

Viện Vệ sinh Dịch tễ TW

Phạm Thu Hiền

Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng viêm phổi không điển hình do vi khuẩn ở trẻ em

Chuyên ngành: Dịch tễ học. Mã số: 62 72 01 17

Họ và tên nghiên cứu sinh: Phạm Thu Hiền

Họ và tên người hướng dẫn khoa học: 1.PGS.TS Đào Minh Tuấn

2. PGS.TS Phan Lê Thanh Hương

2014

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi là nguyên nhân mắc và tử vong hàng đầu ở trẻ em dưới 5 tuổi. Theo báo cáo của Quỹ Nhi đồng Liên hiệp quốc (UNICEF) và Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), khoảng 2 triệu trẻ em tử vong vì viêm phổi mỗi năm trên toàn thế giới [19]. Tử vong do viêm phổi chiếm 19% trong tổng số trẻ tử vong dưới 5 tuổi ở các nước phát triển [186].

Căn nguyên của viêm phổi trẻ em thường do vi rút, vi khuẩn và các sinh vật khác [189]. Trong đó, tác nhân gây viêm phổi không điển hình chiếm một vai trò quan trọng [38], [54], [209]. Tuy nhiên, ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam còn chưa được nghiên cứu nhiều [15],[16]. Theo Forest và cs, tỷ lệ mắc viêm phổi không điển hình trong số viêm phổi mắc phải cộng đồng ở châu Mỹ khoảng 22% và tỷ lệ được điều trị là 91%. Châu Âu tỷ lệ mắc là 28%, tỷ lệ được điều trị là 74%. Ở châu Mỹ La tinh, tỷ lệ mắc là 21% và tỷ lệ được điều trị là 57%. Tại châu Á/ Phi, tỷ lệ mắc là 20%, tỷ lệ được điều trị là 10% [74].

Viêm phổi điển hình do *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moracella catarrhalis*... nhạy cảm với một số dòng kháng sinh cefalosporin, β lactam... trong khi viêm phổi không điển hình do *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) và *Legionella pneumophila*(*L. pneumophila*) chủ yếu nhạy cảm với dòng kháng sinh nhóm macrolide, quinolone và tetracycline [65], [93] [203].

Chẩn đoán nguyên nhân vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình khó khăn do phải nuôi cấy trong môi trường đặc biệt, phương pháp huyết thanh học thì cho kết quả muộn (sau 10-14 ngày), tỷ lệ dương tính thấp [56], [167]. Sự phát triển vượt bậc của kỹ thuật khuếch đại gen (PCR) đã giúp chẩn đoán chính xác, nhanh chóng nguyên nhân vi khuẩn gây bệnh [40], [45], [64]. Tại Việt Nam, kỹ thuật chẩn đoán PCR chỉ làm được ở một số bệnh viện tuyến trung ương và các trung tâm y tế lớn. Viêm phổi không điển hình đa số phải điều

trị theo kinh nghiệm. Điều này làm gia tăng chủng vi khuẩn kháng kháng sinh, kéo dài thời gian điều trị [7], [106].

Viêm phổi không điển hình do *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* có thể lâm sàng nhẹ hoặc tự giới hạn [106], [161]. Viêm phổi do *L. pneumophila* hay gây viêm phổi nặng, tỷ lệ tử vong cao [141]. Viêm phổi không điển hình nặng được mô tả trong các trường hợp: suy đa tạng [57], [116], có biểu hiện ngoài phổi như: tổn thương hệ thần kinh [38], huyết học [100], tổn thương tim, tổn thương da, rối loạn điện giải; Mắc bệnh mạn tính, suy giảm miễn dịch [67]; Đồng nhiễm với vi khuẩn khác hoặc vi rút [90], [120].

Ở Việt Nam, viêm phổi không điển hình ở trẻ em có xu hướng tăng lên, nhất là do *M. pneumoniae* [9], [15], [16]. Viêm phổi do *C. pneumoniae* và *L. pneumophila* chưa được quan tâm nghiên cứu.

Tìm hiểu đặc điểm dịch tễ học, biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của viêm phổi không điển hình ở trẻ em nhập viện vì viêm phổi, áp dụng kỹ thuật chẩn đoán nguyên nhân vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình bằng phương pháp sinh học phân tử PCR đa môi (Multiplex-PCR) có kiểm chứng bằng kỹ thuật miễn dịch gắn men (ELISA) là nghiên cứu có tính cấp thiết và vấn đề nghiên cứu có tính phổ biến.

Chúng tôi tiến hành đề tài: “**Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng viêm phổi không điển hình do vi khuẩn ở trẻ em**” nhằm hai mục tiêu nghiên cứu sau đây:

1. *Mô tả một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của viêm phổi không điển hình do Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae và Legionella pneumophila ở trẻ em điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 07/ 2010 đến 3/2012.*

2. *Xác định một số yếu tố liên quan đến tình trạng nặng của bệnh viêm phổi không điển hình do vi khuẩn ở trẻ em.*

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Một số khái niệm

❖ Viêm phổi không điển hình

Viêm phổi do *M. pneumoniae* đã được công nhận từ nhiều năm trước khi nhận dạng bản chất của tác nhân gây bệnh. Sự thất bại trong việc sử dụng sulfonamides hoặc penicillin để điều trị viêm phổi đã phân biệt được tác nhân gây viêm phổi do *M. pneumoniae* hay viêm phổi điển hình do phế cầu (*pneumococci*). Việc không đáp ứng với trị liệu kháng khuẩn đã được nghĩ là “không điển hình” (atypical). Thuật ngữ này được sử dụng rộng rãi để nói tới bệnh viêm đường hô hấp do *M. pneumoniae* đối với con người [212]. Sau đó, các tác nhân khác gây bệnh cảnh lâm sàng tương tự đã được đưa vào nhóm viêm phổi không điển hình như *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*... [11].

❖ Đồng nhiễm

Thông thường một bệnh nhiễm trùng chỉ do một mầm bệnh gây ra. Khi đồng thời cùng một lúc có hai hay nhiều mầm bệnh cùng phối hợp tác động gây bệnh. Khi đó gọi là nhiễm trùng hỗn hợp hay đồng nhiễm [8].

❖ Bội nhiễm

Trong khi bệnh đang tiến triển, chưa khỏi lại có mầm bệnh khác nhờ điều kiện thuận lợi đó mà xâm nhập cùng gây bệnh thì gọi là nhiễm trùng thứ phát hay bội nhiễm [8].

❖ Viêm phổi không điển hình đơn thuần

Bệnh nhân mắc viêm phổi chỉ do một tác nhân vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình gây nên.

❖ Viêm phổi không điển hình đồng nhiễm trong nhóm

Bệnh nhân mắc viêm phổi do từ hai tác nhân vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình gây nên.

❖ Viêm phổi không điển hình đồng nhiễm ngoài nhóm

Tình trạng trẻ mắc viêm phổi do hai hay nhiều tác nhân vi sinh gây nên, trong đó một tác nhân là do ít nhất một trong ba vi khuẩn gây viêm phổi không điển hình gây nên.

1.2. Lịch sử nghiên cứu viêm phổi không điển hình do *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* và *Legionella pneumophila*.

1.2.1. Viêm phổi do *Mycoplasma pneumoniae*

Vi khuẩn *Mycoplasma* đầu tiên được phân lập từ môi trường nuôi cấy bệnh phẩm viêm phổi ở bò có tên *Mycoplasma mycoides* do Nocard và Roux công bố năm 1898 [160]. Năm 1930, Klieneberger mô tả *Mycoplasma* là vi khuẩn dạng L, không có thành tế bào, sống cộng sinh với các vi khuẩn có thành tế bào khác [122]. Dienes và Edsall lần đầu tiên đã phân lập được *Mycoplasma* từ một ổ áp xe hạch ở người vào năm 1937 [61]. Năm 1938, Reimann mô tả ca bệnh nhiễm *Mycoplasma* ở người, với thuật ngữ viêm phổi không điển hình tiên phát [180]. Năm 1941, Eaton đã thành công trong việc gây viêm phổi ở chuột bởi các mẫu đờm lấy từ bệnh nhân bị viêm phổi không điển hình tiên phát [66]. Vi sinh vật này được đặt tên là tác nhân Eaton, lúc đầu được cho là virus cho đến khi Liu (1957) phát hiện các kháng sinh có thể tác động lên nó [132]. Năm 1961, Marmion và Goodburn công nhận tác nhân Eaton là PPLO và nó không phải là vi rút [140]. Đến năm 1963, Chanock và cộng sự đã thành công trong việc nuôi cấy tác nhân Eaton trong môi trường không có tế bào và gọi nó là *M. pneumoniae* [48].

Trong các loài *Mycoplasma* gây bệnh ở người, *M. pneumoniae* được nghiên cứu nhiều nhất. Những năm gần đây, nhiều nghiên cứu về sinh học tế bào, đáp ứng miễn dịch, các kỹ thuật phát hiện *M. pneumoniae* trong phòng thí nghiệm, dịch tễ học và vai trò gây bệnh đường hô hấp của *M. pneumoniae* [212].

1.2.2. Viêm phổi do *Chlamydia pneumoniae*

Năm 1965 Woolridge lần đầu tiên phân lập được vi khuẩn tại ổ viêm kết mạc ở trẻ nhỏ tại Đài Loan và được đặt tên là TW 183 [227]. Đến năm 1983 Grayston lần đầu tiên phân lập được *Chlamydia* từ bệnh phẩm đường hô hấp với tên gọi AP-39 [88]. Sau đó được đổi tên là TWAR và được sử dụng trong các phòng xét nghiệm. Grayston cho rằng bệnh đã lưu hành trong dân cư từ nhiều thập kỷ trước [87]. Hiện nay, tên *C. pneumoniae* vẫn được sử dụng trong đa số các ấn phẩm khoa học [161].

1.2.3. Viêm phổi do *Legionella pneumophila*

Năm 1943 lần đầu tiên vi khuẩn *L. pneumophila* được phân lập bởi Tatlok [201]. MacDade và cs (1977) đã sử dụng phương pháp cô lập rickettsia để phát hiện *Legionella* [146]. Năm 1979 các chi của *Legionella* được Fraser phân lập từ ổ dịch xảy ra ở Phyladelphia – Mỹ [78]. Dondero [62], Glick [83] nhận ra môi trường truyền bệnh qua nguồn không khí ô nhiễm, tháp làm mát, hệ thống nước. Katz (1987) phát hiện môi trường thích hợp cho sự nhân lên của *Legioella* là 25- 42⁰c, tối ưu là 35⁰c [117]. Năm 1996 Fields đã công bố *Legionella* là vi khuẩn ký sinh nội bào trong nguyên sinh động vật nước ngọt cũng như động vật có vú [71]. Benson (1998) phân chia *Legionella* thành các loài và các typ huyết thanh [36].

1.3. Đặc điểm dịch tễ học viêm phổi không điển hình do *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* và *Legionella pneumophila*

1.3.1. Đặc điểm dịch tễ học viêm phổi do *Mycoplasma pneumoniae*

❖ Tác nhân vi sinh *Mycoplasma pneumoniae*

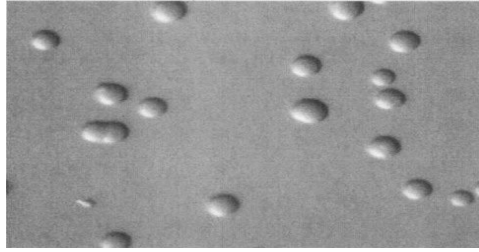
▪ Vị trí và phân loại *Mycoplasma pneumoniae*

Vào những năm 1960, *Mycoplasma* được xếp vào nhóm *Mollicutes* [212]. Phân loại hiện nay trong lớp *Mollicutes* bao gồm 4 dưới lớp, 5 họ, 8 bộ và khoảng 200 loài đã được biết đến và được phát hiện ở người, động vật có xương sống, động vật chân đốt và thực vật. *M. pneumoniae* là một thành viên trong họ *Mycoplasmataceae* và dưới lớp *Mycoplasmatales* [21].

▪ Hình thái học và cấu trúc của *Mycoplasma pneumoniae*

• Cấu trúc tế bào *Mycoplasma pneumoniae*

M pneumoniae là loại vi sinh vật rất nhỏ có cấu trúc 300-500 nm. Các vi khuẩn này thiếu thành tế bào do vậy chúng có nhiều hình và mềm dẻo. Khuẩn lạc điển hình của *M. pneumoniae* khi nuôi cấy trong môi trường được làm giàu như thạch SP4 hiếm khi vượt quá 100µm và phải sử dụng kính hiển vi đa lập thể mới quan sát được đặc điểm hình thái của chúng [21], [212].



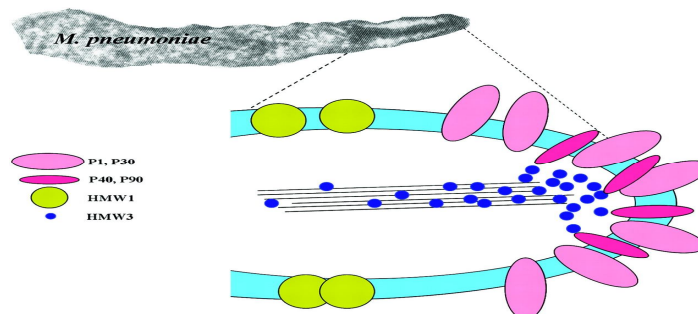
Hình 1.1: Nhóm khuẩn lạc *Mycoplasma pneumoniae* hình cầu phát triển trên môi trường thạch SP4 [212].

- **Cấu trúc phân tử *Mycoplasma pneumoniae***

Bộ gen của *M. pneumoniae* đã được Himmelreich giải trình tự vào năm 1996, bao gồm 816.394bp với 687 gen [103]. Cấu trúc gen học của *M. pneumoniae* gồm khoảng 800-850 cặp KB, chứa một gen RNA, cấu trúc RNA được sắp xếp theo thứ tự 5' -16S -23S - 5S - 3. Trong nhân có hai loại protein rất quan trọng gây ra đáp ứng miễn dịch là protein kết dính P1 và protein kết dính gián tiếp lên các tế bào bằng cách nhận diện các glycolipid trên bề mặt hoặc các sialoglycosaccharide alpha 2-3 nằm trên các glycoprotein [145].

- **Cấu trúc cơ quan bám dính *Mycoplasma pneumoniae***

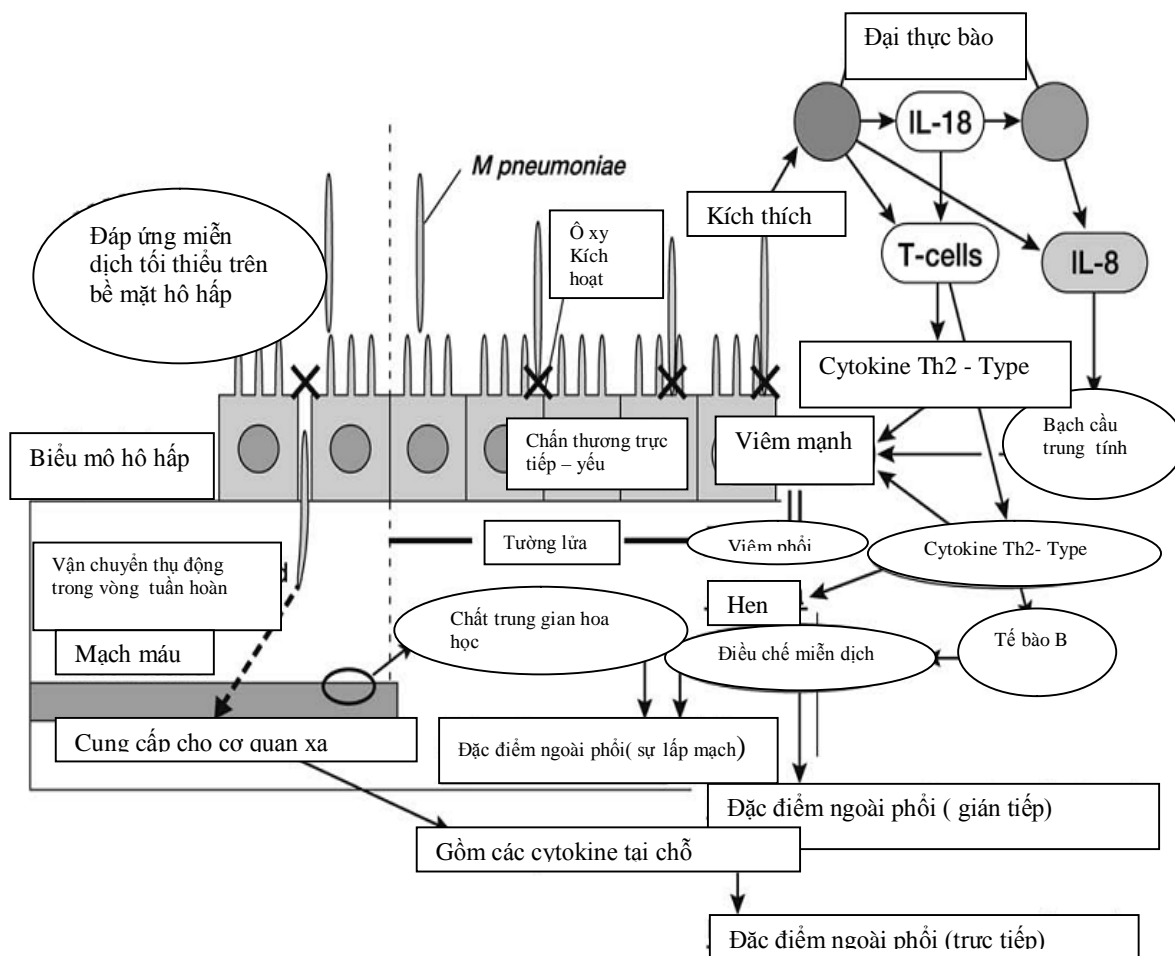
Bám dính vào biểu mô của cơ quan hô hấp là một bước quan trọng để *M. pneumoniae* lây nhiễm và xâm nhập thành công. Cơ quan này nằm ở một đầu của vi khuẩn, bao gồm một mạng các protein bám dính và các protein cần thiết khác. Protein bám dính chủ yếu (cytadhesin) tập trung dày đặc trên bề mặt của cơ quan này là protein P1 [193].



Hình 1.2: Cấu trúc cơ quan bám dính của *Mycoplasma pneumoniae* [127]

❖ Cơ chế gây bệnh *Mycoplasma pneumoniae*

Cơ chế bệnh sinh của *M. pneumoniae* có liên quan đến nhiều thành phần, bao gồm quá trình kết dính giữa vi sinh vật và tế bào, sự tiết các chất H_2O_2 và O, sự hình thành các tự kháng thể [82], [123].



Hình 1.3. Sơ đồ sinh bệnh học của viêm phổi, hen suyễn, và các biểu hiện ngoài phổi do nhiễm trùng *Mycoplasma* [156].

Có 2 đặc tính liên quan đến sinh bệnh học của *M. pneumoniae* gây bệnh ở người: vi khuẩn có ái lực chọn lọc trên tế bào biểu mô đường hô hấp, bám dính vào đầu sợi lông mao biểu mô đường hô hấp, di chuyển nhanh, gây ra bong tế bào biểu mô đường hô hấp. Ngoài ra, vi khuẩn sản xuất ra hydrogen peroxid,

một chất gây phá hủy tế bào, phá hủy của màng hồng cầu. Sinh bệnh học của *M. pneumoniae* có liên quan đến hoạt động của các cytokin [139].

Mycoplasma có yếu tố tự miễn dịch, có thể giải thích cho những biểu hiện ngoài phổi [29], [82]. Nồng độ của các tự kháng thể tương quan thuận với mức độ nặng của bệnh [65]. Phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và việc kích thích sản xuất cytokine càng nhiều, bệnh cảnh lâm sàng và tổn thương phổi càng trầm trọng [115].

Cơ chế sinh bệnh học các biểu hiện ngoài phổi do nhiễm trùng *M. pneumoniae* được phân thành ba loại: *thứ nhất*, loại trực tiếp, sản xuất cytokine tại chỗ; *thứ hai*, loại gián tiếp, điều chế miễn dịch - tự miễn dịch; *thứ ba*, loại gây tắc mạch máu, viêm mạch, huyết khối hoặc tình trạng tăng đông hệ thống. Cuối cùng, gây ra các loại biểu hiện trực tiếp ngoài phổi [156].

❖ Nguồn truyền nhiễm *Mycoplasma pneumoniae*

M. pneumoniae có ở khắp nơi trong tự nhiên, gây ra nhiều loại bệnh ở động vật. Ở người, *M. pneumoniae* không thuộc hệ vi khuẩn chí của đường hô hấp, việc phát hiện vi khuẩn này ở đường hô hấp có ý nghĩa lâm sàng nếu có kèm theo triệu chứng viêm đường hô hấp. Vi khuẩn này sống trong họng và dịch tiết hô hấp nhiều ngày trước khi khởi bệnh và tồn tại nhiều tuần sau đó. Ở giai đoạn lui bệnh chúng còn hiện diện trong dịch tiết hô hấp 6 – 8 tuần nữa. Nếu bệnh nhân ho thì đây là nguồn lan truyền mầm bệnh ra cộng đồng [115], [212].

❖ Phương thức lây truyền *Mycoplasma pneumoniae*

Nhiễm khuẩn *M. pneumoniae* lây truyền từ người sang người qua đường hô hấp từ các dịch tiết đường hô hấp khi ho, hắt hơi. Trẻ em tuổi đến trường là vật chủ trung gian quan trọng nhất lây lan trong và ngoài gia đình [115], [212].

❖ Giai đoạn ủ bệnh

Thời gian ủ bệnh có xu hướng âm i trung bình khoảng 3 tuần [212].

❖ Tính cảm nhiễm và miễn dịch

▪ Tính cảm nhiễm

Nhiễm trùng *M. pneumoniae* xảy ra ở cả người lớn và trẻ em với mức độ bệnh khu trú hoặc bệnh dịch. Tỷ lệ mắc cao gặp ở lứa tuổi học sinh [77], [212].

Những trẻ em bị suy giảm hệ thống miễn dịch hay dùng thuốc ức chế miễn dịch có nguy cơ cao bị viêm phổi nặng khi nhiễm *M. pneumoniae* [34].

▪ **Tính miễn dịch**

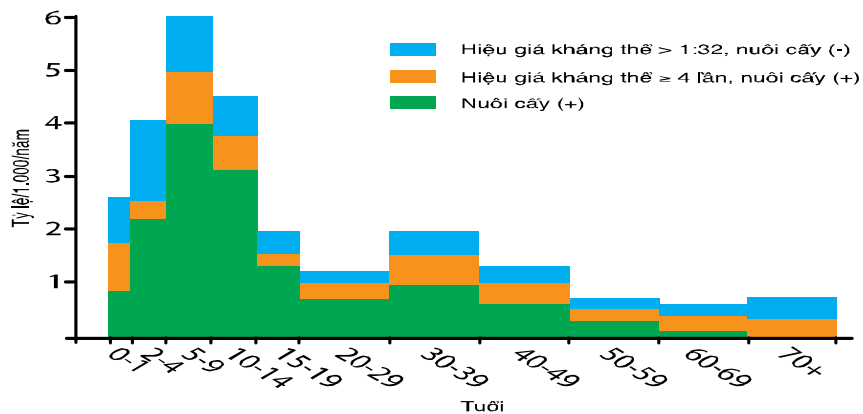
Nhiều phản ứng xảy ra sau khi nhiễm *M. pneumoniae*. Kháng thể đặc hiệu IgM xuất hiện sớm nhất khoảng 1 tuần sau khi khởi bệnh, tiếp theo là IgA và sau cùng là IgG [212]. Các kháng thể đặc hiệu do các protein kết dính kích thích tạo ra (IgM, IgA) sẽ ức chế sự kết dính giữa *M. pneumoniae* và các tế bào biểu mô đường hô hấp giúp hạn chế các tổn thương xảy ra. IgA trong dịch tiết hô hấp có tác dụng lớn hơn IgA trong huyết thanh trong việc chống lại nhiễm trùng tái phát do *Mycoplasma*. Một số biến chứng ngoài phổi xảy ra do nhiễm trùng *Mycoplasma* có liên quan đến cơ chế miễn dịch, không phải trực tiếp do nhiễm khuẩn. Chức năng miễn dịch bị biến đổi gây ra bởi *M. pneumoniae* có thể tạo điều kiện thuận lợi cho nhiễm trùng với các vi sinh vật khác giải thích lý do đồng nhiễm dẫn đến bệnh nặng [28].

Miễn dịch đối với *M. pneumoniae* thường tạm thời và tái phát thường xuyên [209]. Miễn dịch kéo dài khoảng bốn năm [70]. Những người có kháng thể sẽ được bảo vệ sau khi bị tái nhiễm *M. pneumoniae* [212].

❖ **Phân bố và sự lưu hành**

▪ **Phân bố theo tuổi**

Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, phổ biến nhất ở tuổi đi học 5- 14 tuổi [212].



Hình 1.4. Tỷ lệ viêm phổi do nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* theo tuổi [75]