hai nhóm nguyên nhân gây viêm phổi *S.pneumoniae* và *H.influenzae* đối với nghiên cứu này, suy dinh dưỡng thể nhẹ cân chiếm tỉ lệ cao nhất (nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* là 4,1%, nhóm do *H.influenzae* là 7,5%), các bệnh khác chiếm tỉ lệ thấp hơn. Tổng số có 9,5% bệnh nhân nhập viện đã từng mắc bệnh khác trong tiền sử hoặc đang có bệnh nền trong nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae*, nhóm viêm phổi do *H.influenzae* chiếm tỉ lệ cao hơn (14,2%), khác biệt không ý nghĩa thống kê ($p = 0,333$). Nghiên cứu của Toikka P và cộng sự trên các bệnh nhân viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết do *S.pneumoniae*, kết quả có 26% số bệnh nhân viêm phổi có bệnh lý nền, trong đó các bệnh lý về đường hô hấp chiếm tỉ lệ cao nhất (13%), tiếp theo là bệnh lý tim mạch (4%)⁶⁴. Số liệu trong một nghiên cứu tại Israel, tỉ lệ bệnh lý trên trong số bệnh nhân viêm phổi do *S.pneumoniae* là 47,8%⁷⁴. Tỉ lệ bệnh lý nền cả viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn một số tác giả khác, có thể trong nghiên cứu này tỉ lệ viêm phổi nặng của chúng tôi thấp hơn so với một số tác giả khác do vậy số bệnh nhân viêm phổi có bệnh lý nền thấp hơn (chi tiết phân phân loại nặng nhẹ của viêm phổi sẽ bàn luận tại phần sau).

4.1.2.2. Nuôi con bằng sữa mẹ

Không nuôi con bằng sữa mẹ hoặc nuôi không đầy đủ là yếu tố nguy cơ hàng đầu gây bệnh và tử vong trẻ em ở các nước đang phát triển. Trên toàn thế giới nếu cho trẻ nuôi dưỡng hoàn toàn bằng sữa mẹ trong 6 tháng đầu ước tính sẽ ngừa được 1.301.000 trẻ dưới 5 tuổi tử vong mỗi năm (tương đương 13% trẻ tử vong dưới 5 tuổi). Năm 2015, theo WHO ước tính tỉ lệ trẻ bú sữa mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu trên toàn cầu chỉ là 36%¹⁶⁸. Tại Việt Nam chỉ có 17% trẻ em dưới 6 tháng tuổi được bú sữa mẹ hoàn toàn. Tỷ lệ này thấp hơn rất nhiều so với khuyến nghị. Đến độ tuổi 12–15 tháng, có 73,9% trẻ em vẫn được bú mẹ và đến 20–23 tháng tuổi, chỉ còn 19,4% trẻ em được bú mẹ. Cứ khoảng 2 trẻ em từ 0–5 tháng tuổi thì có 1 trẻ em (43,3%) được nuôi chủ yếu bằng sữa mẹ¹⁷⁰. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Anh và cộng sự tại Hội An cho thấy chỉ có 22,3% số trẻ được bú hoàn toàn bằng sữa mẹ trong 6 tháng đầu¹⁷¹. Trong nghiên cứu của chúng tôi không đi sâu vào nghiên cứu chi tiết về đặc điểm nuôi con bằng sữa mẹ, kết quả có 8,1% số trẻ viêm phổi do *S.pneumoniae* và 12,5% số viêm phổi do *H.influenzae* không được nuôi bằng sữa mẹ (nuôi hoàn toàn bằng sữa công thức), vấn đề này ảnh hưởng không tốt đến sự phát triển và đề kháng của trẻ, làm tăng tỉ lệ nhiễm các bệnh cũng như viêm phổi.

4.1.2.3. Tình hình sử dụng kháng sinh trước khi vào viện

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 81,1% số bệnh nhân nhập viện điều trị viêm phổi do *S.pneumoniae* và 79,2% do *H.influenzae* có sử dụng kháng sinh trước vào viện, trong đó có tới 28,4% số bệnh nhân viêm phổi do *S.pneumoniae* và 26,7% do *H.influenzae* là gia đình tự mua về dùng. Tỷ lệ dùng kháng sinh tại nhà trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với một số tác giả khác: Nghiên cứu của Nguyễn Thị Vân Anh về tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị viêm phổi ở trẻ em tại Khoa Nhi Bệnh viện Bạch Mai cho kết quả 63% số bệnh nhân được sử dụng kháng sinh trước khi vào

viện, trong số đó 44,5% dùng kháng sinh theo đơn của bác sĩ, 18,5% số bệnh nhân dùng kháng sinh do gia đình tự mua về điều trị¹⁴⁰; nghiên cứu của Trần Thanh Tú tại Bệnh viện Nhi trung ương có 72% số bệnh nhân viêm phổi do *H.influenzae* được sử dụng kháng sinh trước khi vào viện⁸¹; nghiên cứu của Trần Thị Anh Thơ về 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 thì số bệnh nhân sử dụng kháng sinh trước khi vào viện thấp hơn (33,1%), 23,1% bệnh nhân được uống kháng sinh do gia đình tự mua¹⁷².

Tại Việt Nam thực trạng người bệnh tự mua thuốc về sử dụng là khá phổ biến trong đó có kháng sinh mặc dù kháng sinh nằm trong danh mục thuốc bán theo đơn. Tình trạng này xảy ra nguyên nhân do người dân còn thực sự chưa hiểu biết đầy đủ về sự cần thiết của việc sử dụng thuốc đúng thuốc theo chỉ định, mặt khác còn có sự quản lý lỏng của các cơ quan chức năng. Sử dụng kháng sinh không đúng theo hướng dẫn sẽ để lại rất nhiều hậu quả cho người bệnh và cộng đồng, đặc biệt là gia tăng tình trạng kháng thuốc. Vấn đề kháng kháng sinh hiện nay là vấn đề của toàn cầu. WHO xếp Việt Nam vào danh sách các nước có tỷ lệ kháng thuốc kháng sinh cao trên thế giới¹⁷³. Trong nghiên cứu của chúng tôi có gần 30% số bệnh nhân viêm phổi được dùng kháng sinh tại nhà do gia đình tự mua. Như vậy, thực trạng sử dụng kháng sinh sử dụng tại Hải Dương là một vấn đề cần quan tâm, đặc biệt là của ngành y tế.

4.1.3. Thời gian mắc bệnh trước khi vào viện

Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo các trẻ viêm phổi có thể điều trị tại nhà (trẻ từ 2-59 tháng viêm phổi có triệu chứng thở nhanh, không có dấu hiệu rút lõm lồng ngực, dùng kháng sinh uống tối thiểu 5 ngày, nếu trẻ không đáp ứng với lựa chọn kháng sinh ban đầu, nên đưa trẻ tới cơ sở y tế để điều trị)¹⁷⁴. Trong nghiên cứu của chúng tôi cả hai nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* và

H.influenzae có thời gian mắc bệnh ở nhà từ 1 đến 3 ngày chiếm tỉ lệ lần lượt là 44,3% và 50,3%, > 3 ngày tương ứng 51,4% và 58,3%, số ngày điều trị trung bình 4,5 và 4,3 ngày, khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Kết quả nghiên cứu gần tương tự với nghiên cứu của một số tác giả: Nghiên cứu của Trần Thanh Tú và cộng sự tại Bệnh viện Nhi Trung ương, trẻ viêm phổi do *H.influenzae* có thời gian điều trị trước vào viện là 4,3 ngày⁸¹; Toikka P và cộng sự thời gian có triệu chứng trước khi nhập viện trung bình là 5 ngày với viêm phổi do phế cầu⁶⁴. Đối với viêm phổi nói chung thời gian điều trị tại nhà của một số tác giả khác kết quả cũng gần tương tự: Nguyễn Tiến Dũng tại Khoa Nhi Bệnh viện Bạch Mai (1 đến 3 ngày: 58,8%; từ 4 đến 7 ngày: 33,2%; trên 7 ngày 8%)¹⁴⁶; Đào Minh Tuấn tại Bệnh viện Nhi Trung ương (1 đến 3 ngày: 44,8%; từ 4 đến 7 ngày: 31,9%; trên 7 ngày 23,3%)¹⁷⁵; tại bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Nhi đồng I trung bình là 6 ngày^{104,169}.

4.1.4. Triệu chứng lâm sàng của viêm phổi cộng đồng do *S.pneumoniae* và viêm phổi do *H.influenzae*

4.1.4.1. Các triệu chứng toàn thân

Sốt là triệu chứng thường gặp ở các bệnh nhiễm trùng trẻ em. Trong viêm phổi sốt không phải là triệu chứng đặc hiệu để chẩn đoán nhưng có giá trị phối hợp với các triệu chứng khác. Một nghiên cứu được thực hiện trên 390 trẻ ở Brazil cho thấy theo phân loại của WHO (chẩn đoán viêm phổi dựa trên ho khó thở và nhịp thở nhanh) độ nhạy là 94% đối với trẻ nhỏ hơn <24 tháng và 62% ở trẻ ≥ 24 tháng tương ứng với độ đặc hiệu là 20% và 16%, thêm sốt vào tiêu chuẩn của WHO độ đặc hiệu được nâng lên tương ứng là 44 và 50%²⁴. Trong nghiên cứu này, sốt chiếm tỉ lệ 75,7% ở nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* và 62,5% ở nhóm do *H.influenzae*, thời gian sốt trung bình tương ứng với hai nhóm là 2,4 và 2,6 ngày, nhiệt độ cao nhất (38,8°C và 38,9°C), kết quả nghiên cứu của chúng tôi không thấy có sự khác biệt giữa hai

nhóm viêm phổi. So sánh triệu chứng sốt với VPCĐ nói chung, tỉ lệ này thay đổi theo các nghiên cứu khác nhau: Theo Shah SN và cộng sự tổng hợp các nghiên cứu tại Bắc Mỹ thấy sốt gặp tỉ lệ trên 80% trẻ viêm phổi¹⁷⁶; tại Việt Nam, nghiên cứu của Quách Ngọc Ngân và cộng sự tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ trên các bệnh nhân từ 2 tháng đến 5 tuổi mắc viêm phổi, triệu chứng sốt 72,9%; theo Kiều Thị Kim Hương, tỉ lệ sốt gặp 82,6%; nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Thái Bình, triệu chứng sốt gặp 36,3%¹⁷⁷. Đối với viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae*, một số tác giả thấy sốt chiếm tỉ lệ rất cao: Nghiên cứu tại Hoa Kỳ, sốt gặp 90% viêm phổi do phế cầu⁶⁵; sốt gặp 99%, thời gian sốt trung bình 2,4 ngày và nhiệt độ trung bình 39,7°C trong một nghiên cứu viêm phổi nhiễm khuẩn huyết do phế cầu ở Phần Lan⁶⁴; sốt chiếm tỉ lệ 87,5% trong VPCĐ do phế cầu ở trẻ em tại Italya⁶⁶; nghiên cứu của Zhao W và cộng sự tại Trung Quốc, thời gian sốt VPCĐ do phế cầu là 2 ngày¹³⁹; một số tác giả khác, tỉ lệ sốt chiếm 100%^{80,81}.

Các triệu chứng toàn thân khác như ăn kém, tím tái có giá chẩn đoán mức độ nặng nhẹ cũng như có giá trị tiên lượng bệnh. Nghiên cứu của Nguyễn Tiến Dũng thấy tím tái có giá trị chẩn đoán cao nhất đối với viêm phổi nặng, đứng sau là bú kém và bỏ bú¹⁴⁶. Nghiên cứu của Imane J và cộng sự thì tím tái, ăn kém là những yếu tố tiên lượng nặng đối với trẻ viêm phổi¹⁷⁸. Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng ăn kém (17,6% và 29,2%) tương ứng với hai nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae*, không có sự khác biệt khi so sánh giữa hai nhóm. Triệu chứng tím tái là 0% và 5,8% tương ứng với hai nhóm, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Đối với viêm phổi nói chung, triệu chứng ăn kém thay đổi từ 25% đến 30,8% theo một số nghiên cứu^{177,33}; còn đối với phế cầu tỉ lệ của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Toikka P và cộng sự (21%)⁶⁴. Tỉ lệ bệnh nhân có triệu chứng tím tái của chúng tôi thấp hơn so với một số tác giả khác: (Nghiên cứu của

Quách Ngọc Ngân và cộng sự tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ trên các trẻ từ 2 tháng đến 5 tuổi mắc viêm phổi, triệu chứng tím tái chiếm tỉ lệ 7,1%¹³⁸); Toikka P và cộng sự, tỉ lệ tím tái 6% ở trẻ viêm phổi do phế cầu⁶⁴. Triệu chứng tím tái thường gặp và tăng theo mức độ nặng của viêm phổi. Nghiên cứu của Huỳnh Văn Tường trên các bệnh nhân 2-59 tháng mắc viêm phổi nặng tại Bệnh viện Nhi đồng I, tỉ lệ tím tái 9,6%¹⁶¹. Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ viêm phổi nặng trong nhóm viêm phổi do *H.influenzae* cao hơn nhóm do phế cầu, do vậy có sự khác biệt về tỉ lệ triệu chứng này trong kết quả nghiên cứu (về lý do tại sao *H.influenzae* gây viêm phổi nặng nhiều hơn được bàn luận cụ thể trong phân phân loại nặng nhẹ của viêm phổi).

4.1.4.2. Các triệu chứng về hô hấp

Ho là triệu chứng rất thường gặp trong viêm phổi và các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp khác, chẩn đoán viêm phổi triệu chứng ho có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu thấp. Theo tổng hợp của Clotilde RA, triệu chứng ho có độ nhạy 96%, độ đặc hiệu 14%¹⁷⁹. Một tác giả khác cũng cho kết quả tương đương, độ nhạy 88%, độ đặc hiệu 16%¹⁸⁰. Chẩn đoán mức độ nặng nhẹ của viêm phổi, ho cũng có độ đặc hiệu thấp¹⁴⁶. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, ho chiếm tỉ lệ 98,6% và 100% tương ứng với hai nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae*, khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê. Kết quả tương tự với nhiều tác giả khác nghiên cứu viêm phổi nói chung và viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* nói riêng, các tác giả đều thấy ho chiếm tỉ lệ rất cao: Nghiên cứu của Xue-FW ở Trung Quốc, ho chiếm tỉ lệ từ 98,6-99,3%²⁷; Tại Việt Nam, các nghiên cứu cũng cho thấy ho chiếm tỉ lệ rất cao (Thành phố Hồ Chí Minh 96%¹⁵⁹, 97,8%¹⁶⁹; Cần Thơ 98,5%¹³⁸; Hà Nội 82,8%¹⁴⁶); đối với viêm phổi do *S.pneumoniae* tỉ lệ ho thay đổi từ 64,6% đến 70%^{65,66}; viêm phổi do *H.influenzae*, một số tác giả ghi nhận tỉ lệ ho lên tới 100%^{80,81}. Thời gian gần đây có tác giả đề cập việc sử dụng

công nghệ phân tích âm thanh ho của bệnh nhân có giá trị trong chẩn đoán viêm phổi, âm thanh được ghi bằng các microphones gắn vào bệnh nhân, dữ liệu sẽ được tổng hợp, phân tích và đưa ra chẩn đoán. Phương pháp này theo tác giả có thể áp dụng ở các khu vực như vùng sâu, vùng xa, những nơi không có đủ điều kiện về nhân lực và các phương tiện hỗ trợ chẩn đoán bệnh¹⁸¹.

Nhịp thở nhanh là triệu chứng rất có giá trị để chẩn đoán viêm phổi. Nghiên cứu của Miguel P và cộng sự thấy rằng nhịp thở nhanh là dấu hiệu lâm sàng có độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất để chẩn đoán viêm phổi kể cả trẻ dưới 6 tháng tuổi có cân nặng thấp³². Redd SC cho rằng ngưỡng nhịp thở tăng >50 lần/phút là dấu hiệu đủ để chẩn đoán viêm phổi mặc dù tần số thở và độ nhạy thay đổi theo tuổi của bệnh nhân³¹. Theo nghiên cứu của tác giả Shamo'on H và cộng sự năm 2004, thở nhanh là triệu chứng thực thể nhạy nhất (99%) và đặc hiệu nhất (88%) trong chẩn đoán viêm phổi¹⁸². Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo nhịp thở nhanh hầu hết là chính xác để phát hiện viêm phổi và được khuyến cáo sử dụng trên toàn thế giới³⁰. Dấu hiệu thở nhanh rất dễ xác định, rất phù hợp ở những nơi thiếu phương tiện chẩn đoán, thiếu nhân viên y tế được đào tạo chuyên sâu và ở những vùng có tỉ lệ tử vong do viêm phổi cao. Tuy nhiên ở những nơi có điều kiện thì triệu chứng này cũng nên áp dụng thận trọng bởi vì thở nhanh có thể gặp trong viêm tiểu phế quản và hen⁵³. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhịp thở nhanh chiếm tỉ lệ 58,1% ở nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* và 53,3% nhóm do *H.influenzae*, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu này gần tương tự với nghiên cứu của một số tác giả khác: Shamo'on H tại Jordan tỉ lệ thở nhanh là 65%¹⁸² trong viêm phổi nói chung; Tan TQ và cộng sự tại Hoa Kỳ, viêm phổi do *S.pneumoniae* thở nhanh chiếm 50%⁶⁵.

Rân ẩm/nở được phát hiện khi nghe phổi, nó là dấu hiệu cho thấy tổn thương nhu mô phổi. Rân ẩm/nở là dấu hiệu có giá trị chẩn đoán viêm phổi nhưng có độ nhạy thấp, độ nhạy thay đổi từ 43% tới 57% và độ đặc hiệu thay đổi từ 75% tới 80%⁵³. Đối với nghiên cứu này của chúng tôi, rân ẩm/nở chiếm tỉ lệ 68,9% trong nhóm do *S.pneumoniae* và 69,2% ở nhóm do *H.influenzae*, khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Theo nhiều nghiên cứu trên thế giới, đối với viêm phổi nói chung, tỉ lệ rân gặp trong viêm phổi thay đổi từ 33% đến 90%¹. Tại Việt Nam: Nghiên cứu của Nguyễn Tiến Dũng tại Bệnh viện Bạch Mai, tỉ lệ rân ẩm nhỏ hạt là 63,7%; một nghiên cứu khác tại Bệnh viện Bạch Mai, tỉ lệ rân gặp >80%¹⁰⁴; nghiên cứu của Kiều Thị Kim Hương tại Bệnh viện Nhi đồng 2 là 88,4%¹⁵⁹, của Quách Ngọc Ngân tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ là 94,4%¹³⁸. Tỉ lệ rân ẩm/nở gặp 14% đến 93,% trong viêm phổi do *S.pneumoniae*^{65,64,66} và gặp 64,5% đến 92,6% trong viêm phổi do *H.influenzae*^{80,81}.

Triệu chứng rút lõm lồng ngực là sự di chuyển vào trong bất thường của phần dưới thành ngực trong giai đoạn hít vào (phần dưới của lồng ngực lõm khi trẻ hít vào)¹⁸³. Rút lõm lồng ngực phối hợp với các triệu chứng hô hấp khác làm tăng giá trị chẩn đoán viêm phổi. Theo Wisman D và cộng sự, đối với trẻ nhỏ hơn 24 tháng triệu chứng thở nhanh, rút lõm lồng ngực và ho là những triệu chứng quan trọng để chẩn đoán viêm phổi. Tác giả khuyến cáo chẩn đoán viêm phổi khi có từ hai triệu chứng trên trở lên¹⁸⁴. WHO lấy dấu hiệu rút lõm lồng ngực là một trong các triệu chứng để chẩn đoán viêm phổi¹⁸³, cùng với nhịp thở nhanh rút lõm lồng ngực là triệu chứng có giá trị để phát hiện các trẻ viêm phổi đặc biệt ở những nước đang phát triển⁵³, triệu chứng rút lõm lồng ngực cũng được WHO xem là một trong những tiêu chuẩn để chẩn đoán viêm phổi nặng³⁰. Nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ triệu chứng rút lõm lồng ngực là 9,5% trong nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* và 14,2% ở nhóm do *H.influenzae*, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả thấp

hơn so với một số tác giả khác trong nghiên cứu viêm phổi nói chung: Tác giả Kiều Thị Kim Hương và cộng sự tại Bệnh viện Nhi đồng 2 (17%)¹⁵⁹; Quách Ngọc Ngân nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ (37,2%)¹³⁸; tại Bệnh viện Nhi Thái Bình (25,7%)¹⁷⁷; một nghiên cứu tại Jordan (63%)¹⁸²; Tan TQ và cộng sự, viêm phổi do *S.pneumoniae* rút lõm lồng ngực chiếm 30%⁶⁵. Tỷ lệ rút lõm lồng ngực gặp đối với những trẻ viêm phổi nặng, có thể do phương pháp chọn mẫu nghiên cứu của chúng tôi đã loại ra nhiều trường hợp viêm phổi nặng từ các cơ sở y tế khác chuyển đến dẫn đến tỷ lệ này giảm đi.

Các triệu chứng ran ngáy, ran rít trong nghiên cứu của chúng tôi gặp tỷ lệ tương ứng trong hai nhóm là (62,2% và 58,3%), (31,1% và 13,3%), tỷ lệ ran rít có sự khác biệt giữa hai nhóm. Đối với viêm phổi nói chung, theo các nghiên cứu, khò khè, ran rít ít có giá trị chẩn đoán viêm phổi, trẻ bị viêm đường hô hấp có khò khè thường không bị viêm phổi². Theo Mathews B và cộng sự, chụp X-quang xác định viêm phổi trên các trẻ khò khè chiếm tỷ lệ thấp (4,9%), đặc biệt khi không có sốt (2%)²⁹. Tỷ lệ các triệu chứng khò khè, ran ngáy, ran rít trên trẻ viêm phổi nói chung thay đổi, dao động từ 20% đến 51%^{33,182,138,161}. Nghiên cứu tại Italya, triệu chứng khò khè gặp 12,5% trong viêm phổi do *S.pneumoniae*⁶⁶; tỷ lệ khò khè ở trẻ viêm phổi do *H.influenzae* gặp 54,8%, ran rít, ran ngáy 32,3% trong một nghiên cứu tại Ai Cập⁸⁰; tại Việt Nam, nghiên cứu tại bệnh viện Nhi Trung ương, với viêm phổi do *H.influenzae*, tỷ lệ khò khè gặp 85,2%⁸¹. Chúng tôi cũng chưa lý giải được trong nghiên cứu này tại sao tỷ lệ ran rít lại gặp nhiều ở bệnh nhân viêm phổi do *S.pneumoniae* hơn ở bệnh nhân viêm phổi do *H.influenzae*, có thể cần một nghiên cứu khác chi tiết hơn về các triệu chứng này theo các nguyên nhân và tìm hiểu các yếu tố liên quan để có được kết luận chắc chắn.

Một số triệu chứng khác của viêm phổi trong nghiên cứu của chúng tôi như: Khàn tiếng; phập phồng cánh mũi; thở rên cũng không có sự khác biệt

giữa hai nhóm nguyên nhân gây viêm phổi. Hội chứng đông đặc chiếm tỉ lệ cao trong viêm phổi do phế cầu, khác biệt có ý nghĩa so với nhóm viêm phổi do *H.influenzae*. Hội chứng đông đặc gặp trong tổn thương phổi thùy, nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với một số tác giả nghiên cứu cho kết luận viêm phổi thùy nguyên nhân do phế cầu gặp chiếm tỉ lệ nhiều hơn so với các nguyên nhân khác^{62,63}.

Tóm lại, qua kết quả nghiên cứu về lâm sàng của VPCĐ do *S.pneumoniae* và VPCĐ do *H.influenzae*, qua so sánh các triệu chứng với viêm phổi nói chung và so sánh triệu chứng lâm sàng giữa hai nhóm nguyên nhân viêm phổi, chúng tôi thấy rằng về cơ bản các triệu chứng lâm sàng của viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* là giống nhau và tương tự như các nguyên nhân khác. Nhiều tác giả khác cũng cho kết luận không có triệu chứng lâm sàng nào của viêm phổi đặc hiệu để phân biệt với những nguyên nhân khác nhau cũng như các triệu chứng để phân biệt giữa viêm phổi do vi khuẩn và viêm phổi do virus^{2,33,34,53,67}.

4.1.5. So sánh mức độ nặng nhẹ của viêm phổi do *S.pneumoniae* và viêm phổi do *H.influenzae*

Tỉ lệ viêm phổi nặng trong nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* là 5,4% thấp hơn nhóm do *H.influenzae* (11,7%), tỉ lệ này thấp hơn so với viêm phổi nói chung theo một số tác giả khác: Nghiên cứu của Manon CM và cộng sự tại Thụy Sĩ cho kết quả có 9% bệnh nhân viêm phổi, 68% viêm phổi nặng và 23% viêm phổi rất nặng¹⁰³; nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Nhân tại Bệnh viện Nhi đồng 1, tỉ lệ viêm phổi (36,5%), viêm phổi nặng (40,5%) và viêm phổi rất nặng (23%)¹⁶⁹; nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ có 61,2% bệnh nhân viêm phổi, 37,2% bệnh nhân viêm phổi nặng và 1,5% bệnh nhân viêm phổi rất nặng¹³⁸; một nghiên cứu khác tại Thái Bình, tỉ lệ viêm phổi là 73,8%, viêm phổi nặng 26,2%¹⁷⁷. Sự khác nhau này có thể do trong nghiên cứu

này phần lớn số trẻ viêm phổi được lấy mẫu nghiên cứu tại Khoa Nhi Bệnh viện đa khoa tỉnh, mô hình bệnh ở đây chủ yếu là các bệnh nhân mắc bệnh nhẹ trong đó có viêm phổi, mặt khác trong phương pháp chọn mẫu chúng tôi loại đi các bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi đã được điều trị ở các cơ sở y tế khác chuyển đến trong đó có nhiều bệnh nhân viêm phổi nặng.

So sánh mức độ nặng nhẹ của viêm phổi do *S.pneumoniae* với *H.influenzae*, thì tỉ lệ viêm phổi nặng trong nhóm viêm phổi do phế cầu thấp hơn nhóm viêm phổi do *H.influenzae*, khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nhìn chung theo thống kê của WHO trên toàn cầu, tỉ lệ viêm phổi nặng của *S.pneumoniae* cao hơn của *H.influenzae* (28,3% và 24,1%)¹⁶⁰. Kết quả của chúng tôi lại thấy có xu hướng tỉ lệ viêm phổi nặng cao hơn ở nhóm *H.influenzae* so với phế cầu. Điều này có thể giả thích là trong nghiên cứu này *H.influenzae* đề kháng kháng sinh cao hơn *S.pneumoniae* đối với các kháng sinh ưu tiên lựa chọn điều trị VPCĐ ở trẻ < 5 tuổi, đây có thể là lý do làm tăng tỉ lệ viêm phổi nặng do *H.influenzae* (cụ thể mức đề kháng kháng sinh sẽ bàn luận chi tiết tại phần sau).

4.2. Đặc điểm cận lâm sàng của viêm phổi cộng đồng do *S.pneumoniae* và viêm phổi do *H.influenzae*

4.2.1. Kết quả xét nghiệm huyết học, sinh hóa

Theo các tác giả, xét nghiệm bạch cầu và CRP giúp định hướng chẩn đoán nguyên nhân viêm phổi do vi khuẩn hay do virus. Prat và cộng sự nghiên cứu thấy mức CRP 65mg/l có giá trị phân biệt nguyên nhân vi khuẩn và virus với độ nhạy và độ đặc hiệu là 79% và 67%³⁶. Nghiên cứu của Flood RG thực hiện trên 1230 trẻ viêm phổi, mức CRP từ 35-60mg/l liên quan có ý nghĩa với viêm phổi do vi khuẩn, giá trị dự báo dương tính với mức CRP 40-60mg/l là 64%³⁸. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Bằng cho kết luận phổi hợp bạch cầu tăng trên 17,5G/l với triệu chứng ran ẩm nhỏ hạt làm tăng khả năng

chẩn đoán viêm phổi do nguyên nhân vi khuẩn¹⁰⁴. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bạch cầu tăng trong nhóm viêm phổi do *S.pneumoniae* là 41,9% và do *H.influenzae* là 45,0%, tỉ lệ CRP tăng tương ứng với hai nhóm là 54,1% và 60,0%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê về cả hai chỉ số giữa hai nhóm. Theo một số tác giả khác trong viêm phổi do *S.pneumoniae* chỉ số bạch cầu và CRP cũng tăng cao^{64,74}. Nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi trung ương, đối với viêm phổi do *H.influenzae*, tỉ lệ bạch cầu tăng 68,5% và CRP tăng là 66,7%⁸¹.

4.2.2. So sánh hình ảnh X-quang viêm phổi cộng đồng do *S.pneumoniae* và viêm phổi do *H.influenzae*

Triệu chứng X-quang của viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* theo thứ tự thường gặp là: Mờ quanh rốn phổi (50% và 50%); nốt mờ rải rác hai trường phổi (23% và 25%); tổn thương phổi kẽ (17,6% và 20,8%); thâm nhiễm thùy phổi (3,6% và 1,6%). Như vậy đa số bệnh nhân viêm phổi do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* là viêm phế quản phổi, kết quả phù hợp với hình ảnh viêm phổi của trẻ em nói chung: Nghiên cứu của Quách Ngọc Ngân và cộng sự tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ, dựa trên hình ảnh X-quang, tỉ lệ viêm phế quản phổi là 99%, viêm phổi thùy 1%¹³⁸; Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Nhân tại Bệnh viện Nhi đồng 1 cho kết quả hình ảnh tổn thương gặp nhiều nhất là thâm nhiễm phế nang chiếm 75,3%, đông đặc phổi chiếm 21,9%¹⁶⁹; một nghiên cứu khác cũng tại Bệnh viện Nhi đồng 1 trên các trẻ bị VPCĐ nặng thấy viêm phế quản phổi 82,7%, viêm phổi thùy 15,9%¹⁶¹.

So sánh hình ảnh X-quang của viêm phổi do *H.influenzae* và *S.pneumoniae*, chúng tôi thấy không có sự khác biệt về hình ảnh tổn thương X-quang giữa hai nhóm nguyên nhân gây viêm phổi. Về hình ảnh X-quang trong chẩn đoán nguyên nhân gây viêm phổi, nhiều nghiên cứu thống nhất

rằng triệu chứng X-quang ít có giá trị trong phân biệt các nguyên nhân viêm phổi cũng như phân biệt viêm phổi do vi khuẩn hay virus^{2,44,45,46}.

4.3. Tính nhạy cảm kháng sinh của *H.influenzae* và *S.pneumoniae* gây viêm phổi cộng đồng trẻ em.

4.3.1. Tính nhạy cảm kháng sinh của *S.pneumoniae*

4.3.1.1. Penicillin và penicillin bán tổng hợp

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phé cầu nhạy cảm 100% đối với các kháng sinh Penicillin, Amoxicillin, Amoxicillin – Clavulanic, giá trị MIC₅₀ 0,5 – 0,75 µg/ml, MIC₉₀ đều là 1,5 µg/ml. Giá trị MIC tương đương với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Hiền Anh và cộng sự tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng trên các bệnh nhân viêm phổi và viêm màng não Penicillin MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 1µg/ml và 2 µg/ml, Amoxicillin-Clavulanic MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 0,5 µg/ml và 1 µg/ml⁹¹. Một báo cáo tại Serbia cũng thấy Amoxicillin nhạy cảm 100% với phé cầu, giá trị MIC thấp, MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 0,5 µg/ml và 1 µg/ml¹⁸⁵.

Theo tổng hợp của nhiều tác giả đối với ba kháng sinh trên Amoxicillin-Clavulanic là loại nhạy cảm cao nhất, mặc dù kháng sinh này đã được sử dụng phổ biến để điều trị các nhiễm khuẩn hô hấp từ nhiều năm nay, tỉ lệ nhạy cảm thay đổi từ 83,8% đến 100%^{106,90,91,112,185,186}. Đây là kháng sinh còn hiệu quả cao đối với viêm phổi do phé cầu.

Penicillin và Amoxicillin theo nhiều nghiên cứu thì phé cầu đã đề kháng cao với hai kháng sinh này. Theo Trần Đỗ Hùng tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ, phé cầu kháng với Amoxicillin là 84,5%, số chủng nhạy cảm 11,1%¹¹². Một nghiên cứu gần đây của Lê Xuân Ngọc và cộng sự tại Bệnh viện Nhi Trung ương Amoxicillin cũng chỉ nhạy cảm 39,6%¹⁴². Đối với Penicillin hầu hết các tác giả đều thấy tỉ lệ kháng rất cao: Nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương trên trẻ dưới 5 tuổi nhiễm trùng đường hô hấp dưới, MIC₅₀ và MIC₉₀ lần

lượt là 2 µg/ml và 4 µg/ml¹⁸⁷; Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ, tỉ lệ kháng 79,8%¹¹²; Bệnh viện Nhi đồng 1 (90%)¹⁶¹; một số tác giả nước ngoài cũng cho kết quả tương tự, nghiên cứu của Lixandru RI và cộng sự tại Rumania trên các bệnh nhân VPCĐ thấy 89,7% không nhạy cảm với Penicillin¹⁸⁸.

Penicillin và Amoxicillin trong nghiên cứu này lại có tỉ lệ nhạy cảm rất cao đối với phế cầu. Chúng tôi nhận thấy rằng trong thời gian gần đây trên địa bàn tỉnh Hải Dương, các bác sĩ đã ít sử dụng hai loại kháng sinh trên, đặc biệt là rất ít và hầu như không sử dụng Penicillin trong điều trị viêm phổi, có thể đây là lý do làm cho phế cầu nhạy cảm trở lại đối với các kháng sinh này. Vì vậy có thể cần đặt ra sự khuyến cáo sử dụng lại các kháng sinh này trong trường hợp nghi ngờ VPCĐ do phế cầu tại Hải Dương.

4.3.1.2. Các Cephalosporin

Hiện nay Bộ Y tế chỉ khuyến cáo sử dụng các kháng sinh nhóm Cephalosporin trong trường hợp VPCĐ nặng phải nhập viện. Kháng sinh thường dùng là Cefotaxime, Ceftriaxone, Ceftazidime,... Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả: Cefotaxime nhạy cảm 88,6%, trung gian 11,4%, không có chủng nào kháng, MIC₅₀ và MIC₉₀ tương ứng 0,5 µg/ml và 1,5 µg/ml; Ceftriaxone nhạy cảm 65,8%, trung gian 34,2% và cũng không có chủng nào kháng, MIC₅₀ và MIC₉₀ tương ứng 1,0 µg/ml và 2,0 µg/ml. Nhiều nghiên cứu cũng thấy rằng phế cầu còn nhạy cảm cao với các kháng sinh này: Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hiền Anh và cộng sự cho thấy phế cầu nhạy cảm cao với Cefotaxime và Ceftriaxone (MIC₅₀, MIC₉₀ theo thứ tự là 0,5 µg/ml và 1µg/ml)¹⁸⁹; Theo Lê Thanh Hải và cộng sự tại Bệnh viện Việt Nam – Cu Ba Đồng Hới, tỉ lệ nhạy cảm của Ceftriaxone là 97,7% Cefotaxime 94,9%, Ceftazidime 80%¹⁰⁶; Tỉ lệ nhạy cảm 100% với Cefotaxime theo một số báo cáo tại Hà Nội^{105,90} và nhạy cảm 100% với Ceftriaxone theo một báo cáo tại Thành phố Hồ Chí Minh¹⁶¹; Nghiên cứu của Marina MD và cộng sự tại Serbia

cũng thấy phế cầu nhạy cảm 100% với Ceftriaxone, MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 0,25 µg/ml và 0,5 µg/ml¹⁸⁵. Một số nghiên cứu khác cho thấy tỉ lệ nhạy cảm thấp hơn: Nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương, Ceftriaxone có MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 4 µg/ml và 8 µg/ml¹⁸⁷; Tỉ lệ kháng thay đổi từ 27% - 55,6% đối với Cefotaxime và từ 22,7% đến 55,8% theo một số tác giả ở Hà Nội, Cần Thơ, Thái Nguyên^{112,142,156}.

Cefuroxime trong nghiên cứu này có tỉ lệ nhạy cảm thấp với phế cầu (12,7%), MIC₅₀ và MIC₉₀ tương ứng 1,5 µg/ml và 3,0 µg/ml. MIC của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu ở Hải Phòng (MIC₅₀, MIC₉₀ tương ứng 2 µg/ml và 4 µg/ml)¹⁸⁹ và Hà Nội (MIC₅₀, MIC₉₀ tương ứng 4 µg/ml và 8 µg/ml)¹⁸⁷. Một số tác giả khác cho kết quả có tỉ lệ nhạy cảm cao hơn (thay đổi từ 50% đến 92,8%)^{105,106,112}. Các kháng sinh đường uống khác là Cefaclor và Cefpodoxime trong nghiên cứu này chỉ nhạy cảm 8% và 3,4%, tỉ lệ kháng với Cefaclor là 76% (MIC₅₀, MIC₉₀ tương ứng 12 µg/ml và 256 µg/ml) và của Cefpodoxime là 48,3% (MIC₅₀, MIC₉₀ tương ứng 1,5 µg/ml và 4 µg/ml). Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy tỉ lệ nhạy cảm với kháng sinh này rất thấp: Nghiên cứu của Tô Văn Hải và cộng sự tại Khoa Nhi Bệnh viện Thanh Nhàn Cefaclor kháng 66,7%, không có chủng nào nhạy cảm¹⁰⁵; một nghiên cứu khác cho kết quả tỉ lệ nhạy cảm chỉ có 8,1% và tỉ lệ kháng lên tới 85,5%¹¹². Hiện nay Cefuroxime, Cefaclor và Cefpodoxime là các kháng sinh rất phổ biến và được các bác sĩ thường xuyên sử dụng để kê đơn cho các bệnh nhân nhiễm khuẩn hô hấp không phải điều trị tại bệnh viện. Mặc dù tỉ lệ kháng của phế cầu đối với các Cephalosporin uống này thấp hơn so với *H.influenzae* trong nghiên cứu này, nhưng theo kết quả báo cáo của các nghiên cứu trên chúng ta thấy phế cầu chỉ còn nhạy cảm thấp đối với các kháng sinh này, vì vậy chúng ta cũng cần phải có chiến lược sử dụng hợp lý.

4.3.1.3. Imipenem

Imipenem và các kháng sinh nhóm Carbapenem nhìn chung còn nhạy cảm cao với phế cầu. Nghiên cứu của Lương Thị Hồng Nhung và cộng sự tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên Meropenem kháng 10% nhạy 90% Ertapenem nhạy 100%¹⁵⁶. Một nghiên cứu tại Trung Quốc trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn hô hấp cũng cho thấy phế cầu nhạy cảm cao với Imipenem, tỉ lệ kháng chỉ có 2,6%¹⁹⁰. Tuy nhiên có những nghiên cứu cho thấy Imipenem không còn nhạy cảm cao với phế cầu như trong nghiên cứu của Lê Xuân Ngọc tại Bệnh viện Nhi Trung ương Imipenem chỉ nhạy 26,7%, tỉ lệ kháng là 24%¹⁴². Trong nghiên cứu của chúng tôi Imipenem cũng chỉ nhạy cảm 58,3%, tỉ lệ trung gian là 41,7%, không có chủng nào kháng, MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 0,12 µg/ml và 0,5 µg/ml. Như vậy, phế cầu cũng đã kháng với Imipenem, do đó việc sử dụng Imipenem hợp lý là hết sức cần thiết.

4.3.1.4. Vancomycine

Kết quả của chúng tôi cho thấy Vancomycin nhạy cảm cao với phế cầu (94,7%), tỉ lệ kháng là 2,6%, MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 0,5 µg/ml và 1,5 µg/ml. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hiền Anh và cộng sự tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng MIC của phế cầu đối với Vancomycin cũng có giá trị thấp, MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 0,25 µg/ml và 0,5 µg/ml¹⁸⁹. Một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự, tỉ lệ nhạy cảm từ 82% đến 100%^{106,142,159,161,156}.

4.3.1.5. Kháng sinh nhóm Macrolid

Kháng sinh nhóm Macrolid bị phế cầu kháng rất cao, tỉ lệ kháng tăng theo thời gian. Tại Việt Nam, các báo cáo năm 2008 tại Hà Nội và Hải Phòng, MIC đối với Erythromycin đã rất cao (Hà Nội: MIC₅₀, MIC₉₀ là 64 µg/ml và 128 µg/ml¹⁸⁷; Hải Phòng: MIC₅₀, MIC₉₀ là 32 µg/ml và >128 µg/ml¹⁸⁹). Tỉ lệ kháng với Erythromycin thay đổi từ 75,7% đến 86,7% theo các nghiên cứu từ năm 2003 đến năm 2012^{105,112,161}. Thời gian gần đây, tỉ lệ đề kháng còn cao

hơn nữa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phế cầu kháng 100% với Macrolid (Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin), MIC₅₀, MIC₉₀ rất cao (256 µg/ml). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả khác: Nghiên cứu của Kiều Thị Kim Hương tại Bệnh viện Nhi đồng 2 thấy không có chủng nào nhạy cảm với Macrolid¹⁵⁹; Nghiên cứu của Lê Xuân Ngọc tại Bệnh viện Nhi Trung ương và Lương Thị Hồng Nhung tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên cũng thấy phế cầu đề kháng 100% với nhóm Macrolid (Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin)^{142,156}. Một số tác giả nước ngoài cũng cho kết quả về tỉ lệ kháng thuốc cao với Macrolid: Nghiên cứu của Marina MD và cộng sự tại Serbia Erythromycin chỉ nhạy cảm 21,6%¹⁸⁵; tỉ lệ kháng với Erythromycin là 75,2% (MIC ≥ 1mg/ml) theo một nghiên cứu tại Nhật Bản¹⁸⁶ và trên 85% theo một nghiên cứu tại Trung Quốc¹⁹¹.

4.3.1.6. Co-Trimoxazole

Co-Trimoxazole đối với phế cầu trong nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ kháng thấp hơn *H.influenzae* nhưng tỉ lệ kháng cũng lên tới 76,5%, tỉ lệ nhạy cảm là 5,9%, MIC₅₀, MIC₉₀ là 32 µg/ml. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho kết quả tỉ lệ kháng rất cao: Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hiền Anh và cộng sự tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, MIC₅₀, MIC₉₀ là 128 µg/ml và >128 µg/ml¹⁸⁹; nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung, giá trị MIC cũng cho kết quả tương tự¹⁸⁷; một số nghiên cứu khác tỉ lệ nhạy cảm thay đổi từ 2% đến 10,7% và tỉ lệ kháng từ 82,2% đến 97,9%^{90,112,142,161,156}.

4.3.1.7. Chloramphenicol

Chloramphenicol trong nghiên cứu này nhạy cảm 64,1% với phế cầu, tỉ lệ trung gian là 10,3%, kháng 25,6%, MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 3 µg/ml và 16 µg/ml. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả gần tương tự các tác giả khác: Tại Bệnh viện trẻ em Hải Phòng và Viện Nhi Trung ương, MIC₅₀,

MIC₉₀ theo thứ tự là 4 µg/ml và 8 µg/ml^{187,189}. Nghiên cứu của Lê Thanh Hải tại Bệnh viện Việt Nam – Cu Ba Đồng Hới tỉ lệ nhạy cảm là 68,2%¹⁰⁶; một số nghiên cứu khác tỉ lệ nhạy cảm từ 42,1% đến 67,9% và tỉ lệ kháng thay đổi từ 31,6% đến 71%^{105,90,112,142,161,156}. Mặc dù Chloramphenicol vẫn còn nhạy cảm với phế cầu, nhưng hiện nay cũng không khuyến cáo sử dụng thường xuyên do độc tính gây suy tủy xương, kháng sinh chỉ sử dụng khi thật cần thiết mà lợi ích mang lại lớn hơn các tác dụng phụ của nó.

4.3.2. Tính nhạy cảm kháng sinh của *H.influenzae*

4.3.2.1. Các Penicillin bán tổng hợp

Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn các kháng sinh để làm kháng sinh đồ bao gồm: Ampicillin; loại phối hợp Ampicillin-Sulbactam, Amoxicillin–Clavulanic. Đây là những kháng sinh được ưu tiên lựa chọn đầu tiên để điều trị VPCĐ ở trẻ dưới 5 tuổi theo khuyến cáo của Bộ Y tế¹²⁸. Kết quả trong nghiên cứu cho thấy *H.influenzae* kháng cao với các kháng sinh này tỉ lệ kháng thay đổi từ 61,2% tới 83,9%, MIC₅₀ từ 12 - 64 µg/ml và MIC₉₀ từ 48 – 256 µg/ml. Amoxicillin–Clavulanic là thuốc nhạy cảm cao nhất (29%). Các nghiên cứu khác tại Việt Nam cho thấy *H.influenzae* kháng với các kháng sinh này có xu hướng ngày càng tăng. Nghiên cứu của Phạm Văn Ca tại cộng đồng *H.influenzae* kháng với Ampicillin tăng từ 4,1% năm 1991 đến 49% năm 2000¹⁹². Báo cáo của Đặng Đức Anh năm 2005 nghiên cứu trên các bệnh nhân viêm đường hô hấp *H.influenzae* nhạy cảm cao với Amoxicillin–Clavulanic, MIC₅₀ và MIC₉₀ chỉ có 0,5 µg/ml, MIC₅₀ và MIC₉₀ đối với Ampicillin cũng thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi (tương ứng 8 µg/ml và 32 µg/ml)¹⁹³. Nghiên cứu của Huỳnh Văn Tường trên các bệnh nhân VPCĐ nặng tại Bệnh viện Nhi đồng 1 năm 2010 và 2011, tỉ lệ kháng với Ampicillin là 100%¹⁶¹. Nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi đồng 2, *H.influenzae* gây VPCĐ năm 2016-2017 chỉ nhạy cảm 7,1% với Amoxicillin–Clavulanic¹⁵⁹. Nghiên cứu tại

Bệnh viện Thái Nguyên, tỉ lệ kháng với Ampicillin, Ampicillin-Sulbactam, Amoxicillin–Clavulanic lần lượt là 98,4%, 74,6%, 64,6%¹⁵⁶. Một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự: Bệnh viện Nhi Trung ương, tỉ lệ kháng với Ampicillin là 55,6%⁸¹; Bệnh viện Nhi Thanh Hóa, tỉ lệ kháng với Ampicillin-Sulbactam và Amoxicillin–Clavulanic tương ứng 78,6% và 57,5%¹⁶⁶. Trên thế giới tỉ lệ kháng thuốc cũng thay đổi theo các nghiên cứu. Nghiên cứu tại Hàn Quốc được thực hiện trên 582 trẻ khỏe mạnh ở lứa tuổi trên 9 tháng đến bậc tiểu học, các chủng *H.influenzae* được phân lập có tỉ lệ kháng với ampicillin (51,9%), Amoxicillin–Clavulanic (16,3%)¹²⁵. Nghiên cứu tại Singapore thì 51% các chủng *H.influenzae* phân lập ở bệnh nhân viêm phổi kháng với Amoxicillin¹²⁶. Một nghiên cứu tại Bangladesh, tỉ lệ kháng với Ampicillin là 54,8%¹⁹⁴.

Như vậy trong 3 loại thuốc thuộc nhóm penicillin bán tổng hợp thường hay sử dụng để điều trị VPCĐ thì Amoxicillin–Clavulanic là kháng sinh còn nhạy cảm hơn cả, tuy nhiên tỉ lệ kháng cũng rất cao theo phân tích ở trên. Hiện nay Bộ Y tế vẫn khuyến cáo Amoxicillin–Clavulanic đường uống là thuốc ưu tiên lựa chọn đầu tiên để điều trị VPCĐ ở trẻ em dưới 5 tuổi thể viêm phổi thông thường, còn viêm phổi nặng thì ưu tiên dùng Ampicillin hoặc Amoxicillin–Clavulanic đường tiêm kết hợp với một kháng sinh thuộc nhóm Aminoglycosid¹²⁸. Mặt khác trong nghiên cứu này và một số nghiên cứu khác thì *H.influenzae* chiếm tỉ lệ cao nhất trong các nguyên nhân viêm phổi do vi khuẩn^{104,105}. Do đó chúng ta cũng cần phải có những nghiên cứu sâu rộng hơn để đưa ra những khuyến cáo hợp lý phù hợp với tình hình hình kháng thuốc của vi khuẩn trong giai đoạn hiện nay.

4.3.2.2. Các Cephalosporin

Trong 4 kháng sinh thuộc nhóm Cephalosporin thực hiện làm kháng sinh đồ, Cefotaxime có tỉ lệ nhạy cảm cao nhất (85%), kháng 14,5%, MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 1,5 µg/ml và 3 µg/ml. Cefuroxime, Cefaclor, Cefixime có tỉ

lệ kháng cao (> 90%), riêng Cefaclor không có chủng nào nhạy cảm, MIC₅₀ và MIC₉₀ của Cefuroxime và Cefaclor là 256 µg/ml, MIC₅₀ và MIC₉₀ của Cefixime lần lượt là 3 µg/ml và 6 µg/ml.

Tỉ lệ nhạy cảm cao của Cefotaxime trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với một số tác giả khác. Nghiên cứu của Đặng Đức Anh trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn hô hấp, MIC₅₀ và MIC₉₀ chỉ có 0,032 µg/ml¹⁹³. Tỉ lệ nhạy cảm thay đổi từ 71,4% đến 100% theo các nghiên cứu^{105,106,156,191}. Nhưng xu hướng kháng cũng bắt đầu gia tăng theo một số tác giả, tỉ lệ kháng thay đổi từ 50% đến 64,2%^{81,112,142,166}.

Các kháng sinh Cefuroxime, Cefaclor, Cefixime cũng có xu hướng kháng tăng. Nghiên cứu của Tô Văn Hải (2003) Cefuroxime kháng 25%, Cefaclor kháng 20%¹⁰⁵. Đặng Đức Anh (2005), MIC₅₀ và MIC₉₀ đối với Cefuroxime tương ứng là 1 µg/ml và 4 µg/ml)¹⁹³. Trần Đỗ Hùng (2008), Cefaclor kháng 90,5%¹¹². Ngô Thanh Tú (2010 – 2011), Cefuroxime kháng 57,4%⁸¹. Nguyễn Thị Yên (2014), Cefuroxime kháng 55,2%¹⁶⁶. Nghiên cứu gần đây nhất của Kiều Thị Kim Hương (2018) tại Bệnh viện Nhi đồng 2, Cefuroxime chỉ nhạy cảm 7,1%¹⁵⁹. Một số tác giả nước ngoài cũng cho kết quả tương tự: Nghiên cứu của Kwak YH (2000) tại Hàn Quốc, tất cả các chủng đều nhạy cảm cao với Cefuroxime và Cefixime¹⁹⁵, Nag VL (2001) và cộng sự nghiên cứu tại Miền Bắc Ấn Độ thấy không có chủng vi khuẩn nào kháng với Cefaclor¹⁹⁶; Một nghiên cứu cũng tại Hàn Quốc năm 2012, tỉ lệ kháng với Cefaclor đã tăng lên 52,1%¹²⁵. Một nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2017, *H.influenzae* kháng với Cefaclor và Cefixime trên 60%¹⁹¹. Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỉ lệ kháng cao hơn các tác giả khác, tất cả các kháng sinh này đều kháng trên 90%, đây thực sự là điều đáng báo động về sự kháng thuốc của *H.influenzae* đối với các kháng sinh này trên địa bàn tỉnh Hải Dương. Cùng với Amoxicillin–Clavulanic (Augmentin), các kháng sinh như Cefuroxime (Zinnat), Cefaclor (Ceclor), Cefixime là các thuốc đầu tay của

các bác sĩ kê đơn điều trị các bệnh nhiễm khuẩn hô hấp trẻ em đặc biệt là kê đơn ngoại trú, mặt khác các kháng sinh này có rất nhiều chế phẩm thương mại và được bán phổ biến rộng rãi trên thị trường, người bệnh có thể mua dễ dàng tại các hiệu thuốc mà không cần dùng đơn. Vì vậy khuyến cáo các bác sĩ để thay đổi thói quen kê đơn cũng như tham mưu giúp các nhà quản lý có biện pháp thích hợp kiểm soát và sử dụng hợp những dược phẩm này là hết sức cần thiết.

4.3.2.3. Mức nhạy cảm với Imipenem

Imipenem không phải là kháng sinh thường sử dụng để điều trị VPCĐ, đây là kháng sinh dùng để điều trị các nhiễm khuẩn bệnh viện và các chủng vi khuẩn còn nhạy cảm mà đã kháng với các kháng sinh khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi *H.influenzae* nhạy cảm cao với Imipenem, tỉ lệ nhạy cảm là 76,8%, tỉ lệ kháng là 23,2%, giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 3 µg/ml và 12 µg/ml. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, tỉ lệ nhạy cảm của *H.influenzae* với Imipenem còn cao. Nghiên cứu Đặng Đức Anh, MIC₅₀ và MIC₉₀ của Imipenem là 2 µg/ml¹⁹³. Các nghiên cứu khác cho thấy tỉ lệ nhạy cảm thay đổi từ 90,3% đến 100%^{142,81,156,166,197}. Tuy nhiên cũng có báo cáo cho thấy tỉ lệ nhạy cảm với *H.influenzae* không cao như trong một nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi đồng 2, tỉ lệ nhạy cảm là 50%¹⁵⁹. Như vậy mặc dù Imipenem còn nhạy cảm cao với *H.influenzae* nhưng chúng ta cũng phải có chiến lược sử dụng điều trị hợp lý nếu không cũng sẽ gây ra tình trạng kháng thuốc ngày càng cao hơn và không còn tác dụng điều trị như một số kháng sinh khác.

4.3.2.4. Các kháng sinh nhóm Macrolid

Clarithromycin và Azithromycin là hai kháng sinh nhóm Macrolid được lựa chọn và làm kháng sinh đồ theo hướng dẫn của CLSI¹¹³. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả Clarithromycin có tỉ lệ kháng thấp (7,9%), tuy nhiên tỉ

lệ nhạy cảm cũng chỉ ở mức trung bình (55,3%), giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 8 µg/ml và 24 µg/ml, Azithromycin có tỉ lệ nhạy cảm cao (65,3%), giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 4 µg/ml và 12 µg/ml. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự Lương Thị Hồng Nhung tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, tỉ lệ nhạy cảm với Clarithromycin là 58,9%, Azithromycin 53,4%¹⁵⁶. Một số nghiên cứu khác cho kết quả nhạy cảm cao hơn: Nghiên cứu Đặng Đức Anh, MIC₅₀ và MIC₉₀ của Clarithromycin là 8 µg/ml và 16 µg/ml¹⁹³; theo tác giả Ngô Thanh Tú tại Bệnh viện Nhi Trung ương tỉ lệ nhạy cảm với Azithromycin là 92,6%⁸¹; một nghiên cứu khác cũng tại Bệnh viện Nhi Trung ương, tỉ lệ nhạy cảm với Azithromycin là 96,2%, Clarithromycin 100%¹⁴²; tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa, Clarithromycin nhạy cảm 82,8%¹⁶⁶. Một số tác giả nước ngoài cũng cho kết quả tương tự: Nghiên cứu tại Nhật Bản thấy 100% các chủng *H.influenzae* gây nhiễm khuẩn hô hấp nhạy cảm với Azithromycin (MIC ≤ 4 mg/l)¹⁸⁶; một báo cáo tại Thổ Nhĩ Kỳ, tỉ lệ kháng Azithromycin là 0,5%¹⁹⁷.

Nhìn chung *H.influenzae* còn nhạy cảm cao với Clarithromycin và Azithromycin nhưng theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi và một số tác giả khác thì tỉ lệ nhạy cảm đã dần giảm xuống. Hai kháng sinh này hiện nay cũng đang được sử dụng rất phổ biến trên thị trường, chính vì vậy việc sử dụng hợp lý không lạm dụng cũng là yêu cầu hết sức cần thiết để nâng cao hiệu quả điều trị cũng như hạn chế rỉ lệ gia tăng kháng thuốc.

4.3.2.5. Co – Trimoxazole

Co-Trimoxazole là kháng sinh trước đây cũng thường xuyên được sử dụng để điều trị các nhiễm khuẩn hô hấp của trẻ em, nhưng càng gần đây tỉ lệ *H.influenzae* kháng với kháng sinh này ngày càng cao. Nghiên cứu của Phạm Văn Ca trong 10 năm thì tỉ lệ kháng thuốc của *H.influenzae* gây bệnh nói chung tăng từ 12,1% năm 1991 đến 66,3% năm 2000¹⁹². Báo cáo của Đặng Đức Anh từ năm 2005 cũng đã thấy MIC của *H.influenzae* đối với Co-

Trimoxazole đã rất cao, MIC₅₀ và MIC₉₀ là 128 µg/ml¹⁹³. Nghiên cứu của Trần Đỗ Hùng năm 2007 tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ, tỉ lệ kháng là 79,2%¹¹². Một số nghiên cứu khác từ năm 2012 trở lại đây, tỉ lệ kháng thay đổi từ 83,3% đến 94,7%^{81,142,161,156}. Một số các tác giả nước ngoài cũng cho kết quả tương tự, theo Deraz T và cộng sự nghiên cứu tại Ai Cập tỉ lệ nhạy cảm của *H.influenzae* đối với Co-Trimoxazole chỉ có 17%⁸⁰.

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự như nhiều tác giả khác, tỉ lệ kháng cũng rất cao (90,8%), tỉ lệ nhạy cảm là 6,7%, trung gian 2,5%. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ là 32 µg/ml. Như vậy cho đến thời điểm hiện tại Co-Trimoxazole hầu như không còn tác dụng đối với *H.influenzae* gây viêm phổi.

4.3.2.6. Chloramphenicol

Chloramphenicol là kháng sinh trước đây cũng được dùng phổ biến, nhưng do có nhiều độc tính đặc biệt là trên tủy xương do vậy hiện nay không khuyến cáo dùng kháng sinh này trong điều trị các nhiễm khuẩn hô hấp và viêm phổi, Chloramphenicol chỉ dùng để điều trị các chủng *H.influenzae* nhạy cảm mà đã kháng nhiều loại kháng sinh khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi, Chloramphenicol có tỉ lệ nhạy cảm cao với *H.influenzae* (71,8%), tỉ lệ kháng là 23,4%, trung gian 4,8%. Giá trị MIC₅₀ và MIC₉₀ lần lượt là 1,5 µg/ml và 16 µg/ml. Nghiên cứu của Đặng Đức Anh, MIC₅₀ và MIC₉₀ tương ứng kết quả 4µg/ml và 8 µg/ml¹⁹³. Nhiều nghiên cứu khác cho kết quả thay đổi khác nhau, tỉ lệ nhạy cảm dao động từ 41,8% đến 67,3%^{81,105, 106,142} và tỉ lệ kháng thay đổi từ 35% đến 62,2%^{81,105,112,166}. Tỉ lệ nhạy cảm của chúng tôi cao hơn các tác giả khác, có thể hiện nay Chloramphenicol được sử dụng ít trong cộng đồng do vậy tỉ lệ nhạy cảm có xu hướng tăng lên.

4.4. Phân bố huyết thanh của *S.pneumoniae* và *H.influenzae*

Xác định tít huyết thanh của *S.pneumoniae* và *H.influenzae* gây viêm phổi là hết sức cần thiết để triển khai tiêm phòng vaccine hiệu quả. Mặt khác

việc giám sát việc biến động của các týp huyết thanh gây bệnh theo thời gian rất quan trọng trong sử dụng và sản xuất vaccine, thay thế các týp huyết thanh không có trong quy trình sản xuất vaccine, sử dụng loại vaccine phù hợp để phòng bệnh hiệu quả hơn.

4.4.1. Phân bố týp huyết thanh của *S.pneumoniae*

Kết quả xác định týp huyết thanh của chúng tôi cho thấy týp 6A/B của phế cầu gây viêm phổi chiếm tỉ lệ cao nhất (22,8%), tiếp đến là 19F (17,7%), 23F (11,4%), 19A (7,6%), 14 (3,8%), 17F (3,8%), 11A/D (2,5%), có 30,4% các chủng phế cầu trong nghiên cứu chưa xác định được týp huyết thanh. Như vậy các týp huyết thanh gây viêm phổi chiếm ưu thế là 6A/B, 19F, 23F, 19A, 14. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhiều tác giả trong và ngoài nước, các týp này hầu hết chiếm ưu thế trong tổng số trên 90 týp huyết thanh của phế cầu. Tại Việt Nam: Nghiên cứu của Đặng Đức Anh và cộng sự trên các bệnh nhi dưới 5 tuổi tại Khoa Hô hấp Bệnh viện Saint Paul 6B (12%), 14 (12%), 19F (27%), 23F (24%), không xác định được týp 18%⁹⁰; Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hiền Anh và cộng sự tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng trên các bệnh nhân viêm phổi và viêm màng não 19F (29,8%), 23F (21,4%), 6B (13,1%), 14 (13,1%), không xác định (10,7%)¹⁸⁹; Một nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương trên trẻ dưới 5 tuổi nhiễm trùng đường hô hấp dưới týp huyết thanh phổ biến chiếm tỉ lệ cao nhất là 19F và 23F¹⁸⁷. Trên thế giới: Theo các nghiên cứu tại Nhật Bản các týp 6A/B (20,3% - 32%), 19F (13,7% - 17,3%), 23F (12% - 17,6%), 19A (6,2% - 6,8%), 14 (10,5% - 14,5%)^{186,198,199}; nghiên cứu của Lixandru RI và cộng sự tại Rumania trên các bệnh nhân VPCĐ cho kết quả týp 19F (17%), 23F (22,7%), 14 (5,7%), 6A/B (23,8%)¹⁸⁸; tại Trung Quốc, các týp huyết thanh gây nhiễm trùng xâm nhập thường gặp ở trẻ em chiếm tỉ lệ cao là 19F, 19A, 14, 23F và 6B trong đó týp 19F chiếm tỉ lệ cao nhất²⁰⁰.

Một số nghiên cứu khác cho thấy các týp huyết thanh thay đổi về tỉ lệ phân bố so với nghiên cứu của chúng tôi: Tại São Paulo-Brazil thì các týp huyết thanh phế cầu thường gặp gây bệnh là 14 (36,5%), 1 (16%), 5 (14,6%), 6B (6,3%), 3 (4,2%)⁸⁴. Tina QT thấy týp huyết thanh 1 hay gây biến chứng của viêm phổi⁷³. Theo Greenberg D các týp huyết thanh 1, 5, 7F, 9V, 14, 19A, 22F có nguy cơ viêm phổi cao hơn týp huyết thanh 6A, 6B, 23A, 35B⁸⁶. Một nghiên cứu khác thì 1, 3, 7F/A, 19A hay gây viêm phổi và tràn dịch màng phổi⁸⁷.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân viêm phổi chưa được tiêm phòng phế cầu. Tại thời điểm nghiên cứu vaccine dịch vụ tiêm phòng phế cầu trên địa bàn tỉnh Hải Dương chưa có loại dành cho trẻ em dưới 2 tuổi, chỉ có loại dành cho trẻ trên 2 tuổi (Pneumo 23), vaccine này chủ yếu tiêm cho người lớn. Do vậy chúng tôi chưa có số liệu so sánh sự biến đổi của các týp huyết thanh của nhóm tiêm và không tiêm vaccine phòng phế cầu. Các nghiên cứu trên thế giới thấy có sự biến đổi của týp huyết thanh sau khi tiêm vaccine. Tại Hoa Kỳ trong suốt 4 thập kỉ các týp huyết thanh 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F và 23F là các týp chính được phân lập ở trẻ em. Các quốc gia phát triển khác các týp huyết thanh hay gặp 6B, 9V, 14, 19F. Từ khi có vaccine phế cầu tỉ lệ nhiễm các vi khuẩn có týp huyết thanh giống trong vaccine giảm xuống thay vào đó là tăng sự xuất hiện các týp huyết thanh không có trong quy trình sản xuất vaccine¹¹. Marchese A, thấy rằng có tới 47,8% các týp gây bệnh không có trong vaccine sau khi dùng vaccine (PCV7) trong đó týp 19A hay gặp nhất⁸⁸. Chibuk TK cũng cho kết quả tương tự (67% các týp gây bệnh không có trong vaccine)⁸⁹.

Bảng 4.1. Tỷ lệ bao phủ của vaccine phòng phế cầu

Loại Vaccine	Các týp trong vaccine	Tỷ lệ bao phủ (%)
7 týp	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	32,9 - 55,7
9 týp	1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	32,9 - 55,7
10 týp	1,4,5,6B,7F,9V,14,18C, 19F,23F	32,9 - 55,7
11 týp	1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	32,9 - 55,7
13 týp	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	63,3
15 týp	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C,19A, 19F, 22F, 23F, 33F	63,3
23 týp	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F	44,3 – 69,6

Hiện nay, trên thế giới có nhiều loại vaccine phòng phế cầu¹³, tỉ lệ bao phủ của vaccine đối với các týp huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi được trình bày tại Bảng 4.1. Tại Việt Nam, đối với trẻ em có hai loại vaccine cộng hợp phế cầu thường dùng trong tiêm dịch vụ gồm: PCV10 (Synflorix – Glaxo Smith Kline) gồm 10 týp huyết thanh; PCV13 (Pneumo 13 – Pfizer) gồm 13 týp huyết thanh, ngoài hai loại vaccine trên còn có vaccine PPSV23 (23 – Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine) phòng phế cầu chứa 23 týp huyết thanh (Pneumo 23 – Sanofi). Tỷ lệ bao phủ các týp huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi < 70% đối với tất cả các vaccine, tỉ lệ này thấp hơn một số tác giả nước ngoài: Morozumi M và cộng sự tại Nhật Bản nghiên cứu trên các trẻ viêm phổi, tỉ lệ bao phủ của PCV7 và PCV13 tương ứng 68,5% và 80,9%¹⁹⁸; một nghiên cứu khác cũng tại Nhật Bản, tỉ lệ

bao phủ của PCV7 là 70,9%¹⁹⁹; Lixandru RI và cộng sự tại Rumania, tỉ lệ bao phủ PCV7 và PCV13 tương ứng 68,2% và 81,8%¹⁸⁸.

Như vậy, trên địa bàn tỉnh Hải Dương, để đạt được hiệu quả trong phòng viêm phổi do phế cầu, trẻ em nên tiêm loại vaccine phòng phế cầu có 13 týp huyết thanh (Pevnar 13 – Pfizer), hiệu quả bảo vệ có thể đạt 63,3%.

4.4.2. Phân bố týp huyết thanh của *H.influenzae*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, týp huyết thanh gây viêm phổi của *H.influenzae* chủ yếu là loại không vỏ, chiếm tỉ lệ 91,1%, týp b chiếm tỉ lệ thấp hơn (8,9%). Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự nghiên cứu của một số tác giả khác: Theo Morozumi M và cộng sự tại Nhật Bản, các bệnh nhân viêm phổi do *H.influenzae* hầu hết là loại không vỏ, các týp huyết thanh gây bệnh khác chiếm tỉ lệ thấp (týp b 6,5%, týp e 0,8%, týp f 0,8%)¹⁹⁸; một nghiên cứu tại Bỉ thấy rằng hầu hết các viêm phổi do *H.influenzae* gây viêm phổi trẻ em là loại không vỏ (97,9%)¹⁴.

Trước khi có vaccine (1988), *H.influenzae* týp b (Hib) là nguyên nhân của nhiều nhiễm khuẩn nghiêm trọng ở trẻ em trong đó có viêm phổi. Tỉ lệ các bệnh này đã giảm nhiều từ khi có vaccine. Cùng với sự giảm của các bệnh gây ra bởi Hib, các bệnh gây ra bởi các týp huyết thanh a,c,d,e,f và *H.influenzae* không vỏ đã được nhận diện thường xuyên hơn⁷⁸. Một số khu vực có sự bùng phát đối với các bệnh gây ra do *H.influenzae* cả trên người lớn và trẻ em^{201,202}. Đối với viêm phổi do *H.influenzae*, ngoài Hib các týp huyết thanh khác (a,c,d,e,f) và *H.influenzae* không vỏ cũng gây viêm phổi^{121,122,123,124,203}. Tại Việt Nam từ 01/7/2009 đã đưa vaccine phối hợp 5 trong 1 (trong đó có Hib) vào chương trình tiêm chủng mở rộng, đến nay chương trình tiêm chủng mở rộng bắt buộc có vaccine phòng Hib đã thực hiện

được 11 năm. Chúng tôi cũng cho rằng đây là lý do dẫn đến giảm tỉ lệ viêm phổi do Hib và tăng tỉ lệ gây bệnh của *H.influenzae* không vỏ.

4.4.3. Đặc điểm mối liên quan giữa tiêm chủng với viêm phổi do *H.influenzae* và phân bố tít huyết thanh

Tiêm chủng có vai trò hết sức quan trọng đối với trẻ em, giúp trẻ phòng tránh được nhiều bệnh truyền nhiễm. Tiêm chủng làm giảm tỉ lệ mắc bệnh và tử vong nói chung cũng như viêm phổi. Kể từ khi Chương trình tiêm chủng mở rộng được phát động trên toàn cầu vào năm 1974 đã có hàng triệu trẻ em được cứu sống. Tuy nhiên hàng năm có hơn 2 triệu trẻ em tử vong bởi các bệnh tật có thể phòng ngừa được. Mục tiêu là đảm bảo tỷ lệ trẻ em dưới 1 năm tuổi được tiêm chủng đầy đủ đạt 90% trên cả nước¹⁷⁰. Tại Việt Nam, Chương trình Tiêm chủng mở rộng được triển khai từ 1981. Sau 30 năm thực hiện Chương trình ước tính có thể ngừa được 5,7 triệu trường hợp mắc bệnh và 360.000 trường hợp tử vong²⁰⁴. Tỉ lệ tiêm chủng Việt Nam nhìn chung đã đạt được trên 90%. Tuy nhiên một số địa bàn miền núi, dân tộc thiểu số, những nơi khó tiếp cận với dịch vụ y tế có độ bao phủ tiêm chủng thấp hơn so với tỉ lệ của cả nước (khoảng 80%)²⁰⁵. Ngoài ra còn một số nguyên nhân khác cũng gây ảnh hưởng dẫn đến tỉ lệ tiêm chủng không đạt được trên 90%: Nghiên cứu của Nguyễn Văn Hòa tại tỉnh Thừa Thiên Huế thì tỉ lệ tiêm vắc xin Quinvaxem (vắc xin 5 trong 1 bao gồm cả Hib) thấp là do thiếu vắc xin và trẻ bị ốm vào thời gian tiêm chủng²⁰⁶. Một nghiên cứu tại Hà Nội thấy rằng tỉ lệ trẻ được tiêm chủng đầy đủ và đúng lịch chỉ đạt 42,3%, trong đó 88,8% trẻ được tiêm chủng bằng vắc xin miễn phí và 11,2% bằng vắc xin dịch vụ. Những trẻ sử dụng vắc xin dịch vụ có khả năng được tiêm chủng đầy đủ, đúng lịch thấp hơn so với những trẻ sử dụng vắc xin miễn phí. Có sự khác nhau về tỉ lệ tiêm dịch vụ ở 2 khu vực, khu vực thành thị cao hơn so với khu

vực nông thôn, trong số những trẻ tiêm chủng đầy đủ, đúng lịch. Lý do khiến các bà mẹ lựa chọn tiêm dịch vụ vì cho rằng “vắc xin tốt hơn” chiếm 35,4% và “tiêm được vào bất kỳ thời gian nào” chiếm 21,2%²⁰⁷.

Hiện nay theo quy định của Bộ Y tế, trẻ em từ sơ sinh đến 5 tuổi bắt buộc phải tiêm đầy đủ 10 loại vắc xin để phòng các bệnh sau: Viêm gan virus B, lao, bạch hầu, ho gà, uốn ván, bại liệt, bệnh do vi khuẩn *H.influenzae* týp b; bệnh sởi, viêm não Nhật Bản B, Rubella¹²⁷. Đối với vắc xin phòng các bệnh do phế cầu và Hib, từ 01/7/2009 tại Việt Nam đã đưa vaccine phối hợp 5 trong 1 (trong đó có Hib) vào Chương trình tiêm chủng mở rộng và trẻ được tiêm miễn phí. Vắc xin phòng phế cầu đến thời điểm hiện tại chưa có trong Chương trình tiêm chủng mở rộng và trẻ phải tiêm dịch vụ, do đó tỉ lệ trẻ tiêm phòng phế cầu phụ thuộc rất nhiều vào kiến thức của người nuôi trẻ, điều kiện kinh tế và khả năng cung ứng dịch vụ y tế tại địa phương đó. Trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm nghiên cứu vắc xin phế cầu tại Hải Dương chỉ có ở Trung tâm Y tế Dự phòng tỉnh, vắc xin là loại dành cho trẻ từ 2 tuổi trở lên (Pneumo 23). Vắc xin này cũng không có thường xuyên và chủ yếu là tiêm cho người lớn. Nghiên cứu của chúng tôi chưa khai thác được một trường hợp nào đã tiêm phòng phế cầu. Có 445 trẻ trong độ tuổi phải tiêm phòng Hib, kết quả cho thấy có 14,6% trẻ chưa được tiêm phòng. Tỉ lệ tiêm phòng Hib trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn tỉ lệ tiêm chủng nói chung (90%). Nghiên cứu của Kiều Thị Kim Hương và cộng sự trên 276 bệnh nhân VPCĐ từ 1 – 59 tháng tuổi vào điều trị tại Khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi đồng 2 cũng thấy thấy tỉ lệ tiêm phòng Hib thấp (79,7%), tỉ lệ tiêm phòng phế cầu cũng chỉ có 4,2%¹⁵⁹.

Về mối liên qua giữa tiêm chủng với tỉ lệ mắc viêm phổi do *H.influenzae* và phân bố týp huyết thanh của *H.influenzae*, chúng tôi thấy rằng, tỉ lệ mắc

viêm phổi do *H.influenzae* trong nhóm có tiêm (84,5%) thấp hơn trong nhóm nguyên nhân khác (87,5%). Sự liên quan của phân bố týp huyết thanh gây viêm phổi của *H.influenzae* với tiêm phòng Hib, chúng tôi thấy tỉ mắc viêm phổi do *H.influenzae* týp b trong nhóm tiêm phòng Hib (77,8%) thấp hơn nhóm tỉ lệ viêm phổi do *H.influenzae* không vỏ (85,1%). Như vậy có mối liên quan giữa tiêm phòng Hib với giảm tỉ lệ mắc viêm phổi do *H.influenzae* và giảm tỉ lệ viêm phổi do *H.influenzae* týp b (OR < 1). Tuy nhiên sự khác biệt về các tỉ lệ trong nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê, có thể trong nghiên cứu của chúng tôi số mẫu chưa đủ lớn để thấy sự khác biệt.

4.4.4. Đặc điểm mối liên quan giữa phân bố týp huyết thanh và sự đề kháng kháng sinh

Kết quả nghiên cứu cho thấy, đối với *S.pneumoniae* týp huyết thanh 23F có tỉ lệ kháng kháng sinh cao nhất, tiếp theo là týp 6A/B (Bảng 3.19). Týp 6A/B và 23F có tỉ lệ kháng kháng sinh cao hơn các týp còn lại, khác biệt cao ý nghĩa thống kê (Bảng 3.20). Tại thời điểm nghiên cứu, Hải Dương chưa có vaccine cộng hợp phòng phế cầu cho trẻ em. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trước đây trên thế giới khi vaccine phòng phế cầu chưa được phổ biến hoặc chưa sử dụng ở trẻ em. Từ năm 1967, chủng phế cầu không nhạy cảm với Penicillin đầu tiên được phát hiện tại Australia. Năm 1974, 12% các chủng phế cầu ở New Guinean không nhạy cảm với Penicillin. Chủng phế cầu kháng cao với Penicillin và các kháng sinh khác được phát hiện vào năm 1977 ở Nam Phi, những phế cầu đa kháng này là các týp 6A và 19A. Năm 1979, phế cầu kháng Penicillin phát hiện ở Tây Ban Nha. Những năm 1990, phế cầu kháng với nhiều loại kháng sinh được báo cáo ở nhiều quốc gia. Sự xuất hiện và gia tăng nhanh chóng của các chủng phế cầu kháng kháng sinh ở các khu vực Nam và Đông Âu, Bắc Mỹ,

Nam Mỹ và Châu Á trong những năm 1990 có liên quan đến sự gia tăng tiêu thụ kháng sinh. Có trên 90 týp huyết thanh của phế cầu đã được phát hiện, tỉ lệ kháng cao nhất với Penicillin và Erythromycin liên quan đến các týp 6B, 6A, 9V, 14, 15A, 19F, 19A, 23F và được gọi là “các týp huyết thanh nhi khoa”.

Sự ra đời của vaccine cộng hợp phòng phế cầu 7 týp huyết thanh (PCV7: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) cho trẻ em vào những năm 2000 dẫn đến có tỉ lệ giảm đáng kể đề kháng với Penicillin ở các týp này, tuy nhiên lại có sự tăng đề kháng với các týp huyết thanh không có trong vaccine (PCV7), đặc biệt là sự đa kháng kháng sinh của týp 19A đã được ghi nhận ở nhiều quốc gia²⁰⁸. Nghiên cứu tại 9 quốc gia Châu Âu cũng cho thấy týp 19A của phế cầu là một trong những týp gây kháng kháng sinh nhiều nhất cả trên người lớn và trẻ em²⁰⁹. Tuy nhiên cũng có báo cáo tỉ lệ kháng kháng sinh cao hơn trên các týp huyết thanh đã được bao phủ bởi vaccine²¹⁰.

Về mối liên quan giữa phân bố týp huyết thanh của *H.influenzae* và sự đề kháng kháng sinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi loại không vỏ đề kháng với kháng sinh cao hơn *H.influenzae* týp b. Điều này phù hợp với tình hình thực tế tại Hải Dương, qua nghiên cứu thấy viêm phổi do *H.influenzae* chủ yếu là loại không vỏ, các vi khuẩn này kháng kháng sinh cao hơn, do vậy sử dụng kháng sinh thông thường đường uống tại nhà ít có hiệu quả dẫn đến tỉ lệ nhập viện của nhóm này cao hơn. So sánh về sự đề kháng kháng sinh (qua Bảng 3.13 và Bảng 3.14), đối với các kháng sinh đường uống thông thường *H.influenzae* kháng cao hơn *S.pneumoniae*. Đây cũng có thể là nguyên nhân tại Hải Dương tỉ lệ viêm phổi nhập viện do *H.influenzae* cao hơn viêm phổi do *S.pneumoniae*.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 74 bệnh nhân mắc VPCĐ do *S.pneumoniae*, 120 bệnh nhân VPCĐ do *H.influenzae* ở trẻ từ 1 tháng đến < 5 tuổi tại Hải Dương, chúng tôi có một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi cộng đồng do *S.pneumoniae* và *H.influenzae*

- Bệnh nhân trai gặp nhiều hơn bệnh nhân gái.
- Bệnh thường gặp nhất vào mùa hè.
- Các triệu chứng lâm sàng thường gặp của VPCĐ do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* là: Ho, sốt, phổi có ran ẩm, thở nhanh, ...
- Hình ảnh X-quang VPCĐ do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* chủ yếu là viêm phế quản phổi.
- Hầu hết các triệu chứng lâm sàng và hình ảnh tổn thương trên X-quang không có sự khác biệt giữa VPCĐ do *S.pneumoniae* và *H.influenzae* và với VPCĐ nói chung.

2. Tính nhạy cảm kháng sinh và phân bố typ huyết thanh của *H.influenzae* và *S.pneumoniae* gây viêm phổi

2.1. Tính nhạy cảm kháng sinh

- *S.pneumoniae* còn nhạy > 80% với các kháng sinh: Penicillin; Amoxicillin; Amoxicillin-Clavulanic; Vancomycin; Cefotaxime. Kháng sinh nhóm Macrolid bị kháng hoàn toàn.
- *H.influenzae* còn nhạy > 60% với các kháng sinh: Cefotaxime; Imipenem; Chloramphenicol; Azithromycin. Đề kháng > 90% với các kháng sinh: Cefaclor; Cefixime; Cefuroxime; Co-trimoxazole.

2.2. Phân bố typ huyết thanh

- *S.pneumoniae* gây VPCĐ hay gặp typ 6A/B, 19F, 23F (> 10%), trong đó typ 23F và 6A/B đề kháng với kháng sinh cao nhất.
- *H.influenzae* gây bệnh gặp chủ yếu là loại không vỏ và sự đề kháng với các kháng sinh cũng cao hơn.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu trẻ từ 1 tháng đến < 5 tuổi tại Hải Dương mắc VPCĐ do *S.pneumoniae* và *H.influenzae*, kết quả một số yếu tố liên quan chúng tôi có một số kiến nghị sau:

1. Cân nhắc sử dụng hoặc không sử dụng các kháng sinh nhóm Cephalosporin đường uống để điều trị VPCĐ tại Hải Dương, các kháng sinh này hiện nay đang rất thông dụng, có nhiều các chế phẩm khác nhau và được nhiều bác sĩ ưa dùng.

2. Sử dụng trở lại kháng sinh Penicillin trong trường hợp nghi ngờ VPCĐ do phế cầu.

3. Không lạm dụng kháng sinh nhóm Macrolid cho trẻ dưới 5 tuổi mắc VPCĐ cũng như mắc các nhiễm khuẩn đường hô hấp khác.

4. Nên dùng loại vaccine cộng hợp phòng phế cầu cho trẻ em loại 13 và 15 týp huyết thanh để đạt hiệu quả phòng bệnh cao nhất.

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

1. Lê Thanh Duyên, Nguyễn Tiến Dũng (2017), Nguyên nhân vi khuẩn và phân bố tít huyết thanh của *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* gây viêm phổi cộng đồng trẻ em tại Hải Dương, *Tạp chí Y Học Việt Nam*, số 01, tập 455, 153 – 156.
2. Lê Thanh Duyên, Nguyễn Tiến Dũng (2017), Đặc điểm lâm sàng và tính nhạy cảm kháng sinh của *Streptococcus pneumoniae* gây viêm phổi cộng đồng ở trẻ em tại Hải Dương, *Tạp chí Y Học Việt Nam*, số 02, tập 455, 160 – 163.
3. Lê Thanh Duyên, Nguyễn Tiến Dũng (2019), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tính nhạy cảm kháng sinh của *Haemophilus influenzae* gây viêm phổi cộng đồng ở trẻ em tại Hải Dương, *Tạp chí Y Học Việt Nam*, số đặc biệt, tập 483, 335 – 341.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Irena Wojsyk-Banaszak, Bręborowicz (2013), Pneumonia in Children, *Respiratory Disease and Infection*, Chapter 6, 137-71.
2. Michael Harris, Julia Clark, Nicky Coote, et al (2011), British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011, *Thorax*, 66, ii1-ii23.
3. UNICEF (2019), Pneumonia, <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/>.
4. Nguyễn Thị Diệu Thúy (2016), Viêm phế quản phổi, *Sách giáo khoa Nhi khoa (Textbook of Pediatrics)* Nhà xuất bản Y học, 704-7.
5. UNICEF (2012), Viêm phổi vẫn là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu, link: https://www.unicef.org/vietnam/vi/media_19989.html.
6. Matthew S. Kelly, Thomas J. Sandora (2015), Community-Acquired Pneumonia, *Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed*, Chapter 400, 2088 - 94.
7. John S. Bradley, Carrie L. Byington, Samir S. Shah, 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, *Clinical Infectious Diseases*, Published by Oxford University Press, e1-e52.
8. World Health Organization (2016), Pneumonia, Fact sheet Updated September 2016, Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/en/>, Accessed 28 April, 7.
9. K. Aaron Geno, Gwendolyn L. Gilbert, Joon Young Song, et al (2015), Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future, *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 871-99.

10. Elita Jauneikaite, Anna S. Tocheva, Johanna M. C. Jefferies, et al (2015), Current methods for capsular typing of *Streptococcus pneumoniae*, *Journal of Microbiological Methods*, 113, 41-9.
11. James B. Wood, Timothy R. Peters (2015), *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococcus), *Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed*, Chapter 182, 1322-7.
12. Stephen J. Barenkamp (2019), *Haemophilus influenzae*, *Textbook of pediatric infectious diseases 8th ed*, 1199.e1-211.e8.
13. Stephen I Pelton, Michael R Jacobs (2019), Pneumococcal Infections, *Textbook of pediatric infectious diseases 8th ed*, 856-93.
14. Iris De Schutter, Elke De Wachter, Françoise Crokaert, et al (2011), Microbiology of Bronchoalveolar Lavage Fluid in Children With Acute Nonresponding or Recurrent Community-Acquired Pneumonia: Identification of Nontypeable *Haemophilus influenzae* as a Major Pathogen, *Clinical Infectious Diseases*, 52(12), 1437-44.
15. Funkhouser Ann, C. Steinhoff Mark, Ward Joel (1991), *Haemophilus influenzae* Disease and Immunization in Developing Countries, *Reviews of Infectious Diseases*, 13, S542-S54.
16. Deborah Lehmann (1992), Epidemiology of Acute Respiratory Tract Infections, Especially Those Due to *Haemophilus influenzae*, in Papua New Guinean Children, *The Journal of Infectious Diseases*, 165, S20-S5.
17. Kenneth McIntosh (2002), Community Acquired Pneumonia in Children, *N Engl J Med*, 346(7), 429-37.
18. Kenneth M. Boyer (2009), Nonbacterial Pneumonia, *Textbook of pediatric infectious diseases 6th ed*, chapter 26, 288-301.
19. Jerome O. Klein (2009), Bacterial Pneumonias, *Textbook of pediatric infectious diseases 6th ed*, Chapter 27, 302-14.

20. Mea'ad Kadhum Hassan, Imad Al-Sadoon (2001), Risk Factors for Severe Pneumonia in Children in Basrah, *Tropical Doctor*, 31(3), 139-41.
21. N. Shah, V. Ramankutty, P. G. Premila, et al (1994), Risk Factors for Severe Pneumonia in Children in South Kerala: A Hospital-based Case-Control Study, *Journal of Tropical Pediatrics*, 40(4), 201-6.
22. Cameron C. Grant, Diane Emery, Tania Milne, et al (2012), Risk factors for community-acquired pneumonia in pre-school-aged children, *Journal of Paediatrics and Child Health*, 48(5), 402-12.
23. Massimiliano Don, Mario Canciani¹, Matti Korppi (2010), Community Acquired pneumonia in children: what's old? What's new?, *Acta paediatrica*, 99, 1602-8.
24. Maria-Regina A Cardoso, Cristiana M Nascimento-Carvalho, Fernando Ferrero, et al (2011), Adding fever to WHO criteria for diagnosing pneumonia enhances the ability to identify pneumonia cases among wheezing children, *Arch Dis Child*, 96, 58-61.
25. Ian C. Michelow, Kurt Olsen, Juanita Lozano, et al (2004), Epidemiology and Clinical Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children, *Pediatrics*, 113(4), 701-7.
26. N. Coote, S. McKenzie (2000), Diagnosis and investigation of bacterial pneumonias, *Paediatric Respiratory Reviews*, 1(1), 3-8.
27. Xue-Feng Wang, Jian-Ping Liu, Kun-Ling Shen, et al (2013), A cross-sectional study of the clinical characteristics of hospitalized children with community-acquired pneumonia in eight eastern cities in China, *BMC Complementary and Alternative Medicine* 13:367.
28. James D. Cherry (2009), Mycoplasma and Ureaplasma Infections, *Textbook of pediatric infectious diseases 6th ed*, 2685-713.

29. Bonnie Mathews, Sonal Shah, Robert H. Cleveland, et al (2009), Clinical Predictors of Pneumonia Among Children With Wheezing, *Pediatrics*, 124(1), e29-e36.
30. World Health Organization (2013), Pneumonia, *Pocket book of hospital care for children*, 80-9.
31. S.C. Redd, R. Vreuls, M. Metsing, et al (1994), Clinical signs of pneumonia in children attending a hospital outpatient department in Lesotho, *Bulletin of the World Health Organization*, 72(1), 113-8.
32. Miguel Palafox, Héctor Guiscafré, Hortensia Reyes, et al (2000), Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically, *Arch Dis Child*, 82(1), 41-5.
33. Taina Juvén, Olli Ruuskanen, Jussi Mertsola (2003), Symptoms and signs of community-acquired pneumonia in children, *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 21(1), 52-6.
34. Matti Korppi, Massimiliano Don, Francesca Valent, et al (2008), The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children, *Acta Pædiatrica*, 97, 943-7.
35. Mark Hatherill, Shane M. Tibby, Kim Sykes, et al (1999), Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count, *Archives of Disease in Childhood*, 81(5), 417.
36. Cristina Prat, Josep Domínguez, Carlos Rodrigo, et al (2003), Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 22(11), 963-7.
37. Matti Korppi (2004), Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: What is the most accurate combination?, *Pediatrics International*, 46(5), 545-50.

38. Robert G. Flood, Jennifer Badik, Stephen C. Aronoff (2008), The Utility of Serum C-Reactive Protein in Differentiating Bacterial from Nonbacterial Pneumonia in Children: A Meta-Analysis of 1230 Children, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(2), 95-9.
39. Pia Toikka, Kerttu Irjala, Taina Juvén, et al (2000), Serum procalcitonin, C-reactive protein and interleukin-6 for distinguishing bacterial and viral pneumonia in children, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 19(7), 598-602.
40. M. Don, F. Valent, M. Korppi, et al (2007), Efficacy of serum procalcitonin in evaluating severity of community-acquired pneumonia in childhood, *Scand J Infect Dis*, 39(2), 129-37.
41. F. Moulin, J. Raymond, M. Lorrot, et al (2001), Procalcitonin in children admitted to hospital with community acquired pneumonia, *Arch Dis Child*, 84(4), 332-6.
42. Julia E. Clark, Donna Hammal, David Spencer, et al (2007), Children with pneumonia: how do they present and how are they managed?, *Archives of Disease in Childhood*, 92(5), 394.
43. Yu-Chia Hsieh, Po-Ren Hsueh, 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), 830-5.
44. Monica Lakhanpaul, Maria Atkinson, Terence Stephenson (2004), Community acquired pneumonia in children: a clinical update, *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 89, ep29–ep34.
45. HJ Zar, P Jeena, A Argent, et al (2009), Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in childhood – South African Thoracic Society guidelines, *South Afr J Epidemiol Infect*, 24(1), 25-36.

46. Ping-Ing Lee, Cheng-Hsun Chiu, Po-Yen Chen, et al (2007), Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Children, *Acta Paediatr Tw*, 48(4), 167180.
47. Tabish Hazir, Yasir Bin Nisar, Shamim A. Qazi, et al (2006), Chest radiography in children aged 2-59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan, *BMJ*, 333(7569), 629.
48. R. Virkki, T. Juven, H. Rikalainen, et al (2002), Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children, *Thorax*, 57(5), 438.
49. S. Lähde, A. Jartti, M. Broas, et al (2002), HRCT findings in the lungs of primary care patients with lower respiratory tract infection, *Acta Radiologica*, 43(2), 159-63.
50. Syrj Hannu, xe, xe, et al (1998), High-Resolution Computed Tomography for the Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia, *Clinical Infectious Diseases*, 27(2), 358-63.
51. Donald P. Frush, Lane F. Donnelly, Nancy S. Rosen (2003), Computed Tomography and Radiation Risks: What Pediatric Health Care Providers Should Know, *Pediatrics*, 112(4), 951-7.
52. Thomas Rupprecht, Bernhard Böwing, Rainer Kuth, et al (2002), Steady-state free precession projection MRI as a potential alternative to the conventional chest X-ray in pediatric patients with suspected pneumonia, *European Radiology*, 12(11), 2752-6.
53. Elina Lahti (2008), Childhood Community-Acquired Pneumonia, TURUN YLIOPISTO, Turku University - Finland.
54. Elina Vuori-Holopainen, Eeva Salo, Harri Saxén, et al (2002), Etiological Diagnosis of Childhood Pneumonia by Use of Transthoracic Needle Aspiration and Modern Microbiological Methods, *Clinical Infectious Diseases*, 34(5), 583-90.

55. Dang Duc Anh, Phan Le Thanh Huong, Kiwao Watanabe, et al (2007), Increased Rates of Intense Nasopharyngeal Bacterial Colonization of Vietnamese Children with Radiological Pneumonia, *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 213(2), 167-72.
56. Daniel E. Park, Henry C. Baggett, Stephen R. C. Howie, et al (2017), Colonization Density of the Upper Respiratory Tract as a Predictor of Pneumonia—*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, and *Pneumocystis jirovecii*, *Clinical Infectious Diseases*, 64(suppl_3), S328-S36.
57. Sopio Chochua, Valérie D'Acremont, Christiane Hanke, et al (2016), Increased Nasopharyngeal Density and Concurrent Carriage of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* Are Associated with Pneumonia in Febrile Children, *PloS one*, 11(12), e0167725-e.
58. J. Domínguez, S. Blanco, C. Rodrigo, et al (2003), Usefulness of Urinary Antigen Detection by an Immunochromatographic Test for Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia in Children, *Journal of Clinical Microbiology*, 41(5), 2161-3.
59. F. Daxboeck, R. Krause, C. Wensch (2003), Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection, *Clinical Microbiology and Infection*, 9(4), 263-73.
60. Ian C. Michelow, Juanita Lozano, Kurt Olsen, et al (2002), Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* Lower Respiratory Infection in Hospitalized Children by Culture, Polymerase Chain Reaction, Serological Testing, and Urinary Antigen Detection, *Clinical Infectious Diseases*, 34(1), e1-e11.
61. American Academy of Pediatrics (2018), Pneumococcal infections, *In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed*, 639-51.

62. Chao-Jen Lin, Po-Yen Chen, Fang Huang, et al (2007), Radiographic, clinical, and prognostic features of complicated and uncomplicated community-acquired lobar pneumonia in children, *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*, 39, 489-95.
63. Anne Rowan-Legg, Nicholas Barrowman, Nazih Shenouda, et al (2012), Community-acquired lobar pneumonia in children in the era of universal 7-valent pneumococcal vaccination: a review of clinical presentations and antimicrobial treatment from a Canadian pediatric hospital, *BMC Pediatr*, 12(1), 133.
64. Pia Toikka, Raimo Virkki, Per Ashorn, et al (1999), Bacteremic Pneumococcal Pneumonia in Children, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 29, 568-72.
65. Tina Q. Tan, Edward O. Mason, William J. Barson, et al (1998), Clinical Characteristics and Outcome of Children With Pneumonia Attributable to Penicillin-susceptible and Penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*, *Pediatrics*, 102(6), 1369-75.
66. Susanna Esposito, Samantha Bosis, Roberta Cavagna, et al (2002), Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and Atypical Bacterial Infections in Children 2–5 Years of Age with Community-Acquired Pneumonia, *Clinical Infectious Diseases*, 35(11), 1345-52.
67. F. March Mde, C. C. Sant'Anna (2005), Signs and symptoms indicative of community-acquired pneumonia in infants under six months, *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 9(2), 150-5.
68. C. L. Byington, L. Y. Spencer, T. A. Johnson, et al (2002), An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 34(4), 434-40.

69. George A. Syrogiannopoulos, Aspasia N. Michoula, Georgios Tsimitselis, et al (2016), Pneumonia with empyema among children in the first five years of high coverage with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, *Infectious Diseases*, 48(10), 749-53.
70. G. S. Sawicki, F. L. Lu, C. Valim, et al (2008), Necrotising pneumonia is an increasingly detected complication of pneumonia in children, *The European respiratory journal*, 31(6), 1285-91.
71. Jeffrey M. Bender, Krow Ampofo, Kent Korgenski, et al (2008), Pneumococcal Necrotizing Pneumonia in Utah: Does Serotype Matter?, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46(9), 1346-52.
72. K. Krenke, M. Sanocki, E. Urbankowska, et al (2015), Necrotizing Pneumonia and Its Complications in Children, *Advances in experimental medicine and biology*, 857, 9-17.
73. Tina Q. Tan, Edward O. Mason, Ellen R. Wald, et al (2002), Clinical Characteristics of Children With Complicated Pneumonia Caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Pediatrics*, 110(1), 1-6.
74. Isaiah D. Wexler, Sharon Knoll, Eli Picard, et al (2006), Clinical characteristics and outcome of complicated pneumococcal pneumonia in a pediatric population, *Pediatric Pulmonology*, 41(8), 726-34.
75. Neelmanee Ramphul, Katherine M. Eastham, Roger Freeman, et al (2006), Cavitatory lung disease complicating empyema in children, *Pediatric Pulmonology*, 41(8), 750-3.
76. Taina Juvén, Jussi Mertsola, Pia Toikka, et al (2001), Clinical profile of serologically diagnosed pneumococcal pneumonia, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 20(11), 1028-33.

77. Shabir A. Madhi, Jayvant R. Heera, Locadiah Kuwanda, et al (2005), Use of procalcitonin and C-reactive protein to evaluate vaccine efficacy against pneumonia, *PLoS Med*, 2(2), e38-e.
78. Robert S. Daum (2015), Haemophilus influenzae, *Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed*, 1371-5.
79. Charles M. Ginsburg, Jorge B. Howard, John D. Nelson (1979), Report of 65 Cases of Haemophilus influenzae b Pneumonia, *Pediatrics*, 64(3), 283.
80. Tharwat Deraz, Mervat Gamal Eldin Mansour, Sherin Albendary, et al (2012), Haemophilus influenzae type b pneumonia in Egyptian children under five years: A step toward the identification of the real burden in our community by the use of real-time polymerase chain reaction, *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 13(2), 213-8.
81. Trần Thanh Tú, 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), 153-8.
82. Kenneth Todar (2020), Streptococcus pneumoniae, *Todar's online Textbook of Bacteriology*, <http://textbookofbacteriology.net/S.pneumoniae.html>.
83. Centers for Disease Control and Prevention, World Health Organization (2011), *Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis Caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, and Haemophilus influenzae*, 2nd Edition.
84. C. R. Yoshioka, M. B. Martinez, M. C. Brandileone, et al (2011), Analysis of invasive pneumonia-causing strains of Streptococcus pneumoniae: serotypes and antimicrobial susceptibility, *Jornal de pediatria*, 87(1), 70-5.

85. J. Tanaka, N. Ishiwada, A. Wada, et al (2011), Incidence of childhood pneumonia and serotype and sequence-type distribution in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Japan, *Epidemiology and Infection*, 140(6), 1111-21.
86. D. Greenberg, N. Givon-Lavi, N. Newman, et al (2011), Nasopharyngeal carriage of individual *Streptococcus pneumoniae* serotypes during pediatric pneumonia as a means to estimate serotype disease potential, *Pediatr Infect Dis J*, 30(3), 227-33.
87. Jigui Yu, Douglas Salamon, Mario Marcon, et al (2011), Pneumococcal Serotypes Causing Pneumonia with Pleural Effusion in Pediatric Patients, *J Clin Microbiol*, 49(2), 534-438.
88. Anna Marchese, Susanna Esposito, Erika Coppo, et al (2011), Detection of *Streptococcus pneumoniae* and Identification of Pneumococcal Serotypes by Real-Time Polymerase Chain Reaction Using Blood Samples from Italian Children ≤ 5 Years of Age with Community-Acquired Pneumonia, *Microbial Drug Resistance*, 17(3), 419-24.
89. Thea K. Chibuk, Joan L. Robinson, Dawn S. Hartfield (2010), Pediatric complicated pneumonia and pneumococcal serotype replacement: trends in hospitalized children pre and post introduction of routine vaccination with Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7), *European Journal of Pediatrics*, 169(9), 1123-8.
90. Đặng Đức Anh, Nguyễn Thị Hiền Anh (2007), Mối liên quan giữa tính nhạy cảm kháng sinh, sự phân bố týp huyết thanh và đặc điểm sinh học phân tử của các chủng *S. pneumoniae* phân lập từ bệnh nhi viêm đường hô hấp cấp, *Y học thực hành*, 574(7), 44 - 7.
91. Nguyễn Thị Hiền Anh, Đặng Đức Anh, Nguyễn Công Khanh, et al (2008), Tính nhạy cảm kháng sinh và phân bố týp huyết thanh của các chủng phế cầu phân lập từ trẻ nhập viện tại Bệnh viện trẻ em Hải Phòng năm 2006-2007, *Y học dự phòng*, 18(5), 11-7.

92. Amita Jain, Pradeep Kumar, Shally Awasthi (2005), High nasopharyngeal carriage of drug resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in North Indian schoolchildren, *Tropical Medicine & International Health*, 10(3), 234-9.
93. T. Otsuka, B. Chang, T. Shirai, et al (2013), Individual risk factors associated with nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: a Japanese birth cohort study, *Pediatr Infect Dis J*, 32(7), 709-14.
94. Nguyễn Văn Dịp (1997), Tỷ lệ mang *H.influenzae*, *S.pneumoniae* và *S.pyogenes* ở trẻ lành và độ nhạy cảm với kháng sinh của chúng, *Tạp chí dược học*, (4), 18-9.
95. Nguyễn Vũ Trung, Nguyễn Hữu Quyền (2008), Xác định tỷ lệ mang và mức độ nhạy cảm với penicillin của các chủng *Streptococcus pneumoniae* phân lập từ trẻ khoẻ mạnh dưới 5 tuổi, *Nghiên cứu y học*, 58(5), 34-9.
96. Phạm Văn Ca (2003), Tình hình kháng thuốc của *Haemophilus influenzae* và *Streptococcus pneumoniae* ở cộng đồng, *Y học dự phòng*, 13(1), 133-6.
97. Phạm Văn Ca, Lê Đăng Hà (2003), Tỷ lệ trẻ khoẻ mạnh mang *Haemophilus influenzae* và *streptococcus pneumoniae* ở Vị Xuyên (Hà Giang) và Vân Đồn (Quảng Ninh), *Nghiên cứu y học*, 23(3), 42-9.
98. Trần Đỗ Hùng, Nguyễn Thái Sơn (2008), Nghiên cứu tỉ 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), 34-9.
99. Cristiana M.C. Nascimento-Carvalho (2001), Etiology of childhood community acquired pneumonia and its implications for vaccination, *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 5, 87-97.

100. J. Padilla Ygreda, F. Lindo Perez, R. Rojas Galarza, et al (2010), Etiology of community acquired pneumonia in children 2-59 months old in two ecologically different communities from Peru], *Archivos argentinos de pediatria*, 108(6), 516-23.
101. Takeshi Tajima, Eiichi Nakayama, Yasuo Kondo, et al (2006), Etiology and clinical study of community-acquired pneumonia in 157 hospitalized children, *J Infect Chemother*, 12, 372-9.
102. Taina Juvén, Juusi Mertsola, Matti Waris, et al (2000), Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 19(4), 293-8.
103. Manon Cevey-Macherel, Annick Gal etto-Lacour, Alain Gervaix, et al (2009), Etiology of community -acquired pneumonia in hospitaliz ed children based on WHO clinical guidelines, *Eur J Pediatr*, 168, 1429-36.
104. Nguyễn Văn Bằng, Hoàng Minh Hằng (2011), Giá trị chẩn đoán nguyên nhân vi khuẩn của một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trong viêm phổi trẻ em, *Tạp chí nghiên cứu y học*, 74(3), 143-6.
105. Tô Văn Hải (2003), Nhận xét về tình hình kháng kháng sinh đối với vi khuẩn gây viêm phổi trẻ em, *Y học Việt Nam*, 290(11), 20-8.
106. Lê Thanh Hải, Hà Công Thanh (2010), Tình hình vi khuẩn gây viêm phổi mắc phải tại cộng đồng ở trẻ em nhập viện tại khoa nhi bệnh viện Việt Nam-Cu Ba Đồng Hới, *Y học dự phòng*, 20(3), 111-5.
107. Nicholas Dayie, Reuben Arhin, Mercy Newman, et al (2015), Multidrug-Resistant Streptococcus pneumoniae Isolates from Healthy Ghanaian Preschool Children, *Microbial drug resistance (Larchmont, NY)*, 21(6), 636-42.
108. S Swedan, W Hayajneh, G Bshara (2016), Genotyping and serotyping of macrolide and multidrug resistant Streptococcus pneumoniae isolated from carrier children, *Indian Journal of Medical Microbiology*, 34(2), 159-65.

109. Dakang Hu, Zheng Sun, Xinhua Luo, et al (2016), Drug Resistance Characteristics and Macrolide-Resistant Mechanisms of Streptococcus pneumoniae in Wenzhou City, China, *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 22, 2731-5.
110. Te-Din Huang, Laetitia Avrain, Georges de Bilderling, et al (2006), Streptococcus pneumoniae Clinical Isolate Highly Resistant to Fluoroquinolones in a Child, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 25(12), 1195-6.
111. Phạm Văn Ca, Cao Văn Viên (2004), Diễn biến tình hình kháng thuốc của phế cầu (streptococcus pneumoniae) trong 10 năm (1991-2000) tại Việt Nam, *Y học dự phòng*, 14(1), 63-5.
112. Trần Đỗ Hùng (2008), Nghiên cứu căn nguyên gây viêm phổi do Haemophilus influenzae và Streptococcus pneumoniae ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ, *Y học thực hành*, (3), 26-8.
113. Clinical and Laboratory Standards Institute (2014), *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty - fourth informational supplement*, 34(1).
114. Robert C. Owens, Jr., Andrew F. Shorr (2009), Rational dosing of antimicrobial agents: Pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies, *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66(12_Supplement_4), S23-S30.
115. Mary P. E. Slack (2015), A review of the role of Haemophilus influenzae in community-acquired pneumonia, *Pneumonia*, 6(1), 26-43.
116. P. Chavanet, A. Atale, S. Mahy, et al (2011), [Nasopharyngeal carriage, antibiotic susceptibility and serotyping of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in children attending day care centers], *Med Mal Infect*, 41(6), 307-17.

117. R. E. Huebner, A. Wasas, A. Mushi, et al (1998), Nasopharyngeal carriage and antimicrobial resistance in isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children under 5 years of age in Botswana, *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 3(1), 18-25.
118. Joseph L. Mathew, Sunit Singhi, Pallab Ray, et al (2015), Etiology of community acquired pneumonia among children in India: prospective, cohort study, *Journal of Global Health*, 5(2), 050418.
119. Mahbubur Rahman, Shahadat Hossain, Abdullah Hel Baqui, et al (2008), *Haemophilus influenzae* type-b and non-b-type invasive diseases in urban children (<5years) of Bangladesh: implications for therapy and vaccination, *Journal of Infection*, 56(3), 191-6.
120. Stephen R. C. Howie, Gerard A. J. Morris, Rafal Tokarz, et al (2014), Etiology of severe childhood pneumonia in the Gambia, West Africa, determined by conventional and molecular microbiological analyses of lung and pleural aspirate samples, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59(5), 682-5.
121. Allan W. Cripps (2010), Nontypeable *Haemophilus influenzae* and childhood pneumonia, *Papua and New Guinea medical journal*, 53(3-4), 147-50.
122. William P. Hausdorff, Ron Dagan (2008), Serotypes and pathogens in paediatric pneumonia, *Vaccine*, 26, B19-B23.
123. Sylvia Hershckowitz, Mordechai Ben Elisha, Vered Fleisher-Sheffer, et al (2004), A cluster of early neonatal sepsis and pneumonia caused by nontypable *Haemophilus influenzae*, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 23(11), 1061-2.

124. Frank Shann (1999), Haemophilus influenzae pneumonia: type b or non-type b?, *The Lancet*, 354(9189), 1488-90.
125. S. M. Bae, J. H. Lee, S. K. Lee, et al (2012), High prevalence of nasal carriage of β -lactamase-negative ampicillin-resistant Haemophilus influenzae in healthy children in Korea, *Epidemiology and Infection*, 141(3), 481-9.
126. Wen C. Chiang, Oon H. Teoh, Chia Y. Chong, et al (2007), Epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial resistance patterns of community-acquired pneumonia in 1702 hospitalized children in Singapore, *Respirology*, 12(2), 254-61.
127. Bộ Y tế (2017), *Thông tư Ban hành danh mục bệnh truyền nhiễm, phạm vi và đối tượng phải sử dụng vắc xin, sinh phẩm y tế bắt buộc Số 38/2017/TT-BYT, ngày 17 thán 10 năm 2017.*
128. Bộ Y tế (2014), *Hướng dẫn xử trí viêm phổi cộng đồng trẻ em (Kèm theo Quyết định số 101/QĐ-KCB ngày 09 tháng 01 năm 2014).*
129. World Health Organization Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group (2001), *Standardization of interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children.*
130. H. Dele Davies (2003), Community-acquired pneumonia in children, *Paediatrics & child health*, 8(10), 616-9.
131. World Health Organization (2006), *WHO Child growth standards.*
132. Stanley F. LO (2015), Reference intervals for laboratory tests and procedures, *Nelson's Textbook of Pediatrics*, 3464 - 73.
133. Keizo Matsumoyo, Tsuyoshi Nagatake (1994), Quantitative culture sputum, *Clinical Microbiology of Respiratory Infections*, Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Japan, 21-3.

134. World Health Organization (2003), Lower respiratory tract infections, *Basic laboratory procedures in clinical bacteriology*, 66-75.
135. Bộ Y tế (2013), Vi khuẩn nuôi cấy và định danh phương pháp thông thường, *Quy trình kỹ thuật chuyên ngành Vi sinh Y học*, Ban hành kèm theo Quyết định số 26/QĐ-BYT ngày 03/01/2013 của Bộ Y tế, 7-9.
136. Clinical and Laboratory Standards Institute (2014), *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty fourth informational supplement*, 31(1).
137. Centers for Disease Control and Prevention (2010), Protocol for Multiplex PCR - *S. pneumoniae* serotyping - clinical specimens and pneumococcal isolates, <https://www.cdc.gov/streplab/downloads/pcr-us-clinical-specimens.pdf>.
138. Quách Ngọc Ngân, Phạm Thị Minh Hồng (2014), Đặc điểm lâm sàng và vi sinh của viêm phổi cộng đồng ở trẻ từ 2 tháng đến 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 18(1), 294-300.
139. Wantong Zhao, Fen Pan, Bingjie Wang, et al (2019), Epidemiology Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* From Children With Pneumonia in Shanghai: A Retrospective Study, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9(258).
140. Nguyễn Thị Vân Anh, 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 - 9.
141. Iram J Haq, Alexandra C Battersby, Katherine Eastham, et al (2017), Community acquired pneumonia in children, *BMJ*, 356, j686
142. Lê Xuân Ngọc, Lê Công Dân (2013), Một số đặc điểm của vi khuẩn dịch tị hầu ở trẻ viêm phế quản phổi dưới 5 tuổi tại Khoa Điều trị tự nguyện C Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2012, *Y học thực hành*, 847(6), 176-9.

143. Eduardo Jorge da Fonseca Lima, Maria Júlia Gonçalves Mello, Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque, et al (2016), Risk factors for community-acquired pneumonia in children under five years of age in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Brazil: a case control study, *BMC Pediatr*, 16(1), 157-.
144. Maximilian Muenchhoff, Philip J. R. Goulder (2014), Sex differences in pediatric infectious diseases, *The Journal of infectious diseases*, 209 Suppl 3(Suppl 3), S120-S6.
145. Scott Dowell, Cynthia Whitney, Carolyn Wright, et al (2003), Seasonal Patterns of Invasive Pneumococcal Disease, *Emerging infectious diseases*, 9, 573-9.
146. Nguyễn Tiên Dũng (1995), Một số đặc điểm lâm sàng và sử dụng kháng sinh trong điều trị viêm phổi ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi, *Luận án Phó Tiến sĩ khoa học y dược - Trường Đại học Y khoa Hà Nội*.
147. Đào Minh Tuấn và Cs (2008), Nghiên cứu nguyên nhân, dịch tễ học lâm sàng viêm phổi nặng ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi Trung ương, *Y học thực hành*, 730(8), 64-5.
148. D. Lieberman, D. Lieberman, M. D. Friger (1999), Seasonal variation in hospital admission for community-acquired pneumonia: A 5-year study, *Journal of Infection*, 39(2), 134-40.
149. Shampa Saha, Md Hasan, Lindsay Kim, et al (2016), Epidemiology and risk factors for pneumonia severity and mortality in Bangladeshi children <5 years of age before 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, *BMC public health*, 16(1), 1233-.
150. Rodrigo DeAntonio, Juan-Pablo Yarzabal, James Philip Cruz, et al (2016), Epidemiology of community-acquired pneumonia and implications for vaccination of children living in developing and newly industrialized countries: A systematic literature review, *Hum Vaccin Immunother*, 12(9), 2422-40.

151. World Health Organization (2006), *Pneumonia The forgotten killer of children*, 4-5.
152. Yan Li, Zhijie An, Dapeng Yin, et al (2017), Disease burden of community acquired pneumonia among children under 5 y old in China: A population based survey, *Hum Vaccin Immunother*, 13(7), 1681-7.
153. S. Ganesh Kumar, Anindo Majumdar, Veera Kumar, et al (2015), Prevalence of acute respiratory infection among under-five children in urban and rural areas of puducherry, India, *J Nat Sci Biol Med*, 6(1), 3-6.
154. Massimiliano Don, Lolita Fasoli, Mika Paldanius, et al (2005), Aetiology of community-acquired pneumonia: Serological results of a paediatric survey, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 37(11-12), 806-12.
155. Lê Thị Hồng Hanh, Đào Minh Tuấn, Nguyễn Duy Bộ, et al (2016), Căn nguyên vi khuẩn phân lập được ở trẻ viêm phổi điều trị tại Khoa Hô hấp và Miễn dịch - Dị ứng Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2015, *Y học Việt Nam*, 447, 70-5.
156. Lương Thị Hồng Nhung, Nguyễn Thị Huyền (2018), Đặc điểm và sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn phân lập được ở trẻ em dưới 5 tuổi bị viêm phổi điều trị tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên năm 2018, *Y học Việt Nam*, 472(2), 172-6.
157. Lương Đức Sơn, Trần Thị Khuyên, Đỗ Văn Dung (2017), Nghiên cứu một số đặc điểm về vi khuẩn gây bệnh viêm phổi trẻ em dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Thái Bình, *Y học Việt Nam*, 452(1), 47-51.
158. M. Honkinen, E. Lahti, R. Österback, et al (2012), Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia, *Clinical Microbiology and Infection*, 18(3), 300-7.
159. Kiều Thị Kim Hương, Phạm Thị Minh Hồng (2018), Đặc điểm lâm sàng, vi sinh và điều trị viêm phổi cộng đồng ở trẻ em tại bệnh viện nhi đồng 2 năm 2016-2017 , *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 22(1), 229-35.

160. Brian Wahl, Katherine L. O'Brien, Adena Greenbaum, 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-e57.
161. Huỳnh Văn Tường, Phan Hữu Nguyệt Diễm, Trần Anh Tuấn (2012), Đặc điểm lâm sàng và vi sinh của viêm phổi cộng đồng nặng ở trẻ từ 2 - 59 tháng tuổi, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 16(1), 76-80.
162. Magdalena G. Sy, Joan L. Robinson (2010), Community-acquired Moraxella catarrhalis pneumonia in previously healthy children, *Pediatric Pulmonology*, 45(7), 674-8.
163. M. Korppi, M. L. Katila, J. Jääskeläinen, et al (1992), Role of Moraxella (Branhamella) catarrhalis as a respiratory pathogen in children, *Acta Paediatrica*, 81(12), 993-6.
164. M. A. Carrillo-Marquez, K. G. Hulten, W. Hammerman, et al (2011), Staphylococcus aureus pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas Children's Hospital, *Pediatr Infect Dis J*, 30(7), 545-50.
165. Magda Yehia El Seify, Eman Mahmoud Fouda, Hanan Mohamed Ibrahim, et al (2016), Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia Among Infants and Children Admitted to the Pediatric Hospital, Ain Shams University, *European Journal of Microbiology & Immunology*, 6(3), 206-14.
166. Nguyễn Thị Yên, Phạm Thu Nga, Lê Văn Tráng (2014), Kháng kháng sinh của Haemophilus influenzae và Moraxella catarrhalis gây viêm phổi trẻ em tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa năm 2012, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, Phụ trương 91(5), 52-6.

167. M. N. Tsolia, S. Psarras, A. Bossios, et al (2004), Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized School-Age Children: Evidence for High Prevalence of Viral Infections, *Clinical Infectious Diseases*, 39(5), 681-6.
168. T. K. P. Nguyen, T. H. Tran, C. L. Roberts, et al (2017), Risk factors for child pneumonia - focus on the Western Pacific Region, *Paediatric Respiratory Reviews*, 21, 95-101.
169. Nguyễn Thị Thanh Nhân, Phan Hữu Nguyệt Diễm, Bùi Thị Mai Phương (2012), So sánh đặc điểm tổn thương trên phim X quang phổi giữa các nhóm viêm phổi cộng đồng tại thời điểm nhập viện ở trẻ từ 2- 59 tháng tại khoa hô hấp Bệnh viện Nhi đồng 1, *Y học TP Hồ Chí Minh*, (1), 69-75.
170. Unicef (2011), *Điều tra đánh giá các mục tiêu trẻ em và phụ nữ*.
171. Nguyễn Thị Ngọc Anh, Nguyễn Hoàng Lan (2016), Nghiên cứu tình hình nuôi con hoàn toàn bằng sữa mẹ trong sáu tháng đầu tại Thành phố Hội An, *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, 6(3), 36-42.
172. 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, *Luận văn thạc sĩ dược học - Đại học Dược Hà Nội*.
173. Bộ Y tế (2016), Việt Nam có tỷ lệ kháng thuốc cao trên thế giới, *Phòng chống kháng thuốc - Bộ Y tế*, <http://amr.moh.gov.vn/viet-nam-co-ty-le-khang-thuoc-cao-tren-the-gioi/>.
174. World Health Organization (2014), Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities.
175. Đào Minh Tuấn và CS (2010), Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng trong viêm phổi trẻ em dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương, *Y học thực hành*, 717(5), 123-4.

176. Sonal N. Shah, Richard G. Bachur, David L. Simel, et al (2017), Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review Does This Child Have Pneumonia? Does This Child Have Pneumonia?, *JAMA*, 318(5), 462-71.
177. Lương Đức Sơn, Trần Thị Khuyên (2016), Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng bệnh viêm phổi trẻ em dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Thái Bình, *Y học Việt Nam*, 448, 43-7.
178. Imane Jroundi, Chafiq Mahraoui, Rachid Benmessaoud, et al (2014), Risk factors for a poor outcome among children admitted with clinically severe pneumonia to a university hospital in Rabat, Morocco, *International Journal of Infectious Diseases*, 28, 164-70.
179. Clotilde Rambaud-Althaus, Fabrice Althaus, Blaise Genton, et al (2015), Clinical features for diagnosis of pneumonia in children younger than 5 years: a systematic review and meta-analysis, *The Lancet Infectious Diseases*, 15(4), 439-50.
180. M. H. Ebell (2010), Clinical diagnosis of pneumonia in children, *American family physician*, 82(2), 192-3.
181. Udantha R. Abeyratne, Vinayak Swarnkar, Amalia Setyati, et al (2013), Cough Sound Analysis Can Rapidly Diagnose Childhood Pneumonia, *Annals of Biomedical Engineering*, 41(11), 2448-62.
182. H. Shamo'on, A. Hawamdah, R. Haddadin, et al (2004), Detection of pneumonia among children under six years by clinical evaluation, *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*, 10(4-5), 482-7.
183. Eric D. McCollum, Amy Sarah Ginsburg (2017), Outpatient Management of Children With World Health Organization Chest Indrawing Pneumonia: Implementation Risks and Proposed Solutions, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(9), 1560-4.

184. Wisman Dalimunthe, Rini S Daulay, Ridwan M Daulay (2013), Significant clinical features in pediatric pneumonia, *Paediatrica Indonesiana*, 53(1), 37-41.
185. Marina Dinic, Snezana Mladenovic-Antic, Branislava Kocić, et al (2016), Susceptibility of respiratory isolates of Streptococcus pneumoniae isolated from children hospitalized in the Clinical center Nis, *Medicinski preglad*, 69, 110-4.
186. Keisuke Sunakawa, David J. Farrell (2007), Mechanisms, molecular and sero-epidemiology of antimicrobial resistance in bacterial respiratory pathogens isolated from Japanese children, *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 6, 7-.
187. Kiwao Watanabe, Dang Duc Anh, Phan Le Thanh Huong, et al (2008), Drug-resistant pneumococci in children with acute lower respiratory infections in Vietnam, *Pediatrics International*, 50(4), 514-8.
188. Raluca-Ileana Lixandru, Cristian Falup-Pecurariu, Laura Bleotu, et al (2017), Streptococcus pneumoniae Serotypes and Antibiotic Susceptibility Patterns in Middle Ear Fluid Isolates During Acute Otitis Media and Nasopharyngeal Isolates During Community-acquired Alveolar Pneumonia in Central Romania, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(2), 151-4.
189. Nguyễn Thị Hiền Anh, Đặng Đức Anh, Nguyễn Công Khanh, et al (2008), Tính nhạy cảm với kháng sinh và phân bố tít huyết thanh của các chủng phế cầu phân lập từ trẻ nhập viện tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2006 - 2007, *Y học dự phòng*, 97(5), 11 - 7.
190. Y. Huang, G. P. Wan, Z. W. Zhou, et al (2009), [Antimicrobial resistance and penicillin resistance-associated genes of Streptococcus pneumoniae isolated from children with respiratory tract infection], *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*, 11(8), 623-6.

191. Y. Y. Lu, R. Luo, Z. Fu (2017), Pathogen distribution and bacterial resistance in children with severe community-acquired pneumonia, *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*, 19(9), 983-8.
192. Phạm Văn Ca, Cao Văn Viên (2004), Diễn biến tình hình kháng thuốc của *Haemophilus influenzae* gây bệnh trong 10 năm (1991 - 2000) tại Việt Nam, *Tạp chí Y học dự phòng*, 14(6), 54-6.
193. Đặng Đức Anh (2005), Tính nhạy cảm kháng sinh của các chủng *Haemophilus influenzae* phân lập từ bệnh nhi viêm màng não và viêm đường hô hấp tại Hà Nội, *Tạp chí Y học dự phòng*, 15(1), 29-32.
194. Shereen Shoma, Mahbubur Rahman, Mahmuda Yasmin (2001), Rapid Detection of *Haemophilus influenzae* Type b in Bangladeshi Children with Pneumonia and Meningitis by PCR and Analysis of Antimicrobial Resistance, *Journal of Health, Population and Nutrition*, 19(4), 268-74.
195. Young Ho Kwak, He Sun Jung, Su Eun Park, et al (2000), Serotypes and antimicrobial susceptibility in clinical isolates of *Haemophilus influenzae* from Korean children in prevaccination era, *J Korean Med Sci*, 15(6), 616-22.
196. V. L. Nag, A. Ayyagari, V. Venkatesh, et al (2001), Drug resistant *Haemophilus influenzae* from respiratory tract infection in a tertiary care hospital in north India, *The Indian journal of chest diseases & allied sciences*, 43(1), 13-7.
197. Müzeyyen Mamal Torun, Ayşe Namal, Mehmet Demirci, et al (2007), Pharyngeal Carriage and Antimicrobial Resistance of *Haemophilus influenzae* in Non-Type-b-Vaccinated Healthy Children Attending Day Care Centers in Turkey, *Chemotherapy*, 53, 114-7.

198. Miyuki Morozumi, Naoko Chiba, Kimiko Ubukata, et al (2013), Antibiotic susceptibility in relation to genotype of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Mycoplasma pneumoniae* responsible for community-acquired pneumonia in children, *Journal of Infection and Chemotherapy*, 19(3), 432-40.
199. Naoko Chiba, on behalf of the Acute Respiratory Diseases Study Group, Reiko Kobayashi, et al (2005), Antibiotic susceptibility according to genotype of penicillin-binding protein and macrolide resistance genes, and serotype of *Streptococcus pneumoniae* isolates from community-acquired pneumonia in children, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(4), 756-60.
200. Jinjian Fu, Rongsong Yi, Yongjiang Jiang, et al (2019), Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive diseases in China: a meta-analysis, *BMC Pediatr*, 19(1), 424.
201. Madelen Andersson, Fredrik Resman, Rickard Eitrem, et al (2015), Outbreak of a beta-lactam resistant non-typeable *Haemophilus influenzae* sequence type 14 associated with severe clinical outcomes, *BMC infectious diseases*, 15, 581-.
202. Qiaoli Dong, Wei Shi, Xiaoping Cheng, et al (2020), Widespread of non-typeable *Haemophilus influenzae* with high genetic diversity after two decades use of Hib vaccine in China, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(4), e23145.
203. Mary P. E. Slack (2017), The evidence for non-typeable *Haemophilus influenzae* as a causative agent of childhood pneumonia, *Pneumonia*, 9(1), 9.
204. Mark Jit, Thi Thanh Huyen Dang, Ingrid Friberg, et al (2015), Thirty years of vaccination in Vietnam: Impact and cost-effectiveness of the national Expanded Programme on Immunization, *Vaccine*, 33 Suppl 1(Suppl 1), A233-A9.

205. Bộ Y tế (2014), *Quyết định về phê duyệt Kế hoạch truyền thông về việc tiêm chủng giai đoạn 2014-2016, Số 4282/QĐ-BYT ngày 21 tháng 10 năm 2014.*
206. Nguyễn Văn Hòa, Nguyễn Thị Nga, Trần Đại Tri Hãn, et al (2015), Tỷ lệ tiêm chủng vắc xin Quinvaxem và các yếu tố liên quan ở trẻ em từ 4-6 tháng tuổi tại tỉnh Thừa Thiên Huế, *Tạp chí Y học dự phòng*, 25(5), 308-12.
207. Ngô Khánh Hoàng, Đặng Thị Kim Hạnh, Nguyễn Nhật Cảm (2017), Ảnh hưởng của loại hình tiêm chủng tới tỷ lệ tiêm chủng đầy đủ đúng lịch 8 loại vắc xin ở trẻ em dưới 1 tuổi tại Hà Nội năm 2016 , *Tạp chí Y học dự phòng*, 27(7), 80-5.
208. J. Liñares, C. Ardanuy, R. Pallares, et al (2010), Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period, *Clinical Microbiology and Infection*, 16(5), 402-10.
209. Rachid Y. Yahiaoui, Hester J. Bootsma, Casper D. J. den Heijer, et al (2018), Distribution of serotypes and patterns of antimicrobial resistance among commensal *Streptococcus pneumoniae* in nine European countries, *BMC infectious diseases*, 18(1), 440-.
210. Chunjiang Zhao, Zongbo Li, Feifei Zhang, et al (2017), Serotype distribution and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from 17 Chinese cities from 2011 to 2016, *BMC infectious diseases*, 17(1), 804-.

BỆNH ÁN MINH HỌA SỐ 01

Bệnh nhân gái 10 tháng tuổi, vào viện ngày 30/10/2014; SBA: 30218

Địa chỉ: Khu 13 – Quang Trung – TP. Hải Dương

Lý do vào viện: Ho, sốt.

Tiền sử: Trẻ có tiền sử khỏe mạnh; được nuôi bằng sữa mẹ, chưa được tiêm phòng Hib và phế cầu.

Bệnh sử: Bệnh diễn biến khoảng 10 ngày trước khi nhập viện, trẻ sốt nóng từng cơn, ho nhiều, thở khò khè. Gia đình đã cho trẻ đi khám bác sĩ tư được dùng thuốc kháng sinh nhưng bệnh không đỡ, sau đó gia đình cho trẻ vào viện điều trị.

Khám lúc vào khoa Nhi:

- Triệu chứng toàn thân: Trẻ tỉnh, tiếp xúc được, da môi hồng nhạt, nhiệt độ 39,5⁰C, mạch 120 lần/phút, không phù, không xuất huyết.

- Khám các bộ phận:

+ Hô hấp: Trẻ có ho, thở 32 lần/ phút, phổi có ran ẩm, ran ngáy hai bên.

+ Các bộ phận khác: Chưa phát hiện gì bất thường.

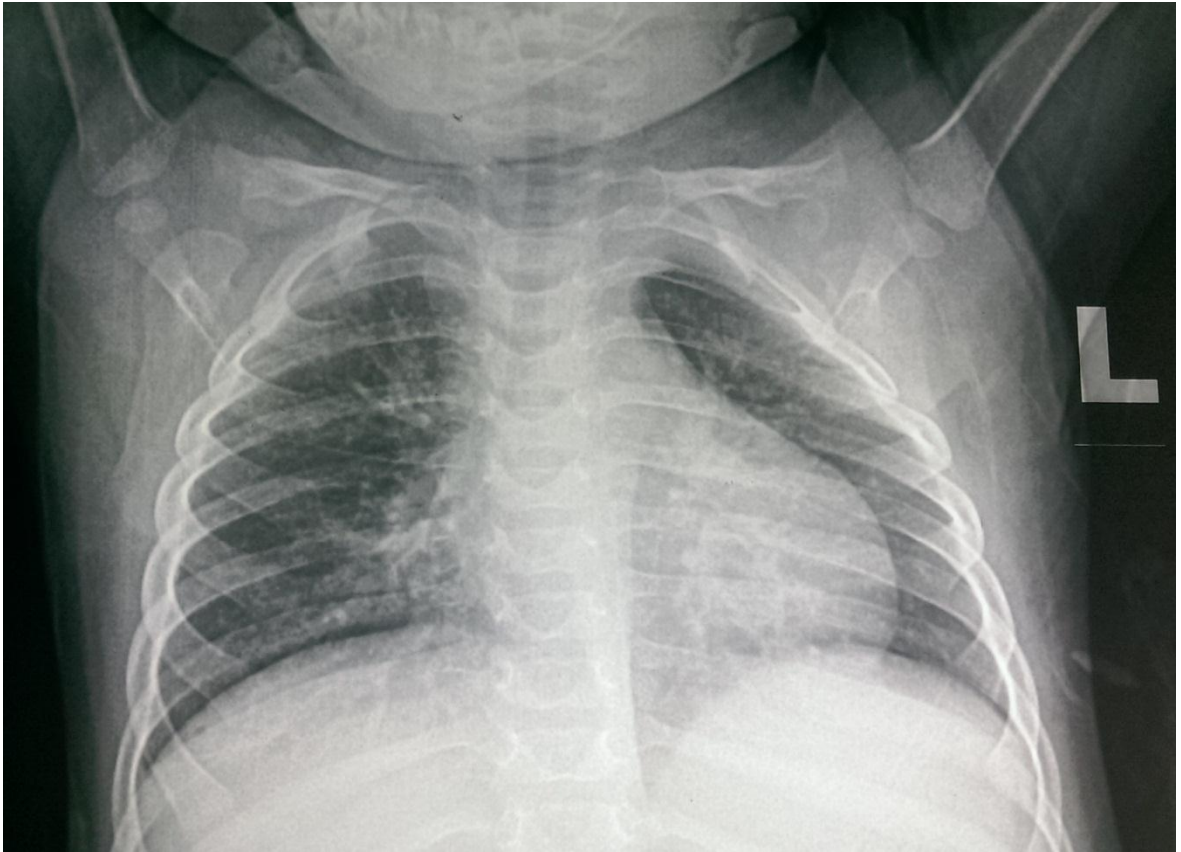
- Chẩn đoán lâm sàng: Viêm phế quản phổi.

Cận lâm sàng

- Công thức máu: Bạch cầu 22,9G/l, ĐNTT 52,2%; Hồng cầu 4,97 T/l, Hemoglobin 111g/l, Tiểu cầu 450 G/l.

- Xét nghiệm sinh hóa máu: Ure 1,8 mmol/l, Creatinin 37 μ mol/l, Glucose 3,2 mmol/l, Protein 58 g/l, AST 58 U/l, ALT 25 U/l, CRP 6,2 mg/l.

- X- quang phổi thẳng: Mờ không đều vùng cạnh tim thùy dưới phổi phải.



Hình ảnh X-quang phổi thẳng của bệnh nhân

- Cây dịch tị hầu: *S.pneumoniae*.
- Xác định týp huyết thanh của *S.pneumoniae*: Týp 19F.

Diễn biến bệnh và kết quả điều trị: Trẻ vào viện được cho dùng kháng sinh đường tiêm, chế độ chăm sóc và dinh dưỡng đối với trẻ viêm phổi. Bệnh tiến triển tốt lên, trẻ ổn định và ra viện sau 8 ngày điều trị.

BỆNH ÁN MINH HỌA SỐ 02

Bệnh nhân nam 39 tháng tuổi, vào viện ngày 17/3/2016; SBA: 16539

Địa chỉ: Khu 5 – Thanh Bình – TP. Hải Dương

Lý do vào viện: Ho nhiều.

Tiền sử: Trẻ có tiền sử khỏe mạnh; được nuôi bằng sữa mẹ, có được tiêm phòng Hib đầy đủ.

Bệnh sử: Bệnh diễn biến khoảng 1 tuần trước khi nhập viện, trẻ ho nhiều, thở khò khè, khó thở, không sốt. Gia đình đã ra hiệu thuốc tự mua kháng sinh về cho trẻ dùng (không rõ thuốc gì) nhưng bệnh không đỡ, sau đó gia đình cho trẻ vào viện điều trị.

Khám lúc vào khoa Nhi:

- Triệu chứng toàn thân: Trẻ tỉnh, tiếp xúc được, da môi hồng, nhiệt độ 37⁰C, mạch 100 lần/phút, không phù, không xuất huyết.

- Khám các bộ phận:

+ Hô hấp: Trẻ ho nhiều, thở 35 lần/ phút, co rút cơ hô hấp nhẹ, phổi có ran ẩm.

+ Các bộ phận khác: Chưa phát hiện gì bất thường.

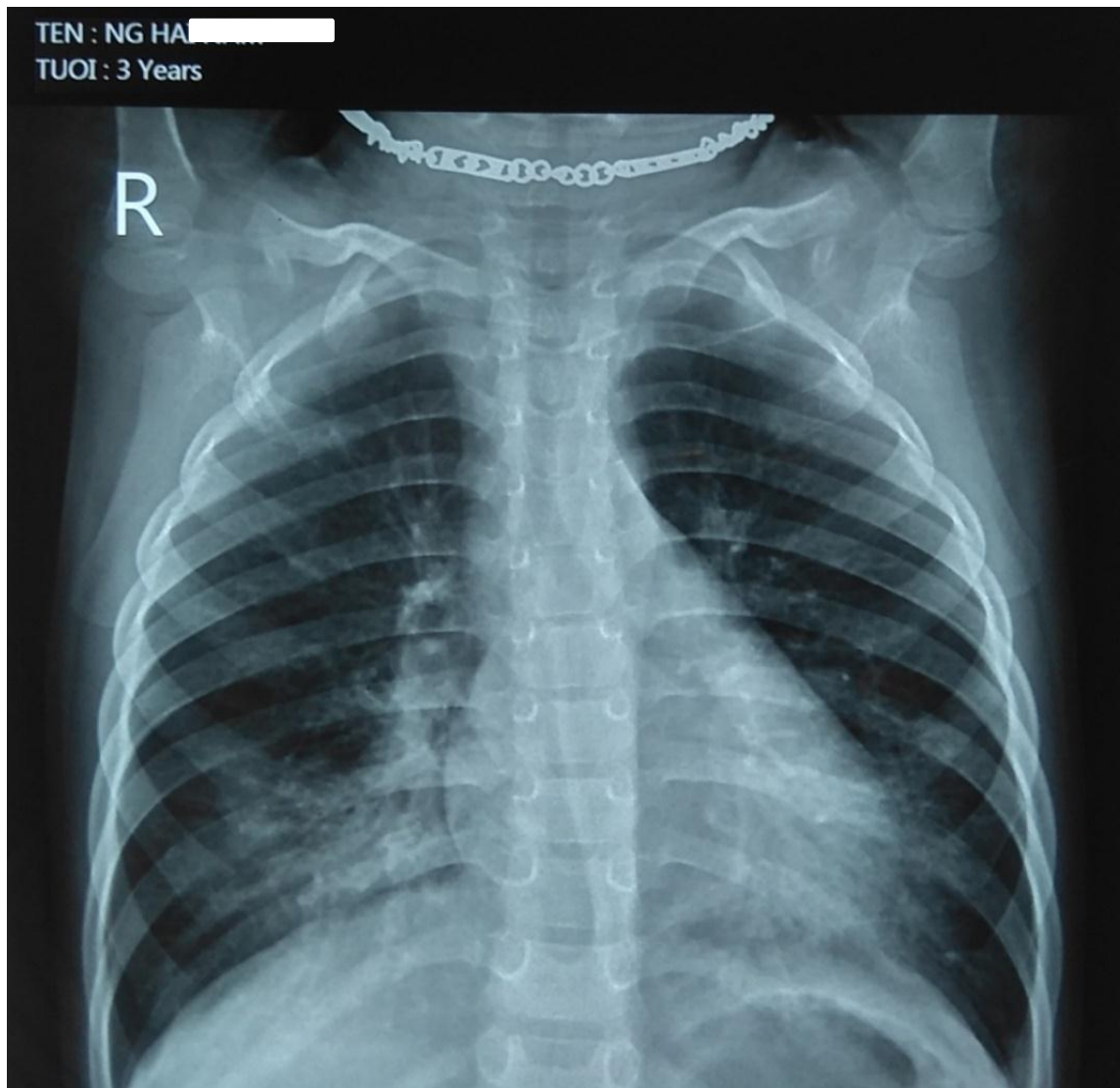
- Chẩn đoán lâm sàng: Viêm phổi.

Cận lâm sàng

- Công thức máu: Bạch cầu 22,8G/l, ĐNNTT 85,0%; Hồng cầu 5,11T/l, Hemoglobin 139g/l, Tiểu cầu 502 G/l.

- Xét nghiệm sinh hóa máu: Ure 4,9 mmol/l, Creatinin 30 μ mol/l, Glucose 5,43 mmol/l, Protein 78,8 g/l, AST 19 U/l, ALT 9,9 U/l, CRP 15,8 mg/l.

- X- quang phổi thẳng: Mờ tập trung vùng cạnh tim thùy dưới phổi phải.



Hình ảnh X-quang phổi thẳng của bệnh nhân

- Cây dịch tị hầu: *H.influenzae*.
- Xác định týp huyết thanh của *H.influenzae*: Loại không vỏ.

Diễn biến bệnh và kết quả điều trị: Trẻ vào viện được cho dùng kháng sinh đường tiêm, chế độ chăm sóc và dinh dưỡng đối với trẻ viêm phổi. Bệnh tiến triển tốt lên, trẻ ổn định và ra viện sau 9 ngày điều trị.

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Số lưu trữ:.....

1. HÀNH CHÍNH

1. Họ và tên:..... Tuổi..... Trai Gái
2. Địa chỉ:.....
3. Dân tộc:.....
4. Họ và tên bố (mẹ):.....
5. Địa chỉ liên lạc:..... ĐT:
6. Ngày vào viện:..... Ngày ra.....
7. Số ngày điều trị..... ngày
8. Kết quả điều trị:
 - Khỏi ra viện
 - Chuyển viện theo tuyến
 - Xin chuyển viện
 - Tử vong/ nặng xin về

2. LÝ DO VÀO VIỆN.....

3. TIỀN SỬ, ĐẶC ĐIỂM NUÔI DƯỠNG, TIÊM CHỦNG

- Các bệnh đã mắc:.....
- Nuôi con bằng sữa mẹ: Có Nuôi nhân tạo
- Tiêm chủng:
 - + Phế cầu: Có Số mũi:..... Không
 - + Hib: Có Số mũi:..... Không
- Trẻ được chăm sóc: Tại nhà Tại vườn trẻ
- Dùng KS trước khi vào viện:
 - + Có (Tự mua Đi khám)
 - + Không

4. CÁC TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ XÉT NGHIỆM

4.1. Lâm sàng

- Cân nặngkg
- Suy dinh dưỡng: Có Không
- Thời gian mắc bệnh trước vào viện,.....
- Ăn kém, bỏ bú: Có Không
- Tinh thần: Tỉnh Kích thích Li bì Hôn mê
- Mạch:.....lần/phút
- Nhiệt độ: Không sốt Có sốt
- Thời gian sốt.....giờ
- Nhiệt độ cao nhất.....°C
- Tím tái: Có Không
- SpO₂:%
- Khàn tiếng: Có Không
- Ho: Có Không
- Chảy nước mũi: Có Không
- Khò khè: Có Không
- Ran ngáy: Có Không
- Ran rít: Có Không
- Ran ẩm/nở: Có Không
- Thở nhanh: Có Không
- Thở rên Có Không
- Phập phồng cánh mũi Có Không
- HC đông đặc: Có Không
- HC ba giảm: Có Không
- Rút lõm lồng ngực: Có Không
- Rút lõm lồng ngực nặng: Có Không

- Con ngừng thở: Có Không
- Phân loại viêm phổi: Viêm phổi Viêm phổi nặng
- Các triệu chứng khác:.....
- Các bệnh phổi hợp khác:.....

4.2. Cận lâm sàng

- Số lượng bạch cầu:... G/l
- Hemoglobin:..... g/l
- Hematocrit:..... %
- Số lượng tiểu cầu:..... G/l
- CRP:..... mg/l
- Đường máu: mmol/l
- Ure:..... mmol/l
- Creatinin:..... μ mmol/l
- Protein: g/l
- Albumin..... g/l
- X-quang phổi:
- Nốt mờ rải rác Mờ dạng lưới
- Mờ quanh rốn phổi Xẹp phổi
- Tràn dịch màng phổi Ú khí
- Tràn khí màng phổi
- Viêm thùy phổi (Vị trí:.....)
- Các triệu chứng X-quangkhác:.....

5. KẾT QUẢ NUÔI CẤY, KHÁNG SINH ĐỒ, TYP HUYẾT THANH

5.1. Vi khuẩn phân lập:

- S.pneumoniae H.influenzae Loại khác:.....
- Typ huyết thanh:.....

5.2. Kháng sinh đồ: S: Nhạy cảm I: Trung gian R: Kháng

5.2.1. S.pneumoniae

Tên kháng sinh	Giá trị MIC		
	S	I	R
Penicillin			
Amoxicillin			
Amoxicillin-clav			
Cefotaxime			
Ceftriaxone			
Cefuroxime tiêm			
Cefuroxime uống			
Cefaclor			
Cefpodoxime			
Imipenem			
Vancomycin			
Erythromycin			
Clarithromycin			
Azithromycin			
Co-trimoxazole			
Chloramphenicol			

5.2.2. H.influenzae

Tên kháng sinh	Giá trị MIC		
	S	I	R
Ampicillin			
Ampicillin-sulba			
Amoxicillin-clav			
Cefotaxime			
Cefuroxime tiêm			
Cefuroxime uống			
Cefaclor			
Cefixime			
Imipenem			
Clarithromycin			
Azithromycin			
Co-trimoxazole			
Chloramphenicol			

6. CÁC GHI CHÚ KHÁC

.....
.....
.....

NGHIÊN CỨU SINH