

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

BÙI KIM THUẬN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ HIỆU QUẢ KIỂM SOÁT HEN Ở TRẺ DƯỚI 5 TUỔI
THEO CÁC DẠNG PHENOTYPE**

Chuyên ngành: Nhi Khoa

Mã số: 62720135

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HẢI PHÒNG, 2018

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen là một bệnh đa dạng, đặc trưng bởi viêm mạn tính đường dẫn khí. Hen được định nghĩa bởi sự hiện diện các triệu chứng hô hấp như khò khè, khó thở, nặng ngực và ho, các triệu chứng này thay đổi theo thời gian về cường độ và giới hạn luồng khí thở ra thay đổi.

Bệnh phổ biến ở mọi lứa tuổi, cả trẻ em và người lớn. Theo ước tính, hiện nay thế giới có thể lên tới 358 triệu người mắc bệnh hen, tỉ lệ mắc bệnh vẫn đang phát triển theo hướng tăng dần, dự kiến với tình trạng đô thị hóa tăng từ 45% lên 59% vào năm 2025 thì thế giới sẽ có thêm 100 triệu người bệnh nữa.

Tỉ lệ tử vong do hen cũng có chiều hướng gia tăng, theo GINA hiện nay cứ 250 người tử vong thì có 1 tử vong do hen. Tại Việt Nam những nghiên cứu dịch tễ học về hen phế quản ở cộng đồng vẫn còn rất ít. Phải đến năm 2010 chúng ta mới tiến hành điều tra được độ lưu hành hen ở người trưởng thành trên phạm vi cả nước, với tỉ lệ là 4,1% người mắc hen. Tình hình kiểm soát hen ở trẻ em nước ta còn báo động hơn vì tới trên 80% trẻ mắc hen dưới 15 tuổi chưa được điều trị dự phòng.

Để giảm tỷ lệ tử vong của HPQ đối với trẻ dưới 5 tuổi, để góp phần khống chế HPQ ở trẻ nhỏ, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả điều trị kiểm soát hen ở trẻ dưới 5 tuổi theo các dạng phenotype với mục tiêu:

1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng HPQ theo các dạng phenotype ở trẻ dưới 5 tuổi tại khoa Hô hấp bệnh viện Sản Nhi Nghệ An.

2. Đánh giá hiệu quả kiểm soát hen ở 2 phác đồ dùng Flixotide và kháng Leukotrien (Singulair) cho trẻ dưới 5 tuổi theo các thể bệnh

Tính cấp thiết của đề tài:

Các dấu hiệu lâm sàng của HPQ ở trẻ em có nhiều điểm khác biệt so với người lớn, triệu chứng lâm sàng không rõ ràng và không điển hình, xét nghiệm

thăm dò chức năng hô hấp kể cả đo lưu lượng đỉnh cũng khó thực hiện ở trẻ em, nên việc chẩn đoán thường khó khăn, dễ nhầm với viêm tiểu phế quản, viêm phế quản phổi, nhiều bệnh nhân được chẩn đoán muộn, chưa được điều trị dự phòng hen nên bệnh dễ tái phát, do vậy cần thiết phải nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng theo các dạng Phenotype trong phân loại bệnh hen phế quản, góp phần trong chẩn đoán thể bệnh trên lâm sàng, điều trị và dự phòng bệnh tốt hơn. Đây là đề tài thời sự, cập nhật và cần thiết.

Đóng góp mới của luận án:

- Xác định được đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng HPQ theo các dạng Phenotype ở trẻ dưới 5 tuổi, góp phần cho chẩn đoán HPQ ở trẻ em dưới 5 tuổi giúp các thầy thuốc nhi khoa có chẩn đoán chính xác thể bệnh trên lâm sàng, tiên lượng kịp thời và điều trị phù hợp cho bệnh nhi HPQ trong cơn hen cấp tính và điều trị dự phòng hen.

- Xác định được cách phân loại hen mới ở trẻ dưới 5 tuổi dựa vào Practall theo các dạng Phenotype ở Việt Nam từ đó đánh giá được tính ưu việt của phương pháp phân loại hen phế quản mới so với phân loại và điều trị dự phòng của GINA.

- Đánh giá hiệu quả kiểm soát hen ở hai phác đồ dùng Flixotide và kháng Leukotrien cho trẻ dưới 5 tuổi theo các dạng Phenotype từ đó đưa ra được các khuyến cáo điều trị dự phòng HPQ ở trẻ em dưới 5 tuổi với các thuốc hiện có trên thị trường sao cho hiệu quả nhất trong quá trình dự phòng hen.

Bố cục luận án: Luận án có 157 trang, bao gồm: Mở đầu (2 trang); Chương 1: Tổng quan (39 trang); Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (22 trang); Chương 3: Kết quả nghiên cứu (37 trang); Chương 4: Bàn luận (26 trang), Kết luận và kiến nghị (2 trang); Danh mục công trình (1 trang); Danh mục tài liệu tham khảo (12 trang); Phụ lục (19 trang).

Luận án có 31 bảng, 7 biểu đồ, 10 hình.

Luận án có 111 tài liệu tham khảo; trong đó 29 tài liệu tiếng Việt, 82 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Định nghĩa hen phế quản

Định nghĩa hen phế quản theo GINA 2016: Hen là một bệnh đa dạng, đặc trưng bởi viêm mạn tính đường dẫn khí. Hen được định nghĩa bởi sự hiện diện các triệu chứng hô hấp như khò khè, khó thở, nặng ngực và ho, các triệu chứng này thay đổi theo thời gian về cường độ và giới hạn luồng khí thở ra thay đổi.

1.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng phế quản

1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Ho: lúc đầu có thể ho khan sau xuất tiết nhiều đờm, ho dai dẳng không có giờ nhất định, thường ho nhiều về đêm và sáng nhất là khi thay đổi thời tiết .

- Khò khè: xảy ra tái đi tái lại, trong lúc ngủ, hoặc với các yếu tố kích phát như hoạt động, cười, khóc.

- Khó thở: chủ yếu khó thở thì thở ra, trường hợp nhẹ khó thở xuất hiện khi gắng sức, trường hợp nặng trẻ kích thích vật vã, ho liên tục, thở âm ạch, rút lõm lồng ngực, co kéo cơ hô hấp và có thể tím tái.

- Thực thể: có tiếng ran rít, ran ngáy, trường hợp nặng rì rào phế nang giảm, có thể mất (phổi câm) trong trường hợp tắc nghẽn đường thở rất nặng.

1.2.2. Cận lâm sàng

- Công thức máu: Bạch cầu ái toan tăng: đường dẫn khí của bệnh nhân hen được đặc trưng bởi sự xâm nhập bạch cầu ái toan.

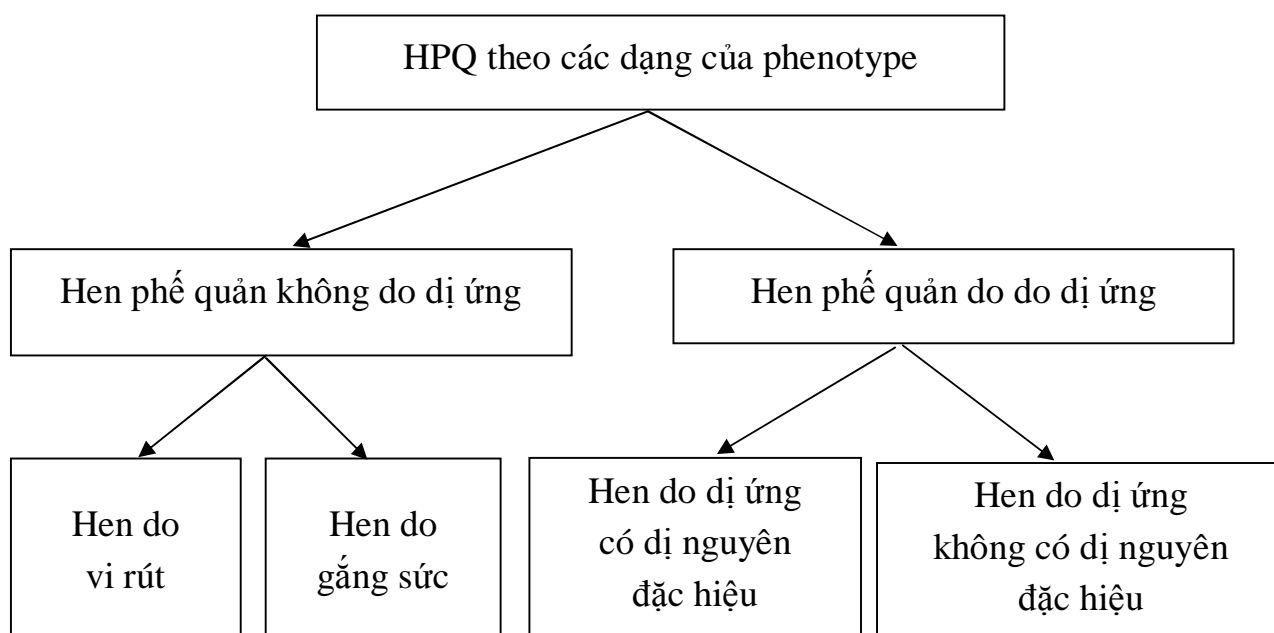
- Test cơ địa dị ứng: đánh giá bằng test lấy da hoặc immuglobulin E đặc hiệu với dị nguyên.

- Xquang tim phổi: Hình ảnh ứ khí trên phim Xquang tim phổi trong đợt bùng phát bệnh.

- Test chức năng phổi: vào lúc 4- 5 tuổi trẻ em thường có khả năng tiến hành hô hấp ký lặp lại được nếu được huấn luyện bởi kỹ thuật viên có kinh nghiệm và với các hình ảnh hỗ trợ.

1.3. Phân loại hen phế quản theo Phenotype.

Phân loại theo tiêu chuẩn Practall của Châu Âu và Bắc Mỹ.



- HPQ do dị ứng bị gây ra do phản ứng dị ứng với các dị nguyên như phấn hoa hay vảy da của thú vật. HPQ do dị ứng gồm:

* Hen do dị ứng có dị nguyên đặc hiệu thì lên cơn hen khi tiếp xúc với dị nguyên có test bì và test dị nguyên (+)

* Hen do dị ứng không có dị nguyên đặc hiệu thường gặp ở trẻ có yếu tố cơ địa dị ứng rõ, tiền sử bản thân và gia đình có bệnh dị ứng như chàm, mày đay, viêm mũi dị ứng.

- Hen phế quản không thuộc dạng dị ứng này xảy ra cơn hen không đi kèm với dị ứng. HPQ không thuộc dạng dị ứng bao gồm:

* Hen phế quản do gắng sức thường xảy ra ở trẻ trong lúc gắng sức và nhất là sau khi ngưng gắng sức.

* HPQ do vi rút trẻ thường có sốt cao, hắt hơi sổ mũi kèm theo.

Tuổi là một trong những yếu tố quan trọng trong phân loại kiểu hình HPQ ở trẻ em theo Phenotype. Sự khác biệt trong từng nhóm tuổi có ý nghĩa quan trọng để thiết kế các chiến lược chẩn đoán và quản lý HPQ ở trẻ em [36]. PRACTALL phân loại HPQ ở trẻ em theo từng nhóm tuổi:

- Trẻ sơ sinh 0- 2 tuổi
- Trẻ mẫu giáo 2- 5 tuổi
- Trẻ từ 6- 12 tuổi
- Trẻ vị thành niên

1.4. Phân loại kiểu hình theo lâm sàng (GINA)

- Hen dị ứng
- Hen không dị ứng
- Hen liên quan đến aspirine
- Hen nhiễm khuẩn
- Hen do gắng sức
- Kiểu hình khò khè
- Hen phế quản nặng
- HPQ với hạn chế thông khí không hồi phục
- Marker viêm trong HPQ.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân (309) là trẻ em dưới 5 tuổi được chẩn đoán là HPQ điều trị nội và ngoại trú tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An từ tháng 09/2014 đến tháng 01/2017.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả và can thiệp thử nghiệm lâm sàng.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu cho nhóm đối tượng nghiên cứu là 309 bệnh nhi hen phế quản.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

- Nghiên cứu lâm sàng: yếu tố dịch tễ, bệnh sử, tiền sử, điều kiện sống, tình trạng toàn thân, khám hô hấp và các bộ phận khác.

- Nghiên cứu cận lâm sàng: công thức máu, CRP, BC ái toan, VSS, Xquang tim phổi.

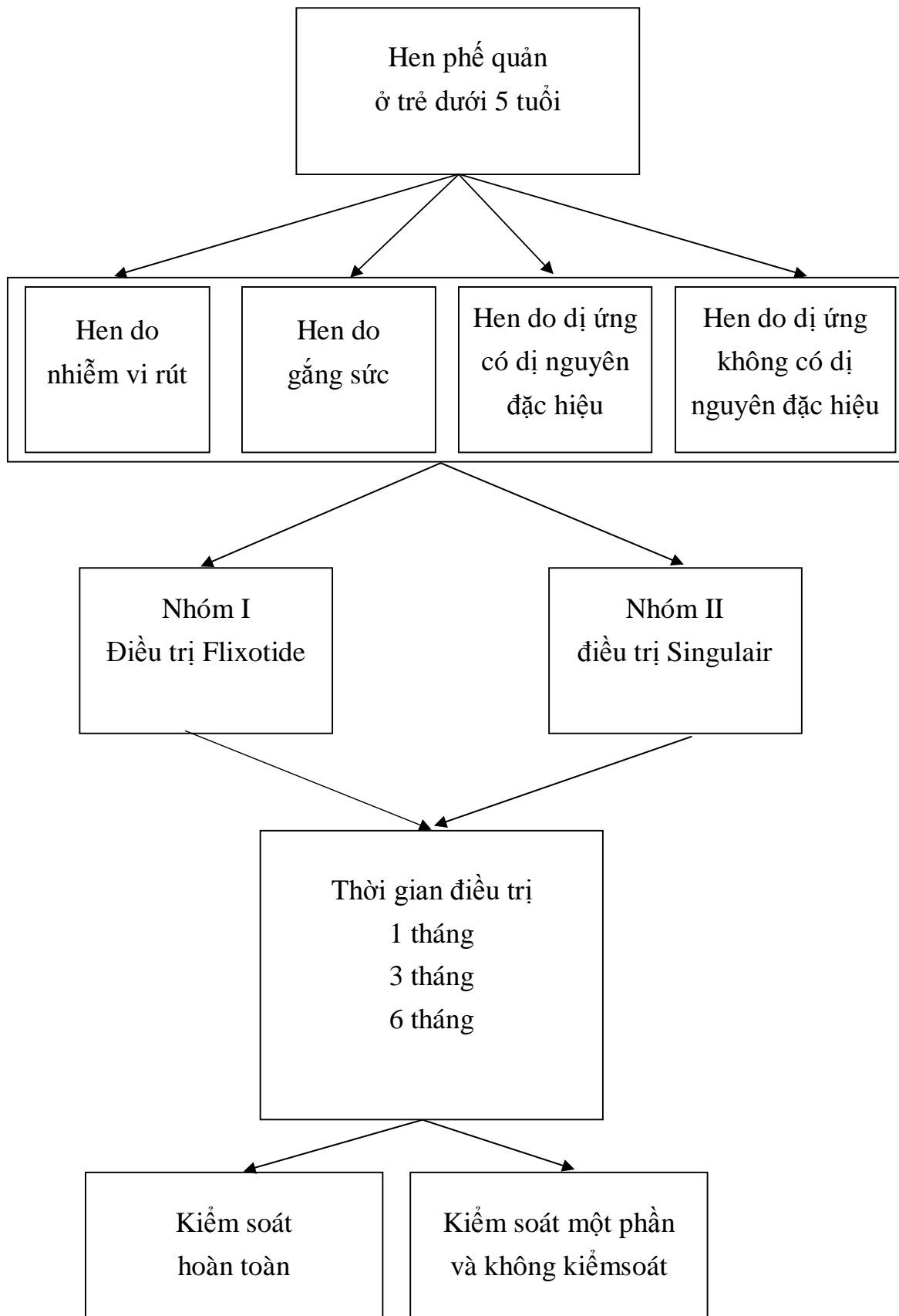
- Đánh giá kết quả lâm sàng và cận lâm sàng

- Đánh giá hiệu quả điều trị dự phòng hen phế quản bằng Flixotide và Singulair sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng: Thay đổi bậc hen, các triệu chứng lâm sàng của từng bệnh nhi, số cơn hen cấp, việc sử dụng thuốc cắt cơn, mức độ kiểm soát hen, các chỉ số cận lâm sàng.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được quản lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0.

So sánh sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu và giá trị p, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

Hình 2.10. Sơ đồ nghiên cứu hen phế quản ở trẻ dưới 5 tuổi

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Tuổi \ Giới	Nam		Nữ		OR (95% CI)	P
	n	(%)	N	(%)		
< 2 (n = 184)	131	60,1	53	58,2	1,1 (0,7 - 1,8)	(p=0,76)
2- 5 (n = 125)	87	39,9	38	41,8		
Tổng số	218	100	91	100		

Nhận xét:

Tỷ lệ trẻ nam dưới 2 tuổi chiếm 60,1%, tỷ lệ trẻ nam từ 2 đến 5 tuổi chiếm 39,9% trong tổng số 218 trẻ nam tham gia nghiên cứu.

Tỷ lệ trẻ gái dưới 2 tuổi chiếm 58,2%, tỷ lệ trẻ gái từ 2 đến 5 tuổi chiếm 41,8% trong tổng số 91 trẻ gái tham gia nghiên cứu.

3.1.2. Liên quan giới và phenotype

Bảng 3.2. Liên quan giới và phenotype

Phenotype \ Giới	Hen virus/ gắng sức		Hen dị ứng		OR (95% CI)	P
	n	(%)	N	(%)		
Nam (n = 218)	130	65,7	88	79,3	2,0 (1,12 - 3,62)	(p=0,01)
Nữ (n = 91)	68	34,3	23	20,7		
Tổng số	98	100	11	100		

Nhận xét:

Tỷ lệ nam là 65,7%, tỷ lệ nữ là 34,3% trong tổng số 198 trẻ tham gia nghiên cứu mắc hen nhiễm vi rút và gắng sức. Tỷ lệ nam là 79,9%, tỷ lệ nữ là

20,7% trong tổng số 111 trẻ tham gia nghiên cứu mắc hen dị ứng. Tỷ lệ trẻ mắc hen nhiễm vi rút/ hen dị ứng là: 1,78/1.

3.1.3. Liên quan tuổi và Phenotype

Bảng 3.3. Liên quan giữa tuổi và phenotype

Phenotype Tuổi	Hen vi rút/ gắng sức		Hen dị ứng		OR (95% CI)	P
	N	(%)	n	(%)		
<2 (n = 184)	133	67,3	51	49,0	2,4 (1,45- 3,99)	P=0,01
2- 5 (n = 125)	65	32,7	60	51,0		
Tổng số	198	100,0	111	100,0		

Nhận xét:

Tỷ lệ trẻ dưới 2 tuổi mắc hen nhiễm vi rút và gắng sức chiếm 67,3%, tỷ lệ trẻ từ 2 đến 5 tuổi mắc hen nhiễm vi rút và gắng sức chiếm 32,7%

Tỷ lệ trẻ dưới 2 tuổi mắc hen dị ứng chiếm 49% trong 111 trẻ mắc hen dị ứng, tỷ lệ trẻ từ 2 đến 5 tuổi mắc hen dị ứng chiếm 51%.

3.1.4. Triệu chứng lâm sàng HPQ theo Phenotype trẻ dưới 5 tuổi

Triệu chứng	Hen do virus và gắng sức (n = 198)		Hen do dị ứng (n = 111)		P
	N	(%)	n	(%)	
Ho	198	100,0	111	100,0	> 0,05
Khó thở	198	100,0	111	100,0	> 0,05
Khò khè	198	100,0	111	100,0	> 0,05
Các triệu chứng về đêm	109	55,1	69	62,2	> 0,05
Có triệu chứng khi thay đổi thời tiết	197	99,5	109	98,2	> 0,05
Tím	36	18,2	29	26,2	> 0,05
Nói ngắt quãng	151	76,3	101	91,0	> 0,05

Triệu chứng	Hen do virus và gắng sức (n = 198)		Hen do dị ứng (n = 111)		P
	N	(%)	n	(%)	
Kích thích	153	77,3	102	91,9	> 0,05
Mạch nhanh	198	100,0	111	100,0	> 0,05
Nhịp thở nhanh	198	100,0	111	100,0	> 0,05
Sốt	135	68,2	38	34,2	< 0,05
Co kéo cơ hô hấp	198	100,0	111	100,0	> 0,05
Ran ẩm	142	71,7	33	29,7	< 0,05
Ran rít	198	100,0	111	100,0	> 0,05

3.1.5. Đặc điểm cận lâm sàng

- Hình ảnh Xquang tim phổi: Tỷ lệ trẻ có hình ảnh Xquang phổi ứ khí ở cả 2 nhóm hen nhiễm vi rút/gắng sức và hen dị ứng đều chiếm 100% trong 198 trẻ mắc hen nhiễm vi rút/gắng sức và 111 trẻ mắc hen dị ứng.

Bảng 3.13. Tỷ lệ Bạch cầu ái toan liên quan phenotype của trẻ trước điều trị

Phenotype	Hen vi rút và gắng sức		Hen dị ứng		OR (95% CI)	P
	n	(%)	N	(%)		
BC ái toan						
Tăng	80	40,4	43	38,7	1,1	p= 0,77
Bình thường	118	59,6	68	61,3	(0,6 - 1,8)	
Tổng số	198	100,0	111	100,0		

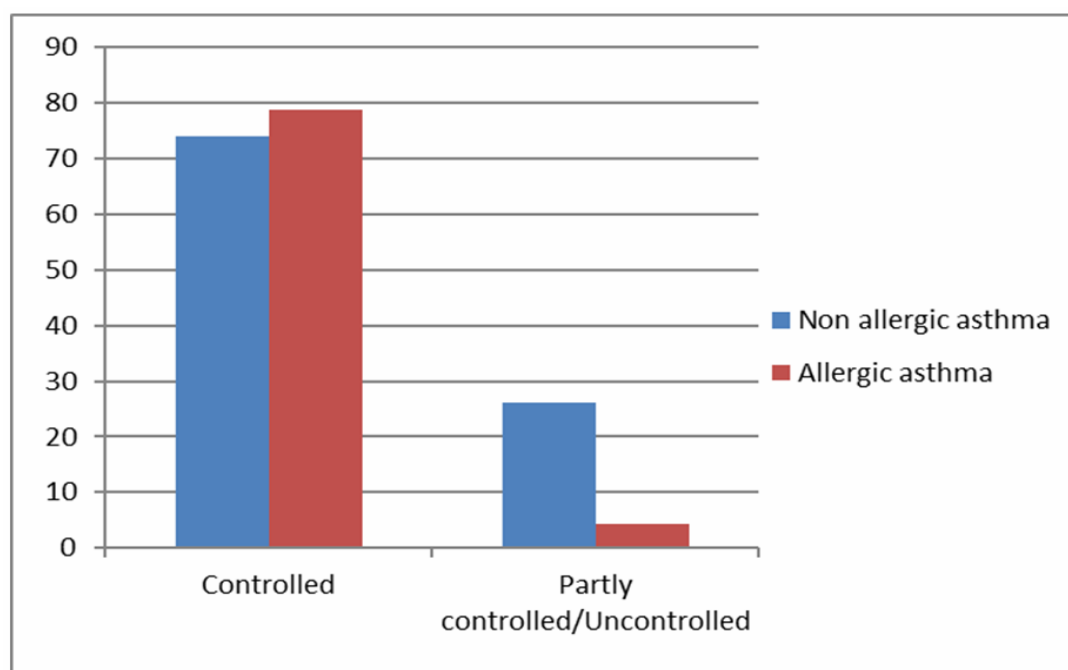
- Tỷ lệ bạch cầu ái toan: Tỷ lệ trẻ có bạch cầu ái toan tăng mắc hen nhiễm vi rút và gắng sức chiếm 40,4%. Tỷ lệ trẻ có bạch cầu ái toan tăng mắc hen dị ứng chiếm 38,7%.

3.2. Hiệu quả điều trị dự phòng hen phế quản trẻ dưới 5 tuổi

3.2.1. Tỷ lệ BN kiểm soát hen ở nhóm điều trị bằng Singulair sau 6 tháng theo phenotype

Bảng 3.21. Tỷ lệ BN kiểm soát hen ở nhóm điều trị bằng Singulair sau 6 tháng theo phenotype

Mức độ kiểm soát	Hen virus / gắng sức		Hen do dị ứng		OR (95% CI)	P
	n	(%)	n	(%)		
Kiểm soát hoàn toàn	68	73,9	26	78,8	0,8 (0,3 - 2,0)	(p= 0,65)
Kiểm soát 1 phần/ không kiểm soát	24	26,1	7	21,2		
Tổng	92	100	33	100		



Nhận xét:

Trong nhóm hen vi rút và gắng sức tỷ lệ trẻ kiểm soát hoàn toàn hen phế quản sau 6 tháng dự phòng bằng Singulair chiếm 73,9%, kiểm soát một phần và không kiểm soát chiếm 26,1%.

Trong nhóm hen dị ứng tỷ lệ kiểm soát hoàn toàn hen phế quản sau 6 tháng dự phòng bằng Singular chiếm 78,8%, kiểm soát một phần và không kiểm soát chiếm 21,2%.

3.2.2. Tỷ lệ BN kiểm soát hen ở nhóm điều trị bằng Flixotide sau 6 tháng theo phenotype

Bảng 3.22. Tỷ lệ BN kiểm soát hen ở nhóm điều trị bằng Flixotide sau 6 tháng theo phenotype

Mức độ kiểm soát	Hen virus / gắng sức		Hen do dị ứng		OR (95% CI)	P
	n	(%)	n	(%)		
Kiểm soát hoàn toàn	76	71,7	64	82,1	0,6 (0,3 - 1,1)	(p= 0,12)
Kiểm soát 1 phần/ không kiểm soát	30	28,3	14	17,9		
Tổng	106	100	78	100		

Nhận xét:

Trong nhóm hen vi rút và gắng sức tỷ lệ trẻ kiểm soát hoàn toàn hen phế quản sau 6 tháng dự phòng chiếm 71,7%, kiểm soát một phần và không kiểm soát hen phế quản sau 6 tháng dự phòng chiếm 28,3%.

Trong nhóm hen dị ứng tỷ lệ kiểm soát hoàn toàn hen phế quản sau 6 tháng dự phòng chiếm 82,1%, kiểm soát một phần và không kiểm soát hen phế quản sau 6 tháng dự phòng chiếm 17,9%.

3.2.3. Tỷ lệ BN kiểm soát hen ở nhóm hen virus/gắng sức theo tuổi sau 6 tháng được điều trị dự phòng.

Bảng 3.23. Tỷ lệ BN kiểm soát hen ở nhóm hen virus/gắng sức theo tuổi sau 6 tháng được điều trị chung bằng cả 2 nhóm thuốc

Mức độ kiểm soát	< 2 tuổi (n = 133)		2- 5 tuổi (n = 65)		OR (95% CI)	P
	n	(%)	n	(%)		
Kiểm soát hoàn toàn	96	72,2	48	73,8	0,9 (0,5 - 1,8)	(p= 0,87)
Kiểm soát 1 phần/ không kiểm soát	37	27,8	17	26,2		
Tổng	133	100	65	100		

Nhận xét:

Trong nhóm hen vi rút và gắng sức với trẻ dưới 2 tuổi tỷ lệ trẻ kiểm soát hoàn toàn hen phế quản sau 6 tháng dự phòng chiếm 72,2%, KS một phần và không KS hen phế quản sau 6 tháng dự phòng chiếm 27,8%.

Với trẻ từ 2 đến 5 tuổi tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn sau 6 tháng dự phòng chiếm 73,8%, tỷ lệ kiểm soát hen một phần và không kiểm soát hen sau 6 tháng dự phòng chiếm 26,2%.

3.2.4. Tỷ lệ BN kiểm soát hen ở nhóm Hen dị ứng theo tuổi sau 6 tháng được điều trị dự phòng

Bảng 3.26. Tỷ lệ BN kiểm soát hen ở nhóm Hen dị ứng theo tuổi sau 6 tháng được điều trị chung bằng cả 2 nhóm thuốc

Mức độ kiểm soát	< 2 tuổi		2- 5 tuổi		OR (95% CI)	P
	n	(%)	n	(%)		
Kiểm soát hoàn toàn	44	86,3	46	76,7	1,9 (0,7 - 5,2)	(p= 0,23)
Kiểm soát 1 phần/ không kiểm soát	7	13,7	14	23,3		
Tổng	51	100	60	100		

Nhận xét:

Trong nhóm hen dị ứng với trẻ dưới 2 tuổi tỷ lệ trẻ kiểm soát hoàn toàn HPQ sau 6 tháng dự phòng chiếm 86,3%, kiểm soát một phần và không kiểm soát HPQ là 13,7%. Với trẻ từ 2 đến 5 tuổi tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn sau 6 tháng dự phòng chiếm 76,7%, tỷ lệ kiểm soát hen một phần và không kiểm soát hen là 23,3%.

3.2.5. Thay đổi cận lâm sàng sau 6 tháng điều trị dự phòng.**Bảng 3.31. Thay đổi cận lâm sàng sau 6 tháng điều trị dự phòng**

Triệu chứng	Hen virus găng sức		Hen do dị ứng		P
	Flixotide n (%)	Singulair n (%)	Flixotide n (%)	Singulair n (%)	
XQ phổi ứ khí	20 (10,1)	13 (6,6)	8 (7,2)	4 (3,6)	P=0,74
Bạch cầu ái toan tăng	16 (8,1)	13 (6,6)	11 (9,9)	2 (1,8)	P=0,61

Nhận xét:

Trẻ mắc hen vi rút và găng sức có Xquang phổi ứ khí ở nhóm dự phòng Flixotide sau 6 tháng còn 10,1%, nhóm dùng Singulair còn 6,6%. Trẻ mắc hen dị ứng hình ảnh phổi ứ khí ở nhóm dự phòng Flixotide sau 6 tháng còn 7,2%, nhóm dự phòng Singulair còn 3,6%.

Trẻ mắc hen vi rút và găng sức có tỷ lệ bạch cầu ái toan tăng ở nhóm dự phòng Singulair còn 6,6%. Trẻ mắc hen dị ứng có tỷ lệ bạch cầu ái toan tăng ở nhóm dự phòng Flixotide sau 6 tháng còn 9,9%, nhóm dự phòng Singulair còn 1,8%.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

4.1.1.1. Phân bố tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu

Kết quả cho thấy tỷ lệ trẻ nam dưới 2 tuổi chiếm 60,1%, trẻ nam từ 2 - 5 tuổi chiếm 39,9%. Tỷ lệ trẻ gái dưới 2 tuổi chiếm 58,2%, trẻ gái từ 2 - 5 tuổi chiếm 41,8%. Tỷ lệ nam/ nữ là: 2,39/1. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ trẻ nam cao hơn nữ. Như vậy giới tính cũng có ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc HPQ ở trẻ dưới 5 tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các tác giả nghiên cứu trước đó như:

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Dũng (2005) tỷ lệ nam/nữ là 1,3/1 [5]. Nghiên cứu của Lê Thị Hồng Hanh (2011) thấy rằng tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1 [15].

Tỷ lệ trẻ dưới 2 tuổi/ trẻ từ 2 - 5 tuổi là: 1,47/1. Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi trẻ dưới 2 tuổi có tỷ lệ mắc HPQ cao hơn nhóm trẻ từ 2 - 5 tuổi. Việc chẩn đoán HPQ ở trẻ em dưới 2 tuổi là rất khó khăn vì triệu chứng lâm sàng và triệu chứng cận lâm sàng không rõ ràng nhưng tỷ lệ mắc lại cao hơn nhóm hen từ 2 - 5 tuổi, vì vậy chúng ta cần phát hiện, chẩn đoán và điều trị dự phòng sớm HPQ cho trẻ dưới 2 tuổi để trẻ được phát triển tốt về thể chất và tâm sinh lý của cơ thể, giảm gánh nặng bệnh tật cho gia đình và xã hội.

4.1.1.2. Phân bố bệnh nhân theo kiểu hình

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên áp dụng phân loại hen phế quản theo Phenotype tại Việt Nam, nhằm đưa ra những hướng chẩn đoán phân loại và phương pháp điều trị dự phòng hợp lý đối với hen phế quản ở trẻ em dưới 5 tuổi tại Việt Nam.

4.1.1.3. Phân bố tuổi và giới theo phenotypic

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nam trong nhóm trẻ mắc hen nhiễm vi rút và gắng sức là 65,7%, tỷ lệ nữ trong nhóm trẻ mắc hen nhiễm vi rút và gắng sức là 34,3%.

Tỷ lệ nam trong nhóm trẻ mắc hen dị ứng là 79,9% tỷ lệ nữ trong nhóm trẻ mắc hen dị ứng là 20,7%. Tỷ lệ trẻ mắc hen nhiễm vi rút/ hen dị ứng là: 1,78. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ trẻ dưới 2 tuổi mắc hen nhiễm vi rút và gắng sức chiếm 67,3%, tỷ lệ trẻ từ 2 đến 5 tuổi mắc hen nhiễm vi rút và gắng sức chiếm 32,7%.

Tỷ lệ trẻ dưới 2 tuổi mắc hen dị ứng chiếm 49%, tỷ lệ trẻ từ 2 đến 5 tuổi mắc hen dị ứng chiếm 51%. Khi so sánh trong nhóm hen phế quản do vi rút và gắng sức thì tỷ lệ trẻ dưới 2 tuổi có tỷ lệ cao hơn, như vậy trong nhóm hen vi rút đối tượng thường mắc phải là trẻ dưới 2 tuổi. Đối với trẻ dưới 2 tuổi do hệ miễn dịch còn yếu, khả năng bảo vệ cơ thể của trẻ trước các yếu tố bên ngoài thấp hơn so với trẻ từ 2 đến 5 tuổi vì vậy tỷ lệ mắc HPQ do vi rút cao hơn so với trẻ từ 2 đến 5 tuổi. Với hen phế quản do dị ứng thì tỷ lệ trẻ mắc phải ở hai nhóm tuổi dưới 2 tuổi và từ 2 đến 5 tuổi là như nhau.

4.1.1.4. Triệu chứng cận lâm sàng theo phenotype

Tỷ lệ trẻ có triệu chứng về đêm ở nhóm hen do vi rút và gắng sức là 55,1%, ở nhóm hen dị ứng là 62,2%, tỷ lệ có triệu chứng về đêm ở nhóm hen dị ứng cao hơn nhóm hen do vi rút và gắng sức.

Tỷ lệ trẻ có triệu chứng khi thay đổi thời tiết ở nhóm hen do vi rút và gắng sức là 99,5%, ở nhóm hen dị ứng là 98,2%; kết quả ở 2 nhóm có sự tương đồng nhau.

Tỷ lệ trẻ có triệu chứng tím tái ở nhóm hen do vi rút và gắng sức là 18,2%, ở nhóm hen dị ứng là 26,2%.

Tỷ lệ trẻ có triệu chứng nói ngắt quãng ở nhóm hen do vi rút và gắng sức

là 76,3%, ở nhóm hen dị ứng là 91%, trong quá trình khám lâm sàng chúng tôi thấy rằng triệu chứng trẻ nói ngắt quãng chỉ áp dụng được với các trẻ lớn, không thể áp dụng được đồng bộ cho nhóm trẻ dưới 5 tuổi.

Tỷ lệ trẻ có triệu chứng kích thích ở nhóm hen do vi rút và gắng sức là 77,3%, ở nhóm hen dị ứng là 91,9%, triệu chứng kích thích ở trẻ có cơn hen phế quản cấp rất có giá trị với trẻ dưới 5 tuổi, nó đánh giá được tình trạng hiện tại của trẻ cũng như mức độ cần oxy của cơ thể khi khó thở gây ra, tuy nhiên khi trẻ li bì khó đánh thức thì mức độ thiếu oxy nặng hơn rất nhiều trên lâm sàng.

Tỷ lệ trẻ có triệu chứng sốt ở nhóm hen do vi rút và gắng sức là 68,2%, ở nhóm hen dị ứng là 34,2%. Ở nhóm hen do vi rút và gắng sức có tỷ lệ trẻ sốt cao hơn so với nhóm hen do dị ứng, đây cũng là một dấu hiệu để nhận và phân loại hen phế quản đối với trẻ dưới 5 tuổi theo Practall, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Tỷ lệ trẻ có triệu chứng ran ẩm ở nhóm hen do vi rút và gắng sức chiếm 66,3%, nhóm hen dị ứng là 42,4%. Như vậy khi nghe phổi của trẻ đang có cơn HPQ cấp triệu chứng ran ẩm đặc hiệu hơn với HPQ do vi rút và gắng sức. Chúng tôi cũng thấy rằng triệu chứng ran ẩm trong HPQ có tỷ lệ cao, đối với HPQ khi có ran thường kèm theo tình trạng bội nhiễm kèm theo, trên lâm sàng có hội chứng nhiễm trùng rõ, cần dùng kháng sinh để điều trị bội nhiễm kèm theo đó.

4.1.1.5. Tiền sử dị ứng

Trong hen phế quản, các bác sỹ lâm sàng thường chú ý nhiều đến cơ địa dị ứng vì nó có mối liên quan chặt chẽ đến hen phế quản đã được biết từ lâu, những trẻ có cơ địa dị ứng như chàm da, mày đay, dị ứng thời tiết, dị ứng thức ăn, dị ứng bụi nhà, viêm da tiếp xúc có nguy cơ mắc hen phế quản cao hơn so với những trẻ không mắc dị ứng, và những trẻ này có xu hướng mắc hen dị ứng cao hơn là mắc hen phế quản do vi rút và gắng sức.

4.1.1.6. Các thuốc điều trị trước nghiên cứu

Chúng ta biết rằng hen phế quản là bệnh viêm mãn tính đường hô hấp và dễ tái phát, nên việc dùng kháng sinh đối với bệnh nhi trong mỗi đợt có cơn hen phế quản cấp sẽ dẫn tới tình trạng lạm dụng kháng sinh và kháng thuốc kháng sinh trong tương lai. Vì vậy việc dùng kháng sinh nên cần được xem xét, chỉ dùng kháng sinh khi có bằng chứng của nhiễm khuẩn.

4.1.1.7. Ảnh hưởng của hen tới chất lượng cuộc sống

Hen phế quản ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống rất nhiều, ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống, sự phát triển tâm thần vận động của trẻ, quá trình học tập tại lớp mẫu giáo không được liên tục, bố mẹ phải đưa trẻ đi viện chăm sóc hay chăm sóc tại nhà khi trẻ có biểu hiện của hen phế quản cấp, từ đó ảnh hưởng tới công việc thu nhập trong gia đình, ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống các thành viên khác trong gia đình của trẻ. Việc điều trị dự phòng cho trẻ phải tuân thủ phác đồ và đúng hen với các nhà lâm sàng nhi khoa.

4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Cận lâm sàng là một trong những yếu tố góp phần vào chẩn đoán và tiên lượng, theo dõi quá trình điều trị dự phòng HPQ ở trẻ em, nhưng đối với trẻ dưới 5 tuổi, cận lâm sàng tham gia chẩn đoán và theo dõi điều trị dự phòng có đặc thù riêng như trẻ còn nhỏ nên khó hợp tác trong đo chức năng hô hấp, quá trình chụp Xquang, lấy máu xét nghiệm cũng gặp không ít khó khăn.

Tỷ lệ trẻ có hình ảnh Xquang phổi ứ khí mắc hen nhiễm vi rút và gắng sức chiếm 100%. Tỷ lệ trẻ mắc hen dị ứng chiếm 100%.

Tỷ lệ trẻ có bạch cầu ái toan tăng mắc hen nhiễm vi rút và gắng sức chiếm 40,4%. Tỷ lệ trẻ mắc hen dị ứng là 38,7%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết của nghiên cứu cận lâm sàng của hen phế quản ở trẻ em có tỷ lệ cao hơn các nghiên cứu khác, nghiên cứu của Nguyễn Tiến Dũng (2005) [5], nghiên cứu của Lê Hồng Hanh (2011) [15], nghiên cứu của Trần Thúy Hạnh và Nguyễn Văn Đoàn (2013) [17].

4.2. Hiệu quả điều trị dự phòng

4.2.1. Hiệu quả kiểm soát hen theo phenotype

*** Hiệu quả kiểm soát hen ở nhóm điều trị bằng Singulair (sau 6 tháng) theo phenotype:**

Từ kết quả nghiên cứu bảng 3.21 ta thấy rằng trong nhóm hen vi rút và gắng sức tỷ lệ trẻ kiểm soát hoàn toàn hen phế quản sau 6 tháng dự phòng với Singulair chiếm 73,9%, kiểm soát một phần và không kiểm soát hen phế quản sau 6 tháng dự phòng với Singulair chiếm 26,1%.

Trong nhóm hen dị ứng tỷ lệ kiểm soát hoàn toàn hen phế quản sau 6 tháng dự phòng với Singulair chiếm 78,8%, kiểm soát một phần và không kiểm soát hen phế quản sau 6 tháng dự phòng với Singulair chiếm 21,2%.

Từ kết quả trên chúng ta thấy rằng hiệu quả điều trị dự phòng hen phế quản ở cả hai nhóm hen đối với Singulair là tương đương nhau sau thời gian 6 tháng. Như vậy khi trẻ mắc hen phế quản việc điều trị dự phòng hen với Singulair cho kết quả tương đương nhau giữa hen vi rút và gắng sức với hen dị ứng.

*** Hiệu quả kiểm soát hen ở nhóm điều trị bằng Flixotide (sau 6 tháng) theo phenotype:**

Từ kết quả bảng 3.22 ta thấy rằng trong nhóm hen vi rút và gắng sức tỷ lệ trẻ kiểm soát hoàn toàn hen phế quản sau 6 tháng dự phòng với Flixotide chiếm 71,7%, kiểm soát một phần và không kiểm soát hen phế quản sau 6 tháng dự phòng với Flixotide chiếm 28,3%.

Trong nhóm hen dị ứng tỷ lệ kiểm soát hoàn toàn hen phế quản sau 6 tháng dự phòng với Flixotide chiếm 82,1%, kiểm soát một phần và không kiểm soát hen phế quản sau 6 tháng dự phòng với Flixotide chiếm 17,9%.

Từ kết quả nghiên cứu chúng ta thấy rằng khi điều trị dự phòng với Flixotide thì hen dị ứng có tỷ lệ kiểm soát hoàn toàn cao hơn hẳn so với hen vi rút và gắng sức, vì vậy khả năng đáp ứng điều trị dự phòng của hen dị ứng với

Flixotide sau 6 tháng dự phòng là cao hơn so với hen vi rút và gắng sức. Như vậy khi trẻ mắc hen phế quản dị ứng thì điều trị dự phòng với Flixotide sẽ cho kết quả tốt hơn so với dùng Singulair.

Qua kết quả nghiên cứu trên 309 bệnh nhi chúng tôi nhận thấy, hiệu quả điều trị dự phòng hen phế quản cho trẻ dưới 5 tuổi là tương đương nhau ở hai thuốc Flixotide và Singulair. Do vậy, để hạn chế tác dụng phụ khi dự phòng hen cho trẻ bằng nhóm Corticoid (Flixotide) có thể sử dụng Singulair để dự phòng thay thế. Riêng đối với nhóm hen dị ứng việc dự phòng bằng Flixotide cho hiệu quả cao hơn, do vậy chúng tôi đề xuất dự phòng hen phế quản ở nhóm hen dị ứng bằng Flixotide để đạt được hiệu quả dự phòng tốt nhất.

4.2.2. Hiệu quả kiểm soát hen theo tuổi, thuốc dự phòng và Phenotype (6 tháng)

Kết quả ở bảng 3.23 cho thấy trong nhóm hen virus và gắng sức với trẻ dưới 2 tuổi tỷ lệ trẻ kiểm soát hoàn toàn hen phế quản sau 6 tháng dự phòng với Singulair và Flixotide chiếm 72,2%, kiểm soát một phần và không kiểm soát hen phế quản sau 6 tháng dự phòng với với Singulair và Flixotide chiếm 27,8%.

Với trẻ từ 2 đến 5 tuổi tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn sau 6 tháng dự phòng với Singulair và Flixotide chiếm 73,8%, tỷ lệ kiểm soát hen một phần và không kiểm soát hen sau 6 tháng dự phòng với Singulair và Flixotide chiếm 26,2%.

Từ kết quả trên chúng tôi thấy rằng tỷ lệ trẻ kiểm soát hen hoàn toàn khi dùng 2 thuốc có kết quả tương đồng nhau ở nhóm trẻ dưới 2 tuổi và nhóm trẻ từ 2 đến 5 tuổi.

Kết quả nghiên cứu bảng 3.26 cho thấy trong nhóm hen dị ứng với trẻ dưới 2 tuổi tỷ lệ trẻ kiểm soát hoàn toàn hen phế quản sau 6 tháng dự phòng với Singulair và Flixotide chiếm 86,3%, kiểm soát một phần và không kiểm soát hen phế quản sau 6 tháng dự phòng với Singulair và Flixotide chiếm 13,7%.

Với trẻ từ 2 đến 5 tuổi tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn sau 6 tháng dự phòng với Singulair và Flixotide chiếm 76,7%, tỷ lệ kiểm soát hen một phần và không

kiểm soát hen sau 6 tháng dự phòng với Singulair và Flixotide chiếm 23,3%.

Như vậy với hen dị ứng dưới 2 tuổi khi điều trị dự phòng bằng 2 thuốc sẽ có kết quả tốt hơn nhóm trẻ từ 2 đến 5 tuổi.

4.2.3. Đặc điểm thay đổi cận lâm sàng sau điều trị dự phòng (6 tháng)

Từ bảng 3.32 ta thấy rằng Trẻ mắc hen vi rút và gắng sức có Xquang phổi sáng ở nhóm dự phòng Flixotide sau sáu tháng điều trị còn 10,1%, nhóm dùng Singulair sau sáu tháng điều trị còn 6,6%.

Trẻ mắc hen dị ứng hình ảnh phổi sáng ở nhóm dự phòng Flixotide sau sáu tháng điều trị còn 7,2%, nhóm dự phòng Singulair sau sáu tháng điều trị còn 3,6%.

Trẻ mắc hen vi rút và gắng sức có tỷ lệ bạch cầu ái toan tăng ở nhóm dự phòng Flixotide sau sáu tháng điều trị còn 8,1%, nhóm dùng Singulair còn 6,6%. Trẻ mắc hen dị ứng có tỷ lệ bạch cầu ái toan tăng ở nhóm dự phòng Flixotide sau sáu tháng điều trị còn 9,9%, nhóm dự phòng Singulair còn 1,8%.

Hạn chế của đề tài:

Sau khi tiến hành nghiên cứu được hoàn thành chúng tôi thấy những điểm hạn chế của đề tài bao gồm:

Nghiên cứu được thực hiện ở tại bệnh viện Sản Nhi tỉnh Nghệ An nhưng số lượng bệnh nhi mắc HPQ trên thực tế lớn hơn so với lượng bệnh nhi chúng tôi nghiên cứu được.

Nhiều gia đình không đồng ý cho trẻ điều trị dự phòng tại nhà sau khi đã điều trị xong cơn HPQ cấp tại bệnh viện. Kiến thức về HPQ trong thực hành nhi khoa chưa được phổ biến rộng rãi và chuyên sâu với các nhà làm lâm sàng, hiểu biết của người dân về HPQ còn chưa thực sự đúng đắn, có nhiều bậc cha mẹ xem HPQ là bệnh phải giấu kín do những định kiến xã hội gây ra.

Quá trình điều trị dự phòng của các bậc phụ huynh tuy đã được các nhân viên y tế hướng dẫn đầy đủ nhưng vẫn còn một số phụ huynh sử dụng thuốc chưa bám sát hướng dẫn khi dùng thuốc cho trẻ.

Rất nhiều trẻ dưới 5 tuổi mắc HPQ nhưng điều trị muộn khi bệnh đã mức độ nặng, một phần do sự chú quan của các bậc phụ huynh và do điều kiện kinh tế gia đình khó khăn, ở xa các bệnh viện chuyên khoa nhi và các phòng khám HPQ trẻ em.

Các xét nghiệm chuyên sâu hiện tại chưa có như xét nghiệm IgE, làm test các dị nguyên để chẩn đoán chuyên sâu hơn và chính xác hơn, đánh giá quá trình điều trị dự phòng được tốt hơn.

Đây là nghiên cứu mới về hen phế quản theo phenotype đối với trẻ dưới 5 tuổi, là nghiên cứu đầu tiên của Việt Nam thực hiện với nguồn lực thực hiện là các bác sỹ và điều dưỡng viên cùng với các bậc phụ huynh đã thực hiện và hoàn thành trong thời gian nghiên cứu.

Với những kết quả đã đạt được trong nghiên cứu, những điểm hạn chế còn tồn tại, chúng tôi mong rằng sẽ có những đề tài tiếp theo chuyên sâu hơn nữa tiếp bước đề tài của chúng tôi để đảm bảo cho việc chẩn đoán, điều trị dự phòng HPQ ở trẻ em dưới 5 tuổi ngày càng đạt hiệu quả tốt hơn.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

1. Kết luận

Qua nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị dự phòng can thiệp lâm sàng trên 309 bệnh nhi 5 tuổi và dưới 5 tuổi mắc hen phế quản tại bệnh viện Sản Nhi Nghệ An trong thời gian theo dõi 6 tháng, chúng tôi rút ra được một số kết luận như sau:

1.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng hen phế quản ở trẻ em dưới 5 tuổi

Tỷ lệ trẻ dưới 2 tuổi/ trẻ 2 - 5 tuổi là: 1,47/1. Tỷ lệ nam/ nữ trong nghiên cứu là: 2,39/1.

Tỷ lệ trẻ mắc hen nhiễm vi rút/ hen dị ứng là: 1,78/1.

Tỷ lệ trẻ dưới 2 tuổi mắc hen nhiễm vi rút và gắng sức chiếm 67,3%, trẻ từ 2 - 5 tuổi là 32,7%. Tỷ lệ trẻ dưới 2 tuổi mắc hen dị ứng chiếm 49%, trẻ 2 - 5 tuổi là 51%.

Tỷ lệ trẻ có triệu chứng ho, khó thở, khò khè, mạch nhanh, nhịp thở nhanh, co kéo cơ hô hấp, ran rít ở cả 2 nhóm tuổi là 100%. Tỷ lệ trẻ có triệu chứng về đêm ở nhóm dưới 2 tuổi chiếm 58,7%, nhóm tuổi từ 2- 5 tuổi chiếm 56%.

Tỷ lệ trẻ dưới 2 tuổi có tiền sử dị ứng là 25%, trẻ 2 - 5 tuổi là 33,6%. Tỷ lệ trẻ mắc hen nhiễm vi rút và gắng sức có tiền sử mắc các bệnh dị ứng là 23,7%, ở trẻ mắc hen dị ứng là 63,1%.

Tỷ lệ trẻ có hình ảnh Xquang phổi ứ khí chiếm 100%.

Tỷ lệ trẻ có bạch cầu ái toan tăng mắc hen nhiễm vi rút và gắng sức chiếm 40,4%, ở trẻ mắc hen dị ứng là 38,7%.

1.2. Hiệu quả điều trị dự phòng hen phế quản theo phenotype

Trong nhóm hen vi rút và gắng sức tỷ lệ trẻ kiểm soát hoàn toàn HPQ sau sáu tháng dự phòng chiếm 72,7%, kiểm soát một phần và không kiểm soát HPQ chiếm 27,3%. Trong nhóm hen dị ứng tỷ lệ kiểm soát hoàn toàn HPQ quản sau

6 tháng dự phòng chiếm 81,1%, kiểm soát một phần và không kiểm soát HPQ chiếm 18,9%.

Trong nhóm hen vi rút và gắng sức với trẻ dưới 2 tuổi tỷ lệ trẻ kiểm soát hoàn toàn HPQ sau 6 tháng dự phòng chiếm 72,2%, kiểm soát một phần và không kiểm soát HPQ chiếm 27,8%. Với trẻ từ 2 đến 5 tuổi tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn sau 6 tháng dự phòng chiếm 73,8%, tỷ lệ kiểm soát một phần và không kiểm soát chiếm 26,2%.

2. Kiến nghị

1. Cần triển khai thêm các nghiên cứu mới để ngày càng làm rõ hơn về hen phế quản theo phenotype tại Việt Nam, làm rõ thêm đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng hen trẻ em dưới 5 tuổi.

2. Xem xét điều trị dự phòng hen phế quản hợp lý cho trẻ dưới 5 tuổi với các thuốc dự phòng hen phế quản hiện có trên thị trường.

3. Tăng cường truyền thông phổ cập kiến thức y khoa cho các bác sỹ lâm sàng nhi khoa, các bậc cha mẹ về hen phế quản ở trẻ dưới 5 tuổi, nhằm chẩn đoán, điều trị và chăm sóc con cái hợp lý khi mắc HPQ.

4. Tất cả trẻ HPQ nên được điều trị dự phòng đầy đủ sau khi khỏi cơn hen cấp, để tránh tái phát cơn hen cấp, nâng cao chất lượng cuộc sống cho trẻ.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Nguyễn Tiến Dũng, **Bùi Kim Thuận** (2007), “Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng hen phế quản trẻ em”, *Tạp chí Thông Tin Y Dược Việt Nam*, số Đặc biệt chào mừng Hội nghị khoa học bệnh phổi toàn quốc lần thứ 2, Hà Nội.
2. Nguyễn Tiến Dũng, **Bùi Kim Thuận** (2007), “Liên quan giữa các triệu chứng lâm sàng với khí máu động mạch trong hen phế quản trẻ em”, *Tạp chí Thông Tin Y Dược Việt Nam*, số Đặc biệt chào mừng Hội nghị khoa học bệnh phổi toàn quốc lần thứ 2, Hà Nội.
3. Nguyễn Tiến Dũng, **Bùi Kim Thuận** (2016), *Bệnh học nhi khoa*, tập 1, Nhà xuất bản Y học.
4. Nguyễn Tiến Dũng, **Bùi Kim Thuận** (2016), *Bệnh học nhi khoa*, tập 2, Nhà xuất bản Y học.
5. Nguyễn Tiến Dũng, **Bùi Kim Thuận** (2016), *Chăm sóc nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học.
6. Nguyễn Tiến Dũng, **Bùi Kim Thuận** (2017), “Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng hen phế quản ở trẻ em ≤ 5 tuổi theo Phenotype”, *Tạp chí Y Học thực hành*, số 1044.
7. Nguyễn Tiến Dũng, **Bùi Kim Thuận** (2017), “Hiệu quả điều trị dự phòng hen phế quản ở trẻ em ≤ 5 tuổi bằng phác đồ dùng Singulair và Flixotide”, *Tạp chí Y Học thực hành*, số 1045.

**LUẬN ÁN ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS. TS NGUYỄN TIẾN DŨNG

2. PGS. TS VŨ THỊ THỦY

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Trường
tại Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Vào hồi: giờ ngày tháng năm 2018

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia;
- Thư viện Trường Đại học Y Dược Hải Phòng.