

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y – DƯỢC HẢI PHÒNG



NGUYỄN THÚY GIANG

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG, MỘT SỐ
YẾU TỐ NGUY CƠ ĐẾN ĐỘ NẶNG VÀ HIỆU QUẢ CỦA
NATRI CLORID 3% TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM TIỂU PHẾ
QUẢN CẤP Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HẢI PHÒNG – 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y – DƯỢC HẢI PHÒNG



NGUYỄN THÚY GIANG

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG, MỘT SỐ
YẾU TỐ NGUY CƠ ĐẾN ĐỘ NẶNG VÀ HIỆU QUẢ CỦA
NATRI CLORID 3% TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM TIỂU PHẾ
QUẢN CẤP Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 97.20.106

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Tiến Dũng

GS.TS. Nguyễn Ngọc Sáng

HẢI PHÒNG – 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thúy Giang, nghiên cứu sinh khóa 3 Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, chuyên ngành Nhi, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của: PGS.TS. Nguyễn Tiến Dũng và GS.TS. Nguyễn Ngọc Sáng
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 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.

Hải Phòng, ngày 20 tháng 11 năm 2023

NCS. Nguyễn Thúy Giang

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, trước hết tôi xin bày tỏ lòng kính trọng, sự biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Nguyễn Tiến Dũng và GS.TS. Nguyễn Ngọc Sáng, những người thầy đã tận tụy dạy dỗ, chỉ bảo và hết lòng hướng dẫn giúp đỡ, động viên tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn Đảng uỷ, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Dược Hải Phòng, các Thầy, các Cô của Bộ môn Nhi, các Thầy, Cô và các cán bộ, nhân viên Phòng quản lý Đào tạo Sau Đại học, Trường Đại học Y Dược Hải Phòng đã dành mọi sự thuận lợi, giúp đỡ tận tình và dành cho tôi sự động viên quý giá trong quá trình học tập và nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn Ban Giám đốc, phòng Kế hoạch Tổng hợp, các Thầy, Cô, các cán bộ, nhân viên khoa Nhi, Khoa Sinh hóa, Huyết học, và các phòng, ban của Bệnh viện Bạch mai – Bệnh viện Hồng Ngọc đã nhiệt tình tạo mọi điều kiện thuận lợi và giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đối với các Giáo sư, Phó giáo sư, Tiến sĩ, các thầy, cô là thành viên Hội đồng chấm luận án đã cho tôi những ý kiến góp ý và chỉ bảo quý báu để tôi hoàn thiện luận án.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới gia đình bao gồm cha và mẹ, những người đã có công sinh thành, chèo lái và các con thân yêu của tôi đã động viên tôi rất nhiều, các anh chị em và bạn bè đồng nghiệp cũng đã chia sẻ, giúp đỡ, động viên và giành cho tôi rất nhiều tình cảm trong quá trình làm việc, học tập và nghiên cứu.

Hải Phòng, ngày 20 tháng 11 năm 2023

NCS. Nguyễn Thuý Giang

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

AAP	(American Academy of Pediatrics) Hội nhi khoa Hoa Kỳ
BC	Bạch cầu
CAS	Điểm số đánh giá độ nặng trên lâm sàng
CRP	(C-reactive protein) Định lượng protein phản ứng C
CT	Can thiệp
CS	Cộng sự
HS	Hypertonic Saline: Nước muối ưu trương
KDNMUT	Khí dung nước muối ưu trương
NS	Normal Saline: Nước muối thường.
MCBS	(Modified Cincinnati Bronchiolitis Score) Điểm số đánh giá viêm tiểu phế quản của bệnh viện Cincinnati đã sửa đổi
PCR	Polymerase Chain Reaction (Phản ứng khuếch đại chuỗi)
RCT	Randomized Clinical Trial: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên
RDAI	(Respiratory Distress Assessment Instrument) điểm số bộ công cụ đánh giá suy hô hấp của Bệnh viện Cincinnati có sửa đổi
RLLN	Rút lõm lồng ngực
RSV	(Respiratory Syncytial Virus) Virus hợp bào hô hấp
SpO2	Độ bão hòa oxy đo bằng monitoring
VTPQ	Viêm tiểu phế quản

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1 Giải phẫu và sinh lý hô hấp trẻ em	3
1.2 Viêm tiểu phế quản cấp.....	5
1.3 Yếu tố nguy cơ	20
1.4 Phương pháp khí dung natri clorid ưu trương	28
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	39
2.1 Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu	39
2.2 Phương pháp nghiên cứu	40
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	58
3.1 Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng	58
3.2 Một số yếu tố nguy cơ liên quan tới mức độ nặng của VTPQ cấp.....	67
3.3 Kết quả của khí dung natri clorid 3%	74
3.4 Hiệu quả trên nhóm trẻ bị VTPQ nặng theo MCBS.....	86
Chương 4: BÀN LUẬN.....	93
4.1 Về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng	93
4.2 Yếu tố nguy cơ với mức độ viêm tiểu phế quản cấp	104
4.3 Về kết quả của phương pháp khí dung natri clorid 3%	110
KẾT LUẬN.....	125
KHUYẾN NGHỊ.....	127
ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN.....	128
HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN	129
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Nồng độ natri clorid ưu trương được nghiên cứu	30
Bảng 1.2:	Một số thuốc sử dụng phối hợp điều trị VTPQ	33
Bảng 2.1	Các biến số nghiên cứu	48
Bảng 2.2:	Phân loại trẻ đẻ non theo tuổi thai và cân nặng	51
Bảng 2.3:	Tần số thở bình thường theo tuổi	52
Bảng 2.4:	Các chỉ số hồng cầu theo lứa tuổi	52
Bảng 2.5:	Số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu	52
Bảng 2.6:	Chỉ số cân nặng theo tuổi với Z-Score.....	53
Bảng 2.7:	Bảng điểm đánh giá theo MCBS	53
Bảng 2.8:	Đánh giá suy hô hấp bằng bảng điểm Silverman.....	54
Bảng 3.1:	Phân bố độ tuổi của các bệnh nhân nghiên cứu	58
Bảng 3.2:	Phân bố cân nặng của bệnh nhân lúc vào viện (kg).....	59
Bảng 3.3:	Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân lúc vào viện.....	59
Bảng 3.4:	Phân bố về thân nhiệt của bệnh nhân lúc nhập viện	61
Bảng 3.5:	Mức độ rút lõm lồng ngực của bệnh nhân khi vào viện	61
Bảng 3.6:	Đặc điểm triệu chứng khò khè của bệnh nhân lúc vào viện	62
Bảng 3.7:	Nghe thông khí phổi của bệnh nhân lúc vào viện.....	62
Bảng 3.8:	Số lượng bạch cầu và CRP huyết thanh lúc nhập viện	63
Bảng 3.9:	Đặc điểm phim chụp X quang ngực thẳng lúc nhập viện.....	63
Bảng 3.10:	Đặc điểm xét nghiệm virus dịch ty hầu của bệnh nhân	64
Bảng 3.11:	Đặc điểm lúc sinh của bệnh nhân	64
Bảng 3.12:	Đặc điểm hoàn cảnh sống của bệnh nhân	65
Bảng 3.13:	Phân bố điểm MCBS của bệnh nhân lúc vào viện.....	65
Bảng 3.14:	Đặc điểm sử dụng thuốc điều trị của hai nhóm	66
Bảng 3.15:	Nguy cơ trẻ ở cùng người hút thuốc lá với mức độ VTPQ.....	67
Bảng 3.16:	Nguy cơ sống cùng nhà có anh chị dưới 5 tuổi đến trường với mức độ VTPQ	68

Bảng 3.17: Nguy cơ của cách sinh của trẻ theo mức độ VTPQ cấp	69
Bảng 3.18: Nguy cơ của tuổi thai với mức độ VTPQ	70
Bảng 3.19: Nguy cơ cân nặng lúc sinh với mức độ VTPQ	71
Bảng 3.20: Mối liên quan của nhiễm <i>RSV</i> đến mức độ VTPQ cấp.....	72
Bảng 3.21: Mối liên quan nhiễm Adenovirus với mức độ của VTPQ	72
Bảng 3.22: Mối liên quan của nhiễm <i>Rhinovirus</i> với mức độ VTPQ cấp	73
Bảng 3.23: Đặc điểm tuổi, giới và cân nặng của hai nhóm.....	74
Bảng 3.24: Phân bố điểm MCBS lúc vào của 2 nhóm bệnh nhân	75
Bảng 3.25: Yếu tố liên quan của 2 nhóm bệnh nhân.....	76
Bảng 3.26: Thay đổi triệu chứng khò khè của 2 nhóm bệnh nhân.....	77
Bảng 3.27: Thay đổi triệu chứng rút lõm lồng ngực	78
Bảng 3.28: Thay đổi triệu chứng ran rít ở phổi của 2 nhóm bệnh nhân.....	79
Bảng 3.29: Thay đổi điểm MCBS trong điều trị của 2 nhóm bệnh nhân.....	80
Bảng 3.30: Thay đổi về nhịp thở của 2 nhóm bệnh nhân (lần/phút).....	81
Bảng 3.31: Thay đổi về SpO ₂ của 2 nhóm bệnh nhân (%).....	82
Bảng 3.32: Thay đổi tần số tim của 2 nhóm bệnh nhân (lần/phút)	83
Bảng 3.33: Triệu chứng khò khè ở trẻ VTPQ nặng.....	86
Bảng 3.34: Triệu chứng rút lõm lồng ngực ở trẻ VTPQ nặng.....	86
Bảng 3.35: Triệu chứng ran rít trên nhóm bệnh nhân nặng.....	87
Bảng 3.36: Thay đổi MCBS trên nhóm bệnh nhân nặng	87
Bảng 3.37: Nhịp thở trên nhóm bệnh nhân nặng (lần/phút).....	89
Bảng 3.38: Thay đổi về SpO ₂ ở trẻ VTPQ nặng (%)	90
Bảng 3.39: Tần số tim ở trẻ VTPQ nặng (lần/phút)	91

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Phân chia cây phế quản	3
Hình 1.2	Diễn biến sinh bệnh học của viêm tiểu phế quản	12
Hình 3.1:	Phân bố độ tuổi của các bệnh nhân nghiên cứu	58
Hình 3.2:	Phân bố số bệnh nhân nhập viện theo tháng trong năm.....	60
Hình 3.3:	Phân bố về giới của các bệnh nhân	60
Hình 3.4:	Tương quan ở cùng người hút thuốc lá với VTPQ	67
Hình 3.5:	Tương quan ở cùng anh/chị ≤ 5 tuổi tới trường với mức độ VTPQ.	68
Hình 3.6:	Tương quan cách sinh của trẻ với mức độ VTPQ	69
Hình 3.7:	Tương quan tuổi thai với mức độ VTPQ	70
Hình 3.8:	Tương quan cân nặng sơ sinh với mức độ VTPQ.....	71
Hình 3.9:	Liên quan của nhiễm <i>Rhinovirus</i> với mức độ nặng của VTPQ cấp .	73
Hình 3.10:	Thay đổi điểm MCBS trong điều trị	80
Hình 3.11:	Thay đổi tần số thở trong quá trình điều trị	81
Hình 3.12:	Thay đổi SpO ₂ của 2 nhóm bệnh nhân.....	82
Hình 3.13:	Thay đổi tần số tim của 2 nhóm bệnh nhân	84
Hình 3.14:	Phân tích số ngày nằm viện của 2 nhóm bệnh nhân bằng Kaplan – Meier	85
Hình 3.15:	Thay đổi MCBS ở bệnh nhân nặng của hai nhóm	88
Hình 3.16:	Thay đổi tần số thở ở trẻ VTPQ nặng	89
Hình 3.17:	Thay đổi SpO ₂ trên trẻ VTPQ nặng	90
Hình 3.18:	Thay đổi tần số tim ở trẻ VTPQ nặng	91
Hình 3.19:	Số ngày nằm viện của trẻ VTPQ nặng.....	92

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm tiểu phế quản cấp là bệnh lý đường hô hấp thường gặp và là nguyên nhân nhập viện cao nhất ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi [1],[2],[3]. Nguyên nhân chính của bệnh là do virus hợp bào đường hô hấp RSV (RSV: Respiratory Syncytial Virus) Rhinovirus, Adenovirus, virus cúm type 3 gây nên [2],[4],[5]. Khi bị viêm tiểu phế quản, tình trạng suy hô hấp của trẻ ngày càng gia tăng, đặc trưng bởi thở nhanh, co rút cơ hô hấp và thở khò khè. Nguyên nhân chính trong cơ chế bệnh sinh của viêm tiểu phế quản là phù nề đường thở và hình thành nút nhầy làm tắc các nhánh tiểu phế quản [1],[2],[6],[7]. Khi tắc nghẽn đường thở sẽ có nguy cơ giảm thông khí phế nang do cản trở một phần luồng khí đi ra. Khi tắc nghẽn hoàn toàn dẫn tới xẹp phổi, đặc biệt khi thở oxy nồng độ cao [2] [3] [8] [9].

Có nhiều nguyên nhân ảnh hưởng tới mức độ nặng của bệnh. Một số yếu tố nguy cơ như: tuổi mắc bệnh, tuổi thai, cân nặng lúc sinh, các bất thường bẩm sinh, môi trường sống, mẹ hút thuốc trong thời kỳ mang thai, hút thuốc lá thụ động trong gia đình, nhà có anh/chi/em đang ở độ tuổi đi nhà trẻ, điều kiện kinh tế gia đình kém [10] [11] [12].

Hiện nay, viêm tiểu phế quản chưa có thuốc điều trị đặc hiệu mà chủ yếu là điều trị triệu chứng: chăm sóc hỗ trợ, đảm bảo quá trình trao đổi khí, dịch vào và dinh dưỡng cho bệnh nhân. Việc tác động làm giảm tình trạng viêm và tăng khả năng giải phóng chất tiết khỏi đường thở giúp giảm nguy cơ xẹp phổi và tăng hiệu quả trao đổi khí. Khí dung natri clorid ưu trương có tác dụng làm giảm nguy cơ hình thành nút nhầy tại tiểu phế quản, tăng khả năng đẩy chất nhầy khỏi đường hô hấp của lông mao lớp niêm mạc đường hô hấp. Natri clorid ưu trương gần đây đã và đang được nghiên cứu như là một phần của phương pháp điều trị viêm tiểu phế quản cấp ở trẻ nhỏ [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19].

Trên thế giới đã có những nghiên cứu về việc sử dụng khí dung nước muối ưu trương trong điều trị viêm tiểu phế quản cấp ở trẻ em. Nhiều nồng độ nước muối ưu trương được đưa vào nghiên cứu và ứng dụng như nước muối 3%, 5%, 6%, 7% [15] [16] [20]. Khí dung nước muối có thể sử dụng một mình hoặc phối hợp với thuốc giãn phế quản khác như salbutamol, terbutaline hay Adrenalin [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27]. Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy khí dung natri clorid 3% có thể giảm đáng kể thời gian nằm viện và cải thiện mức độ nặng của bệnh nhân viêm tiểu phế quản cấp. Khí dung natri clorid 3% có nồng độ ưu trương thấp nhất nhưng có khả năng giảm đáng kể thời gian nằm viện và cải thiện mức độ nặng của bệnh nhân viêm tiểu phế quản cấp, phương pháp được đánh giá là an toàn do tỉ lệ tác dụng phụ thấp [28] [29] [30] [19] [31].

Ở Việt Nam, khí dung natri clorid 3% trong điều trị viêm tiểu phế quản cấp đã được một số tác giả nghiên cứu và ứng dụng trên lâm sàng. Tuy nhiên đặc điểm dịch tễ học lâm sàng VTPQ cấp khác nhau tùy từng nước, từng địa phương. VTPQ cấp ở khoa Nhi bệnh viện Bạch Mai có đặc điểm dịch tễ học lâm sàng như thế nào, các yếu tố nào liên quan đến mức độ nặng của VTPQ cấp và natri clorid 3% có hiệu quả trong điều trị VTPQ cấp ở trẻ em hay không là những câu hỏi rất cần lời giải đáp. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm 3 mục tiêu sau:

- 1. Mô tả một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của VTPQ cấp ở trẻ dưới 2 tuổi tại khoa nhi bệnh viện Bạch mai từ năm 2017 đến năm 2019.***
- 2. Mô tả một số yếu tố nguy cơ đến mức độ nặng của viêm tiểu phế quản cấp ở các bệnh nhi trên.***
- 3. Đánh giá kết quả của khí dung natri clorid 3% trong điều trị viêm tiểu phế quản cấp ở các bệnh nhi trên.***

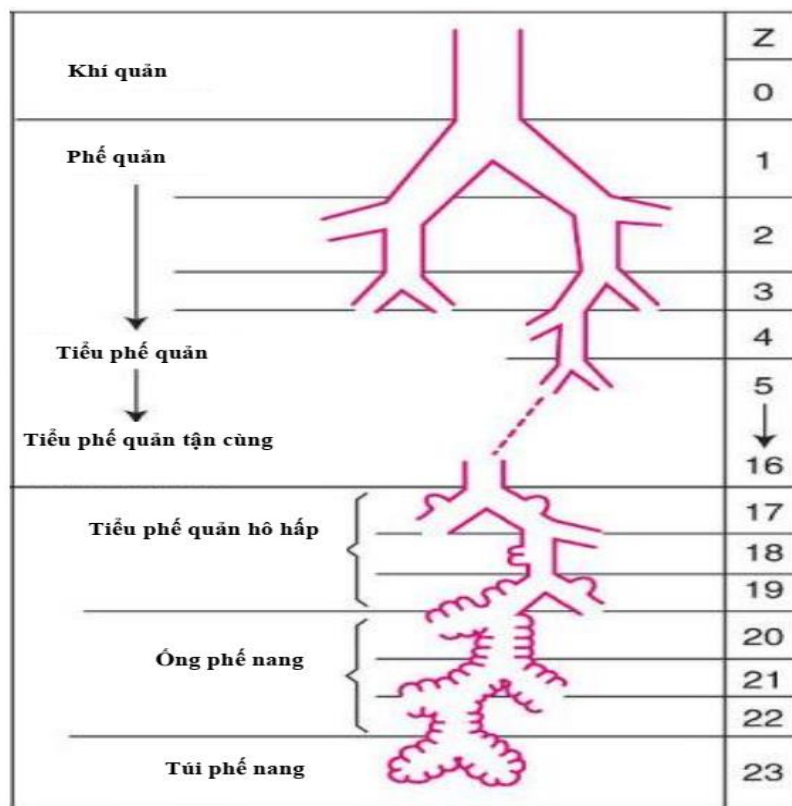
Chương 1

TỔNG QUAN

1.1 Giải phẫu và sinh lý hô hấp trẻ em

1.1.1 Đặc điểm giải phẫu

Bộ máy hô hấp được hình thành từ trong bào thai nhưng từ sau khi sinh vẫn chưa được hoàn thiện. Phế nang bắt đầu được hình thành từ khoảng tuần 30 của bào thai, sự phát triển của phế nang còn tiếp tục diễn ra trong 10 năm đầu của trẻ. Khi chào đời, các phế nang là những túi nhỏ, số lượng khoảng 24 triệu phế nang. Khi 8 tuổi có khoảng 300 triệu phế nang. Đến 10 tuổi, phế nang không tăng thêm về số lượng mà chỉ phát triển về kích thước. Do vậy phổi trẻ nhỏ còn nhiều phế nang chưa hoặc kém hoạt động, kích thước phế nang nhỏ dễ xẹp, tổ chức phổi ở trẻ càng nhỏ càng kém đàn hồi. [32] [33]



Hình 1.1: Phân chia cây phế quản [32]

Đặc điểm chung của thanh, khí, phế quản ở trẻ em là lòng tương đối hẹp, tổ chức đàn hồi ít phát triển, vòng sụn mềm, dễ biến dạng, niêm mạc có nhiều mạch máu, vì vậy trẻ em dễ bị viêm nhiễm đường hô hấp, niêm mạc thanh, khí, phế quản dễ bị phù nề, xuất tiết và dễ bị biến dạng trong quá trình bệnh lý [32].

Phổi: Có nhiều mạch máu, các mạch bạch huyết và sợi cơ nhẵn cũng nhiều hơn vì vậy phổi trẻ em có khả năng co bóp lớn và tái hấp thu các chất dịch trong phế nang nhanh chóng. Tổ chức đàn hồi ít, đặc biệt xung quanh các phế nang và thành mao mạch. Các cơ quan ở lồng ngực chưa phát triển đầy đủ nên lồng ngực di động kém, trẻ dễ bị xẹp phổi, khí phế thũng, giãn các phế nang khi bị viêm phổi, ho gà. [32]

1.1.2 Đặc điểm sinh lý

Ngay sau khi đẻ vòng tuần hoàn rau thai ngừng hoạt động, cùng với tiếng khóc chào đời trẻ bắt đầu thở bằng phổi.

Trong thời kỳ sơ sinh và ở trẻ nhỏ trong mấy tháng đầu, do trung tâm hô hấp chưa hoàn chỉnh và chưa trưởng thành nên nhịp thở dễ bị rối loạn, thở có thể lúc nhanh, lúc chậm, lúc nông, lúc sâu. [32]

Những đặc điểm giải phẫu, sinh lý bộ máy hô hấp của trẻ nhỏ sau đây dễ làm cho bệnh viêm tiểu phế quản trở nên nặng gồm:

Đường kính cây phế quản nói chung, đặc biệt là các tiểu phế quản tận hẹp tương đối so với trẻ lớn nên làm tăng sức cản luồng khí lên gấp bội khi bị hẹp thêm do viêm và tắc.

Hệ thống thông khí bàng hệ giữa các phế nang và túi khí chưa phát triển.

Lồng ngực của trẻ nhỏ chưa phát triển, đường kính trước sau còn lớn so với đường kính ngang và các xương sườn còn mềm nên giảm khả năng thông khí của lồng ngực. [32]

Các cơ hô hấp phụ kém phát triển. Trẻ thở chủ yếu bằng cơ hoành nên dễ bị ảnh hưởng khi nuốt phải nhiều hơi gây chướng bụng, giảm di động cơ hoành.

Trước nguy cơ xâm nhập của các tác nhân có hại hoặc gây bệnh, bộ máy hô hấp có cấu trúc giải phẫu và sinh lý thích hợp để tự bảo vệ mình:

Màng lọc không khí: các lông mũi mọc theo hướng đan xen nhau, lớp niêm mạc ở mũi họng giàu mạch máu với sự tiết chất nhầy liên tục và sự vận động nhịp nhàng của nắp thanh môn theo chu kì.

Phản xạ ho: đẩy, tống dị vật và các chất xuất tiết ra khỏi đường thở.

Hàng rào niêm mạc và hệ thống nhung mao: niêm mạc khí quản, phế quản được bao phủ bởi lớp tế bào biểu mô hình trụ có nhung mao, các nhung mao này liên tục di chuyển.

Hệ thống thực bào: lớp tế bào biểu mô nằm trên bề mặt màng đáy thành phế nang, chứa các phế bào hạt type 1 và type 2. Phế bào type 2 chứa fibronectin, globulin miễn dịch và các đại thực bào. Lòng tế bào phế nang chứa nhiều tế bào miễn dịch gồm đại thực bào phế nang, tế bào đơn nhân, Lympho bào, các tế bào viêm như bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu ưa acid.

Lympho T sau khi nhận diện kháng nguyên sẽ hoạt hóa Lympho B thành tương bào để sản xuất kháng thể đặc hiệu. Sản phẩm kháng thể được chuyển tới mô kẽ, lòng phế nang làm bất hoạt kháng nguyên. Các kháng thể, đặc biệt IgG là có nhiều chức năng như opsonin hóa, tăng cường thực bào, hoạt hóa bổ thể, trung hòa độc tố và ngưng kết vi khuẩn. Tóm lại hệ hô hấp có rất nhiều cơ chế bảo vệ khác nhau nhưng chúng quan hệ rất mật thiết và hoạt động hỗ trợ nhau để đạt được hiệu quả quan trọng nhất là chức năng bảo vệ.
[32] [34]

1.2 Viêm tiểu phế quản cấp

1.2.1 Đặc điểm dịch tễ học

*** Trên thế giới**

Viêm tiểu phế quản cấp là một bệnh do virus, việc điều trị chủ yếu là điều trị triệu chứng, cung cấp oxy, bù nước điện giải và kiểm soát sốt. Với

việc nhận biết và điều trị sớm, tiên lượng thường rất tốt. Hầu hết trẻ em bị viêm tiểu phế quản, bất kể mức độ nghiêm trọng, phục hồi mà không để lại di chứng. Quá trình bệnh thường là 7-10 ngày, nhưng một số ít vẫn bị bệnh trong nhiều tuần. Một số trẻ sơ sinh hồi phục sau VTPQ cấp có tần suất thở khò khè tăng lên. Tỷ lệ nhập viện do VTPQ cấp ở trẻ dưới 12 tháng tuổi là 2-3%. Trong vòng 2 năm đầu đời, hơn một phần ba trẻ em sẽ bị viêm tiểu phế quản. Trong số này, cứ 10 trẻ thì có 1 trẻ phải nhập viện. Trẻ sơ sinh và trẻ em có nguy cơ cao khác bao gồm trẻ sinh dưới 6 tháng tuổi, trẻ sơ sinh và trẻ em có bệnh lý hô hấp hoặc tuần hoàn bẩm sinh, những trẻ bị suy giảm miễn dịch. Các nghiên cứu ở trẻ em bị viêm tiểu phế quản RSV nhập khoa cấp cứu không có bệnh lý kèm theo cho thấy tỷ lệ tử vong 2-3%. Tại Anh, tỷ lệ tử vong liên quan đến viêm phế quản RSV là 1,7% với nguy cơ tử vong cao hơn liên quan đến các bệnh lý bẩm sinh ở cơ quan tuần hoàn và hô hấp.

Viêm tiểu phế quản cấp thường thấy xuất hiện theo mùa. Ở các nước ôn đới, chủ yếu vào mùa đông, trong khi ở các nước nhiệt đới, bệnh chủ yếu thường xuất hiện trong những tháng mưa. Nghiên cứu cho thấy khí hậu và môi trường ảnh hưởng tới mức độ nặng của bệnh.

Trên toàn thế giới, VTPQ cấp được đánh giá là bệnh lý đường hô hấp đáng chú ý. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), hàng năm có khoảng 150 triệu ca mới mắc được ghi nhận, trong số đó có khoảng 11-20 triệu (7-13%) ca nặng cần nhập viện. Trên toàn thế giới, 95% các trường hợp xảy ra ở các nước đang phát triển.

Chỉ riêng ở Hoa Kỳ, VTPQ cấp chiếm tới 234 nghìn lượt khám tại khoa cấp cứu và 140 nghìn lượt nhập viện hàng năm ở trẻ em dưới 2 tuổi, với chi phí ước tính là 1,73 tỷ USD vào năm 2009. Tại Anh, tỷ lệ trẻ được chẩn đoán xác định VTPQ cấp là 58-65/1000 trẻ, và tăng lên 204/1000 trẻ khi tiêu chuẩn chẩn đoán để sàng lọc các trường hợp viêm tiểu phế quản được mở rộng. Năm

2011, có khoảng 4% trẻ tại Anh mắc VTPQ cấp phải nhập viện, trong đó có 15% là trẻ đẻ non. Ngoài ra, các yếu tố được cho có liên quan đến tình trạng nhập viện ở trẻ là nhỏ tuổi (< 3 tháng), nam, bú bình, gia đình nhiều con và có người hút thuốc trong nhà. [4] [35] [36]

Tỷ lệ tử vong do VTPQ cấp ở trẻ em được ghi nhận ở mức thấp. Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ tử vong là 0,03% ở trẻ em nói chung và 0,25% đối với trẻ dưới 1 tuổi.

*** Tại Việt Nam**

Tại Việt Nam, theo kết quả một số nghiên cứu cũng cho thấy đây là bệnh phổ biến ở trẻ dưới 2 tuổi, hay gặp nhất ở trẻ dưới 6 tháng, ước tính chiếm khoảng 40% số ca bệnh nhi nhập viện vì bệnh lý hô hấp. VTPQ cấp có thể gây thành dịch, đặc biệt là thời điểm giữa đông, đầu xuân (khi thời tiết thay đổi). Bệnh thường xuất hiện sau nhiễm siêu vi đường hô hấp gây nên các triệu chứng hắt hơi, sổ mũi, sốt nhẹ. [41]

Đỗ Ngọc Thanh [37] và cộng sự (2009) nghiên cứu và xác định nguyên nhân khò khè ở trẻ từ 2 tháng tới 15 tuổi tại khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi Đồng 2 cho thấy 95,6% gặp ở em dưới 5 tuổi, trong đó viêm tiểu phế quản chiếm 36,8%, là nguyên nhân thường gặp thứ hai sau hen phế quản và có tỷ lệ cao hơn so với viêm phổi, trào ngược thực quản.

Nghiên cứu của Hồ Thị Nhân [38] và cộng sự (2018) thực hiện trên 3 Bệnh viện Nhi đồng 1, Nhi đồng 2 và Bệnh nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh trong giai đoạn 2005-2010 cho thấy, trong số gần 160 nghìn ca trẻ em dưới 16 tuổi nhập viện do viêm đường hô hấp cấp, có 16% trẻ mắc viêm tiểu phế quản cấp.

Nghiên cứu của Lý Thị Mai Lương [39] và cộng sự (2019) tại Bệnh viện Nhi Đồng 2, thành phố Hồ Chí Minh trong thời gian từ tháng 2/2016 đến 12/2017 cho thấy, tổng số trẻ em nhập viện do viêm đường hô hấp dưới

là 11416 trẻ, trong đó số lượng trẻ bị viêm tiểu phế quản cấp là 3176 (chiếm 27,8%).

Theo Phạm Thị Minh Hồng [40] nghiên cứu vào năm 2004 nhận thấy tỷ lệ tử vong chung của viêm tiểu phế quản là 0,7% riêng nhóm nguy cơ tỷ lệ cao lên rõ rệt là 2,8%, nếu xét riêng tử vong trong 100 trẻ viêm tiểu phế quản nặng cần thở oxy thì tỷ lệ này tăng đến 8%.

1.2.2 Định nghĩa

1.2.2.1 Tiểu phế quản

Tiểu phế quản là nhánh của phế quản tận, bao gồm các đường thở có kích thước rất nhỏ (đường kính $<2\mu\text{m}$) và cấu trúc mềm do không có sụn nâng đỡ. Với đặc điểm này, tiểu phế quản khi bị viêm sẽ dễ bị xẹp lại, làm tắc nghẽn đường thở. [1]

1.2.2.2 Viêm tiểu phế quản

Viêm tiểu phế quản là bệnh lý viêm cấp tính của các phế quản có kích thước nhỏ, có đường kính dưới $2\mu\text{m}$ hay còn gọi là các tiểu phế quản.[2]

1.2.3 Nguyên nhân viêm tiểu phế quản

Viêm tiểu phế quản điển hình là do nhiễm virus [2]. Virus hợp bào hô hấp (RSV) là nguyên nhân phổ biến nhất và thường được phát hiện như là tác nhân gây bệnh đơn độc, tiếp theo là *Rhinovirus*. Các nguyên nhân khác gặp ít hơn gồm *Adenovirus*, virus cúm, á cúm, *Human metapneumovirus*, *Human bocavirus* và *Human coronavirus*. Tỷ lệ gây bệnh do các virus cụ thể thay đổi theo mùa và năm. Bằng chẩn đoán phân tử, hiện tượng đồng nhiễm các loại virus cũng có thể xảy ra ở khoảng 1/3 các trẻ em VTPQ cấp nhập viện. Ngoài ra, viêm tiểu phế quản và khò khè ở trẻ nhỏ đôi khi cũng liên quan tới nhiễm *Mycoplasma pneumonia*. [8] [33]

*** Virus hợp bào hô hấp (*Respiratory syncytial virus*)**

Virus hợp bào hô hấp là tác nhân thường gặp nhất gây nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính ở nhũ nhi trên toàn thế giới, đặc biệt là VTPQ cấp và viêm phổi ở trẻ dưới 1 tuổi. RSV là nguyên nhân chính của bệnh nhiễm khuẩn nặng ở nhũ nhi dưới 3 tháng tuổi, trẻ sinh non, suy giảm miễn dịch, tim bẩm sinh, bệnh lý thần kinh cơ hoặc bệnh phổi mạn tính. RSV cũng góp phần trong việc đột tử ở nhũ nhi.

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tỷ lệ nhập viện liên quan đến RSV trung bình hàng năm là 32 trên 1000 trẻ sơ sinh ở Hoa Kỳ trong giai đoạn 1997-2006 cho thấy gánh nặng bệnh tật cao do RSV. [47] [48] [49]

Cho đến nay, RSV đã trở thành tác nhân thường gặp nhất gây nhiễm khuẩn hô hấp, đặc biệt là VTPQ cấp ở nhũ nhi trên toàn thế giới. Đây là căn nguyên thường gặp nhất của viêm đường hô hấp ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Chính vì hậu quả gây nhiễm tế bào đặc biệt tạo thành hợp bào nên virus được gọi tên là virus hợp bào đường hô hấp. [1] [48] [50] [51] [52]

*** Adenovirus**

Trong cùng thời kỳ phát hiện ra RSV (1953), *Adenovirus* cũng lần đầu tiên được phân lập từ adenoid ở người. Năm 1953, Rowe và cộng sự phân lập được các chủng *Adenovirus* đầu tiên từ mô sùi vòm họng và hạch hạnh nhân của người. Vì chúng gây thoái hóa tế bào nên được gọi là virus A.D (*Adenoid degenerative*). Có hơn 40 type huyết thanh *Adenovirus* khác nhau gây bệnh ở người trong họ *Adenoviridae*. Những type huyết thanh hay gây nhiễm trùng đường hô hấp dưới là type 3, 4, 7 và 21; ít gặp hơn là 1, 2, 5, 14 và 35. Bệnh nặng thường liên quan đến *Adenovirus* type 5, 7, 14 và 21.

Adenovirus ảnh hưởng đến hệ hô hấp cũng như các cơ quan khác. Ở một loạt trẻ em khác nhau mắc bệnh hô hấp trên và hoặc dưới do *Adenovirus*, 5% -24% bị viêm tiểu phế quản. Tỷ lệ nhiễm *Adenovirus* ở trẻ em bị VTPQ

cấp dao động từ 1% đến 9%... Các tuýp huyết thanh thường gây bệnh là 1,2,3,5. Bệnh gặp quanh năm, tập trung vào cuối mùa thu đến mùa xuân. Sau khi mắc bệnh có kháng thể đặc hiệu và hầu như chỉ có dạng đồng tuýp.

* **Rhinovirus**

Rhinovirus là các tác nhân gây bệnh thường gặp nhất với các triệu chứng cảm lạnh thông thường, chiếm khoảng 30% nhiễm trùng đường hô hấp trên. *Rhinovirus*, được biết đến như một loại virus cảm lạnh thông thường, cũng được phân lập lần đầu tiên vào năm 1956, với việc phát hiện là có mầm bệnh virus trong trẻ sơ sinh bị VTPQ. Điều đáng quan tâm là trẻ em có tiền sử VTPQ cấp do viêm mũi họng có nguy cơ phát triển khò khè tái phát sau đó. [53]

Rhinovirus thuộc họ *Picornaviridae*, kích thước nhỏ 15-30 nm, chứa RNA, không có vỏ bọc và dễ bị bất hoạt bởi dung dịch axit vì vậy dịch dạ dày diệt được *Rhinovirus*. Hiện nay đã phát hiện hơn 100 typ huyết thanh và một số dưới typ *Rhinovirus*. Virus có vùng “hẻm núi” trong capsid của mình giúp liên kết với các thụ thể tế bào vật chủ và phân tử kết dính tế bào 1 (ICAM-1). Bệnh lây truyền thông qua sự hiện diện của chất tiết nhiễm virus trên tay, dịch kết mạc hoặc nước mũi.

Mọi người đều có thể mắc bệnh nhưng tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở trẻ em và giảm dần ở lứa tuổi lớn hơn. Tuổi càng nhỏ tỷ lệ mắc càng cao, đặc biệt ở trẻ dưới 6 tuổi. Bệnh có thể phát triển mạnh ở nơi có mật độ dân cư cao, trong nhà ở chật hẹp và ô nhiễm không khí. [54] [11]

* **Một số virus khác**

Virus cúm lần đầu tiên được lấy và xác định từ những bệnh nhân mắc bệnh cúm vào năm 1933. Virus này cũng có thể gây viêm tiểu phế quản, tuy nhiên ít gặp hơn, vì nó được xác định là mầm bệnh chính hoặc là tác nhân gây bệnh ở trẻ em với VTPQ cấp qua các nghiên cứu khác nhau. Các kỹ thuật

phân tử hiện đại đã xác định được các loại virus mới như *Human metapneumovirus* (hMPV) và *Human bocavirus* (HBoV) chiếm khoảng một phần ba số bệnh nhân VTPQ. Tuy nhiên, thông thường những trường hợp mắc Human bocavirus cũng thường đồng nhiễm với các tác nhân khác, do đó vai trò của Human bocavirus trong VTPQ cấp vẫn chưa thực sự rõ ràng mà mới chỉ được coi là tác nhân gây nhiễm trùng đường hô hấp dưới.

Các vi khuẩn không điển hình như *mycoplasma pneumoniae*, *chlamydomphila pneumoniae* và *Chlamydomphila trachomatis* cũng phân lập được ở trẻ sơ sinh bị viêm tiểu phế quản nhưng cũng có thể chỉ là đồng nhiễm với các virus khác.[12] [55]

1.2.4 Cơ chế bệnh sinh

Viêm tiểu phế quản là tổn thương viêm cấp tính tại các tiểu phế quản có đường kính nhỏ hơn 2µm xảy ra khi các tiểu phế quản bị tổn thương, phù nề và viêm, tạo chất nhầy gây bít tắc đường thông khí. Bệnh đặc trưng bởi các triệu chứng lâm sàng: ho, khò khè, thở nhanh và có thể kèm theo rút lõm lồng ngực, co kéo cơ hô hấp, tím tái... Căn nguyên do virus hô hấp gây nên, bệnh thường gặp trẻ dưới 24 tháng tuổi. [3] [42] [43] [44] [45] [46].

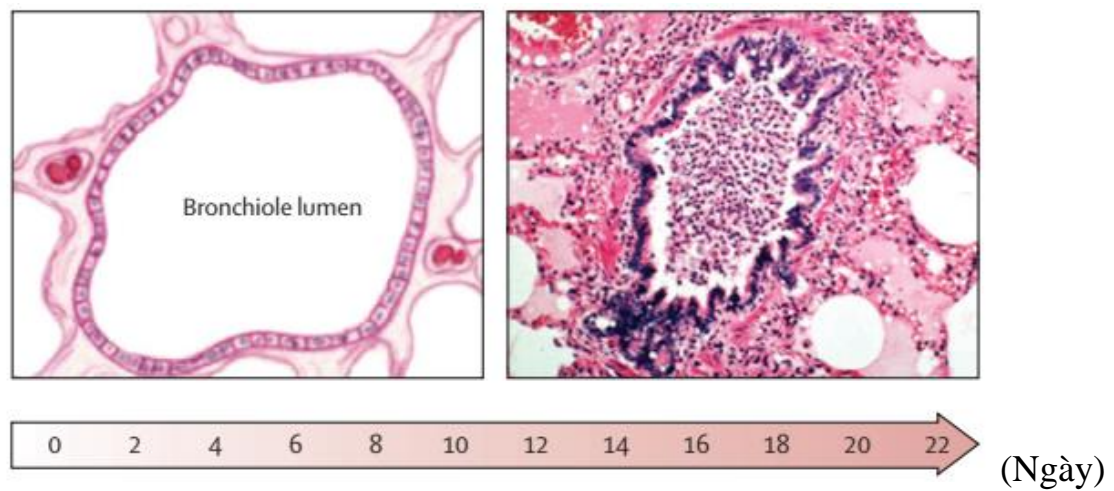
Virus thâm nhập vào các tế bào niêm mạc đường hô hấp gây phá hủy trực tiếp và phản ứng viêm. Hoại tử niêm mạc đường hô hấp là một trong những biến đổi sớm nhất và xảy ra trong vòng 24 giờ sau nhiễm trùng.

Các tổn thương tại tiểu phế quản và hậu quả của sự tác động qua lại giữa viêm và các tế bào trung mô có thể dẫn đến biến đổi sinh lý bệnh đa dạng và các hội chứng lâm sàng.

Phản ứng miễn dịch cũng đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh VTPQ cấp cũng như mức độ nặng trên lâm sàng. Phản ứng dị ứng type 1 biểu hiện qua IgE gây ra những triệu chứng lâm sàng đáng chú ý của viêm tiểu phế quản. Ngoài ra các chất trung gian hóa học như cytokines và chemokines (IL-

4, IL-8, IL-33) cũng được tìm thấy tập trung cao tại đường hô hấp của những bệnh nhân viêm tiểu phế quản. [56] [57]

Viêm tiểu phế quản cấp được đặc trưng bởi sự tắc nghẽn các tiểu phế quản do những mảnh vỡ của các tế bào biểu mô hoại tử ra. Cùng với sự tăng tiết nhầy của các tuyến dưới niêm mạc tạo nên nút nhầy bít tắc các tiểu phế quản đang tổn thương và thâm nhiễm tế bào viêm. [58]



Hình 1.2 Diễn biến sinh bệnh học của viêm tiểu phế quản

(Todd A Florin, *Lancet* 2017; 389: 211–24) [1]

Các nút nhầy này gây ra 3 dạng tắc nghẽn:

- Loại tắc ở thì thở ra: Khí vẫn vào được phế nang trong thì hít vào nhưng bị tắc nghẽn khi thở ra làm cho vùng phế nang ngày càng căng phồng, chèn ép vào các phế nang bên cạnh.
- Loại tắc ở thì hít vào: Làm xẹp các phế nang bên dưới.
- Loại tắc cả thì thở ra cả thì hít vào: Gây xẹp phổi, thường tổn thương lan tỏa hai bên phổi nhưng không đều ở từng phần của phổi tạo nên những vùng ứ khí, những vùng xẹp phổi và những vùng bình thường.

Tại những vùng ứ khí và xẹp phổi sẽ có rối loạn thông khí tưới máu làm thiếu oxy máu. Các phế nang căng quá có thể vỡ làm ứ khí trong nhu mô phổi hoặc tràn khí màng phổi.

Sự tắc nghẽn lưu thông khí buộc bệnh nhân phải thở nhanh và mạnh hơn gây nên triệu chứng rút lõm lồng ngực, có thể gây ngừng thở ở trẻ sơ sinh, hay gặp trên lâm sàng ở các thể nặng. Hiện tượng co thắt các cơ trơn rất thoáng qua và không đóng vai trò lớn trong bệnh sinh suy hô hấp của viêm tiểu phế quản. [1] [33]

1.2.5 Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

1.2.5.1 Đặc điểm lâm sàng

Việc chẩn đoán viêm tiểu phế quản dựa vào hỏi tiền sử bệnh và khám thực thể. Hướng dẫn của Viện Hàn lâm Nhi khoa Hoa Kỳ (American Academy of Pediatrics-AAP) khuyến nghị không nên phụ thuộc nhiều vào kết quả xét nghiệm hoặc x-quang [1] [6]

Các dấu hiệu và triệu chứng đầu tiên của VTPQ cấp [2] là những dấu hiệu của nhiễm trùng đường hô hấp trên bao gồm:

- Chảy nước mũi và nghẹt mũi, sung huyết mũi
- Sốt
- Chán ăn
- Khó chịu

Các triệu chứng này tiến triển nhanh thành các triệu chứng viêm đường hô hấp dưới. Các triệu chứng này khởi phát trong vòng 1 – 3 ngày đầu với các biểu hiện của viêm long đường hô hấp trên biểu hiện như chảy mũi, ngạt mũi, ho nhẹ, có thể đi kèm sốt hoặc không. So sánh giữa các virus gây viêm tiểu phế quản, sốt có xu hướng thấp hơn khi nhiễm RSV và cao hơn khi nhiễm Adenovirus.

Thời kỳ toàn phát trẻ ho, khò khè, thở nhanh, bú kém. Trong những trường hợp nhẹ, triệu chứng có thể hết trong vòng 1-3 ngày. Trong các trường hợp nặng diễn biến có thể nhanh chóng trong vài giờ và các trường hợp này bệnh kéo dài hơn.

Các triệu chứng đường hô hấp dưới nổi bật bao gồm ho, khò khè, thở nhanh và các dấu hiệu của thở gắng sức (rút lõm lồng ngực, co rút cơ liên sườn, cánh mũi phập phồng, đầu gật gù theo nhịp thở). Ngừng thở cũng có thể là biểu hiện nặng của VTPQ, đặc biệt ở trẻ nhỏ dưới 2 tháng. Nguy cơ ngừng thở ở trẻ nhỏ khác nhau trong các nghiên cứu. Trẻ sơ sinh có thể gặp khó khăn khi cho ăn và bị mất nước do tắc nghẽn đường hô hấp trên do nhầy hoặc bị phù đường thở. [2] [40, 59]

Khám thực thể có thể thấy các triệu chứng từ nhẹ là chỉ có khò khè đơn thuần tới nặng là suy hô hấp. Ngoài ra trẻ có tình trạng thở rên, cánh mũi phập phồng, co kéo cơ hô hấp, khó thở nhanh nông, lồng ngực căng phồng, gõ vang. Nhịp thở tăng trên 70 lần/phút là dấu hiệu chỉ điểm cho thấy tình trạng trao đổi khí kém, giảm oxy và tăng CO₂ trong máu động mạch. Tuy nhiên tím tái chỉ gặp trong một số nhỏ những trường hợp nặng. Thiếu oxy máu chủ yếu được phát hiện bằng đo bão hòa oxy qua da (SpO₂ <95%). Nghe phổi có ran rít là chủ yếu, có thể nghe thấy cả ran ẩm. Trong những trường hợp nặng tắc nghẽn hoàn toàn tiểu phế quản có thể không nghe thấy khò khè và không nghe được rì rào phế nang.

Ở trẻ nhỏ hơn 2 tháng tuổi, đặc biệt ở trẻ đẻ non hoặc trẻ có tuổi thai hiệu chỉnh dưới 44 tuần, thở không đều và cơn ngừng thở thường là dấu hiệu của suy hô hấp. Đây có thể là nguyên nhân gây đột tử ở trẻ nhũ nhi. Suy hô hấp cấp (ARDS) thường là biến chứng của bệnh nhi viêm tiểu phế quản nặng phải thở máy. Bội nhiễm vi khuẩn là biến chứng không thường gặp, chiếm tỷ

lệ thấp (0 -7%) ở các nước phát triển và có thể gặp nhiều hơn ở các nước đang phát triển.

Quá trình diễn tiến của bệnh có thể rất đa dạng, thay đổi từ khoảng khắc này sang khoảng khắc khác. Giai đoạn đỉnh điểm của bệnh vào khoảng ngày 3 đến 4 của bệnh, tuy nhiên giai đoạn này khác nhau giữa từng bệnh nhân. Tương tự như vậy, việc đánh giá bệnh nhân bị viêm tiểu phế quản, có thể thay đổi theo từng thời điểm, do đó cần phải đánh giá thường xuyên tình trạng bệnh của trẻ để phân loại mức độ của bệnh theo từng giai đoạn lâm sàng.

1.2.5.2 Đặc điểm cận lâm sàng

Các xét nghiệm cận lâm sàng không phải luôn cần thiết, nó chỉ được chỉ định khi đánh giá bệnh nhân VTPQ cấp có biểu hiện lâm sàng bất thường hoặc nặng.

XQ phổi: Rất thay đổi và không đặc hiệu, có thể thấy hình ảnh X quang bình thường. Thường thấy hình ảnh ứ khí phế nang, tăng đậm các nhánh phế quản và thâm nhiễm khoảng kẽ lan tỏa. Xẹp phổi hay xẹp phân thùy phổi có thể thấy khi viêm tiểu phế quản có biến chứng tắc nghẽn đường thở. Nhìn chung, X quang phổi không cần thiết trong việc xác nhận chẩn đoán viêm tiểu phế quản. Cần nhắc chụp X quang trong trường hợp nghi ngờ có bội nhiễm, kết quả X quang ngực thường có các đặc điểm tương tự như viêm phổi.

Hướng dẫn thực hành lâm sàng của AAP đặc biệt không khuyến nghị việc sử dụng X quang ngực thường quy để đánh giá viêm tiểu phế quản. Hầu hết bệnh nhân bị viêm tiểu phế quản có hình ảnh X quang ngực ứ khí, hoặc có thể thấy hình ảnh xẹp phổi hoặc thâm nhiễm phổi, thường tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh. Các phát hiện bất thường có thể dẫn đến tăng sử dụng kháng sinh trong khi phổi có thể không phải bị viêm do vi khuẩn, từ đó ảnh hưởng lớn tới sức khỏe bệnh nhi. [8]

Xét nghiệm huyết học, sinh hóa, khí máu và xét nghiệm tìm nguyên nhân: Xét nghiệm huyết học không đặc hiệu, đa số là bình thường. Bạch cầu không tăng, có thể bình thường hay giảm. Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính không tăng. Trường hợp số lượng bạch cầu tăng có thể giúp dự đoán khả năng đồng nhiễm hoặc bội nhiễm vi khuẩn ở trẻ em VTPQ. CRP bình thường, điện giải đồ có thể biến đổi khi trẻ có tình trạng mất nước và bú kém.

Đo khí máu giúp đánh giá tình trạng suy hô hấp ở những bệnh nhân có tím. Giai đoạn đầu sẽ có hiện tượng toan hô hấp, sau đó là hiện tượng toan chuyển hóa mất bù.

Nuôi cấy tế bào để phân lập virus, tìm tế bào khổng lồ được coi là test chẩn đoán xác định. Test nhanh tìm kháng nguyên trong dịch rửa mũi, dịch ty hầu và xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang trực tiếp hoặc gián tiếp tìm kháng nguyên trong máu cũng được sử dụng. Ngoài ra có thể làm xét nghiệm PCR để xác định virus. Tỷ lệ dương tính tùy thuộc vào từng kỹ thuật xét nghiệm và chất lượng bệnh phẩm. Nguyên nhân chủ yếu được tìm thấy là RSV.[5] [6]

Nhìn chung, các xét nghiệm không hỗ trợ chẩn đoán lâm sàng viêm tiểu phế quản. Tình trạng mất nước thường nhẹ và có thể đánh giá tốt nhất trên lâm sàng mà không cần đo điện giải.

Ngoài ra, hướng dẫn này cũng không khuyến khích thực hiện các xét nghiệm khẳng định virus do việc xác định một loại virus nhất định không làm thay đổi cách điều trị bệnh. Việc xét nghiệm chỉ nên tiến hành khi nghi ngờ bệnh nhi nhiễm cúm hoặc có dấu hiệu dịch tế lây nhiễm cúm ở cộng đồng. [60]

1.2.6 Chẩn đoán

1.2.6.1 Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định bệnh viêm tiểu phế quản dựa vào đặc điểm lâm sàng và yếu tố dịch tễ. Các kết quả cận lâm sàng có ý nghĩa hỗ trợ chẩn đoán. [2] [6]

Chẩn đoán viêm tiểu phế quản cấp bao gồm:

1. Tuổi < 2 tuổi.

2. Yếu tố dịch tễ: Có phơi nhiễm với RSV, có dịch trong cộng đồng, hay gặp vào mùa đông xuân.

3. Lâm sàng: Khởi phát bằng hội chứng viêm long đường hô hấp trên (hắt hơi, chảy nước mũi, ngạt mũi), toàn phát với các triệu chứng hô hấp điển hình: ho, khò khè lan tỏa, khó thở (thở nhanh, rút lõm lồng ngực). Khám phổi thấy nhiều ran rít, ran ngáy, có thể có ran ẩm.

Các đặc điểm lâm sàng phù hợp với chẩn đoán viêm tiểu phế quản qua các hướng dẫn được nhiều hiệp hội nhi khoa và hô hấp đồng thuận.

1.2.6.2 Chẩn đoán phân biệt

Hen phế quản: Triệu chứng lâm sàng có nhiều điểm tương đồng với bệnh viêm tiểu phế quản, vì vậy khám lâm sàng đơn thuần khó phân biệt, đặc biệt ở trẻ có cơn hen đầu tiên. Một số yếu tố gợi ý chẩn đoán viêm tiểu phế quản: Tuổi nhỏ (<6 tháng), không có cơ địa dị ứng, không có tiền sử gia đình cơ địa dị ứng, không có tiền sử khò khè trước đó, bệnh khởi phát sau triệu chứng nhiễm virus đường hô hấp trên. Những yếu tố gợi ý nhiều hơn đến hen phế quản là: tuổi >18 tháng, tiền sử khò khè tái phát, chàm cơ địa, tiền sử gia đình có hen, viêm mũi dị ứng, chàm và đặc biệt có đáp ứng tốt với nghiệm pháp dùng thuốc giãn phế quản.

Viêm phổi: Có triệu chứng nhiễm khuẩn như sốt, có biểu hiện triệu chứng hô hấp như ho, khó thở, rút lõm lồng ngực, nghe phổi có rale ẩm nhỏ hạt hai phế trường. XQ phổi có hình ảnh tổn thương phổi, những dấu hiệu trên XQ có độ nhạy không cao và có thể không rõ ràng trong giai đoạn sớm của bệnh.

Ngoài ra cũng cần phân biệt với dị vật đường thở thông qua hội chứng xâm nhập; nếu nghi ngờ dị vật nên tiến hành soi phế quản. Bên cạnh đó, trẻ khò khè cũng có thể do hạch lao chèn ép phế quản và một số bệnh gây khò khè khác như:

Bệnh xơ nang

Trào ngược dạ dày thực quản

Hội chứng hít phải sữa tái phát

Thiếu hụt miễn dịch tiên phát

Tim bẩm sinh

Các dị tật bẩm sinh gây hẹp đường hô hấp đoạn trong lồng ngực

Chẩn đoán phân biệt dựa vào triệu chứng lâm sàng, chụp XQ, nội soi phế quản, nội soi thực quản, dạ dày... [2] [6]

1.2.7 Điều trị

1.2.7.1 Nguyên tắc điều trị

Điều trị triệu chứng, cung cấp đủ nước – điện giải – dinh dưỡng và đảm bảo đủ oxy.

1.2.7.2 Chỉ định nhập viện

- Trẻ dưới 3 tháng tuổi
- Có yếu tố nguy cơ (xem phần yếu tố nguy cơ)
- Có dấu hiệu nguy hiểm: Tím tái, bỏ bú hoặc bú kém (trẻ nhỏ hơn 2 tháng), không uống được (trẻ trên 2 tháng), li bì-khó đánh thức, co giật, suy dinh dưỡng nặng.
- Thở rút lõm lồng ngực, thở nhanh (trên 70 lần/phút)
- Có dấu hiệu mất nước

1.2.7.3 Điều trị cụ thể

Thể nhẹ: Cho điều trị tại nhà

Thể trung bình:

Điều trị tại bệnh viện khi bệnh nhân ăn kém hoặc cần thở oxy:

Thở oxy để duy trì SpO₂ >92%: Với bệnh nhân dưới 3 tháng có biểu hiện gắng sức khi thở, bão hòa oxy giảm khi bú.

Ăn uống đầy đủ, chia nhỏ bữa.

Vệ sinh mũi họng bằng nước muối sinh lý 9‰

Truyền dịch khi bệnh nhân có dấu hiệu mất nước.

Khí dung Ventolin (Salbutamol) 0,15 mg/kg/lần khí dung 2 lần cách 20 phút và cần phải đánh giá lại sau 1 giờ. [2]

Thể nặng: Điều trị tại bệnh viện – theo dõi tại phòng cấp cứu

Thở oxy

Truyền dịch khi bệnh nhân có dấu hiệu mất nước

Khí dung (liều như trên). Chú ý với bệnh nhân thở nhanh >70 lần phút, SpO₂ <92%: cần phải dùng khí dung Salbutamol có oxy (6 lít/phút)

Corticoid chỉ sử dụng khi bệnh nhân có nghi ngờ hen hoặc suy hô hấp. Liều lượng: prednisolone 1-2 mg/kg/ngày hoặc methylprednisolone 1-2 mg/kg/ngày (3- 5 ngày).

Kháng sinh khi có biểu hiện bội nhiễm

Điều chỉnh thăng bằng toan kiềm. Nếu SpO₂ < 90%, khí máu PaCO₂ tăng cao >70 mm Hg, cân nhắc đặt nội khí quản, thở máy [2]

Thể rất nặng: Điều trị tại bệnh viện – chuyển điều trị tích cực

Theo dõi chặt chẽ: Mạch, nhịp thở, độ bão hòa oxy.

Kiểm tra khí máu

Thở CPAP hay thở máy: Khi có biểu hiện suy hô hấp mức độ nặng.

Truyền dịch

Khí dung

1.2.7.4 Kháng sinh

Chỉ dùng khi bệnh nhân có biểu hiện bội nhiễm

- Bạch cầu trung tính tăng
- Xquang phổi có đám mờ
- Phổi nghe có ran ẩm rải rác

Khi bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng: có đặt nội khí quản, thở máy

Cần cấy dịch để tìm vi khuẩn và làm kháng sinh đồ.

1.2.7.5 Chăm sóc

Đề bệnh nhân nằm tư thế đúng: Đầu cao

Vật lý trị liệu hô hấp: Không cần chỉ định một cách thường quy. Chỉ định chủ yếu khi bệnh nhân có biến chứng xẹp phổi.

Hút đờm dãi

Cho ăn loãng, chia nhỏ bữa ăn

Vỗ rung, dẫn lưu tư thế

Theo dõi mạch, nhiệt độ, nhịp thở và bão hoà oxy [2]

1.3 Yếu tố nguy cơ

1.3.1 Nhiễm virus

Nhiều nghiên cứu đã cố gắng tìm hiểu mối liên quan của mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm tiểu phế quản với số lượng và loại virus được phát hiện, tuy nhiên kết quả không có sự đồng nhất. Điều này có thể giải thích bằng việc các nghiên cứu khác nhau sử dụng tiêu chí lựa chọn bệnh nhân khác nhau, cũng như các chỉ số về mức độ nghiêm trọng khác nhau.

Mặc dù các virus khác với RSV cũng được coi là tác nhân căn nguyên của viêm tiểu phế quản do virus, nhưng các nghiên cứu không chỉ rõ các loại virus này có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh hay không. Một nghiên cứu cho thấy, những trẻ viêm tiểu phế quản do RSV khi nhập viện có mức độ viêm tiểu phế quản nghiêm trọng hơn so với những trẻ viêm tiểu phế quản do Rhinovirus hoặc HBoV. Ngoài ra, các tác giả phát hiện ra rằng chỉ những bệnh nhi viêm tiểu phế quản do RSV mới có điểm nghiêm trọng cao hơn đáng kể khi nhập viện và trong thời gian điều trị nội trú so với bất kỳ loại viêm tiểu phế quản không RSV. Điều này cần được lưu ý vì tình trạng viêm tiểu phế quản thay đổi liên tục và mức độ nghiêm trọng của bệnh khi nhập viện không nhất thiết là yếu tố dự đoán mức độ nghiêm trọng quá trình điều trị nội trú. [61]

Khi thời gian nằm viện được sử dụng để đánh giá mức độ nặng của bệnh, kết quả nghiên cứu cho thấy những bệnh nhi mắc viêm tiểu phế quản do *rhinovirus* hoặc *rhinovirus* cùng với các loại virus khác không phải RSV có thời gian nằm viện ngắn hơn đáng kể. Tương tự, các nhà nghiên cứu khác phát hiện ra rằng viêm tiểu phế quản RSV có liên quan đến thời gian nằm viện dài hơn, trong khi đó, viêm tiểu phế quản do *rhinovirus* cũng như hMPV có thời gian nằm viện ngắn hơn. [62]

Tuy nhiên, nếu lấy việc nhập viện vào khoa chăm sóc đặc biệt dành cho trẻ em (pediatric intensive care unit - PICU) để đánh giá mức độ nghiêm trọng của viêm tiểu phế quản, Richard và cộng sự không tìm thấy sự khác biệt giữa viêm tiểu phế quản do RSV và do *Rhinovirus*. Nghiên cứu khác cho thấy viêm tiểu phế quản do *rhinovirus* có điểm mức độ nghiêm trọng khi nhập viện cao hơn so với các nhóm virus khác.[55] [11]

Một vấn đề khác đã được nêu ra là liệu tải lượng virus có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh hay không. Các nghiên cứu trên thế giới cũng tìm hiểu xem đồng nhiễm virus có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh hay không. Tuy nhiên, các bằng chứng cũng vẫn còn nhiều mâu thuẫn [63].

Nghiên cứu của Praznik [55] và cộng sự cho thấy, tình trạng bội nhiễm virus có liên quan vừa phải với tình trạng viêm tiểu phế quản nặng hơn, mặc dù không đáng kể ($p= 0,091$).

Một nghiên cứu theo dõi dọc đa trung tâm cho thấy những trẻ viêm tiểu phế quản đồng nhiễm *RSV/Rhinovirus* có thời gian nhập viện lâu hơn so với những trẻ nhiễm *Rhinovirus* và đồng nhiễm với những virus khác không phải *RSV*. Do đó, dường như không chỉ số lượng virus mà còn là loại virus có liên quan hay không đến mức độ nghiêm trọng của quá trình viêm tiểu phế quản. Tuy nhiên, nghiên cứu của Marguet và cộng sự lại cho thấy những trẻ viêm

tiểu phế quản chỉ đơn thuần do RSV có thời gian nằm viện lâu hơn những trẻ mắc RSV đồng nhiễm *Rhinovirus*. [64]

Rachel M. Reeves [63] đã tìm thấy sự phân bố tuổi nhập viện liên quan đến RSV tương tự nhau ở mỗi quốc gia, với gánh nặng cao nhất ở trẻ em <1 tuổi và cao nhất khi được 1 tháng tuổi. Tỷ lệ nhập viện RTI trung bình hàng năm là 41,3–112,0 trên 1000 trẻ < 1 tuổi và 8,6–22,3 trên 1000 trẻ < 1 tuổi. Ở trẻ em < 5 tuổi, 57%–72% trường hợp nhập viện RTI với mầm bệnh nguyên nhân cụ thể được mã hóa là RSV, với 62%–87% trường hợp nhập viện được mã hóa mầm bệnh ở trẻ em < 1 tuổi được mã hóa là RSV.

Bằng chứng đồng nhiễm vi khuẩn cũng khá phổ biến. Tỷ lệ nhiễm khuẩn huyết và viêm tai giữa lần lượt là 18% và 44% trong một nghiên cứu viêm tiểu phế quản ở trẻ em. Trẻ sơ sinh bị AVB nặng cần thở máy đã được chứng minh là có tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn cao. Tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn thay đổi từ 21 đến 26% ở trẻ đặt nội khí quản.

1.3.2 Miễn dịch

Yong-Jun Tang [65] và cộng sự thực hiện nghiên cứu đánh giá vai trò của ILC2, Mục đích của nhóm nghiên cứu là phát hiện các cytokine liên quan đến tế bào bạch huyết bẩm sinh loại 2 (ILC2) ở trẻ sơ sinh bị viêm tiểu phế quản và nghiên cứu mối tương quan của nó với viêm tiểu phế quản. Tác giả thực hiện nghiên cứu trên 26 trẻ sơ sinh bị viêm tiểu phế quản và 20 trẻ sơ sinh khỏe mạnh làm đối chứng. So với nhóm đối chứng, nồng độ interleukin-5 (IL-5) [41,99 (21,11) so với 25,70 (19,64)], IL-9 [27,04 (37,51) so với 8,30 (0,54)], IL-13 [184,05] trong huyết thanh (132,81) so với 121,75 (176,13)], IL-33 [83,70 (46,69) so với 11,23 (55,31)] và lymphopietin mô đệm tuyến ức (TSLP) [31,42 (5,41) so với 28,76 (2,56)] đã tăng đáng kể ở trẻ sơ sinh bị viêm tiểu phế quản ($P < 0,05$), trong khi nồng độ IgE không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm [19,05 (14,15) so với 14,85 (20,2), $p > 0,05$].

Những phát hiện của nhóm nghiên cứu cho thấy ILC2 có thể đóng một vai trò cụ thể trong bệnh lý miễn dịch của viêm tiểu phế quản.

ILC2 biệt hóa và trưởng thành thông qua các yếu tố phiên mã cụ thể $ROR\alpha$ và GATA-3, đồng thời dưới sự kích thích của IL-25, IL-33 và TSLP, nó tiết ra một lượng lớn cytokine loại 2 IL-5, IL-9, IL-13, là cơ chế miễn dịch gây bệnh. ROR là yếu tố phiên mã quan trọng cho sự phát triển và trưởng thành của ILC, được chia thành $ROR\alpha$ và $ROR\gamma$. $ROR\alpha$ là yếu tố phiên mã cụ thể cho sự phát triển ILC2¹⁷⁻¹⁹. Tương tự, GATA-3 đóng vai trò quan trọng trong quá trình biệt hóa và trưởng thành của tế bào ILC2, có thể được tạo ra bởi ILC2 và tiền chất bạch huyết thông thường (CLP). Người ta đã xác nhận rằng mức GATA-3 do CLP tạo ra là cực kỳ thấp và mức GATA-3 cao được biểu thị bằng các tế bào ILC2, được coi là một điểm đánh dấu cụ thể. Nghiên cứu của chúng tôi đã đo nồng độ $ROR\alpha$ và GATA-3 trong máu ngoại vi của bệnh nhân bị viêm tiểu phế quản. Kết quả cho thấy sự biểu hiện của yếu tố phiên mã $ROR\alpha$ và GATA-3 ở nhóm viêm tiểu phế quản cao hơn ở nhóm đối chứng bình thường ($P < 0,05$).

Dựa trên $ROR\alpha$ và GATA-3 là các dấu hiệu cụ thể của ILC2, người ta cho rằng ILC2 tăng lên và kích hoạt trong máu ngoại vi của bệnh nhân bị viêm tiểu phế quản.

IL-25 có thể liên kết đặc hiệu với IL-17RB (IL-25R) trên ILC2, khiến ILC2 tiết ra một lượng lớn cytokine loại 2 (IL-4, IL-5, IL-9 và IL-13)²⁹. IL-25 cũng có thể khuếch đại đáp ứng miễn dịch loại 2 qua trung gian tế bào Th2.

T1/ST2 là một thụ thể đặc hiệu đối với IL-33, được biểu hiện trên bề mặt tế bào ILC2 và tế bào Th2.

Nghiên cứu cho thấy so với nhóm đối chứng, nồng độ IL-17RB, TSLP và IL-33 trong nhóm viêm tiểu phế quản đã tăng lên đáng kể, nhưng nghiên cứu này cho thấy các yếu tố phiên mã đặc hiệu ILC2 $ROR\alpha$ và GATA-3 ở

nhóm viêm tiểu phế quản cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng, chỉ ra rằng ILC2 đã bị phân cực. Vì vậy, IL-17RB, TSLP, IL-33 có thể tham gia phát triển viêm tiểu phế quản thông qua tế bào ILC2

Trong thí nghiệm đồng kích thích miễn dịch, IL-33 liên kết với T1/ST2, kích hoạt các phân tử tín hiệu xuôi dòng và thúc đẩy sự tiết ra các cytokine loại 2. IL-33 trong nhân có thể ức chế các yếu tố phiên mã và làm giảm sự biểu hiện của các yếu tố gây viêm, cho thấy IL-33 có vai trò kép, một mặt, nó thúc đẩy sự tiết ra các yếu tố gây viêm, mặt khác, nó ức chế phiên mã.

Nghiên cứu cho thấy mức độ biểu hiện IL-13 trong nghiên cứu này cao hơn so với nhóm đối chứng bình thường, như vậy IL-13 có thể liên quan đến viêm đường thở và AHR ở trẻ bị viêm tiểu phế quản ở giai đoạn cấp tính.

Cũng trong một nghiên cứu đánh giá vai trò ILC2 Beatriz Sastre Viêm tiểu phế quản có liên quan đến tỷ lệ ILC2 ở mũi tăng cao. Quần thể tế bào này có thể là yếu tố chính trong phản ứng miễn dịch khác biệt giữa viêm tiểu phế quản và khò khè tái phát, cả hai bệnh lý có chung một số cơ chế như kích hoạt bạch cầu đơn nhân, tổn thương mạch máu và sửa chữa nguyên bào sợi. Các chất trung gian lipid có thể đóng một vai trò trong sự tiến triển của bệnh sau này thông qua các tế bào bạch huyết bẩm sinh. [58] [65] [66] [67]

1.3.3 Nhóm tuổi

Tuổi được biết đến như là yếu tố dự báo quan trọng nhất của viêm tiểu phế quản nặng. Hầu hết các nghiên cứu về viêm tiểu phế quản đều chỉ ra tuổi của bệnh nhân trong khoảng dưới 2 tuổi và tỉ lệ mắc bệnh cao nhất nằm trong khoảng 2-6 tháng. Tuy nhiên, nhóm mắc bệnh ở mức độ nặng với nguy cơ tử vong cao chủ yếu (55%) có tuổi trong khoảng 1-3 tháng. Một số tác giả đã tìm thấy mối liên quan giữa tuổi dưới 6 tháng và nguy cơ cao nhập viện và bị viêm tiểu phế quản nặng. Tuy nhiên, Grimwood và cộng sự không tìm thấy mối tương quan đáng kể giữa trẻ dưới 2 tháng tuổi và mức độ nghiêm trọng

của viêm tiểu phế quản trong phân tích đa biến. Tỷ lệ nhập viện do viêm tiểu phế quản với nguyên nhân do RSV thường cao nhất trong khoảng từ 30 đến 90 ngày sau khi sinh. Độ tuổi này trùng với thời gian giảm dần nồng độ globulin miễn dịch kháng RSV của mẹ, thứ có thể giúp bảo vệ trẻ chống lại bệnh tật. Vì thế tuổi của bệnh nhân cũng được coi là một yếu tố liên quan đến mức độ nặng của bệnh viêm tiểu phế quản, đặc biệt là nhóm tuổi 1-3 tháng cần được theo dõi và chăm sóc kịp thời. [10]

1.3.4 Tiền sử thai sản và nuôi dưỡng

Sinh non cũng được coi là một yếu tố liên quan đến bệnh viêm tiểu phế quản. Tuổi thai liên quan trực tiếp tới sự hình thành và phát triển hệ thống hô hấp cũng như miễn dịch. Vì vậy ở những trẻ sinh non, hệ thống hô hấp và miễn dịch chưa hoàn thiện nguy cơ bị mắc viêm tiểu phế quản tăng lên, và khi bị mắc bệnh cũng có nguy cơ diễn biến nặng hơn các trẻ sinh đủ tháng. Ngoài ra, trẻ sinh non thường đi kèm với các tình trạng như cân nặng khi sinh thấp hoặc rất thấp, mắc các bệnh phối hợp như tim bẩm sinh, loạn sản phổi, đây là các yếu tố đã được xác định là yếu tố nguy cơ của bệnh viêm tiểu phế quản. [68]

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng sinh non có liên quan với viêm tiểu phế quản nặng hơn, trong khi những nghiên cứu khác không tìm thấy tỷ lệ nhập viện cao hơn và viêm tiểu phế quản nặng ở trẻ sinh non so với trẻ đủ tháng. Nghiên cứu của Praznik [55] và cộng sự cho thấy, tỷ lệ trẻ sinh non cao nhất ở nhóm viêm tiểu phế quản vào cấp cứu và thấp nhất ở nhóm điều trị thông thường, cho thấy những trẻ sinh non có nguy cơ cao bị viêm tiểu phế quản nặng hơn. Tuy nhiên, mô hình hồi quy logistic lại không cho thấy mối tương quan giữa sinh non và viêm tiểu phế quản nặng.

Cân nặng khi sinh được một số tác giả xem xét như một yếu tố liên quan đến mức độ nặng của bệnh viêm tiểu phế quản. Theo nghiên cứu về viêm tiểu phế quản của Holman R.C [69] và cộng sự, tỷ lệ tử vong cao nhất ở

nhóm trẻ em có cân nặng khi sinh nhỏ hơn 1500 gram (VLBW) so với nhóm trẻ có cân nặng khi sinh trong khoảng 1500-2499 gram (LBW) và ≥ 2500 gram. Trẻ có cân nặng khi sinh thấp (LBW) và rất thấp (VLBW) làm tăng nguy cơ tử vong do viêm tiểu phế quản khi đã loại trừ những yếu tố nguy cơ khác (sinh già tháng, điểm Apgar sau 5 phút thấp, tuổi mẹ trẻ, mẹ đơn thân và mẹ hút thuốc lá khi mang thai). Kecia N.C cũng khẳng định khả năng mắc viêm tiểu phế quản tỷ lệ thuận với cân nặng khi sinh.

Nhiễm trùng cấp tính đường hô hấp dưới là bệnh rất phổ biến, đặc biệt ở các nước đang phát triển như ở Việt Nam. Tình trạng suy dinh dưỡng và nhiễm trùng có những liên quan rõ ràng với tỉ lệ tử vong và di chứng lâu dài.

Tiêm vaccine đầy đủ đúng lịch là một trong các yếu tố bảo vệ giảm nguy cơ mắc viêm tiểu phế quản nặng. Nghiên cứu ở Mexico do Mireya [11] và cộng sự trên 153 trẻ cho thấy, tiêm vaccine đúng lịch giảm nguy cơ mắc viêm tiểu phế quản nặng 45% so với trẻ không tiêm đúng lịch (OR= 0,55; 95% CI = 0,35–0,87).

1.3.5 Tình trạng khi nhập viện

Nguy cơ suy hô hấp cấp tính liên quan đến viêm tiểu phế quản hoặc tử vong nhiều hơn ở trẻ em được chẩn đoán trước đây mắc bệnh tim mạch, bệnh phổi mãn tính và suy giảm miễn dịch. Ở nhóm bệnh nhi này, cần phải theo dõi chuyên sâu và kiểm tra nhiều lần tình trạng thở nhanh, giảm oxy máu, ngưng thở và suy hô hấp cấp tính. Đây là các dấu hiệu đánh giá tình trạng nặng của viêm tiểu phế quản. Mặc khác, khi bị viêm tiểu phế quản thì mức độ nặng của bệnh tăng lên rất nhiều vì khi bị mắc viêm tiểu phế quản đường dẫn khí bị tắc nghẽn, tỉ lệ thông khí trên tưới máu (V/Q) giảm đi, làm giảm cung cấp oxy cho toàn cơ thể.

Giá trị SpO₂ lúc vào viện được đánh giá có giá trị trong việc tiên lượng cho số ngày bệnh nhân phải nằm viện. Theo nghiên cứu của Corneli và các cộng sự,

SpO₂ lúc vào viện được xem là yếu tố tốt nhất để tiên lượng tình trạng nhập viện của bệnh nhân và nên cho bệnh nhân nhập viện khi SpO₂ dưới 94%.

Nghiên cứu của Praznik [55] và cộng sự trên 761 trẻ cho thấy, sử dụng kháng sinh là một trong những yếu tố làm tăng mức độ trầm trọng của viêm tiểu phế quản. Tác giả cho biết mặc dù thiết kế nghiên cứu không cho phép phân tích sự phù hợp của liệu pháp kháng sinh, nhưng việc phát hiện ra rằng hầu hết các bệnh nhân trong nhóm cấp cứu được điều trị bằng kháng sinh so với chỉ 3,6% trong nhóm điều trị thường có thể cho thấy bội nhiễm vi khuẩn dẫn đến viêm tiểu phế quản nặng hơn. Kết quả này cũng được tìm thấy trong nghiên cứu của Christakis và cộng sự.

1.3.6 Yếu tố khác

Hút thuốc lá được coi là một trong những yếu tố liên quan đến tỉ lệ mắc và mức độ nặng của bệnh viêm tiểu phế quản. Trẻ có tiền sử phơi nhiễm với khói thuốc tăng khả năng nhiễm RSV (RR 1,35; 95% CI 1,20 to 1,52). Phơi nhiễm với khói thuốc lá có thể ảnh hưởng đến sự hình thành và phát triển của phổi cũng như hệ thống miễn dịch của trẻ em. Bố mẹ hút thuốc làm tăng tính miễn cảm dị ứng ở trẻ em và tăng tần suất mắc các bệnh dị ứng. Theo một nghiên cứu của Mỹ, hút thuốc là thụ động làm giảm đáp ứng miễn dịch của cơ thể chống lại RSV-nguyên nhân chính gây viêm tiểu phế quản. Trẻ có mẹ hút thuốc lá có nguy cơ cao bị viêm tiểu phế quản (RR 1,1; 95% CI 1,08 to 1,31). Hầu hết các nghiên cứu đều có kết quả cho thấy hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ của viêm tiểu phế quản. Nghiên cứu của Mireya [11] và cộng sự ở Mexico cho thấy, những trẻ phơi nhiễm với thuốc lá có nguy cơ bị viêm tiểu phế quản nặng cao gấp 3,5 lần so với những trẻ không phơi nhiễm (OR=3,5, 95% CI=1,99 - 6,18).

1.4 Phương pháp khí dung natri clorid ưu trương

1.4.1 Lịch sử

Vai trò của dung dịch natri clorid ưu trương trong điều trị viêm tiểu phế quản cấp đã được nghiên cứu từ đầu những năm 2000.

Nghiên cứu sớm nhất được tiến hành vào năm 2002 tại Israel trên 65 trẻ sơ sinh bị viêm tiểu phế quản nhẹ. Trong nghiên cứu này, các tác giả sử dụng dung dịch natri clorid ưu trương 3% kết hợp hít terbutaline, 3 lần/ngày trong 5 ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy điểm số độ nặng lâm sàng (clinical severity score) cải thiện đáng kể so với nhóm sử dụng terbutaline với nước muối bình thường. Tuy nhiên các tác giả cho biết kết quả này có thể không đạt được nếu trẻ bị viêm tiểu phế quản nặng. [70]

Từ kết quả của những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được tiến hành, năm 2014 AAP đưa khí dung nước muối ưu trương trở thành một trong những phương pháp điều trị viêm tiểu phế quản cấp. Khí dung natri clorid ưu trương giúp cải thiện triệu chứng của VTPQ và rút ngắn thời gian nằm viện.

1.4.2 Cơ chế

Dung dịch nước muối ưu trương làm tăng độ thanh thải niêm mạc có lông mao ở những bệnh nhân thông thường, bệnh nhân hen, giãn phế quản, xơ nang phổi và bệnh mũi xoang. Những lợi ích tương tự cũng được mong đợi ở những trẻ nhỏ bị viêm tiểu phế quản cấp dựa trên những cơ sở sau:

Muối ưu trương tạo ra một dòng chảy thẩm thấu của nước vào lớp chất nhầy → pha loãng lớp chất nhầy.

Muối ưu trương phá vỡ các liên kết ion trong chất nhầy → giảm độ nhớt và độ đàn hồi của chất nhầy.

Muối ưu trương kích thích hoạt động của lông chuyển niêm mạc qua prostaglandin E₂.

Ngoài ra, bằng cách tái hấp thu nước từ lớp niêm mạc và dưới niêm mạc, dung dịch muối ưu trương có thể giảm phù nề thành đường thở về mặt lý thuyết ở trẻ em bị viêm tiểu phế quản cấp. Khí dung nước muối ưu trương cũng có thể tạo ra đờm và kích thích ho, từ đó giúp tống đờm ra khỏi phế quản, giảm tắc nghẽn đường thở, bù nước cho bề mặt đường thở ở trẻ bị viêm tiểu phế quản. Mặc dù vậy, những thay đổi này được suy ra từ lợi ích của dung dịch muối ưu trương với bệnh xơ nang (cystic fibrosis) và có thể không đúng với viêm tiểu phế quản cấp do quá trình sinh lý bệnh khác nhau.

Gần đây, khí dung natri clorid ưu trương đã được đưa vào trong điều trị viêm tiểu phế quản. Trong các nghiên cứu này, có nhiều loại nước muối ưu trương được đưa vào sử dụng: 3%, 5%, 7%, trong đó loại 3% là được sử dụng nhiều nhất. Khí dung natri clorid 3% có thể dùng một mình hoặc phối hợp với thuốc giãn phế quản khác (salbutamol, terbutaline) hay adrenalin. Hầu hết các thử nghiệm ngẫu nhiên gần đây đã chỉ ra rằng khí dung nước muối 3% là nước muối có nồng độ ưu trương thấp nhất nhưng vẫn có thể giảm đáng kể thời gian nằm viện và cải thiện mức độ nặng của bệnh nhân viêm tiểu phế quản cấp so với natri clorid 0,9%. Dù dùng một mình thì khí dung natri clorid 3% vẫn được đánh giá là an toàn do tỉ lệ tác dụng phụ thấp.

1.4.3 Nồng độ natri clorid ưu trương được sử dụng

Có nhiều nghiên cứu về sử dụng khí dung nước muối ưu trương trong điều trị viêm tiểu phế quản cấp. Tuy nhiên, việc sử dụng khí dung nước muối ưu trương được đưa vào khuyến cáo của AAP năm 2014. Trong đó chỉ ra rằng, khí dung nước muối ưu trương giúp cải thiện triệu chứng của trẻ VTPQ và rút ngắn thời gian nằm viện. Một số nghiên cứu cho thấy khí dung nước muối ưu trương giúp giảm tỷ lệ nhập viện ở trẻ điều trị ngoại trú, trong khi một số nghiên cứu khác cho thấy khí dung HS có thể giảm tỷ lệ phải điều trị tại PICU của trẻ bị VTPQ.

Bảng 1.1: Nồng độ natri clorid ưu trương được nghiên cứu [71]

Tác giả	Năm	Nồng độ Natri clorid	Thể tích
Sarrell	2002	Natri clorid 3%	2ml/lần
Grewal	2009	Natri clorid 3%	3ml/lần
Al - Ansari	2010	So sánh khí dung natri clorid 5%, natri clorid 3% và natri clorid 0,9%	5ml/lần
Anil	2010	Natri clorid 3% với natri clorid 0,9%	4 ml/lần
Kuzik	2010	Natri clorid 3%	4ml/lần
Ipek	2011	Natri clorid 3%	4ml/lần
Florin	2014	Natri clorid 3%	4ml/lần
Jacobs	2014	Natri clorid 7% với natri clorid 0,9%	3,5 ml/lần
Wu	2014	Natri clorid 3%	4ml/lần

Việc sử dụng nước muối ưu trương được nhiều tác giả sử dụng. Nồng độ nước muối ưu trương được sử dụng thường từ mức 3% tới 10%. Trong một số nghiên cứu trước đây, việc sử dụng nước muối ưu trương thường là từ 6% tới 10%. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây thường sử dụng nước muối ưu trương ở mức 3%.

Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện sau khuyến cáo của AAP năm 2014, trong đó các tác giả thường lựa chọn nồng độ natri clorid ưu trương là 3%. Tác giả Jasmijn Teunissen [16] cũng trong năm 2014 tiến hành đánh giá so sánh khí dung natri clorid 3% với natri clorid 6% trong viêm tiểu phế quản, trong nghiên cứu tác giả thấy hiệu quả của natri clorid 3% với hiệu quả của khí dung natri clorid 6% là tương đương nhau. Tác giả Pedro Flores (2016)

[72] thực hiện nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng so sánh hiệu quả của khí dung natri clorid 3% với khí dung natri clorid 0,9%. Tác giả Seçil Köse phân tích đánh giá hiệu quả của 3 nồng độ natri clorid sử dụng trong khí dung cho trẻ là 7%, 3% và 0,9%. Kết quả nghiên cứu của tác giả cho thấy khí dung natri clorid 3% có số ngày nằm viện ngắn nhất.

Năm 2019, tác giả Zhi-Yong Wang [30] và cộng sự tiến hành nghiên cứu phân tích tổng hợp. Trong nghiên cứu của tác giả nhận thấy rằng dung dịch ưu trương 3% (3% HS) hấp thụ nước từ lớp dưới niêm mạc, từ đó làm giảm tình trạng phù nề niêm mạc, việc giảm phù nề giúp cải thiện chức năng của niêm mạc. Dữ liệu từ các thí nghiệm in vitro và in vivo đã chỉ ra rằng HS tăng tốc độ vận chuyển chất nhầy. Người ta đã chứng minh rằng hít khí dung HS 3% có thể cải thiện sự thông thoáng ngay lập tức và lâu dài của đường hô hấp nhỏ ở trẻ sơ sinh bị viêm tiểu phế quản. HS đã được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc loại bỏ chất nhầy tiết ra, phá vỡ chuỗi chất nhầy và giảm phù nề niêm mạc. HS thường được dùng cùng với thuốc giãn phế quản để giảm nguy cơ co thắt phế quản do HS gây ra. Một số nghiên cứu cho rằng khí dung HS 3% rất hữu ích cho trẻ sơ sinh bị viêm tiểu phế quản.

Như vậy có thể thấy, nồng độ natri clorid ưu trương được các tác giả sử dụng trong nghiên cứu nhiều nhất là natri clorid 3%. Đây là nồng độ natri clorid ưu trương thấp nhất được sử dụng. Các tác giả sử dụng natri clorid 3% trong nghiên cứu là sử dụng dung dịch muối ưu trương có nồng độ thấp nhất, giúp hạn chế các biến chứng do khí dung nước muối ưu trương mà có lợi ích tốt nhất cho quá trình điều trị trên bệnh nhi.

Việc sử dụng natri clorid ưu trương trong khí dung cho thấy nhóm bệnh nhân khí dung natri clorid ưu trương nhận được lượng natri clorid cao hơn hẳn so với nhóm khí dung natri clorid 0,9%. Trong nghiên cứu của Linjie Zhang [14] phân tích từ 8 thử nghiệm với 1708 bệnh nhân được nghiên cứu

cho thấy nhóm sử dụng natri clorid ưu trương giảm tỷ lệ nhập viện 16% với $RR = 0,84$. Tuy nhiên, trong nghiên cứu cũng thống kê được lượng natri clorid được sử dụng trong mỗi nhóm. Nghiên cứu của Grewal [73] so sánh natri clorid 3% với 0,9% cho kết quả lượng nhóm natri clorid giao động từ 75-150 mg ở nhóm HS cao hơn so với lượng natri clorid của nhóm NS là 22,5-45 mg. Nghiên cứu của tác giả Anil [74] cho thấy lượng natri clorid của nhóm HS là 240mg so với 72mg của nhóm NS. Nghiên cứu của tác giả Kuzik và Ipek [75] cũng thấy lượng natri clorid của nhóm HS là 30mg so với nhóm NS là 108mg.

Jeffrey Baron [76] cùng cộng sự phân tích trên các nghiên cứu cho thấy, các tác giả có sự lựa chọn khác nhau về khoảng cách giữa các liều khí dung với nhau. Một số tác giả chọn lựa khoảng cách thời gian giữa hai lần khí dung đầu tiên chỉ 4 giờ, trong khi có một số tác giả lựa chọn khoảng cách giữa hai lần khí dung là 6 giờ và mức thời gian dài nhất là cách 8 giờ giữa hai lần khí dung liên tiếp. Trong đó, mức thời gian khoảng cách 8 giờ được nhiều tác giả lựa chọn vào trong thiết kế nghiên cứu như tác giả Mandelberg, tác giả Tal, tác giả Luo, tác giả Ojha và Teunissen.

1.4.4 Các thuốc phối hợp trong khí dung natri clorid ưu trương

Trong điều trị viêm tiểu phế quản cấp, việc sử dụng natri clorid ưu trương cũng là một phương pháp để điều trị triệu chứng, đặc biệt với vai trò tác động lên các nguyên nhân gây ra tình trạng bí tắc các nhánh tiểu phế quản. Cùng với việc sử dụng natri clorid ưu trương để khí dung cho trẻ bị viêm tiểu phế quản, một số loại thuốc được sử dụng phối hợp với khí dung natri clorid ưu trương với mục đích cải thiện nhanh triệu chứng, tăng hiệu quả của phương pháp khí dung trong cải thiện triệu chứng về hô hấp của trẻ nhất là tại thời điểm trẻ vào viện.

Tác giả Bhagwan S Sharma [28] thực hiện nghiên cứu về khí dung natri clorid 3% với natri clorid 0,9% trên trẻ viêm tiểu phế quản có sử dụng thêm thuốc phối hợp với natri clorid là salbutamol cho cả hai nhóm trong nghiên cứu. Trong nghiên cứu của tác giả Jonathan D. Jacobs [20] thuốc được sử dụng phối hợp với natri clorid để khí dung trong nghiên cứu là epinephrine.

Bảng 1.2: Một số thuốc sử dụng phối hợp điều trị VTPQ [18]

Tác giả	Nồng độ natri clorid	Thuốc phối hợp
AlAnsari	So sánh khí dung natri clorid 5%, natri clorid 3% và natri clorid 0,9%	Epinephrine
Everard	Khí dung natri clorid 3%	Không sử dụng
Flores	Khí dung natri clorid 3% với khí dung natri clorid 0.9%	Albuterol
Köse	Khí dung natri clorid 7%, 3% với 0.9%	Albuterol
Kuzik	Khí dung natri clorid 3%	Albuterol
Luo	Khí dung natri clorid 3% với 0.9%	Albuterol
Mahesh Kumar	Khí dung natri clorid 3% với 0.9%	Albuterol
Mandelberg	Khí dung natri clorid 3% với 0.9%	Epinephrine
Miraglia	Khí dung natri clorid 3% với 0.9%	4ml/lần
Nenna	Khí dung natri clorid 7% với 0.9%	Hyaluronic acid
Ojha	Khí dung natri clorid 3% với 0.9%	Không sử dụng
Pandit	Khí dung natri clorid 3% với 0.9%	Epinephrine
Tal	Khí dung natri clorid 3% với 0.9%	Epinephrine
Teunissen	Khí dung natri clorid 6% với 3% và 0.9%.	Albuterol
Tinsa	Khí dung natri clorid 5% với 0.9%	Epinephrine
Wu	Khí dung natri clorid 3% với 0.9%	Albuterol

Yoshihiko Morikawa [77] sử dụng salbutamol trong phối hợp điều trị viêm tiểu phế quản mức độ vừa và nặng bằng khí dung nước muối ưu trương. Sarrell đánh giá hiệu quả của natri clorid 3% phối hợp với terbutaline trong điều trị viêm tiểu phế quản.

Tác giả Gaëlle Beal [78] trong nghiên cứu sử dụng khí dung natri clorid ưu trương 3% khí dung điều trị viêm tiểu phế quản không sử dụng thuốc phối hợp pha trộn để khí dung, tuy nhiên trong nghiên cứu tác giả vẫn sử dụng thuốc beta2 agonists để phối hợp trong điều trị cho bệnh nhi.

Tác giả Zhi-Yong Wang [30] và cộng sự thực hiện nghiên cứu đánh giá so sánh hiệu quả của khí dung natri clorid ưu trương 3% với khí dung natri clorid 0,9% từ năm 2002 tới 2016 với 23 nghiên cứu đủ điều kiện đưa vào phân tích thống kê, tác giả nhận thấy tỷ lệ sử dụng epinephrine phối hợp trong khí dung cho bệnh nhân chiếm tỷ lệ nhiều nhất với 7 trên 23 nghiên cứu lựa chọn sử dụng. Có 5 nghiên cứu sử dụng thuốc phối hợp là beta2 agonists và 3 nghiên cứu sử dụng salbutamol. Trong nghiên cứu cũng thống kê được 7 nghiên cứu không sử dụng thuốc phối hợp với dung dịch natri clorid trong khí dung cho bệnh nhi.

Như vậy có thể thấy, các thuốc được sử dụng phối hợp trong điều trị viêm tiểu phế quản cấp thường là các thuốc có tác dụng làm giãn phế quản hoặc giảm viêm, xung huyết tại niêm mạc phế quản.

Ngoài sử dụng khí dung natri clorid ưu trương, một số nghiên cứu còn đề cập tới việc sử dụng một số thuốc và phương pháp khác trong điều trị viêm tiểu phế quản, tác giả Liet JM [79] đã thực hiện nghiên cứu tổng hợp cho phương pháp Heliox tức là phối hợp giữa khí oxi với khí heli trong điều trị viêm tiểu phế quản ở trẻ nhỏ. Tác giả Mehmet Kose [27] đánh giá phối hợp khí dung salbutamol với magnesium sulfate trong điều trị viêm tiểu phế quản.

1.4.5 Một số nghiên cứu về VTPQ cấp ở Việt Nam và trên thế giới

* Việt Nam

Ở Việt Nam, việc nghiên cứu về viêm tiểu phế quản và các phương pháp điều trị viêm tiểu phế quản được tiến hành từ lâu.

Tác giả Phạm Thị Minh Hồng [10] có nghiên cứu về các yếu tố tiên lượng bệnh viêm tiểu phế quản tại bệnh viện Nhi Đồng II, từ 1117 trẻ viêm tiểu phế quản tới khám. Kết quả nghiên cứu của tác giả cho thấy lứa tuổi dưới 12 tháng chiếm 90%, có 10% trẻ suy dinh dưỡng, 25% nhiễm RSV... trong nghiên cứu tác giả xác nhận được các yếu tố tiên lượng gồm có tuổi dưới 3 tháng, sinh non dưới 34 tuần, tím bẩm sinh, mạch nhanh >140 lần/phút, co lõm lồng ngực, rối loạn tri giác, suy hô hấp độ 3, xẹp phổi trên x quang. Tác giả cũng cho biết nhiễm RSV không phải là yếu tố tiên lượng bệnh.

Đình Thị Phương Mai (2015) tiến hành nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến độ nặng và hiệu quả khí dung natri clorid 3% ở trẻ viêm tiểu phế quản cấp tại khoa Nhi bệnh viện Bạch Mai.

Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Phúc [59] và Phan Hữu Nguyệt Diễm tại bệnh viện Nhi Đồng 1 trong điều trị viêm tiểu phế quản mức độ trung bình ở trẻ 3-12 tháng tuổi được điều trị khí dung natri clorid 3% phối hợp với salbutamol, Điều này có thể gián tiếp làm giảm thời gian nằm viện. Ngoài ra, khí dung natri clorid 3% là một biện pháp an toàn ngay cả khi được sử dụng một mình không kèm thêm thuốc giãn phế quản. Nghiên cứu mô tả đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng của viêm tiểu phế quản trung bình ở trẻ 3-12 tháng tuổi điều trị với khí dung nước muối ưu trương natriclorua 3% và Salbutamol tại khoa Nội tổng quát 2 - Hô hấp, bệnh viện Nhi đồng 1 Tp. Hồ Chí Minh trong thời gian từ tháng 11 năm 2017 đến tháng 5 năm 2018. Nghiên cứu tiền cứu, theo dõi dọc. Kết quả từ tháng 11 năm 2017 đến tháng 5 năm 2018, tác giả nghiên cứu 98 trẻ từ 3 tháng đến 12 tháng tuổi mắc viêm

tiểu phế quản điều trị tại khoa Nội tổng quát 2 - Hô hấp, bệnh viện Nhi đồng 1. Tuổi trung bình $6,4 \pm 2,5$ tháng, tỷ lệ nam/nữ: 1,9/1. Có 17,3% trẻ sinh thiếu tháng; 12,2% trẻ có cân nặng lúc sinh dưới 2500g; chỉ có 29,6% trẻ được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu đời; 1,0% trẻ bị suy dinh dưỡng. Triệu chứng lâm sàng thường gặp là khò khè (100,0%), thở nhanh (91,8%), co lõm ngực (74,5%), ran ngáy (88,8%), ran ẩm (77,6%); biến chứng suy hô hấp (3,1%). Có 90,8% trẻ tăng bạch cầu lympho, trong khi chỉ 21,4% trẻ có tăng bạch cầu neutrophil. X-quang phổi có bất thường gặp trong 50,0% số trường hợp, ứ khí là 29,6%, thâm nhiễm là 12,2% và xẹp phổi là 8,2%. Sau khí dung nước muối ưu trương natriclorua 3% và Salbutamol (tối đa 5 ngày) ghi nhận nhịp thở, SpO₂, nhịp tim và điểm MCBS có cải thiện.

* Trên thế giới

Khí dung natri clorid ưu trương được sử dụng như một phương pháp giúp làm sạch đường thở trên bệnh nhân có bệnh lý hô hấp mạn tính ở người lớn. Mặc dù có những báo cáo về sử dụng khí dung natri clorid ưu trương cho trẻ em từ đầu những năm 2000, đến năm 2007 tác giả Brian A. Kuzik [13] thực hiện nghiên cứu khí dung nước muối ưu trương trên trẻ em bị viêm tiểu phế quản do RSV. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị bằng 4 mL dung dịch nghiên cứu khí dung chứa 3% HS (nhóm nghiên cứu) hoặc NS (nhóm đối chứng). Nghiên cứu được tiến hành theo kiểu mù đôi cứ 2 giờ một lần với 3 liều đầu, tiếp theo là 4 giờ một lần với 5 liều tiếp theo. Sau 8 liều, trẻ được khí dung 6 giờ một lần cho đến khi xuất viện. Tất cả các liều khí dung được thực hiện bằng máy phun khí dung tiêu chuẩn của bệnh viện sử dụng oxy thông qua mặt nạ hoặc hộp đầu vừa khít, tùy theo điều kiện nào mà trẻ sơ sinh dung nạp tốt hơn.

Tác giả Khalid Al-Ansari [15] đánh giá hiệu quả của khí dung nước muối ưu trương 5% hoặc 3% hoặc nước muối 0,9% để điều trị viêm tiểu phế

quản cấp tính ở trẻ sơ sinh. Một nghiên cứu mù đôi, kết quả chính về hiệu quả là điểm số trung bình về mức độ nghiêm trọng của viêm tiểu phế quản cho mỗi nhóm điều trị sau 48 giờ. Mức độ bão hòa oxy ngay trước so với sau khi phun khí dung, số bệnh nhân cần nhập viện ICU, số bệnh nhân cần tái nhập viện vào đơn vị lưu trú ngắn hạn và số bệnh nhân tái khám tại Trung tâm Cấp cứu Nhi khoa trong tuần sau khi xuất viện.

Một phân tích tổng hợp được Maguire [19] và cộng sự thực hiện năm 2015 gồm 15 thử nghiệm và 1922 bệnh nhân cho thấy sử dụng dung dịch muối ưu trương có tác dụng giảm giảm thời gian nằm viện trung bình 0,36 ngày. Các tác giả cho rằng dung dịch muối ưu trương có hiệu quả tích cực trong điều trị viêm tiểu phế quản ở trẻ.

Theo phân tích gộp của Zhang L [71], Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP, được công bố năm 2015, đã đánh giá 24 nghiên cứu can thiệp trên 3209 bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu cho thấy, trẻ sơ sinh nhận được dung dịch muối ưu trương có sự khác biệt đáng kể về thời gian nằm viện, với thời gian giảm trung bình 0,45 ngày (95% CI -0,82 đến -0,08; $p = 0,01$) so với những trẻ nhận nước muối 0,9% hoặc chăm sóc thường quy. Trong 7 thử nghiệm, nước muối ưu trương giảm 20% nguy cơ nhập viện (nguy cơ tương đối Risk ratio = 0,8; 95% CI 0,67 – 0,96) so với nước muối 0,9%. Không có tác dụng phụ đáng kể nào của nước muối ưu trương được ghi nhận. Tuy nhiên, khi phân tích lại nghiên cứu của Zhang và cộng sự, sau khi loại bỏ hai nghiên cứu tại Trung Quốc để tránh việc mất cân bằng với kết quả đầu ra, Brooks và cộng sự cho thấy nước muối ưu trương không làm giảm thời gian nằm viện ở trẻ nhập viện bị viêm tiểu phế quản, hay nói cách khác dung dịch muối ưu trương không có hiệu quả trong việc điều trị viêm tiểu phế quản.

Phân tích tổng hợp mới nhất của Wang [30] và cộng sự (2019) trên 23 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (với tổng số 3426

trẻ). Kết quả cho thấy trẻ sơ sinh được điều trị với natri clorid 3% có thời gian nằm viện ngắn hơn so với những trẻ được điều trị bằng nước muối bình thường (Khác biệt = $-0,43$; 95% CI = $-0,70, -0,15$). Các tác giả cũng tiến hành đánh giá hiệu quả của natri clorid 3% kết hợp với các liệu pháp khác. Kết quả cho thấy kết hợp giữa natri clorid 3% với epinephrine làm giảm đáng kể thời gian nằm viện, với khác biệt = $-0,62$ (95% CI = $-0,90 - 0,33$). Kết quả cho thấy điểm lâm sàng mức độ nặng thấp hơn trong nhóm natri clorid 3% so với nhóm dùng dung dịch nước muối thông thường. Ngoài ra, dùng natri clorid 3% giảm tỷ lệ tái nhập viện so với nhóm dùng nước muối thông thường (RR = $0,93$; 95% CI = $0,70, 1,23$). Các tác giả kết luận lại natri clorid 3% là một liệu pháp thành công cho trẻ sơ sinh bị viêm tiểu phế quản.

Tác giả Brian A Kuzik [13] và cộng sự thực hiện nghiên cứu đánh giá khí dung dung dịch muối ưu trương trong điều trị viêm tiểu phế quản do virus ở trẻ sơ sinh. Tác giả và nhóm nghiên cứu thực hiện đánh giá hiệu quả của khí dung dung dịch muối ưu trương 3% trong điều trị viêm tiểu phế quản cấp. Tác giả xây dựng thiết kế nghiên cứu với với lứa tuổi từ sơ sinh tới 18 tháng tuổi. Nghiên cứu tiến hành dựa trên đánh giá hiệu quả bằng bảng điểm RDAI, và thời gian nằm viện là yếu tố được nghiên cứu tập chung đánh giá. Bằng việc đánh giá tỷ lệ bệnh nhân còn nằm viện và so sánh giữa hai nhóm khí dung natri clorid 3% với khí dung natri clorid 0,9%. Tác giả và nhóm nghiên cứu đưa ra kết luận trẻ sơ sinh trong nhóm đối chứng có LOS trung bình là $3,5 \pm 2,9$ ngày, trong khi trẻ được điều trị bằng khí dung 3% HS được xuất viện sớm hơn trung bình 1 ngày, với mức giảm 26% LOS xuống còn $2,6 \pm 1,9$ ngày ($p = 0,05$). Có xu hướng cải thiện nhiều hơn ở trẻ dưới 6 tháng tuổi, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Theo biểu đồ 1 trong nghiên cứu của tác giả, nhóm trẻ điều trị bằng khí dung HS 3% nằm viện tối đa 6 ngày, trong khi nhóm đối chứng sử dụng khí dung NS có thời gian nằm viện tối đa tới 10 ngày.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên bệnh nhi ≤ 24 tháng tuổi được chẩn đoán VTPQ cấp, điều trị tại khoa Nhi - Bệnh viện Bạch Mai.

2.1.1 Tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu

Theo hướng dẫn mới về thực hành lâm sàng chẩn đoán và điều trị VTPQ cấp của Hiệp hội Nhi khoa Hoa Kỳ AAP (2014) [80], chẩn đoán viêm tiểu phế quản được chấp nhận là một chẩn đoán lâm sàng, dựa trên hỏi bệnh và thăm khám như sau:

- Dấu hiệu viêm long đường hô hấp trên xảy ra cấp tính như: ho, hắt hơi, sổ mũi, ngạt mũi, có sốt hoặc không.

- Khò khè

- Tiến triển trong 24 - 48 giờ có thể dẫn tới khó thở: thở nhanh, rút lõm lồng ngực, co kéo cơ liên sườn, phập phồng cánh mũi hoặc thậm chí tím tái, giảm độ bão hòa oxy trong máu.

- Tuổi: dưới 2 tuổi

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

Loại ra khỏi nghiên cứu những trường hợp:

- Khò khè do các nguyên nhân xác định khác: hen phế quản, dị vật đường thở, mềm sụn thanh quản, ho gà, chèn ép từ ngoài vào như hạch bạch huyết, trào ngược dạ dày thực quản ...

- Có một trong các bệnh lý kèm theo như: bệnh phổi mạn tính, tim bẩm sinh, bệnh não bẩm sinh, bệnh lý thần kinh cơ ...

- Tất cả trẻ có cha mẹ từ chối tham gia nghiên cứu.

2.1.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

* Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 01/2017 đến 12/2019

* Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Nhi – Bệnh viện Bạch Mai.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1 và 2: Mô tả cắt ngang

Mục tiêu 3: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng, ngẫu nhiên có so sánh.

2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

2.2.2.1 Cỡ mẫu

- **Mục tiêu 1 và 2:** chúng tôi chọn mẫu thuận tiện đánh giá trên tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

- **Mục tiêu 3:** chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị của phương pháp khí dung dung dịch muối ưu trương natri clorid 3% và dung dịch nước muối đẳng trương 0,9% trong điều trị viêm tiểu phế quản ở trẻ em dưới 24 tháng tuổi.

Để ước tính số đối tượng cần thiết cho một công trình nghiên cứu, ngoài thể loại nghiên cứu, chúng ta cần phải có 3 số liệu: xác suất sai sót loại I, power và hệ số ảnh hưởng. Số lượng cỡ mẫu là hàm số của ba thông số này. Gọi n là số lượng cỡ mẫu cần thiết, α là sai sót loại I, β là sai sót loại II (tức $1-\beta$ là power), hệ số ảnh hưởng là ES , thì công thức chung để ước tính cỡ mẫu là:

$$n = \frac{(z_{\alpha/2} + z_b)^2}{(ES)^2}$$

Về xác suất sai sót, thông thường một nghiên cứu chấp nhận sai sót loại I khoảng 1% hay 5% (tức $\alpha = 0,01$ hay $0,05$), và xác suất sai sót loại II khoảng $\beta = 0,1$ đến $\beta = 0,2$ (tức power phải từ $0,8$ đến $0,9$). Mỗi trường hợp

gắn liền với một hằng số $Z_{\alpha/2}$ và Z_{β} như vừa đề cập. Hai hằng số này có thể tóm gọn bằng công thức $C = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$.

Hằng số C theo sai số loại 1 và sai số loại 2 được xác định dựa vào bảng sau:

α	$\beta = 0,2$ (Power = 0,80)
0,10	6,15
0,05	7,85
0,01	13,33

Trong nghiên cứu của chúng tôi hướng tới so sánh giá trị trung bình của sự thuyên giảm trên lâm sàng của hai nhóm. Gọi chỉ số trung bình của nhóm 1 và 2 là μ_1 và μ_2 . Gọi độ lệch chuẩn của hai nhóm là σ_1 và σ_2 . Hệ số ảnh hưởng có thể ước tính từ công thức sau:

$$ES = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma_1}$$

Trong nghiên cứu so sánh giá trị trung bình với hai nhóm đối tượng, cỡ mẫu của nghiên cứu được tính theo công thức như sau:

$$n = \frac{2C}{(ES)^2}$$

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mục tiêu chính là đánh giá hiệu quả của phương pháp khí dung natri clorid 3% so với khí dung nước muối 0,9%.

Theo nghiên cứu của tác giả Gaëlle Beal [78] và cộng sự, nghiên cứu so sánh hiệu quả của nhóm khí dung bằng natri clorid 3% và natri clorid 0,9% trên trẻ viêm tiểu phế quản, số ngày giảm triệu chứng trên lâm sàng của nhóm natri clorid 3% là $2,3 \pm 1,6$ ngày và nhóm khí dung natri clorid 0,9% là $2,9 \pm 1,4$ ngày. Thay vào công thức thì hệ số ảnh hưởng tính được là:

$$ES = \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma_1} \leftrightarrow ES = \frac{2,9 - 2,6}{1,4} = 0,43$$

Chọn sai số loại I $\alpha = 0,01$ và sai số loại II $\beta = 0,20$, dựa vào bảng ta có hằng số C là 13.33. Thay vào công thức tính cỡ mẫu chúng tôi tính được:

$$n = \frac{2 \times C}{(ES)^2} \leftrightarrow n = \frac{2 \times 13,33}{0,43^2} = 144,2$$

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, cỡ mẫu $n_1, n_2 \geq 145$.

Theo kết quả tính cỡ mẫu và thiết kế nghiên cứu, chúng tôi chọn vào nhóm can thiệp là khí dung natri clorid 3% và nhóm chứng là khí dung natri clorid 0,9%.

2.2.2.2 Cách chọn mẫu

- Tất cả các bệnh nhân ≤ 2 tuổi, được chẩn đoán VTPQ cấp vào điều trị nội trú tại khoa nhi đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu

Để phục vụ cho mục tiêu 3: Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm ngẫu nhiên theo mã bệnh án chẩn, lẻ (Bệnh nhân có số mã bệnh án chẵn chọn vào nhóm can thiệp, bệnh nhân có số mã bệnh án lẻ chọn vào nhóm chứng)

Nhóm CT (n=276): Điều trị VTPQ cấp theo phác đồ thường quy (hút đờm rãi, bù dịch, hạ sốt, thuốc long đờm, giãn phế quản...) và được khí dung natri clorid 3% với 3 lần/ngày.

Nhóm chứng (n=165): Điều trị VTPQ cấp theo phác đồ thường quy (hút đờm rãi, bù dịch, hạ sốt, thuốc long đờm, giãn phế quản...) và được khí dung natri clorid 0,9% với 3 lần/ngày.

2.2.3 Nội dung nghiên cứu

Tất cả những trẻ nhập viện tại khoa nhi Bệnh viện Bạch Mai thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được mời tham gia nghiên cứu.

MỤC TIÊU 1

Tiến hành khám và đánh giá bệnh nhi ngay khi vào viện:

- Hỏi bệnh sử, tiền sử, khám lâm sàng, thu thập các biến số và ghi thông tin vào bệnh án nghiên cứu (phụ lục 2).

- Thực hiện các xét nghiệm cận lâm sàng: Chụp X-quang ngực, lấy máu để làm các xét nghiệm công thức máu, CRP, lấy dịch tỵ hầu để xét nghiệm tìm RSV, Adenovirus, Rhinovirus bằng kỹ thuật PCR và cấy vi khuẩn (Kết quả vi sinh như loại vi khuẩn, loại vi rút... được thu thập trong quá trình nằm viện).

- Tiến hành lấy mẫu bệnh phẩm dịch tỵ hầu

Quy trình lấy mẫu bệnh phẩm dịch tỵ hầu làm PCR

Chuẩn bị

Giải thích tình trạng cần thực hiện thủ thuật lấy dịch tỵ hầu cho cha mẹ trẻ. Bệnh nhân được nhịn ăn trước lấy dịch tỵ hầu bằng phương pháp NTA ít nhất 2 giờ để tránh trẻ nôn trớ thức ăn từ dạ dày trong quá trình làm thủ thuật. Dụng cụ bao gồm găng vô trùng, ống đựng bệnh phẩm có chứa môi trường vận chuyển, tăm bông vô khuẩn

Tiến hành

Tư thế đặt trẻ ngồi trên đùi của cha/mẹ, lưng của trẻ quay về phía ngực cha/mẹ. Cha/mẹ cần ôm trẻ giữ chặt cơ thể và tay trẻ, đỡ đầu trẻ ngả ra phía sau. Người lấy bệnh phẩm nghiêng đầu bệnh nhân ra sau khoảng 70° , tay đỡ phía sau cổ bệnh nhân, tay kia đưa nhẹ nhàng tăm bông vào mũi, vừa đẩy vừa xoay giúp tăm bông đi dễ dàng vào sâu 1 khoảng bằng $\frac{1}{2}$ độ dài từ cánh mũi đến dái tai cùng phía. Sau đó cho mẫu tăm bông vào ống lấy bệnh phẩm vô khuẩn đã được chuẩn bị sẵn.

Bảo quản mẫu trong điều kiện nhiệt độ $2-8^{\circ}\text{C}$ trước khi chuyển về phòng xét nghiệm.

Thực hiện phản ứng real-time PCR

Nhận định kết quả

Kết quả Real-time PCR sẽ trả lời trong vòng 24 giờ. Kết quả Real-time PCR kết luận dương tính khi có 1 tác nhân được phát hiện $>10^5$ bản sao/ml.

Trong trường hợp có nhiều tác nhân dương tính trên 1 mẫu bệnh phẩm, sẽ đánh giá tác nhân chính và tác nhân phối hợp.

Tác nhân chính là tác nhân được phát hiện với số bản sao/ml cao nhất.

MỤC TIÊU 2

Đánh giá mối tương quan của các yếu tố nguy cơ với mức độ nặng

Phân tích mối tương quan của trẻ sống cùng người hút thuốc là với mức độ nặng.

Phân tích mối tương quan của trẻ sống cùng anh chị trong độ tuổi tới trường với mức độ nặng.

Phân tích mối tương quan của cách sinh với mức độ nặng.

Phân tích mối tương quan của tuổi thai với mức độ nặng

Phân tích mối tương quan của cân nặng lúc sinh với mức độ nặng.

Phân tích mối tương quan của nhiễm virus RSV, Rhinovirus và Adenovirus với mức độ nặng.

MỤC TIÊU 3

Đánh giá hiệu quả điều trị của khí dung natri clorid 3%

- Thuốc sử dụng trong nghiên cứu

+ Dung dịch natri clorid 3%: trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng natri clorid 10% pha với nước cất để có natri clorid 3% sử dụng khí dung cho bệnh nhi. Cách thức tiến hành: lấy 3ml natri clorid 10% (có 3mg natri clorid) pha với 7ml nước cất được 10ml dung dịch natri clorid 3%.

+ Dung dịch natri clorid 0,9%

+ Thuốc điều trị viêm tiểu phế quản thường quy:

Kháng sinh khi có biểu hiện bội nhiễm

Truyền dịch khi mất nước

Hạ sốt

Thuốc long đờm

Giãn phế quản...

- Trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu
- + Monitor theo dõi mạch và SpO₂
- + Mask khí dung, nguồn oxy, máy hút, ống hút.
- + Các trang thiết bị cấp cứu cần thiết cho bệnh nhi có nguy cơ suy hô hấp: máy thở, ống NKQ các cỡ 3, 3,5 ... bóng bóp, canuyn, sonde...

- Tiến hành nghiên cứu:

Bệnh nhân < 2 tuổi, được chẩn đoán VTPQ cấp, nhập viện điều trị.

Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm ngẫu nhiên: theo mã bệnh án chẵn, lẻ (Bệnh nhân có số mã bệnh án chẵn chọn vào nhóm can thiệp, bệnh nhân có số mã bệnh án lẻ chọn vào nhóm chứng)

- + Nhóm can thiệp: Điều trị VTPQ cấp theo phác đồ thường quy (phụ lục 1) và được khí dung natri clorid 3% 3 lần/ngày, 4ml/lần.

- + Nhóm chứng: Điều trị VTPQ cấp theo phác đồ thường quy (phụ lục 1) và được khí dung natri clorid 0,9% 3 lần/ngày, 4 ml/lần.

- + Đánh giá trước và sau khí dung tại các thời điểm nghiên cứu:

H1: Lúc vào viện

H2: Sau khí dung 1 giờ

H3: Sau vào viện 1 ngày

H4: Sau vào viện 2 ngày

H5: Sau vào viện 3 ngày

H6: Lúc ra viện

- + Đánh giá các chỉ số:

Đo độ bão hòa oxy, nhịp tim.

Tần số thở.

Triệu chứng lâm sàng: ho, khò khè, rút lõm lồng ngực.

Điểm đánh giá mức độ nặng theo bảng điểm MCBS.

*** Thực hiện khí dung theo phác đồ:**

Chuẩn bị

Người thực hiện

Bác sĩ: Xem xét chỉ định khí dung natri clorid.

Điều dưỡng:

Giải thích cho bố mẹ trẻ mục đích của kỹ thuật.

Kiểm tra tên, tuổi, số giường, chẩn đoán của trẻ.

Phương tiện

Máy khí dung hoặc hệ thống oxy trung tâm.

Mặt nạ khí dung phù hợp với miệng mũi bệnh nhi.

Thuốc natri clorid theo y lệnh (natri clorid 0,9% hoặc natri clorid 3%).

Người bệnh

Đẻ trẻ ở thể thoải mái (tốt nhất bé ở tư thế ngồi quay mặt trẻ ra ngoài).

Các bước thực hiện

Kiểm tra hồ sơ

Chỉ định khí dung, loại dung dịch natri clorid được chỉ định.

Kiểm tra người bệnh

Ở tư thế thoải mái.

Thực hiện kỹ thuật (điều dưỡng chăm sóc)

Cho thuốc khí dung vào bầu.

Bật máy khí dung, khi máy hoạt động thấy hơi thuốc phun ra.

Đeo mặt nạ khí dung cho bệnh nhi.

Quan sát đáp ứng của trẻ trong suốt quá trình khí dung. Nếu trẻ khó thở hơn khi khí dung cần báo bác sĩ.

Kết thúc khí dung, lấy mặt nạ khỏi mặt trẻ.

Ghi lại diễn biến trong quá trình khí dung.

Theo dõi

Tình trạng người bệnh trong quá trình khí dung để kịp thời phát hiện các bất thường. Những người bệnh nặng cần theo dõi các chỉ số trên máy theo dõi (mạch, huyết áp, nhịp thở, SpO₂)...

Trẻ được theo dõi và đánh giá các thay đổi trên lâm sàng, cận lâm sàng. Được sử dụng các thuốc như kháng sinh, giãn phế quản, thuốc giảm ho, hạ sốt khi có chỉ định.

Đánh giá các tai biến, biến chứng và tác dụng không mong muốn trong suốt quá trình điều trị.

Đánh giá sự thay đổi của các triệu chứng lâm sàng ở hai nhóm:

Rút lõm lồng ngực

Mức độ khò khè

Ran ở phổi

Tần số thở

Tần số tim

SpO₂

Điểm MCBS

Số ngày nằm viện điều trị.

Đánh giá sự thay đổi triệu chứng trên nhóm VTPQ cấp mức độ nặng ở hai nhóm:

Rút lõm lồng ngực

Mức độ khò khè

Ran ở phổi

Tần số thở

Tần số tim

SpO₂

Điểm MCBS

Số ngày nằm viện điều trị.

2.2.4 Các biến số và chỉ số nghiên cứu

- Các biến số được thu thập theo mẫu bệnh án được thể hiện ở bảng dưới

Bảng 2.1 Các biến số nghiên cứu

BIẾN SỐ	LOẠI BIẾN SỐ	GIÁ TRỊ
ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VIÊM PHỔI NẶNG		
Đặc điểm chung		
	Định lượng	Con số
Tuổi		1 ngày – < 30 ngày
	Định tính	1 tháng – <2 tuổi
Giới tính	Định tính	Nam
		Nữ
Cân nặng	Định lượng	Con số
	Định lượng	Kg
Tình trạng dinh dưỡng	Định tính – danh mục	Thừa cân và béo phì Bình thường Suy dinh dưỡng
Cách sinh	Định tính – danh mục	Sinh thường
		Phẫu thuật
<i>ở cùng anh/chị tuổi mẫu giáo</i>	Định tính – danh mục	Có
		Không
ở cùng nhà với người hút thuốc lá	Định tính	Có
		Không
Bệnh nền	Định tính – danh mục	Liệt kê

Sốt	Định tính	Không Có
Ho	Định tính	Không Có
Chảy nước mũi	Định tính	Không Có
Khò khè	Định tính	Cuối thì thở ra Suốt thì thở ra Cả 2 thì
Thở rên	Định tính	Không Có
Ăn/bú kém	Định tính	Không Có
SpO ₂ lúc nhập viện	Định lượng	Con số
	Định tính	≤94% >94%
Thở nhanh theo tuổi	Định tính	Không Có
Rút lõm lồng ngực	Định tính	Không Có
Co kéo cơ hô hấp phụ	Định tính	Không Có
Nhịp tim	Định lượng	Con số
Phổi ran ẩm	Định tính	Không Có

	Định lượng	Con số
Số lượng bạch cầu (G/L)	Định tính – danh mục	Giảm
		Bình thường
		Tăng
	Định lượng – liên tục	Con số
Bạch cầu đa nhân trung tính (G/L)	Giảm	
	Định tính – danh mục	Bình thường
		Tăng
	Định lượng – liên tục	Con số
Giá trị CRP (mg/l)	Định tính – danh mục	Bình thường
		Tăng
	Định tính	Âm tính
Kết quả Real-time PCR dịch tỵ hầu		Dương tính
	Định tính – danh mục	Liệt kê tên tác nhân
	Định tính	Âm tính
		Dương tính
Kết quả cấy dịch tỵ hầu	Định tính – danh mục	Liệt kê tên tác nhân
Thời gian nằm viện	Định lượng – rời rạc	Con số

2.2.5 Các tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

Rút lõm lồng ngực: Dấu hiệu trẻ thở rút lõm ngực là khi trẻ hít vào thấy phần dưới lồng ngực (vị trí tiếp giáp giữa bụng với ngực) bị lõm bất thường. Điều này chứng tỏ, trẻ đang bị khó thở. Dấu hiệu rút lõm lồng ngực ở trẻ sẽ dễ dàng quan sát hơn khi trẻ ở trạng thái yên tĩnh.

Tuổi thai: tuổi thai bắt đầu từ ngày đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt cuối cùng và lần lượt cộng thêm cho những tuần sau đó.

Sử dụng cơ hô hấp phụ: Bình thường khi thở vào chỉ sử dụng cơ hoành, động tác thở ra là thụ động do sự đàn hồi của phổi. Khi thở vào gắng sức có sự huy động các cơ hô hấp phụ : cơ ức đòn chũm, cơ thang, cơ liên sườn, và cơ thành bụng.

+ Đánh giá mức độ sốt

Nhiệt độ được đo bằng nhiệt kế thủy ngân, vị trí đo được kẹp tại nách của trẻ [32]

Sốt nhẹ: $37,5^{\circ}\text{C} - 38^{\circ}\text{C}$

Sốt vừa: $>38^{\circ}\text{C} - < 39^{\circ}\text{C}$

Sốt cao: $39^{\circ}\text{C} - 40^{\circ}\text{C}$

Sốt quá cao: $> 40^{\circ}\text{C}$

+ Đánh giá thở nhanh [32]

Nhịp thở ≥ 60 lần/phút trẻ dưới 2 tháng;

≥ 50 lần/phút trẻ từ 2 - 11 tháng;

≥ 40 lần/phút trẻ từ 1 - 5 tuổi

- Đánh giá phân loại đẻ non

Bảng 2.2: Phân loại trẻ đẻ non theo tuổi thai và cân nặng [32]

Tuổi thai	Phân loại	Cân nặng (g)
34 - 36 tuần	Non muộn	1500 – 2500
$32 \leq 34$ tuần	Đẻ non	1000 – 1500
$28 \leq 32$ tuần	Rất non	< 1000
< 28 tuần	Cực non	

+ **Đánh giá tần số thở theo độ tuổi****Bảng 2.3: Tần số thở bình thường theo tuổi [32]**

Tuổi	Nhịp thở (chu kỳ/phút)
Sơ sinh	40 - 60
3 tháng	40 - 45
6 tháng	35 - 40
1 tuổi	30 - 35
3 tuổi	25 - 30

+ **Đánh giá xét nghiệm công thức máu****Bảng 2.4: Các chỉ số hồng cầu theo lứa tuổi [32]**

Lứa tuổi	Hồng cầu ($10^{12}/l$)	Hemoglobin (g/l)
Sơ sinh	$4,24 \pm 0,46$	149 ± 59
3-6 tháng	$4,2 \pm 0,65$	$118 \pm 5,6$
6 - 12 tháng	$3,9 \pm 0,66$	$111,8 \pm 11$
12 - 18 tháng	$3,87 \pm 0,12$	$115,3 \pm 9,7$
18 - 24 tháng	$3,9 \pm 0,41$	$120,3 \pm 11,6$

+ **Đánh giá công thức bạch cầu****Bảng 2.5: Số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu [32]**

Tuổi	Bạch cầu ($10^9/l$)	BC trung tính (%)	BC lympho (%)
1-3 ngày	$15,4 \pm 9,5$	63 ± 10	29 ± 4
> 7 ngày	$11,0 \pm 2,5$	48 ± 15	47 ± 12
Sơ sinh	14,9 (8,2-27,5)	49	40
2-6 tuổi			
Nam	$10,4 \pm 3,0$	45 ± 11	$44,6 \pm 9,5$
Nữ	$10,1 \pm 4,5$	$42,7 \pm 10$	$46,6 \pm 9,0$

+ Đánh giá nồng độ CRP huyết thanh

CRP tăng trên 15mg/l: CRP được tổng hợp ở gan, tăng nhanh từ 6-10 giờ sau nhiễm trùng, dương tính giả trong dập nát tổ chức. Định lượng CRP giúp theo dõi diễn biến của nhiễm khuẩn.

+ Đánh giá mức độ suy dinh dưỡng

Bảng 2.6: Chỉ số cân nặng theo tuổi với Z-Score

Chỉ số Z-Score	Đánh giá
<-3 SD	Trẻ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân mức độ nặng
<- 2 SD	Trẻ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân mức độ vừa
-2 SD < Z-Score < 2 SD	Trẻ bình thường
> 2 SD	Trẻ thừa cân
> 3 SD	Trẻ béo phì

- Các định nghĩa sử dụng trong nghiên cứu

Bảng 2.7: Bảng điểm đánh giá theo MCBS [82]

Chỉ số	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Tần số thở theo tuổi khi nằm yên (*)	Bình thường	Nhanh	
Sử dụng cơ hô hấp phụ	Không co kéo	Co kéo trung bình	Co kéo nặng
Trao đổi khí (nghe)	Bình thường	Giảm một vùng	Giảm nhiều vùng
Khò khè	Không/Cuối thì thở ra	Suốt thì thở ra	Cả 2 thì
Tổng điểm	Tối đa = 7 điểm		

(*): Tần số thở nhanh: ≥ 60 lần/phút (< 2 tháng tuổi); ≥ 50 lần/phút (2 tháng – 1 tuổi); ≥ 40 lần/phút (1-2 tuổi)

Dựa trên thang điểm MCBS (Modified Cincinnati Bronchiolitis Score), có thể phân loại mức độ nặng của bệnh nhi VTPQ cấp khi vào viện làm 3 mức:

Nhẹ: 0-2 điểm

Vừa: 3 - 5 điểm

Nặng: 6 -7 điểm

+ Các dấu hiệu nặng có chỉ định nhập viện trong VTPQ cấp [32]

- Nhịp thở nhanh trên 60 lần/phút.
- Tím tái
- Cánh mũi phập phồng
- Rút lõm lồng ngực
- Dấu hiệu tăng CO₂ máu

+ Suy hô hấp cấp [32]

Suy hô hấp cấp là tình trạng nguy kịch hệ thống hô hấp không đảm bảo được chức năng cung cấp đầy đủ oxy hoặc loại trừ CO₂ từ tuần hoàn phổi, gây giảm oxy máu động mạch có kèm theo tăng CO₂ hoặc không.

+ Mức độ suy hô hấp: dựa vào chỉ số Silverman. [32]

Bảng 2.8: Đánh giá suy hô hấp bằng bảng điểm Silverman

Điểm Dấu hiệu	0	1	2
Di động lồng ngực	Cùng chiều	Ít hơn bụng	Ngược chiều
Co kéo cơ liên sườn	Không	Ít	Rõ
Lõ ức	Không	Ít	Rõ
Đập cánh mũi	Không	Ít	Rõ
Thở rên	Không	Qua ống nghe	Nghe từ xa

Đánh giá: Điểm Silverman ≤ 5 – Suy hô hấp nhẹ

Điểm Silverman > 5 – Suy hô hấp nặng

2.2.6 Thu thập và xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập và xử lý dựa trên phần mềm SPSS 22.0.

Các số liệu mô tả được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$ hoặc n (%).

So sánh sự khác biệt: $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Biến định lượng: Sử dụng test T-student để so sánh hai giá trị trung bình của hai nhóm, test T ghép cặp để so sánh hai giá trị trung bình của một nhóm và test ANOVA để so sánh ba giá trị trung bình trở lên.

Biến định tính: Sử dụng test χ^2 để kiểm định thông qua bảng 2x2, test chính xác Fisher khi có một ô nhỏ hơn 5.

2.2.7 Sai số và cách khống chế

Mẫu bệnh án, bộ câu hỏi được tham khảo ý kiến các chuyên gia.

Rút kinh nghiệm từ các nghiên cứu trước, hoàn thành bộ câu hỏi trước khi triển khai nghiên cứu.

2.2.8 Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài được thực hiện theo đúng nội dung của đề cương đã được thông qua Hội đồng khoa học đánh giá đề cương cho nghiên cứu sinh năm 2016 của trường Đại học Y Dược Hải Phòng. Nghiên cứu được sự đồng ý của Ban lãnh đạo Bệnh viện Bạch Mai, Khoa Nhi – Bệnh viện Bạch Mai.

Thực hiện đầy đủ các nguyên tắc cơ bản cho tất cả những người tham gia nghiên cứu và tuân thủ theo tuyên ngôn Helsinki, tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (2011) trong nghiên cứu y sinh học.

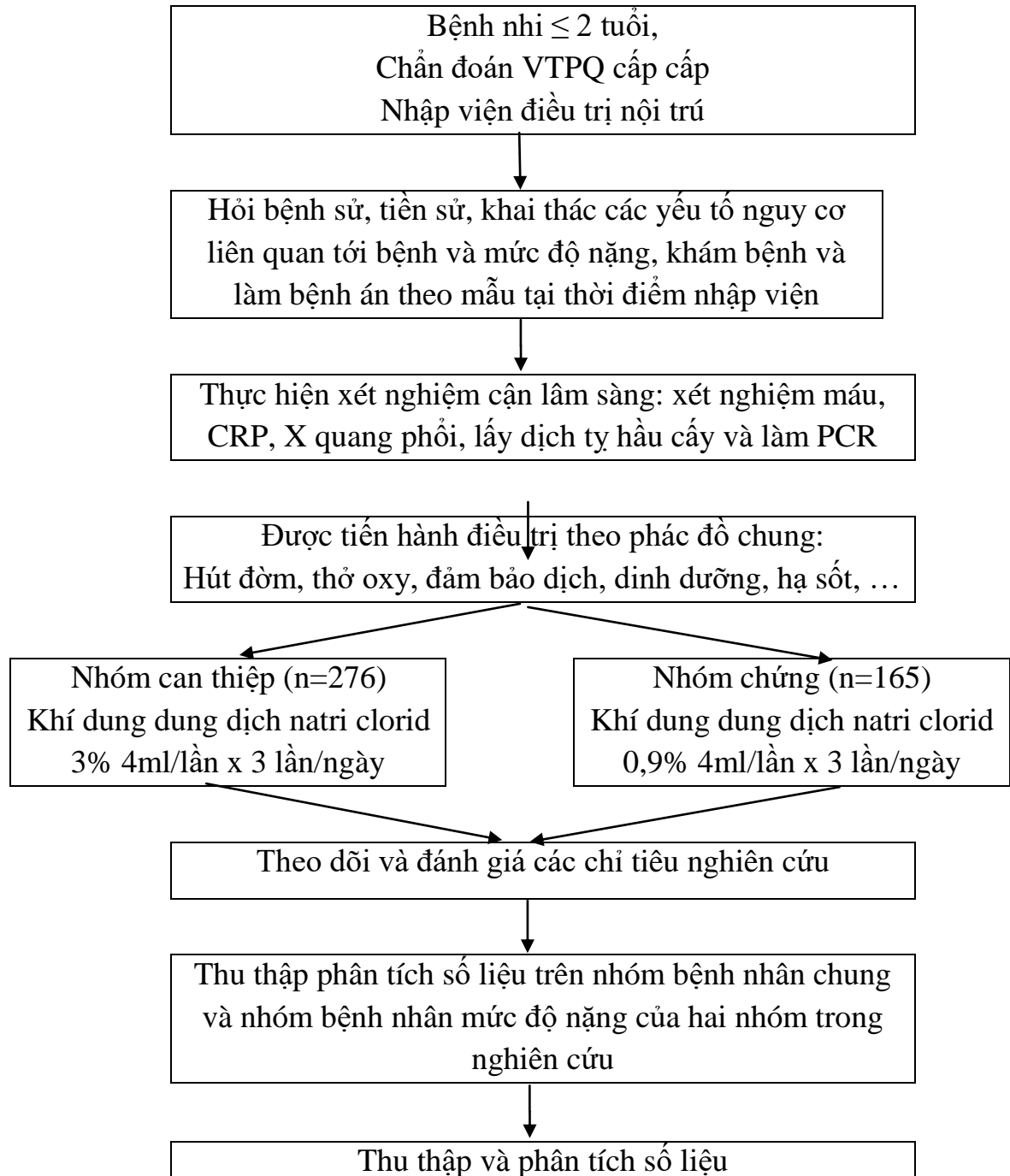
Mọi thông tin cá nhân của bệnh nhân đều được giữ bí mật. Bệnh nhân và người thân của gia đình bệnh nhân được giải thích rõ ràng. Bố mẹ bệnh nhân được giải thích đầy đủ và cặn kẽ mục đích và quy trình nghiên cứu, lợi ích - nguy cơ khi tham gia nghiên cứu. Bố mẹ bệnh nhân có quyền tự nguyện rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào.

Mục đích của nghiên cứu là nhằm điều trị VTPQ cấp ở trẻ em dưới 2 tuổi hiệu quả hơn, giảm tỷ lệ các tai biến và biến chứng. Giúp bệnh nhân hồi phục nhanh hơn, nâng cao chất lượng điều trị. Các bệnh nhân từ chối không tham gia nghiên cứu không bị phân biệt đối xử.

Các số liệu nghiên cứu được ghi chép đầy đủ từ bệnh án và điền vào phiếu nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu được đánh giá khoa học, được công bố sau khi nghiên cứu được hoàn thành trên các tạp chí y khoa.

2.2.9 Sơ đồ nghiên cứu



Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng

3.1.1 Đặc điểm dịch tễ học

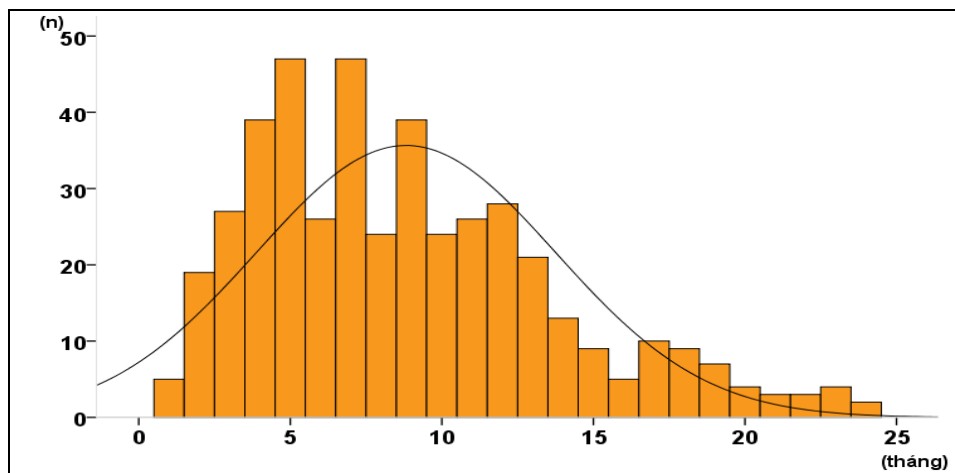
* Tuổi

Bảng 3.1: Phân bố độ tuổi của các bệnh nhân nghiên cứu

Phân bố về tuổi	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ phần trăm (%)
< 6 tháng	136	30,8
6 – 12 tháng	214	48,5
13 – 24 tháng	91	20,6
Tổng	441	100%
$\bar{X} \pm SD$	$8,68 \pm 4,93$ tháng	

Nhận xét:

Nhóm tuổi từ 6 tháng tới 12 tháng chiếm nhiều nhất trong nghiên cứu với 214 trẻ chiếm 48,5%. Số trẻ từ 13 đến 24 tháng gặp ít nhất với 91 trẻ chiếm 20,6%.



Hình 3.1: Phân bố độ tuổi của các bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét:

Mức phân bố độ tuổi trong nghiên cứu gặp nhiều từ 2 tháng tuổi tới 13 tháng tuổi. Tỷ lệ phân bố ở nhóm trẻ trên 13 tháng tuổi thấp hơn.

* **Cân nặng****Bảng 3.2: Phân bố cân nặng của bệnh nhân lúc vào viện (kg)**

Lứa tuổi	Số bệnh nhân (n)	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
< 6 tháng	136	6,78 ± 1,25	3,80	11,00
6 - 12 tháng	214	8,64 ± 1,63	5,00	15,00
13 - 24 tháng	91	10,14 ± 1,75	8,00	14,50

Nhận xét:

Cân nặng của từng nhóm trẻ phân theo độ tuổi trong nghiên cứu phù hợp với sự phát triển theo lứa tuổi.

* **Đánh giá tình trạng dinh dưỡng****Bảng 3.3: Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân lúc vào viện**

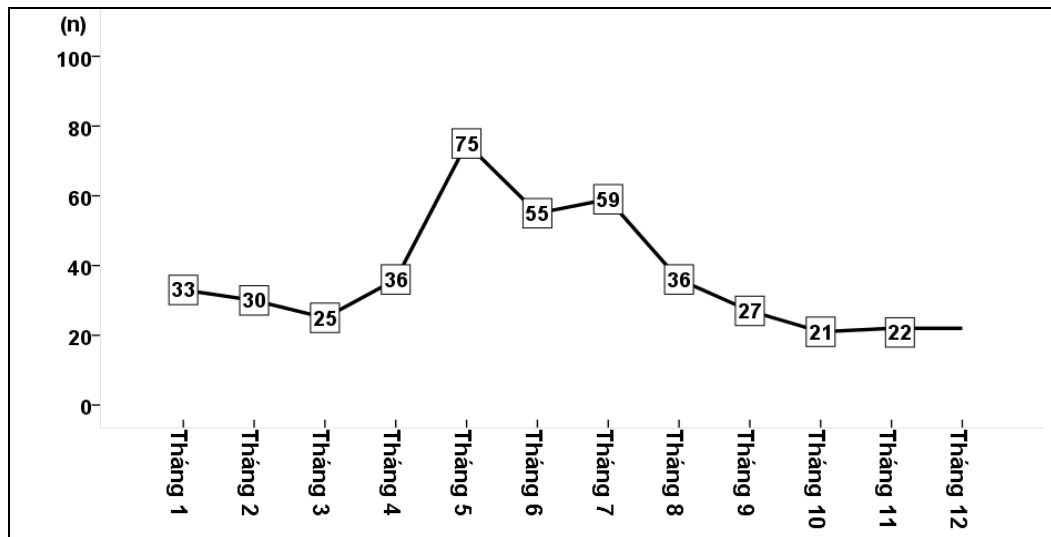
Tình trạng dinh dưỡng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ phần trăm (%)
Bình thường	407	92,29
Suy dinh dưỡng nhẹ	27	6,12
Suy dinh dưỡng nặng	7	1,58
Tổng	441	

Nhận xét:

Cân nặng lúc vào viện phù hợp với lứa tuổi nghiên cứu.

Tỷ lệ suy dinh dưỡng mức độ vừa trong nghiên cứu của chúng tôi là 6,12% và suy dinh dưỡng nặng là 1,58%.

*** Thời gian nhập viện trong năm**

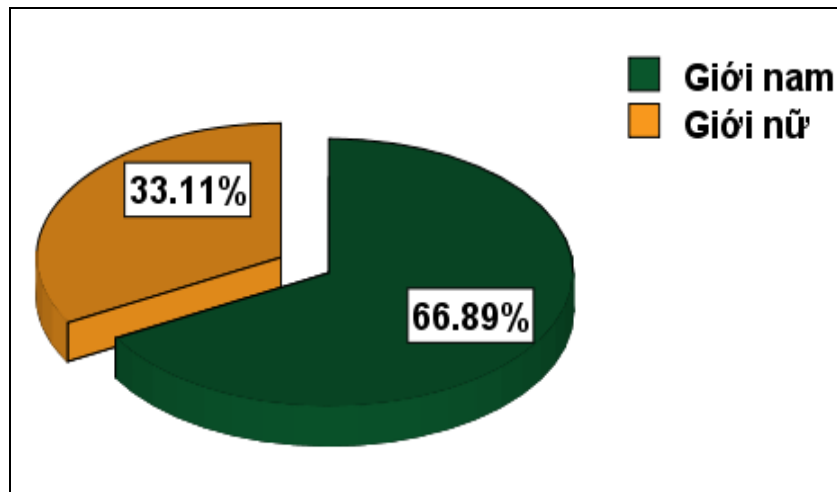


Hình 3.2: Phân bố số bệnh nhân nhập viện theo tháng trong năm

Nhận xét:

Trong nghiên cứu số trẻ vào viện cao nhất vào tháng 5, tháng 6 và tháng 7.

*** Đặc điểm phân bố về giới**



Hình 3.3: Phân bố về giới của các bệnh nhân

Nhận xét:

Tỷ lệ giới nam trong nghiên cứu gặp ở 295 trẻ chiếm tỷ lệ 66,89% nhiều hơn giới nữ trong nghiên cứu là 146 trẻ chiếm 33,11%.

3.1.2 Đặc điểm triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện

* Thân nhiệt

Bảng 3.4: Phân bố về thân nhiệt của bệnh nhân lúc nhập viện

Tình trạng thân nhiệt	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ phần trăm (%)
Sốt	286	64,9
Không sốt	155	35,1
Tổng	441	100

Nhận xét:

Tỷ lệ trẻ sốt lúc nhập viện là 64,9%.

* Rút lõm lồng ngực

Bảng 3.5: Mức độ rút lõm lồng ngực của bệnh nhân khi vào viện

Rút lõm lồng ngực	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ phần trăm (%)
Không	41	9,3
Trung bình	307	69,6
Nặng	93	21,1
Tổng	441	100

Nhận xét:

Tỷ lệ rút lõm lồng ngực ở mức trung bình gặp nhiều nhất chiếm 69,6%. Trong nghiên cứu chỉ có 9,3% trẻ không có rút lõm lồng ngực lúc vào viện.

* **Khò khè****Bảng 3.6: Đặc điểm triệu chứng khò khè của bệnh nhân lúc vào viện**

Triệu chứng khò khè	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ phần trăm (%)
Cuối thì thở ra	4	0,9
Suốt thì thở ra	44	10,0
Cả hai thì	393	89,1
Tổng	441	100

Nhận xét:

Tỷ lệ triệu chứng khò khè gặp lúc vào viện nhiều nhất là nghe thấy ở cả hai thì với tỷ lệ 89,1%. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều có triệu chứng khò khè ở mức độ khác nhau.

* **Đặc điểm nghe phổi****Bảng 3.7: Nghe thông khí phổi của bệnh nhân lúc vào viện**

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ phần trăm (%)
Tình trạng thông khí		
Bình thường	396	89,8
Giảm một vùng	11	2,5
Giảm nhiều vùng	34	7,7
Ran phổi		
Ran rít lúc vào	441	100
Ran ầm lúc vào	245	55,55
Tổng	441	100

Nhận xét:

Tình trạng thông khí giảm gặp ở một số trẻ nhập viện với tỷ lệ thấp trong đó tỷ lệ giảm thông khí một vùng chiếm 2,5% và giảm thông khí nhiều vùng chiếm 7,7%. Trong nghiên cứu, 100% trẻ có ra rít lúc vào viện. Ran ầm lúc vào viện gặp ở 55,55% số trẻ.

3.1.3 Đặc điểm cận lâm sàng lúc nhập viện

* Xét nghiệm máu

Bảng 3.8: Số lượng bạch cầu và CRP huyết thanh lúc nhập viện

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ phần trăm (%)
Bạch cầu	Tăng	81	18,37
	Không tăng	360	81,63
CRP	Tăng	72	16,32
	Không tăng	369	83,67
Tổng		441	100

Nhận xét:

Xét nghiệm các chỉ số viêm trong nghiên cứu trên 80% trong giới hạn bình thường tỷ lệ bạch cầu tăng chiếm 18,37% và CRP tăng là 16,32%.

* Chụp X quang ngực thẳng

Bảng 3.9: Đặc điểm phim chụp X quang ngực thẳng lúc nhập viện

Kết quả	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ phần trăm (%)
Ứ khí	313	70,97
Tăng đậm phế quản	292	66,21
Thâm nhiễm	66	14,96
Lồng ngực giãn	39	8,84
Xẹp phổi	5	1,21
Bình thường	91	21,98

Nhận xét:

Trong số các kết quả phim chụp x quang phổi lúc vào thì ứ khí chiếm tỷ lệ cao nhất là 70,97%. Triệu chứng tăng đậm phế quản chiếm tỷ lệ nhiều thứ hai. Xẹp phổi chiếm tỷ lệ rất ít trong nghiên cứu với tỷ lệ 1,21%. Trong nghiên cứu có 91 trẻ chiếm 21,98% có hình ảnh phim X quang phổi bình thường.

*** Xét nghiệm PCR virus dịch tỵ hầu của bệnh nhân**

Bảng 3.10: Đặc điểm xét nghiệm virus dịch tỵ hầu của bệnh nhân

Virut		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ phần trăm (%)
RSV (n=441)	Dương tính	126	28,57
Adenovirus (n=441)	Dương tính	52	11,79
Rhinovirus (n=441)	Dương tính	122	27,66

Nhận xét:

Kết quả cấy dịch tỵ hầu lúc vào viện cho thấy tỷ lệ nhiễm virus RSV là 28,57%. Tỷ lệ nhiễm Rhinovirus là 27,66 % và tỷ lệ nhiễm Adenovirus chiếm 11,79%.

3.1.4 Đặc điểm tiền sử lúc sinh

Bảng 3.11: Đặc điểm lúc sinh của bệnh nhân

Các yếu tố nguy cơ		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ phần trăm (%)
Tuổi thai	≤ 34 tuần	20	4,53
	> 34 tuần	421	95,47
Cách sinh	Phẫu thuật	161	36,5
	Đẻ thường	280	63,5
Cân nặng lúc sinh	≤ 2500g	36	8,17
	> 2500g	405	91,83

Nhận xét:

Phân tích các yếu tố nguy cơ được xác định như tuổi thai non tháng, sinh mổ, cân nặng dưới 2500g trong nghiên cứu cho thấy yếu tố sinh bằng phẫu thuật chiếm 36,5% là cao nhất và tuổi thai ≤ 35 tuần là thấp nhất với 4,53%.

3.1.5 Đặc điểm hoàn cảnh sống của bệnh nhân

Bảng 3.12: Đặc điểm hoàn cảnh sống của bệnh nhân

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ phần trăm (%)
Sống cùng người hút thuốc lá	125	28,34
Nhà có anh chị < 5 tuổi đi học	204	46,25

Nhận xét:

Trong nghiên cứu có 28,34% số trẻ sống cùng người hút thuốc lá. Yếu tố nhà có anh chị trong độ tuổi < 5 tuổi đến trường chiếm tỉ lệ 46,25%.

3.1.6 Mức độ nặng theo điểm MCBS

Bảng 3.13: Phân bố điểm MCBS của bệnh nhân lúc vào viện

Điểm MCBS	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ phần trăm (%)
3	48	10,88
4	184	41,7
5	116	26,3
6	79	17,9
7	14	3,2
Mức độ nặng		
Trung bình	348	78,9
Nặng	93	21,1

Nhận xét:

Phân bố điểm MCBS trong nghiên cứu gặp nhiều nhất ở mức 4 điểm với tỷ lệ 41,7%. Phân bố mức độ nặng theo phân loại điểm MCBS là 21,1% và 78,9% ở mức độ trung bình.

3.1.7 Các thuốc điều trị

Bảng 3.14: Đặc điểm sử dụng thuốc điều trị của hai nhóm

Thuốc sử dụng		Nhóm CT (n=276)	Nhóm chứng (n=165)	p
Kháng sinh	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	6,92 ± 1,93 (03 – 14)	6,96 ± 2,3 (03 – 14)	>0,05
Corticoid	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	6,64 ± 2,3 (02 – 14)	6,42 ± 2,23 (01 – 13)	>0,05
Thuốc giãn phế quản	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	6,36 ± 2,29 (01 – 14)	6,56 ± 2,1 (02 – 13)	>0,05

Nhận xét:

Số ngày dùng kháng sinh trung bình trong nghiên cứu là $6,92 \pm 1,929$ ngày ở nhóm NC và $6,96 \pm 2,3$ ngày ở nhóm chứng. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về số ngày sử dụng kháng sinh với $p > 0,05$.

Số ngày sử dụng corticoid của hai nhóm tương đương nhau với thời gian ngắn nhất là 1 ngày và dài nhất là 14 ngày. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Số ngày sử dụng thuốc giãn phế quản của nhóm NC là $6,36 \pm 2,29$ ngày ngắn hơn so với nhóm Chứng là $6,56 \pm 2,1$ ngày. Thời gian sử dụng ngắn nhất là 1 ngày và dài nhất là 14 ngày. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2 Một số yếu tố nguy cơ liên quan tới mức độ nặng của VTPQ cấp

3.2.1 Trẻ ở cùng người hút thuốc lá

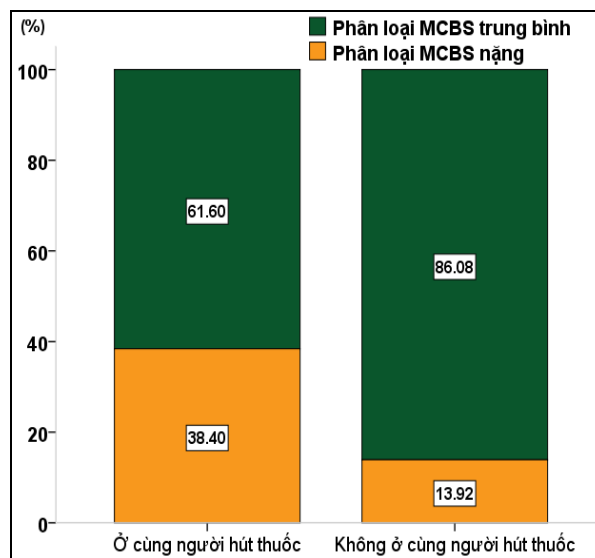
Bảng 3.15: Nguy cơ trẻ ở cùng người hút thuốc lá với mức độ VTPQ

Trẻ ở cùng người hút thuốc lá	VTPQ cấp nặng		VTPQ cấp trung bình		OR (95%CI)	p
	n	%	n	%		
Có	48	38,4	77	61,6	3,85 (2,38 – 6,23)	<0,05
Không	45	14,2	271	85,8		
Tổng	93		348			

Nhận xét:

Nhóm trẻ ở cùng người hút thuốc có tỷ lệ nặng là 38,4% cao hơn so với nhóm không ở cùng người hút thuốc lá với tỷ lệ nặng là 14,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nhóm trẻ sống cùng người hút thuốc lá có nguy cơ bị viêm tiểu phế quản mức độ nặng cao hơn gấp 3,85 lần so với nhóm trẻ không sống cùng người hút thuốc lá.



Hình 3.4: Tương quan ở cùng người hút thuốc lá với VTPQ

3.2.2 Trẻ sống cùng nhà có anh/chị ≤ 5 tuổi tới trường

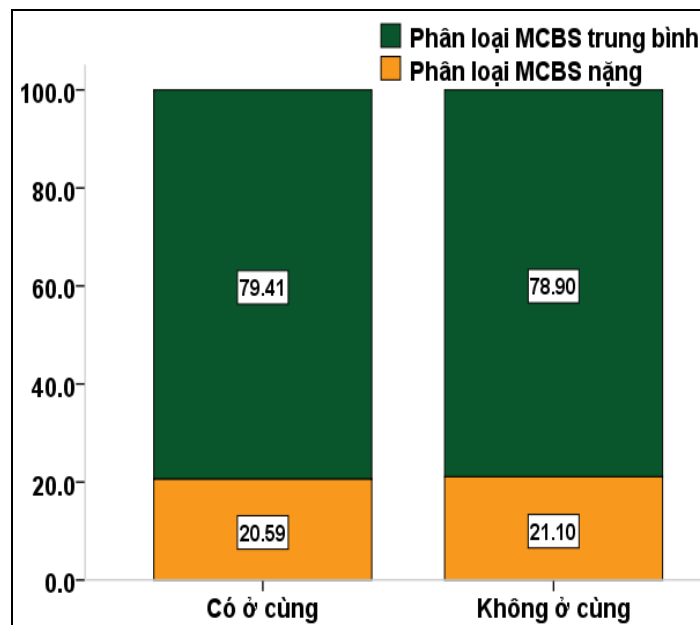
Bảng 3.16: Nguy cơ sống cùng nhà có anh chị dưới 5 tuổi đến trường với mức độ VTPQ

Trẻ sống cùng anh chị ≤ 5 tuổi đến trường	VTPQ cấp nặng		VTPQ cấp trung bình		OR (95%CI)	p
	n	%	n	%		
Có	43	21,1	161	78,9	0,99 (0,63-1,58)	>0,05
Không	50	21,1	187	78,9		
Tổng	93		348			

Nhận xét:

Tỷ lệ trẻ ở cùng anh/chị < 5 tuổi đến trường có mức điểm MCBS nặng là 20,6% và nhóm không ở cùng là 21,1%. ($p > 0,05$).

Nhóm trẻ ở cùng anh/chị < 5 tuổi đến trường có nguy cơ mắc VTPQ cấp mức độ nặng tương đương với nhóm không ở cùng anh chị trong tuổi đến trường với OR = 0,99.



Hình 3.5: Tương quan ở cùng anh/chị ≤ 5 tuổi tới trường với mức độ VTPQ

3.2.3 Cách sinh

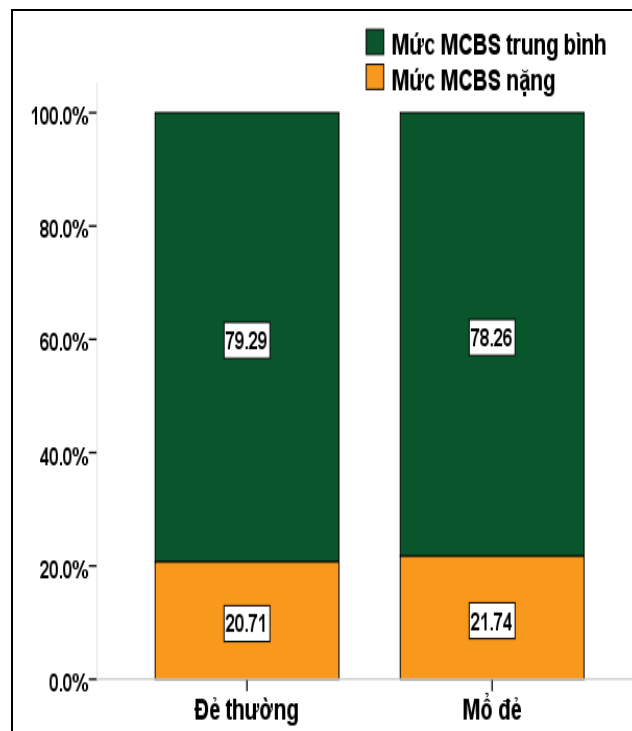
Bảng 3.17: Nguy cơ của cách sinh của trẻ theo mức độ VTPQ cấp

Cách sinh của trẻ	VTPQ cấp nặng		VTPQ cấp trung bình		OR (95%CI)	p
	n	%	n	%		
Phẫu thuật	35	21,7	126	78,3	1,049 (0,72-1,52)	> 0,05
Sinh thường	58	20,7	222	79,3		
Tổng	93		348			

Nhận xét:

Tỷ lệ trẻ sinh mổ có mức điểm MCBS nặng là 21,7% và sinh thường là 20,7%. Sự khác biệt về tỷ lệ mức độ nặng của nhóm sinh bằng mổ đẻ và nhóm sinh thường không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Nhóm sinh bằng phẫu thuật có nguy cơ VTPQ cấp mức độ nặng tương đương với nhóm sinh thường với OR là 1,049 (0,72-1,52).



Hình 3.6: Tương quan cách sinh của trẻ với mức độ VTPQ

3.2.4 Yếu tố tuổi thai lúc sinh

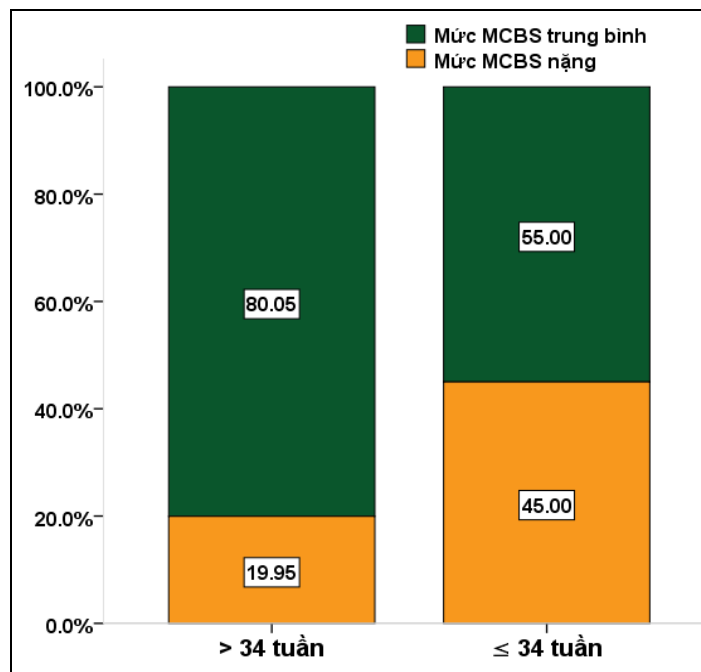
Bảng 3.18: Nguy cơ của tuổi thai với mức độ VTPQ

Tuổi thai	VTPQ cấp nặng		VTPQ cấp trung bình		OR (95% CI)	p
	n	%	n	%		
≤ 34 tuần	9	45,0	11	55,0	3,28 (1,318 – 8,177)	<0,05
> 34 tuần	84	19,95	337	80,05		
Tổng	93		348			

Nhận xét:

Nhóm trẻ sơ sinh non tháng trong nghiên cứu có tỷ lệ mức độ nặng theo MCBS là 50% cao hơn so với nhóm sơ sinh đủ tháng là 19,95%. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Đánh giá mối tương quan, phân tích cho thấy nhóm trẻ có tuổi thai lúc đẻ <34 tuần có nguy cơ bị viêm tiểu phế quản mức độ nặng cao hơn gấp 3,28 lần so với nhóm trẻ có tuổi thai > 34 tuần.



Hình 3.7: Tương quan tuổi thai với mức độ VTPQ

3.2.5 Cân nặng lúc sinh

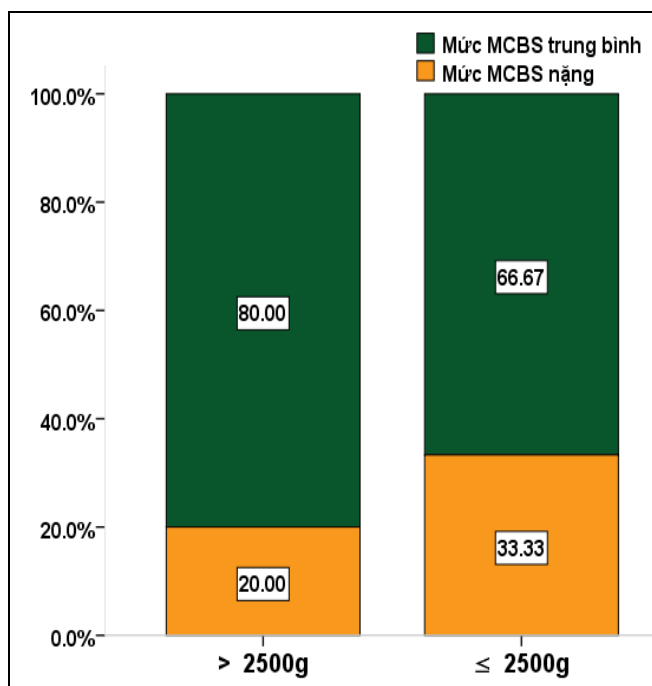
Bảng 3.19: Nguy cơ cân nặng lúc sinh với mức độ VTPQ

Cân nặng lúc sinh	VTPQ cấp nặng		VTPQ cấp trung bình		OR (95% CI)	p
	n	%	n	%		
≤ 2500g	12	33,3	24	66,7	3,375 (2,14 – 5,32)	<0,05
> 2500g	81	14,07	324	85,93		
Tổng	93		348			

Nhận xét:

Nhóm trẻ có cân nặng sơ sinh ≤ 2500g có mức độ nặng theo MCBS là 33,3% cao hơn so với nhóm có cân nặng sơ sinh >2500g với tỷ lệ là 14,07%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh ≤ 2500g có nguy cơ bị viêm tiểu phế quản mức độ nặng cao hơn gấp 3,375 lần so với nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh > 2500g.



Hình 3.8: Tương quan cân nặng sơ sinh với mức độ VTPQ

3.2.6 Mối liên quan của nhiễm virus với mức độ VTPQ

* Vi rút hợp bào hô hấp RSV

Bảng 3.20: Mối liên quan của nhiễm RSV đến mức độ VTPQ cấp

<i>RSV</i>	VTPQ cấp nặng		VTPQ cấp trung bình		OR (95%CI)	p
	n	%	n	%		
Dương tính	29	23,0	97	77,0	1,13 (0,769 – 1,668)	> 0,05
Âm tính	64	20,3	251	79,7		
Tổng	93	100	348	100		

Nhận xét:

Bệnh nhân nhiễm RSV bị VTPQ nặng là 23,0% cao hơn so với nhóm có RSV âm tính là 20,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Đánh giá mối tương quan nhóm trẻ nhiễm RSV có nguy cơ bị VTPQ mức độ nặng cao hơn gấp 1,13 lần so với nhóm trẻ không nhiễm RSV, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

* Adenovirus

Bảng 3.21: Mối liên quan nhiễm Adenovirus với mức độ của VTPQ

<i>Adenovirus</i>	VTPQ cấp nặng		VTPQ cấp trung bình		OR (95%CI)	p
	n	%	n	%		
Dương tính	10	19,2	42	80,8	0,877 (0,422 – 1,823)	> 0,05
Âm tính	83	21,3	306	78,7		
Tổng	93	100	348	100		

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm Adenovirus có mức độ nặng là 19,2% cao hơn so với nhóm có Adenovirus âm tính là 21,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nhiễm Adenovirus có nguy cơ bị VTPQ cấp với mức độ nặng thấp hơn 0,877 lần so với không nhiễm Adenovirus.

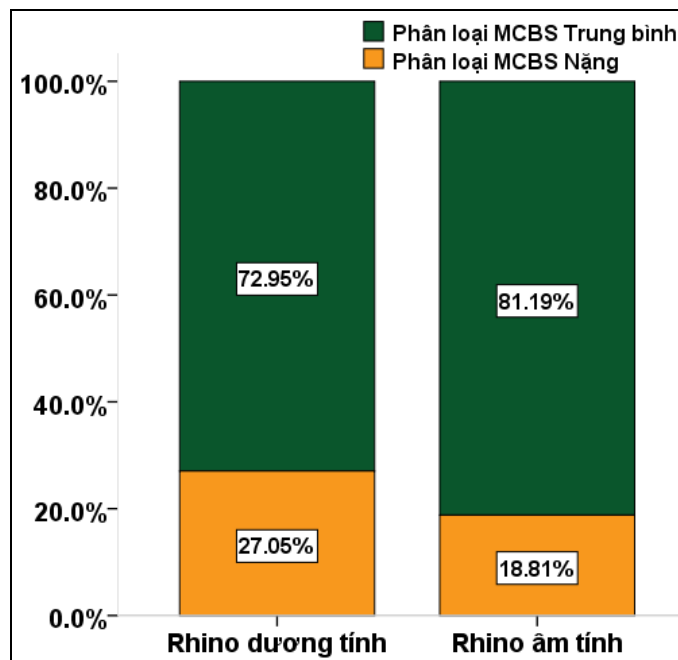
* *Rhinovirus***Bảng 3.22: Mối liên quan của nhiễm *Rhinovirus* với mức độ VTPQ cấp**

<i>Rhinovirus</i>	VTPQ cấp nặng		VTPQ cấp trung bình		OR (95%CI)	p
	n	%	n	%		
Dương tính	33	27,05	89	72,95	1,60 (0,982 – 2,608)	< 0,05
Âm tính	60	18,81	259	81,19		
Tổng	93	100	348	100		

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm *Rhinovirus* có mức độ nặng là 27,0% cao hơn so với nhóm có *Rhinovirus* âm tính là 18,8%. Tuy nhiên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Đánh giá mối tương quan, phân tích cho thấy nhóm trẻ nhiễm *Rhinovirus* có nguy cơ bị viêm tiểu phế quản mức độ nặng cao hơn gấp 1,6 lần so với nhóm trẻ không nhiễm *Rhinovirus*.



Hình 3.9: Liên quan của nhiễm *Rhinovirus* với mức độ nặng của VTPQ cấp

3.3 Kết quả của khí dung natri clorid 3%

3.3.1 Đặc điểm chung của hai nhóm lúc nhập viện

* Đặc điểm của bệnh nhi

Bảng 3.23: Đặc điểm tuổi, giới và cân nặng của hai nhóm

Đặc điểm		Nhóm CT (n=276)	Nhóm chứng (n=165)	p
Tuổi (tháng)	$\bar{X} \pm SD$	8,68 ± 4,98	9,04 ± 4,85	> 0,05
	Min - max	1 - 24	1 - 23	
Cân nặng (kg)	$\bar{X} \pm SD$	8,36 ± 2,02	8,38 ± 1,94	> 0,05
	Min - max	3,8 - 15	3 - 15	
Giới	Nam	189 (68,5%)	106 (64,2%)	>0,05
	Nữ	87 (31,5%)	59 (35,8%)	>0,05

Nhận xét:

Tuổi trung bình của nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Cân nặng lúc vào viện thấp nhất là 3kg và nặng nhất là 15 kg. Cân nặng của hai nhóm tương đương nhau ($p > 0,05$).

Tỷ lệ giới nam nhiều hơn giới nữ ở cả hai nhóm. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

* **Điểm MCBS lúc vào viện của hai nhóm****Bảng 3.24: Phân bố điểm MCBS lúc vào của 2 nhóm bệnh nhân**

Điểm MCBS	Nhóm can thiệp (n=276)		Nhóm chứng (n=165)		p
	n	%	n	%	
3	29	10,5	19	11,5	> 0,05
4	112	40,6	72	43,6	> 0,05
5	76	27,5	40	24,2	> 0,05
6	52	18,84	27	16,4	> 0,05
7	7	2,5	7	4,2	> 0,05
Tổng	276	100	165	100	

Nhận xét:

Phân bố điểm MCBS trong nghiên cứu gặp nhiều nhất ở mức 4 điểm ở nhóm can thiệp là 112 trẻ (40,6%) và nhóm chứng là 72 trẻ (43,6%).

Tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm can thiệp có điểm MCBS được đánh giá ở mức độ nặng của hai nhóm tương đương nhau với 21,34% ở nhóm CT và 20,6% ở nhóm chứng ($p > 0,05$).

Không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu về tỷ lệ phân bố điểm MCBS với $p > 0,05$.

* Các yếu tố liên quan

Bảng 3.25: Yếu tố liên quan của 2 nhóm bệnh nhân

Các yếu tố liên quan		Nhóm can thiệp (n=276)		Nhóm chứng (n=165)		p
		n	%	n	%	
Tuổi thai	Đủ tháng	263	95,8	158	95,7	>0,05
	Non tháng	13	4,2	7	4,3	
Cách sinh	Đẻ thường	184	66,7	97	58,8	>0,05
	Phẫu thuật	92	33,3	66	41,2	
Cân nặng lúc sinh	< 2500g	17	6,2	14	8,4	>0,05
	> 2500g	259	93,8	151	91,6	
Người hút thuốc lá	Có	78	28,2	46	27,8	>0,05
	Không	198	71,8	119	72,2	
Nhà có anh chị đi học	Có	125	45,3	79	47,8	>0,05
	Không	151	54,7	86	52,2	

Nhận xét:

Các yếu tố liên quan như tuổi thai non tháng, sinh mổ, cân nặng dưới 2500g, ở cùng nhà có anh chị trong độ tuổi đi học, ở cùng nhà với người hút thuốc là đều gặp ở cả hai nhóm trong nghiên cứu.

Yếu tố nhà có anh chị trong độ tuổi tới trường gặp nhiều nhất ở cả hai nhóm với 45,3% ở nhóm can thiệp và 47,8% ở nhóm chứng.

Sự khác biệt giữa hai nhóm trong nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.2 Thay đổi các triệu chứng trong quá trình điều trị

* Thở khò khè

Bảng 3.26: Thay đổi triệu chứng khò khè của 2 nhóm bệnh nhân

Ngày điều trị	Nhóm can thiệp (n=276)		Nhóm chứng (n=165)		p
	n	%	n	%	
Lúc vào viện	276	100	165	100	> 0,05
Sau điều trị 2 ngày	208	75,3	120	72,7	> 0,05
Sau điều trị 3 ngày	60	21,7	41	24,5	> 0,05
Tổng	276		165		

Nhận xét:

Triệu chứng khò khè gặp ở 100% trẻ lúc nhập viện.

Ở sau điều trị ngày thứ 2 giảm xuống còn 75,3% ở nhóm can thiệp và 72,7% ở nhóm chứng ($p>0,05$).

Sau điều trị ngày thứ 3 tỷ lệ trẻ còn triệu chứng khò khè ở nhóm can thiệp là 21,7% thấp hơn so với nhóm chứng là 24,5%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

* Rút lõm lồng ngực

Bảng 3.27: Thay đổi triệu chứng rút lõm lồng ngực

Ngày điều trị	Nhóm can thiệp (n=276)		Nhóm chứng (n=165)		p
	n	%	n	%	
Lúc vào viện	251	90,9	149	90,3	> 0,05
Sau điều trị 2 ngày	95	34,42	62	37,57	> 0,05
Sau điều trị 3 ngày	8	2,89	6	3,6	< 0,05
Tổng	276		165		

Nhận xét:

Triệu chứng rút lõm lồng ngực tại thời điểm lúc vào viện của cả hai nhóm trong nghiên cứu đều cao với 90,9% ở nhóm can thiệp và 90,3% ở nhóm chứng ($p>0,05$).

Tỷ lệ rút lõm lồng ngực giảm nhanh sau điều trị 2 ngày ở cả hai nhóm điều trị.

Tỷ lệ rút lõm lồng ngực của nhóm can thiệp giảm nhanh hơn so với nhóm chứng.

Sau điều trị 3 ngày tỷ lệ rút lõm lồng ngực của nhóm can thiệp là 2,89% và nhóm chứng là 3,6%. Sự khác biệt tại thời điểm sau điều trị 3 ngày là có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

* **Ran rít****Bảng 3.28: Thay đổi triệu chứng ran rít ở phổi của 2 nhóm bệnh nhân**

Ngày điều trị	Nhóm can thiệp (n=276)		Nhóm chứng (n=165)		p
	n	%	n	%	
Lúc vào viện	276	100	165	100	> 0,05
Sau điều trị 2 ngày	185	67,03	118	71,5	< 0,05
Sau điều trị 3 ngày	11	3,98	12	7,2	< 0,05
Tổng	276		165		

Nhận xét:

Triệu chứng ran rít ở phổi gặp ở 100% trẻ lúc nhập viện.

Triệu chứng ran rít giảm ở thời điểm sau điều trị 2 ngày với tỷ lệ 67,03% ở nhóm can thiệp và 71.5% ở nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Sau điều trị 3 ngày tỷ lệ ran rít gặp ở nhóm can thiệp là 3,98% thấp hơn so với tỷ lệ ran rít ở nhóm chứng là 7,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

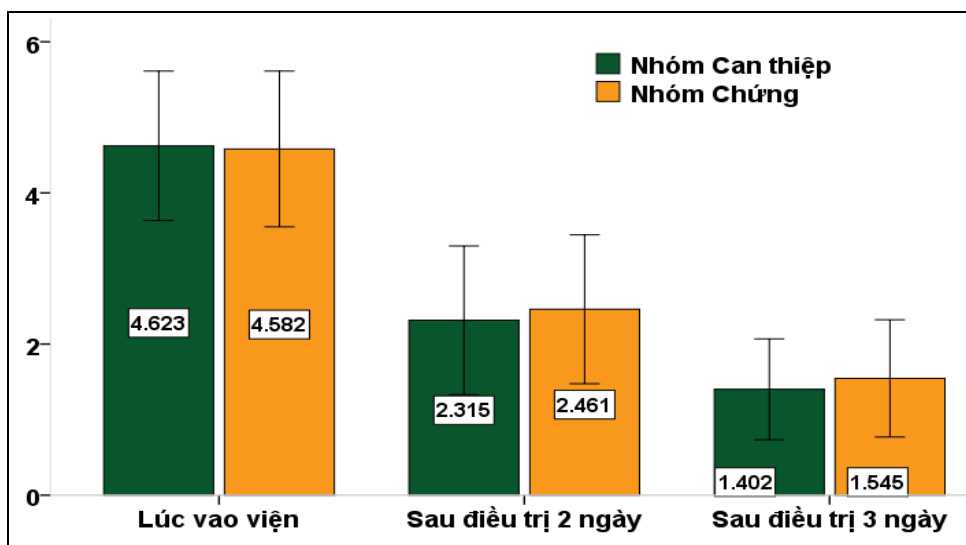
3.3.3 Thay đổi điểm MCBS trong điều trị

Bảng 3.29: Thay đổi điểm MCBS trong điều trị của 2 nhóm bệnh nhân

Thời điểm		Nhóm CT (n=276)	Nhóm Chứng (n=165)	p
Lúc vào viện	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	4,62 ± 0,98 (3 – 7)	4,58 ± 1,03 (3 – 7)	>0,05
Sau điều trị 1 ngày	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	2,32 ± 0,98 (0 – 6)	2,46 ± 0,98 (1 – 06)	>0,05
Sau điều điều trị 3 ngày	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	1,40 ± 0,67 (0 – 3)	1,55 ± 0,77 (0 – 4)	>0,05
		$P_{CT} < 0,05$	$p_C < 0,05$	

Nhận xét:

Điểm MCBS của hai nhóm cao nhất lúc vào viện và giảm dần theo ngày điều trị. Ở thời điểm sau điều trị 3 ngày mức điểm MCBS trung bình của hai nhóm đều ở mức thấp, của nhóm can thiệp là $1,40 \pm 0,67$ thấp hơn so với nhóm Chứng là $1,55 \pm 0,77$. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



Hình 3.10: Thay đổi điểm MCBS trong điều trị

3.3.4 Thay đổi trên hô hấp và tuần hoàn

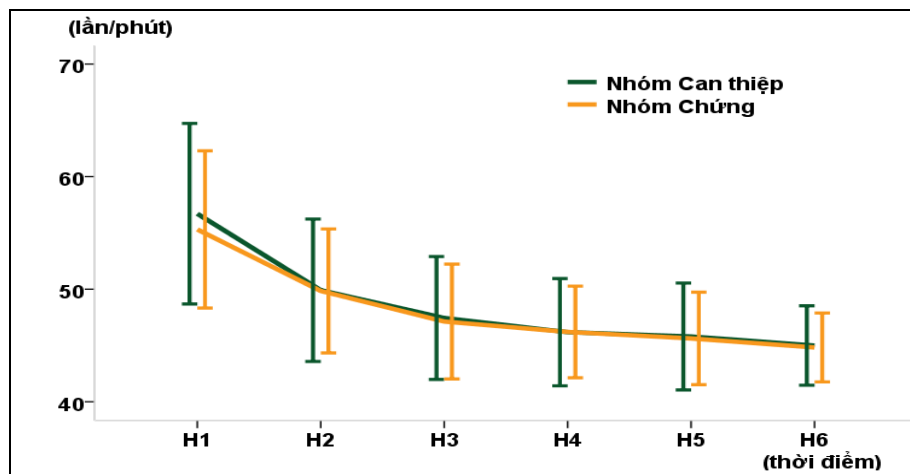
* Thay đổi về nhịp thở trong quá trình điều trị

Bảng 3.30: Thay đổi về nhịp thở của 2 nhóm bệnh nhân (lần/phút)

Thời điểm	Nhóm	Nhóm CT (n=276)	Nhóm chứng (n=165)	p
H ₁	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	56,71 ± 8,0 (38 – 80)	55,37 ± 7,0 (60 – 112)	>0,05
H ₂	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	49,9 ± 6,3 (35 – 68)	49,84 ± 5,5 (37 – 64)	>0,05
H ₃	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	47,4 ± 5,6 (36 – 63)	47,13 ± 5,1 (34 – 61)	>0,05
H ₄	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	46,18 ± 4,76 (36-65)	46,2 ± 4,07 (37 – 57)	>0,05
H ₅	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	45,8 ± 4,75 (35-63)	45,62 ± 4,11 (37 – 56)	>0,05
H ₆	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	45,03 ± 3,68 36 - 61	44,82 ± 3,5 37 - 56	>0,05
		P _{CT} < 0,05	p _C < 0,05	

Nhận xét:

Tần số thở cao nhất của hai nhóm đều ở thời điểm vào viện. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tần số thở tại các thời điểm nghiên cứu với $p > 0,05$. Sau điều trị tần số thở giảm rõ vào thời điểm H3 (sau 3 ngày điều trị). Mức giảm so với lúc vào viện là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



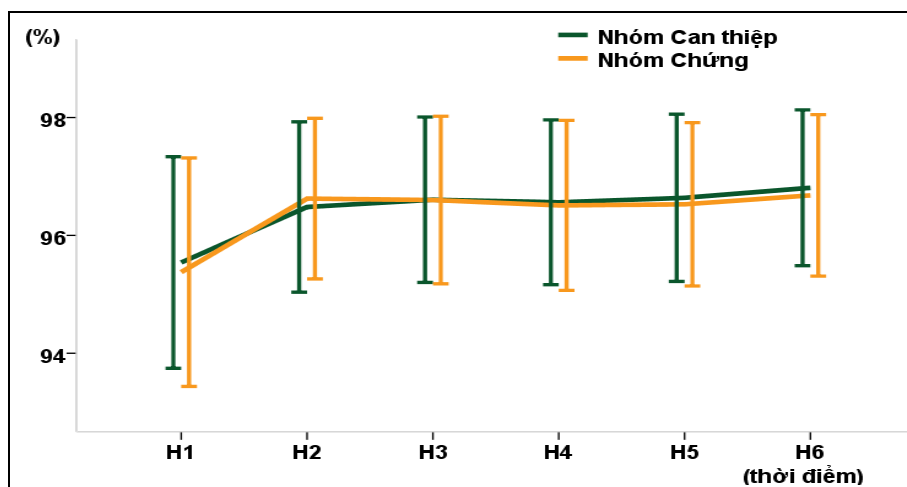
Hình 3.11: Thay đổi tần số thở trong quá trình điều trị

* Thay đổi về SpO₂**Bảng 3.31: Thay đổi về SpO₂ của 2 nhóm bệnh nhân (%)**

Thời điểm \ Nhóm		Nhóm CT (n=276)	Nhóm chứng (n=165)	p
H ₁	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	95,54 ± 1,79 (91 – 99)	95,38 ± 1,93 (90 – 99)	>0,05
H ₂	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	96,61 ± 1,4 (94 – 99)	96,6 ± 1,42 (93 – 99)	>0,05
H ₃	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	96,5 ± 1,39 (92 – 99)	96,51 ± 1,44 (94 – 99)	>0,05
H ₄	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	96,64 ± 1,41 (93 – 99)	96,53 ± 1,38 (94 – 99)	>0,05
H ₅	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	96,57 ± 1,4 (94 – 99)	96,68 ± 1,37 (94 – 99)	>0,05
H ₆	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	96,81 ± 1,32 95 -99	96,68 ± 1,37 95 - 99	>0,05
		P _{CT} < 0,05	p _c < 0,05	

Nhận xét:

Nồng độ oxy của hai nhóm đều thấp nhất lúc vào, sau đó tăng sau khi được điều trị. Sự khác biệt về nồng độ SpO₂ của hai nhóm tại các thời điểm thu thập số liệu không có ý nghĩa thống kê với p>0,0.

**Hình 3.12: Thay đổi SpO₂ của 2 nhóm bệnh nhân**

* Thay đổi tần số tim

Bảng 3.32: Thay đổi tần số tim của 2 nhóm bệnh nhân (lần/phút)

Thời điểm		Nhóm	Nhóm CT (n=276)	Nhóm chứng (n=165)	p
H ₁	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		144,55 ± 16,6 (104 – 190)	145,68 ± 16,5 (110 – 185)	>0,05
H ₂	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		125,09 ± 11,3 (95 – 155)	124,6 ± 12,1 (96 – 153)	>0,05
H ₃	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		124,2 ± 10,8 (95 – 148)	123,4 ± 11,2 (94 – 155)	>0,05
H ₄	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		122,7 ± 10,4 (93 – 147)	122,9 ± 10,8 (95 – 150)	>0,05
H ₅	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		121,9 ± 10,31 (94 – 146)	121,9 ± 10,7 (90 – 143)	>0,05
H ₆	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		121,98 ± 10,3 94 - 145	121,92 ± 10,7 90 - 143	>0,05
			p _{CT} < 0,05	p _C < 0,05	

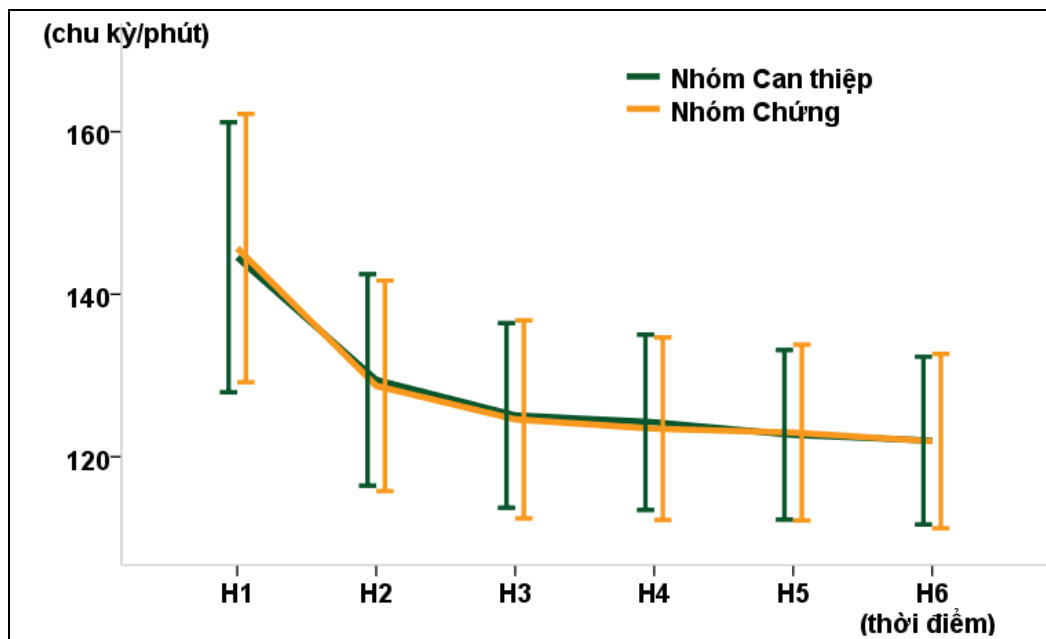
(p_{CT}: so sánh thời điểm lúc vào viện của nhóm can thiệp với các thời điểm còn lại p_C < 0,05: so sánh thời điểm lúc vào nhóm Chứng với các thời điểm còn lại.)

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về tần số tim giữa hai nhóm tại các thời điểm thu thập số liệu trong nghiên cứu với $p > 0,05$.

Nhịp tim tại thời điểm H₂ thấp hơn so với thời điểm H₁ ở cả hai nhóm trong nghiên cứu.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Hình 3.13: Thay đổi tần số tim của 2 nhóm bệnh nhân

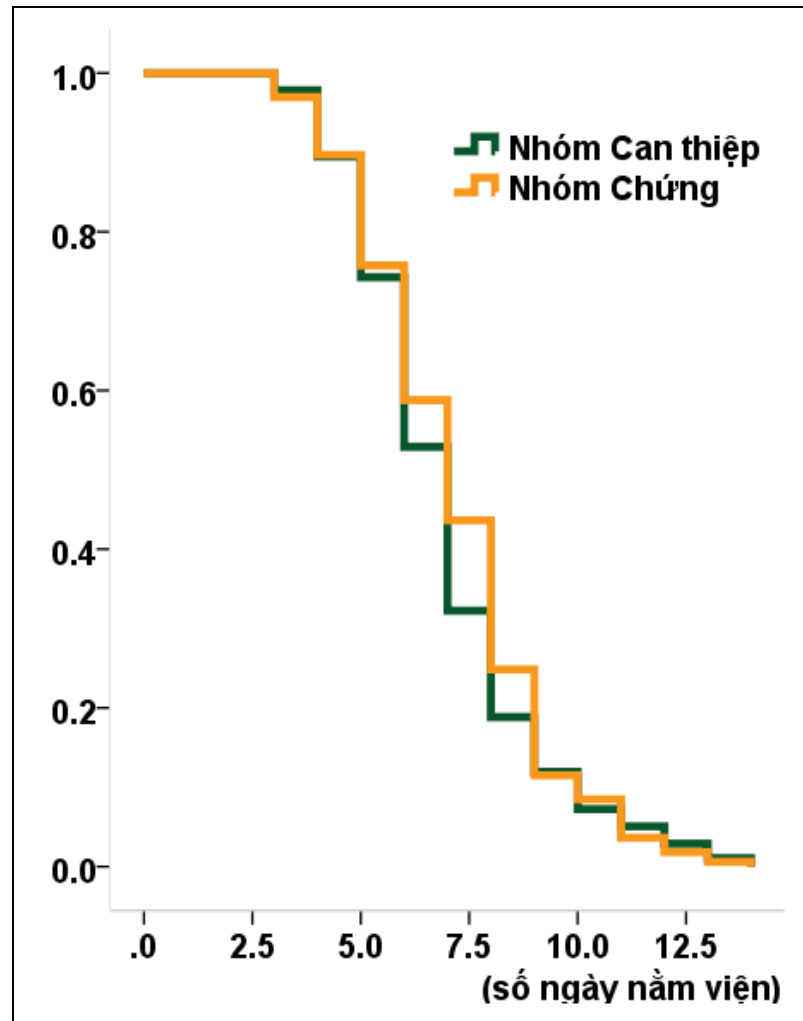
Nhận xét:

Thời điểm vào viện, tần số tim của cả hai nhóm trong nghiên cứu đều cao với mức trung bình trên 140 lần/phút.

Tần số tim ở thời điểm lúc vào viện của hai nhóm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các thời điểm còn lại với $p > 0,05$.

Sau khi dùng 1 giờ, tần số tim của hai nhóm đều giảm xuống với mức trung bình khoảng 130 lần/phút.

3.3.5 Thời gian nằm viện



Hình 3.14: Phân tích số ngày nằm viện của 2 nhóm bệnh nhân bằng Kaplan – Meier

Nhận xét:

Phân tích từ biểu đồ Kaplan-Meier cho thấy khả năng xuất viện của hai nhóm trong nghiên cứu gần tương đương nhau. Nhóm can thiệp có tỷ lệ xuất viện ở ngày thứ 7 và thứ 8 nhiều hơn so với nhóm chứng.

3.4 Hiệu quả trên nhóm trẻ bị VTPQ nặng theo MCBS

3.4.1 Thay đổi triệu chứng khô khè.

Bảng 3.33: Triệu chứng khô khè ở trẻ VTPQ nặng

Nhóm Ngày điều trị	Nhóm CT (n=59)		Nhóm chứng (n=34)		p
	n	%	n	%	
Lúc vào viện	59	100	34	100	> 0,05
Sau điều trị 2 ngày	28	47,45	26	76,47	< 0,05
Sau điều trị 3 ngày	11	18,6	13	38,23	< 0,05
Tổng	59		34		

Nhận xét:

Mức cải thiện triệu chứng khô khè tốt hơn nhóm khí dung nước muối 0,9% ở sau điều trị 2 ngày trở ra. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.4.2 Thay đổi rút lõm lồng ngực ở trẻ VTPQ nặng

Bảng 3.34: Triệu chứng rút lõm lồng ngực ở trẻ VTPQ nặng

Nhóm Ngày điều trị	Nhóm CT (n=59)		Nhóm chứng (n=34)		p
	n	%	n	%	
Lúc vào viện	59	100	34	100	> 0,05
Sau điều trị 2 ngày	12	20,33	11	32,35	< 0,05
Sau điều trị 3 ngày	2	3,3	6	17,6	< 0,05
Tổng	59		34		

Nhận xét:

Tỷ lệ rút lõm lồng ngực của nhóm khí dung natri clorid 3% ở sau điều trị 2 ngày và 3 ngày thấp hơn so với nhóm khí dung nước muối 0,9%.

Ở sau điều trị 3 ngày, tỷ lệ rút lõm lồng ngực ở nhóm khí dung nước muối 3% chỉ còn 3,3% so với 17,6% của nhóm khí dung nước muối 0,9%.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ở cả sau 2 và 3 ngày điều trị.

3.4.3 Thay đổi triệu chứng ran rít ở trẻ VTPQ nặng

Bảng 3.35: Triệu chứng ran rít trên nhóm bệnh nhân nặng

Ngày điều trị	Nhóm CT (n=59)		Nhóm chứng (n=34)		p
	n	%	n	%	
Lúc vào viện	59	100	34	100	> 0,05
Sau điều trị 2 ngày	23	38,9	18	52,94	< 0,05
Sau điều trị 3 ngày	6	10,1	10	29,4	< 0,05
Tổng	59		34		

Nhận xét:

Triệu chứng ran rít ở nhóm bệnh nhân khí dung natri clorid 3% có cải thiện nhanh hơn so với nhóm khí dung nước muối 0,9%. Tỷ lệ cải thiện triệu chứng ran rít ở sau điều trị 3 ngày của nhóm khí dung natri clorid 3% chỉ còn 10,1%, thấp hơn hẳn so với nhóm khí dung nước muối 0,9% là 29,4%.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ở cả sau 2 và 3 ngày điều trị.

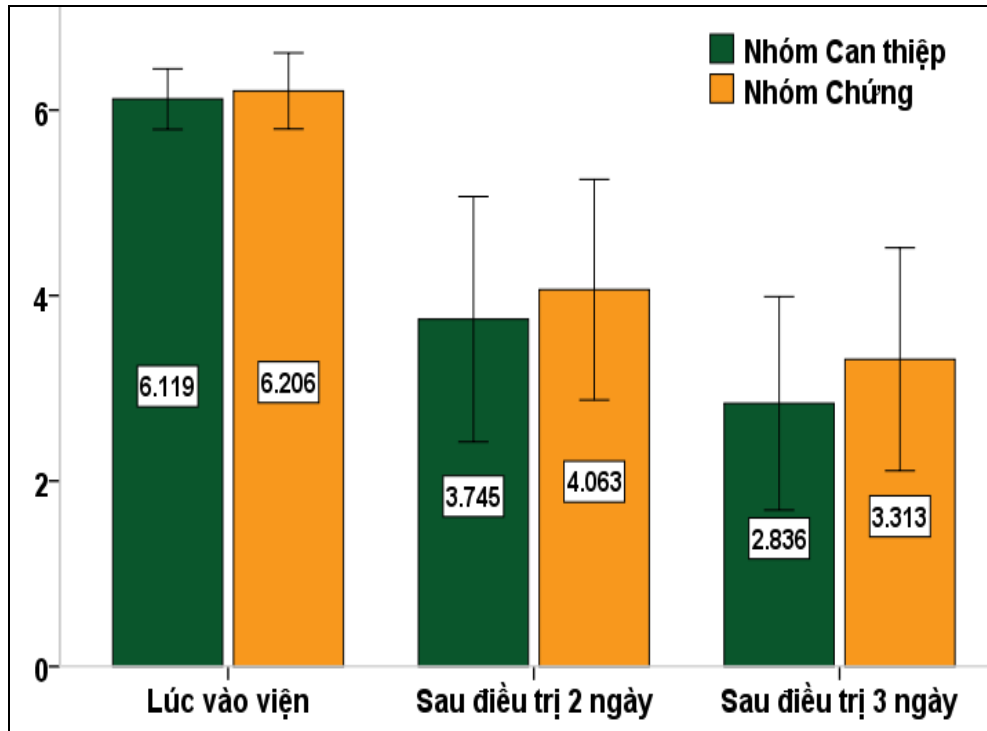
3.4.4 Thay đổi điểm MCBS ở trẻ VTPQ nặng

Bảng 3.36: Thay đổi MCBS trên nhóm bệnh nhân nặng

Thời điểm		Nhóm CT (n=59)	Nhóm Chứng (n=34)	p
Lúc vào viện	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	6,12 ± 0,32 (6 – 7)	6,21 ± 0,41 (6 – 7)	>0,05
Sau điều trị 2 ngày	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	3,75 ± 1,32 (1 – 6)	4,1 ± 1,19 (2 – 6)	<0,05
Sau điều trị 3 ngày	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)	2,84 ± 1,15 (1 – 5)	3,31 ± 1,22 (1 – 6)	<0,05
		$p_{CT1} < 0,05$	$p_C < 0,05$	

Nhận xét:

Cả hai nhóm trong nghiên cứu đều có mức điểm MCBS giảm dần theo ngày điều trị. Trong đó, mức điểm MCBS sau 2 và 3 ngày điều trị của cả hai nhóm trong nghiên cứu đều thấp hơn so với lúc vào viện. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Hình 3.15: Thay đổi MCBS ở bệnh nhân nặng của hai nhóm

Nhận xét:

Mức độ thay đổi điểm MCBS của nhóm bệnh nhân khí dung natri clorid 3% nhiều hơn so với nhóm khí dung nước muối 0,9%.

Điểm MCBS của nhóm khí dung natri clorid 3% thấp hơn so với nhóm khí dung natri clorid 0,9% ở cả sau 2 và 3 ngày điều trị ($p < 0,05$).

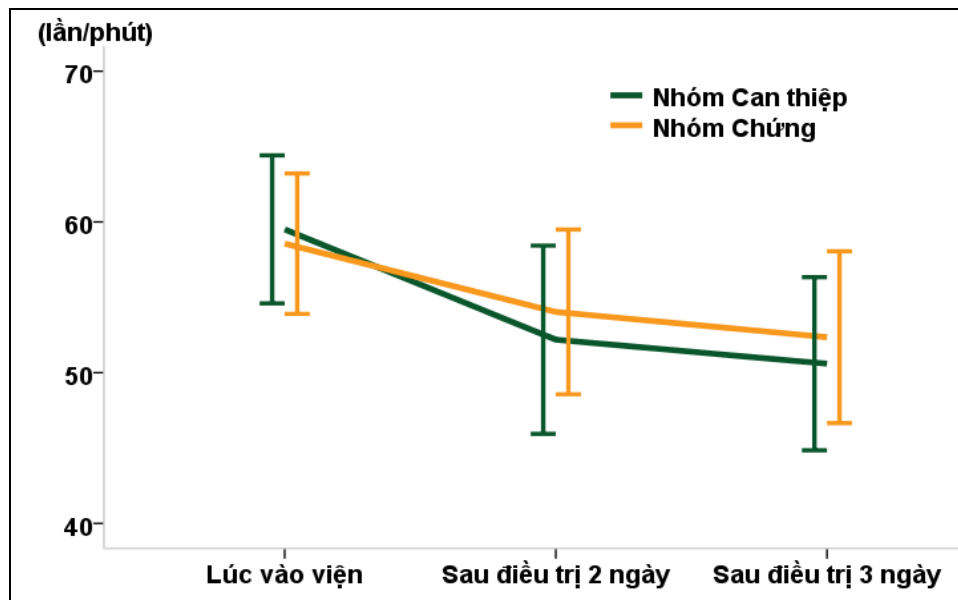
3.4.5 Thay đổi về nhịp thở trên nhóm bệnh nhân nặng

Bảng 3.37: Nhịp thở trên nhóm bệnh nhân nặng (lần/phút)

Thời điểm		Nhóm	Nhóm CT (n=59)	Nhóm chứng (n=34)	p
Lúc vào viện	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		59,51 \pm 4,9 (45 – 72)	58,56 \pm 4,6 (50 – 70)	>0,05
Sau điều trị 2 ngày	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		52,19 \pm 6,24 (38 – 65)	54,03 \pm 5,46 (37 – 60)	<0,05
Sau điều trị 3 ngày	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		50,59 \pm 5,7 (36 – 62)	52,35 \pm 5,67 (35 – 61)	<0,05
			$p_{NC1} < 0,05$	$p_C < 0,05$	

Nhận xét:

Tần số thở của nhóm khí dung natri clorid 3% cải thiện tốt hơn so với nhóm khí dung natri clorid 0,9% ở sau 2 và 3 ngày điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Hình 3.16: Thay đổi tần số thở ở trẻ VTPQ nặng

3.4.6 Thay đổi SpO₂ ở trẻ VTPQ nặng

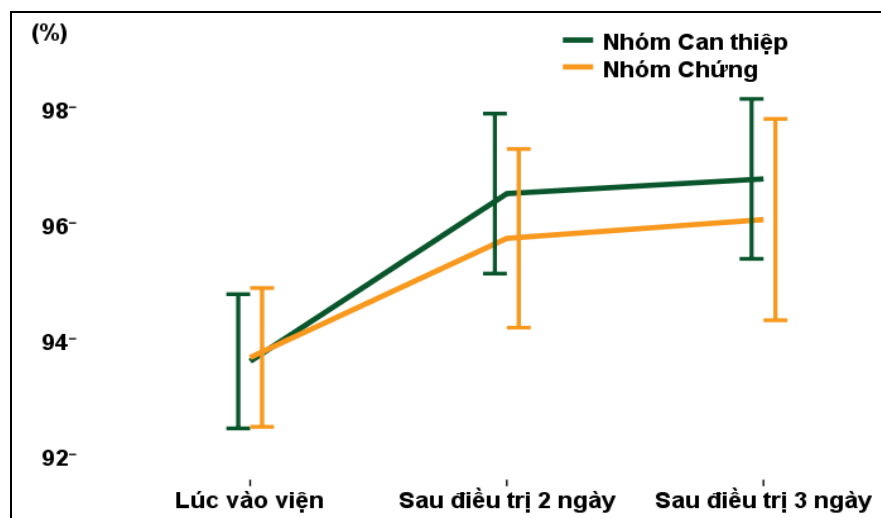
Bảng 3.38: Thay đổi về SpO₂ ở trẻ VTPQ nặng (%)

Thời điểm		Nhóm	Nhóm CT (n=59)	Nhóm Chứng (n=34)	p
Lúc vào viện	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		93,61 ± 1,16 (90 – 95)	93,68 ± 1,2 (90 – 95)	>0,05
Sau điều trị 2 ngày	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		96,51 ± 1,38 (94 – 99)	95,74 ± 1,54 (92 – 99)	<0,05
Sau điều trị 3 ngày	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		96,76 ± 1,42 (94 – 99)	96,06 ± 1,74 (94 – 99)	<0,05
			p _{NCI} < 0,05	p _C < 0,05	

Nhận xét:

Độ bão hòa oxy mao mạch của nhóm khí dung natri clorid 3% cải thiện tốt hơn so với nhóm khí dung natri clorid 0,9% ở sau điều trị 2 và 3 ngày. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Độ bão hòa oxy của hai nhóm ở thời điểm sau 2 và 3 ngày điều trị đều cao hơn so với thời điểm vào viện. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Hình 3.17: Thay đổi SpO₂ trên trẻ VTPQ nặng

3.4.7 Thay đổi tần số tim ở trẻ VTPQ nặng

Bảng 3.39: Tần số tim ở trẻ VTPQ nặng (lần/phút)

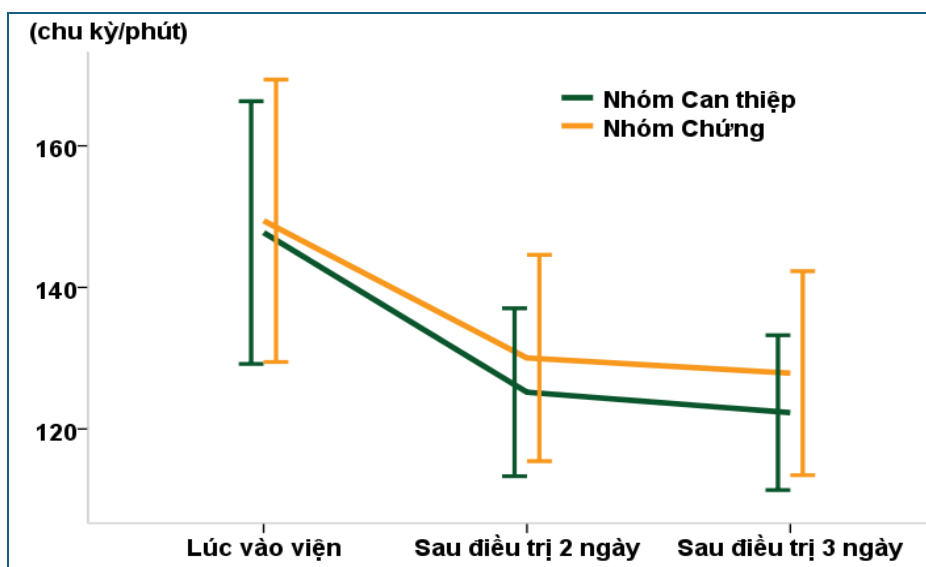
Thời điểm		Nhóm	Nhóm CT (n=59)	Nhóm chứng (n=34)	p
Lúc vào viện	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		147,7 \pm 18,5 (104 – 189)	148,58 \pm 20,6 (104 – 185)	>0,05
Sau điều trị 2 ngày	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		125,18 \pm 11,8 (98 – 155)	130,0 \pm 14,6 (98 – 156)	<0,05
Sau điều trị 3 ngày	$\bar{X} \pm SD$ (Min–Max)		122,3 \pm 10,9 (95 – 142)	127,9 \pm 14,4 (96 – 157)	<0,05
			$p_{CT} < 0,05$	$p_C < 0,05$	

(p_{CT} : so sánh thời điểm lúc vào viện của nhóm can thiệp với các thời điểm còn lại $p_C < 0,05$: so sánh thời điểm lúc vào nhóm Chứng với các thời điểm còn lại)

Nhận xét:

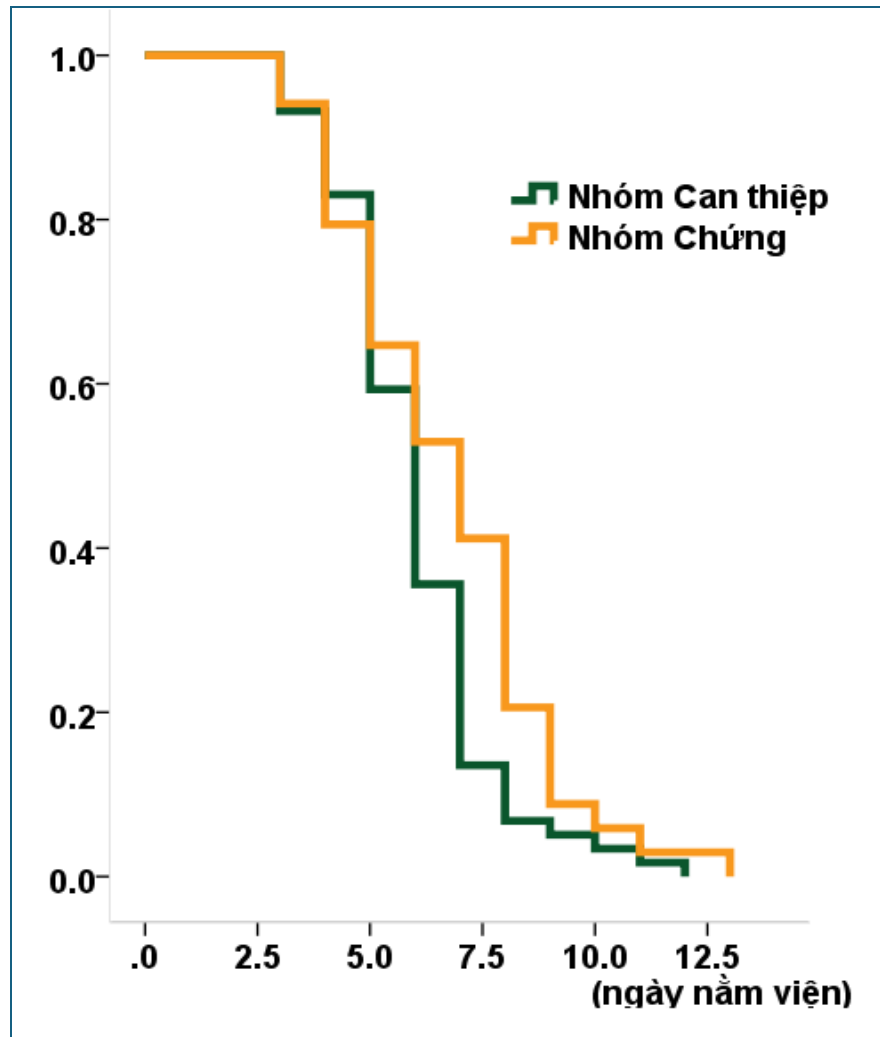
Tần số tim của nhóm khí dung natri clorid 3% giảm nhiều hơn so với nhóm khí dung natri clorid 0,9% ở sau 2 và 3 ngày điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tần số tim của hai nhóm ở sau điều trị 2 và 3 ngày đều giảm hơn so với thời điểm vào viện. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Hình 3.18: Thay đổi tần số tim ở trẻ VTPQ nặng

3.4.8 Thời gian nằm viện của trẻ VTPQ nặng



Hình 3.19: Số ngày nằm viện của trẻ VTPQ nặng

Nhận xét:

Kết quả phân tích bằng Kaplan – Meise về số ngày nằm viện trên nhóm trẻ VTPQ cấp nặng cho thấy nhóm khí dung nước muối ưu trương có tỷ lệ xuất viện sớm hơn so với nhóm sử dụng nước muối 0,9%

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1 Về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng

4.1.1 Đặc điểm dịch tễ học

* Tuổi

Trong thời gian từ tháng 1/2017 đến tháng 12/2019 có 441 trẻ từ 1-24 tháng nhập viện khoa Nhi bệnh viện Bạch Mai đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu, từ bảng 3.1 cho thấy nhóm tuổi từ 6 tháng tới 13 tháng chiếm tỷ lệ gặp nhiều nhất, phân tích từ biểu đồ histogram cho thấy đỉnh parabol gặp từ nhóm 4 tháng tới 9 tháng tuổi. Lứa tuổi trên 13 tháng gặp ít hơn hẳn so với nhóm lứa tuổi từ 4 tháng tới 9 tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp với bệnh lý VTPQ cấp và tương đối tương đồng với ghi nhận từ các nghiên cứu của các tác giả khác trong và ngoài nước.

Theo kết quả bảng 3.23 chúng tôi thấy tuổi trung bình của nhóm chúng là $9,04 \pm 4,85$ tháng cao hơn so với nhóm can thiệp là $8,68 \pm 4,98$ tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Từ hình 3.1 nhóm tuổi từ 6 tháng tới 13 tháng chiếm tỷ lệ gặp nhiều nhất, phân tích từ biểu đồ histogram cho thấy đỉnh parabol gặp từ nhóm 4 tháng tới 9 tháng tuổi. Lứa tuổi trên 13 tháng gặp ít hơn hẳn so với nhóm lứa tuổi từ 4 tháng tới 9 tháng.

Trong nghiên cứu tác giả Nguyễn Ngọc Phúc [59] về đặc điểm viêm tiểu phế quản trung bình được điều trị bằng khí dung nước muối 3%, lứa tuổi được tác giả lựa chọn là từ 3 tới 12 tháng tuổi với mức tuổi trung bình là $6,4 \pm 2,5$ tháng. Tác giả Ông Huy Thanh [83] tiến hành nghiên cứu về viêm tiểu phế quản tại bệnh viện Nhi Đồng 2 cũng lựa chọn vào nghiên cứu 559 trẻ có độ tuổi từ 1 tháng tới 2 tuổi. Kết quả nghiên cứu của tác giả cũng cho thấy tỷ lệ trẻ dưới 12 tháng tuổi chiếm 86,4%. Nghiên cứu của Bùi Bình Bảo Sơn cho thấy lứa tuổi dưới 12 tháng bị VTPQ cấp là 80,16%.

Tác giả Phạm Thị Minh Hồng [40] tiến hành đánh giá yếu tố tiên lượng bệnh viêm tiểu phế quản trẻ em trên 117 trẻ cũng cho thấy tỷ lệ trẻ dưới 12 tháng chiếm 90%.

Tác giả Đặng Thị Kim Huyền [84] khảo sát tình hình viêm tiểu phế quản tại bệnh viện Nhi Đồng II cho thấy trong 1114 trẻ viêm tiểu phế quản lứa tuổi hay gặp nhất là từ 1-7 tháng tuổi, và mức tuổi trung bình gặp trong nghiên cứu của tác giả là 6,67 tháng.

Tác giả Z. Luo [85] đánh giá hiệu quả của sử dụng khí dung natri clorid 3% với khí dung nước muối 0,9% đã chọn vào nghiên cứu 112 trẻ có độ tuổi dưới 2 tuổi. Trong đó tuổi trung bình của nhóm khí dung nước muối ưu trương là $5,8 \pm 4,3$ tháng và tuổi trung bình của nhóm khí dung nước muối 0,9% là $5,9 \pm 4,1$ tháng.

Trong nghiên cứu của tác giả Youbiao Song [86] về đánh giá hiệu quả của khí dung salbutamol lại cho thấy tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả ở cả hai nhóm đều cao hơn của chúng tôi. Lứa tuổi trong nghiên cứu của tác giả là từ 7 tới 27 tháng tuổi, trong đó lứa tuổi trung bình của hai nhóm lần lượt là $15,98 \pm 2,62$ tháng và $16,25 \pm 4,32$ tháng.

Khalid Al-Ansari [15] thực hiện nghiên cứu mù đôi đánh giá tác dụng của khí dung nước muối ưu trương 5%, 3% so với khí dung nước muối 0,9%, tác giả chọn vào nghiên cứu 187 trẻ với lứa tuổi thấp nhất là 9 ngày và cao nhất là 14,7 tháng tuổi.

Từ các nghiên cứu trong và ngoài nước, chúng tôi thấy hầu hết các tác giả cũng lựa chọn và đánh giá bệnh lý viêm tiểu phế quản ở nhóm trẻ dưới hai tuổi. Một số nghiên cứu và báo cáo tới từ Mỹ và châu Âu có xu hướng giảm xuống đánh giá ở nhóm dưới 12 tháng tuổi. Các nghiên cứu trên thế giới cũng như ở Việt Nam đều xác định nhóm trẻ có độ tuổi thấp thường chiếm số lượng chính trong các nghiên cứu.

*** Đặc điểm về cân nặng lúc vào viện**

Cân nặng của bệnh nhân hầu hết trong giới hạn bình thường phù hợp với lứa tuổi. Theo kết quả bảng 3.2 và 3.3, nghiên cứu của chúng tôi có rất ít trẻ suy dinh dưỡng nặng với tỷ lệ 1,58%, trẻ suy dinh dưỡng nhẹ là 6,12%. Kết quả của chúng tôi cũng gần tương tự như các kết quả được ghi nhận từ một số nghiên cứu khác: Nghiên cứu của tác giả Đặng Thị Kim Huyền [84], kết quả khảo sát tình trạng trẻ nhập viện vì viêm tiểu phế quản tại bệnh viện Nhi Đồng II cho thấy, tình trạng dinh dưỡng bình thường chiếm 75,49%, suy dinh dưỡng mức độ nhẹ 12,48%, suy dinh dưỡng vừa 1,53%, suy dinh dưỡng nặng chiếm 1,97% và tỷ lệ béo phì chiếm 8,53%. Tương tự trong nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Minh Hồng [40], đánh giá các yếu tố tiên lượng trong viêm tiểu phế quản cấp cho thấy, tỷ lệ suy dinh dưỡng nặng chỉ gặp trên 0,18%, suy dinh dưỡng trung bình chỉ chiếm 1,16% trong tổng số trẻ nhập viện. Nghiên cứu của Ông Huy Thanh [83], tỷ lệ trẻ có mức dinh dưỡng bình thường chiếm 93,6% và tác giả không gặp trẻ nào có mức độ suy dinh dưỡng nặng trong nghiên cứu.

Tỷ lệ suy dinh dưỡng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với tỷ lệ suy dinh dưỡng trong nghiên cứu của các tác giả trên. Thực tế trong những thập niên vừa qua, tỷ lệ suy dinh dưỡng của trẻ em Việt Nam có sự cải thiện cùng với mức cải thiện mức sống chung.

*** Đặc điểm phân bố về giới**

Trong kết quả hình 3.3, trẻ nam trong nghiên cứu gặp nhiều hơn trẻ nữ, nam chiếm tỷ lệ 66,89% và nữ chiếm tỷ lệ 33,11%. kết quả nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp và có sự tương đồng với các nghiên cứu khác. Theo kết quả bảng 3.22, tỷ lệ giới nam/nữ ở trong nhóm nghiên cứu và nhóm chứng là không có sự khác biệt điều này đảm bảo sự tương đồng của 2 nhóm trong nghiên cứu.

Trong các nghiên cứu khác, tỷ lệ trẻ nam cũng gấp nhiều hơn so với trẻ nữ. Nghiên cứu của Ông Huy Thanh [83], tỷ lệ trẻ nam cao gấp 2,23 lần nữ. Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Phúc [59] cho thấy tỷ lệ trẻ nam gấp 1,9 lần nữ.

Tỷ lệ giới trong nghiên cứu của tác giả Susan Wu [87] cũng có tỷ lệ nam cao hơn nữ, trong đó nhóm nghiên cứu có tỷ lệ nam giới chiếm 58,9% và nhóm đối chứng có tỷ lệ nam giới là 54,6%.

Pedro Flores [72] thực hiện nghiên cứu so sánh hiệu quả của khí dung nước muối ưu trương với nước muối 0,9% phối hợp với salbutamol trong điều trị trẻ viêm tiểu phế quản mức độ nhẹ và trung bình. Nghiên cứu được tiến hành tại Bồ Đào Nha cho thấy không có sự khác biệt về giới trong nghiên cứu của tác giả, với tỷ lệ trẻ nam ở nhóm HS là 54,5% và nhóm NS là 51,4%.

Nghiên cứu của tác giả Simran Grewal [73] đánh giá hiệu quả của khí dung natri clorid 3% cho thấy tỷ lệ trẻ nam chiếm nhiều hơn nữ với tỷ lệ trẻ nam trong nghiên cứu của tác giả là 60,9%.

Cũng như kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước, tỷ lệ VTPQ cấp có tỷ lệ ở trẻ nam cao hơn so với trẻ nữ. Đây là yếu tố được kết luận trong các nghiên cứu về VTPQ.

*** Số bệnh nhân nhập viện theo tháng**

Từ kết quả hình 3.2 trong nghiên cứu của chúng tôi, số trẻ nhập viện được chẩn đoán VTPQ cấp cao nhất vào tháng 5 với 75 trẻ. Trong nghiên cứu, những tháng mùa hè là tháng 5, tháng 6, tháng 7 có số trẻ nhập viện cao nhất. Kết quả này có sự khác biệt so với nghiên cứu của một số tác giả khi nghiên cứu về VTPQ cấp với kết luận thời gian trẻ nhập viện nhiều nhất thường vào mùa đông. Sự khác biệt trên có thể do cách chọn vào nghiên cứu của chúng tôi với tiêu chuẩn nhập viện là cho những trẻ có mức độ VTPQ cấp trung bình trở lên, thường nhiễm RSV phân bố rải rác quanh năm, tăng cao vào những tháng mùa mưa tháng 4 - tháng 10 nên tùy thuộc vào vị trí địa lý, khí hậu mỗi

năm cũng như địa điểm có sự khác nhau giữa các vùng. Điều này có thể khác biệt so với nghiên cứu thống kê số trẻ được chẩn đoán VTPQ. Trong mùa đông, số trẻ VTPQ cấp có thể cao hơn, tuy nhiên tỷ lệ phải nhập viện có thể có sự khác biệt.

Trong nghiên cứu của Phạm Thị Minh Hồng [40] số trẻ nhập viện vào tháng 08 là cao nhất chiếm 12,08%, tháng 09 và tháng 10 là chiếm 10,71% và 10,25%. Tỷ lệ nhập viện vào tháng 07 là 9,65%. Như vậy, trong nghiên cứu của tác giả, tháng 8, tháng 9, tháng 10 là những tháng có tỷ lệ trẻ nhập viện vì VTPQ cấp cao nhất. Cũng trong một nghiên cứu khác của Phạm Thị Minh Hồng, thống kê trên 1117 trẻ nhập viện, tỷ lệ vào viện cao nhất vào các tháng 07, tháng 08, tháng 09 và tháng 10. Trong đó tỷ lệ cao nhất là tháng 08 với 17,28%.

Theo tác giả Đặng Thị Kim Huyền [84], tháng 10 có tỷ lệ trẻ VTPQ cấp nhập viện cao nhất, trong nghiên cứu của tác giả, tháng 08, tháng 09, tháng 10 và tháng 11 là những tháng có tỷ lệ nhập viện cao nhất.

Trong kết quả nghiên cứu tác giả Nguyễn Ngọc Sáng [82], tác giả thống kê từ 377 trẻ VTPQ cấp cho thấy, tỷ lệ nhập viện cao nhất vào tháng 3, trong cả năm các tháng có tỷ lệ trẻ VTPQ cấp nhập viện cao nhất là tháng 01, tháng 02, tháng 03 và tháng 12. Nghiên cứu của tác giả cho thấy tỷ lệ trẻ VTPQ cấp có xu hướng tăng hơn vào mùa đông xuân.

4.1.2 Đặc điểm lâm sàng lúc nhập viện

* Triệu chứng rút lõm lồng ngực lúc vào viện

Từ kết quả bảng 3.5 trong nghiên cứu của chúng tôi thấy, tỷ lệ rút lõm lồng ngực ở mức trung bình gặp nhiều nhất với 69,6%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với một số tác giả Đặng Thị Kim Huyền [84], tỷ lệ rút lõm ngực mức độ vừa trong nghiên cứu của tác giả là 50,27%, mức độ nặng là 7,36%. Trong nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Phúc [59], tỷ lệ rút lõm lồng ngực chiếm 74,5%.

Triệu chứng rút lõm lồng ngực là biểu hiện của mức độ suy hô hấp trên trẻ lúc nhập viện. Trong các bảng điểm đánh giá mức độ nặng được các tác giả sử dụng trong nghiên cứu đều hướng tới đánh giá mức độ suy hô hấp lúc nhập viện với hai mục đích. Thứ nhất đưa ra đánh giá mức độ suy hô hấp để có hỗ trợ kịp thời cho bệnh nhi từ việc thở oxy hay hỗ trợ hô hấp không xâm nhập tới can thiệp hỗ trợ hô hấp bằng thông khí xâm nhập. Triệu chứng rút lõm lồng ngực là triệu chứng phản ánh khá chính xác mức độ suy hô hấp của trẻ. Đây là triệu chứng được sử dụng trong nhiều bảng đánh giá suy hô hấp do VTPQ.

*** Đặc điểm triệu chứng khò khè lúc nhập viện**

Theo kết quả bảng 3.6, tỷ lệ triệu chứng khò khè gặp lúc vào viện nhiều nhất là nghe thấy ở cả hai thì với tỷ lệ 89,1%.

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều có triệu chứng khò khè ở mức độ khác nhau. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả khác trong và ngoài nước.

Tác giả Nguyễn Ngọc Phúc [59] và cộng sự nghiên cứu VTPQ cấp cho thấy triệu chứng khò khè gặp trong nghiên cứu là 100%. Trong nghiên cứu của Đặng Thị Kim Huyền [84], tỷ lệ triệu chứng khò khè là 90,75%. Trong nghiên cứu của Thạch Lễ Tín [88], triệu chứng khò khè là nguyên nhân để trẻ nhập viện 29,88%.

Theo tác giả Đỗ Ngọc Thanh [37], viêm tiểu phế quản là nguyên nhân dẫn tới triệu chứng khò khè ở lứa tuổi từ 2 tháng tới 15 tháng tuổi với tần suất gặp chiếm 36,8%.

Triệu chứng khò khè là triệu chứng chính trong chẩn đoán viêm tiểu phế quản cấp ở trẻ dưới 2 tuổi. Theo cơ chế bệnh sinh, việc viêm long đường hô hấp ở vị trí tiểu phế quản dẫn tới hình thành các nút nhầy gây bít tắc đường hô hấp, làm ứ khí ở phế nang. Do đó, mức độ triệu chứng khò khè có thể phản

ánh mức độ nặng của bệnh cũng như phản ánh vùng tổn thương ở phổi, các vị trí còn thông khí và các vị trí tổn thương làm bí tắc hoàn toàn dẫn tới ứ khí phế nang... Việc phối hợp các triệu chứng lâm sàng với cận lâm sàng như tình trạng ứ khí phế nang trên phim X quang luôn phù hợp với cơ thể bệnh sinh và sinh lý bệnh của bệnh lý VTPQ cấp cấp.

*** Các triệu chứng khác**

Từ kết quả bảng 3.4 tỷ lệ trẻ sốt lúc nhập viện là 64,9%. Theo kết quả bảng 3.7 trong nghiên cứu có tỷ lệ thông khí phổi bình thường trên 89.8 %, tình trạng thông khí giảm gặp ở một số trẻ nhập viện với tỷ lệ thấp 10,2 % điều này cũng là phù hợp vì thông khí giảm gặp trong các trường hợp viêm tiểu phế quản nặng do tình trạng tắc nghẽn nặng làm giảm hoặc mất thông khí dẫn đến tình trạng xẹp các phế nang.

Triệu chứng khi nghe phổi lúc vào viện trong nghiên cứu, 100% trẻ có ran rít lúc vào viện. Ran ẩm lúc vào viện gặp ở 55,55% số trẻ trong nghiên cứu.

Trong nghiên cứu không gặp trẻ nào bị ngừng thở lúc vào viện.

Trong nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Phúc [59] triệu chứng lâm sàng thường gặp là khò khè (100,0%), thở nhanh (91,8%), co lõm ngực (74,5%), ran ngáy (88,8%), ran ẩm (77,6%), biến chứng suy hô hấp (3,1%). Trung vị số ngày nằm viện là 6 ngày. Có 90,8% trẻ tăng bạch cầu lympho, trong khi chỉ 21,4% trẻ có tăng bạch cầu neutrophil. X-quang phổi có bất thường gặp trong 50,0% số trường hợp, ứ khí là 29,6%, thâm nhiễm là 12,2% và xẹp phổi là 8,2%.

Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện có ý nghĩa quan trọng để đánh giá và xử trí ban đầu cho trẻ VTPQ. Theo tác giả Phạm Thị Minh Hồng [40], trẻ nhập viện khi có 1 trong 5 triệu chứng sau: Nhịp thở nhanh so với lứa tuổi, mạch nhanh >150 lần/phút, rối loạn tri giác, tím tái, xẹp phổi trên X quang. Như vậy, 4 trên 5 dấu hiệu cần nhập viện ở trẻ

VTPQ cấp là triệu chứng lâm sàng được khám và đánh giá ngay thời điểm trẻ nhập viện.

4.1.3 Đặc điểm cận lâm sàng lúc nhập viện

*** Xét nghiệm công thức máu**

Theo kết quả bảng 3.8 xét nghiệm công thức máu các chỉ số viêm của nhóm nghiên cứu cho thấy có mức tăng trung bình của số lượng bạch cầu và CRP ở mức thấp. Đặc điểm của các chỉ số viêm trong VTPQ cấp của chúng tôi cũng tương đương với kết quả của một số tác giả khác. Trong đó các chỉ số viêm đều có mức tăng không cao. Trong nghiên cứu của Ông Huy Thanh [83], tỷ lệ bệnh nhi có bằng chứng nhiễm trùng với tăng bạch cầu đa nhân trung tính là 18,8% và CRP tăng chiếm 0,7%.

Theo kết quả tác giả Nguyễn Ngọc Phúc [59] số lượng bạch cầu lympho tăng là chủ yếu chiếm tỷ lệ 90,8%, trong khi chỉ có 21,4% bệnh nhi tăng số lượng bạch cầu đa nhân trung tính. Trong nghiên cứu của Bùi Bình Bảo Sơn [89] đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ viêm tiểu phế quản cho thấy, đánh giá các chỉ số viêm trong cả hai nhóm có nhiễm RSV và nhóm không nhiễm RSV đều cho thấy các chỉ số về số lượng bạch cầu của hai nhóm không có sự khác biệt, nồng độ CRP huyết thanh trung bình trong nghiên cứu của nhóm RSV là 3,71 2,88 (mg/l) và nhóm không nhiễm RSV là 4,23 2,57 (mg/l). Kết quả của tác giả khi đánh giá về công thức máu và CRP huyết thanh như trên đặc trưng cho VTPQ. Trong nghiên cứu của tác giả Đặng Thị Kim Huyền [90], tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính tăng chiếm 20,2%.

Theo tác giả Youbiao Song [86] xét nghiệm bạch cầu ở hai nhóm trong nghiên cứu của tác giả lần lượt là $7,34 \pm 1,67$ G/L và $7,95 \pm 1,96$ G/L.

*** Đặc điểm phim chụp X quang ngực thẳng lúc vào viện**

Từ kết quả bảng 3.9 đặc điểm phim chụp X quang phổi lúc vào viện Tỷ lệ phim x quang phổi của trẻ được đánh giá bình thường chiếm 21.98%.

Trong số các kết quả phim chụp x quang phổi lúc vào thì ứ khí chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả hai nhóm với tỷ lệ gặp là 70,97%.

Triệu chứng tăng đậm phế quản chiếm tỷ lệ nhiều thứ hai chiếm 66.21%. Kết quả xẹp phổi chiếm tỷ lệ rất ít trong nghiên cứu với tỷ lệ 1,21%.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ các kết quả phim chụp x quang phổi lúc vào ở cả hai nhóm trong nghiên cứu với $p > 0.05$.

Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả của tác giả Nguyễn Ngọc Phúc [59] X quang phổi ghi nhận hình ảnh Xquang bất thường hay gặp chủ yếu là ứ khí 29,6%, thâm nhiễm 12,2%, xẹp phân thùy 8,2%.

* **Kết quả xét nghiệm virus dịch hầu họng**

Đánh giá kết quả xét nghiệm PCR dịch tỵ hầu (bảng 3.10) kết quả cấy dịch tỵ hầu lúc vào viện cho thấy tỷ lệ nhiễm virus *RSV* là 28,57%. Tỷ lệ nhiễm Rhinovirus là 27,66 % và tỷ lệ nhiễm *Adenovirus* chiếm 11,79%.

Trong nghiên cứu của Phạm Thị Minh Hồng [10] về đặc điểm lâm sàng và vi sinh ở trẻ nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ dưới 2 tuổi cho thấy tỷ lệ nhiễm *RSV* chung là 37,3% trong nhiễm khuẩn hô hấp chung và chiếm 44,7% trong VTPQ. Trong nghiên cứu tác giả cũng xác định được nhiễm khuẩn đi kèm và thứ phát chiếm 33,9% với vi khuẩn chiếm ưu thế là *Haemophilus influenzae typ B* và cấy máu là *Staphylococcus coagulase (-)*.

Trong nghiên cứu của Susan Wu [87], tỷ lệ gặp *RSV* dương tính của hai nhóm cũng cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên tỷ lệ dương tính của nhóm chúng 59,2% và nhóm nghiên cứu là 65,6%.

Trong nghiên cứu của tác giả Carlotta Biagi [54] đánh giá *Rhinovirus* với bệnh lý VTPQ cấp cho thấy *Rhinovirus* thường là nguyên nhân gây bệnh thứ hai sau *RSV*. Tuy nhiên, các nghiên cứu lại cho thấy, rhinovirus có thể gây ra tình trạng bệnh nặng hơn, cũng như để lại di chứng kéo dài hơn.

Eija Bergroth và cộng sự [91] nghiên cứu ảnh hưởng của *Rhinovirus* với tình trạng bệnh kéo dài về sau trên cả 3 typ của RV là *RV-A*, *RV-B*, *RV-C*. Kết quả thu được trong nghiên cứu của tác giả cho thấy nhóm *RV-C* có mức ảnh hưởng nhiều nhất với OR = 5,0 với p= 0,03.

4.1.4 Mức độ nặng theo điểm MCBS

Từ kết quả bảng 3.13 và 3.24 trong nghiên cứu chúng tôi thấy, phân bố điểm MCBS trong nghiên cứu gặp nhiều nhất ở mức 4 điểm với tỷ lệ 40,9% ở nhóm nghiên cứu và 43,6% ở nhóm chứng.

Không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu về tỷ lệ phân bố điểm MCBS với p>0,05.

Phân bố mức độ nặng ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng là 20,6%. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm trong nghiên cứu về phân loại mức độ nặng theo MCBS với p>0,05.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Sáng [82], trong nghiên cứu của tác giả tỷ lệ trẻ bệnh nặng ở nhóm dưới 6 tháng tuổi là 18% tỷ lệ trẻ mắc viêm tiểu phế quản mức độ nặng giảm dần theo lứa tuổi, trong đó nhóm 18 tới 24 tháng tuổi không có trẻ nào bị viêm tiểu phế quản ở mức độ nặng theo điểm MCBS.

Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Phúc [59] trên 98 trẻ VTPQ cấp được điều trị bằng khí dung natri clorid 3% và salbutamol cũng sử dụng bảng điểm MCBS (điểm số Cincinnati cải tiến) để đánh giá hiệu quả. Trong nghiên cứu của tác giả, điều trị bằng khí dung nước muối ưu trương và salbutamol giúp cải thiện điểm MCBS. Giá trị trung vị về điểm số MCBS giảm dần từ lúc nhập viện (trung vị =3) cho tới ngày thứ 3 (trung vị =0) sau điều trị khí dung natriclorua 3% và duy trì ở mức 0 cho tới ngày thứ 5.

Trên thế giới, nhiều bảng điểm được sử dụng để đánh giá mức độ nặng của trẻ em VTPQ cấp lúc nhập viện. Susan Wu [87] và cộng sự sử dụng bảng điểm RDAI (Respiratory Distress Assessment Instrument) trong bảng điểm của tác giả, các tiêu chí được đánh giá liên quan tới nghe phổi và mức độ co kéo các cơ hô hấp. Đây cũng là một cách đánh giá với mục đích hướng tới mức độ suy hô hấp của trẻ. Bảng điểm sử dụng ít các chỉ số hơn nên việc đánh giá khách quan có thể chưa sát như bảng điểm MCBS chúng tôi sử dụng. Tuy nhiên, những bảng điểm càng đơn giản có thể giúp đánh giá nhanh chóng mức độ suy hô hấp với mục tiêu có thể hỗ trợ hô hấp sớm cho người bệnh. Cùng sử dụng bảng điểm RDAI để đánh giá mức độ suy hô hấp có tác giả Todd A. Florin [1] và tác giả Simran Grewal. Tác giả cũng sử dụng để đánh giá mức độ suy hô hấp của trẻ trong nghiên cứu đánh giá vai trò của khí dung nước muối ưu trương trên trẻ điều trị tại trung tâm cấp cứu.

Trong một số nghiên cứu như của tác giả Gaëlle Beal , tác giả Zhi – Yong Wang [30] sử dụng bảng điểm chính đánh giá mức độ nặng là CSS (Wang clinical severity score). Jun Kubota [92] sử dụng bảng điểm GRSS và Wang trong đánh giá mức độ nặng của VTPQ cấp và các biện pháp hỗ trợ hô hấp lúc nhập viện.

Tác giả Sang Ngoc Nguyen và cộng sự [82] trong nghiên cứu về VTPQ cấp có nguyên nhân nhiễm virus RSV ở Việt Nam cũng sử dụng bảng điểm MCBS để đánh giá mức độ nặng.

Ngoài ra, một số tác giả tiếp tục nghiên cứu để bổ sung thêm các yếu tố giúp xác định mức độ nặng của trẻ khi nhập viện. Tác giả Anna Claudia Massolo [93] thực hiện nghiên cứu để đánh giá chức năng tim ở trẻ sơ sinh bị viêm tiểu phế quản và mối liên quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh và kết quả. Tác giả cho rằng, chức năng tim có thể bị suy giảm trong viêm tiểu phế quản và là một yếu tố dự báo sớm về mức độ nghiêm trọng của bệnh. Kết

quả nghiên cứu trên 28 trẻ VTPQ cấp cho thấy sự suy giảm chức năng hai buồng thất làm gia tăng đáng kể về thời gian nằm viện và mức độ hỗ trợ hô hấp.

4.2 Yếu tố nguy cơ với mức độ viêm tiểu phế quản cấp

4.2.1 Trẻ sống cùng người hút thuốc lá

Theo kết quả bảng 3.12 và kết quả bảng 3.15 nhóm trẻ ở cùng người hút thuốc có tỷ lệ VTPQ cấp mức độ nặng là 38,4% cao hơn so với nhóm không ở cùng người hút thuốc lá với tỷ lệ nặng là 14,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Phân tích cho thấy nhóm ở cùng người hút thuốc là có mức độ nặng cao hơn gấp 3.85 lần so với nhóm không ở cùng người hút thuốc với OR tính được là 3,85 (2,38 – 6,23).

Nhiều tác giả khi phân tích các yếu tố gây VTPQ cấp và nguy cơ mắc VTPQ cấp mức độ nặng đều cho thấy sống cùng người hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ cho trẻ. Trong nghiên cứu của Susan Wu [87] tỷ lệ phơi nhiễm với thuốc lá của hai nhóm nghiên cứu lần lượt là 9,1% ở nhóm NS và 13,5% ở nhóm HS. Nghiên cứu của Pedro Flores [72] tỷ lệ phơi nhiễm với thuốc lá là 21,2% ở nhóm HS và 17,1% ở nhóm NS. Simran Grewal [73] cũng gặp trong nhóm HS tỷ lệ phơi nhiễm với thuốc lá là 34,8%.

4.2.2 Trẻ sống cùng anh/chị ≤ 5 tuổi tới trường

Từ kết quả bảng 3.12 số trẻ ở cùng anh chị < 5 tuổi đi học là 46,03%. Theo kết quả bảng 3.25, ở cùng nhà có anh chị trong độ tuổi tới trường gặp nhiều nhất ở cả hai nhóm với 44,9% ở nhóm nghiên cứu và 47,8% ở nhóm chứng.

Theo kết quả bảng 3.16 và hình 3.5 đặc điểm các yếu tố nguy cơ trẻ ở cùng anh/chị trong độ tuổi đến trường có mức điểm MCBS nặng là 21,1%. Sự khác biệt về tỷ lệ mức độ nặng của nhóm ở cùng anh/chị trong độ tuổi đến trường và không ở cùng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. có thể lý giải

vì sống cùng nhà có thể làm tăng mức độ lây lan bệnh nhưng không làm tăng mức độ nặng của bệnh.

4.2.3 Môi liên quan cách sinh với mức độ VTPQ

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.17 và 3.25) tỷ lệ cách sinh với mức độ nặng tỷ lệ trẻ sinh mổ có mức điểm MCBS nặng là 21,7% và sinh thường là 20,7%. Sự khác biệt về tỷ lệ mức độ nặng của nhóm sinh bằng mổ đẻ và nhóm sinh thường không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Cách sinh không ảnh hưởng đến mức độ nặng theo điểm MCBS ở trẻ VTPQ cấp lúc nhập viện.

4.2.4 Môi liên quan tuổi thai với mức độ VTPQ

Từ kết quả bảng 3.18 tương quan tiền sử sơ sinh với điểm MCBS Nhóm trẻ sơ sinh non tháng trong nghiên cứu có tỷ lệ mức độ nặng theo MCBS là 45% cao hơn so với nhóm sơ sinh đủ tháng là 19,95%. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Đánh giá mối tương quan giữa tuổi thai với mức độ nặng cho thấy nhóm trẻ sinh non có mức độ nặng cao gấp 3.28 lần so với nhóm trẻ sinh đủ tháng.

Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Hương [68], trẻ có tuổi thai dưới 34 tuần có nguy cơ mắc các biến chứng nhiều hơn khi bị VTPQ. Trong nghiên cứu của tác giả, tuổi thai dưới 34 tuần có nguy cơ gặp biến chứng cao gấp 3,38 lần so với trẻ sinh đủ tháng với $p = 0,03$.

Tác giả Nguyễn Ngọc Phúc [59] đánh giá trong nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ sơ sinh non tháng gặp trong nghiên cứu của tác giả là 17,3%.

Sơ sinh non tháng thường đi kèm với tình trạng phổi chưa trưởng thành đủ, đặc biệt tình trạng thiếu surfactant dẫn tới tăng nguy cơ xẹp phổi, nhiễm trùng đường hô hấp. Tình trạng sơ sinh non tháng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như của các tác giả đều được đánh giá là nguy cơ làm tăng mức độ nặng của tình trạng VTPQ.

Marcello Lanari [47] và cộng sự tiến hành nghiên cứu với mục đích là đánh giá các yếu tố nguy cơ phải nhập viện trong năm đầu đời ở trẻ em sinh ra ở các độ tuổi thai khác nhau ở Ý. Tác giả chọn một nhóm trẻ sơ sinh 33-34 tuần tuổi thai phù hợp với giới tính và độ tuổi với hai nhóm trẻ sơ sinh được sinh ra ở 35-37 tuần thai và một nhóm được sinh ra khi tuổi thai > 37 trong thời gian ba năm (2009-2012). Nhập viện vì viêm tiểu phế quản (mã ICD-9 466.1) trong năm đầu đời được đánh giá thông qua phỏng vấn qua điện thoại vào cuối mùa RSV (tháng 11 đến tháng 3) và khi kết thúc năm đầu đời. Kết quả nghiên cứu thu nhận 2314 trẻ sơ sinh, trong đó 2210 (95,5 %) được theo dõi một năm và được đưa vào phân tích; 120 (5,4 %) phải nhập viện trong năm đầu đời vì viêm tiểu phế quản. Trẻ sinh ra ở độ tuổi 33-34 tuần có tỷ lệ nhập viện cao hơn so với hai nhóm còn lại. Khi phân tích được giới hạn ở trẻ sinh non ở 33-34 tuần, các biến số sau đây có liên quan đến tỷ lệ nhập viện do viêm tiểu phế quản cao hơn: giới tính nam, phơi nhiễm trước khi sinh với mẹ hút thuốc, điều trị bằng chất hoạt động bề mặt ở trẻ sơ sinh, có anh chị em <10 tuổi, sống trong điều kiện đông đúc và bị tiếp xúc với mùa dịch bệnh trong ba tháng đầu đời. Nghiên cứu của tác giả đã xác định được một số tình trạng trước sinh, chu sinh và sau sinh có liên quan và là yếu tố nguy cơ độc lập đối với việc nhập viện vì viêm tiểu phế quản trong năm đầu đời.

4.2.5 Môi liên quan cân nặng lúc sinh với mức độ VTPQ

Theo kết quả bảng 3.25 đặc điểm sơ sinh của hai nhóm sự khác biệt giữa hai nhóm trong nghiên cứu về các yếu tố lúc sinh không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Theo kết quả bảng 3.19 tương quan tiền sử sơ sinh với điểm MCBS nhóm trẻ có cân nặng sơ sinh $\leq 2500g$ có mức độ nặng theo MCBS là 33,3% cao hơn so với nhóm có cân nặng sơ sinh $> 2500g$ với tỷ lệ là 14,07%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Phân tích mối tương quan giữa cân nặng lúc sinh với tỷ lệ mức độ nặng theo điểm MCBS cho thấy nhóm trẻ có cân nặng sơ sinh $\leq 2500\text{g}$ có mức độ nặng cao gấp 3.375 lần so với nhóm có cân nặng sơ sinh $> 2500\text{g}$.

Đặc điểm cân nặng lúc sinh cho thấy là yếu tố nguy cơ tăng khả năng VTPQ cấp ở trẻ em và cũng là yếu tố làm tăng mức độ nặng của VTPQ cấp trong nhiều nghiên cứu.

Tác giả Thạch Lễ Tín [88] thống kê tiền sử trẻ VTPQ cấp có 7,29% trẻ có cân nặng dưới 2500g lúc sinh. Tỷ lệ các yếu tố nguy cơ VTPQ cấp phải nhập viện yếu tố <3 tháng tuổi đứng đầu với tỷ lệ 90,83%, yếu tố cân nặng lúc sinh $< 2500\text{g}$ đứng thứ hai với 26,66%.

Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Phúc [59] và Phan Hữu Nguyệt Diễm, tỷ lệ trẻ VTPQ cấp có cân nặng lúc sinh dưới 2500g chiếm 12,2%.

Đặc điểm cân nặng lúc sinh $<2500\text{g}$ thường gặp tại trẻ sơ sinh non tháng, hoặc có tiền sử bất thường trong quá trình mang thai. Do vậy, các bệnh nhi có cân nặng dưới 2500g thường chưa đủ trưởng thành phổi trong quá trình mang thai hoặc có bất thường về hô hấp, tim mạch. Đây là các yếu tố làm tăng nặng các bệnh lý trẻ gặp phải sau khi sinh trong đó bao gồm VTPQ.

4.2.6 Mối liên quan nhiễm virus với mức độ VTPQ

*** Mối liên quan virus RSV với mức độ nặng**

Từ kết quả nghiên cứu của bảng 3.20 tỷ lệ bệnh nhân nhiễm RSV có mức độ nặng là 23,0% cao hơn so với nhóm có RSV âm tính là 20,3%. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Với chỉ số $OR=1,13$ (0,769 – 1,668) có nghĩa là nhiễm RSV có nguy cơ bị VTPQ cấp với mức độ nặng cao hơn gấp 1,13 lần so với không nhiễm RSV.

Tác giả Phạm Thị Minh Hồng [10] thực hiện nghiên cứu đánh giá các yếu tố nguy cơ liên quan tới mức độ nặng của trẻ VTPQ cấp cho thấy kết quả phân tích đa biến với 11 yếu tố tiên đoán gồm tuổi dưới 3 tháng, sinh non

dưới 34 tuần, suy giảm miễn dịch, mạch nhanh 140 lần/phút, thở nhanh, co lõm ngực, thay đổi tri giác, tím tái, viêm phổi thùy và xẹp phổi trên X quang. Nghiên cứu của tác giả cho thấy nhiễm RSV không phải là yếu tố tiên lượng nặng trong VTPQ. Trong nghiên cứu tỷ lệ tử vong ở nhóm RSV (+) là 3/449 chiếm 0,6% trong khi ở nhóm RSV (-) là 5/618 là 0,8%. So sánh các chỉ số về mạch, thân nhiệt và tỷ lệ bội nhiễm của hai nhóm RSV (+) và RSV (-) tác giả không thấy có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Trong nghiên cứu của tác giả Chiara Azzari [49] virus hợp bào hô hấp (RSV) là nguyên nhân hàng đầu gây nhiễm trùng đường hô hấp ở trẻ sơ sinh và là nguyên nhân gây tử vong thường gặp thứ hai trong năm đầu đời. Loại vi-rút theo mùa rất dễ lây lan này là nguyên nhân gây ra khoảng 3 triệu ca nhập viện và 120000 ca tử vong hàng năm ở trẻ em dưới 5 tuổi.

Viêm tiểu phế quản là biểu hiện nghiêm trọng phổ biến nhất; tuy nhiên, nhiễm trùng RSV có liên quan đến việc tăng nguy cơ tái phát thở khò khè và phát triển bệnh hen suyễn trong thời gian dài. Có một nhu cầu chưa được đáp ứng đối với các tác nhân mới và một chiến lược toàn cầu để ngăn ngừa nhiễm trùng RSV bắt đầu từ thời điểm sinh.

Tương tự trong nghiên cứu của tác giả Marcello Lanari [47] trong các yếu tố làm tăng tỷ lệ trẻ nhập viện và mức độ nặng là nhiễm RSV theo mùa ở trẻ.

Nhiều nghiên cứu đánh giá nhiễm RSV là nguy cơ chính trong viêm tiểu phế quản.[92] [94] Tuy nhiên, nhiều virus khác cũng được phân lập trong viêm tiểu phế quản. Tác giả, Ya-Nan Li [95] ở trẻ em bị PIBO, adenovirus là tác nhân gây bệnh phổ biến nhất (21/42), tiếp theo là *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*). Tất cả các bệnh nhân đều có biểu hiện thở khò khè và thở nhanh lập đi lập lại. Tác giả Howard B. Panitch [4] Virus hợp bào hô hấp (RSV) là tác nhân truyền nhiễm phổ biến nhất gây viêm tiểu phế quản và nhiễm RSV chiếm hơn 125000 ca nhập viện mỗi năm tại Hoa Kỳ. Ngoài

các biện pháp hỗ trợ, việc chăm sóc trẻ sơ sinh bị viêm tiểu phế quản vẫn còn nhiều tranh cãi.

Heidi Makrinioti [96] xây dựng mô hình tiên lượng nguy cơ tái phát của VTPC cấp và các bệnh lý hô hấp cho trẻ trong lứa tuổi trẻ em cho thấy, bội nhiễm virus trong quá trình VTPQ cấp là một trong số các yếu tố nguy cơ gây ra tình trạng bệnh lý hô hấp kéo dài sau này.

*** Môi liên quan của *Rhinovirus* với mức độ nặng của VTPQ cấp**

Từ kết quả bảng 3.22 và hình 3.9 trong nghiên cứu chúng tôi thấy nhiễm *Rhinovirus* có nguy cơ tăng mức độ nặng với OR=1,60, trong đó nhóm *Rhinovirus* có nguy cơ mắc VTPQ cấp nặng là 27,05% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không bị nhiễm *Rhinovirus* với tỷ lệ nặng 18,81%.

Theo tác giả Jonathan M. Mansbach [97] thống kê so sánh RSV với RV cho thấy, tỷ lệ nằm ICU của nhóm nhiễm RV cao nhất với 25% so với nhiễm RSV là 15% và bội nhiễm RSV/RV là 18%.

Heidi Makrinioti [96] và cộng sự phân tích tổng hợp này nhằm mục đích so sánh mối liên quan của bệnh viêm tiểu phế quản do RSV và RV gây ra với sự phát triển của chứng thở khò khè ở lứa tuổi mẫu giáo và bệnh hen suyễn ở trẻ em. Các tác giả thực hiện tìm kiếm có hệ thống các tài liệu đã xuất bản trong năm cơ sở dữ liệu bằng cách sử dụng thuật toán dựa trên thuật ngữ MeSH. Các kết quả chính là chẩn đoán khò khè và hen suyễn tái phát. Kết quả có 38 nghiên cứu được đưa vào phân tích tổng hợp. Phân tích tổng hợp tám nghiên cứu có dữ liệu về mối liên quan giữa viêm tiểu phế quản ở trẻ sơ sinh và thở khò khè tái phát cho thấy nhóm viêm tiểu phế quản do RV có nhiều khả năng phát triển khò khè tái phát hơn so với nhóm viêm tiểu phế quản do RSV (OR 4,11; KTC 95% 2,24-7,56). Tương tự, phân tích tổng hợp chín nghiên cứu có dữ liệu về diễn biến hen cho thấy nhóm viêm tiểu phế quản RV có nhiều khả năng mắc hen hơn (OR 2,72; KTC 95% 1,48-4,99).

4.3 Về kết quả của phương pháp khí dung natri clorid 3%

4.3.1 Thay đổi triệu chứng trong quá trình điều trị

*** Triệu chứng khò khè**

Từ kết quả bảng 3.26 triệu chứng khò khè gặp ở 100% trẻ lúc nhập viện. Ở sau điều trị 2 ngày giảm xuống còn 75,3% ở nhóm can thiệp và 72,7% ở nhóm chứng.

Sau điều trị 3 ngày tỷ lệ trẻ còn triệu chứng khò khè ở nhóm can thiệp là 21,7% thấp hơn so với nhóm chứng là 24,5%. Sự khác biệt về tỷ lệ khò khè của hai nhóm tại thời điểm thu thập số liệu không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Phân tích trên nhóm bệnh nhân được đánh giá viêm tiểu phế quản nặng theo điểm MCBS, từ kết quả bảng 3.3 triệu chứng khò khè trên nhóm bệnh nhân nặng khí dung nước muối 3% trên nhóm bệnh nhân nặng có mức cải thiện triệu chứng khò khè tốt hơn nhóm khí dung nước muối 0,9% ở thời điểm sau 2 và 3 ngày điều trị. Sau điều trị 3 ngày, triệu chứng khò khè của nhóm can thiệp là 18,6% thấp hơn ở nhóm chứng là 38,23%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

*** Rút lõm lồng ngực**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo kết quả bảng 3.27 thay đổi triệu chứng rút lõm lồng ngực tại thời điểm sau điều trị 1 ngày của cả hai nhóm trong nghiên cứu đều cao với 90,9% ở nhóm can thiệp và 90,3% ở nhóm chứng. Tỷ lệ rút lõm lồng ngực của nhóm can thiệp giảm nhanh hơn so với nhóm chứng với tỷ lệ gặp ở sau điều trị 3 ngày của nhóm can thiệp là 2,89% và nhóm chứng là 3,6%. Sự khác biệt tại thời điểm sau 3 ngày điều trị là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Phân tích nhóm bệnh nhân viêm tiểu phế quản nặng (Bảng 3.34) tỷ lệ rút lõm lồng ngực của nhóm khí dung natri clorid 3% ở sau điều trị 2 ngày và sau điều trị 3 ngày thấp hơn so với nhóm khí dung nước muối 0,9%. Ở thời

điểm sau điều trị 3 ngày, tỷ lệ rút lõm lồng ngực ở nhóm khí dung nước muối 3% chỉ còn 3,3% so với 17,6% của nhóm khí dung nước muối 0,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ở cả sau điều trị 2 và 3 ngày.

* **Ran rít**

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.28) thay đổi triệu chứng ran rít ở phổi triệu chứng ran rít ở phổi gặp ở 100% trẻ lúc nhập viện. Triệu chứng ran rít giảm ở sau điều trị 2 ngày với tỷ lệ 67,03% ở nhóm can thiệp và 71,5% ở nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sau điều trị 3 ngày tỷ lệ ran rít gặp ở nhóm can thiệp là 3,98% thấp hơn so với nhóm chứng là 7,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Phân tích trên nhóm bệnh nhân nặng, (bảng 3.35) triệu chứng ran rít ở nhóm bệnh nhân khí dung natri clorid 3% có cải thiện nhanh hơn so với nhóm khí dung nước muối 0,9%. Tỷ lệ cải thiện triệu chứng ran rít ở thời điểm sau 3 ngày điều trị của nhóm khí dung natri clorid 3% chỉ còn 10,1%, thấp hơn hẳn so với nhóm khí dung nước muối 0,9% là 29,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ở cả sau 2 và 3 ngày điều trị.

4.3.2 Thay đổi điểm MCBS trong điều trị

Từ bảng 3.29 thay đổi điểm MCBS trong điều trị, điểm MCBS của hai nhóm cao nhất lúc vào viện và giảm dần theo ngày điều trị. Ở sau 3 ngày điều trị mức điểm MCBS trung bình của hai nhóm đều ở mức thấp với mức trung bình của nhóm can thiệp là $1,40 \pm 0,67$ thấp hơn so với nhóm Chứng là $1,55 \pm 0,77$. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Đánh giá mức độ thay đổi MCBS trên nhóm bệnh nhân nặng bảng 3.36 cả hai nhóm trong nghiên cứu đều có mức điểm MCBS giảm dần theo ngày điều trị. Trong đó, mức điểm MCBS của sau điều trị 2 ngày và 3 ngày của cả hai nhóm trong nghiên cứu đều thấp hơn so với lúc vào viện. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Mức độ thay đổi điểm MCBS của nhóm bệnh nhân khí dung natri clorid 3% giảm nhiều hơn so với nhóm khí dung nước muối 0,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ở cả sau 2 và 3 ngày điều trị.

4.3.3 Thay đổi nhịp thở trong quá trình điều trị

Theo kết quả bảng 3.30 phân tích cho thấy ở cả hai nhóm đều có tần số thở cao nhất tại lúc vào viện. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Sau điều trị tần số thở giảm rõ vào ngày thứ 4 mức giảm so với lúc vào viện là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuy nhiên nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tần số thở tại các thời điểm nghiên cứu với $p > 0,05$.

Đánh giá trên nhóm bệnh nhân nặng theo thang điểm MCBS từ kết quả bảng 3.37 tần số thở trên nhóm bệnh nhân nặng cho thấy tần số thở của nhóm khí dung natri clorid 3% cải thiện tốt hơn so với nhóm khí dung natri clorid 0,9% ở sau điều trị 2 và 3 ngày. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Theo tác giả Thạch Lễ Tín [88], số trẻ em nhập viện có tần số tim 140 lần/ phút chiếm 34,1% trong tổng số 559 trẻ được nghiên cứu.

Tác giả Ayse Berna Anil [74] thực hiện nghiên cứu này là điều tra hiệu quả của khí dung salbutamol, epinephrine, nước muối 3% và nước muối sinh lý (NaCl 0,9%) trong điều trị trẻ sơ sinh bị ảnh hưởng nhẹ với viêm tiểu phế quản cấp tính. Chúng tôi tuyển chọn 186 trẻ (tuổi trung bình $9,5 \pm 5,3$ tháng, khoảng 1,5–24 tháng, 65,1% là nam) với đợt thở khò khè đầu tiên được chẩn đoán là viêm tiểu phế quản nhẹ tại khoa cấp cứu. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên theo kiểu mù đôi để nhận liều 4 ml hoặc 1,5 mg epinephrine cộng với nước muối bình thường (nhóm 1; $n/4$ 38) hoặc 1,5 mg epinephrine cộng với nước muối 3% (nhóm 2; $n/4$ 39) hoặc 2,5 mg salbutamol cộng với bình thường nước muối sinh lý (nhóm 3; $n/4$ 36) hoặc 2,5 mg salbutamol cộng với

nước muối 3% (nhóm 4; n¼ 36) hoặc nước muối sinh lý đơn thuần (nhóm 5; n¼ 37) ở thời điểm 0 và 30 phút. Do đó, tất cả các phương thức xử lý đều bao gồm lượng NaCl (72–240 mg). Đặc điểm lâm sàng, độ bão hòa oxy và nhịp tim được đánh giá ở 0, 30, 60 và 120 phút. Sau khi ra viện, bệnh nhân được đánh giá lại bằng liên lạc qua điện thoại lúc 48 giờ và 6 tháng. Các đặc điểm ban đầu là tương tự nhau ở tất cả các nhóm ($p>0,05$). Kết quả của bệnh nhân sau 120 phút được tìm thấy tốt hơn đáng kể so với các giá trị ban đầu ($p<0,05$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các biến kết quả của các nhóm ($p>0,05$). Không có tác dụng phụ do điều trị khí dung đã được nhìn thấy. Tóm lại là, tất cả các phương thức điều trị được sử dụng trong nghiên cứu này, bao gồm hít tổng cộng 8 ml nước muối sinh lý bình thường trong khoảng thời gian 30 phút cho thấy sự cải thiện nhanh chóng và có ý nghĩa lâm sàng ở trẻ sơ sinh bị ảnh hưởng nhẹ có thể đi lại được.

4.3.4 Thay đổi SpO₂ trong quá trình điều trị

Trong nghiên cứu chỉ số SpO₂ của hai nhóm đều thấp nhất lúc vào, sau đó tăng sau khi được điều trị. Sự khác biệt về nồng độ SpO₂ của hai nhóm tại các thời điểm thu thập số liệu không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Giá trị trung bình của nồng độ SpO₂ của cả hai nhóm sau khi được điều trị đều tăng hơn so với lúc vào viện. So với thời điểm vào viện sự mức tăng SpO₂ của cả hai nhóm đều có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$, tuy nhiên so sánh giữa 2 nhóm thì không có sự khác biệt

Theo kết quả đánh giá sự thay đổi SpO₂ của nhóm bệnh nhân có mức độ VTPQ cấp nặng bảng 3.38. Thay đổi về SpO₂ trên nhóm bệnh nhân nặng độ bão hòa oxy mao mạch của nhóm khí dung natri clorid 3% cải thiện tốt hơn so với nhóm khí dung natri clorid 0,9% ở sau điều trị 2 và 3 ngày. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Độ bão hòa oxy của hai nhóm ở sau điều trị 2 và 3 ngày đều cao hơn so với thời điểm vào viện. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Theo tác giả Nguyễn Ngọc Phúc [59], kết quả điều trị VTPQ cấp phổi hợp KDNMUT natriclorua 3% và Salbutamol Triệu chứng lâm sàng có cải thiện sau 03 ngày phun khí dung nước muối ưu trương natriclorua 3% và Salbutamol. Nhịp thở: nhịp thở của bệnh nhi giảm dần từ lúc nhập viện cho đến sau 5 ngày điều trị, sự giảm nhịp thở qua từng ngày có ý nghĩa thống kê. Từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 sau nhập viện, nhịp thở trung bình của bệnh nhi không còn nhanh, dao động trong khoảng 40-49 lần/phút. Độ bão hòa oxy máu (chỉ số SpO₂): có xu hướng tăng lên trong thời gian nghiên cứu. Giá trị SpO₂ trung bình theo từng ngày của các bệnh nhân đều có trên giá trị ngưỡng chẩn đoán giảm SpO₂ là 95%, giá trị trung bình cao nhất đạt được là 97,8 + 3,9% ở thời điểm sau 3 ngày khí dung natriclorua 3% và Salbutamol. Nhịp tim giảm dần từ lúc nhập viện đến ngày thứ 5 sau khi được điều trị phối hợp phun khí dung natriclorua 3% và Salbutamol.

4.3.5 Thay đổi tần số tim trong quá trình điều trị

Trong nghiên cứu (bảng 3.32) thay đổi tần số tim của hai nhóm không có sự khác biệt về tần số tim giữa hai nhóm tại các thời điểm thu thập số liệu trong nghiên cứu với $p > 0,05$.

Thời điểm vào viện, tần số tim của cả hai nhóm trong nghiên cứu đều cao với mức trung bình trên 140 lần/phút. Tần số tim ở thời điểm lúc vào viện của hai nhóm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các thời điểm còn lại với $p > 0,05$.

Sau điều trị đánh giá tại các thời điểm tần số tim của hai nhóm đều giảm xuống.

Phân tích trên nhóm bệnh nhân nặng, theo kết quả bảng 3.39 về tần số tim trên nhóm bệnh nhân nặng. Tần số tim của nhóm khí dung natri clorid 3% giảm nhiều hơn so với nhóm khí dung natri clorid 0,9% ở sau điều trị ngày thứ 2 và ngày thứ 3. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tần số tim của hai nhóm ở sau điều trị ngày thứ 2 và ngày thứ 3 đều giảm hơn so với thời điểm vào viện. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

4.3.6 Thời gian nằm viện

Từ kết quả phân tích bằng kaplan của biểu đồ 3.14 và 3.19 trong nghiên cứu chúng tôi thấy thời gian nằm viện của nhóm khí dung natri clorid 3% có xu hướng xuất viện sớm hơn so với nhóm khí dung natri clorid 0,9% trong cả nghiên cứu. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa.

Phân tích ở nhóm bệnh nhân VTPQ mức độ nặng trong biểu đồ 3.19 cho thấy nhóm khí dung natri clorid 3% có xu hướng xuất viện sớm hơn so với nhóm khí dung bằng natri clorid 0,9%. Có sự khác biệt rõ ràng giữa hai nhóm về thời gian nằm viện. Như vậy trên nhóm bệnh nhi bị VTPQ mức độ nặng, điều trị bằng khí dung natri clorid ưu trương 3% có khả năng xuất viện sớm hơn so với khí dung natri clorid 0,9%.

Kết quả nghiên cứu của Jasmijn Teunissen [16] đánh giá hiệu quả của khí dung natri clorid 3%, khí dung natri clorid 6% trong điều trị VTPQ do virus cho thấy không có sự khác biệt về thời gian nằm viện giữa nhóm với thời gian nằm viện khi phân tích bằng Kaplan meier với thời gian nằm viện dài nhất là 10 ngày. Trong nghiên cứu tác giả cũng thấy nhóm bệnh nhân VTPQ do virus được khí dung bằng natri clorid 0,9% có xu hướng cải thiện tốt hơn so với khí dung bằng natri clorid ưu trương.

Trong nghiên cứu của Brian A. Kuzik [13] so sánh hiệu quả khí dung natri clorid 3% với khí dung natri clorid 0,9% trên trẻ VTPQ. Kết quả cho thấy thời gian nằm viện của nhóm khí dung natri clorid 3% là $2,6 \pm 1,9$ ngày ít hơn so với nhóm khí dung natri clorid 0,9% là $3,5 \pm 2,9$ ngày ($p=0,05$). Phân tích bằng biểu đồ của tác giả cho thấy thời gian nằm viện tối đa của nhóm khí dung natri clorid 3% là 6 ngày, trong khi thời gian nằm viện tối đa của nhóm khí dung natri clorid 0,9% là 10 ngày.

Phân tích của Linjie Zhang [14] trong một nghiên cứu phân tích tổng hợp về khí dung nước muối ưu trương điều trị VTPQ cho thấy kết quả phân tích từ 15 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với 1956 bệnh nhân cho thấy thời gian nằm viện của nhóm khí dung nước muối ưu trương giảm hơn 0,45 ngày so với nhóm khí dung natri clorid 0,9%.

Tác giả Thanakorn Kanjanapradap [98] và cộng sự thực hiện đánh giá trên nhóm bệnh nhi bị khò khè tái phát bằng khí dung nước muối ưu trương 3% cũng cho thấy thời gian nằm viện của nhóm khí dung natri clorid 3% giảm hơn so với nhóm đối chứng.

Yoshihiko Morikawa [77] phân tích trong nhóm bệnh nhi VTPQ do RSV cho thấy thời gian nằm viện của hai nhóm khí dung natri clorid ưu trương với khí dung natri clorid 0,9% không có sự khác biệt. trong nghiên cứu của tác giả thời gian nằm viện của nhóm HS là $4,81 \pm 2,14$ so với nhóm khí dung natri clorid 0,9% là $4,61 \pm 2,18$ với $p=0,6$. Trên phân tích biểu đồ kaplan meier cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ xuất viện của cả hai nhóm tại từng thời điểm phân tích.

4.3.7 Kết quả khí dung natri clorid ưu trương

Đánh giá hiệu quả của khí dung natri clorid ưu trương trong điều trị VTPQ cấp ở trẻ em cho thấy còn nhiều kết quả trái chiều. Kim Stobbelaar [99] và cộng sự thực hiện một nghiên cứu xuất phát từ nguyên nhân Bệnh viện Đại học Antwerp khuyến cáo ngừng sử dụng khí dung nước muối ưu trương cho điều trị VTPQ, do đó họ cho phép nhóm nghiên cứu đánh giá lại liệu khí dung nước muối ưu trương có ảnh hưởng đến thời gian hỗ trợ hô hấp hay không. Bởi vì theo nhóm nghiên cứu ảnh hưởng của khí dung nước muối ưu trương đối với trẻ em bị viêm tiểu phế quản nặng được đưa vào đơn vị chăm sóc đặc biệt dành cho trẻ em (PICU) vẫn chưa được nghiên cứu. Tác giả thực hiện nghiên cứu hồi cứu bao gồm trẻ em dưới 2 tuổi, được đưa vào PICU

vì viêm tiểu phế quản từ tháng 10 năm 2013 đến tháng 3 năm 2016. Tiêu chí chính là thời gian hỗ trợ hô hấp, bao gồm thở HFNC, CPAP và thông khí xâm lấn. Kết quả thu được cho thấy có tổng cộng có 104 trẻ nhập viện PICU bị viêm tiểu phế quản, với độ tuổi trung bình là 3,4 tháng. Ở những bệnh nhân dương tính với virus hợp bào hô hấp (RSV), việc sử dụng HS khí dung có tương quan với việc giảm thời gian hỗ trợ thở ra và thời gian nằm viện theo các yếu tố lần lượt là 0,72 ($p = 0,01$) và 0,81 ($p = 0,04$). Nhóm nghiên cứu đã kết luận có mối tương quan đáng kể đã được tìm thấy giữa việc sử dụng khí dung nước muối ưu trương và giảm thời gian hỗ trợ hô hấp và nhập viện PICU ở những bệnh nhân bị viêm tiểu phế quản RSV, đặc biệt ở trẻ em bị viêm tiểu phế quản nặng.

Chia-Wen Hsieh [100] thực hiện nghiên cứu meta-analysis nhằm mục đích đánh giá hiệu quả và độ an toàn của khí dung nước muối ưu trương ở trẻ em bị viêm tiểu phế quản. Kết quả có 4186 trẻ em từ 32 nghiên cứu. So với nhóm đối chứng, nhóm khí dung nước muối ưu trương cho thấy mức độ suy hô hấp giảm đáng kể, nhóm HS giảm thời gian nằm viện 0,54 ngày ($n = 20$; MD, -0,54; KTC 95%, -0,86 đến -0,23; $I^2 = 81\%$). Nhóm nghiên cứu kết luận rằng khí dung bằng dung dịch muối 3% có hiệu quả trong việc giảm thời gian nằm viện và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng so với dung dịch muối 0,9% ở trẻ bị viêm tiểu phế quản cấp. Tuy nhiên vẫn cần có thêm các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng để đánh giá hiệu quả một cách chính xác.

Simran Grewal [73] thực hiện nghiên cứu mù đôi để đánh giá hiệu quả của khí dung natri clorid 3% với natri clorid 0,9%. Tác giả sử dụng đồng nhất một loại ống đong 2,5 ml dung dịch natri clorid 3% hoặc 0,9%. Thuốc phối hợp được lựa chọn trong nghiên cứu của tác giả là epinephrine. Tác giả theo dõi các mốc thời điểm trong 2 giờ đầu tiên sau khí dung. Nghiên cứu của

chúng tôi cho thấy rằng 1 đến 2 lần khí dung muối ưu trương trộn với epinephrine không hiệu quả hơn cùng một lượng khí dung natri clorid 0,9% trộn với racemic epinephrine trong điều trị viêm tiểu phế quản, như được xác định bởi hệ thống tính điểm lâm sàng (RACS). Mặc dù cả hai nhóm can thiệp đều cho thấy những cải thiện có ý nghĩa lâm sàng đối với tình trạng suy hô hấp, nghiên cứu của tác giả cho thấy không có sự khác biệt giữa khí dung dung dịch nước muối ưu trương so với dung dịch natri clorid 0,9%. Để có sự phù hợp về mặt lâm sàng, tác giả đã quyết định trước rằng thay đổi điểm RACS ít nhất 3 điểm sẽ rất quan trọng. Ở cả hai nhóm nghiên cứu, RACS trung bình cao hơn hơn 3 (5,13 ở nhóm đối chứng và 4,39 ở nhóm nước muối ưu trương), cho thấy rằng sự kết hợp thuốc nào cũng cải thiện điểm số lâm sàng trong viêm tiểu phế quản.

Trong nghiên cứu của tác giả Susan Wu [87] một trăm bốn mươi lăm bệnh nhân. Bốn trong số những bệnh nhân này bị thiếu dữ liệu về thời gian nằm viện vì họ được chuyển đến các cơ sở bên ngoài. Thêm 20 bệnh nhân đã rút khỏi nghiên cứu trước khi xuất viện nhưng vẫn được đưa vào phân tích. Mười trong số những bệnh nhân này cần được đưa vào phòng chăm sóc đặc biệt, 7 người rút khỏi nghiên cứu do yêu cầu của phụ huynh và 3 người đã thay đổi chẩn đoán. Thời gian nằm viện trung bình (SD) của nhóm NS là 3,92 (5,24) ngày; đối với nhóm HS là 3,16 (2,11) ngày ($P = 0,24$). Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ngay cả sau khi kiểm soát các biến lâm sàng cơ bản. Chúng tôi nhận thấy sự khác biệt đáng kể giữa các địa điểm về thời gian lưu trú trung bình (Los Angeles: 2,22 [1,34]; Oakland: 3,91 [4,58]; $\beta = -0,223$ [KTC 95%, $-4,558$ đến $-0,334$]; $p = 0,01$). Từ kết quả phân tích trong nghiên cứu của tác giả cho thấy việc thu thập và phân tích số liệu trong một nghiên cứu có nhiều khó khăn. Thời gian nằm viện được tác giả đánh giá cũng có sự khác biệt giữa các nghiên cứu.

Đánh giá Cochrane gần đây nhất của Zhang [101] liên quan đến chủ đề này đã kết luận rằng những bệnh nhân nhập viện được điều trị bằng HS khí dung có LOS ngắn hơn đáng kể về mặt thống kê so với những bệnh nhân chỉ dùng nước muối sinh lý (NS) 0,9% hoặc chỉ chăm sóc tiêu chuẩn.

Trong phân tích tổng hợp được thực hiện bởi Heikkilä [18] (2018) và cộng sự, HS khí dung cũng mang lại lợi ích lâm sàng hạn chế so với NS nhưng sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu là đáng kể. Tác giả thực hiện nghiên cứu meta-analysis tổng hợp kết quả từ 18 nghiên cứu về đánh giá hiệu quả của khí dung nước muối ưu trương trên 2102 trẻ. Trong kết quả mô tả tại bảng 2 trong nghiên cứu phân tích của tác giả cho thấy có 2 nghiên cứu sử dụng nước muối 7%, 1 nghiên cứu so sánh nồng độ natri clorid 6% và natri clorid 3%. Có 2 nghiên cứu sử dụng nồng độ natri clorid 5% và hầu hết các nghiên cứu đều có sử dụng natri clorid 3%. Trong kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian nằm viện có sự khác biệt giữa các nghiên cứu, nhiều kết quả cho thấy khí dung nước muối ưu trương giúp giảm thời gian nằm viện. Tuy nhiên cũng có kết quả cho thấy thời gian nằm viện không thay đổi không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, nghiên cứu SABRE của Vương quốc Anh, là nghiên cứu đa trung tâm được báo cáo lớn nhất về HS ở trẻ sơ sinh nhập viện bị viêm tiểu phế quản cần thở oxy, không ủng hộ việc sử dụng HS so với chăm sóc thông thường với các thao tác tối thiểu. Tương tự như vậy, một RCT gần đây hơn của Morikawa [77] không phát hiện được sự khác biệt về LOS giữa HS và NS.

4.3.8 Các thuốc điều trị

Theo tác giả Thomas V. Colby [33], thuật ngữ “Bronchiolitis” được mô tả là một bệnh lý viêm cấp tính. Mô tả này cho thấy quá trình điều trị VTPQ cấp được thực hiện với mục tiêu điều trị quá trình viêm cấp tại tiểu phế quản. Do đó, các thuốc và phương pháp hỗ trợ trong VTPQ cấp đều với mục tiêu điều trị quá trình viêm. Với mục tiêu như vậy, quá trình điều trị VTPQ cấp

được xác định bao gồm điều trị triệu chứng đặc biệt tập chung điều trị triệu chứng suy hô hấp. Cùng với đó là quá trình điều trị chống lại tình trạng viêm cấp tại tiểu phế quản. [102] [96] [103] [104]

*** Sử dụng kháng sinh**

Theo kết quả bảng 3.35 số ngày dùng kháng sinh trung bình trong nghiên cứu là $6,92 \pm 1,929$ ngày ở nhóm NC và $6,96 \pm 2,3$ ngày ở nhóm chứng. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về số ngày sử dụng kháng sinh với $p > 0,05$.

Theo tác giả Ông Huy Thanh [83] và Phạm Thị Minh Hồng, tình trạng sử dụng kháng sinh trong VTPQ cấp tại bệnh viện Nhi Đồng 2 trên 559 trường hợp VTPQ cấp điều trị trong viện cho thấy tỷ lệ nhiễm trùng đi kèm và thứ phát là 28,8%, tỷ lệ sử dụng kháng sinh là 63,9% cao gấp 2,2 lần bằng chứng nhiễm trùng đi kèm là 28,8% với thời gian sử dụng trung bình là 6,9 ngày. Trong nhóm VTPQ cấp có biến chứng nhiễm trùng có tỷ lệ sử dụng kháng sinh là 39,4%. Tác giả cũng xác định được các yếu tố làm tăng tỷ lệ sử dụng kháng sinh là trẻ <3 tháng (OR=3,2), trẻ sinh non (OR=14), trẻ suy dinh dưỡng (OR=11).

Cũng trong nghiên cứu của Phạm Thị Minh Hồng [40] trên 1117 trẻ VTPQ cấp cho thấy tỷ lệ sử dụng kháng sinh chiếm 85,4%.

Tác giả Jefferson Antonio Buendía [105] và cộng sự nghiên cứu cho thấy viêm tiểu phế quản cấp là nguyên nhân nhập viện hàng đầu ở trẻ em. Việc kê đơn thuốc kháng sinh không phù hợp trong viêm tiểu phế quản cấp có liên quan đến tình trạng vi khuẩn kháng thuốc, chi phí cao hơn và nguy cơ tác dụng phụ ở nhóm đối tượng này.

Fernanda Luisi [106] cùng cộng sự nghiên cứu cho thấy azithromycin có vai trò trong việc giảm nguy cơ tái phát khò khè trong điều trị VTPQ cấp cấp.

Phân tích của tác giả Todd A Florin [1] lạm dụng kháng sinh ở trẻ em bị viêm tiểu phế quản có thể xảy ra do lo ngại về sự hiện diện của sốt, bệnh nhân bị ảnh hưởng còn nhỏ tuổi, khó phân biệt xẹp phổi với đông đặc nhiễm trùng trên phim chụp X quang phổi và lo ngại về nhiễm trùng thứ cấp không được phát hiện. Một đánh giá chi tiết về các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy việc sử dụng kháng sinh thường xuyên không cải thiện thời gian của các triệu chứng, thời gian nằm viện, nhu cầu điều trị bằng oxy hoặc nhập viện. Việc lạm dụng kháng sinh được biết là dẫn đến những tác dụng phụ không cần thiết đối với bệnh nhân và sự phát triển của tình trạng kháng kháng sinh.

Tuy nhiên ở Việt Nam hay nhiều nơi khác trên thế giới, việc sử dụng kháng sinh như một phần trong quá trình điều trị VTPQ cấp vẫn được các bác sỹ áp dụng trong chiến lược chung điều trị VTPQ cấp [105]. Theo Susan Wu [87] và cộng sự lạm dụng kháng sinh ở trẻ em bị viêm tiểu phế quản có thể xảy ra do lo ngại về tình trạng sốt, khó phân biệt xẹp phổi với đông đặc do nhiễm trùng trên phim X quang phổi. Nguyên nhân thứ hai là do lo ngại về bội nhiễm không được phát hiện. Kháng sinh macrolide có đặc tính chống viêm có thể có lợi ích tiềm tàng trong việc giảm thiểu tình trạng viêm trong viêm tiểu phế quản. Hai thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy không có sự khác biệt giữa azithromycin và giả dược về thời gian nằm viện, nhu cầu thở oxy hoặc tái nhập viện. Một thử nghiệm ngẫu nhiên khác cho thấy azithromycin làm giảm nồng độ interleukin-8 trong mũi, kéo dài thời gian dẫn đến các đợt thở khò khè tiếp theo và dẫn đến số ngày có các triệu chứng hô hấp ít hơn trong năm sau đợt viêm tiểu phế quản so với giả dược. Tuy nhiên với bằng chứng hiện tại, việc sử dụng macrolide thường xuyên không được khuyến cáo trong bệnh viêm tiểu phế quản và cần có nhiều nghiên cứu hơn để làm rõ bất kỳ vai trò tiềm năng nào mà nó có thể có trong tương lai.

*** Sử dụng thuốc corticoid**

Từ kết quả bảng số ngày dùng thuốc corticoid số ngày sử dụng corticoid của hai nhóm tương đương nhau với thời gian ngắn nhất là 1 ngày và dài nhất là 14 ngày. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Trong nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Minh Hồng [40], tỷ lệ sử dụng kháng viêm trong VTPQ cấp chiếm 37,6% số trẻ trong nghiên cứu. Trong đó tỷ lệ sử dụng kháng viêm đường toàn thân chiếm 34,47% số trẻ trong nghiên cứu.

Nghiên cứu tổng hợp Cochrane năm 2013 trên nhóm trẻ nhỏ hơn 24 tháng với đợt thở khò khè đầu tiên và các dấu hiệu của bệnh do virus cho thấy việc sử dụng corticoid có hiệu quả giảm tỷ lệ nhập viện.

Tuy nhiên trong nghiên cứu của Todd A Florin [1] phân tích trên nhiều nghiên cứu đã xem xét vai trò của corticosteroid trong việc quản lý trẻ em bị viêm tiểu phế quản. Dữ liệu từ hai thử nghiệm lớn đa trung tâm đã cho thấy việc sử dụng riêng corticosteroid không có lợi ích gì trong việc giảm nhập viện và một đánh giá. Đánh giá này chỉ bao gồm các nghiên cứu thu nhận trẻ em dưới 24 tháng tuổi mắc đợt đầu tiên thở khò khè và các dấu hiệu của bệnh do virus. Trong số tám nghiên cứu bệnh nhân ngoại trú bao gồm (1824 người tham gia) so sánh corticosteroid với giả dược, không có sự giảm tỷ lệ nhập viện vào ngày, điểm lâm sàng, thời gian nằm viện cấp cứu hoặc thời gian giải quyết các triệu chứng. Trong số chín nghiên cứu về bệnh nhân nội trú (772 người tham gia), thời gian nằm viện không giảm. Trên cơ sở bằng chứng này, nhiều hướng dẫn thực hành lâm sàng khuyến cáo không nên sử dụng corticosteroid cho trẻ sơ sinh bị viêm tiểu phế quản. Không có bằng chứng nào cho thấy những trẻ đó nhận được bất kỳ lợi ích nào từ việc điều trị bằng corticosteroid. Bằng chứng về sự hiện diện hay vắng mặt của nhiễm virus hợp bào hô hấp ở những trẻ này có liên quan đến đáp ứng với corticosteroid cũng không có sẵn.

* Sử dụng thuốc giãn phế quản

Từ kết quả bảng 3.37 số ngày dùng thuốc giãn phế quản số ngày sử dụng thuốc giãn phế quản của nhóm NC là $6,36 \pm 2,29$ ngày ngắn hơn so với nhóm chứng là $6,56 \pm 2,1$ ngày. Thời gian sử dụng ngắn nhất là 1 ngày và dài nhất là 14 ngày. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Phác đồ điều trị VTPQ cấp được nhiều nơi khuyến cáo và công nhận với trọng tâm là điều trị triệu chứng, tăng cường nuôi dưỡng là chăm sóc hỗ trợ. Trong đó điều trị triệu chứng thông thường cần sử dụng các thuốc giãn phế quản, corticoid, kháng sinh...

Tác giả Nguyễn Ngọc Phúc [59] và cộng sự nghiên cứu khí dung natri clorid 3% và salbutamol tại bệnh viện Nhi Đồng 1. Nghiên cứu được tiến hành trên 98 trẻ, hỗn hợp 3ml natri clorid 3% và salbutamol được khí dung 3 lần/ngày cách nhau mỗi 8 giờ.

Nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của khí dung nước muối ưu trương cũng thể hiện các thuốc phối hợp trong quá trình điều trị cho trẻ nhỏ bao gồm salbutamol, epinephrine, kháng sinh. Nghiên cứu của tác giả Pedro Flores cho thấy tỷ lệ sử dụng salbutamol ở nhóm khí dung natri clorid 3% là 51,5% và nhóm khí dung natri clorid 0,9% là 65,7%. Tỷ lệ sử dụng epinephrin lần lượt của hai nhóm là 27,3% và 14,3%. Tỷ lệ sử dụng kháng sinh là 54,5% và 37,1%.

Todd A Florin [1] đánh giá về quá trình điều trị VTPQ cấp cho thấy lạm dụng kháng sinh ở trẻ em bị viêm tiểu phế quản có thể xảy ra do lo ngại về tình trạng sốt, khó phân biệt xẹp phổi với đông đặc do nhiễm trùng trên phim X quang phổi. Nguyên nhân thứ hai là do lo ngại về bội nhiễm không được phát hiện. Kháng sinh macrolide có đặc tính chống viêm có thể có lợi ích tiềm tàng trong việc giảm thiểu tình trạng viêm trong viêm tiểu phế quản. Hai thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy không có sự khác biệt giữa azithromycin và giả dược về thời gian nằm viện, nhu cầu thở oxy hoặc tái nhập viện. Một thử nghiệm ngẫu nhiên khác cho thấy azithromycin làm giảm nồng độ interleukin-8 trong mũi, kéo dài thời gian dẫn đến các đợt thở khò

khè tiếp theo và dẫn đến số ngày có các triệu chứng hô hấp ít hơn trong năm sau đợt viêm tiểu phế quản so với giả dược. Tuy nhiên với bằng chứng hiện tại, việc sử dụng macrolid thường xuyên không được khuyến cáo trong bệnh viêm tiểu phế quản và cần có nhiều nghiên cứu hơn để làm rõ bất kỳ vai trò tiềm năng nào mà nó có thể có trong tương lai.

Libby Haskell [107] thực hiện một nghiên cứu về các yếu tố tác động tới việc điều trị VTPQ cấp cấp của bác sĩ. Kết quả cho thấy việc sử dụng corticoid, kháng sinh hay salbutamol nhiều khi chịu sự ảnh hưởng và chi phối từ người nhà bệnh nhân. Sự lo ngại về chẩn đoán bệnh của nhân viên y tế, áp lực về trách nhiệm trong quá trình điều trị cho người bệnh. Do đó, nhiều bệnh nhân được sử dụng thuốc vượt quá mức độ cần thiết.

Trong hướng dẫn kiến thức, thái độ và thực hành về viêm tiểu phế quản và viêm phổi của nhóm tác giả Jessica Gold [108], các hướng dẫn thực hành đã được xuất bản cho viêm tiểu phế quản và viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (CAP), nhưng kiến thức và thái độ của bác sĩ nhi khoa đối với các hướng dẫn này kể từ khi chúng được xuất bản còn rất ít. Nhóm tác giả đã khảo sát tại 6 bệnh viện dành cho trẻ em ở khu vực Thành phố New York. Trẻ sơ sinh bị viêm tiểu phế quản được cung cấp và những người trả lời được hỏi về cách quản lý. Mối liên hệ giữa các đặc điểm của người trả lời và các thực hành được báo cáo của họ đã được thu thập và phân tích. Từ 283 người được phỏng vấn có 58% là thực tập sinh, 57% số người được hỏi là bác sĩ tham gia đã hoàn thành khóa đào tạo trong vòng 10 năm. Nhìn chung, 76% số người được hỏi cho biết họ đã đọc các hướng dẫn về viêm tiểu phế quản. Đối với viêm tiểu phế quản, 40% báo cáo đã chỉ định chụp X quang ngực và 38% kê đơn thuốc giãn phế quản. Nghiên cứu rút ra kết luận yếu tố lỗ hổng kiến thức và thói quen điều trị có liên quan đến việc đề xuất phương pháp điều trị viêm tiểu phế quản.

KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu và bàn luận nói trên, cho phép chúng tôi có thể rút ra những kết luận sau đây:

1. Về đặc điểm dịch tễ học lâm sàng

Bệnh hay gặp ở trẻ trai (66,89%) và ở tuổi từ 6 tháng tới 12 tháng, số bệnh nhi nhập viện cao nhất vào tháng 5 đến tháng 7.

Triệu chứng lâm sàng chủ yếu: khò khè (100%), thở nhanh (100%), rút lõm lồng ngực (90,7%), sốt (64,9%). Mức độ nặng theo điểm MCBS là 21,1%, trung bình (78,9%). Cận lâm sàng: Xquang ngực thẳng hình ảnh ứ khí (70,97%). Ngoài virus hợp bào hô hấp RSV (28,57%) còn gặp *Rhinovirus* (27,66%), *Adenovirus* (11,79%).

2. Về các yếu tố nguy cơ tới mức độ nặng của VTPQ cấp

- Nhóm trẻ sống cùng người hút thuốc lá có nguy cơ bị VTPQ cấp mức độ nặng cao hơn gấp 3,85 lần so với nhóm trẻ không sống cùng người hút thuốc lá.

- Nhóm trẻ có tuổi thai lúc đẻ dưới 34 tuần có nguy cơ bị VTPQ cấp mức độ nặng cao gấp 3,28 lần so với nhóm trẻ có tuổi thai trên 34 tuần.

- Nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh dưới 2500g có nguy cơ bị VTPQ cấp mức độ nặng cao hơn gấp 3,37 lần so với nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh trên 2500g.

3. Về kết quả điều trị khí dung natri clorid 3%

Tại thời điểm sau điều trị ngày thứ 3: Triệu chứng khò khè ở nhóm can thiệp (21,7%) thấp hơn so với nhóm chứng (24,5%). Tỷ lệ RLLN của nhóm can thiệp (2,89%) thấp hơn nhóm chứng (3,6%). Triệu chứng ran rít (67,03%) ở nhóm can thiệp thấp hơn ở nhóm chứng (71,5%).

Nhóm bệnh nhi nặng theo MCBS sau 2 và 3 ngày điều trị:

Triệu chứng khò khè giảm rõ hơn ở nhóm can thiệp (47,45% và 18,6%) so với nhóm chứng (76,47% và 38,23%), triệu chứng RLLN ở nhóm can thiệp

(20,33% và 3,3%) giảm hơn so với nhóm chứng (32,35% và 17,6%), triệu chứng ran rít ở nhóm can thiệp (38,9% và 10,1%) thấp hơn so với nhóm chứng (52,94% và 29,4%). Điểm MCBS, tần số thở, SpO₂, nhịp tim ở nhóm can thiệp cũng đều cải thiện tốt hơn so với nhóm chứng.

KHUYẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu thu được, chúng tôi đưa ra một số khuyến nghị sau:

Khi tiếp cận bệnh nhi từ 6 – 12 tháng tuổi có sốt, thở nhanh, khò khè, RLLN phải nghĩ tới VTPQ cấp, cần cân nhắc cho nhập viện để chẩn đoán xác định và điều trị kịp thời.

Các trường hợp trẻ đẻ non, trẻ nhẹ cân, trẻ sống cùng nhà với anh chị em lứa tuổi mẫu giáo cần theo dõi chặt chẽ khi trẻ mắc VTPQ cấp cấp. Không nên để trẻ sống chung với người có hút thuốc lá.

Nên sử dụng khí dung natri clorid 3% cho trẻ VTPQ cấp mức độ nặng và trung bình, đặc biệt là nhóm trẻ có mức độ nặng theo phân độ của bảng điểm MCBS.

Những nghiên cứu hơn nữa là cần thiết để kiểm chứng về hiệu quả của phương pháp khí dung natri clorid 3% trên nhóm trẻ VTPQ cấp nặng với cỡ mẫu lớn hơn và ở nhiều trung tâm khác nhau.

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Đề tài luận án không trùng lặp với các đề tài, luận văn, luận án đã được công bố.

Luận án góp phần đánh giá đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của trẻ viêm tiểu phế quản điều trị tại bệnh viện Bạch Mai trong đó có đặc điểm của trẻ lúc nhập viện, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng.

Luận án phân tích và đánh giá được một số yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ viêm tiểu phế quản mức độ nặng như trẻ sơ sinh có cân nặng $\leq 2500\text{g}$, có tuổi thai ≤ 34 tuần tuổi, sống cùng nhà với người hút thuốc lá.

Luận án đánh giá hiệu quả của phương pháp khí dung natri clorid 3% trong điều trị viêm tiểu phế quản trong đó kết quả cho thấy khí dung natri clorid 3% có hiệu quả cao hơn khí dung natri clorid 0,9% đặc biệt trên nhóm bệnh nhân viêm tiểu phế quản mức độ nặng.

HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN

Luận án còn thực hiện trong thời gian ngắn, đánh giá trên nhiều yếu tố do đó kết quả còn nhiều hạn chế.

Một số nguyên nhân gây bệnh như nhiễm Influenza virus, parainfluenza virus, Human metapneumovirus (hMPV) và Human bocavirus (HBoV) chưa được đánh giá trong nghiên cứu.

Thời gian theo dõi bệnh nhi còn ngắn, chưa thực hiện được đánh giá các bệnh nhi sau khi xuất viện.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN TỚI LUẬN ÁN

1. Nguyễn Thúy Giang, Nguyễn Tiến Dũng, Nguyễn Hữu Hiếu (2019). Đặc điểm lâm sàng viêm tiểu phế quản cấp của bệnh nhân dưới 2 tuổi. Tạp chí y học lâm sàng. Số 112 (11- 2019), trang 85-91.
2. Nguyễn Thúy Giang, Nguyễn Tiến Dũng, Nguyễn Hữu Hiếu, Trần Văn Bàn, (2023). Hiệu quả của khí dung natri clorid 3% trong điều trị viêm tiểu phế quản cấp ở trẻ dưới 2 tuổi tại bệnh viện Bạch Mai. Tạp chí Y Học Việt Nam. Tập 524 (số 2), trang 63-68.
2. Nguyễn Thúy Giang, Nguyễn Ngọc Sáng, Kiều Phương Thủy, Trần Văn Bàn, (2023). Các yếu tố ảnh hưởng tới độ nặng của viêm tiểu phế quản cấp ở trẻ em. Tạp chí Y Học Việt Nam. Tập 524 (số 2) trang 188–192.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Todd A Florin, Amy C Plint, Joseph J Zorc, (2017), Viral bronchiolitis. *Lancet*. 389: p. 211–24.
2. Nguyễn Thị Diệu Thúy, (2020), *Viêm tiểu phế quản cấp ở trẻ em - Bài giảng nhi khoa tập 1*. Nhà xuất bản Y Học
3. Mittal, V., (2014) Inpatient bronchiolitis guideline implementation and resource utilization. *Pediatrics*. 133: p. e730-7.
4. Howard B. Panitch, (2001), Bronchiolitis in infants. *Current Opinion in Pediatrics*. 13: p. 256–260.
5. H. Cody Meissner, (2016), Viral Bronchiolitis in Children. *The New England Journal of Medicine*. 374: p. 62-72.
6. Maybelle Kou, Vivian Hwang, Nadira Ramkellawan, (2018), Bronchiolitis: From Practice Guideline to Clinical Practice. *Emerg Med Clin North Am*. 36(3): p. 275-286.
7. Mauricio T. Caballero, Fernando P. Polack, Renato T. Stein, (2017), Viral bronchiolitis in young infants: new perspectives for management and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 93(1): p. 75-83.
8. Knut Øymar, Håvard Ove Skjerven, Ingvild Bruun Mikalsen, (2014) Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 22: p. 23.
9. Ed Oakley, Meredith Borland, Jocelyn Neutze et al, (2013), Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial. *Lancet Respir Med*. 1: p. 113-20.
10. Phạm Thị Minh Hồng, (2004), Yếu tố tiên lượng bệnh viêm tiểu phế quản trẻ em. *Nghiên cứu Y học - Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 8: p. 123 - 131.

11. Mireya Robledo-Aceves, María de Jesus Moreno-Peregrina, Fernando Velarde-Rivera et al, (2018), Risk factors for severe bronchiolitis caused by respiratory virus infections among Mexican children in an emergency department. *Medicine (Baltimore)*. 97: p. e0057.
12. Kohei Hasegawa, Brian M. Pate, Jonathan M. Mansbach et al, (2015), Risk factors for requiring intensive care among children admitted to ward with bronchiolitis. *Acad Pediatr*. 15: p. 77-81.
13. Brian A Kuzik, Samim A Al-Qadhi, Steven Kent et al, (2007), Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *J Pediatr*. 151: p. 266-70.
14. Linjie Zhang, Raúl A Mendoza-Sassi, Claire Wainwright et al, (2008), Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
15. Khalid Al-Ansari, Mahmoud Sakran, Bruce L. Davidson et al, (2010), Nebulized 5% or 3% Hypertonic or 0.9% Saline for Treating Acute Bronchiolitis in Infants. *J Pediatr*. 157: p. 630-4 - 634.e1.
16. Jasmijn Teunissen, Anne H.J. Hochs, Anja Vaessen-Verberne et al, (2014), The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 44: p. 913-21.
17. Alyssa H. Silver, Nora Esteban-Cruciani, Gabriella Azzarone et al, (2015), 3% Hypertonic Saline Versus Normal Saline in Inpatient Bronchiolitis: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 136: p. 1036-43.
18. Paula Heikkilä, Marjo Renko, Matti Korppi, (2018), Hypertonic saline inhalations in bronchiolitis—A cumulative meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*. 53: p. 233-242.

19. Chin Maguire, Hannah Cantrill, Daniel Hind et al, (2015), Hypertonic saline (HS) for acute bronchiolitis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 15: p. 1-17.
20. Jonathan D. Jacobs, Megan Foster, Jim Wan et al, (2014), 7% Hypertonic Saline in Acute Bronchiolitis: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 133(1): p. e8-13.
21. Raphaelle Jaquet-Pilloud, Marie-Elise Verga, Michel Russo et al, (2019), Nebulised hypertonic saline in moderate-to-severe bronchiolitis: a randomised clinical trial. *Arch Dis Child*. 105(3): p. 236-240.
22. Minna Mecklin, Paula Heikkilä, Matti Korppi et al, (2018), The change in management of bronchiolitis in the intensive care unit between 2000 and 2015. *Eur J Pediatr*. 177: p. 1131-1137.
23. Metin Uysalol, Fatih Haşlak, Zeynep Güneş Özunal et al, (2017), Rational drug use for acute bronchiolitis in emergency care. *Turk J Pediatr*. 59: p. 155-161.
24. Hariprakash S, Alexander J, Carroll W et al, (2003), Randomized controlled trial of nebulized adrenaline in acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 14: p. 134–139.
25. Semanur Kuyucu, Selma Unal, Necdet Kuyucu et al, (2004), Additive effects of dexamethasone in nebulized salbutamol or L-epinephrine treated infants with acute bronchiolitis. *Pediatr Int*. 46: p. 539-44.
26. Joanne M Langley, Michael B Smith, John C LeBlanc et al, (2005), Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial [ISRCTN46561076]. *BMC Pediatrics*. 5: p. 1-7.

27. Mehmet Kose, Mehmet Adnan Ozturk, Hakan Poyrazođlu et all, (2014), The efficacy of nebulized salbutamol, magnesium sulfate, and salbutamol/magnesium sulfate combination in moderate bronchiolitis. *Eur J Pediatr.* 173: p. 1157-60.
28. Bhagwan S Sharma, Mukesh K Gupta, Shaikh P Rafik et all, (2013), Hypertonic (3%) Saline Vs 0.9% Saline Nebulization for Acute Viral Bronchiolitis: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr.* 50(8): p. 743-7.
29. Aayush Khanal, Arun Sharma¹, Srijana Basnet et all, (2015), Nebulised hypertonic saline (3 %) among children with mild to moderately severe bronchiolitis - a double blind randomized controlled trial. *BMC Pediatrics.* 15: p. 115.
30. Zhi-Yong Wang, Xiao-Dong Li, Ai-Ling Sun et all, (2019), Efficacy of 3% hypertonic saline in bronchiolitis: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 18(2): p. 1338-1344.
31. Yen-Ju Chen, Wen-Li Lee, Chuang-Ming Wang et all, (2014), Nebulized Hypertonic Saline Treatment Reduces both Rate and Duration of Hospitalization for Acute Bronchiolitis in Infants: An Updated Meta-Analysis. *Pediatrics and Neonatology.* 55(6): p. 431-8.
32. Nguyễn Thị Diệu Thúy, (2020), *Bài giảng Nhi khoa - Trường Đại học Y Hà Nội.* Vol. Tập 1. Nhà xuất bản Y Học.
33. Thomas V. Colby, (1998), Bronchiolitis Pathologic Considerations. *Am J Clin Pathol.* 109: p. 101-109.
34. Michael Fayon¹ and Fabien Beaufils, (2021), The lower respiratory airway wall in children in health and disease. *Erj Open Research* 7: p. 00874-2020.

35. Samantha A. House, Jennifer R. Marin, Matthew Hall et al, (2021), Trends Over Time in Use of Nonrecommended Tests and Treatments Since Publication of the American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guideline. *JAMA Network Open*. 4(2): p. e2037356.
36. Jefferson Antonio Buendía and Diana Guerrero Patiño, (2021), Budget impact analysis of surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants: the Colombian National Health System perspective. *BMC Health Services Research*. 21: p. 334.
37. Đỗ Ngọc Thanh, (2009), Khảo sát nguyên nhân khò khè ở trẻ từ 2 tháng đến 15 tuổi tại khoa hô hấp bệnh viện Nhi Đồng 2, năm 2007-2008. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 13(1): p. 78-82.
38. Nhan Thi Ho, Corinne Thompson, Le Nguyen Thanh Nhan et al, (2018), Retrospective analysis assessing the spatial and temporal distribution of paediatric acute respiratory tract infections in Ho Chi Minh City, Vietnam. *BMJ Open*. 21(1): p. e016349.
39. Ly Thi Mai Luong, Tran Ngoc Dang, Nguyen Thi Thanh Huong et al, (2020), Particulate air pollution in Ho Chi Minh city and risk of hospital admission for acute lower respiratory infection (ALRI) among young children. *Environ Pollut*. 257: p. 113424.
40. Phạm Thị Minh Hồng, (2004), Đặc điểm lâm sàng và vi sinh trong nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ em dưới 2 tuổi. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 8(1): p. 116-122.
41. Imen Bel Hadj, Inès Trabelsi, Faten Tinsa et al, (2021), Acute bronchiolitis management in Tunisia: Impact of the national guidelines. *Tunis Med*. 99: p. 238-242.
42. Claudia Ravaglia, Venerino Poletti, (2020), Bronchiolitis and Bronchiolar Disorders. *Semin Respir Crit Care Med*. 41: p. 311-332.

43. Steve Cunningham, (2020) Critical Care Thresholds in Children with Bronchiolitis. *Am J Perinatol.* 37: p. S42-S45.
44. Marla R. Carter, Aamer H. Khan, Tarek Salman et al, (2020), Emergency room endotracheal intubation in children with bronchiolitis: A cohort study using a multicenter database. *Health Sci Rep.* 12: p. e169.
45. Jefferson Antonio Buendía, Carlos Andrés Rodríguez, (2020), A predictive model of inappropriate use of medical tests and medications in Bronchiolitis. *Pan Afr Med J.* 37: p. 94.
46. Andrea V. Rivera-Sepulveda, Terri Rebmann, James Gerard and Rachel L. Charney, (2019), Physician Compliance With Bronchiolitis Guidelines in Pediatric Emergency Departments. *Clin Pediatr (Phila).* 58(9): p. 1008-1018.
47. Marcello Lanari, Federica Prinelli, Fulvio Adorni et al, (2015), Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Italian Journal of Pediatrics* 41: p. 40.
48. Asad Ali, Mohammad Tahir Yousafzai, Rabbia Waris et al, (2017), RSV associated hospitalizations in children in Karachi, Pakistan: Implications for vaccine prevention strategies. *J Med Virol.* 87: p. 1151-1157.
49. Chiara Azzari, Eugenio Baraldi, Paolo Bonanni et al, (2021), Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Italian Journal of Pediatrics.* 47: p. 198.
50. Jartti, T., (2019) Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy.* 74: p. 40-52.

51. Joanna Murray, Alex Bottle, Mike Sharland et al, (2014), Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One*. 9: p. e89186.
52. Amar Al Shibli, Muhammad B. Nouredin, Abdulla Al Amri et al, (2021), Epidemiology of Bronchiolitis in Hospitalized Infants at Tawam Hospital, Al Ain, United Arab Emirates. *Open Respir Med J*. 15: p. 7-13.
53. Nguyễn Thị Thu Thùy, (2020), Căn nguyên virus và một số yếu tố liên quan trong viêm tiểu phế quản ở trẻ em. *Tạp chí Nghiên cứu Y Học*. 131: p. 99 - 105.
54. Carlotta Biagi, Alessandro Rocca, Giulia Poletti et al, (2020), Rhinovirus Infection in Children with Acute Bronchiolitis and Its Impact on Recurrent Wheezing and Asthma Development. *Microorganisms*. 8: p. 1620.
55. Ajda Praznik, Neža Vinšek, Ana Prodan et al, (2018) Risk factors for bronchiolitis severity: A retrospective review of patients admitted to the university hospital from central region of Slovenia. *Influenza Other Respi Viruses*. 12: p. 765–771
56. María Luz García-García, Cristina Calvo, Ana Moreira et al, (2017), Thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and periostin in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Medicine (Baltimore)*. 96: p. e6787.
57. Yoon Young Jang, Hye Jin Park, Hai Lee Chung, (2017), Serum YKL-40 levels may help distinguish exacerbation of post-infectious bronchiolitis obliterans from acute bronchiolitis in young children. *Eur J Pediatr*. 176(1): p. 971–978.
58. Maleewan Kitcharoensakkul, Leonard B. Bacharier, Huiqing Yin-Declue et al, (2020), Impaired tumor necrosis factor- α secretion by CD4 T cells during respiratory syncytial virus bronchiolitis associated with recurrent wheeze. *Immun Inflamm Dis*. 8: p. 30–39.

59. Nguyễn Ngọc Phúc, (2019), Đặc điểm viêm tiểu phế quản trung bình ở trẻ em điều trị với khí dung nước muối ưu trương natri clorua 3% và salbutamol tại bệnh viện Nhi Đồng 1. *Nghiên cứu Y học - Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 23: p. 116 - 121..
60. O'Brien, S., (2019) Australasian bronchiolitis guideline. *J Paediatr Child Health*. 55: p. 42-53.
61. Helen Skirrow, Thomas Wincott, Elizabeth Cecil et al, (2019), Preschool respiratory hospital admissions following infant bronchiolitis: a birth cohort study. *Arch Dis Child*. 104: p. 658-663
62. Dustin K Smith, Sajeewane Seales, Carol Budzik, (2017), Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician*. 95(2): p. 94-99.
63. Rachel Melanie Reeves, Pia Hardelid, Ruth Gilbert et al, (2017), Estimating the burden of respiratory syncytial virus (RSV) on respiratory hospital admissions in children less than five years of age in England, 2007-2012. *Influenza Other Respir Viruses*. 11: p. 122–129.
64. Ibrahim Janahi, Anas Abdulkayoum, Fawziya Almeshwesh et al, (2017), Viral aetiology of bronchiolitis in hospitalised children in Qatar. *BMC Infectious Diseases*. 17: p. 139..
65. Yong-Jun Tang, Li-Li Xie, Xiang-Rong Zheng et al, (2021), The role of peripheral type 2 innate lymphoid cells in bronchiolitis. *Scientific Reports*. 11: p. 2668.
66. Ju-Young Chung, Tae Hee Han, Jung-Sik Kim et al, (2008), Th1 and Th2 cytokine levels in nasopharyngeal aspirates from children with human bocavirus bronchiolitis. *Journal of Clinical Virology*. 43: p. 223–225.

67. Beatriz Sastre, María Luz García-García, José Antonio Cañas et al, (2021), Bronchiolitis and recurrent wheezing are distinguished by type 2 innate lymphoid cells and immune response. *Pediatr Allergy Immunol.* 32: p. 51-59.
68. Nguyễn Thị Hương, (2016), Biến chứng thường gặp nhất và các yếu tố nguy cơ ở trẻ nhũ nhi nhập viện vì viêm tiểu phế quản nặng. *Y Học TP. Hồ Chí Minh.* 20(2): p. 56 - 63.
69. Robert C Holman, David K Shay, Aaron T Curns et al, (2003), Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 22(6): p. 483-90.
70. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, (2017), Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12): p. 1-90.
71. Linjie Zhang, Raúl A. Mendoza-Sassi, Terry P. Klassen et al, (2015), Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics.* 36: p. 687-701.
72. Pedro Flores, Ana Luisa Mendes, Ana S Neto et al, (2016), A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis in hospitalized infants. *Pediatr Pulmonol.* 51: p. 418-25
73. Simran Grewal, Ran D. Goldman, (2015), Hypertonic saline for bronchiolitis in infants. *Can Fam Physician.* 61(6): p. 531-3..
74. Ayse Berna Anil, Murat Anil, Ayse Bircan Saglam et al, (2010), High Volume Normal Saline Alone Is as Effective as Nebulized Salbutamol-Normal Saline, Epinephrine-Normal Saline, and 3% Saline in Mild Bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology.* 45: p. 41–47.

75. Kuzik, B.A., (2010) Effect of inhaled hypertonic saline on hospital admission rate in children with viral bronchiolitis: a randomized trial. *CJEM*. 12: p. 477-84.
76. Baron, J., (2016) Hypertonic Saline for the Treatment of Bronchiolitis in Infants and Young Children: A Critical Review of the Literature. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 21: p. 7–26.
77. Morikawa, Y., (2018) Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 53: p. 358-365.
78. Gaëlle Beal, Catherine Barbier, Sophie Thoret et all, (2019), Nebulized hypertonic saline 3% for 1 versus 3 days in hospitalized bronchiolitis: a blinded non-inferiority randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 19: p. 417.
79. Liet, J.-M., (2015) Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants (Review). *The Cochrane Library*, (9).
80. Shawn L. Ralston, Allan S. Lieberthal, H. Cody Meissner et all, (2014), Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics*. 134: p. e1474-502.
81. Trần Quy, (2020), Đồng thuận quốc gia về liệu pháp khí dung trong điều trị bệnh lý hô hấp thường gặp ở trẻ em. . *Tạp chí nhi khoa*. 13: p. 46 - 69..
82. Sang Ngoc Nguyen, Thuy Ngoc Thi Nguyen, Lam Tung Vu et all, (2021), Clinical Epidemiological Characteristics and Risk Factors for Severe Bronchiolitis Caused by Respiratory Syncytial Virus in Vietnamese Children. *International Journal of Pediatrics*. 2021

83. Ông Huy Thanh, (2007), Khảo sát sử dụng kháng sinh trong điều trị viêm tiểu phế quản tại bệnh viện nhi đồng 2. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 11(1): p. 116 - 121
84. Đặng Thị Kim Huyền, (2004), Khảo sát tình hình viêm tiểu phế quản tại bệnh viện Nhi Đồng II năm 2004. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 10: p. 128-135.
85. Zhengxiu Luo, Enmei Liu, Jian Luo et all, (2010), Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatrics International*. 52: p. 199–202.
86. Youbiao Song, Ruihua Li, (2021), Effect of budesonide combined with salbutamol nebulization on pulmonary function and serum immune factors in children with bronchiolitis. *Am J Transl Res*. 13: p. 8158-8164.
87. Susan Wu, Chris Baker, Michael E. Lang et all, (2014), Nebulized Hypertonic Saline for Bronchiolitis A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 168(7): p. 657-663.
88. Thạch Lễ Tín, (2007), Khảo sát giá trị mô hình tiên đoán viêm tiểu phế quản nặng ở trẻ em. *Nghiên cứu Y học - Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 11(1): p. 126 - 132.
89. Bùi Bình Bảo Sơn, (2012), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của viêm tiểu phế quản cấp ở trẻ em từ 2 tháng đến 2 tuổi. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 16: p. 15-21.
90. Đặng Thị Kim Huyền, (2006), Khảo sát tình hình viêm tiểu phế quản tại bệnh viện Nhi Đồng II năm 2004. *Nghiên cứu Y học - Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 10(2): p. 128 – 135.

91. Eija Bergroth, Matilda Aakula, Varpu Elenius et al, (2020), Rhinovirus Type in Severe Bronchiolitis and the Development of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 8: p. 588–595
92. Jun Kubota, Daishi Hirano, Shiro Okabe et al, (2021), Utility of the Global Respiratory Severity Score for predicting the need for respiratory support in infants with respiratory syncytial virus infection. *PLoS One.* 16: p. e0253532.
93. Anna Claudia Massolo, Giulia Vanina Cantone, Anna Maria Caterina Musolino, (2020), Myocardial strain on admission predicts disease severity in infants hospitalized for bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology.* 1: p. 7.
94. Emily K. Johnson, Dillon Sylte, Sandra S. Chaves et al, (2021), Hospital utilization rates for influenza and RSV: a novel approach and critical assessment. *Population Health Metrics.* 19: p. 3195. Yan-Nan Li, Li Liu, Hong-Mei Qiao et al, (2014), Post-infectious bronchiolitis obliterans in children: a review of 42 cases. *BMC Pediatrics.* 14: p. 238
96. Heidi Makrinioti, Paraskevi Maggina, John Lakoumentas et al, (2021), Recurrent Wheeze Exacerbations Following Acute Bronchiolitis—A Machine Learning Approach. *Front Allergy.* 2: p. 728389..
97. Jonathan M. Mansbach, Pedro A. Piedra, Stephen J. Teach et al, (2012), Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 166: p. 700-6.
98. Kanjanapradap, T., (2018) Does nebulized hypertonic saline shorten hospitalization in young children with acute viral wheezing? *Pediatric Pulmonology.* 53: p. 138-144.

99. Kim Stobbelaar, Mirjam Kool, Damaris de Kruijf et al, (2019), Nebulised hypertonic saline in children with bronchiolitis admitted to the paediatric intensive care unit: A retrospective study. *J Paediatr Child Health*. 55: p. 1125-1132.
100. Chia-Wen Hsieh, Chieh-feng Chen, Hui-Chuan Su et al, (2020) , Exploring the efficacy of using hypertonic saline for nebulizing treatment in children with bronchiolitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatrics*. 20: p. 434
101. Linjie Zhang, Carlos B. Gunther, Ozeia S. Franco et al, (2018), Impact of hypertonic saline on hospitalization rate in infants with acute bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*. 53: p. 1089-1095
102. Hortense Petat, Vincent Gajdos, François Angoulvant et al, (2021), High Frequency of Viral Co-Detections in Acute Bronchiolitis. *Viruses*. 13: p. 990
103. Lise Beier Havdal, Britt Nakstad, Hans Olav Fjærli et al, (2021), Viral lower respiratory tract infections—strict admission guidelines for young children can safely reduce admissions. *European Journal of Pediatrics*. 180: p. 2473–2483..
104. Özlem Üzüm, Ali Kanık, Kayı Eliaçık et al, (2020), Comparison of clinically related factors and treatment approaches in patients with acute bronchiolitis. *Turk Pediatri Ars*. 55: p. 376-385.
105. Jefferson Antonio Buendía and John Edwin Feliciano-Alfonso, (2021), Inappropriate antibiotic prescribing for acute bronchiolitis in Colombia: a predictive model. *J Pharm Policy Pract*. 14: p. 2
106. Fernanda Luisi, Clarissa Aires Roza, Victória d’Azevedo Silveira et al, (2020), Azithromycin administered for acute bronchiolitis may have a protective effect on subsequent wheezing. *J Bras Pneumol*. 46: p. e20180376.

107. Libby Haskell, Emma J. Tavender, Catherine Wilson et al, (2020), Understanding factors that contribute to variations in bronchiolitis management in acute care settings: a qualitative study in Australia and New Zealand using the Theoretical Domains Framework. *BMC Pediatrics*. 20: p. 189.
108. Jessica Gold, Patricia Hametz, Anita I. Sen et al, (2019), Provider Knowledge, Attitudes, and Practices Regarding Bronchiolitis and Pneumonia Guidelines. *Hosp Pediatr*. 9(2): p. 87-91.

PHỤ LỤC 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Nhóm:

Mã số HSBA:

I. Hành chính

Họ tên: Giới: Nam/Nữ

Địa chỉ:

Ngày vào viện: Ngày ra viện:

Họ tên Bố hoặc Mẹ:.....Điện thoại:.....

II. Tiền sử bản thân:

Con thứ mấy trong gia đình:

Lúc đẻ: Đẻ thường mổ đẻ Khó Ngạt

Tuổi thai :tuần Cân nặng lúc đẻ:....gram, cân nặng hiện tại:gram

Bú mẹ: có không bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu:

có không Ăn dặm vào tháng thứ:

Có người sống cùng nhà (bố/mẹ/...) hút thuốc lá: có, không. mấy người....., mấy điều/ngày.....

Có anh chị em sống cùng nhà trong độ tuổi đến trường: có, không,

Bệnh tật:

- Chàm: có không

- Tim bẩm sinh: có không

- Loạn sản phổi trẻ đẻ non: có không

- Bệnh lý khác kèm theo:

- Bị bệnh này lần thứ:.....

III. Bệnh sử

- Bị bệnh ngày thứ:.....

- Các triệu chứng trước khi vào viện:

+ Sốt : có, không , nhiệt độ:.....

+ Ho: có, không

+ Chảy nước mũi/ngạt mũi: có , không

+ Khò khè: có , không

+ Ăn/bú so với bình thường: <1/2, 1/2 – 2/3, >2/3, bình thường.

+ Triệu chứng khác nếu có:.....

- Điều trị trước khi đến viện:.....

IV. Triệu chứng lâm sàng (đánh dấu × nếu có)

STT	Triệu chứng	H1	H2	H3	H4	H5	H6
1	Ho						
2	Khò khè	Không					
		Cuối thì thở ra					
		Suốt thì thở ra					
3	Bú kém (% so với b.thường)	Bình thường					
		< 50					
		50 – 75					
		> 75					
4	Sốt (nếu có thì t ⁰ =?)						
5	Nhịp thở (lần/phút)						
6	SpO2 (%) có oxy						
	SpO2 (%) không oxy						
7	Sử dụng cơ hô hấp phụ	Không					
		Trung bình					
		Nặng					
8	Thở rên						
9	Con ngừng thở	kéo dài (s)					
		Số con/phút					
10	Thông khí phổi	bình thường					
		giảm một vùng					
		giảm nhiều vùng					
11	Ran rít, ran ngáy						
12	Ran ẩm						
13	Nhịp tim (ck/phút)						
14	Điểm MCBS						
15	Thở oxy						
16	Triệu chứng khác						

(H1: Lúc vào, H2: Sau khi dung 1 giờ, H3: Sau vào viện 1 ngày, H4: Sau vào viện 2 ngày, H5: sau vào viện 3 ngày, H6: Khi ra viện)

PHỤ LỤC 2

PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ CỦA BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

1 . Nguyên tắc điều trị

Điều trị triệu chứng, cung cấp đủ nước – điện giải – dinh dưỡng và đảm bảo đủ oxy.

2 . Chỉ định nhập viện

- + Trẻ dưới 3 tháng tuổi
- + Có yếu tố nguy cơ (xem phần yếu tố nguy cơ)
- + Có dấu hiệu nguy hiểm: Tím tái, bỏ bú hoặc bú kém (trẻ nhỏ hơn 2 tháng), không uống được (trẻ trên 2 tháng), li bì-khó đánh thức, co giật, suy dinh dưỡng nặng.

- + Thở rút lõm lồng ngực, thở nhanh (trên 70 lần/phút)
- + Có dấu hiệu mất nước

3 . Điều trị cụ thể

– *Thể nhẹ: Cho điều trị tại nhà:*

- + Ăn uống đầy đủ, chia nhỏ bữa. Uống nhiều nước
- + Hạ sốt
- + Vệ sinh mũi họng bằng nước muối sinh lý 9‰
- + Hướng dẫn bố mẹ phát hiện dấu hiệu nặng cần nhập viện và tái khám sau 2 ngày.

– *Thể trung bình: Điều trị tại bệnh viện khi bệnh nhân ăn kém hoặc cần thở oxy:*

- + Thở oxy để duy trì SpO₂ >92%: Với bệnh nhân dưới 3 tháng có biểu hiện gắng sức khi thở, bão hòa oxy giảm khi bú hoặc bão hòa oxy dưới 90-92%.

- + Ăn uống đầy đủ, chia nhỏ bữa.

+ Chỉ định nuôi ăn qua sonde dạ dày khi:

- Bệnh nhân thở nhanh trên 70-80 lần phút
- Nôn liên tục nếu ăn uống bằng đường miệng
- Khi trẻ ăn hoặc bú mà SpO₂ < 90% dù có thở Oxygen
- Kém phối hợp các động tác mút-nuốt-hô hấp, tăng rõ rệt công hô hấp

khi uống/bú

+ Vệ sinh mũi họng bằng nước muối sinh lý 9‰

+ Truyền dịch khi bệnh nhân có dấu hiệu mất nước.

+ Khí dung Ventolin (Salbutamol) 0.15 mg/kg/lần khí dung 2 lần cách 20 phút và cần phải đánh giá lại sau 1 giờ.

• Nếu có đáp ứng sau 1 giờ thì có thể dùng tiếp khí dung mỗi 4-6 giờ lần cho đến khi hết triệu chứng suy hô hấp cải thiện.

• Nếu không có đáp ứng thì không cần dùng tiếp

+ Nước muối ưu trương 3%

• Sử dụng cho những bệnh nhân khò khè lần đầu, không đáp ứng với thuốc giãn phế quản.

– ***Thể nặng: Điều trị tại bệnh viện – Theo dõi tại phòng cấp cứu***

+ Thở oxy

+ Truyền dịch khi bệnh nhân có dấu hiệu mất nước

+ Khí dung (liều như trên). Chú ý với bệnh nhân thở nhanh >70 lần phút, SpO₂ < 92%: cần phải dùng khí dung Salbutamol có oxy (6 lít/phút)

+ Corticoid chỉ sử dụng khi bệnh nhân có nghi ngờ hen hoặc suy hô hấp. Liều lượng: Prednisolon 1-2 mg/kg/ngày hoặc Methylprednisolon 1-2 mg/kg/ngày (3- 5 ngày).

+ Kháng sinh khi có biểu hiện bội nhiễm

+ Điều chỉnh thăng bằng toan kiềm. Nếu SpO₂ < 90%, khí máu PaCO₂ tăng cao >70 mm Hg, cân nhắc đặt nội khí quản, thở máy

- *Thể rất nặng: Điều trị tại bệnh viện – chuyển điều trị tích cực*
- + Theo dõi chặt chẽ: Mạch, nhịp thở, độ bão hòa oxy.
- + Kiểm tra khí máu
- + Thở CPAP hay thở máy
- + Truyền dịch
- + Khí dung

4. Kháng sinh

- Chỉ dùng khi bệnh nhân có biểu hiện bội nhiễm
- + Bạch cầu trung tính tăng
- + Xquang phổi có đám mờ
- + Phổi nghe có ran ẩm rải rác
- Khi bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng: đặt nội khí quản, thở máy
- Cần cấy dịch để tìm vi khuẩn và làm kháng sinh đồ.
- Kháng sinh: Lựa chọn 1 trong các kháng sinh sau (uống hoặc tiêm

tĩnh mạch)

1. Ampicilin: 50- 100mg/kg/24 giờ, chia 2 lần
2. Amoxicilin: 50- 100mg/kg/24 giờ, chia 2 lần
3. Ampicilin+ sulbactam (Unasyn): 50-100mg/kg/24 giờ, chia 2 lần
4. Amoxicilin + clavulanic (Augmentin): 50-100mg/kg/24 giờ, chia 2 lần
5. Cefuroxim 750 mg (Zinacef): 50-100mg/kg/24 giờ, chia 2 lần

Nếu trẻ dị ứng với nhóm Beta-lactam thì dùng nhóm Macrolid:
 Erythromycine: 50mg/kg/24 giờ, chia 2 lần, uống khi đói Hoặc Azithromycin:
 10 – 15mg/kg/24 giờ, uống 1 lần khi đói Hoặc Clarithromycin: 15mg/kg/24
 giờ, uống, chia 2 lần.

- Thời gian điều trị 7-10 ngày.

5 . Chăm sóc

- Để bệnh nhân nằm tư thế đúng : Đầu cao
- Vật lý trị liệu hô hấp: Không cần chỉ định một cách thường quy. Chỉ định chủ yếu khi bệnh nhân có biến chứng xẹp phổi.
- Hút đờm dãi
- Cho ăn loãng, chia nhỏ bữa ăn
- Vỗ rung, dẫn lưu tư thế
- Theo dõi mạch, nhiệt độ, nhịp thở và bão hoà oxy

6 . Dự phòng

- Chưa có vaccin đặc hiệu cho các căn nguyên virus
- Hạn chế tiếp xúc với người bệnh
- Tiêm chủng theo lịch
- Bú mẹ đầy đủ

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

TÊN ĐỀ TÀI: Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng, một số yếu tố nguy cơ đến độ nặng và hiệu quả của Natriclorid 3% trong điều trị viêm tiểu phế quản cấp ở trẻ em tại Bệnh viện Bạch Mai.

Stt	Mã BA	Họ và tên	Giới	Ngày vào
1	170,501,554	Cao Khắc T	Nam	01.07.2017
2	170,501,701	Trình Anh Kh	Nam	01.08.2017
3	170,502,043	Nguyễn Đình Nam Ph	Nam	10.08.2017
4	170,502,500	Nguyễn Đức H	Nam	01.09.2017
5	170,502,482	Trần Lê Đ	Nam	01.09.2017
6	170,502,376	Trần Phạm Quỳnh A	Nữ	01.10.2017
7	170,501,972	Mã Khánh Nhật N	Nam	02.08.2017
8	170,501,998	Phạm Quỳnh N	Nữ	02.08.2017
9	170,501,506	Trần Anh M	Nam	03.07.2017
10	170,502,365	Nguyễn Học Tùng B	Nam	04.09.2017
11	170,503,311	Nguyễn Bích Tr	Nữ	04.10.2017
12	170,502,646	Lê Quỳnh A	Nữ	04.11.2017
13	170,502,905	Nguyễn Khánh A	Nữ	04.12.2017
14	170,502,907	Phan Quang A	Nam	04.12.2017
15	170,501,518	Nguyễn Minh Nh	Nam	05.07.2017
16	170,502,349	Phạm Huy L	Nam	05.09.2017
17	170,502,354	Nguyễn Đức K	Nam	06.09.2017
18	170,502,031	Hoàng Gi	Nam	07.08.2017
19	170,501,030	Nguyễn Vũ Hà Ph	Nữ	08.05.2017
20	170,501,355	Nguyễn Trọng D	Nam	08.07.2017
21	170,500,949	Đặng Anh D	Nam	09.05.2017

22	170,501,070	Hoàng Diệu L	Nữ	09.05.2017
23	170,021,337	Hoàng Bảo A	Nam	09.06.2017
24	170,502,301	Hoàng Đức Th	Nam	09.09.2017
25	170,502,460	Phạm Đăng Kh	Nam	09.09.2017
26	170,501,679	Bùi Minh Tr	Nam	11.07.2017
27	170,503,029	Lê Nhã U	Nữ	11.12.2017
28	170,502,444	Nguyễn Công Gia B	Nam	13.09.2017
29	180,500,325	Phạm Phúc Thiên Â	Nam	31.01.2018
30	170,026,685	Nguyễn Tiến M	Nam	14.07.2017
31	170,502,106	Mai Hồng Đ	Nam	14.08.2017
32	170,501,212	Nguyễn Hữu Minh Kh	Nam	18.05.2017
33	170,501,925	Đoàn Thanh Ph	Nam	07.08.2017
34	170,502,991	Lê Nguyễn Tuệ Nh	Nữ	14.12.2017
35	170,503,438	Lê Đức B	Nam	15.10.2017
36	170,501,597	Nguyễn Đức Nam Kh	Nam	17.08.2017
37	170,501,590	Nguyễn Trung H	Nam	17.07.2017
38	170,501,587	Nguyễn Đặng Hoài A	Nữ	17.08.2017
39	170,503,034	Nguyễn Quỳnh A	Nữ	09.12.2017
40	170,501,025	Nguyễn Đức M	Nam	10.05.2017
41	170,501,676	Dương Chí D	Nam	10.07.2017
42	170,501,677	Nguyễn Thị Bảo A	Nữ	10.07.2017
43	170,502,080	Hoàng Minh K	Nam	10.08.2017
44	170,503,001	Trần Kiều D	Nữ	10.12.2017
45	170,502,046	Phạm Bảo L	Nam	11.08.2017
46	170,501,692	Nguyễn Hoàng B	Nam	12.07.2017
47	170,026,339	Nguyễn Minh Ng	Nữ	12.07.2017

48	170,502,171	Đỗ Bảo Anh Th	Nữ	12.09.2017
49	170,502,453	Trần Đức H	Nam	12.09.2017
50	170502976	Vũ Việt Anh	Nam	13.12.2017
51	170,502,108	Trần Tiên H	Nam	14.08.2017
52	170,501,763	Vương Khải M	Nam	18.07.2017
53	170,502,164	Nguyễn Duy A	Nam	19.08.2017
54	170,503,235	Đỗ Ngọc A	Nữ	19.09.2017
55	170,502,157	Vũ Minh Kh	Nữ	24.08.2017
56	170,502,398	Vũ Đức Gia B	Nam	20.09.2017
57	170,502,390	Bùi Linh Nh	Nữ	21.09.2017
58	170,502,391	Vũ Hữu Minh Tr	Nam	21.09.2017
59	170,502,218	Vũ Công Th	Nam	22.08.2017
60	170,503,272	Nguyễn Anh D	Nam	22.09.2017
61	170,502,960	Vũ Anh Q	Nam	22.12.2017
62	170,501,814	Nguyễn Long H	Nam	23.07.2017
63	170,502,888	Phùng Đức M	Nam	23.11.2017
64	170,502,316	Dương Nguyễn Minh Đ	Nam	24.08.2017
65	170,502,921	Phạm Hải Đ	Nam	24.12.2017
66	170,019,286	Nguyễn Trí N	Nam	25.05.2017
67	170,501,789	Nguyễn Hoài A	Nữ	25.07.2017
68	170,502,302	Chu Minh Ph	Nam	27.05.2017
69	170,502,301	Ngô Hoàng Nam A	Nam	25.08.2017
70	170,502,939	Vũ Bảo Tr	Nữ	25.12.2017
71	170,501,156	Nguyễn Duy Bảo Kh	Nam	26.05.2017
72	170,501,744	Nguyễn Ngọc Ch	Nữ	26.07.2017
73	170,502,198	Phạm Tùng L	Nam	26.08.2017

74	170,502,949	Lê Phước V	Nam	26.12.2017
75	170,501,147	Phạm Đình H	Nam	27.05.2017
76	170,502,569	Đỗ Phương U	Nữ	27.10.2017
77	170,501,710	Nguyễn Quang A	Nam	28.07.2017
78	170,502,287	Kiều Anh Ph	Nữ	28.08.2017
79	170,502,258	Nguyễn Khánh A	Nam	28.08.2017
80	170,502,652	Đặng Nhật M	Nam	28.10.2017
81	170,501,486	Trần Thiên A	Nữ	29.06.2017
82	170,502,248	Nguyễn Ngọc Gia H	Nữ	29.08.2017
83	170,503,232	Phạm Huy L	Nam	19.09.2017
84	170,502,888	Vũ Nguyễn Hoàng T	Nam	29.11.2017
85	170,503,146	Nguyễn Đức A	Nam	29.12.2017
86	170,501,581	Lê Hà Phương A	Nữ	30.07.2017
87	170,502,232	Nguyễn Bảo P	Nam	30.08.2017
88	170,502,253	Trần Ngọc M	Nam	30.08.2017
89	170,502,255	Trần Viết Tr	Nam	30.08.2017
90	170,202,495	Nguyễn Xuân Nhật M	Nam	30.09.2017
91	170,502,242	Nguyễn Quang Đ	Nam	31.08.2017
92	170,501,124	Lê Linh S	Nữ	25.05.2017
93	170,501,237	Nguyễn Đỗ Mộc L	Nữ	07.06.2017
94	170,501,220	Nguyễn Trí Đ	Nam	17.06.2017
95	176,016,792	Hoàng Thanh T	Nam	09.05.2017
96	170,501,881	Đỗ Bảo Tr	Nam	14.08.2017
97	180,502,131	Vũ Thị Minh Trang	Nữ	01.11.2018
98	180,503,843	Trần Bảo A	Nam	29.06.2018
99	180,503,821	Phan Diệp A	Nữ	25.06.2018

100	180,501,734	Phạm Thị Mai Đ	Nữ	31.05.2018
101	180,502,126	Nguyễn Tuyết Th	Nữ	04.11.2018
102	180,504,600	Ngô Hải A	Nữ	08.11.2018
103	180,501,532	Nguyễn Gia B	Nam	08.05.2018
104	180,502,273	Trương Quỳnh Ng	Nữ	13.11.2018
105	180,504,587	Hoàng Đình N	Nam	07.11.2018
106	180,504,438	Cao Việt H	Nam	17.11.2018
107	180,543,973	Nguyễn Thế A	Nam	07.11.2018
108	180,504,510	Nguyễn Văn Ph	Nam	13.11.2018
109	180,502,240	Đỗ Tuấn Ph	Nam	12.11.2018
110	180,502,263	Phạm Hoàng Tuệ L	Nữ	30.10.2018
111	180,504,567	Nguyễn Khánh Ng	Nữ	10.11.2018
112	180,504,330	Mai Trọng T	Nam	26.11.2018
113	180,504,515	Trần Quang H	Nam	19.11.2018
114	180504192	Thái Minh Lâm	Nam	15.12.2018
115	180,501,956	Bùi Tuấn M	Nam	09.06.2018
116	180,504,224	Triệu Gia T	Nữ	25.12.2018
117	180,503,760	Trang Công V	Nam	13.07.2018
118	180,501,421	Phạm Huy Ph	Nam	15.05.2018
119	180,501,336	Nguyễn Tất D	Nam	17.04.2018
120	180,014,536	Trần Thị Thảo V	Nữ	17.04.2018
121	180,503,824	Nguyễn Tú U	Nữ	25.06.2018
122	180,500,888	Nguyễn Vũ Gia H	Nữ	25.03.2018
123	180,501,377	Tạ Quang H	Nam	02.05.2018
124	180,501,610	Nguyễn Khánh N	Nữ	16.05.2018
125	180,504,215	Lê Minh Q	Nam	24.12.2018

126	180,504,236	Nguyễn Hà V	Nữ	25.12.2018
127	180,501,925	Phạm Quang Kh	Nam	09.06.2018
128	180501039	Nguyễn Duy Hưng	Nữ	05.04.2018
129	180,501,695	Đình Thanh Ph	Nam	05.06.2018
130	180,501,200	Nguyễn Hoàng M	Nam	07.04.2018
131	180,501,738	Ngô Đăng Khoa	Nam	23.05.2018
132	180,500,481	Phan Bá Anh T	Nam	09.02.2018
133	180,501,908	Nguyễn Quang Đức A	Nam	09.06.2018
134	180,501,411	Nguyễn Minh Tr	Nam	01.05.2018
135	180,501,765	Nguyễn Minh Nh	Nam	28.05.2018
136	180,501,481	Đỗ Minh Kh	Nam	05.05.2018
137	180,016,900	Trương Minh Kh	Nam	07.05.2018
138	180,501,929	Lê Minh T	Nam	09.06.2018
139	180,500,674	Trương Minh Kh	Nam	04.03.2018
140	180,503,712	Đỗ Minh Ng	Nam	03.07.2018
141	180,503,015	Đỗ Bùi Phương Th	Nữ	11.09.2018
142	180,501,925	Phạm Quang Kh	Nam	09.06.2018
143	180,503,705	Cao Thị Phương Th	Nữ	06.07.2017
144	180,501,738	Ngô Đăng Kh	Nam	23.05.2018
145	180,016,837	Nguyễn Khánh L	Nữ	07.05.2018
146	180,501,385	Văn Quang H	Nam	28.04.2018
147	180,501,041	Nguyễn Đặng Quang H	Nam	04.04.2018
148	180,501,421	Phạm Huy Ph	Nam	15.05.2018
149	180,501,411	Nguyễn Minh Tr	Nữ	01.05.2018
150	180,501,590	Đỗ Quang Th	Nam	06.05.2018
151	180,501,470	Nguyễn Đức D	Nam	03.05.2018

152	180,500,435	Cố Như T	Nữ	07.02.2018
153	180,500,404	Hoàng Ngọc K	Nam	10.02.2018
154	180,501,363	Giang Ngọc An Kh	Nam	13.05.2018
155	180,501,481	Đỗ Minh Kh	Nam	05.05.2018
156	180,501,609	Mai Phương O	Nữ	17.05.2018
157	180,501,598	Lê Gia H	Nữ	17.05.2018
158	180,501,529	Lê Khắc Tuấn M	Nam	10.05.2018
159	180,501,338	Phạm Ngọc Thiên M	Nữ	28.04.2018
160	180,503,562	Bùi Tuấn M	Nam	09.06.2018
161	1,805,503,940	Nguyễn Ngọc Mẫn N	Nữ	12.06.2018
162	180,501,868	Đỗ Tùng L	Nam	17.06.2018
163	180,503,955	Lại Quốc C	Nữ	13.06.2018
164	180,503,966	Nguyễn Huy Việt A	Nam	14.06.2018
165	180,501,876	Dương Bạch L	Nữ	18.06.2018
166	180,501,864	Nguyễn Khánh D	Nữ	17.06.2018
167	180,501,099	Nguyễn Linh Đ	Nữ	24.05.2018
168	180,501,855	Tạ Nguyễn Quỳnh C	Nữ	15.06.2018
169	180,501,759	Phạm Phước H	Nam	27.05.2018
170	180,501,534	Nguyễn Hùng A	Nam	13.05.2018
171	180,503,795	Nguyễn Thuỳ D	Nữ	22.11.2018
172	180,504,353	Trương An H	Nam	18.12.2018
173	180,503,936	Lê Minh Kh	Nam	18.06.2018
174	180,501,910	Nguyễn Đức A	Nam	11.06.2018
175	180,503,972	Đào Linh Nh	Nữ	22.06.2018
176	180,501,518	Nguyễn Linh Đ	Nữ	11.05.2018
177	180,501,681	Võ Khải P	Nam	03.06.2018

178	180,501,622	Nguyễn Minh Nh	Nam	19.05.2018
179	180,022,789	Nguyễn Quang V	Nam	16.06.2018
180	180,501,429	Phạm Xuân B	Nam	15.05.2018
181	180,501,836	Nguyễn Minh Đ	Nam	30.05.2018
182	180,503,961	Vũ Bình A	Nam	20.06.2018
183	180,500,861	Cao Bảo Y	Nữ	30.06.2018
184	180,503,980	Nguyễn Phương Th	Nữ	16.06.2018
185	180,503,756	Võ Khải Phong	Nam	01.07.2018
186	180,503,901	Ngô Quang H	Nam	02.07.2018
187	180,503,630	Bùi Diệp Ch	Nữ	04.07.2018
188	180,501,873	Phạm Tiến D	Nam	18.06.2018
189	180,503,924	Trần Thiên A	Nam	24.06.2018
190	180,012,782	Lê Chu Như Q	Nữ	05.04.2018
191	180,501,552	Lê Tuấn Kh	Nam	12.05.2018
192	180,501,531	Trần Minh Nh	Nam	08.05.2018
193	180,500,985	Tổ Diệu A	Nữ	15.04.2018
194	180,501,270	Trần Thuần Th	Nam	20.04.2018
195	180,501,976	Đình Duy L	Nam	22.06.2918
196	180,012,179	Nguyễn Ngọc A	Nữ	02.04.2018
197	180,503,958	Nguyễn Thái S	Nam	20.06.2018
198	180,501,581	Phạm Bình A	Nam	07.05.2018
199	180,501,869	Phạm Danh Thai	Nam	19.06.2018
200	180,501,796	Le Minh Sơn	Nam	23.05.2018
201	180,501,385	Văn Quang H	Nam	28.04.2018
202	180,501,099	Nguyễn Linh Đ	Nữ	24.05.2018
203	180,501,286	Bùi Bảo A	Nữ	21.04.2018

204	180,501,393	Lê Văn Bảo A	Nam	01.05.2018
205	180,503,760	Trang Công V	Nam	13.07.2018
206	180,503,015	Đỗ Bùi Phương T	Nữ	11.09.2018
207	180,501,709	Nguyễn Tiến Đ	Nam	31.05.2018
208	180,503,724	Bùi Sơn B	Nam	04.07.2018
209	180,015,751	Vũ Hồng L	Nữ	26.04.2018
210	180,503,824	Nguyễn Tú U	Nữ	25.06.2018
211	180,501,863	Phan Bá A	Nam	19.06.2018
212	180,501,522	Đinh Thảo Ch	Nữ	10.05.2018
213	180,501,848	Nguyễn Phan Bảo Ng	Nữ	29.05.2018
214	180,503,504	Nguyễn Hoàng Anh V	Nam	25.07.2018
215	180,503,855	Phạm Tiến Q	Nam	18.07.2018
216	180,503,479	Nguyễn Thái Phương L	Nữ	19.07.2018
217	180,503,353	Trần Mai Ph	Nữ	06.08.2018
218	180,501,681	Võ Khải Ph	Nam	03.06.2018
219	180,503,619	Bùi Công Minh Kh	Nam	30.07.2018
220	180,503,853	Nguyễn Nhật H	Nam	18.07.2018
221	180,503,482	Dương M	Nam	21.07.2018
222	180,503,421	Nguyễn Việt H	Nam	29.07.2018
223	180,503,429	Nguyễn Tuấn Kh	Nam	29.07.2018
224	180,503,484	Đinh Nho Minh Q	Nam	21.07.2018
225	180,503,402	Nguyễn Minh Đ	Nam	25.07.2018
226	180,503,755	Nguyễn An Nh	Nữ	13.07.2018
227	180,503,768	Nguyễn Minh H	Nam	13.07.2018
228	180,503,944	Hoàng Gia Kh	Nam	12.06.2018
229	180,500,823	Nguyễn Quang L	Nam	18.06.2018

230	180,501,828	Nguyễn Khánh Ng	Nữ	31.05.2018
231	180,501,999	Đào Khôi Ng	Nam	11.06.2018
232	180,501,377	Tạ Quang H	Nam	02.05.2018
233	180,503,977	Phạm Minh Ch	Nữ	10.06.2018
234	180,503,712	Đỗ Minh Ng	Nữ	03.07.2018
235	180,020,632	Lê Minh Bảo V	Nữ	01.06.2018
236	180,503,848	Cao Vũ Khánh A	Nữ	18.07.2018
237	180,503,451	Lê Xuân Ph	Nam	01.08.2018
238	180,503,499	Hoàng Minh Q	Nam	27.07.2018
239	180,503,702	Nguyễn Ngọc Tuệ Nh	Nam	27.07.2018
240	180,503,454	Phạm Châu A	Nữ	30.07.2018
241	180,503,497	Nguyễn Mỹ A	Nữ	27.07.2018
242	180,503,730	Đặng Trần Quỳnh Nh	Nữ	30.07.2018
243	180,503,413	Nguyễn Thanh V	Nam	29.07.2018
244	180,503,609	Đặng Quang H	Nam	28.07.2018
245	180,503,348	Nguyễn Ngọc Minh Ch	Nữ	07.08.2018
246	180,503,458	Võ Tuấn K	Nam	30.07.2018
247	180,502,453	Nguyễn Phương U	Nữ	12.10.2018
248	180,502,849	Phạm Minh Nh	Nam	26.09.2018
249	180,503,199	Nguyễn Phương H	Nữ	09.08.2018
250	180,503,431	Nguyễn Trung H	Nam	28.07.2018
251	180,503,874	Trương Bảo Ng	Nữ	18.07.2018
252	180,503,509	Ngô Minh Ch	Nam	27.07.2018
253	180,503,859	Lê Đức H	Nam	14.07.2018
254	180,503,094	Dương Anh Q	Nam	15.08.2018
255	180,502,394	Nguyễn Đức Th	Nam	13.10.2018

256	180,504,330	Mai Trọng T	Nam	25.08.2018
257	180,012,179	Nguyễn Ngọc A	Nữ	02.04.2018
258	180,012,347	Hà Lâm Nh	Nam	03.04.2018
259	180,501,633	Nguyễn Hà A	Nữ	18.05.2018
260	180,500,985	Tô Diệu A	Nữ	22.03.2018
261	180,500,939	Trương Mạnh Q	Nam	19.03.2018
262	180,500,649	Nguyễn Đỗ Khánh N	Nam	06.03.2018
263	180,500,733	Nguyễn Doãn Nguyên Đ	Nam	01.03.2018
264	180,500,861	Cao Bảo Y	Nữ	16.03.2018
265	180,500,686	Lê Xuân Ph	Nam	05.03.2018
266	180,007,338	Trần Minh Kh	Nam	01.03.2018
267	180,500,629	Trần Hà Ch	Nữ	25.02.2018
268	180,500,736	Ngô Quang H	Nam	28.02.2018
269	180,501,708	Trần Quang M	Nam	01.06.2018
270	180,500,369	Phan Bá Gia B	Nam	05.02.2018
271	180,501,011	Nguyễn Hải A	Nữ	05.04.2018
272	180,501,013	An Đặng Th	Nam	06.04.2018
273	180,500,486	Trần Nhật L	Nam	09.02.2018
274	180,500,420	Lưu Quang Kh	Nam	01.02.2018
275	180,500,302	Trần Lê Minh Ch	Nữ	01.02.2018
276	180,501,393	Lê Văn Gia B	Nam	01.05.2018
277	180,501,726	Lê Hoàng N	Nam	01.06.2018
278	180,500,016	Nguyễn Thảo Linh Ch	Nữ	02.01.2018
279	180,501,368	Nguyễn Khắc Minh Q	Nam	02.05.2018
280	180,501,685	Nguyễn Tiến Minh Ch	Nam	02.06.2018
281	180,501,090	Nguyễn Anh D	Nam	05.04.2018

282	180,500,546	Nguyễn Anh Kh	Nam	06.03.2018
283	180,500,429	Lê Anh Đ	Nam	07.02.2018
284	180,501,200	Nguyễn Hoàng M	Nam	07.04.2018
285	180,501,496	Hoàng Trần Phương Ch	Nữ	08.05.2018
286	180,501,195	Hoàng Thanh Ph	Nữ	09.04.2018
287	180,500,491	Phạm Quỳnh Ch	Nữ	10.02.2018
288	180,501,966	Bùi Lê Hải Đ	Nam	10.06.2018
289	180,501,910	Nguyễn Đức A	Nam	11.06.2018
290	180,501,736	Nguyễn Hoàng Hải Đ	Nam	23.05.2018
291	180,501,132	Nguyễn Duy Kh	Nam	16.04.2018
292	180,501,231	Phạm Xuân L	Nữ	16.04.2018
293	180,501,610	Nguyễn Khánh Ng	Nữ	16.05.2018
294	180,501,051	Nguyễn Bảo V	Nữ	17.04.2018
295	180,501,336	Nguyễn Trí D	Nam	17.04.2018
296	180,014,536	Trần Thị Bảo V	Nữ	17.04.2018
297	180,501,074	Lã Thị Nguyệt A	Nữ	18.04.2018
298	180,500,130	Nguyễn Hoàng Hải Đ	Nam	16.01.2018
299	180,501,736	Nguyễn Hoàng Hải Đ	Nam	23.05.2018
300	180,500,951	Bùi Quang Tr	Nam	17.03.2018
301	180,027,756	Lã Hoàng M	Nam	19.07.2018
302	180,501,151	Vũ Tuấn K	Nam	21.05.2018
303	180,500,985	Tô Diệu A	Nữ	22.03.2018
304	180,500,992	Hoàng Trung D	Nam	22.03.2018
305	180,501,796	Lê Minh S	Nam	23.05.2018
306	180,501,819	Nguyễn Gia H	Nữ	25.05.2018
307	180,501,793	Trần Đức A	Nam	25.05.2018

308	180,502,967	Mai Trọng T	Nam	25.08.2018
309	180,500,220	Nguyễn Nam H	Nam	26.01.2018
310	180,500,642	Lưu Tú L	Nữ	26.02.2018
311	180,500,243	Cao Đức Tô L	Nam	27.01.2018
312	180,500,916	Phạm Lê Diệp Ch	Nữ	27.03.2018
313	180,500,298	Nguyễn Hoàng M	Nam	28.01.2018
314	180,500,802	Phạm Tuấn Kh	Nam	29.03.2018
315	180,502,263	Phạm Hoàng Tuệ L	Nam	30.10.2018
316	180,500,325	Phạm Phúc Thiên A	Nữ	31.01.2018
317	180,501,123	Nguyễn Gia B	Nam	31.03.2018
318	180,501,700	Phạm Đăng Kh	Nam	31.05.2018
319	180,501,590	Đỗ Quang Th	Nam	06.05.2018
320	180,501,125	Trần Tuệ L	Nữ	31.03.2018
321	180,503,484	Đình Nho Minh Q	Nam	21.07.2018
322	180,503,848	Cao Vũ Khánh A	Nữ	18.07.2018
323	180,500,802	Phạm Tuấn Kh	Nam	29.03.2018
324	180,501,828	Nguyễn Khánh Ng	Nữ	31.05.2018
325	180,501,999	Đào Khôi Ng	Nam	11.06.2018
326	180,501,099	Nguyễn Linh Đ	Nữ	02.04.2018
327	180,501,500	Bùi Ngọc T	Nam	12.05.2018
328	180,501,496	Hoàng Trần Phương Ch	Nữ	08.05.2018
329	180,504,263	Cao Mạnh D	Nam	10.12.2018
330	180,504,514	Hoàng Gia Ph	Nam	19.11.2018
331	180,504,483	Phạm Ngọc M	Nam	27.11.2018
332	180,501,737	Nguyễn Hoàng Minh D	Nam	23.05.2018
333	180,500,733	Nguyễn Doãn Nguyên Đ	Nam	01.03.2018

334	180,500,016	Nguyễn Thảo Linh Ch	Nữ	02.01.2018
335	180,501,481	Đỗ Minh Kh	Nam	05.05.2018
336	190,500,528	Hà Minh T	Nam	12.02.2019
337	190,502,146	Lưu Đức M	Nam	16.06.2019
338	190,500,755	Trần Đặng Thùy L	Nữ	26.02.2019
339	190,502,052	Ngô Đình Nguyên V	Nam	31.05.2019
340	190,500,579	Lưu Nguyễn Minh Kh	Nam	09.02.2019
341	190,500,832	Trần Quang Minh Ng	Nữ	07.03.2019
342	190,500,751	Nguyễn Hữu Quân	Nam	23.02.2019
343	190,500,156	Nguyễn Công Khôi Ng	Nam	05.01.2019
344	190,502,115	Nguyễn Cao Phúc L	Nam	15.06.2019
345	190,500,546	Cao Minh D	Nam	11.02.2019
346	190,500,963	Phạm Minh H	Nam	01.04.2019
347	190,500,025	Đào Quang N	Nam	02.01.2019
348	190,500,170	Lê Nguyễn Tuấn K	Nam	08.01.2019
349	190,501,486	Nguyễn Phúc Ng	Nam	03.05.2019
350	190,500,311	Đặng Tường V	Nữ	24.01.2019
351	190,501,093	Vũ Quỳnh A	Nữ	29.05.2019
352	190,501,461	Trần Qui An Kh	Nam	20.04.2019
353	190501844	Vũ Bảo Anh	Nữ	19.03.2019
354	190,500,035	Chừ Mai Ch	Nữ	19.03.2019
355	190,500,795	Nguyễn Chí V	Nữ	20.01.2019
356	190,502,226	Trần Hùng A	Nam	07.06.2019
357	190,500,348	Hoàng Vũ An Nh	Nữ	18.01.2019
358	190,500,723	Đỗ Nam Kh	Nam	21.02.2019
359	190,500,335	Mai Hoàng D	Nam	19.01.2019

360	190,500,408	Đàm Vũ Quang L	Nam	24.01.2019
361	190,500,576	Phạm Bảo H	Nữ	09.02.2019
362	190,500,996	Nguyễn Diệp Ch	Nữ	30.03.2019
363	190,501,095	Nguyễn Đăng Kh	Nam	26.05.2019
364	190,500,061	Hoàng Minh H	Nam	30.01.2019
365	190,500,722	Đào Ngọc H	Nam	21.02.2019
366	190,004,467	Phạm Đăng Kh	Nam	01.02.2019
367	190,500,060	Phạm Quỳnh A	Nữ	30.01.2019
368	190,500,271	Tạ Gia H	Nam	20.01.2019
369	190,500,379	Tổng Nguyễn Hoàng A	Nữ	21.01.2019
370	190,500,775	Trần Bình M	Nam	20.02.2019
371	190,500,543	Trần Minh Kh	Nam	10.02.2019
372	190,502,192	Trần Duy K	Nam	13.06.2019
373	190,503,583	Bùi Minh H	Nam	28.09.2019
374	190,503,237	Bùi Thanh T	Nam	18.11.2019
375	190,503,425	Cao Thiên T	Nữ	24.10.2019
376	190,500,546	Cao Minh D	Nam	11.02.2019
377	190,503,894	Đặng Bảo A	Nữ	01.09.2019
378	190,500,009	Đặng Hải D	Nam	14.01.2019
379	190,500,025	Đào Quang N	Nam	02.01.2019
380	190,502,038	Đào Quỳnh Nh	Nữ	02.06.2019
381	190,504,036	Đỗ Khánh L	Nữ	30.11.2019
382	190,503,629	Đỗ Quy Gia L	Nam	08.10.2019
383	190,007,241	Đỗ Trí D	Nam	26.02.2019
384	190,503,492	Đoàn Thị Thanh H	Nữ	02.10.2019
385	190,501,152	Đoàn Tiến D	Nam	17.06.2019

386	190,503,348	Dương Hữ H	Nam	24.10.2019
387	190,500,037	Hoàng Đình N	Nam	20.01.2019
388	190,502,424	Lã Huy T	Nam	20.07.2019
389	190,500,209	Lê Diễm K	Nữ	03.01.2019
390	190,502,877	Lê Hoàng Nhật H	Nam	15.08.2019
391	190,503,613	Lê Minh Đ	Nam	29.09.2019
392	190,502,246	Lê Minh Kh	Nam	01.07.2019
393	190,503,650	Mai Tuấn K	Nam	10.10.2019
394	190,503,170	Ngô Anh V	Nam	06.11.2019
395	190,017,265	Nguyễn Anh D	Nam	04.05.2019
396	190,501,664	Nguyễn Anh M	Nữ	03.04.2019
397	190,500,058	Nguyễn Bảo A	Nữ	30.01.2019
398	190,501,993	Nguyễn Bảo H	Nữ	23.03.2019
399	190,500,250	Nguyễn Bảo M	Nam	01.02.2019
400	190,500,578	Nguyễn Đức A	Nam	09.02.2019
401	190,501,659	Nguyễn Đức Đăng Kh	Nam	04.04.2019
402	190,502,623	Nguyễn Hà V	Nữ	12.08.2019
403	190,500,374	Tổng Nguyễn Hoàng A	Nữ	21.01.2019
404	190,500,350	Nguyễn Hoàng Như Ng	Nữ	19.01.2019
405	190,504,322	Nguyễn Hữu Anh M	Nam	25.12.2019
406	190,503,781	Nguyễn Minh H	Nam	19.09.2019
407	190,504,478	Nguyễn Minh Kh	Nam	20.12.2019
408	190,043,659	Nguyễn Ngân H	Nữ	31.10.2019
409	200,500,151	Vũ Đức Th	Nam	20.02.2019
410	190,502,972	Nguyễn Ngọc L	Nữ	29.08.2019
411	190,041,908	Nguyễn Nhật Kh	Nam	21.10.2019

412	190,500,466	Nguyễn Nhật M	Nữ	29.07.2019
413	190,503,911	Nguyễn Thanh B	Nam	05.09.2019
414	190,501,195	Nguyễn Thành Đ	Nam	06.05.2019
415	190,501,898	Nguyễn Tường M	Nữ	27.03.2019
416	190,503,612	Nguyễn Xuân B	Nam	07.10.2019
417	190,504,271	Nguyễn Đình M	Nam	05.12.2019
418	190,500,382	Ninh Nguyễn Ngọc D	Nữ	21.01.2019
419	190,500,064	Phạm Bảo Ch	Nữ	30.01.2019
420	190,501,597	Phạm Hải B	Nam	17.06.2019
421	190,502,237	Phạm Hoàng Tuấn D	Nam	03.07.2019
422	190,500,963	Phạm Minh H	Nam	01.04.2019
423	190,504,034	Phạm Tuấn H	Nam	25.11.2019
424	190,501,433	Phan Quang M	Nam	24.04.2019
425	190,504,072	Phí Minh Kh	Nam	20.11.2019
426	190,501,672	Phùng Minh Đ	Nam	04.04.2019
427	190,500,043	Quách Đại D	Nam	20.01.2019
428	190,502,463	Tô Hoàng Linh Th	Nữ	03.09.2019
429	190,503,550	Phạm Tiến A	Nam	30.09.2019
430	190,502,025	Phạm Nguyễn Thảo Nh	Nữ	18.06.2019
431	190,504,220	Trần Kiều Ng	Nữ	06.12.2019
432	190,501,707	Trần Hạo Nh	Nam	05.04.2019
433	190,503,357	Trần Đình Chí K	Nam	22.10.2019
434	190,503,380	Trần Diệp A	Nữ	23.10.2019
435	190,500,489	Trần Đăng Kh	Nam	13.02.2019
436	190,500,441	Trần Minh Đ	Nam	24.07.2019
437	190,500,346	Trần Nữ Tâm Ng	Nữ	18.01.2019

438	190,500,092	Trần Thanh T	Nữ	31.01.2019
439	190,503,408	Trương Diễm Th	Nữ	30.10.2019
440	190,501,089	Vũ Minh Kh	Nam	23.05.2019
441	190,503,378	Vũ Nguyễn Nhã U	Nữ	23.10.2019

Xác nhận của thầy hướng dẫn

Nghiên cứu sinh

PGS.TS. Nguyễn Tiến Dũng PGS. TS. Nguyễn Ngọc Sáng

Nguyễn Thúy Giang

Xác nhận của phòng KHTH

Bệnh viện Bạch Mai