

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ Ở PHỤ NỮ MANG THAI NHIỄM CÚM A/H1N1/2009 CÓ VIÊM PHỔI

Nguyễn Thành Nguyên<sup>1</sup>, Phạm Kim Oanh<sup>2</sup>, Nguyễn Minh Thu<sup>1</sup>, Nguyễn Trọng Duy<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Kim Anh<sup>1</sup>, Dư Lê Thanh Xuân<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Thành Duoc<sup>1</sup>, Nguyễn Phương Hải<sup>3</sup>,  
Hà Thị Hải Đường<sup>1</sup>, Dương Bích Thủy<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Hào<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Bệnh cúm A/H1N1/2009 là một bệnh truyền nhiễm nguy hiểm với khả năng lây lan nhanh. Bệnh cúm mỗi năm thường gây 3-5 triệu người bệnh và khoảng 650.000 người chết do bệnh cúm trên thế giới. Phụ nữ mang thai với những thay đổi trong hệ thống miễn dịch, tim, phổi trong suốt quá trình mang thai, đặc biệt là trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba, là đối tượng có nguy cơ cao diễn tiến nặng. Tìm hiểu bệnh ở đối tượng này giúp chúng ta có cái nhìn tốt hơn để nâng cao vấn đề điều trị.

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ở phụ nữ mang thai nhiễm cúm A/H1N1/2009 có viêm phổi điều trị nội trú tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ năm 2009 đến 2018.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả bằng hồi cứu hồ sơ ở bệnh nhân phụ nữ mang thai được chẩn đoán cúm A/H1N1/2009 có viêm phổi.

**Kết quả:** Qua 26 trường hợp được đưa vào nghiên cứu, tuổi trung vị của phụ nữ mang thai 27 (IQR 23; 35). Tuổi thai trung vị 29,5 (IQR 25,5; 33,2) tuần, trong đó có 1 bệnh nhân song thai. Trong dân số nghiên cứu, đa số phụ nữ mang thai khởi bệnh đều có sốt, chiếm tỉ lệ khá cao 24/26 (92,3%), tất cả bệnh nhân đều có ho. Bạch cầu máu 6.925 (IQR 5.360; 9.230) / $\mu$ l (trong đó thấp nhất 3.140/ $\mu$ l, cao nhất 17.000/ $\mu$ l), tiểu cầu 164.000 (IQR 132.250; 214.500) / $\mu$ l, trong đó tiểu cầu thấp nhất là 55.000/ $\mu$ l. Tổn thương phổi trên X quang chủ yếu là tổn thương lan tỏa hai bên. 15/26 (57,7%) bệnh nhân phải chuyển khoa hồi sức, tỉ lệ tử vong 3/26 (11,5%) bệnh nhân. Về thai kì, 15/26 (57,7%) bệnh nhân tiếp tục thai kì, 4/26 (15,4%) sinh thường (3 trẻ khỏe, 1 trẻ yếu), 1/26 (3,8%) bệnh nhân thai lưu.

**Kết luận:** Tỉ lệ phụ nữ mang thai nhiễm cúm A/H1N1/2009 có viêm phổi thường xuất hiện ở tam cá nguyệt thứ ba. Chưa tìm thấy mối liên quan giữa tuổi thai phụ, tuổi thai, bệnh nền với tử vong. Nhiễm trùng bệnh viện và tử vong có liên quan với nhau với 60% vs 0%,  $p=0,00$ .

**Từ khóa:** siêu vi cúm A/H1N1/2009, phụ nữ mang thai, viêm phổi

### ABSTRACT

CLINICAL, LABORATORY FEATURES AND OUTCOME OF PREGNANT WOMEN  
WITH A/H1N1/2009 INFLUENZA – RELATED PNEUMONIA  
AT THE HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES

Nguyen Thanh Nguyen, Pham Kim Oanh, Nguyen Minh Thu, Nguyen Trong Duy,  
Nguyen Thi Kim Anh, Du Le Thanh Xuan, Nguyen Van Thanh Duoc, Nguyen Phuong Hai,  
Ha Thi Hai Duong, Duong Bich Thuy, Nguyen Van Hao

\* Ho Chi Minh City Journal of Medicine \* Vol. 25 - No 1 - 2021: 177 - 184

**Background:** Influenza A/H1N1/2009 is a dangerous infectious disease with the ability to spread rapidly in the human population. Each year, influenza usually causes 3-5 million cases of illness and about 650,000 deaths

<sup>1</sup>Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới

<sup>2</sup>Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Tác giả liên lạc: ThS.BS. Phạm Kim Oanh ĐT: 0985533470

Email: dr\_phamkimoanh@ump.edu.vn

around the world. Pregnant women with changes in the immune system, heart, lung during pregnancy, especially in the second and third trimesters, are at risk of severe A/H1N1/2009 infection. This study is conducted to improve the treatment of H1N1 influenza pneumonia.

**Objectives:** To characterize the clinical manifestation, laboratory features and outcome in pregnant women with A/H1N1/2009 influenza – related pneumonia at the Hospital for Tropical diseases from 2009 to 2018.

**Methods:** Longitudinal cross-sectional study described by retrospective profile in pregnant women diagnosed with A/H1N1/2009 influenza – related pneumonia.

**Results:** Of the 26 pregnant women recruited in this study, the median age is 27 (IQR 23;35). The median gestational age is 29.5 (IQR 25.5; 33.2) weeks, there is a twin pregnancy. The majority of pregnant women have fever 24/26 (92.3%), all patients have cough. White blood cell count is 6.925 (IQR 5.360; 9.230) /  $\mu$ l (min 3.140/  $\mu$ l; max 17.000/  $\mu$ l), platelets are 164.000 (IQR 132.250; 214.500) /  $\mu$ l, min 55.000/ $\mu$ l. The chest X-ray shows mainly bilateral diffuse lesions. 15/26 (57.7%) patients had to be transferred to intensive care unit, the mortality rate is 3/26 (11.5%). 15/26 (57.7%) patients continue pregnancy, 4/26 (15.4%) patients labour (3 healthy childrens, 1 weak child), 1/26 (3.8%) stillbirth.

**Conclusions:** Pregnant women usually suffer H1N1 pneumonia in the third trimester. There is no statistically significant association between among age of women, gestational age and underlying diseases with death. Hospital acquired infections are significantly associated with mortality (60% vs 0%,  $p=0.00$ ).

**Keywords:** A/H1N1/2009 influenza, pregnant women, pneumonia

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Vào cuối tháng 3 năm 2009, siêu vi cúm A/H1N1/2009 được tìm thấy ở Mexico và Canada. Đây là một chủng mới của siêu vi cúm A được tạo thành từ sự tái tổ hợp giữa các chủng siêu vi cúm ở chim, lợn và người. Ngày 25 tháng 4 năm 2009, tổ chức y tế thế giới (TCYTIG) đã thông báo nguy cơ bùng phát dịch trên toàn cầu. Tới ngày 11 tháng 6 năm 2009, lần đầu tiên sau 41 năm, TCYTIG đã công bố đại dịch cúm ở cấp độ 6 do sự lan truyền được xác định ở cộng đồng Bắc Mỹ, Đông Á và Châu Đại dương. Đại dịch cũng được xác định là ở giai đoạn đầu với tính nghiêm trọng ở mức độ trung bình. Đến tháng 8 cùng năm, TCYTIG tuyên bố dịch cúm năm 2009 đã kết thúc, siêu vi cúm A/H1N1/2009 đã chuyển sang giai đoạn hậu đại dịch, trở thành siêu vi cúm mùa lưu hành<sup>(1)</sup>. Tuy nhiên dịch cúm lẻ tẻ hầu như xảy ra hằng năm với mức độ lây lan và nghiêm trọng thay đổi tùy theo từng khu vực.

Thống kê tại của TCYTIG tại Việt Nam có 3 loại siêu vi cúm chính hiện đang lưu hành là siêu vi cúm A H1N1 pdm2009, H3N2 và siêu vi cúm

B, tỉ lệ của chúng thay đổi theo từng tháng, từng năm, chẳng hạn siêu vi cúm A/H3N2 chiếm ưu thế trong những năm 2013 – 2014 và cúm A/H1N1/2009 lại trở lại ưu thế trong 3 năm trở lại đây<sup>(2)</sup>. Bệnh cúm gây ra biểu hiện lâm sàng tại đường hô hấp trên và dưới, thông thường diễn tiến tự khỏi song có thể đưa đến nhiều biến chứng nặng có thể gây tử vong đặc biệt trên những người có nguy cơ cao. Đa số các bệnh nhân nặng có biểu hiện viêm phổi với giảm oxy hóa máu tiến triển nhanh và suy hô hấp cần đặt nội khí quản và thở máy.

Bệnh cúm vẫn là một bệnh truyền nhiễm nguy hiểm với tính chất lây lan nhanh cùng với tỉ lệ tử vong cao. Bên cạnh đó, dịch cúm mỗi năm thường gây 3-5 triệu người bị bệnh nặng và khoảng 650,000 người chết do bệnh cúm trên thế giới<sup>(3)</sup>; thay đổi theo chủng siêu vi cúm và khu vực lưu hành bệnh.

Phụ nữ mang thai với những thay đổi trong hệ thống miễn dịch, tim, phổi trong suốt quá trình mang thai, đặc biệt là trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba, là đối tượng có nguy cơ cao diễn tiến nặng<sup>(4,5)</sup>. Báo cáo tại Mỹ có hơn một phần ba phụ nữ có thai nhiễm siêu vi cúm

A/H1N1/2009 cần nhập viện do hội chứng nguy kịch hô hấp cấp<sup>(6)</sup>. Thống kê tại bang California cho thấy 95% phụ nữ có thai nhập viện do cúm A/H1N1/2009 nằm trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba; chỉ có một phần ba số bệnh nhân này có yếu tố nguy cơ khác ngoài có thai. 22% bệnh nhân này cần nhập khoa Hồi sức tích cực và tỉ lệ tử vong là 8%<sup>(7)</sup>.

Tuy nhiên, hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu mô tả các bệnh cảnh viêm phổi hay biểu hiện ngoài phổi do siêu vi cúm gây ra, đặc biệt ở các bệnh nhân là phụ nữ mang thai viêm phổi. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của phụ nữ mang thai nhiễm cúm A/H1N1/2009 có viêm phổi tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ năm 2009 đến 2018”.

## **ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **Đối tượng nghiên cứu**

Phụ nữ mang thai được chẩn đoán cúm A/H1N1/2009 có viêm phổi tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ 01/01/2009 đến 31/12/2018.

### **Tiêu chuẩn chọn bệnh**

Đủ 3 tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân  $\geq 16$  tuổi.
- Được chẩn đoán cúm A/H1N1/2009 dựa trên kết quả realtime RT-PCR dương tính.
- Được chẩn đoán viêm phổi dựa trên phim X-quang phổi có tổn thương.

### **Phương pháp nghiên cứu**

#### **Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

#### **Biến số khảo sát**

Tuổi, tuổi thai, bệnh nền của thai phụ, triệu chứng lâm sàng, bạch cầu, tiểu cầu, AST, ALT, X-quang phổi, diễn tiến bệnh, điều trị thuốc kháng siêu vi, biến chứng trong thời gian nằm viện (nhiễm trùng bệnh viện), tình trạng bệnh nhân sau khi kết thúc theo dõi và kết cục sản khoa bao gồm sẩy thai hoặc sinh non.

### **Kỹ thuật đo lường**

Các xét nghiệm được thực hiện tại khoa xét nghiệm bệnh viện Bệnh Nhiệt đới.

### **Phân tích số liệu**

Nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20. Mức ý nghĩa xác định khi  $p < 0,05$ . Các biến định lượng sẽ được trình bày dưới dạng số trung vị và khoảng tứ phân vị. So sánh tỉ lệ các nhóm bằng phép kiểm Chi bình thường, trung bình bằng phép kiểm t.

### **Y đức**

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học bệnh viện Bệnh nhiệt đới thông qua theo quyết định số 42/QĐ-BVBND kí ngày 06 tháng 11 năm 2019.

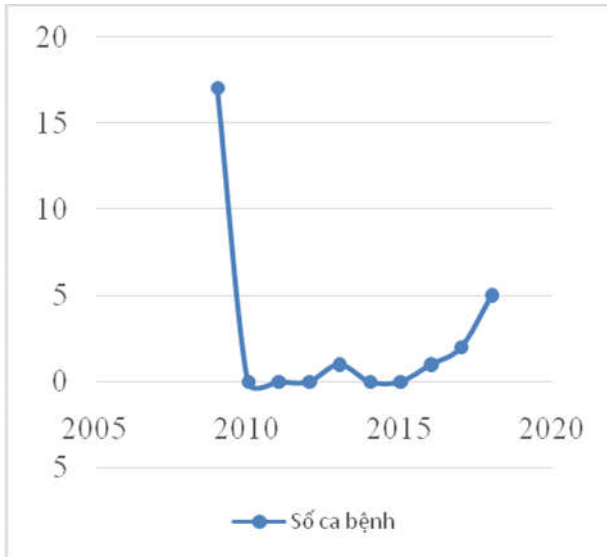
## **KẾT QUẢ**

Khi tiến hành hồi cứu 10 năm, từ 01/01/2009 đến 31/12/2018, có tổng cộng 26 phụ nữ có thai được chẩn đoán cúm A/H1N1/2009 có viêm phổi điều trị nội trú tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới. Chiếm tỉ lệ 26/146 (17,8%) bệnh nhân cúm A/H1N1/2009 có viêm phổi điều trị nội trú tại đây.

### **Đặc điểm dân số nghiên cứu (NC)**

Độ tuổi trung vị của phụ nữ mang thai trong nghiên cứu 27 (IQR 23; 35) (nhỏ nhất 20 tuổi, lớn nhất là 42 tuổi). 24/26 (92,4%) bệnh nhân là người kinh. Hơn 1/3 (10/26) bệnh nhân đến từ Thành phố Hồ Chí Minh, kế đó đến từ Đắk Lắk (4 bệnh nhân), Long An (4 bệnh nhân), Đà Nẵng (3 bệnh nhân), Đồng Tháp (2 bệnh nhân), Vũng Tàu (2 bệnh nhân) và Bình Dương (1 bệnh nhân). Không có thai phụ nào trong nghiên cứu có tiền căn hút thuốc lá, sử dụng thuốc gây nghiện, nghiện rượu, bệnh tim, đái tháo đường, ung thư, co giật, bệnh thần kinh cơ, bệnh gan mạn, bệnh lý huyết học, sử dụng corticoid kéo dài, bệnh lao cũ. Có 3/26 (11,5%) bệnh nhân có bệnh nền (1 bệnh nhân có bệnh phổi mạn, 2 bệnh nhân có bệnh thận mạn). Tuổi thai trung vị 29,5 (IQR 25,5; 33,2) tuần (nhỏ nhất 18 tuần, lớn nhất 37 tuần), trong đó có 1 bệnh nhân mang song thai.

Trong số 26 trường hợp (TH) phụ nữ mang thai trong nghiên cứu, đa số bệnh nhân (BN) 17/26 (65,4%) nhập viện vào năm 2009.



**Hình 1:** Số lượng bệnh nhân nhập viện theo từng năm (n=26)

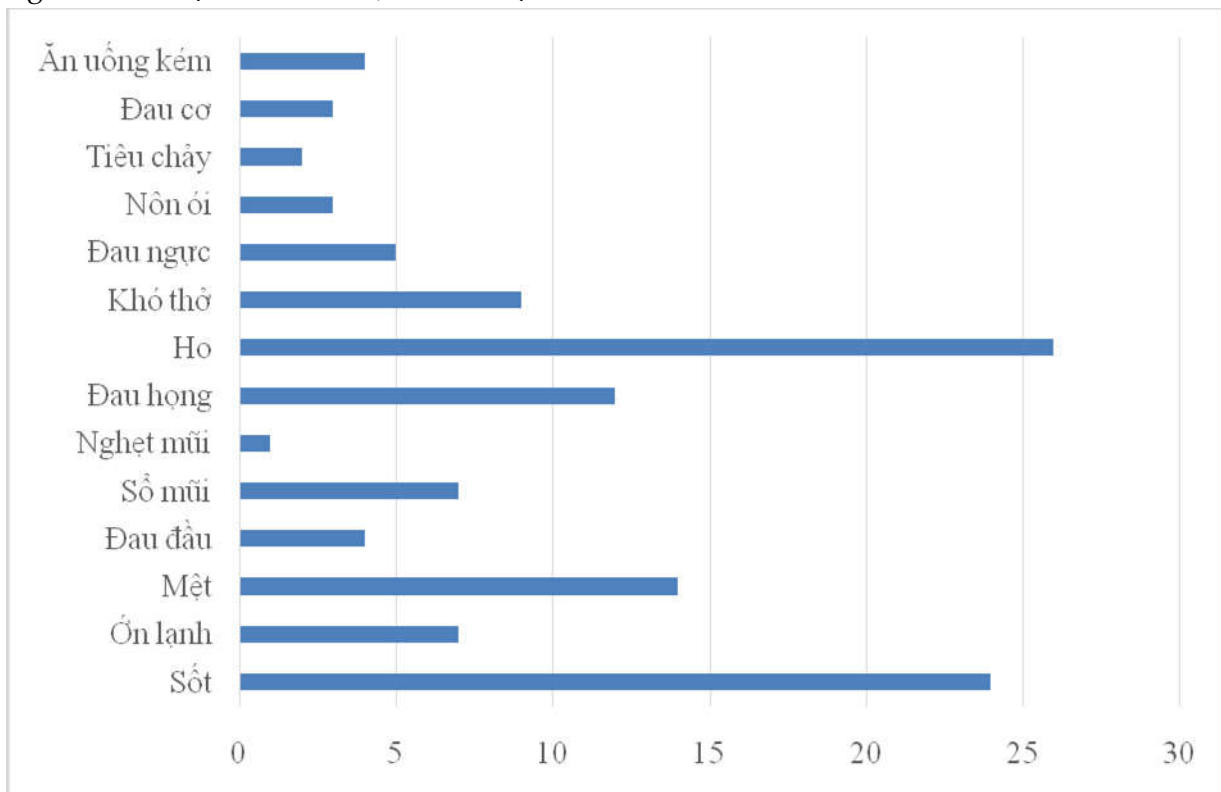
**Đặc điểm lâm sàng của dân số nghiên cứu**

Trong dân số nghiên cứu, đa số phụ nữ mang thai khởi bệnh đều có sốt, chiếm tỉ lệ khá

cao 24/26 (92,3%) bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân đều có ho, trong có 14/26 (53,8%) bệnh nhân ho có đờm, 3/14 bệnh nhân ho có đờm thì có lẫn máu, không có bệnh nhân nào khô khè hay hắt hoi. Không có bệnh nhân nào có rối loạn tri giác, co giật, viêm kết mạc mắt, đau bụng.

Bệnh nhân nhập viện với rất nhiều lí do, trong đó lí do chính là sốt 20/26 (76,9%) bệnh nhân. Ngoài ra do các than phiền chính khác liên quan đến hô hấp như: ho đờm, ho ra máu, khó thở hoặc đau ngực. Đa số bệnh nhân nhập viện từ ngày 3 đến 5 của bệnh chiếm 14/26 (53,8%) bệnh nhân. Ngày bệnh lúc nhập viện trung vị 4 (IQR 3; 5), sớm nhất ngày 1, muộn nhất ngày 7.

Trong dân số nghiên cứu, gần phân nửa bệnh nhân 12/26 (46,2%) được chuyển từ các bệnh viện khác đến. Trong 12 bệnh nhân được chuyển viện thì có 11/12 bệnh nhân có tình trạng suy hô hấp lúc nhập viện. Chỉ có 1/14 bệnh nhân tự đến có suy hô hấp.



**Hình 2:** Triệu chứng lâm sàng của phụ nữ mang thai nhiễm cúm A/H1N1/2009 có viêm phổi (n=26)

**Đặc điểm cận lâm sàng của dân số nghiên cứu**

**Bảng 1:** Đặc điểm cận lâm sàng của dân số NC

Đặc điểm	n	Trung vị (IQR)
Bạch cầu máu (/µl)	26	6.925 (5.360; 9.230)
Dung tích hồng cầu (%)	26	32 (28; 35)
Tiểu cầu (/µl)	26	164.000 (132.250; 214.500)
AST (U/L)	24	28 (17,5; 70,25)
ALT (U/L)	24	60,5 (29,5; 129,75)
CRP (mg/l)	5	60 (35,5;138)

Tất cả bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Không có bệnh nhân nào có tăng bilirubin. Hình ảnh tổn thương trên X-quang phổi chủ yếu là tổn thương lan tỏa phổi, tuy nhiên có một vài trường hợp chỉ tổn thương thùy giữa hoặc thùy dưới phổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 16/26 (61,5%) bệnh nhân được siêu âm bụng. Trong đó có 3/16 bệnh nhân có tràn dịch màng phổi lượng ít, 2/3 bệnh nhân tràn dịch màng phổi bên trái.

Có 1 bệnh nhân trong nghiên cứu có tổn thương tim với Troponin I tăng 1340 pg/ml và siêu âm tim có EF 30%, giảm động vách liên thất.

**Diễn tiến điều trị của dân số nghiên cứu:**

Hơn phân nửa dân số nghiên cứu 15/26 (57,7%) sau khi nhập viện phải chuyển khoa hồi sức. Hơn phân nửa bệnh nhân phải can thiệp hô hấp: 1/26 (3,8%) bệnh nhân phải đặt nội khí quản và thở máy (đây là trường hợp thở Oxy mask lúc nhập viện); 5/26 (19,2%) bệnh nhân phải thở máy không xâm lấn (1/5 bệnh nhân là bệnh nhân ban đầu khi nhập viện đã phải thở Oxy mask); 8/26 (30,8%) bệnh nhân thở Oxy mask (4/8 bệnh nhân sau này phải thở không xâm lấn), 6/26 (23,1%) bệnh nhân chỉ cần thở Oxy ẩm qua canula mũi.

Gần 3/4 bệnh nhân 19/26 (73,1%) sử dụng Oseltamivir liều thông thường. 6/26 bệnh nhân sử dụng liều Oseltamivir gấp đôi liều thông thường. Có 2/26 (7,7%) bệnh nhân được sử dụng Zanamivir, cả hai bệnh nhân này đều phải nhập khoa hồi sức và sử dụng Oseltamivir liều gấp đôi liều bình thường.

Có 5/26 (19,2%) bệnh nhân được sử dụng corticoid, đây đều là những bệnh nhân phải nhập khoa hồi sức. 3/5 bệnh nhân nhập viện

trong tình trạng suy hô hấp, 2 bệnh nhân phải hỗ trợ Oxy ẩm qua mask, 1 bệnh nhân chỉ cần hỗ trợ Oxy ẩm qua canula mũi. Không có bệnh nhân nào được sử dụng biện pháp nằm sấp.

Có 15/26 (57,7%) bệnh nhân diễn tiến thành ARDS. Trong đó 4/15 bệnh nhân bị ARDS nặng, 3/15 bệnh nhân bị ARDS trung bình và 8/15 bệnh nhân bị ARDS nhẹ.

Không có bệnh nhân nào bị các biến chứng như tràn khí màng phổi, rối loạn đông máu, hội chứng thực bào, bệnh não gan.

Trong dân số nghiên cứu, có 5/26 (19,2%) bệnh nhân bị nhiễm trùng bệnh viện. 2 bệnh nhân nhiễm trùng tiêu bệnh viện (1 bệnh nhân cấy nước tiểu ra *Enterococcus faecalis* và 1 bệnh nhân cấy ra *Klebsiella pneumonia* và *Candida albicans*). 3 bệnh nhân viêm phổi bệnh viện (1 bệnh nhân cấy BAL ra *Pandoraes apsita*, 1 bệnh nhân cấy mọc *Candida albicans* và 1 bệnh nhân cấy ra *Candida tropicalis*). Trong 5 bệnh nhân này thì có 2 trường hợp (1 bệnh nhân nhiễm trùng tiêu và 1 bệnh nhân viêm phổi bệnh viện) diễn tiến thành nhiễm trùng huyết – sốc nhiễm trùng. Cả 2 bệnh nhân đều phải dùng vận mạch. Bệnh nhân thứ hai đã diễn tiến thành suy thận cấp, toan chuyển hóa mất bù phải lọc máu liên tục. Kết cục, bệnh nhân nhiễm trùng huyết từ viêm phổi đã bệnh nặng xin về, còn bệnh nhân còn lại thì diễn tiến thành viêm phổi bệnh viện lần 2. Cấy dịch phế quản ra *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosae* và soi ra vi khuẩn kháng cồn, tuy nhiên bệnh nhân cuối cùng đã khỏe xuất viện. Cả hai đều sinh thường, bé sinh ra một khỏe và một thai yếu.

**Kết quả điều trị của dân số nghiên cứu**

Đa số bệnh nhân 22/26 (84,6%) khỏe, xuất viện, 1/26 bệnh nhân chuyển viện do dọa sanh, 3/26 (11,5%) bệnh nhân tử vong và bệnh nặng xin về (trong đó có 1 trường hợp thai lưu, 1 trường hợp sinh thường- thai khỏe, và trường hợp còn lại không ghi nhận).

Về thai, 6 trường hợp không ghi nhận, 15/26 (57,7%) bệnh nhân tiếp tục thai kì, 4/26 (15,4%) bệnh nhân sinh thường (3 trẻ khỏe, 1 trẻ yếu),

1/26 (3,8%) bệnh nhân thai lưu (đây cũng là thai phụ tử vong tại bệnh viện).

**Yếu tố liên quan độ nặng của bệnh**

*Bảng 2: Mối liên quan giữa nhóm tuổi, tuổi thai, bệnh nền, nhiễm trùng bệnh viện và tử vong (n=26)*

Đặc điểm	Chết		p
	Có	Không	
Tuổi của thai phụ			
< 35 tuổi	3 (15,8%)	16 (84,2%)	0,264
≥ 35 tuổi	0 (0%)	7 (100%)	
Tuổi thai			
Tam cá nguyệt thứ hai	0 (0%)	6 (100%)	0,313
Tam cá nguyệt thứ ba	3 (15%)	17 (85%)	
Bệnh nền			
Có	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,209
Không	2 (8,7%)	21 (91,3%)	
Nhiễm trùng bệnh viện			
Có	3 (60%)	2 (40%)	0,000
Không	0 (0%)	21 (100%)	

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự liên quan giữa độ tuổi của thai phụ, tuổi thai, bệnh nền với tử vong. Còn nhiễm trùng bệnh viện và tử vong có liên quan có ý nghĩa với 60% vs 0%, p=0,00.

**BÀN LUẬN**

Khi tiến hành hồi cứu 10 năm (2009 đến 2018), có 26 phụ nữ có thai được chẩn đoán cúm A/H1N1/2009 có viêm phổi điều trị nội trú tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới. Chiếm tỉ lệ 26/146 (17,8%) bệnh nhân cúm A/H1N1/2009 có viêm phổi điều trị nội trú tại đây. Trong 26 trường hợp này, thì gần 2/3 trường hợp nhập viện vào năm 2009, điều này có thể giải thích dễ dàng vì đây là năm cúm A/H1N1/2009 xuất hiện đầu tiên, được công bố là đại dịch toàn cầu. Những năm sau, nhờ vào miễn dịch cộng đồng hoặc chích ngừa cúm trước khi mang thai đã giúp tỉ lệ này giảm xuống đáng kể.

Hơn 1/3 bệnh nhân trong nghiên cứu ở thành phố Hồ Chí Minh, còn lại đến từ các nơi khác, từ miền Trung, Tây Nguyên, đến các tỉnh miền Tây. Điều này có thể do thành phố Hồ Chí Minh là nơi tập trung dân nhập cư từ nhiều nơi. Ngoài ra, bệnh viện Bệnh Nhiệt đới là bệnh viện hàng đầu về các bệnh lí nhiễm trùng của toàn

miền Nam.

Tuổi thai trung vị 29,5 (IQR 25,5; 33,2) tuần (nhỏ nhất 18 tuần, lớn nhất 37 tuần), trong đó có 1 bệnh nhân song thai. Điều lưu ý ở đây, đa số thai phụ nhập viện đều ở tam cá nguyệt thứ hai và ba, trong đó hơn 3/4 trường hợp là tam cá nguyệt thứ ba. Do nghiên cứu của chúng tôi chỉ lấy những bệnh nhân có viêm phổi, chứ không phải tất cả các thai phụ nhiễm cúm A/H1N1/2009 nên chúng tôi không thể phân tích liệu tuổi thai có liên quan đến xuất hiện viêm phổi hay không. Tuy nhiên, điều này cũng tương ứng với nghiên cứu về phụ nữ mang thai nhiễm cúm A/H1N1/2009, đa số đều là thai phụ ở tam cá nguyệt thứ hai và ba<sup>(7)</sup>. Tỉ lệ bệnh nền trong dân số nghiên cứu thấp, có 3/26 (11,5%). Điều này có thể giải thích do dân số nghiên cứu của chúng tôi trẻ nên bệnh nền ít.

Gần phân nửa bệnh nhân 12/26 (46,2%) được chuyển từ các bệnh viện khác đến. Đa số bệnh nhân này đều có suy hô hấp. Điều này có thể do bệnh viện Bệnh Nhiệt đới là bệnh viện truyền nhiễm hàng đầu của miền Nam, nên nơi đây sẽ nhận những ca bệnh khó và phức tạp. Trong 12 bệnh nhân nhập viện trong tình trạng suy hô hấp có 5/12 bệnh nhân sử dụng Oxy ẩm qua canula mũi, 4/12 bệnh nhân sử dụng Oxy ẩm qua mask và 3/12 bệnh nhân nhập viện trong tình trạng đặt nội khí quản và thở máy. Trong số 12 bệnh nhân được chuyển đến từ tuyến trước thì có 7/12 bệnh nhân đã được sử dụng Oseltamivir, (1/7 bệnh nhân sử dụng Oseltamivir đơn độc, 6/7 bệnh nhân còn lại được sử dụng phối hợp Oseltamivir với 1 nhóm kháng sinh như cephalosporin thế hệ thứ ba hoặc nhóm carbapenem hoặc với nhóm Fluroquinolone). Điều này là một tín hiệu đáng mừng vì tuyến trước đã nghĩ đến cúm như là một tác nhân có thể gây viêm phổi và điều trị đặc trị thích hợp.

Trong dân số nghiên cứu, đa số phụ nữ mang thai khởi bệnh đều có sốt, chiếm tỉ lệ khá cao 24/26 (92,3%). Với triệu chứng xuất hiện nhiều tiếp theo là triệu chứng ở đường hô hấp. Tất cả bệnh nhân đều có ho, trong có 14/26



(53,8%) bệnh nhân ho có đờm, 3/14 bệnh nhân ho có đờm thì có lẫn máu, không có bệnh nhân nào khò khè hay hắt hơi. Và đây cũng chính là than phiền chính khiến bệnh nhân nhập viện. Đa số bệnh nhân nhập viện sớm trong tuần lễ đầu tiên, thậm chí có bệnh nhân nhập viện từ ngày bệnh đầu tiên.

Bạch cầu máu của bệnh nhân 6.925 (IQR 5.360; 9.230) / $\mu$ l (trong đó thấp nhất 3.140/ $\mu$ l, cao nhất 17.000/ $\mu$ l), 100% bệnh nhân có bạch cầu đa nhân trung tính trên 55%. Dung tích hồng cầu 32% (IQR 28%; 35%), tiểu cầu 164.000 (IQR 132.250; 214.500) / $\mu$ l, trong đó tiểu cầu thấp nhất là 55.000/ $\mu$ l. AST thấp nhất 3 U/L, cao nhất 440 U/L, ALT thấp nhất 20 U/L, cao nhất 526 U/L. Đây chính là thay đổi trong xét nghiệm về ở bệnh nhân cúm tương tự với nghiên cứu trước đó ở Mỹ với 272 bệnh nhân cúm A/H1N1/2009, những thay đổi về xét nghiệm có thể thấy là men gan tăng cao (45% có tăng ALT, 44% có tăng AST), thiếu máu (37%), giảm bạch cầu (20%), giảm tiểu cầu (14%)<sup>(8)</sup>. Hình ảnh tổn thương chủ yếu là tình trạng đông đặc phế nang hoặc tổn thương dạng mô kẽ khu trú hoặc lan tỏa, một bên hay hai bên. Tổn thương phổi do siêu vi cúm A/H1N1/2009 cũng tương tự các siêu vi đường hô hấp khác. Trong nghiên cứu ở bệnh viện đại học Michigan năm 2009 với 222 bệnh nhân cúm A/H1N1 kết quả tổn thương dạng đốm mờ ở dưới phổi, vùng trung tâm; tổn thương dạng kính mờ hoặc không có tổn thương trên X-quang là hình ảnh thường gặp nhất<sup>(9)</sup>. Hay trong nghiên cứu ở bệnh nhân viêm phổi do cúm A/H1N1/2009 của Abdelsalam thì hình ảnh tổn thương phổi dạng kính mờ hai bên và đông đặc phế nang là thường gặp nhất. Tác giả còn nhận thấy tổn thương phổi ở trên X-quang thường ở vùng đáy và vùng trung tâm trong khi trên CT ngực thì tổn thương ở ngoại vi và mạch máu quanh phế quản với tổn thương lan tỏa vùng xung quanh<sup>(10)</sup>.

Về điều trị đặc trị, tất cả các bệnh nhân đều được điều trị Oseltamivir, có 6/26 (23,1%) bệnh nhân sử dụng liều gấp đôi thông thường, 2/26

(7,7%) bệnh nhân phối hợp với Zanamivir. Những bệnh nhân này đều nhập viện trong tình trạng nặng phải nằm hồi sức. Siêu vi cúm A/H1N1/2009 vẫn còn nhạy cảm với nhóm ức chế Neuraminidase như Oseltamivir và Zanamivir (Relenza), nhưng kháng với Adamantanes<sup>(11,12)</sup>. Trong một báo cáo của WHO tháng 7 năm 2009, theo ghi nhận ở Đan Mạch, Nhật Bản và Hồng Kông đã xuất hiện tình trạng cúm A/H1N1/2009 kháng với Oseltamivir dựa trên xét nghiệm, tuy nhiên những trường hợp này vẫn còn nhạy Zanamivir<sup>(12)</sup>. Ở nghiên cứu của chúng tôi, có 2 trường hợp bệnh nặng chúng tôi đã phối hợp với Zanamivir, nhưng do điều kiện chúng tôi không làm xét nghiệm về tính nhạy cảm kháng thuốc trong các trường hợp nặng này. Trong điều kiện thực hành lâm sàng, chúng tôi cũng đã cho 6 bệnh nhân trong nghiên cứu sử dụng Oseltamivir liều gấp đôi với hi vọng sẽ cải thiện độ nặng của bệnh. Kết cục có 5/6 bệnh nhân ổn, xuất viện về, 1 bệnh nhân tử vong do viêm phổi nặng ARDS. Tuy nhiên, do số bệnh nhân sử dụng liều gấp đôi, tổng dân số nghiên cứu quá ít và không có nhóm đối chứng nên không thể nói hiệu quả của việc điều trị này.

Hơn phân nửa dân số nghiên cứu 15/26 (57,7%) sau khi nhập viện phải chuyển khoa hồi sức, diễn tiến thành ARDS. Trong đó 4/15 bệnh nhân bị ARDS nặng, 3/15 bệnh nhân bị ARDS trung bình và 8/15 bệnh nhân bị ARDS nhẹ. Có 5/26 (19,2%) bệnh nhân được sử dụng corticoid, đây đều là những bệnh nhân phải nhập khoa hồi sức.

Tỉ lệ xuất hiện các biến chứng ngoài phổi trong nghiên cứu của chúng tôi khá thấp, tuy nhiên khó có thể kết luận ở phụ nữ mang thai thì những biến chứng ngoài phổi thấp hơn những đối tượng khác vì cỡ mẫu của chúng tôi khá nhỏ, bên cạnh đó, chúng tôi chỉ lấy những bệnh nhân viêm phổi vào nghiên cứu.

Tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu chúng tôi là 3/26 (11,5%) thấp hơn nghiên cứu ở Australia và New Zealand ở 722 bệnh nhân nhiễm cúm A/H1N1 phải nhập khoa Hồi sức - tỉ lệ chết là

14,3%<sup>(5)</sup>. Tuy nhiên nghiên cứu này thực hiện ở tất cả các đối tượng nhiễm cúm chứ không phải chỉ ở phụ nữ mang thai. Nghiên cứu chúng tôi có tỉ lệ tử vong cao hơn nghiên cứu ở 788 thai phụ mang thai kể cả có hay không có viêm phổi ở Mỹ - tỉ lệ tử vong 5%<sup>(13)</sup>. Tỉ lệ phải chuyển khoa hồi sức và tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn trong nghiên cứu ở phụ nữ mang thai nhiễm cúm A/H1N1/2009 tại bang California cho thấy 22% bệnh nhân này cần nhập khoa hồi sức tích cực và tỉ lệ tử vong là 8%<sup>(7)</sup>. Điều này có thể là do dân số nghiên cứu của chúng tôi là thai phụ có viêm phổi nên hai tỉ lệ này cao hơn.

Qua phân tích, tuổi  $\geq 35$  tuổi, tam cá nguyệt thứ ba và có bệnh nền có tỉ lệ tử vong cao hơn, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, lần lượt 15,8% vs 0,  $p=0,264$ ; 15% vs 0%,  $p=0,313$ ; 33,3% vs 8,7%,  $p=0,209$ . Tuy nhiên, do cỡ mẫu quá ít nên khó có thể kết luận. Còn xuất hiện nhiễm trùng bệnh viện là yếu tố liên quan đến tử vong với 60% vs 0%,  $p=0,00$ .

Trong quá trình thực hiện, chúng tôi gặp nhiều hạn chế như đây là một nghiên cứu hồi cứu nên việc thu thập số liệu sẽ gặp nhiều khó khăn. Hay do mẫu nghiên cứu còn nhỏ, đối tượng là phụ nữ mang thai có viêm phổi nên tỉ lệ bệnh nặng cao hơn những nghiên cứu khác. Do đó, cần có một nghiên cứu lớn hơn về cả những thai phụ nhiễm cúm A/H1N1/2009 để có những kết luận chính xác hơn.

## KẾT LUẬN

Qua mô tả 26 phụ nữ có thai được chẩn đoán cúm A/H1N1 có viêm phổi điều trị nội trú tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới trong khoảng thời gian 10 năm (2009 đến 2018), chúng tôi thấy đa số thai phụ đều ở tam cá nguyệt thứ ba (20/26 – 76,9%). Triệu chứng chủ yếu của bệnh nhân là sốt và hô hấp. Tỉ lệ chuyển khoa hồi sức khá cao (15/26 – 57,7%). Tỉ lệ tử vong 3/26 (11,5%). Và

không có sự liên quan giữa độ tuổi thai phụ, tuổi thai, bệnh nền đến tiên lượng tử vong. Tuy nhiên có sự liên quan có ý nghĩa giữa nhiễm trùng bệnh viện và tử vong với 60% vs 0%,  $p=0,00$ .

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO (2010). H1N1 in post-pandemic period. URL: [https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1\\_vpc\\_20100810/en/](https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/).
2. Beumer MC, Koch RM, van Beuningen D, et al (2019). Influenza virus and factors that are associated with ICU admission, pulmonary co-infections and ICU mortality. *Journal of critical care*, 50:59-65.
3. Nguyễn Trần Hiền (2011). Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng và vi rút học của cúm A/H1N1/09 đại dịch các tỉnh miền Bắc-Trung và Tây Nguyên, đề xuất các giải pháp phòng chống dịch. Viện Vệ sinh Dịch tễ TW.
4. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al (2009). Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med*, 360(25):2605-15.
5. Lapinsky SE (2010). Critical illness as a result of influenza A/H1N1 infection in pregnancy. *BMJ*, 340:c1235.
6. Satpathy HK, Lindsay M, Kawwass JF (2009). Novel H1N1 virus infection and pregnancy. *Postgrad Med*, 121(6):106-12.
7. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA (2010): Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California". *N Engl J Med*, 362(1):27-35.
8. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al (2009). Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med*, 361(20):1935-1944.
9. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA (2009). Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol*, 193(6):1488-1493.
10. Nicolini A, Ferrera L, Rao F, Senarega R, Ferrari-Bravo M (2012). Chest radiological findings of influenza A H1N1 pneumonia. *Rev Port Pneumol*, 18(3):120-127.
11. Prevention Centers for Disease Control and (2009). Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58(16):433-435.
12. WHO (2009). Viruses resistant to oseltamivir (Tamiflu) identified. URL: [https://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_antiviral\\_resistance\\_20090708/en/](https://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_antiviral_resistance_20090708/en/).
13. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al (2010). Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*, 303(15):1517-1525.

Ngày nhận bài báo: 08/12/2020

Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo: 20/02/2021

Ngày bài báo được đăng: 10/03/2021