

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
AM	Tế bào đại thực bào	Alveolarmacrophages
APC	Tế bào trình diện kháng nguyên	Antigen presenting cells
ARDS	Hội chứng suy hô hấp cấp	Acute respiratory distress syndrome
ARI	Nhiễm khuẩn hô hấp cấp	Acute respiratory infection
CD	Cụm biệt hóa	Cluster of differentiation
CRP	Protein C hoạt hóa	C reactive protein
CVID	Suy giảm miễn dịch biến thiên phổ biến	Common variable immunodeficiency
DC	Tế bào tua	Dendritic cell
GERD	Luồng trào ngược dạ dày thực quản	Gastroesophageal reflux disease
HPQ	Hen phế quản	Asthma
IFN		Interferon
Ig	Kháng thể	Immunoglobulin
IL		Interleukin
IRAK 4	Thụ thể Interleukin liên kết kinase 4	Interleukin receptor-associate kinase 4
NK	Tế bào diệt tự nhiên	Natural killer
NO	Khí NO	Nitric Oxide
PCD	Bệnh rối loạn vận động nhung mao đường hô hấp	Primary Ciliary Dyskinesia
PCR	Phản ứng khuếch đại chuỗi ADN	Polymerase chain reaction
RSV	Virus hợp bào hô hấp	Respiratory syncytial virus
SCID	Suy giảm miễn dịch kết hợp nặng kịch	Severe combined immunodeficiency

ĐẶT VẤN ĐỀ**1. Tính cấp thiết của đề tài**

Viêm phổi (VP) là một bệnh phổ biến trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở trẻ dưới 5 tuổi. Hàng năm, có khoảng 156 triệu trường hợp mắc mới, trong đó chủ yếu ở các nước đang phát triển, số lượng bệnh nhi tử vong do viêm phổi là 1,9 triệu trường hợp.

Viêm phổi tái nhiễm là viêm phổi xảy ra trên một cá thể ít nhất 2 lần trong vòng 1 năm hoặc có bất kỳ 3 đợt VP và hình ảnh X quang tim phổi giữa các lần hoàn toàn bình thường. Đây là một bệnh lý phức tạp, biểu hiện lâm sàng đa dạng, phụ thuộc vào các nguyên nhân gây bệnh trực tiếp ở các đợt tái nhiễm cũng như các tổn thương cơ bản của hệ

thống hô hấp và bệnh lý nền của bệnh nhân, tỷ lệ tử vong, biến chứng phụ thuộc vào các nhóm nguyên nhân.

VP tái nhiễm được xác định đến 80% các nguyên nhân bao gồm: VP do hít, suy giảm miễn dịch, tim bẩm sinh, hen phế quản, luồng trào ngược dạ dày thực quản, bất thường hệ hô hấp.

Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, từ năm 2000 đã có một vài nghiên cứu về nguyên nhân VP tái nhiễm bằng phương pháp nội soi phế quản nhằm xác định tình trạng dị dạng đường hô hấp. Tuy nhiên, để đánh giá toàn diện về viêm phổi tái nhiễm không chỉ có những nguyên nhân dị dạng đường hô hấp mà còn có nguyên nhân suy giảm miễn dịch đặc biệt là các miễn dịch dịch thể. Các suy giảm miễn dịch này thường khó phát hiện và đòi hỏi phải làm ở trung tâm xét nghiệm lớn.

Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về suy giảm miễn dịch trong viêm phổi tái nhiễm.

2. Mục tiêu nghiên cứu:

- Mô tả đặc điểm dịch tễ học lâm sàng bệnh viêm phổi tái nhiễm ở trẻ em từ 2 tháng đến 60 tháng tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 1/5/2016 - 30/4/2018.

- Mô tả tình trạng miễn dịch của bệnh nhi dưới 60 tháng tuổi mắc viêm phổi tái nhiễm.

- Phân tích một số yếu tố liên quan đến viêm phổi tái nhiễm ở trẻ em.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài

Viêm phổi tái nhiễm thường có diễn biến nặng, tỉ lệ tử vong cao, thời gian điều trị kéo dài, việc chẩn đoán và điều trị còn gặp nhiều khó khăn. Chính vì vậy, việc phát hiện cũng như điều trị viêm phổi tái nhiễm là yếu tố quan trọng nhằm giảm tỉ lệ tử vong, mắc bệnh, nâng cao chất lượng cuộc sống của trẻ VP tái nhiễm.

Phát hiện được các yếu tố liên quan nhằm định hướng cho các bác sĩ lâm sàng có kế hoạch điều trị dự phòng cho các bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm. Mặt khác các viêm phổi này thường có tình trạng đồng nhiễm (vi khuẩn, virus) cao, xác định được các loại đồng nhiễm sẽ tạo điều kiện cho các bác sĩ sử dụng đúng kháng sinh.

Lần đầu tiên có đánh giá tổng quan về tình trạng miễn dịch không đặc hiệu của tất cả bệnh nhân viêm phổi và miễn dịch đặc hiệu của tất cả bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm tại Việt Nam.

Đây cũng là tài liệu tham khảo, nghiên cứu, giảng dạy cho các bác sĩ và sinh viên y khoa.

4. Cấu trúc luận án:

Luận án được trình bày trong 126 trang. Luận án được chia làm 8 phần: Đặt vấn đề (02 trang); Chương 1: Tổng quan tài liệu (34 trang); Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (21 trang); Chương 3: Kết quả nghiên cứu (33 trang); Chương 4: Bàn luận (31 trang); Kết luận (02 trang); Kiến nghị (01 trang); Hạn chế đề tài (01 trang); Tính mới đề tài (01 trang). Luận án gồm 42 bảng, 17 hình, có 140 tài liệu tham khảo, gồm tiếng Việt và tiếng Anh.

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Dịch tễ học viêm phổi tái nhiễm

Tỉ lệ mắc bệnh:

Viêm phổi tái nhiễm chiếm 7,7-11,4% trong số trẻ VP mắc phải tại cộng đồng, đây là nguyên nhân phổ biến khiến trẻ phải đi khám và nhập viện tại bệnh viện.

Đặc điểm về tuổi, giới:

Thường gặp trẻ dưới 5 tuổi, chủ yếu dưới 2 tuổi. Theo Ciftci thì tuổi trung bình của nhóm VP tái nhiễm là $23,6 \pm 22,7$ tháng (3 tháng-12 tuổi)

Tỉ lệ nam/nữ=2,2

Theo mùa:

Gặp nhiều hơn trong mùa lạnh, có thể do việc lây nhiễm các virus tại nhà, trường học vì mùa lạnh là mùa của virus phát triển.

Ở các nước nhiệt đới, khí hậu nóng ẩm không có mô hình đặc trưng và có thể xảy ra ở tất cả các mùa trong năm.

Nguyên nhân

Nguyên nhân tại hệ hô hấp: Dị tật bẩm sinh hệ hô hấp, bệnh xơ nang phổi, rối loạn vận động nhưng mao đường hô hấp, hen phế quản (HPQ), dị vật đường thở.

Nguyên nhân ngoài hệ hô hấp: Trào ngược dạ dày thực quản, cơ địa dị ứng, tăng miễn cảm đường hô hấp, tình trạng suy giảm miễn dịch.

1.2. Đặc điểm về miễn dịch:

Miễn dịch bao gồm 2 loại là miễn dịch không đặc hiệu (miễn dịch tự nhiên/miễn dịch bẩm sinh) và miễn dịch đặc hiệu (miễn dịch thu được).

Miễn dịch bẩm sinh bao gồm: các cơ chế đáp ứng sẵn có: Hệ thống bảo vệ hô hấp (hàng rào niêm mạc, lông chuyển, surfactant, IgA tiết), các tế bào tham gia đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu (tế bào biểu mô, tế bào tua, đại thực bào phế nang, bạch cầu trung tính, dưỡng bào, bạch cầu ưa acid, cytokine).

Miễn dịch đặc hiệu: Đáp ứng miễn dịch dịch thể (tế bào B), miễn dịch tế bào (tế bào T), các immunoglobulin miễn dịch.

1.3. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến viêm phổi tái nhiễm:

- *Đẻ non:* Do miễn dịch từ mẹ truyền qua chưa đầy đủ và chức năng phổi chưa hoàn thiện

- *Cơ địa dị ứng:* Có thể do các phản ứng miễn dịch tạo ra các phân tử bám dính (ICAM-1). Phân tử bám dính này là thụ thể quan trọng đối với các virus đặc biệt là *rhinovirus*, nó làm tăng nguy cơ nhiễm virus này. Hơn nữa, interleukin (IL)-13, là một cytokine quan trọng trong phản ứng miễn dịch dị ứng, nó làm giảm độ thanh thải của màng nhầy, tạo điều kiện cho sự bám dính của virus vào các tế bào biểu mô đường thở.

- *Suy dinh dưỡng:* Thường kèm theo thiếu vitamin, đặc biệt là Vitamin (A, C, D), thiếu hụt các vi chất (kẽm và selen), những chất có vai trò quan trọng trong quá trình bảo vệ tế bào, chống Oxy hóa. Mặt khác, ở trẻ suy dinh dưỡng, hệ thống bảo vệ tự nhiên của cơ thể suy yếu (lượng IgA giảm nhiều), do đó, khả năng miễn dịch tại các niêm mạc bị giảm, các tế bào Lympho T, B bị suy yếu hoặc hư hỏng.

- *Còi xương:* Thường do thiếu Vitamin D, chúng có vai trò đặc biệt quan trọng trong cải thiện chức năng miễn dịch và giảm viêm.

- *Thiếu máu:* Làm giảm khả năng phục hồi và tăng nguy cơ mắc bệnh.

- *Chế độ nuôi dưỡng bằng sữa mẹ:* Sữa mẹ là nguồn dinh dưỡng hoàn hảo, vô khuẩn, đáp ứng đầy đủ nhu cầu của trẻ trong 6 tháng đầu đời, giúp trẻ phòng ngừa các bệnh nhiễm khuẩn đặc biệt là tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp.

- *Yếu tố môi trường sống:* Tiếp xúc khói thuốc, ô nhiễm không khí.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Trẻ từ 02 tháng đến 60 tháng tuổi được chẩn đoán viêm phổi (theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới) và điều trị nội trú tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 1/5/2016 - 30/4/2018.

o Nhóm VP tái nhiễm: Viêm phổi ≥ 2 lần/năm hoặc trẻ đã có 3 đợt viêm phổi bất kỳ.

o Nhóm tham chiếu: Viêm phổi lần đầu tiên trong cuộc đời.

- Cha/mẹ hoặc người chăm sóc trẻ đồng ý cho trẻ tham gia vào nghiên cứu này.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các bệnh nhân viêm phổi có kèm theo các bệnh:
- + Bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định suy giảm miễn dịch thứ phát: HIV, sau điều trị thuốc ức chế miễn dịch, phóng xạ.
- + Có bệnh lý mạn tính kèm theo: Tim bẩm sinh, bệnh lý về thận, gan, mật, thần kinh cơ, bệnh phổi mạn tính, loạn sản phổi, thiếu sản phổi, giãn phế quản, hen phế quản.
- Bệnh lý viêm phổi đã xác định rõ nguyên nhân: Lao phổi, nấm phổi.

2.1.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: Nghiên cứu được thực hiện từ 1/5/2016 - 30/4/2018.
- Địa điểm: Tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu áp dụng cho mục tiêu 1 và 2

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu có phân tích.
- Cỡ mẫu nghiên cứu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một nghiên cứu để giải quyết mục tiêu 1 và 2

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

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu cần nghiên cứu.

$Z_{(1-\alpha/2)}$ = Hệ số tin cậy (95%).

d = Sai số tương đối mong muốn (0,055).

P = Tỷ lệ viêm phổi tái nhiễm (0,114).

Thay số ta có: n=129 bệnh nhân.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu cho mục tiêu 3

Thiết kế nghiên cứu mô tả có phân tích nhằm so sánh nguy cơ của viêm phổi tái nhiễm với nhóm tham chiếu là viêm phổi lần đầu.

$$n_1 = n_2 = \frac{[Z_{(1-\alpha/2)} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{[p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó:

n_1 = Cỡ mẫu nghiên cứu nhóm viêm phổi tái nhiễm.

n_2 = Cỡ mẫu nghiên cứu nhóm viêm phổi lần đầu.

$Z_{(1-\alpha/2)}$ = Hệ số tin cậy (95%).

$Z_{(1-\beta)}$ = Lực mẫu (80%).

p_1 = Tỷ lệ bệnh nhân còi xương trong nhóm viêm phổi tái nhiễm (15%).

p_2 = Tỷ lệ bệnh nhân còi xương trong nhóm viêm phổi lần đầu (5%).

$P = (p_1 + p_2)/2$.

Cỡ mẫu tối thiểu là 140 trẻ ở mỗi nhóm. Nếu tính theo tỷ số 1:2 (viêm phổi tái nhiễm và viêm phổi lần đầu) thì $n_1=140$ và $n_2=280$. Thực tế, trong nghiên cứu thu thập được 145 bệnh nhân VP tái nhiễm và 294 bệnh nhân viêm phổi lần đầu.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.2.4. Quy trình nghiên cứu

- Thời điểm tiến hành nghiên cứu: Ngay khi bệnh nhân nhập viện.
- Tất cả bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm và viêm phổi lần đầu trong thời gian nghiên cứu được phỏng vấn người chăm sóc trẻ, đánh giá lâm sàng, theo dõi và làm xét nghiệm thăm dò từ khi nhập khoa đến khi ra viện/tử vong/xin về.
- Gia đình bệnh nhân được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Nghiên cứu viên tiến hành khai thác thông tin dựa theo bộ câu hỏi đã thiết kế sẵn.
- Hồi tiền sử đặc biệt tiền sử dị ứng, tiền sử thai sản, phát triển,...
- Bệnh sử: Quá trình bệnh nhân đã điều trị trước đó, đặc biệt ở các lần chẩn đoán VP từ trước.
- Thăm khám lâm sàng: Đánh giá các biểu hiện của cơ quan hô hấp và các cơ quan liên quan.
- Tiến hành làm các xét nghiệm chẩn đoán:
 - Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi.
 - Chụp Xquang tim phổi: Phân loại tổn thương.
 - Xét nghiệm sinh hóa máu, khí máu.
 - Định lượng miễn dịch dịch thể và tế bào.
 - PCR, Elisa xác định căn nguyên virus, vi khuẩn; cấy dịch tỵ hầu và dịch NKQ (nếu có).
 - Nội soi phế quản, siêu âm, CT lồng ngực (nếu có chỉ định).
 - Đánh giá kết quả điều trị.
 - So sánh viêm phổi mắc phải và viêm phổi lần đầu để tìm hiểu các yếu tố liên quan.
 - Trong quá trình theo dõi, loại trừ khỏi nghiên cứu những đối tượng bị mất thông tin, những đối tượng có thông tin không tin cậy.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của trẻ bị viêm phổi tái nhiễm

3.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ của đối tượng nghiên cứu

Từ 1/5/2016-30/4/2018, chúng tôi thu thập được 145 bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm đủ tiêu chuẩn tham gia vào nghiên cứu.

Trung vị tuổi của đối tượng nghiên cứu là 11 tháng (Từ 03- 59 tháng).

Bảng 3.1: Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (n=145)	Tỷ lệ %	
Nhóm tuổi (tháng)	≤ 12 tháng	90	62,1
	>12 tháng	55	37,9
Giới tính	Trẻ trai	93	64,1
	Trẻ gái	52	35,9
Địa dư	Thành thị	43	29,7
	Nông thôn	102	70,3
Tiền sử đẻ non	<37 tuần thai	17	11,7
Đẻ can thiệp	Mổ đẻ, forcef	56	38,6
Cân nặng khi sinh	<2500g	19	13,1
Suy hô hấp sau sinh	Có	15	10,3
Tiền sử thở máy	Có	14	9,7
Thời gian bú mẹ	≤4 tháng	37	25,5
Tiền sử tiêm chủng	Không đầy đủ	60	41,4
Tiền sử dị ứng	Có	24	16,6
Biến dạng lồng ngực	Có	5	3,4

Nhận xét: VP tái nhiễm tập trung chủ yếu ở nhóm trẻ ≤ 12 tháng (62,1%). Trẻ trai chiếm đa số (64,1%). Số lượng bệnh nhân ở khu vực nông thôn chiếm tỷ lệ cao (70,3%). Bệnh nhân VP tái nhiễm có tiền sử: Đẻ non (11,7%), cân nặng khi sinh thấp (13,1%), can thiệp sản khoa (38,6%), suy hô hấp sau sinh (10,3%), tiêm chủng không đầy đủ (41,4%) và bú mẹ hoàn toàn trong 4 tháng đầu (25,5%).

Bảng 3.2: Phân bố số đợt tái nhiễm viêm phổi theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số đợt tái nhiễm viêm phổi			
	2 đợt (%)	3-5 đợt (%)	>5 đợt (%)	Tổng (%)
≤12 tháng	19 (55,9%)	60 (66,7%)	11 (52,4%)	90 (62,1%)
>12 tháng	15 (44,1%)	30 (33,3%)	10 (47,6%)	55 (37,9%)
Tổng	34 (100%)	90 (100%)	21 (100%)	145 (100%)

$\chi^2=2,198$; $p=0,333$

Nhận xét: Trẻ có số đợt tái nhiễm từ 3-5 đợt chiếm 62,1%; nhóm tuổi dưới 12 tháng chiếm đa số (62,1%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ các đợt tái nhiễm ở 2 nhóm tuổi ($p > 0,05$). Trung bình số đợt tái nhiễm viêm phổi của đối tượng nghiên cứu là $3,72 \pm 1,61$ đợt (2- 8 đợt).

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm

Bảng 3.3: Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm theo nhóm tuổi

Đặc điểm lâm sàng	≤12 tháng (n=90)	>12 tháng (n=55)	Tổng (%)	p
Viêm long đường hô hấp trên	68 (75,6%)	41 (74,5%)	109 (75,2%)	0,89
Sốt	59 (65,6%)	37 (67,3%)	96 (66,2%)	0,83
Ho	88 (97,8%)	55 (100)	143 (98,6%)	0,52
Thở nhanh	86 (95,6%)	51 (92,7%)	137 (94,5%)	0,48
Rút lõm lồng ngực	74 (82,2%)	45 (81,8%)	119 (82,1%)	0,95
Ran ở phổi	88 (97,8%)	54 (98,2%)	142 (97,9%)	1
Có suy hô hấp	59 (65,6%)	34 (61,8%)	93 (64,1%)	0,65

Nhận xét: Đặc điểm lâm sàng của VP tái nhiễm là: Ho, thở nhanh, có ran ở phổi xấp xỉ 100% ở cả 2 nhóm. Suy hô hấp gặp nhiều ở nhóm trẻ ≤ 12 tháng so với nhóm trẻ trên 12 tháng.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm

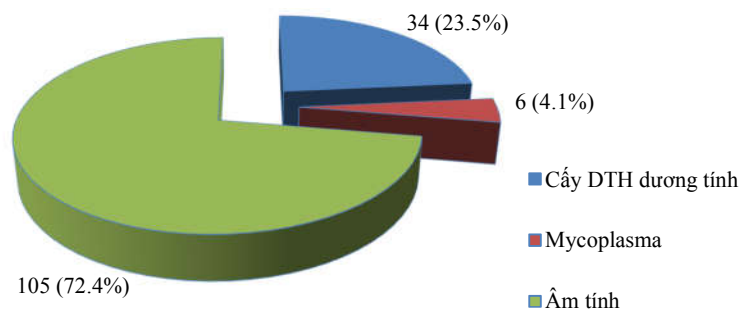
Bảng 3.4: Kết quả công thức máu ngoại vi và CRP

Chỉ số	≤12 tháng (n=90)	> 12 tháng (n=55)	Tổng số	P	
Huyết sắc tố (g/l)	≤ 110	49 (54,4%)	17 (30,9%)	66 (45,4%)	0,006
	>110	41 (45,6%)	38 (69,1%)	79 (54,5%)	
Bạch cầu (/mm ³)	≤ 10,000	25 (27,8%)	14 (25,5%)	39 (26,9%)	0,76
	>10,000	65 (72,2%)	41 (74,5%)	106 (73,1%)	
Bạch cầu lympho (/mm ³)	≤ 2,500	7 (7,8%)	7 (12,7%)	14 (9,7%)	0,32
	>2,500	83 (92,2%)	48 (87,3%)	131 (90,3%)	
Bạch cầu trung tính (/mm ³)	≤ 5,000	39 (43,3%)	15 (27,3%)	54 (37,2%)	0,52
	>5,000	51 (56,7%)	40 (72,7%)	91 (62,8%)	
CRP (mg/l)	≤6	46 (69,7%)	20 (36,4%)	66 (45,5%)	0,084
	>6	44 (48,9%)	35 (63,6%)	79 (54,5%)	

Nhận xét: Bệnh nhân có Hb ≤ 110 g/L chiếm 45,4%. Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm trẻ ≤ 12 tháng cao hơn so với nhóm trẻ > 12 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Bạch cầu tăng chiếm 73,1%, bạch cầu

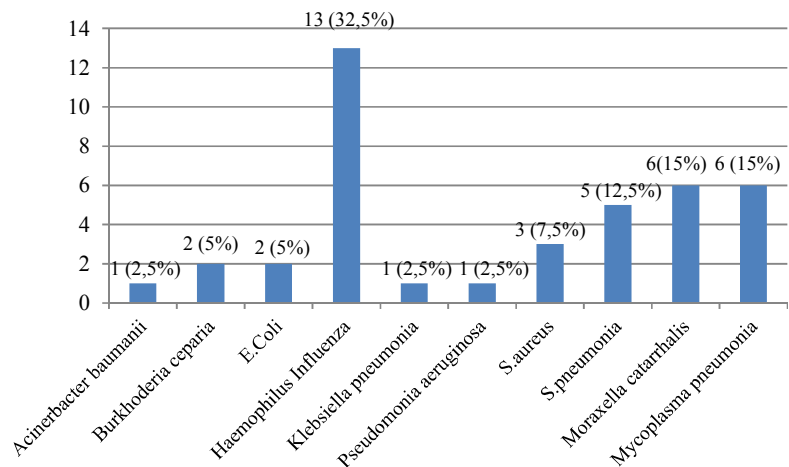
lympho giảm chiếm 9,7%. Bạch cầu trung tính >5.000 chiếm 62,8%. CRP>6 chiếm 54,5% và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi ($p>0,05$).

- Kết quả xét nghiệm vi sinh vật:



Hình 3.1: Kết quả xét nghiệm vi sinh vật

Nhận xét: Căn nguyên vi khuẩn được xác định ngay khi bệnh nhân nhập viện có 40/145 mẫu (27,6%), trong đó có 34 mẫu (23,5%) có dịch tỵ hầu dương tính và có 6 bệnh nhân (4,1%) dương tính với Mycoplasma (PCR).



Hình 3.2: Phân bố căn nguyên vi khuẩn gây viêm phổi

Nhận xét: Vi khuẩn Gram âm chiếm 65% bao gồm: *Haemophilus Influenza* 13/40 (32,5%), *Moraxella catarrhalis* 6/40 (15%). Vi khuẩn Gram dương chiếm 8/40 (20%) (*S.aureus*, *S.pneumonia*). Vi khuẩn không điển hình *mycoplasma* 6/40 (15%).

Bảng 3.5: Phân bố căn nguyên virus trong dịch tỵ hầu

Chủng virus	Dương tính	Tỷ lệ %
Rhinovirus	54/145	37,2
Adenovirus	24/145	16,6
RSV	5/145	3,4
Cúm A	2/145	1,4
Cúm B	0/145	0
CMV	1/28	3,6
EBV	1/21	4,8
Tổng số	87	60,0

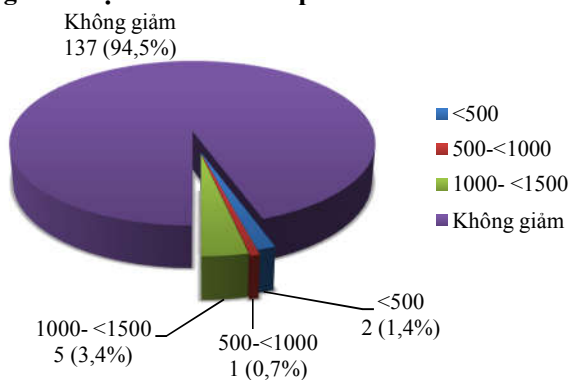
Nhận xét: Tổng số virus của trẻ viêm phổi tái nhiễm phân lập được chiếm 60%, trong đó chủ yếu là *Rhinovirus* 37,2%, tiếp theo là *Adenovirus* 16,6%, các virut khác như *RSV*, *CMV*, *EBV*, *cúm A* chiếm tỷ lệ thấp.

Bảng 3.6: Đặc điểm X quang tim phổi

Loại tổn thương	≤ 12 tháng (n=90)	> 12 tháng (n=55)	Tổng số	p
Nốt rải rác	47 (52,2%)	22 (40%)	69 (47,6%)	> 0,05
Phổi hợp	28 (31,1%)	22 (40%)	50 (34,5%)	> 0,05
Theo định khu giải phẫu	7 (7,8%)	6 (10,9%)	13 (9%)	> 0,05
Tổn thương dạng kẽ	8 (8,9%)	5 (9,1%)	13 (9%)	> 0,05

Nhận xét: Các thương tổn gặp chủ yếu là các thương tổn dạng nốt mờ rải rác 2 phổi (47,6%), các thương tổn phổi hợp (34,5%).

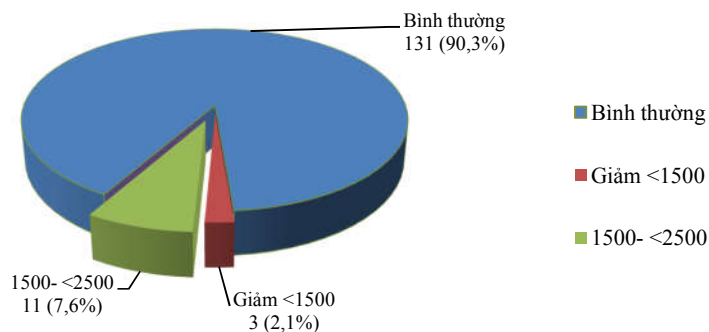
3.2. Tình trạng miễn dịch của trẻ viêm phổi tái nhiễm



Hình 3.3. Mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính của bệnh nhân VP tái nhiễm

Nhận xét: Bệnh nhân VP tái nhiễm có 5,5% giảm bạch cầu trung tính dưới 1500 và 1,4% trẻ bị giảm nặng dưới 500.

Bạch cầu lympho



Hình 3.4. Mức độ giảm bạch cầu lympho của bệnh nhân VP tái nhiễm

Nhận xét: Bạch cầu lympho giảm so với lứa tuổi chiếm 9,7%; trong đó, giảm nặng <1500 chiếm 2,1%.

Bảng 3.7: Số lượng và thành phần tế bào lympho dưới nhóm

Bạch cầu lympho dưới nhóm	Giảm so với lứa tuổi (n,%)	Bình thường (n,%)
Lympho dòng T		
Tế bào CD3	31 (21,4%)	114 (78,6%)
Tế bào CD4:	39 (26,9%)	106 (73,1%)
- Giảm dưới 300	2 (1,4%)	
Tế bào CD8:	15 (10,3%)	130 (89,7%)
- Giảm dưới 300	5 (3,5%)	
Lympho dòng B		
Tế bào CD19	4 (2,8%)	141 (97,2%)
Tế bào NK	8(5,5%)	137 (94,5%)

Nhận xét: Số lượng bạch cầu lympho dưới nhóm bị giảm ở dòng T là: Tế bào CD4 (26,9%); Tế bào CD8 (10,3%); Tế bào CD19(2,8%).

Bảng 3.8: Phân bố nồng độ kháng thể IgA, IgM, IgG theo mức độ CD19

Giá trị MD		IgA		IgM		IgG	
		Giảm (n,%)	Bình thường (n,%)	Giảm (n,%)	Bình thường (n,%)	Giảm (n,%)	Bình thường (n,%)
CD19	Giảm	4 (50%)	4 (2,9%)	4 (66,7%)	4 (2,9%)	4 (66,7%)	4 (2,9%)
	Bình thường	4 (50%)	133 (97,2%)	2 (33,3%)	135 (97,1%)	2 (33,3%)	135 (97,1%)

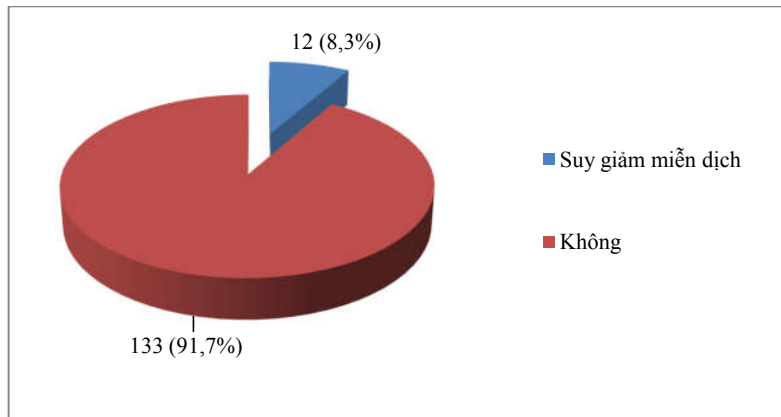
Nhận xét: CD19 giảm nhưng có IgA, IgM và IgG vẫn đạt giới hạn bình thường (2,9%) và ngược lại, khi CD19 bình thường lại có số bệnh nhân có IgA, IgM, IgG giảm tương ứng của từng nhóm là 4,2,2 bệnh nhân.

Bảng 3.9: Phân bố IgG dưới nhóm theo mức độ CD19

IgG dưới nhóm		Tế bào CD19		Tổng số
		Giảm	Bình thường	
IgG1	Giảm	0 (0%)	3 (2,2%)	3 (2,1%)
	Bình thường	8 (100%)	134 (97,8%)	142 (97,9%)
IgG2	Giảm	0 (0%)	3 (2,2%)	3 (2,1%)
	Bình thường	8 (100%)	134 (97,8%)	142 (97,9%)
IgG3	Giảm	1 (12,5%)	3 (2,2%)	4 (2,8%)
	Bình thường	7 (87,5%)	134 (97,8%)	141 (97,2%)
IgG4	Giảm	2 (25%)	19 (13,9%)	21 (14,5%)
	Bình thường	6 (75%)	118 (86,1%)	124 (85,5%)

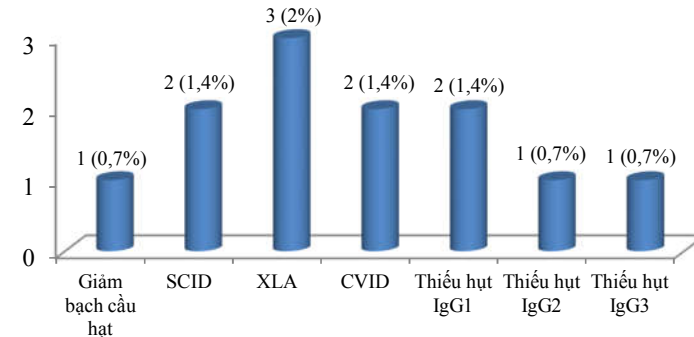
Nhận xét: Khi CD19 giảm: Có 100% IgG1, IgG2 bình thường nhưng 87,5% IgG3 và 75% IgG4 bình thường.

Khi CD19 bình thường: Có IgG1 (2,2%), IgG2 (2,2%), IgG3 (2,2%) giảm và giảm nhiều nhất là IgG4 (13,9%).



Hình 3.5: Phân bố tỷ lệ suy giảm miễn dịch bẩm sinh trong VP tái nhiễm

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ có suy giảm miễn dịch chiếm 8,3%.



Hình 3.6. Phân bố tỷ lệ các bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh trong VP tái nhiễm

Nhận xét: Bệnh nhân được chẩn đoán suy giảm miễn dịch bẩm sinh trong đối tượng VP tái nhiễm chiếm 8,3%. Suy giảm miễn dịch bẩm sinh chủ yếu là thiếu hụt miễn dịch thể chiếm 6,2%; cụ thể, bệnh XLA (2%) và CVID (1,4%), trong số nhóm suy giảm miễn dịch do IgG dưới nhóm có IgG1 (1,4%), IgG2 (0,7%) và IgG3 (0,7%). Suy giảm miễn dịch trầm trọng kết hợp chiếm 1,4%, giảm bạch cầu hạt nặng bẩm sinh chiếm 0,7%.

3.3. Một số yếu tố liên quan tới viêm phổi tái nhiễm

3.3.1. Một số yếu tố liên quan đến bố, mẹ của trẻ

Bảng 3.10: Yếu tố liên quan tới bố/mẹ/người chăm sóc trẻ

Đặc điểm	VP tái nhiễm (n=145)	VP lần đầu (n=294)	p	OR	95%CI
Trình độ học vấn của bố	≤PTTH	91 (62,8%)	0,001	2,01	1,34-3,02
	> PTTH	54 (37,2%)			
Trình độ học vấn của mẹ	≤PTTH	83 (57,2%)	0,002	1,88	1,26-2,82
	> PTTH	62 (42,8%)			
Nghề nghiệp của bố	Nông dân/khác	76 (52,4%)	0,083	1,44	0,97-2,15
	Viên chức/Công chức/Công nhân	69 (47,6%)			
Nghề nghiệp của mẹ	Nông dân/khác	83 (57,2%)	0,002	1,94	1,29-2,9
	Viên chức/Công chức/Công nhân	62 (42,8%)			
Hộ nghèo	Nghèo	15 (10,3%)	0,009	2,96	1,37-6,64
	Không nghèo	130 (89,7%)			

Nhận xét: Trẻ có bố/mẹ có trình độ học vấn chưa tốt nghiệp PTTH, nghề nghiệp mẹ làm nông dân, tự do có nguy cơ mắc VP tái nhiễm cao gấp 2 lần so với VP lần đầu và điều kiện kinh tế gia đình thấp cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh (OR 2,96; 95%CI 1,37-6,64).

3.3.2. Yếu tố liên quan đến bản thân trẻ

Bảng 3.11: Mối liên quan ở giai đoạn chu sinh của trẻ

Đặc điểm		VP tái nhiễm (n=145)	VP lần đầu (n=294)	p	OR	95% CI
Tuổi thai	<37 tuần	17 (11,7%)	12 (4,1%)	0,004	3,12	1,45-6,72
	≥37 tuần	128 (88,3%)	282 (95,9%)			
Cân nặng khi sinh	<2500gram	19 (13,1%)	7 (2,4%)	0,001	6,18	2,52-15,08
	≥2500gram	126 (86,9%)	287 (97,6%)			
Đề can thiệp	Có	56 (38,6%)	70 (23,8%)	0,002	2,01	1,31-3,09
	Không	89 (61,4%)	224 (76,2%)			
Suy hô hấp sau sinh	Có	15 (10,3%)	4 (1,4%)	0,001	8,36	2,72-25,69
	Không	130 (89,7%)	290 (98,6%)			

Nhận xét: Trẻ có tuổi thai dưới 37 tuần, cân nặng dưới 2500gr, đề có can thiệp và có tình trạng suy hô hấp ngay sau sinh có nguy cơ VP tái nhiễm cao hơn tương ứng là 3,12; 6,18; 2,01 và 8,36 lần so với trẻ có tuổi thai ≥ 37 tuần, cân nặng ≥2500gr, đề không can thiệp và không suy hô hấp sau sinh (p<0,01)

Bảng 3.12: Bệnh kèm theo của trẻ

Bệnh kèm theo		VP tái nhiễm (n=145)	VP lần đầu (n=294)	p	OR	95% CI
Suy dinh dưỡng	Có	28 (19,3%)	13 (4,4%)	0,001	5,17	2,59-10,33
	Không	117 (80,7%)	281 (95,6%)			
Còi xương	Có	88 (60,7)	46 (15,6)	0,001	8,32	5,26-13,16
	Không	57 (39,3)	248 (84,4%)			
Thiếu máu	Có	66 (45,5%)	101 (34,4%)	0,023	1,59	1,06-2,39
	Không	79 (54,5%)	193 (65,6%)			
Biến dạng lồng ngực	Có	5 (3,4%)	0 (0%)	0,01	3,1	2,7-3,55
	Không	140 (96,6%)	294 (100%)			

Nhận xét: Trẻ bị suy dinh dưỡng, còi xương, thiếu máu và biến dạng lồng ngực có nguy cơ bị tái nhiễm cao gấp 5,17; 8,32; 1,59 và 3,1 lần so với trẻ không bị suy dinh dưỡng, không bị còi xương, không bị thiếu máu, không biến dạng lồng ngực.

3.3.3. Phân tích hồi quy đa biến

Các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến tiếp tục được đưa vào phân tích đa biến theo mô hình hồi quy logistic.

Bảng 3.13: Phân tích hồi quy đa biến một số yếu tố nguy cơ liên quan tới viêm phổi tái nhiễm

STT	Biến độc lập	Hệ số hồi quy (B)	Sai số chuẩn (SE)	Mức ý nghĩa (p)	OR	95%CI	
						Thấp	Cao
1.	Số con	≤2 con*	-	-	1	-	-
		> 2 con	0,935	0,467	0,045	2,547	1,019
2.	Phơi nhiễm khói thuốc	Không*					
		Có	1,292	0,294	0,0001	3,642	2,048
3.	Suy hô hấp sau sinh	Không*	-	-	1	-	-
		Có	2,100	0,791	0,008	8,165	1,732
4.	Thở máy	Không*	-	-	1	-	-
		Có	2,014	0,956	0,035	7,491	1,151
5.	Còi xương	Không*	-	-	1	-	-
		Có	3,430	0,526	0,000	30,881	11,019
6.	Suy dinh dưỡng	Không*	-	-	1	-	-
		Có	1,327	0,515	0,01	3,768	1,373
7.	Tiền sử dị ứng	Không*	-	-	1	-	-
		Có	1,399	0,498	0,005	4,049	1,526

Cỡ mẫu phân tích (n) =439; * nhóm so sánh; - = không áp dụng
Kiểm định tính phù hợp của mô hình thống kê (Hosmer & Lemeshow Test)

$\chi^2 = 4,093$; $p = 0,849$; Sử dụng phương pháp Enter

Nhận xét: Trẻ có suy hô hấp sau sinh, thở máy, còi xương, suy dinh dưỡng, có tiền sử dị ứng có nguy cơ bị VP tái nhiễm cao.

Trẻ phơi nhiễm với khói thuốc có nguy cơ bị VP tái nhiễm cao gấp 3,6 lần so với trẻ không tiếp xúc với khói thuốc có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trẻ thuộc gia đình có > 2 con có nguy cơ VP tái nhiễm cao gấp 2,5 lần so với trẻ thuộc gia đình ≤ 2 con với $p < 0,05$.

Chương 4: BÀN LUẬN

Trong thời gian từ 1/5/2016 đến 30/4/2018, chúng tôi có 145 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn viêm phổi tái nhiễm và 294 bệnh nhân viêm phổi lần đầu.

4.1. Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm ở trẻ dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương

4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi: Tuổi trung vị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 11 tháng (trẻ nhỏ nhất là 03 tháng tuổi, lớn nhất là 52 tháng). So sánh giữa các lứa tuổi cho thấy, VP tái nhiễm tập trung chủ yếu ở nhóm trẻ dưới 12 tháng, điều này có thể liên quan đến tình trạng miễn dịch chưa trưởng thành của nhóm trẻ nữ nhi.

Giới tính: Nghiên cứu này có tỉ lệ trẻ nam/nữ là 1,78, kết quả này giống một số nghiên cứu khác có tỉ lệ nam thường nhiều hơn nữ vì tỉ lệ sinh của nam cao hơn nữ.

Địa dư: Số trẻ VP tái nhiễm sống ở vùng nông thôn cao gấp trên 2 lần trẻ sống ở thành thị ở vùng nông thôn có thể điều kiện kinh tế - xã hội khó khăn hơn, các dịch vụ chăm sóc y tế chất lượng còn hạn chế (tỉ lệ tiêm chủng thấp, tỉ lệ chăm sóc trước sinh, trong sinh và sau sinh kém, ...).

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm

- Đặc điểm lâm sàng của VP tái nhiễm:

Ho, thở nhanh và có ran ở phổi xấp xỉ 100% ở cả 2 nhóm trên và dưới 12 tháng. Các biểu hiện sốt, viêm long đường hô hấp trên, suy hô hấp có tỉ lệ thấp hơn tương ứng là 66,2%; 75,2% và 64,1%.

Tác giả Đào Minh Tuấn cũng cho tỉ lệ tương đương về các dấu hiệu lâm sàng của viêm phổi, chủ yếu là sốt, ho, khò khè, bú kém, khó thở, rút lõm lồng ngực gặp ở 100% bệnh nhân, trong đó, 42,7% bệnh nhân có suy hô hấp ở các mức độ cần phải hỗ trợ hô hấp, ran âm ở phổi (87,5%), thở nhanh, nhịp tim nhanh (71,4%).

- Một số biểu hiện lâm sàng ngoài phổi:

VP tái nhiễm thường kèm theo các triệu chứng ở hệ tim mạch (42,1%), tiêu hóa (66,2%) và thần kinh (29,0%). Đặc biệt, các dấu hiệu trên ở nhóm trẻ dưới 12 tháng gặp nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ trên 12 tháng tuổi. So với nghiên cứu của Lê Văn Tráng (Bệnh viện Nhi Thanh Hóa) cho thấy, tỉ lệ viêm phổi kèm rối loạn tiêu hóa chiếm 38,4%. Nghiên cứu của Đào Minh Tuấn về viêm phổi tập trung có tỉ lệ rối loạn tiêu hóa chiếm 30,88%.

4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm

* Xét nghiệm huyết học:

Tỷ lệ bệnh nhân có Hb \leq 110 g/L chiếm 45,4%; đặc biệt, nhóm trẻ dưới 12 tháng có tỷ lệ thiếu máu cao hơn nhóm trên 12 tháng.

Số lượng bạch cầu tăng $>10,000$ (73,1%), trong đó, bạch cầu trung tính tăng (62,8%), bạch cầu lympho giảm (9,7%).

* Sinh hóa:

Bệnh nhân có kết quả xét nghiệm nồng độ CRP tăng $> 6\text{mg/l}$ chiếm 54,5% số trẻ viêm phổi tái nhiễm. Một số nghiên cứu trong nước về viêm phổi trẻ em cũng cho kết quả tương đương: Nghiên cứu của Hồ Sỹ Công, tỷ lệ bệnh nhân viêm phổi có CRP tăng chiếm 62,4%, trong đó, nhóm tăng $> 20\text{mg/l}$ chiếm 34,9%.

* Xét nghiệm vi sinh:

- Nguyên nhân do vi khuẩn:

Vi khuẩn Gram âm chiếm 65% (bao gồm: *Acinetobacter*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*, *E.Coli*, *HI*, *Burkholderia cepacia*, *Moraxella catarrhalis*), vi khuẩn Gram dương (*S.aureus*, *S.pneumonia*) chiếm 20%, ngoài ra, vi khuẩn không điển hình *Mycoplasma pneumoniae* chiếm 15%. Cụ thể, chúng tôi gặp nhiều nhất là vi khuẩn *HI* với tỉ lệ 32,5%, tiếp đến là *Moraxella catarrhalis* chiếm 15%, *Mycoplasma pneumoniae* 15% và phế cầu 12,5%, tụ cầu 7,5%.

Nghiên cứu tại Bỉ (2011) xác định được 3/4 số nguyên nhân của bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm. Trong đó, 77,2% là vi khuẩn gram âm (*Haemophilus Influenza* (51,2%), *Moraxella catarrhalis* (21,1%)), còn vi khuẩn gram dương chủ yếu là do *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*.

- Nguyên nhân do virus:

Tỷ lệ nhiễm virus của trẻ viêm phổi tái nhiễm chiếm 60%, trong đó chủ yếu là *Rhinovirus* (37,2%), *Adenovirus* (16,6%); các virus khác như *RSV*, *CMV*, *EBV*, *cúm A* chiếm tỷ lệ thấp hơn. Tỉ lệ bệnh nhân VP tái nhiễm bị đồng nhiễm là 20%; đồng nhiễm cả vi khuẩn và virus cao nhất (11,7%); nhóm nhiễm 2 loại virus chiếm 6,2%. Trong nhóm đồng nhiễm thì có 5 bệnh nhân được chẩn đoán suy giảm miễn dịch tiên phát, cụ thể, nhiễm 1 virus và 1 vi khuẩn gặp trong các bệnh (XLA, SCID, giảm IgG1, giảm IgG2) và một bệnh nhân giảm IgG1 nhiễm 2 virus và 1 vi khuẩn.

Theo Tural-Kara, nghiên cứu 129 bệnh nhi, có tỉ lệ đồng nhiễm là 26,5%. Các tác nhân gây bệnh phổ biến nhất trong các mẫu dịch hô hấp

đó là: *Rhinovirus* (30,5%), *Adenovirus* (17,2%), *RSV* (13,9%) và *Bocavirus* (7,9%); *Pseudomonas aeruginosa* phát hiện ở 6 mẫu nuôi cấy. Đặc biệt, các virus: *Cúm A*, *RSV* và *coronavirus* được phát hiện nhiều hơn vào mùa đông so với các mùa khác; *RSV* phát hiện thường xuyên hơn ở trẻ <1 tuổi ($p < 0,01$).

* *Hình ảnh XQ phổi*

Các thương tổn trên XQ gặp chủ yếu là các thương tổn dạng nốt mờ rải rác 2 phổi (47,6%) ở cả 2 nhóm, các thương tổn phổi hợp chiếm 34,5%, còn lại các tổn thương theo định khu giải phẫu và tổn thương kẽ không nhiều 9%.

4.2. Mô tả tình trạng miễn dịch của bệnh nhân VP tái nhiễm

* Bạch cầu đa nhân trung tính:

Số lượng trung bình bạch cầu là $14,48 \pm 6,01$ ($10^3/\text{ml}$); Trong đó, 5,5% bệnh nhân có bạch cầu trung tính giảm dưới 1500; 1,4% bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính giảm nặng <500 và đây là 2 bệnh nhân sau đó được chẩn đoán là suy giảm miễn dịch tiên phát (1 bệnh nhân XLA và 1 bệnh nhân giảm bạch cầu hạt).

Trong nhóm bệnh nhân có bạch cầu giảm nhẹ từ 1000-1500, có 1 bệnh nhân được chẩn đoán là XLA. Như vậy, đối với bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm, khi đánh giá kết quả xét nghiệm công thức máu ngoại vi, khi số lượng bạch cầu trung tính giảm dưới 1500, cần theo dõi sát để tránh bỏ sót bệnh nhân suy giảm miễn dịch bẩm sinh.

* Bạch cầu lympho:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 145 bệnh nhân VP tái nhiễm có số lượng bạch cầu lympho giảm so với lứa tuổi chiếm 9,7%; đặc biệt, tỷ lệ giảm nặng <1500 chiếm 2,1%. Bệnh nhân có số lượng bạch cầu lympho giảm nặng được chẩn đoán là suy giảm miễn dịch tiên phát (1 bệnh nhân thể SCID, 1 CVID, 1 bệnh nhân giảm nồng độ IgG2).

* Bạch cầu lympho dưới nhóm:

Tỷ lệ bệnh nhân VP tái nhiễm có số lượng bạch cầu lympho dòng T giảm chiếm khá cao, cụ thể: Giảm tế bào CD3 (21,4%), giảm tế bào CD4 (26,9%) và giảm tế bào CD8 (10,3%). Ngược lại, số lượng bệnh nhân bị giảm dòng lympho B chỉ chiếm 2,8%, tế bào diệt tự nhiên giảm 5,5%. Khi phân tích từng cá thể, trong số những bệnh nhân có số lượng tế bào lympho dưới nhóm giảm nặng, có 3 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh suy giảm miễn dịch tiên phát thể XLA và 1 bệnh nhân thể SCID.

* Nồng độ các kháng thể trong huyết thanh:

Nồng độ trung bình của các kháng thể IgA, IgM ở trẻ ≤ 12 tháng thấp hơn so với nhóm trẻ trên 12 tháng. Khi đánh giá nồng độ kháng thể của từng cá thể so với giá trị bình thường theo các lứa tuổi cho thấy: IgA, IgM, IgG giảm so với giá trị tham chiếu tương ứng là 5,5%, 4,1% và 4,1%, không có sự khác biệt giữa nhóm trẻ trên và dưới 12 tháng tuổi.

Khi phân tích các giá trị của IgG dưới nhóm cho thấy, tỷ lệ giảm là IgG1 (2,1%), IgG2 (2,1%), IgG3 (2,8%), đặc biệt, IgG4 giảm đến 14,5%.

* *Mối liên quan giữa số lượng lympho B và nồng độ các kháng thể trong huyết thanh:*

Một số trẻ có số lượng tế bào CD19 giảm nhưng hàm lượng các kháng thể IgA, IgM và IgG vẫn đạt giới hạn bình thường và ngược lại, một số bệnh nhân có số lượng tế bào CD19 bình thường nhưng vẫn có IgA, IgM, IgG giảm. Điều này liên quan tới chức năng của tế bào B, mặc dù chức năng của tế bào B giảm nhưng khả năng sản xuất kháng thể bình thường và có tỷ lệ số lượng tế bào bình thường nhưng chức năng sản xuất kháng thể lại giảm.

* *Tỷ lệ suy giảm miễn dịch trong viêm phổi tái nhiễm*

Trong số 145 bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm, chúng tôi có 12 bệnh nhân có tình trạng suy giảm miễn dịch. Các bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh chủ yếu là thiếu hụt dịch thể chiếm 6,2%, cụ thể: Bệnh XLA (2%), và CVID (1,4%), trong số nhóm suy giảm miễn dịch do IgG dưới nhóm chỉ có suy giảm miễn dịch do IgG1 (1,4%), IgG2 (0,7%) và IgG3 (0,7%). Suy giảm miễn dịch trầm trọng kết hợp chiếm 1,4% và giảm bạch cầu hạt nặng bẩm sinh là 0,7%.

4.3. Một số yếu tố liên quan đến viêm phổi tái nhiễm

4.3.1. Người chăm sóc trẻ và môi trường sống của trẻ

So sánh giữa nhóm trẻ VP tái nhiễm và VP lần đầu: Những trẻ sống trong gia đình mà bố/mẹ-chủ yếu là mẹ, có trình độ học vấn thấp, nghề nghiệp (làm ruộng, tự do), gia đình đông người, đông con, điều kiện kinh tế gia đình thấp kém, sống ở vùng nông thôn có nguy cơ mắc VP tái nhiễm cao hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này

có thể giải thích do người mẹ-chăm sóc trực tiếp trẻ không có thời gian nghỉ chăm sóc con, thiếu kiến thức, kỹ năng chăm sóc con tốt, ít được theo dõi và chăm sóc thai sản, điều kiện nuôi con còn hạn chế.

4.3.2. Các yếu tố liên quan tới bản thân trẻ

Tuổi: Những trẻ dưới 12 tháng có nguy cơ mắc viêm phổi tái nhiễm cao hơn so với VP lần đầu gấp 2,24 lần ($p=0,001$). Kết quả này cũng giống với Sommayya, tuổi càng nhỏ thì nguy cơ mắc viêm phổi và biến chứng của viêm phổi nhiều hơn do kích thước đường thở bé và hệ miễn dịch chưa phát triển đầy đủ.

Giới tính: Trong nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện ra mối liên quan của giới tính trong VP tái nhiễm và VP lần đầu. Tuy nhiên, có một số nghiên cứu ở các nước đang phát triển xác định được mối liên quan giữa VP nặng và giới tính, trong đó, nam mắc viêm phổi nặng so với nữ là 1,5 lần (95% CI 1,0-2,3).

Khi nghiên cứu về tiền sử của trẻ cho thấy, trẻ có tuổi thai <37 tuần, cân nặng sau sinh thấp <2500gr, có can thiệp trong đẻ (phẫu thuật, đẻ forcef), suy hô hấp sau sinh, tiền sử thở máy, cơ địa dị ứng, có nguy cơ VP tái nhiễm cao tương ứng là 3,12; 6,18; 2,01; 8,36; 15,6; 5,1 lần so với nhóm khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$.

4.3.3. Các yếu tố liên quan về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng giữa 2 nhóm VP tái nhiễm và VP lần đầu: Các biểu hiện viêm long đường hô hấp trên, khô khè, thở nhanh, rút lõm lồng ngực, nhịp tim nhanh so với tuổi, thay đổi ý thức, biến dạng lồng ngực, ăn kém có sự khác biệt rõ ràng với $p<0,01$.

Theo nghiên cứu của Patria và cộng sự tại Milan, Ý, khi tiến hành nghiên cứu trên 146 trẻ VP tái nhiễm so với 145 trẻ khỏe cho thấy, thở khô khè ($p<0,001$); viêm mũi xoang mạn tính ($p<0,001$); nhiễm trùng đường hô hấp trên tái phát ($p<0,001$); cơ địa dị ứng ($p<0,001$) và hen phế quản ($p<0,001$). Trong đó, các yếu tố ảnh hưởng quan trọng nhất là viêm mũi xoang, thở khô khè tái phát và hen phế quản, tương ứng làm tăng nguy cơ VP tái nhiễm khoảng 60, 32 và 10 lần.

4.3.4. Phân tích hồi quy đa biến

Tiến hành phân tích đa biến các yếu tố liên quan, chúng tôi thấy các yếu tố: Tiếp xúc khói thuốc, suy hô hấp sau sinh, thở máy, còi xương, suy dinh dưỡng, có tiền sử dị ứng và số con trong gia đình >2 con là những yếu tố liên quan đến VP tái nhiễm nguy cơ lần lượt là: 3,642; 8,165; 7,49; 30,88; 3,76; 4,05; 2,54.

So với nghiên cứu của Capanoglu, có các yếu tố liên quan tới VP tái nhiễm là: Tiếp xúc với khói thuốc lá 57,1%, gia đình đông người (≥ 5 người) 47,4% và bú mẹ không đầy đủ dưới 6 tháng, quan hệ cận huyết 35%, tiền sử thở máy 13,6%, đẻ non 12,4%. Trong đó, tiếp xúc với khói thuốc, gia đình đông người (≥ 5 thành viên), bú mẹ không đầy đủ là những yếu tố liên quan chính tới nhóm VP tái nhiễm nhiều lần. Phân tích hồi quy đa biến cho thấy, tiếp xúc với khói thuốc là một yếu tố nguy cơ ở các đợt viêm phổi tái nhiễm và không phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ khác được đánh giá.

Theo nghiên cứu của Patria thì các yếu tố: Thở khô khè, viêm mũi xoang dị ứng, hen phế quản là những yếu tố chính liên quan tới VP tái nhiễm.

Ngoài ra, Zhao Yong-Li cho rằng, giảm bạch cầu hạt thoáng qua (OR=3,6, 95%CI 1,8-8,75) cũng là yếu tố nguy cơ của VP tái nhiễm.

KẾT LUẬN

Trong 2 năm, từ 1/5/2016 - 30/4/2018, có 145 bệnh nhân VP tái nhiễm và 294 bệnh nhân VP lần đầu được thu dung vào nghiên cứu.

❖ Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng, cận lâm sàng của VP tái nhiễm ở trẻ em như sau:

- Đa số trẻ dưới 12 tháng tuổi, trai gặp nhiều hơn trẻ gái, trẻ sống ở vùng nông thôn (70,3%).
- Số lần viêm phổi tái nhiễm trung bình là $3,7 \pm 1,6$ đợt.
- Đặc điểm lâm sàng của VP tái nhiễm ở trẻ em chủ yếu là ho, thở nhanh và ran ở phổi. Ngoài ra, các triệu chứng còi xương (60,7%), thiếu máu (45,5%) và suy dinh dưỡng (19,3%).

- Đặc điểm cận lâm sàng:
- + Hình ảnh X-quang chủ yếu là nốt mờ rải rác hai trường phổi.
- + Huyết học: Số lượng trung bình bạch cầu là $14,48 \pm 6,01$ ($10^3/\text{ml}$). Bạch cầu trung tính giảm dưới 1500 (5,5%); bạch cầu trung tính giảm nặng <500 (1,4%).
- + Vi sinh: Phân lập được 27,6% vi khuẩn và 60% virus từ dịch ty hầu của bệnh nhân VP tái nhiễm. Vi khuẩn gram âm chiếm chủ yếu (65%). Trong số xét nghiệm virus dương tính cho thấy, *Rhinovirus* chiếm cao nhất (37,2%), *Adenovirus* (16,6%). 20% bệnh nhân bị đồng nhiễm cả vi khuẩn lẫn virus hoặc hai loại virus.

❖ Tình trạng miễn dịch trong VP tái nhiễm

- 8,3% bệnh nhân có tình trạng suy giảm miễn dịch. Trong đó, nhóm suy giảm miễn dịch thể chiếm 6,2%, giảm bạch cầu hạt nặng bẩm sinh (0,7%).
- Tỷ lệ giảm IgA (5,5%), IgM (4,1%) và IgG (4,1%); giảm dưới nhóm IgG1 (2,1%), IgG2 (2,1%), IgG3 (2,8%), IgG4 (14,5%).
- Tỷ lệ giảm các tế bào miễn dịch tương ứng như sau: Giảm tế bào CD3 (21,4%), tế bào CD4 (26,9%), tế bào CD8 (10,3%), tế bào CD19 (2,8%) và tế bào NK (5,5%).

❖ Các yếu tố liên quan tới VP tái nhiễm:

- Tiếp xúc/phơi nhiễm với khói thuốc.
- Suy hô hấp sau sinh.
- VP có thở máy.
- Có còi xương.
- Có suy dinh dưỡng.
- Có tiền sử dị ứng.
- Gia đình đông con.

KIẾN NGHỊ

- VP tái nhiễm chiếm tỉ lệ không nhỏ ở trẻ nữ nhi nên cần được tiếp cận, chẩn đoán nguyên nhân một cách đồng bộ để tránh bỏ sót các bệnh kèm theo, đặc biệt, các bệnh nền là nguyên nhân gây tái nhiễm viêm phổi.
- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh là một trong nguyên nhân gây viêm phổi tái nhiễm, tình trạng bệnh nặng, nguy cơ tử vong cao. Vì thế, đối với nhóm bệnh nhân VP tái nhiễm, cần tiếp cận các bước xét nghiệm để đánh giá tình trạng miễn dịch,
- Một số yếu tố liên quan đến VP tái nhiễm cần được tư vấn và hướng dẫn phòng ngừa trong quá trình điều trị cho bệnh nhân.

TÍNH MỚI CỦA ĐỀ TÀI

- Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam đánh giá đầy đủ về đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng, một số nguyên nhân gây bệnh, đặc biệt, đánh giá tình trạng miễn dịch của trẻ VP tái nhiễm.
- Kết quả đề tài cho thấy, việc xác định nguyên nhân gây đợt cấp cũng như nguyên nhân gây tái nhiễm sẽ giúp bác sĩ lâm sàng định hướng chiến lược điều trị cho bệnh nhân, không chỉ đợt cấp mà phòng tránh các đợt tái nhiễm.
- Là tài liệu quan trọng để điều trị bệnh nhân viêm phổi cũng như tài liệu giảng dạy cho các bác sĩ nhi khoa.

LIST OF ABBREVIATIONS

Abbreviation	Meaning
AM	Alveolar macrophages
APC	Antigen presenting cells
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ARI	Acute respiratory infection
CD	Cluster of differentiation
CRP	C reactive protein
CVID	Common variable immunodeficiency
DC	Dendritic cell
GERD	Gastro esophageal reflux disease
HPQ	Asthma
IFN	Interferon
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
IRAK 4	Interleukin receptor-associate kinase 4
NK	Natural killer
NO	Nitric Oxide
PCD	Primary Ciliary Dyskinesia
PCR	Polymerase chain reaction
RSV	Respiratory syncytial virus
SCID	Severe combined immunodeficiency

INTRODUCTION

5. The necessity of topic

Pneumonia (PNA) is a common disease and a leading infectious cause of death in children younger than 5 years old worldwide. Every year, there are about 156 million new infectious cases, of which mainly in developing countries; number of pediatric deaths from pneumonia is 1.9 million.

Recurrent Pneumonia (RP) is defined as two or more episodes of pneumonia in one year or three episodes with radiographic clearance in between episodes. The RP accounts for 7.7-11.4% of patients hospitalized by pneumonia. This is a complex disease with diverse clinical manifestations. Depending on the causes of pneumonia in repeated episodes, underlying problems of the respiratory system and patient's underlying disease, mortality rate and complications are different from groups and causes.

80% of causes of RP include aspiration pneumonia, Mendelson's syndrome, immunodeficiency, congenital heart diseases, asthma, gastroesophageal reflux disease (GERD) and abnormalities of the respiratory system... etc. The percentage of these causes varies depending on the different study and geographic areas. In order to resolve the problem of RP, it is necessary to identify the causes and risk factors as well as direct pathogens of repeated episodes.

Vietnam National Children's Hospital (VNCH) has conducted several studies on the causes of RP by bronchoscope to determine malformations of respiratory system since 2000. However, comprehensive assessment of RP is not only based on causes of malformations of respiratory system, the issue of immunodeficiency should be considered. Such immunodeficiency cases are difficult to diagnosis and needed specific laboratory.

In Vietnam, there is no research on immunodeficiency in RP.

6. Objectives

- *To describe the clinical epidemiological features of recurrent pneumonia in children aged from 2 to 60 months in the Vietnam National Children's Hospital (VNCH) in a period of May 1, 2016 to April 30, 2018.*
- *To describe the immunity of pediatric patients younger than 60 months with RP.*
- *To analyze some factors related to RP in children.*

7. The scientific and practical value of the study

The recurrent pneumonia occurs in 7.7% -11.4% of children with community-acquired pneumonia (CAP). It often has severe presentations, high mortality rate, prolonged treatment, difficult diagnosis and treatment because of diverse clinical manifestations and causes as well as risk factors. Therefore, the diagnosis, treatment and prevention of RP is key to reduce mortality in order to improve the quality of life of children suffering the VP.

The identification of relevant factors can help guiding clinicians proper treatment regime and prevention plans to patients with RP. Recurrent pneumonia often causes by multiple pathogens including bacteria and virus.

This is the first overview review of non-specific immunity of all patients with pneumonia and specific immunity of all patients with recurrent pneumonia in Vietnam.

This document can be also used as reference, research, teaching materials for doctors and medical students.

8. Thesis structure:

The thesis is presented in 126 pages (excluding references and appendices). The thesis comprises 8 parts including Introduction (02 pages); Chapter 1: Overview (34 pages); Chapter 2: Objectives and methodology (21 pages); Chapter 3: Research findings (33 pages); Chapter 4: Discussion (31 pages); Conclusions (02 pages), Recommendations (01 page); Limitations (01 page), Novelty of the topic (01 page). The thesis consists of 42 tables, 17 figures. It includes 140 references in Vietnamese and English.

Chapter 1: OVERVIEW

1.4. Epidemiology of recurrent pneumonia

Incidence:

The recurrent pneumonia occurs in 7.7% -11.4% of children with community-acquired pneumonia (CAP). This is a common cause for examination and stay in the hospital.

Age and gender:

The disease often occurs in children younger than 5 years old, mostly less than 2 years old. According to Ciftci, the average age of children with RP is 23.6 ± 22.7 months (3 months-12 years) with male/ female ratio of 2.2.

Epidemiology:

The RP occurs more in the cold season, possibly due to the development of viruses in such season.

In tropical countries with hot and humid climates, there is no distinctive pattern and the RP can occur in all seasons of the year.

Causes

- Causes by the respiratory system: congenital anomalies of respiratory system, pulmonary cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia (PCD), bronchial asthma (BA), foreign body aspiration

- Other causes: Gastro esophageal reflux (GERD), atopic disease, respiratory hypersensitivity, immunodeficiency

1.5. Immunological characteristics:

- The immunity consists of two types: non-specific immunity (natural/ congenital immunity) and specific immunity (acquired immunity).

- The congenital immunity includes available response mechanisms: Respiratory protection system (mucosal barrier, axoneme dynein, surfactant, secretory IgA), cells involve in nonspecific immune response (epithelial cells, dendritic cell, alveolar macrophage, neutrophil, cytotoxic, eosinophil and cytokine).

- Specific immunity: humoral immune response (B cells), cellular immunity (T cells), immunoglobulin immune cells

1.6. Risk factors related to recurrent pneumonia:

- *Premature*: inadequate transfer of immunoglobulin from the mother and incomplete lung functions

- *Allergies*: Due to immune reactions producing Intercellular Adhesion Molecule 1(ICAM-1). This molecule is an important receptor for viruses, especially rhinovirus that increases the risk of infection.

- Moreover, interleukin (IL) -13 is an important cytokine in allergic immune response; it reduces the clearance of airway mucus facilitating the adhesion of viruses to airway epithelial cells.

- *Malnutrition*: it is often accompanied by a lack of vitamins, (especially vitamins A, C, D), deficiency of micronutrients (zinc and selenium) as important substances in the process of protecting cells and acting as antioxidant. On the other hand, the congenital immune system in the malnourished children is weaker (significantly decreased IgA); so the immunity in the mucosa is reduced; T and B lymphocytes are weak or damaged.

- *Rickets*: It is often due to lack of Vitamin D which plays a very important role in improving immune function and reducing inflammation.

- *Anemia*: it reduces the recovery and increases the risk of disease.

- *Breast-feeding regime*: Breast milk is a sterile, perfect source of nutrition fully meeting children's needs in the first 6 months of life, helping the children to prevent the infectious diseases, especially diarrhea and respiratory infections.

- *Living environment*: Exposure of smoke, air pollution

Chapter 2: METHODOLOGY

2.3. Research objectives

2.3.1. Inclusion criteria

- The children aged from 2-60 months old were diagnosed with pneumonia (based on the standards of the World Health Organization) and inpatient treatment at the Vietnam National Children's Hospital (VNCH) from May 1, 2016 to April 30, 2018.

- o RP group: Pneumonia ≥ 2 times / year or children had 3 episodes of any pneumonia.
- o Control group: The first pneumonia in the life.
- The parent or caregiver agrees children's participation in this study.

2.3.2. Exclusion criteria

- The pneumonia patients with following diseases
 - + The patients have been diagnosed with secondary immunodeficiency: HIV, after treatment of immunosuppressive drugs, radiation.
 - + The patients with chronic diseases: congenital heart disease (CHD), kidney, liver diseases, neuromuscular disease, chronic lung disease, pulmonary dysplasia, aplasia pulmonaire, bronchiectasis and bronchial asthma.
- The pathology of pneumonia has clearly been determined: pulmonary tuberculosis, aspergillosis

2.4. Time and place

- Time: From 1/5/2016 to 30/4/2018.
- Place: Vietnam National Children's Hospital (VNCH)

2.5. Methodology

2.5.1. Research design

- Analytical prospective, cross-sectional descriptive study
- Sample size: Applying the following formula for calculating sample size for the research to solve the objectives 1 and 2

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

n: Minimum number of patients required

$Z_{(1-\alpha/2)}$ = Reliability coefficient (95%).

d: Relative error (0,055)

p: The incidence of RP (0,114)

Applying the incidence of recurrent pneumonia among hospitalized patients with pneumonia under the study accounted for 11.4%. Reliability is at 95% ($1-\alpha = 0.95$); Having replaced the number, the result was $n = 129$ patients.

2.5.2. Research design for research objective 3

Analytical descriptive study to compare the risk of reinfection pneumonia with the control group with first pneumonia.

$$n_1 = n_2 = \frac{[Z_{(1-\alpha/2)} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{[p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

n_1 = Sample size for RP group

n_2 = Sample size for control group

$Z_{(1-\alpha/2)}$ = Reliability coefficient (95%).

$Z_{(1-\beta)}$ = Power (80%).

p_1 = Proportion of patients with rickets in RP group (15%).

p_2 = Proportion of patients with rickets in control group (5%).

$P = (p_1 + p_2)/2$.

The minimum sample size was 140 children in each group. If it was calculated by the ratio of 1: 2 (Recurrent pneumonia and first pneumonia), $n_1 = 140$ and $n_2 = 280$. In fact, in the research there were 145 patients with RP and 294 patients with first pneumonia.

2.6. Sampling method: Convenience sampling

2.7. Research process

- Time to conduct research: Right after the patients were hospitalized.
- All patients' caregivers with RP and first pneumonia during the study were interviewed, clinical assessed, followed-up and screened for tests (from the hospitalization to discharge/ death/ leaving the hospital).
- The patient's family was explained then they agreed to participate in the research.
- The researcher collected the information based on pre-designed questionnaires.
- Interviewing special histories of allergy, pregnancy ...etc.
- Medical history: The process of previous treatment, especially in previous diagnosis.
- Clinical examination: Assessment of the respiratory and related organs.
- Conducting diagnostic tests:
 - Peripheral blood smear test
 - Cardiopulmonary X-ray: Classification of lesions
 - Blood biochemical test and arterial blood gas (ABG) test

- Determination of humoral and cellular immunity
- PCR, Elisa to determine viral and bacterial etiology; nasopharyngeal airway insertion and endotracheal suctioning (If available).
- Bronchoscopy, ultrasound, chest CAT scan (If diagnosed).
- Assessment of treatment and outcomes.
- Comparison of acquired pneumonia and the first period of pneumonia in order to understand the relevant factors.
- When following-up, excluding all patients with lost or unreliable information.

Chapter 3: RESULTS

1.1. Clinical epidemiological characteristics of children with recurrent pneumonia

1.1.1. Epidemiological characteristics of participants

From 1/5/2016-30/4/2018, we selected 145 eligible RP patients participating in the research.

The median age of participants was 11 months (From 3 to 59 months).

Table 3.1: Characteristics of participants

Characteristics	Number (n=145)	%	
Age group (months)	≤ 12 months	90	62.1
	>12 months	55	37.9
Gender	Male	93	64.1
	Female	52	35.9
Geographical area	Urban	43	29.7
	Rural	102	70.3
History of premature birth	<37 pregnancy week	17	11.7
Intervention delivery	Cesarean, Forceps delivery	56	38.6
Weight at birth	<2500g	19	13.1
Postpartum respiratory failure	Yes	15	10.3
History of respiratory support	Yes	14	9.7
Duration of breastfeeding	≤4 months	37	25.5
Vaccination	Inadequate	60	41.4
History of allergies	Yes	24	16.6
Chest deformity	Yes	5	3.4

The RP occurred mainly in children ≤ 12 months (62.1%). The male children accounted for the majority (64.1%) in rural areas (70.3%). The RP patients had a history of premature birth (11.7%), low birth weight (13.1%), obstetric interventions (38.6%), postpartum respiratory failure (10.3%), inadequate immunization (41.4%) and breastfeeding during the first 4 months (25.5%).

Table 3.2: Distribution of episodes of RP by the age

Age	Episodes of RP			
	2 episodes (%)	3-5 episodes (%)	>5 episodes (%)	Total (%)
≤12 moths	19 (55.9%)	60 (66.7%)	11 (52.4%)	90 (62.1%)
>12 moths	15 (44.1%)	30 (33.3%)	10 (47.6%)	55 (37.9%)
Total	34 (23.4%)	90 (62.1%)	21 (14.5%)	145 (100%)
$\chi^2=2,198$; $p=0,333$				

The children had 3-5 episodes of RP accounted for 62.1%. Most of them were less than 12 months (62.1%). The difference of the rate of episodes in 2 age groups was not statistically significant ($p > 0.05$). The average episodes of RP in participants was 3.72 ± 1.61 (2- 8 episodes).

1.1.2. Clinical characteristics of RP

Table 3.3: Clinical characteristics of RP by the age

Characteristics	≤12 months (n=90)	>12 months (n=55)	Total (%)	p
Upper respiratory infections	68 (75.6%)	41 (74.5%)	109 (75.2%)	0.89
Fever	59 (65.6%)	37 (67.3%)	96 (66.2%)	0.83
Cough	88 (97.8%)	55 (100)	143 (98.6%)	0.52
Tachypnea	86 (95.6%)	51 (92.7%)	137 (94.5%)	0.48
Recession	74 (82.2%)	45 (81.8%)	119 (82.1%)	0.95
Rales in lungs	88 (97.8%)	54 (98.2%)	142 (97.9%)	1
Respiratory failure	59 (65.6%)	34 (61.8%)	93 (64.1%)	0.65

The clinical characteristics of RP included cough, tachypnea/rapid breathing, rales in lungs, approximately 100% in both groups. The respiratory failure was more common in children ≤ 12 months than those aged more than 12 months.

1.1.3. Laboratory characteristics of RP

Table 3.4: Results of peripheral blood smear test and CRP

Variable		≤12 months (n=90)	> 12 months (n=55)	Total	P
Hemoglobin-Hb(g/l)	≤ 110	49 (54.4%)	17(30.9%)	66 (45.4%)	0.006
	>110	41(45.6%)	38(69.1%)	79(54.5%)	
Leukocytes (/mm ³)	≤ 10,000	25(27.8%)	14(25.5%)	39(26.9%)	0.76
	>10,000	65(72.2%)	41(74.5%)	106(73.1%)	
Lymphocytes (/mm ³)	≤ 2,500	7(7.8%)	7(12.7%)	14(9.7%)	0.32
	>2,500	83(92.2%)	48(87.3%)	131(90.3%)	
Neutrophils (/mm ³)	≤ 5,000	39(43.3%)	15(27.3%)	54(37.2%)	0.52
	>5,000	51(56.7%)	40(72.7%)	91(62.8%)	
CRP(mg/l)	≤6	46(69.7%)	20(36.4%)	66(45.5%)	0.084
	>6	44(48.9%)	35(63.6%)	79(54.5%)	

The patients with Hb ≤ 110 g/L accounted for 45.4%. The prevalence of anemia in children ≤12 months was higher than that of children > 12 months; the difference is statistically significant (p <0.01). The leukocytes accounted for 73.1% and lymphocytes accounted for 9.7%. The neutrophils > 5 000 accounted for 62.8%. CRP> 6 accounted for 54.5% and there was no difference between the two age groups (p> 0.05).

- Microbiological test results:

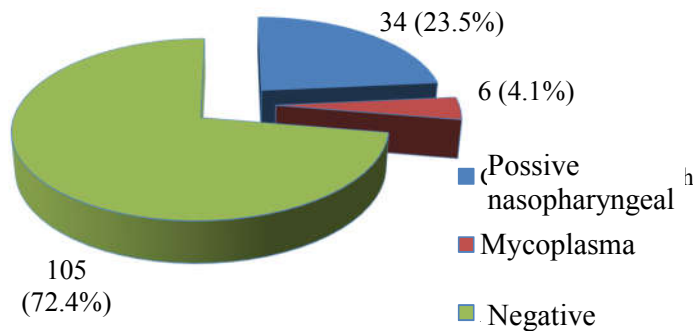


Figure 3.1: Microbiological test results

The bacterial etiology was determined as soon as the hospitalized patients had 40/145 samples (27.6%), of which 34 patients (23.5%) had

positive test by culturing nasopharyngeal secretions and 6 patients (4.1%) had positive test with Mycoplasma (PCR).

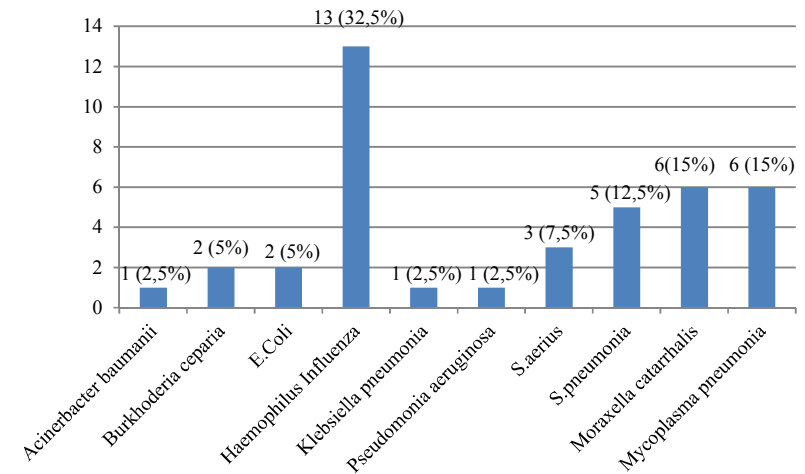


Figure 3.2: Distribution of bacterial etiology of pneumonia

Gram-negative bacteria accounted for 65% including Haemophilus Influenza 13/ 40 (32.5%), Moraxella catarrhalis 6/40 (15%); Gram-positive bacteria accounted for 8/40 (20%) (S.aureus , S.pneumonia) and atypical bacteria (mycoplasma) accounted for 6/40 (15%).

Table 3.5: Distribution of viral etiology in nasopharyngeal secretions

Strain	Positive	Proportion %
Rhinovirus	54/145	37.2
Adenovirus	24/145	16.6
RSV	5/145	3.4
Flu A	2/145	1.4
Flu B	0/145	0
CMV	1/28	3.6
EBV	1/21	4.8
Total	87	60.0

The total isolated viruses in RP children was 60%, mainly Rhinovirus (37.2%) followed by Adenovirus (16.6%) and other viruses such as RSV, CMV, EBV, influenzae A with small proportion.

Table 3.6: Cardiopulmonary X-ray characteristics

Lesion	≤ 12 months (n=90)	> 12 months (n=55)	Total	p
Lung nodules	47 (52.2%)	22 (40%)	69 (47.6%)	> 0.05
Combined lesion	28 (31.1%)	22 (40%)	50 (34.5%)	> 0.05
Lobar pneumonia	7 (7.8%)	6 (10.9%)	13 (9%)	> 0.05
Interstitial lung	8 (8.9%)	5 (9.1%)	13 (9%)	> 0.05

The lesions were mainly fuzzy pulmonary nodules scattered on 2 lungs (47.6%), and combined lesions (34.5%).

1.2. Immunity of RP children

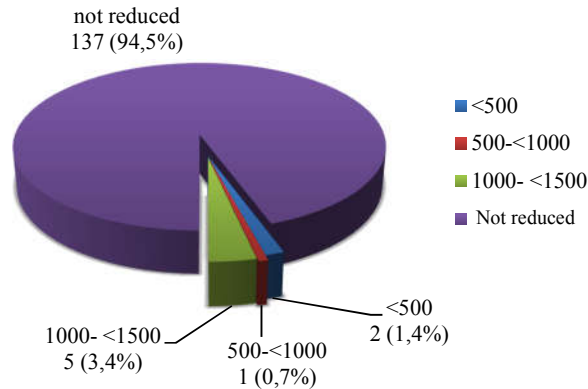


Figure 3.3. Reduction of neutrophils in the RP patients

A 5.5% of RP patients reduced the neutrophils (less than 1500) and 1.4% of them had an significantly reduction of neutrophils (less than 500).

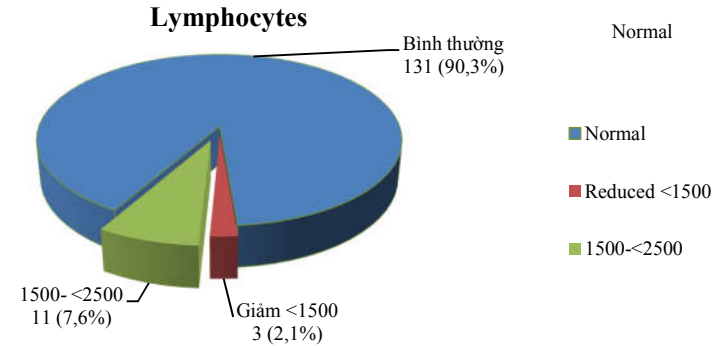


Figure 3.4. Reduction of lymphocytes in the RP patients

Comment: The reduced lymphocytes by the age accounted for 9.7%; in which the significant reduction <1500 accounted for 2.1%.

Table 3.7: Composition of subgroups of lymphocyte

Lymphocyte subgroups	Reduced by the age (n,%)	Normal (n,%)
T lymphocyte		
CD3 cells	31 (21.4%)	114 (78.6%)
CD4 cells	39 (26.9%)	106 (73.1%)
- reduced < 300	2 (1.4%)	
CD8 cells	15 (10.3%)	130 (89.7%)
- reduced <300	5 (3.5%)	
B lymphocyte		
CD19 cells	4 (2.8%)	141 (97.2%)
NK cells	8(5.5%)	137 (94.5%)

The reduction of T lymphocytes included: CD4 cells (26.9%); CD8 cells (10.3%) and CD19 cells (2.8%).

Table 3.8: IgA, IgM, IgG under CD19 level

Immune value		IgA		IgM		IgG	
		Reduced (n,%)	Normal (n,%)	Reduced (n,%)	Normal (n,%)	Reduced (n,%)	Normal (n,%)
CD19	Reduced	4 (50%)	4 (2.9%)	4 (66.7%)	4 (2.9%)	4 (66.7%)	4 (2.9%)
	Normal	4 (50%)	133 (97.2%)	2 (33.3%)	135 (97.1%)	2 (33.3%)	135 (97.1%)

CD19 reduced but with IgA, IgM and IgG still reached normal limits (2.9%) and when CD19 was normal, the patients reduced IgA, IgM, IgG of each group with value of 4,2,2 respectively.

Table 3.9: IgG subgroup according to CD19 level

IgG subgroup		CD19 cells		Total
		Decrease	Normal	
IgG1	Decrease	0 (0%)	3 (2,2%)	3 (2,1%)
	Normal	8 (100%)	134 (97,8%)	142 (97,9%)
IgG2	Decrease	0 (0%)	3 (2,2%)	3 (2,1%)
	Normal	8 (100%)	134 (97,8%)	142 (97,9%)
IgG3	Decrease	1 (12,5%)	3 (2,2%)	4 (2,8%)
	Normal	7 (87,5%)	134 (97,8%)	141 (97,2%)
IgG4	Decrease	2 (25%)	19 (13,9%)	21 (14,5%)
	Normal	6 (75%)	118 (86,1%)	124 (85,5%)

When CD19 decreased: 100% of IgG1 and IgG2 was normal. 87.5% and 75% of IgG3 and IgG4 were normal, respectively.

When CD19 was normal: all Ig subgroups decreased. IgG4 (13.9%) reduced significantly.

Figure 3.5: Congenital immunodeficiency in recurrent pneumonia

The rate of children with immunodeficiency accounted for 8.3%

Figure 3.6. The incidence of congenital immunodeficiency diseases in recurrent pneumonia

The rate of congenital immunodeficiency in children with recurrent pneumonia were 8.3%. Congenital immunodeficiency was mainly humoral immune deficiency accounting for 6.2%; specifically XLA (2%) and CVID (1.4%). Among the immunodeficiency group, deficiency of IgG1 (1.4%), IgG2 (0.7%) and IgG3 (0.7%). Severe combined immunodeficiency were of 1.4%, severe congenital granulocytopenia was 0.7%.

1.3. Factors related to recurrent pneumonia

1.3.1. Factors related to parents and caregivers

Table 3.10: Factors related to parents/caregivers

Features		Recurrent pneumonia (n=145)	Initial pneumonia (n=294)	p	OR	95%CI
Father's education	≤High school	91(62,8%)	134(45,6%)	0,001	2,01	1,34-3,02
	> High school	54(37,2%)	160(54,4%)			
Mother's education	≤ High school	83(57,2%)	122(41,5%)	0,002	1,88	1,26-2,82
	> High school	62(42,8%)	172(58,5%)			
Father's occupation	Farmer/other	76 (52,4%)	127(43,2%)	0,083	1,44	0,97-2,15
	Official/Civil servant/Worker	69 (47,6%)	167(56,8%)			
Mother's occupation	Farmer/other	83 (57,2%)	120(40,8%)	0,002	1,94	1,29-2,9
	Official/Civil servant/Worker	62 (42,8%)	174(59,2%)			
Income	Poor	15(10,3%)	11 (3,7%)	0,009	2,96	1,37-6,64
	Non-poor	130(89,7%)	283 (96,3%)			

Children whose father/mother's education were under high school and children whose mothers working as farmers and freelance workers were at higher risk of recurrent pneumonia, approximately two times higher than initial pneumonia. Low social- economic conditions also increased the risk of disease (OR 2.96; 95% CI 1.37-6.64).

1.3.2. Factors related to children

Table 3.11: Relationship with age and gender

Features	Recurrent pneumonia (n=145)	Initial pneumonia (n=294)	p	OR	95%CI
----------	--------------------------------	------------------------------	---	----	-------

Age	≤ 12 months	90 (62,1%)	124 (42,2%)	0,001	2,24	1,49-3,37
	>12 months	55 (37,9%)	170 (57,8%)			
Gender	Male	93(64,1%)	167(56,8%)	0,14	1,36	0,9-2,05
	Female	52(35,9%)	127 (43,2%)			

There was no difference in gender between the 2 groups of initial pneumonia and recurrent pneumonia. Children under 12 months of age were at higher risk of recurrent pneumonia (2.24 times) than those over 12 months of age ($p < 0.01$).

Table 3.12: Relationship in the perinatal period of children

Features		Recurrent pneumonia (n=145)	Initial pneumonia (n=294)	p	OR	95% CI
Fetal age	<37 weeks	17 (11,7%)	12 (4,1%)	0,004	3,12	1,45-6,72
	≥37 weeks	128 (88,3%)	282 (95,9%)			
Weight at birth	<2500 grams	19 (13,1%)	7 (2,4%)	0,001	6,18	2,52-15,08
	≥2500 grams	126 (86,9%)	287 (97,6%)			
Intervention delivery	Yes	56 (38,6%)	70 (23,8%)	0,002	2,01	1,31-3,09
	No	89(61,4%)	224 (76,2%)			
Postpartum respiratory failure	Yes	15(10,3%)	4 (1,4%)	0,001	8,36	2,72-25,69
	No	130(89,7%)	290 (98,6%)			

Children with fetal age of less than 37 weeks, weight of less than 2,500 grams, intervention when delivery and respiratory failure immediately after birth had the risk of recurrent pneumonia 3.12; 6.18; 2.01 respectively; and they had a risk of 8.36 times higher than those with fetal age ≥ 37 weeks, weight ≥ 2500 grams, non-intervention delivery and without postpartum respiratory failure ($p < 0.01$).

Table 3.13: Concomitant diseases of children

Concomitant diseases		Recurrent pneumonia (n=145)	Initial pneumonia (n=294)	p	OR	95% CI
Malnutrition	Yes	28(19,3%)	13(4,4%)	0,001	5,17	2,59-10,33
	No	117(80,7%)	281(95,6%)			
Rickets	Yes	88(60,7)	46 (15,6)	0,001	8,32	5,26-13,16

	No	57(39,3)	248(84,4%)			
Anemia	Yes	66 (45,5%)	101(34,4%)	0,023	1,59	1,06-2,39
	No	79 (54,5%)	193(65,6%)			
Chest deformation	Yes	5(3,4%)	0(0%)	0,01	3,1	2,7-3,55
	No	140(96,6%)	294(100%)			

Children suffering from malnutrition, rickets, anaemia and thoracic deformation were at risk of recurrent pneumonia 5.17; 8.32; 1.59 and 3.1 times higher than those without malnutrition, rickets, anaemia, and thoracic deformation, respectively.

1.3.3. Multivariate regression analysis

The relevant factors with statistical significance in univariate analysis continue to be included in the multivariate analysis according to logistic regression model.

Table 3.14: Multivariate regression analysis of some risk factors related to recurrent pneumonia

No.	Independent variables	Regression coefficient (B)	Standard error (SE)	Level of significance (p)	OR	95%CI	
						Low	High
8.	Number of children	≤2 children*	-	-	1	-	-
		> 2 children	0,935	0,467	0,045	2,547	1,019
9.	Exposure to secondhand smoke	No*	-	-	1	-	-
		Yes	1,292	0,294	0,0001	3,642	2,048
10.	Postpartum respiratory failure	No*	-	-	1	-	-
		Yes	2,100	0,791	0,008	8,165	1,732
11.	Mechanical ventilation	No*	-	-	1	-	-
		Yes	2,014	0,956	0,035	7,491	1,151
12.	Rickets	No*	-	-	1	-	-
		Yes	3,430	0,526	0,000	30,881	11,019
13.	Malnutrition	No*	-	-	1	-	-
		Yes	1,327	0,515	0,01	3,768	1,373
14.	History of allergies	No*	-	-	1	-	-
		Yes	1,399	0,498	0,005	4,049	1,526

Sample size of analysis (n) = 439; * control group; - = not applicable
Testing the appropriateness of statistical model (Hosmer & Lemeshow Test)
 $\chi^2 = 4.093$; $p = 0.849$; The Enter method is used

Comment: Children with postpartum respiratory failure were at risk of recurrent pneumonia 8.165 times higher than those without respiratory failure,

$p < 0.01$. Children with mechanical ventilation were at risk of recurrent pneumonia 7.5 times higher than those without mechanical ventilation ($p < 0.05$). Children with rickets were at risk of recurrent pneumonia 30.9 times higher than those without rickets ($p < 0.001$). Children with malnutrition were at risk of recurrent pneumonia 3.8 times higher than those without malnutrition ($p < 0.05$). Children with histories of allergies were at risk of recurrent pneumonia 4 times higher than those without allergies ($p < 0.01$). Children exposed to secondhand smoking were at risk of recurrent pneumonia 3.6 times higher than those not exposed $p < 0.001$. Families with > 2 children were at risk of recurrent pneumonia 2.5 times higher than those with ≤ 2 children with $p < 0.05$.

Chapter 4: DISCUSSION

During the period from May 1st, 2016 to April 30th, 2018, we had 145 patients eligible for recurrent pneumonia and 294 patients with initial pneumonia.

8.1. Clinical epidemiological characteristics of recurrent pneumonia in children less than 5 years old at the National Children's Hospital

8.1.1. General characteristics of the participants

Age: The median age of the pediatric research group was 11 months (the youngest was 3 months, the oldest was 52 months). Comparison between ages showed that recurrent pneumonia was more common in children less than 12 months, which might be related to immature immunity status of infants.

Gender: This study has a ratio of 1.78 for male and female, which was similar to other studies. The higher rate of male than female was due to the male birth rate was higher than female.

Geography: The rate of children with recurrent pneumonia in rural areas was more than 2 times higher than that of children living in urban areas. It can be caused by the lower socio-economic conditions and limited medical care services (low vaccination rate, poor prenatal, intrapartum and postpartum care, etc.).

8.1.2. Clinical characteristics of recurrent pneumonia

- Clinical characteristics of recurrent pneumonia:

Cough, rapid breathing and rales in the lungs were approximately 100% in both groups. The manifestations of fever, upper respiratory infections, and respiratory failure had a lower rate of 66.2%; 75.2% and 64.1%, respectively.

Dao Minh Tuan also gave a similar rate of clinical signs of pneumonia, mainly fever, cough, wheezing, anorexia, shortness of breath, recession in 100% of participants. He also reported 42.7% of patients having respiratory failure and needed respiratory support, moist rales in the lungs (87.5%), rapid breathing, and tachycardia (71.4%).

- Clinical manifestations outside pulmonary

Recurrent pneumonia often accompanied by other symptoms in the cardiovascular (42.1%), gastrointestinal (66.2%) and neurological (29.0%) systems. In particular, these signs and symptoms in the group of children less than 12 months old were significantly more common than those over 12 months old. The study of Le Van Trang (Thanh Hoa Children's Hospital) showed that the rate of pneumonia accompanied with digestive disorders accounted for 38.4%. Dao Minh Tuan's study also reported that 30.88% of participants had digestive disorders.

8.1.3. Subclinical characteristics of recurrent pneumonia

* Hematology test:

The proportion of patients with Hb ≤ 110 g/L accounted for 45.4%; in particular, the group of children less than 12 months old has a higher rate of anemia than those over 12 months old.

The number of leukocytes increased by $> 10,000$ (73.1%), in which neutrophils increased (62.8%), lymphocytes decreased (9.7%).

* Biochemistry:

The concentration of CRP increased more than 6mg/l in 54.5% of participants with recurrent pneumonia. Some domestic studies on children's pneumonia also yielded similar results. According to Ho Sy Cong, the proportion of pneumonia patients with increased CRP accounted for 62.4%, in which the group with CRP more than 20 mg/l accounted for 34.9%.

* Microbiological test:

- Bacterial causes:

Gram-negative bacteria accounted for 65% including *Acinetobacter*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*, *E.Coli*, *HI*, *Burkholderia cepacia*, *Moraxella catarrhalis*. Gram-positive bacteria (*S.aureus*, *S.pneumonia*) accounted for 20%. In addition, atypical bacteria *Mycoplasma pneumoniae* accounted for 15%. The highest proportion was HI bacteria of 32.5%, followed by *Moraxella catarrhalis* of 15%, *Mycoplasma pneumoniae* of 15%, *pneumococcus* of 12.5%, and *staphylococcus* of 7.5%.

Research in Belgium (2011) identified 3/4 of the causes of recurrent pneumonia patients. Among them, 77.2% were gram-negative bacteria (*Haemophilus Influenza* (51.2%), *Moraxella catarrhalis* (21.1%)), and gram-positive bacteria were mainly caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*.

- Viral causes:

The prevalence of viral infection in recurrent pneumonia children accounted for 60%, of which the majority were *Rhinovirus* (37.2%), *Adenovirus* (16.6%); other viruses such as *RSV*, *CMV*, *EBV*, and *influenza A* accounted for small numbers. The rate of recurrent

pneumonia patients with co-infection was 20%; the co-infection of both bacteria and virus was the highest (11.7%); group infected with 2 types of virus accounted for 6.2%. In the co-infected group, 5 patients were diagnosed with primary immunodeficiency, specifically those infected with 1 virus and 1 bacterium encountered in diseases (XLA, SCID, decreased IgG1, and decreased IgG2) and one patient with decreased IgG1 infected with 2 viruses and 1 bacterium.

According to Tural-Kara, 129 pediatric patients had co-infection rate of 26.5%. The most common pathogens in the respiratory fluid samples were *Rhinovirus* (30.5%), *Adenovirus* (17.2%), *RSV* (13.9%) and *Bocavirus* (7.9%); *Pseudomonas aeruginosa* was detected in 6 culture samples. Especially *influenza A*, *RSV* and *coronavirus* were found more in winter than in other seasons; *RSV* was detected more frequently in children < 1 year old ($p < 0.01$).

* *X-ray images of the lungs*

The X-ray images showed mainly fuzzy pulmonary nodules scattering on 2 lungs (47.6%) in both groups, the combined lesions accounted for 34.5%, the surgical site lesions and interstitial lesions were not common, which accounted for 9%.

8.2. Description of the immune status of recurrent pneumonia patients

* Polymorphonuclear neutrophils:

The average number of leukocytes was 14.48 ± 6.01 (103/ml); Of which 5.5% of patients had decreased neutrophils below 1500; 1.4% of patients had sharply decreased neutrophils of less than 500 and 2 patients were then diagnosed with primary immunodeficiency (1 XLA patient and 1 patient with granulocytopenia).

In the group of patients with slightly decreased leukocytes from 1000-1500, 1 patient was diagnosed with XLA. Thus, in patients with recurrent pneumonia, when evaluating the results of peripheral blood formula tests, when the neutrophil count decreases below 1500, it should be close monitored to find congenital immunodeficiency.

* Lymphocytes:

In our study, 145 recurrent pneumonia patients with a decrease of lymphocyte count compared with age accounted for 9.7%; especially the sharp decrease rate of < 1500 accounted for 2.1%. Patients with sharply decreased lymphocytes were diagnosed with primary immunodeficiency (1 SCID patient, 1 CVID, 1 patient with decreased IgG2).

* Lymphocyte subgroups:

The proportion of recurrent pneumonia patients with decreased T lymphocytes was quite high, all CD3, CD4 and CD8 cells decreased 21.4%, 26.9% and 10.3% respectively; In contrast, the number of patients with decreased B lymphocytes only accounted for 2.8%, and natural killer cells decreased of 5.5%. In patients with sharply decreased

lymphocyte subgroups, 3 patients were diagnosed with XLA primary immunodeficiency and 1 patient with SCID.

* Concentration of serum antibodies:

The average concentration of antibodies IgA and IgM in children \leq 12 months old was lower than that of children over 12 months old. When assessing the antibody concentration and comparing to the normal values according to age IgA, IgM, and IgG decreased of 5.5%, 4.1% and 4.1, respectively. There was no difference between children over and less than 12 months old.

When analyzing the values of IgG subgroup, all Ig subgroups decreased: IgG1 (2.1%), IgG2 (2.1%), IgG3 (2.8%), but IgG4 decreased significantly 14.5%.

* Relationship between B lymphocyte and serum antibody:

Some children had a decrease in CD19 but the levels of IgA, IgM and IgG antibodies were still in normal ranges and vice versa, some patients had normal CD19 but had a decrease of IgA, IgM, IgG. That related to the function of B cells. Although the function of B cells decreased, the ability to produce antibodies was normal. The number of cells was normal but the function of antibody production decreased.

* *The rate of immunodeficiency in recurrent pneumonia*

Of the 145 patients with recurrent pneumonia, 12 patients had immunodeficiency. The main congenital immunodeficiency diseases were the lack of body fluids accounting for 6.2%; in particular, XLA (2%), and CVID (1.4%). In the immunodeficiency groups caused by IgG subgroup, immunodeficiency caused by IgG1 was of 1.4%, IgG2 of 0.7% and IgG3 of 0.7%. Severe combined immunodeficiency accounted for 1.4% and severe congenital granulocytopenia was 0.7%.

8.3. Several factors related to recurrent pneumonia

8.3.1. Children's caregivers and living environment

Comparison between children with recurrent pneumonia and initial pneumonia showed that: fathers/mothers (mainly the mothers) with low educational level, free careers (farming, freelance), families with more than 3 children, poor economic conditions, living in rural areas, associated with recurrent pneumonia, the differences were statistically significant with $p < 0.05$. This can be explained by the fact that the mothers were lack of child care skills and knowledge, less likely to have maternity care and limited conditions for raising their children.

8.3.2. Factors related to children themselves

Age: Children less than 12 months old were 2.24 times more likely to have recurrent pneumonia than initial pneumonia ($p = 0.001$). This result is similar to Sommayya, the younger the ages were, the greater the risk of pneumonia and complications were. It might be due to the

small airway size and the immature immune system.

Gender: In our study, no relationship between gender and recurrent pneumonia or initial pneumonia were detected. However, numbers of studies in developing countries determined the relationship between severe pneumonia and gender, in which the rate of males with severe pneumonia was 1.5 times higher than females (95% CI 1.0-2.3).

In the study, children with fetal age under 37 weeks, low postpartum weight < 2500 gr, intervention during deliveries (surgery, forceps), postpartum respiratory failures, mechanical ventilations, allergies, had a high risk of recurrent pneumonia of 3.12; 6.18; 2.01; 8.36; 15.6; 5.1 times compared to other groups, the difference were statistically significant with $p < 0.01$.

8.3.3. Relevant factors on clinical and subclinical characteristics

Clinical characteristics between the 2 groups of recurrent pneumonia and initial pneumonia were statistical significant different, $p < 0.01$. The manifestations of upper respiratory infections, wheezing, rapid breathing, Harrison's groove, rapid heart rate were compared with age, changing consciousness, thoracic deformation, and anorexia.

According Patria and colleagues in Italy, a research conducting on 146 children with recurrent pneumonia and 145 healthy children, it showed that wheezing ($p < 0.001$); chronic sinus rhinitis ($p < 0.001$); recurrent upper respiratory infection ($p < 0.001$); allergies ($p < 0.001$) and bronchial asthma ($p < 0.001$) related to recurrent pneumonia. Among them, the most important factors were sinus rhinitis, recurrent wheezing and bronchial asthma, which increased the risk of recurrent pneumonia by 60, 32 and 10 times, respectively.

8.3.4. Multivariate regression analysis

Conducting multivariate analysis of relevant factors, we found that: secondhand smoking exposure, postpartum respiratory failure, mechanical ventilations, rickets, malnutrition, allergies and more than 2 children in the family were factors related to recurrent pneumonia, the risk was: 3.642; 8.165; 7.49; 30.88, 3.76; 4.05; 2.54, respectively.

Comparing with the study of Capanoglu, factors related to recurrent pneumonia were: exposure to secondhand smoking 57.1%, large family (≥ 5 members) 47.4% and inadequate breastfeeding (of less than 6 months); inbreeding relationship 35%, mechanical ventilation 13.6%, premature delivery 12.4%. Among them, secondhand smoking, large family (≥ 5 members), and inadequate breastfeeding were the main factors associated with the recurrent pneumonia group. Multivariate regression analysis showed that secondhand smoke was a risk factor in

recurrent pneumonia episodes and did not depend on other factors.

According to Patria, factors such as wheezing, allergic sinus rhinitis, and bronchial asthma were the main factors associated with recurrent pneumonia.

In addition, Zhao Yong-Li suggested that transient granulocytopenia (OR = 3.6, 95% CI 1.8-8.75) was also a risk factor of recurrent pneumonia.

CONCLUSION

In 2 years, from May 1st, 2016 to April 30th, 2018, 145 patients with recurrent pneumonia and 294 patients with initial pneumonia were enrolled in the study.

❖ Some epidemiological, clinical, and subclinical characteristics of recurrent pneumonia in children are as follows:

- The median age of the participants were 11 months (from 3 to 59 months); Most children were less than 12 months of age, male infants were more than female infants with the male/female ratio of 1.8; Most children lived in rural areas (70.3%).

- Number of pneumonia episodes: Average recurrent pneumonia were 3.7 ± 1.6 episodes. 23.4% of patients suffered 2 episodes, the recurrent pneumonia group with 3-5 episodes accounted for 62.1%, especially 14.5% of patients had more than 5 episodes.

- Clinical characteristics of recurrent pneumonia in children were mainly cough, rapid breathing and rales in the lungs. For children less than 12 months of age, the clinical manifestations were often worse, the rate of respiratory failure was higher than that of children over 12 months of age. In addition, the symptoms of rickets were the highest (60.7%), anemia (45.5%) and malnutrition (19.3%).

- Subclinical characteristics:

- + X-ray images were mainly fuzzy pulmonary nodules scattered on 2 lungs.

- + Hematology: the average number of leukocytes was 14.48 ± 6.01 ($10^3/\text{ml}$); increased peripheral blood leukocytes only accounted for 2/3 of recurrent pneumonia patients. Patients with decreased neutrophils below 1500 (5.5%); patients with sharply decreased neutrophils < 500 (1.4%) and these patients were diagnosed with primary immunodeficiency.

- + Microbiology: 27.6% of bacteria and 60% of virus were isolated from nasopharyngeal fluid of recurrent pneumonia patients. Composition of bacteria: gram-negative bacteria accounted for the highest (65%), followed by gram-positive bacteria (20%) and atypical

bacteria (15%). Among positive viral tests, *Rhinovirus* accounted for the highest (37.2%), *Adenovirus* (16.6%). In particular, up to 20% of patients were co-infected with both bacteria and virus or two viruses.

❖ **Immune status in recurrent pneumonia**

- Among patients with recurrent pneumonia, 8.3% of patients had immunodeficiency. In particular, humoral immunodeficiency group accounted for 6.2% (XLA, CVID, decreased IgG subgroup), followed by severe combined immunodeficiency group (1.4%) and severe congenital granulocytopenia (0.7%).

- The rate of decreased immunoglobulins were as follows: decreased IgA (5.5%), IgM (4.1%) and IgG (4.1%); decreased IgG1 subgroup (2.1%); IgG2 (2.1%), IgG3 (2.8%), IgG4 (14.5%).

- The decrease rate of immune cells were as follows: decreased CD3 cells (21.4%), CD4 cells (26.9%), CD8 cells (10.3%), CD19 cells (2.8%) and NK cells (5.5%).

❖ **Factors associated with recurrent pneumonia:**

- Secondhand smoking
- Postpartum respiratory failure
- Mechanical ventilation
- Rickets
- Malnutrition
- History of allergies
- Large family

RECOMMENDATIONS

- Recurrent pneumonia accounts for a significant proportion in infants. The causes and accompanying diseases should be considered, especially underlying diseases that cause pneumonia reinfection.
- Congenital immunodeficiency is one of the causes of recurrent pneumonia, can lead to severe conditions, and have a high risk of mortality. Therefore, patients with recurrent pneumonia should be assessed the immune status.
- A number of factors related to recurrent pneumonia should be consulted; and guidelines for treatments and preventions should be followed.

NOVELTY OF THE TOPIC

- This is the first study in Vietnam that fully assess the epidemiological, clinical, subclinical characteristics, some causes of disease, especially

the immune status of recurrent pneumonia children.

- The results of the study show that the determination of the cause of acute episodes as well as the cause of re-infection will help clinicians orient the treatment strategy for patients not only for the acute episodes but also for the prevention of reinfection episodes.
- It is an important document for treating patients with pneumonia as well as teaching materials for pediatricians.