

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi ở các nước đang phát triển, đặc biệt dịch HIV đã làm tăng tần suất, mức độ nặng và tử vong ở trẻ em bị viêm phổi [1],[2]. Theo ước tính của Tổ chức Y tế Thế giới, mỗi năm thế giới có khoảng 4 triệu trẻ em chết vì viêm phổi, hầu hết là ở các nước đang phát triển tại khu vực miền nam sa mạc Sahara [3]. Thời kỳ trước khi có điều trị ARV, ở trẻ HIV viêm phổi do vi khuẩn khá thường gặp, nhờ áp dụng điều trị ARV, tỷ lệ viêm phổi ở trẻ HIV giảm xuống còn tương tự như trẻ không nhiễm HIV [4]. Tuy nhiên, trẻ em nhiễm HIV có nguy cơ tử vong vì bệnh viêm phổi cao gấp 40 lần các em khác [5]. Khoảng 2 triệu TE dưới 5 tuổi tử vong vì viêm phổi mỗi năm ở những nước có tỷ lệ mắc HIV cao và khoảng 50% trẻ em nhập viện vì viêm phổi ở Nam Phi bị nhiễm HIV [2]. Trẻ mắc bệnh phổi mãn tính dễ có nhiều đợt viêm phổi cấp tính, tỷ lệ mắc bệnh viêm đường hô hấp dưới cấp tính ở trẻ nhiễm HIV kèm theo viêm phổi kẽ mạn tính cao hơn ở trẻ không nhiễm HIV tới 10 lần [6]. Tỷ lệ tử vong do viêm phổi trên trẻ HIV ở bệnh viện là 7% so với 1,5% ở trẻ không nhiễm HIV; chỉ có 54% trẻ viêm phổi/HIV đáp ứng tốt với điều trị so với 80% ở trẻ không nhiễm HIV [7]. Ở Châu Phi trẻ HIV nhập viện vì viêm phổi nặng chiếm 55-65%, tỷ lệ tử vong tới 20-34% - cao gấp 3-6 lần so với trẻ không nhiễm HIV [8]. Nhiễm khuẩn gặp ở tất cả các hệ cơ quan, tuy nhiên viêm phổi là phổ biến nhất (67%), trong đó phế cầu và tụ cầu vàng là vi khuẩn gram dương hay gặp nhất và *K. pneumonia* là vi khuẩn gram âm hay gặp nhất [9]. Nghiên cứu tại Thái Lan cho thấy trong số bệnh nhân HIV/AIDS trẻ em vào viện thì 69% có viêm phổi, 22% là viêm phổi tái diễn [10]. Tại Việt Nam ở Bệnh viện Nhi Đồng 1, bệnh nhân HIV/AIDS nhập viện vì viêm phổi gặp 73% [11]; tại bệnh viện Nhi đồng 2, viêm phổi/HIV/AIDS

gặp 70,9% [12], tại Bệnh viện Nhi Trung ương hầu hết trẻ HIV/AIDS nhập viện điều trị vì nhiễm trùng cơ hội nặng, trong đó 70% là viêm phổi và tử vong tới 15% [13]. Hiện nay, phần lớn trẻ nhiễm HIV ở nước ta sống tại cộng đồng và ở trại trẻ mồ côi, đa số trẻ đến khám và theo dõi tại cơ sở y tế vì các bệnh nhiễm trùng cơ hội mà hay gặp nhất là viêm phổi [14]. Việc xác định được nguyên nhân gây viêm phổi góp phần rất quan trọng trong điều trị, phòng bệnh - đặc biệt đối với trẻ HIV/AIDS. Nhưng thực trạng ở hầu hết các cơ sở y tế - ngay cả ở các bệnh viện tuyến trung ương còn có nhiều khó khăn về máy móc trang thiết bị cũng như chi phí xét nghiệm còn cao, các nghiên cứu về nguyên nhân và điều trị viêm phổi /HIV còn ít và chưa đầy đủ nên việc chẩn đoán nguyên nhân viêm phổi/HIV gặp nhiều khó khăn, chủ yếu dựa vào triệu chứng lâm sàng, dấu hiệu X-quang. Do đó việc nghiên cứu nguyên nhân và kết quả điều trị viêm phổi/HIV ở trẻ em là rất cần thiết. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **"Nghiên cứu tác nhân, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị viêm phổi ở trẻ em nhiễm HIV"** nhằm các mục tiêu sau:

1. *Xác định tác nhân gây viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS tại bệnh viện Nhi Trung ương.*
2. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, hình ảnh X-quang phổi và mức độ suy giảm miễn dịch theo căn nguyên thường gặp.*
3. *Nghiên cứu các yếu tố liên quan đến tử vong do viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Tình hình nhiễm HIV/AIDS trên thế giới và Việt Nam

1.1.1. Một số nét chính về hình ảnh đại dịch HIV/AIDS trên thế giới

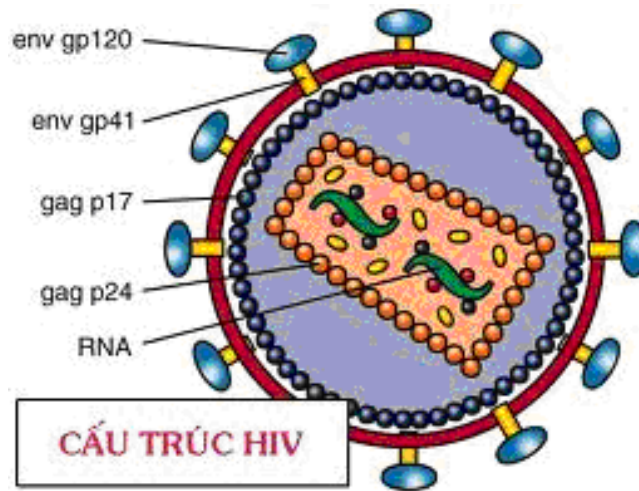
Nhiễm HIV/AIDS hiện là mối quan tâm của toàn nhân loại vì đại dịch này tác động nghiêm trọng đến mọi khía cạnh của đời sống xã hội, làm ảnh hưởng tới kinh tế, chính trị, văn hoá xã hội của mọi quốc gia. Hiện nay, đại dịch HIV/AIDS trên thế giới vẫn đang diễn biến rất phức tạp, ước tính 35,3 triệu (32,2 - 38,8 triệu) người sống chung với HIV. Có 2,1 triệu người lớn và 240.000 trẻ em nhiễm mới HIV năm 2013, số lượng người chết vì AIDS là 1,6 triệu (1,4 - 1,9 triệu) người. 12,9 triệu người đang được điều trị ARV chiếm 37% (35 - 39%) tổng số người nhiễm HIV, tuy nhiên mới chỉ có 24% (22 - 26%) trẻ em nhiễm HIV được điều trị kéo dài cuộc sống [15]. Theo ước tính của UNAIDS, trung bình mỗi ngày thế giới có thêm khoảng 7.000 người nhiễm HIV [16]. Năm 2006 thế giới có khoảng 39,5 - 42 triệu người nhiễm HIV/AIDS, trong đó người lớn là 37,2 triệu, phụ nữ là 17,7 triệu người và trẻ em dưới 15 tuổi là 2,3 triệu người. HIV đang phát triển mạnh ở các nước đang phát triển. Dịch đang hoành hành ở châu Phi nhưng đang có xu hướng chuyển dịch mạnh về châu Á. Trong đó, khoảng 30% dân số châu Phi bị nhiễm HIV/AIDS [17]. Tới năm 2007 đã có khoảng 9 triệu người châu Á đã nhiễm HIV kể từ khi HIV xuất hiện trong khu vực và gần 2,6 triệu nam giới, 950.000 nữ giới và 330.000 trẻ em đã chết vì AIDS. Trung Quốc, Ấn Độ, Indônexia là các nước có số người nhiễm HIV tăng mạnh. Tới năm 2008 Trung Quốc đã có trên 1,5 triệu người nhiễm HIV, chết do AIDS khoảng 30.000 người. Campuchia với dân số 13 triệu, nhiễm HIV/AIDS 178.000 người [18].

1.1.2. Tình hình nhiễm HIV/AIDS ở Việt Nam

Tại Việt Nam trường hợp HIV/AIDS đầu tiên ở thành phố Hồ Chí Minh tháng 12 năm 1990. Đến 01/1999 các trường hợp nhiễm HIV/AIDS đã được phát hiện ở tất cả 61/61 tỉnh trong cả nước. Năm 2000 số nhiễm HIV/AIDS được báo cáo là 34.008, trong đó nam chiếm tới 84,64%, nữ chỉ chiếm 15,36%, số mới nhiễm là 11.174, bệnh nhân AIDS là 4.728, chết do AIDS là 2.510. Số liệu thống kê của Cục Phòng chống HIV/AIDS - Bộ Y tế cho biết, tính đến tháng 9 năm 2014 cả nước hiện có trên 247.000 người nhiễm HIV còn sống, trong đó có trên 52.700 bệnh nhân chuyển sang giai đoạn AIDS, đã có hơn 53.000 người tử vong do AIDS, có gần 89.000 người nhiễm HIV đang được điều trị ARV chiếm 36% tổng số người nhiễm HIV, có gần 4.500 trẻ em được điều trị kháng vi rút chiếm hơn 90% số trẻ em nhiễm HIV [19]. Hiện nay, sự lây truyền HIV qua quan hệ tình dục có xu hướng gia tăng, kéo theo sự tăng số nhiễm HIV ở phụ nữ và trẻ em, đồng thời cảnh báo việc kiểm soát lây nhiễm HIV trong cộng đồng dân cư ngày càng trở nên khó khăn hơn [20]. Với rất nhiều cố gắng trong những năm qua, Việt Nam đã thực hiện được 3 giảm: giảm số người mới nhiễm HIV, giảm số người chuyển sang AIDS và giảm số người tử vong do AIDS, đã kiềm chế được tình hình lây nhiễm HIV trong cộng đồng dân cư ở mức 0,26%, thấp hơn so với kế hoạch đề ra trong chiến lược Quốc gia phòng chống AIDS năm 2010 và tầm nhìn 2020 [21]. Tuy nhiên tình hình dịch nhiễm HIV vẫn tiếp tục diễn biến phức tạp, hàng năm cả nước vẫn phát hiện hơn 10.000 người mới nhiễm HIV, khoảng 5000 người chuyển sang AIDS, hơn 2000 người tử vong do AIDS [22]. Vấn đề điều trị đã được tập trung đầu tư song số người được điều trị đặc hiệu bằng thuốc ARV vẫn còn chưa bao phủ hết, chi phí điều trị vẫn còn ở mức cao trong khi đó bệnh nhân nhiễm HIV thường ở gia đình nghèo, không có công ăn việc làm hoặc nghiện chích ma túy. Một số thuốc điều trị nhiễm trùng cơ

hội còn phải nhập của nước ngoài, xét nghiệm chẩn đoán nhiễm trùng cơ hội còn bị hạn chế do giá thành cao, do năng lực phòng xét nghiệm còn yếu và trang bị của các labo còn thiếu [20].

1.2. Cấu trúc, sự xâm nhập và nhân lên của HIV [23]



Hình 1.1. Cấu trúc của HIV [23]

1.2.1. Cấu trúc của HIV

HIV có đặc điểm chung của họ retroviridae. Dưới kính hiển vi điện tử, HIV là một phần tử hình cầu xù xì với đường kính 100 nm. Vi rút chứa một lõi sẫm màu hình nón có chiều dài khoảng 100 nm và chiều rộng khoảng 50 nm thon dần về chóp nón là 40 nm. Quan sát gần hơn, bề mặt HIV bao phủ bởi 72 gai nhú. Hạt vi rút hoàn chỉnh (virion) có cấu trúc gồm 3 lớp.

- **Lớp vỏ ngoài (vỏ pepton):** Lớp này là 1 màng lipid kép có kháng nguyên chéo với màng nguyên sinh chất tế bào. Gắn lên màng này là các nhú. Đó là các phân tử Glycoprotein có trọng lượng phân tử 160 kilodalton (gp160). Nó gồm có 2 phần:

+ *Glycoprotein màng ngoài* có trọng lượng phân tử là 120 kilodalton (gp120). Gp120 là kháng nguyên dễ biến đổi nhất, gây khó khăn cho phản ứng bảo vệ cơ thể và chế vaccin phòng bệnh.

+ *Glycoprotein xuyên màng* có trọng lượng phân tử 41 kilodalton.

- **Vỏ trong (vỏ capsid):** Vỏ này gồm 2 lớp protein:

+ *Lớp ngoài hình cầu*, cấu tạo bởi protein có trọng lượng phân tử 18 kilodalton (p18).

+ *Lớp trong hình trụ*, cấu tạo bởi các phân tử có trọng lượng phân tử là 24 kilodalton (p24). Đây là kháng nguyên rất quan trọng để chẩn đoán nhiễm HIV/AIDS.

- **Lõi:** Là những thành phần bên trong của vỏ capsid, bao gồm:

Hai phân tử ARN đơn, đó là bộ gen di truyền HIV (genom). Genom của HIV chứa 3 gen cấu trúc:

+ Gen Gag (group specific antigen) là các gen mã hoá cho các kháng nguyên đặc hiệu của capsid của vi rút.

+ Gen Pol (polymerase) mã hoá cho các Enzym: reverse transcriptase (RT: Enzym sao mã ngược); protease và endonuclease (còn gọi kháng nguyên integrase).

+ Gen EnV (envelop) mã hoá cho glycoprotein lớp vỏ pepton của HIV.

1.2.2. Sự xâm nhập vào tế bào và nhân lên của HIV trong cơ thể người

- Sự hấp phụ lên bề mặt tế bào: HIV bám vào bề mặt tế bào cảm thụ nhờ sự phù hợp giữa Receptor tế bào với gp120 của nó. Trong đa số các trường hợp, các receptor này là các phân tử CD4 của tế bào lympho T hỗ trợ hoặc một số tế bào khác như bạch cầu đơn nhân lớn, đại thực bào và một số tế bào dòng lympho.

- Sự xâm nhập vào tế bào: Sau khi đã bám vào các receptor của tế bào vật chủ, phân tử gp41 của HIV cắm sâu vào màng tế bào. Nhờ đó genom của HIV chui vào bên trong tế bào. Vì vậy giai đoạn này còn gọi là “cắm neo và hoà màng”.

- Sự nhân lên trong tế bào:

+ Sao mã sớm: Nhờ enzym Reverse transcriptase (RT), ADN bổ sung của HIV đã được tạo thành từ khuôn mẫu ARN của nó. Lúc đầu là sản phẩm lai ARN-ADN, sau đó nhờ Enzym ARN-ase tách ARN khỏi ADN và sợi ADN bổ sung mới được tổng hợp, tạo thành phân tử ADN chuỗi kép.

+ Tích hợp: Sau khi tổng hợp ADN kép tạo thành dạng vòng khép kín và chui vào nhân tế bào chủ, rồi tích hợp vào ADN nhờ enzym integrase.

Nhờ tích hợp, HIV đã tránh được sự bảo vệ cơ thể, tác dụng của thuốc và gây bệnh chậm. Sau khi tích hợp, ADN của HIV có thể tồn tại ở một trong 2 trạng thái:

* Không hoạt động và nằm im như tiền vi rút. Trạng thái tiềm tàng này có thể trở thành hoạt động như những vi rút độc lực dưới các tác động của môi trường.

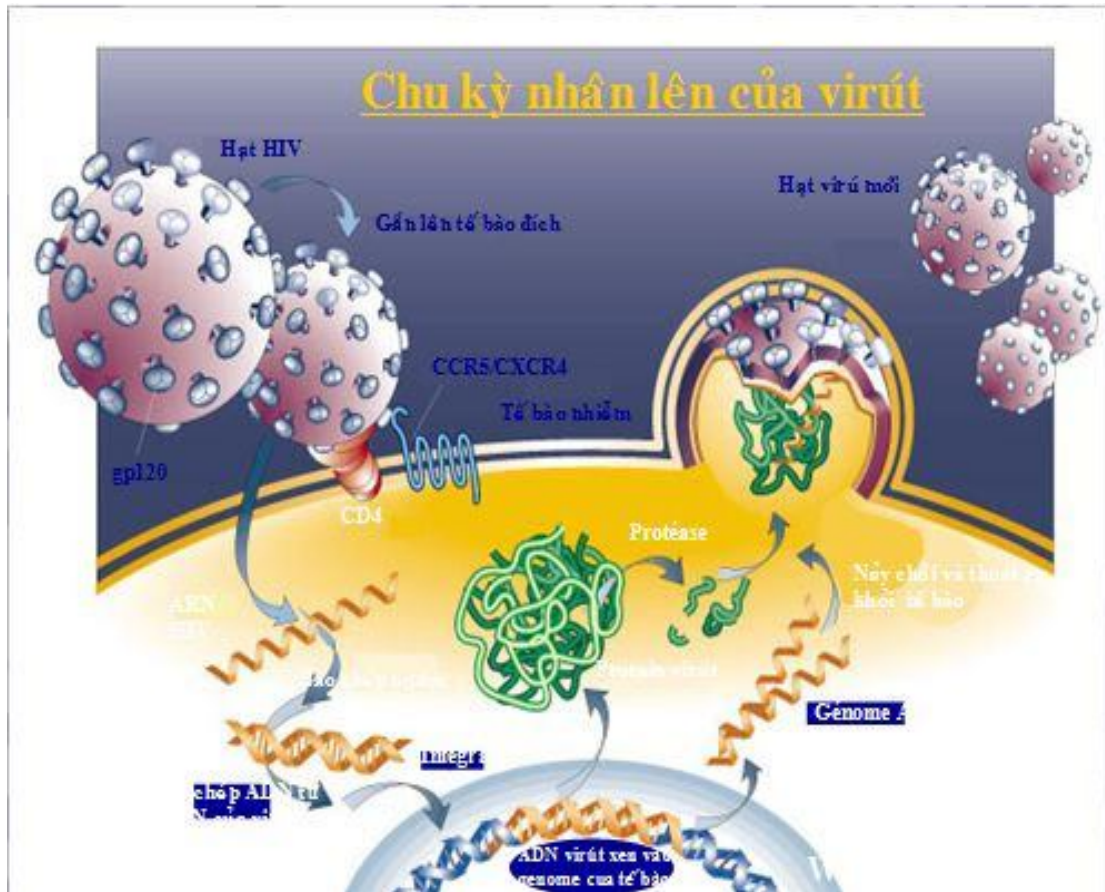
* ADN bổ sung của HIV được sao chép thành hạt virion mới. Đây là trạng thái nhân lên của HIV với các bước tiếp theo như sau:

+ Sao mã muộn: ADN bổ sung của HIV được sao mã thành ARN genom và ARN thông tin cho nó (mARN).

+ Dịch mã: Nhờ mARN được tạo thành ở giai đoạn trên, các protein cần của HIV được tổng hợp.

+ Lắp ráp các hạt virion mới: Từ các thành phần đã được tổng hợp, các hạt HIV mới được lắp ráp ở bào tương tế bào.

+ Giải phóng các hạt HIV mới: Từ các vị trí lắp ráp các hạt HIV tiến gần đến màng nguyên sinh chất, các màng này nảy chồi và các hạt HIV được giải phóng. Chúng tiếp tục gây nhiễm cho tế bào mới, còn tế bào đã giúp chúng nhân lên thì bị tiêu diệt.



Hình 1.2. Chu kỳ nhân lên của HIV [23]

1.3. Những thay đổi miễn dịch của cơ thể khi nhiễm HIV/AIDS [24], [25]

HIV chủ yếu tác động lên các đáp ứng miễn dịch tế bào.

1.3.1. Quá trình vi rút tấn công hệ miễn dịch

HIV có khả năng xâm nhập vào nhiều loại tế bào nhưng chủ yếu tấn công và gây tổn thương tế bào TCD₄ rồi đến đại thực bào.

HIV dần dần hủy hoại hệ thống miễn dịch bằng cách làm suy yếu và tiêu diệt các tế bào mang thụ quan CD4. Sự nhân lên của vi rút có thể giết chết tế bào. Sự nảy chồi của nhiều vi rút có thể phá vỡ tế bào. Vi rút có thể sử dụng các chất dinh dưỡng và các thành phần của tế bào để nhân lên, làm tế bào suy kiệt đến chết. Một số tế bào khác thì tự phá hủy khi chúng nhận thấy mình có những khiếm khuyết trong bộ gen ADN do sự tích hợp ARN của vi rút gây nên. Kết quả là số lượng tế bào lympho T4 giảm theo hệ thống miễn dịch suy giảm, cơ thể không được bảo vệ, dễ mắc các bệnh nhiễm trùng mà bình thường một người khỏe mạnh có thể chống đỡ được hay ung thư và cuối cùng dẫn đến tử vong.

Ở người nhiễm HIV đại thực bào xâm nhập vào các tổ chức như hệ thần kinh trung ương, biểu mô âm đạo, ruột, phổi và các hạch lympho nhiễm HIV nhiều hơn tế bào TCD₄ trong máu ngoại vi gấp 10.000 lần do cơ chế thực bào.

1.3.2. Quá trình phản ứng của hệ miễn dịch cơ thể khi nhiễm HIV

HIV phát triển nhanh hay chậm tùy thuộc vào khả năng kiểm chế của hệ thống miễn dịch: Đa số trường hợp HIV phát triển chậm, tiêu hủy tế bào bị nhiễm rất chậm. Số ít trường hợp HIV phát triển nhanh, tế bào bị nhiễm tiêu hủy nhiều, nồng độ RNA - HIV tăng và số lượng tế bào CD₄ giảm nhiều và nhanh, các biểu hiện lâm sàng (nhiễm trùng cơ hội) xuất hiện sớm. Vì vậy, những cơ thể ở trạng thái này có thể phát hiện được HIV bằng các kỹ thuật kháng thể đặc hiệu.

Do quá trình đáp ứng miễn dịch của cơ thể mạnh hay yếu mà cơ thể người nhiễm HIV có thời gian không có triệu chứng của HIV/AIDS dài hay ngắn, thậm chí đã có trường hợp được cho rằng cơ thể đã loại trừ được HIV và trở thành cơ thể có huyết thanh HIV(-) [24].

1.3.3. Những thay đổi miễn dịch khi AIDS xuất hiện

*** Biểu hiện**

Số lượng tế bào TCD_4 giảm là nét đặc trưng nhất của suy giảm miễn dịch vì TCD_4 là trụ cột của hệ thống miễn dịch. Tế bào TCD_4 không còn khả năng giúp đỡ tế bào lympho B sinh kháng thể, TCD_4 không kích hoạt tế bào TCD_8 trở thành tế bào TCD_8 hoạt hoá để diệt tế bào đích mang HIV.

*** Cơ chế suy giảm miễn dịch khi nhiễm HIV/AIDS**

Suy giảm miễn dịch mắc phải do tác động trực tiếp lên các tế bào bị nhiễm.

Cơ chế giảm tế bào TCD_4 ở người nhiễm HIV/AIDS: TCD_4 (Th) bị phá huỷ (bị diệt) hoặc mất chức năng.

Quá trình nhân lên của vi rút làm tăng khả năng thâm thấu của màng tế bào Lympho Th. Glycoprotein env của vi rút chen vào màng các hạt. Vi rút sinh sôi mạnh làm ứ đọng các ion và nước làm tăng tính thấm của màng, làm ứ đọng một lượng can xi nguy hại dẫn đến ly giải tế bào nhiễm. Một lượng lớn AND của vi rút tự do trong bào tương đã gây độc tế bào và một lượng lớn mARN của vi rút không có chức năng sao chép cũng tác động lên màng tế bào. Các sản phẩm của gene env như gp12- gắn với phân tử CD4 mới tổng hợp trong bào tương tác động làm chết tế bào. HIV phong bế quá trình chín của các thể bào Lympho T $CD4^+$ thông qua các Cytokin của các tế bào bị nhiễm tiết ra. Gp120 trên tế bào bị nhiễm gắn với phân tử CD4 của tế bào Lympho T $CD4^+$ chưa bị nhiễm tạo thành hợp bào và các tế bào nhiều nhân khổng lồ. Các tế bào này có đời sống ngắn hơn bình thường gây tình trạng tự miễn dịch: Một số kháng thể đặc hiệu với các protein của vi rút có phản ứng chéo với protein bề mặt của tế bào Lympho T bình thường. Ví dụ: Kháng thể chống gp 41 có thể phản ứng chéo với MHC lớp II vì gp41 của vi rút có một vùng đồng đẳng với domain $\beta 1$ của phân tử MHC lớp II. Tương tự như vậy

kháng thể chống gp120 cũng có thể phản ứng chéo với IL-2 làm giảm chức năng hoạt hóa của IL-2 đối với sự phát triển của tế bào Lypho TCD4⁺.

Đối với các tế bào có thẩm quyền khác

Các tế bào Lympho B: gp120 của vi rút hoặc bội nhiễm EBV ở những người nhiễm HIV và AIDS hoạt hóa đa clone tế bào Lympho B nhưng kháng thể không có tác dụng loại trừ kháng nguyên. Các tế bào Lympho TC: cũng giảm đáp ứng miễn dịch do thiếu cytokin IL-2 của tế bào TCD4⁺ để hoạt hóa. Các đại thực bào: do đại thực bào cũng bị nhiễm HIV nên giảm khả năng hóa hướng động, giảm tiết IL-1, giảm khả năng trình diện kháng nguyên do giảm bộc lộ MHC lớp II. Các tế bào NK: cũng giảm chức năng do thiếu IL-2 của tế bào Lympho TCD4⁺ để hoạt hóa.

* *Hậu quả*: Suy giảm miễn dịch tạo điều kiện cho nhiễm trùng cơ hội và ung thư.

1.4. Các xét nghiệm chẩn đoán HIV [25],[26]

1.4.1. Các phương pháp xét nghiệm phát hiện HIV

Tổ chức Y tế thế giới đề ra chiến lược xét nghiệm phát hiện nhiễm HIV, các chiến lược xét nghiệm phụ thuộc vào mục tiêu của xét nghiệm.

Chiến lược 1: áp dụng cho công tác an toàn truyền máu.

Chiến lược 2: áp dụng cho giám sát trọng điểm.

Chiến lược 3: áp dụng cho chẩn đoán các trường hợp nhiễm HIV: mẫu huyết thanh được coi là dương tính khi mẫu đó dương tính cả 3 lần xét nghiệm bằng ba loại sinh phẩm với nguyên lý và chế phẩm kháng nguyên khác nhau.

1.4.1.1. Xét nghiệm phát hiện kháng thể

Thử nghiệm sàng lọc

1. Kỹ thuật ngưng kết hạt vi lượng Serodia - HIV

Nguyên lý: thành phần của sinh phẩm SERODIA - HIV là những hạt gelatin đã được gắn kháng nguyên HIV bất hoạt được chế tạo bằng cách dùng chất tẩy để phá vỡ HIV thuần khiết. Kỹ thuật dựa trên nguyên lý là những hạt đã được gắn kháng nguyên sẽ bị ngưng kết nếu trong huyết thanh hay huyết tương có chứa kháng thể HIV.

2. Kỹ thuật miễn dịch gắn enzyme ELISA

a. Thử nghiệm ELISA gián tiếp

Nguyên lý: Kháng nguyên vi rút tinh chế từng phần được lấy từ vi rút bị phá vỡ hoàn toàn trong nuôi cấy tế bào được gắn với các hạt polystyrene hay gắn vào giếng vi lượng của phiến nhựa. Nếu kháng thể IgG gắn với hạt hay phiến nhựa, nó sẽ được phát hiện khi cho thêm kháng thể IgG vào. Một số sinh phẩm ELISA dùng hỗn hợp các kháng thể của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch (Ig) và do đó có thể phát hiện kháng thể IgM đối với HIV.

+ Thử nghiệm chỉ phát hiện kháng thể IgM đối với HIV. Do đó không phát hiện được người nhiễm HIV trước khi kháng thể IgM chuyển sang IgG (thời gian chuyển IgM sang IgG có thể lên đến 41 tuần lễ).

+ Dương tính giả có thể xảy ra.

b. Thử nghiệm ELISA cạnh tranh.

Đặc hiệu cho việc phát hiện kháng thể kháng nguyên hay vỏ của HIV.

c. Thử nghiệm ELISA Sandwich kháng nguyên.

d. Thử nghiệm tóm bắt kháng nguyên và kháng thể.

e. Thử nghiệm chấm - thấm.

Các thử nghiệm khẳng định

- Thử nghiệm Western blot.
- Thử nghiệm kháng thể huỳnh quang gián tiếp (IF.A).
- Thử nghiệm miễn dịch kết tủa phóng xạ (RICA).

1.4.1.2. Phát hiện kháng nguyên HIV

- Nguyên lý: ủ bệnh phẩm qua đêm với các hạt polystyrene hay trên phiên nhựa có gắn kháng thể kháng HIV đơn dòng. Sau đó rửa và ủ với kháng thể thô hay dê kháng HIV và hình thành “bánh mì kẹp thịt” (Sandwich). Sau đó rửa và thêm kháng thể thô hay dê cộng hợp enzyme để làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của thử nghiệm. Sau khi rửa lần cuối cùng, người ta cho thêm cơ chất vào. Nếu phức hợp kháng nguyên - kháng thể - enzyme được hình thành, phản ứng đổi màu sẽ được phát hiện qua tăng độ hấp thu ở bước sóng đặc biệt.

- Thử nghiệm này cần 24 - 30 giờ.
- Dùng để phát hiện kháng nguyên p₂₄ tự do.
- Độ nhạy thấp, tính đặc hiệu cao hơn độ nhạy.
- Lợi ích cho một số tình huống lâm sàng.

1.4.1.3. Nuôi cấy HIV

- Nguyên lý: HIV được phát hiện bằng kính hiển vi điện tử, tế bào lympho với những phần chưa chín muồi của HIV với rất nhiều mảnh chồi ở màng huyết tương và nồng độ enzyme phiên mã ngược (RT) có hoạt tính cao trong nước nổi nuôi cấy vào ngày thứ 15 đồng nuôi cấy. Sự có mặt của HIV được khẳng định bằng các phân tích huyết thanh học và IFA.

- HIV có thể nuôi cấy từ các dịch khác của cơ thể như dịch não tủy, huyết thanh, dịch tiết âm đạo, nước bọt, tinh dịch, huyết tương, nước mắt, sữa và tổ chức não.

- Hạn chế:
- + Tốn kém, đòi hỏi nhiều tuần.
- + Có nguy cơ tiếp xúc với nồng độ vi rút cao.

1.4.1.4. Kỹ thuật lai ghép phân tử

- Nguyên lý: Khi HIV gắn vào bề mặt tế bào, ARN phiên mã và RT polymeasa ADN phụ thuộc vào ARN đi vào trong tế bào. RT sẽ tổng hợp ADN hai sợi khi sử dụng ARN của HIV như một khuôn mẫu (template). Một số phân tử ADN sợi kép này sẽ di chuyển đến nhân tế bào và gắn một cách ngẫu nhiên vào genome của tế bào chủ và trở thành tiền vi rút.

- PCR cho phép phát hiện được một bản sao ADN vi rút trong một tế bào giữa 100.000 đến 1.000.000 tế bào bình thường.

- Phản ứng chuỗi enzyme (PCR) có thể thực hiện trong một ngày.

- Có khả năng phát hiện trực tiếp nhiễm HIV tiềm tàng ở những người không có đáp ứng kháng thể.

1.4.2. Xét nghiệm đánh giá tình trạng miễn dịch [28]

1.4.2.1. Định lượng TCD4 và TCD8

Là xét nghiệm máu chốt đánh giá các giai đoạn bệnh cho bất kỳ bệnh nhân nào nhiễm HIV.

- TCD4: cùng với tiến triển nhiễm HIV/AIDS, TCD4 sẽ giảm dần về số lượng

Người lớn bình thường: TCD4 là 500 - 1200 tế bào/mm³.

Nếu TCD4 < 500 tế bào/mm³: có suy giảm miễn dịch.

TCD4 < 200 tế bào/mm³: có suy giảm miễn dịch trầm trọng.

Trẻ em:

Bảng 1.1. Giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng liên quan đến HIV

Giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng liên quan đến HIV	Tổng số tế bào lympho theo lứa tuổi của trẻ/ mm ³			
	< 11 tháng tuổi	12 - 35 tháng tuổi	36 - 59 tháng tuổi	≥ 5 tuổi
Tế bào CD4	<1.500	<750	<350	<200

- TCD8: không giảm mà khởi đầu của bệnh có thể tăng.

Bình thường: TCD8 là 250 - 800 tế bào/mm³

Tỷ lệ TCD4/TCD8: do số TCD4 giảm, TCD8 bình thường hoặc hơi tăng nên tỷ lệ TCD4/TCD8 giảm. Trong máu ngoại vi, thường TCD4 chiếm 2/3 và TCD8 chiếm 1/3 tổng số lympho và tỷ lệ TCD4/TCD8 dao động từ 1,4 - 2,2.

Xác định TCD4 và TCD8 bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang với kháng thể đơn dòng kháng CD4 và CD8. Hiện nay Việt Nam đếm số lượng tế bào CD4, CD8 bằng máy FACS count và máy FACS caliber theo kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy (flow cytometry).

Ngoài tế bào CD4 là một dấu ấn đại diện quan trọng để đánh giá mức độ suy giảm miễn dịch ở người nhiễm HIV/AIDS, còn có một số marker khác cũng rất có giá trị trong việc đánh giá tình trạng, quá trình phát sinh, phát triển nhiễm HIV trên người nhiễm HIV/AIDS, đó là tổng số tế bào Lympho, tế bào TCD8, TCD3.

1.4.2.2. Đếm số lượng tế bào Lympho tuyệt đối

Các nhà lâm sàng cũng có thể chọn sử dụng việc đếm số lượng tế bào lympho tuyệt đối, mà được chứng minh đầy đủ có thể thay thế cho tế bào CD4. Số lượng tế bào lympho tuyệt đối (đôi khi cũng coi như là tổng số tế

bào lympho) rất dễ dàng đếm được dựa vào đếm công thức máu hay các phương pháp khác.

Đếm số lượng tế bào lympho tuyệt đối được sử dụng như là một xét nghiệm để điều trị dự phòng ban đầu nhiễm trùng cơ hội. Khi không có khả năng thực hiện đếm số lượng tế bào CD4 thì phạm vi số lượng tế bào lympho tuyệt đối tương ứng có thể sử dụng để quyết định khi nào bắt đầu điều trị dự phòng nhiễm trùng cơ hội. Ví dụ: một bệnh nhân có số lượng tế bào lympho tuyệt đối < 1250 thì 80% cơ hội có số lượng CD4 < 200 tế bào/mm³ (giá trị ước đoán dương tính). Theo giá trị ước đoán âm tính: nếu bệnh nhân có số lượng tế bào lympho tuyệt đối > 1250 thì có 84% cơ hội có số lượng CD4 > 200 tế bào/mm³.

Bảng 1.2. Số lượng tế bào lympho T tuyệt đối và CD4 $< 200/\text{mm}^3$ [29]

Số lượng tế bào lympho T tuyệt đối	Số lượng tế bào CD4 (tế bào /mm ³)	Giá trị ước đoán dương tính (%)	Giá trị ước đoán âm tính (%)
< 1500	< 200	70	87
< 1250	< 200	80	84
< 1000	< 200	90	77

1.4.3. Định lượng RNA – HIV trong huyết tương [30]

Định lượng RNA - HIV có giá trị dự báo tiến triển quá trình nhiễm HIV và theo dõi điều trị.

Định lượng HIV-RNA trong huyết tương dựa trên nguyên lý của phản ứng PCR theo thời gian thực (real-time PCR). Các phân tử RNA sau khi tách chiết nhờ enzyme sao chép ngược sẽ được chuyển sang cDNA và được khuếch đại với các cặp mồi đặc hiệu. Kết quả khuếch đại DNA sẽ được hiển thị ngay sau mỗi chu kỳ nhiệt nhờ các tín hiệu huỳnh quang phát ra từ đầu 5'

của đoạn dò đặc hiệu gắn trên sợi DNA đích và được men Taq polymerase cắt trong quá trình tổng hợp kéo dài. Nồng độ RNA đích sẽ được xác định dựa trên chu kỳ ngưỡng Ct của mẫu và so sánh với đường mẫu chuẩn có các nồng độ RNA đã được xác định.

1.5. Chẩn đoán, phân loại giai đoạn lâm sàng và miễn dịch ở trẻ nhiễm HIV/AIDS [27],[31]

1.5.1. Chẩn đoán nhiễm HIV ở trẻ em

** Chẩn đoán xác định nhiễm HIV ở trẻ dưới 18 tháng tuổi*

Bao gồm trẻ sinh ra từ người mẹ nhiễm HIV và trẻ có biểu hiện nghi ngờ nhiễm HIV dưới 18 tháng tuổi.

Chẩn đoán xác định dựa vào xét nghiệm vi rút học.

a. Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm HIV đối với trẻ dưới 9 tháng tuổi

- Đối với trẻ chưa từng bú mẹ: Làm xét nghiệm vi rút khi trẻ được 4 đến 6 tuần tuổi trở đi.

- Nếu trẻ đang bú mẹ chỉ định xét nghiệm vi rút sau khi trẻ đã ngừng bú mẹ 6 tuần.

- Tư vấn đầy đủ về bú sữa mẹ và lây truyền HIV trước và sau khi làm xét nghiệm.

b. Xét nghiệm chẩn đoán nhiễm HIV đối với trẻ trên 9 tháng tuổi và dưới 18 tháng tuổi: Làm xét nghiệm huyết thanh học tìm kháng thể kháng HIV.

- Nếu kết quả xét nghiệm kháng thể dương tính tiến hành làm xét nghiệm vi rút.

- Nếu kết quả xét nghiệm kháng thể âm tính, tư vấn thêm về nguy cơ lây truyền HIV qua sữa mẹ, tiếp tục theo dõi và làm lại xét nghiệm kháng thể khi trẻ 18 tháng tuổi để loại trừ nhiễm HIV.

** Chẩn đoán lâm sàng bệnh HIV/AIDS nặng ở trẻ dưới 18 tháng tuổi*

Chẩn đoán lâm sàng bệnh HIV/AIDS nặng được áp dụng khi không làm được xét nghiệm vi rút học, nhưng trẻ có:

- Xét nghiệm kháng thể HIV dương tính, và trên lâm sàng có triệu chứng sau: có một trong các bệnh của giai đoạn lâm sàng 4 như PJP, viêm màng não do Cryptococcus, viêm não do Toxoplasma, gầy mòn nặng không giải thích được nguyên nhân, lao ngoài phổi (trừ trường hợp lao hạch nách do biến chứng của BCG), nấm Candida thực quản. Hoặc trẻ có ít nhất 2 trong ba biểu hiện:

1. Nấm miệng (ở trẻ trên 1 tháng tuổi): *Các mảng màu trắng sữa hoặc vàng, ở miệng, niêm mạc lưỡi, vòm họng, lan rộng, dễ tái phát.*

2. Viêm phổi nặng do vi khuẩn: *Trẻ có ho, khó thở, kèm theo co kéo lồng ngực hoặc thở rít, hoặc kèm theo một trong các dấu hiệu li bì, hôn mê, không uống được, bỏ bú, co giật, viêm phổi đáp ứng với điều trị bằng kháng sinh.*

3. Nhiễm trùng huyết nặng: *Sốt (hoặc hạ nhiệt độ ở trẻ dưới 1 tuổi) kèm theo các biểu hiện toàn thân nặng như li bì, bỏ ăn (hoặc bỏ bú), co giật, thóp phồng, thở nhanh, co kéo lồng ngực.*

** Chẩn đoán xác định nhiễm HIV ở trẻ ≥ 18 tháng tuổi*

Chẩn đoán xác định nhiễm HIV cho trẻ trên 18 tháng tuổi bằng xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng HIV. Chẩn đoán nhiễm HIV khi mẫu huyết thanh làm xét nghiệm dương tính cả ba lần, bằng ba loại sinh phẩm khác nhau, với nguyên lý phản ứng và phương pháp chuẩn bị kháng nguyên khác nhau.

1.5.2. Phân loại giai đoạn nhiễm HIV

** Phân loại giai đoạn lâm sàng*

Trẻ nhiễm HIV được phân loại vào 1 trong 4 giai đoạn lâm sàng, tùy thuộc vào các triệu chứng và bệnh có liên quan đến HIV nặng nhất mà trẻ đã từng mắc.

Bảng 1.3. Giai đoạn lâm sàng ở trẻ HIV/AIDS [27], [31]

Giai đoạn lâm sàng I
Không có triệu chứng Hạch to toàn thân dai dẳng
Giai đoạn lâm sàng II
Gan lách to dai dẳng không xác định được nguyên nhân. Phát ban sẩn ngứa Nhiễm nấm móng Viêm khóe miệng Đỏ viền lợi Nhiễm vi rút mụn cơm lan tỏa U mềm lây lan tỏa Loét miệng tái diễn Sung tuyến mang tai dai dẳng không xác định được nguyên nhân Herpes zoster (Zona) Nhiễm trùng đường hô hấp trên mạn tính hoặc tái diễn (viêm tai giữa, chảy mủ tai, viêm xoang, hoặc viêm amygdal)
Giai đoạn lâm sàng III
Suy dinh dưỡng hoặc gầy sút mức độ vừa phải không xác định được nguyên nhân không đáp ứng phù hợp với điều trị thông thường Tiêu chảy dai dẳng (trên 14 ngày) không xác định được nguyên nhân Sốt dai dẳng không xác định được nguyên nhân (sốt trên 37.5°C liên tục hoặc ngắt quãng, kéo dài hơn 1 tháng) Nấm Candida miệng dai dẳng (sau 6–8 tuần tuổi) Bạch sản dạng lông ở miệng Viêm loét, hoại tử lợi hoặc tổ chức quanh cuống răng cấp Lao hạch Lao phổi Viêm phổi vi khuẩn nặng tái diễn Viêm phổi kẽ xâm nhiễm lympho bào có triệu chứng Bệnh phổi mạn tính liên quan đến HIV, bao gồm cả giãn phế quản. Thiếu máu ($< 80 \text{ g/L}$), giảm bạch cầu hạt ($< 0,5 \times 10^9 \text{ tế bào/L}$) hoặc giảm tiểu cầu ($< 50 \times 10^9 \text{ tế bào/L}$) mạn tính không xác định được nguyên nhân.

Giai đoạn lâm sàng IV

Suy kiệt, gầy mòn nặng hoặc suy dinh dưỡng nặng không xác định được nguyên nhân, không đáp ứng với điều trị thông thường.

Viêm phổi do <i>Pneumocystis jiroveci</i> (hay PJP- <i>Pneumocystis Carrini Pneumoniae</i>)
--

Nhiễm trùng nặng tái diễn do vi khuẩn (như tràn mủ màng phổi, viêm cơ mủ, nhiễm trùng xương khớp, trừ viêm phổi).

Nhiễm Herpes simplex mạn tính (herpes môi miệng hoặc da kéo dài hơn 1 tháng hoặc herpes nội tạng ở bất cứ nơi nào)
--

Nhiễm nấm Candida thực quản (hoặc Candida khí quản, phế quản hoặc phổi) Lao ngoài phổi (trừ lao hạch)
--

Sarcoma Kaposi

Nhiễm Cytomegalovirus (CMV): viêm võng mạc hoặc nhiễm CMV ở cơ quan khác, xuất hiện khi trẻ > 1 tháng tuổi.

Bệnh do Toxoplasma ở hệ thần kinh trung ương (sau 1 tháng tuổi).
--

Nhiễm nấm Cryptococcus ngoài phổi (bao gồm cả viêm màng não)
--

Bệnh não do HIV

Nhiễm nấm lan tỏa (nấm lưu hành tại địa phương như <i>Penicillium</i> , <i>Histoplasma</i>)
--

Nhiễm Mycobacteria không phải lao, lan tỏa.

Bệnh do Cryptosporidium mạn tính (có tiêu chảy)

Bệnh do Isospora mạn tính

U lympho ở não hoặc u lympho không Hodgkin tế bào B.
--

Bệnh lý não chất trắng đa ổ tiên triển.

Bệnh lý thận hoặc bệnh lý cơ tim có triệu chứng, liên quan đến HIV.

*** Phân loại giai đoạn miễn dịch**

Tình trạng miễn dịch của trẻ nhiễm HIV được đánh giá thông qua số lượng hoặc tỷ lệ phần trăm (%) tế bào CD4 (trẻ em dưới 5 tuổi cần dựa vào tỷ lệ %).

Bảng 1.4. Phân loại giai đoạn miễn dịch ở trẻ nhiễm HIV/AIDS

Suy giảm miễn dịch liên quan đến HIV	Tỷ lệ % tế bào CD4 (hoặc số lượng tế bào CD4/mm ³)			
	≤11 tháng	12–35 tháng	36 –59 tháng	≥ 5 tuổi
Không suy giảm	> 35%	>30%	>25%	> 500 TB/mm ³
Suy giảm nhẹ	30 - 35%	25 - 30%	20-25%	350 – 499 TB/mm ³
Suy giảm tiến triển	25 - 29%	20 - 24%	15-19%	200 – 349 TB/mm ³
Suy giảm nặng	< 25% <1500 TB/mm ³	< 20% <750 TB/mm ³	< 15% <350 TB/mm ³	<15% < 200 TB/mm ³

Nếu không làm được xét nghiệm CD4, trẻ nhiễm HIV từ giai đoạn lâm sàng 2 trở lên, có thể đánh giá tình trạng suy giảm miễn dịch nặng dựa vào tổng số tế bào lympho (nhưng không sử dụng tổng số tế bào lympho để theo dõi điều trị ARV).

Bảng 1.5. Chẩn đoán suy giảm miễn dịch nặng theo tổng số tế bào lympho

Giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng liên quan đến HIV	Tổng số tế bào lympho theo lứa tuổi của trẻ/ mm ³			
	<11 tháng tuổi	12 - 35 tháng tuổi	36 - 59 tháng tuổi	≥ 5 tuổi
Tổng số tế bào lympho	<4.000	<3.000	<2.500	<2.000
Tế bàoCD4	<1.500	<750	<350	<200

1.6. Căn nguyên viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS

Trẻ em nhiễm HIV mắc viêm phổi có nhiều khả năng có nhiễm trùng huyết và tử vong cao hơn so với trẻ em không nhiễm HIV. Thời kỳ trước khi có điều trị ARV viêm phổi do vi khuẩn hay gặp nhất, với sự điều trị ARV tỷ lệ viêm phổi giảm xuống tương tự như ở trẻ không nhiễm HIV [33]. Các

nguyên cứu về tác nhân gây bệnh trong viêm phổi trẻ em cho thấy nguyên nhân rất đa dạng bao gồm: vi rút, vi khuẩn, ký sinh trùng và nấm [34],[35].

Tác nhân vi rút: Hầu hết nhiễm vi rút biểu hiện không khác nhau ở trẻ HIV âm tính và trẻ HIV dương tính cho đến khi bệnh HIV nặng. Thời kỳ vi rút kéo dài hơn, đồng nhiễm vi khuẩn thường gặp hơn, tỉ lệ nhập viện và tử vong cao hơn ở trẻ HIV. Các vi rút thường gặp là *vi rút hợp bào hô hấp*, *vi rút cúm*, *á cúm*, *adenovirus*, *rhinovirus*. *Vi rút hợp bào hô hấp* là nguyên nhân của 60-80% của các trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính ở trẻ em dưới 5 tuổi. Viêm phổi CMV xuất hiện khi nhiễm HIV giai đoạn nặng, thường là đồng tác nhân gây bệnh, đặc biệt ở trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ.

Tác nhân vi khuẩn: Ở các nước đang phát triển như Việt Nam, viêm phổi do vi khuẩn còn phổ biến. Tần suất xuất hiện các tác nhân liên quan với độ tuổi và mức độ nặng của bệnh. Đa số trường hợp viêm phổi cộng đồng ở trẻ em dưới 3 tuổi, nguyên nhân hay gặp nhất là: *S.Pneumoniae*, *H.influenzae*, *C.pneumoniae*, *L.pneumophila*, *M.pneumoniae*. Viêm phổi do vi khuẩn Gram âm như *E.Coli*, *K.Pneumoniae*, *P.Aeruginosa*, *Proteus*, *Enterobacter* thường ở những trẻ em tại trại trẻ mồ côi, trường hợp nhiễm khuẩn bệnh viện hoặc trẻ bị suy giảm miễn dịch nặng [36],[37]. Tác nhân vi khuẩn không điển hình *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *L.pneumophila* không thể điều trị triệt để bằng nhóm β -lactam mà phải điều trị bằng macrolide, tetracycline hoặc quinolone.

Ký sinh trùng, nấm: Thường gặp nhất là nấm *Candida albicans* gây tưa miệng có thể gây viêm phổi, ngoài ra còn gặp các loại nấm khác: *Aspergillus*, *Cryptococcus sp* khó chẩn đoán trên lâm sàng, yêu cầu xét nghiệm vi sinh đặc hiệu như cấy và nhuộm đờm hoặc dịch rửa phế quản, sinh thiết phổi [34]. Viêm phổi do nấm ở người suy giảm miễn dịch thường là một phần của

nhiễm trùng toàn thân, đa cơ quan như nhiễm *Cryptococcus* viêm màng não, *Penicillium marneffei* có tổn thương da, lách to [38].

Viêm phổi do *Pneumocystis Jiroveci* Pneumonia (PJP) phân biệt với trước đây *P.carinii*, bây giờ nhận biết như một sinh vật sống trên chuột. 80% trẻ HIV âm tính có kháng thể mắc phải ở 20 tháng tuổi, nhiễm trong khoảng 1-8 tháng tuổi. Trẻ HIV dương tính có nguy cơ cao với PJP hơn người lớn [39]. Chẩn đoán dựa trên các biểu hiện lâm sàng, yêu cầu khẳng định bằng xác định sinh vật sống ở dịch tiết đờm, dịch hút mũi dạ dày, dịch rửa phế quản, phế nang [39],[40].

Lao: Người nhiễm HIV có nguy cơ phát triển bệnh lao cao gấp 50 lần so với người không nhiễm. Bệnh lao là “sát thủ” hàng đầu gây tử vong ở người nhiễm HIV. Bệnh lao bẩm sinh rất hiếm gặp nhưng đã được báo cáo ở trẻ em sinh ra từ người mẹ bị đồng nhiễm lao và HIV. Trẻ em luôn nhiễm lao từ nguồn lây là người lớn, từ đó lao khởi đầu xảy ra. Rất ít khi trẻ bị lao do sự tái hoạt của vi trùng lao có sẵn từ việc nhiễm lao trước đây, nhất là khi trẻ bị nhiễm HIV. Vì vậy, cần thiết phải khám và tầm soát những người có tiếp xúc với trẻ trong gia đình để phát hiện và điều trị nguồn lây kịp thời [41], [42],[43].

Nhiễm Mycobacterial không điển hình (Mycobacterium avium complex - MAC): MAC là một căn nguyên gây nhiễm trùng cơ hội đứng thứ 2 ở trẻ nhiễm HIV tại Mỹ sau PJP ở thời kỳ trước khi sử dụng liệu pháp điều trị kháng vi rút hiệu quả cao nhưng tỷ lệ nhiễm đã giảm đáng kể từ 1,3-1,8 đợt/100 người/năm trong thời kỳ trước điều trị HAART xuống 0,14-0,2 đợt/100 người/năm trong thời kỳ điều trị HAART [44]. MAC tồn tại phổ biến trong môi trường và thường xâm nhập vào cơ thể người qua tiếp xúc theo đường hô hấp, tiêu hóa hoặc tiêm chủng. MAC có thể là nguyên nhân gây viêm hạch bạch huyết trên trẻ em nhiễm HIV và thường ít gặp ở trẻ dưới 1

tuổi và tần suất gặp cao hơn khi số lượng tế bào CD4 giảm, có mối liên quan chặt chẽ giữa nhiễm MAC tiến triển với AIDS [27],[31],[45].

Viêm phổi thâm nhiễm lympho (LIP): viêm phổi thâm nhiễm bán cấp ở trẻ HIV, thường tiến triển chậm liên quan tới đáp ứng tổ chức lympho với HIV và/hoặc nhiễm vi rút Epstein-Barr, thường xảy ra nhất ở độ tuổi 8 tháng đến 4 tuổi, kết hợp lâm sàng là bệnh lý hạch toàn thân, lách to, viêm tuyến mang tai [27],[46].

Mặc dù với những phương tiện xét nghiệm chẩn đoán hiện đại, nhưng chỉ gần một nửa số trường hợp viêm phổi xác định được tác nhân gây bệnh, còn 50-70% trường hợp không phân lập được tác nhân. Trong hơn ba thập kỷ qua nhiều tác nhân gây bệnh mới đã được xác định như *L.pneumophila*, *C.pneumoniae* và *M.pneumoniae*. Các nguyên nhân gây viêm phổi thường gặp như: *S.pneumoniae*, *H.influenzae* có tỉ lệ đề kháng với kháng sinh ngày càng gia tăng.

1.7. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS

1.7.1. Biểu hiện các triệu chứng lâm sàng [47],[48]: Viêm phổi điển hình và viêm phổi không điển hình.

Thể “điển hình” có đặc điểm khởi phát đột ngột: Trẻ có sốt nhẹ, nhiệt độ tăng dần hoặc sốt cao đột ngột; trẻ mệt mỏi, quấy khóc, kém ăn, viêm long đường hô hấp trên. Giai đoạn toàn phát có biểu hiện tình trạng nhiễm khuẩn rõ rệt: sốt, mệt mỏi, quấy khóc, môi khô, lưỡi bẩn.

Viêm phổi “không điển hình” có đặc điểm là khởi phát từ từ hơn, ho khan, triệu chứng ngoài phổi nổi bật hơn (đau đầu, đau cơ, mệt mỏi, đau họng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy) và có biểu hiện bất thường về X-quang dù những dấu hiệu thương tổn phổi rất ít phát hiện được khi khám thực thể, ngoài ran ẩm ra. Thể này cổ điển thường do *M.pneumonia*, nhưng cũng có thể do *L.pneumophila*, *C.pneumoniae*.

Ở trẻ HIV/AIDS [27],[31],[49]: Viêm phổi do vi khuẩn thường khởi phát cấp tính với biểu hiện sốt cao, rét run, ho có đờm, thở nhanh, khó thở, có thể kèm đau ngực, ăn kém, buồn nôn/nôn, nghe phổi thường có ran. Viêm phổi do vi rút hầu hết biểu hiện không khác nhau ở trẻ HIV âm tính và HIV dương tính nhưng lâm sàng nặng hơn ở trẻ bị sởi, thủy đậu, CMV, adenovirus. RSV gây viêm tiểu phế quản, influenza thường theo mùa và lưu hành mang tính địa phương. Viêm phổi do nấm khó chẩn đoán trên lâm sàng và thường là một phần của nhiễm trùng toàn thân. Viêm phổi PJP biểu hiện rầm rộ với sốt, ho, thở nhanh, khó thở. Viêm phổi thâm nhiễm lympho thường không sốt, thiếu oxy tăng dần, ngón tay dùi trống kèm theo hạch toàn thân, lách to và viêm tuyến mang tai.

1.7.2. Triệu chứng cận lâm sàng [47],[49],[50]

**** XQ tìm phổi***

X-quang phổi có thể khẳng định sự tồn tại và vị trí của thâm nhiễm phổi, đánh giá mức độ lan rộng của nhiễm trùng phổi, phát hiện tổn thương màng phổi, các hang ở phổi và các hạch rốn phổi. Hình ảnh tổn thương các nốt mờ rải rác chủ yếu là vùng rốn phổi, cạnh tim. Một số trường hợp các nốt mờ tập trung tại một thùy hay một phân thùy phổi, có thể có tràn khí, tràn dịch màng phổi. Những tổn thương này thường biểu hiện:

- Các nốt mờ rải rác.
- Các nốt mờ theo định khu giải phẫu bệnh.
- Các nốt mờ mô kẽ lan tỏa.
- Tổn thương phổi hợp.

Ở trẻ HIV/AIDS, viêm phổi do vi khuẩn thường thấy tổn thương thùy phổi thâm nhiễm, phế quản thâm nhiễm, tràn dịch màng phổi. CMV tổn thương phổi thâm nhiễm hai bên. Nấm không cho phát hiện điển hình. PJP

thâm nhiễm quanh rốn phổi hai bên hoặc tổn thương dạng kính mờ. LIP có hình ảnh nốt mờ dạng lưới, thâm nhiễm trung tâm.

Tuy nhiên hình ảnh X quang phổi có thể bình thường ở những trường hợp không có khả năng tạo phản ứng viêm (ví dụ như bệnh giảm bạch cầu hạt), hoặc khi còn quá sớm (như trong viêm phổi tụ cầu lây lan bằng đường máu) hay viêm phổi do *pneumocystis carinii* ở bệnh nhân HIV.

*** Xét nghiệm huyết học**

- CTM: Bạch cầu thường tăng, tăng tỉ lệ đa nhân trung tính.

*** Các xét nghiệm sinh hóa**

- CRP: thường tăng.

- Điện giải đồ: Trong viêm phổi trẻ em thường gặp là giảm natri máu

- Đo khí máu và độ bão hòa oxy qua da: khi đo $SpO_2 < 92\%$ thì được coi là giảm oxy máu cần được can thiệp, nếu $SpO_2 < 80\%$ là rất nặng đe dọa tử vong. Trên thực tế, để đánh giá tình trạng nặng của viêm phổi còn dựa vào các chỉ số khác như tình trạng lâm sàng, khí máu có $PaO_2 < 60\text{mmHg}$ và $PaCO_2 > 80\text{ mmHg}$. Xét nghiệm khí máu còn phát hiện các rối loạn thăng bằng kiềm toan. Tình trạng nhiễm toan là một biểu hiện thực tế hay gặp trong viêm phổi nặng. Giai đoạn đầu thường có toan hô hấp do rối loạn không khí. Khi rối loạn thông khí kéo dài dẫn đến thiếu oxy tổ chức, cơ thể đi vào chuyển hóa yếm khí gây toan chuyển hóa. Trong viêm phổi nặng ít khi toan chuyển hóa đơn thuần mà thường là toan hỗn hợp.

1.7.3. Xét nghiệm vi khuẩn, vi rút, lao, nấm và PJP [51],[52],[53],[54]

Xét nghiệm đờm chỉ thấy được vi khuẩn gây bệnh trong 50% trường hợp gây bệnh do vi khuẩn.

Một số vi khuẩn yếm khí, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, nấm không thể nuôi cấy được bằng phương pháp thông thường.

Ngoài cách lấy bệnh phẩm đờm thông thường bằng khạc đờm để cấy, ngày nay nhiều người công nhận 5 cách lấy sau đây: (1) Lấy bệnh phẩm từ bàn chải đưa qua ống thông (catheter), (2) rửa phế quản – phế nang, (3) hút xuyên qua khí quản, (4) sinh thiết phổi qua phế quản, (5) chọc hút sinh thiết phổi qua thành ngực bằng kim nhỏ.

Cấy máu tìm vi khuẩn trong các trường hợp nhiễm trùng huyết có kèm viêm phổi.

1.7.3.1. Các phương pháp cơ bản trong chẩn đoán vi khuẩn bao gồm [55]

- Phương pháp soi tươi: Các xét nghiệm soi tươi chủ yếu phát hiện các vi sinh vật di động, có giá trị với vi khuẩn giang mai, các xoắn khuẩn, các phẩy khuẩn tả, amibe. Ngoài ra soi tươi rất có giá trị chẩn đoán trong việc tìm trứng, các ấu trùng của ký sinh trùng, sợi và bào tử nấm.

- Phương pháp nhuộm soi: Việc sử dụng các loại thuốc nhuộm khác nhau cho ta tên gọi các phương pháp nhuộm. Các xét nghiệm này, vi sinh vật đã được cố định (chết), cho phép ta nhận định được hình thể, tính chất bắt màu, cách sắp xếp, một số cấu trúc của vi sinh vật (chủ yếu là vi khuẩn) được quan sát dưới kính hiển vi quang học là chủ yếu.

- Phương pháp xét nghiệm nuôi cấy: Là các xét nghiệm dùng môi trường nuôi cấy nhân tạo nhằm xác định các vi sinh vật có mặt trong bệnh phẩm và kết luận chúng có khả năng gây bệnh hay không. Như vậy các xét nghiệm này dùng để chẩn đoán vi khuẩn, vi rút, ký sinh trùng, miễn là các vi sinh vật này phát triển được trên môi trường nuôi cấy nhân tạo. Nhìn chung đây là các xét nghiệm có độ đặc hiệu cao, là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán nhiều bệnh nhiễm trùng bởi xét nghiệm này là kết quả của hàng loạt thử nghiệm: soi trực tiếp, phân lập, thuần khiết, định danh, định tuýp huyết thanh, làm kháng sinh đồ, xác định độc lực, gây bệnh thực nghiệm.

- Các xét nghiệm sinh học phân tử [56]: Là các xét nghiệm phát hiện các genes đặc hiệu hay genomes của các vi sinh vật bằng nhiều phương pháp: PCR, Real Times PCR, lai ghép, giải trình tự.

- Các xét nghiệm miễn dịch: Là các xét nghiệm gián tiếp nhằm xác định vi sinh vật bao gồm cả bằng chứng của quá trình nhiễm trùng. Đối tượng của các thử nghiệm này là các kháng nguyên đặc hiệu của vi sinh vật hay kháng thể đặc hiệu của cá thể bị bệnh, sinh phẩm chính để thử nghiệm là các kháng thể hay kháng nguyên tương ứng. Cách đánh giá phức hợp kháng nguyên kháng thể (KN-KT) có thể bằng mắt thường, đại đa số các trường hợp sinh phẩm chính được đánh dấu huỳnh quang, màu, men, đồng vị phóng xạ... để đánh giá phức hợp KN-KT cho ta tên gọi tương ứng của thử nghiệm.

1.7.3.2. Chẩn đoán vi rút học

- Nuôi cấy vi rút từ bệnh phẩm lâm sàng: Có thể phân lập vi rút bằng tế bào một lớp hay bằng động vật phòng thí nghiệm (chuột ỏ). Bệnh phẩm để nuôi cấy vi rút cần phải bảo quản cẩn thận, giữ trong dây chuyền lạnh và gửi đến phòng thí nghiệm trong thời gian ngắn nhất. Các bệnh phẩm không có khả năng bội nhiễm vi khuẩn (máu, dịch não tủy, mảnh tổ chức sinh thiết ...) thì không cần xử lý kháng sinh - ngược lại, nếu bệnh phẩm có thể bội nhiễm vi khuẩn (nước mũi họng, nước tiểu, phân...) cần xử lý bằng kháng sinh diệt khuẩn và nắm ở nồng độ thích hợp trước khi thực hiện việc nuôi cấy. Sau khi đã nuôi cấy vi rút trên các dòng tế bào nhạy cảm hoặc trên động vật thí nghiệm, quan sát các biểu hiện bệnh lý trên tế bào hoặc trên động vật để thu gặt các mẫu vi rút nghi ngờ và tiếp tục định loại bằng các kỹ thuật thích hợp.

- Phát hiện nhanh bằng kính hiển vi: Các tiêu bản nhuộm soi bằng giemsa mẫu tổ chức được cạo ví dụ như da trong chẩn đoán Herpes, nốt Koplik trong chẩn đoán sởi... vi rút được phát hiện gián tiếp qua sự xuất hiện của các lymphocytes, macrophages và tế bào khổng lồ.

- Phát hiện nhanh bằng kính hiển vi điện tử: Phương pháp hợp lý để phát hiện vi rút từ bệnh phẩm lâm sàng được ứng dụng để phát hiện vi rút từ mẫu bệnh phẩm dịch bong mủ (đậu), mẫu phân (rota)... tuy nhiên nếu hiệu giá vi rút trong mẫu kiểm tra thấp sẽ không phát hiện được bằng kính hiển vi.

- Phát hiện kháng nguyên: Đối với những vi rút không có nhiều typ huyết thanh, việc phát hiện trực tiếp kháng nguyên là phương pháp chẩn đoán nhanh trong phòng thí nghiệm, tuy nhiên kháng nguyên có trong mẫu phải có lượng đủ để phát hiện bằng huyết thanh chuẩn.

- Phương pháp nhuộm miễn dịch: Được sử dụng phát hiện vi rút ở đường hô hấp trên như RSV, vi rút cúm A và B, vi rút á cúm typ 1, 2, 3, 4a và 4b, vi rút quai bị, vi rút sởi. Ngoài ra nó còn có thể được dùng để phát hiện vi rút Herpes Simplex từ bong nước... Thành công của kỹ thuật phụ thuộc vào chất lượng mẫu, kỹ thuật chuẩn bị tiêu bản.

- Phương pháp miễn dịch pha rắn: Kỹ thuật miễn dịch pha rắn có nhiều đặc tính ưu việt trong chẩn đoán bệnh do vi rút rất nhanh - chỉ cần vài phút cho đến một ngày để thực hiện, sử dụng bệnh phẩm lâm sàng trong giai đoạn sớm của bệnh, có thông tin rất sớm để quản lý các ca bệnh cấp... Nhiều bệnh ở người đã áp dụng rất thành công phương pháp miễn dịch pha rắn trong chẩn đoán như vi rút viêm gan A và B, vi rút Rota, tác nhân Norwalk, vi rút Adeno, HIV...

- Phát hiện vật liệu di truyền (nucleic acid): Lai ghép (Hybridization), Phản ứng chuỗi polymerase (Polymerase chain reaction - PCR).

1.7.3.3. Các kỹ thuật xét nghiệm chẩn đoán lao ở trẻ em

- Xét nghiệm tìm trực khuẩn lao: Xét nghiệm đờm trực tiếp tìm trực khuẩn lao có thể dùng phương pháp nhuộm Ziehl Neelsen hoặc phương pháp huỳnh quang dùng ánh sáng cực tím. Các bệnh phẩm khác có thể được dùng trong những trường hợp giới hạn chẳng hạn như ngoáy họng, hút dịch dạ dày lấy bệnh phẩm, soi phế quản, sinh thiết thành phế quản v.v...

- Nuôi cấy vi khuẩn lao: Nuôi cấy vi khuẩn lao có thể thực hiện trên một số loại môi trường khác nhau. Việc nuôi cấy cho phép xác định rõ chủng vi khuẩn và làm được kháng sinh đồ, phục vụ cho công tác theo dõi điều trị.

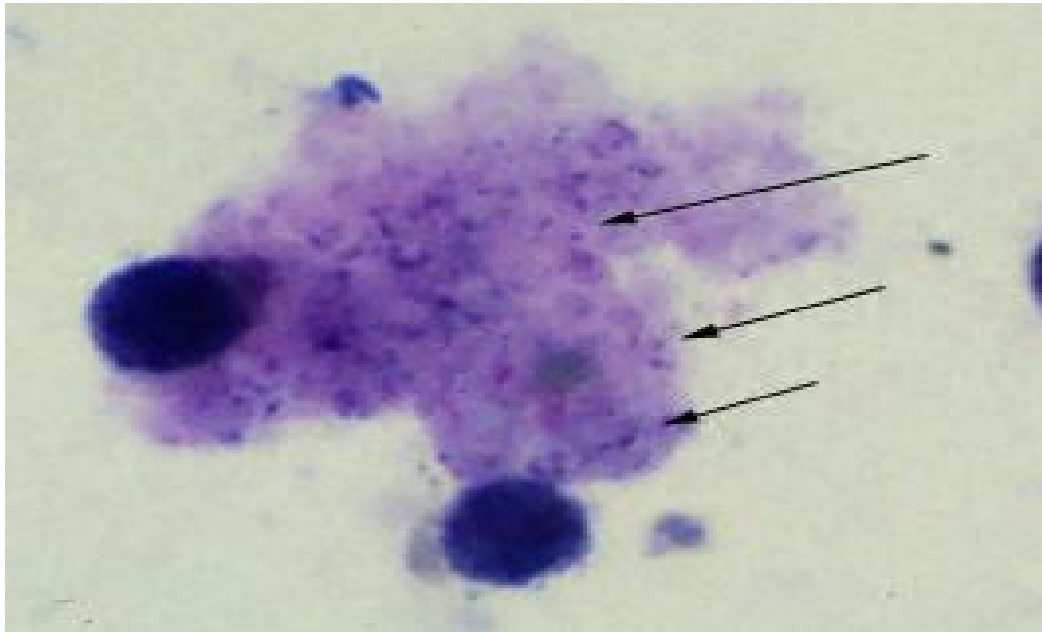
- Kỹ thuật PCR phát hiện lao trực tiếp trong mẫu bệnh phẩm: Kỹ thuật PCR cho phép xác định tác nhân gây bệnh trực tiếp trong bệnh phẩm nhờ khả năng nhận biết và sao chép để khuếch đại về mặt số lượng đoạn trình tự đặc hiệu trên genom của vi khuẩn. Đối với *M.tuberculosis*, kỹ thuật PCR phát hiện trình tự 249 đôi bazơ nằm trên đoạn IS 6110, là trình tự gắn (IS-insert sequence) đặc hiệu và có khả năng tự sao chép với số lượng lớn (1-25 lần) trong genome vi khuẩn thuộc nhóm *M.tuberculosis*. Quá trình sao chép được thực hiện trong một chu trình nhiệt lặp lại với sự tham gia của enzyme chịu nhiệt Taq polymerase có bản chất là ADN polymeraza, các deoxynucleotide triphosphat tự do (dATP, dTTP, dGTP, dCTP) và cặp đoạn mồi đặc hiệu cho đoạn trình tự định sao chép. Sản phẩm PCR được phát hiện bằng kỹ thuật điện di trên gel agarosa hoặc các kỹ thuật lai ghép miễn dịch khác như lai ghép Dot plot (dot blot hybridization), lai ghép Southern blot hoặc lai ghép với cơ chất trên phiến nhựa.

1.7.3.4. Các phương pháp xét nghiệm chẩn đoán nấm

- Phương pháp xét nghiệm trực tiếp: Xét nghiệm nấm gây bệnh cũng tương tự như xét nghiệm vi khuẩn gây bệnh. Những bệnh nhân nghi ngờ do nấm gây nên được tiến hành xét nghiệm trực tiếp soi dưới kính hiển vi hoặc được nuôi cấy trên các môi trường thích hợp để xác định tính chất sinh hoá học từ đó định rõ loài nấm gây bệnh.

1.7.3.5. Các phương pháp chẩn đoán PJP

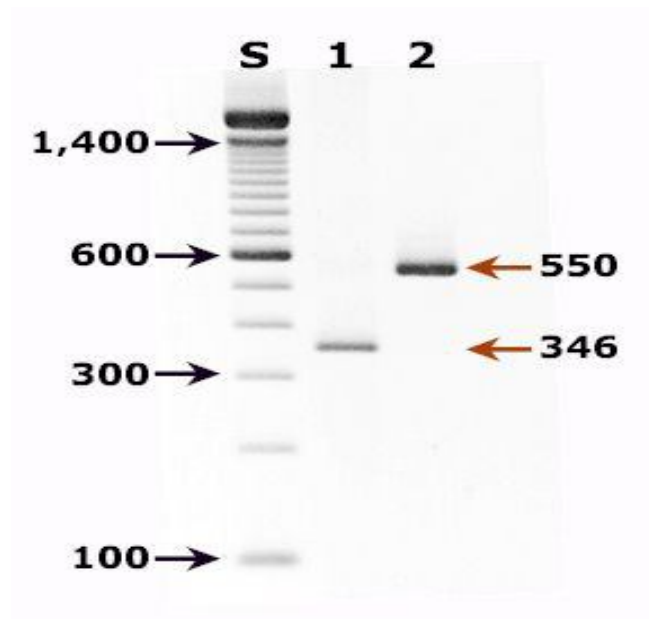
- Nhuộm soi: Có thể xác định hình thể của trùng bào tử *Pneumocystis carinii* sau khi nhuộm tiêu bản. Bệnh phẩm thường lấy để làm tiêu bản là đờm, nước rửa phế quản - phế nang hoặc sinh thiết phổi [57].



Hình 1.3: Thể tư dưỡng của PJP trong bệnh phẩm dịch rửa phế quản ở bệnh nhân AIDS, nhuộm Giemsa [57]

- Phương pháp miễn dịch: Dùng phương pháp huyết thanh chẩn đoán để tìm kháng thể kháng *Pneumocystis carinii* trong huyết thanh có giá trị trong điều tra dịch tễ hơn là để chẩn đoán bệnh. Phương pháp được dùng nhiều nhất hiện nay là miễn dịch huỳnh quang gián tiếp IFA (Immunofluorescent) hoặc miễn dịch men ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay). Có thể tìm kháng nguyên của ký sinh trùng hoặc các thành phần của ký sinh trùng bằng miễn dịch huỳnh quang (Fluo Kit) với kháng thể đơn dòng [58].

- Kỹ thuật PCR: Kỹ thuật sinh học phân tử PCR (Polymerase chain reaction) ngày càng được ứng dụng rộng rãi và cho kết quả đáng tin cậy [59],[60].



Hình 1.4: Phân tích thạch agarose (2%) từ sản phẩm PCR khuếch đại chuỗi DNA từ bệnh phẩm dịch rửa phế quản của bệnh nhân [59].

LaneS: cặp phân tử base cơ bản. Các mũi tên đen chỉ kích thước của dải cơ bản.

Lane 1: Nhân bản PCR 1 bước với cặp mồi pAZ102-E/pAZ102-H – dải chuẩn đoán: 346bp.

Lane 2: PCR tổ với đoạn mồi PCR tổ ITS, 1724F/ITS2R (vòng 1) và ITS1F/ITS2R1 (vòng 2) - dải chuẩn đoán: 550 bp.

1.8. Chẩn đoán và điều trị viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS [48],[61],[62]

1.8.1. Chẩn đoán xác định viêm phổi

Dựa vào các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng.

* **Chẩn đoán xác định viêm phổi khi bệnh nhân có:** Ho, nhịp thở nhanh, rút lõm lồng ngực (khi có tổn thương phổi nặng), nghe phổi có ran ẩm nhỏ hạt và có thể dựa vào tổn thương trên phim XQ phổi với những chấm nốt mờ rải rác ở 2 phổi, đặc biệt vùng rốn phổi, cạnh tim.

1.8.2. Chẩn đoán phân biệt

*** Hen phế quản**

- Có cơn khó thở kiểu khó thở ra, do tình trạng co thắt và tắc nghẽn là chính, cơn khó thở thường xuất hiện về đêm.

- Bệnh đáp ứng với các thuốc giãn phế quản.

- Bệnh tái phát từ 3 lần trở lên trong thời gian 6 tháng.

- Điều tra tiền sử cá nhân và gia đình. Xét nghiệm dị ứng, thăm dò chức năng hô hấp để chẩn đoán phân biệt.

*** Viêm tiểu phế quản.**

*** Ho gà.**

*** Dị vật đường thở bỏ quên.**

*** Các bệnh lý phổi bẩm sinh:** Nang phổi, nang phế quản bẩm sinh v.v.

*** Các nguyên nhân gây suy hô hấp:** Bệnh lý tim mạch, các bệnh về rối loạn chuyển hóa, một số ngộ độc gây suy hô hấp...

1.8.3. Chẩn đoán nguyên nhân

Các xét nghiệm để chẩn đoán nguyên nhân gây viêm phổi:

- Hút dịch mũi họng làm test nhanh để chẩn đoán vi rút.

- Nuôi cấy tìm vi khuẩn, nấm từ các bệnh phẩm (dịch mũi họng, dịch nội khí quản, dịch rửa phế quản phế nang, máu, dịch màng phổi...).

- PCR tìm vi rút, vi khuẩn, vi khuẩn không đặc hiệu, lao, PJP v.v... trong các dịch đường hô hấp.

1.8.4. Điều trị viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS [61],[62]

1.8.4.1. Chống nhiễm khuẩn

Trong những trường hợp viêm phổi cộng đồng nhẹ hoặc nặng vừa thường không thể chẩn đoán được vi khuẩn nên điều trị kháng sinh theo kinh

nghiệm: Amoxicilin, Co-trimoxazol, Augmentin hoặc Benzyl penicilin. (Amoxicilin: 40-60 mg/Kg/ngày, uống hoặc tiêm chia 3 lần/ngày; Co-trimoxazol: liều 30mg (SMX) hoặc 6mg (TMP)/kg/ngày, chia 2 lần uống trong ngày; Benzyl penicilin: liều lượng 100.000 - 200.000 đv/ngày, chia làm 2-4 lần tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch/ngày).

Trường hợp viêm phổi nặng, đặc biệt phải điều trị tại bệnh viện phải được xét nghiệm tìm căn nguyên gây bệnh ngay. Tùy từng trường hợp cụ thể có thể sử dụng các loại kháng sinh theo kháng sinh đồ hoặc khi chưa có kết quả xét nghiệm có thể lựa chọn theo kinh nghiệm: Benzyl penicilin kết hợp với Gentamycine hoặc Amikacine; hoặc Cephalosporin (Cefurixim, Fortum, Cefobis, Rocephin, Acepim, ...). nếu nghi ngờ có viêm phổi do tụ cầu dùng Oxacilin, Vancomycin.

1.8.4.2. Chống suy hô hấp

Đặt bệnh ở tư thế cổ ngửa, vai cao, nằm nơi thoáng mát, nới rộng quần áo, tã lót để bệnh nhân dễ thở.

Hút dịch đường thở, khai thông đường hô hấp.

Thở oxy: Khi có tím tái, khó thở, cho thở liên tục cho đến khi hết tím tái. Cần theo dõi các thông số như nhịp thở, nhịp tim, thân nhiệt, S_pO_2 , khí máu, ... để xử trí kịp thời. Trường hợp suy hô hấp nặng có cơn ngừng thở, trẻ bị tím tái, $SpO_2 < 80\%$ cần đặt ống nội khí quản để hút dịch đường thở và sẵn sàng thông khí nhân tạo.

1.8.4.3. Điều chỉnh các rối loạn khác

Điều chỉnh thăng bằng kiềm toan, điện giải đồ, theo dõi dấu hiệu suy tim, rối loạn ý thức vv... Chú ý cung cấp nước đủ, chất dinh dưỡng, đảm bảo năng lượng, duy trì thân nhiệt và các chức năng sống khác cho bệnh nhi.

1.8.4.4. Điều trị theo căn nguyên viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS

a/ Viêm phổi do vi khuẩn:

Liên cầu (*Streptococcus pneumoniae*) là vi khuẩn phổ biến nhất. Ngoài ra còn gặp các vi khuẩn *H. influenzae*, *Klebsiella*, *S. aureus*, và các vi khuẩn Gram âm (*E. coli*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Melioidosis*).

- Amoxycillin 75 mg/kg chia 2 lần/ngày trong 7 ngày. Nếu không đáp ứng, chuyển sang Amoxycillin-acid clavulanic 75 mg/kg, chia 2 lần/ngày, trong 7 ngày. Nếu dị ứng penicillin điều trị bằng nhóm Macrolit (Erythromycin, Azithromycin, hoặc Clarithromycin).

- Nếu đang dự phòng bằng CTX, không nên sử dụng CTX để điều trị viêm phổi (trừ khi nghi ngờ PJP).

- Nếu viêm phổi tái phát > 3 lần/năm, cần phân biệt nhiễm lao, dị vật phổi hoặc bệnh phổi mãn tính.

- Một số điểm chú ý trong điều trị viêm phổi nặng: Điều trị đặc hiệu theo tác nhân gây bệnh. Nếu không xác định được vi khuẩn gây bệnh nên dùng Ceftriaxone 100 mg/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp cho đến khi ổn định. Nếu không có Ceftriaxone, thay thế bằng Ampicillin tiêm bắp liều 50 mg/kg/lần x 3 lần/ngày, và Gentamicin tiêm bắp liều 7,5 mg/kg/1 lần/ngày.

- + Thở oxy nếu thở nhanh, khó thở, rút lõm lồng ngực, tím tái, giảm oxy máu.
- + Nếu thiếu máu nặng: Truyền hồng cầu khối.
- + Uống đủ nước, theo dõi lượng dịch vào và ra.
- + Nếu suy hô hấp nặng, ăn bằng ống xông dạ dày để tránh hít phải thức ăn.
- + Dùng Paracetamol để hạ sốt và giảm đau.
- + Bổ sung Vitamin A nếu chưa được bổ sung Vitamin A trong 3 tháng gần đây.

* Một số cân nhắc khi điều trị bệnh nhi viêm phổi

- Đối với trẻ < 1 tuổi, cần xem xét PJP để điều trị bằng CTX liều cao
- Cần nghĩ tụ cầu nếu viêm phổi có kèm tổn thương da đặc trưng của tụ cầu (ví dụ: mụn mủ), chụp X-quang ngực có kén khí hoặc ổ áp xe, và xảy ra sau sởi hoặc nhiễm vi rút. Điều trị cần bổ sung thêm Cloxacillin tiêm TM hoặc tiêm bắp, liều 50 mg/kg/lần x 3 lần/ngày hoặc Vancomycin truyền TM liều 20mg/kg/ lần x 3 lần/ ngày.
- Cần nghĩ đến vi khuẩn gram (-) đường ruột nếu trẻ có tiền sử nhập viện, hoặc viêm phổi tái phát, có tổn thương đông đặc một thùy phổi và đáp ứng kém kháng sinh bậc 1, đờm nhầy xanh, có bệnh phổi mãn tính. Nên bổ sung thêm Gentamicin hay Ceftazidime.

b/ Viêm phổi do vi rút

Trẻ nhiễm HIV thường viêm phổi nặng do nhiều loại vi rút, (vi rút hợp bào hô hấp (RSV), vi rút cúm, vi rút á cúm, adenovirus, vi rút thủy đậu, sởi, CMV). Tuy nhiên, khó khẳng định được căn nguyên. Biểu hiện lâm sàng viêm phổi do vi rút nặng hơn, dễ tử vong hơn và tổn thương ở phế nang nhiều hơn ở phế quản. Nếu do vi rút thủy đậu, EBV có thể điều trị bằng Acyclovir, CMV gây bệnh toàn thân và viêm võng mạc: Gancyclovir 10 - 15 mg/kg/ngày, tiêm tĩnh mạch chia 2 lần trong 14 - 21 ngày, sau đó duy trì 5 - 10 mg/kg/ngày x 5-7 ngày/tuần.

c/ Viêm phổi do PJP (*Pneumocystic Jirovecii Pneumonia*)

PJP hay gặp trên trẻ HIV, thường ở trẻ 3-6 tháng tuổi, khi CD4 ở dưới ngưỡng suy giảm miễn dịch nặng. Bệnh diễn biến bán cấp (vài ngày tới vài tuần), tiên lượng nặng, nguy cơ tử vong cao.

- Điều trị tấn công:
 - + Phác đồ ưu tiên: TMP-SMX 20 mg/kg/ngày (tính theo TMP) chia 6-8 giờ 1 lần, trong 21 ngày.

+ Phác đồ thay thế: Clindamycin 20-40 mg/kg/ngày chia 4 lần tiêm TM, Primaquin 15-30 mg/ngày uống.

+ Điều trị steroid nếu suy hô hấp, $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$. Liều prednisone 2mg/kg/ngày chia 2 lần x 5ngày, sau đó 1mg/kg/ngày x 5ngày, tiếp theo 0,5 mg/kg/ngày từ ngày 11 đến ngày 21, dừng điều trị theo tình trạng.

- Điều trị duy trì:

+ 5 mg/kg/ngày tính theo liều TMP.

- Ngừng: khi điều trị bằng ARV và 6 tháng liên tục có CD4 trên 25% nếu trẻ từ 1-5 tuổi; và trên 350 tế bào/mm³ nếu trẻ trên 5 tuổi.

d/ Bệnh nấm candida xâm nhập

Amphotericin B 0,5-1,5 mg/kg/ngày trong 2-3 tuần

e/ Viêm phổi mô kẽ thâm nhiễm lympho (LIP)

Thường gặp ở trẻ dưới 2 tuổi. LIP thường chẩn đoán nhầm với lao phổi (vì có ho kéo dài, X-quang phổi có các tổn thương như lao kê). Điều trị ARV là liệu pháp an toàn và hiệu quả nhất.

- Sử dụng steroid khi có suy hô hấp (cần loại trừ lao)

+ Prednisone 2 mg/kg/ngày, dùng hàng ngày trong 4 tuần đầu. Sau đó:

+ Prednisone 2 mg/kg/ngày dùng cách ngày trong 2-3 tháng tùy theo tiến triển lâm sàng. Giám sát kỹ để phát hiện các NTCH, nếu có. Thở ôxy trong các đợt giảm ôxy máu

- Dùng thuốc giãn phế quản (ví dụ: salbutamol) nếu trẻ có khó khè.

- Dùng kháng sinh nếu có bội nhiễm.

f/ Điều trị lao ở trẻ nhiễm HIV

- Công thức: 2RHZE/4RH (Chương trình chống lao quốc gia)

- Các thể lao nặng (lao kê, lao màng não, lao xương khớp,...) bổ sung Streptomycin trong 2 tháng tấn công, kéo dài thời gian điều trị duy.

- Chú ý tương tác giữa Rifampicin và Nevirapine (thay thế Efavirenz), theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị.

1.9. Một số yếu tố liên quan đến tử vong viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS [47]

Đây là những yếu tố giúp người thầy thuốc có căn cứ đánh giá tình trạng bệnh nhi để có biện pháp can thiệp kịp thời.

1.9.1. Tuổi

Đối với trẻ càng nhỏ mức độ của bệnh trẻ mắc phải càng nặng. Trẻ dưới 1 tuổi, đặc biệt là trẻ sơ sinh có tỉ lệ mắc bệnh và tử vong do viêm phổi rất cao.

1.9.2. Tình trạng suy dinh dưỡng

Khi trẻ bị suy dinh dưỡng dẫn đến giảm tổng hợp các kháng thể, làm cho sức đề kháng giảm. Vì vậy trẻ suy dinh dưỡng dễ mắc viêm phổi. Hơn nữa sự phản ứng của cơ thể cũng kém làm các triệu chứng mờ nhạt đi, như phản ứng sốt khi nhiễm khuẩn kém, thậm chí còn hạ thân nhiệt. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định, SDD là yếu tố nguy cơ hàng đầu, nguy cơ tử vong lớn nhất trong viêm phổi trẻ em, nhất là trẻ dưới 1 tuổi [6].

1.9.3. Tình trạng suy hô hấp

Thở nhanh là một triệu chứng chứng tỏ trên lâm sàng trẻ đã có tình trạng thiếu oxy, thở nhanh để bù lại lượng oxy thiếu hụt trong viêm phổi. Trong NC của Suwan Jutha.S về những yếu tố liên quan đến tình trạng tử vong do viêm phổi ở trẻ dưới 5 tuổi. Kết luận những yếu tố dự đoán lúc vào viện có thể biết được là nguy kịch bao gồm: thở nhanh, gan to, tim nhịp nhanh.

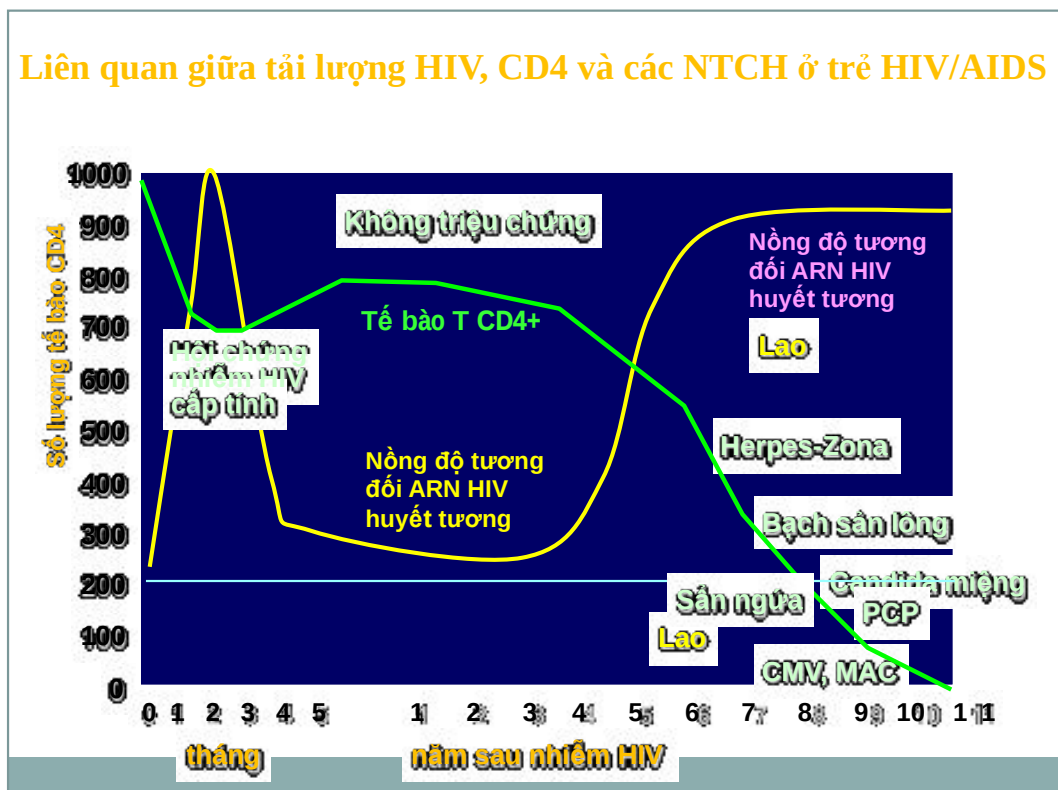
Dấu hiệu tím tái biểu hiện của sự thiếu oxy trầm trọng. Tím tái hay giảm oxy huyết gây hàng loạt hậu quả nghiêm trọng.

Giảm oxy máu là tình trạng của suy hô hấp. Đo độ bão hòa oxy qua da, khi đo $SpO_2 < 90\%$ thì được coi là giảm oxy máu cần được can thiệp, dưới 80% là nguy cơ đe dọa tử vong.

1.9.4. Tình trạng sử dụng kháng sinh

Sự lựa chọn kháng sinh để điều trị đã được chỉ dẫn dựa vào các kinh nghiệm lâm sàng và kiến thức về dịch tễ học. Hiện nay vấn đề kháng sinh của các vi khuẩn gây viêm phổi đang là vấn đề rộng lớn khắp thế giới trong đó có Việt Nam.

1.9.5. Tình trạng suy giảm miễn dịch, tải lượng HIV và NTCH



Hình 1.5. Liên quan giữa tình trạng suy giảm miễn dịch và các nhiễm trùng cơ hội ở trẻ HIV/AIDS [5]

Bệnh lý hô hấp là một trong những vấn đề thường gặp liên quan đến nhiễm HIV và ngược lại nhiều loại bệnh có thể ảnh hưởng đến hệ hô hấp trong nhiễm HIV và nhiều bệnh lý có thể xuất hiện đồng thời, đặc biệt là khi suy giảm miễn dịch nặng. Ở mỗi giai đoạn suy giảm miễn dịch sẽ xuất hiện những bệnh nhiễm trùng cơ hội nhất định cộng với những bệnh của những giai đoạn miễn dịch trước đó làm tăng nguy cơ tử vong nếu không được điều trị đúng và kịp thời [3].

1.10. Các nghiên cứu gần đây về viêm phổi và NTCH ở trẻ HIV/AIDS

Trên thế giới mỗi năm có khoảng 250.000 trẻ em dưới 15 tuổi chết vì HIV liên quan đến các NTCH như PJP, Lao, MAC, nhiễm trùng huyết, viêm phổi nặng và nhiễm trùng tái diễn do vi khuẩn. Ở các nước phát triển tỷ lệ chết do NTCH đã giảm rõ rệt như ở Mỹ năm 1993 có 907 ca tử vong so với 298 ca năm 1997 [63]. Theo nghiên cứu đa trung tâm ở Mỹ trong 4 năm (2000-2004) tổng số 2767 trẻ, gặp cao nhất là nấm miệng (27,5%), viêm phổi do vi khuẩn (25,2%), viêm da (15,3%), herpes zoster (10%), PJP (2,9%), lao (0,6%). Tần suất mắc PJP, nấm, MAC, LIP, CMV và lao dưới 0,5 trẻ/100 trẻ/năm [64]. Nghiên cứu ở Mỹ la tinh từ 2002-2007 có 568/731 (78%) trường hợp có ít nhất 1 NTCH. Các NTCH thường gặp theo thứ tự là: Viêm phổi do vi khuẩn (52,5%), nấm miệng (29%), thủy đậu (22%), lao (8,9%), herpes zoster (8,6%) và PJP (8,3%) [38]. Nghiên cứu ở Brazil từ năm 1983-2007 tổng số 1.859 có 1.218 (65%) có ít nhất 1 nhiễm trùng cơ hội. Nhiễm trùng do vi khuẩn thường gặp nhất chiếm 42,6%, tiếp theo là PJP 16%, Hội chứng suy kiệt 9,6%, bệnh não HIV 7,8%, CMV 5,7%, nấm *candida* 5,4%, Herpes simplex 3,4%, Cryptosporidiosis 2,7%, Cerebral toxoplasmosis 1,8%, Isosporiasis 1,1%, Cryptococcosis 0,8% [65]. Nghiên cứu ở Ấn độ cho thấy nhiễm trùng cơ hội thường gặp là Lao, ỉa chảy do *cryptosporidia*, nấm *candida*, PJP, herpes zoster [66]. Nghiên cứu ở Thái Lan gặp lao (29-37%),

nhiễm nấm *Cryptococcus* 19-38%, PJP 5-20%, viêm phổi do vi khuẩn 4%, nấm *Candida* thực quản 3-6%, nấm *Penicillium Marneffei* 3%, *Toxoplasma* 2-3%, *Cryptosporidia* 1-2% [10],[67],[68]. Nghiên cứu ở Việt nam: nấm miệng 43-53%, lao 23%, viêm phổi 13%, *Cryptococcus* 9%, *Penicillium Marneffei* 7-11%, nhiễm trùng huyết 4-5%, PJP 2-5%, MAC 3%, *Toxoplasma* 3%, *Leshmania* 0,5% và nấm *Aspegillus* 0,5% [14],[69],[70],[71]. Trẻ HIV có nguy cơ mắc viêm phổi cao hơn và bị bệnh nặng hơn trẻ miễn dịch bình thường. Căn nguyên vi khuẩn đặc biệt là phế cầu, tụ cầu vàng và vi khuẩn gram âm chiếm đa số, với sự gia tăng của kháng thuốc. Bệnh lao đang tiếp tục là một trong những vấn đề sức khỏe chính trên toàn cầu. PJP vẫn là 1 nguyên nhân quan trọng gây viêm phổi nặng đặc biệt là trẻ nhũ nhi. Nhiễm trùng vi rút, đặc biệt là viêm phổi CMV là phổ biến [6]. Nhiễm trùng vi khuẩn vẫn là nguyên nhân chính tử vong do viêm phổi/HIV, tuy nhiên PJP và lao là 2 căn nguyên viêm phổi quan trọng trong số đó [72]. Nhiễm vi rút có tỉ lệ mắc cao gấp 5.5 đến 16 lần ở trẻ nhiễm HIV và tỉ suất mắc khác nhau tùy loại vi rút [73]. Viêm phổi do CMV phổ biến (28%, 47/169) và có tỉ lệ ở trẻ nhiễm HIV cao hơn trẻ không nhiễm HIV. Viêm phổi liên quan CMV hay gặp hơn viêm phổi PJP (27%) và các viêm phổi do vi rút khác (19%) ở trẻ nhiễm HIV [74]. Tại bệnh viện nhi trung ương năm 2009-2011, NTCH hay gặp nhất là viêm phổi 45,9%; nấm miệng 19,3%; viêm da 16,6%; tiêu chảy kéo dài 13,3%; lao 12,7% [14]. Hầu hết các trẻ HIV nhập viện vì viêm phổi nặng và viêm phổi tái diễn, tỷ lệ tử vong chiếm 20-34% cao gấp 3-6 lần so với trẻ không nhiễm HIV [75],[76].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân được điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương với chẩn đoán viêm phổi và nhiễm HIV/AIDS từ tháng 01/12/2009 đến hết 01/12/2013.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Trẻ từ 1 tháng đến 15 tuổi, được xác định là viêm phổi và nhiễm HIV/AIDS vào điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi: theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế và Tổ chức Y tế Thế giới [61],[62].

+ Lâm sàng: Ho, sốt, kèm theo ít nhất một trong các biểu hiện:

- Nhịp thở nhanh (>60 lần/phút ở trẻ < 2 tháng tuổi, >50 lần/phút ở trẻ 2 - 12 tháng tuổi, >40 lần/phút ở trẻ 1-5 tuổi, >30 lần/phút ở trẻ >5 tuổi).
- Rút lõm lồng ngực
- Nghe phổi có thể có nhiều ran ẩm nhỏ hạt hoặc kèm theo ran rít, ran ngáy.
- Ngoài ra nếu viêm phổi nặng bệnh nhân có thể tím tái hoặc $SpO_2 < 90\%$, hoặc suy hô hấp nặng (thở rên, rút lõm lồng ngực rất nặng, rối loạn nhịp thở và có thể ngừng thở), rối loạn tri giác, co giật.

+ X quang: Có dấu hiệu tổn thương trên phim chụp phổi.

- Chẩn đoán xác định nhiễm HIV: Trẻ trên 18 tháng xét nghiệm máu được khẳng định có kháng thể HIV dương tính với 3 loại sinh phẩm kháng

nguyên khác nhau. Trẻ dưới 18 tháng có xét nghiệm PCR với HIV-DNA dương tính [31],[77].

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Những trẻ mắc viêm phổi thứ phát sau: Dị vật đường thở, đuối nước, sặc dầu vv

Những trẻ có test nhanh HIV (+) hoặc trẻ phơi nhiễm HIV nhưng sau khi làm xét nghiệm khẳng định âm tính với HIV.

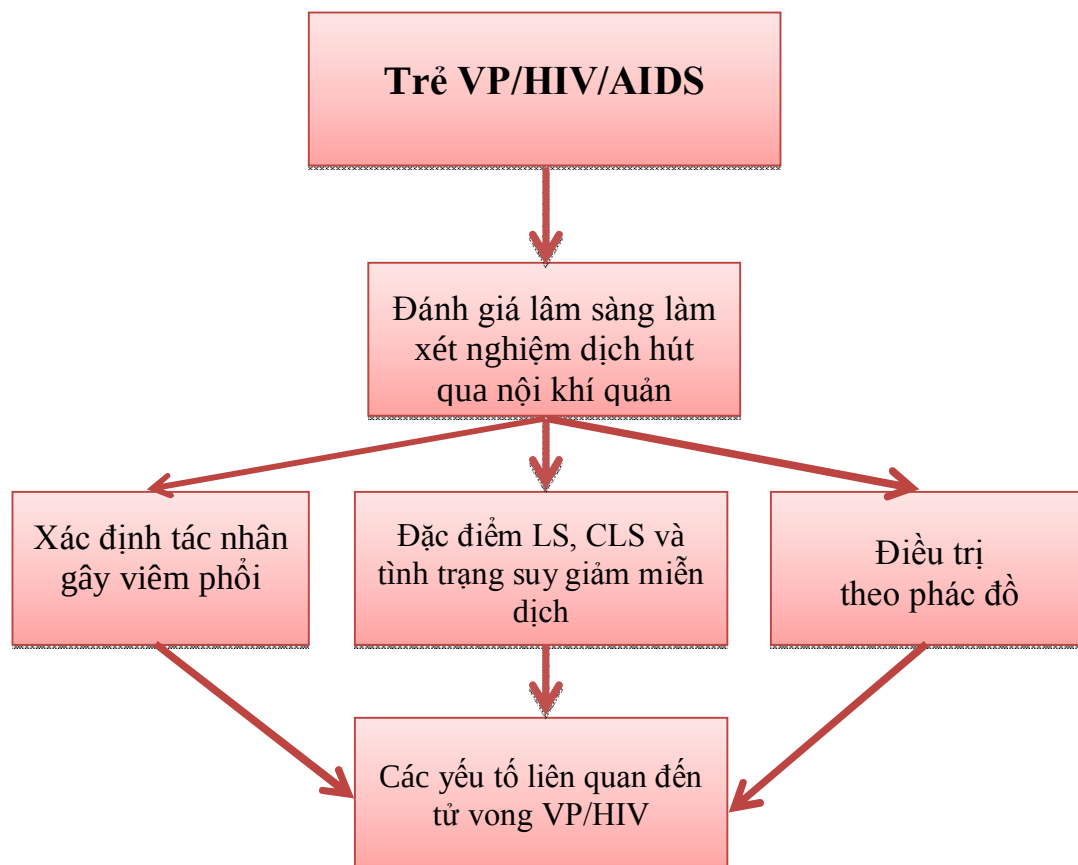
2.2. Địa điểm nghiên cứu

Khoa truyền nhiễm Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu mô tả cắt ngang.



2.3.2. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu toàn bộ: Chọn tất cả bệnh nhân vào điều trị tại khoa truyền nhiễm Bệnh viện Nhi Trung ương đáp ứng đủ tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.

2.4. Nội dung nghiên cứu

Các nội dung nghiên cứu được thu thập vào một mẫu bệnh án thiết kế riêng phục vụ cho nghiên cứu.

2.4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

- Tuổi: lứa tuổi được chia làm 4 nhóm:
 - + Nhóm từ 1 tháng đến < 12 tháng
 - + Nhóm từ 12 tháng đến < 36 tháng
 - + Nhóm từ 3 tuổi đến < 5 tuổi
 - + Nhóm ≥ 5 tuổi

Sự phân chia lứa tuổi chủ yếu dựa vào đặc điểm bệnh lý hô hấp trẻ em, đặc điểm miễn dịch ở trẻ HIV/AIDS và các nghiên cứu trước đây cũng như Tổ chức Y tế Thế giới khi đánh giá tình trạng viêm phổi ở trẻ em nhiễm HIV/AIDS [61], [77].

- Giới: Trẻ nam và nữ
- Địa dư: Nông thôn và thành thị.
- Tiền sử cá nhân: Bệnh tật, sản khoa, nuôi dưỡng và chăm sóc, điều trị dự phòng bằng Cotrimoxazol, điều trị bằng thuốc kháng HIV.
- Tiền sử gia đình: Trình độ học vấn, nghề nghiệp, tiền sử nhiễm HIV, tiền sử bệnh tật của bố mẹ, anh chị em ruột trẻ.
- Thời gian diễn biến bệnh trước khi vào viện: Tính từ khi bắt đầu xuất hiện triệu chứng đầu tiên của bệnh.

- Điều trị trước khi vào viện:
 - + Chưa điều trị
 - + Tự điều trị kháng sinh tại nhà
 - + Điều trị tại các cơ sở y tế

2.4.2. Các biến số lâm sàng

2.4.2.1 Tiêu chuẩn đánh giá các dấu hiệu lâm sàng

Theo hướng dẫn của TCYTTG, các triệu chứng lâm sàng trên trẻ viêm phổi được xác định như sau [61]:

- Ho, khò khè, khạc đờm: chứng kiến của thầy thuốc
- Sốt: Khi nhiệt độ đo ở nách $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$
 - + Sốt nhẹ khi nhiệt độ từ 37°C - 38°C
 - + Sốt vừa khi nhiệt độ từ 38°C - 39°C
 - + Sốt cao khi nhiệt độ trên 39°C
- Khó thở: Chứng kiến của thầy thuốc.
 - + Rút lõm lồng ngực: lồng ngực phía dưới bờ sườn hoặc phía dưới xương ức lõm vào ở thì hít vào.
 - + Phập phồng cánh mũi.
 - + Đầu gật gù theo nhịp thở.
- Ăn kém (trẻ nhỏ bú kém, bỏ bú, trẻ lớn ăn kém)
- Triệu chứng về tiêu hóa
 - + Chướng bụng
 - + Nôn
 - + Tiêu chảy

- Tình trạng tri giác: Được chia làm 4 mức độ.
 - + Trẻ tỉnh: Trẻ tỉnh hoàn toàn mở mắt tự nhiên, vận động tự nhiên hoặc làm theo lệnh.
 - + Li bì: Khó đánh thức trẻ, cầu vép đáp ứng kém.
 - + Kích thích: Trẻ khó chịu không nằm yên, hoặc quấy khóc liên tục.
 - + Trạng thái hôn mê: Là tình trạng trẻ mất ý thức không còn những vận động tự chủ.
- Phát ban trên da, viêm da mủ, xuất huyết dưới da, thủy đậu tái phát hoặc có herpes miệng, môi.
- Nấm miệng
- Sung tuyến mang tai, hạch to
- Dấu hiệu mất nước
- Nhịp thở nhanh theo tiêu chuẩn của TCYTTG [61].
 - + Dưới 2 tháng tuổi: ≥ 60 lần/phút
 - + Từ 2 tháng đến dưới 12 tháng: ≥ 50 lần/phút
 - + Từ 12 tháng đến 59 tháng: ≥ 40 lần/phút
- Rối loạn nhịp thở: Lúc thở nhanh, lúc thở chậm hoặc có cơn ngừng thở ngắn (dưới 10 giây).
- Cơn ngừng thở: Trẻ ngừng thở trên 10 giây.
- Tím tái: Quan sát của thầy thuốc thấy trẻ có tím môi đầu chi, hoặc đo độ bão hòa oxy qua da (SpO_2).
 - + $SpO_2 \geq 95\%$ là bình thường
 - + SpO_2 từ 90-95% là suy hô hấp độ I
 - + $SpO_2 < 90\%$ là suy hô hấp độ II trở lên

- Triệu chứng thực thể khi khám phổi: nghe thấy có ran ở phổi: ran ẩm to hay nhỏ hạt, ran rít, ran ngáy hoặc phát hiện các hội chứng đông đặc, hội chứng 3 giảm vv,...

- Suy hô hấp: Suy hô hấp được chia làm 3 mức độ

+ Suy hô hấp độ I: Khó thở và tím tái khi gắng sức.

+ Suy hô hấp độ II: Khó thở và tím tái liên tục.

+ Suy hô hấp độ III: Khó thở và tím tái liên tục, có cơn ngừng thở.

- Tình trạng suy dinh dưỡng: Chia làm 3 mức độ.

+ SDD độ I: Cân nặng dưới -2SD đến -3SD tương đương cân nặng còn 70-80% so với cân nặng của trẻ bình thường.

+ SDD độ II: Cân nặng dưới -3SD đến -4SD tương đương cân nặng còn 60-70% so với cân nặng của trẻ bình thường.

+ SDD độ III: Cân nặng dưới -4SD tương đương cân nặng còn dưới 60% so với cân nặng của trẻ bình thường.

- Giai đoạn lâm sàng của HIV/AIDS: Chia làm 4 giai đoạn lâm sàng [77]

+ Giai đoạn lâm sàng 1: Không triệu chứng

+ Giai đoạn lâm sàng 2: Các triệu chứng nhẹ

+ Giai đoạn lâm sàng 3: Các triệu chứng tiến triển

+ Giai đoạn lâm sàng 4: Các triệu chứng nặng

2.4.2.2. *Chẩn đoán mức độ nặng của bệnh*

Tình trạng nặng của viêm phổi khi vào viện chia thành 3 mức độ, dựa theo 3 mức độ suy hô hấp mà TCYTTG đã đề ra:

- Không có suy hô hấp, $\text{SaO}_2 \geq 95\%$

- Suy hô hấp độ I, SaO_2 90- 95%

- Suy hô hấp độ II trở lên, $\text{SaO}_2 < 90\%$

2.4.3. Các biến số cận lâm sàng

2.4.3.1. X quang phổi

XQ phổi thực hiện tại khoa chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Nhi Trung ương. XQ thường bằng máy chụp ICONOS R 100 của hãng Siemens. Chụp cắt lớp điện toàn lồng ngực bằng máy GT 80A của hãng Toshiba. Kết quả đọc phim được thống nhất bởi bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh và nghiên cứu viên, những trường hợp khó có hội chẩn thống nhất.

2.4.3.2. Xét nghiệm huyết học

Được thực hiện tại khoa huyết học Bệnh viện Nhi Trung ương.

CTM: Định lượng huyết sắc tố bằng máy huyết học tự động K4500 hãng Sysmex.

Giá trị bình thường của huyết sắc tố tùy theo lứa tuổi.

- + Ở trẻ từ 6 tháng đến dưới 6 tuổi huyết sắc tố dưới 110g/lít là thiếu máu.
- + Ở trẻ trên 6 tuổi huyết sắc tố dưới 120g/lít là thiếu máu

Số lượng bạch cầu của máu ngoại vi được đếm bằng máy đếm tự động, số lượng bạch cầu giảm khi dưới 4.10^9 /lít, số lượng bạch cầu tăng khi trên 10.10^9 /lít. Công thức bạch cầu thay đổi theo tuổi. Lúc mới sinh gần giống người lớn, bạch cầu trung tính 65%, bạch cầu lympho 20-30%. Khi trẻ 5-7 ngày tuổi mỗi loại là 45%. Khi 14 tuổi ổn định như người lớn. Bạch cầu trung tính 60-65%, bạch cầu lympho 15-20%, bạch cầu ưa acid 1-2%, bạch cầu ưa kiềm 0,1-1% bạch cầu đơn nhân 5-10%.

2.4.3.3. Xét nghiệm sinh hóa

Thực hiện tại phòng xét nghiệm sinh hóa Bệnh viện Nhi Trung ương.

- CRP bình thường là dưới 6 mg/lít.

- Điện giải đồ: Đo bằng phương pháp điện cực chọn lọc ion với máy Rapid chem 744 của hãng Siemens.

+ Natri máu bình thường là 135-145 mmol/lít. Natri giảm khi dưới 130 mmol/lít và tăng khi trên 150 mmol/lít.

+ Ca^{++} máu bình thường là: 1,1-1,4 mmol/lít. Ca^{++} giảm khi dưới 1,1 mmol/lít và tăng khi trên 1,4mmol/lít.

+ K^{+} bình thường là 3,9-5 mmol/lít. K^{+} giảm khi dưới 3,5 mmol/lít và tăng khi trên 5,5 mmol/lít.

+ Cl^{-} bình thường 95-108 mmol/lít. Cl^{-} giảm khi dưới 95 mmol/lít và tăng khi trên 108 mmol/lít.

- Protid máu định lượng bằng phương pháp Biuret với máy đo sinh hóa tự động Express Plus. Giá trị bình thường là 60-80g/lít. Xác định là giảm khi protid máu dưới 60g/lít.

- Đường máu đo bằng phương pháp emzym với máy Olympus Au 400. Giá trị bình thường của đường máu là 4,1-6 mmol/lít. Được đánh giá là hạ khi dưới 3,5 mmol/lít và tăng khi trên 6,1mmol/lít.

- Khí máu: Tiến hành lấy máu động mạch để làm xét nghiệm.

+ PaO_2 bình thường ≥ 90 mmHg, đánh giá là giảm khi < 90 mmHg.

+ PaCO_2 bình thường từ 35-45 mmHg, đáng giá là tăng khi > 50 mmHg.

+ SaO_2 bình thường từ 95-100%, đánh giá là giảm khi $< 95\%$.

+ pH bình thường từ 7,35 đến 7,45 đánh giá là giảm khi $< 7,35$ và tăng khi $> 7,45$.

+ HCO_3^{-} bình thường từ 22 đến 26 mmol/lít đánh giá là giảm khi < 22 mmol/lít và tăng khi > 26 mmol/lít.

2.4.3.4. Các xét nghiệm liên quan HIV

- Xét nghiệm tìm kháng thể kháng HIV theo phương cách 3 đối với trẻ trên 18 tháng tuổi: Thực hiện tại phòng xét nghiệm HIV, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

+ Lấy 1,5 - 2 ml máu tĩnh mạch, bơm nhẹ nhàng vào thành ống nghiệm tránh làm tan hồng cầu.

+ Ly tâm tốc độ 1200 - 1500 vòng/phút trong 10 phút

+ Lấy 0,5 - 1 ml huyết thanh lưu vào ống nghiệm đã ghi rõ tên bệnh nhân.

+ Gửi máu làm xét nghiệm Serodia, ELISA 2 lần.

- Xét nghiệm kháng nguyên (PCR với HIV-DNA) đối với trẻ dưới 18 tháng tuổi: Thực hiện tại phòng xét nghiệm HIV, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

+ Lấy máu: Dùng ống nghiệm vô khuẩn có chất chống đông EDTA, lấy 3 – 4 ml máu tĩnh mạch cho vào ống nghiệm nghiêng qua lại nhẹ nhàng để máu hòa với chất chống đông và tránh tan huyết. Khi lấy máu phải thực hiện vô khuẩn để tránh lây chéo.

+ Bảo quản mẫu máu ở 2 - 8⁰ C, chuyển về phòng xét nghiệm trong 24 giờ. Mẫu máu được chuyển về xét nghiệm tại phòng thí nghiệm chuẩn thức quốc gia HIV/AIDS Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

- Xét nghiệm T-CD4, T-CD8: Xét nghiệm làm tại phòng xét nghiệm miễn dịch khoa huyết học Bệnh viện Nhi Trung ương.

+ Được làm bằng máy FAC Scout và FAC Scalibur theo kỹ thuật đếm tế bào dòng.

+ Các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được lấy 1 ml máu có chống đông bằng EDTA. Bảo quản ở nhiệt độ 18 – 22⁰ C và được xử lý trong vòng

24 giờ. Tiến hành đếm các tế bào T-CD4, tỷ lệ phần trăm T-CD4. Xét nghiệm công thức máu ngoại vi cùng thời điểm để xác định số lượng tế bào lympho.

2.4.3.5. Xét nghiệm chẩn đoán căn nguyên viêm phổi ở bệnh nhân HIV/AIDS:

- *Bệnh phẩm*: là dịch hút từ ống nội khí quản và dịch rửa phế quản phế nang.

- Thời điểm lấy bệnh phẩm: Ngay sau khi bệnh nhân được nhập vào khoa truyền nhiễm bệnh viện Nhi Trung ương (trước 24h).

- Kỹ thuật lấy bệnh phẩm:

+ Kỹ thuật lấy bệnh phẩm qua nội khí quản: Bệnh nhi được lấy bệnh phẩm tại phòng cấp cứu của Khoa truyền nhiễm do bác sĩ nghiên cứu viên đảm nhận theo quy trình đặt nội khí quản của Bộ Y tế [78].

+ Kỹ thuật lấy dịch rửa phế quản - phế nang: Theo quy trình nội soi phế quản tại phòng nội soi hô hấp, do PGS.TS. Đào Minh Tuấn và bác sĩ chuyên khoa hô hấp tiến hành.

Các bước tiến hành lấy bệnh phẩm qua ống nội khí quản tại khoa truyền nhiễm:

* *Chuẩn bị phương tiện*

- + Ống nội khí quản cỡ phù hợp với tuổi bệnh nhân (chuẩn bị 3 cỡ)
- + Đèn soi thanh quản
- + Oxy và các ống dẫn
- + Bóng ambu
- + Kẹp Magill
- + Máy hút đờm, ống hút đờm vô khuẩn, găng tay vô trùng
- + Ống nghe, máy đo huyết áp

- + Monitor theo dõi nhịp tim
- + Thuốc tê
- + Ống cấy, ống PCR do khoa vi sinh, khoa sinh học phân tử cung cấp
- + Kim Kocher

** Chuẩn bị bệnh nhân*

- + Giải thích cho gia đình
- + Nhịn ăn trước khi đặt nội khí quản ít nhất 3 giờ
- + Đặt sonde dạ dày, hút sạch dịch dạ dày.

** Các bước tiến hành*

+ Vô cảm: Tiêm Seduxen 0,2 mg/kg trước 30 phút. Gây tê tại chỗ bằng xịt xylocain 4% vào lưỡi họng thanh môn hoặc khí dung 4ml xylocain 4% + 1ml adrenalin.

+ Kỹ thuật:

Bác sĩ rửa tay theo quy trình, đeo găng vô khuẩn, cầm đèn soi đưa vào bên phải lưỡi, đưa lưỡi ra đường giữa. Dùng lưỡi đèn tìm nắp thanh môn, đưa lưỡi đèn 45⁰ bộc lộ nắp thanh môn, tay phải dùng ống nội khí quản đẩy vào giữa hai dây thanh.

Điều dưỡng phụ cầm ống sonde vô khuẩn đưa nhanh qua ống nội khí quản hút kéo ống thông từ từ ra ngoài. Cắt đầu ống sonde có dịch bên trong bằng kéo vô trùng cho vào ống cấy, thời gian thực hiện thủ thuật không quá 30 giây, hút xong cho bệnh nhân thở oxy 100% trong vài phút (nếu có suy hô hấp).

Theo dõi: Nhịp tim, mạch, SpO₂.

Bệnh phẩm được đưa ngay đến phòng xét nghiệm khoa vi sinh, khoa sinh học phân tử Bệnh viện Nhi Trung ương để tiến hành nuôi cấy và định

đánh vi khuẩn, nấm theo các phương pháp nuôi cấy vi khuẩn, nấm, xét nghiệm PCR xác định vi rút, lao, PJP.

Vi khuẩn: Nhuộm soi trực tiếp, nuôi cấy dịch NKQ và làm kháng sinh đồ

Lao:

- + Soi đờm trực tiếp tìm BK bằng phương pháp nhuộm Ziehl Neelsen
- + Cấy đờm bằng phương pháp Lowenstein Jensen.
- + PCR dịch NKQ xác định nhanh Mycobacterium tuberculosis.

Vi rút: Làm tại khoa sinh học phân tử Bệnh viện Nhi Trung ương và Khoa vi rút Trường đại học Kanazawa, Nhật Bản.

- + Test nhanh cúm A, B
- + PCR xác định RSV, Rhinovirus, Adenovirus, CMV,...

Chẩn đoán xác định nấm bằng phương pháp soi trực tiếp và nuôi cấy trên đĩa thạch Sabouraud

- + Bệnh phẩm: máu toàn phần, dịch ngoáy họng, đờm, dịch rửa phế quản

Chẩn đoán xác định PJP: Làm tại khoa vi sinh Trường đại học Kanazawa, Nhật Bản.

- + Soi tìm P.jiroveci trong đờm (kích thích tiết đờm để tăng độ nhạy), dịch rửa phế quản, phế quản - phế nang.
- + Các phương pháp nhuộm: Giemsa, thấm bạc, miễn dịch huỳnh quang.
- + PCR dịch nội khí quản.

2.4.4. Đánh giá kết quả điều trị

2.4.4.1. Điều trị

Các bệnh nhi vào khoa được điều trị theo phác đồ của Bộ Y tế. Khi có kết quả kháng sinh đồ sử dụng kháng sinh theo kháng sinh đồ. Sử dụng kháng sinh một loại hay kết hợp 2, 3 loại tùy từng bệnh nhi.

- Điều trị chống suy hô hấp

+ Thông đường thở.

+ Thở oxy: Tùy thuộc vào nhu cầu oxy, đáp ứng của trẻ để lựa chọn phương pháp thở oxy phù hợp

+ Thở máy: Khi không đáp ứng với oxy liệu pháp

- Kháng sinh liệu pháp

+ Kháng sinh lựa chọn ban đầu là Amoxicillin-clavulanic 30 mg/kg, tĩnh mạch, cách mỗi 8 giờ. Kết hợp với Amikacin 15 mg/kg tiêm bắp.

+ Sử dụng Ceftriaxon 80 mg/kg/24 giờ, tĩnh mạch 1 lần trong ngày khi thất bại với các thuốc trên hoặc có thể sử dụng ngay từ đầu.

- Nếu tìm được căn nguyên thì điều trị theo căn nguyên:

+ Viêm phổi do vi khuẩn: Điều trị đặc hiệu theo tác nhân gây bệnh.

+ Viêm phổi do vi rút: Trẻ nhiễm HIV thường viêm phổi nặng do nhiều loại vi rút (vi rút hợp bào hô hấp (RSV), vi rút cúm, vi rút á cúm, adenovirus, vi rút thủy đậu, sởi, CMV). Tuy nhiên, khó khẳng định được căn nguyên. Nếu do vi rút thủy đậu, EBV có thể điều trị bằng Acyclovir. CMV gây bệnh toàn thân và viêm võng mạc: Gancyclovir 10 - 15 mg/kg/ngày, tiêm tĩnh mạch chia 2 lần trong 14 - 21 ngày, sau đó duy trì 5 - 10 mg/kg/ngày x 5-7 ngày/tuần.

+ Viêm phổi do PJP (Pneumocystic Jirovecii Pneumonia):

TMP-SMX 20 mg/kg/ngày (tính theo TMP) chia 6-8 giờ 1 lần, trong 21 ngày.

Kết hợp steroid nếu suy hô hấp, liều prednisone 2mg/kg/ngày chia 2 lần x 5ngày, sau đó 1mg/kg/ngày x 5ngày, tiếp theo 0,5 mg/kg/ngày từ ngày 11 đến ngày 21, dừng điều trị theo tình trạng. Điều trị duy trì: 5 mg/kg/ngày tính theo liều TMP.

+ Bệnh nấm candida xâm nhập: Amphotericin B 0,5-1,5 mg/kg/ngày trong 2-3 tuần.

+ Điều trị lao ở trẻ nhiễm HIV: 2RHZE/4RH (Chương trình chống lao quốc gia).

- Điều trị triệu chứng và các biến chứng:

+ Hạ sốt.

+ Bù nước điện giải.

+ Truyền đạm.

+ Truyền máu.

2.4.4.2. Kết quả điều trị

- Bệnh nhân sống: Những bệnh nhi khỏi ra bệnh viện.

- Bệnh nhân tử vong tại bệnh viện, bệnh nhân nặng tiên lượng tử vong xin về.

** Tiêu chuẩn điều trị khỏi*

+ Lâm sàng: Bệnh nhân hết sốt, ăn ngủ tốt lên, hết ho, hoặc còn ho ít.

+ Nghe phổi thông khí tốt, hết ran.

+ XQ phổi: Hình ảnh XQ về bình thường hoặc giảm.

+ CTM: Số lượng BC trở về giá trị bình thường

2.4.4.3. Các yếu tố liên quan đến tử vong

- Liên quan giữa nhóm tuổi với tỷ lệ tử vong của đối tượng nghiên cứu.

- Liên quan giữa tỷ lệ tử vong của đối tượng nghiên cứu với các tác nhân gây bệnh và các bệnh NTCH.

- Liên quan giữa thời gian diễn biến bệnh trước khi vào viện với tỉ lệ tử vong.

- Liên quan giữa tỷ lệ tử vong với tình trạng miễn dịch, tải lượng HIV.

- Tình hình sử dụng kháng sinh của đối tượng nghiên cứu.
- Đối chiếu việc sử dụng kháng sinh ban đầu, khi chưa có kết quả cấy vi khuẩn với kết quả kháng sinh đồ sau khi tìm được nguyên nhân gây bệnh.
- Liên quan giữa kháng sinh dùng ban đầu phù hợp với kháng sinh đồ với tỉ lệ tử vong.
- Các biện pháp điều trị hỗ trợ
- Liên quan giữa SSD với tỉ lệ tử vong của đối tượng nghiên cứu.
- Liên quan giữa SpO₂ khi vào viện với tỉ lệ tử vong của đối tượng nghiên cứu.

2.4.5. Xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được xử lý theo phương pháp toán thống kê y học trong phần mềm Stata 10.0. Các thuật toán thống kê được áp dụng:

- Tính tỷ lệ phần trăm (%).
- Tính trung bình cộng, tính độ lệch chuẩn (Standard deviation: Sd): các thông số được trình bày dưới dạng trung bình cộng $\pm$ độ lệch chuẩn.
- Kiểm định kết quả so sánh giữa các giá trị trung bình bằng và giữa các tỷ lệ % với sự khác biệt được cho là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

KHÍA CẠNH ĐẠO ĐỨC CỦA ĐỀ TÀI

Lợi ích cho người bệnh:

Xác định được căn nguyên gây bệnh sẽ giúp điều trị có hiệu quả, rút ngắn thời gian nằm viện và giảm chi phí cho gia đình người bệnh.

Lợi ích cho cộng đồng, cho khoa học:

Phục vụ cho chẩn đoán sớm, phòng bệnh và điều trị trẻ viêm phổi/HIV có hiệu quả, góp phần làm giảm tỷ lệ mắc, tử vong và di chứng trong cộng đồng.

Những cần trọng có nguy cơ cho trẻ - đối tượng nghiên cứu:

- Tai biến khi đặt nội khí quản như:

- + Co thắt, suy hô hấp
- + Xây xước, chảy máu
- + Nhiễm khuẩn bệnh viện

- Đã phòng và hạn chế qua:

- + Chỉ định đúng, tiền mê tốt
- + Tay nghề bác sỹ thành thạo và đảm bảo vô khuẩn.

Sự chấp thuận:

Đề tài được sự đồng ý của hội đồng y đức, khoa Truyền nhiễm, khoa Điều trị tích cực Bệnh viện Nhi Trung ương, Trường đại học Y Hà Nội.

Được sự đồng ý của cha mẹ hoặc người chăm sóc đối tượng nghiên cứu.

Đảm bảo tính bí mật cho đối tượng nghiên cứu.

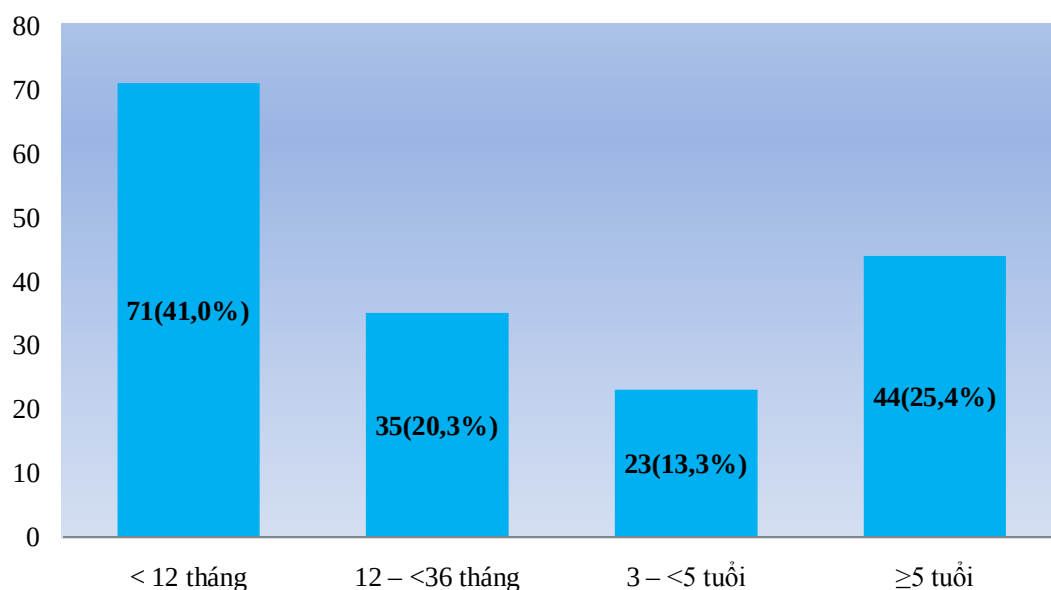
Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu - từ 01/12/2009 đến 01/12/2013 có 173 bệnh nhân nhiễm HIV mắc viêm phổi đáp ứng đầy đủ tiêu chuẩn lựa chọn và không có tiêu chuẩn loại trừ, nhập viện vào khoa Truyền nhiễm Bệnh viện Nhi Trung ương. Kết quả nghiên cứu thu được như sau:

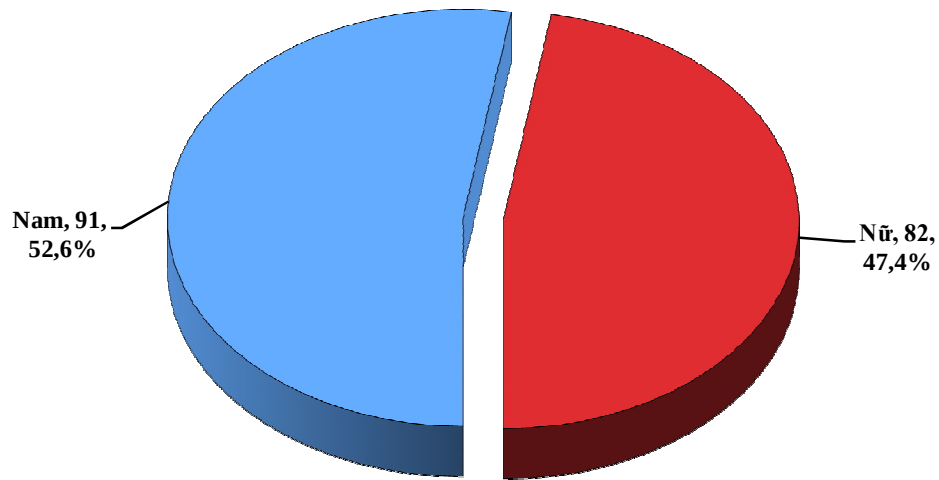
3.1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Tuổi và giới



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Tuổi của đối tượng nghiên cứu từ 1 tháng đến 12 tuổi; tuổi trung bình là $34,2 \pm 36,9$ tháng; nhóm tuổi dưới 12 tháng cao nhất - chiếm 41,0%, nhóm ≥ 5 tuổi 25,4%, 12 - < 36 tháng 20,3% và 3 - < 5 tuổi 13,3%.



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo giới tính

Tỷ lệ giữa nam và nữ trong nghiên cứu không có khác biệt rõ rệt (tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1).

3.1.2. Theo địa dư

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo địa dư

Địa dư	Tần số	Tỷ lệ (%)
Thành thị	51	29,5
Nông thôn	122	70,5
Tổng	173	100

Hầu hết bệnh nhân sống ở nông thôn (70,5%), chỉ có 29,5% sống ở thành thị.

3.1.3. Tỷ lệ được điều trị bằng thuốc kháng vi rút HIV (ARV) và điều trị dự phòng nhiễm trùng cơ hội bằng Cotrimoxazol (CMX) trước nhập viện

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân được điều trị ARV và điều trị dự phòng bằng CMX trước khi vào viện

Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ (%)
ARV	58	33,5
Thời gian điều trị (tháng)	6,6 ± 14,3	
CMX	47	27,2
Thời gian điều trị (tháng)	1,6 ± 2,3	

Tỷ lệ được điều trị ARV và điều trị dự phòng NTCH bằng CMX trước khi vào viện ở nhóm bệnh nhi khá thấp (33,5% và 27,2%) và thời gian điều trị trung bình rất ngắn, với ARV là 6,6 tháng và CMX là 1,6 tháng. Như vậy tỷ lệ trẻ HIV chưa được điều trị đặc hiệu bằng thuốc kháng HIV và dự phòng viêm phổi do PJP theo hướng dẫn của Bộ Y tế và Tổ chức Y tế Thế giới còn rất cao (66,5% và 72,8%).

3.1.4. Triệu chứng lâm sàng khi vào viện

Bảng 3.3. Tần suất xuất hiện các triệu chứng cơ năng và thực thể

Triệu chứng	Số BN	Tỷ lệ (%)
	141	81,5
Sốt	Thời gian sốt trước khi vào viện (ngày)	$11,2 \pm 11,9$
	Nhiệt độ khi vào	$37,9 \pm 0,9$
	Nhiệt độ cao nhất	$39,2 \pm 0,6$
Nôn	18	10,4
Tiêu chảy	54	31,2
Ho	156	90,2
Khò khè	94	54,3
	Thời gian xuất hiện (ngày)	$9,6 \pm 4,3$
Khó thở	85	49,1
Rối loạn nhịp thở	2	1,2
Cơn ngừng thở	4	2,3
Tím tái	58	33,5
Nghe phổi có ran	136	78,6

Thời gian sốt trước khi vào viện khá dài - trung bình là 11 ngày, sốt và ho chiếm tỷ lệ cao nhất (81,5 và 90,7%); khò khè cũng khá thường gặp (54,3%). Biểu hiện nôn, tiêu chảy chiếm 10,4 và 31,2%.

Nghe phổi có ran ẩm chiếm tỷ lệ 78,6%; khó thở 49,1% và có 4 bệnh nhân có suy hô hấp - ngừng thở (2,3%).

Bảng 3.4. Các biểu hiện lâm sàng khác khi vào viện

Dấu hiệu lâm sàng		Tần số	Tỷ lệ (%)
Suy dinh dưỡng		111	64,2
Tình trạng tri giác	Kích thích	13	7,5
	Li bì	8	4,6
	Hôn mê	2	1,2
Gan to		80	46,2
Lách to		35	20,2
Hạch ngoại vi		20	11,6

Các dấu hiệu lâm sàng khác là: Suy dinh dưỡng 64,2%; rối loạn ý thức 13,3%; gan to 46,2%; lách to 20,2% và hạch ngoại vi 11,6%.

3.1.5. Một số biểu hiện cận lâm sàng khi vào viện

Bảng 3.5. Bạch cầu ĐNTT theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi BCĐN/mm ³	Nhóm tuổi				Tổng
	< 12 tháng	12-<36 tháng	3 - < 5 tuổi	≥ 5 tuổi	
< 1000	3(4,2)	3(8,6)	4(17,4)	5(11,3)	15(8,6)
1000 - < 3000	19(26,8)	8(22,9)	8(34,8)	12(27,3)	47(27,2)
3000 - < 5000	12(16,9)	11(31,4)	2(8,7)	8(18,2)	33(19,1)
5000 - < 10000	19(26,8)	9(25,7)	6(26,1)	16(36,4)	50(28,9)
≥ 10000	18(25,4)	4(11,4)	3(13,0)	3(6,8)	28(16,2)
Tổng	71(100)	35(100)	23(100)	44(100)	173(100)

Kết quả ở bảng 3.5 cho thấy hầu hết trẻ viêm phổi/HIV có số lượng BCĐNTT nằm trong giới hạn bình thường theo tuổi; chỉ có 8,6% trẻ có số lượng bạch cầu ĐNTT $<1000 \text{ TB/mm}^3$, nhưng cũng có tới 16,2% trẻ có số lượng bạch cầu ĐNTT $\geq 10000 \text{ TB/mm}^3$. Sự khác biệt theo tuổi chưa thực rõ ràng.

Bảng 3.6. Bạch cầu lympho theo nhóm tuổi

BC lympho/mm ³	Nhóm tuổi				
	< 12 tháng	12 - < 36 tháng	3 - < 5 tuổi	≥ 5 tuổi	Tổng
< 2000	19(26,8)	6(17,1)	13(56,5)	29(65,9)	67(38,7)
2000 - 4000	19(26,8)	24(68,6)	8(34,8)	11(25)	62(35,8)
> 4000	33(46,4)	5(14,3)	2(8,7)	4(9,1)	44(25,5)
Tổng	71(100)	35(100)	23(100)	44(100)	173(100)

Không giống như số lượng tuyệt đối BCĐNTT, tổng số bệnh nhi có bạch cầu lympho giảm $<2000 \text{ TB/mm}^3$ chiếm 38,7%; bạch cầu lympho từ 2000-4000 TB/mm^3 chiếm 35,8%, bạch cầu lympho $>4000 \text{ TB/mm}^3$ chiếm 25,5%. Liên quan đến suy giảm miễn dịch nặng theo tuổi thì tỷ lệ bạch cầu lympho $<4000 \text{ TB/mm}^3$ ở nhóm trẻ <12 tháng chiếm 53,6% và bạch cầu lympho $<2000 \text{ TB/mm}^3$ ở nhóm trẻ ≥ 5 tuổi chiếm 65,9%. Như vậy trẻ viêm phổi/HIV vào viện có mức độ suy giảm miễn dịch nặng theo số lượng tế bào lympho là cao và không khác nhau ở các nhóm tuổi ($p>0,05$).

Bảng 3.7. Mức độ suy giảm miễn dịch tế bào CD4 theo tuổi

Đặc điểm MD Tháng tuổi	Không SGMD CD4(%)	Có SGMD CD4(%)			Tổng
		Nhẹ	Tiến triển	Nặng	
<12 tháng	3(4,2)	6(8,4)	8(11,3)	54(76,1)	71(100)
	36,5±0,7	33,8±1,1	26,1±2,9	13,9±29,7	17,7±27,0
12 – <36 tháng	1(2,9)	4(11,4)	5(14,3)	25(71,4)	35(100)
		27,6±1,8	23,1±1,3	9,4±6,4	14,4±9,5
36 – <60 tháng	1(4,3)	0	2(8,7)	20(87,0)	23(100)
			15,2±0,1	5,5±4,7	7,3±6,6
≥ 5 tuổi	2(4,6)	6(13,6)	6(13,6)	30(68,2)	44(100)
		19,1±15,6	12,5±6,3	6,7±5,7	9,6±9,0
Tổng	7(4,1)	16(9,2)	21(12,1)	129(74,6)	173(100)
	30,6±6,3	26,7±11,2	20,6±6,8	10,0±19,7	13,5±18,7

So với các chỉ số BCDNTT và BCLP, bảng 3.7 cho thấy có tới 129 (74,6%) bệnh nhi vào viện có TCD4 giảm ở mức suy giảm miễn dịch nặng với giá trị trung bình là 10,0±19,7; 12,1% ở giai đoạn suy giảm miễn dịch tiến triển với giá trị trung bình là 20,6±6,8; 9,2% suy giảm miễn dịch nhẹ với giá trị trung bình là 26,7±11,2 và 4,1% có miễn dịch bình thường với giá trị trung bình là 30,6±6,3. Mức độ suy giảm miễn dịch ở các nhóm tuổi không có sự khác biệt ($p>0,05$).

Bảng 3.8. Tải lượng HIV trung bình theo nhóm tuổi

TLHIV Tuổi	Dưới	Trên ngưỡng (ngưỡng phát hiện 220 copies)			
	ngưỡng	<1000	1000-5000	>5000	Tổng
<12 tháng (71)	6(8,5)	9(12,7)	8(11,3)	48(67,5)	65(91,5)
		430,7±172,76	2114±954,6	899856,3±229219	664829,1±200422,3
12 -<36 tháng (35)	4(11,4)	5(14,3)	3(8,6)	23(65,7)	31(88,6)
		540,8±204,1	2954,6±1687,2	900437,7±152891	647557,3±135190
36 – <60 tháng (23)	1(4,3)	1(4,3)	5(21,7)	16(69,6)	22(95,7)
			1226,8±153,1	219047,1±705391,6	152411,6±591496,3
≥5 tuổi (44)	4(9,1)	5(11,4)	9(20,5)	26(59,1)	40(90,9)
		593,6±194,4	2379±1118,1	707513,1±133564,3	438575,2±109916,8
Tổng (173)	15(8,7)	20(11,5)	25(14,5)	113(65,3)	158(91,3)
		515,7±194,3	2132,8±1096,3	103846,1±315489,7	724756,4±267440,5

Cũng giống như mức độ suy giảm miễn dịch, bảng 3.8 cho thấy có 158 trường hợp (91,3%) đếm được số lượng bản sao HIV-ARN với giá trị trung bình là 724756,4±267440,5 copies/ml. Trong đó >5000 copies/ml 65,3%; từ 1000 - 5000 copies/ml 14,5%; từ 220 - <1000 copies/ml 11,5% và 15 (8,7%) trường hợp dưới ngưỡng phát hiện.

3.2. Tác nhân viêm phổi

Nghiên cứu 173 bệnh nhân viêm phổi/HIV/AIDS có 112 bệnh nhân tìm được tác nhân gây bệnh chiếm 64,7% và 61 trường hợp không tìm được tác nhân chiếm 35,3%.

Bảng 3.9. Phân loại tác nhân tìm được ở bệnh nhân viêm phổi/HIV/AIDS

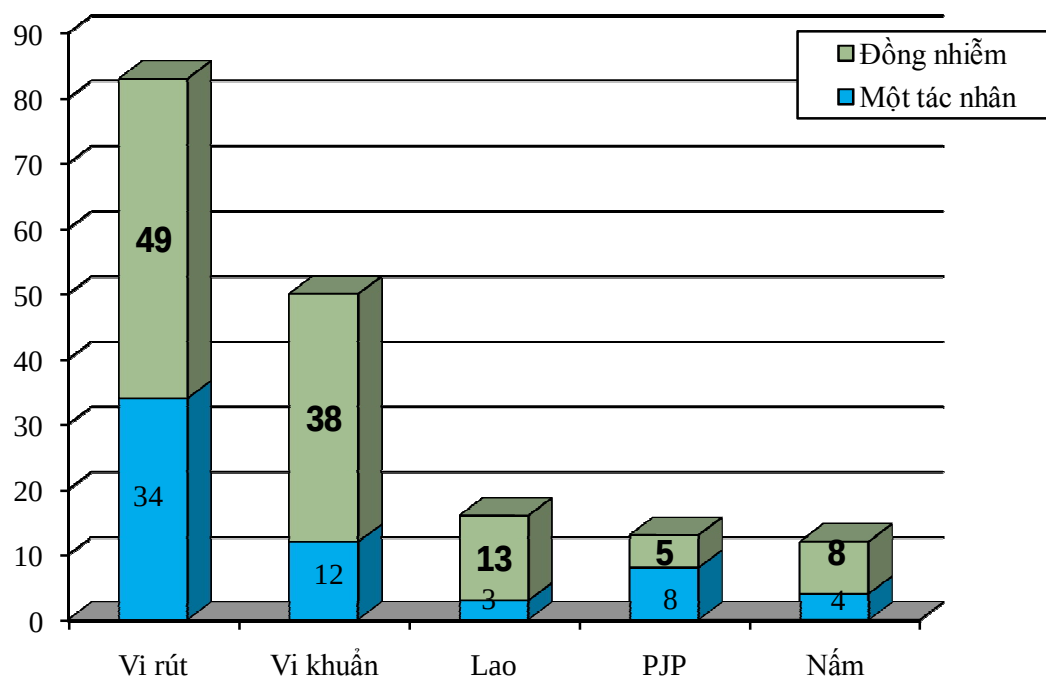
Tác nhân	Bệnh nhân	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ %
Vi rút		34	30,4
Vi khuẩn		12	10,7
Lao		3	2,7
Nấm		4	3,6
PJP		8	7,1
Vi rút + Vi khuẩn		27	24,1
Vi rút + Lao		5	4,4
Vi rút + Nấm		3	2,7
Vi rút + PJP		3	2,7
Vi khuẩn + Lao		2	1,8
Vi rút + Nấm+lao		1	0,9
Vi rút + Nấm+PJP		1	0,9
Vi rút + Vi khuẩn +PJP		1	0,9
Vi rút + Vi khuẩn +Lao		5	4,4
Vi rút + Vi khuẩn +Nấm		3	2,7
Tổng		112	100.0

Trong các căn nguyên xác định được thì căn nguyên hay gặp nhất là do vi rút đơn thuần chiếm 30,4%; tiếp theo là đồng nhiễm vi rút - vi khuẩn 24,1%; vi khuẩn đơn thuần 10,7%; PJP 7,1%; nấm 3,6% và lao 2,7%. Đồng nhiễm từ 2 đến 3 căn nguyên vi rút, vi khuẩn, lao, nấm, PJP đều gặp với tỷ lệ từ 0,9-4,4%. Như vậy đồng nhiễm nhiều loại vi rút, nhiều loại vi khuẩn hoặc nhiều loại tác nhân khác nhau là rất hay gặp ở bệnh nhân viêm phổi/HIV/AIDS.

Bảng 3.10. Số tác nhân viêm phổi ở bệnh nhân HIV/AIDS được điều trị ARV và chưa được điều trị ARV

Tác nhân	Điều trị ARV		Tổng	p
	Có	Không		
Một tác nhân đơn thuần	16(27,6)	45(39,1)	61(35,3)	>0,05
≥ 2 tác nhân	15(25,9)	36(31,3)	51(29,4)	>0,05
Không rõ nguyên nhân	27(46,5)	34(29,6)	61(35,3)	<0,05
Tổng	58(100)	115(100)	173(100)	

Số bệnh nhân có 1 tác nhân đơn thuần là 61 chiếm 35,3%; bệnh nhân đồng nhiễm ≥ 2 tác nhân 51 trường hợp chiếm 29,4%. Tỷ lệ xác định được tác nhân gây bệnh ở nhóm được điều trị ARV (53,5%) thấp hơn nhóm chưa điều trị ARV (70,4%); $p = 0,0273 (< 0,05)$.



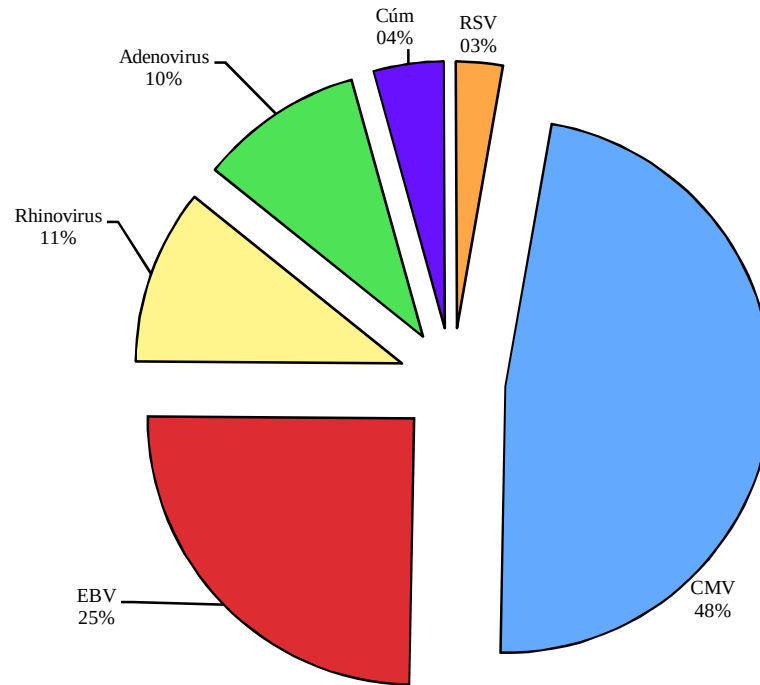
Biểu đồ 3.3. Phân loại tác nhân đồng nhiễm viêm phổi ở bệnh nhân HIV/AIDS

Trong 112 bệnh nhân xác định được tác nhân gây bệnh, biểu đồ 3.3 cho thấy có 49 trường hợp (43,7%) đồng nhiễm vi rút; 38(33,9%) đồng nhiễm vi khuẩn; 13(11,6%) đồng nhiễm lao; 5(4,5%) đồng nhiễm PJP; 12(10,7%) đồng nhiễm nấm. Phân lập được 2 loại nấm là *Candida albican* và *Penicillium marneffe*.

Bảng 3.11. Phân loại tác nhân viêm phổi do vi rút và đồng nhiễm vi rút ở bệnh nhân HIV/AIDS được điều trị ARV và chưa điều trị ARV

Tác nhân	Điều trị ARV	Có N=22	Không N=61	Tổng N=83
Vi rút		8(36,4)	26(42,6)	34(41)
Vi rút + Vi khuẩn		7(31,8)	20(32,8)	27(32,6)
Vi rút + Lao		1(4,5)	4(6,6)	5(6)
Vi rút + Nấm		1(4,5)	2(3,3)	3(3,6)
Vi rút + PJP		0	3(4,9)	3(3,6)
Vi rút + Nấm + Lao		1(4,5)	0	1(1,2)
Vi rút + Nấm + PJP		0	1(1,6)	1(1,2)
Vi rút + Vi khuẩn + PJP		1(4,5)	0	1(1,2)
Vi rút + Vi khuẩn + Lao		1(4,5)	4(6,6)	5(6)
Vi rút + Vi khuẩn + Nấm		2(9)	1(1,6)	3(3,6)

Có 83 bệnh nhân nhiễm vi rút và đồng nhiễm vi rút, trong đó 41% nhiễm vi rút đơn thuần và 59% đồng nhiễm với vi khuẩn, lao, nấm và PJP. Tỷ lệ đồng nhiễm giữa nhóm bệnh nhân đã được điều trị ARV và chưa điều trị ARV không có sự khác biệt; $p > 0,05$.



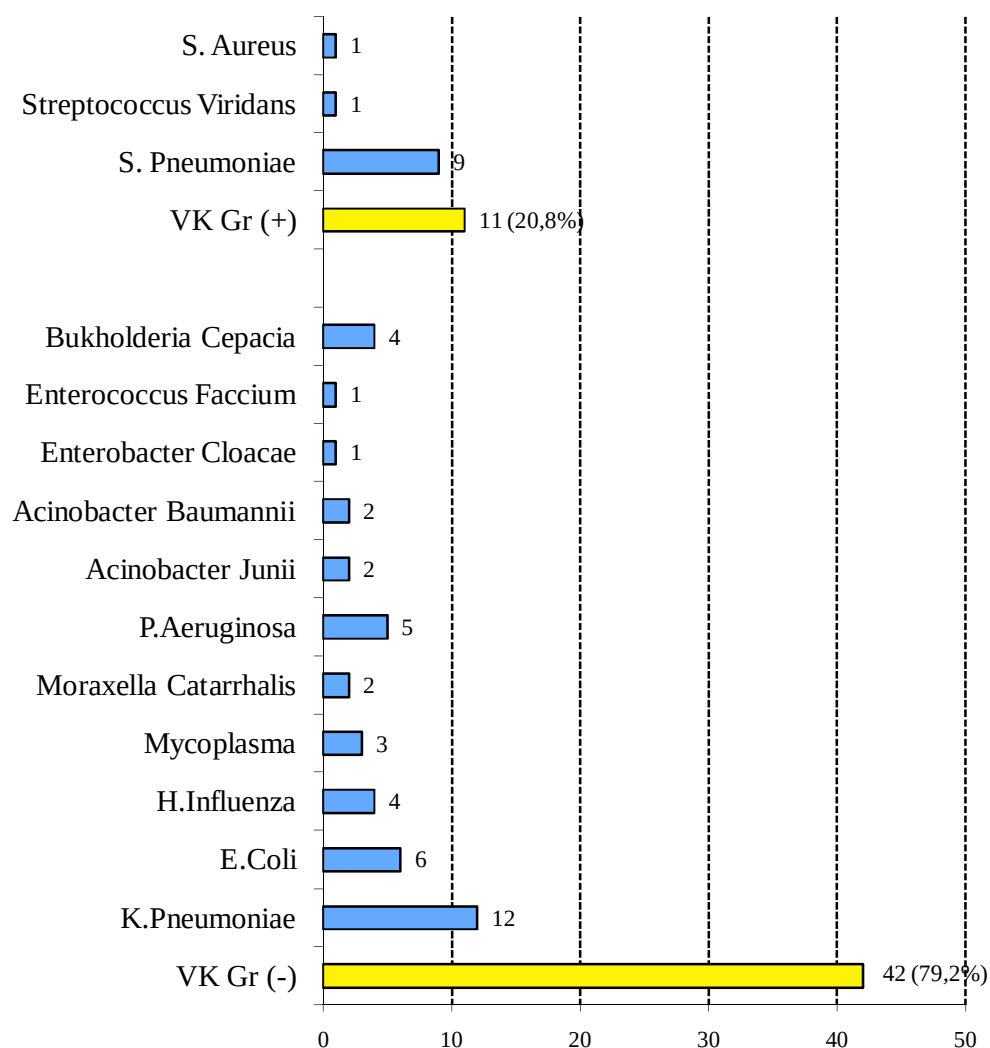
Biểu đồ 3.4. Phân loại vi rút theo mẫu xét nghiệm dương tính

Trong số các xét nghiệm xác định được căn nguyên vi rút thì CMV chiếm tỷ lệ cao nhất (47,5%), EBV 24,8%, Rhinovirus 10,6%, Adenovirus 9,9%, Cúm 4,3% và ít nhất là RSV - chiếm 2,9%.

Bảng 3.12. Phân loại tác nhân viêm phổi do vi khuẩn và đồng nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhân HIV/AIDS đã được điều trị ARV và chưa điều trị ARV

Tác nhân	Điều trị ARV	Có N=18	Không N=32	Tổng N=50
Vi khuẩn		6(33,3)	6(18,8)	12(24)
Vi khuẩn + Vi rút		7(38,9)	20(62,5)	27(54)
Vi khuẩn + Lao		1(5,6)	1(3,1)	2(4)
Vi khuẩn + Vi rút + PJP		1(5,6)	0	1(2)
Vi khuẩn + Vi rút + Lao		1(5,6)	4(12,5)	5(10)
Vi khuẩn + Vi rút + Nấm		2(11)	1(3,1)	3(6)

Có 50 bệnh nhân nhiễm vi khuẩn và đồng nhiễm vi khuẩn, trong đó 24% nhiễm vi rút đơn thuần và 76% đồng nhiễm với vi rút, lao, nấm và PJP. Tỷ lệ đồng nhiễm giữa nhóm bệnh nhân đã được điều trị ARV và chưa điều trị ARV không có sự khác biệt; $p>0,05$.



Biểu đồ 3.5. Phân loại vi khuẩn theo mẫu xét nghiệm (+)

Trong các mẫu xét nghiệm dương tính với vi khuẩn, biểu đồ 3.5 cho thấy đa số là vi khuẩn gram âm chiếm 79,2%; vi khuẩn gram dương 20,8%. Xác định được 14 loại vi khuẩn theo thứ tự thường gặp là *K.Pneumoniae* 12(22,6%), *S. Pneumoniae* 9 (17%), *E.Coli* 6(11,3%), *P.Aeruginosa* 5(9,4%), *H.Influenza* 4(7,6%), *Bukholderia Cepacia* 4(7,6%), *Mycoplasma* 3(5,7%), các loại vi khuẩn khác gặp từ 1,9-3,8%.

Bảng 3.13. Số tác nhân theo tuổi

Tác nhân	Nhóm tuổi				Tổng
	<12 tháng	12-<36 tháng	3 - <5 tuổi	≥5 tuổi	
Một tác nhân	25(41,0)	12(19,7)	6(9,8)	18(29,5)	61(100)
≥ 2 tác nhân	21(41,2)	14(27,5)	7(13,7)	9(17,6)	51(100)
Không rõ NN	25(41,0)	9(14,8)	10(16,4)	17(27,9)	61(100)

Các tác nhân gây bệnh gặp nhiều ở nhóm tuổi dưới 12 tháng (41%), tuy nhiên ở nhóm trên 5 tuổi gặp từ 17,6% - 29,5%.

Bảng 3.14. Phân loại tác nhân theo tuổi

Tác nhân	Nhóm tuổi				Tổng
	<12 tháng	12-<36 tháng	3 - <5 tuổi	≥5 tuổi	
Vi rút	13(38,3)	9(26,5)	4(11,7)	8(23,5)	34(100)
Vi khuẩn	4(33,3)	3(25,0)	1(8,4)	4(33,3)	12(100)
Lao	0	0	0	3	3
Nấm	0	0	1	3	4
PJP	8	0	0	0	8
Vi khuẩn + Vi rút	12(44,4)	11(40,8)	2(7,4)	2(7,4)	27(100)
VR/VK + lao/nấm/PJP	5	1	3	4	13
VR/VK+ VR/nấm + Lao/PJP	4	2	2	3	11

Căn nguyên vi rút, vi khuẩn hoặc đồng nhiễm vi rút - vi khuẩn đều gặp ở các nhóm tuổi. Căn nguyên vi rút gặp nhiều nhất ở nhóm dưới 3 tuổi (64,8%), căn nguyên vi khuẩn gặp nhiều ở nhóm dưới 12 tháng tuổi và trên 5 tuổi (đều chiếm 33,3%), khi phối hợp hai căn nguyên vi rút và vi khuẩn thì đa số trẻ trong độ tuổi dưới 3 tuổi trong đó nhóm dưới 12 tháng tuổi chiếm tỷ lệ (44,4%) và nhóm từ 1 đến 3 tuổi (40,8%). Nhóm bệnh PJP và kể cả trên nhóm đồng nhiễm có PJP thì gần như chỉ gặp ở lứa tuổi dưới 12 tháng tuổi. Nhóm bệnh nhiễm nấm, lao hoặc đồng nhiễm nấm, lao thường xuất hiện ở trẻ trên 3 tuổi.

3.3. Đặc điểm lâm sàng và miễn dịch theo tác nhân viêm phổi

3.3.1. Đặc điểm lâm sàng theo số tác nhân viêm phổi

Bảng 3.15. Triệu chứng hô hấp của viêm phổi theo từng loại tác nhân

Tác nhân	Vi rút	Vi khuẩn	Lao	Nấm	PJP
Triệu chứng	(34)	(12)	(3)	(4)	(8)
Sốt	29(85,3)	10(83,3)	3	4	6
Ho	29(85,3)	11(91,7)	3	3	8
Khó thở	21(61,8)	5(41,7)	0	0	7
Rối loạn nhịp thở	0(0)	0(0)	0	0	0
Tím tái	16(47,1)	2(16,7)	0	0	7
Ngừng thở	0(0)	0(0)	0	0	0
SpO ₂ <92	16(47,1)	1(8,3)	0	0	6
Phổi có ran	27(79,4)	9(75,0)	1	1	7

Biểu hiện lâm sàng của viêm phổi vi rút gồm ho, sốt (85,3%), khó thở (61,8%), tím tái (47,1%), phổi có ran (79,4%). Viêm phổi do vi khuẩn là ho (91,7%), sốt (83,3%), khó thở (41,7%), tím tái 16,7%) và phổi có ran (75%). Nhiễm lao và nấm phổi biểu hiện lâm sàng nghèo nàn, chủ yếu là sốt, ho và phổi có ran. Viêm phổi PJP có các triệu chứng chính là ho, khó thở, tím tái, phổi có ran và sốt.

Như vậy viêm phổi do căn nguyên vi rút, vi khuẩn biểu hiện lâm sàng rầm rộ hơn lao và nấm. Nhiễm PJP ở trẻ HIV biểu hiện lâm sàng nặng nề hơn các căn nguyên khác.

Bảng 3.16. Triệu chứng ngoài phổi của viêm phổi theo từng loại tác nhân

Tác nhân	Vi rút	Vi khuẩn	Lao	Nấm	PJP
Triệu chứng	(34)	(12)	(3)	(4)	(8)
Nôn	3(8,8)	2(16,7)	0(0)	0(0)	1(12,5)
Tiêu chảy	11(32,4)	5(41,7)	0(0)	0(0)	2(25,0)
Phát ban	3(8,8)	2(16,7)	0(0)	2(50,0)	0(0)
Chướng bụng	0(0)	3(25,0)	0(0)	1(25,0)	0(0)
Gan to	18(52,9)	6(50,0)	0(0)	3(75,0)	4(50,0)
Lách to	7(20,6)	3(25,0)	0(0)	3(75,0)	2(25,0)
Hạch ngoại vi	7(20,6)	1(8,3)	0(0)	1(25,0)	0(0)
SDD	26(76,5)	7(58,3)	2(66,7)	3(75,0)	3(37,5)

Các số liệu ở bảng 3.16 cho thấy không rõ sự khác biệt của các biểu hiện ngoài phổi theo căn nguyên gây viêm phổi ở trẻ HIV.

Bảng 3.17. Hình ảnh XQ phổi theo số tác nhân gây bệnh

XQ phổi Tác nhân	n	Tổn thương tập trung	Tổn thương rải rác	Tổn thương mô kẽ	Tổn thương phổi hợp	Tràn dịch màng phổi	Bình thường
Một tác nhân	61	8(13,1)	14(23,0)	25(41,0)	10(16,4)	1(1,6)	3(4,9)
≥ 2 tác nhân	51	5(9,8)	6(11,8)	15(29,4)	24(47,1)	1(2,0)	0(0)
Không rõ NN	61	12(19,7)	25(41,0)	11(18,0)	5(8,2)	3(4,9)	5(8,2)
Tổng	173	25(14,5)	45(26,0)	51(29,5)	39(22,5)	5(2,9)	8(4,6)

Hình ảnh tổn thương phổi trên phim chụp X quang trong viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS rất đa dạng, bao gồm: tổn thương mô kẽ 29,5%, tổn thương rải rác 26,0%, tổn thương phổi hợp 22,5%, tổn thương tập trung 14,5%, 5 trường hợp có tràn dịch màng phổi chiếm 2,9% và không phát hiện được tổn thương 4,6%. Viêm phổi do một tác nhân gặp nhiều nhất là dạng tổn thương mô kẽ 25/61 (41,0%), tiếp đến là tổn thương rải rác 14/61 (23,0%), tổn thương phổi hợp 10/61 (16,4%), tổn thương tập trung 8/61 (13,1%), tràn dịch màng phổi 1/61 (1,6%) và 3/61 (4,9%) không phát hiện được tổn thương. Trong nhóm đồng nhiễm 2 hoặc 3 tác nhân gặp nhiều là tổn thương phổi hợp chiếm 47,1%, tiếp theo là tổn thương mô kẽ 29,4%. Nhóm không tìm thấy nguyên nhân hình ảnh tổn thương trên phim X quang không đặc hiệu, thường là tổn thương rải rác (41%), tổn thương tập trung 19,7%, tổn thương mô kẽ 18%, tổn thương phổi hợp 8,2%, tràn dịch màng phổi chiếm 4,9% và bình thường 8,2%.

Bảng 3.18. Hình ảnh XQ phổi theo từng loại tác nhân gây bệnh

Tác nhân \ XQ phổi	n	Tổn thương tập trung	tổn thương rải rác	tổn thương mô kẽ	Tổn thương phối hợp	Tràn dịch MP	Bình thường
Vi rút	34	0(0,0)	8(23,5)	18(52,9)	5(14,7)	0	3(8,9)
Vi khuẩn	12	8(66,7)	2(16,7)	1(8,3)	1(8,3)	0	0
VK + VR	27	5 (18,5)	5 (18,5)	8 (29,7)	9 (33,3)	0	0
Lao/đồng nhiễm	16	0	3(18,7)	3(18,7)	9(56,3)	1(6,3)	0
Lao	3		1	1		1	
Lao + VR	5		1	1	3		
Lao + VK	2				2		
Lao + VR + Nấm	1				1		
Lao + VR + VK	5		1	1	3		
Nấm/đồng nhiễm	12	0	2(16,6)	5(41,7)	5(41,7)	0	0
Nấm	4		1	3			
Nấm + VR	3		1	1	1		
Nấm + VR + Lao	1				1		
Nấm + VR + VK	3			1	2		
Nấm + VR + PCP	1				1		
PJP/đồng nhiễm	13	0	1(7,7)	5(38,5)	7(53,8)	0	0
PCP	8			4	4		
PCP + VR	3		1	1	1		
PCP + VR + Nấm	1				1		
PCP + VR + VK	1				1		

Bảng 3.18 cho thấy tổn thương do vi rút là hình ảnh tổn thương mô kẽ gặp nhiều nhất chiếm 52,9%; tiếp theo là tổn thương rải rác hai phế trường 23,5%; hình ảnh tổn thương phổi hợp 14,7% và không thấy tổn thương 8,9%. Trong khi tổn thương do vi khuẩn chủ yếu là hình ảnh tổn thương tập trung chiếm 66,7%; tổn thương mô kẽ chỉ chiếm 8,3%. Hình ảnh tổn thương hay gặp trong lao là tổn thương phổi hợp chiếm 56,3% và tràn dịch màng phổi gặp 6,3%. Nấm và PJP có hình ảnh tổn thương trên phim XQ phổi tương tự nhau theo thứ tự là: tổn thương phổi hợp 41,7% và 53,8%; tổn thương mô kẽ 41,7% và 38,5%; tổn thương rải rác 16,6% và 7,7%. Hình ảnh tổn thương do đồng nhiễm vi khuẩn, vi rút rất đa dạng và thường nặng hơn so với các căn nguyên đơn lẻ.

3.3.2. Đặc điểm suy giảm miễn dịch

Bảng 3.19. Tình trạng suy giảm miễn dịch theo số tác nhân

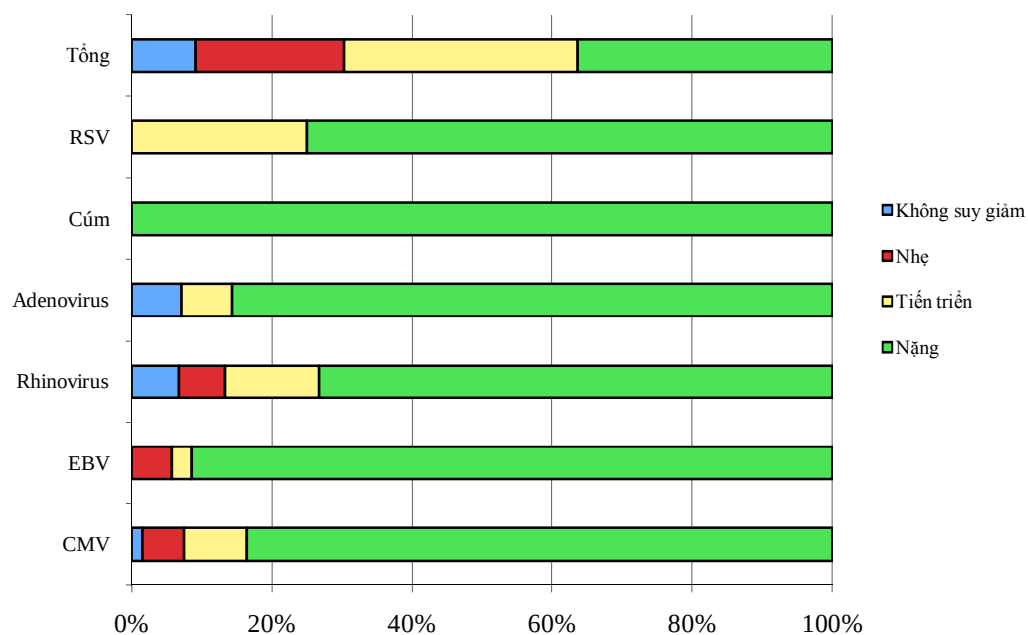
Tác nhân \ SGMD	Không	Nhẹ	Tiến triển	Nặng	Tổng
Một tác nhân	0(0)	4(6,6)	3(4,9)	54(88,5)	61
≥ 2 tác nhân	1(2,0)	2(3,9)	7(13,7)	41(80,4)	51
Không rõ NN	6(9,8)	10(16,4)	11(18,0)	34(55,7)	61
Tổng	7(4,1)	16(9,3)	21(12,1)	129(74,6)	173

Suy giảm miễn dịch nặng ở nhóm một tác nhân chiếm 88,5%; nhóm đồng nhiễm 80,4% và nhóm không tìm được nguyên nhân thấp hơn chiếm 55,7%.

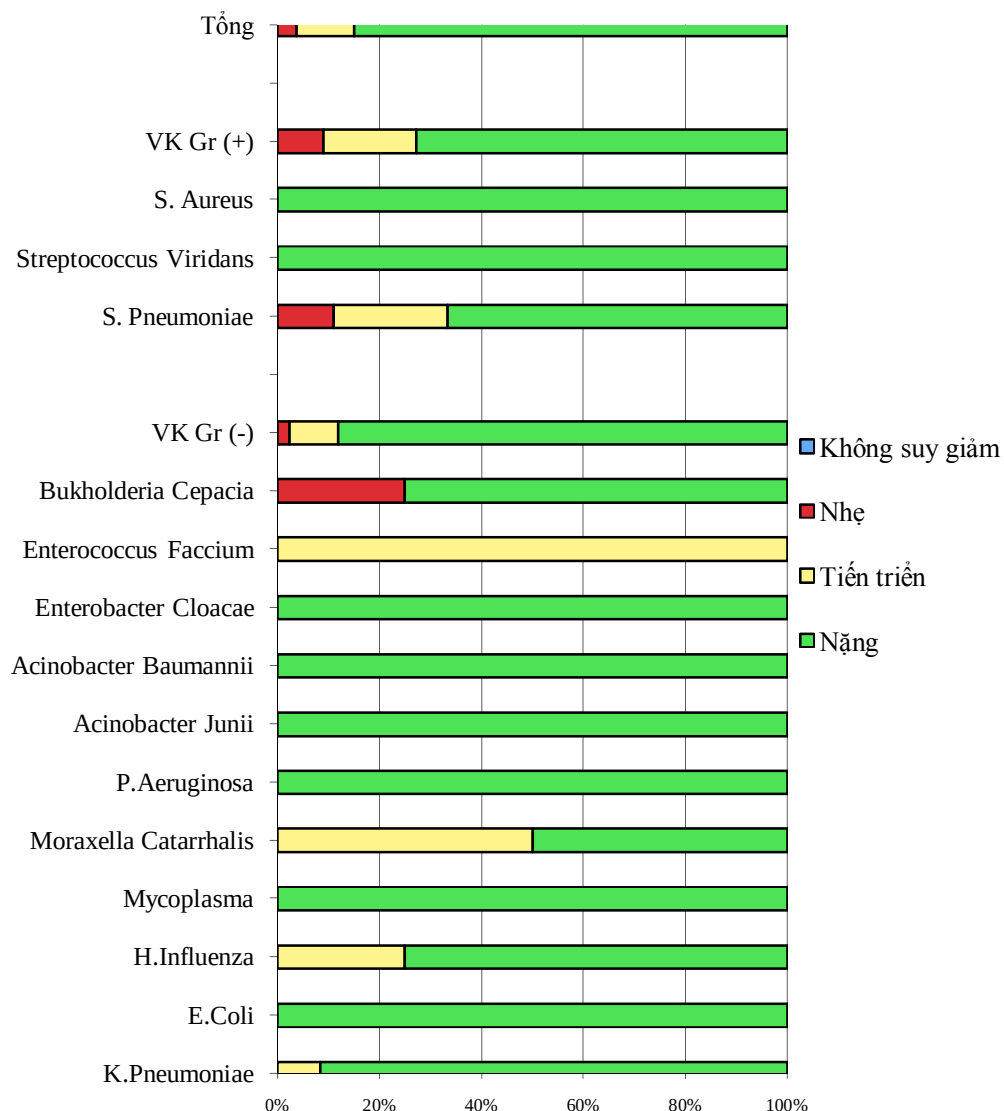
Bảng 3.20. Suy giảm miễn dịch theo từng loại tác nhân

Tác nhân	SGMD				Tổng
	Không	Nhẹ	Tiến triển	Nặng	
Vi rút	0(0)	2(5,9)	2(5,9)	30(88,2)	34
Vi khuẩn	0(0)	1(8,3)	1(8,3)	10(83,4)	12
Lao	0	0	0	3	3
Nấm	0	0	0	4	4
PJP	0(0,0)	1(12,5)	0(0,0)	7(87,5)	8
VK + VR	0(0,0)	1(3,7)	3(11,1)	23(85,2)	27
VR/VK + Lao/nấm/PJP	1	1	1	10	13
VR/VK+ VR/nấm + Lao/PJP	0	0	3	8	11

Suy giảm miễn dịch nặng ở nhóm căn nguyên vi rút 88,2%, nhóm vi khuẩn 83,4% và PJP 87,5%. Không thấy có sự khác biệt giữa các nhóm căn nguyên.

**Biểu đồ 3.6. Phân loại virút với tình trạng suy giảm miễn dịch**

Trẻ VP/HIV có xét nghiệm dịch nội khí quản dương tính với các loại vi rút đều ở giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng và không rõ sự khác biệt với từng loại vi rút gây bệnh ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.7. Phân loại vi khuẩn theo tình trạng SGMD

Biểu đồ 3.7 cho thấy, ở giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng vi khuẩn gram âm gặp 88,1% và vi khuẩn gram dương 72,7%.

3.3.3. Đặc điểm tải lượng HIV

Bảng 3.21. Phân loại số tác nhân gây bệnh và tải lượng HIV

Tác nhân \ TL HIV	Dưới ngưỡng	<1000	1000-5000	>5000	Tổng
Một tác nhân	2(3,3)	1(1,6)	9(14,8)	49(80,3)	61
≥ 2 tác nhân	3(5,9)	5(9,8)	6(11,8)	37(72,5)	51
Không rõ NN	10(16,4)	14(23)	10(16,4)	27(44,3)	61
Tổng	15(8,7)	20(11,6)	25(14,5)	113(65,3)	173

Tải lượng HIV > 5000 copies/ml gặp cao ở nhóm tìm thấy một tác nhân hay đồng nhiễm hai hoặc ba tác nhân với tỷ lệ từ 72,5% đến 80,3%, trong khi ở nhóm không tìm được căn nguyên chỉ chiếm 44,3%.

Bảng 3.22. Liên quan giữa từng loại tác nhân gây bệnh và tải lượng HIV

Tác nhân \ TLVR	Dưới ngưỡng	<1000	1000-5000	>5000	Tổng
Vi rút	0(0)	1(2,9)	7(20,6)	26(76,5)	34
Vi khuẩn	1(8,3)	0	2(16,7)	9(75)	12
Lao	0	0	0	3	3
Nấm	0	0	0	4	4
PJP	1(12,5)	0	0	7(87,5)	8
VK + VR	1(3,7)	3(11,1)	3(11,1)	20(74,1)	27
VR/VK + Lao/nấm/PJP	2	2	0	9	13
VR/VK+ VR/nấm + Lao/PJP	0	0	3	8	11

Tỷ lệ bệnh nhi có tải lượng HIV >5000 copies/ml gặp ở PJP 87,5%; vi khuẩn 75%; vi rút 76,5%; phối hợp vi rút và vi khuẩn 74,1%.

3.4. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

Bảng 3.23. Liên quan giữa điều trị ARV và chưa điều trị ARV trước khi vào viện với kết quả điều trị

Điều trị ARV \ Kết quả điều trị	Tử vong	Khỏi	Tổng
Có	8(13,8)	50(86,2)	58(100)
Không	15(13,0)	100(87,0)	115(100)
Tổng	23(13,3)	150(86,7)	173(100)
p	0.891		

Tỉ lệ khỏi viêm phổi ở trẻ HIV là 86,7%; tử vong 13,3%. Sự khác biệt tỷ lệ tử vong giữa nhóm có điều trị ARV và không điều trị ARV không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.24. Nhóm tuổi và kết quả điều trị

Nhóm tuổi \ Kết quả	Tử vong	Khỏi	Tổng
<12 tháng	9(12,2)	65(87,8)	74(100)
>12 – 36 tháng	8(18,2)	36(81,8)	44(100)
>3 – 5 tuổi	4(23,5)	13(76,5)	17(100)
>5 tuổi	2(5,3)	36(94,7)	38(100)
OR	1,19 (0,45÷3,32)		

Sự khác nhau về tỷ lệ tử vong ở các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.25. Ngày điều trị trung bình theo căn nguyên viêm phổi

Tác nhân \ Ngày điều trị TB	n	TB	SD	min	max
Một tác nhân	61	22,5	18,1	1	86
Vi rút	34	29,2	19,1	7	86
Vi khuẩn	12	17,6	14,7	3	55
Lao	3	8,3	5,1	4	14
Nấm	4	22,0	10,6	7	30
PJP	8	6,9	7,9	1	21
Tác nhân kết hợp	51	26,1	18,1	1	80
Vi khuẩn + Vi rút	27	24,6	14,5	3	53
Vi rút + Lao	5	19,6	3,5	16	25
Vi rút + Nấm	3	20,3	14,7	9	37
Vi rút + PJP	3	38,0	28,8	5	58
Vi khuẩn + Lao	2	10,0	0,0	10	10
Vi rút + Nấm + lao	1	14,0			
Vi rút + Nấm + PJP	1	9,0			
Vi khuẩn + Vi rút + PJP	1	74,0			
Vi khuẩn + Vi rút + Lao	5	23,8	18,1	2	45
Vi khuẩn + Vi rút + Nấm	3	53,3	23,4	36	80
Không rõ nguyên nhân	61	12,0	12,0	1	70

Ngày điều trị trung bình của nhóm một tác nhân đơn thuần $22,5 \pm 18,1$ ngày, nhóm tác nhân kết hợp $26,1 \pm 18,1$ ngày, và nhóm không rõ nguyên nhân $12,0 \pm 12,0$ ngày.

Bảng 3.26. Các kháng sinh và thay đổi liệu pháp kháng sinh

Sử dụng kháng sinh	Số bệnh nhân (N=173)	Tỷ lệ (%)
1 loại kháng sinh	88	50,9
≥ 2 loại kháng sinh	85	49,1
Không thay kháng sinh	150	86,7
Thay kháng sinh 1 lần	15	8,7
Thay kháng sinh từ 2 lần	8	4,6

Có 49,1% bệnh nhi VP/HIV/AIDS sử dụng từ 2 loại kháng sinh trong quá trình điều trị. 8,7% bệnh nhi phải đổi kháng sinh 1 lần và 4,6% bệnh nhi phải đổi kháng sinh 2 lần do không đáp ứng với điều trị.

Bảng 3.27. Tác nhân gây bệnh và liệu pháp kháng sinh

Tác nhân \ Sử dụng	n	≥ 2 loại kháng sinh	Không thay kháng sinh	Thay kháng sinh 1 lần	Thay kháng sinh từ 2 lần
Một tác nhân	61	34(55,7)	49(80,3)	9(14,6)	3(4,9)
≥2 tác nhân	51	24(47,1)	43(84,3)	5(9,8)	3(5,9)
Không rõ NN	61	27(44,3)	58(95,1)	1(1,6)	2(3,2)
Tổng	173	85	150	15	8

Bảng 3.27 cho thấy không rõ sự liên quan giữa việc điều trị một hay nhiều loại kháng sinh hoặc thay đổi kháng sinh với các tác nhân gây bệnh.

Bảng 3.28. Thời gian diễn biến bệnh trước khi vào viện và KQĐT

Thời gian	Kết quả	Tử vong	Khỏi
≥ 7 ngày		17(15,7)	91(84,3)
< 7 ngày		6(9,2)	59(90,8)
OR		1,83 (0,64 ÷ 6,00).	

Tử vong trong nhóm trẻ vào viện sau khởi phát bệnh 7 ngày 15,7% cao hơn nhóm vào viện trước 7 ngày 9,2%. Tuy nhiên do số liệu còn ít nên sự khác nhau của tỷ lệ tử vong ở nhóm nhập viện trước 7 ngày và sau 7 ngày chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.29. Liên quan giữa tình trạng SDD với kết quả điều trị

Thể trạng	Kết quả	Tử vong	Khỏi	Tổng
SDD		17(15,3)	94(84,7)	111(100)
Không SDD		6(9,7)	56(90,3)	62(100)

Tỉ lệ tử vong trong nhóm SDD (15,3%) cao hơn so với nhóm không suy dinh dưỡng (9,7%); $p < 0,05$.

Bảng 3.30. Liên quan giữa tình trạng suy hô hấp khi vào viện với kết quả điều trị

Tình trạng HH	Kết quả	Tử vong	Khỏi	Tổng
Suy hô hấp		16(18,8)	69(81,2)	85(100)
Không SHH		7(7,9)	81(92,1)	88(100)
	p	p = 0,0353		
SpO ₂ < 80%		6(35,3)	11(64,7)	17(100)
SpO ₂ > 80%		17(10,9)	139(89,1)	156(100)
	OR	4,459893 (1,182217÷15,1241)		

Tỉ lệ tử vong trong nhóm suy hô hấp (18,8%) cao hơn nhóm không suy hô hấp (7,9%); p < 0,05.

Tỉ lệ tử vong trong nhóm SpO₂ < 80% là 35,5% và nhóm SpO₂ > 80% là 10,9%, OR=4,46 (1,18÷15,12).

Bảng 3.31. Liên quan giữa suy giảm miễn dịch với tỉ lệ tử vong

Suy giảm miễn dịch	Kết quả	Tử vong	Khỏi	Tổng
Không		0(0,0)	7(4,7)	7
Nhẹ		0(0,0)	16(10,7)	16
Tiến triển		1(4,3)	20(13,3)	21
Nặng		22(95,7)	107(71,3)	129
Tổng		23(100)	150(100)	173
OR (nhóm nặng)		8,84	95% CI (1,33÷ 373,15)	

Nhóm tử vong 95,7% suy giảm miễn dịch nặng theo tuổi. Nhóm điều trị khỏi 71,3% suy giảm miễn dịch nặng, 13,3% suy giảm miễn dịch tiến triển, 10,7% suy giảm miễn dịch nhẹ và 4,7% không suy giảm miễn dịch.

Bảng 3.32. Liên quan giữa tải lượng HIV với tỉ lệ tử vong

TLVR	Kết quả	Tử vong	Khỏi
	Dưới ngưỡng/not detected	0(0,0)	15(10,0)
	<1000	1(4,4)	19(12,7)
	1000-<5000	1(4,4)	24(16,0)
	>5000	21(91,2)	92(61,3)
	Tổng	23(100)	150(100)
	OR (nhóm >5000)	6,62	95% CI (1,52÷ 59,86)

Nhóm bệnh nhân tử vong có 91,2% tải lượng HIV >5000 copies/ml, Trong khi nhóm bệnh nhân khỏi chỉ có 61,3% tải lượng HIV >5000 copies/ml. Như vậy nhóm tải lượng virus trên 5000 có nguy cơ tử vong cao gấp 6,62 lần so với nhóm có tải lượng virus dưới 5000 copies/ml.

Bảng 3.33. Liên quan giữa số tác nhân với tỉ lệ tử vong

Tác nhân	Kết quả	Tử vong (n=23)	Khỏi (n=150)	Tổng (n=173)	p
Một tác nhân		7(14,8)	54(85,2)	61(100)	0.0538
≥ 2 tác nhân		13(21,6)	38(78,4)	51(100)	
Không rõ NN		3(4,9)	58(95,1)	61(100)	

Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa một tác nhân và đồng nhiễm nhiều tác nhân không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.34. Liên quan giữa từng loại tác nhân với tỉ lệ tử vong

Tác nhân	Kết quả	Tử vong	Khỏi	Tổng	p
Vi rút	Vi rút	3(8,8)	31(91,2)	34(100)	0.0443
	Đồng nhiễm	13(26,5)	36(73,5)	49(100)	
Vi khuẩn	Vi khuẩn	1(8,3)	11(91,7)	12(100)	>0,05
	Đồng nhiễm	8(21,1)	30(78,9)	38(100)	
Lao	Lao	0	3	3	
	Đồng nhiễm	2	11	13	
PJP	PJP	3	5	8	
	Đồng nhiễm	3	2	5	
Nấm	Nấm	0	4	4	
	Đồng nhiễm	5	3	8	

Tỉ lệ tử vong ở nhóm vi rút là 8,8%; nhóm vi khuẩn là 8,3% thấp hơn nhóm đồng nhiễm vi rút (26,5%), $p < 0,05$.

Bảng 3.35. Liên quan giữa từng loại vi khuẩn và kết quả điều trị

Vi khuẩn	Kết quả	Tử vong	Khỏi	Tổng
VK Gr (-)		10(23,8)	32(76,2)	42(100)
VK Gr (+)		0(0)	11(100)	11(100)

Tỉ lệ tử vong trong nhóm xét nghiệm dương tính với vi khuẩn gram âm là 10/42 (23,8%), trong khi ở nhóm gram dương là 0/11 (0%).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Tuổi bệnh nhi

Qua biểu đồ 3.1 cho thấy tuổi trung bình khi vào viện là 34,2 tháng. 41,0% bệnh nhi viêm phổi/HIV ở lứa tuổi dưới 1 tuổi, đây cũng là nhóm tuổi phải vào viện điều trị cao nhất, đặc biệt là trẻ dưới 6 tháng tuổi có 57 bệnh nhi chiếm 32,9%. Điều này giống như các nghiên cứu về viêm phổi ở trẻ em không nhiễm HIV như nghiên cứu của Trần Quy [79], Nguyễn Tiến Dũng [80], trẻ càng nhỏ nguy cơ mắc bệnh càng cao. Theo Graham, S. M., và cộng sự ở Malawian nghiên cứu về viêm phổi ở trẻ em HIV cho thấy lứa tuổi trung bình khi vào viện là 11 tháng [81]. Theo nghiên cứu của Đỗ Thiện Hải về NTCH trên trẻ HIV/AIDS điều trị nội trú tại bệnh viện Nhi Trung ương [14], tuổi vào viện chủ yếu ở trẻ dưới 3 tuổi. Phạm Thị Vân Hạnh về các yếu tố dịch tễ lâm sàng ở trẻ HIV/AIDS tại bệnh viện Nhi Trung ương và bệnh viện trẻ em Hải Phòng [13] tuổi vào viện nhỏ nhất là 6 ngày tuổi, lớn nhất là 8 tuổi và tuổi trung bình khởi phát bệnh lần đầu là 8 tháng. Theo Spira và cộng sự về diễn biến tự nhiên của nhiễm HIV1 ở trẻ em Rwanda [82], tuổi trung bình khi vào viện và tuổi xuất hiện triệu chứng lâm sàng của nhiễm trùng cơ hội lần đầu ở bệnh nhi HIV/AIDS là 8 - 9 tháng.

4.1.2. Giới

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nam chiếm 52,6%, nữ chiếm 47,4%, tỉ lệ nam/nữ là 1,1/1 (biểu đồ 3.2). Không có sự khác biệt về tỉ lệ trẻ bị viêm phổi/HIV theo giới. Kết quả của chúng tôi cũng giống với nhận xét của Trương Hữu Khanh, nghiên cứu trên 329 trẻ HIV/AIDS vào viện Nhi đồng 1

trong 6 năm [11]. Nguyễn Thanh Long và cộng sự, nghiên cứu trẻ em HIV tại Việt Nam cho thấy phần lớn trẻ nhiễm HIV lây truyền từ mẹ, có sự đồng đều về giới tính [83]. Theo các nghiên cứu về viêm phổi ở trẻ em thì tỉ lệ nam thường tăng cao hơn nữ [84]. Nghiên cứu của Trần Quý là 1,9/1 [79]. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thường là 2/1 [85].

4.1.3. Địa dư

Kết quả ở bảng 3.1, nông thôn 122 bệnh nhi chiếm 70,52%, thành thị 51 bệnh nhân chiếm 29,48%. Kết quả này phù hợp với kết quả một số nghiên cứu khác về viêm phổi ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Trung ương như: Bùi Văn Chân khi nghiên cứu 231 trẻ viêm phổi có tỉ lệ các trẻ sống ở nông thôn/thành thị là $175/56 \approx 3/1$ [86]. Nguyễn Văn Thường trong nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị suy hô hấp cấp do viêm phổi ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy trẻ sống ở nông thôn là 65% và thành thị 35% [85]. Ngô Thị Tuyết Lan nghiên cứu về viêm phổi ở trẻ em cũng cho kết quả tương tự là nông thôn 64,4% và thành thị là 35,6% [84]. Trong khi các nghiên cứu về trẻ em nhiễm HIV tại bệnh viện Nhi Trung ương và bệnh viện trẻ em Hải Phòng như Phạm Thị Vân Hạnh thì nông thôn là 39,3% và thành thị là 72,3% [13]. Nghiên cứu ở thành phố Hồ Chí Minh tại bệnh viện Nhi Đồng 1 của Trương Hữu Khanh thì bệnh nhi HIV/AIDS ở thành thị và nông thôn là tương đương nhau [11]. Như vậy nghiên cứu này không phản ánh tỉ lệ nông thôn và thành thị một cách thực sự vì bệnh viện Nhi Trung ương là tuyến điều trị cuối các bệnh ở trẻ em nên chỉ những bệnh nhi nặng, bệnh nhi khó điều trị mới chuyển đến. Tuy vậy tỉ lệ bệnh nhi bị viêm phổi/HIV ở nông thôn chiếm 70,5% cho thấy chúng ta cần phải quan tâm hơn nữa về tình hình chăm sóc, tư vấn và điều trị dự phòng cho trẻ HIV/AIDS tại các vùng nông thôn Việt Nam hiện nay.

4.1.4. Điều trị bằng thuốc kháng vi rút HIV (ARV) và điều trị dự phòng nhiễm trùng cơ hội bằng Cotrimoxazol (CMX) trước khi đến viện

Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.2) cho thấy chỉ có 58 bệnh nhi được điều trị HIV bằng thuốc kháng vi rút HIV (ARV) trước khi nhập viện chiếm 33,5% và thời gian điều trị trung bình là 6,6 tháng. Có 47 bệnh nhi được điều trị dự phòng viêm phổi do *Pneumocistic Jijoveci* bằng thuốc Cotrimoxazol (CMX) chiếm 27,2% và thời gian điều trị trung bình là 1,6 tháng. Như vậy tỉ lệ trẻ bị viêm phổi/HIV được điều trị bằng thuốc kháng vi rút HIV và điều trị dự phòng PJP là rất thấp vì theo hướng dẫn của Bộ Y tế [31] và Tổ chức Y tế Thế giới [77],[15], tất cả trẻ em dưới 2 tuổi và trẻ trên 2 tuổi ở giai đoạn lâm sàng 3,4 hoặc ở giai đoạn lâm sàng 1,2 mà có tế bào CD4 giảm dưới ngưỡng miễn dịch theo tuổi đều phải được điều trị ARV và dự phòng CMX.

4.1.5. Thời gian mắc bệnh và các biểu hiện lâm sàng khi vào viện

Nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.2 và 3.3 cho thấy: Thời gian mắc bệnh trước khi vào viện trung bình là 11 ngày và sốt là dấu hiệu khởi điểm chiếm 81,5%, nhiệt độ trung bình khi vào viện là 37,9 độ và cao nhất là 39,2 độ C. Các dấu hiệu cơ năng về hô hấp là ho chiếm 90,2% và khò khè 54,3%. Không khác với nhóm trẻ không nhiễm HIV, theo một số tác giả như: Nguyễn Tiến Dũng, nghiên cứu về viêm phổi ở trẻ dưới 1 tuổi, sốt 64,7%; ho 82,8%; khò khè 52,2% [80]. Ngô Thị Tuyết Lan, sốt 64,4%; ho 100%, khò khè 92,3% ở nhóm viêm phổi do Gram âm [84]. Bùi Văn Chân ở nhóm viêm phổi sốt là 67,8% [86]. Đỗ Thị Thanh Xuân sốt chiếm 56,7% viêm phổi ở trẻ dưới 5 tuổi [87]. Đào Minh Tuấn ho 96,8%; khò khè 62% ở nhóm viêm phổi tái diễn [88].

Rối loạn tiêu hóa là triệu chứng thường gặp trong viêm phổi trẻ em như nôn, tiêu chảy, chướng bụng, bú kém. Trong nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng tiêu chảy 31,2%; nôn 10,4%. Nghiên cứu của Ngô Thị Tuyết Lan triệu

chúng tiêu chảy 19,2%; nôn 8,7% [84]. Nghiên cứu của Đào Minh Tuấn triệu chứng tiêu hóa chiếm 39,3% [88]. Tuy nhiên ở trẻ HIV/AIDS, tiêu chảy cấp cũng là một NTCH thường gặp trên lâm sàng nhưng chỉ vào viện khi tiêu chảy cấp mất nước nặng. Theo Đỗ Thiện Hải [14], tiêu chảy cấp chiếm 6,1% các bệnh nhi NTCH/AIDS điều trị tại bệnh viện Nhi Trung ương.

Nghe phổi có ran ẩm trong nghiên cứu của chúng tôi là 78,6%, phù hợp với Nguyễn Tiến Dũng ở trẻ viêm phổi dưới 1 tuổi, nghe phổi có ran ẩm nhỏ hạt 63,7% [80]. Theo Đào Minh Tuấn 93,6% có ran ở phổi trong nghiên cứu viêm phổi tái nhiễm ở trẻ em [88]. Suy hô hấp thể hiện mức độ nặng của bệnh, trẻ ít nhiều bị giảm trao đổi khí do những tổn thương viêm. Nghiên cứu của chúng tôi khó thở, tím tái theo thứ tự là 49,1% và 33,5%.

Các biểu hiện lâm sàng khác trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.4) cho thấy suy dinh dưỡng chiếm tỷ lệ 64,2% và trẻ ở trong tình trạng rối loạn ý thức chiếm 13,3%. Gan to 46,2%; lách to 20,2% và hạch ngoại vi 11,6%. Đây không phải là dấu hiệu đặc hiệu của viêm phổi nhưng là những biểu hiện liên quan đến tình trạng nặng trong viêm phổi ở trẻ em HIV/AIDS.

4.2. Căn nguyên

Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.9 và 3.10) có 112/173 trường hợp tìm được căn nguyên gây bệnh chiếm 64,7%. Trong đó một tác nhân đơn thuần 61 trường hợp chiếm 35,3% theo thứ tự thường gặp là vi rút 34 (30,4%), vi khuẩn 12 (10,7%), PJP 8 (7,1%), nấm 4 (3,6%) và lao 3 (2,7%). Phối hợp hai hoặc ba tác nhân 51 trường hợp chiếm 29,4% theo thứ tự thường gặp là vi rút với vi khuẩn 27 (24,1%), vi rút với lao 5 (4,4%), vi rút với vi khuẩn và lao 5 (4,4%), vi rút với vi khuẩn và nấm 3 (2,7%), vi rút với nấm 3 (2,7%), vi rút với PJP 3 (2,7%), vi khuẩn với lao 2 (1,8%), còn lại các trường hợp vi rút với nấm và lao hoặc PJP, vi rút với vi khuẩn và PJP đều gặp 0,9%. So với nghiên

cứu ở người lớn, theo Nguyễn Tiến Lâm bệnh viện Nhiệt đới Trung ương có 7/46 (15,2%) phối hợp từ hai tác nhân, một tác nhân đơn thuần 39/46 (84,8%) [89]. Nghiên cứu của Marco Zampoli và CS ở Châu Phi phối hợp từ hai tác nhân 17%, vi rút đơn thuần 54%, nấm 27% [90]. Kibiki và CS cho thấy căn nguyên vi khuẩn 29,2%, lao 23,3%, nấm 11,7% [91]. Nghiên cứu của chúng tôi không tìm được căn nguyên 61 trường hợp chiếm 35,3%. Theo Marco Zampoli và CS ở châu Phi cho thấy 43% không tìm thấy nguyên nhân [90]. Theo Kibiki GS và cộng sự không tìm được nguyên nhân 40,8% [91]. Như vậy các tác nhân gây viêm phổi/HIV ở trẻ em trong nghiên cứu của chúng tôi rất đa dạng, phối hợp nhiều tác nhân trên cùng một bệnh nhi và tỷ lệ xác định được tác nhân gây bệnh ở nhóm chưa điều trị ARV (70,4%) cao hơn nhóm được điều trị ARV (53,5%); $p = 0,0273 (< 0,05)$. Ở biểu đồ 3.3 cho thấy, lao phổi gặp 16 trường hợp (14,3%) trong đó 3 trường hợp lao đơn thuần (2,7%) và 13 trường hợp lao đồng nhiễm (11,6%); PJP 13 (11,6%) trong đó 5 trường hợp PJP đồng nhiễm (4,5%); nấm 12 (10,7%) trong đó 8 trường hợp nấm đồng nhiễm (7,1%). Phân lập được 2 loại nấm là *Candida albicans* và *Penicillium marneffei*. Đã có rất nhiều nghiên cứu chỉ ra nhiễm HIV làm tăng nguy cơ mắc lao [66],[98]. Tại Nam Phi, 48% trẻ nhiễm HIV đồng thời mắc lao [99]. Nghiên cứu của chúng tôi trẻ em nhiễm HIV nhập viện đồng nhiễm lao 9,2%. Người nhiễm HIV có nguy cơ phát triển bệnh lao 50 lần cao hơn người không nhiễm. Bệnh lao là “sát thủ” hàng đầu gây tử vong ở người nhiễm HIV. Trẻ em luôn nhiễm lao từ nguồn lây là người lớn. Từ đó, lao khởi đầu xảy ra. Rất ít khi trẻ bị lao do sự tái hoạt của vi trùng lao có sẵn từ việc nhiễm lao trước đây, nhất là khi trẻ bị nhiễm HIV [100]. Vì vậy, cần thiết phải khám và tầm soát những người có tiếp xúc với trẻ trong gia đình để phát hiện và điều trị nguồn lây kịp thời.

Mắc PJP là một dấu hiệu chỉ điểm AIDS ở trẻ nhiễm HIV. Tần suất nhiễm PJP cao nhất là ở độ tuổi từ 3-6 tháng trong nhóm trẻ nhiễm HIV dưới 1 tuổi. Theo báo cáo của CDC từ năm 1994-2001 tỷ lệ nhiễm trùng PJP giảm xuống: từ 25 trẻ nhiễm/năm 1994 (trong số 1000 trẻ nhiễm HIV) xuống 18 ca vào năm 1996 và 6 ca vào năm 2001 [101]. Theo Hợp tác nghiên cứu lây truyền AIDS chu sinh cho thấy 95% giảm nhiễm PJP từ 5,8 (trước kỷ nguyên HAART) xuống 0,3 (trong kỷ nguyên HAART) [4]. Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ PJP ở trẻ HIV/AIDS 11,6%. Theo nghiên cứu khác, tỷ lệ mắc PJP/100 trẻ/năm là 1,3 khi chưa có HAART và dưới 0,5 khi có điều trị HAART [64]. Điều này có thể là kết quả của việc thực hiện các biện pháp dự phòng lây truyền mẹ con, việc điều trị HAART từ năm 1995 và liệu pháp điều trị dự phòng PJP. Theo Gray, D. M., PJP vẫn là 1 nguyên nhân quan trọng gây viêm phổi nặng đặc biệt là trẻ nữ nhi HIV/AIDS [6].

Candida hầu họng (OPC) vẫn là một trong những nhiễm trùng cơ hội thường gặp nhất ở trẻ em nhiễm HIV trong thời đại HAART (28% số trẻ em), với tỷ lệ mắc mới 0,93 trên 100 trẻ em - năm [64]. Tỷ lệ nhiễm candida thực quản hoặc khí phế quản cũng đã giảm từ 1,2 trên 100 trẻ em/năm trong thời kỳ trước HAART xuống còn 0,08 trên 100 trẻ em/năm trong thời kỳ HAART [95]. Nhiễm nấm *Penicillium marneffei* xuất hiện chủ yếu ở Đông Nam Á, một số trường hợp khác phát hiện ở miền Nam châu Á như Trung Quốc, Hồng Kông, Lào, Indonesia. Gần đây bệnh còn được phát hiện ở một số nước châu Âu như Thụy Sĩ, Italia, Pháp, Hà Lan, Anh, Thụy Điển. Tại Việt Nam nghiên cứu của Phạm Nhật An, Nguyễn Phương Thảo, bệnh nhân HIV bị nhiễm nấm *Penicillium marneffei* thường ở giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng 93,1%, đồng nhiễm với nấm candidas miệng 51% và lao 11% [102].

Phân loại tác nhân viêm phổi do vi rút ở trẻ HIV/AIDS, kết quả ở bảng 3.11 cho thấy có 83 bệnh nhân nhiễm vi rút và đồng nhiễm vi rút, trong đó

41% nhiễm vi rút đơn thuần và 59% đồng nhiễm với vi khuẩn, lao, nấm và PJP. Tỷ lệ đồng nhiễm giữa nhóm bệnh nhân đã được điều trị ARV và chưa điều trị ARV không có sự khác biệt; $P>0,05$. Ở biểu đồ 3.4 phân lập được 6 loại vi rút trên tổng số mẫu xét nghiệm dương tính theo thứ tự thường gặp là: Cytomegalovirus (CMV) 47,5%, Epstein-Barr Virus (EBV) 24,8%, Rhinovirus 10,6%, Adenovirus là 9,9%, Cúm 4,3% và RSV 2,9%. CMV gặp nhiều ở lứa tuổi dưới 12 tháng chiếm 40,3%; EBV gặp cao ở nhóm tuổi trên 5 tuổi chiếm 34,3%; 46,7% Rhinovirus gặp ở lứa tuổi từ 1 đến dưới 3 tuổi; Adenovirus và cúm gặp đều ở các nhóm tuổi và RSV gặp ở trẻ dưới 3 tuổi. Các nghiên cứu ở Nam phi cho thấy nguyên nhân do Vi rút chiếm từ 22-78% trong đó CMV cao nhất chiếm 47-51% [90],[91]. Theo Cristina O'Callaghan-Gordo tỉ lệ viêm phổi do Vi rút ở bệnh nhi HIV cao gấp 5,5-16 lần so với trẻ thường, tỉ lệ các Vi rút gặp trong nghiên cứu này theo thứ tự là Rhino 30%; Cúm 25%; Adeno 24%; EV 14% và RSV 10% [73]. Theo Marco Zampoli và cộng sự ở thứ tự của các Vi rút phân lập được là CMV 36%, RSV 19%, Adenovirus 9% và Cúm 4% [90].

Phân loại tác nhân viêm phổi do vi khuẩn ở trẻ HIV/AIDS, kết quả ở bảng 3.12 cho thấy có 50 bệnh nhân nhiễm vi khuẩn và đồng nhiễm vi khuẩn, trong đó 24% nhiễm vi khuẩn đơn thuần và 76% đồng nhiễm với vi rút, lao, nấm và PJP. Tỷ lệ đồng nhiễm giữa nhóm bệnh nhân đã được điều trị ARV và chưa điều trị ARV không có sự khác biệt; $p>0,05$. Ở biểu đồ 3.5 phân lập được 14 loại vi khuẩn trên tổng số mẫu xét nghiệm dương tính trong đó vi khuẩn gram âm 79,2% và gram dương 20,8%. Các vi khuẩn thường gặp theo thứ tự là: *K.pneumonia* 22,6%, *S.pneumonia* 17,0%, *E.Coli* 11,3%, *P.Aeruginosa* 9,4%, *H.influenzae* 7,6%, *Bukholderia Cepacia* 7,6%, *Mycoplasma* 5,7%, *Moraxella Catarrhalis* 3,8%, *Acinobacter Junii* 3,8%, *Acinobacter Baumannii* 3,8%, *Enterobacter Cloacae* 1,9%, *Enterococcus*

Faccium 1,9%, *Streptococcus Viridans* 1,9% và *S. Aureus* 1,9%. Theo Nguyễn Tiến Lâm nghiên cứu viêm phổi ở người lớn HIV/AIDS gặp 7 chủng vi khuẩn mà chủ yếu là *Str. Viridans* 82,9%, còn lại (*Str. Viridans*, *Str. Pyogene*, *Str. Pneumoniae*, *S.Aureus*, *H.Influenza*, *Aci. Baumani*, *E.Coli*) đều gặp với tỉ lệ 2,8% [89]. Theo Zar và cộng sự tại Bệnh viện ở Nam Phi cho thấy căn nguyên do vi khuẩn là 15,6% trong đó Phế cầu 5% và Tụ cầu 2%; lao 8% và PJP 7,6% [92]. Theo Rongkavilit, C., Rodriguez, Z. M., Gómez-Marín, O., và CS mặc dù tần suất của vi khuẩn gram âm thấp hơn vi khuẩn gram dương ở trẻ nhiễm HIV, nhưng nhiễm khuẩn huyết gram âm phổ biến hơn ở trẻ nhiễm HIV giai đoạn tiến triển hoặc suy giảm miễn dịch [93]. Nghiên cứu có 680 trẻ nhiễm HIV ở Miami, Florida trong tổng số có 72 trẻ (10,6%) có 95% nhiễm khuẩn gram âm, các vi khuẩn chiếm ưu thế trong nhóm vi khuẩn gram âm là *P. Aeruginosa* (26%), *Salmonella* không gây bệnh thương hàn (15%), *Escherichia coli* (15%), và *H. influenzae* (13%) [93]. Nghiên cứu của Mao, C., Harper, M., McIntosh, K., và cộng sự *S. pneumoniae* là căn nguyên vi khuẩn thường gặp nhất ở trẻ nhiễm HIV ở Hoa Kỳ và trên toàn thế giới, chiếm > 50% vi khuẩn gây nhiễm trùng đường máu ở trẻ em nhiễm HIV [94]. Khi chưa có điều trị ARV, tỷ lệ mắc bệnh phế cầu khuẩn là 6,1/100 trẻ trong một năm trong số trẻ em nhiễm HIV dưới 7 tuổi, trong khi ở trẻ em được điều trị bằng ARV, tỷ lệ bệnh phế cầu khuẩn giảm khoảng một nửa, còn 3,3/100 trẻ/năm [2],[95],[96]. *H. influenzae* type b (Hib) cũng đã được báo cáo là căn nguyên phổ biến ở trẻ nhiễm HIV trước khi có tiêm phòng vắc-xin Hib. Theo Madhi, S. A., Petersen, K., Khoosal, M., và CS ước tính tỷ lệ hàng năm của bệnh Hib ở trẻ em nhiễm HIV dưới 1 tuổi lớn hơn trẻ em không nhiễm HIV là 5,9 lần [97].

- Phân loại tác nhân theo tuổi, kết quả ở bảng 3.13 và 3.14 cho thấy nhóm tìm thấy một tác nhân gây bệnh có tỷ lệ cao nhất ở lứa tuổi dưới 12

tháng (41%) và thấp nhất ở lứa tuổi từ 3 đến 5 tuổi (9,8%). Theo các nghiên cứu về viêm phổi ở trẻ em không nhiễm HIV cũng đều gặp cao ở lứa tuổi dưới 1 tuổi, theo Đào Minh Tuấn và cộng sự nghiên cứu căn nguyên vi khuẩn gây viêm phổi ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy trẻ dưới 1 tuổi chiếm 84,2% [103]. Theo Nguyễn Thị Ngọc Trâm và cộng sự nghiên cứu về viêm phổi do Adenovirus thấy gặp 64,58% ở trẻ dưới 6 tháng tuổi [104]. Nghiên cứu của chúng tôi về căn nguyên vi rút vi khuẩn hoặc đồng nhiễm vi rút vi khuẩn gặp đều ở các nhóm tuổi. Điều này cho thấy ở bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS các đợt viêm phổi cấp do vi khuẩn vi rút có thể trở nên thường xuyên hơn.

Nhóm bệnh PJP và kể cả trên nhóm đồng nhiễm có PJP thì gần như chỉ gặp ở lứa tuổi dưới 12 tháng tuổi. Nhóm bệnh nhi nhiễm nấm, lao hoặc đồng nhiễm nấm, lao thường xuất hiện ở trẻ trên 3 tuổi.

4.3. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và miễn dịch theo căn nguyên viêm phổi/HIV

4.3.1. Lâm sàng theo căn nguyên

Đặc điểm LS của VPVR/HIV: Vi rút là nguyên nhân chủ yếu gây viêm phổi ở trẻ em. Viêm phổi do vi rút thường không nặng nhưng sẽ nguy hiểm nếu người nhiễm bệnh là người già hoặc trẻ em nhỏ hoặc bệnh nhân có suy giảm miễn dịch [47],[49]. Viêm phổi do vi rút có thể có nhiều biểu hiện lâm sàng khác nhau từ nhẹ đến nặng. Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.15 và 3.16) có 34 bệnh nhi HIV bị viêm phổi do vi rút với biểu hiện lâm sàng sốt, ho 85,3%, khó thở 61,8%, rút lõm ngực 50%, tím tái 47,1%, SpO₂ < 92% 47,1%, rối loạn tiêu hóa 41,2%, tức ngực 2,9%, phổi có ran 79,4%. Ngoài ra các biểu hiện khác như: SDD 76,5%, rối loạn ý thức 14,5%, phát ban 8,8%, gan to 52,9%, lách to 20,6% và hạch ngoại vi 20,6%. Theo Nguyễn Thị Ngọc Trâm

và cộng sự nghiên cứu về viêm phổi do vi rút cho thấy ho, khô khè, sốt là các triệu chứng phổ biến nhất [104]. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở trẻ HIV viêm phổi do vi rút gây ra biểu hiện lâm sàng nặng hơn và dễ dẫn tới tử vong hơn.

- Đặc điểm LS của VPVK/HIV: Nhiễm trùng cơ hội hệ hô hấp do vi khuẩn ở bệnh nhân HIV/AIDS thường gặp. Ở trẻ nhỏ, viêm phổi do vi khuẩn thường được chẩn đoán khi trẻ bị sốt, triệu chứng của phổi và X-quang ngực bất thường. Trong trường hợp không có xét nghiệm, sự phân biệt viêm phổi do vi rút hay vi khuẩn bằng cách dựa vào triệu chứng lâm sàng có thể khó khăn [105]. Nghiên cứu của chúng tôi, biểu hiện ho 91,7%, sốt 83,3%, khó thở 41,7%, rút lõm lồng ngực 33,3%, tức ngực 16,7%, tím tái 16,7%, rối loạn ý thức 8,3%, SpO₂ <93% 8,3%, phổi có ran 75,0%. Các biểu hiện khác như rối loạn tiêu hóa 58,4%, SDD 58,3%, phát ban 16,7%, gan to 50,0%, lách to 25,0%, hạch ngoại vi 8,3%. Theo Nguyễn Văn Kính, Nguyễn Tiến Lâm, Nguyễn Tuấn Anh, nghiên cứu bệnh nhân HIV/AIDS bị viêm phổi do vi khuẩn, biểu hiện lâm sàng gồm: sốt 39,2%; ho 64,4%; khó thở 15,2%; nghe phổi có ran 22,1% [106].

So sánh 2 căn nguyên viêm phổi vi rút và vi khuẩn chúng tôi nhận thấy: các biểu hiện về hô hấp và tiêu hóa đều gặp ở cả 2 căn nguyên nhưng biểu hiện rối loạn tiêu hóa ở viêm phổi vi khuẩn 58,4% cao hơn vi rút 41,2%, tuy nhiên sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,3$). Trong khi đó những biểu hiện nặng của viêm phổi thì xuất hiện nhiều hơn ở viêm phổi vi rút như: khó thở 61,8% so với 41,7%; rút lõm ngực 50% với 33,3%; tím tái 47,1% với 16,7%; SpO₂ < 92% 47,1% so với 8,3% ($p = 0,0167$). Ngoài ra các triệu chứng khác như SDD, rối loạn ý thức, hạch to cũng xuất hiện nhiều hơn ở viêm phổi vi rút.

- Lao và PJP luôn phải được nghĩ đến ở trẻ nhiễm HIV có viêm phổi. Lao ở trẻ rất khác so với ở người lớn, phần lớn xét nghiệm không cho kết quả dương tính và vì vậy không được phát hiện nếu chỉ sử dụng biện pháp chẩn đoán thông thường sẵn có. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là ho, sốt, mệt mỏi, chán ăn, gầy sút cân. Nghiên cứu của chúng tôi gặp 16 trường hợp lao phổi nhưng chỉ có 3 trường hợp là lao phổi đơn thuần còn lại 13 trường hợp phổi hợp với các tác nhân gây bệnh khác. Cả 3 trường hợp biểu hiện lâm sàng rất nghèo nàn chỉ có sốt, ho và suy dinh dưỡng. Theo Kumar. A., và cộng sự nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị trẻ 24 trẻ lao/HIV, tuổi trung bình khi chẩn đoán lao là 16 tháng, hơn 1/2 số này có suy giảm miễn dịch. Biểu hiện hay gặp là sốt (87%), tiền sử tiếp xúc với nguồn lao hờ (79%), ho kéo dài hơn 2 tuần (75%), suy dinh dưỡng (71%), gan lách to (71%), tiêu chảy kéo dài (67%), và hạch ngoại biên to (58%) [107].

Biểu hiện lâm sàng nổi bật của PJP ở trẻ nhiễm HIV là sốt, thở nhanh, khó thở và ho. Mức độ nghiêm trọng của các dấu hiệu và triệu chứng thay đổi tùy từng trẻ. Khởi phát có thể đột ngột hoặc âm thầm với các triệu chứng không điển hình như: ho, khó thở, bú kém, tiêu chảy và giảm cân. Một số bệnh nhân có thể không sốt, nhưng hầu như tất cả sẽ có thở nhanh khi có bằng chứng trên X quang ngực. Khám lâm sàng đôi khi thấy ran đáy phổi 2 bên, có các dấu hiệu của suy hô hấp và thiếu oxy. Viêm phổi ở trẻ em nhiễm HIV có bốn triệu chứng lâm sàng gợi ý nhiễm PJP: tuổi < 6 tháng, nhịp thở > 59 lần/phút, bão hòa oxy động mạch < 92%, và trẻ không nôn [107]. Nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.3) có 13 bệnh nhi PJP trong đó 5 bệnh nhi phổi hợp nhiều tác nhân, 8 bệnh nhi PJP đơn thuần (bảng 3.15) với các biểu hiện hô hấp rất nặng nề, trên 2/3 số bệnh nhân khi vào viện là triệu chứng khó thở và tím tái, SpO₂<92%, phổi có ran 87,5%. Các biểu hiện lâm sàng khác (bảng 3.16) như: SDD 37,5%, rối loạn ý thức 25,0%, chướng bụng 25,0%, gan to 50,0%, lách to 25,0%.

- Nấm *Candida* có thể được chẩn đoán bằng kỹ thuật soi tươi hoặc nuôi cấy phát hiện sự có mặt tế bào nấm đang phát triển trong các mẫu dịch hoặc mảnh sinh thiết. Đối với nấm miệng dai dẳng hoặc tái phát cần nuôi cấy và xét nghiệm mức độ nhạy cảm của nấm giúp hướng dẫn điều trị thuốc chống nấm. Biểu hiện lâm sàng của nấm rất nghèo nàn chủ yếu là ho, sốt, mệt mỏi, kém ăn, chướng bụng, SDD, gan lách hạch to. Vì vậy để chẩn đoán sớm viêm phổi do nấm là rất khó khăn với bác sỹ lâm sàng.

4.3.2. Hình ảnh XQ phổi theo căn nguyên

Bảng 3.17 cho thấy hình ảnh tổn thương phổi trên X-quang trong viêm phổi/HIV rất đa dạng, bao gồm: tổn thương mô kẽ 29,5%, tổn thương rải rác 26,0%, tổn thương phổi hợp 22,5%, tổn thương tập trung 14,5%, 5 trường hợp có tràn dịch màng phổi chiếm 2,9% và không phát hiện được tổn thương 4,6%.

Hình ảnh tổn thương trong viêm phổi do 1 tác nhân gặp nhiều nhất là dạng tổn thương mô kẽ 25/61 (41,0%), tiếp đến là tổn thương rải rác 14/61 (23,0), tổn thương phổi hợp 10/61 (16,4%), tổn thương tập trung 8/61 (13,1%), tràn dịch màng phổi 1/61 (1,6%) và 3/61 (4,9%) không phát hiện được tổn thương.

Hình ảnh tổn thương trong nhóm đồng nhiễm 2 hoặc 3 tác nhân gặp nhiều nhất là tổn thương phổi hợp chiếm 47,1%, tiếp theo là tổn thương mô kẽ 29,4%.

Nhóm không tìm thấy nguyên nhân hình ảnh tổn thương trên phim X-quang không đặc hiệu thường là tổn thương rải rác (41%), tổn thương tập trung 19,7%, tổn thương mô kẽ 18%, tổn thương phổi hợp 8,2%, tràn dịch màng phổi chiếm 4,9% và bình thường 8,2%.

Bảng 3.18 cho thấy tổn thương do vi rút là hình ảnh tổn thương mô kẽ gặp nhiều nhất chiếm 52,9%; tiếp theo là tổn thương rải rác hai phế trường 23,5%; hình ảnh tổn thương phối hợp 14,7% và không thấy tổn thương 8,9%. Trong khi tổn thương do vi khuẩn chủ yếu là hình ảnh tổn thương tập trung chiếm 66,7%; tổn thương mô kẽ chỉ chiếm 8,3%. Hình ảnh tổn thương hay gặp trong lao là tổn thương phối hợp chiếm 56,3% và tràn dịch màng phổi gặp 6,3%. Nấm và PJP có hình ảnh tổn thương trên phim XQ phổi tương tự nhau theo thứ tự là: tổn thương phối hợp 41,7% và 53,8%; tổn thương mô kẽ 41,7% và 38,5%; tổn thương rải rác 16,6% và 7,7%. Hình ảnh tổn thương do đồng nhiễm vi khuẩn, vi rút rất đa dạng và thường nặng hơn so với các căn nguyên đơn lẻ.

Theo Kumar, A., và CS nghiên cứu về đặc điểm cận lâm sàng ở trẻ HIV/AIDS, bất thường trên phim chụp X-quang thấy ở tất cả trường hợp, hạch rốn phổi và/hoặc cạnh khí quản (62%) và mờ thùy hoặc phân thùy phổi (57%) [107]. Theo Nadagir, S. D., và CS hình mờ lan tỏa và hạch rốn phổi là dấu hiệu X-quang thường gặp thấy ở 37,4% và 23,8% ở viêm phổi do vi khuẩn không đặc hiệu. Dấu hiệu thâm nhiễm kẽ 1 bên điển hình chỉ thấy ở 17% trẻ [109]. Pitcher, R. D. và H. J. Zar, dấu hiệu “kính mờ” 2 bên lan tỏa hoặc mờ phế nang, có thể một số không đối xứng, vẫn thường xuyên được y văn ghi nhận là dấu hiệu hay gặp trên X-quang của trẻ nhiễm PJP [110]. Ở các nước phát triển, các nang khí trong phổi liên quan đến PJP đã được báo cáo ở lứa tuổi bé hơn trong số các trẻ nhiễm HIV, nang khí, tràn khí màng phổi và tràn khí trung thất liên quan đến PJP được báo cáo ở trẻ em các nước phát triển nhưng chưa thấy ở các nước đang phát triển. Theo Pitcher, R. D., Daya, và CS nghiên cứu 113 ca PJP, dấu hiệu X-quang hay gặp nhất là tăng thể tích phổi (78%) và mờ nhu mô lan tỏa (64%); 92,7% cuối cùng tiến triển thành mờ phế nang lan tỏa [111].

4.3.3. Đặc điểm SGMD và tải lượng vi rút HIV theo căn nguyên

Phần trăm tế bào TCD4 không những có giá trị trong đánh giá mức độ suy giảm miễn dịch ở trẻ em mà còn được sử dụng để lập nên giá trị ngưỡng đối với các quyết định điều trị [112]. Trẻ em bình thường cũng hay có các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp, tiêu hóa do nhiều nguyên nhân khác nhau nhưng nếu có các xét nghiệm miễn dịch TCD4 các thầy thuốc lâm sàng có thể kết luận đây là bệnh viêm nhiễm do nhiễm trùng cơ hội hay nhiễm trùng thông thường khi trẻ chưa bị AIDS [77]. Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.7) có 173 trường hợp: 71 trẻ dưới 12 tháng (41,1%), 35 trẻ từ 12-<36 tháng (20,2%), 23 trẻ từ 36-<60 tháng (13,3%), 44 trẻ ≥ 5 tuổi (25,4%). Có 129 (74,6%) bệnh nhi vào viện có TCD4 giảm ở mức suy giảm miễn dịch nặng với giá trị trung bình là $10,0 \pm 19,7$; 12,1% ở giai đoạn suy giảm miễn dịch tiến triển với giá trị trung bình là $20,6 \pm 6,8$; 9,2% suy giảm miễn dịch nhẹ với giá trị trung bình là $26,7 \pm 11,2$ và 4,1% có miễn dịch bình thường với giá trị trung bình là $30,6 \pm 6,3$. Mức độ suy giảm miễn dịch ở các nhóm tuổi không có sự khác biệt. Các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra các biểu hiện nặng và kéo dài chủ yếu đều rơi vào giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng. Trên 90% số bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng có các biểu hiện viêm phổi suy hô hấp nặng, viêm phổi kéo dài và tái phát, kèm theo là gan to, thiếu máu, suy dinh dưỡng nặng, tưa miệng kéo dài. Hầu hết các trường hợp tử vong đều rơi vào giai đoạn này [15],[18]. Theo Steenhoff, A. P nghiên cứu đa trung tâm ở Mỹ về tỷ lệ mắc và các yếu tố nguy cơ của viêm phổi mắc phải trong cộng đồng ở trẻ em nhiễm HIV cho thấy: trung bình CD4% là 23% (nhóm chứng 30%) [33]. Theo Liu, Y. C., X. H. Li, và cộng sự, các triệu chứng suy giảm miễn dịch nặng được phát hiện khi $CD4 < 50$ tế bào/micro, nhiễm trùng cơ hội nặng bao gồm viêm phổi PJP, viêm màng não toxoplasma và Cryptococcus [113].

Trẻ em bị HIV thường diễn biến đến giai đoạn AIDS nhanh hơn ở người lớn nhiễm HIV. Theo các nghiên cứu gần đây cho thấy trẻ bị nhiễm HIV nếu không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời thì nguy cơ cao bị PJP, bệnh não nặng và nhiều nhiễm trùng cơ hội trong những tháng đầu đời, đa số chết khi 2 tuổi và không có cách nào tiên đoán trường hợp nào sẽ tiến triển [77],[114]. Trong nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.1), trẻ viêm phổi/HIV gần một nửa ở lứa tuổi dưới 1 tuổi (41,0%) và đều ở giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng (76,1%) (bảng 3.7). So sánh các căn nguyên thường gặp, nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.19) thấy có tới 88,5% bệnh nhi ở nhóm tìm thấy 1 tác nhân ở mức suy giảm miễn dịch nặng, trong khi ở nhóm không tìm được nguyên nhân số bệnh nhi có mức suy giảm miễn dịch nặng 55,7%; $p < 0,05$.

Nghiên cứu tác nhân vi rút, vi khuẩn (bảng 3.20) chúng tôi thấy, suy giảm miễn dịch nặng ở nhóm căn nguyên vi rút 88,2%, nhóm vi khuẩn 83,4%. Theo Nadagir, S. D., và CS phần lớn trẻ nhiễm *M.pneumoniae* 18 (62%) có suy giảm miễn dịch và số CD4% trung bình là $13,9 \pm 6,4\%$ [109].

Liên quan giữa các loại vi rút với mức độ suy giảm miễn dịch, biểu đồ 3.6 cho thấy, trẻ VP/HIV có xét nghiệm dịch nội khí quản dương tính với các loại vi rút đều ở giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng như cúm 100%, EBV 91,4%, adenovirus 85,8%, CMV 83,6%, RSV 75% và rhinovirus 73,3%. Tương tự như viêm phổi vi rút, biểu đồ 3.7 cho thấy viêm phổi do vi khuẩn 84,9% ở giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng, trong đó vi khuẩn gram âm gặp 88,1% và vi khuẩn gram dương 72,7%. Theo Beaudrap, P. D., C. Boulle, và CS tỷ lệ mắc của giai đoạn lâm sàng 2, nhiễm khuẩn nặng, tiêu chảy nhiễm khuẩn và viêm phổi giảm tuyến tính theo CD4%, trong khi nhiễm vi rút xảy ra chủ yếu khi $CD4\% < 15\%$ [115].

Đặc điểm tải lượng HIV: Xét nghiệm tải lượng HIV (TL HIV) ước lượng số vi rút có trong máu. Để đo được lượng vi rút phải tìm và đếm các chất liệu di truyền vi rút HIV, chất liệu này được gọi là HIV-ARN. Kết quả TL HIV được mô tả bằng số lượng bản sao (copies) HIV-ARN có trong 1 ml máu. Nồng độ HIV-ARN huyết tương chỉ điểm mức độ nhân lên của HIV và tốc độ phá hủy tế bào CD4. Mục tiêu của điều trị ARV là TL HIV dưới ngưỡng phát hiện. Đạt TL HIV không phát hiện được càng nhanh thì hiệu quả của phác đồ đang dùng càng tác dụng lâu. Việc giữ cho TL HIV dưới ngưỡng phát hiện thì nguy cơ xuất hiện kháng với thuốc đang uống rất thấp. Vì thế việc giữ cho TL HIV không phát hiện được càng lâu, càng làm chậm việc thuốc bị đề kháng. Đây là xét nghiệm tốt nhất để theo dõi hiệu quả điều trị ARV cho bệnh nhân HIV/AIDS [18],[114]. Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.8) có 15 (8,7%) trường hợp dưới ngưỡng phát hiện (ngưỡng phát hiện 220 copies/ml), 158 (91,3%) đếm được số lượng bản sao HIV-ARN với giá trị trung bình là $724756,4 \pm 267440,5$ copies/ml. Trong đó >5000 copies/ml 65,3%; từ 1000 - 5000 copies/ml 14,5%; từ 220 - <1000 copies/ml 11,5% và 15 (8,7%) trường hợp dưới ngưỡng phát hiện. Theo Steenhoff, A. P., và CS TL HIV thấp nhất là 100.000 copies/ml [33].

Như vậy phần lớn số bệnh nhân viêm phổi/HIV vào Bệnh viện nhi Trung ương trong tình trạng có tải lượng vi rút rất cao. Đây là chỉ số cho thấy các bệnh nhi chưa được điều trị ARV hoặc thất bại điều trị ARV dẫn đến trẻ dễ mắc nhiều nhiễm trùng cơ hội, gặp nhiều khó khăn và tốn kém trong điều trị viêm phổi ở bệnh nhi HIV/AIDS.

Nghiên cứu tác nhân và tải lượng HIV chúng tôi thấy: Cũng giống như tình trạng suy giảm miễn dịch, bảng 3.21 cho thấy tải lượng HIV >5000 copies/ml đều gặp cao ở nhóm tìm thấy một tác nhân hay đồng nhiễm hai

hoặc ba tác nhân gây bệnh với tỷ lệ từ 72,5% đến 80,3%, trong khi ở nhóm không tìm được căn nguyên chiếm 44,3%.

Nghiên cứu từng tác nhân vi rút, vi khuẩn, lao, nấm và PJP (bảng 3.22) chúng tôi thấy tải lượng HIV >5000 copies/ml đều gặp cao ở các nhóm bệnh lao phổi và nấm; PJP 87,5%; vi khuẩn 75%; vi rút 76,5%; phối hợp vi rút và vi khuẩn 74,1%.

- Về bạch cầu máu ngoại vi nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả (bảng 3.5) 8,6% số lượng bạch cầu ĐNTT <1000 TB/mm³, 27,2% số lượng bạch cầu ĐNTT 1000-<3000 TB/mm³, 19,1% số lượng bạch cầu ĐNTT 3000-<5000 TB/mm³, 28,9% số lượng bạch cầu ĐNTT 5000-10000 TB/mm³ và 16,2% số lượng bạch cầu ĐNTT ≥ 10000 TB/mm³. Theo các nghiên cứu về trẻ em nhiễm HIV như Nguyễn Công Khanh, giảm số lượng bạch cầu và giảm tỉ lệ bạch cầu ĐNTT xảy ra ở 1/3 trẻ HIV [116]. Theo Phạm Thị Vân Hạnh, 27% tỉ lệ bạch cầu ĐNTT giảm dưới 3000 TB/mm³. Nguyên nhân có thể do thuốc điều trị dự phòng nhiễm trùng cơ hội hay thuốc kháng vi rút HIV hay do có kháng thể kháng bạch cầu trung tính [13].

Số lượng bạch cầu lympho trong máu ngoại vi (bảng 3.6) không giống như số lượng tuyệt đối BCĐNTT, tổng số bệnh nhi có bạch cầu lympho giảm <2000 TB/mm³ chiếm 38,7%; bạch cầu lympho từ 2000-4000 TB/mm³ chiếm 35,8%, bạch cầu lympho >4000 TB/mm³ chiếm 25,5%. Liên quan đến suy giảm miễn dịch nặng theo tuổi thì tỷ lệ bạch cầu lympho <4000 TB/mm³ ở nhóm trẻ <12 tháng chiếm 53,6% và bạch cầu lympho <2000 TB/mm³ ở nhóm trẻ ≥5 tuổi chiếm 65,9%. Như vậy trẻ viêm phổi/HIV vào viện có mức độ suy giảm miễn dịch nặng theo số lượng tế bào lympho là cao và không khác nhau ở các nhóm tuổi. Theo nghiên cứu của Phạm Thị Vân Hạnh số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi có mối liên quan thuận chiều chặt

chế với số lượng tế bào CD4. Đây cũng là giải pháp thay thế cho việc đếm tế bào CD4 ở những nơi nguồn lực còn hạn chế [13].

4.4. Các yếu tố liên quan đến tử vong do viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS

4.4.1. Kết quả điều trị

Bảng 3.23 cho thấy tỷ lệ khỏi viêm phổi ở trẻ HIV là 86,7%; tử vong 13,3%. Sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa nhóm có điều trị ARV và không điều trị ARV không có ý nghĩa thống kê. Theo Graham, S. M., và CS ở Malawian nghiên cứu về viêm phổi ở trẻ em HIV thì tỷ lệ tử vong ca bệnh toàn bộ là 10% mặc dù đã có điều trị bao vây PJP và kháng sinh phổ rộng thường quy thích hợp với số liệu về độ nhạy của kháng sinh theo khu vực [81]. Theo Kitchin, O. P., và CS nghiên cứu 63 bệnh nhân HIV có viêm phổi nặng, tỷ lệ tử vong là 30% [117].

4.4.2. Ngày điều trị trung bình

Theo kết quả bảng 3.25, ngày điều trị trung bình của nhóm một tác nhân đơn thuần $22,5 \pm 18,1$ ngày, nhóm đồng nhiễm nhiều tác nhân gây bệnh $26,1 \pm 18,1$ ngày và nhóm không rõ nguyên nhân $12,0 \pm 12,0$ ngày. Nghiên cứu nhóm một tác nhân chúng tôi thấy tác nhân vi rút có ngày điều trị trung bình dài nhất $29,2 \pm 19,1$; nấm $22,0 \pm 10,6$; vi khuẩn $17,5 \pm 14,6$; lao $8,3 \pm 5,1$: PJP có ngày điều trị trung bình ngắn nhất $6,8 \pm 7,9$. Lao có ngày điều trị trung bình 8,3 ngày là do nghiên cứu của chúng tôi khi điều trị lao ổn định chuyển tiếp viện lao và phòng khám ngoại trú HIV theo dõi và điều trị tiếp tục.

4.4.3. Tình hình sử dụng kháng sinh của đối tượng nghiên cứu

Kháng sinh là thuốc lựa chọn hàng đầu trong điều trị viêm phổi/HIV. Khi chưa có kết quả nuôi cấy vi khuẩn hoặc chưa tìm được căn nguyên thì kháng sinh thường được lựa chọn theo kinh nghiệm. Kết quả nghiên cứu của

chúng tôi theo bảng 3.26 có 49,1% bệnh nhi VP/HIV sử dụng từ 2 loại kháng sinh trong quá trình điều trị, 8,7% bệnh nhi phải đổi kháng sinh 1 lần và 4,6% bệnh nhi phải đổi kháng sinh 2 lần do không đáp ứng với điều trị. Ngoài điều trị nguyên nhân các phương pháp điều trị hỗ trợ khác trong viêm phổi/HIV cũng rất quan trọng, góp phần tăng hiệu quả điều trị cho bệnh nhi, đặc biệt đối với bệnh nhi có suy hô hấp và suy giảm miễn dịch nặng.

4.4.4. Liên quan giữa tình trạng SDD với tỷ lệ tử vong

Suy dinh dưỡng là biểu hiện lâm sàng thường gặp và khá đặc hiệu ở trẻ HIV/AIDS. Suy dinh dưỡng làm giảm khả năng loại trừ nhiễm trùng của hệ miễn dịch dẫn đến tăng nguy cơ mắc các bệnh nhiễm trùng và ngược lại [44]. Vì vậy suy dinh dưỡng có vai trò quan trọng trong suy mòn và các nhiễm trùng cơ hội khác trong vòng xoáy khắc nghiệt của sụt cân và suy giảm miễn dịch. Liên quan với kết quả điều trị viêm phổi/HIV kết quả ở bảng 3.29 cho thấy tỷ lệ tử vong trong nhóm SDD 15,3% cao hơn so với nhóm không SDD 9,7% ($p < 0,05$). Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với Preidis, G. A., suy dinh dưỡng nặng độc lập tiên đoán tử vong ở trẻ nhiễm HIV cao gấp 2,2 lần ($OR = 2,2$; $CI 1,7 - 3,9$) [118].

4.4.5. Liên quan giữa tình trạng suy hô hấp và SpO_2 khi vào viện với kết quả điều trị

Suy hô hấp là biểu hiện của sự thiếu oxy gây hàng loạt hậu quả nghiêm trọng, nếu không can thiệp kịp thời sẽ dẫn tới tử vong. Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.30) tỷ lệ tử vong trong nhóm bệnh nhân có suy hô hấp là 18,8% cao hơn nhóm không có suy hô hấp 7,9% với $p < 0,05$. Giảm oxy máu là hậu quả của viêm phổi có suy hô hấp, tỷ lệ tử vong của nhóm $SpO_2 < 80\%$ cao gấp 4,46 lần so với tỷ lệ tử vong của nhóm $SpO_2 > 80\%$. Kết quả này cao hơn so với các nghiên cứu về viêm phổi ở trẻ không nhiễm HIV.

4.4.6. Liên quan giữa suy giảm miễn dịch với tỉ lệ tử vong

Nghiên cứu kết quả điều trị liên quan với mức suy giảm miễn dịch (bảng 3.31) chúng tôi thấy nhóm tử vong 22/23 bệnh nhi (95,7%) suy giảm miễn dịch nặng theo tuổi. Nhóm điều trị khỏi 71,3% suy giảm miễn dịch nặng, 13,3% suy giảm miễn dịch tiến triển, 10,7% suy giảm miễn dịch nhẹ và 4,7% không suy giảm miễn dịch. OR = 8,84, 95% CI (1,33÷ 373,15)

Như vậy bệnh nhân viêm phổi/HIV suy giảm miễn dịch nặng có nguy cơ tử vong cao gấp 8,84 lần. Theo Brady tăng nguy cơ tử vong được xác định là ở các ca có CD4 thấp và bệnh AIDS khi nhập viện [119].

4.4.7. Liên quan giữa tải lượng HIV với tỉ lệ tử vong

Liên quan giữa tải lượng vi rút với kết quả điều trị chúng tôi thấy (bảng 3.32) nhóm bệnh nhân tử vong 91,2% tải lượng vi rút >5000 copies/ml. Trong khi nhóm bệnh nhân khỏi 61,3% tải lượng vi rút >5000 copies/ml, 10,0% dưới ngưỡng. OR = 6,62, 95% CI (1,52÷ 59,86)

Như vậy bệnh nhi viêm phổi/HIV tải lượng vi rút >5000 copies/ml có nguy cơ tử vong cao gấp 6,62 lần so với bệnh nhân có tải lượng vi rút <5000 copies/ml.

4.4.8. Liên quan giữa căn nguyên với tỉ lệ tử vong

Liên quan giữa căn nguyên gây viêm phổi/HIV, nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.33) cho thấy tỉ lệ khỏi ở nhóm một tác nhân 85,2% và tử vong 14,8%. Trong khi ở nhóm đồng nhiễm trên 2 tác nhân tỉ lệ tử vong cao hơn (21,6%). Trong nhóm 1 tác nhân gây viêm phổi/HIV (bảng 3.34) chúng tôi thấy, ở nhóm PJP tỉ lệ tử vong cao 3/8 (37,5%), trong khi nhóm vi rút, vi khuẩn tỉ lệ tử vong là 8,8% và 8,3%, tuy nhiên tử vong trong nhóm đồng nhiễm vi rút hoặc vi khuẩn là 26,5% và 21,1%. Nhóm lao và nấm nghiên cứu

của chúng tôi đều đáp ứng tốt với điều trị, các bệnh nhân tử vong đều là những bệnh nhân đồng nhiễm. Theo Vũ Thiên Ân và cộng sự tại bệnh viện Nhi Đồng 2, số trường hợp lao trên trẻ em nhiễm HIV còn cao và tỷ lệ tử vong 16,7% [120]. Theo Kitchin, O. P., và CS đồng nhiễm vi khuẩn và CD4 không phải là chỉ số tiên lượng tử vong. Nhiễm trùng CMV có mối liên quan với sự gia tăng nguy cơ tử vong, tuy nhiên điều này có thể là chỉ điểm của một căn nguyên chưa được nhận dạng [117]. Tỷ lệ tử vong PJP trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác là do tình trạng bệnh nhân vào viện trong tình trạng suy hô hấp nặng, trong khi kháng sinh điều trị PJP là cotrimoxazol ở Việt Nam chỉ có dạng uống. Theo Graham, S. M., và CS ở Malawian phần lớn tử vong ở trẻ 2 đến 6 tháng và PJP liên quan đến 57% tử vong [81]. Theo Pitcher, R. D., và CS nghiên cứu 113 ca PJP, 59% có nhiễm trùng hô hấp đồng nhiễm; 43% tử vong tại bệnh viện [111]. Theo Morrow, B. M., tử vong ca bệnh của trẻ PJP cao hơn của trẻ không nhiễm PJP (39,5% vs. 21,4%; OR 1,85; 95% CI, 1,15-2,97; $p = 0,01$) [121]. Điều này cho thấy PJP là rào cản chính trong việc giảm tỷ lệ tử vong - ca bệnh ở bệnh nhân viêm phổi nặng tại các cộng đồng có dịch HIV/AIDS.

Liên quan đến tỷ lệ tử vong của từng loại vi rút, vi khuẩn theo Punpanich, W. và CS, CMV có mối liên quan chặt chẽ với HIV ở các bệnh nhân tử vong do viêm phổi (OR = 14,4; 95% CI, 6,7-30,8) [122]. Kết quả ở bảng 3.35, tỷ lệ tử vong trong nhóm xét nghiệm dương tính với vi khuẩn gram âm là 10/42 (23,8%), trong khi ở nhóm gram dương là 0/11 (0%). Như vậy điều trị căn nguyên viêm phổi do vi khuẩn gram âm gặp nhiều khó khăn hơn so với điều trị vi khuẩn gram dương.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 173 trẻ viêm phổi/HIV/AIDS nhập viện khoa Truyền nhiễm bệnh viện Nhi Trung ương từ 01/12/2009 đến 01/12/2013 chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Tác nhân gây bệnh

- 64,7% xác định được nguyên nhân gây bệnh, trong đó căn nguyên hay gặp nhất là do vi rút 30,4%, tiếp theo là đồng nhiễm vi rút - vi khuẩn 24,1%, đồng nhiễm các căn nguyên khác chiếm 21,4%, vi khuẩn 10,7%, PJP 7,1%, nấm 3,6% và lao 2,7%.

- Xác định được 6 loại vi rút, trong đó CMV chiếm tỷ lệ cao nhất 47,5%, EBV 24,8%, Rhinovirus 10,6%, Adenovirus 9,9%, Cúm 4,3% và ít nhất là RSV - 2,8%.

- Tỷ lệ vi khuẩn xác định được là 30,3%. Trong số đó vi khuẩn gram âm chiếm 79,2% và vi khuẩn gram dương chiếm 20,8%.

- Tìm thấy 14 loại vi khuẩn theo thứ tự thường gặp là *K.Pneumoniae* 22,6%, *S. Pneumoniae* 17%, *E.Coli* 11,3%, *P.Aeruginosa* 9,4%, *H.Influenza* 7,6%, *Bukholderia Cepacia* 7,6%, *Mycoplasma* 5,7%, các loại vi khuẩn khác gặp từ 1,9-3,8%.

2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và miễn dịch

- Lâm sàng và miễn dịch của VPVR và VPVK không rõ sự khác biệt. Xquang viêm phổi do vi rút thường là tổn thương mô kẽ (52,9%) do vi khuẩn là tổn thương tập trung (66,7%).

- Lao và nấm biểu hiện lâm sàng rất nghèo nàn.

- PJP thường gặp ở giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng với các triệu chứng của suy hô hấp cấp tính như ho, khó thở và tím tái.

- 74,6% số bệnh nhân viêm phổi/ HIV có suy giảm miễn dịch nặng và 65,3% có tải lượng HIV > 5000 copies/ml.

3. Các yếu tố liên quan đến tử vong do viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS

- Tỷ lệ tử vong 13,3%, trong đó tỷ lệ tử vong cao ở nhóm SDD (15,3%), ở nhóm SHH $SpO_2 < 80\%$ cao gấp 4,46 lần so với nhóm có $SpO_2 > 80\%$ ($p < 0,05$).

- Tỷ lệ tử vong ở nhóm PJP cao nhất (62,5%), tiếp đến là nhóm đồng nhiễm vi khuẩn và vi rút (18,5%), nhóm vi rút (8,8%) và vi khuẩn (8,3%).

- Trong các căn nguyên vi khuẩn tỷ lệ tử vong gặp chủ yếu ở nhóm gram âm (23,8%).

- 95,7% số bệnh nhân tử vong ở giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng theo tuổi và 91,2% số bệnh nhân tử vong có tải lượng HIV > 5000 copies/ml.

KIẾN NGHỊ

- Nên tiến hành các kỹ thuật xác định tác nhân gây bệnh trên bệnh nhân viêm phổi/ HIV.
- Dựa vào các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng có thể phần nào giúp người thầy thuốc định hướng căn nguyên gây viêm phổi ở trẻ nhiễm HIV, đặc biệt là tại các tuyến cơ sở không có điều kiện xác định tác nhân gây viêm phổi/ HIV hoặc khi chưa xác định được tác nhân gây viêm phổi.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Văn Lâm, Phạm Nhật An, Nguyễn Thanh Liêm, Ngô Thu Tuyền (2012). Căn nguyên gây viêm phổi trên trẻ nhiễm HIV điều trị nội trú tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2010 - 2011. *Nghiên cứu y học*, phụ chương 80 số 3A, 131-136.
2. Nguyễn Văn Lâm, Phạm Nhật An (2013). Nghiên cứu viêm phổi do *Pneumocystis Jiroveci* trên bệnh nhi HIV/AIDS tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Y học Việt Nam*, tháng 10 - số 2, 108-112.
3. Nguyễn Văn Lâm, Phạm Nhật An (2015). Nghiên cứu căn nguyên, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi do vi rút ở trẻ em nhiễm HIV tại bệnh viện Nhi Trung ương. *Truyền nhiễm Việt Nam*, số 2 (10), 68-72.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kaul D. (2011). Opportunistic infections in HIV infected children. *Indian J Pediatr*, 78(4), 471-472.
2. Zar HJ (2004). Pneumonia in HIV-infected and -uninfected children in developing countries: epidemiology, clinical features, and management. *Curr Opin Pulm Med*, 10(3), 176-182.
3. WHO (2007). *Guidelines for Treatment of Pneumonia infected children under one revision*, 29.
4. Nesheim S. R., Kapogiannis B. G., Soe M. M., et al. (2007). Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004. *Pediatrics*, 120(1), 100-109.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons - 2002 recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 14, 1-46.
6. Gray, D. and H. J. Zar (2009). Management of community-acquired pneumonia in HIV-infected children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 7(4), 437-451.
7. Gray, D. M. and H. J. Zar (2010). Community-acquired pneumonia in HIV-infected children: a global perspective. *Curr Opin Pulm Med* 16(3), 208-216.
8. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Tannenbaum E, et al (2001). Aetiology and outcome of pneumonia in HIV-infected children admitted to hospital in South Africa. *Acta Paediatrica*, 90(2), 119-125.

9. Jaspan, H. B., L. C. Huang, et al. (2008). Bacterial disease and antimicrobial susceptibility patterns in HIV-infected, hospitalized children: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 3(9), e3260.
10. Chokepphaibulkit K, et al. (1999), Pneumocystis carinii severe pneumonia among HIV infected children in Thailand: the effect of a primary prophylaxis strategy. *Pediatr Infect Dis J*, 18, 147-152.
11. Trương Hữu Khanh (2003). Quản lý điều trị chăm sóc trẻ nhiễm HIV ở bệnh viện nhi đồng 1”, *Tài liệu hội thảo hướng dẫn điều trị nhiễm trùng cơ hội ở bệnh nhân HIV/AIDS*.
12. Trần Thị Việt, Võ Công Đồng, Nguyễn Thanh Giảng (2005), Nhiễm HIV/AIDS tại Bệnh viện Nhi Đồng II chẩn đoán và điều trị, *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, tập 38(5), 276-279.
13. Phạm Thị Vân Hạnh (2004). *Nghiên cứu một số yếu tố dịch tễ biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm ở trẻ em nhiễm HIV/AIDS tại Bệnh viện Nhi Trung ương và Bệnh viện trẻ em Hải Phòng*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
14. Đỗ Thiện Hải, Phạm Nhật An, Trần Văn Toàn (2012). Nhiễm trùng cơ hội trên trẻ nhiễm HIV/AIDS điều trị tại Bệnh viện nhi trung ương. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 80(3A), 199-203.
15. HIV/AIDS - Online Q&A (2013). from <http://www.who.int/features/qa/71/en/index.html>.
16. UNAIDS (2012). World AIDS Day Report, from http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/jc2434_worldaidsday_results_en.pdf.
17. World Health Organization (2007). *AIDS image of the epidemic*.
18. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for a public health approach (2010), 15.

19. Cục Phòng chống HIV/AIDS (2014). *Báo cáo tổng kết công tác phòng, chống HIV/AIDS năm 2014*.
20. Nguyễn Thanh Long (2013). *HIV/AIDS tại Việt Nam ước tính và dự báo giai đoạn 2011-2013*. Bộ Y tế. Cục phòng chống, chống HIV/AIDS. Nhà xuất bản y học Hà Nội.
21. Bộ Y tế (2013). *Quyết định về việc phê duyệt tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn quốc gia chăm sóc, điều trị và hỗ trợ phụ nữ có thai nhiễm HIV, trẻ phơi nhiễm và bị nhiễm HIV" Số: 872/QĐ-BYT*.
22. Bộ y tế. Cục phòng chống HIV/AIDS (2014) <http://www.vaac.gov.vn/Desktop.aspx/Noi-dung/Thong-bao/Cap-nhat-tinh-hinh-dieu-tri-HIVAIDS-tren-toan-quoc-den-thang-062014>.
23. Bộ y tế. Cục phòng chống HIV/AIDS (2008). *Chương trình phòng chống HIV/AIDS tại Việt Nam*. Nhà xuất bản y học Hà Nội.
24. Phạm Song (2006), *HIV/AIDS, tổng hợp, cập nhật và hiện đại*. Nhà xuất bản Y học.
25. Phạm Thị Thu Anh và Trần Thị Chính (1995), *Những biến đổi miễn dịch ở cơ thể nhiễm HIV, bệnh nhân AIDS và các phương pháp phát hiện*", *Nhiễm HIV/AIDS - Y học cơ sở, lâm sàng và phòng chống*, Nhà xuất bản Y học.
26. Bộ Y tế (2013). *Quyết định về việc ban hành Hướng dẫn quốc gia về xét nghiệm huyết thanh học HIV*. Quyết định số 1098/QĐ-BYT.
27. Bộ Y tế (2009). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS, Số 3003/QĐ-BYT*, Nhà xuất bản y học Hà Nội.
28. Bộ Y tế (2012). *Xét nghiệm đếm tế bào T-CD4 trong điều trị HIV/AIDS*.
29. WHO (2008). *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach*, *World Health Organization*.

30. Trương Thị Xuân Liên (2009). *Nguyên lý và phương pháp xét nghiệm HIV*. Hướng dẫn quốc gia về xét nghiệm HIV, Bộ Y tế, 14-37.
31. Bộ Y tế (2011). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS, Số 4139/QĐ-BYT*, Hà Nội.
32. Bộ Y tế. Cục phòng chống HIV/AIDS (2011). *Điều trị và chăm sóc cơ bản cho trẻ em nhiễm HIV/AIDS*. Hà Nội.
33. Steenhoff, A. P., J. S. Josephs, et al. (2011). Incidence of and risk factors for community acquired pneumonia in US HIV-infected children, 2000-2005. *AIDS*, 25(5), 717-720.
34. Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z., et al (2008). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*, 86(5). 408-416.
35. Ngô Thị Tuyết Lan (2009). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị bệnh viêm phế quản phổi do vi khuẩn gram âm ở trẻ em từ 2 tháng đến 5 tuổi*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
36. McNally L. M., Jeena P. M., Gajee K., et al. (2007). Effect of age, polymicrobial disease, and maternal HIV status on treatment response and cause of severe pneumonia in South African children: a prospective descriptive study. *Lancet*, 369(9571), 1440-1451.
37. Steenhoff A.P, Josephs J.S, Rutstein R.M et al (2011). Incidence of and risk factors for community acquired pneumonia in US HIV-infected children, 2000-2005. *AIDS*, 13, 25(5), 717-720.
38. Alarcon J. O., Freimanis-Hance L., Krauss M., et al. (2011). Opportunistic and other infections in HIV-infected children in Latin America compared to a similar cohort in the United States. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 28(3), 282-288.

39. Dankner W. M., Lindsey J. C. and Levin M. J. (2001). Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 20(1), 40-48.
40. Lê Mạnh Hùng, Nguyễn Trần Chính, Nguyễn Hữu Chí, và cộng sự (2007). Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* trên bệnh nhân HIV/AIDS tại bệnh viện bệnh nhiệt đới. *Tạp chí nghiên cứu y học, Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 11(2).
41. Bộ Y tế (2009). *Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh lao*. Quyết định số 979/QĐ-BYT.
42. CDC (2007). Trends in tuberculosis incidence-United States, 2006". *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 56(11), 245-250.
43. World Health Organization (2013). WHO Global tuberculosis report 2012 from http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
44. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A., et al. (2007). An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 175(4), 367-416.
45. Park C.K, Kwon Y.S (2014). Respiratory Review of 2014: Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 77(4), 161-166.
46. Berman, D. M., D. Mafut, et al. (2007). Risk factors for the development of bronchiectasis in HIV-infected children. *Pediatr Pulmonol*, 42(10), 871-875.
47. Sarah S.Long (2008). *Principles and Practice of Pediatric infectious Diseases*. 245-257.
48. *Bài giảng Nhi khoa* (2009), Trường Đại học y Hà nội – Bộ môn Nhi, Nhà xuất bản y học Hà Nội, 1, 367-430.

49. Mark W. Kline (2008). *Principles and Practice of Pediatric infectious Diseases*, 661-667.
50. *Bài giảng chẩn đoán hình ảnh* (2007). Trường Đại học y Hà Nội - Bộ môn chẩn đoán hình ảnh, Nhà xuất bản y học Hà nội, 186-223.
51. Lê Huy Chính (2005). *Cẩm nang vi sinh vật Y học*. Nhà xuất bản Y học.
52. Phạm Hùng Vân (2006). *Kỹ thuật xét nghiệm vi sinh lâm sàng*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội.
53. Randall T. Hayden (2009). *Diagnostic microbiology of the immunocompromised host*. Washington, D.C.: ASM Press. 8, 478.
54. Connie R. Mahon, et al. (2007). *Textbook of diagnostic microbiology*. 3rd ed. St. Louis, Mo. Saunders Elsevier, 19, 1211.
55. Paul G. Engelkirk and Janet L. Duben-Engelkirk (2008). *Laboratory diagnosis of infectious diseases: essentials of diagnostic microbiology*. Baltimore: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 16, 754.
56. Phạm Hùng Vân (2009). *PCR và Realtime PCR- Các vấn đề cơ bản và áp dụng thường gặp*. Nhà xuất bản Y học, TP Hồ Chí Minh.
57. Washington C. Winn and Elmer W. Koneman (2006). *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 31, 1535, 30.
58. E. O. Caul and Great Britain. (1992). *Immunofluorescence: antigen detection techniques in diagnostic microbiology*. Public Health Laboratory Service, London, 198.
59. E. Leibovitz, et al. (1995). Polymerase chain reaction is more sensitive than standard cytologic stains in detecting *Pneumocystis carinii* in bronchoalveolar lavages from human immunodeficiency virus type 1-infected infants and children with pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 14(8), 714-716.

60. L. Huang, et al. (2006). An Official ATS Workshop Summary: Recent advances and future directions in pneumocystis pneumonia (PJP). *Proc Am Thorac Soc*, 3(8), 655-664.
61. WHO (2013). Pneumonia. Guidelines for the management of common childhood illnesses: 76-90.
62. Bộ Y tế (2014). Quyết định Ban hành hướng dẫn xử trí Viêm phổi cộng đồng ở trẻ em.
63. M.S Saag (1997). Clinical spectrum of human immunodeficiency virus, in James Curran, Max Essex, and Vincent T. Devita, Editors, *AIDS: Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention* Lippincott Williams & Wilkins, 203-213.
64. Gona P., Van Dyke R. B., Williams P. L., et al. (2006). Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA*, 296(3), 292-300.
65. Ramos A. N., Jr., Matida L. H., Hearst N., et al. (2011). Opportunistic illnesses in Brazilian children with AIDS: results from two national cohort studies, 1983-2007. *AIDS Res Ther*, 8, 23.
66. Shah S. R., Tullu M. S. and Kamat J. R. (2005). Clinical profile of pediatric HIV infection from India. *Arch Med Res*, 36(1), 24-31.
67. Chaimay B, Woradet S, Chantutanon S, et al (2013). Mortality among HIV/AIDS patients coinfectd with Mycobacterium tuberculosis in southern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013 Jul 4; 44(4), 641-648.
68. Desakorn V, Karmacharya BM, Thanachartwet V, et al (2011). Effectiveness of fixed-dose combination stavudine, lamivudin and nevirapin (GPO-VIR) for treatment of naïve HIV patients in Thailand: a 3-year follow-up. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011 Nov; 42(6), 1414-1422.

69. Louie J. K., Chi N. H., Thao le T. T., et al. (2004). Opportunistic infections in hospitalized HIV-infected adults in Ho Chi Minh City, Vietnam: a cross-sectional study. *Int J STD AIDS*, 15(11), 758-761.
70. Trần Kim Quang (2002), *Khảo sát các bệnh nhiễm trùng cơ hội trên bệnh nhân HIV/AIDS tại Bệnh viện đa khoa Tiền Giang từ năm 1997 - 2002*, from <http://www.ykhoa.net/congtacvien/bvtiengiang/nhiemtrung.htm>.
71. Nguyễn Văn Lâm, Phạm Nhật An (2013). Nghiên cứu viêm phổi do *Pneumocytis Jiroveci* trên Bệnh nhi HIV/AIDS tại bệnh viện Nhi Trung ương, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2, 108 – 112.
72. Falade, A. G. and A. I. Ayede (2011). Epidemiology, aetiology and management of childhood acute community-acquired pneumonia in developing countries--a review. *Afr J Med Med Sci* 40(4): 293-308.
73. O'Callaghan-Gordo, C., Q. Bassat, et al. (2011). Etiology and epidemiology of viral pneumonia among hospitalized children in rural Mozambique: a malaria endemic area with high prevalence of human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J*, 30(1), 39-44.
74. Zampoli, M., B. Morrow, et al. (2011). Prevalence and outcome of cytomegalovirus-associated pneumonia in relation to human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 30(5), 413-417.
75. Webb C., M. Ngama, et al (2012). Treatment failure among Kenyan children with severe pneumonia – a corhot study. *Pediatr Infect Dis J* 31(9), 152-157.
76. Chokepphaibulkit K, Kariminia A, Oberdorfer P et al (2014). Characterizing HIV manifestations and treatment outcomes of perinatally infected adolescents in Asia. *Pediatr Infect Dis J*, 33(3), 291-294.
77. WHO (2010). Diagnosis of HIV infection in infants and children.
78. Nguyễn Công Khanh, Lê Nam Trà (2010). *Thực hành cấp cứu nhi khoa*. Nhà xuất bản y học Hà Nội, 522-529.

79. Trần Quy (2002). *Suy hô hấp cấp tính ở trẻ em*. Tài liệu tập huấn chuyên ngành Nhi khoa, Hà Nội, 251 – 269.
80. Nguyễn Tiến Dũng (1995). *Một số đặc điểm lâm sàng và sử dụng kháng sinh trong điều trị viêm phổi ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi*. Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
81. Graham, S. M., L. Mankambo, et al. (2011). Impact of human immunodeficiency virus infection on the etiology and outcome of severe pneumonia in Malawian children. *Pediatr Infect Dis J*, 30(1), 33-38.
82. Spira R., Lepage P., Msellati P., et al (1999). Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five year prospective study in Rwanda. *J. Pediatr*, 104(5), 56.
83. Nguyễn Thanh Long, Bùi Đức Dương, Lê Thị Hường và CS (2013). Đánh giá đáp ứng lâm sàng và miễn dịch ở bệnh nhân HIV/AIDS trẻ em điều trị bằng thuốc ARV tại Việt Nam. *Tạp chí y học thực hành*, 889 - 890, 255 – 261.
84. Ngô Thị Tuyết Lan (2009). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị bệnh viêm phế quản phổi do vi khuẩn gram âm ở trẻ em từ 2 tháng đến 5 tuổi*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
85. Nguyễn Văn Thường (2008). *Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị suy hô hấp cấp do viêm phổi ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương*. Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
86. Bùi Văn Chân (2005). *Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng trong viêm phổi trẻ em dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương*. Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
87. Đỗ Thị Thanh Xuân (2000). *Đặc điểm lâm sàng và điều trị bệnh viêm phổi do vi khuẩn kháng kháng sinh ở trẻ em*. Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

88. Đào Minh Tuấn (2002). *Viêm phế quản tái nhiễm ở trẻ em: nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số nguyên nhân qua nội soi phế quản*. Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
89. Nguyễn Tiến Lâm (2011). Nhận xét về căn nguyên gây nhiễm trùng đường hô hấp trên 50 bệnh nhân AIDS được nội soi phế quản tại bệnh viện nhiệt đới trung ương năm 2011, *Bộ Y tế, Y học thực hành*, 781-2011
90. Marco Zampoli, et al (2011). Prevalence and Outcome of Cytomegalovirus-associated Pneumonia in Relation to Human Immunodeficiency Virus Infection, *Pediatr Infect Dis J*, 30, 413–417
91. Kibiki GS, Beckers P, Mulder B et al (2007). Aetiology and presentation of HIV/AIDS-associated pulmonary infections in patients preventing for bronchoscopy at a referral hospital in northern Tanzania. *East Afr Med J*, 84(9), 420-428.
92. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Tannenbaum E, et al (2001). Aetiology and outcome of pneumonia in HIV-infected children admitted to hospital in South Africa. *Acta Paediatrica*, 90(2), 119 - 125.
93. Rongkavilit C., Rodriguez Z. M., Gomez-Marin O., et al. (2000). Gram-negative bacillary bacteremia in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 19(2), 122-128.
94. Mao C., Harper M., McIntosh K., et al. (1996). Invasive pneumococcal infections in human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis*, 173(4), 870-876.
95. Dankner W. M., Lindsey J. C. and Levin M. J. (2001). Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 20(1), 40-48.

96. Nachman S., Gona P., Dankner W., et al. (2005). The rate of serious bacterial infections among HIV-infected children with immune reconstitution who have discontinued opportunistic infection prophylaxis. *Pediatrics*, 115(4), e488-494.
97. Madhi S. A., Petersen K., Khoosal M., et al. (2002). Reduced effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children with a high prevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J*, 21(4), 315-321.
98. Marais B. J., Gie R. P., Schaaf H. S., et al. (2006). The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis*, 10(7), 732-738.
99. Zar HJ (2004). Pneumonia in HIV-infected and -uninfected children in developing countries: epidemiology, clinical features, and management. *Curr Opin Pulm Med*, 10(3), 176-182.
100. C. M. Perez-Velez and B. J. Marais (2012). Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 367(4), 348-361.
101. Morris A., Lundgren J. D., Masur H., et al. (2004). Current epidemiology of Pneumocystis pneumonia. *Emerg Infect Dis*, 10(10), 1713-1720.
102. Phạm Nhật An, Nguyễn Phương Thảo, Đặng Thị Thu Hằng (2013). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của nhiễm nấm *Penicillium Marneffei* trên bệnh nhân HIV/AIDS từ 2007-2012 tại khoa Truyền nhiễm Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí y học Việt nam tập* 411(2), 102-107.
103. Đào Minh Tuấn, Lê Thị Hoa và cộng sự (2012). Nghiên cứu căn nguyên và mức độ kháng kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi trẻ em từ 1 tháng đến 5 tuổi. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 397, 216-221.

104. Nguyễn Thị Ngọc Trâm, Đào Minh Tuấn và cộng sự (2010). Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ và lâm sàng ở bệnh nhi viêm phế quản phổi do adenovirus tại bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Nhi khoa*, Tập 3, số 3&4, 117 - 121.
105. McIntosh, K. (2002), Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med*. 346, 429-437.
106. Nguyễn Văn Kính, Nguyễn Tiến Lâm, Nguyễn Tuấn Anh (2013). Căn nguyên, lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi do vi khuẩn ở bệnh nhân HIV/AIDS điều trị tại bệnh viện bệnh nhiệt đới Trung ương. *Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam*, 2, 48 - 51.
107. Kumar, A., S. Upadhyay, et al. (2007). Clinical Presentation, treatment outcome and survival among the HIV infected children with culture confirmed tuberculosis. *Curr HIV Res*, 5(5), 499-504.
108. Fatti, G. L., Zar, H. J., and Swingier, G. H. (2006), Clinical indicators of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PJP) in South African children infected with the human immunodeficiency virus. *Int J Infect Dis*, 10, 282–285.
109. Nadagir, S. D., A. Kaleem Bahadur, et al. (2011). Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* among HIV infected children. *Indian J Pediatr*, 78(4), 430-434.
110. Pitcher, R. D. and H. J. Zar (2008). Radiographic features of paediatric pneumocystis pneumonia - a historical perspective. *Clin Radiol*, 63(6), 666-672.
111. Pitcher, R. D., R. Daya, et al. (2011). Chest radiographic presenting features and radiographic progression of pneumocystis pneumonia in South African children. *Pediatr Pulmonol*, 46(10), 1015-1022.

112. CDC (2009), Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from the CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, *MMWR*, 58(4).
113. Liu, Y. C., X. H. Li, et al. (2007). Study on the association of clinical characteristic, CD4+ and level of HIV viral load among 690 initial HIV-infection. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 28(10), 1026-1029.
114. WHO (2014). Adolescent Health. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en/>. Accessed on October 24,.
115. Beaudrap, P. D., C. Boulle, et al. (2013). Morbidity after antiretroviral therapy initiation in HIV-1-infected children in West Africa: temporal trends and relation to CD4 count. *Pediatr Infect Dis J*, 32(4), 354-360.
116. Nguyễn Công Khanh (2004). Lâm sàng, chẩn đoán nhiễm HIV/AIDS ở trẻ em”, *Tài liệu tập huấn tăng cường điều trị, chăm sóc và tư vấn trẻ nhiễm HIV/AIDS*, Bộ Y tế, Bệnh viện Nhi Trung Ương.
117. Kitchin, O. P., R. Masekela, et al. (2012). Outcome of human immunodeficiency virus-exposed and -infected children admitted to a pediatric intensive care unit for respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med*, 13(5), 516-519.
118. Preidis, G. A., E. D. McCollum, et al. (2011). Pneumonia and malnutrition are highly predictive of mortality among African children hospitalized with human immunodeficiency virus infection or exposure in the era of antiretroviral therapy. *J Pediatr*, 159(3), 484-489.
119. Brady, M. T., J. M. Oleske, et al. (2010). Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 53(1), 86-94.

120. Vũ Thiên Ân (2013). Mô tả các trường hợp đồng nhiễm HIV/Lao tại phòng khám OPC bệnh viện Nhi đồng 2 trong giai đoạn 2010 – 2013. *Tạp chí y học thực hành*, 889 - 890, 335 – 338.
121. Morrow, B. M., N. Y. Hsaio, et al. (2010). Pneumocystis pneumonia in South African children with and without human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 29(6), 535-539.
122. Punpanich, W., M. Groome, et al. (2011). Systematic review on the etiology and antibiotic treatment of pneumonia in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 30(10), e192-202.

PHỤ LỤC 1

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG CƠ HỘI THƯỜNG GẶP Ở TRẺ NHIỄM HIV

NTCH	Biểu hiện lâm sàng	Chẩn đoán	Điều trị*
Các bệnh do nấm			
Candida	Bệnh thường xuất hiện ở giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng, diễn biến nặng, dai dẳng và hay tái phát. - Nhiễm nấm candida miệng, họng, thực quản: Nhiều đốm hoặc đám giả mạc trắng, dễ bong, khur trú ở lưỡi, lợi, niêm mạc miệng họng. Nếu tổn thương lan xuống họng và thực quản, trẻ thường có triệu chứng nuốt khó và/hoặc đau khi nuốt.	- Dựa vào lâm sàng. - Soi thực quản: Chỉ định khi các triệu chứng không thuyề giảm sau điều trị thuốc kháng nấm. - Soi tươi tìm nấm khi bệnh nhân không đáp ứng với điều trị - Nuôi cấy phân loại nếu biểu hiện trên lâm sàng không điển hình.	Bệnh nhiễm nấm candida miệng: - Thuốc uống: Fluconazole 3-6 mg/kg x 1lần/ngày x 7-14 ngày; - Tại chỗ: Daktarin oral gel (miconazole) hoặc Nystatin X 5 lần ngày x 7-14 ngày. Bệnh nhiễm nấm candida thực quản: - Fluconazole 3-6 mg/kg x 1lần/ngày x 14 - 21 ngày hay - Ketoconazole 5mg/kg uống chia 1-2 lần trong ngày trong 2-3 tuần Bệnh nấm candida xâm nhập: Amphotericin B 0,5-1,5 mg/kg/ngày trong 2-3 tuần
Cryptococcus	Nhiễm nấm cryptococcus ít gặp ở trẻ nhỏ, thường xuất hiện ở trẻ > 6 tuổi - Viêm màng não: mệt mỏi, sốt, đau đầu dai dẳng, kèm theo buồn nôn, nôn, rối loạn tâm thần, động kinh, hôn mê; dấu hiệu màng não thường kín đáo; có thể có rối loạn thị giác, giảm thính lực, v.v.. - Ban trên da: nốt - sẩn, sẩn hoại tử ở trung tâm, sẩn có loét, mụn mủ.	- Dịch não tủy trong, áp lực tăng; đường và protein ít biến đổi; tế bào tăng nhẹ, chủ yếu bạch cầu lympho. Nhuộm dịch não tủy (DNT) bằng mực tàu, soi tìm nấm. - Nuôi cấy nấm từ dịch não tủy, máu, tổ chức. - Sinh thiết bệnh phẩm da, soi, cấy tìm nấm. - Phát hiện kháng nguyên trong huyết	- Điều trị tấn công: Chỉ định bắt buộc cho viêm màng não nặng (bệnh nhân có rối loạn ý thức, biểu hiện phù não, soi DNT có nấm, v.v.) Phác đồ ưu tiên: Amphotericin B 0,7-1,5 mg/kg/ngàyx 2 tuần - Điều trị củng cố: Fluconazole 5 – 6 mg/kg/ngày x 8 tuần - Điều trị duy trì: Điều trị suốt đời bằng fluconazole 3mg/kg/ngày hoặc Itraconazole 3 mg/ngày. - Dừng điều trị nếu bệnh nhân

	- Viêm phổi: viêm phổi kẽ lan toả. - Các cơ quan khác như xương, thận, gan, hạch cũng có thể bị nhiễm nấm.	thanh và dịch não tủy.	- được điều trị ARV và CD4>200 tế bào/mm³ kéo dài trên 6 tháng - Những trường hợp viêm màng não nhẹ có thể bắt đầu ngay bằng fluconazole uống
<i>Penicillium marneffei</i>	- Bệnh thường xuất hiện khi bệnh nhân có suy giảm miễn dịch nặng. Biểu hiện: - Sốt, sung hạch, gan lách to, sụt cân, thiếu máu. - Ban trên da: sẩn hoại tử, lõm ở trung tâm; phân bố chủ yếu ở đầu, mặt, phần trên thân mình và chi trên hoặc rải rác khắp cơ thể.	- Dựa vào lâm sàng nếu bệnh nhân có sốt và tổn thương da đặc hiệu - Soi tươi bệnh phẩm da, tủy xương, hạch tìm nấm. - Cấy máu và nuôi cấy các bệnh phẩm trên trong môi trường Sabouraud ở 25-37°C. - Sinh thiết da.	- Phác đồ phối hợp: Amphotericin B tĩnh mạch, 0,7-1,5mg/kg ngày trong 2 tuần; 8 tuần tiếp dùng itraconazole 5- 6 mg/kg X2 lần/ngày. - Điều trị duy trì: Itraconazole 3 mg/ngày, duy trì suốt đời. Dừng điều trị nếu bệnh nhân được điều trị ARV và CD4>200 TB/mm³ kéo dài trên 6 tháng.
<i>Viêm phổi do Pneumocystis (PCP)</i>	- Xuất hiện ở trẻ nhỏ dưới 1 tuổi, diễn biến nặng và nguy cơ tử vong cao. - Bệnh khởi phát cấp tính hoặc bán cấp: sốt, ho, thở nhanh, tím tái; thăm khám có ran hai đáy phổi. Có thể triệu chứng không điển hình như ho, không sốt, khó thở, bỏ ăn, sụt cân. - Xét nghiệm: thường thiếu oxy máu vừa đến nặng (PaO₂ thấp), bạch cầu cao, LDH cao > 2 lần bình thường. - X-quang: thâm nhiễm kẽ lan toả hai bên, có thể tổn thương thùy phổi, tổn thương kê hoặc bình thường.	- Dựa vào lâm sàng - Chẩn đoán xác định: soi tìm P.jiroveci trong đờm (kích thích tiết đờm để tăng độ nhạy), dịch rửa phế quản, phế quản-phế nang. Các phương pháp nhuộm: Giemsa, nhuộm bạc, miễn dịch huỳnh quang.	- Phác đồ ưu tiên: TMP - SMX 20mg/kg/ngày (tính theo TMP) chia 6-8 giờ 1 lần trong 21 ngày - Phác đồ thay thế: Clindamycin 20 - 40mg/kg/ngày chia 4 lần tĩnh mạch + Primaquin 15-30mg/ngày uống. - Điều trị hỗ trợ steroid nếu có suy hô hấp, PaO₂< 70 mm Hg. Liều prednisone 2mg/kg/ngày chia 2 lần x 5 ngày, sau đó 1 mg/kg/ngày x 5 ngày, sau đó 0,5 mg/kg/ngày từ ngày 11 đến ngày 21, dừng điều trị theo tình trạng của bệnh nhi.

Các bệnh do ký sinh đơn bào			
Viêm não do Toxoplasma	Nhiễm Toxoplasma ở trẻ có thể xảy ra trước khi sinh (bẩm sinh) hoặc sau khi sinh. Các triệu chứng sớm của nhiễm toxoplasma: sốt, đau họng, đau cơ, sưng hạch lympho, phát ban, gan lách to; Các triệu chứng muộn: viêm não, sốt, lú lẫn, co giật, và tổn thương võng mạc.	- Xét nghiệm huyết thanh tìm IgM, IgA, IgE trong 6 tháng đầu và IgG cho trẻ hơn 12 tháng. Nhiễm Toxoplasma dạng viêm não có thể huyết thanh chẩn đoán âm tính. - Phân lập tác nhân hoặc xét nghiệm PCR trong máu, dịch não tủy, nước ối hay mô bệnh. - Chẩn đoán hình ảnh CT, MRI scan sọ não có thể thấy tổn thương đặc hiệu của Toxoplasma	Điều trị ban đầu - Nhiễm Toxoplasma bẩm sinh: Co-trimoxazole: liều dựa trên TMP 10-15 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc uống, hoặc Pyrimethamine 2 mg/kg/ngày uống 1 lần/ngày x 2 ngày, sau đó 1 mg/kg/ngày trong 2-6 tháng, sau đó 1 mg/kg/ngày uống 3 lần/tuần + Sulfadiazine 50 mg/kg/ngày uống chia 2 lần/ngày + Acid folinic 10-25 mg/ ngày. Thời gian điều trị do thầy thuốc có kinh nghiệm về bệnh Toxoplasma xác định. - Nhiễm Toxoplasma sau khi sinh: Phác đồ ưu tiên: Co-trimoxazole: liều dựa trên TMP 10-15 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc uống, hoặc Pyrimethamine uống, liều tấn công 2mg/kg cân nặng/ngày x 3 ngày, sau đó giảm xuống 1mg/kg/ngày + acid folinic uống 10-25 mg/ngày + sulfadiazin uống, 120mg/kg/ngày chia 4 lần/ngày x 3-6 tuần. Phác đồ thay thế: Pyrimethamine + clindamycin Điều trị duy trì:: - Pyrimethamine 1 mg/kg/ngày + acid folinic 5 mg/kg 3 ngày/tuần + sulfadiazin 85-120 mg/kg/ngày chia 2 đến 4 lần, hoặc - Pyrimethamine + acid folinic + clindamycin.

<i>Cryptosporidium</i>	Tiêu chảy tóe nước cấp hoặc bán cấp thường liên quan đến đau quặn bụng, buồn nôn và nôn.	Nhuộm phân phương pháp kháng cồn-toan có biến đổi thấy các kén trứng nhỏ đường kính 4–6 µm.	Điều trị ART là cách có hiệu quả duy nhất để kiểm soát nhiễm <i>Cryptosporidium</i> dai dẳng. Điều trị hỗ trợ, gồm bù nước điện giải, bổ sung dinh dưỡng. Nitazoxanide được chấp nhận điều trị (trẻ từ 1–3 tuổi: 100 mg, ngày 2 lần, tuổi từ >11: 200 mg, ngày 2 lần).
Các bệnh do vi khuẩn			
<i>Các bệnh do Mycobacteria không điển hình (MAC)</i>	Sốt, đổ mồ hôi trộm, mệt mỏi, sụt cân, tiêu chảy và đau bụng kéo dài Xét nghiệm: Bạch cầu giảm, phosphatase kiềm tăng, LDH tăng.	Phân lập vi trùng từ máu, tủy xương, hay từ dịch của cơ thể. Xác nhận đặc hiệu phải dùng xét nghiệm ADN, kỹ thuật cao về sắc ký lỏng hay test sinh hoá.	Điều trị kết hợp thuốc: Clarithromycin: 7,5 – 15mg/kg X2 lần trong ngày (tối đa 500mg/liều) + Ethambutol 15 – 25mg/kg X1 lần ngày (tối đa 1000mg) + Rifampicin 10-20mg/kg, uống 1lần/ngày.
<i>hiếm vi trùng nặng và tái diễn</i>	Viêm phổi là bệnh thường thấy và phổ biến 100 ca/1000 HIV(+)/năm, cao hơn người không nhiễm HIV 7-8 lần, là nguyên nhân gây tử vong ở trẻ nhiễm HIV/AIDS. Vi khuẩn thường gặp và hàng đầu nhất là <i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> và <i>S. aureus</i> , còn <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycoplasma pneumonia</i> , <i>Cladmidya pneumonia</i>	Lâm sàng đặc trưng. Cận lâm sàng: bạch cầu máu và tỷ lệ bạch cầu trung tính tăng; chụp X-quang phổi, soi và cấy đờm, cấy máu, chọc dò màng phổi, soi và cấy vi khuẩn, nếu có điều kiện;	- Kháng sinh thường được chọn là: + Ceftriaxone 80 – 100mg/kg chia 1 - 2 lần trong ngày + Cefotaxime 150 – 200mg/kg chia 3 -4 lần trong ngày - Khi nghi ngờ nhiễm trùng Gram âm đường ruột dùng + Ceftazidime 150 – 200mg/kg chia 3 -4 lần trong ngày + Ciprofloxacin 20 – 30 mg/kg chia 2 lần trong ngày - Khi nghi ngờ nhiễm tụ cầu kháng methicilline: + Vancomycin: 40 – 60 mg/kg chia

	thường hiếm khi gặp. Ngoài ra có thể gặp nhiễm trùng huyết, viêm màng phổi, viêm xương, viêm hạch máu, viêm mô tế bào, viêm màng não... - Lâm sàng: Sốt kèm biểu hiện của cơ quan bị tổn thương như: ho, khó thở, đau màng não, hạch sưng đỏ ... - Xét nghiệm: thường bạch cầu máu không cao, các xét nghiệm chẩn đoán cơ quan tổn thương: X quang phổi, DNT Nên cấy máu, cấy DNT, cấy màng phổi xác định tác nhân.		3 -4 lần trong ngày + Clindamycin: 10 – 20 mg /kg chia 3 -4 lần trong ngày - Cần điều trị kết hợp CTX nếu không loại trừ viêm phổi do PCP - Nếu không đáp ứng sau 7 – 10 ngày làm xét nghiệm loại trừ lao và nấm.
Viêm phổi kẽ thâm nhiễm lympho bào (LIP)	Thường gặp ở trẻ nhiễm HIV đã lớn, ít gây tử vong, nhưng diễn biến kéo dài và có thể gây suy hô hấp mạn tính. Khởi phát từ từ; và có biểu hiện sau: - Ho khan, khó thở, ngón tay dài trắng, viêm tuyến mang tai, sưng hạch lympho - Thiếu oxy máu, nhất là khi trẻ mắc các bệnh nhiễm trùng hô hấp kèm theo - Xét nghiệm: X-quang phổi có thâm nhiễm nốt-lưới lan toả, giãn phế quản.	Dựa vào lâm sàng XQ phổi: có tổn thương thâm nhiễm phổi giống lao hoặc PCP.	Bệnh cải thiện tạm thời khi điều trị bằng prednisolon liều 1-2mg/kg/ngày (nếu PaO₂ < 85-90 mm Hg); giảm liều sau khi có đáp ứng lâm sàng. - Các triệu chứng thường tái xuất hiện sau khi ngừng prednisolon và ổn định khi được điều trị thuốc ARV. - Không sử dụng prednisolon khi có bệnh khác kèm theo có chống chỉ định.

Các bệnh do vi-rút			
<i>Herpes zoster (Zona)</i>	Zona có thể xuất hiện khi CD4 còn tương đối cao Mụn nước dính chùm, thường lõm ở giữa, phân bố ở một vùng da, ở một bên của cơ thể, thường ở vùng liên sườn, ngực, đầu, mặt, theo đường đi của dây thần kinh. Trẻ có cảm giác đau rát ở vùng da tổn thương, đôi khi kéo dài dù tổn thương đã liền, còn gọi là đau thần kinh sau zona. Có thể có sốt. Thường lâu khỏi, hay tái phát, có thể bị ở nhiều vùng da và cả hai bên.	Lâm sàng thường điển hình và không cần xét nghiệm hỗ trợ.	Acyclovir 20mg/kg uống X 4 lần /ngày x 7-10 ngày Điều trị tại chỗ các thuốc chống bội nhiễm như xanh methylen, milian.
<i>Herpes simplex</i>	Biểu hiện da - niêm mạc: mụn nước mọc thành chùm, khi vỡ để lại vết trọt hoặc loét; thường ở cơ quan sinh dục, hậu môn, quanh hậu môn, có khi ở trực tràng và ruột già, miệng và quanh miệng, đôi khi lan đến thực quản gây khó nuốt, nuốt đau, có thể lan sang khí – phế quản. Bệnh hay tái phát và nặng hơn so với người không nhiễm HIV. Viêm não do Herpes: Biểu hiện không điển hình, tổn thương ổ ở thùy trán - thái dương.	- Dựa trên biểu hiện lâm sàng - Chẩn đoán tế bào Tzanck từ thương tổn mụn nước có tế bào khổng lồ; nuôi cấy virus hoặc xét nghiệm kháng thể miễn dịch huỳnh quang, PCR, nếu làm được.	- Uống Acyclovir 20 mg/kg X3 lần/ngày x 5 -10 ngày trường hợp nhẹ; - Truyền tĩnh mạch Acyclovir 5 -10mg/kg mỗi 8 giờ x 10 ngày đối với những trường hợp nặng bao gồm cả viêm não; hoặc - Famciclovir 125 mg uống 2 lần/ngày x 5 -10 ngày; - Điều trị tại chỗ chống bội nhiễm bằng dung dịch xanh methylene hoặc tím gentian.

Cytomegalovirus (CMV)	Bệnh do CMV thường xuất hiện khi TCD4 < 50/mm³. Các biểu hiện chính của bệnh do CMV ở trẻ: viêm võng mạc, viêm thực quản, viêm gan, viêm phổi, viêm não, viêm đại tràng; sốt, chậm lớn, chậm phát triển, giảm thính lực; thiếu máu, hạ tiểu cầu, tăng LDH.	Soi đáy mắt khi nghi viêm võng mạc. Sinh thiết não, dịch não tủy, tổn thương da, máu làm xét nghiệm nuôi cấy tế bào hoặc chẩn đoán PCR. Trẻ có tỷ lệ CD4 thấp cần khám mắt cẩn thận để cân nhắc giữa điều trị CMV và ARV, và đề phòng hội chứng phục hồi miễn dịch	- Phác đồ ưu tiên cho bệnh toàn thân và viêm võng mạc: Gancyclovir 10 - 15 mg/kg/ngày, tiêm tĩnh mạch chia 2 lần trong 14 - 21 ngày, sau đó duy trì 5 - 10 mg/kg/ngày x 5-7 ngày/tuần. - Phác đồ thay thế: Foscarnet 180 mg/kg/ngày chia 3 lần x 14-21 ngày, sau đó duy trì 90-120 mg/kg/ngày. - Viêm võng mạc ở trẻ > 3 tuổi: Gancyclovir tiêm nội nhãn kết hợp với gancyclovir uống 90 mg/kg/ngày chia 3 lần. - Duy trì suốt đời bằng gancyclovir 5 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch 1 lần, sau bệnh toàn thân do CMV. Điều trị duy trì cho viêm võng mạc là gancyclovir nội nhãn 6-9 tháng một lần + gancyclovir uống 90 mg/kg/ngày chia 3 lần. - Ngừng điều trị nếu đã điều trị bằng ARV và tỷ lệ CD4 > 15% kéo dài trên 6 tháng.
lao ở trẻ nhiễm HIV	- Lâm sàng: + Ho kéo dài, sốt > 38⁰C trên 2 tuần, sút cân (hoặc không tăng cân), ra mồ hôi trộm... + Hạch cổ không đau có dò hoặc không dò + Viêm màng não không đáp ứng với điều trị kháng sinh, diễn biến bán cấp tính hoặc tăng áp lực sọ não. + Tràn dịch màng phổi, màng bụng, màng tim ung khớp hông, gù cột sống	+ Tuberculin test (Mantoux): phản ứng dương tính > = 5 mm + Chẩn đoán hình ảnh: Xquang phổi, CT, MRI, siêu âm... + Chọc hút sinh thiết các tổn thương: hạch, apxe lạnh... + Xét nghiệm dịch não tủy, dịch màng phổi, màng bụng... + Tìm vi khuẩn lao (bằng các phương pháp khác nhau: AFB, PCR, nuôi cấy...) trong các bệnh phẩm có thể lấy được: đờm, dịch dạ dày, dịch phế quản, dịch các màng, hạch, apxe lạnh...	- Công thức: 2RHZE/4RH (Chương trình chống lao quốc gia) - Các thể lao nặng (lao kê, lao màng não, lao xương khớp,...) bổ sung Streptomycin trong 2 tháng tấn công, kéo dài thời gian điều trị duy - Chú ý tương tác giữa Rifampicin và Nevirapine (thay thế Efavirenz), theo dõi chức năng gan trong quá trình điều trị.

PHỤ LỤC 2:

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Họ và tên:.....

Tuổi:..... Giới:

Ngày vào viện:

Địa chỉ:.....

Lý do vào viện:

MSVV:..... MSLT:

Triệu chứng cơ năng:

Sốt cao

Có ☐

Không ☐

Thời gian.....ngày trước khi vào viện

Nhiệt độ khi vào viện:.....

Nhiệt độ cao nhất:.....

Nhiệt độ dao động:.....

Tính chất cơn sốt: Sốt nóng ☐

Sốt rét ☐

Sốt liên tục ☐

Sốt thành cơn ☐ Số cơn/.... ngày

Thời gian sốt trong ngày:

Sáng ☐

Trưa ☐

Chiều tối ☐

Cả ngày ☐

Dùng hạ sốt có giảm sốt Có ☐

Không ☐

Hạ nhiệt độ:

Có ☐

Không ☐

Ngày xuất hiện:

Nhiệt độ khi hạ:.....

Ho:

Có ☐

Không ☐

Ngày xuất hiện:

Ho khan ☐

Ho xuất tiết đờm dãi ☐

Ho thành cơn ☐

Số cơn.../...ngày

Ho từng tiếng ☐

Buồn nôn-Nôn Có ☐ Không ☐

Ngày xuất hiện:

Tính chất nôn: Đờm ☐

Máu ☐

Thức ăn ☐

Khan ☐

Đi ngoài Có ☐ Không ☐

Ngày xuất hiện:

Tính chất phân: Toàn nước ☐

Nhầy và máu ☐

Toàn máu ☐

Nhầy ☐

Viêm long đường hô hấp trên Có ☐ Không ☐

Ngày xuất hiện.....

Đau ngực Có ☐ Không ☐

Ngày xuất hiện.....

Vị trí đau.....

Triệu chứng thực thể (Khám khi vào viện)

Toàn trạng

Tỉnh táo ☐

Mệt mỏi ☐

Kích thích ☐

Li bì ☐

Hôn mê ☐

Điểm Glasgow.....

Điểm AVPU.....

Tình trạng nhiễm trùng Có ☐
Không ☐

Tím tái Có ☐
Không ☐
Vị trí: Quang môi ☐
Đầu chi ☐
Lưỡi ☐
Toàn thân ☐

SpO₂:

Khó thở: Có ☐
Không ☐

Nhịp thở...l/ph

Cánh mũi phập phồng Có ☐ Không ☐

Đầu gât gù theo nhịp thở Có ☐ Không ☐

Rút lõm lồng ngực Có ☐ Không ☐

Vị trí:.....

Rối loạn nhịp thở Có ☐ Không ☐

Kiểu rối loạn:.....

Con ngừng thở: Có ☐ Không ☐

Thời gian ngừng thở:s

Ban trên da Có ☐ Không ☐

Ngày xuất hiện:.....

Vị trí:.....

Thứ tự:.....

Tính chất:.....

Xuất huyết trên da Có ☐ Không ☐

Vị trí:.....

Tính chất:.....

Khám phổi

Nhìn lồng ngực Bình thường ☐ Căng ☐

Nghe phổi Ran Có ☐ Không ☐

Loại ran.....

Vị trí.....

Gõ Bình thường ☐ Trong ☐

Đục

Rung thanh Bình thường ☐ Tăng ☐ Giảm ☐

Khám tim

Nhịp tim:.....

Tiếng thổi Có ☐ Không ☐

Vị trí.....

Tính chất:.....

Ngựa phi Có ☐ Không ☐

Vị trí mỏm tim:

Tiếng tim bất thường khác:.....

Mạch quay Rõ ☐ Không ☐ Tần số ☐

Huyết áp

Tiêu hóa

Bụng chướng Có ☐ Không ☐

Gõ đục vùng thấp Có ☐ Không ☐

Gõ vang Có ☐ Không ☐

Gan to Có ☐ Không ☐

Vị trí:.....

Lách to

Vị trí:.....

Hạch ngoại vi Có ☐ Không ☐

Vị trí.....

Kích thước:.....

Triệu chứng cận lâm sàng

Xét nghiệm máu

Bạch cầu

BC $\geq$ 10.000 ☐

BC $\geq$ 10.000 ☐

BCTT<70% ☐

BCTT $\geq$ 70% ☐

BC Lym<20% ☐

BCLym $\geq$ 20%

CD4:.....

CD8:.....

Huyết sắc tố:

Hb>11g% ☐

Hb: 9-11g% ☐

Hb: 6-8 g% ☐

Hb:3-5g% ☐

Hb:<3g% ☐

Tiểu cầu:

Tc<150g/l ☐

Tc:150-300 ☐

Tc>300 ☐

Máu lắng: Sau 1 giờ > 10mm ☐ và $\leq$ 10mm ☐

Sau 2 giờ > 20mm ☐ và $\leq$ 20 mm ☐

Protein phản ứng C (CRP):.....

Xquang phổi

Nốt mờ rải rác Có ☐ Không ☐

Vị trí:.....

Tính chất:.....

Hình ảnh tổn thương phổi kẽ Có ☐ Không ☐

Tràn dịch màng phổi Có ☐ Không ☐

Vị trí:.....

Mức độ:.....

Tràn dịch màng tim Có ☐ Không ☐

Vị trí:.....

Mức độ:.....

Hình ảnh apex phổi Có ☐ Không ☐

Vì trí:.....

Mức độ:.....

Hình ảnh đông đặc thùy phổi Có ☐ Không ☐

Vi trí:.....

Tính chất:.....

Các hình ảnh khác:

.....

.....

Khí máu:

Bình thường ☐

Có rồi loạn ☐

Loại rối loạn:.....

PO₂:.....

Xét nghiệm tìm nguyên nhân

Xét nghiệm	Lần 1	Lần 2	Lần 3
------------	-------	-------	-------

Xét nghiệm đờm

Xét nghiệm dịch tỵ hầu

Xét nghiệm dịch dạ dày

Xét nghiệm dịch nội khí quản

Cây máu

Đánh giá kết quả điều trị:

Có đáp ứng với điều trị ☐

Hết sốt sau ngày điều trị

Không phải thở oxy sau ngày điều trị

Nhịp thở bình thường sau ngày điều trị

Nghe phổi hết ran sau ngày điều trị

Thời gian nằm viện:.....ngày

Không đáp ứng với điều $\square$

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN VĂN LÂM

**NGHIÊN CỨU TÁC NHÂN, ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI
Ở TRẺ EM NHIỄM HIV**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2015

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN VĂN LÂM

**NGHIÊN CỨU TÁC NHÂN, ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI
Ở TRẺ EM NHIỄM HIV**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Phạm Nhật An
2. GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm

HÀ NỘI - 2015

Lêi c¶m ³n

Trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thiện luận văn này, tôi đã nhận được sự dạy bảo tận tình của các Thầy cô, sự giúp đỡ của các bạn đồng nghiệp, sự động viên to lớn của gia đình và những người thân.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng uỷ - Ban giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học, Bộ môn Nhi - Trường Đại học Y Hà Nội, Ban giám đốc, phòng Kế hoạch tổng hợp và phòng Lưu trữ hồ sơ Bệnh viện Nhi Trung ương đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận văn này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đối với PGS.TS. Phạm Nhật An, nguyên Trưởng Bộ môn Nhi trường Đại học Y Hà Nội và GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm, nguyên Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương, những người thầy tận tâm đã trực tiếp hướng dẫn, dìu dắt tôi từng bước trưởng thành trên con đường học tập, nghiên cứu khoa học.

Với tất cả lòng kính trọng, tôi xin gửi lời cảm ơn tới các Thầy Cô trong hội đồng đã tận tình chỉ bảo, và cho tôi những ý kiến quý báu để hoàn thành luận văn này.

Tôi xin chân thành cảm ơn tập thể các Bác sỹ, y tá, hộ lý khoa Truyền nhiễm Bệnh viện Nhi Trung ương đã nhiệt tình giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu. Tôi cũng xin cảm ơn và chia sẻ với các bệnh nhân cùng gia đình người bệnh đã giúp đỡ tôi hoàn thành luận văn này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới toàn thể các thầy cô giáo, các anh chị, bạn bè đồng nghiệp đã nhiệt tình giúp đỡ động viên tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Hạ Núi, ngày 06 tháng 6 năm 2015

Nguyễn Văn Lâm

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Văn Lâm, nghiên cứu sinh khóa 28 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Phạm Nhật An và GS.TS. Nguyễn Thanh Liêm.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2014

Người viết cam đoan

NGUYỄN VĂN LÂM

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AIDS	: Acquired immunodeficiency syndrome - Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải
ARV	: Antiretroviral - Thuốc kháng vi rút sao chép ngược
BC	: Bạch cầu
BCLP	: Bạch cầu lympho
BN	: Bệnh nhân
CLS	: Cận lâm sàng
CMV	: Cytomegalo virus
CTX	: Co-trimoxazol
CRP	: C-Reactive Protein-protein phản ứng C
CS	: Cộng sự
CTM	: Công thức máu
ĐNTT	: Đa nhân trung tính
EBV	: Epstein barr virus
ELISA	: Enzym-linked immunosorbent assay - Xét nghiệm hấp phụ miễn dịch gắn men
HAART	: Highly active antiretroviral therapy - Liệu pháp kháng retrovirus hiệu quả cao
Hib	: Heamophilus influenzae type b
HIV	: Human immunodeficiency virus - Virus gây suy giảm miễn dịch ở người
HPV	: Human Papilloma Virus – Vi rút gây u nhú ở người
HSV	: Herpes Simplex Virus – Vi rút Herpes
IRIS	: Immuno - Reconstitution Syndrome - Hội chứng viêm phục hồi miễn dịch
KN-KT	: Kháng nguyên – Kháng thể

KQĐT	: Kết quả điều trị
KS	: Kháng sinh
LIP	: Lymphoid interstitial pneumonia – Viêm phổi kẽ thâm nhiễm lympho bào
LS	: Lâm sàng
MAC	: <i>Mycobacterium avium</i> complex - Phức hợp <i>Mycobacterium avium</i>
mARN	: ARN thông tin
MD	: Miễn dịch
MDR-TB	: Multidrug-resistant tuberculosis - Lao đa kháng
MP	: Màng phổi
MRSA	: Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> – Tụ cầu đề kháng methicillin
NC	: Nghiên cứu
NKHHCT	: Nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính
NKQ	: Nội khí quản
NN	: Nguyên nhân
NNRTI	: Non - nucleosid reverse transcriptase inhibitor - Thuốc ức chế men sao chép ngược non – nucleoside
NTCH	: Nhiễm trùng cơ hội
PCR	: Polymerase chain reaction - Phản ứng chuỗi men polymerase
PDH	: Progressive disseminated histoplasmosis – Nhiễm nấm <i>Histoplasma</i> lan tỏa tiến triển
PI	: Protease inhibitor - Thuốc ức chế men protease
PJP	: <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia - Viêm phổi do pneumocystis
PML	: Progressive multifocal leukoencephalopathy - Bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển

RSV	: Respiratory Syncytial Virus
SDD	: Suy dinh dưỡng
SGMD	: Suy giảm miễn dịch
SHH	: Suy hô hấp
TB	: Trung bình
TCD4	: Tế bào lympho T mang Protein bề mặt CD4
TCD8	: Tế bào lympho T mang Protein bề mặt CD8
TE	: Trẻ em
TLHIV	: Tải lượng HIV
TMP-SMX	: Trimethoprim – sulfamethoxazol
TM	: Tĩnh mạch
UNAIDS	: United Nations Programme on HIV/AIDS – Chương trình liên hợp quốc về phòng chống HIV/AIDS
VK	: Vi khuẩn
VP	: Viêm phổi
VPQP	: Viêm phế quản phổi
VPVK	: Viêm phổi do vi khuẩn
VPVR	: Viêm phổi do vi rút
VR	: Vi rút
WHO	: World Health Organization - Tổ chức Y tế Thế giới (TCYTTG)
XDR TB	: Extensively drug-resistant TB - Lao kháng thuốc phổ rộng
XQ	: X-quang

Mục Lục

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Tình hình nhiễm HIV/AIDS trên thế giới và Việt Nam	3
1.1.1. Một số nét chính về hình ảnh đại dịch HIV/AIDS trên thế giới	3
1.1.2. Tình hình nhiễm HIV/AIDS ở Việt Nam	4
1.2. Cấu trúc, sự xâm nhập và nhân lên của HIV	5
1.2.1. Cấu trúc của HIV	5
1.2.2. Sự xâm nhập vào tế bào và nhân lên của HIV trong cơ thể người ..	6
1.3. Những thay đổi miễn dịch của cơ thể khi nhiễm HIV/AIDS	8
HIV chủ yếu tác động lên các đáp ứng miễn dịch tế bào.....	8
1.3.1. Quá trình vi rút tấn công hệ miễn dịch	8
1.3.2. Quá trình phản ứng của hệ miễn dịch cơ thể khi nhiễm HIV	9
1.3.3. Những thay đổi miễn dịch khi AIDS xuất hiện	10
1.4. Các xét nghiệm chẩn đoán HIV	11
1.4.1. Các phương pháp xét nghiệm phát hiện HIV.....	11
1.4.2. Xét nghiệm đánh giá tình trạng miễn dịch	14
1.4.3. Định lượng RNA – HIV trong huyết tương	16
1.5. Chẩn đoán, phân loại giai đoạn lâm sàng và miễn dịch ở trẻ nhiễm HIV/AIDS	17
1.5.1. Chẩn đoán nhiễm HIV ở trẻ em	17
1.5.2. Phân loại giai đoạn nhiễm HIV	18
1.6. Căn nguyên viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS	21
1.7. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS .	24
1.7.1. Biểu hiện các triệu chứng lâm sàng	24
1.7.2. Triệu chứng cận lâm sàng	25
1.7.3. Xét nghiệm vi khuẩn, vi rút, lao, nấm và PJP	26

1.8. Chẩn đoán và điều trị viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS	32
1.8.1. Chẩn đoán xác định viêm phổi.....	32
1.8.2. Chẩn đoán phân biệt	33
1.8.3. Chẩn đoán nguyên nhân.....	33
1.8.4. Điều trị viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS	33
1.9. Một số yếu tố liên quan đến tử vong viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS.....	38
1.9.1. Tuổi	38
1.9.2. Tình trạng suy dinh dưỡng	38
1.9.3. Tình trạng suy hô hấp	38
1.9.4. Tình trạng sử dụng kháng sinh	39
1.9.5. Tình trạng suy giảm miễn dịch, tải lượng HIV và NTCH.....	39
1.10. Các nghiên cứu gần đây về viêm phổi và NTCH ở trẻ HIV/AIDS....	40
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	42
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	42
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	42
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	43
2.2. Địa điểm nghiên cứu	43
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	43
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu	43
2.3.2. Phương pháp chọn mẫu.....	43
2.4. Nội dung nghiên cứu	44
2.4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	44
2.4.2. Các biến số lâm sàng.....	45
2.4.3. Các biến số cận lâm sàng	48
2.4.4. Đánh giá kết quả điều trị	53
2.4.5. Xử lý số liệu	56

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	58
3.1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	58
3.1.1. Tuổi và giới	58
3.1.2. Theo địa dư.....	59
3.1.3. Tỷ lệ được điều trị bằng thuốc kháng vi rút HIV (ARV) và điều trị dự phòng nhiễm trùng cơ hội bằng Cotrimoxazol (CMX) trước nhập viện.....	60
3.1.4. Triệu chứng lâm sàng khi vào viện	61
3.1.5. Một số biểu hiện cận lâm sàng khi vào viện.....	62
3.2. Tác nhân viêm phổi.....	66
3.3. Đặc điểm lâm sàng và miễn dịch theo tác nhân viêm phổi.....	74
3.3.1. Đặc điểm lâm sàng theo số tác nhân viêm phổi.....	74
3.3.2. Đặc điểm suy giảm miễn dịch.....	78
3.3.3. Đặc điểm tải lượng HIV	81
3.4. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.....	82
Chương 4: BÀN LUẬN	89
4.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	89
4.1.1. Tuổi bệnh nhi.....	89
4.1.2. Giới.....	89
4.1.3. Địa dư.....	90
4.1.4. Điều trị bằng thuốc kháng vi rút HIV (ARV) và điều trị dự phòng nhiễm trùng cơ hội bằng Cotrimoxazol (CMX) trước khi đến viện.	91
4.1.5. Thời gian mắc bệnh và các biểu hiện lâm sàng khi vào viện	91
4.2. Căn nguyên	92
4.3. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và miễn dịch theo căn nguyên viêm phổi/HIV	97
4.3.1. Lâm sàng theo căn nguyên.....	97

4.3.2. Hình ảnh XQ phổi theo căn nguyên	100
4.3.3. Đặc điểm SGMD và tải lượng vi rút HIV theo căn nguyên	102
4.4. Các yếu tố liên quan đến tử vong do viêm phổi ở trẻ HIV/AIDS.....	106
4.4.1. Kết quả điều trị	106
4.4.2. Ngày điều trị trung bình.....	106
4.4.3. Tình hình sử dụng kháng sinh của đối tượng nghiên cứu	106
4.4.4. Liên quan giữa tình trạng SDD với tỉ lệ tử vong	107
4.4.5. Liên quan giữa tình trạng suy hô hấp và SpO ₂ khi vào viện với kết quả điều trị	107
4.4.6. Liên quan giữa suy giảm miễn dịch với tỉ lệ tử vong.....	108
4.4.7. Liên quan giữa tải lượng HIV với tỉ lệ tử vong	108
4.4.8. Liên quan giữa căn nguyên với tỉ lệ tử vong	108
KẾT LUẬN.....	110
KIẾN NGHỊ.....	112
MỘT SỐ CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Giai đoạn suy giảm miễn dịch nặng liên quan đến HIV	15
Bảng 1.2.	Số lượng tế bào lympho T tuyệt đối và $CD4 < 200/mm^3$	16
Bảng 1.3.	Giai đoạn lâm sàng ở trẻ HIV/AIDS	19
Bảng 1.4.	Phân loại giai đoạn miễn dịch ở trẻ nhiễm HIV/AIDS	21
Bảng 1.5.	Chẩn đoán suy giảm miễn dịch nặng theo tổng số tế bào lympho ..	21
Bảng 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo địa dư	59
Bảng 3.2.	Phân bố bệnh nhân được điều trị ARV và điều trị dự phòng bằng CMX trước khi vào viện	60
Bảng 3.3.	Tần suất xuất hiện các triệu chứng cơ năng và thực thể.....	61
Bảng 3.4.	Các biểu hiện lâm sàng khác khi vào viện.....	62
Bảng 3.5.	Bạch cầu ĐNTT theo nhóm tuổi	62
Bảng 3.6.	Bạch cầu lympho theo nhóm tuổi.....	63
Bảng 3.7.	Mức độ suy giảm miễn dịch tế bào CD4 theo tuổi	64
Bảng 3.8.	Tải lượng HIV trung bình theo nhóm tuổi.....	65
Bảng 3.9.	Phân loại tác nhân tìm được ở bệnh nhân viêm phổi/HIV/AIDS	66
Bảng 3.10.	Số tác nhân viêm phổi ở bệnh nhân HIV/AIDS được điều trị ARV và chưa được điều trị ARV	67
Bảng 3.11.	Phân loại tác nhân viêm phổi do vi rút và đồng nhiễm vi rút ở bệnh nhân HIV/AIDS được điều trị ARV và chưa điều trị ARV ...	69
Bảng 3.12.	Phân loại tác nhân viêm phổi do vi khuẩn và đồng nhiễm vi khuẩn ở bệnh nhân HIV/AIDS đã được điều trị ARV và chưa điều trị ARV	71
Bảng 3.13.	Số tác nhân theo tuổi.....	73
Bảng 3.14.	Phân loại tác nhân theo tuổi	73
Bảng 3.15.	Triệu chứng hô hấp của viêm phổi theo từng loại tác nhân	74
Bảng 3.16.	Triệu chứng ngoài phổi của viêm phổi theo từng loại tác nhân .	75
Bảng 3.17.	Hình ảnh XQ phổi theo số tác nhân gây bệnh	76
Bảng 3.18.	Hình ảnh XQ phổi theo từng loại tác nhân gây bệnh.....	77

Bảng 3.19. Tình trạng suy giảm miễn dịch theo số tác nhân.....	78
Bảng 3.20. Suy giảm miễn dịch theo từng loại tác nhân.....	79
Bảng 3.21. Phân loại số tác nhân gây bệnh và tải lượng HIV.....	81
Bảng 3.22. Liên quan giữa từng loại tác nhân gây bệnh và tải lượng HIV...	81
Bảng 3.23. Liên quan giữa điều trị ARV và chưa điều trị ARV trước khi vào viện với kết quả điều trị	82
Bảng 3.24. Nhóm tuổi và kết quả điều trị.....	82
Bảng 3.25. Ngày điều trị trung bình theo căn nguyên viêm phổi.....	83
Bảng 3.26. Các kháng sinh và thay đổi liệu pháp kháng sinh.....	84
Bảng 3.27. Tác nhân gây bệnh và liệu pháp kháng sinh	84
Bảng 3.28. Thời gian diễn biến bệnh trước khi vào viện và KQĐT.....	85
Bảng 3.29. Liên quan giữa tình trạng SDD với kết quả điều trị.....	85
Bảng 3.30. Liên quan giữa tình trạng suy hô hấp khi vào viện với kết quả điều trị	86
Bảng 3.31. Liên quan giữa suy giảm miễn dịch với tỉ lệ tử vong.....	86
Bảng 3.32. Liên quan giữa tải lượng HIV với tỉ lệ tử vong	87
Bảng 3.33. Liên quan giữa số tác nhân với tỉ lệ tử vong.....	87
Bảng 3.34. Liên quan giữa từng loại tác nhân với tỉ lệ tử vong	88
Bảng 3.35. Liên quan giữa từng loại vi khuẩn và kết quả điều trị.....	88

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi.....	58
Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo giới tính	59
Biểu đồ 3.3. Phân loại tác nhân đồng nhiễm viêm phổi ở bệnh nhân HIV/AIDS	68
Biểu đồ 3.4. Phân loại vi rút theo mẫu xét nghiệm dương tính	70
Biểu đồ 3.5. Phân loại vi khuẩn theo mẫu xét nghiệm (+)	72
Biểu đồ 3.6. Phân loại virút với tình trạng suy giảm miễn dịch	79
Biểu đồ 3.7. Phân loại vi khuẩn theo tình trạng SGMD	80

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1: Cấu trúc của HIV	5
Hình 1.2: Chu kỳ nhân lên của HIV	8
Hình 1.3: Thể tư dưỡng của PJP trong bệnh phẩm dịch rửa phế quản ở bệnh nhân AIDS, nhuộm Giemsa	31
Hình 1.4: Phân tích thạch agarose (2%) từ sản phẩm PCR khuếch đại chuỗi DNA từ bệnh phẩm dịch rửa phế quản của bệnh nhân	32
Hình 1.5: Liên quan giữa tình trạng suy giảm miễn dịch và các nhiễm trùng cơ hội ở trẻ HIV/AIDS	39