

ĐỒNG NHIỄM VI KHUẨN GÂY VIÊM PHỔI NẶNG MẮC PHẢI TẠI CỘNG ĐỒNG Ở TRẺ EM

Trần Quang Khải^{1,2,✉}, Nguyễn Thị Diệu Thúy², Trần Đỗ Hùng¹,
Phạm Hùng Văn³

¹Trường Đại học Y Dược Cần Thơ,

²Trường Đại học Y Hà Nội,

³Viện Nghiên cứu Gen và Miễn dịch Quốc tế

Viêm phổi là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi. Từ trước đến nay, vi rút là nguyên nhân phổ biến nhất gây viêm phổi mắc phải tại cộng đồng ở trẻ em. Đồng nhiễm vi khuẩn là vấn đề được quan tâm nhiều vì tác động của nó đến định hướng điều trị cho các nhà lâm sàng. Real-time PCR (RT - PCR) là một xét nghiệm hiện đại giúp phát hiện nhiều tác nhân mới, đặc biệt đồng nhiễm vi khuẩn. Chúng tôi sử dụng kỹ thuật RT - PCR nhằm xác định nguyên nhân gây viêm phổi nặng. Qua phân tích 95 trẻ ghi nhận tỷ lệ PCR dương tính là 90,5%. Đồng nhiễm vi rút - vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao nhất (43,1%), kế đến đồng nhiễm vi khuẩn - vi khuẩn (33,7%), đơn nhiễm vi rút 7,4%, đơn nhiễm vi khuẩn 6,3%, còn lại 9,5% không phân lập được. Trong nhóm đồng nhiễm, có sự tham gia của năm loài vi khuẩn sau theo thứ tự giảm dần *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *MRSA*, *Moraxella catarrhalis* và *Mycoplasma pneumoniae*. Do đó, lựa chọn kháng sinh trong điều trị viêm phổi nặng nên tập trung vào các vi khuẩn này.

Từ khóa: đồng nhiễm, vi khuẩn, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi. Năm 2015, có khoảng 700.000 trẻ em dưới 5 tuổi tử vong vì viêm phổi trên toàn thế giới.¹ Căn nguyên vi sinh gây viêm phổi ở trẻ em, đặc biệt viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng có thể do vi rút, vi khuẩn, ký sinh trùng, nấm...² Khả năng mắc các tác nhân sẽ khác nhau tùy thuộc từng khu vực địa lý, từng thời kỳ, lứa tuổi, cơ địa bệnh nhân cũng như các xét nghiệm được dùng để chẩn đoán có độ nhạy, độ đặc hiệu khác nhau.³

Theo các dữ liệu từ trước đến nay, vi rút là nguyên nhân phổ biến nhất gây viêm phổi mắc phải tại cộng đồng ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi, chiếm

> 80% căn nguyên viêm phổi ở trẻ em dưới 2 tuổi và khoảng 50% các trường hợp viêm phổi ở trẻ < 5 tuổi.⁴ Tuy nhiên, với việc sử dụng kỹ thuật hiện đại khuếch đại gen RT - PCR (Real-time Polymerase Chain Reaction) trong chẩn đoán vi sinh đã giúp phát hiện nhiều tác nhân mới, đặc biệt đồng nhiễm vi khuẩn.^{5,6} Điều này ảnh hưởng rất lớn đến quyết định sử dụng và chọn lựa kháng sinh trong điều trị của các thầy thuốc. Trên thực hành lâm sàng, viêm phổi nặng là một trong các nguyên nhân chính làm tăng nguy cơ tử vong cho trẻ em. Tuy nhiên không phải trường hợp nào cũng xác định được nguyên nhân gây bệnh và thời gian xác định nguyên nhân gây bệnh bằng phương pháp nuôi cấy thông thường mất khá nhiều thời gian, ảnh hưởng đến tiến trình điều trị. Chính vì lẽ đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn, các tác nhân vi sinh được phát hiện qua kỹ thuật RT - PCR.

Tác giả liên hệ: Trần Quang Khải,

Trường Đại học Y dược Cần Thơ

Email: tqkhai@ctump.edu.vn

Ngày nhận: 13/09/2020

Ngày được chấp nhận: 06/01/2021

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

95 trẻ điều trị nội trú tại khoa Nội Hô Hấp, Nội Tổng Hợp, Cấp Cứu, Hồi Sức Tích Cực - Chống Độc Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ từ tháng 03/2020 đến tháng 08/2020.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tuổi: 2 tháng - 15 tuổi.

Được chẩn đoán viêm phổi nặng trên lâm sàng.

- Chẩn đoán viêm phổi theo tiêu chuẩn Bộ Y tế Việt Nam⁷: ho, sốt kèm ít nhất một trong các dấu hiệu:

+ Thở nhanh theo tuổi:

2 - < 12 tháng: ≥ 50 lần/phút

12 tháng - 5 tuổi: ≥ 40 lần/phút

> 5 tuổi: ≥ 30 lần/phút

+ Rút lõm ngực.

+ Phổi có ran.

- Chẩn đoán mức độ nặng theo tiêu chuẩn Bộ Y tế Việt Nam và Hiệp hội lồng ngực Anh⁸, có ít nhất một trong các dấu hiệu:

+ Sốt $> 38,5^{\circ}\text{C}$

+ Nhịp thở > 70 lần/phút (nhũ nhi), > 50 lần/phút (trẻ lớn)

+ Co lõm ngực, co kéo cơ liên sườn trung bình/nặng (< 12 tháng)

+ Thở rên

+ Ngưng thở

+ Thở nông nhiều

+ Tím tái

+ Tri giác thay đổi

+ Không ăn (nhũ nhi) hoặc mất nước (trẻ lớn)

+ Thời gian phục hồi màu da ≥ 2 giây

+ Độ bão hòa oxy trong máu ngoại vi $\text{SpO}_2 < 90\%$

X quang phổi: có hình ảnh viêm phổi trên phim X quang là đám mờ ở nhu mô phổi ranh giới không rõ một bên hoặc hai bên phổi.

Trẻ vừa nhập viện trong vòng 48 giờ đầu tiên.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhi từng nằm viện trong vòng 14 ngày trước khi có biểu hiện triệu chứng.

Viêm phổi do nguyên nhân hít, sặc, đuối nước.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: lấy thêm 10% hao hụt, chọn $N = 216$

Hiện tại lấy được 95 mẫu.

Trong đó:

N : cỡ mẫu tối thiểu

α : độ tin cậy ($\alpha = 0,05$)

$Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy ($Z = 1,96$)

d : sai số ước lượng ($d = 0,07$)

$$N = \frac{Z^2_{(1-\frac{\alpha}{2})} \cdot P(1-P)}{d^2} \approx 196$$

$P = 0,48$: tỷ lệ viêm phổi nặng/viêm phổi, ước tính theo nghiên cứu của Nguyễn Phước Hưng.⁹

Tất cả những trẻ nhập viện tại một trong bốn khoa nghiên cứu thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được đưa vào nhóm nghiên cứu.

Các bệnh nhân được khám lâm sàng, làm xét nghiệm công thức máu, CRP. Đồng thời tất cả bệnh nhân được tiến hành lấy mẫu bệnh phẩm dịch tỵ hầu cải tiến - dịch khí quản qua ngã mũi NTA (nasotracheal aspiration) bằng một dụng cụ đặc biệt: lọ hút đàm kín Mucus Extractor, hãng sản xuất Global Medikit Limited, Ấn Độ. Trong vòng 4 giờ, phải gửi mẫu bệnh phẩm dịch tỵ hầu đến Phòng xét nghiệm của Viện nghiên cứu Gen và Miễn dịch Quốc tế, Thành phố Hồ Chí Minh để làm RT - PCR. Đây là phòng xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO 9001:2008. Tại phòng xét nghiệm, mẫu sẽ được đánh giá chất lượng trước khi làm PCR dựa vào đánh giá các tiêu chí qua kết quả soi trên kính hiển vi ở quang trường x100. Mẫu hoàn toàn tin cậy để làm PCR khi có ≥ 25 bạch cầu và ≤ 10 tế bào vảy; mẫu tin cậy vừa khi có ≥ 25 bạch cầu và > 10 tế bào vảy; mẫu hoàn toàn không tin cậy khi < 25 bạch cầu và > 10 tế bào vảy. RT - PCR sẽ được thực hiện bằng bằng máy BIO RAP.CFX96 (Mỹ) để tìm 46 tác nhân vi sinh. Kết quả PCR gọi là dương tính khi

có 1 tác nhân được phát hiện $> 10^5$ bản sao/ml. Trong trường hợp có sự đồng nhiễm, tức có nhiều tác nhân dương tính trên 1 mẫu bệnh phẩm, chúng tôi đánh giá tác nhân chính và tác nhân phối hợp. Tác nhân chính là tác nhân được phát hiện với số bản sao/ml cao nhất.

3. Xử lý số liệu

Xử lý theo phương pháp thống kê y học, nhập số liệu và phân tích bằng phần mềm SPSS 18.0. Tính tần suất và tỷ lệ % cho các

biến số định tính. Tính giá trị trung bình (hoặc trung vị) và độ lệch chuẩn cho các biến số định lượng. So sánh sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ dựa vào test χ^2 . So sánh sự khác biệt 2 giá trị trung bình dựa vào test Student hay còn gọi là test T.

4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này đã được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội số 89/GCN - HĐĐĐNCYSH - ĐHYHN ngày 16/04/2020.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Qua thời gian nghiên cứu từ tháng 03/2020 đến tháng 08/2020, chúng tôi ghi nhận có 95 trường hợp viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng nhập Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ. Độ tuổi trung vị của mẫu nghiên cứu là 18 tháng tuổi, nhỏ nhất 2 tháng, cao nhất là 14 tuổi 8 tháng. Lứa tuổi tập trung chủ yếu dưới 2 tuổi (57,9%), kể đến từ 2 - 5 tuổi (32,6%), ít gặp ở trẻ trên 5 tuổi (9,5%). Bé trai mắc viêm phổi nặng nhiều hơn bé gái với tỷ lệ lần lượt 70,5% và 29,5%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($\chi^2 = 22,015$, $p < 0,001$).

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu

	Đặc điểm	Tần suất (N = 95)	Tỷ lệ (%)	χ^2 , p
Tuổi	< 2 tuổi	55	57,9	$\chi^2 = 33,432$ $p < 0,001$
	2 - 5 tuổi	31	32,6	
	> 5 tuổi	9	9,5	
Giới tính	Nam	67	70,5	$\chi^2 = 16,011$ $p < 0,001$
	Nữ	28	29,5	

Sốt và ho là triệu chứng chiếm tỷ lệ tuyệt đối 100%. Đa số trẻ có triệu chứng thở nhanh (89,5%), phổi có ran ẩm/nổ (86,3%), khò khè (55,8%). Độ bão hòa oxy máu ngoại vi SpO_2 trung bình là 93 ± 3 . Số lượng bạch cầu trung bình là $14,87 \pm 6,21$ G/l. Bạch cầu tăng $> 15.000/mm^3$ chiếm 50,5%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, ($\chi^2 = 0,011$, $p = 0,918$). 60,0% có CRP tăng > 10 mg/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, ($\chi^2 = 13,168$, $p = 0,04$).

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

	Triệu chứng	Tần suất (N = 95)	Tỷ lệ (%)	χ^2 , p
Lâm sàng	Sốt	95	100	
	Ho	95	100	

	Triệu chứng	Tần suất (N = 95)	Tỷ lệ (%)	χ^2 , p
	Nôn ói	11	11,6	
	Tiêu chảy	9	9,5	
	Đau ngực	4	4,2	
	Đau bụng	1	1,1	
	Thở nhanh	85	89,5	
	Rút lõm ngực	51	53,7	
	Co kéo cơ hô hấp phụ	30	31,6	
	Ran ẩm/nổ	82	86,3	
	Ran rít/ngáy	53	55,8	
	SpO ₂ ≤ 96%	77	81,0	
Bạch cầu	≤ 15.000/ mm ³	47	49,5	$\chi^2 = 0,011$ p = 0,918
	> 15.000/ mm ³	48	50,5	
CRP	≤ 10 mg/l	38	40,0	$\chi^2 = 13,168$ p = 0,04
	> 10 - 20 mg/l	14	14,7	
	> 20 - 40 mg/l	20	21,1	
	> 40 mg/l	23	24,2	

2. Tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn, các tác nhân vi sinh được phát hiện

Tất cả 95 mẫu dịch tỵ hầu được lấy đều đạt chuẩn. Kết quả tỷ lệ PCR dương tính 86/95 trường hợp (chiếm 90,5%). Trong đó đồng nhiễm chiếm 76,8% (73/95); đơn nhiễm chiếm 13,7% (13/95) và 9,5% (9/95) còn lại không phân lập được. Đồng nhiễm vi rút - vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao nhất (43,1%), kể đến đồng nhiễm vi khuẩn - vi khuẩn (33,7%), đơn nhiễm vi rút chiếm 7,4%, đơn nhiễm vi khuẩn chiếm 6,3%.

Bảng 3. Tần suất nhóm nguyên nhân gây viêm phổi nặng qua RT - PCR

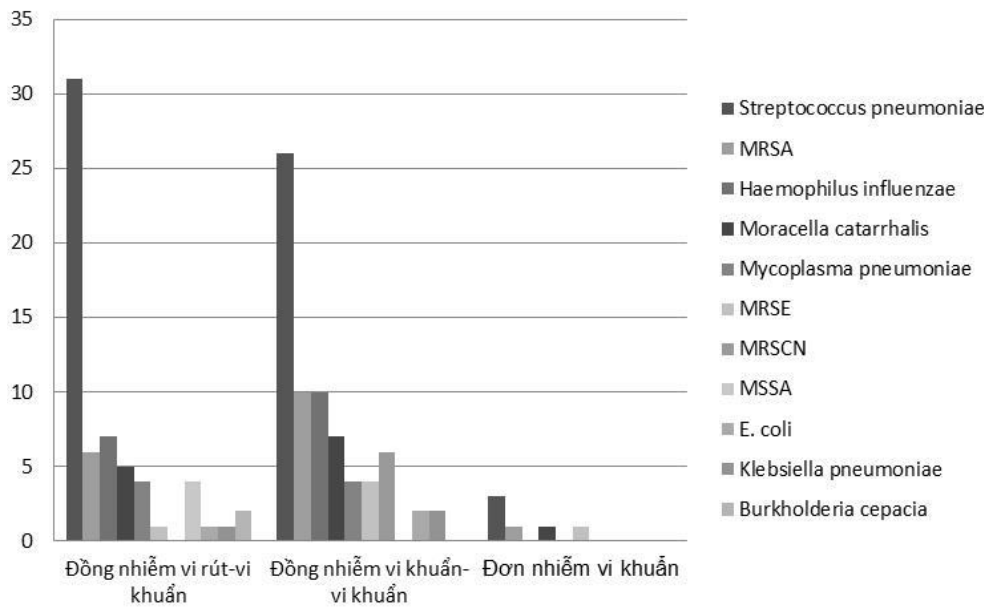
	Kết quả PCR	Tần suất (N = 95)	Tỷ lệ %	Tỷ lệ cộng dồn %
Dương tính	Đồng nhiễm vi rút - vi khuẩn	41	43,1	43,1
	Đồng nhiễm vi khuẩn - vi khuẩn	32	33,7	76,8
	Đơn nhiễm vi khuẩn	6	6,3	83,1
	Đơn nhiễm vi rút	7	7,4	90,5
Âm tính		9	9,5	100

Như vậy, qua phân tích 95 mẫu dịch ty hầu cho mỗi tác nhân, chúng tôi ghi nhận như sau: *Streptococcus pneumoniae* chiếm tỷ lệ dương tính nhiều nhất 63,2%, kế đến Rhinovirus (26,3%), tụ cầu kháng methicillin MRSA (Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) và *Haemophilus influenzae* (không phải type b) cùng chiếm 17,9%, *Moraxella catarrhalis* (13,7%), Adenovirus (10,5%), Bocavirus (9,5%), RSV và *Mycoplasma pneumoniae* cùng chiếm 8,4%, ít nhất là cúm C và á cúm 2 (đều 1,1%).

Bảng 4. Tổng hợp các tác nhân phát hiện qua RT - PCR

Tác nhân	Lượt phân lập dương tính				Tổng
	Tác nhân chính (N)	Tác nhân phối hợp (N)	Dương tính N (%)	Âm tính N (%)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	38	22	60 (63,2%)	35 (36,8%)	95
MRSA	8	9	17 (17,9%)	78 (82,1%)	95
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	11	17 (17,9%)	78 (82,1%)	95
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	12	13 (13,7%)	82 (86,3%)	95
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	8	0	8 (8,4%)	87 (91,6%)	95
MRSE	2	4	6 (6,3%)	89 (93,7%)	95
MRSCN	0	6	6 (6,3%)	89 (93,7%)	95
MSSA	0	4	4 (4,2%)	91 (95,8%)	95
<i>Coli</i>	0	3	3 (3,2%)	92 (96,8%)	95
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	3	3 (3,2%)	92 (96,8%)	95
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	2	2 (2,1%)	93 (97,7%)	95
Rhinovirus	10	15	25 (26,3%)	70 (73,7%)	95
Adenovirus	5	5	10 (10,5%)	85 (89,5%)	95
Bocavirus	3	6	9 (9,5%)	86 (90,5%)	95
RSV	3	5	8 (8,4%)	87 (91,6%)	95
Parainfluenzavirus 2	1	0	1 (1,1%)	94 (98,9%)	95
Influenzavirus C	0	1	1 (1,1%)	94 (98,9%)	95
Tổng	(N = 86)				

Trong cả 2 nhóm đồng nhiễm vi rút - vi khuẩn và vi khuẩn - vi khuẩn, có sự tham gia của năm loài vi khuẩn sau theo thứ tự giảm dần *Streptococcus pneumoniae* (31 lượt đồng nhiễm vi rút - vi khuẩn và 26 lượt đồng nhiễm vi khuẩn - vi khuẩn), *Haemophilus influenzae* (7 lượt đồng nhiễm vi rút - vi khuẩn và 10 lượt đồng nhiễm vi khuẩn - vi khuẩn), MRSA (6 lượt đồng nhiễm vi rút - vi khuẩn và 10 lượt đồng nhiễm vi khuẩn - vi khuẩn), *Moraxella catarrhalis* (5 lượt đồng nhiễm vi rút - vi khuẩn và 7 lượt đồng nhiễm vi khuẩn - vi khuẩn) và *Mycoplasma pneumoniae* (4 lượt ở cả đồng nhiễm vi rút - vi khuẩn và vi khuẩn - vi khuẩn).



Biểu đồ 1. Tổng hợp các tác nhân vi khuẩn tham gia đồng nhiễm, đơn nhiễm

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu chúng tôi, viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng thường gặp ở trẻ dưới 2 tuổi (57,9%) kể đến từ 2 - 5 tuổi (32,6%), ít gặp ở trẻ > 5 tuổi (9,5%). Kết quả này phù hợp với y văn và nhiều nghiên cứu khi ghi nhận trẻ dưới 5 tuổi dễ mắc viêm phổi hơn trẻ lớn, và dễ trở nặng hơn.² Các nghiên cứu trước đây thường xác định mức tuổi dưới 12 tháng có tỷ lệ viêm phổi nặng cao và lý giải do trẻ dưới 12 tháng tuổi có tình trạng suy giảm miễn dịch thụ động từ mẹ truyền sang con. Tuy nhiên, nghiên cứu chúng tôi lại nhận thấy lứa tuổi dễ mắc viêm phổi nặng ở ngưỡng cao hơn là 2 tuổi. Do đó, theo chúng tôi cần lưu ý thêm nhóm đối tượng từ 1 - 2 tuổi khi tiếp cận viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng. Và cũng qua nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận bé trai mắc viêm phổi nặng nhiều hơn với tỷ lệ 70,5%. Kết quả này cao hơn một số nghiên cứu khác như Williams DJ và cộng sự¹⁰ với tỷ lệ là 59%, Jain S và cộng sự¹¹ là 55,0%. Kết quả của Jain S nghiên cứu trên đối tượng viêm phổi chung (cả nặng và không

nặng), còn nghiên cứu chúng tôi và Williams DJ trên đối tượng viêm phổi nặng nên kết quả có phần cao hơn; nhưng nhìn chung, bé trai có khuynh hướng dễ mắc bệnh và nặng hơn bé gái.

Các triệu chứng cơ năng và thực thể của viêm phổi có thể rất kín đáo, không đặc hiệu. Theo một số nghiên cứu gần đây cho thấy không một đặc điểm lâm sàng nào đủ để chẩn đoán xác định viêm phổi. Một phân tích tổng hợp vừa được đăng trên tạp chí BMJ Global Health năm 2020 của Ress CA và cộng sự lại một lần nữa ghi nhận không có dấu hiệu cơ năng hoặc triệu chứng thực thể đơn lẻ nào liên quan chặt chẽ đến viêm phổi ở trẻ em. Độ đặc hiệu sẽ được cải thiện khi các yếu tố lâm sàng riêng lẻ như thở nhanh, sốt và giảm oxy máu được kết hợp.¹² Nghiên cứu chúng tôi lấy X quang phổi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán viêm phổi và đưa vào nghiên cứu. Chúng tôi ghi nhận thở nhanh, phổi có ran ẩm/nở và độ bão hòa oxy máu ngoại vi $SpO_2 \leq 96\%$ chiếm tỷ

lệ cao lần lượt là 89,5%, 86,3% và 81,0%. Giá trị của giảm SpO₂ ngày càng được quan tâm trong chẩn đoán viêm phổi. Theo Shah SN và cộng sự, sự hiện diện của giảm oxy máu (SpO₂ ≤ 96%; có độ nhạy 64%, độ đặc hiệu 77%) và tăng công thở (thở rên, phập phồng cánh mũi và co lõm ngực) là các dấu hiệu liên quan nhất đến viêm phổi.¹³

Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt giữa bạch cầu tăng > 15.000/mm³ và ≤ 15.000/mm³ ở trẻ viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng. Điều đó chứng tỏ không thể dựa vào bạch cầu tăng để đánh giá mức độ nặng của bệnh. Kết quả này cũng thống nhất với nhận định của nhiều nghiên cứu khi cho rằng tăng bạch cầu đơn thuần là một yếu tố dự báo kém về căn nguyên cũng như mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm phổi.¹⁰ Esposito S và cộng sự nhấn mạnh rằng số lượng bạch cầu có giá trị tiên đoán dương thấp nhất so với procalcitonin và CRP.¹⁴ Một dấu ấn chỉ điểm sinh học khác của phản ứng viêm là CRP. Trong nhiều nghiên cứu, đây được xem là chất phản ứng giai đoạn cấp tính có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh trong nhiễm trùng do vi khuẩn ở trẻ em.¹¹ Tuy nhiên, các nghiên cứu đã không chỉ ra mối liên quan đáng kể giữa CRP và mức độ nghiêm trọng của viêm phổi mắc phải tại cộng đồng. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có đến 60% trẻ mắc viêm phổi nặng có CRP tăng > 10 mg/L, (p = 0,04). Điều này có thể lý giải có thể do nghiên cứu chúng tôi có tỷ lệ nhiễm vi khuẩn khá cao, sẽ được trình bày ở phần tác nhân vi sinh.

Các phân tích tổng hợp gần đây về dữ liệu căn nguyên cho thấy các tác nhân gây bệnh đang thay đổi. Viêm phổi là do sự tương tác đồng thời của nhiều vi sinh vật. Đặc biệt, bệnh nặng thường do nhiều tác nhân gây ra.¹⁵ Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đồng nhiễm chiếm 76,8% các trường hợp; đồng nhiễm vi rút

- vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao nhất (43,1%), kể đến đồng nhiễm vi khuẩn - vi khuẩn (33,7%), đơn nhiễm vi rút chiếm 7,4%, đơn nhiễm vi khuẩn chiếm 6,3%, còn lại không phân lập được chiếm 9,5%. Rõ ràng, việc sử dụng công cụ chẩn đoán vi sinh hiện đại RT - PCR đã tăng khả năng phát hiện tác nhân lên rất cao (90,5%). Nếu so sánh với kết quả nuôi cấy truyền thống thì PCR có độ nhạy cao hơn nhiều, trên 90%. Đồng thời, công cụ hiện đại đa môi RT - PCR còn giúp phát hiện đồng thời nhiều tác nhân vi sinh trên cùng một đối tượng mắc bệnh mà không cần thêm thời gian hoặc lấy thêm mẫu. Kết quả của xét nghiệm RT - PCR nhanh chóng và thường có sẵn trong vòng 1 đến 6 giờ.

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự có mặt của vi khuẩn trong các trường hợp viêm phổi nặng là rất cao. Nếu tính chung các trường hợp có nhiễm vi khuẩn (cả đồng nhiễm và đơn nhiễm) thì tỷ lệ nhiễm vi khuẩn là 79/95, chiếm 83,1%, còn lại nhóm không có sự tham gia vi khuẩn là 16,8% (gồm 7 trường hợp đơn nhiễm vi rút và 9 không phát hiện vi sinh vật). Theo Nathan AM và cộng sự, vi khuẩn vẫn là nguyên nhân quan trọng gây bệnh viêm phổi rất nặng ở các nước đang phát triển, đặc biệt giới nam và sự xuất hiện của phổi ran nổ có liên quan đáng kể với căn nguyên vi khuẩn.¹⁶ Nolan VG và cộng sự cũng đưa ra kết luận tương tự khi thấy trẻ nhiễm vi khuẩn điển hình (đơn nhiễm hoặc đồng nhiễm vi rút) có kết quả xấu hơn trẻ nhiễm vi rút đơn thuần.⁶

Qua phân tích, *Streptococcus pneumoniae*, MRSA và *Haemophilus influenzae* (không phải type b) là 3 tác nhân phổ biến nhất trong nhóm vi khuẩn được phát hiện. Từ trước đến nay, *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vẫn luôn là những tác nhân nổi trội gây viêm phổi mắc phải tại cộng đồng ở trẻ em.² Tuy nhiên, trong những năm gần đây, việc tăng cường sử dụng vắc xin liên

hợp phế cầu khuẩn và thuốc chủng ngừa Hib ở nhiều nước trên thế giới đã thay đổi nguyên nhân gây bệnh viêm phổi. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng, tỷ lệ phế cầu và Hib giảm đi đáng kể ở những nước có nền chủng ngừa tốt, thay vào đó, *Staphylococcus aureus* và *Haemophilus influenzae* không phải type b hiện là vi khuẩn gây bệnh phổ biến nhất.¹⁷ Tại Việt Nam, từ năm 2010 vắc xin phòng Hib đã được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng trên toàn quốc; chủng ngừa phế cầu còn là chủng ngừa dịch vụ. Có thể vì lẽ đó đã làm cho kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ *Streptococcus pneumoniae* vẫn còn khá cao, trong khi Hib không được phát hiện. Đặc biệt, qua nghiên cứu, chúng tôi thấy rằng *Staphylococcus aureus* hoàn toàn là tụ cầu kháng methicillin MRSA, một tác nhân đặc biệt được quan tâm trong những năm gần đây vì vấn đề kháng thuốc của nó.

Xét dưới góc độ đồng nhiễm, chúng tôi thấy rằng trong cả 2 nhóm đồng nhiễm vi rút - vi khuẩn và vi khuẩn - vi khuẩn, có sự tham gia của năm loài vi khuẩn sau theo thứ tự giảm dần *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, MRSA, *Moraxella catarrhalis* và *Mycoplasma pneumoniae*. Đặc biệt *Mycoplasma pneumoniae* hoàn toàn xuất hiện đồng nhiễm cùng với tác nhân khác, không thấy xuất hiện đơn nhiễm. Viêm phổi do *Mycoplasma pneumoniae* bắt đầu được chú ý ở nhiều nghiên cứu khi việc điều trị kháng sinh bằng beta lactam ban đầu không hiệu quả. Tỷ lệ phát hiện *Mycoplasma pneumoniae* đồng nhiễm cùng các vi sinh vật khác dao động từ 10 - 40%.¹⁸ Nhiều nghiên cứu còn ghi nhận các chủng *Mycoplasma pneumoniae* đề kháng macrolide MRMP (Macrolide - resistant *Mycoplasma pneumoniae*) xuất hiện ngày càng nhiều và gia tăng một cách đáng báo động, do việc sử dụng rộng rãi kháng sinh.¹⁹

V. KẾT LUẬN

Đồng nhiễm vi khuẩn là nguyên nhân chủ yếu gây viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng ở trẻ em. Cần lưu ý năm tác nhân vi khuẩn thường gặp là *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, MRSA, *Moraxella catarrhalis* và *Mycoplasma pneumoniae* để lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn Ban giám đốc, đồng nghiệp tại Bệnh viện Nhi Đồng Cần Thơ, gia đình bệnh nhi đồng ý tham gia nghiên cứu. Đặc biệt, vô cùng biết ơn Tiến sĩ Phạm Hùng Vân - Viện nghiên cứu Gen và Miễn dịch Quốc tế đã hỗ trợ chuyên môn và tài trợ kinh phí cho nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. McAllister DA, Liu L, Shi T, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *The Lancet Global health*. 2019;7 (1):e47 - e57.
2. Marcelo CS, Paulo JCM, Renato TS. Pneumonia in children. In: Wilmott RW, ed. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 9th ed. Philadelphia: PA: Elsevier; 2018:1597 - 1644.
3. Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community - Acquired Pneumonia. *International journal of molecular sciences*. 2017;18 (2):447. doi: 410. 3390/ijms18020447.
4. Okomo U, Idoko OT, Kampmann B. The burden of viral respiratory infections in young children in low - resource settings. *The Lancet Global health*. 2020;8 (4):e454 - e455.
5. Charlton CL, Babady E, Ginocchio CC, et al. *Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing*

Acute Respiratory Tract Infections. *Clinical microbiology reviews*. 2019;32 (1):e42 - e90.

6. Nolan VG, Arnold SR, Bramley AM, et al. Etiology and Impact of Coinfections in Children Hospitalized With Community - Acquired Pneumonia. *The Journal of infectious diseases*. 2018;218 (2):179 - 188.

7. Bộ Y Tế. Quyết định số 101/QĐ - BYT ban hành Hướng dẫn xử trí viêm phổi cộng đồng ở trẻ em. In: Hà Nội. 2014:1 - 15.

8. Bowen SJ, Thomson AH. British Thoracic Society Paediatric Pneumonia Audit: a review of 3 years of data. *Thorax*. 2013;68 (7):682 - 683.

9. Nguyễn Phước Hưng. Khảo sát nồng độ procalcitonin máu ở trẻ từ 2 tháng đến 15 tuổi bị viêm phổi tại bệnh viện Đa khoa Đồng Tháp. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2016;20 (1):31 - 36.

10. Williams DJ, Zhu Y, Grijalva CG, et al. Predicting Severe Pneumonia Outcomes in Children. *Pediatrics*. 2016;138 (4):e20161019. doi: 20161010. 20161542/peds. 20162016 - 20161019.

11. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community - acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. children. *The New England journal of medicine*. 2015;372 (9):835 - 845.

12. Rees CA, Basnet S, Gentile A, et al. An analysis of clinical predictive values for radiographic pneumonia in children. *BMJ global health*. 2020;5 (8):e2708. doi: 2710. 1136/bmjgh - 2020 - 002708.

13. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *Jama*. 2017;318 (5):462 - 471.

14. Esposito S, Bianchini S, Gambino M, et al. Measurement of lipocalin - 2 and syndecan - 4 levels to differentiate bacterial from viral infection in children with community - acquired pneumonia. *BMC pulmonary medicine*. 2016;16 (1):103.

15. le Roux DM, Zar HJ. Community - acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. *Pediatric radiology*. 2017;47 (11):1392 - 1398.

16. Nathan AM, Teh CSJ, Jabar KA, et al. Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study. *PloS one*. 2020;15 (2):e0228056. doi: 0228010. 0221371/journal.pone. 0228056.

17. Bénet T, Sánchez Picot V, Messaoudi M, et al. Microorganisms Associated With Pneumonia in Children < 5 Years of Age in Developing and Emerging Countries: The GABRIEL Pneumonia Multicenter, Prospective, Case - Control Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;65 (4):604 - 612.

18. Meyer Sauter PM, Krautter S, Ambroggio L, et al. Improved diagnostics help to identify clinical features and biomarkers that predict *Mycoplasma pneumoniae* community - acquired pneumonia in children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;ciz1059. doi: 1010. 1093/cid/ciz1059.

19. Chen YC, Hsu WY, Chang TH. Macrolide - Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Pediatric Community - Acquired Pneumonia. *Emerging infectious diseases*. 2020;26 (7):1382 - 1391.

Summary

CO - INFECTIONS IN CHILDREN WITH SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Pneumonia is one of the leading causes of death in children under 5 years old. Historically, viruses have been the most common cause of community - acquired pneumonia in children. Co - infections in severe pneumonia are of concern by physicians. Real - time PCR is a modern test to detect many pathogens, including co - infections. Therefore, we applied this technique to investigate the causes of severe pneumonia. Through the analysis of 95 samples, there were 90.5% of PCR positive. Virus - bacteria co - infection accounted in highest proportion (43.1%), followed by bacterial - bacterial co - infection (33.7%), virus infection was 7.4% and bacterial causes was 6.3% with 9.5% causes was unknown. In the co - infection group, the following five bacterial species were commonly involved, in descending order including *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, MRSA, *Moraxella catarrhalis* and *Mycoplasma pneumoniae*. As a result, antibiotic treatment should focus on these microbes in cases of severe pneumonia.

Keywords: co - infection, bacteria, community - acquired pneumonia, children.