

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN CÚM A CÓ ĐỒNG NHIỄM VI KHUẨN TẠI TRUNG TÂM QUỐC TẾ, BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Trịnh Thị Hiền, Trần Thanh Tú, Nguyễn Thị Bích Hạnh,
Nguyễn Thị Huyền Sâm, Nguyễn Huy Khánh, Nguyễn Tân Hùng, Đỗ Thị Xuân
Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn trong nhiễm khuẩn hô hấp do cúm A ở trẻ em tại Trung tâm Quốc tế - Bệnh viện Nhi Trung ương.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính do cúm A được xác định bằng test nhanh điều trị tại Trung tâm Quốc tế Bệnh viện Nhi Trung ương và được cấy dịch tỵ hầu (DTH) khi nhập viện từ 01/12/2020 đến 30/11/2022.

Kết quả: Trong số 243 bệnh nhân, tỷ lệ mắc bệnh Nam/Nữ là 1,5/1. Tỷ lệ trẻ dưới 5 tuổi mắc bệnh chiếm 93,4%. Tỷ lệ nhập viện vì viêm phế quản là 42,4%, viêm phổi là 25,1%. Số lượng bạch cầu $>10.000/mm^3$ là 61,3%, nồng độ CRP tăng $>6\text{ mg/l}$ là 60,0%, hình ảnh X-quang dày thành phế quản hay gặp nhất 69,9%. Tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn bằng phương pháp cấy dịch tỵ hầu chiếm 43,2%, trong đó hay gặp là *Haemophilus influenza* (68,6%), *Moraxella catarrhalis* (19,0%), *Streptococcus pneumonia* (11,4%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng giữa 2 nhóm đồng nhiễm và không đồng nhiễm. Tuy nhiên, tỷ lệ cấy dương tính cao hơn ở trẻ có tổn thương nhiều vị trí trên đường hô hấp. Và nhóm cấy DTH dương tính có thời gian nằm viện dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm cấy DTH âm tính.

Kết luận: Nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính do cúm A thường gặp trẻ dưới 5 tuổi. Tình trạng đồng nhiễm vi khuẩn là cao và hay gặp nhất là vi khuẩn *Haemophilus influenza*. Thời gian nằm viện ở nhóm cấy DTH dương tính dài hơn nhóm cấy DTH âm tính.

Từ khóa: Đồng nhiễm vi khuẩn, cúm A, Bệnh viện Nhi Trung ương.

CLINICAL, PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF INFLUENZA A PATIENTS WITH BACTERIAL CO-INFECTION AT THE INTERNATIONAL MEDICAL CENTER – VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Trịnh Thị Hiền, Trần Thanh Tú, Nguyễn Thị Bích Hạnh,
Nguyễn Thị Huyền Sâm, Nguyễn Huy Khánh, Nguyễn Tân Hùng, Đỗ Thị Xuân
Vietnam National Children's Hospital

Objectives: Clinical, paraclinical characteristics and to evaluate co-infection bacteria in pediatric patients with acute respiratory infection cause by influenza A virus at International Medical Center in National Children of Hospital.

Methods: The study describes a series of cases acute respiratory infection with influenza A virus identified by rapid test at International Medical Center in National Children of Hospital and were tested nasopharyngeal fluid culture from 01/12/2020 to 30/11/2022.

Nhận bài: 11-7-2024; Phản biện: 30-7-2024; Chấp nhận: 10-8-2024

Người chịu trách nhiệm: Trịnh Thị Hiền

Email: hientrinhien@gmail.com

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Trung ương

Results: Of the 243 cases, the rate in Male/Female is 1,5/1. The under 5 years old childrens ratio 93,4%. The children with broncholitis is 42,4%, pneumonia is 25,1%. White blood cell count increase above 10.000/mm3 is 61,3%, C-reactive protein (CRP) above 6 mg/l 60,0%. Abnormal images on chest X-ray is bronchial wall thickening 69,9%. The ratio co-infection bacteria by test of nasopharyngeal fluid culture is 43,2%. The common bacterias are *Haemophilus influenza* (68,6%), *Moraxella catarrhalis* (19,0%), *Streptococcus pneumonia* (11,4%). No statistically significant difference in clinical and paraclinical between two culture groups. However, the positive culture rate is higher in children with damage to multiple location in the respiratory tract. And the positive culture group has statistically significant longer hospital stay than the negative culture group.

Conclusions: Acute respiratory infection due to influenza A virus is commonly found the under 5 years old childrens. Clinical finding on respiratory tract include cough, fever, runny nose. The ratio co-infection bacteria is high and most common *Haemophilus influenza*. The positive cluture group is longer hospital stay than the negative culture group.

Keywords: Co-bacterial, influenza A, Vietnam National Children's Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính do cúm A là bệnh thường gặp ở trẻ em, dễ gây dịch lớn. Trong lịch sử đã có nhiều đại dịch cúm xảy ra trên toàn thế giới gây nhiều tử vong. Trung bình mỗi năm có khoảng 400.000 người chết vì nhiễm cúm trên toàn cầu [1]. Nhiều nghiên cứu cho thấy sự đồng nhiễm vi khuẩn trong khi nhiễm cúm làm tăng nguy cơ tử vong và kéo dài thời gian điều trị bệnh [2],[3]. Câu hỏi nghiên cứu đặt ra đồng nhiễm vi khuẩn xảy ra trên trẻ nhiễm cúm A có đặc điểm gì khác biệt và ảnh hưởng của đồng nhiễm như thế nào? Tại Việt Nam, hiện nay còn chưa có nhiều nghiên cứu về đánh giá tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn trong nhiễm khuẩn hô hấp do cúm A. Chính vì vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài này với các mục tiêu:

- (1) Xác định tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn trong nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính do cúm A.
- (2) Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân cúm A có đồng nhiễm vi khuẩn.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính do cúm A theo định nghĩa ca bệnh của Bộ Y tế [4] điều trị tại Trung tâm Quốc tế Bệnh viện Nhi Trung ương và được cấy dịch tỵ hầu khi nhập viện trong thời gian từ 01/12/2020 đến 30/11/2022.

Dịch tỵ hầu được lấy đúng theo quy trình và được thực hiện nuôi cấy tại phòng xét nghiệm

khoa vi sinh, dương tính khi vi khuẩn được xác định là có khả năng gây bệnh với nồng độ > 106 CFU/ml theo phương pháp định lượng.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu

2.3. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức với ước lượng tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn khi nhiễm cúm A là $p = 0,3$ và sai số chênh lệch giữa mong muốn và thực tế $d = 0,06$ thì cỡ mẫu cần thu thập là 225 bệnh nhân.

$$n = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 P(1-P)}{d^2}$$

2.4. Thu thập số liệu

Các hồ sơ đủ tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được chọn và các thông tin sẽ được ghi nhận vào phiếu thu thập dữ liệu nghiên cứu.

2.5. Xử lý số liệu

Số liệu nhập và được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ

Tổng số có 508 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm cúm A nhập viện điều trị tại Trung tâm Quốc tế trong thời gian nghiên cứu, trong đó có 243 bệnh nhân được cấy dịch tỵ hầu khi vào viện theo chỉ định của bác sĩ điều trị. Đây là những bệnh nhân có triệu chứng tổn thương trên đường hô hấp qua hỏi bệnh và thăm khám.

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n(%)
Giới	Nam	146 (60,1)
	Nữ	97 (39,9)
Tuổi	< 24 tháng	118 (48,4)
	2 -5 tuổi	109 (44,9)
	≥ 5 tuổi	16 (6,6)

Nhận xét: Tỷ lệ nam gặp nhiều hơn nữ (1,5/1), tuổi dưới 5 tuổi chiếm 93,4%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Dấu hiệu		n(%)
Số ngày bệnh trước vào viện	≤ 3 ngày	140 (57,6)
	> 3 ngày	103 (42,4)
Sử dụng kháng sinh trước vào viện	Có	112 (46,1)
	Không	131 (53,9)
Chẩn đoán bệnh khi nhập viện (n= 243)	Viêm mũi họng	45 (18,5)
	Viêm tai giữa ứ mủ	20 (8,2)
	Viêm thanh khí phế quản	5 (2,0)
	Viêm phế quản	86 (35,4)
	Viêm tiểu phế quản	9 (3,7)
	Viêm phổi	55 (22,6)
	Viêm phế quản + viêm tai giữa	17 (7,0)
	Viêm phổi + viêm tai giữa	6 (2,5)
<i>Cận lâm sàng</i>		
Bạch cầu (n= 230)	< 4.000/mm ³	5 (2,2)
	4000 - 10.000/mm ³	84 (36,2)
	> 10.000/mm ³	141 (61,3)
CRP (n= 230)	≤ 6 mg/l	92 (40,0)
	> 6 mg/l	138 (60,0)
Tổn thương trên X-quang (n = 209)	Dày thành phế quản	146 (69,9)
	Nốt mờ không đồng nhất	28 (13,4)
	Đồng đặc	1 (0,5)
	Bình thường	34(16,2)

Nhận xét: 57,6 % BN vào viện trong 3 ngày đầu của bệnh, 46,1 % BN đã dùng kháng sinh trước vào viện. BN viêm phế quản nhập viện là 42,4%, viêm phổi là 25,1%.

Số lượng Bạch cầu trong máu ngoại vi trung bình $11.700 \pm 4.720/\text{mm}^3$, thấp nhất $1.390/\text{mm}^3$ và cao nhất $25.860/\text{mm}^3$. Nồng độ CRP > 6 mg/l chiếm 60,0 %. Các tổn thương trên X-quang chủ yếu là dày thành phế quản 69,9 %.

3.3. Đặc điểm vi khuẩn đồng nhiễm

Bảng 3. Tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn

Xét nghiệm		n(%)
PCR 7 vi khuẩn (n = 237)	<i>Haemophilus influenza</i>	120 (50,6)
	<i>Streptococcus pneumonia</i>	49 (20,7)
	<i>Mycoplasma pneumonia</i>	1 (0,4)
	Âm tính	67 (28,3)
Nuôi cấy dịch tỵ hầu (n=243)	Dương tính	105 (43,2)
	Âm tính	138 (56,8)
Tỷ lệ vi khuẩn gây bệnh theo kết quả cấy dịch tỵ hầu (n=105)	<i>Haemophilus influenza</i>	72 (68,6)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	20 (19,0)
	<i>Streptococcus pneumonia</i>	12 (11,4)
	<i>S.aureus</i>	1 (1,0)

Nhận xét: 237 bệnh nhân (97,5%) được làm cả xét nghiệm khuếch đại gen Polymerase Chain Reaction (PCR) tìm đoạn gen của 7 vi khuẩn gây bệnh kèm theo. 71,7% bệnh nhân làm PCR dương tính với vi khuẩn gây bệnh, trong đó vi khuẩn *Haemophilus influenza* cao nhất (50,6%).

Nuôi cấy dịch tỵ hầu cho kết quả dương tính là 43,2%. Tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn *Haemophilus influenza* chiếm tỷ lệ cao nhất (68,6%).

3.4. So sánh đặc điểm của nhóm cấy dịch tỵ hầu dương tính và âm tính

Bảng 4. So sánh đặc điểm giữa 2 nhóm cấy DTH

Dấu hiệu	Cấy DTH		P
	Âm tính (n = 138)	Dương tính (n = 105)	
Ngày bị bệnh > 3 ngày	55	48	0,36
Sử dụng KS trước vào viện	63	49	0,875
Tuổi ≤ 60 tháng	127	101	0,182
Sốt	133	100	0,658
Ho	136	100	0,126
Chảy mũi	75	58	0,89
Ran phổi	53	42	0,81
BC > 10.000/mm ³	81	60	0,74
CRP > 6 mg/l	76	62	0,23
Tổn thương X-quang (dày thành PQ, nốt mờ)	96	78	0,31
Viêm phế quản/ viêm phổi kèm viêm tai giữa	8	15	0,025
Thời gian nằm viện (ngày)	4,71	5,75	<0,001
Viêm phế quản/ viêm phổi kèm viêm tai giữa	8	15	0,025
Thời gian nằm viện (ngày)	4,71	5,75	<0,001

Nhận xét: Việc dùng kháng sinh trước vào viện không ảnh hưởng đến kết quả nuôi cấy. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của 2 nhóm. Nhóm bệnh

nhân có viêm tai giữa kèm theo có tỷ lệ cấy mọc vi khuẩn cao hơn. Nhóm cấy DTH dương tính có thời gian nằm viện dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm cấy DTH âm tính.

IV. BÀN LUẬN

Nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính do cúm A là bệnh lý hay gặp ở trẻ em đặc biệt là trẻ dưới 5 tuổi. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc bệnh hay gặp ở trẻ dưới 5 tuổi chiếm 93,4%. Đây cũng là nhóm tuổi có sức đề kháng còn kém nên khả năng bị nhiễm cúm A cao hơn các lứa tuổi khác. Do đó các chính sách phòng ngừa và xử trí các trường hợp nhiễm cúm A nên tập trung vào các đối tượng trẻ em dưới 5 tuổi.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân nhập viện vì biến chứng của cúm A chủ yếu là bệnh đường hô hấp dưới bao gồm viêm phế quản (42,4%), viêm phổi (25,1%). Tác giả Vũ Duy Dũng ghi nhận chỉ có 2,7% bệnh nhân có biến chứng trong đó là viêm phổi, viêm thanh khí quản và viêm tai giữa [5]. Tác giả Seema Jain và CS nghiên cứu thấy nhóm bệnh nhân cúm A không phải điều trị tại khoa điều trị tích cực chỉ có 28% bị viêm phổi [6].

Về đặc điểm cận lâm sàng, chúng tôi ghi nhận 61,3% bệnh nhân có số lượng bạch cầu $> 10.000/mm^3$. Không có sự khác biệt giữa tình trạng tăng bạch cầu ở nhóm cấy DTH dương tính và âm tính. Trong y văn, bạch cầu trung tính thường bình thường hoặc tăng nhẹ [7]. Nồng độ CRP trong máu $> 6 \text{ mg/l}$ chiếm 60,0 %. Nhiều nghiên cứu cũng ghi nhận CRP trong nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính do cúm không thay đổi đặc biệt và không có giá trị phân biệt viêm phổi do virus hay vi khuẩn [5].

Hình ảnh tổn thương phổi trên X-quang hay gặp là dày thành phế quản 69,9%. Hình ảnh tổn thương thâm nhiễm phế quản hay gặp trên X-quang tim phổi ở bệnh nhân cúm như y văn mô tả [7]. Các tổn thương trên X-quang trong nghiên cứu của tác giả Vũ Duy Dũng cũng ghi nhận tổn thương thâm nhiễm quanh phế quản nhiều nhất 40,3 %, hình ảnh viêm phế quản phổi chiếm 8,3% [5].

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng vai trò của sự đồng nhiễm vi khuẩn trong khi nhiễm cúm A

là đa yếu tố [1],[2]. Virus tác động trực tiếp lên phổi làm tổn thương tế bào biểu mô, tăng bộc lộ các thụ thể bám dính cho vi khuẩn nhân lên. Ngoài ra virus còn làm suy yếu hệ thống miễn dịch của vật chủ tạo điều kiện cho vi khuẩn phát triển [1],[2],[3]. Việc phát hiện vi khuẩn gây bệnh bằng phương pháp khuếch đại gen PCR cho kết quả nhanh hơn, thường là kết quả có trong ngày hoặc sau 1 ngày. Trong khi việc nuôi cấy vi khuẩn thì thường phải sau 2-3 ngày. Tuy nhiên cấy vi khuẩn cho bằng chứng xác đáng là vi khuẩn đang sống tồn tại trong cơ thể, còn PCR tìm đoạn gen chỉ ghi nhận là có vi khuẩn hay không. Chính vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ dương tính vi khuẩn theo phương pháp PCR là cao hơn kỹ thuật nuôi cấy (71,7% so với 43,2%). 2 phương pháp này đều cho kết quả đồng nhiễm vi khuẩn *Haemophilus influenza* là gặp nhiều nhất. Trong 120 bệnh nhân PCR dương tính với *Haemophilus influenza* thì có 72 bệnh nhân cấy mọc vi khuẩn *Haemophilus influenza*. Nghiên cứu có 49 bệnh nhân PCR dương tính với *Streptococcus pneumonia* và trong đó cấy mọc vi khuẩn *Streptococcus pneumonia* là 12 bệnh nhân. Ngoài ra, tỷ lệ đồng nhiễm với vi khuẩn *Moraxella catarrhalis* là 20 bệnh nhân (19,0%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng ở 2 nhóm cấy DTH. Tuy nhiên, tỷ lệ cấy dương tính cao hơn ở nhóm trẻ có tổn thương nhiều vị trí trên đường hô hấp. Và nhóm cấy DTH dương tính có thời gian nằm viện dài hơn so với nhóm cấy DTH âm tính (4,71 so với 5,75 ngày).

Tác giả Jaelle và tác giả David cũng thấy sự đồng nhiễm vi khuẩn *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus Influenza*, *Moraxella catarrhalis* hay gặp trong nhiễm virus ở trẻ em [8],[9]. Nghiên cứu của tác giả Rice trên hơn 600 bệnh nhân người lớn nhiễm cúm A nhập viện có tỷ lệ đồng nhiễm là 30,3% [10]. Trong đó phổ biến nhất là *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pneumonia*. Các bệnh nhân đồng nhiễm vi khuẩn có thời gian nằm viện dài hơn và tỷ lệ tử vong cao hơn [10]. Như vậy, việc xác định được vi khuẩn gây bệnh sẽ giúp cho các bác sĩ lâm sàng có chiến lược điều trị cụ thể và tiên lượng bệnh nhân được tốt hơn.

V. KẾT LUẬN

Nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính do cúm A ở trẻ em điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 01/12/2020 – 30/11/2022 cho thấy tỷ lệ trẻ dưới 5 tuổi gặp nhiều nhất (93,4%). Tỷ lệ bệnh nhân nhập viện vì viêm phế quản là 42,4%, viêm phổi là 25,1%. Tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn bằng phương pháp cấy DTH là 43,2% trong đó hay gặp nhất là vi khuẩn *Haemophilus influenza*. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng giữa 2 nhóm cấy. Thời gian nằm viện ở nhóm cấy DTH dương tính dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm cấy DTH âm tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jia L, Xie J, Zhao J et al.** Mechanisms of Severe Mortality-Associated Bacterial Co-infections Following Influenza Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:388. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00338>
2. **McCullers JA.** The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol* 2014;12(4):252-262. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3231>
3. **Bakaletz LO.** Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Current Opinion in Microbiology* 2017;35:30-35. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2016.11.003>
4. Quyết định 2762/QĐ-BYT hướng dẫn chẩn đoán, điều trị phòng lây nhiễm cúm A H1N1. Accessed February 17, 2024. <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyết-dinh-2762-QĐ-BYT-huong-dan-chan-doan-dieu-tri-phong-lay-nhiem-cum-A-H1N1-92439>.

5. **Vũ Duy Dũng.** Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học lâm sàng, lâm sàng và cận lâm sàng của cúm A/ H1N1 ở trẻ em tại khoa truyền nhiễm bệnh viện Nhi Trung ương năm 2009. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ đa khoa. Trường Đại học Y Hà Nội. 2010.
6. **Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al.** Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361(20):1935-1944. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0906695>
7. **Long SS, Pickering LK, Prober CG.** Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease. Elsevier Health Sciences; 2012:1130 -1138.
8. **Hui DS, Lee N, Chan PKS.** Clinical Management of Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Infection. *Chest* 2010;137(4):916-925. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2344>
9. **Brealey JC, Sly PD, Young PR et al.** Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood. *FEMS Microbiology Letters* 2015;362(10):fnv062. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv062>
10. **Rice TW, Robinson L, Uyeki TM et al.** Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 2012;40(5):1487-1498. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3182416f23>