

ĐẶC ĐIỂM TÁC NHÂN GÂY BỆNH VIÊM PHỔI NẶNG Ở TRẺ TỪ 2 THÁNG ĐẾN 5 TUỔI TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Ngô Minh Xuân^{1*}

DOI: 10.38103/jcmhch.2021.70.3

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhằm xác định tỉ lệ các vi khuẩn, virus gây viêm phổi nặng ở trẻ từ 2 tháng đến 5 tuổi và độ nhạy cảm kháng sinh của các vi khuẩn này

Đối tượng, phương pháp: Một nghiên cứu cắt ngang được thực hiện ở 84 bệnh nhi từ 2 đến 59 tháng được chẩn đoán viêm phổi cộng đồng nặng và điều trị tại khoa Nhi D (khoa hô hấp) Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2020. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi cộng đồng nặng lúc nhập viện theo WHO. Hút dịch khí quản qua đường mũi để nuôi cấy định danh vi khuẩn và xét nghiệm Real-Time PCR phát hiện virus.

Kết quả: Cấy NTA dương tính 51,2%. *H. influenzae* cao nhất (55,8%); Kế đến là *S. pneumoniae* (34,9%); đồng nhiễm 2 vi khuẩn (*H. influenzae* và *S. pneumoniae*) chiếm 7%. Độ nhạy cảm kháng sinh: *H. influenzae* nhạy 95,8% với Ceftriaxone, 66,7% với Macrolid và 50% với Amoxycillin-clavulanate. *S. pneumoniae* nhạy 100% với Ceftriaxone và Vancomycin, 86,7% với Penicillin, nhạy với Macrolid chỉ 6,7%. *S. aureus* hoàn toàn kháng Oxacillin, nhạy 100% với Vancomycin, Rifampicin và Trimethoprim/Sulfamethoxazole. *Corynebacterium non-diphtheria* nhạy 100% với Penicillin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Rifampicin, Vancomycin. Kháng Oxacillin, Clindamycin và Trimethoprim/Sulfamethoxazole. PCR phát hiện virus dương tính 47,6%. RSV cao nhất 45%, kế đến là Rhinovirus với 30%, Cúm A 22,5%, thấp nhất là Adenovirus (17,5%). 15% đồng nhiễm 2 loại virus. 22,6% đồng nhiễm vi khuẩn và virus.

Kết luận: Xác định tác nhân viêm phổi nặng ở trẻ từ 2 tháng đến 5 tuổi là cần thiết, nhằm định hướng sử dụng kháng sinh thích hợp, góp phần giảm tỉ lệ biến chứng và tử vong do viêm phổi gây ra.

Từ khoá: Viêm phổi nặng, trẻ nhỏ, vi khuẩn, virus

ABSTRACT

ETIOLOGY OF SEVERE PNEUMONIA IN CHILDREN AGED FROM 2 MONTHS TO 5 YEARS AT THE HO CHI MINH CITY HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES

Ngo Minh Xuan^{1*}

Objectives: To determine the prevalence of bacteria and viruses causing severe pneumonia in children from 2 months to 5 years old and the antibiotic sensitivity of these bacteria.

¹Trường ĐH Y Phạm Ngọc Thạch, Tp Hồ Chí Minh

- Ngày nhận bài (Received): 02/05/2021; Ngày phản biện (Revised): 01/06/2021;

- Ngày đăng bài (Accepted): 25/06/2021

- Người phản hồi (Corresponding author): Ngô Minh Xuân

- Email: xuanlien62@pnt.edu.vn; SĐT: 0903861784

Methods: A cross-sectional study was conducted in 84 pediatric patients from 2 to 59 months of age who were diagnosed with severe community-acquired pneumonia and treated at the Pediatrics Department D (respiratory department) of the HCMC Hospital for Tropical Diseases between October 2019 and October 2020. WHO diagnostic criteria for severe community-acquired pneumonia on admission was adopted. Nasotracheal aspiration for bacterial identification and Real-Time PCR testing of nasopharyngeal swabs.

Results: NTA culture was positive 51.2%. *H. influenzae* was highest (55.8%); Next is *S. pneumoniae* (34.9%); co-infection with 2 bacteria (*H. influenzae* and *S. pneumoniae*) accounted for 7%. Antibiotic sensitivity: *H. influenzae* is 95.8% sensitive to Ceftriaxone, 66.7% to Macrolide and 50% to Amoxicillin-clavulanate. *S. pneumoniae* is 100% sensitive to Ceftriaxone and Vancomycin, 86.7% to Penicillin, and only 6.7% to Macrolide. *S. aureus* is completely resistant to Oxacillin, 100% sensitive to Vancomycin, Rifampicin and Trimethoprim/ Sulfamethoxazole. *Corynebacterium non-diphtheria* is 100% sensitive to Penicillin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Rifampicin, Vancomycin. Resistance to Oxacillin, Clindamycin and Trimethoprim/Sulfamethoxazole. PCR nasopharyngeal swab for virus was positive 47.6%. The highest RSV 45%, followed by Rhinovirus with 30%, Influenza A 22.5%, the lowest was Adenovirus (17.5%). 15% co-infected with 2 viruses. 22.6% co-infection with bacteria and viruses.

Conclusion: Identifying the etiology of severe pneumonia in children from 2 months to 5 years old is necessary, in order to choose the appropriate antibiotics, contributing to reducing the rate of complications and mortality caused by pneumonia.

Keywords: Severe pneumonia, young children, bacteria, virus

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ 1-59 tháng [1]. Năm 2015 có 920.136 trẻ em dưới 5 tuổi tử vong vì viêm phổi, chiếm 16% tổng số ca tử vong của trẻ em dưới 5 tuổi [2]. Việt Nam là một trong 15 quốc gia có số lượt mắc viêm phổi cộng đồng cao nhất toàn cầu [3].

Trẻ em có thể được bảo vệ khỏi viêm phổi, có thể được ngăn ngừa bằng các can thiệp đơn giản, và được điều trị với chi phí thấp. Chẩn đoán viêm phổi trên lâm sàng không khó khăn nhưng làm sao để biết được tác nhân gây bệnh vẫn còn là một vấn đề. Nguyên nhân gây viêm phổi bao gồm virus, vi khuẩn và nấm. Nghiên cứu của Wujun Jiang báo cáo năm 2017, có 70,1% bệnh nhân được xác định tác nhân gây CAP, trong đó đồng nhiễm vi khuẩn và virus chiếm 34,6% [4]. Mầm bệnh có thể xảy ra đồng nhiễm hai hoặc hơn hai virus, hoặc đồng nhiễm virus và vi khuẩn là rất phổ biến. Tỷ lệ đồng nhiễm có thể lên đến 75% các trường hợp viêm phổi cộng đồng ở trẻ em [5,6]. Gánh nặng của việc đồng nhiễm này trong CAP ở trẻ em đặt ra nhu cầu cần thiết về khả năng phát hiện, chẩn đoán sớm chính xác mầm bệnh.

Thực tế trên lâm sàng chúng ta không thể phân biệt chắc chắn vi trùng hay siêu vi dựa vào triệu chứng hay X-quang phổi [7-9]. Tại bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới, tất cả các ca viêm phổi nặng đều dùng kháng sinh ban đầu theo kinh nghiệm, chưa được thực hiện kỹ thuật hút dịch khí quản qua đường mũi để định danh vi khuẩn. Trong những năm qua, hầu hết các tác giả nghiên cứu tập trung vào vấn đề kháng thuốc của vi khuẩn, rất ít nghiên cứu đề cập đến tác nhân siêu vi. Trên cơ sở đó, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm xác định tỉ lệ các vi khuẩn, virus gây viêm phổi nặng và độ nhạy cảm kháng sinh của các vi khuẩn này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu cắt ngang.

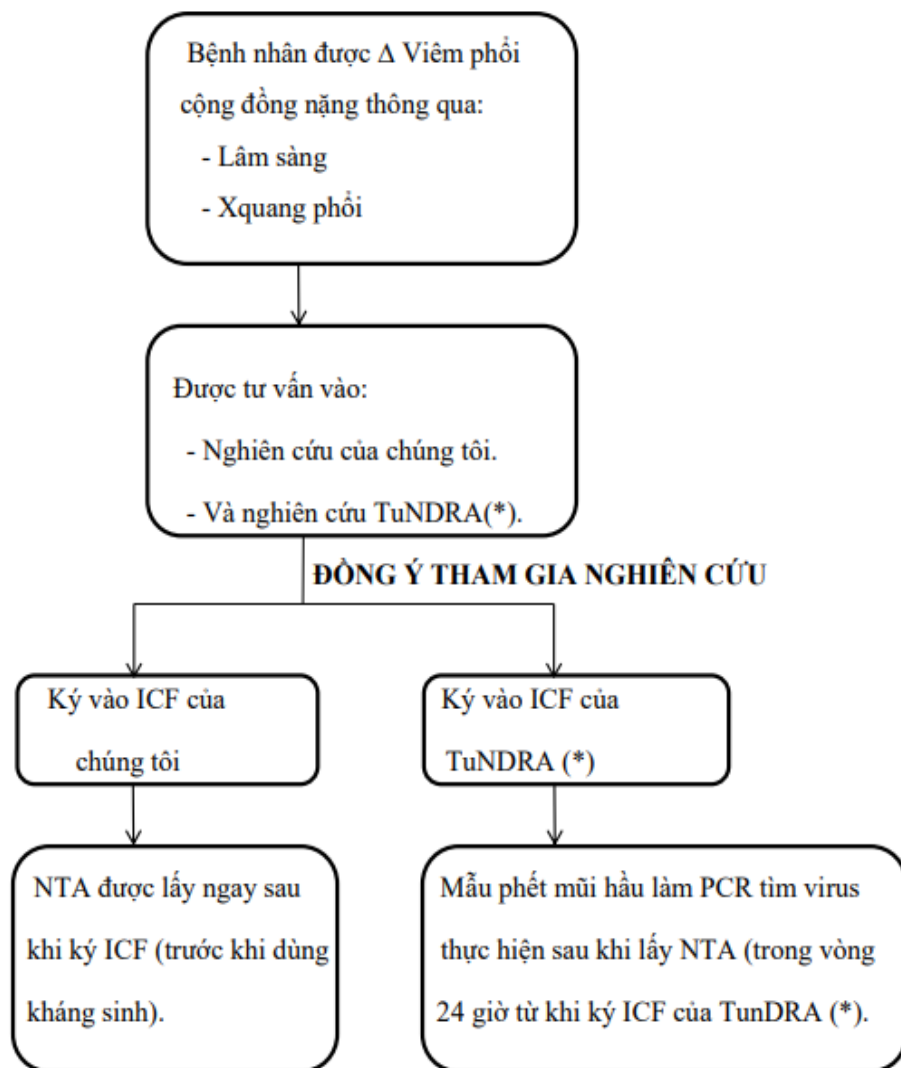
Dân số chọn mẫu: Bệnh nhi từ 2 đến 59 tháng được chẩn đoán viêm phổi cộng đồng nặng và điều trị tại khoa Nhi D (khoa hô hấp) Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2020. Chọn mẫu không xác suất, theo thứ tự.

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi cộng đồng

nặng lúc nhập viện theo WHO [10]: (1) Viêm phổi cộng đồng là các trường hợp VP xảy ra ở ngoài bệnh viện hoặc trong vòng 48 giờ đầu tiên sau khi nhập viện. (2) Lâm sàng: ho hoặc khó thở kèm theo ít nhất một trong các dấu hiệu sau: Thở co lõm lồng ngực; Phập phồng cánh mũi; Thở rên (ở trẻ nhũ nhi); Không đủ tiêu chuẩn của viêm phổi rất nặng; Có thể có thêm một vài hoặc tất cả triệu chứng của viêm phổi như: thở nhanh, phế âm giảm, tiếng vang phế quản, ran

nở, hội chứng ba giảm, hội chứng đông đặc, tiếng cọ màng phổi. (3) Và X quang phổi: có hình ảnh tổn thương nhu mô phổi (thâm nhiễm phế nang và hoặc thâm nhiễm mô kẽ và hoặc đông đặc).

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhi viêm phổi cộng đồng nặng đã nhập viện điều trị ở tuyến trước. Những trường hợp khảo sát vi thể mẫu đàm không thỏa tiêu chuẩn: ≤ 10 tế bào biểu mô lát và ≥ 25 bạch cầu đa nhân dưới quang trường thấp (độ phóng đại $\times 100$, vật kính $\times 10$) [11,12].



(*) Nghiên cứu về các kiểu hình kháng thuốc và các bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn ít được giám sát tại Châu Á theo thời gian thực (gọi tắt là nghiên cứu TuNDRA).

Hình 1: Quy trình tư vấn và lấy mẫu nghiên cứu

Bệnh viện Trung ương Huế

Hút dịch khí quản qua đường mũi (Naso tracheal aspiration - NTA): Mẫu đàm sau khi lấy bằng phương pháp trên sẽ được vận chuyển ngay đến phòng xét nghiệm vi sinh của Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới và tiến hành khảo sát vi thể. Kết quả khảo sát vi thể sẽ có trong vòng 1 giờ. Chúng tôi sử dụng phương pháp cấy truyền thông, định danh vi khuẩn bằng máy MALDI-TOF (của hãng Bruker - Đức), làm kháng sinh đồ bằng máy Vitek 2 compact (của Biomerieux - Pháp).

Real-Time PCR phết mũi hầu: được thực hiện tại Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford, Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới nhằm tìm ra các chỉ thị sinh học của virus bao gồm 6 tác nhân sau: *Virus Dengue*; *Enterovirus 71*; *Influenza virus*; *Respiratory syncytial virus (RSV)*; *Rhinovirus*; *Adenovirus*. Kết quả phân tích Real - Time PCR phết mũi hầu sẽ được tổng hợp lại và gửi vào cuối mỗi tháng qua Email.

3.1. Kết quả cấy NTA

Bảng 1: NTA

NTA	Tần số (n=84)	Tỷ lệ (%)	Ngày lấy mẫu NTA(*) (TB±SD) (ngày)	Tối thiểu - Tối đa (ngày)
Dương tính	43	51,2	5,2±2,1	1-10
Âm tính	41	48,8	4,6±2,4	1-10

Có 51,2% cấy NTA dương tính. Thời gian trung bình từ lúc khởi bệnh đến lúc lấy mẫu NTA của nhóm âm tính là 4,6±2,4 ngày, nhóm dương tính là 5,2±2,1 ngày khác nhau không ý nghĩa thống kê (T test, P>0,05). Ngày lấy mẫu NTA sớm nhất là ngày 1 của bệnh và trễ nhất là ngày 10 của bệnh.

Bảng 2: Kết quả cấy NTA

Tác nhân	Tần số (n=43)	Tỷ lệ (%)
<i>H. influenzae</i>	21	48,8
<i>S. pneumoniae</i>	12	27,9
<i>H. influenzae</i> và <i>S. pneumoniae</i>	3	7
<i>P. aeruginosa</i>	2	4,7
<i>S. aureus</i>	2	4,7

Xử lý số liệu: Phiếu thu thập số liệu sau khi thu thập đầy đủ dữ liệu sẽ được mã hóa theo thứ tự và nhập vào chương trình quản lý số liệu SPSS 22.0.

Y đức: Nghiên cứu chúng tôi tuân thủ nguyên tắc đạo đức về tôn trọng, lợi ích và công bằng đối với con người. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu sau khi được sự phê duyệt của hội đồng Y đức của Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới, thành phố Hồ Chí Minh. Đề tài được sự đồng ý của Bộ môn Nhi trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, thành phố Hồ Chí Minh.

III. KẾT QUẢ

Từ tháng 10/2019 đến 10/2020 có 120 trẻ từ 1 tháng đến 59 tháng được chẩn đoán viêm phổi nặng điều trị tại khoa Nhi D Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới, thành phố Hồ Chí Minh. Trong đó, 36 bệnh nhi có tiêu chí loại trừ, còn lại 84 bệnh nhi được chọn vào nghiên cứu (44 trẻ nam, 40 trẻ nữ).

<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	1	2,3
<i>Corynebacterium propinquum</i>	1	2,3
<i>Acinetobacter</i>	1	2,3

H. influenzae thường gặp nhất trong các trẻ viêm phổi nặng có NTA dương tính (đơn nhiễm và đồng nhiễm) chiếm tỷ lệ cao nhất 55,8%. Kế đến là *S. pneumoniae* đơn nhiễm và đồng nhiễm chiếm 34,9%. Đồng nhiễm 2 loại vi khuẩn (*H. influenzae* và *S. pneumoniae*) chiếm 7%. 1 trường hợp nhiễm *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* trên cơ địa có bệnh sỏi đi kèm. Trường hợp nhiễm *Corynebacterium propinquum* trên cơ địa có nang phổi bẩm sinh và từng nhập viện vì viêm phổi nặng, chích kháng sinh phổ rộng trong tháng qua.

3.2. Kháng sinh đồ

Bảng 3: Kháng sinh đồ

Độ nhạy cảm kháng sinh (%)	Penicillin	Ampicillin	Ceftriaxone	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Gentamycin	Meropenem	Oxacillin	Rifampicin	Clindamycin	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Vancomycin	Ceftazidim	Colistin	Amoxicillin-clavulanate	Macrolid
H. influenzae		4,1	95,8	66,7		91,7	100				0				50	66,7
S. pneumoniae	86,7		100		100				100	20	20	100				6,7
P. aeruginosa				100	100	100	100							100		
S. aureus	0							0	100	0	100	100				
Corynebacterium pseudodiphtheriticum	100			100	100			0	100	0		100				0
Corynebacterium propinquum	100			100	100			0	100	0	0	100			100	
Acinetobacter				0	0	100	100						0	100		

H. influenzae nhạy 95,8% với Ceftriaxone vì có 1 trường hợp MIC của Ceftriaxone lên đến 4 µg/ml, nhạy 66,7% với Macrolid và 50% với Amoxicillin-clavulanate. Các trường hợp nhạy với ceftriaxone có MIC dao động từ 0,25 µg/ml đến 1 µg/ml. *S. pneumoniae* nhạy 100% với Ceftriaxone và Vancomycin, 86,7% với Penicillin vì có 2 trường hợp MIC của Penicillin lần lượt là 3 µg/ml và 4 µg/ml. Các trường hợp còn nhạy cảm với Penicillin có MIC dao động từ 0,25- 2 µg/ml. *S. aureus* hoàn toàn kháng Oxacillin, nhạy 100% với Vancomycin, Rifampicin và Trimethoprim/Sulfamethoxazole. MIC của Vancomycin dao động từ 0,5-1 µg/ml. *P. aeruginosa* nhạy hoàn toàn với Ciprofloxacin, Levofloxacin, Ceftazidim và Meropenem. *Corynebacterium non-diphtheriae* nhạy 100% với Penicillin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Rifampicin, Vancomycin. Kháng Oxacillin, Clindamycin và Trimethoprim/ Sulfamethoxazole. *Acinetobacter* chỉ nhạy Gentamycin, Meropenem và Colistin.

3.3. PCR dịch phết mũi hầu tìm virus

Bảng 4: PCR phết mũi hầu

PCR	Tần số (n=84)	Tỷ lệ (%)	Ngày lấy mẫu PCR (TB±SD) (ngày)	Tối thiểu - Tối đa (ngày)
Dương tính	40	47,6	5,5 ± 2,3	2 - 10
Âm tính	44	52,4	5,5 ± 2,2	2 - 10

47,6% PCR phết mũi hầu dương tính, 52,4% âm tính với 6 tác nhân virus trong nghiên cứu TuNDRA. Thời gian trung bình từ lúc khởi bệnh đến lúc lấy mẫu phết mũi hầu của nhóm PCR âm tính và dương tính lần lượt là 5,5±2,2 ngày và 5,5±2,3 ngày, khác nhau không ý nghĩa thống kê (T test, P>0,05).

Bảng 5: Kết quả PCR dịch phết mũi hầu

Tác nhân	Tần số (n=40)	Tỷ lệ (%)
RSV tuýp A	13	32,5
Rhinovirus	9	22,5
Cúm A	6	15
Adenovirus	5	12,5
Cúm A và Adenovirus	2	5
Rhinovirus và RSV tuýp A	2	5
RSV tuýp A và RSV tuýp B	1	2,5
RSV tuýp A và Cúm A	1	2,5
Rhinovirus và RSV tuýp B	1	2,5
Tổng	40	100

RSV chiếm tỷ lệ cao nhất là 45%. Trong đó có 4 trường hợp đồng nhiễm 2 virus (RSV và 1 tác nhân virus khác). Kế đến là Rhinovirus là với 12 trường hợp chiếm 30%. Trong đó có 3 trường hợp đồng nhiễm 2 virus (Rhinovirus và 1 tác nhân virus khác). Cúm A với 9 trường hợp chiếm 22,5%. Trong đó có 3 trường hợp đồng nhiễm 2 virus (Cúm A và 1 tác nhân virus khác). Thấp nhất là Adenovirus với 7 trường hợp (17,5%). Trong đó có 2 trường hợp đồng nhiễm 2 virus (Adenovirus và 1 tác nhân virus khác). Đồng nhiễm 2 loại virus chiếm 15%.

3.4. Đồng nhiễm vi khuẩn và virus

Có 19 trường hợp đồng nhiễm vi khuẩn và virus chiếm 22,6%.

Bảng 6: Đồng nhiễm vi khuẩn và virus

Tác nhân	Corynebacterium propinquum	Corynebacterium pseudodiphtheriticum	H.influenzae	H.influenzae + S.pneumoniae	Pseudomonas aeruginosa	S. aureus	S.pneumoniae	Tổng (N)
RSV A	0	0	2	0	0	0	2	4
Cúm A	0	0	1	1	0	1	1	4
Adeno	0	0	3	0	0	0	0	3
Rhino	1	1	0	0	1	0	2	5
RSV A + B	0	0	1	0	0	0	0	1
RSV A + Rhino	0	0	0	0	0	0	2	2
Tổng (N)	1	1	7	1	1	1	7	19

H.influenzae và *S.pneumoniae* đồng nhiễm với virus chiếm tỷ lệ bằng nhau (36,8%). Trong đó, *H.influenzae* đồng nhiễm với *RSV* và *Adenovirus* cao nhất còn *S.pneumoniae* thì đồng nhiễm với *RSV* và *Rhinovirus* cao nhất.

3.5. Huyết thanh chẩn đoán vi khuẩn không điển hình

Có 1 trường hợp 22 tháng tuổi, sốt 10 ngày, được thực hiện huyết thanh chẩn đoán không điển hình với *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumoniae* thì chỉ có *Mycoplasma pneumoniae* dương tính. Đồng thời trường hợp này cũng nhiễm vi khuẩn *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* và *Rhinovirus*.

IV. BÀN LUẬN

4.1. NTA

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 43 trường hợp cấy NTA dương tính chiếm 51,2%. Trong khi đó nghiên cứu của Quách Ngọc Ngân và Cao Phạm Hà Giang cho tỷ lệ lần lượt là 21,3%, 33,9% [13,14].

S. pneumoniae, *H.influenzae*, *S. aureus* là những tác nhân chủ yếu gây ra viêm phổi nhập viện và tử vong ở trẻ em các nước đang phát triển. Tác nhân gây viêm phổi nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là *H. influenzae* (48,8%). Sau khi vaccin HiB sử dụng rộng rãi, viêm phổi giảm 39% ở Việt Nam. Điều này làm tăng tần suất mắc *H.influenzae* không phân tuýp. Một báo cáo ở Gambia cho thấy 20% *H. influenzae* dương tính là *H.influenzae* không phân tuýp gây viêm phổi trẻ em [15], [16]. *H.influenzae* không phân tuýp chiếm 5% vi khuẩn gây viêm phổi nặng trẻ em [16]. Tuy nhiên để loại trừ tác nhân này là điều khó khăn. Ở Mỹ vẫn còn những trường hợp nhiễm *H.influenzae* tuýp B trên cơ địa đã chủng ngừa và chưa chủng ngừa. Nghiên cứu của chúng tôi *H.influenzae* chiếm 55,8% cao hơn nghiên cứu của tác giả Cao Phạm Hà Giang (20,3%) và Quách Ngọc Ngân (8,8%)[13,14]. Qua đó cho thấy có thể sự khác biệt là do đối tượng nghiên cứu. Bệnh cạnh đó, với tỷ lệ chủng ngừa *H.influenzae* tuýp B trong nghiên cứu của chúng tôi là rất cao 92,9%, còn các tác giả khác không ghi nhận tỷ lệ chủng ngừa. Trong 24 trường hợp cấy dương tính với *H.influenzae* (đơn nhiễm và

đồng nhiễm), chỉ có 1 trường hợp không chính ngừa *H.influenzae*. *H.influenzae* trong các nghiên cứu đều không xác định tuýp của vi khuẩn nên có thể bao gồm loại *H.influenzae* không phân tuýp.

Tác nhân đứng thứ 2 trong nghiên cứu chúng tôi là *S. pneumoniae* (34,9%). Nghiên cứu của tác giả Cao Phạm Hà Giang (2014) *S. pneumoniae* chiếm 33,4%, của tác giả Quách Ngọc Ngân (2013) là 47,1%. Theo một nghiên cứu phân tích hệ thống, viêm phổi trẻ em dưới 5 tuổi vùng châu Mỹ Latinh và vùng Caribbean cho thấy *S. pneumoniae* chiếm tỉ lệ cao nhất (11,08%), Serotype 14 chiếm đa số (33%), các tác nhân khác như *H.influenzae* (11,21%) và *M. pneumoniae* [17]. Trong một nghiên cứu ở Trung Quốc, *M. pneumoniae* và *RSV* là tác nhân phổ biến nhất trẻ nhập viện [18]. Qua đó cho thấy tỷ lệ dương tính *S.pneumoniae* của nghiên cứu thấp hơn các nghiên cứu khác có thể do khác biệt về đối tượng nghiên cứu và có thể do kháng sinh uống trước nhập viện làm cho tỷ lệ cấy dương tính thấp. Trong 15 trường hợp cấy dương tính với *S. pneumoniae* (đơn nhiễm và đồng nhiễm), có 9 trường hợp không chính ngừa *S. pneumoniae*.

Tác nhân đứng thứ 3 trong nghiên cứu chúng tôi là *S.aureus* và *P. aeruginosa* (4,7%). Tụ cầu vừa là tác nhân gây viêm phổi cộng đồng vừa là tác nhân gây viêm phổi bệnh viện, đặc biệt là MRSA ngày càng tăng ngay trên cả trẻ không có yếu tố nguy cơ. Viêm phổi do tụ cầu thường diễn tiến nhanh và nặng, cần theo dõi và điều trị tại ICU cao hơn do phế cầu.

Trong nghiên cứu chúng tôi phát hiện có 1 trường hợp nhiễm *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* trên cơ địa có bệnh sởi đi kèm. 1 trường hợp nhiễm *Corynebacterium propinquum* trên cơ địa có nang phổi bẩm sinh và từng nhập viện vì viêm phổi nặng, chích kháng sinh phổ rộng trong tháng qua. *Corynebacterianon-diphtheria* được coi là vi khuẩn thường trú ở mũi họng. Tuy nhiên, chúng cũng có thể được coi là vi khuẩn cơ hội trên cơ địa bị ức chế miễn dịch hoặc có bệnh phổi từ trước. Trong thập kỷ qua, ngày càng có nhiều nghiên cứu báo cáo về các loài *Corynebacterium* khác nhau gây ra nhiều loại nhiễm trùng ở những cơ địa đặc biệt, đặc biệt là nhiễm trùng đường hô hấp [19]. *Corynebacterium spp.* Hoạt động

như các mầm bệnh cơ hội gây nhiễm trùng đường hô hấp nặng. Khi vật chủ bị suy giảm miễn dịch, sử dụng corticoid kéo dài, bệnh tiểu đường hoặc đã sử dụng kháng sinh phổ rộng trước đó là các yếu tố nguy cơ cho các trường hợp nhiễm *non-diphtheriae Corynebacterium spp* [20].

Chúng tôi ghi nhận đồng nhiễm 2 loại vi khuẩn chiếm tỷ lệ 7%, trong khi tỷ lệ này của tác giả Trần Thị Thu Loan là 4,6% [21].

4.2. Nhạy cảm kháng sinh

Trong nghiên cứu chúng tôi *H.influenzae* nhạy 95,8% với Ceftriaxone, 100% với Meropenem, 66,7% với Ciprofloxacin, 66,7% với Macrolid, 50% với Amox-clavulanic. Trong khi đó, nghiên cứu của Cao Phạm Hà Giang kháng 100% Cefuroxim, 87,5% Amox [14]. Đáng chú ý là theo nghiên cứu chúng tôi, *H.influenzae* đã kháng cao với Amox-clavulanic và Macrolid (>50%).

Chúng tôi ghi nhận phế cầu còn nhạy 87,6% với Penicillin, 100% với Ceftriaxone, Levofloxacin, Vancomycin. Chỉ nhạy 20% với Clindamycin và Trimethoprim-sulfamethoxazole, và chỉ có 6,7% còn nhạy với Macrolid. Nghiên cứu của Cao Phạm Hà Giang, phế cầu kháng 100% với Penicillin và Macrolid, nhạy 100% với ofloxacin, Levofloxacin, Vancomycin [14]. Trong khi đó, nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỷ lệ phế cầu kháng với Penicillin không cao 1,5 - 51%, kháng với Macrolid 5,2-50% tùy thời điểm và địa điểm nghiên cứu [7]. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quỳnh Hoa, trong dịch mũi họng trẻ có nhiễm trùng hô hấp phân lập được 75% là phế cầu và kháng sinh đồ đề kháng với ít nhất một loại kháng sinh [22]. Tỷ lệ phế cầu đề kháng Penicillin ở Phần Lan năm 2010 chiếm 3- 4%, giảm độ nhạy cảm với Penicillin (trung gian 20-22%). Gần 1/3 phế cầu đề kháng với Macrolid [23]. Amoxicillin đường uống được ưa chuộng hơn Cephalosporin uống thể hệ 2, thể hệ 3 và Macrolid trong điều trị phế cầu. Cephalosporin đường uống chỉ phủ được 60-70% phế cầu thông thường [24].

Trong 2 trường hợp cấy *S. aureus* nhạy 100% với vancomycin, Clindamycin, Trimethoprim-sulfamethoxazol. Kháng hoàn toàn với Oxacillin. Theo y văn, tỷ lệ MRSA mắc phải trong cộng

đồng ngày càng gia tăng. Theo một nghiên cứu ở Mỹ, MRSA chiếm 31% tổng số trường hợp nhiễm trùng do tụ cầu [7]. Theo AAP, Clindamycin kháng 30% trường hợp [12]. Nghiên cứu của tác giả Trần Thị Thu Loan cho kết quả rằng *S. aureus* nhạy với nhiều loại kháng sinh, kháng Penicilline, Oxacilline và Ciprofloxacin [21]. Theo nghiên cứu tác giả Cao Phạm Hà Giang, *S. aureus* nhạy 100% với levofloxacin, 100% vancomycin, 69% Clindamycin, hầu hết kháng Oxacillin [14].

2 trường hợp nhiễm *Corynebacterium non-diphtheria* đều nhạy 100% với Penicillin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Rifampicin, Vancomycin. Mặc dù các vi khuẩn *Corynebacterium* nhạy cảm với vancomycin [25,26], nhưng có 1 trường hợp đề kháng với vancomycin đã được báo cáo do chủng *C. propinquum* đa kháng thuốc [27]. Bởi vì tính nhạy cảm khác nhau của các vi khuẩn này nên tất cả các kháng sinh kể cả vancomycin phải được thử nghiệm để chọn ra kháng sinh thích hợp [20].

4.3. PCR phát mũi hầu

Trong nghiên cứu chúng tôi, có 40 trường hợp PCR dịch phát mũi họng dương tính với virus đường hô hấp chiếm 47,6%. Trong đó 18 trường hợp viêm phổi nặng nhiễm RSV chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,1%, có 4 trường hợp đồng nhiễm 2 virus (RSV và 1 tác nhân virus khác). Kế đến là Rhinovirus là với 12 trường hợp chiếm 26,1%. Trong đó có 3 trường hợp đồng nhiễm 2 virus (Rhinovirus và 1 tác nhân virus khác). Cúm A với 9 trường hợp chiếm 19,6%. Trong đó có 3 trường hợp đồng nhiễm 2 virus (Cúm A và 1 tác nhân virus khác). Chiếm tỷ lệ thấp nhất là Adenovirus với 7 trường hợp (15,2%). Trong đó có 2 trường hợp đồng nhiễm 2 virus (Adenovirus và 1 tác nhân virus khác).

Virus (đặc biệt RSV, HRV và influenza) đóng vai trò quan trọng trong viêm phổi nặng cũng như viêm phổi không nặng [5]. Virus chiếm 45-77% viêm phổi cộng đồng trẻ em, có thể đơn nhiễm, đồng nhiễm virus, hay đồng nhiễm vi khuẩn. Trong viêm phổi do siêu vi thì virus hợp bào hô hấp (RSV) thường gặp nhất, đặc biệt trẻ dưới 3 tuổi [28]. RSV là tác nhân virus liên quan bệnh đường hô hấp dưới, trong

khi đó Rhinovirus và bocavirus là nguyên nhân phổ biến gây nhiễm trùng hô hấp trên và liên quan đến sự lan truyền virus kéo dài [29]. RSV thường gặp trẻ viêm phổi dưới 18 tháng tuổi [30]. RSV là nguyên nhân của 1/3 viêm phổi tử vong trẻ nhũ nhi và cũng là nguyên nhân của 10% viêm phổi nặng. RSV thường gây khó khê dẫn đến nhập viện và sử dụng kháng sinh không cần thiết [31]. Trong một nghiên cứu ở Brazil, virus chiếm 48,5%, trong đó RSV chiếm 44%. RSV chiếm 26% các trường hợp nhiễm trùng hô hấp dưới đe dọa mạng sống [32]. Trong một nghiên cứu RSV trong viêm phổi cộng đồng trẻ em ở Brazil cho thấy RSV chiếm 23,1%. Phân tích đa biến cho thấy trẻ dưới 1 tuổi, CRP <48mg/dl và đồng nhiễm vi khuẩn có mối liên quan độc lập với sự hiện diện của RSV [33].

Ngày nay, với kỹ thuật PCR, *Rhinovirus* được phát hiện ngày càng nhiều, khoảng 11-53% trường hợp nhiễm Rhinovirus bị viêm phổi. Ngoài ra, còn có influenza virus, human metapneumovirus, adenovirus, coronavirus. Viêm phổi do adenovirus tuy chiếm 2-12% nhưng gây viêm phổi hoại tử nặng và tử vong [34].

Một nghiên cứu ở Bangladesh, *Influenza virus* tìm thấy trong 10% trường hợp viêm phổi trẻ em, nhưng chỉ 28% tất cả trẻ em phát hiện có virus cúm bị viêm phổi [35]. Ở Trung Quốc, *Influenza virus* chiếm 17% phết mũi hầu dương tính ở trẻ bị viêm phổi [36]. Trong một nghiên cứu ở Papua New Guinea, virus chiếm 86% viêm phổi trẻ em và 73% các trường hợp không triệu chứng [37]. Rhinovirus dương tính thì CRP tăng cao hơn và thâm nhiễm phế nang thường gặp hơn so với RSV, *Influenza virus* [38]. Một nghiên cứu ở Nhật Bản trẻ bị viêm phổi phát hiện *Rinovirus* chiếm 14,5%, kể đến RSV, *Para-influenza*, *Metapneumovirus* và *Bocavirus* chiếm lần lượt 9,4%, 7,2%, 7,4% và 2, 9% [39].

4.4. Đồng nhiễm virus và vi khuẩn

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có 19 trường hợp đồng nhiễm vi khuẩn và virus chiếm 22,6%. *H. influenzae* và *S. pneumoniae* đồng nhiễm với virus chiếm tỷ lệ bằng nhau (36,8%). Trong đó, *H.influenzae* đồng nhiễm với RSV và *Adenovirus* cao nhất còn *S.pneumoniae* thì đồng nhiễm với RSV

và *Rhinovirus* cao nhất. Trong 1 nghiên cứu của bệnh viện nhi đồng của trường đại học Soochow ở tỉnh Giang Tô, Trung Quốc năm 2015 ghi nhận tỷ lệ đồng nhiễm là 34,6% (293 trong số 846) bệnh nhi. Trong số 293 bệnh nhân đồng nhiễm thì đồng nhiễm hai tác nhân là 220 (75,1%) bệnh nhân, ba tác nhân là 60 (20,5%) bệnh nhi và trên bốn tác nhân là 13 (4,4%) bệnh nhi. Bệnh nhân đồng nhiễm có tỷ lệ nhập PICU cao hơn [4].

Đa số là virus và 1 số ít là vi khuẩn tham gia vào quá trình sinh bệnh nhưng nguyên nhân hỗn hợp là thường gặp hơn với tỷ lệ ngày càng được xác định rõ ràng [40]. Trình tự thường xuyên nhất là sự xuất hiện của bội nhiễm vi khuẩn sau nhiễm virus đường hô hấp, với sự gia tăng đáng kể về số lượng và độc lực của vi khuẩn [40]. Diễn hình là bệnh viêm phổi do phế cầu khuẩn sau nhiễm cúm làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở trẻ nhỏ và người già [41]. Đồng nhiễm virus và vi khuẩn đã được chứng minh bởi mức độ nặng của nhiễm trùng hô hấp trên và dưới ở trẻ nhỏ khi đồng nhiễm *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* với virus *parainfluenza*, *Rhinovirus*, và *Bocavirus* [42].

Ở trẻ nhỏ, Đồng nhiễm RSV và phế cầu có thể làm nặng hơn và tăng tỷ lệ nhập viện [43]. Đồng nhiễm vi khuẩn - virus đặc biệt quan trọng trong bệnh xơ nang (CF). Trong những bệnh nhân này, vi rút có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc mở đường cho tổn thương chính và xâm nhập của vi khuẩn. Sau đó vi-rút có thể đóng vai trò là tác nhân gây ra “đợt cấp CF” [44]. Virus thúc đẩy sự phát triển của vi khuẩn bằng cách làm suy giảm thanh thải chất nhầy, virus có thể ảnh hưởng trực tiếp đến sự xâm nhập của vi khuẩn thông qua nhiều cơ chế.

V. KẾT LUẬN

Cây NTA dương tính 51,2%. *H.influenzae* cao nhất (55,8%); Kế đến là *S.pneumoniae* (34,9%); đồng nhiễm 2 vi khuẩn (*H.influenzae* và *S. pneumoniae*) chiếm 7%. Trẻ từ 2 tháng đến 59 tháng đều có thể nhiễm 2 loại vi khuẩn này.

Độ nhạy cảm kháng sinh: *H.influenzae* nhạy 95,8% với Ceftriaxone, 66,7% với Macrolid và 50% với Amoxcillin-clavulanate. *S.pneumoniae*

nhạy 100% với Ceftriaxone và Vancomycin, 86,7% với Penicillin, nhạy với Macrolid chỉ 6,7%. *S. aureus* hoàn toàn kháng Oxacillin, nhạy 100% với Vancomycin, Rifampicin và Trimethoprim/ Sulfamethoxazole. *Corynebacterium non-diphtheria* nhạy 100% với Penicillin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Rifampicin, Vancomycin. Kháng Oxacillin, Clindamycin và

Trimethoprim/ Sulfamethoxazole.

PCR phát mũi hầu tìm virus dương tính 47,6%. RSV cao nhất 45%, kế đến là *Rhinovirus* với 30%, *Cúm A* 22,5%, thấp nhất là *Adenovirus* (17,5%). Trẻ từ 2 tháng đến 59 tháng đều có thể nhiễm 4 loại virus này. 15% đồng nhiễm 2 loại virus. 22,6% đồng nhiễm vi khuẩn và virus.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Khan MR, Begum S. Isolated gallbladder injury from blunt abdominal trauma: A rare co-incidence. J Pak Med Assoc. 2020. 70 (Suppl 1): S95-S98.
2. WHO. Fact sheet on Pneumonia 2016.
3. Igor Rudan aCB-P, b Zrinka Biloglav,c Kim Mulholland & Harry Campbelle. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. Bulletin of the World Health Organization 2008. 86: 408-416.
4. Jiang W, Wu M, Zhou J, Wang Y, Hao C, Ji W, et al. Etiologic spectrum and occurrence of coinfections in children hospitalized with community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis. 2017. 17: 787.
5. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. N Engl J Med. 2015. 372: 835-45.
6. le Roux DM, Myer L, Nicol MP, Zar HJ. Incidence and severity of childhood pneumonia in the first year of life in a South African birth cohort: the Drakenstein Child Health Study. Lancet Glob Health. 2015. 3: e95-e103.
7. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax. 2011. 66 Suppl 2: ii1-23.
8. Paulo J.C Marostica RTS. Community-acquired bacterial pneumonia. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 2012. 8th edition: pp.461-72.
9. Tessa Wardlaw EWJaMH. Pneumonia – The forgotten killer of children. The United Nations Children's Fund (UNICEF)/World Health Organization (WHO). . 2006.
10. WHO. Hospital care for children - Guidelines for the management of common childhood illnesses. 2005. Second edition, pp. 80-91.
11. Văn PH. Đàm, dịch hút đàm trên khí quản qua mũi, dịch hút rửa khí quản qua nội soi và cây đàm, bệnh phẩm chứa đàm Kỹ thuật xét nghiệm vi sinh lâm sàng 2006: tr. 67-78.
12. Gereige RS , Laufer PM. Pneumonia. Pediatr Rev. 2013. 34: 438-56; quiz 455-6.
13. Ngân QN. 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 từ tháng 1/2013 đến tháng 5/2013. Luận văn Thạc sĩ Y học. Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. 2013.
14. Giang CPH. Đặc điểm lâm sàng, vi sinh và điều trị của trẻ em viêm phổi nặng cần thở oxy tại bệnh viện Nhi Đồng 2. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ Nội trú, Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh. 2014.
15. Mooris G, Howie S, Ideh R, et al. Pneumococcus and non-typeable Haemophilus influenzae in severe childhood pneumoniae in the Gambia, West Africa: implications for vaccine policy. International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. 2010. in 7th.
16. Nguyen TK, Tran TH, Roberts CL, Graham SM, Marais BJ. Child pneumonia - focus on the Western Pacific Region. Paediatr Respir Rev. 2017. 21: 102-110.
17. Gentile A, Bardach A, Ciapponi A, Garcia-Marti S, Aruj P, Glujovsky D, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2012. 16: e5-15.
18. Ji W, Chen ZR, Zhou WF, Sun HM, Li BQ, Cai LH, et al. [Etiology of acute respiratory tract

- infection in hospitalized children in Suzhou from 2005 to 2011]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2013. 47: 497-503.
19. Nhan TX, Parienti JJ, Badiou G, Leclercq R, Cattoir V. Microbiological investigation and clinical significance of *Corynebacterium* spp. in respiratory specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012. 74: 236-41.
20. Díez-Aguilar M, Ruiz-Garbajosa P, Fernández-Olmos A, Guisado P, Del Campo R, Quereda C, et al. Non-diphtheriae *Corynebacterium* species: an emerging respiratory pathogen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013. 32: 769-72.
21. Loan TTT. Tác nhân vi khuẩn gây viêm phổi cộng đồng và sự nhạy cảm kháng sinh. *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2012. 16: tr. 1-10.
22. Hoa NQ, Trung NV, Larsson M, Eriksson B, Phuc HD, Chuc NT, et al. Decreased *Streptococcus pneumoniae* susceptibility to oral antibiotics among children in rural Vietnam: a community study. *BMC Infect Dis*. 2010. 10: 85.
23. Tapiainen T, Aittoniemi J, Immonen J, Jylkkä H, Meinander T, Nuolivirta K, et al. Finnish guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia and pertussis in children. *Acta Paediatr*. 2016. 105: 39-43.
24. Simon L H, Parikh K, Williams D.J, et al Management of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. *Curent Treatment Options in Pediatrics*. 2015. 1 (1): pp. 59-75.
25. Funke G, von Graevenitz A, Clarridge JE, 3rd, Bernard KA. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 1997. 10: 125-59.
26. Soriano F, Zapardiel J, Nieto E. Antimicrobial susceptibilities of *Corynebacterium* species and other non-spore-forming gram-positive bacilli to 18 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995. 39: 208-14.
27. Babay HA. Pleural effusion due to *Corynebacterium propinquum* in a patient with squamous cell carcinoma. *Ann Saudi Med*. 2001. 21: 337-9.
28. Skevaki CL PN, Tsakris A. microbiologic diagnosis of the respiratory illness: practical applications. *Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 2012. 8th edition: pp.399-410.
29. Pavia AT. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia?: What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am*. 2013. 27: 157-75.
30. García-García M. L. CC, Pozo F., et al. Spectrum of respiratory viruses in children with community-acquired pneumonia. *The Pediatric infectious disease journal*. 2012. 31: pp. 808-813.
31. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010. 375: 1545-55.
32. Nathan AM, Rani F, Lee RJ, Zaki R, Westerhout C, Sam IC, et al. Clinical risk factors for life-threatening lower respiratory tract infections in children: a retrospective study in an urban city in Malaysia. *PLoS One*. 2014. 9: e111162.
33. Lamarao LM, Ramos FL, Mello WA, Santos MC, Barbagelata LS, Justino MC, et al. Prevalence and clinical features of respiratory syncytial virus in children hospitalized for community-acquired pneumonia in northern Brazil. *BMC Infect Dis*. 2012. 12: 119.
34. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011. 377: 1264-75.
35. Brooks W. A. GD, Rahman M., et al. Influenza is a major contributor to childhood pneumonia in a tropical developing country. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010. 29: pp. 216-221.
36. Wang D, Chen L, Ding Y, Zhang J, Hua J, Geng Q, et al. Viral etiology of medically attended influenza-like illnesses in children less than five years old in Suzhou, China, 2011-2014. *J Med Virol*. 2016. 88: 1334-40.
37. Chidlow GR, Laing IA, Harnett GB, Greenhill AR, Phuanukoonnon S, Siba PM, et al. Respiratory viral pathogens associated with lower respiratory tract disease among young children in the highlands of Papua New Guinea. *J Clin Virol*. 2012. 54: 235-9.
38. Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, Tagliabue C, Borzani I, et al. Impact of viral

- infections in children with community-acquired pneumonia: results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013. 7: 18-26.
39. Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Chiba N, Murayama SY, Takayanagi R, et al. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother*. 2008. 14: 424-32.
40. Brealey JC, Sly PD, Young PR, Chappell KJ. Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood. *FEMS Microbiol Lett*. 2015. 362.
41. Martín-Loeches I, Sanchez-Corral A, Diaz E, Granada RM, Zaragoza R, Villavicencio C, et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest*. 2011. 139: 555-562.
42. Yu D, Wei L, Zhengxiu L, Jian L, Lijia W, Wei L, et al. Impact of bacterial colonization on the severity, and accompanying airway inflammation, of virus-induced wheezing in children. *Clin Microbiol Infect*. 2010. 16: 1399-404.
43. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB, Edwards KM, et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *Am J Med*. 2005. 118: 285-91.
44. Kiedrowski MR, Bomberger JM. Viral-Bacterial Co-infections in the Cystic Fibrosis Respiratory Tract. *Front Immunol*. 2018. 9: 3067.