

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM NGỌC TOÀN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG,
TÌNH TRẠNG MIỄN DỊCH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ
LIÊN QUAN TỚI VIÊM PHỔI TÁI NHIỄM Ở TRẺ EM
TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI -2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

PHẠM NGỌC TOÀN

**ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG,
TÌNH TRẠNG MIỄN DỊCH VÀ MỘT SỐ
YẾU TỐ LIÊN QUAN TỚI VIÊM PHỔI
TÁI NHIỄM Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN
NHI TRUNG ƯƠNG**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Lê Thanh Hải
2. PGS.TS. Lê Thị Minh Hương

HÀ NỘI -2019

LỜI CẢM ƠN

Với tất cả lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tôi xin bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới GS.TS.Lê Thanh Hải và PGS.TS. Lê Thị Minh Hương, những người thầy đã luôn sâu sát, động viên, hướng dẫn tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Lời cảm ơn sâu sắc xin được gửi tới các thầy, các cô, các cán bộ, viên chức của Bộ môn Nhi, phòng quản lý đào tạo sau đại học trường Đại học Y Hà nội đã tạo mọi điều kiện và quan tâm giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô, các nhà khoa học đã tham gia đóng góp, chỉ bảo và giúp đỡ tôi hoàn thành bản luận án tốt nhất này

Lời cảm ơn xin được bày tỏ đến Ban Giám đốc, lãnh đạo các khoa Hô hấp, khoa Cấp cứu-Chống độc, Khoa Huyết học, Khoa Sinh hóa, phòng Kế hoạch tổng hợp, phòng Tổ chức cán bộ của Bệnh viện Nhi trung ương đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình nghiên cứu.

Chúng tôi xin ghi nhận và cảm ơn các trẻ bệnh và gia đình đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Xin chân thành cảm ơn tất cả các anh, chị, em, bạn bè, các đồng nghiệp đã quan tâm, động viên giúp tôi có thêm động lực trong học tập và nghiên cứu

Cuối cùng, con xin dành tình cảm lớn lao tạ tâm đức của tổ tiên, công sinh thành, dưỡng dục của cha, mẹ. Xin được cảm ơn đại gia đình, cảm ơn vợ và 2 con đã luôn động viên, hỗ trợ và là niềm động lực để giúp tôi hoàn thành luận án này

Hà nội, ngày tháng năm 2019

Phạm Ngọc Toàn

LỜI CAM ĐOAN

Tên tôi là: Phạm Ngọc Toàn, nghiên cứu sinh khóa 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của thầy GS.TS.Lê Thanh Hải và cô PGS.TS.Lê Thị Minh Hương.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2019

Nghiên cứu sinh

Phạm Ngọc Toàn

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
AM	Tế bào đại thực bào phế nang	Alveolarmacrophages
APC	Tế bào trình diện kháng nguyên	Antigen presenting cells
ARDS	Hội chứng suy hô hấp cấp	Acute respiratory distress syndrome
ARI	Nhiễm khuẩn hô hấp cấp	Acute respiratory infection
CD	Cụm biệt hóa	Cluster of differentiation
CRP	Protein C hoạt hóa	C reactive protein
CVID	Suy giảm miễn dịch biến thiên phổ biến	Common variable immunodeficiency
DC	Tế bào tua	Dendritic cell
GERD	Trào ngược dạ dày thực quản	Gastroesophageal reflux disease
HPQ	Hen phế quản	Asthma
IFN		Interferon
Ig	Kháng thể	Immunoglobulin
IL		Interleukin
IRAK 4	Thụ thể Interleukin liên kết kinase 4	Interleukin receptor-associate kinase 4
KN	Kháng nguyên	
KT	Kháng thể	
NK	Tế bào diệt tự nhiên	Natural killer
NO	Khí NO	Nitric Oxide
PCD	Bệnh rối loạn vận động nhung mao đường hô hấp	Primary Ciliary Dyskinesia
PCR	Phản ứng khếch đại chuỗi ADN	Polymerase chain reaction
RSV	Virus hợp bào hô hấp	Respiratory syncytial virus

SCID	Suy giảm miễn dịch kết hợp nguy kịch	Severe combined immunodeficiency
SD	Độ lệch chuẩn	Standart deviation
SDD	Suy dinh dưỡng	
SHH	Suy hô hấp	
SGMD	Suy giảm miễn dịch	Immunodeficiency
SGMDBS	Suy giảm miễn dịch bẩm sinh	Primary immunodeficiency
sIg	Kháng thể bề mặt	Surface Immunoglobulin
TCYTTG (WHO)	Tổ chức y tế thế giới (WHO)	World Health Organization
TGF	Yếu tố tăng trưởng chuyên dạng	Transforming growth factor
TNF	Yếu tố hoại tử u	Tumor necrosis factor
VP	Viêm phổi	Pneumonia
XLA	Bệnh vô gammaglobulin liên kết nhiễm sắc thể X	X-linked agammaglobulinemia
CFTR	Gen điều hòa vận chuyển màng xơ nang	Cystic fibrosis transmembrane regulator
ADCC	Gây độc tế bào bởi tế bào phụ thuộc kháng thể	Antibody Dependent Cell mediated Cytotoxicity

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Một số khái niệm, định nghĩa viêm phổi, viêm phổi tái nhiễm.....	3
1.2. Dịch tễ học viêm phổi tái nhiễm	3
1.3. Nguyên nhân	5
1.3.1. Nguyên nhân vi sinh vật	5
1.3.2. Nguyên nhân tại hệ hô hấp.....	6
1.3.3. Nguyên nhân ngoài hệ hô hấp.....	9
1.4. Chẩn đoán	10
1.4.1. Tiền sử.....	11
1.4.2. Dấu hiệu lâm sàng của đợt viêm phổi	12
1.4.3. Điều trị viêm phổi tái nhiễm	17
1.5. Miễn dịch trong viêm phổi tái nhiễm	18
1.5.1. Đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu.....	18
1.5.2. Đáp ứng của miễn dịch đặc hiệu	23
1.6. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến viêm phổi tái nhiễm:	29
1.6.1. Yếu tố bản thân.....	29
1.6.2. Yếu tố môi trường sống	32
1.7. Một số các nghiên cứu về viêm phổi tái nhiễm	34
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Đối tượng nghiên cứu	37
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân	37
2.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi và viêm phổi tái nhiễm.....	37
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ.....	38

2.1.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	39
2.2. Phương pháp nghiên cứu	39
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu áp dụng cho mục tiêu 1 và 2	39
2.2.2. Thiết kế nghiên cứu cho mục tiêu 3	40
2.2.3. Phương pháp chọn mẫu	40
2.2.4. Các biến số/chỉ số nghiên cứu.....	41
2.2.5. Kỹ thuật thu thập thông tin	54
2.2.6. Xử lý số liệu	55
2.2.7. Kỹ thuật khắc phục sai số và nhiễu	55
2.2.8. Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu.....	56
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	58
3.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của trẻ bị viêm phổi tái nhiễm.....	58
3.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ của đối tượng nghiên cứu	58
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm.....	60
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm.....	61
3.1.4. Một số yếu tố liên quan trong nhóm VP tái nhiễm	65
3.2. Tình trạng miễn dịch của trẻ viêm phổi tái nhiễm.....	70
3.3. Một số yếu tố liên quan tới viêm phổi tái nhiễm.....	82
3.3.1. Một số yếu tố liên quan đến bố, mẹ của trẻ	82
3.3.2. Yếu tố liên quan đến bản thân trẻ.....	84
3.3.3. So sánh các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa VP tái nhiễm và VP lần đầu	86
3.3.4. Phân tích hồi quy đa biến.....	88
Chương 4: BÀN LUẬN	91
4.1. Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm ở trẻ dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương.....	91

4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	91
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm.....	94
4.1.3. Một số các biểu hiện lâm sàng ngoài phổi.....	95
4.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm.....	96
4.2. Mô tả tình trạng miễn dịch của bệnh nhân VP tái nhiễm.....	101
4.3. Một số yếu tố liên quan đến viêm phổi tái nhiễm.....	112
4.3.1. Các yếu tố liên quan tới người chăm sóc và môi trường sống của trẻ .	112
4.3.2. Các yếu tố liên quan tới bản thân trẻ	114
4.3.3. Các yếu tố liên quan về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	118
4.3.4. Phân tích hồi quy đa biến.....	120
KẾT LUẬN.....	122
KIẾN NGHỊ.....	124
HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI	125
TÍNH MỚI CỦA ĐỀ TÀI	126
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐLIÊN	
QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh XQ định hướng nguyên nhân viêm phổi ở trẻ em.....	5
Bảng 1.2:	Một số điểm chính trong khai thác tiền sử bệnh nhân	11
Bảng 1.3:	Phân loại mức độ nặng của VP theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới năm 2013	15
Bảng 2.1:	Biến số nghiên cứu mục tiêu 1	41
Bảng 2.2:	Biến số nghiên cứu mục tiêu 2.....	47
Bảng 3.1:	Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.....	58
Bảng 3.2:	Phân bố số đợt tái nhiễm viêm phổi theo nhóm tuổi	60
Bảng 3.3:	Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm theo nhóm tuổi ..	60
Bảng 3.4:	Các biểu hiện lâm sàng ngoài hệ hô hấp	61
Bảng 3.5:	Kết quả công thức máu ngoại vi và CRP	61
Bảng 3.6:	Phân bố căn nguyên virus trong dịch tỵ hầu.....	63
Bảng 3.7:	Phân bố tỉ lệ bệnh nhân bị đồng nhiễm virus, vi khuẩn	64
Bảng 3.8:	Đặc điểm X quang tim phổi	64
Bảng 3.9:	Kết quả điều trị viêm phổi tái nhiễm tại thời điểm nghiên cứu	65
Bảng 3.10:	Mối liên quan giữa gia đình, địa dư với số lần viêm phổi	65
Bảng 3.11:	Mối liên quan bản thân trẻ với số lần viêm phổi	67
Bảng 3.12:	Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố liên quan đến số lần viêm phổi	69
Bảng 3.13:	Số lượng bạch cầu ở máu ngoại vi	70
Bảng 3.14:	Số lượng và thành phần TB lympho dưới nhóm.....	71
Bảng 3.15:	Nồng độ trung bình của kháng thể trong huyết thanh (g/l)	72
Bảng 3.16:	Giá trị của kháng thể trong huyết thanh so với lứa tuổi.....	73
Bảng 3.17:	Phân bố IgA, IgM, IgG theo mức độ CD19	74
Bảng 3.18:	Phân bố IgG dưới nhóm theo mức độ tế bào CD19.....	74

Bảng 3.19:	Mối liên quan giữa số lượng tế bào miễn dịch và số đợt tái nhiễm ..	75
Bảng 3.20:	Mối liên quan giữa nồng độ kháng thể miễn dịch và số đợt tái nhiễm.....	75
Bảng 3.21:	Mối liên quan giữa số lượng tế bào miễn dịch và mức độ suy hô hấp của viêm phổi.....	76
Bảng 3.22:	Mối liên quan giữa nồng độ các kháng thể dịch thể và mức độ suy hô hấp của trẻ	78
Bảng 3.23:	Liên quan giữa viêm phổi tái nhiễm có SGMDTP và kết quả điều trị	80
Bảng 3.24:	Đặc điểm lâm sàng của nhóm suy giảm miễn dịch và nhóm không suy giảm miễn dịch	80
Bảng 3.25:	Các bệnh kèm theo ở trẻ có suy giảm miễn dịch	81
Bảng 3.26:	Đặc điểm cận lâm sàng nhóm suy giảm miễn dịch với nhóm không suy giảm MD	81
Bảng 3.27:	Một số yếu tố liên quan tới bố/mẹ/người chăm sóc trẻ.....	82
Bảng 3.28:	Một số yếu tố liên quan đến môi trường sống của trẻ.....	83
Bảng 3.29:	Mối liên quan với tuổi, giới	84
Bảng 3.30:	Mối liên quan ở giai đoạn chu sinh của trẻ.....	84
Bảng 3.31:	Liên quan tiền sử của trẻ.....	85
Bảng 3.32:	Bệnh kèm theo của trẻ	85
Bảng 3.33:	So sánh đặc điểm về lâm sàng của 2 nhóm VP tái nhiễm và VP lần đầu	86
Bảng 3.34:	So sánh đặc điểm cận lâm sàng.....	87
Bảng 3.35:	So sánh đặc điểm X quang tim phổi.....	87
Bảng 3.36:	Phân tích hồi quy đa biến một số yếu tố nguy cơ liên quan tới viêm phổi tái nhiễm	88
Bảng 4.1:	So sánh nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả khác	91

DANH MỤC HÌNH, SƠ ĐỒ

Hình 1.1.	Các tế bào miễn dịch tại phổi	20
Hình 1.2:	Miễn dịch không đặc hiệu trong viêm phổi giai đoạn sớm	22
Hình 1.3.	Sơ đồ biệt hóa của tế bào máu	25
Hình 1.4.	Cấu trúc cơ bản của một đơn vị globulin	26
Hình 1.5.	Nồng độ kháng thể theo tuổi	26
Hình 2.1.	Sơ đồ ủ mẫu.....	50
Hình 2.2.	Nguyên lý máy xác định tế bào TBNK	51
Hình 2.3.	Kết quả T,B,NK bình thường.....	51
Hình 2.4.	Giảm CD19	52
Hình 3.1.	Phân bố VP tái nhiễm theo tháng trong năm	59
Hình 3.2.	Kết quả xét nghiệm vi sinh vật.....	62
Hình 3.3.	Phân bố căn nguyên vi khuẩn gây viêm phổi	63
Hình 3.4.	Mức độ giảm BC hạt trung tính của bệnh nhân VP tái nhiễm .	70
Hình 3.5.	Mức độ giảm BC lympho của bệnh nhân VP tái nhiễm	71
Hình 3.6.	Phân bố trẻ SHH trong số trẻ giảm của các marker miễn dịch tế bào.....	77
Hình 3.7.	Phân bố tỷ lệ SGMDBS trong VP tái nhiễm	79
Hình 3.8.	Phân bố tỉ lệ các bệnh SGMDBS trong VP tái nhiễm	79
Sơ đồ 2.1.	Lưu đồ nghiên cứu.....	57

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi (VP) là một bệnh phổ biến trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở trẻ dưới 5 tuổi. Hàng năm có khoảng 156 triệu trường hợp mắc mới, trong đó chủ yếu ở các nước đang phát triển, số lượng bệnh nhi tử vong do viêm phổi là 1,9 triệu trường hợp [1].

Viêm phổi tái nhiễm là viêm phổi xảy ra trên một cá thể ít nhất 2 lần trong vòng 1 năm hoặc có bất kỳ 3 đợt VP và hình ảnh X quang tim phổi giữa các lần hoàn toàn bình thường [2], [3]. Viêm phổi tái nhiễm chiếm tỷ lệ 7-11,4% trong số bệnh nhân viêm phổi nhập viện [4], [5],[6], [7], [8]. Đây là một bệnh lý phức tạp, diện mạo lâm sàng đa dạng, phụ thuộc vào các nguyên nhân gây bệnh trực tiếp ở các đợt tái nhiễm cũng như các tổn thương cơ bản của hệ thống hô hấp và bệnh lý nền của bệnh nhân, tỷ lệ tử vong, tỷ lệ biến chứng phụ thuộc vào các nhóm nguyên nhân.

Hiện nay, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu áp dụng thành tựu khoa học kỹ thuật tiên tiến vào thăm dò, chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa bệnh lý VP tái nhiễm như chụp X Quang, nuôi cấy vi khuẩn, nội soi, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, đánh giá về tình trạng miễn dịch của bệnh nhân, test mồ hôi..., từ đó giúp xác định hầu hết các nguyên nhân gây bệnh.

VP tái nhiễm được xác định đến 80% các nguyên nhân [6], [9] bao gồm: VP do hít, suy giảm miễn dịch, tim bẩm sinh, hen phế quản, luồng trào ngược dạ dày thực quản, bất thường hệ hô hấp... Tỷ lệ các nguyên nhân này dao động tùy từng nghiên cứu và địa dư khác nhau [5], [10]. Để giải quyết dứt điểm tình trạng VP tái nhiễm cần xác định được nguyên nhân cũng như một số yếu tố nguy cơ và tác nhân gây bệnh trực tiếp của các đợt tái nhiễm.

Hệ miễn dịch đóng vai trò quan trọng giúp cho cơ thể chống lại các tác nhân xâm nhập từ bên ngoài. Miễn dịch bao gồm miễn dịch tự nhiên, miễn dịch đặc hiệu. Khi hệ thống này suy yếu khiến cơ thể dễ bị nhiễm trùng đặc biệt là nhiễm trùng tái nhiễm. Trong nhiễm trùng tái nhiễm, viêm phổi tái nhiễm chiếm tỷ lệ lớn và đây là một trong những dấu hiệu chỉ điểm gợi ý suy giảm miễn dịch bẩm sinh ở trẻ em và là nhóm bệnh mới được phát hiện gần đây tại Việt Nam.

Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, tỷ lệ trẻ em bị mắc VP tái nhiễm không nhỏ, bệnh thường diễn biến nặng, tỉ lệ tử vong và biến chứng còn cao, các phương pháp điều trị chủ yếu dựa vào kinh nghiệm và sử dụng kháng sinh bao vây. Từ năm 2000, đã có một vài nghiên cứu về nguyên nhân VP tái nhiễm bằng phương pháp nội soi phế quản nhằm xác định tình trạng dị dạng đường hô hấp. Tuy nhiên, để đánh giá toàn diện về viêm phổi tái nhiễm không chỉ có những nguyên nhân dị dạng đường hô hấp mà còn có nguyên nhân suy giảm miễn dịch đặc biệt là các miễn dịch dịch thể. Các miễn dịch này thường khó phát hiện và đòi hỏi phải làm ở trung tâm xét nghiệm lớn.

Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về suy giảm miễn dịch trong viêm phổi tái nhiễm. Câu hỏi nghiên cứu của chúng tôi đặt ra là: Những bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm có tình trạng miễn dịch như thế nào? Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với 3 mục tiêu cụ thể sau:

1. Mô tả đặc điểm dịch tễ học lâm sàng bệnh viêm phổi tái nhiễm ở trẻ em từ 2 tháng đến 60 tháng tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 1/5/2016-30/4/2018.

2. Mô tả tình trạng miễn dịch của bệnh nhi dưới 60 tháng mắc viêm phổi tái nhiễm.

3. Phân tích một số yếu tố liên quan đến viêm phổi tái nhiễm ở trẻ em.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Một số khái niệm, định nghĩa viêm phổi, viêm phổi tái nhiễm

Viêm phổi: Là bệnh viêm các phế quản nhỏ, phế nang và các tổ chức xung quanh phế nang rải rác 2 phổi, làm rối loạn trao đổi khí, tắc nghẽn đường thở dễ gây suy hô hấp và tử vong.

Viêm phổi cộng đồng: là viêm phổi mắc ở ngoài cộng đồng hoặc 48 giờ đầu tiên nhập viện [11].

Viêm phổi tái nhiễm [7], [12],[13]: là viêm phổi xảy ra trên một cá thể ít nhất 2 lần trong vòng 1 năm hoặc có bất kỳ 3 đợt VP và hình ảnh X quang tim phổi giữa các lần hoàn toàn bình thường.

1.2. Dịch tễ học viêm phổi tái nhiễm

Tỉ lệ mắc bệnh:

Viêm phổi là một trong những nguyên nhân gây tử vong ở trẻ nhỏ đặc biệt trẻ dưới 5 tuổi, 25% trẻ ở các nước đang phát triển có ít nhất 1 lần viêm phổi và 1,9 triệu trẻ tử vong hàng năm do viêm phổi. Theo tổ chức y tế thế giới ước tính có 156 triệu trường hợp viêm phổi mỗi năm ở trẻ dưới 5 tuổi, trong đó 20 triệu trường hợp nặng cần phải nhập viện cấp cứu. Ở các nước phát triển tỉ lệ viêm phổi hàng năm 33/10.000 trẻ dưới 5 tuổi và 14,5/10.000 trẻ từ 0-16 tuổi [14]. Tỉ lệ viêm phổi phải nhập viện điều trị ở trẻ em dưới 2 tuổi tại Mỹ giảm sau khi sử dụng vaccine phế cầu trong chương trình tiêm chủng từ năm 2000 (từ 12-14/1000 dân xuống còn 8-10/1000 dân). Tuy nhiên, tử vong hàng năm còn cao ở các nước phát triển: 4% ở trẻ dưới 2 tuổi, 2% ở trẻ 5-9 tuổi và 1% ở trẻ > 9 tuổi [15]. 6% trẻ nữ nhi có ít nhất 1 lần VP trong 2 năm đầu đời [13].

Viêm phổi tái nhiễm chiếm 7,7-11,4% trong số trẻ VP mắc phải tại cộng đồng, đây là nguyên nhân phổ biến khiến trẻ phải đi khám và nhập viện tại bệnh viện. Khám và phát hiện được nguyên nhân gây VP tái nhiễm là 1 vấn đề khó, khoảng 30% trong số đó không tìm được nguyên nhân ngay cả ở các nước phát triển như Tây Âu, Úc, Anh,... Đặc biệt rất khó phân biệt giữa VP tái nhiễm và hen phế quản, do vậy khi đánh giá trẻ nên thăm khám cẩn thận, hỏi kỹ các dấu hiệu lâm sàng, tiền sử bệnh, chú ý các dấu hiệu chính phân biệt giữa 2 nhóm bệnh trên[15].

Nghiên cứu về tỉ lệ VP tái nhiễm tại Toronto, Canada [16] trên 2900 trẻ VP phát hiện 238 trẻ có tình trạng tái nhiễm. Nghiên cứu thuần tập trên 1336 trẻ theo dõi trong vòng 10 năm tại đảo Wight phát hiện 7,4% số trẻ có ≥ 2 đợt VP[7].

Đặc điểm về tuổi, giới:

Thường gặp trẻ dưới 5 tuổi, chủ yếu dưới 2 tuổi. Theo Ciftci thì tuổi trung bình của nhóm VP tái nhiễm là $23,6 \pm 22,7$ tháng (3 tháng-12 tuổi)[2], tỉ lệ nam/nữ=2,2; còn nghiên cứu của Patria khi tiến hành trên 146 bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm thì độ tuổi trung bình là $7,9 \pm 4,5$ tuổi và tỉ lệ nam/nữ=1[7].

Theo mùa:

Mặc dù viêm phổi do cả virus và vi khuẩn xảy ra trong cả năm, nhưng người ta thấy rằng tỉ lệ này nhiều hơn trong mùa lạnh, có thể do việc lây nhiễm qua các giọt bắn và tỉ lệ nhiễm khuẩn tại nhà nhiều hơn, một số khác không rõ nguyên nhân. Các virus khác nhau gây ra những đỉnh điểm nhiễm trùng khác nhau và hiếm khi xảy ra cùng một lúc. Ở các nước nhiệt đới, khí hậu nóng ẩm không có mô hình đặc trưng và có thể xảy ra ở tất cả các mùa trong năm.

Tỷ lệ tử vong:

Tỉ lệ tử vong ở các nước phát triển thấp ($< 1/1000$ trẻ/ năm). Ngược lại ở các nước đang phát triển, nhiễm trùng hô hấp thường nặng hơn, viêm phổi là một trong những nguyên nhân tử vong chính ở các nước này và ước tính 2 triệu ca tử vong hàng năm.

1.3. Nguyên nhân

1.3.1. Nguyên nhân vi sinh vật

Bảng 1.1: Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh XQ định hướng nguyên nhân viêm phổi ở trẻ em[17]

Nguyên nhân	Dấu hiệu lâm sàng	Hình ảnh Xquang
Viêm phổi (Hầu hết do <i>Streptococcus pneumoniae</i>)	Gặp ở tất cả lứa tuổi Xuất hiện đột ngột Vẻ mặt nhiễm trùng Suy hô hấp mức độ trung bình đến nặng Tổn thương khu trú khi nghe phổi Đau ngực khu trú Bạch cầu máu >15.000/ μ L Các yếu tố viêm tăng	Tổn thương phế nang Tổn thương khu trú phân thùy hoặc thùy phổi Biến chứng: +Tràn dịch màng phổi/phù nề + Áp xe phổi + Viêm phổi hoại tử + Nang khí phổi
Viêm phổi không điển hình (<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>)	Gặp ở mọi lứa tuổi (Phổ biến ở trẻ ≥ 5 tuổi) Khởi phát đột ngột và kèm theo một số dấu hiệu (mệt mỏi, đau cơ, đau đầu, ban, viêm kết mạc, sợ ánh sáng, đau họng) Ho khan Khò khè Biểu hiện bên ngoài phổi hoặc biến chứng (Hội chứng Steven-Johnson, thiếu máu tán huyết, viêm gan,...)	Tổn thương dạng kẽ
Virus	Thường ở trẻ dưới 5 tuổi Khởi phát từ từ Viêm long đường hô hấp trên Không biểu hiện nhiễm trùng, nhiễm độc Nghe phổi tổn thương cả 2 bên Khò khè Có thể có ban (Sởi, thủy đậu)	Tổn thương dạng kẽ

Nguyên nhân	Dấu hiệu lâm sàng	Hình ảnh Xquang
Viêm phổi không sốt ở trẻ nhũ nhi (Thường do <i>Chlamydia trachomatis</i>)	Gặp ở trẻ từ 2 tuần- 4 tháng tuổi Khởi phát đột ngột Chảy mũi Ho giống ho gà Tăng bạch cầu ái toan	Quá trình tổn thương dạng kẽ tiến triển
Nấm	Liên quan tới địa lý và môi trường tiếp xúc	Hạch to ở trung thất hoặc rốn phổi
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Gặp ở mọi lứa tuổi Ho kéo dài Các biểu hiện về thể chất Tiền sử phơi nhiễm	Hạch ở trung thất hoặc rốn phổi

1.3.2. Nguyên nhân tại hệ hô hấp

❖ Dị tật bẩm sinh hệ hô hấp:

Bao gồm các dị tật bẩm sinh ở phổi (thiếu sản phổi, nang phổi..), khí quản-phế quản (rò khí quản-phế quản-thực quản, nhuyễn khí quản, mềm sụn thanh quản, hẹp khí-phế quản...), các dị tật của hệ thống mạch máu và bạch huyết của phổi (sling động mạch phổi, phình thông động-tĩnh mạch phổi,...), các khối u của phổi và phế quản[18].

Nguyên nhân do bất thường về cấu trúc giải phẫu trong thời kỳ bào thai. Nó ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình hô hấp do bất thường về cấu trúc giải phẫu hoặc gián tiếp do gây cản trở lưu thông khiến tình trạng nhiễm trùng đường hô hấp dưới tái đi tái lại.

❖ Bệnh xơ nang phổi:

Là bệnh di truyền hay gặp ở người da trắng. Bất thường chủ yếu trong vận chuyển ion và nước vượt qua các tế bào biểu mô, dẫn đến chất nhày dày bất thường trong phổi gây ra nhiễm trùng đường hô hấp và viêm nhiễm mạn tính. Bệnh nhân thường có tiền sử vàng da sơ sinh, chậm tăng cân, giảm hấp thu chất béo của ruột và viêm phổi tái nhiễm nhiều lần có thể gợi ý bệnh xơ

nang mặc dù một số trường hợp không điển hình có thể biểu hiện chủ yếu bằng viêm phổi tái nhiễm và không có hội chứng kém hấp thu. Xét nghiệm test mồ hôi dương tính xác định chẩn đoán, nhưng xét nghiệm có thể bình thường ở bệnh nhân không điển hình. Xét nghiệm di truyền với đột biến CFTR cũng được sử dụng để chẩn đoán và có thể cung cấp thông tin liên quan đến kiểu gen[8], [19], [20].

❖ ***Rối loạn vận động nhung mao đường hô hấp (PCD)***

Là bệnh di truyền gen lặn đặc trưng bởi nhiễm trùng phổi mạn tính gây ra bởi sự giảm vận động nhung mao đường hô hấp. Các triệu chứng lâm sàng có thể xuất hiện trong giai đoạn sơ sinh có thở nhanh không rõ nguyên nhân và/hoặc suy hô hấp, viêm phổi sơ sinh hoặc viêm mũi xoang kéo dài, viêm tai giữa tái nhiễm, ho kéo dài hoặc viêm phổi tái nhiễm trong giai đoạn sơ sinh. Tỷ lệ của bệnh trong nhóm nguyên nhân gây giãn phế quản ở trẻ em là 1-15%. Bệnh nhân mắc bệnh này cũng có các biểu hiện ngoài hô hấp kèm theo một số dị tật khác. Xét nghiệm sàng lọc bệnh bao gồm định lượng NO mũi (thấp bất thường trong PCD) và di động của nhung mao. Chẩn đoán đòi hỏi phải kiểm tra bằng kính hiển vi điện tử và gần đây một số xét nghiệm về gen cũng giúp ích nhiều cho chẩn đoán

❖ ***Hen phế quản (HPQ)***

Mặc dù hen phế quản được coi là rất phổ biến và đóng vai trò quan trọng trong VP tái nhiễm, đặc biệt ở trẻ nhỏ việc chẩn đoán HPQ ngay từ sớm khi bệnh nhân nhập viện thường rất khó, chỉ khi bệnh nhân có biểu hiện khò khè, thở rít thường xuyên, tái đi tái lại hoặc bệnh nhân và gia đình có cơ địa dị ứng. Chính vì vậy trong những đợt nhiễm trùng rất dễ nhầm với VP tái nhiễm.

Nghiên cứu bệnh chứng trên những trẻ VP tái nhiễm so với trẻ không có VP tái nhiễm tại Milan, Ý từ năm 2009 - 2012 về đặc điểm lâm sàng chỉ ra rằng việc thăm khám lâm sàng đầy đủ và khai thác tiền sử cẩn thận rất quan

trọng trong việc đánh giá nguyên nhân VP tái nhiễm, các yếu tố như: tuổi thai, suy hô hấp sau sinh, tuổi bắt đầu đi học có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, tình trạng khò khè, viêm mũi mạn tính, viêm nhiễm đường hô hấp trên tái nhiễm, tiền sử dị ứng, hen phế quản gặp nhiều hơn trong bệnh nhân VP tái nhiễm. Khi so sánh các nhóm bệnh nhân có số lần VP trên 3 lần và so với nhóm thấp hơn thấy các yếu tố như luồng trào ngược dạ dày thực quản (GERD), tiền sử dị ứng, hen phế quản (OR= 3.46 95% CI 1,48-8,08) hội chứng thùy giữa (OR=3,02; 95%CI 1,36-6,71) cũng chỉ ra sự khác biệt và có mối liên quan tuyến tính [7].

❖ *Dị vật đường thở:*

Tỉ lệ dị vật đường thở ước tính 0,66 trên 100000 trẻ, tại Mỹ hàng năm có 17000 ca đến khám cấp cứu do dị vật đường thở. Trong nhóm bệnh này 80% gặp ở trẻ dưới 3 tuổi, thường từ 1-2 tuổi [21]. Biểu hiện lâm sàng thường biểu hiện trong 24 giờ đầu chiếm 50-75% số ca bệnh, trẻ thường có biểu hiện đột ngột ho, khó thở, tím tái trên trẻ khỏe mạnh và thường kéo dài vài giây đến vài phút sau đó, các trường hợp cấp tính thường tự giới hạn và có thể không có triệu chứng và gây ra chẩn đoán muộn. Bệnh nhân được đưa đến muộn sau một vài ngày hoặc vài tuần sau khi có hội chứng xâm nhập thường có các biểu hiện liên quan tới dị vật như biểu hiện của tình trạng viêm và nhiễm trùng đường thở, viêm phổi, nếu không khai thác kỹ có thể bỏ sót tiền sử của sặc dị vật và sau điều trị viêm phổi bệnh nhân có thể đỡ nhưng hình ảnh tổn thương phổi trên XQuang vẫn còn tồn tại và gây ra tình trạng viêm phổi tái nhiễm. Lý do khác làm trì hoãn chẩn đoán là không chứng kiến được hội chứng xâm nhập, quyết định của bố mẹ, bác sỹ không theo đuổi chẩn đoán tới cùng sau khi hội chứng xâm nhập và giải thích sai các triệu chứng hỗ trợ cho chẩn đoán viêm phổi tái nhiễm, hen phế quản hoặc viêm tiểu phế quản[22].

1.3.3. Nguyên nhân ngoài hệ hô hấp

❖ Trào ngược dạ dày thực quản (GERD):

Sự liên quan giữa bệnh lý hô hấp nói chung, VP tái nhiễm nói riêng với trào ngược dạ dày thực quản ở trẻ em đã được đề cập đến trong nhiều tài liệu y văn thế giới, bình thường phần dưới của thực quản có cấu trúc chống sự trào ngược từ dạ dày lên thực quản. Cấu trúc này giống như van một chiều từ thực quản xuống dạ dày.

Một số bệnh phổi như ho mạn tính, hen phế quản, ngừng thở, nhiễm trùng đường hô hấp trên và dưới tái nhiễm,...có thể gây ra bởi luồng trào ngược dạ dày thực quản. Ở những trẻ bị rối loạn cơ chế chống trào ngược, dễ dẫn đến sự hít chất dịch từ dạ dày vào phổi. Trong VP tái nhiễm, tỉ lệ trẻ phát hiện luồng trào ngược dạ dày thực quản 9,6% [6]. GERD nên được chú ý khi trẻ thường có các triệu chứng (ợ hơi, nôn và khó nuốt), một số bệnh nhân bị ho mạn tính và hen phế quản có thể có GERD không điển hình. Đo pH thực quản trong 24 giờ là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán GERD ở trẻ có nhiễm trùng đường hô hấp dưới tái nhiễm nhưng chúng cũng khá nhạy cảm và có thể bỏ qua một số luồng trào ngược khi dịch không phải acid hoặc kiềm nhẹ [8].

❖ Cơ địa dị ứng, tăng mẫn cảm đường hô hấp:

Ngày càng được chú ý do sự liên quan trực tiếp với bệnh lý hô hấp tái nhiễm và là một yếu tố nguy cơ cao của HPQ [15]. Đối với VP tái nhiễm, nhiều tác giả đã nhận thấy đây cũng là 1 yếu tố có liên quan chặt chẽ tới bệnh.

Để phát hiện yếu tố bệnh lý có tính chất cơ địa, cần phải điều tra kỹ tiền sử gia đình, phát hiện các yếu tố dị ứng hay bệnh lý dị ứng miễn dịch đi kèm như chàm, mày đay, viêm mũi dị ứng,...

❖ **Tình trạng suy giảm miễn dịch:**

Đáp ứng miễn dịch của cơ thể bao gồm những quá trình phức tạp, có sự tham gia của nhiều yếu tố miễn dịch. Đánh giá tình trạng miễn dịch của cơ thể, phát hiện sự suy giảm miễn dịch chủ yếu dựa vào đánh giá đáp ứng miễn dịch tế bào, miễn dịch dịch thể và có sự liên quan rất chặt chẽ giữa sự suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải với bệnh lý VP tái nhiễm ở trẻ em.

Viêm phổi và viêm tai giữa tái nhiễm là một trong 10 dấu hiệu khuyến cáo của tình trạng suy giảm miễn dịch bẩm sinh cần phải được sàng lọc tình trạng miễn dịch của bệnh nhân, đặc biệt ở trẻ có tình trạng viêm nhiễm đường hô hấp tái nhiễm, tình trạng nặng hoặc có tình trạng nhiễm trùng bất thường, nhiễm các nguyên nhân như *P.carinii*, *CMV*, *Burkholderia*, và *Pseudomonas*, đây cũng là dấu hiệu chú ý về tình trạng SGMD [23]

1.4. Chẩn đoán

Các nghiên cứu trên thế giới về lĩnh vực này cho thấy các đợt tái nhiễm của VP có bệnh cảnh lâm sàng tương tự như VP cấp, trên cơ sở có những dấu hiệu của tình trạng tái nhiễm, ảnh hưởng đến toàn thân. Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi trẻ em khác nhau phụ thuộc tác nhân gây bệnh, vật chủ và mức độ nặng.

Dấu hiệu và triệu chứng của viêm phổi rất ít, đặc biệt trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ. Ho và sốt gợi ý viêm phổi, những dấu hiệu hô hấp khác như thở nhanh, thở gắng sức có thể có trước ho. Ho có thể không phải là một đặc trưng ban đầu vì phế nang có ít receptor ho. Ho bắt đầu khi các yếu tố nhiễm trùng kích thích thụ thể ho ở đường thở. Sốt kéo dài, ho và dấu hiệu hô hấp gợi ý nhiều khả năng viêm phổi. Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ có thể bú kém, khó chịu hoặc quấy khóc hơn là ho và tiếng thở bất thường, có thể sốt và tăng bạch cầu. Trẻ lớn có thể viêm màng phổi (đau khi hít vào nhưng không phải là một dấu hiệu kéo dài), có thể đau bụng.

1.4.1. Tiền sử

Khai thác tiền sử kỹ lưỡng, bệnh sử là tiêu chí quan trọng trong chẩn đoán VP tái nhiễm.

Bảng 1.2: Một số điểm chính trong khai thác tiền sử bệnh nhân[24]

Tiền sử	Dấu hiệu cần đánh giá	Ý nghĩa
Bệnh hiện tại	Mô tả chi tiết về tình trạng ho, kiểu ho, liên quan đến bữa ăn hay gắng sức, sau cảm lạnh hoặc màu sắc đờm Ho thường xuyên, thỉnh thoảng tím sau ăn Ho kịch phát	Có thể hướng tới GERD, hen, bệnh lý về đường thở hoặc viêm phổi Nghĩ tới co thắt thanh quản hoặc GERD Dị vật đường thở
Tiền sử sản khoa	Đủ hoặc thiếu tháng Thở máy Chậm đi ngoài phân xu	Loại trừ bệnh phổi mạn tính Bệnh xơ nang phổi
Tiền sử bệnh tật	Tuổi phát hiện nhiễm trùng	Nếu trẻ, có thể liên quan tới các dị tật bẩm sinh
	Nhiễm trùng trước đó	Nếu nhiễm virus, có thể là các phản ứng của đường thở
	Tiền sử viêm phổi nhiều lần đòi hỏi nhập viện, ho về đêm	Chẩn đoán xác định VP tái nhiễm
	Tiêu chảy kéo dài, nhiễm trùng da, áp xe, nốt	Gợi ý SGMD
	Các bất thường như tim nằm lệch phải hoặc đảo ngược vị trí Tiền sử ho mạn tính Chảy mũi liên tục, màng nhĩ thủng nhiều lỗ	Rối loạn vận động nhưng mao tiên phát Loại trừ lao phổi Rối loạn vận động nhưng mao tiên phát
Đi ngoài phân lỏng hoặc tăng nhu động ruột ở trẻ chậm phát triển	Nghĩ tới bệnh xơ nang phổi ở trẻ da trắng	
Tiền sử gia đình và xã hội	Tiền sử gia đình có người ho mạn tính Gia đình có người mắc SGMDBS Có người hút thuốc lá	Lao Loại trừ SGMDBS Tăng phản ứng đường thở hoặc hen
Tiền sử dùng thuốc	Dùng thuốc ức chế miễn dịch Sử dụng steroid kéo dài	Nghi ngờ SGMD
Tiền sử tiêm chủng	Tiêm đầy đủ hay không	Lao, Ho gà, HiB

Khi khai thác tiền sử bệnh nên chú ý tuổi bắt đầu mắc bệnh vì giúp chỉ ra các dị tật bẩm sinh liên quan hoặc các rối loạn di truyền. Các thông tin liên quan tới bản chất ho, thời gian và đặc điểm ho có vai trò rất quan trọng. Ho ban ngày hoặc vào lúc sáng sớm có thể do hen phế quản. Trong thực tế cho thấy, nguyên nhân phổ biến nhất của VP tái nhiễm là hen phế quản. Các nghiên cứu thực hiện ở Tây Ban Nha, Thổ Nhĩ Kỳ và Haiti nhận thấy tỉ lệ mắc HPQ ở trẻ em được chẩn đoán là VP tái nhiễm lần lượt là 30%, 32% và 79%[25]. Ho kịch phát xuất hiện trên những trẻ trước đó bình thường có thể nghi ngờ trẻ bị dị vật đường thở; ho liên quan tới ăn hoặc nuốt liên quan tới luồng trào ngược dạ dày thực quản, rối loạn chức năng nuốt hoặc kỹ thuật cho ăn kém. Tiền sử của các nhiễm trùng da tái phát hoặc viêm tai có thể là chỉ điểm cho những SGMDBS. Những trẻ sinh non, thở máy kéo dài hoặc sử dụng oxy tại nhà có thể định hướng tới bệnh phổi mạn tính. Tiền sử gia đình có hen phế quản, cơ địa dị ứng, bệnh xơ nang phổi, các bất thường về miễn dịch, nhiễm trùng tái diễn cũng là những tiền sử quan trọng. Bố mẹ hút thuốc lá làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường hô hấp đặc biệt là đường hô hấp dưới ở trẻ em[26]. Tiền sử gia đình, nhân khẩu học cũng giúp ích rất nhiều cho việc định hướng chẩn đoán.

1.4.2. Dấu hiệu lâm sàng của đợt viêm phổi

1.4.2.1. Triệu chứng cơ năng

Ho: là một triệu chứng đặc hiệu của bệnh lý hô hấp chung, nhưng không đặc hiệu cho một bệnh nhiễm trùng hô hấp riêng biệt nào. Trong những đợt VP tái nhiễm, ho là một biểu hiện sớm hay gặp. Đặc điểm là ho thường dai dẳng, dùng thuốc giảm ho ít hiệu quả[5].

Sốt: là phản ứng thường gặp của cơ thể trước nhiễm khuẩn, có thể sốt từ nhẹ đến cao, liên tục hay dao động. Hầu hết trẻ có sốt nhưng mức độ tùy theo căn nguyên gây bệnh, các nghiên cứu nhận thấy rằng nếu căn nguyên là

vi khuẩn trẻ thường sốt >38,5 độ, còn nếu do virus thường sốt nhẹ hơn <38,5 độ. Một số ít trường hợp trẻ chỉ có biểu hiện lâm sàng bằng sốt không rõ nguyên nhân mà không kèm theo các dấu hiệu về hô hấp. Đối với trường hợp quá nặng đôi khi còn giảm thân nhiệt.

Thở rên là dấu hiệu bệnh nặng và gây suy hô hấp.

Khò khè, cò cữ: Khi viêm nhiễm, sự tăng tiết đờm rãi, kết hợp sự co thắt làm hẹp lòng đường thở, cản trở thông khí, gây ra tiếng khò khè, cò cữ. Khò khè thường gặp ở trẻ viêm phổi gây bởi viêm phổi không điển hình và virus hơn vi khuẩn, cũng là đặc điểm đặc trưng của viêm tiểu phế quản và hen phế quản.

Khạc đờm: Các trẻ lớn có khả năng ho, khạc đờm. Tính chất của đờm có thể thay đổi theo mức độ viêm nhiễm cũng như loại vi sinh vật gây bệnh trực tiếp. Đánh giá tính chất, số lượng, màu sắc, độ quánh dính, mùi của đờm dãi gợi ý cho chẩn đoán nguyên nhân.

Đau ngực: Triệu chứng này thường được mô tả ở các trẻ lớn. Cần phân biệt đau ngực do thương tổn hệ thống hô hấp hay đau cơ thành ngực, hậu quả của các cơn ho kéo dài, liên tục.

Thở rít: Xuất hiện ở thì hít vào với âm sắc cao, là hậu quả của viêm nhiễm, phù nề khu vực thanh khí quản, gây cản trở thông khí. Mặc dù triệu chứng này không gặp thường xuyên, nhưng thở rít là dấu hiệu lâm sàng quan trọng cần phát hiện và theo dõi.

Các triệu chứng rối loạn của các cơ quan khác như thần kinh (kích thích, li bì, co giật...), tiêu hóa (ỉa lỏng, nôn, bú kém), tim mạch (mạch nhanh) biểu hiện tùy thuộc vào từng bệnh cảnh cụ thể.

1.4.2.2. Triệu chứng thực thể

Thở nhanh: Nhịp thở là thông số thay đổi sớm nhất khi có tổn thương tại phổi. Khi phổi bị viêm sẽ nhanh chóng giảm thể tích trao đổi khí do tổn

thương viêm, chất xuất tiết, đờm dãi gây bí tắc lòng phế quản và có thể gây xẹp phổi do đó dẫn đến tình trạng thiếu Oxy và tăng CO₂. Để khắc phục tình trạng này trẻ phải tăng nhịp thở. Theo TCYTTG, thở nhanh là một trong những tiêu chuẩn quan trọng giúp chẩn đoán viêm phổi (Nhịp thở >60 lần/phút đối với trẻ dưới 2 tháng, >50 lần/phút với trẻ từ 2-12 tháng, >40 lần/phút với trẻ từ 1-5 tuổi).

Nhịp thở thay đổi theo hoạt động của trẻ em và trẻ nhỏ, ở bệnh nhân này được đánh giá tốt nhất bằng cách đếm nhịp thở trong vòng 60 giây. Quan sát di động lồng ngực tốt hơn nghe vì nghe có thể làm trẻ kích thích làm tăng tần số thở. Nhịp thở có thể tăng 10 nhịp/ phút khi tăng 1 độ C ở trẻ không viêm phổi.

Rối loạn nhịp thở: Tùy từng mức độ nặng nhẹ của bệnh, nhịp thở có thể nhanh, chậm, hay không đều. Khi có cơn ngừng thở là biểu hiện của suy thở nặng.

Ran ở phổi: Là triệu chứng quan trọng để chẩn đoán VP, tình trạng viêm tiết dịch ở lòng phế nang tạo ra ran ẩm to nhỏ hạt. Khi có tình trạng co thắt hay bí tắc đường thở, nghe phổi có ran rít, ngáy. Các ran phát hiện trong khi nghe phổi có giá trị lớn trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh.

Tình trạng thông khí phổi: có thể giảm hay tăng. Thường thông khí phổi tăng ở giai đoạn đầu, thể hiện sự bù trừ, chống đỡ tình trạng suy thở. Sau đó trẻ hay có hiện tượng giảm thông khí do tắc nghẽn đường thở.

Khó thở: Là tập hợp của nhiều triệu chứng lâm sàng, thường thể hiện bằng tình trạng rối loạn nhịp thở, xu hướng lúc đầu là tăng tần số, sau có thể chậm, không đều rồi ngừng thở. Có thể thở kiểu Cheynes-Stock hay Kussmaul. Khi khó thở, trẻ co kéo cơ hô hấp, thể hiện bằng dấu hiệu rút lõm lồng ngực, cánh mũi phập phồng, đầu gật gù theo nhịp thở. Trẻ vật vã, kích thích và tím tái khi suy thở nặng, các dấu hiệu rút lõm lồng ngực có thể không rõ ràng.

Ở bệnh nhân có tràn dịch màng phổi bao gồm các dấu hiệu đau ngực, gõ đục, tiếng thở xa và tiếng cọ màng phổi

Dấu hiệu thể hiện tình trạng tái nhiễm và hậu quả của bệnh:

Dấu hiệu ngón tay, ngón chân dùi trống thể hiện tình trạng thiếu Oxy mạn tính, biểu hiện này thường muộn, ở những bệnh nhân viêm tái nhiễm nhiều lần, có ảnh hưởng tới chức năng hô hấp.

Biến dạng lồng ngực, tình trạng khí phế thũng, chậm phát triển thể chất... được coi như hậu quả hay biến chứng của bệnh.

1.4.2.3. Phân loại mức độ nặng

Bảng 1.3: Phân loại mức độ nặng của VP theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới năm 2013 [27],[28]

Dấu hiệu hoặc triệu chứng	Mức độ	Điều trị
Ho hoặc khó thở với: - Độ bão hòa Oxy < 90% hoặc tím trung ương - Suy thở nặng (thở rên, rút lõm lồng ngực mức độ nặng) - VP với các dấu hiệu nặng (trẻ không bú hoặc uống được, li bì hoặc giảm tri giác, co giật)	Viêm phổi nặng	- Nhập viện điều trị - Cung cấp oxy khi độ bão hòa < 90% - Sử dụng kháng sinh - Điều trị hạ sốt nếu có
Thở nhanh: - ≥ 50 chu kỳ/phút với trẻ từ 2-12 tháng - ≥ 40 chu kỳ/phút với trẻ 1-5 tuổi Rút lõm lồng ngực	Viêm phổi	- Điều trị tại nhà - Sử dụng kháng sinh - Khuyến bà mẹ các dấu hiệu đưa con đến khám - Theo dõi sau 3 ngày
Không có dấu hiệu của viêm phổi hoặc viêm phổi nặng	Không viêm phổi: ho hoặc cảm lạnh	- Theo dõi tại nhà - Sử dụng thuốc giảm ho an toàn - Khuyến bà mẹ các dấu hiệu đưa con đến khám - Khám lại sau 5 ngày nếu không đỡ - Ho mạn tính nếu ho kéo dài > 14 ngày

1.4.2.4. Triệu chứng cận lâm sàng

❖ X quang phổi

XQ phổi thường được thực hiện để chẩn đoán viêm phổi ở trẻ em, nhưng thường không ảnh hưởng tới kết quả lâm sàng. Trong các nghiên cứu dịch tễ, nó là một tiêu chí chính trong phân loại viêm phổi.

Hình ảnh tổn thương là các nốt rải rác chủ yếu ở vùng rốn phổi, cạnh tim, một số trường hợp có hình mờ tập trung tại một phân thùy hay một thùy phổi có thể có xẹp phổi hoặc có thể thấy phổi hợp hai loại tổn thương trên, trong trường hợp nặng do ARDS còn thấy cả tổn thương tổ chức kẽ lan tỏa tiến triển nhanh, hoặc hình ảnh nếu tiến hành chụp XQ nhiều lần trong ngày[29], [30].

Hình ảnh tổn thương phổi trên phim chụp XQ có thể định hướng căn nguyên gây bệnh là vi khuẩn hay virus.

❖ Kỹ thuật hình ảnh khác:

Sử dụng siêu âm phổi tại giường, chụp cắt lớp vi tính, chụp cây phế quản có cản quang, chụp hệ thống mạch phổi... có giá trị chẩn đoán nguyên nhân và mức độ tổn thương của phổi

❖ Xét nghiệm

* Xét nghiệm huyết học

Số lượng và công thức bạch cầu, tốc độ máu lắng giúp đánh giá mức độ nhiễm trùng, đo nồng độ Hemoglobin (Hb), Hematocrite để phát hiện tình trạng thiếu máu. Trong nhiễm khuẩn số lượng bạch cầu có thể bình thường, tăng hoặc giảm. Tăng bạch cầu trung tính, bạch cầu chuyển trái là hậu quả của nhiễm vi khuẩn, giảm bạch cầu dưới 5 G/l thường do nhiễm virus.

* Xét nghiệm sinh hóa:

Đo thành phần khí máu có giá trị trong đánh giá suy hô hấp, các xét nghiệm khác như protein, điện giải đồ, chức năng gan thận... giúp phát hiện các bệnh lý khác liên quan đến bệnh VP tái nhiễm.

* **Xét nghiệm miễn dịch:** Định lượng các yếu tố miễn dịch gồm miễn dịch dịch thể (nồng độ các globulin miễn dịch trong huyết thanh như IgA, IgG, IgM và các dưới nhóm của IgG) và miễn dịch tế bào: Tế bào T (CD3-CD4-CD8), Tế bào B (CD19/CD20), Tế bào NK (CD56), giúp đánh giá tình trạng miễn dịch của cơ thể. Nồng độ IgA liên quan đến miễn dịch bảo vệ niêm mạc đường hô hấp thường giảm trong bệnh này [15].

* **Xét nghiệm vi sinh:**

Lấy các mẫu bệnh phẩm: máu, huyết thanh, dịch ty hầu, dịch rửa phế quản làm PCR, Elisa, nuôi cấy để xác định các nguyên nhân viêm phổi [28].

Xác định được tỷ lệ virus, vi khuẩn, nấm

❖ **Thăm dò chức năng hô hấp:**

- Đo chức năng hô hấp: xác định tình trạng thông khí tắc nghẽn hoặc hạn chế.

- Nội soi phế quản: đánh giá những thay đổi hình thái và mức độ tổn thương của đường thở. Dịch phế quản lấy qua nội soi có giá trị rất lớn trong nghiên cứu vi sinh vật, tế bào và miễn dịch. Nội soi phế quản còn được áp dụng với mục đích điều trị như bơm rửa phế quản phế nang, lấy dị vật đường thở bị bỏ quên và có thể thực hiện được ngay cả ở trẻ sơ sinh [31], [32].

1.4.3. Điều trị viêm phổi tái nhiễm

Nguyên tắc điều trị VP tái nhiễm bao gồm điều trị đợt VP cấp và phòng tái nhiễm. Đợt cấp: điều trị nguyên nhân gây bệnh và điều trị hỗ trợ. Sau đợt cấp hướng dẫn chế độ điều trị dự phòng. Điều trị nguyên nhân bao gồm: xác định các bệnh nền, các vi sinh vật.

VP tái nhiễm được điều trị theo đặc điểm của từng cá thể: tuổi, giới, dịch tễ học, dấu hiệu lâm sàng, các tổn thương trên XQ, nuôi cấy vi khuẩn, kháng sinh đồ. Tùy theo các tuyến khác nhau mà có các phác đồ điều trị theo các tuyến

cho hợp lý tuân thủ theo hướng dẫn phân loại của WHO, UNICEF và chương trình ARI, IMCI, theo hiệp hội các bệnh lý nhiễm trùng nhi khoa [28].

Các biến chứng trong VP tái nhiễm cũng như biến chứng trong các VP khác bao gồm: tại phổi (tràn dịch màng phổi, tràn khí màng phổi, áp xe phổi, viêm phổi hoại tử, suy hô hấp), ngoài phổi (viêm màng não, áp xe não, viêm màng ngoài tim, viêm khớp nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết...).

1.5. Miễn dịch trong viêm phổi tái nhiễm

Miễn dịch bao gồm 2 loại là miễn dịch không đặc hiệu (miễn dịch tự nhiên/ miễn dịch bẩm sinh) và miễn dịch đặc hiệu (miễn dịch thu được). Miễn dịch bẩm sinh bao gồm các cơ chế đáp ứng sẵn có và thường phản ứng nhanh ngay sau khi kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể. Ngược lại, có những đáp ứng miễn dịch khác được kích thích và hình thành sau khi tiếp xúc với kháng nguyên và tạo ra cường độ đáp ứng tăng dần nếu sự tiếp xúc này được lặp đi lặp lại, đó là miễn dịch thu được. Các hệ thống miễn dịch bẩm sinh và thu được chia sẻ các thành phần miễn dịch và hoạt động cùng nhau để bảo vệ chống lại các tác nhân gây bệnh.

1.5.1. Đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu

Phổi liên tục tiếp xúc với những tác nhân gây bệnh từ bầu khí quyển, các phân tử độc hại lưu thông qua mạch máu phổi và phế quản. Do đó cơ chế bảo vệ của phổi rất phức tạp và cần thiết cho sự sống còn. Các hệ thống này bao gồm các hệ thống lọc đầu tiên và loại bỏ như các lông rung mũi, lông chuyển, và phản xạ ho, kháng thể miễn dịch IgA tiết trong dịch nhầy và surfactant, các tế bào miễn dịch trong nhu mô phổi chờ đợi để tiêu diệt các vi sinh vật xâm nhập thành công qua các rào cản vật lý. Cơ chế bảo vệ phổi tối ưu đòi hỏi hành động phối hợp của nhiều loại tế bào.

❖ Cơ chế tự bảo vệ của bộ máy hô hấp:

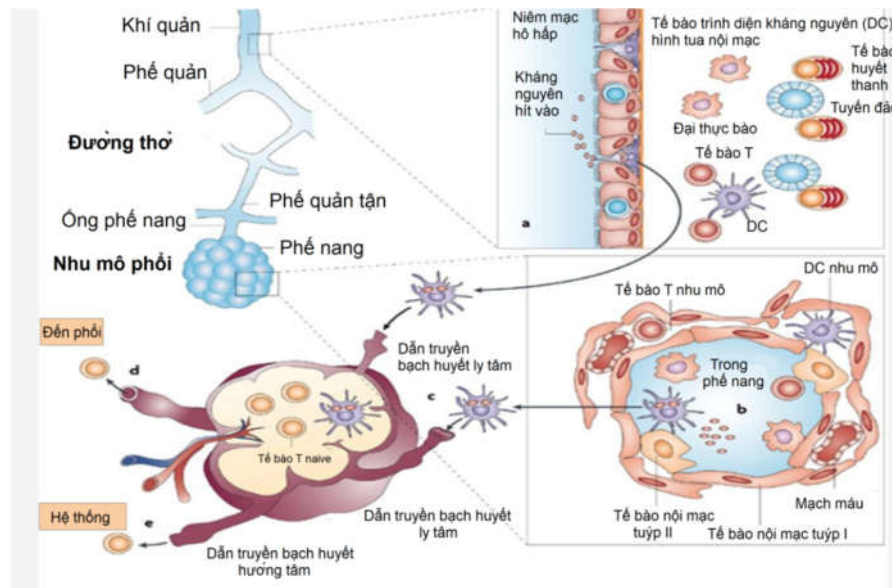
Hàng rào niêm mạc: có hệ thống ngăn cản, lọc không khí từ mũi đến phế nang. Tại mũi, lông mũi mọc theo các hướng đan xen nhau, lớp niêm mạc giàu mạch máu cùng sự tiết dịch nhầy liên tục. Tại thanh quản có sự vận động nhịp nhàng đóng mở của nắp thanh quản theo chu kỳ thở hít, nhất là phản xạ ho nhằm tống đẩy dị vật ra khỏi đường thở.

Niêm mạc khí quản, được bao phủ lớp tế bào biểu mô hình trụ có lông rung (nhung mao) có khoảng 250-270 nhung mao trong mỗi tế bào, các nhung mao này liên tục rung chuyển với tần số 1000 lần/phút. Làn sóng chuyển động trên bề mặt niêm mạc đường thở theo hướng hầu họng. Tất cả vật lạ cùng chất nhầy bị tống ra ngoài với vận tốc 10nm/phút. Hệ thống lọc này đã ngăn chặn phần lớn các vật lạ có kích thước $<5 \mu\text{m}$ không lọt được vào phế nang.

Surfactant nằm trên bề mặt của phế nang và chứa bốn protein surfactant tham gia vào chức năng bảo vệ bằng cách loại bỏ các phân tử trên bề mặt vi khuẩn, điều chỉnh hoạt động bạch cầu, thu hút các yếu tố gây bệnh.

IgA tiết được sản xuất bởi tế bào plasma tạo thành rào cản bảo vệ biểu mô, ngăn ngừa sự gắn của vi khuẩn vào bề mặt biểu mô và ức chế một số virus (cúm) bằng cách can thiệp vào quá trình lắp ráp của chúng. Chúng gắn vào các mầm bệnh, gây ra quá trình thực bào và gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể ADCC.

Kháng thể IgE gây ra miễn cảm trực tiếp trên đường hô hấp, tạo ra các phản ứng bằng cách gắn với các thụ thể IgE trên bề mặt của các tế bào Mast, bạch cầu ưa acid, bạch cầu ưa kiềm và các tế bào lympho B. Các hệ thống bảo vệ phổi nói trên duy trì đường hô hấp dưới vô khuẩn, tăng cường khả năng bảo vệ chống khỏi các mầm bệnh xâm nhập[33].



Hình 1.1. Các tế bào miễn dịch tại phổi (Nature rev.2008)

❖ **Vai trò một số tế bào tham gia đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu**

Tế bào biểu mô hô hấp:

Các tế bào biểu mô tiết ra nhiều chất như mucins, defensins, lysozyme, lactoferrin và các nitric oxide, đây là những chất không đặc hiệu để bảo vệ đường hô hấp khỏi sự tấn công của vi khuẩn. Sản xuất một số chất trung gian hóa học như các gốc oxy phản ứng, các cytokin (TNF- α , IL-1 β , GM-CSF các chất gây hóa ứng động bạch cầu), yếu tố hoạt hóa tiểu cầu để thu hút các tế bào miễn dịch đến vị trí viêm. Các cytokin kích thích sự giải phóng ra acid arachidonic từ màng lipid, dẫn đến việc sản sinh ra eicosanoids, chất kích thích sự bài tiết chất nhầy của tế bào mỡ và phản ứng viêm ở mô[34].

Tế bào tua (dendritic cell- DC):

Là tế bào trình diện kháng nguyên (antigen-presenting cells- APC), kích thích sự phát triển của tế bào T. Xuất phát từ tủy xương, tế bào tua đến mô thông qua máu vào trong phổi, nằm trong và dưới biểu mô khí quản, phế nang, mao mạch phổi, khoảng kẽ. Ngay khi tế bào DC xác định, tiêu hóa và xử lý kháng nguyên, nó di chuyển đến các hạch bạch huyết trình diện kháng nguyên với các tế bào T cư trú tại phổi, tạo ra các đáp ứng miễn dịch.

Đại thực bào phế nang (Alveolar macrophages –AM):

Đại thực bào khu trú ở phổi gồm các đại thực bào phế nang và một số đại thực bào trung gian, là yếu tố quan trọng trong hàng rào bảo vệ đầu tiên của phổi. Trong trạng thái ổn định, các AM loại bỏ các mảnh vụn và duy trì môi trường hằng định, ở giai đoạn nhiễm trùng, chúng tiết ra các cytokine tiền viêm có vai trò loại bỏ mầm bệnh và sau giai đoạn nhiễm trùng chúng giúp giải quyết tình trạng viêm. AM là tế bào chiếm ưu thế trong đường thở ở trẻ sơ sinh, xuất hiện trong khoang phế nang từ ngay trước khi sinh và trong suốt tuần đầu tiên, AM luôn tự đổi mới [33].

AM nằm trong đường dẫn khí, phế nang, khoảng kẽ phổi, di chuyển vào mao mạch phổi. Chức năng đại thực bào được gia tăng bởi các tế bào DC, có khả năng thực bào các vi khuẩn, các hạt nhỏ và tế bào chết theo chương trình.

Đại thực bào là nguồn chính tiết ra các cytokin, chemokin, các chất trung gian viêm khác có tác dụng dẫn truyền hoặc ngăn chặn đáp ứng miễn dịch, thúc đẩy sự tập trung bạch cầu trung tính và gây viêm tại chỗ.

Bạch cầu trung tính:

Là lớp phòng thủ thứ hai, là những tế bào đầu tiên tập trung tại các điểm nhiễm trùng hoặc các vết thương, tấn công nấm, đơn bào, vi khuẩn, virus và tế bào khối u. Trong viêm phổi, bạch cầu trung tính di chuyển ra từ các mao mạch phổi vào trong đường hô hấp, bạch cầu trung tính tiêu diệt các vi sinh vật bằng các chất oxy hoạt tính, các protein kháng khuẩn, enzyme phân huỷ (elastase). Thiếu hụt số lượng bạch cầu trung tính (giảm bạch cầu hạt), giảm chức năng (bệnh u hạt mạn tính) dẫn tới bệnh nhân bị nhiễm trùng phổi cơ hội.

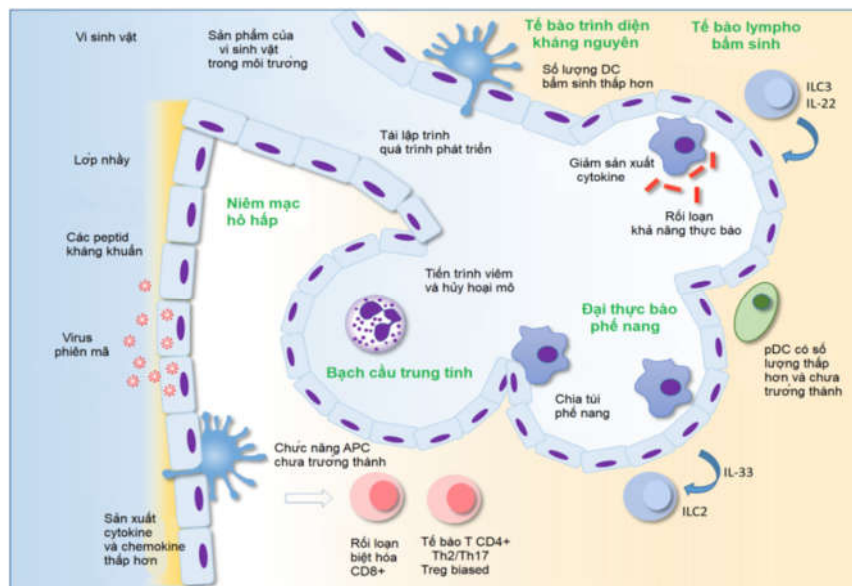
Tế bào dưỡng bào (tế bào Mast):

Sống gần các mạch máu và thần kinh trong các mô khắp cơ thể. Chúng có thể được kích hoạt bởi một loạt các kích thích thông qua các thụ thể khác nhau. Trong đường thở, các tế bào mast có thụ thể với IgE, một khi kích hoạt,

các tế bào mast giải phóng histamin, leukotrien, proteas, cytokin, chemokin, và các chất khác gây ra viêm đường hô hấp, dẫn đến các triệu chứng hen. Các cytokin tiết và chemokin có thể góp phần làm viêm mạn tính đường hô hấp. Các tế bào mast có chức năng miễn dịch bẩm sinh, chống lại ký sinh trùng, sửa chữa các mô và tái tạo mạch.

Bạch cầu ưa acid:

Ít phổ biến nhất trong số các bạch cầu, liên quan đến nhiễm ký sinh trùng, bệnh dị ứng (hen), tình trạng viêm phổi mạn tính, hội chứng tăng bạch cầu ưa acid.



Hình 1.2: Miễn dịch không đặc hiệu trong viêm phổi giai đoạn sớm

[35](Publishers Ltd: Nature Reviews Immunology, copyright 2014)

Cytokin:

Cytokin là các Polypeptid tiết ra bởi tất cả các loại tế bào. Nó có chức năng tự tiết (autocrine), cận tiết (paracrine), nội tiết để điều hòa miễn dịch và quá trình viêm. Bám vào thụ thể màng tế bào đặc hiệu, các cytokin báo hiệu tế bào thông qua các tín hiệu thứ phát, tăng hoặc giảm biểu hiện của protein màng tế bào, cũng như sự tăng trưởng và bài tiết.

Các cytokin chống viêm chủ yếu là TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, và IFN γ . Chúng kích hoạt hệ thống miễn dịch và tham gia vào phản ứng viêm cấp tính. TNF- α và IL-1 β là các cytokin chống viêm quan trọng nhất và kích thích sự biểu hiện kháng nguyên, sự kết dính phân tử trên tế bào nội mạc, hoạt động của tế bào viêm và biểu hiện của các enzym phân giải gian bào như collagen. Các cytokin kháng viêm chính bao gồm IL-10, TGF- β , và IL-1ra (một chất đối kháng thụ thể tự nhiên IL-1).

Các đại thực bào phế nang tiết ra cytokin kháng viêm để điều chỉnh đáp ứng viêm trong phổi. Các thụ thể cho TGF- β hiện diện trên hầu như tất cả tế bào, TGF thúc đẩy quá trình lành vết thương và sẹo. IL-10 ức chế sự sản sinh cytokin chống viêm bởi tế bào T, tế bào NK và tế bào mono.

1.5.2. Đáp ứng của miễn dịch đặc hiệu

Bạch cầu Lympho được tìm thấy trong đường thở và màng phổi. Có hai loại bạch cầu lympho: các tế bào T được huấn luyện tại tuyến ức và tế bào B được huấn luyện tại tủy xương. Tế bào lympho T thực hiện đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, trong khi lympho bào B tạo đáp ứng miễn dịch dịch thể bằng cách tổng hợp các kháng thể.

1.5.2.1. Tế bào lympho T và đáp ứng miễn dịch tế bào

Tế bào lympho T là tế bào phụ trách đáp ứng miễn dịch tế bào, trong quá trình chọn lọc và trưởng thành hoàn toàn phụ thuộc vào tuyến ức (thymus) nên gọi là tế bào T. Có hai loại chính với các “dấu ấn” CD4+ (Tế bào T hỗ trợ) và CD8+ (Tế bào T gây độc tế bào) trên bề mặt tế bào.

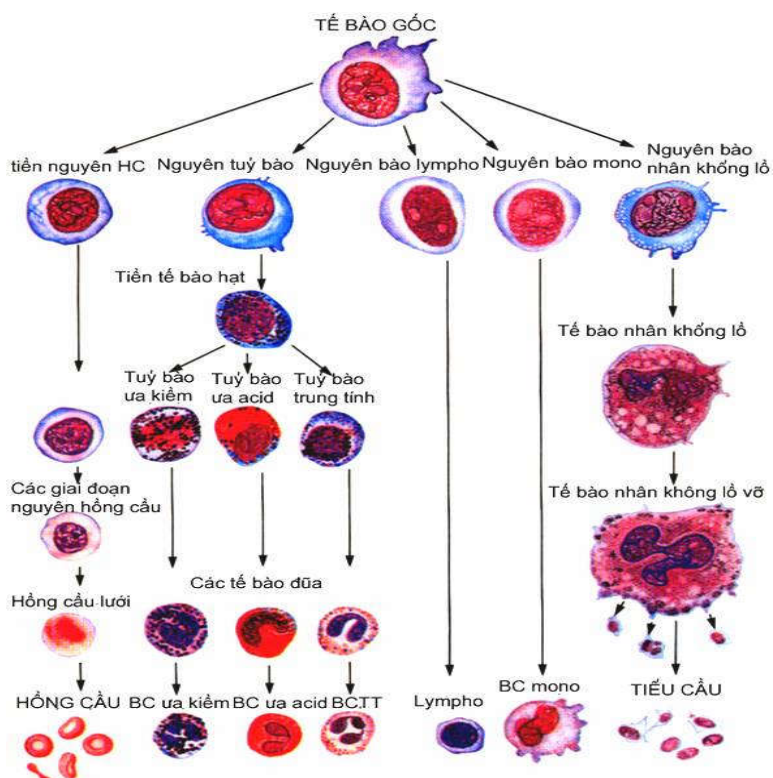
Tế bào T hỗ trợ được phân chia thành các dưới nhóm Th1 và Th2 với các cytokin khác nhau. Các tế bào Th1 thúc đẩy miễn dịch tế bào. Các cytokin Th1 (interferon gamma, TNF- α) tạo phản ứng ức chế tiền viêm đối với các

virus, ký sinh trùng và để loại bỏ các tế bào ung thư. Tế bào Th2 tạo ra miễn dịch thể dịch điều chỉnh sản xuất kháng thể để chống lại các kháng nguyên ngoại bào. Các cytokin Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, và IL-13) thúc đẩy IgE và tế bào ưa acid trong dị ứng. Đáp ứng Th2 quá mức sẽ chống lại vi khuẩn qua trung gian Th1.

Tế bào TCD8 chủ yếu là các tế bào T gây độc. Nó tiết ra các phân tử giết chết tế bào bị nhiễm và tế bào ung thư. Thêm vào đó có các tế bào diệt tự nhiên (Tế bào NK) dưới nhóm của tế bào T không có các thụ thể kháng nguyên [36]. Một loại khác của tế bào T, được gọi là các tế bào NKT, có các đặc tính của tế bào NK, rất quan trọng trong việc chống lại vi khuẩn, động vật đơn bào, và virus. Hơn nữa, còn có các tế bào T điều hòa, loại bỏ các lympho bào khác. Trong quá trình đáp ứng miễn dịch, một số tế bào B và tế bào T sau khi được hoạt hóa trở thành các tế bào nhớ, tạo ra miễn dịch lâu dài[36].

1.5.2.2. Tế bào Lympho B và đáp ứng miễn dịch thể dịch

Tế bào lympho B tiền thân ở trong gan bào thai, trưởng thành trong tủy xương. Tạo ra các đáp ứng miễn dịch bằng cách tổng hợp các kháng thể. Kháng thể do tế bào B tổng hợp và sản xuất sẽ gắn lên bề mặt của một số tế bào miễn dịch như đại thực bào, tế bào NK và dưỡng bào. Trong quá trình đáp ứng miễn dịch một số tế bào B và tế bào T sau khi được hoạt hóa trở thành các tế bào nhớ và tạo ra miễn dịch lâu dài.



Hình 1.3. Sơ đồ biệt hóa của tế bào máu

(Nguồn: Hematopoiesis (human) diagram by A.Rad, 2009)

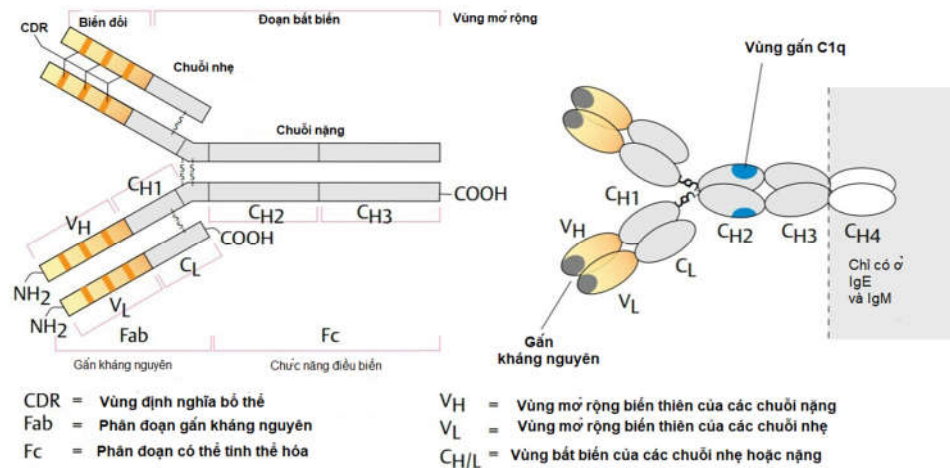
Tại phổi tế bào B chiếm 1-10% tổng số tế bào lympho. Khi gặp kháng nguyên chúng sẽ được mẫn cảm, hoạt hóa chuyển thành tương bào (Plasma cell), để sản xuất ra kháng thể, chính là các globulin miễn dịch. Mỗi dòng tương bào/plasma cell chỉ sản xuất ra một loại globulin miễn dịch đồng nhất, có vị trí kết hợp đặc hiệu với KN đã chọn để gắn. Một số tế bào lympho B chuyển thành tế bào nhớ cho đáp ứng lần sau.

❖ Các globulin miễn dịch:

Tế bào Lympho B có các Globulin miễn dịch bề mặt sIg. Các sIg này biến đổi theo sự tăng sinh biệt hóa của lympho B, cuối cùng tạo ra các kháng thể dịch thể, là các chất giúp cơ thể chống lại các yếu tố KN có hại xâm nhập vào cơ thể gọi là các Globulin miễn dịch. Bao gồm IgA (IgA1, IgA2), IgM, IgE, IgG và dưới nhóm của IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgD

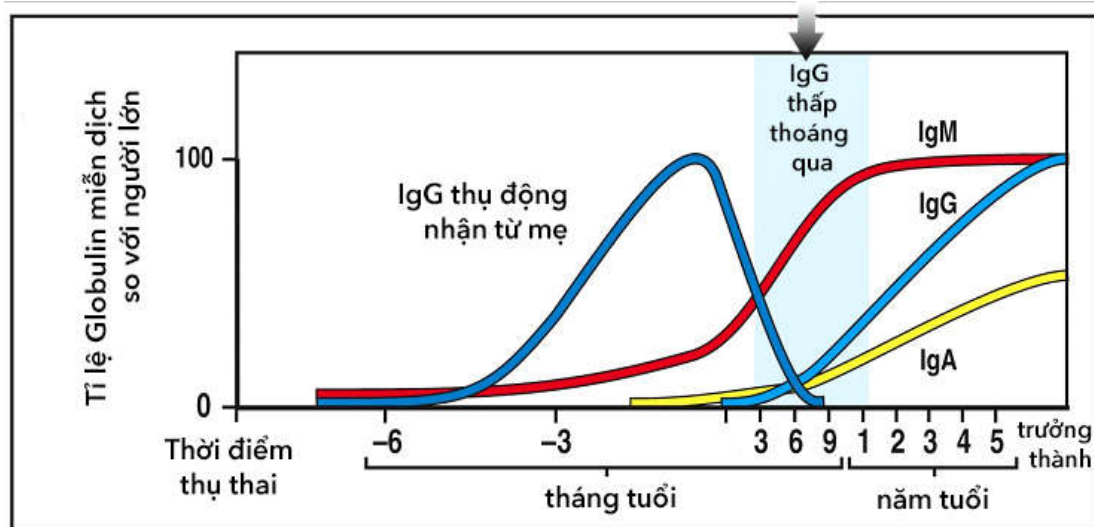
- Cấu trúc khái quát của Globulin miễn dịch:

Mỗi phân tử Ig bao gồm một hay nhiều đơn vị cơ bản, chúng có cấu trúc tương đối giống nhau. Mỗi đơn vị có 4 chuỗi polypeptide giống nhau từng đôi một (2 chuỗi nặng, 2 chuỗi nhẹ) chúng được nối với nhau bằng cầu nối Disulphua.



Hình 1.4. Cấu trúc cơ bản của một đơn vị globulin

(nguồn: thermofisher.com)



Từ Miễn dịch học (C) Garland Science, 2005,

Hình 1.5. Nồng độ kháng thể theo tuổi(Garland Science 2005)

- Sau đẻ trẻ được bảo vệ chủ yếu bằng lượng IgG của mẹ truyền qua rau thai và sữa mẹ. Một lượng nhỏ các yếu tố khác như lysozym, lactoferrin và lượng kháng thể IgA cũng được nhận thụ động như vậy. Từ tháng thứ 6 trẻ mới bắt đầu tổng hợp IgG. Thời kỳ dưới 1 tuổi nồng độ gammaglobulin máu so với cơ thể trẻ tạo ra rất thấp. Sự tổng hợp IgA ở trẻ chậm hơn nhiều so với các globulin miễn dịch khác. Nồng độ IgA thấp cả trong huyết thanh lẫn trong dịch tiết phổi. Vì vậy, trẻ dưới 1 tuổi cơ chế phòng vệ thường non yếu nên trẻ dễ bị viêm đường hô hấp đặc biệt là viêm phế quản phổi.

- Tỷ lệ của các globulin miễn dịch hiện diện tại đường hô hấp dưới khác nhau đáng kể so với đường hô hấp trên. Immunoglobulin là loại protein đứng hàng thứ 2 trong dịch rửa phế quản sau Albumin. Trong đó chủ yếu là IgG, còn IgA và IgE chiếm lượng thấp hơn. Các IgG hỗ trợ đáng kể cho các tế bào thực bào trong việc tiêu diệt các vi sinh vật xâm nhập. Các dưới nhóm của IgG tồn tại trong dịch rửa phế quản có tỷ lệ tương tự như trong huyết thanh (IgG1 chiếm 60-70% IgG, IgG2 20-25%, IgG3 và IgG4 xấp xỉ 5%). Phản ứng với kháng nguyên protein chủ yếu là do IgG1, trong khi các kháng nguyên polysaccharide chủ yếu đáp ứng bởi IgG2 [37].

- Ngược lại với đường hô hấp dưới, đường hô hấp trên chứa chủ yếu IgA với lượng IgG thấp hơn. IgA là globulin miễn dịch phổ biến nhất trong dịch tiết và trong đường hô hấp trên, tỉ lệ IgA/IgG = 2,5:1. IgA có 2 phân lớp là IgA1 và IgA2, trong đó IgA1 chiếm 80% IgA huyết thanh, ngược lại IgA2 đóng vai trò quan trọng trong miễn dịch tại niêm mạc và gần 1/2 IgA có trong dịch tiết. IgA thực hiện tác dụng bảo vệ thông qua 3 cơ chế: hoạt động như một rào cản miễn dịch, chúng ức chế sự gắn kết của vi sinh vật với bề mặt niêm mạc; trung hòa các tác nhân gây bệnh nội bào và liên kết với vi sinh vật và tiêu diệt chúng qua quá trình thực bào của các đại thực bào đường hô hấp.

- Các IgG dưới nhóm bao gồm IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4. Trong đó IgG1 phản ứng với các kháng nguyên protein hòa tan và protein màng, IgG1 chiếm nhiều nhất và khi giảm thì làm lượng IgG giảm nhiều và liên quan tới tình trạng nhiễm trùng tái diễn. IgG2 phản ứng với các kháng nguyên polysacharid của vi khuẩn. IgG3 là một kháng thể kháng viêm mạnh, thời gian bán hủy ngắn và hạn chế hoạt động của phản ứng viêm quá mức, trong nhiễm virus, IgG3 xuất hiện đầu tiên trong quá trình nhiễm trùng. IgG4 thường được hình thành sau khi tiếp xúc nhiều lần hoặc lâu dài với kháng nguyên trong môi trường không nhiễm trùng và có thể trở thành phân lớp chiếm ưu thế, các chất dị ứng thường gây cảm ứng tốt đối với IgG1 và IgG4[38].

1.5.2.3. Đáp ứng miễn dịch trong viêm phổi tái nhiễm

Đáp ứng miễn dịch của trẻ trong 5 hoặc 6 năm đầu chủ yếu qua hệ thống miễn dịch dịch thể và bỏ thể. Theo Finocchi và cộng sự (2002)[39], khi đánh giá 67 bệnh nhân không dị ứng với tình trạng nhiễm trùng tái diễn và phát hiện 55% thiếu hụt miễn dịch dịch thể.

Theo y văn, rất nhiều sự thay đổi trong hệ thống miễn dịch và chức năng của chúng đã được đánh giá trong những trẻ viêm đường hô hấp tái nhiễm (Atkinson và cộng sự, 2004[40]; Bossuyt và cộng sự, 2007[41], Martino và Ballotti, 2007[42]).

- + Thiếu hụt receptor Fc γ IIIa (CD16) trên tế bào diệt tự nhiên
- + Thiếu hụt IRAK 4(Interleukin receptor-associate kinase 4)
- + Giảm sản xuất IL-12
- + Đa hình thái trong gen CCR2, CCR5 và gen của protein gắn mannose
- + Đột biến của chuỗi mã hóa TLR-4
- + Giảm nhẹ về số lượng của tế bào CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ và tế bào diệt tự nhiên

+ Thay đổi trong sản xuất các Cytokin của tế bào lympho (IL-4, IL-10, IFN- γ , IL-2 ↓)

+ Giảm IgM, IgA, IgG và các dưới nhóm IgG, Mannose binding lectin, L-ficolin

+ Thiếu hụt các kháng thể đặc biệt sau nhiễm trùng

Nhiều nghiên cứu chỉ ra có thể thiếu hụt hai hoặc nhiều phần của hệ miễn dịch ở trẻ viêm đường hô hấp tái nhiễm (Bossuyt và cộng sự 2007), các nhiễm virus có thể gây thiếu hụt miễn dịch không đặc hiệu. Rất nhiều nhiễm trùng đặc biệt do virus có thể gây phản ứng miễn dịch với cúm, đáp ứng của cytokine và hệ thống bổ thể, sự kết hợp của nhiễm trùng hô hấp tái nhiễm và nhiễm virus có thể dẫn đến bất thường đáp ứng miễn dịch với virus và có thể gây nên tình trạng nhiễm trùng tái diễn trong hệ thống hô hấp [43].

1.6. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến viêm phổi tái nhiễm:

1.6.1. Yếu tố bản thân

❖ Đẻ non:

Trong những năm đầu đời, trẻ sinh non (đặc biệt trẻ bị loạn sản phổi) có tỉ lệ mắc bệnh lý hô hấp và phải nhập viện thường xuyên hơn trẻ đủ tháng. Nguyên nhân do miễn dịch từ mẹ truyền qua chưa đầy đủ và chức năng phổi chưa phát triển đầy đủ, trẻ dễ mắc bệnh viêm phổi nặng và suy hô hấp. Ngoài ra một số tác giả cho rằng: tình trạng tăng Oxy máu kéo dài ở trẻ sơ sinh ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch bẩm sinh tại phổi, do đó phổi dễ bị tổn thương do nhiễm virus[44]. Đặc biệt là một số nghiên cứu còn cho thấy rằng nếu người lớn có cân nặng lúc sinh thấp có nguy cơ mắc hen phế quản, nhiễm trùng đường hô hấp và suy hô hấp cao hơn 83% so với những người có cân nặng khi sinh bình thường[45].

❖ **Cơ địa dị ứng**

Người ta thấy rằng cơ địa dị ứng là yếu tố nguy cơ đối với nhiễm trùng đường hô hấp trên và dưới tái nhiễm. Khi trẻ bị dị ứng có nhiễm trùng đường hô hấp thường kéo dài và tần xuất mắc nhiều hơn so với trẻ không bị dị ứng[46]. Điều này được giải thích là, khi viêm niêm mạc do dị ứng có thể dẫn đến nhiễm trùng đường hô hấp vì các phản ứng miễn dịch tạo ra các phân tử bám dính (ICAM-1)[47]. Phân tử bám dính này là thụ thể quan trọng đối với các virus đặc biệt là *rhinovirus*, nó làm tăng nguy cơ nhiễm virus này[48]. Mặt khác, ở bệnh nhân hen phế quản có các tế bào biểu mô phế quản có phản ứng miễn dịch bẩm sinh, nó có thể giải thích một phần sự tái diễn của nhiễm trùng đường hô hấp dưới. Hơn nữa, interleukin (IL)-13, là một cytokine quan trọng trong phản ứng miễn dịch dị ứng, nó làm giảm độ thanh thải của màng nhầy, tạo điều kiện cho sự bám dính của virus vào các tế bào biểu mô đường thở. Đồng thời các virus gây nhiễm trùng đường hô hấp gây phản ứng dị ứng bằng cách tăng tính thấm niêm mạc do tiết các chất trung gian gây viêm.

❖ **Suy dinh dưỡng**

Suy dinh dưỡng là tình trạng cơ thể thiếu hụt về protein-năng lượng và các vi chất dinh dưỡng gây ra do giảm tiêu thụ thực phẩm và/hoặc do bệnh tật.

Suy dinh dưỡng thường thiếu nhiều Vitamin đặc biệt là Vitamin (A,C, D), thiếu hụt các vi chất (kẽm và selen) là những chất có vai trò quan trọng trong quá trình bảo vệ tế bào, chống Oxy hóa, hậu quả là chức năng bảo vệ của da và niêm mạc bị ảnh hưởng nên trẻ dễ mắc bệnh viêm phổi. Mặt khác ở trẻ SDD hệ thống bảo vệ tự nhiên của cơ thể suy yếu (lượng IgA giảm nhiều) do đó khả năng miễn dịch tại các niêm mạc bị giảm, trẻ dễ bị nhiễm khuẩn đường hô hấp. Các tế bào Lympho B bị suy yếu, năng lực sản xuất các Globulin miễn dịch để chống lại các tác nhân vi sinh vật cũng bị suy giảm. Tế bào Lympho T bị hư hỏng nghiêm trọng do tuyến ức bị teo, số lượng tế bào T và B trong máu giảm rõ rệt, hệ thực bào và bổ thể cũng bị rối loạn,...do vậy trẻ bị SDD dễ bị nhiễm khuẩn đặc

biệt là hệ tiêu hóa và viêm phổi. Trẻ viêm phổi có suy dinh dưỡng hay mắc các vi khuẩn *S.aureus*, *Klebsiella pneumonia* và *Mycoplasma tuberculosis*[49].

Các yếu tố liên quan tới SDD ở trẻ em được xác định là: Cân nặng sơ sinh thấp, trình độ học vấn của bà mẹ, nghề nghiệp, kinh tế hộ gia đình, tình trạng dinh dưỡng của bà mẹ và các bệnh lý khác như tiêu chảy, sốt,... Các phân tích cho thấy cân nặng sơ sinh thấp ảnh hưởng đến khả năng SDD thấp còi của trẻ sau này. Trình độ học vấn có liên quan đến sự hạn chế về kiến thức chăm sóc nuôi dưỡng trẻ của bà mẹ; các gia đình ở nông thôn điều kiện kinh tế kém hơn trẻ sẽ mắc SDD cao hơn do khả năng tiếp cận với lương thực, thực phẩm hạn chế.

❖ *Còi xương*

Còi xương là bệnh loạn dưỡng xương do thiếu Vitamin D hay rối loạn chuyển hóa vitamin D dẫn đến xương mềm và dễ gãy. Còi xương do thiếu vitamin D gọi là còi xương dinh dưỡng và ảnh hưởng lớn đến sự phát triển thể chất, tăng tần xuất mắc bệnh nhiễm khuẩn ở trẻ em. Bệnh lý còi xương với VP tái nhiễm cũng có mối liên quan khá chặt chẽ.

Dấu hiệu để chẩn đoán còi xương là rối loạn thần kinh thực vật, biến dạng xương, co giật... kết hợp với kết quả xét nghiệm về canxi, phosphor, phosphotaza kiềm trong máu, XQ tuổi xương... Theo nghiên cứu của Khaled Saad và cộng sự trên 113 bệnh nhân có VP tái nhiễm/kéo dài tỉ lệ còi xương do thiếu vitamin D chiếm 7% [9]. Vấn đề quan trọng là muốn điều trị triệt để VP tái nhiễm phải song song điều trị cả tình trạng còi xương, nếu phát hiện bệnh lý này kèm theo.

❖ *Thiếu máu*

Thiếu máu là tình trạng giảm lượng hemoglobin trong máu của người bệnh so với người cùng giới, cùng lứa tuổi và cùng điều kiện sống, gây ra các biểu hiện thiếu oxy ở các mô và tổ chức của cơ thể.

Trẻ mắc bệnh truyền nhiễm (viêm phổi) có thể bị thiếu máu vì hệ miễn dịch hoạt động mạnh dẫn đến sự ức chế tạo hồng cầu cũng như các bệnh này có thể kích thích hệ thống miễn dịch giải phóng ra các cytokine, cản trở khả năng cơ thể sử dụng sắt để tạo hồng cầu. Các cytokine có thể ngăn chặn việc sản xuất và ức chế chức năng của erythropoietin, một hormone được sản xuất bởi thận để kích thích tủy xương sản xuất tạo hồng cầu.

Ngoài ra, thiếu máu được coi là yếu tố nguy cơ hoặc là hậu quả của tình trạng thiếu hụt dinh dưỡng kết hợp sự ức chế cơ quan tạo máu do nhiễm trùng. Thiếu máu làm giảm khả năng hồi phục, cũng như tăng nguy cơ bệnh tái diễn.

❖ **Chế độ nuôi dưỡng bằng sữa mẹ**

Sữa mẹ là nguồn dinh dưỡng hoàn hảo, vô khuẩn, đáp ứng đầy đủ nhu cầu của trẻ trong 6 tháng đầu đời. Giúp trẻ phòng ngừa các bệnh nhiễm khuẩn đặc biệt là tiêu chảy và nhiễm khuẩn hô hấp vì có nhiều IgA, lactoferin, lysozym, đại thực bào, yếu tố kích thích sự phát triển vi khuẩn *Lactobacillus bifidus*.

Bú mẹ không đầy đủ là nguy cơ hàng đầu gây tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở trẻ em. Nuôi con bằng sữa mẹ trong 6 tháng đầu đời sẽ giúp ngăn ngừa được 1.301.000 ca tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi mỗi năm hoặc 13% tổng số tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi[50]. Thời gian cho con bú ngắn hơn cũng có tác dụng bảo vệ, mặc dù giảm 14%. Ở các nước đang phát triển trẻ em không bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu tỷ lệ tử vong tăng 14 lần so với nhóm khác. Hơn nữa, trẻ bú mẹ không đầy đủ liên quan đến tử vong do viêm phổi và viêm phổi nặng ở trẻ dưới 5 tuổi. Trong năm 2015, WHO ước tính tỷ lệ trẻ được bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu trên toàn cầu chiếm 36%[51]

1.6.2. Yếu tố môi trường sống

❖ **Tiếp xúc khói thuốc:**

Khói thuốc là một trong những nguyên nhân chính làm tăng nguy cơ bệnh lý hô hấp ở trẻ em, trẻ có thể tiếp xúc với khói thuốc từ bố mẹ, trong các trường học, nhà hàng, nơi công cộng. Ngoài việc chứa hàng ngàn hóa chất,

các vi chất trong khói thuốc ngấm vào đường hô hấp của trẻ em, gây tổn thương niêm mạc đường thở. Tiếp xúc với khói thuốc lá làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường hô hấp trên, khò khè ở trẻ em, hen phế quản và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới. Trong thời kỳ mang thai, người mẹ hút hoặc tiếp xúc với khói thuốc, các chất này có thể qua hệ thống dây rốn bào thai và sau này hệ thống miễn dịch của những trẻ này có thể gây ra tình trạng dị ứng và hen phế quản về sau [52].

Ở Việt Nam gần một nửa số nam giới hút thuốc lá (47,6%), tỉ lệ hút thuốc lá ở phụ nữ thấp 1,4%, tỉ lệ tiếp xúc với khói thuốc khá phổ biến (70,5%) trong đó có 28,7% trẻ viêm phổi tại cộng đồng có liên quan tới khói thuốc lá và 44.000 trẻ nhập viện do hút thuốc lá thụ động [49], [53]. Một nghiên cứu tại Thành phố Hồ Chí Minh, 81% trẻ nhập viện do viêm phổi có phơi nhiễm với khói thuốc lá tại nhà.

❖ *Ô nhiễm không khí*

Ô nhiễm không khí bao gồm cả trong nhà và ngoài trời, góp phần gây hơn 2 triệu trường hợp tử vong hàng năm. Ở những nước tắc nghẽn giao thông đô thị quá mức và ô nhiễm do công nghiệp như Việt Nam, ảnh hưởng của ô nhiễm đối với hệ hô hấp của trẻ em rất đáng lưu ý, tỉ lệ tiếp xúc cao với khí NO₂ và O₃ do khí thải từ ô tô có liên quan đến nguy cơ mắc viêm phổi nhiều ở trẻ em. WHO liệt kê ô nhiễm không khí trong nhà là nguyên nhân tử vong hàng đầu trên thế giới và liên quan chặt chẽ đến tỷ lệ tử vong do viêm phổi ở trẻ em [54].

- *Ô nhiễm môi trường trong nhà:*

Các chất gây ô nhiễm không khí làm tăng tần suất và mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng đường hô hấp bằng cách gây viêm đường hô hấp và phế nang phổi. Ngoài khói thuốc lá, các chất gây ô nhiễm trong nhà là các chất hạt, khói từ các nhiên liệu rắn trong gia đình, khí NO₂ từ bếp nấu ăn, CO, các chất hữu cơ dễ bay hơi và các chất gây dị ứng (bọ, ve, nấm mốc và lông súc vật)[55]. Trẻ em dễ bị nhiễm các chất ô nhiễm này do thiếu các cơ chế

bảo vệ của hệ hô hấp cũng như giải phẫu của đường hô hấp. Tiếp xúc với nấm mốc và phòng khách, phòng ngủ ẩm mốc cũng liên quan tới các triệu chứng của hen phế quản. Nấm mốc có thể gây ra viêm nhiễm đường hô hấp tái nhiễm do hậu quả quá mẫn do IgE gây ra [56]. Một nghiên cứu trên 58.000 trẻ em từ 6-12 tuổi ở Nga, Bắc Mỹ và Châu Âu đã tìm ra mối liên hệ giữa phơi nhiễm với nấm mốc và bệnh lý hô hấp ở trẻ em (OR=1,38, 95%CI 1,29-1,47).

- ***Ô nhiễm môi trường ngoài nhà***

Ô nhiễm không khí ngoài trời làm tăng đáng kể tỷ lệ mắc nhiễm trùng đường hô hấp dưới[57]. Nguy cơ phụ thuộc vào loại và nồng độ chất gây ô nhiễm và thời gian phơi nhiễm. Trẻ em rất nhạy cảm và có thể tiếp xúc nhiều hơn người lớn vì tỷ lệ thông khí nhiều hơn và có xu hướng dành nhiều thời gian ở bên ngoài hơn. Có mối liên hệ đáng kể giữa mức độ ô nhiễm và tỉ lệ nhập khoa cấp cứu vì các bệnh lý đường hô hấp. Nghiên cứu ở Ý phát hiện số lần nhập viện tại khoa cấp cứu tăng lên do các bệnh lý đường hô hấp ở trẻ dưới 15 tuổi có liên quan tới mức độ NO₂ và PM₁₀. Tỉ lệ khò khè ở trẻ từ 0-2 tuổi hầu hết liên quan tới khí CO, tiếp theo là SO₂[58].

1.7. Một số các nghiên cứu về viêm phổi tái nhiễm

Cho đến nay tại Việt Nam hầu như có rất ít những nghiên cứu có tính chất hệ thống về bệnh VP tái nhiễm ở trẻ em nói chung và đặc điểm lâm sàng của bệnh nói riêng. Đại đa số các nghiên cứu chủ yếu về VP cấp tính ở trẻ em.

Một vài khía cạnh lâm sàng của bệnh VP tái nhiễm được đề cập đến các báo cáo gần đây, các tác giả chỉ dừng lại ở mức nhận xét tỉ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong và một số ảnh hưởng của bệnh[59].

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của bệnh rút ra các dấu hiệu đặc trưng, có giá trị chẩn đoán, mối liên quan giữa lâm sàng và nguyên nhân vi khuẩn gây bệnh và đây là vấn đề cần được quan tâm hiện nay [60].

Nghiên cứu về VP tái nhiễm được tác giả Đào Minh Tuấn (1997) [61] mô tả khá chi tiết về các triệu chứng lâm sàng và các tổn thương hô hấp qua

nội soi phế quản và phát hiện được các nguyên nhân gây VP tái nhiễm là do dị vật, dị dạng đường thở và phổi. Xác định được các yếu tố liên quan như tình trạng suy dinh dưỡng, còi xương, thiếu máu và cơ địa dị ứng tăng miễn cảm đường hô hấp [62].

Các nghiên cứu trên thế giới về lĩnh vực này cho thấy các đợt tái nhiễm của VP có bệnh cảnh lâm sàng tương tự như VP cấp, trên cơ sở có những dấu hiệu của tình trạng tái nhiễm, ảnh hưởng đến toàn thân.

Một số tác giả tìm ra những liên quan giữa triệu chứng lâm sàng với nguyên nhân gây bệnh. Theo nghiên cứu của Mubarak[63] có những bệnh lý kèm theo được coi là yếu tố nguy cơ đối với VP tái nhiễm ở trẻ em như suy dinh dưỡng, còi xương, suy giảm miễn dịch, thiếu máu, luồng trào ngược dạ dày thực quản...

Điều trị triệt để bệnh lý VP tái nhiễm có nhiều nan giải, chủ yếu do nguyên nhân gây bệnh phức tạp. Tìm nguyên nhân cơ bản của bệnh và nguyên nhân gây bệnh trực tiếp của các đợt viêm tái nhiễm thường khó khăn [62], [61].

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu tập trung vào tìm các nguyên nhân của bệnh. Nhờ áp dụng các phương pháp chẩn đoán nhanh, hiện đại (miễn dịch, sinh học, sinh học phân tử...) cũng như các kỹ thuật thăm dò sâu (nội soi phế quản, chụp phế quản, CT, chụp mạch máu phổi) đa số các trường hợp đã xác định được nguyên nhân gây bệnh.

Nghiên cứu của De Schutter [64] cho thấy tỷ lệ nhóm vi khuẩn *Haemophilus influenza* chiếm ưu thế 51,2% trong các nhóm vi khuẩn phân lập gây VP tái nhiễm. Trong nghiên cứu của Đào Minh Tuấn cho thấy hầu hết các vi khuẩn gây bệnh chủ yếu là vi khuẩn Gram âm chiếm 78,6% và nổi bật là *P.aeruginosa* (21,4%), *K.pneumoniae* (16,7%). Theo nghiên cứu của Pasaoglu[65] nêu rõ dị vật đường thở bỏ quên chiếm một vai trò quan trọng trong nguyên nhân gây tình trạng tái nhiễm.

Hiện nay ở các nước tiên tiến, kỹ thuật nội soi phế quản đã trở thành một phương pháp không thể thiếu và nhất là áp dụng rộng rãi trong VP tái nhiễm, để thăm dò chẩn đoán và điều trị.

Tại Việt Nam các nghiên cứu về nguyên nhân của bệnh VP tái nhiễm còn rất ít, có một vài nghiên cứu về VP tái nhiễm và đánh giá vai trò của nội soi phế quản trong chẩn đoán nguyên nhân, trong đó chưa có một nghiên cứu nào đánh giá một cách đầy đủ hệ thống miễn dịch của những bệnh nhân này từ đó giúp phát hiện và chẩn đoán sớm các bệnh lý suy giảm miễn dịch bẩm sinh ở trẻ em.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Trẻ từ 2 tháng đến 60 tháng tuổi được chẩn đoán viêm phổi và điều trị nội trú tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/5/2016-30/4/2018.

- Được chẩn đoán viêm phổi theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới[27]:

- Nhóm VP tái nhiễm:viêm phổi \geq 2 lần/năm hoặc trẻ đã có 3 đợt viêm phổi bất kỳ.
- Nhóm tham chiếu: viêm phổi lần đầu tiên trong cuộc đời

- Cha/mẹ hoặc người chăm sóc trẻ đồng ý cho trẻ tham gia vào nghiên cứu này.

2.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi và viêm phổi tái nhiễm

Chẩn đoán viêm phổi theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới [27]

➤ Viêm phổi:

Trẻ ho hoặc khó thở cộng với ít nhất một trong những dấu hiệu sau:

- Thở nhanh so với lứa tuổi:
 - + Lứa tuổi từ 2-<12 tháng: \geq 50 nhịp/phút
 - + Lứa tuổi từ 12 -60 tháng: \geq 40 nhịp/phút
- Rút lõm lồng ngực
- Có thể nghe thấy ran phổi hoặc tiếng cọ màng phổi.
- Không có dấu hiệu của viêm phổi nặng như:
 - + Độ bão hòa Oxy < 90% trên máy đo SpO2 hoặc tím trung ương
 - + Suy hô hấp nặng (dấu hiệu: thở rên, rút lõm lồng ngực)
 - + Không thể bú, uống được hoặc nôn tất cả mọi thứ

+ Co giật, li bì hoặc khó đánh thức

+ Nghe phổi giảm thông khí, có tiếng thở ổng, có dấu hiệu tràn dịch hoặc tràn mủ màng phổi

- **X quang phổi** có hình ảnh thâm nhiễm nhu mô phổi: rải rác hai bên, tập trung từng thùy, phân thùy, thâm nhiễm mô kẽ hoặc hình ảnh hỗn hợp.

- **Xét nghiệm công thức máu và CRP:**

Bạch cầu máu ngoại vi (đặc biệt tỷ lệ đa nhân trung tính) và CRP máu thường tăng cao khi viêm phổi do vi khuẩn, bình thường nếu do virus hoặc vi khuẩn không điển hình.

➤ **Viêm phổi nặng**

Viêm phổi, cộng với ít nhất một trong những tiêu chuẩn sau:

- Tím trung ương hoặc độ bão hòa oxy < 90% trên máy đo SpO₂
- Suy hô hấp nặng
- Những dấu hiệu viêm phổi với một dấu hiệu nguy hiểm toàn thân:
 - + Không thể bú hoặc uống được
 - + Li bì, khó đánh thức
 - + Co giật

❖ **Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi tái nhiễm**[3],[4],[5],[6], [12]

- Viêm phổi tái nhiễm là có ≥ 2 đợt viêm phổi trong vòng một năm hoặc có bất kỳ 3 đợt viêm phổi bất kỳ.

- Hình ảnh X quang tim phổi giữa các lần hoàn toàn bình thường.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các bệnh nhân viêm phổi có kèm theo các bệnh:

+ Bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định suy giảm miễn dịch thứ phát: HIV, sau điều trị thuốc ức chế miễn dịch, sau dùng chất phóng xạ, tia xạ, các bệnh ung thư.

+ Có bệnh lý mạn tính kèm theo: Tim bẩm sinh, bệnh lý về thận, bệnh lý gan mật, bệnh lý thần kinh cơ, bệnh phổi mạn tính, loạn sản phổi, thiếu sản phổi, giãn phế quản, hen phế quản.

- Bệnh lý viêm phổi đã xác định rõ nguyên nhân: Lao phổi, nấm phổi
- Gia đình từ chối cho con tham gia vào nghiên cứu

2.1.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 1/5/2016-30/4/2018
- Địa điểm: Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Nhi Trung ương

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu áp dụng cho mục tiêu 1 và 2

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu có phân tích
- Cỡ mẫu nghiên cứu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một nghiên cứu nhằm xác định tỷ lệ trong một quần thể với độ chính xác tương đối để giải quyết mục tiêu 1 và 2

$$n = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu cần nghiên cứu

$Z_{(1-\alpha/2)}$ =Hệ số tin cậy(95%).

d: Sai số tương đối mong muốn (0,055)

p: tỉ lệ viêm phổi tái nhiễm (0,114)

Áp dụng tỷ lệ viêm phổi tái nhiễm trong số các bệnh nhân viêm phổi nhập viện theo nghiên cứu chiếm 11,4%[66]. Độ tin cậy ở mức 95% ($1-\alpha=0,95$). Thay số ta có: n=129 bệnh nhân.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu cho mục tiêu 3

- Thiết kế nghiên cứu mô tả có phân tích nhằm so sánh nguy cơ của viêm phổi tái nhiễm với nhóm tham chiếu là viêm phổi lần đầu.

$$n_1 = n_2 = \frac{[Z_{(1-\alpha/2)}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{[p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó:

n_1 = Cỡ mẫu nghiên cứu nhóm viêm phổi tái nhiễm

n_2 = Cỡ mẫu nghiên cứu nhóm viêm phổi lần đầu

$Z_{(1-\alpha/2)}$ = Hệ số tin cậy (95%).

$Z_{(1-\beta)}$ = Lực mẫu (80%).

p_1 = Tỷ lệ bệnh nhân còi xương trong nhóm viêm phổi tái nhiễm (15%)[67]

p_2 = Tỷ lệ bệnh nhân còi xương trong nhóm viêm phổi lần đầu (5%)[67]

$P = (p_1 + p_2)/2$

Cỡ mẫu tối thiểu là 140 trẻ ở mỗi nhóm. Nếu tính theo tỷ số 1:2 (viêm phổi tái nhiễm và viêm phổi lần đầu) thì $n_1=140$ và $n_2=280$. Thực tế trong nghiên cứu thu thập được 145 bệnh nhân VP tái nhiễm và 294 bệnh nhân viêm phổi lần đầu.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện khi nào đủ cỡ mẫu nghiên cứu theo công thức tính trên.

2.2.4. Các biến số/chỉ số nghiên cứu

2.2.4.1. Các biến số/chỉ số nghiên cứu cho mục tiêu 1

Mục tiêu 1: Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng viêm phổi tái nhiễm ở trẻ em

Bảng 2.1: Biến số nghiên cứu mục tiêu 1

STT	Biến số/chỉ số nghiên cứu	Khái niệm/phương pháp thu thập
Đặc điểm dịch tễ		
1	Nhóm tuổi	Tuổi của trẻ được tính theo quy ước chia làm 2 nhóm tuổi sau: Tuổi=(ngày/tháng/năm vào viện)-(ngày/tháng/năm sinh). Tháng tuổi = 30 ngày tuổi Phân thành 2 nhóm tuổi: từ 2 tháng đến ≤ 12 tháng; > 12 tháng tuổi
2	Giới tính	Trai/ gái
3	Địa dư	Phân loại: Nông thôn, thành thị[68]
4	Thời gian mắc bệnh trong năm	Số trường hợp nhập viện theo tháng/năm
Một số yếu tố liên quan đến gia đình, môi trường và kinh tế xã hội		
5	Trình độ học vấn của bố/mẹ/người chăm sóc trẻ	Tiểu học (từ lớp 5 trở xuống), THCS (từ lớp 9 trở xuống), THPT (từ lớp 12 trở xuống), trên THPT: trung cấp, cao đẳng, đại học và sau đại học
6	Nghề nghiệp của bố/mẹ/người chăm sóc trẻ	Nông dân, công chức/viên chức, tự do, buôn bán, công nhân, thất nghiệp
7	Môi trường sống	Trẻ đi học mẫu giáo/ ở nhà Số con trong gia đình Tổng số người sống trong gia đình trẻ Diện tích nhà ở tính theo m ²

STT	Biến số/chỉ số nghiên cứu	Khái niệm/phương pháp thu thập
8	Điều kiện kinh tế gia đình	Chuẩn nghèo: 700.000 đồng/người/tháng ở khu vực nông thôn và 900.000 đồng/người/tháng ở khu vực thành thị theo quyết định số 59/2015/QĐ-TTg ngày 19/11/2015 của Thủ tướng Chính phủ ban hành chuẩn nghèo tiếp cận đa chiều áp dụng cho giai đoạn 2016-2020 [69]
Khai thác tiền sử		
9	Tiền sử sản khoa	Đẻ thường; đẻ can thiệp (mổ đẻ, dùng kẹp lấy thai)
10	Tuổi thai	Đẻ non tháng (dưới 37 tuần thai); đủ tháng (37 - dưới 42 tuần thai); đẻ già tháng (trên 42 tuần thai)
11	Cân nặng sau sinh	Cân nặng thấp (dưới 2,5 kg) và $\geq 2,5$ kg
12	SHH sau sinh	Phải thở Oxy sau sinh, thở máy hoặc phải can thiệp đường thở
13	Tiền sử tiêm chủng	Tiêm đầy đủ (tiêm theo chương trình tiêm chủng quốc gia tính đến thời điểm nhập viện)
14	Tiền sử nuôi dưỡng	Bú mẹ hoàn toàn trong 4 tháng đầu, nuôi nhân tạo, nuôi hỗn hợp
15	Tiền sử thở máy	Có/không thở máy trước đó
16	Tiền sử dị ứng	Không/có (Khai thác xem bệnh nhân có mắc các bệnh chàm, viêm mũi dị ứng, mày đay...)
17	Số đợt mắc viêm phổi	Số lần trẻ điều trị tại BV do VP, tính cả lần này
18	Tiếp xúc với khói thuốc	Có người hút thuốc tại nhà

STT	Biến số/chỉ số nghiên cứu	Khái niệm/phương pháp thu thập
<i>Đặc điểm lâm sàng</i>		
19	Viêm long đường hô hấp trên	Hắt hơi, sổ mũi, ngạt mũi, chảy dịch mũi trong, loãng
20	Ho khan	Tiếng ho trong, không có đờm, ho thành từng tiếng hay từng cơn
21	Ho đờm	Ho thường xuyên có đờm, có màu trong hoặc trắng đục, vàng, xanh
22	Sốt	Sốt/không sốt
23	Tiếng ran ở phổi	Phổi có ran: ran ẩm, nổ, rít, ngáy
24	Thở nhanh	Đếm nhịp thở trong 1 phút khi trẻ nằm yên để xác định thở nhanh khi tần số thở tăng lớn hơn tần số thở sinh lý theo WHO [70] + Tuổi 2-12 tháng: ≥ 50 nhịp thở/phút + Tuổi từ 1-5 tuổi: Nhịp thở ≥ 40 lần/phút + Thở chậm: Dưới -2SD theo nhịp thở bình thường
25	Suy hô hấp	Biểu hiện qua kết quả đo khí máu động mạch: PaO ₂ <60 mmHg, PaCO ₂ >50mmHg khi thở với FiO ₂ = 21%.
26	Một số dấu hiệu lâm sàng ngoài hệ hô hấp	Rối loạn tiêu hóa: nôn, tiêu chảy, đau bụng, vàng da. Dấu hiệu tim mạch: tim to, tràn dịch màng ngoài tim, rối loạn nhịp tim, suy tim cấp • Tim to: phim chụp tim phổi thẳng, chỉ số tim/ngực trên 50%. • Tràn dịch màng tim: diện tim to trên phim Xquang và siêu âm tim có dịch màng tim.

STT	Biến số/chỉ số nghiên cứu	Khái niệm/phương pháp thu thập
		<ul style="list-style-type: none"> Nhịp tim nhanh: nhịp tim nhanh tính theo lứa tuổi: < 2 tháng: trên 160 nhịp/phút. 2 - 12 tháng: trên 140 nhịp/phút >12 tháng: trên 120 nhịp/ phút Dấu hiệu về thần kinh: Các biểu hiện li bì, kích thích, co giật, hôn mê, liệt
Các bệnh kèm theo		
27	Tình trạng dinh dưỡng	Áp dụng theo phân loại của WHO-2009, dựa vào chỉ số Z-Score, cân nặng theo tuổi[71] - Từ -2SD đến +2SD: Bình thường - < -2SD: Trẻ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân, mức độ vừa - < -3SD: Trẻ SDD thể nhẹ cân, mức độ nặng
28	Còi xương	Các biểu hiện về lâm sàng: Biểu hiện hệ thần kinh (ra mồ hôi trộm, kích thích, khó ngủ, rụng tóc), biểu hiện của hạ calci, chậm phát triển vận động, giảm trương lực cơ, biến dạng xương
Đặc điểm cận lâm sàng		
29	Số lượng bạch cầu	Giảm: $dưới 4,0 \times 10^9/L$. [72] Bình thường: $4,0 \div 10,0 \times 10^9/L$. Tăng: $\geq 10,0 \times 10^9/L$
30	Bạch cầu trung tính	<i>Giá trị trung bình BC trung tính</i>
31	Thiếu máu	Có/Không Dựa vào $Hb < 11g/L$ và $Hb \geq 11g/L$
32	CRP	Bình thường: 0- 6 mg/l Tăng: >6 mg/l

STT	Biến số/chỉ số nghiên cứu	Khái niệm/phương pháp thu thập
33	Căn nguyên gây bệnh phân lập được	Nuôi cấy dịch tỵ hầu dương tính, Elisa/PCR xác định kháng thể /kháng nguyên vi sinh vật ngay tại thời điểm bệnh nhân nhập viện
34	Đồng nhiễm	Đồng nhiễm vi khuẩn + Vi khuẩn; virus+ vi khuẩn hoặc ≥ 2 loại virus: Bệnh nhân đồng thời phát hiện vi khuẩn trong bệnh phẩm dịch virus qua nuôi cấy hoặc phát hiện virus trong bệnh phẩm dịch hô hấp bằng phương pháp RT-PCR
35	Xquang tim phổi	Được đọc bởi các bác sỹ khoa CDHA Theo 4 loại tổn thương: Tổn thương rải rác, dạng kẽ, theo định khu giải phẫu và tổn thương phổi hợp
36	Thời gian nằm viện	Thời gian điều trị trung bình (ngày)
37	Kết quả điều trị	Tử vong/khỏi

❖ **Một số trang thiết bị và quy trình xét nghiệm cận lâm sàng:**

Các xét nghiệm giúp chẩn đoán, tiên lượng bệnh được thực hiện ngay khi bệnh nhân nhập viện vào Bệnh viện Nhi Trung ương và được chẩn đoán viêm phổi tái nhiễm. Hệ thống các phòng xét nghiệm của Bệnh viện Nhi Trung ương đã được quy chuẩn theo tiêu chuẩn ISO 15189

- **Công thức máu:**Thực hiện tại khoa Huyết học của Bệnh viện Nhi trung ương bằng máy ABX Micros ES60 do Nhật Bản sản xuất.

- **CRP:**Xác định bằng phương pháp đo độ đục tại khoa Sinh hóa bệnh viện bằng máy Olympus AU 2700.

- **Sinh hóa máu:** Khí máu, điện giải đồ, đường, ure, creatinin, ALT, AST nếu bệnh nhân có viêm phổi nặng được thực hiện trên máy GEM 3000 của Mỹ tại khoa Sinh hóa Bệnh viện Nhi Trung ương.

- **X-quang timphổi:** Được chụp theo phương pháp kỹ thuật số thực hiện trên máy X-quang Shimadzu R-20J.

- **Siêu âm phổi màng phổi:** Thực hiện trên máy siêu âm Toshiba NemioXG khi có nghi ngờ tràn dịch màng phổi.

- **CT scanner lồng ngực:** Thực hiện trên máy GE Hi-speed khi có tổn thương nghi ngờ u, nang hoặc hỗn hợp.

- **Xét nghiệm vi sinh:** Nuôi cấy vi khuẩn từ dịch tỵ hầu bằng phương pháp cấy đếm[73]

Bệnh phẩm được nuôi cấy và phân lập theo qui trình của WHO

+ **Bệnh phẩm**

Lấy dịch hô hấp bằng cách hút chân không nhẹ: cách này thay thế cho cách ngoáy tỵ hầu. Dùng ống thông plastic nhỏ mềm đưa sâu qua lỗ mũi một khoảng cách bằng 1/2 khoảng cách từ đỉnh mũi đến ống tai ngoài của bệnh nhân để hút dịch.

+ **Các bước tiến hành**

Bệnh phẩm được bảo quản vào ống nghiệm vô khuẩn và đưa ngay tới phòng xét nghiệm, pha loãng với nồng độ 10^{-2} 10^{-3} 10^{-4} 10^{-5} 10^{-6} 10^{-7} . Sau đó bệnh phẩm pha loãng được nuôi cấy trên môi trường thạch máu 5%, thạch socola, kết quả đọc sau 24-48 giờ.

+ **Nhận định kết quả:** kết quả được gọi là dương tính khi số lượng vi khuẩn đạt $\geq 10^7$ CFU/ml.

- **Xét nghiệm sinh học phân tử:** RSV, cúm A, cúm B, Rhinovirus, Adenovirus được phát hiện bằng kỹ thuật RT-PCR thực hiện tại khoa Nghiên cứu sinh học phân tử các bệnh truyền nhiễm – Bệnh viện Nhi Trung ương.

+ **Bệnh phẩm:** quy trình lấy mẫu giống nuôi cấy dịch tỵ hầu.

+ *Các bước tiến hành*

Bệnh phẩm được bảo quản trong môi trường vận chuyển theo quy trình đến khoa Vi sinh và giữ ở nhiệt độ -70° . Tiến hành kỹ thuật RT-PCR dựa trên primer của Carla Osiwy (1998). Kỹ thuật này áp dụng phản ứng sử dụng Taqman probe.

- Bước 1. Tiến hành tách genome: ARN của virus được tách triết bằng bộ Qiamp Viral RNA Mini kit.

- Bước 2. Tiến hành chạy PCR trên máy Biorad. Các thành phần của phản ứng RT-PCR được tiến hành theo Kit SuperSckip III One-Step của hãng Invitrogen, chu trình nhiệt được tiến hành trên máy iCycler của Biorad.

- Bước 3. Lấy sản phẩm PCR điện di trên Gel Garose, đọc kết quả.

+ *Nhận định kết quả*

Mẫu được xác định là dương tính khi trên điện đồ sản phẩm PCR cho một băng ARN duy nhất tương ứng một đoạn gen đặc hiệu cho RSV, Rhinovirus, Adenovirus hoặc virus cúm.

2.2.4.2. *Các biến/chi số nghiên cứu cho mục tiêu 2*

Mục tiêu 2: Mô tả tình trạng miễn dịch của bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm

Bảng 2.2: Biến số nghiên cứu mục tiêu 2

STT	Biến số nghiên cứu	Khái niệm/phương pháp thu thập
Miễn dịch tự nhiên		
1	Thành phần bạch cầu trong máu ngoại vi	Số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan, ái kiềm
2	Phân bố bạch cầu trung tính	Mức độ giảm bạch cầu trung tính [74] <ul style="list-style-type: none"> • Nhẹ: $1000-1500/mm^3$ • Vừa: $500-1000/mm^3$ • Nặng: $<500/mm^3$ • Rất nặng: $<100/mm^3$

STT	Biến số nghiên cứu	Khái niệm/phương pháp thu thập
Miễn dịch tế bào		
3	Bạch cầu lympho	Giá trị bạch cầu lympho ở trẻ dưới 5 tuổi[75] <ul style="list-style-type: none"> • Giảm: ≤ 2500 TB/μL • Bình thường: >2500 TB/μL
4	Tế bào T, B, NK	TCD3, Tế bào T (TCD4, TCD8) Tế bào B (TCD19) Tế bào NK (TCD56), các giá trị thu được so với kết quả tham chiếu theo lứa tuổi Giảm: Giảm khi $<-2SD$ của giá trị theo tuổi, giới
Miễn dịch thể dịch		
5	Nồng độ các kháng thể miễn dịch trong huyết thanh (IgA, IgG, IgM và IgG dưới nhóm)	- Đánh giá mức độ tăng-bình thường/giảm, so với các nhóm tuổi - Giảm khi $<-2SD$ của giá trị theo tuổi, giới
6	Mối liên quan giữa tế bào B với nồng độ kháng thể	Đánh giá chức năng tế bào B
7	Mối liên quan giữa miễn dịch thể/tế bào so với số lần tái nhiễm	Tỷ lệ giảm miễn dịch thể/tế bào có nguy cơ mắc VP tái nhiễm nhiều lần
8	Tương quan giữa miễn dịch thể và tế bào so với mức độ VP	SGMD dịch thể/tế bào và nguy cơ mắc VP tái nhiễm nặng
9	Phân bố tỉ lệ SGMDBS trong VP tái nhiễm	Tỉ lệ các loại SGMD trong NC

❖ Kỹ thuật xác định tế bào T, B, NK bằng phương pháp đếm tế bào dòng chảy:

Hệ thống xét nghiệm định lượng tế bào T,B,NK và định lượng nồng độ kháng thể miễn dịch đều được tiến hành tại phòng xét nghiệm Bệnh viện Nhi Trung ương, đã được cấp chứng nhận quy chuẩn theo tiêu chuẩn ISO 15189

- Nguyên lý

- Để xác định các tế bào T, B, NK máu ngoại vi bằng kỹ thuật phân tích tế bào dòng chảy, người ta ủ mẫu máu với các kháng thể đơn dòng gắn huỳnh quang. Các kháng thể này sẽ gắn đặc hiệu với các kháng nguyên đặc trưng (CD) trên bề mặt của từng loại bạch cầu. Các tế bào bạch cầu đã gắn huỳnh quang sau đó được cho đi qua các đầu đọc laser trên máy Flow-Cytometry BD FACS Canto II. Dựa vào kích thước, đậm độ nhân, màu huỳnh quang để nhận diện và xác định số lượng từng quần thể tế bào.

- Nếu sử dụng ống Trucount, số lượng tuyệt đối và tỷ lệ các loại tế bào bạch cầu được tính toán dựa trên tỷ lệ với số lượng hạt bead có sẵn trong ống Trucount.

- Nếu không sử dụng ống Trucount, thành phần các loại bạch cầu được tính dựa trên dữ liệu số lượng bạch cầu và tỷ lệ % lympho trong xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi của mẫu máu đó.

- *Phương tiện nghiên cứu*

- *Bệnh phẩm*

- + Mẫu máu toàn phần 2ml chống đông bằng EDTA được thu thập, bảo quản ở 4⁰C, vận chuyển về khoa Huyết học, Bệnh viện Nhi Trung Ương.

- *Thiết bị*

- + Máy BD FACS Canto II.

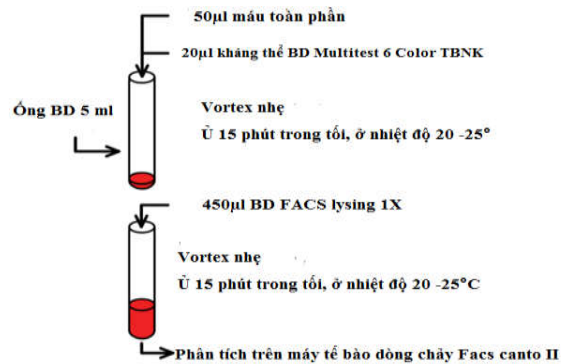
- + Máy huyết học tự động.

- + Pipette và đầu pipette loại 20µl, 200 µl và 1000µl.

- + Máy lắc: Vortex.

- + Ống BD 5 ml.

- + Găng tay.
- *Hóa chất*
 - + Hóa chất BD Multitest 6 color TBNK: Hỗn dịch 1ml buffered saline với 0,1% sodium azide gồm có các kháng thể đơn dòng gắn màu huỳnh quang CD3 FITC; CD4 PE Cy7; CD8 APC Cy7; CD19 APC; CD16 PE; CD56 PE; CD45 PerCP Cy5.5.
 - + Dung dịch Lysing phá vỡ hồng cầu: BD FACS Lysing Solution.
 - + PBS.
- *Các bước thực hiện kỹ thuật*
 - *Ủ mẫu*
 - + Đếm số lượng và công thức bạch cầu bằng máy huyết học tự động.
 - + Gắn nhãn thông tin bệnh nhân và Panel sử dụng lên ống.
 - + Lấy 20μl kháng thể BD Multitest 6 Color TBNK vào đáy ống nghiệm.
 - + Thêm 50μl máu toàn phần chống đông vào đáy ống (tránh dính máu vào thành ống, các tế bào dính trên thành ống sẽ không gắn được kháng thể).
 - + Vortex nhẹ.
 - + Ủ 15 phút trong tối, ở nhiệt độ 20 -25°C.
 - Thêm 450μl BD FACS lysing 1X (không để ánh sáng chiếu trực tiếp).
 - + Vortex nhẹ.
 - Ủ trong tối 15 phút, ở nhiệt độ 20 -25°C.



Hình 2.1. Sơ đồ ủ mẫu

- *Đếm mẫu*

+ Mẫu phải được phân tích trong vòng 6 giờ sau khi ủ, mẫu chưa phân tích phải để trong tối ở nhiệt độ phòng 20 -25°C.

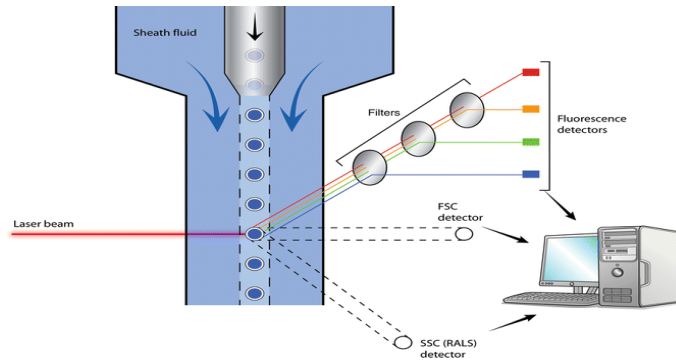
+ Mở phần mềm BD FACSCanto

+ Nhập thông tin cần thiết: Gồm mã số, họ và tên, Panel được chỉ định.

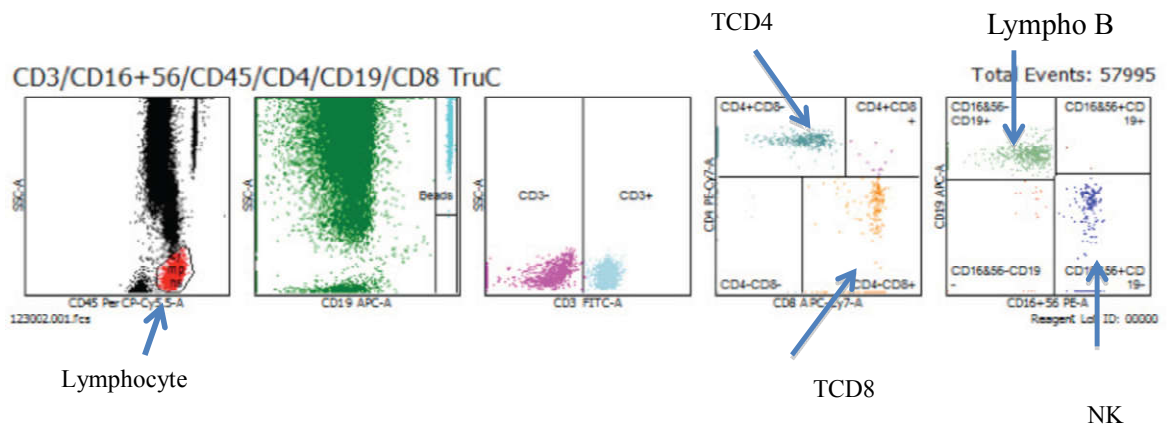
+ Nhập số lượng bạch cầu và tỷ lệ Lympho của mẫu máu.

+ Chạy mẫu (chú ý: lắc đều mẫu trước khi chạy).

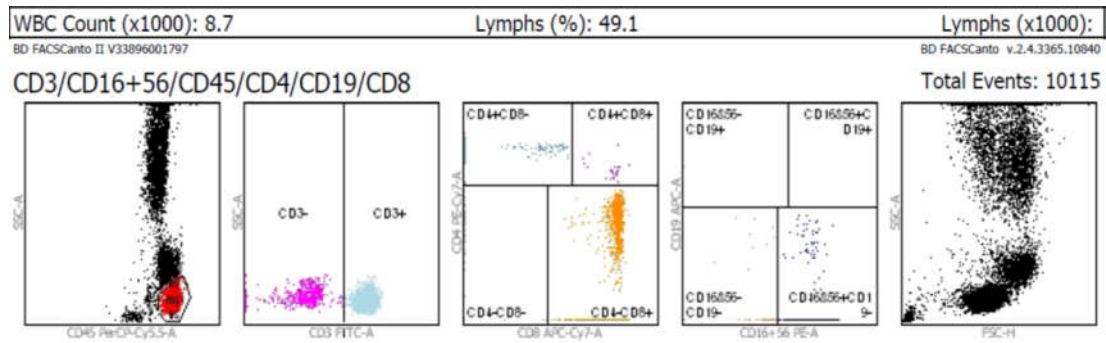
+ Máy tự phân tích kết quả.



Hình 2.2. Nguyên lý máy xác định tế bào TBNK



Hình 2.3. Kết quả T,B,NK bình thường



Hình 2.4. Giảm CD19

❖ Thu thập mẫu bệnh phẩm để làm xét nghiệm định lượng miễn dịch dịch thể:

• **Loại mẫu sử dụng**

+ Huyết thanh hoặc huyết tương chống đông Heparin hoặc EDTA

- Định lượng miễn dịch dịch thể (IgA, IgG, IgM, IgE) được tiến hành trên máy phân tích hoá sinh tự động Beckman Coulter AU 2700 tại khoa Sinh hóa Bệnh viện Nhi Trung ương đều được công nhận theo tiêu chuẩn ISO 15189

• **Nguyên tắc/ nguyên lý của quy trình**

Khi bệnh phẩm được trộn với dung dịch đệm (R_1) và dung dịch kháng huyết thanh (R_2), IgM/IgG/IgA/IgE trong bệnh phẩm sẽ kết hợp đặc hiệu với kháng thể kháng IgM/IgG/IgA/IgE của người tạo thành phức hợp. Mật độ quang của phức hợp này tỷ lệ với nồng độ IgM/IgG/IgA/IgE trong bệnh phẩm.

2.2.4.3. Biến số và chỉ số nghiên cứu cho mục tiêu 3

Mục tiêu 3: Mô tả một số yếu tố liên quan đến viêm phổi tái nhiễm ở trẻ em

Tìm hiểu mối liên quan giữa nhóm VP tái nhiễm so với trẻ VP lần đầu điều trị tại bệnh viện.

- Một số yếu tố liên quan tới bố/mẹ/ người chăm sóc trẻ

+ Trình độ học vấn của bố/mẹ

+ Nghề nghiệp của bố/mẹ

+ Điều kiện kinh tế gia đình

- Một số yếu tố liên quan tới môi trường sống của trẻ
 - + Số con trong gia đình
 - + Tổng số người trong gia đình
 - + Diện tích nhà ở
 - + Địa dư
 - + Phơi nhiễm với khói thuốc: Trong nhà có người hút thuốc tại nhà
 - + Đi nhà trẻ: Trẻ đi học tại nhà trẻ
- Một số yếu tố liên quan tới bản thân trẻ
 - + Nhóm tuổi trẻ
 - + Giới tính
- Một số yếu tố liên quan tới tiền sử, giai đoạn chu sinh của trẻ:
 - + Tuổi thai
 - + Cân nặng sau sinh
 - + Đẻ can thiệp
 - + SHH sau sinh
 - + Tiền sử thở máy
 - + Tiền sử tiêm chủng
 - + Thời gian bú mẹ
 - + Cơ địa dị ứng
- Các bệnh kèm theo của trẻ
 - + Tình trạng suy dinh dưỡng
 - + Còi xương
 - + Biểu hiện thiếu máu
- Mối liên quan giữa lâm sàng và cận lâm sàng của trẻ
- Mối liên quan giữa các đặc điểm Xquang.
- Phân tích đa biến tìm hiểu mối liên quan của các yếu tố nguy cơ VP tái nhiễm

2.2.5. Kỹ thuật thu thập thông tin

- Nguyên tắc: Các kỹ thuật nghiên cứu được tiến hành tương đồng (công cụ, phương pháp, địa điểm, phòng xét nghiệm,...) nhằm hạn chế tối đa phát sinh các sai lệch, các yếu tố nhiễu.

- Công cụ thu thập thông tin: Thông tin nghiên cứu được thu thập bằng bộ “Phiếu nghiên cứu VP tái nhiễm” đã được thiết kế sẵn. Tất cả các biến nghiên cứu đều hiện diện trong nghiên cứu này.

- Người thu thập thông tin: Nghiên cứu sinh chịu trách nhiệm trực tiếp thu thập thông tin. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh, tiêu chuẩn chọn vào, tiêu chuẩn loại trừ, sơ đồ nghiên cứu,...điền thành thạo các “Phiếu nghiên cứu VP tái nhiễm” trước khi tiến hành nghiên cứu.

- Thời điểm tiến hành nghiên cứu: Ngay khi bệnh nhân nhập viện.

- Tất cả bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm và viêm phổi lần đầu trong thời gian nghiên cứu được phỏng vấn người chăm sóc trẻ, đánh giá lâm sàng, theo dõi và làm xét nghiệm thăm dò từ khi nhập khoa đến khi ra viện/tử vong/xin về.

+ Gia đình bệnh nhân được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu

+ Nghiên cứu viên tiến hành khai thác thông tin dựa theo bộ câu hỏi đã thiết kế sẵn.

+ Hỏi tiền sử đặc biệt tiền sử dị ứng, tiền sử thai sản,...

+ Bệnh sử: Các quá trình bệnh nhân đã điều trị trước đó đặc biệt ở các lần chẩn đoán VP từ trước.

+ Thăm khám lâm sàng: Đánh giá các biểu hiện của cơ quan hô hấp và các cơ quan liên quan.

+ Tiến hành làm các xét nghiệm chẩn đoán:

- Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi
- Chụp Xquang phổi: phân chia loại tổn thương

- Xét nghiệm sinh hóa máu, khí máu.
 - Định lượng miễn dịch dịch thể và tế bào;
 - PCR, Elisa xác định căn nguyên virus, vi khuẩn; cấy dịch tỵ hầu và dịch NKQ (nếu có)
 - Nội soi phế quản, siêu âm, CT lồng ngực (nếu có CD)
- + Đánh giá kết quả điều trị
- + So sánh viêm phổi mắc phải và viêm phổi lần đầu để tìm hiểu các yếu tố liên quan
- + Trong quá trình theo dõi, loại trừ khỏi nghiên cứu những đối tượng bị mất thông tin, những đối tượng có thông tin không tin cậy

2.2.6. Xử lý số liệu

- Nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.
- Mục tiêu 1: Các test thống kê được sử dụng là Khi bình phương Pearson, Independent – sample T Test và hồi qui logistic đa biến với phương pháp Forward Stepwise.
- Mục tiêu 2: Các test thống kê được sử dụng là Khi bình phương Pearson, Independent– sample T Test.
- Mục tiêu 3: Các test thống kê được sử dụng là Khi bình phương Pearson, Independent– sample T Test và hồi qui logistic đa biến với phương pháp Enter.

2.2.7. Kỹ thuật khắc phục sai số và nhiễu

- Xử lý khắc phục sai số
- + Sai số nhớ lại: Do đối tượng phỏng vấn nhầm lẫn thông tin khi trả lời những câu hỏi về những sự việc trong quá khứ, nhất là trong các câu hỏi về số lần viêm phổi trước đó.

+ Sai số do nội dung trả lời của cha mẹ người bệnh: Không hiểu nội dung câu hỏi hoặc do tâm lý lo lắng mà cố tình nói quá lên hoặc giảm đi, không trả lời trung thực.

+ Sai số khi nhập liệu: Khi nhập số liệu và xử lý được tiến hành 2 lần để đối chiếu kết quả.

- Biện pháp khắc phục sai số

+ Sử dụng sổ Y bạ hoặc giấy tờ liên quan đến việc trẻ đã được khám và chẩn đoán xác định viêm phổi trước đó.

+ Bảng câu hỏi phỏng vấn được sắp xếp hợp lý về trình tự logic, cách diễn đạt và từ ngữ dễ hiểu.

+ Thử nghiệm bộ câu hỏi trước khi đưa vào thu thập thông tin chính thức.

+ Nghiên cứu viên kiểm tra và làm sạch phiếu sau mỗi ngày điều tra và trước khi nhập số liệu vào máy.

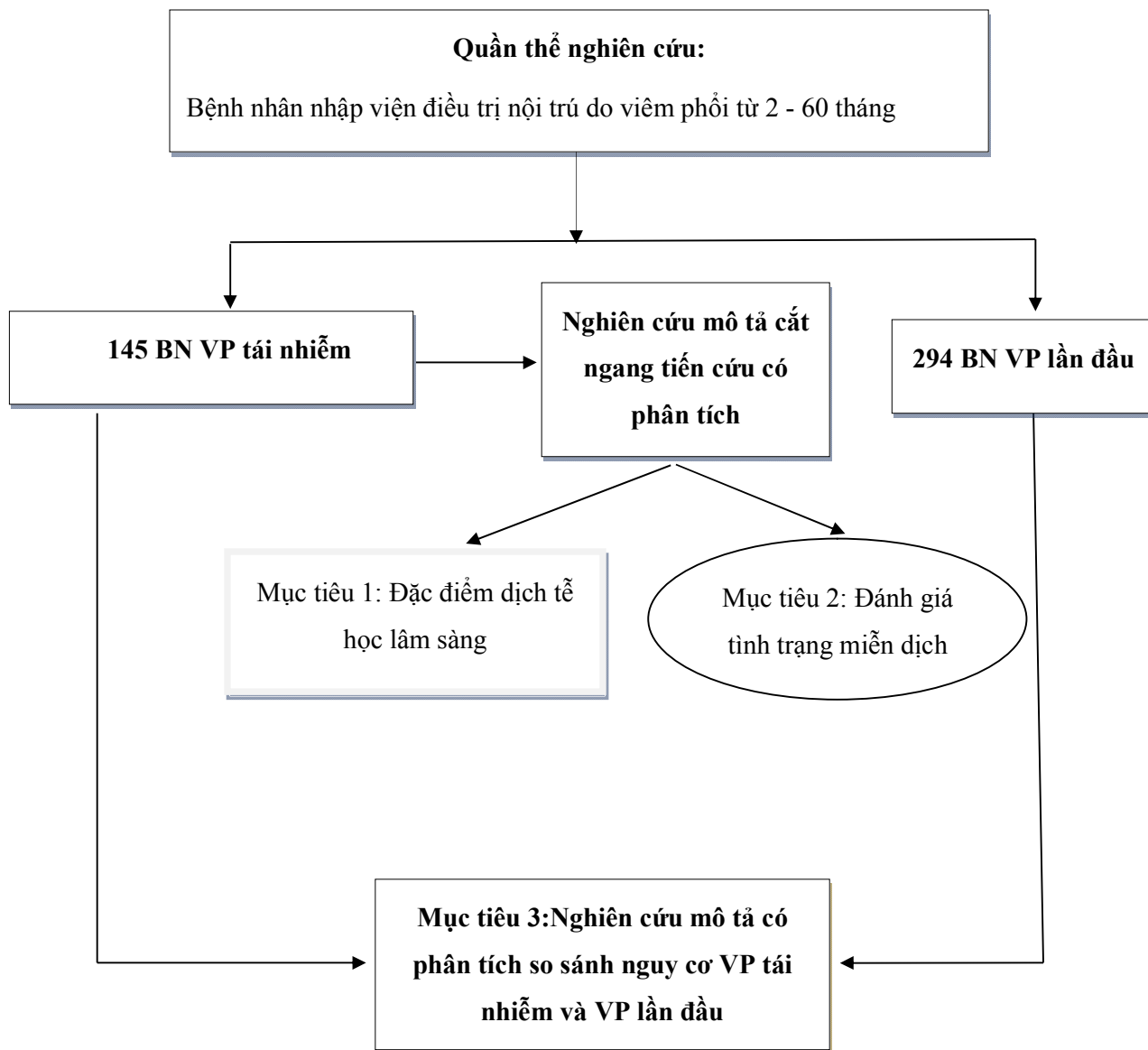
+ Trong quá trình phân tích, đối chiếu kết quả với thực tế.

2.2.8. *Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu*

Đây là nghiên cứu quan sát không can thiệp, các quy trình chẩn đoán và điều trị viêm phổi trẻ em theo phác đồ bệnh viện Nhi trung ương đã được Bộ y tế phê duyệt.

Việc tiến hành nghiên cứu đã được sự đồng ý của Hội đồng xét duyệt đề cương của Trường Đại học Y Hà Nội theo QĐ số 286/QĐ-ĐHYHN và hội đồng đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương theo QĐ số 1238/BVNTW-VNCSKTE.

Tất cả các dữ liệu thu thập chỉ dành cho mục đích nghiên cứu và có tính bảo mật.



Sơ đồ 2.1: Lưu đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của trẻ bị viêm phổi tái nhiễm

3.1.1. Một số đặc điểm dịch tễ của đối tượng nghiên cứu

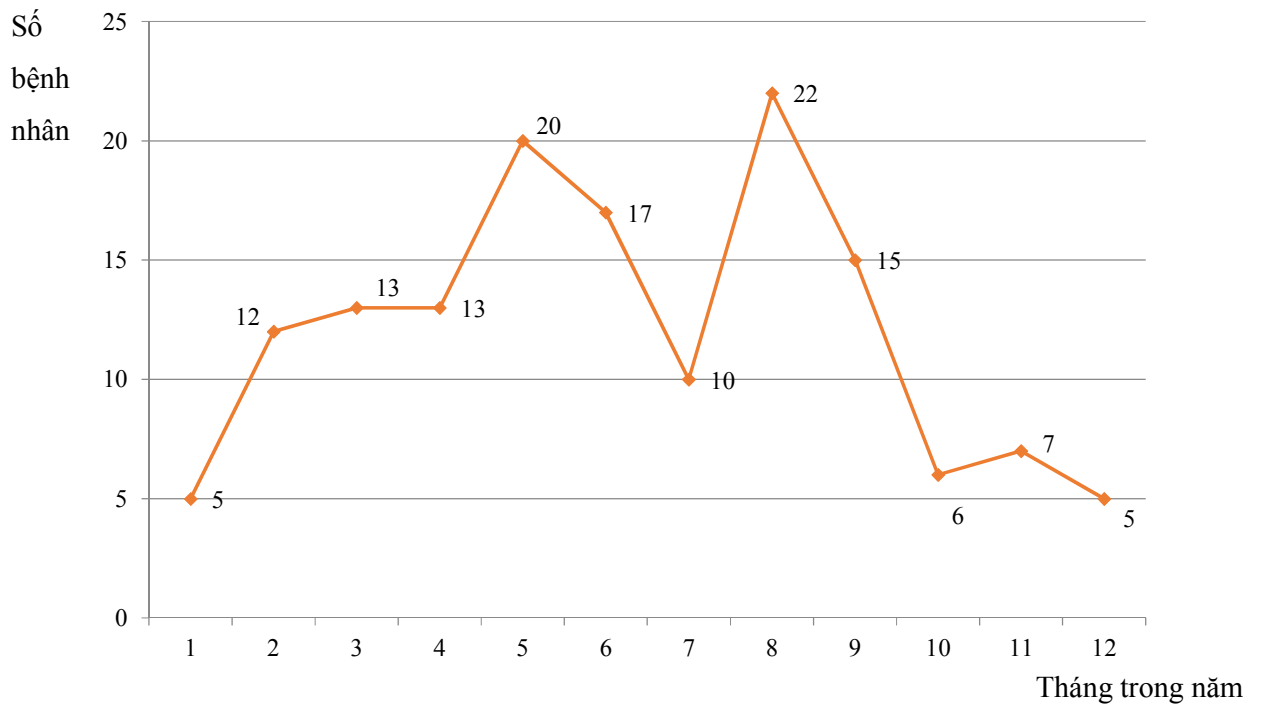
Từ 1/5/2016-30/4/2018, chúng tôi thu thập được 145 bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm đủ tiêu chuẩn tham gia vào nghiên cứu.

Trung vị tuổi của đối tượng nghiên cứu là 11 tháng (từ 3- 59 tháng).

Bảng 3.1: Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n =145)	Tỷ lệ %
Nhóm tuổi (tháng)	≤ 12 tháng	90	62,1%
	>12 tháng	55	37,9%
Giới tính	Trẻ trai	93	64,1%
	Trẻ gái	52	35,9%
Địa dư	Thành thị	43	29,7%
	Nông thôn	102	70,3%
Tiền sử đẻ non	<37 tuần thai	17	11,7%
Đẻ can thiệp	Mổ đẻ, forcef	56	38,6%
Cân nặng khi sinh	<2500g	19	13,1%
Suy hô hấp sau sinh	Có	15	10,3%
Tiền sử thở máy	Có	14	9,7%
Thời gian bú mẹ	≤4 tháng	37	25,5%
Tiêm chủng	Không đầy đủ	60	41,4%
Tiền sử dị ứng	Có	24	16,6%
Biến dạng lồng ngực	Có	5	3,4%

Nhận xét: VP tái nhiễm tập trung chủ yếu ở nhóm trẻ ≤ 12 tháng (62,1%); trẻ trai chiếm đa số (64,1%); ở nông thôn (70,3%); có tiền sử đẻ non 11,7%; cân nặng khi sinh thấp 13,1%; can thiệp sản khoa 38,6%; suy hô hấp sau sinh 10,3%; tiêm chủng không đầy đủ 41,4% và bú mẹ hoàn toàn trong 4 tháng đầu chiếm 25,5%.



Hình 3.1: Phân bố VP tái nhiễm theo tháng trong năm

Nhận xét: VP tái nhiễm gặp nhiều vào tháng 5 và tháng 8

Bảng 3.2: Phân bố số đợt tái nhiễm viêm phổi theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số đợt tái nhiễm viêm phổi			
	2 đợt (%)	3-5 đợt (%)	>5 đợt (%)	Tổng (%)
≤12 tháng	19 (55,9%)	60 (66,7%)	11 (52,4%)	90 (62,1%)
>12 tháng	15 (44,1%)	30(33,3%)	10(47,6%)	55 (37,9%)
Tổng	34 (23,4%)	90 (62,1%)	21 (14,5%)	145 (100%)
$\chi^2=2,198$; $p=0,333$				

Nhận xét: Trẻ có số đợt tái nhiễm từ 3-5 đợt chiếm 62,1%; nhóm tuổi dưới 12 tháng chiếm đa số (62,1%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ các đợt tái nhiễm ở 2 nhóm tuổi ($p>0,05$). Trung bình số đợt tái nhiễm viêm phổi của đối tượng nghiên cứu là $3,72\pm 1,61$ đợt (2- 8 đợt).

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm

Bảng 3.3: Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm theo nhóm tuổi

Đặc điểm lâm sàng	≤12 tháng (n=90)	>12 tháng (n=55)	Tổng (%)	p
Viêm long đường hô hấp trên	68 (75,6%)	41(74,5%)	109(75,2%)	0,89
Sốt	59 (65,6%)	37 (67,3%)	96 (66,2%)	0,83
Ho	88(97,8%)	55 (100)	143(98,6%)	0,52
Thở nhanh	86 (95,6%)	51 (92,7%)	137 (94,5%)	0,48
Rút lõm lồng ngực	74 (82,2%)	45 (81,8%)	119 (82,1%)	0,95
Ran ở phổi	88 (97,8%)	54 (98,2%)	142 (97,9%)	1
Có suy hô hấp	59 (65,6%)	34 (61,8%)	93 (64,1%)	0,65

Nhận xét: Đặc điểm lâm sàng của VP tái nhiễm là: ho, thở nhanh, có ran ở phổi xấp xỉ 100% ở cả 2 nhóm. Suy hô hấp gặp nhiều ở nhóm trẻ ≤ 12 tháng so với nhóm trẻ trên 12 tháng.

Bảng 3.4: Các biểu hiện lâm sàng ngoài hệ hô hấp

Đặc điểm lâm sàng	≤12 tháng (n=90)	> 12 tháng (n=55)	Tổng số	p
Nhịp tim nhanh	45 (50%)	16 (29,1%)	61(42,1%)	0,01
Thay đổi ý thức (li bì, kích thích)	30(33,3%)	12(21,8%)	42(29,0%)	0,138
- Nôn/ trớ	28 (31,1%)	15(27,3%)	43(29,7%)	0,71
- Tiêu chảy	29 (32,2%)	6(10,9%)	35(24,1%)	0,005
- Ăn/bú kém	64 (71,1%)	32(58,2%)	96(66,2%)	0,11

Nhận xét: Triệu chứng nhịp tim nhanh và tiêu chảy gặp nhiều hơn ở trẻ ≤ 12 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm

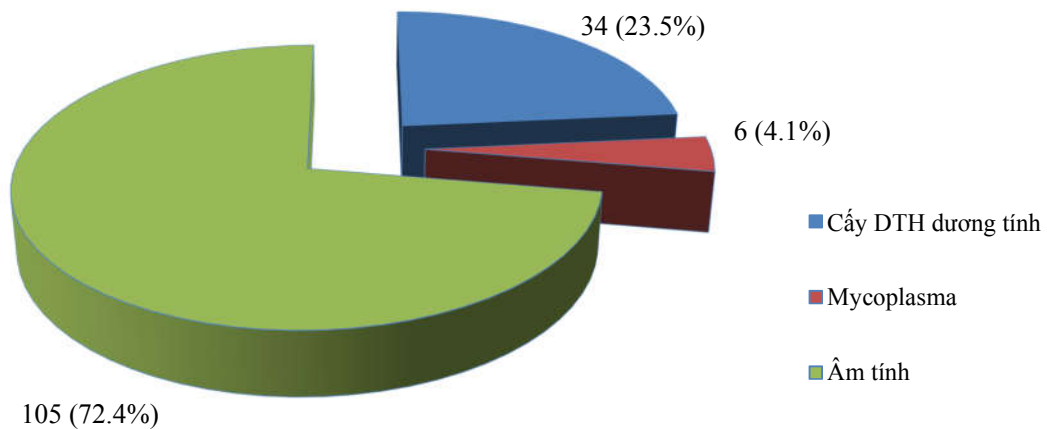
Bảng 3.5: Kết quả công thức máu ngoại vi và CRP

Chỉ số	≤12 tháng (n=90)	> 12 tháng (n=55)	Tổng số	p	
Huyết sắc tố (g/l)	≤ 110	49 (54,4%)	17(30,9%)	66 (45,4%)	0,006
	>110	41(45,6%)	38(69,1%)	79(54,5%)	
Bạch cầu(/mm ³)	≤ 10,000	25(27,8%)	14(25,5%)	39(26,9%)	0,76
	>10,000	65(72,2%)	41(74,5%)	106(73,1%)	
Bạch cầu lympho (/mm ³)	≤ 2,500	7(7,8%)	7(12,7%)	14(9,7%)	0,32
	>2,500	83(92,2%)	48(87,3%)	131(90,3%)	
Bạch cầu trung tính (/mm ³)	≤ 5,000	39(43,3%)	15(27,3%)	54(37,2%)	0,52
	>5,000	51(56,7%)	40(72,7%)	91(62,8%)	
CRP(mg/l)	≤6	46(69,7%)	20(36,4%)	66(45,5%)	0,084
	>6	44(48,9%)	35(63,6%)	79(54,5%)	

Nhận xét: Bệnh nhân có Hb ≤ 110 g/L chiếm 45,4%. Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm trẻ ≤12 tháng cao hơn so với nhóm trẻ >12 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa

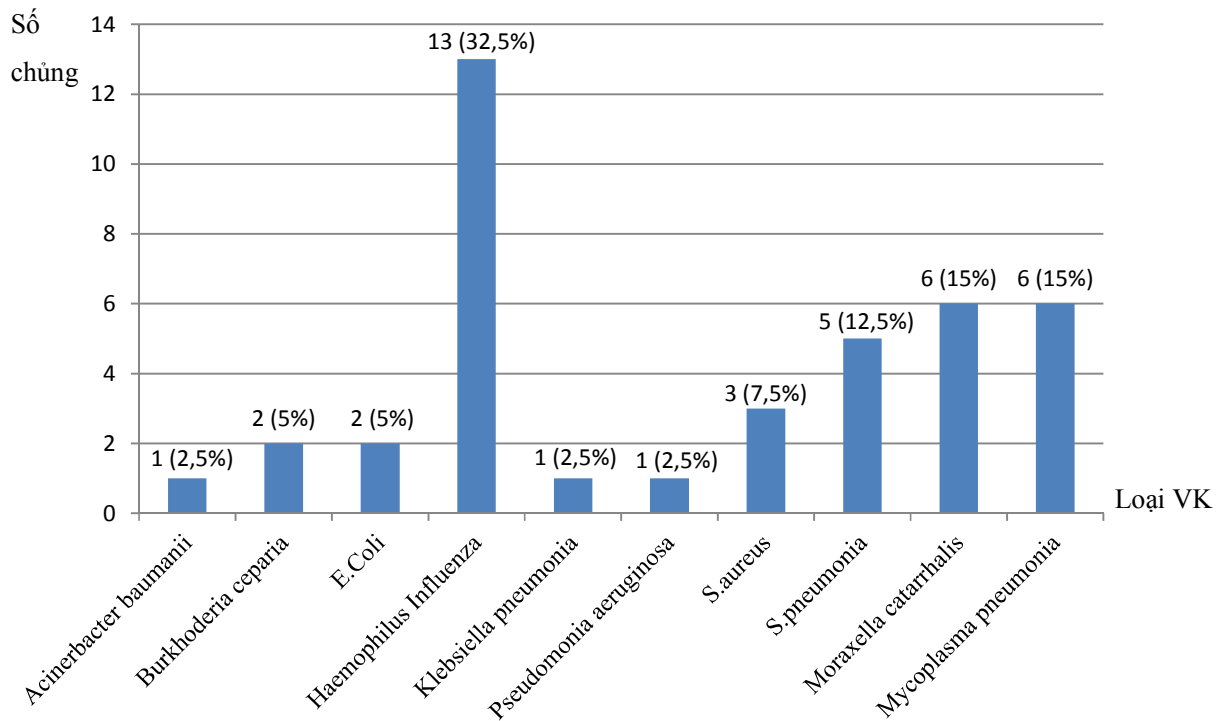
thống kê ($p < 0,01$). Bạch cầu tăng chiếm 73,1%, bạch cầu lympho giảm chiếm 9,7%. Bạch cầu trung tính > 5.000 chiếm 62,8%. CRP > 6 chiếm 54,5% và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi ($p > 0,05$)

- Kết quả xét nghiệm vi sinh vật:



Hình 3.2: Kết quả xét nghiệm vi sinh vật

Nhận xét: Căn nguyên vi khuẩn được xác định ngay khi bệnh nhân nhập viện có 40/145 mẫu (27,6%), trong đó có 34 mẫu (23,5%) có cây dịch tỵ hầu dương tính và có 6 BN (4,1%) dương tính với *Mycoplasma* (PCR)



Hình 3.3: Phân bố căn nguyên vi khuẩn gây viêm phổi

Nhận xét: Vi khuẩn Gram âm chiếm 65% bao gồm (*Haemophilus Influenza* 13/40 (32,5%), *Moraxella catarrhalis* 6/40 (15%),...) vi khuẩn Gram dương chiếm 8/40 (20%) (*S.aureus* và *S.pneumonia*) ngoài ra vi khuẩn không điển hình *Mycoplasma* 6/40 (15%)

Bảng 3.6: Phân bố căn nguyên virus trong dịch tỵ hầu

Chủng virus	Dương tính	Tỷ lệ %
<i>Rhinovirus</i>	54/145	37,2%
<i>Adenovirus</i>	24/145	16,6%
<i>RSV</i>	5/145	3,4%
<i>Cúm A</i>	2/145	1,4%
<i>Cúm B</i>	0/145	0%
<i>CMV</i>	1/28	3,6%
<i>EBV</i>	1/21	4,8%
Tổng số	87	60,0%

Nhận xét: Tổng số virus của trẻ viêm phổi tái nhiễm phân lập được chiếm 60%, trong đó chủ yếu là *Rhinovirus* 37,2%, tiếp theo *Adenovirus* 16,6%; các virus khác như *RSV*, *CMV*, *EBV*, *cúm A* chiếm tỷ lệ nhỏ.

Bảng 3.7: Phân bố tỉ lệ bệnh nhân bị đồng nhiễm virus, vi khuẩn

Đặc điểm đồng nhiễm	Số lượng(n=145)	Tỷ lệ %
1 Virus+1Vi khuẩn	17	11,7%
Nhiễm 2 virus	9	6,2%
1 VK+2 virus	3	2,1%
Tổng	29	20,0%

Nhận xét: Bệnh nhân VP tái nhiễm bị đồng nhiễm là 20%, đồng nhiễm cả vi khuẩn và virus cao nhất 11,7%, tiếp đến nhóm nhiễm 2 loại virus chiếm 6,2%.

Bảng 3.8: Đặc điểm X quang tim phổi

Loại tổn thương	≤12 tháng (n=90)	>12 tháng (n=55)	Tổng số	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Nốt rải rác	47(52,2%)	22(40%)	69(47,6%)	>0,05
Phổi hợp	28(31,1%)	22(40%)	50(34,5%)	>0,05
Theo định khu giải phẫu	7(7,8%)	6(10,9%)	13(9%)	>0,05
Tổn thương dạng kẽ	8(8,9%)	5(9,1%)	13(9%)	>0,05

Nhận xét: Các thương tổn gặp chủ yếu là các thương tổn dạng nốt mờ rải rác 2 phổi (47,6%), các thương tổn phổi hợp (34,5%). Không có sự khác biệt về tổn thương trên X-quang tim phổi giữa hai nhóm trẻ bằng hoặc dưới 12 tháng tuổi với nhóm trên 12 tháng tuổi ($p>0,05$).

Bảng 3.9: Kết quả điều trị viêm phổi tái nhiễm tại thời điểm nghiên cứu

Kết quả điều trị	Số lượng (n= 145)	Tỷ lệ %
Khỏi ra viện	129	89,0
Tử vong+Nặng xin về	9	6,2
Đỡ, chuyển tuyến dưới điều trị tiếp	7	4,8
Thời gian điều trị trung bình (min-max)	15,05±12,42 (ngày) (2-75 ngày)	

Nhận xét: Ngày điều trị trung bình: 15,05±12,42, tỷ lệ khỏi 89%, tử vong và nặng xin về chiếm 6,2%.

3.1.4. Một số yếu tố liên quan trong nhóm VP tái nhiễm

Bảng 3.10: Mối liên quan giữa gia đình, địa dư với số lần viêm phổi

Đặc điểm		Số lần viêm phổi trong thời gian nghiên cứu		p	OR	95%CI
		≥4 lần	<4 lần			
Trình độ học vấn của bố	≤PTTH	53(61,6%)	38(64,4%)	0,73	0,88	0,44-1,76
	> PTTH	33(38,4%)	21(35,6%)			
Trình độ học vấn của mẹ	≤PTTH	53(61,6%)	30(50,8%)	0,19	1,55	0,79-3,03
	> PTTH	33(38,4%)	29(49,2%)			
Nghề nghiệp của bố	Nông dân/khác	46(53,5%)	30(50,8%)	0,75	1,1	0,57-2,15
	VC/CC/CN	40(46,5%)	29(49,2%)			
Nghề nghiệp của mẹ	Nông dân/khác	59(68,6%)	24(40,7%)	0,001	3,18	1,59-6,3
	VC/CC/CN	27(31,4%)	35 (59,3%)			

Đặc điểm		Số lần viêm phổi trong thời gian nghiên cứu		p	OR	95%CI
		≥4 lần	<4 lần			
Số con trong gia đình	>2 con	23 (26,7%)	9(15,3%)	0,1	2,02	0,86-4,77
	≤2 con	63(73,3%)	50(84,7%)			
Diện tích nhà ở	≤ 19m ² /người	39(45,3%)	26(44,1%)	0,87	1,05	0,54-2,05
	>19m ² /người	47(54,7%)	33(55,9%)			
Kinh tế hộ gia đình	Nghèo	11(12,8%)	4(6,4%)	0,24	2,01	0,61-6,66
	Không nghèo	75(87,2%)	55(93,2%)			
Số người trong gia đình	≥5 người	44(51,2%)	27(45,8%)	0,52	1,24	0,63-2,41
	<5 người	42(48,8%)	32(54,2%)			
Tiếp xúc khói thuốc	Có	55(64%)	25(42,4%)	0,01	2,41	1,22-4,75
	Không	31(36%)	34(57,6%)			
Địa dư	Nông thôn	62(72,1%)	40(67,8%)	0,57	1,22	0,59-2,52
	Thành thị	24(27,9%)	19 (32,2%)			

Nhận xét: Khi so sánh giữa 2 nhóm VP tái nhiễm ≥ và dưới 4 lần: Mẹ làm nông dân/nội trợ có nguy cơ mắc VP ≥ 4 lần cao hơn 3,18 lần so với mẹ làm cán bộ công nhân viên ($p < 0,01$). Trẻ tiếp xúc với khói thuốc có nguy cơ bị viêm phổi ≥4 lần cao hơn 2,41 lần trẻ không tiếp xúc với khói thuốc với $p < 0,05$.

Bảng 3.11: Mối liên quan bản thân trẻ với số lần viêm phổi

Đặc điểm		Số lần viêm phổi trong thời gian nghiên cứu		p	OR	95%CI
		≥4 lần	<4 lần			
Nhóm tuổi	≤12 tháng	53(61,6%)	37(62,7%)	0,89	0,95	0,48-1,89
	>12 tháng	33(38,4%)	22(37,3%)			
Giới tính	Trai	55(64%)	38(64,4%)	0,95	0,98	0,49-1,95
	Gái	31(36%)	21(35,6%)			
Tuổi thai	<37 tuần	12(14%)	5(8,5%)	0,31	1,75	0,58-5,26
	≥37 tuần	74(86%)	54(91,5%)			
Cân nặng khi sinh	<2500gr	14 (16,3%)	5(8,5%)	0,17	2,1	0,71-6,18
	≥2500gr	72(83,7%)	54(91,5%)			
Phương pháp sinh	Đẻ can thiệp	36(41,9%)	20(33,9%)	0,33	1,40	0,7-2,79
	Đẻ thường	50(58,1%)	39(66,1%)			
SHH sau sinh	Có	9(10,5%)	6(10,2%)	0,95	1,03	0,34-3,07
	Không	77(89,5%)	53(89,8%)			
Thở máy	Có	9(10,5%)	5(8,5%)	0,69	1,26	0,4-3,97
	Không	77(89,5%)	54(91,5%)			
Còi xương	Có	42(48,8%)	20(33,9%)	0,07	1,86	0,93-3,69
	Không	44(51,2%)	39(66,1%)			

Đặc điểm		Số lần viêm phổi trong thời gian nghiên cứu		p	OR	95%CI
		≥4 lần	<4 lần			
Suy dinh dưỡng	Có	18(20,9%)	10(16,9%)	0,55	1,29	0,55-3,05
	Không	68(79,1%)	49(83,1%)			
Tiền sử viêm chủng	Không đầy đủ	38 (44,2%)	22(37,3%)	0,41	1,33	0,68-2,62
	Đầy đủ	48(55,8%)	37(62,7%)			
Dị ứng	Có	16(18,6%)	8(13,6%)	0,42	1,45	0,57-3,66
	Không	70(81,4%)	51(86,4%)			
Suy giảm miễn dịch	Có	5(5,8%)	7(11,9%)	0,19	0,459	0,14-1,52
	Không	81 (94,2%)	52(88,1%)			
Biến dạng lồng ngực	Có	3(3,5%)	2(3,4%)	1	1,03	0,67-5,36
	Không	83 (96,5%)	57(96,6%)			

Nhận xét: Không có mối liên quan đặc trưng nào về tiền sử, đặc điểm bản thân trẻ khi so sánh số lần VP tái nhiễm trên và dưới 4 lần

Bảng 3.12: Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố liên quan đến số lần viêm phổi

STT	Biến độc lập		Hệ số hồi quy(B)	Sai số chuẩn(SE)	Mức ý nghĩa(p)	OR	95%CI	
							Thấp	Cao
1	Nghề nghiệp mẹ	Cán bộ, viên chức, công nhân *	-	-	-	1	-	-
		Nông dân và khác	1,156	0,361	0,001	3,18	1,57	6,45
2	Tiếp xúc khói thuốc	Không *	-	-	-	1	-	-
		Có	0,877	0,36	0,015	2,40	1,19	4,87

Cỡ mẫu phân tích (n) =145; * nhóm so sánh; - = không áp dụng
 Kiểm định tính phù hợp của mô hình thống kê (Hosmer & Lemeshow Test)
 $\chi^2 = 0,323; p = 0,85$

Nhận xét: Sử dụng phương pháp Stepwise với các biến độc lập là: Phân loại tuổi, giới, tuổi thai, cân nặng khi sinh, phương pháp sinh, suy hô hấp sau sinh, thở máy, còi xương, suy dinh dưỡng, tiêm chủng, dị ứng, trình độ bố, trình độ mẹ, nghề nghiệp bố, nghề nghiệp mẹ.

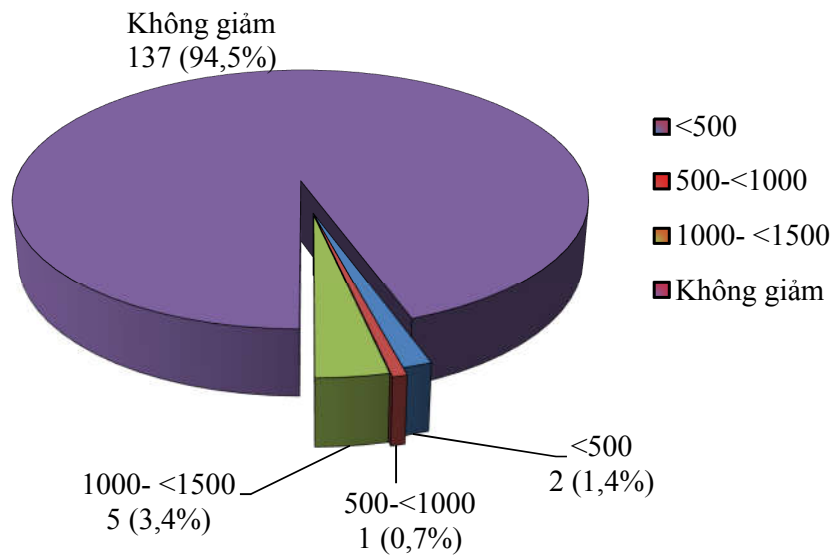
Trẻ có mẹ là nông dân thì nguy cơ bị viêm phổi từ 4 lần trở lên cao gấp 3,18 lần với $p < 0,01$. Trẻ tiếp xúc khói thuốc thì có nguy cơ bị viêm phổi từ 4 lần trở lên cao gấp 2,4 lần có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2. Tình trạng miễn dịch của trẻ viêm phổi tái nhiễm

Bảng 3.13: Số lượng bạch cầu ở máu ngoại vi

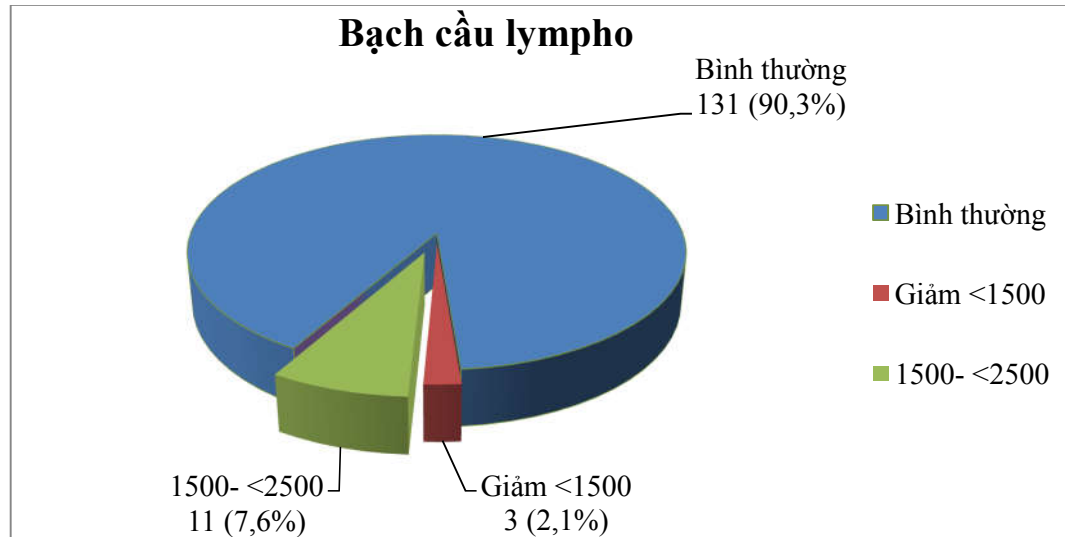
CTM ngoại vi	≤12 tháng	>12 tháng	Tổng	p
	X±SD	X±SD	X±SD	
Bạch cầu (/mm ³)	14,4±6,45	14,61±5,26	14,48±6,01	0,828
BC trung tính (/mm ³)	6,48±4,16	7,59±4,4	6,9±4,27	0,135
BC ái toan (/mm ³)	0,39±1,56	0,34±0,55	0,37±1,26	0,771
BC ái kiềm (/mm ³)	0,09±0,26	0,06±0,07	0,08±0,20	0,237
BC Lympho (/mm ³)	5,93±2,95	5,02±2,19	5,58±2,71	0,036

Nhận xét: Kiểm tra phân bố số liệu cho thấy, số lượng BC, BC trung tính, BC lympho là phân bố chuẩn, còn BC ưa acid và BC ưa kiềm phân bố gần chuẩn. Cho nên sử dụng so sánh trung bình. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung bình bạch cầu Lympho giữa 2 nhóm tuổi với $p < 0,05$.



Hình 3.4. Mức độ giảm BC hạt trung tính của bệnh nhân VP tái nhiễm

Nhận xét: BN VP tái nhiễm có 5,5 % giảm bạch cầu trung tính dưới $1500/mm^3$ và 1,4% trẻ bị giảm nặng dưới $500/mm^3$



Hình 3.5. Mức độ giảm BC lympho của bệnh nhân VP tái nhiễm

Nhận xét: Bạch cầu lympho giảm so với lứa tuổi chiếm 9,7%; trong đó giảm nặng $<1500/mm^3$ chiếm 2,1%.

Bảng 3.14: Số lượng và thành phần TB lympho dưới nhóm

Bạch cầu lympho dưới nhóm	Giảm so với lứa tuổi (n,%)	Bình thường (n,%)
Lympho dòng T		
Tế bào CD3	31 (21,4%)	114 (78,6%)
Tế bào CD4:	39 (26,9%)	106 (73,1%)
- Giảm dưới 300	2 (1,4%)	
Tế bào CD8:	15 (10,3%)	130 (89,7%)
- Giảm dưới 300	5 (3,5%)	
Lympho dòng B		
Tế bào CD19	4 (2,8%)	141 (97,2%)
Tế bào NK (CD56)	8(5,5%)	137 (94,5%)

Nhận xét: Số lượng bạch cầu lympho dưới nhóm bị giảm ở dòng T là: tế bào CD3 (21,4%), CD4 (26,9%), CD8 (10,3%); dòng lympho B: tế bào CD19 (2,8%), NK (5,5%).

Bảng 3.15: Nồng độ trung bình của kháng thể trong huyết thanh (g/l)

Kháng thể	≤ 12 tháng		> 12 tháng		Tổng	P
	X±SD	Trung vị	X±SD	Trung vị		
IgA (g/L)	0,44±0,26	0,39	0,66±0,39	0,57**	0,52±0,34	0,001
IgM (g/L)	1,11±0,45	1,06	1,31±0,56	1,26*	1,18±0,51	0,024
IgG (g/L)	7,02±2,81	6,54	7,70±2,75	7,5	7,29±2,79	0,159
IgG1 (mg/L)	6477,3±11801,8	5241	5982,4±1803,6	5795*	6289,6±9346,8	0,697
IgG2 (mg/L)	1111,3±578,1	999,5	1257,9±575,9	1168*	1166,9±579,7	0,14
IgG3 (mg/L)	716,9±412,9	658	745,2±423,8	630	727,6±415,8	0,695
IgG4 (mg/L)	95,23±159,8	29	114,1±129,4	68	102,3±148,8	0,438
*: p<0,05 **: p<0,01						

Nhận xét: Nồng độ trung bình của kháng thể IgA, IgM ở trẻ ≤ 12 tháng thấp hơn so với trẻ trên 12 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Nhưng nếu so sánh trung vị thì IgA, IgM, IgG1, IgG2 khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.16: Giá trị của kháng thể trong huyết thanh so với lứa tuổi

Loại kháng thể		Nhóm tuổi		Tổng số	p
		≤12 tháng (n,%)	>12 tháng (n,%)		
IgA	Giảm	4(4,4%)	4 (7,3%)	8 (5,5%)	0,478
	Bình thường	86 (95,6%)	51 (92,7%)	137 (94,5%)	
IgM	Giảm	3 (3,3%)	3 (5,5%)	6 (4,1%)	0,674
	Bình thường	87 (96,7%)	52 (94,5%)	139 (95,9%)	
IgG	Giảm	3 (3,3%)	3 (5,5%)	6 (4,1%)	0,674
	Bình thường	87 (96,7%)	52 (94,5%)	139 (95,9%)	
IgG1	Giảm	2 (2,2%)	1 (1,8%)	3 (2,1%)	1
	Bình thường	88 (97,8%)	54(98,2%)	142 (97,9%)	
IgG2	Giảm	1 (1,1%)	2 (3,6%)	3 (2,1%)	0,557
	Bình thường	89 (98,9%)	53 (96,4%)	142 (97,9%)	
IgG3	Giảm	3 (3,3%)	1 (1,8%)	4 (2,8%)	1
	Bình thường	87 (96,7%)	54 (98,2%)	141 (97,2%)	
IgG4	Giảm	14 (15,6%)	7 (12,7%)	21 (14,5%)	0,639
	Bình thường	76 (84,4%)	48 (87,3%)	124 (85,5%)	

Nhận xét: Kháng thể IgA, IgM, IgG giảm so với giá trị tham chiếu của các lứa tuổi tương ứng là 5,5%, 4,1% và 4,1%, không có sự khác biệt giữa nhóm trẻ trên và dưới 12 tháng tuổi.

Giá trị IgG dưới nhóm: Giảm IgG1 (2,1%), IgG2 (2,1%), IgG3 (2,8%), đặc biệt IgG4 giảm đến 14,5%, không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi.

Bảng 3.17: Phân bố IgA, IgM, IgG theo mức độ CD19

Giá trị MD		IgA		IgM		IgG	
		Giảm (n,%)	Bình thường (n,%)	Giảm (n,%)	Bình thường (n,%)	Giảm (n,%)	Bình thường (n,%)
Tế bào CD19	Giảm	4 (50%)	4 (2,9%)	4 (66,7%)	4 (2,9%)	4 (66,7%)	4 (2,9%)
	Bình thường	4 (50%)	133 (97,2%)	2 (33,3%)	135 (97,1%)	2 (33,3%)	135 (97,1%)

Nhận xét: Tế bào CD19 giảm nhưng có IgA, IgM và IgG vẫn đạt giới hạn bình thường (2,9%) và ngược lại khi tế bào CD19 bình thường lại có số BN có IgA, IgM, IgG giảm tương ứng của từng nhóm là 4,2,2 bệnh nhân

Bảng 3.18: Phân bố IgG dưới nhóm theo mức độ tế bào CD19

IgG dưới nhóm		Tế bào CD19		Tổng số
		Giảm	Bình thường	
IgG1	Giảm	0 (0%)	3 (2,2%)	3 (2,1%)
	Bình thường	8 (100%)	134 (97,8%)	142 (97,9%)
IgG2	Giảm	0 (0%)	3 (2,2%)	3 (2,1%)
	Bình thường	8 (100%)	134 (97,8%)	142 (97,9%)
IgG3	Giảm	1 (12,5%)	3 (2,2%)	4 (2,8%)
	Bình thường	7 (87,5%)	134 (97,8%)	141 (97,2%)
IgG4	Giảm	2 (25%)	19 (13,9%)	21 (14,5%)
	Bình thường	6 (75%)	118 (86,1%)	124 (85,5%)

Nhận xét: Khi tế bào CD19 giảm: Có 100% IgG1, IgG2 bình thường nhưng 87,5% IgG3 và 75% IgG4 bình thường

Khi tế bào CD19 bình thường có: giảm IgG1 (2,2%), IgG2 (2,2%), IgG3 (2,2%) và giảm nhiều nhất là IgG4 (13,9%)

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa số lượng tế bào miễn dịch và số đợt tái nhiễm

Loại CD		Số lần VP tái nhiễm		p
		≥ 4 đợt (n,%)	<4 đợt (n,%)	
Tế bào CD3	Giảm	19 (22,1%)	12(20,3%)	0,8
	Bình thường	67(77,9%)	47(79,7%)	
Tế bào CD4	Giảm	24(27,9%)	15(25,4%)	0,74
	Bình thường	62(72,1%)	44(74,6%)	
Tế bào CD8	Giảm	11(12,8%)	4(6,8%)	0,243
	Bình thường	75(87,2%)	55(93,2%)	
Tế bào CD19	Giảm	2(2,3%)	6(10,2%)	0,63
	Bình thường	84(97,7%)	53(89,8%)	
Tế bào CD56	Giảm	8(9,3%)	3(5,1%)	0,345
	Bình thường	78(90,7)	56(94,9%)	

Nhận xét: Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa số lượng tế bào miễn dịch T(CD3-4-8), B(CD19), NK(CD56) với số đợt viêm phổi tái nhiễm.

Bảng 3.20: Mối liên quan giữa nồng độ kháng thể miễn dịch và số đợt tái nhiễm

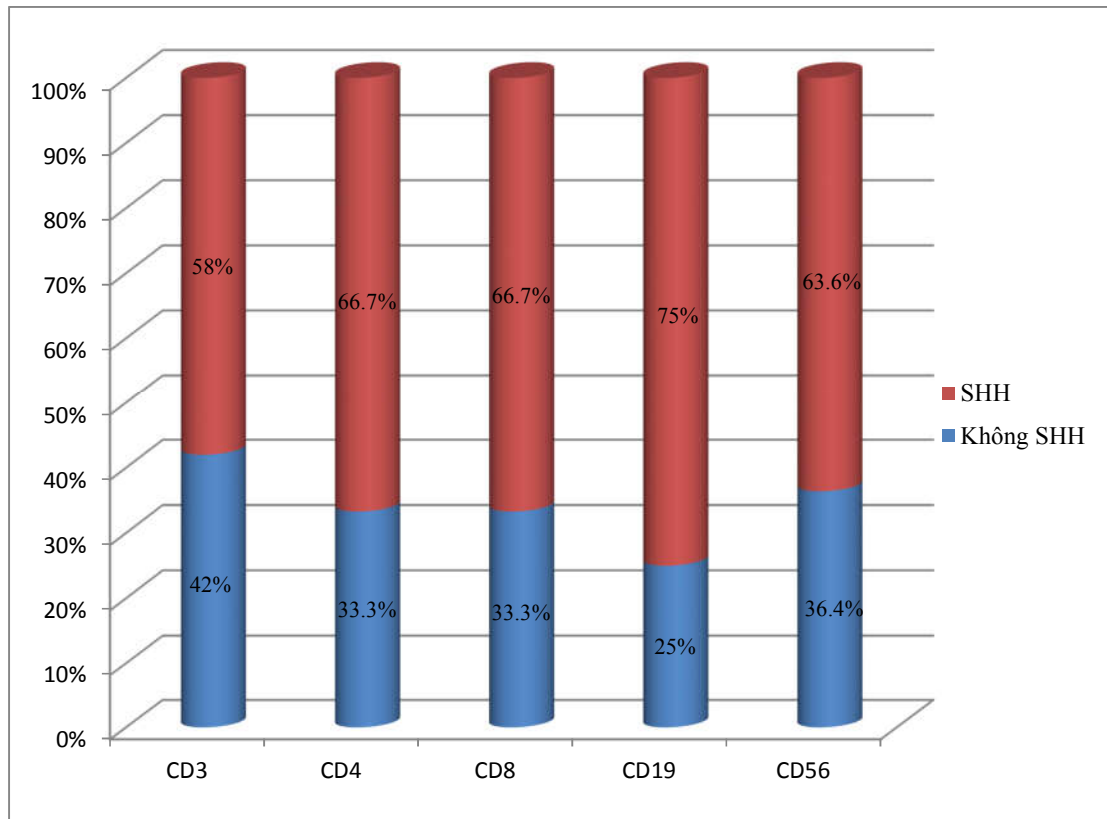
Kháng thể		Số lần VP tái nhiễm		p
		≥ 4 đợt	<4 đợt	
IgA	Giảm	5(5,8%)	3(5,1%)	1
	Bình thường	81(94,2%)	56(94,9%)	
IgM	Giảm	2(2,3%)	4(6,8%)	0,22
	Bình thường	84(97,7%)	55(93,2%)	
IgG	Giảm	2(2,3%)	4(6,8%)	0,22
	Bình thường	84(97,7%)	55(93,2%)	
IgG1	Giảm	3(3,5%)	0(0%)	0,27
	Bình thường	83(96,5%)	59(100%)	
IgG2	Giảm	2(2,3%)	1(1,7%)	1
	Bình thường	84(97,7%)	58(98,3%)	
IgG3	Giảm	2(2,3%)	2(3,4%)	1
	Bình thường	84(97,7%)	57(96,6%)	
IgG4	Giảm	14(16,3%)	7(11,9%)	0,458
	Bình thường	72(83,7%)	52(88,1%)	

Nhận xét: Không có mối liên quan về nồng độ kháng thể IgA, IgG, IgM và dưới nhóm IgG với số đợt tái nhiễm ≥ hoặc dưới 4 đợt ($p > 0,05$)

Bảng 3.21: Mối liên quan giữa số lượng tế bào miễn dịch và mức độ suy hô hấp của viêm phổi

Tế bào		Mức độ viêm phổi		p
		SHH (n=93)	Không SHH (n=52)	
Tế bào CD3	Giảm	18 (19,4%)	13(25%)	0,427
	Bình Thường	75(80,6%)	39(75%)	
Tế bào CD4	Giảm	26(28%)	13(25%)	0,7
	Bình Thường	67(72%)	39(75%)	
Tế bào CD8	Giảm	10(10,8%)	5(9,6%)	0,829
	Bình Thường	83(89,2%)	47(90,4%)	
Tế bào CD19	Giảm	6(6,5%)	2(3,8%)	0,712
	Bình Thường	87(93,5%)	50(96,2%)	
Tế bào CD56	Giảm	7(7,5%)	4(7,7%)	1
	Bình Thường	86(92,5%)	48(92,3%)	

Nhận xét: Sự giảm của các tế bào miễn dịch T, B, NK không có mối liên quan với mức độ SHH.



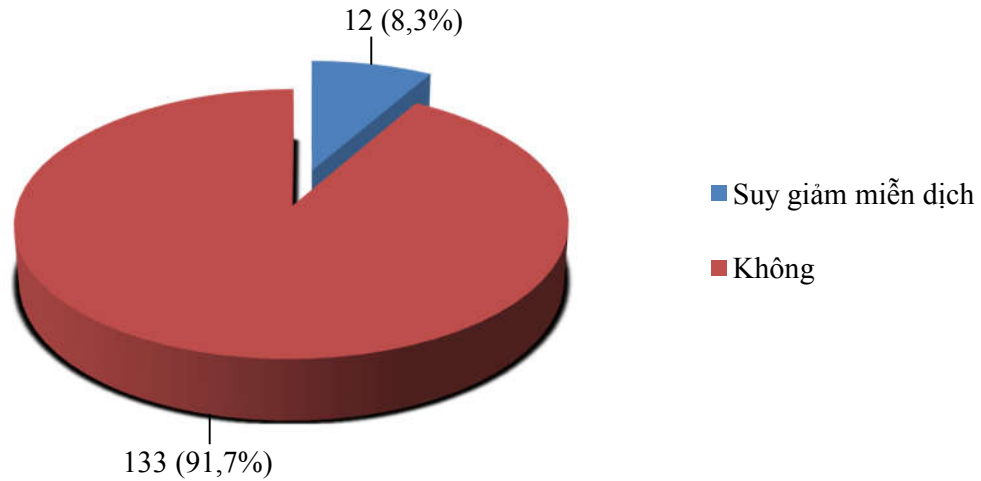
Hình 3.6: Phân bố trẻ SHH trong số trẻ giảm của các marker miễn dịch tế bào

Nhận xét: Trẻ SHH chiếm tỷ lệ 58% trong số trẻ giảm CD3 và chiếm 75% trong số trẻ giảm CD19

Bảng 3.22: Mối liên quan giữa nồng độ các kháng thể dịch thể và mức độ suy hô hấp của trẻ

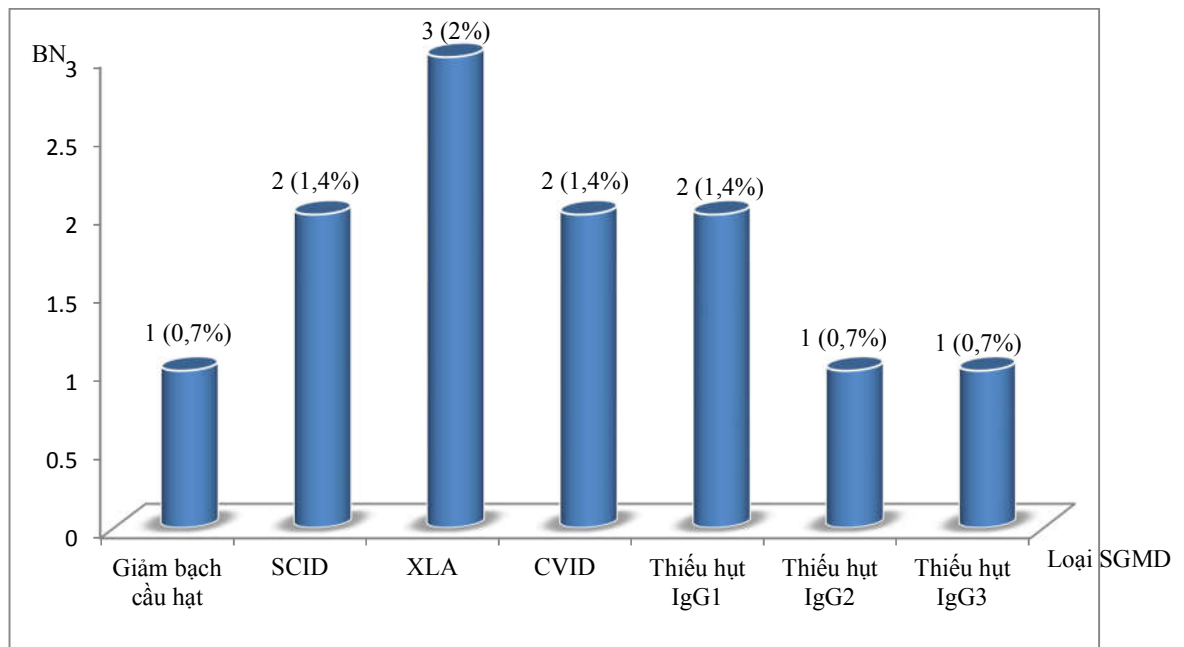
Kháng thể		Mức độ nặng của viêm phổi		p
		SHH (n=93)	Không SHH (n=52)	
IgA	Giảm	5(5,4%)	3(5,8%)	1
	Bình Thường	88(94,6%)	49(94,2%)	
IgM	Giảm	3(3,2%)	3(5,8%)	0,667
	Bình Thường	90(96,8%)	49(94,2%)	
IgG	Giảm	3(3,2%)	3(5,8%)	0,667
	Bình Thường	90(96,8%)	49(94,2%)	
IgG1	Giảm	2(2,2%)	1(1,9%)	1
	Bình Thường	91(97,8%)	51(98,1%)	
IgG2	Giảm	2(2,2%)	1(1,9%)	1
	Bình Thường	91(97,8%)	51(98,1%)	
IgG3	Giảm	3(3,2%)	1(1,9%)	1
	Bình Thường	90(96,8%)	51(98,1%)	
IgG4	Giảm	15(16,1%)	6(11,5%)	0,451
	Bình Thường	78(83,9%)	46(88,5%)	

Nhận xét: Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa mức độ của các kháng thể miễn dịch với mức độ nặng của VP tái nhiễm ($p > 0,05$).



Hình 3.7: Phân bố tỷ lệ SGMDBS trong VP tái nhiễm

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ có suy giảm miễn dịch chiếm 8,3%.



Hình 3.8: Phân bố tỷ lệ các bệnh SGMDBS trong VP tái nhiễm

Nhận xét: SGMDTP chủ yếu là thiếu hụt dịch thể chiếm 6,2%: XLA (2%), CVID (1,4%), trong số nhóm SGMD do IgG dưới nhóm chỉ có SGMD do IgG1 (1,4%), IgG2 (0,7%) và IgG3 (0,7%). SGMD trầm trọng kết hợp chiếm 1,4%, giảm bạch cầu hạt nặng bẩm sinh chiếm 0,7%.

Bảng 3.23: Liên quan giữa viêm phổi tái nhiễm có SGMDTP và kết quả điều trị

Chỉ số		SGMDTP		p	OR	95%CI
		Có (n=12)	Không (n=133)			
Tháng tuổi	≤12 tháng	8 (66,7%)	82 (61,7%)	0,117	1,24	0,35-4,34
	>12 tháng	4 (33,3%)	51 (38,3%)			
Kết quả điều trị	Tử vong	2 (16,7%)	7 (5,3%)	0,16	3,6	0,66-19,7
	Đỡ giảm	10 (83,3%)	126 (94,7%)			

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp tỷ lệ SGMDTP gặp nhiều hơn ở trẻ dưới 12 tháng và tỉ lệ tử vong là 16,7%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

Bảng 3.24: Đặc điểm lâm sàng của nhóm suy giảm miễn dịch và nhóm không suy giảm miễn dịch

Đặc điểm	SGMD (n=12)	Không SGMD (n=133)	p
Ho	12 (100%)	131 (98,5%)	1
Viêm long đường hô hấp trên	8 (66,7%)	88 (66,2%)	1
Khò khè	9 (75%)	121 (91%)	0,11
Thở nhanh	12 (100%)	125 (94%)	1
Rút lõm lồng ngực	7 (58,3%)	112 (84,2%)	0,04
Ran phổi	12 (100%)	130 (97,7%)	1
Khó thở	6 (50%)	87 (65,4%)	0,28
Nôn	4 (33,3%)	39 (29,3%)	0,75
Tiêu chảy	4 (33,3%)	31 (23,3%)	0,48
Sốt	11 (91,7%)	85 (63,9%)	0,06
Biến dạng lồng ngực	0 (0%)	5 (3,8%)	-
Ăn kém/bỏ bú	7 (58,3%)	89 (66,9%)	0,54
Tim nhanh	2 (16,7%)	59 (44,4%)	0,07

Nhận xét: Trẻ có suy giảm miễn dịch có rút lõm lồng ngực chiếm 58,3%, so nhóm trẻ không bị suy giảm miễn dịch 84,2%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Các triệu chứng khác không có sự khác biệt giữa nhóm suy giảm miễn dịch và không suy giảm miễn dịch.

Bảng 3.25: Các bệnh kèm theo ở trẻ có suy giảm miễn dịch

Bệnh kèm theo		SGMD (n=12)	Không SGMD (n=133)	p
Suy dinh dưỡng	Có	3 (25%)	25 (18,8%)	0,7
	Không	9 (75%)	108 (81,2%)	
Còi xương	Có	5 (41,7%)	83 (62,4%)	0,21
	Không	7 (58,3%)	50 (37,6%)	
Thiếu máu	Có	5 (41,7%)	57 (42,9%)	0,93
	Không	7 (58,3%)	76 (57,1%)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về các bệnh kèm theo giữa nhóm suy giảm miễn dịch và nhóm không suy giảm miễn dịch với $p > 0,05$.

Bảng 3.26: Đặc điểm cận lâm sàng nhóm suy giảm miễn dịch với nhóm không suy giảm MD

Chỉ số		SGMD (n=12)	Không SGMD (n=133)	p
Huyết sắc tố (g/l)	≤ 110	5 (41,7%)	61 (45,9%)	0,78
	> 110	7 (58,3%)	72 (54,1%)	
Bạch cầu (/mm ³)	$\leq 10,000$	9 (75%)	30 (22,6%)	0,0001
	$> 10,000$	3 (25%)	103 (77,4%)	
Bạch cầu lympho (/mm ³)	$\leq 2,500$	4 (33,3%)	10 (7,5%)	0,017
	$> 2,500$	8 (66,7%)	123 (100%)	
Bạch cầu trung tính (/mm ³)	$\leq 5,000$	9 (75%)	45 (33,8%)	0,009
	$> 5,000$	3 (25%)	88 (66,2%)	
CRP(mg/l)	≤ 6	7 (58,3%)	59 (44,4%)	0,35
	> 6	5 (41,7%)	74 (55,6%)	

Chỉ số	SGMD (n=12)	Không SGMD (n=133)	P
Xquang tim phổi			
Nốt rải rác	4 (33,3%)	65 (48,9%)	0,37
Theo định khu giải phẫu	1 (8,3%)	12 (9%)	1
Tổn thương dạng kẽ	2 (16,7%)	11 (8,3%)	0,29
Phối hợp	5 (41,7%)	45 (33,8%)	0,75

Nhận xét: Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa số lượng bạch cầu, số lượng bạch cầu lympho, số lượng bạch cầu trung tính với tình trạng miễn dịch ($p < 0,05$). Không có mối liên quan giữa số lượng huyết sắc tố, CRP, đặc điểm X Quang tim phổi với tình trạng miễn dịch ($p > 0,05$)

3.3. Một số yếu tố liên quan tới viêm phổi tái nhiễm

3.3.1. Một số yếu tố liên quan đến bố, mẹ của trẻ

Bảng 3.27: Một số yếu tố liên quan tới bố/mẹ/người chăm sóc trẻ

Đặc điểm		VP tái nhiễm (n=145)	VP lần đầu (n= 294)	p	OR	95%CI
Trình độ học vấn của bố	≤PTTH	91(62,8%)	134(45,6%)	0,001	2,01	1,34-3,02
	> PTTH	54(37,2%)	160(54,4%)			
Trình độ học vấn của mẹ	≤PTTH	83(57,2%)	122(41,5%)	0,002	1,88	1,26-2,82
	> PTTH	62(42,8%)	172(58,5%)			
Nghề nghiệp của bố	Nông dân/khác	76 (52,4%)	127(43,2%)	0,083	1,44	0,97-2,15
	Viên chức/Công chức/Công nhân	69 (47,6%)	167(56,8%)			
Nghề nghiệp của mẹ	Nông dân/khác	83 (57,2%)	120(40,8%)	0,002	1,94	1,29-2,9
	Viên chức/Công chức/Công nhân	62 (42,8%)	174(59,2%)			
Hộ nghèo	Nghèo	15(10,3%)	11 (3,7%)	0,009	2,96	1,37-6,64
	Không nghèo	130(89,7%)	283 (96,3%)			

Nhận xét: Trẻ có bố/mẹ có trình độ học vấn chưa tốt nghiệp PTTH, nghề nghiệp mẹ làm nông dân, tự do có nguy cơ mắc VP tái nhiễm cao gấp 2 lần so với VP lần đầu và điều kiện kinh tế gia đình thấp cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh (OR 2,96; 95%CI 1,37-6,64).

Bảng 3.28: Một số yếu tố liên quan đến môi trường sống của trẻ

Đặc điểm		VP tái nhiễm	VP lần đầu	p	OR	95%CI
Số con trong gia đình	> 2 con	32 (22,1%)	28 (9,5%)	0,001	2,69	1,55-4,67
	≤2 con	113 (77,9%)	266(90,5%)			
Số người trong gia đình	≥5 người	71(49%)	103(35%)	0,005	1,77	1,18-2,66
	<5 người	74(51%)	191(65%)			
Diện tích nhà ở	≤19m ² /người	65(44,8%)	119(40,5%)	0,41	1,19	0,8-1,78
	>19m ² /người	80(55,2%)	175(59,5%)			
Phơi nhiễm khói thuốc	Có	80(55,2%)	55 (18,7%)	0,001	5,35	3,45-8,29
	Không	65(44,8%)	239(81,3%)			
Địa dư	Nông thôn	102 (70,3%)	129 (52,6%)	0,001	3,03	1,98-4,63
	Thành thị	43 (29,7%)	165 (56,1%)			
Đi nhà trẻ	Không	110 (75,9%)	230 (78,2%)	0,576	1,14	0,71-1,83
	Có	35 (24,1%)	64 (21,8%)			

Nhận xét: Trẻ sống trong điều kiện như: Gia đình có trên 2 con, số người trong gia đình ≥ 5 người, phơi nhiễm với khói thuốc và sống ở vùng nông thôn thì có nguy cơ mắc VP tái nhiễm cao hơn tương ứng là 2,69; 1,77; 5,35; 3,03 (p<0,01).

Trong khi diện tích nhà ở, đi nhà trẻ lại không có sự khác biệt giữa 2 nhóm

3.3.2. Yếu tố liên quan đến bản thân trẻ

Bảng 3.29: Mối liên quan với tuổi, giới

Đặc điểm		VP tái nhiễm	VP lần đầu	p	OR	95%CI
Nhóm tuổi	≤ 12 tháng	90 (62,1%)	124 (42,2%)	0,001	2,24	1,49-3,37
	>12 tháng	55 (37,9%)	170 (57,8%)			
Giới tính	Trai	93(64,1%)	167(56,8%)	0,14	1,36	0,9-2,05
	Gái	52(35,9%)	127 (43,2%)			

Nhận xét: Không có sự khác biệt về giới của 2 nhóm VP lần đầu và VP tái nhiễm. Trẻ ≤ 12 tháng tuổi có nguy cơ mắc VP tái nhiễm cao gấp 2,24 lần so với trẻ >12 tháng ($p < 0,01$).

Bảng 3.30: Mối liên quan ở giai đoạn chu sinh của trẻ

Đặc điểm		VP tái nhiễm	VP lần đầu	p	OR	95% CI
Tuổi thai	<37 tuần	17 (11,7%)	12 (4,1%)	0,004	3,12	1,45-6,72
	≥37 tuần	128 (88,3%)	282 (95,9%)			
Cân nặng khi sinh	<2500gram	19 (13,1%)	7 (2,4%)	0,001	6,18	2,52-15,08
	≥2500gram	126 (86,9%)	287 (97,6%)			
Đẻ can thiệp	Có	56 (38,6%)	70 (23,8%)	0,002	2,01	1,31-3,09
	Không	89(61,4%)	224 (76,2%)			
Suy hô hấp sau sinh	Có	15(10,3%)	4 (1,4%)	0,001	8,36	2,72-25,69
	Không	130(89,7%)	290 (98,6%)			

Nhận xét: Trẻ có tuổi thai dưới 37 tuần, cân nặng dưới 2500gr, đẻ có can thiệp và có tình trạng suy hô hấp ngay sau sinh có nguy cơ VP tái nhiễm cao hơn tương ứng là 3,12; 6,18; 2,01 và 8,36 lần so với trẻ có tuổi thai ≥ 37 tuần, cân nặng >2500gram, đẻ không can thiệp và không SHH sau sinh ($p < 0,01$)

Bảng 3.31: Liên quan tiền sử của trẻ

Đặc điểm		VP tái nhiễm	VP lần đầu	p	OR	95% CI
Tiền sử phải thở máy	Có	14(9,7%)	2 (0,7%)	0,001	15,6	3,49-69,6
	Không	131(90,3%)	292 (99,3%)			
Tiêm chủng	Không đầy đủ	60(41,4%)	93(32%)	0,052	1,50	0,99-2,26
	Đầy đủ	85(58,6%)	200(68%)			
Cơ địa dị ứng	Có	24 (16,6%)	11 (3,7%)	0,001	5,1	2,42-10,74
	Không	121 (83,4%)	283 (96,3%)			
Thời gian bú mẹ	≤4 tháng	37 (25,5%)	53(18%)	0,068	1,56	0,96-2,51
	>4 tháng	108 (74,5%)	241 (82%)			

Nhận xét: Trẻ có tiền sử thở máy, cơ địa dị ứng có nguy cơ VP tái nhiễm cao hơn tương ứng là 15,6 và 5,1 so với trẻ không có tiền sử thở máy, có cơ địa không dị ứng. Thời gian bú mẹ và tiêm chủng không đầy đủ không có mối liên quan ($p>0,05$)

Bảng 3.32: Bệnh kèm theo của trẻ

Bệnh kèm theo		VP tái nhiễm	VP lần đầu	p	OR	95% CI
Suy dinh dưỡng	Có	28(19,3%)	13(4,4%)	0,001	5,17	2,59-10,33
	Không	117(80,7%)	281(95,6%)			
Còi xương	Có	88(60,7)	46 (15,6)	0,001	8,32	5,26-13,16
	Không	57(39,3)	248(84,4%)			
Thiếu máu	Có	66 (45,5%)	101 (34,4%)	0,023	1,59	1,06-2,39
	Không	79 (54,5%)	193 (65,6%)			
Biến dạng lồng ngực	Có	5(3,4%)	0(0%)	0,01	3,1	2,7-3,55
	Không	140(96,6%)	294(100%)			

Nhận xét: Trẻ bị suy dinh dưỡng, còi xương, thiếu máu và biến dạng lồng ngực có nguy cơ bị tái nhiễm cao gấp 5,17; 8,32;1,59 và 3,1 lần so với trẻ không bị SDD, còi xương, thiếu máu, biến dạng lồng ngực.

3.3.3. So sánh các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa VP tái nhiễm và VP lần đầu

Bảng 3.33: So sánh đặc điểm về lâm sàng của 2 nhóm VP tái nhiễm và VP lần đầu

Đặc điểm	Viêm phổi tái nhiễm (n=145)	Viêm phổi lần đầu (n=294)	p
Ho	143 (98,6%)	290 (98,6%)	>0,05
Viêm long đường hô hấp trên	109 (75,2%)	163 (55,4%)	0,001
Khò khè	130 (89,7%)	232 (78,9%)	0,005
Thở nhanh	137 (94,5%)	157 (53,4%)	0,001
Rút lõm lồng ngực	119 (82,1%)	95 (32,3%)	0,001
Ran phổi	142 (97,9%)	280 (95,2%)	0,2
Tim nhanh	61 (42,1%)	35 (11,9%)	0,001
Thay đổi tri giác	42 (29%)	10 (3,4%)	0,001
Nôn	43 (29,7%)	40 (13,6%)	0,001
Tiêu chảy	35 (24,1%)	28 (9,5%)	0,001
Sốt	96 (66,2%)	210 (71,4%)	0,27
Ăn kém/bỏ bú	96 (66,2%)	80 (27,2%)	0,001

Nhận xét: Tỷ lệ viêm long đường hô hấp trên, biểu hiện khò khè, thở nhanh, rút lõm lồng ngực, tim nhanh, thay đổi tri giác, biểu hiện về tiêu hóa (nôn, tiêu chảy), ăn kém/bỏ bú gặp nhiều ở nhóm viêm phổi tái nhiễm hơn so với nhóm viêm phổi lần đầu và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$)

Bảng 3.34: So sánh đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm cận lâm sàng	Viêm phổi tái nhiễm (X±SD)	Viêm phổi lần đầu (X±SD)	p
Bạch cầu	14,48±6,01	13,90±6,35	0,35
Bạch cầu trung tính	6,90±4,27	6,49±4,25	0,365
Bạch cầu lympho	5,58±2,71	5,58±2,74	0,98
Hb	112,46±13,65	115,14±11,94	0,045
Tiểu cầu	393,44±147,89	388,53±165,20	0,75
CRP	20,84±31,34	20,31±37,18	0,87
Protein	65,6±8,1	67,5±6,34	0,18
Albumin	38,79±4,5	37,68±3,68	0,47
GOT	53,94±53,8	46,21±27,39	0,17
GPT	25,92±34,8	21,9±13,41	0,24

Nhận xét: Trung bình số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho, số lượng tiểu cầu, chức năng gan, CRP không có sự khác biệt với $p > 0,05$, riêng trung bình Hb có sự khác biệt có ý nghĩa ở 2 nhóm với $p < 0,05$

Bảng 3.35: So sánh đặc điểm X quang tim phổi

X quang tim phổi	Viêm phổi tái nhiễm (n=145)	Viêm phổi lần đầu (n=294)	p
Nốt rải rác	69 (47,6%)	162 (55,1%)	0,155
Theo định khu giải phẫu	13 (9%)	51 (17,3%)	0,019
Tổn thương dạng kẽ	13 (9%)	29 (9,9%)	0,86
Phổi hợp	50 (34,5%)	52 (17,7%)	0,001

Nhận xét: Hình ảnh tổn thương theo định khu giải phẫu trong nhóm viêm phổi tái nhiễm (9%) thấp hơn so với nhóm viêm phổi lần đầu (17,3%). Tuy nhiên hình ảnh tổn thương phổi hợp trong nhóm viêm phổi tái nhiễm (34,5%) lại cao hơn so với nhóm viêm phổi lần đầu (17,7%) với $p < 0,05$.

Không có mối liên quan giữa hình ảnh tổn thương nốt rải rác, hình ảnh tổn thương dạng kẽ với tình trạng viêm phổi ($p>0,05$).

3.3.4. Phân tích hồi quy đa biến

Các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến tiếp tục được đưa vào phân tích đa biến theo mô hình hồi quy logistic

Bảng 3.36: Phân tích hồi quy đa biến một số yếu tố nguy cơ liên quan tới viêm phổi tái nhiễm

STT	Biến độc lập		Hệ số hồi quy (B)	Sai số chuẩn (SE)	Mức ý nghĩa (p)	OR	95%CI	
							Thấp	Cao
1.	TĐHV của bố	> PTTH*	-	-	-	1	-	-
		≤PTTH	0,498	0,496	0,316	1,646	0,622	4,353
2.	TĐHV của mẹ	> PTTH*	-	-	-	1	-	-
		≤PTTH	-0,472	0,510	0,355	0,624	0,230	1,696
3.	Nghề nghiệp mẹ	Viên chức/Công chức/Công nhân*	-	-	-	1	-	-
		Nông dân/khác	0,142	0,313	0,651	1,152	0,624	2,128
4.	Số con	≤2 con*	-	-	-	1	-	-
		> 2 con	0,935	0,467	0,045	2,547	1,019	6,364
5.	Kinh tế hộ gia đình	Không*	-	-	-	1	-	-
		Nghèo	0,795	0,592	0,179	2,214	0,694	7,059
6.	Số người trong gia đình	<5 người*	-	-	-	1	-	-
		≥5 người	-0,080	0,349	0,818	0,923	0,466	1,829
7.	Phơi nhiễm khói thuốc	Không*						
		Có	1,292	0,294	0,0001	3,642	2,048	6,474
8.	Địa dư	Thành thị*	-	-	-	1	-	-
		Nông thôn	0,545	0,305	0,074	1,724	0,949	3,134
9.	Nhóm tuổi trẻ	>12 tháng*	-	-	-	1	-	-
		≤ 12 tháng	0,313	0,299	0,294	1,368	0,762	2,455

STT	Biến độc lập		Hệ số hồi quy (B)	Sai số chuẩn (SE)	Mức ý nghĩa (p)	OR	95%CI	
							Thấp	Cao
10.	Tuổi thai	≥37 tuần*	-	-	-	1	-	-
		<37 tuần	-0,912	0,775	0,239	0,402	0,088	1,836
11.	Cân nặng sau sinh	≥2500gram*	-	-	-	1	-	-
		<2500gram	0,661	0,808	0,414	1,937	0,397	9,444
12.	Phương pháp sinh	Không can thiệp*	-	-	-	1	-	-
		Can thiệp	0,311	0,315	0,323	1,365	0,737	2,531
13.	Suy hô hấp sau sinh	Không*	-	-	-	1	-	-
		Có	2,100	0,791	0,008	8,165	1,732	38,493
14.	Thở máy	Không*	-	-	-	1	-	-
		Có	2.014	0,956	0,035	7,491	1,151	48,752
15.	Còi xương	Không*	-	-	-	1	-	-
		Có	3,430	0,526	0,000	30,881	11,019	86,543
16.	Suy dinh dưỡng	Không*	-	-	-	1	-	-
		Có	1,327	0,515	0,01	3,768	1,373	10,342
17.	Tiền sử dị ứng	Không*	-	-	-	1	-	-
		Có	1,399	0,498	0,005	4,049	1,526	10,743
18.	Thiếu máu	Không*	-	-	-	1	-	-
		Có	0,497	0,467	0,288	1,643	0,658	4,107

Cỡ mẫu phân tích (n) =439; * nhóm so sánh; - = không áp dụng
Kiểm định tính phù hợp của mô hình thống kê (Hosmer & Lemeshow Test)
 $\chi^2 = 4,093; p = 0,849$; Sử dụng phương pháp Enter

Nhận xét: Trẻ có suy hô hấp sau sinh có nguy cơ VP tái nhiễm cao gấp 8,165 lần so với trẻ không có SHH có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Trẻ thở máy có nguy cơ VP tái nhiễm cao gấp 7,5 lần so với trẻ không thở máy ($p < 0,05$).

Trẻ bị còi xương có nguy cơ bị VP tái nhiễm cao gấp 30,9 lần so với trẻ không còi xương ($p < 0,001$).

Trẻ có SDD có nguy cơ VP tái nhiễm cao gấp 3,8 lần so với trẻ không SDD ($p < 0,05$).

Trẻ có tiền sử dị ứng có nguy cơ bị VP tái nhiễm cao gấp 4 lần so với trẻ không có tiền sử dị ứng ($p < 0,01$).

Trẻ phơi nhiễm với khói thuốc có nguy cơ bị VP tái nhiễm cao gấp 3,6 lần so với trẻ không tiếp xúc với khói thuốc có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Gia đình trẻ có > 2 con có nguy cơ VP tái nhiễm cao gấp 2,5 lần so với gia đình trẻ ≤ 2 con với $p < 0,05$.

Chương 4

BÀN LUẬN

Trong thời gian từ 1/5/2016 đến 30/4/2018, chúng tôi có 145 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn viêm phổi tái nhiễm và 294 bệnh nhân viêm phổi lần đầu.

4.1. Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm ở trẻ dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương

4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổi: Tuổi trung vị của nhóm BN nghiên cứu là 11 tháng (trẻ nhỏ nhất là 3 tháng tuổi, lớn nhất là 52 tháng). So sánh giữa các lứa tuổi cho thấy, VP tái nhiễm tập trung chủ yếu ở nhóm trẻ dưới 12 tháng, điều này có thể liên quan đến tình trạng miễn dịch chưa trưởng thành của nhóm trẻ nữ nhi.

Theo Patria và cộng sự [7] năm 2013, nghiên cứu trên 146 trẻ viêm phổi tái nhiễm có độ tuổi trung bình là $7,9 \pm 4,5$ tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 1. Tác giả Capanoglu năm 2017 [76], tiến hành nghiên cứu 2120 trẻ dưới 2 tuổi có viêm đường hô hấp dưới, phát hiện 177 trẻ (8,3%) VP tái nhiễm, độ tuổi trung bình là $10,37 \pm 6,45$ tháng, dao động từ 1,5 tháng đến 24 tháng và tỉ lệ nam/nữ là 1,4.

Bảng 4.1: So sánh nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả khác

Tác giả	Năm	Số bệnh nhân NC	Tuổi trung bình	Tỉ lệ nam/nữ	Tài liệu tham khảo
Phạm Ngọc Toàn	2018	145	$13,34 \pm 8,65$ tháng	1,78	NC này
Patria	2013	146	$7,9 \pm 4,5$ tuổi	1	[7]
Hoving	2013	62	48 tháng	1,3	[5]
Tural-Kara	2018	129	14 tháng	1,6	[10]
Capanoglu	2017	177	$10,37 \pm 6,45$ tháng	1,4	[76]
Celebi	2010	185	16 ± 32 tháng	1,56	[66]

Về độ tuổi trung bình: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác so với một số nghiên cứu trên vì đối tượng của chúng tôi chỉ chọn giới hạn ≤ 60 tháng tuổi; Các nghiên cứu có sự khác nhau về độ tuổi trung bình do đối tượng nghiên cứu có giới hạn tuổi khác nhau.

Giới tính: Nghiên cứu này có tỉ lệ trẻ nam/nữ là 1,78. Như vậy, tỷ lệ nam luôn có xu hướng cao hơn trẻ nữ, có thể do một số nguyên nhân sau: Tỉ lệ sinh của nam cao hơn nữ [77], tỉ lệ giới tính khi sinh năm 2016 là 112 nam/100 nữ; về xã hội học cho thấy trẻ trai được quan tâm nhiều hơn ở trẻ gái [78]; mặt khác, tình trạng miễn dịch của trẻ trai có thể kém hơn ở trẻ gái nên tỉ lệ mắc VP nói chung và VP tái nhiễm nói riêng ở trẻ trai thường cao hơn trẻ gái.

Địa dư: Kết quả của chúng tôi cho thấy số trẻ VP tái nhiễm sống ở vùng nông thôn cao gấp trên 2 lần so với số trẻ sống ở thành thị. Lý giải kết quả này, chúng tôi cho rằng ở các vùng nông thôn có thể điều kiện kinh tế - xã hội khó khăn hơn, các dịch vụ chăm sóc y tế chất lượng còn hạn chế (tỉ lệ tiêm chủng thấp, tỉ lệ chăm sóc trước sinh, trong sinh và sau sinh kém,...); kiến thức, kỹ năng người chăm sóc trẻ chưa cao. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với một số kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Thường, tỉ lệ trẻ suy hô hấp sống tại vùng nông thôn chiếm 65% [79].

Tiền sử về sản khoa, thời gian bú mẹ và tiêm chủng:

Qua khai thác tiền sử trong thời kỳ chu sinh của đối tượng nghiên cứu, chúng tôi thu được một số kết quả sau: Số trẻ sinh non chiếm 11,7%, cân nặng sau sinh thấp dưới 2500 gram chiếm 13,1%, suy hô hấp sơ sinh sau sinh chiếm 10,3%, đặc biệt có 38,6% trẻ được sinh bằng phương pháp can thiệp (đẻ mổ và đẻ forcef). Những trẻ được sinh ra bằng phương pháp can thiệp mổ đẻ dễ mắc hội chứng chậm tiêu dịch phổi, tăng nguy cơ suy hô hấp sau sinh cũng như viêm phổi, khả năng miễn dịch của trẻ cũng kém hơn.

Có 25,5% trẻ VP tái nhiễm được bú mẹ trong thời gian dưới 4 tháng. Sữa mẹ là nguồn dinh dưỡng đầy đủ và cân bằng cho sự phát triển bình thường của trẻ. Thêm vào đó, sữa mẹ còn hỗ trợ cho sự phát triển của hệ miễn dịch, cung cấp các yếu tố miễn dịch, giúp trẻ phát triển khỏe mạnh. Bú mẹ không đầy đủ là yếu tố nguy cơ hàng đầu gây tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở trẻ em tại các nước đang phát triển. Nuôi con bằng sữa mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu sẽ ngăn ngừa được khoảng 1.301.000 ca tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi mỗi năm hoặc 13% tổng số ca tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi. Các tác giả cho rằng, bú mẹ không đầy đủ liên quan tới tỷ lệ tử vong do viêm phổi ở trẻ dưới 5 tuổi (OR=1,8, 95%CI 1,2-2,7)[80] và viêm phổi nặng ở trẻ dưới 5 tuổi (OR=2,3, 95%CI 1,4-3,9)[81]. Nguy cơ tử vong do viêm phổi trong giai đoạn trẻ nhũ nhi giảm 70% khi bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu (RR=0,3, 95%CI 0,2-0,6)

Ngoài ra, có đến 41,4% số trẻ viêm phổi tái nhiễm chưa được tiêm chủng đầy đủ theo lịch khuyến cáo của chương trình tiêm chủng mở rộng quốc gia. Đây cũng là con số đáng báo động có thể gây tỉ lệ các bệnh đã kiểm soát được bằng vaccin lại bùng phát.

Phân bố theo tháng:

VP tái nhiễm trong nghiên cứu này gặp nhiều vào tháng 5 và tháng 8, đây là giao điểm của chuyển mùa từ xuân sang hè và từ thu sang đông. Tác giả Đào Minh Tuấn năm 2010 [82] nghiên cứu về viêm phổi nặng ở trẻ em cho thấy đỉnh điểm là vào tháng 9, 10. Nguyễn Tiến Dũng [83] cho rằng viêm phổi thường gặp quanh năm, nhưng chủ yếu tập trung nhiều nhất vào các tháng chuyển mùa tháng 4-5 và tháng 9-10. Đây cũng là tính chất đặc thù của khí hậu miền Bắc Việt Nam có sự thay đổi giữa các mùa. Trên thế giới, Tural-Kara [10] có sự phân bố theo mùa của các đợt tái nhiễm như sau: Mùa đông (28,5%), mùa xuân (33,1%), mùa hè (21,2%) và mùa thu (17,2%), vì đây là

nước ôn đới nên VP chủ yếu xảy ra vào mùa lạnh đông và xuân- là mùa mà virus phát triển.

Số đợt tái nhiễm viêm phổi:

Khai thác tiền sử 145 bệnh nhân VP tái nhiễm, chúng tôi thấy số đợt tái nhiễm trung bình là $3,72 \pm 1,61$. Phần lớn trẻ có số đợt tái nhiễm từ 3-5 đợt chiếm 62,1%; có 14,5% trẻ bị trên 5 đợt viêm phổi. Trong nhóm viêm phổi tái nhiễm 3-5 đợt, chúng tôi phân tích theo nhóm tuổi cho kết quả trẻ dưới 12 tháng tuổi chiếm đa số (66,7%). Tương tự trong nhóm VP tái nhiễm trên 5 đợt trẻ dưới 12 tháng tuổi chiếm 52,4%.

Theo tác giả Tural-Kara [10], nghiên cứu 129 bệnh nhân VP tái nhiễm trong vòng 13 năm, cho thấy số lần viêm phổi trung bình là 3 (2-30 đợt), trong đó 39,5% trẻ có 2 đợt viêm phổi trong vòng 1 năm và 60,5% trẻ có ≥ 3 đợt viêm phổi. Sự khác nhau này là do giới hạn chọn mẫu của tác giả từ 0 đến 18 tuổi và thời gian theo dõi kéo dài nên số lần mắc cao hơn, đồng thời nghiên cứu của chúng tôi tiến hành tại Bệnh viện Nhi Trung ương nên hầu hết các bệnh nhân được chuyển từ các tuyến lên thường là nặng và chủ yếu là các bệnh nhân nhỏ tuổi.

Theo nghiên cứu của Huỳnh Văn Tường năm 2012 [84], bệnh nhân có 2 đợt VP chiếm đa số 53,5%; 3 đợt chiếm 39,5%; >3 đợt viêm phổi chiếm 7% trong số bệnh nhân VP tái nhiễm.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm

Qua bảng 3.3 cho thấy đặc điểm lâm sàng của VP tái nhiễm là: Ho, thở nhanh và có ran ở phổi xấp xỉ 100% ở cả 2 nhóm trên và dưới 12 tháng. Các biểu hiện sốt, viêm long đường hô hấp trên, suy hô hấp có tỷ lệ thấp hơn tương ứng là 66,2; 75,2 và 64,1%.

Huỳnh Văn Tường [84], nghiên cứu trên 196 trẻ viêm phổi nặng tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 cho thấy, các triệu chứng chủ yếu của viêm phổi là ho (86,2%), sốt (64,7%), thở nhanh (100%), ăn kém (49,1%), rút lõm lồng ngực (100%), ran ẩm/nở (100%). Tác giả Đào Minh Tuấn [82], [85] cũng cho tỉ lệ tương đương về các dấu hiệu lâm sàng của viêm phổi chủ yếu là sốt, ho, khò khè, bú kém, khó thở, rút lõm lồng ngực gặp ở 100% bệnh nhân, trong đó có 42,7% bệnh nhân có suy hô hấp ở các mức độ cần phải hỗ trợ hô hấp, ran ẩm ở phổi (87,5%), thở nhanh, nhịp tim nhanh (71,4%).

Theo Lotfian và cộng sự [86] khi tiến hành nghiên cứu xác định nguyên nhân của VP kéo dài và viêm phổi tái nhiễm, cũng cho thấy các triệu chứng lâm sàng phổ biến gồm: Ho (92,5%), sốt (58,9%), suy hô hấp (26,5%), ran ẩm (59,3%). Theo Capanoglu và cộng sự [76], các triệu chứng chính là ho (95,5%), sốt (59,9%).

4.1.3. Một số các biểu hiện lâm sàng ngoài phổi

VP tái nhiễm thường kèm theo các triệu chứng ở hệ tim mạch (42,1%), tiêu hóa (66,2%) và thần kinh (29,0%). Đặc biệt các dấu hiệu nhịp tim nhanh và tiêu chảy ở nhóm trẻ dưới 12 tháng gặp nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ trên 12 tháng tuổi (bảng 3.4).

Nghiên cứu của Lê Văn Tráng [87] tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa cho thấy tỷ lệ viêm phổi kèm rối loạn tiêu hóa chiếm 38,4%. Nghiên cứu của Đào Minh Tuấn [88] về viêm phổi tập trung có tỉ lệ rối loạn tiêu hóa chiếm 30,88%. Các triệu chứng toàn thân như thay đổi ý thức và ăn kém/bỏ bú cũng gặp với một tỷ lệ nhỏ ở đối tượng nghiên cứu, thường thấy ở những trẻ bị mắc viêm phổi nặng, giảm ý thức là do tình trạng thiếu Oxy. Trong nghiên cứu của Đào Minh Tuấn về viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi, li bì và bỏ bú là hai yếu tố có giá trị tiên lượng nặng, chiếm tỷ lệ cao trong nhóm viêm phổi nặng và rất nặng.

4.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng của viêm phổi tái nhiễm

***Kết quả xét nghiệm huyết học:**

Tỷ lệ bệnh nhân có Hb \leq 110 g/L chiếm 45,4%; đặc biệt, nhóm trẻ dưới 12 tháng có tỷ lệ thiếu máu cao hơn nhóm trên 12 tháng.

73,1% bệnh nhi có số lượng bạch cầu tăng $>10,000$, trong đó bạch cầu trung tính tăng (62,8%), bạch cầu lympho giảm (9,7%). Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Hồ Sỹ Công là 65,1%[89].

*** Kết quả sinh hóa:**

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 54,5% trẻ viêm phổi tái nhiễm có nồng độ CRP tăng $> 6\text{mg/l}$ (bảng 3.5). CRP có bản chất là protein miễn dịch, có vai trò quan trọng trong giai đoạn cấp thuộc hệ thống đáp ứng viêm không đặc hiệu. CRP rất có giá trị trong chẩn đoán viêm phổi do vi khuẩn, CRP thường tăng cao nhất sau nhiễm khuẩn 48 giờ.

Một số nghiên cứu trong nước về viêm phổi trẻ em cũng cho kết quả tương đương: Theo Hồ Sỹ Công[89], tỷ lệ bệnh nhân viêm phổi có CRP tăng chiếm 62,4%, trong đó nhóm tăng $> 20 \text{ mg/l}$ chiếm 34,9%; nghiên cứu của Bùi Bình Bảo Sơn [90] về nồng độ CRP ở 102 bệnh nhân viêm phổi, lứa tuổi từ 2 đến 5 tại Bệnh viện Trung ương Huế cho thấy 82,9% bệnh nhân viêm phổi có nồng độ CRP tăng với giá trị trung bình $32,25 \pm 41,45 \text{ mg/l}$.

***Kết quả xét nghiệm vi sinh:**

Tìm hiểu nguyên nhân do vi khuẩn:

Căn nguyên vi khuẩn xác định chiếm 27,6%, trong đó nuôi cấy dịch ty hầu dương tính (23,5%) và 4,1% dương tính với *Mycoplasma* (PCR) (Hình 3.2)

Phân tích căn nguyên vi khuẩn cho thấy: Vi khuẩn Gram âm chiếm 65% bao gồm (*Acinerbacter*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*, *E.Coli*, *HI*, *Burkholderia cepacia*, *Moraxellacatarrhalis*), vi khuẩn Gram dương

(*S.aureus*, *S.pneumonia*) chiếm 20%, ngoài ravi khuẩn không điển hình *Mycoplasma pneumoniae* chiếm 15%. Cụ thể, chúng tôi gặp nhiều nhất là vi khuẩn HI với tỉ lệ 32,5%, tiếp đến là *Moraxella catarrhalis* chiếm 15%, *Mycoplasma pneumoniae* 15% và phế cầu 12,5%, tụ cầu 7,5%.

So sánh với nghiên cứu tại Bỉ (2011)[64] xác định nguyên nhân gây bệnh trên 2 nhóm bệnh nhân VP cộng đồng đáp ứng kém với điều trị (n=127) và viêm phổi tái nhiễm (n=123) bằng phương pháp nội soi ống mềm và lấy dịch rửa phế quản để nuôi cấy và xét nghiệm bằng phương pháp PCR. Kết quả nghiên cứu cho thấy nguyên nhân được xác định trong 3/4 số bệnh nhân của cả 2 nhóm. VP tái nhiễm phát hiện 77,2% là vi khuẩn gram âm (*Haemophilus Influenza* (51,2%), *Moraxella catarrhalis* (21,1%)), còn vi khuẩn gram dương chủ yếu là do *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus*.

So sánh các nghiên cứu khác tại Việt Nam: Nghiên cứu của Nguyễn Văn Thường (2008)[79], nhóm vi khuẩn gram âm là 79,4%, Phạm Thu Hiền (2008)[91] về nguyên nhân gây viêm phổi nặng tại Khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi Trung ương, các chủng vi khuẩn phân lập được chủ yếu là các vi khuẩn gram âm. Nghiên cứu của Ngô Thị Tuyết Lan (2009)[92] nhóm vi khuẩn Gram âm là 69,5% và nhóm vi khuẩn Gram dương là 30,5%. Tác giả Vũ Anh (2015) [93] có 3/4 số bệnh nhân nhiễm vi khuẩn Gram âm. Trong nhóm vi khuẩn Gram dương, chiếm ưu thế là *S.aureus* (13,7%), và *S.pneumoniae* (7,8%).

Tỉ lệ vi khuẩn gram âm khác nhau giữa các nghiên cứu vì khác nhau giữa địa điểm, đối tượng chọn mẫu. Nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là ở nhóm trẻ nhỏ nên nổi trội là các vi khuẩn gram âm, ít gặp gram dương. Mặt khác, hiện nay có một tỷ lệ nhất định bệnh nhân đã được tiêm phòng phế cầu nên tỷ lệ gram dương càng giảm. Tiêm phòng vaccine 5 trong 1 không đầy đủ (do thiếu vaccine, do ý thức của người dân, do bệnh tái nhiễm liên tục), chính

vì vậy, tỉ lệ HI vẫn mắc rất cao- đây cũng là nhóm nguyên nhân gram âm chính gây VP ở trẻ nhỏ.

Tìm hiểu nguyên nhân do virus

Bảng 3.6 cho thấy, tỷ lệ nhiễm virus của trẻ viêm phổi tái nhiễm khá cao, chiếm 60%, trong đó chủ yếu là *Rhinovirus* chiếm 37,2%, tiếp theo *Adenovirus* 16,6%; các virus khác như *RSV*, *CMV*, *EBV*, *cúm A* chiếm tỷ lệ nhỏ. Tỷ lệ bệnh nhân VP tái nhiễm bị đồng nhiễm là 20%; đồng nhiễm cả vi khuẩn và virus cao nhất 11,7%; nhóm nhiễm 2 loại virus chiếm 6,2%. Một điều khá lý thú chúng tôi thấy trong nhóm bệnh nhân đồng nhiễm thì có 5 bệnh nhân được chẩn đoán SGMD tiên phát, cụ thể nhiễm 1 virus và 1 vi khuẩn gặp trong các bệnh SGMD BS (XLA, SCID, giảm IgG1, giảm IgG2) và 1 bệnh nhân giảm IgG1 nhiễm 2 virus và 1 vi khuẩn.

Theo Tural-Kara [10], rất ít nghiên cứu xác định được tác nhân gây bệnh ở trẻ em nhập viện do viêm phổi tái nhiễm. Khi tiến hành nghiên cứu 129 bệnh nhi, các mẫu xét nghiệm thu được trong 151 đợt viêm phổi, ít nhất 1 loại virus hoặc vi khuẩn được phát hiện trong 73,5% mẫu, trong đó, tỉ lệ đồng nhiễm là 26,5%. Các tác nhân gây bệnh phổ biến nhất trong các mẫu dịch hô hấp đó là: *Rhinovirus* (30,5%), *Adenovirus* (17,2%), *RSV* (13,9%) và *Bocavirus* (7,9%); *Pseudomonas aeruginosa* phát hiện ở 6 mẫu nuôi cấy. Đặc biệt, các virus: *Cúm A*, *RSV* và *coronavirus* được phát hiện nhiều hơn vào mùa đông so với các mùa khác. *RSV* phát hiện thường xuyên hơn ở trẻ <1 tuổi ($p < 0,01$).

Rhedin [94] đã báo cáo tỉ lệ nhiễm *RSV* (32%), *Rhinovirus* (23%) và *Metapneumovirus* (23%) là các tác nhân gây bệnh phổ biến nhất, trong khi Benet và cộng sự [95] phát hiện rằng *S. pneumoniae*, *metapneumovirus*, *RSV* và virus *cúm A* là những tác nhân gây bệnh thường gặp nhất ở trẻ bị viêm phổi.

Tương tự, Radin [96] cũng nêu các virus phổ biến gây đồng nhiễm trong viêm phổi gồm *coronavirus*, *rhinovirus* và *adenovirus*.

Theo nghiên cứu của De Schutter [64], nhóm bệnh nhân nhiễm HI, có tới 19,5% đồng nhiễm với các virus và vi khuẩn khác như *Moraxella catarrhalis* (13,8%), *phế cầu* (4,9%), *tụ cầu* (4,1%). Tỷ lệ đồng nhiễm làm tăng biến chứng, tăng thời gian sốt, tăng tình trạng nặng và ảnh hưởng tới chức năng của phổi.

Virus khi xâm nhập vào cơ thể, bản thân không tự nhân lên mà ký sinh và xâm nhập vào tế bào biểu mô đường hô hấp của vật chủ và nhân lên. Cơ chế gây tổn thương của nhu mô phổi phụ thuộc vào từng chủng virus, một số virus gây độc tế bào, hủy hoại trực tiếp tế bào phế quản, phế nang, phần lớn virus tác động qua phản ứng viêm. Các tế bào đường hô hấp bị chết do virus nhân lên và phá hủy tế bào hoặc bởi phản ứng miễn dịch nhằm tiêu diệt virus và diệt luôn cả tế bào. Phổi tổn thương thêm do các tế bào miễn dịch kích hoạt các chất hóa ứng động, phát động phản ứng viêm. *RSV* kích hoạt các tế bào biểu mô đường thở giải phóng ra Leukotrien C4, IgE, histamine.

Một số nghiên cứu khác [28],[97] cũng cho thấy *Rhinovirus* có tỷ lệ nhiễm khá cao và có thể ảnh hưởng đến mức độ nặng của bệnh [98]. *Rhinovirus* qua đường hô hấp trên và liên kết với tế bào biểu mô hô hấp thông qua một số phân tử kết dính tế bào 1 (ICAM-1) và thụ thể lipoprotein mật độ thấp (LDLR) và sự gắn kết của *Rhinovirus* với các receptor gây ra phản ứng miễn dịch dẫn đến viêm đường hô hấp. *Rhinovirus* kích hoạt sản xuất bradykinin, interleukin 1, interleukin 6, interleukin 8. Đây là nguyên nhân phổ biến gây nhiễm trùng đường hô hấp trẻ nhỏ và gây hen ở trẻ lớn, đặc biệt là nhiễm trùng hô hấp nặng.

Virus không những tác động lên phổi mà còn tác động lên các cơ quan khác trong cơ thể làm giảm đề kháng và tăng khả năng phản ứng dị ứng cũng như tăng miễn cảm đối với vi khuẩn, hậu quả là gây viêm phổi do vi khuẩn nặng hơn

***Chẩn đoán hình ảnh phổi:**

Trong nghiên cứu của chúng tôi các thương tổn trên XQ gặp chủ yếu là các thương tổn dạng nốt mờ rải rác 2 phổi (47,6%) ở cả 2 nhóm, các thương tổn phổi hợp chiếm 34,5%, còn lại các tổn thương theo định khu giải phẫu và tổn thương kẽ không nhiều 9%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về tổn thương trên X-quang phổi giữa hai nhóm trẻ dưới và trên 12 tháng tuổi.

Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Lê Văn Tráng [87]: Tổn thương chủ yếu là tổn thương rải rác chiếm 46,5%. Huỳnh Văn Tường [84]thương tổn dạng phế quản phế viêm (82,7%), viêm phổi thùy (15,9%); viêm phổi mô kẽ chỉ chiếm 1,4%.

Theo nghiên cứu của Bolursaz[86], hình ảnh CT lồng ngực có các tổn thương rải rác (29%), đông đặc (44%), giãn phế quản (24,4%), bẫy khí (14,5%), xẹp phổi (9%), tràn dịch màng phổi (6%), tổn thương dạng kẽ (1,5%) và ứ khí thùy phổi bẩm sinh (1,5%).

***Kết quả điều trị:**

Nghiên cứu kết quả điều trị 145 bệnh nhân VP tái nhiễm cho thấy, tỉ lệ tử vong là 9 bệnh nhân (6,2%) và tỉ lệ chuyển tuyến dưới điều trị tiếp là 4,8%, thời gian điều trị trung bình là $15,05 \pm 12,42$ ngày. Nguyên nhân tử vong do tình trạng suy hô hấp kết hợp nhiễm trùng bệnh viện nặng.

*** Các yếu tố liên quan tới mức độ tái nhiễm trong nhóm VP tái nhiễm:**

Khi phân tích trong nhóm VP tái nhiễm để tìm mối liên quan trong nhóm theo số lần tái nhiễm, chúng tôi phát hiện được một số yếu tố liên quan

tới những bệnh nhân VP nhiều lần, đặc biệt ở nhóm VP ≥ 4 đợt. Những trẻ có mẹ là nông dân, tự do thì có nguy cơ VP tái nhiễm nhiều lần cao gấp 3,18 lần so với nhóm khác, và những trẻ có tiếp xúc với khói thuốc có nguy cơ bị nhiều hơn 2,41 lần. Đặc biệt, khi đưa các yếu tố này vào phân tích hồi quy đa biến phát hiện ra 2 yếu tố trên thực sự có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này cũng tương tự so với nhiều nghiên cứu khác và đây là 2 yếu tố nguy cơ chính của VP tái nhiễm mức độ nhiều ở trẻ em.

Theo nghiên cứu của Patria tại Milan, Ý[7]: Các yếu tố nguy cơ ở nhóm viêm phổi tái nhiễm nhiều lần (≥ 4 lần) như luồng trào ngược dạ dày thực quản (GERD, $p=0,04$), tiền sử dị ứng ($p=0,005$) và chẩn đoán hen phế quản ($p=0,0001$) hoặc hội chứng thùy giữa ($p=0,001$). Các yếu tố đẻ non, cân nặng sau sinh thấp và suy hô hấp sau sinh là những yếu tố độc lập liên quan tới VP tái nhiễm.

4.2. Mô tả tình trạng miễn dịch của bệnh nhân VP tái nhiễm

Ngày nay, để đánh giá tình trạng miễn dịch của người bệnh có rất nhiều cách tiếp cận. Ngoài các đặc điểm lâm sàng nghi ngờ về thiếu hụt miễn dịch như nhiễm trùng tái diễn, tiền sử bệnh của bản thân trẻ và gia đình có người mắc bệnh thì việc áp dụng các xét nghiệm từ cơ bản (CTM, số lượng bạch cầu), đến kỹ thuật cao (Flowcytometer đếm các TB lympho dưới nhóm), đo nồng độ các kháng thể (IgA, IgM, IgG, IgG dưới nhóm) đã giúp chúng ta tìm hiểu thêm được nguyên nhân sâu xa của các bệnh nhiễm trùng tái diễn. Viêm phổi tái nhiễm là một trong những khuyến cáo của Tổ chức SGMD Thế giới nhằm sàng lọc phát hiện bệnh lý SGMDDBS ở trẻ em[99], [100].

Các nhiễm trùng đường hô hấp khi còn nhỏ dẫn đến kích thích không đặc hiệu của hệ thống miễn dịch. Một số yếu tố như dị ứng; viêm VA, A; điều kiện kinh tế - xã hội, yếu tố môi trường, đi học nhà trẻ, mẫu giáo, hút thuốc lá

thụ động là những yếu tố liên quan chính tới các bệnh lý đường hô hấp tái nhiễm. Mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng, tiền sử gia đình và các thăm khám lâm sàng cho thấy hệ miễn dịch của trẻ không hoạt động hoàn hảo ở các trẻ bị nhiễm trùng đường hô hấp tái nhiễm, đặc biệt là các bất thường miễn dịch dịch thể[101].

***Bạch cầu đa nhân trung tính:**

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.13 và Hình 3.4), số lượng trung bình bạch cầu là $14,48 \pm 6,01$ ($10^3/\text{ml}$). Tuy nhiên, khi phân tích đánh giá sâu hơn cho từng bệnh nhân, chúng tôi phát hiện 5,5 % bệnh nhân có bạch cầu trung tính giảm dưới 1500; 2 bệnh nhân (1,4%) có số lượng bạch cầu trung tính giảm nặng <500 và đây là 2 bệnh nhân sau đó được chẩn đoán là suy giảm miễn dịch tiên phát (1 bệnh nhân XLA và 1 bệnh nhân giảm bạch cầu hạt). Trong nhóm 5 bệnh nhân có bạch cầu giảm nhẹ từ 1000-1500 thì có 1 bệnh nhân được chẩn đoán là XLA. Như vậy, đối với bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm, khi đánh giá kết quả xét nghiệm công thức máu ngoại vi, khi số lượng bạch cầu trung tính giảm dưới 1500, cần theo dõi sát để tránh bỏ sót bệnh nhân SGMDBS.

Trong các bệnh lý nhiễm trùng, bạch cầu đa nhân trung tính được huy động để tiêu diệt các phần tử lạ. Các cytokine như GM-CSF, TNF- α làm tăng đáp ứng viêm và tăng tập trung bạch cầu trung tính tại đường thở. Quá trình nhiễm khuẩn kích thích Th0 chuyển dạng theo hướng Th1[102]. Monton[103] thấy rằng đại thực bào phế nang là tế bào chủ yếu tham gia vào phản ứng bất vi khuẩn khi vi khuẩn xâm nhập vào đường hô hấp dưới, nhưng khi vi khuẩn xâm nhập quá nhiều hoặc độc tố quá mạnh thì đáp ứng viêm của đại thực bào không đủ để tiêu diệt vi khuẩn, chúng sẽ hấp dẫn bạch cầu đa nhân trung tính từ các mạch máu kế cận vào phế nang.

Theo nghiên cứu của Zhao Yong-Li [104], cho thấy: Nhiễm trùng đường hô hấp tái nhiễm có liên quan đến giảm thực bào của bạch cầu trung tính, số

lượng bạch cầu trung tính giảm và bất thường về mặt chức năng có thể khiến trẻ bị nhiễm trùng đường hô hấp tái nhiễm. Tuy nhiên, trong một số trường hợp giảm bạch cầu trung tính thoáng qua và cũng hết khi viêm phổi điều trị khỏi.

***Tổng số lượng tế bào lympho:**

Thông qua các xét nghiệm cơ bản như công thức máu ngoại vi, chúng ta có thể sàng lọc được những trường hợp bệnh nhân có số lượng tế bào miễn dịch lympho giảm bất thường.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả phân tích công thức máu ngoại vi của 145 bệnh nhân VP tái nhiễm cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân có số lượng bạch cầu lympho giảm so với lứa tuổi chiếm 9,7%; đặc biệt, tỷ lệ trẻ có số lượng giảm nặng <1500 chiếm 2,1%. Trong số bệnh nhân có số lượng bạch cầu lympho giảm nặng đã được chẩn đoán là suy giảm miễn dịch tiên phát (1 bệnh nhân thể SCID, 1 CVID, 1 bệnh nhân giảm nồng độ IgG2).

Theo Francisco[75], phân tích công thức máu phát hiện được giảm bạch cầu lympho giúp ích rất nhiều cho chẩn đoán. Giảm tế bào lympho là một chỉ số sớm giúp phát hiện bệnh lý suy giảm miễn dịch trầm trọng (SCID) ở trẻ nhỏ và SGMD thể kết hợp ở trẻ lớn hơn. Trong hầu hết các trường hợp, việc đánh giá nên được lặp lại vì nhiễm virus và một số nhiễm trùng khác có thể ảnh hưởng tới số lượng tế bào lympho.

***Số lượng tế bào lympho dưới nhóm:**

Bảng 3.14 phân tích số lượng bạch cầu lympho dưới nhóm, bao gồm TCD3 (tổng số tế bào T), TCD4 (T hỗ trợ), TCD8 (T độc tế bào), TCD19 (dấu ấn tế bào B), TCD56 (tế bào diệt tự nhiên) cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân VP tái nhiễm có số lượng lympho dòng T giảm chiếm khá cao, cụ thể, giảm CD3 (21,4%), giảm CD4(26,9%) và giảm CD8(10,3%). Ngược lại, số lượng bệnh nhân bị giảm dòng lympho B chỉ chiếm 2,8%, tế bào diệt tự nhiên giảm 5,5%.

Khi phân tích từng cá thể, trong số những bệnh nhân có số lượng tế bào lympho dưới nhóm giảm nặng có 3 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh SGMDTP thể XLA và 1 bệnh nhân thể SCID.

Khả năng miễn dịch thu được đóng vai trò quan trọng trong miễn dịch tại phổi nhằm chống lại nhiều tác nhân gây bệnh và làm tăng miễn dịch tạo ra bởi vắc xin. Do miễn dịch tế bào TCD8 đóng vai trò hạn chế trong hầu hết các trường hợp nhiễm khuẩn nên trong đáp ứng miễn dịch chủ yếu là TCD4 và miễn dịch dịch thể. Vai trò của TCD4 được chứng minh rõ ràng trong bệnh nhân nhiễm HIV, khi nhiễm HIV tiến triển thành AIDS thông qua sự suy giảm của các tế bào TCD4, phổi là nơi nhiễm trùng phổ biến của các nhiễm trùng cơ hội như nhiễm *Pneumocystis Jirovecii*, *Cryptococcus* và vi khuẩn. Trong thực tế, bệnh nhân nhiễm HIV có tỷ lệ nhiễm khuẩn cao hơn nhiều cho thấy rằng TCD4 đóng vai trò quan trọng trong ngăn chặn nhiễm trùng[33].

Theo nghiên cứu của Kendirli (2008)[101], khi nghiên cứu trên trẻ nhiễm trùng đường hô hấp trên tái nhiễm so với nhóm trẻ khỏe cho thấy. Số lượng bạch cầu trung tính, số lượng tuyệt đối của tế bào lympho, tế bào CD8, NK cao hơn so với nhóm chứng. Các tế bào còn lại như T trưởng thành, T nhớ, tế bào B không có sự khác biệt so với nhóm chứng, trong khi tế bào CD3⁺CD25⁺ tăng rõ rệt với $p < 0,05$. Do đó, việc đánh giá các dưới nhóm của tế bào Lympho trong nhiễm trùng đường hô hấp tái nhiễm là rất quan trọng trong việc đánh giá sự thay đổi miễn dịch tế bào do kích thích kháng nguyên.

Hiện nay, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu chi tiết nào về tình trạng miễn dịch trong viêm phổi tái nhiễm, đây là một khó khăn trong đánh giá so sánh với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

***Nồng độ các kháng thể trong huyết thanh:**

Miễn dịch dịch thể đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn ngừa viêm phổi do vi khuẩn.

Kết quả Bảng 3.15 cho thấy, nồng độ trung bình của các kháng thể IgA, IgM ở trẻ ≤ 12 tháng thấp hơn so với nhóm trẻ trên 12 tháng. Tuy nhiên, khi đánh giá so sánh nồng độ các kháng thể của từng cá thể so với giá trị bình thường của các lứa tuổi ở Bảng 3.16 cho thấy: Giá trị kháng thể miễn dịch IgA, IgM, IgG giảm so với giá trị tham chiếu của lứa tuổi tương ứng là 5,5%, 4,1% và 4,1%; không có sự khác biệt giữa nhóm trẻ trên và dưới 12 tháng tuổi. Khi phân tích các giá trị của IgG cho thấy, mặc dù chỉ có 4,1% trẻ có IgG toàn phần giảm so với tuổi, tuy nhiên, khi phân tích so sánh các giá trị IgG dưới nhóm cho thấy tỷ lệ IgG dưới nhóm giảm cao hơn, cụ thể giảm IgG1 (2,1%), IgG2 (2,1%), IgG3 (2,8%), đặc biệt IgG4 giảm đến 14,5%.

Một số nghiên cứu trên thế giới cũng đưa ra tỉ lệ thiếu hụt miễn dịch dịch thể các nhóm dao động khác nhau, tùy vào đối tượng nghiên cứu. Thiếu hụt IgA là thiếu hụt miễn dịch phổ biến nhất [105]. Kowalczyk D và cộng sự [106], nghiên cứu 6280 trẻ em Ba Lan bị nhiễm trùng tái diễn, có 287 trẻ thấy tình trạng thấp của các loại globulin miễn dịch và 142 (2,2%) bệnh nhân bị thiếu IgA.

Gross S và cộng sự [107] đã đánh giá 267 trẻ em Mỹ bị nhiễm trùng đường hô hấp tái nhiễm và báo cáo 58% trẻ bị thiếu một phần trong các loại kháng thể chính hoặc các dưới nhóm của IgG.

Bất thường phổ biến nhất là thiếu hụt IgA được tìm thấy ở 1/3 số bệnh nhân. Các báo cáo về trẻ em Nhật Bản đã đưa ra tỷ lệ thiếu hụt IgA như 1/18500 [108].

Một nghiên cứu của Ozkan và cộng sự [109], trên 225 bệnh nhân viêm đường hô hấp tái nhiễm (viêm đường hô hấp trên tái nhiễm (19,6%), viêm phổi tái nhiễm (44,4%) và viêm tiểu phế quản tái nhiễm (36%) cho thấy: Các bất thường về miễn dịch đã phát hiện bao gồm 21 ca thiếu hụt IgA (9,3%), 19

ca thiếu hụt dưới nhóm của IgG (8,4%), thiếu phối hợp cả IgA và IgG dưới nhóm (IgG3 và IgG2) chiếm 1,4%. Trong nhóm thiếu hụt dưới nhóm của IgG có thiếu IgG3 có 9 ca (47,4%), 8 ca IgG2 (42,1%), 2 ca thiếu hụt IgG2 kết hợp với thiếu hụt IgG3 (10,5%). Phân tích cho thấy, xu hướng đáng kể có ý nghĩa thống kê về sự xuất hiện cao hơn của nhiễm trùng mỗi năm đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị thiếu hụt IgA và IgG so với trẻ có nồng độ kháng thể bình thường ($p=0,016$, $p=0,04$). Thiếu hụt IgA và/hoặc IgG dưới nhóm khá phổ biến với tỉ lệ 25% bệnh nhân viêm đường hô hấp trên tái nhiễm, 22% nhóm bệnh nhân bị viêm phổi tái nhiễm và 12,3% ở những bệnh nhân bị viêm tiểu phế quản tái nhiễm. Không có sự khác biệt đáng kể về sự phân bố thiếu hụt phân lớp IgA và IgG giữa các nhóm bệnh ($p>0,05$). Tuy nhiên, có một xu hướng thiếu hụt phân nhóm IgG trong nhóm viêm đường hô hấp trên tái nhiễm và thiếu hụt IgA trong nhóm viêm tiểu phế quản tái nhiễm. Ở những bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm, tỷ lệ thiếu hụt IgA và IgG dưới nhóm tương tự nhau.

Theo nghiên cứu của Nualanong trên trẻ em Thái Lan (2011) [110], cho thấy, thiếu hụt kháng thể trong nhóm SGMDBS chiếm 46%, trong đó thiếu hụt IgG dưới nhóm chiếm 32,84% trong số trẻ SGMDBS, thiếu hụt IgG3 là phổ biến nhất chiếm 85,5% trong số bệnh nhân nghiên cứu ở nhóm nhiễm trùng tái diễn.

***Tìm hiểu mối liên quan giữa số lượng lympho B và nồng độ các kháng thể trong huyết thanh của đối tượng NC:**

Kết quả phân tích ở Bảng 3.17, một số trẻ mặc dù số lượng CD19 giảm nhưng hàm lượng các kháng thể IgA, IgM và IgG vẫn đạt giới hạn bình thường (2,9%) và ngược lại, khi CD19 bình thường lại có số BN có nồng độ kháng thể giảm tương ứng của từng nhóm là 4,2,2 bệnh nhân. Điều này liên quan tới chức năng của tế bào B. Mặc dù chức năng của tế bào B giảm nhưng

khả năng sản xuất kháng thể bình thường và có tỷ lệ khi số lượng tế bào bình thường nhưng chức năng sản xuất kháng thể lại giảm. Rối loạn dòng B có thể do các bất bình thường xảy ra ở các giai đoạn khác nhau trong quá trình trưởng thành của các tiền B đến tế bào B chín, hoặc do sai sót trong đáp ứng của tế bào B chín đối với sự kích thích của kháng nguyên. Chức năng hỗ trợ của các lympho bào T hỗ trợ (Th) giảm, cũng có thể dẫn đến sự sản xuất kháng thể giảm.

Tìm hiểu mối liên quan giữa số lượng tế bào lympho B và nồng độ kháng thể IgG dưới nhóm trong huyết thanh của 145 bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm (Bảng 3.18) cho thấy, mặc dù trong nhóm bệnh nhân có số lượng CD19 bình thường nhưng vẫn có giảm IgG1 (2,2%), IgG2 (2,2%), IgG3 (2,2%) và IgG4 (13,9%). Ngược lại, trong nhóm bệnh nhân có số lượng CD19 giảm thì đến 8/8 tổng số bệnh nhân có IgG1, IgG2 trong giới hạn bình thường; tương tự, có 7/8 số bệnh nhân IgG3 và 6/8 số bệnh nhân có IgG4 bình thường. Như vậy, giữa số lượng tế bào lympho B và khả năng sản xuất ra các kháng thể ở trẻ em còn rất dao động. Có thể trong trường hợp nhiễm trùng nặng tái diễn, mặc dù số lượng tế bào không giảm nhưng khả năng sản xuất kháng thể chưa hoàn thiện gây tình trạng thiếu hụt.

Theo nghiên cứu của Mari và cộng sự (2013) [111], khi tiến hành nghiên cứu về nồng độ của các kháng thể miễn dịch và các IgG dưới nhóm trên 171 bệnh nhân trên 14 tuổi mắc VP cộng đồng so với nhóm chứng gồm 90 bệnh nhân khỏe mạnh cho thấy, tất cả các kháng thể miễn dịch thấp hơn rõ rệt so với nhóm chứng. Tại thời điểm chẩn đoán, có 42,7% có giảm kháng thể miễn dịch, trong đó chủ yếu là IgG và IgG2. Ở giai đoạn ổn định, sau 30 ngày đánh giá lại miễn dịch của các bệnh nhân này cho thấy, 23,6% bệnh nhân có miễn dịch bình thường và 24,5% miễn dịch còn ở mức thấp, đặc biệt đối với các bệnh nhân nhiễm *Streptococcus pneumoniae*.

Tầm quan trọng của đánh giá tình trạng miễn dịch trong những bệnh nhân giãn phế quản đã được nhấn mạnh bởi De Gracia và cộng sự [112], báo cáo tỉ lệ 48% bệnh nhân giãn phế quản có nồng độ IgG dưới nhóm thấp. Theo Hill và cộng sự [113] nghiên cứu trên 89 bệnh nhân người lớn bị giãn phế quản cho thấy, tỉ lệ thiếu IgG dưới nhóm là 6%. Do đó, xác định nồng độ kháng thể và đánh giá thay đổi chức năng phổi là rất quan trọng trên bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm do thiếu kháng thể có liên quan đến tổn thương phổi.

Bệnh nhân bị thiếu hụt IgG dưới nhóm (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) bị nhiễm trùng đường hô hấp do vi khuẩn như *Hemophilus influenzae* và *Streptococcus pneumoniae*. Mức độ IgG3 giảm đã được báo cáo kết hợp với nhiễm trùng mãn tính và tái phát của đường hô hấp dưới và rối loạn chức năng phổi. Sự thiếu hụt IgG dưới nhóm đã được báo cáo là từ 8- 57% trong các trường hợp viêm phổi, viêm xoang tái nhiễm [110]. De Baets F và cộng sự [114] đã nghiên cứu tỉ lệ thiếu hụt IgG dưới nhóm ở 53 trẻ bị viêm phế quản tái phát cho kết quả 57%. Hơn một nửa số trường hợp bị thiếu hụt IgG4 và phần còn lại của họ bị thiếu hụt IgG2 và IgG3. Finocchi A [39] đã nghiên cứu trên 67 bệnh nhi bị nhiễm trùng tái diễn, trong đó 55% bệnh nhân có thiếu hụt kháng thể; Thiếu hụt: IgA(31%), IgG2 (18%), IgG3 (15,1%) và IgM (6%).

Trong hai nghiên cứu lớn tại Pháp, thiếu hụt dưới nhóm IgG được phát hiện ở 21% trong số 483 bệnh nhân nhiễm trùng thường xuyên, kéo dài hoặc nặng. IgG3 là dưới nhóm thiếu thường xuyên nhất, cũng đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu khác [115], ở trẻ trai có sự thiếu hụt nhiều hơn trẻ gái theo tỉ lệ 3:1. Hầu hết các bệnh nhân có thiếu hụt một hoặc phối hợp dưới nhóm của IgG thường không có triệu chứng. Nếu có, chủ yếu là viêm phổi tái nhiễm, viêm xoang, các thiếu hụt IgG liên quan chặt chẽ tới các thiếu hụt IgA, khoảng 15% giảm IgA có phối hợp với giảm IgG dưới nhóm như thiếu hụt IgA, IgG2 và IgG4. IgG2 chủ yếu chịu trách nhiệm cho phản ứng kháng

nguyên kháng thể chống lại các kháng nguyên viêm dạng polysaccharide, nên những bệnh nhân thiếu hụt IgG2 thường có nguy cơ nhiễm khuẩn *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza type b* và *Neisseria meningitis*. Thiếu hụt IgG3 thường chịu trách nhiệm đáp ứng miễn dịch với *Moraxella Catarrhalis* và *S.pyogenes* và các loại này thường liên quan tới thiếu hụt IgG3.

Kết quả thu được từ Bảng 3.19 và Bảng 3.20 cho thấy, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa số lần viêm phổi tái nhiễm trên và dưới 4 lần với giảm số lượng tế bào miễn dịch tế bào (CD3, CD4, CD8, CD19 và CD56) và nồng độ kháng thể (IgA, IgM, IgG, IgG dưới nhóm).

Tương tự kết quả Bảng 3.21 và 3.22 cũng cho kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa giảm số lượng tế bào miễn dịch (CD3, CD4, CD8, CD19 và CD56) và các nồng độ kháng thể miễn dịch (IgA, IgM, IgG...) với mức độ suy hô hấp của viêm phổi. Tuy nhiên khi phân tích kỹ từng loại SGMD tế bào, dịch thể thì giảm CD19 có đến 75% có SHH, CD4 giảm (66,7% SHH), CD56 (63,6% SHH) (Hình 3.6). Điều đó có thể lý giải là khi suy giảm miễn dịch thì khả năng mắc VP nặng gây suy hô hấp cao hơn.

Khi thiếu hụt miễn dịch dòng T, bệnh nhân thường bị nhiễm khuẩn kéo dài và hay tái nhiễm. Thiếu hụt dòng T thường hay nhiễm hầu hết các virus, nấm và một số vi khuẩn nội bào. Về lâm sàng, các bệnh thiếu năng dòng B đều rất dễ bị nhiễm các vi khuẩn sinh mủ như: *Phế cầu*, *liên cầu*, *HI*,... Nhiễm khuẩn thường xảy ra ở bộ máy hô hấp, tại các xoang và màng não [116].

***Tỷ lệ suy giảm miễn dịch trong viêm phổi tái nhiễm**

Trong số 145 bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm, qua phân tích lâm sàng, tiền sử bệnh và các xét nghiệm công thức máu, xét nghiệm miễn dịch, phân tích gen, chúng tôi đã chẩn đoán được 12 bệnh nhân (8,3%) có tình trạng suy

giảm miễn dịch (Hình 3.7 và 3.8). Các bệnh SGMDTP chủ yếu là thiếu hụt dịch thể chiếm 6,2%; cụ thể, bệnh XLA (2%), và CVID (1,4%), trong số nhóm SGMD do IgG dưới nhóm chỉ có SGMD do IgG1 (1,4%), IgG2 (0,7%) và IgG3 (0,7%). SGMD trầm trọng kết hợp chiếm 1,4% và giảm bạch cầu hạt nặng bẩm sinh (0,7%).

Phân tích liên quan giữa viêm phổi tái nhiễm có SGMDTP theo nhóm tuổi và tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.23) cho thấy: SGMD phát hiện chủ yếu ở trẻ nữ nhi, tuổi phát hiện thấp nhất lúc trẻ 4 tháng tuổi (CVID) và cao nhất là 60 tháng tuổi (có 2 trường hợp gồm XLA và giảm IgG2). Tỷ lệ tử vong trong nhóm SGMD chiếm 16,7% (CVID và SCID).

Trên thế giới, các công bố về tỷ lệ cũng như mô hình các bệnh suy giảm miễn dịch được phát hiện trong quần thể bệnh nhân nhiễm trùng tái diễn, đặc biệt viêm phổi tái nhiễm rất dao động, phụ thuộc vào đối tượng nghiên cứu cũng như thời điểm công bố kết quả nghiên cứu.

Theo nghiên cứu của Capanoglu năm 2017[76] trên 177 bệnh nhân viêm phổi tái nhiễm phát hiện 7 trường hợp (4%) có suy giảm miễn dịch (hội chứng giảm gammaglobulin thoáng qua ở trẻ nữ nhi, hội chứng Kostmann, bệnh Bruton hoặc CVID- thiếu hụt miễn dịch biến thiên phổ biến).

Theo Ciftci[2], tỷ lệ suy giảm miễn dịch chiếm 10%, trong đó thiếu hụt IgA (3 ca chiếm 42,8%), thiếu hụt gammaglobulin thoáng qua (3 BN, 42,8%) và hội chứng DiGeorge (1 BN, 14,4%). Trong nhóm bệnh nhân này, hầu hết bệnh nhân đều có viêm đường hô hấp trên tái nhiễm.

Theo nghiên cứu của Owayed (Canada, 2000) [16], tỷ lệ suy giảm miễn dịch chiếm 10,1% có 24 trường hợp, trong đó 13 bệnh nhân có khối u ác tính, 5 bệnh nhân có giảm gammaglobulin miễn dịch (3 trẻ giảm gammaglobulin miễn dịch, 1 trẻ hội chứng tăng IgE và 1 trẻ không có gammaglobulin miễn dịch), 5 trẻ nhiễm HIV và 1 bệnh nhân giảm 3 dòng

máu ngoại vi.

Theo Tural-Kara [10], khi nghiên cứu trên 129 bệnh nhân thì tỉ lệ trẻ có bất thường miễn dịch chiếm 3,1%, bao gồm suy giảm miễn dịch nặng kết hợp và giảm gammaglobulin miễn dịch thoáng qua. Không giống như các nghiên cứu trước, trong nghiên cứu, này mặc dù bất thường về miễn dịch là một yếu tố nguy cơ của bệnh-bệnh nền nhưng tần xuất xuất hiện khá thấp.

Bolursaz và cộng sự[86], khi nghiên cứu trên 128 trường hợp phát hiện 7,89% có suy giảm miễn dịch trong đó chủ yếu là CVID (55,5%), thiếu hụt Interleukin (22,2%) và chứng thất điều giãn mạch (22,3%).

SGMD rất phức tạp, là hậu quả của nhiều quá trình bệnh lý như SDD, nhiễm khuẩn, ung thư, sau điều trị thuốc ức chế miễn dịch,...Nguyên nhân bệnh rất phức tạp, mức độ tổn thương, nơi tổn thương rất khác nhau nên quá trình bệnh sinh và biểu hiện lâm sàng rất đa dạng và có 2 đặc điểm chung là nhạy cảm với tất cả các loại vi khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng, đặc biệt thường nhiễm các vi khuẩn sinh mủ. SGMD tế bào thường bị nhiễm các virus và vi khuẩn nội bào.

Tại Việt Nam, có thể đây là nghiên cứu đầu tiên về tình trạng miễn dịch của trẻ em viêm phổi tái nhiễm, do đó chúng tôi không tìm thấy công bố nào trên các tạp chí y học trong những năm gần đây.

So sánh nhóm viêm phổi có SGMD và không có SGMD (Bảng 3.24 và 3.26), đặc điểm lâm sàng của nhóm có SGMD ít có rút lõm lồng ngực hơn nhóm không SGMD. Theo tác giả Đào Minh Tuấn[85], về đặc điểm lâm sàng thì tỉ lệ rút lõm lồng ngực là 49,1%. Đặc điểm cận lâm sàng có sự khác biệt rõ rệt về số lượng của tổng số bạch cầu, bạch cầu trung tính và bạch cầu lympho. Khi bệnh nhân viêm phổi có giảm bạch cầu trung tính hoặc lympho cần loại trừ suy giảm miễn dịch. Còn các triệu chứng khác không có sự khác biệt giữa

2 nhóm.

4.3. Một số yếu tố liên quan đến viêm phổi tái nhiễm

4.3.1. Các yếu tố liên quan tới người chăm sóc và môi trường sống của trẻ

Bảng 3.27 và 3.28 cho thấy, đặc điểm dịch tễ học của 145 trẻ viêm phổi tái nhiễm và 294 trẻ viêm phổi lần đầu được ghi nhận trong nghiên cứu. Kết quả cho thấy, những trẻ sống trong gia đình mà bố/mẹ-chủ yếu là mẹ, có trình độ học vấn thấp, nghề nghiệp (làm ruộng, tự do), gia đình đông người, đông con, điều kiện kinh tế gia đình thấp kém, sống ở vùng nông thôn dễ tăng nguy cơ VP tái nhiễm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này có thể giải thích do người mẹ-chăm sóc trực tiếp trẻ không có thời gian nghỉ chăm sóc con, thiếu kiến thức, kỹ năng chăm sóc con tốt, ít được theo dõi và chăm sóc thai sản, điều kiện nuôi con còn hạn chế.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng giống các yếu tố nguy cơ được Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo năm 2008 [1] đối với viêm phổi cộng đồng ở trẻ em sống ở các nước đang phát triển. Đó là ô nhiễm môi trường trong nhà, gia đình đông đúc và một số yếu tố liên quan tới kỹ năng chăm sóc của người mẹ, trình độ giáo dục của mẹ, thời gian đi nhà trẻ và bố mẹ hút thuốc. Một nghiên cứu hệ thống của Stewart Jackson năm 2013 [81], với tổng hợp phân tích (meta analysis) cho rằng có 7 yếu tố được chứng minh có mối liên quan đáng kể: Cân nặng sau sinh thấp, suy dinh dưỡng, ô nhiễm môi trường trong gia đình, HIV, bú mẹ không đầy đủ, tiếp xúc khói thuốc và tiêm chủng không đầy đủ. Ô nhiễm môi trường trong nhà bao gồm các chất thải rắn và các khí sinh học (các sản phẩm do quá trình sống tạo ra: đốt rom rạ, bếp nấu, khí mêtan từ các bãi chôn lấp, trạm xử lý nước thải, phân từ các trại chăn nuôi gia súc, gia cầm,...).

Trẻ sống ở gia đình đông người (≥ 5 người) có nguy cơ VP tái nhiễm cao gấp 1,77 lần (95%CI 1,18-2,66), số con trong gia đình (≥ 2 con) có nguy cơ cao gấp 2,69 (95%CI 1,55-4,67) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với

$p < 0,01$. So với nghiên cứu của Anna Banerji [117] phân tích đa biến thấy rằng có mối liên quan giữa gia đình đông đúc với mức độ nặng của viêm phổi và có một số nghiên cứu [118] có mối liên quan giữa 2 người ở chung phòng ngủ với trẻ cũng làm tăng nguy cơ của VP nặng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, những trẻ tiếp xúc khói thuốc có nguy cơ VP tái nhiễm cao gấp 5,35 lần so với nhóm không hút thuốc, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ so với các tác giả [117] nghiên cứu ở các nước phát triển đã xác định được mối liên hệ giữa mẹ hút thuốc lá và mức độ viêm phổi nặng là 2,7 (95%CI 1,0-7,8). Tiếp xúc với khói thuốc lá là một yếu tố nguy cơ được công nhận rõ rệt về bệnh hô hấp cấp tính và mãn tính [52]. Các nghiên cứu trên thế giới ước tính, có tới 40% trẻ em tiếp xúc với khói thuốc lá và khoảng 6 triệu ca tử vong là do khói thuốc lá.

Phơi nhiễm khói thuốc trước hoặc sau sinh có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của phổi, tăng tính nhạy cảm của trẻ sơ sinh với các bệnh hô hấp [119]. Bằng chứng liên quan đến tác động của khói thuốc lá tiếp xúc với sự mất cân bằng trong phản ứng Th1 và Th2 làm tăng tính nhạy cảm với các bệnh dị ứng và nhiễm trùng đường hô hấp ở trẻ em. Theo nghiên cứu của Klement [120], hút thuốc lá làm tăng nguy cơ viêm phổi do *M.pneumonia* do làm giảm nồng độ IgG máu, giảm khả năng chống đỡ với bệnh tật.

Nghiên cứu của Mubarak [63], gia đình đông người và bố mẹ hút thuốc lá làm tăng nguy cơ bệnh lý đường hô hấp đặc biệt là đường hô hấp dưới. Người mẹ hút thuốc lá trong thời gian mang thai, hút thuốc lá thụ động sau sinh cũng làm tăng nguy cơ nhiễm trùng đường hô hấp tái nhiễm.

Trực tiếp liên quan đến nuôi dưỡng và chăm sóc trẻ chính là khả năng hiểu biết, kiến thức và kỹ năng của các bậc cha mẹ. Trình độ văn hóa của các bậc cha mẹ có thể ảnh hưởng đến tỉ lệ mắc cũng như kết quả điều trị viêm phổi tái nhiễm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bố mẹ có trình độ văn

hóa dưới phổ thông trung học chiếm 60%; nghề nghiệp bố/mẹ là công nhân viên chức chiếm 40%-50%. Một số nghiên cứu [121], cho rằng có mối liên quan giữa trình độ học vấn, cách chăm sóc và giáo dục của người mẹ có liên quan tới VP nặng, tuy nhiên một số nghiên cứu khác thì không.

Jean-Modeste Harerimana[122] thấy rằng, các điều kiện sống nghèo nàn làm tăng các yếu tố nguy cơ cho bệnh tật và có liên quan đến việc cung cấp dịch vụ y tế không đầy đủ, đặc biệt, ở các nước đang phát triển. Do đó, các chiến lược giảm nghèo đặc biệt ở khu vực nông thôn và chiến lược bảo trợ xã hội là rất cần thiết.

Ở các nước đang phát triển (trong đó có Việt Nam), điều kiện môi trường sống còn ô nhiễm, công tác chăm sóc sức khỏe tại cộng đồng cho trẻ em còn nhiều hạn chế, nên nguy cơ mắc các bệnh lý đường hô hấp còn cao và tỉ lệ tử vong do viêm phổi vẫn là vấn đề lớn.

Môi trường sống là một điều kiện khách quan ảnh hưởng tới sức khỏe trẻ em, đặc biệt, trẻ dưới 5 tuổi và liên quan đến các bệnh đường hô hấp. Hầu hết, các tác nhân gây bệnh hô hấp được lây truyền qua đường không khí, qua tiếp xúc với giọt bắn. Không gian sống chật chội, gia đình đông đúc, nhà trẻ, trường học, bệnh viện làm tăng tỉ lệ lây truyền bệnh hô hấp[123]. Sử dụng các loại nhiên liệu không an toàn, bếp nấu, củi, gỗ, than,...trong các ngôi nhà thông khí kém có thể dẫn tới tích tụ khói trong nhà và xung quanh nhà. Các bà mẹ và con nhỏ thường dành thời gian phần lớn trong nhà nên thường xuyên tiếp xúc với các khói này [124], [125].

4.3.2. Các yếu tố liên quan tới bản thân trẻ

Nhóm tuổi: Những trẻ dưới 12 tháng có nguy cơ mắc viêm phổi tái nhiễm cao hơn so với VP lần đầu 2,24 lần ($p < 0,01$). Kết quả này cũng giống với Aftab[97], tuổi càng nhỏ thì nguy cơ mắc viêm phổi và biến chứng của viêm phổi nhiều hơn do kích thước đường thở bé và hệ miễn dịch chưa phát

triển đầy đủ.

Giới tính: Trong nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện ra mối liên quan của giới tính trong VP tái nhiễm và VP lần đầu. Tuy nhiên, có một số nghiên cứu [118],[126] ở các nước đang phát triển xác định được mối liên quan giữa VP nặng và giới tính nam với tỷ lệ ước tính là 1,5 (95% CI 1,0-2,3).

Khi nghiên cứu về tiền sử của trẻ cho thấy trẻ có tuổi thai <37 tuần, cân nặng sau sinh thấp <2500gr, có can thiệp trong đẻ (phẫu thuật, đẻ forceps), suy hô hấp sau sinh, tiền sử thở máy, cơ địa dị ứng, có nguy cơ VP tái nhiễm cao tương ứng là 3,12; 6,18; 2,01; 8,36; 15,6; 5,1 lần so với nhóm khác, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Trẻ đẻ non thường có biểu hiện bệnh phổi mạn tính do kích thước đường thở nhỏ và tăng tình trạng đáp ứng với các kích thích. Mặt khác, có liên quan đến di truyền khả năng nhiễm virus. Chính vì vậy, trẻ đẻ non có sự kết hợp tăng tắc nghẽn đường thở do viêm và viêm phổi. Theo Fishbein [127], có 73% trẻ đẻ non với các bệnh loạn sản phổi phải nhập viện trong những năm đầu đời và các bệnh lý hô hấp mạn tính ở giai đoạn học đường, đòi hỏi phải sử dụng các dịch vụ y tế: Vật lý trị liệu, sử dụng vaccin, dự phòng hen.

Nghiên cứu của chúng tôi giống với các yếu tố nguy cơ được Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo năm 2008 [1], bao gồm 19 yếu tố nguy cơ đối với viêm phổi cộng đồng ở trẻ em tại các nước đang phát triển đó là: Tình trạng suy dinh dưỡng (cân nặng theo tuổi với Z-score < -2), cân nặng sau sinh thấp (≤ 2500 gr), không bú mẹ đầy đủ (trong 4 tháng đầu), không tiêm phòng vaccine sởi (trong 12 tháng đầu).

Theo Mubarak [63], những trẻ đẻ non và đặc biệt những trẻ mắc bệnh phổi mạn tính sau khi thở máy thường phải nhập viện nhiều hơn trong giai đoạn nhũ nhi và đầu đời; hiệu quả của sữa mẹ cũng thể hiện rõ rệt vai trò bảo

vệ trẻ chống lại những nhiễm trùng hô hấp tái nhiễm được biết đến trong nhiều thập kỷ qua.

Nghiên cứu này có tỉ lệ tiêm chủng không đầy đủ chiếm 41,4%, một số nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa việc tiêm chủng không đầy đủ và viêm phổi, đặc biệt là VP tái nhiễm. Ở đây, chúng tôi loại trừ tiêm phòng phế cầu vì vaccine phế cầu mới được đưa vào chương trình tiêm chủng và phải mất phí nên số lượng tiêm phòng phế cầu rất ít. Còn HI đã nằm trong chương trình tiêm chủng, tuy nhiên, tỉ lệ tiêm không đều vì gia đình sợ phản ứng phụ (Quivaxem). Mặt khác, vaccine sởi cũng không được tiêm đầy đủ cho mẹ trẻ và trẻ. Theo nghiên cứu của Grais [128] năm 2007 thấy rằng, không tiêm chủng sởi trong những năm đầu đời làm tỉ lệ mắc VP sau sởi cao và tỉ lệ tử vong lớn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.32), những trẻ suy dinh dưỡng, còi xương, thiếu máu có nguy cơ mắc viêm phổi tái nhiễm cao lần lượt gấp 5,17; 8,32; 1,59; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Bú mẹ không đầy đủ (≤ 4 tháng) không có sự khác biệt giữa 2 nhóm với $p > 0,05$.

Ở các nước đang phát triển phát hiện được mối liên quan giữa suy dinh dưỡng tới VP, ngược lại, ở các nước phát triển thì không có mối liên quan [81].

Còi xương do thiếu Vitamin D được xác định có mối liên quan với VP nặng. Theo Ahmad và Wayse [129], [130] phát hiện có mối liên quan giữa mức độ nặng của VP và còi xương do thiếu Vitamin D. Tác giả Susanna Esposito [131], cho rằng Vitamin D có vai trò đặc biệt quan trọng trong cải thiện chức năng miễn dịch và giảm viêm [132]; Vitamin D giúp kiểm soát hoạt động của đại thực bào và tế bào đuôi gai, làm thay đổi biểu hiện của cytokin liên quan tới tổn thương mô và viêm. Do đó, Vitamin D dường như góp phần vào việc duy trì khả năng tự tăng cường đáp ứng miễn dịch tự nhiên.

Trong nghiên cứu hiện nay, suy dinh dưỡng, tiêm chủng không đầy đủ,

và cư trú ở khu vực nông thôn là những yếu tố nguy cơ quan trọng đối với viêm phổi phức tạp ở trẻ em[97], trẻ nhập viện ở tuổi sơ sinh do viêm phổi có liên quan đến viêm phổi biến chứng sau này trong cuộc sống. Thiếu máu và còi xương thường gặp nhiều hơn ở bệnh viêm phổi biến chứng hơn là VP không biến chứng. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng, các yếu tố dinh dưỡng như kẽm, sắt, vitamin A và các yếu tố khác liên quan chặt chẽ đến khả năng chống nhiễm trùng của cơ thể. Thiếu hụt chất dinh dưỡng như vậy có thể là một yếu tố nguy cơ cho sự phát triển của nhiễm trùng. Tuy nhiên, có những tranh cãi về vai trò của các chất dinh dưỡng, đặc biệt là sắt trong nhiễm trùng đường hô hấp ở trẻ em [133].

Suy dinh dưỡng tác động mạnh mẽ đến các cơ quan, các mô và các tế bào, làm suy yếu chức năng đề kháng miễn dịch, tạo điều kiện thuận lợi cho các yếu tố gây bệnh phát huy tác động gây hại đối với cơ thể. Suy dinh dưỡng ảnh hưởng sâu sắc đến quá trình trưởng thành, phát triển của các cơ quan và các tế bào của hệ thống miễn dịch, đưa đến tình trạng thiếu năng miễn dịch. Suy dinh dưỡng ở mức độ nào cũng có thể ảnh hưởng đến chức năng miễn dịch, các tế bào thiếu nguyên liệu và năng lượng để trưởng thành, phát triển và hoạt động. Do vậy, các cơ quan, các mô và tế bào chịu trách nhiệm về miễn dịch sẽ suy giảm về số lượng và chất lượng, đặc biệt suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào.

Suy dinh dưỡng được định nghĩa là cân nặng theo tuổi dưới -2SD, góp phần vào hơn 1/3 số ca tử vong ở trẻ em. Trẻ có SDD có tỷ lệ viêm phổi nặng cao hơn (OR=4,5; 95%CI 2,1-9,5) [81] và có nguy cơ tử vong do viêm phổi nặng (OR=4,3; 95%CI 3,5-5,3) [80]. Các nguyên nhân vi khuẩn như *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus*[134] và *Mycobacterium tuberculosis* phổ biến hơn trong các căn nguyên gây viêm phổi ở trẻ suy dinh

đưỡng so với không SDD. Trên toàn cầu, 15% trẻ em được cho là SDD và thường liên quan tới sự thiếu hụt vitamin (đặc biệt là A và D) và thiếu khoáng chất (kẽm và selen), do đó, làm tăng nguy cơ tổn thương đường tiêu hóa và hô hấp ở trẻ nhỏ. Từ năm 1990 đến 2013, tỷ lệ suy dinh dưỡng trong khu vực Tây Thái Bình Dương đã giảm 79%, với những cải thiện lớn được thấy ở Trung Quốc và Việt Nam. Tại Việt Nam, tỷ lệ trẻ suy dinh dưỡng giảm từ 44% năm 1994 xuống 17% năm 2010 [135]. Thường rất khó phân biệt các tác động bất lợi của SDD và điều kiện nghèo đói. Các nghiên cứu luôn cho thấy mối liên hệ chặt chẽ giữa tình trạng kinh tế- xã hội thấp kém và mức độ nghiêm trọng của viêm phổi. Tuy nhiên, một nghiên cứu có hệ thống khác về các yếu tố nguy cơ viêm phổi ở trẻ em có nguy cơ tử vong đáng kể (OR 1,6; 95%CI 1,3-2,0) cho thấy tình trạng kinh tế- xã hội thấp ảnh hưởng tới yếu tố tiên lượng của VP[80]. Điều kiện nghèo cũng bao gồm vệ sinh không phù hợp, điều kiện sống đông đúc, thiếu nước sạch và rửa tay không thường xuyên, tất cả điều này đều góp phần vào nguy cơ gây viêm phổi ở trẻ em [136]

Thiếu máu: Trẻ có biểu hiện thiếu máu có nguy cơ VP tái nhiễm cao gấp 1,59 lần (95%CI 1,06-2,39) với $p < 0,05$. Thiếu máu có thể là nguyên nhân, có thể là hậu quả của VP tái nhiễm, làm giảm khả năng phục hồi và tăng nguy cơ mắc bệnh.

Chúng tôi có 5 trường hợp biến dạng lồng ngực do lõm xương ức, tuy nhiên, lõm xương ức không nhiều nên ít ảnh hưởng đến chức năng hô hấp. Mặt khác, nếu lõm xương ức lớn có can thiệp cũng phải ở trẻ trên 6 tuổi.

4.3.3. Các yếu tố liên quan về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các đặc điểm về lâm sàng cũng có sự khác biệt rõ ràng: Biểu hiện của viêm long đường hô hấp trên ($p < 0,01$), khò khè ($p < 0,01$), thở nhanh ($p < 0,01$), rút lõm lồng ngực ($p < 0,01$), nhịp tim nhanh so với tuổi ($p < 0,01$), thay đổi ý thức ($p < 0,01$), các biểu hiện về tiêu hóa

($p < 0,01$).

Theo nghiên cứu của Patria và cộng sự tại Milan, Ý[7], khi tiến hành nghiên cứu trên 146 trẻ VP tái nhiễm so với 145 trẻ khỏe cho thấy, thở khò khè ($p < 0,001$); viêm mũi xoang mạn tính ($p < 0,001$); nhiễm trùng đường hô hấp trên tái phát ($p < 0,001$); cơ địa dị ứng ($p < 0,001$) và hen phế quản ($p < 0,001$). Trong đó, các yếu tố ảnh hưởng quan trọng nhất là viêm mũi xoang, thở khò khè tái phát và hen phế quản, tương ứng làm tăng nguy cơ VP tái nhiễm gấp 60, 32 và 10 lần. Ngoài ra, các yếu tố ảnh hưởng nặng như bệnh tim, rối loạn chức năng nuốt, rối loạn vận động nhung mao hô hấp, suy giảm miễn dịch nguyên phát hiếm gặp ở nhóm trẻ khỏe. Hội chứng thùy giữa không gặp ở nhóm trẻ khỏe nhưng xuất hiện thường xuyên ở nhóm tái nhiễm. Tuy nhiên, GERD và béo phì là tương đối phổ biến ở cả hai nhóm. Tác giả cũng cho rằng, tất cả những trẻ có bệnh nền đã được phát hiện sớm và điều trị tốt nên khả năng tái nhiễm không cao. So với nghiên cứu của Ấn Độ và Tây Ban Nha [4], [137] thì phát hiện ra những dị tật bẩm sinh, luồng trào ngược dạ dày thực quản và một số bệnh nền khác thường muộn có liên quan đáng kể đến thở khò khè, viêm mũi xoang mạn tính, chảy nước mũi, dị ứng/hen suyễn. Hầu hết các bệnh nhân này lại bị VP tái nhiễm vì hệ thống miễn dịch chưa phát triển và chúng có thể dẫn tới bệnh nặng hơn, kéo dài hơn, đặc biệt, ở những trẻ dị ứng, khò khè và hen phế quản. Các yếu tố này hầu hết có liên quan đến VP tái nhiễm, do đó cần có các biện pháp phòng ngừa và điều trị thường quy đối với những trẻ mắc bệnh lý nhiễm trùng đường hô hấp tái nhiễm và khò khè [138]. Có nhiều tác giả nêu lên sự liên quan giữa hen phế quản và VP tái nhiễm. Điều này được liên quan chặt chẽ đến chế độ kiểm soát hen [8],[139], [140]. Chức năng của phổi ở trẻ em bị hen được kiểm soát bởi corticoid dạng hít, do đó, nếu dự phòng hen tốt sẽ làm giảm tỉ lệ VP tái nhiễm

trên bệnh nhân hen.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có sự khác biệt về mối liên quan của các dấu hiệu về tim mạch (tim nhanh), thần kinh (thay đổi tri giác), tiêu hóa (ôn, tiêu chảy), ăn kém và bỏ bú giữa 2 nhóm với $p < 0,01$.

❖ Các đặc điểm cận lâm sàng:

Khi huyết sắc tố giảm (thiếu máu- thiếu sắt) mắc

Viêm phổi tái nhiễm thường huyết sắc tố (thiếu máu thiếu sắt) giảm hơn so với viêm phổi lần đầu vì bệnh nhân viêm phổi nhiều lần nên khả năng dinh dưỡng kém, khả năng hấp thu giảm nhưng lại tăng tiêu thụ sắt. Mặt khác, bản thân vi khuẩn cũng sử dụng sắt nên bệnh nhân luôn trong tình trạng thiếu máu thiếu sắt.

❖ Các thương tổn trên XQ:

Các tổn thương chủ yếu trong nhóm VP tái nhiễm là tổn thương theo định khu giải phẫu và các thương tổn phối hợp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Vì viêm phổi tái nhiễm thường có đồng nhiễm cả vi khuẩn và virus. Virus thường tổn thương dạng kẽ, còn vi khuẩn tổn thương dạng nốt hoặc theo định khu giải phẫu, khi phối hợp cả 2 sẽ gây tổn thương phối hợp.

4.3.4. Phân tích hồi quy đa biến

Tiến hành phân tích đa biến các yếu tố liên quan, chúng tôi thấy các yếu tố: Tiếp xúc khói thuốc, suy hô hấp ngay sau sinh, tiền sử thở máy, còi xương, suy dinh dưỡng, có tiền sử dị ứng và số con trong gia đình > 2 con là những yếu tố liên quan đến VP tái nhiễm nguy cơ lần lượt là: 3,6; 8,2; 7,5; 30,9; 3,8; 4 và 2,5.

So với nghiên cứu của Capanoglu[76], có các yếu tố liên quan tới VP tái nhiễm là: tiếp xúc với khói thuốc lá 57,1%, gia đình đông người (≥ 5 người) 47,4% và bú mẹ không đầy đủ dưới 6 tháng; quan hệ cận huyết 35%, tiền sử thở máy 13,6%, đẻ non 12,4%. Trong đó, tiếp xúc với khói thuốc, gia đình

đông người (≥ 5 thành viên), bú mẹ không đầy đủ là những yếu tố liên quan chính tới nhóm VP tái nhiễm nhiều lần. Phân tích hồi quy đa biến cho thấy tiếp xúc với khói thuốc là một yếu tố nguy cơ ở các đợt viêm phổi tái nhiễm và không phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ khác được đánh giá. Theo nghiên cứu của Patria [7] thì các yếu tố: Thở khò khè, viêm mũi xoang dị ứng, hen phế quản là những yếu tố chính liên quan tới VP tái nhiễm.

Ngoài ra, Zhao Yong-Li [104] cho rằng, giảm bạch cầu hạt thoáng qua (OR=3,6, 95%CI 1,8-8,75) cũng là yếu tố nguy cơ của VP tái nhiễm.

KẾT LUẬN

Trong 2 năm, từ 1/5/2016-30/4/2018 có 145 bệnh nhân VP tái nhiễm và 294 bệnh nhân VP lần đầu được thu dung vào nghiên cứu

❖ **Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng, cận lâm sàng của VP tái nhiễm ở trẻ em như sau:**

- Trung vị tuổi của đối tượng nghiên cứu là 11 tháng (từ 3- 59 tháng); đa số trẻ dưới 12 tháng tuổi, trai gặp nhiều hơn trẻ gái với tỉ lệ nam/nữ là 1,8; đa số trẻ sống ở vùng nông thôn (70,3%).
- Số lần viêm phổi: Trung bình viêm phổi tái nhiễm là $3,7 \pm 1,6$ đợt. Có 23,4% bệnh nhân bị 2 đợt, nhóm VP tái nhiễm từ 3-5 đợt chiếm 62,1%, đặc biệt, có 14,5% bị trên 5 đợt VP.
- Đặc điểm lâm sàng của VP tái nhiễm ở trẻ em chủ yếu là ho, thở nhanh và ran ở phổi. Nhóm trẻ dưới 12 tháng tuổi thì các biểu hiện lâm sàng thường nặng hơn, tỷ lệ suy hô hấp cao hơn nhóm trẻ trên 12 tháng tuổi. Ngoài ra, các triệu chứng còi xương chiếm cao nhất (60,7%), tình trạng thiếu máu (45,5%) và suy dinh dưỡng (19,3%). Do diễn biến nặng nên ngày điều trị trung bình của VP tái nhiễm khá cao $15,05 \pm 12,42$ ngày. Tỷ lệ tử vong và nặng xin về chiếm 6,2%.
- Đặc điểm cận lâm sàng:
 - Hình ảnh X-Quang chủ yếu là nốt mờ rải rác hai trường phổi.
 - Huyết học: Số lượng trung bình bạch cầu là $14,48 \pm 6,01$ ($10^3/ml$); bạch cầu máu ngoại vi tăng trên chỉ chiếm 2/3 số bệnh nhân VP tái nhiễm. Tuy nhiên, 5,5 % bệnh nhân có bạch cầu trung tính giảm dưới 1500; đặc biệt, 1,4% bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính giảm nặng <500 và đây là 2 bệnh nhân sau đó được chẩn đoán là suy giảm miễn dịch tiên phát.

- Sinh hóa : ½ bệnh nhân có CRP tăng trên 6 mg/l.
- Vi sinh: Phân lập được 27,6% vi khuẩn và 60% virus từ dịch tỵ hầu của bệnh nhân VP tái nhiễm. Thành phần của vi khuẩn phân lập được cho thấy VK gram âm chiếm chủ yếu (65%), sau đến VK gram dương (20%) và VK không điển hình (15%). Trong số xét nghiệm virus dương tính cho thấy *Rhinovirus* chiếm cao nhất (37,2%), sau đến *Adenovirus* (16,6%). Đặc biệt, có đến 20% bệnh nhân bị đồng nhiễm cả VK lẫn virus hoặc hai loại virus.

❖ **Tình trạng miễn dịch trong VP tái nhiễm**

- Trong số nhóm bệnh nhân VP tái nhiễm phát hiện được 8,3% bệnh nhân có tình trạng suy giảm miễn dịch. Trong nhóm thiếu hụt miễn dịch tiên phát thì nhóm giảm dịch thể chiếm cao nhất 6,2% (bệnh XLA, CVID, giảm IgG dưới nhóm) sau đến nhóm bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch thể kết hợp trầm trọng (1,4%) và giảm bạch cầu hạt nặng bẩm sinh (0,7%).
- Tỷ lệ giảm các immunoglobulin các nhóm như sau: Giảm IgA (5,5%), IgM (4,1%) và IgG (4,1%); giảm dưới nhóm IgG1 (2,1%); IgG2 (2,1%), IgG3 (2,8%), IgG4 (14,5%)
- Tỷ lệ giảm các tế bào miễn dịch tương ứng như sau: Giảm CD3 (21,4%), CD4 (26,9%), CD8 (10,3%), CD19 (2,8%) và CD56 (5,5%)

❖ **Các yếu tố liên quan tới VP tái nhiễm:**

- Những trẻ VP có tiếp xúc/phơi nhiễm với khói thuốc
- Suy hô hấp sau sinh
- VP có thở máy
- Có còi xương
- Có suy dinh dưỡng
- Có tiền sử dị ứng
- Gia đình đông con

KIẾN NGHỊ

- VP tái nhiễm chiếm tỉ lệ không nhỏ ở trẻ nữ nhi nên cần được tiếp cận chẩn đoán nguyên nhân một cách đồng bộ để tránh bỏ sót các bệnh kèm theo, đặc biệt, các bệnh nền là nguyên nhân gây tái nhiễm viêm phổi.

- Suy giảm miễn dịch bẩm sinh là một trong nguyên nhân gây viêm phổi tái nhiễm, tình trạng bệnh nặng, nguy cơ tử vong cao. Vì thế, đối với nhóm bệnh nhân VP tái nhiễm, cần tiếp cận các bước xét nghiệm để đánh giá tình trạng miễn dịch

- Một số yếu tố liên quan đến VP tái nhiễm cần được tư vấn và hướng dẫn phòng ngừa trong quá trình điều trị cho bệnh nhân.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

- Chỉ tiến hành nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương nên cần có nghiên cứu dài hơn, đa trung tâm để có cái nhìn tổng quát về viêm phổi tái nhiễm cũng như tình trạng miễn dịch của bệnh nhân viêm phổi.

TÍNH MỚI CỦA ĐỀ TÀI

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam đánh giá đầy đủ về đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng, một số nguyên nhân gây bệnh, đặc biệt, đánh giá tình trạng miễn dịch của trẻ VP tái nhiễm.

Kết quả đề tài cho thấy việc xác định nguyên nhân gây đợt cấp cũng như nguyên nhân gây tái nhiễm sẽ giúp bác sĩ lâm sàng định hướng chiến lược điều trị cho bệnh nhân không chỉ đợt cấp mà phòng tránh các đợt tái nhiễm.

Là tài liệu quan trọng để điều trị bệnh nhân viêm phổi cũng như tài liệu giảng dạy cho các bác sĩ nhi khoa.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Phạm Ngọc Toàn, Lê Thị Minh Hương, Lê Thanh Hải (2017). Đặc điểm viêm phổi tái nhiễm ở trẻ dưới 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Y học cộng đồng, Viện sức khỏe cộng đồng*, số 41 tháng 11+12/2017, 37-40.
2. Phạm Ngọc Toàn, Lê Thị Minh Hương, Lê Thanh Hải (2018). Một số yếu tố liên quan tới viêm phổi tái nhiễm ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1&2, 107-111.
3. Phạm Ngọc Toàn, Lê Thị Minh Hương, Lê Thanh Hải (2018). Tình trạng miễn dịch của trẻ dưới 5 tuổi mắc Viêm phổi tái nhiễm tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 472, số 2, 191-194.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rudan I., Boschi-Pinto C., Biloglav Z. et al (2008). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization*, 86, 408-416B.
2. Çiftçi E., Güneş M., Köksal Y. et al (2003). Underlying causes of recurrent pneumonia in Turkish children in a university hospital. *Journal of tropical pediatrics*, 49(4), 212-215.
3. Thomas J.S. and Theodore C.S. (2011). Community-Acquired Pneumonia. *Nelson Textbook of Pediatrics 19th Edition*(Respiratory System), 1474-1478.
4. Lodha R., Puranik M., Natchu U.C.M. et al (2002). Recurrent pneumonia in children: clinical profile and underlying causes. *Acta paediatrica*, 91(11), 1170-1173.
5. Hoving M.P. and Brand P.L. (2013). Causes of recurrent pneumonia in children in a general hospital. *Journal of paediatrics and child health*, 49(3), E208-E212.
6. Özdemir O., Sari S., Bakirtaş A. et al (2010). Underlying diseases of recurrent pneumonia in Turkish children. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 40(1), 25-30.
7. Patria F., Longhi B., Tagliabue C. et al (2013). Clinical profile of recurrent community-acquired pneumonia in children. *BMC pulmonary medicine*, 13(1), 60.
8. Patria M.F. and Esposito S. (2013). Recurrent lower respiratory tract infections in children: a practical approach to diagnosis. *Paediatric respiratory reviews*, 14(1), 53-60.

9. Saad K., Mohamed S.A. and Metwalley K.A. (2013). Recurrent/persistent pneumonia among children in Upper Egypt. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 5(1).
10. Tural-Kara T., Özdemir H., Yıldız N. et al (2018). Underlying Diseases and Causative Microorganisms of Recurrent Pneumonia in Children: A 13-Year Study in a University Hospital. *Journal of tropical pediatrics*.
11. Bộ Y tế (2014). Quyết định ban hành hướng dẫn xử trí Viêm phổi cộng đồng ở Trẻ em. Hà Nội.
12. Robert M.K., Bonita F.S., Nina F.S. et al (2011). *Nelson Textbook of Pediatrics 19th Edition*.
13. Montella S., Corcione A. and Santamaria F. (2017). Recurrent pneumonia in children: a reasoned diagnostic approach and a single centre experience. *International journal of molecular sciences*, 18(2), 296.
14. William J.B. (2017). Pneumonia in children: Epidemiology, pathogenesis, and etiology. *UpToDate®*.
15. Brand P.L., Hoving M.P. and de Groot E.P. (2012). Evaluating the child with recurrent lower respiratory tract infections. *Paediatric respiratory reviews*, 13(3), 135-138.
16. Owayed A.F., Campbell D.M. and Wang E.E. (2000). Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 154(2), 190-194.
17. William J.B. (2017). Community-acquired pneumonia in children: Clinical features and diagnosis. ©2017 *UpToDate*, Topic 5986 Version 40.0.
18. Nguyễn Thị Mai Hoàn (2014). Đặc điểm dị dạng bẩm sinh đường thở ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi trung ương trong 2 năm (2012-2013). *Tạp chí Y-dược học quân sự*, Số phụ trương 2014, 103-107.

19. Casals T., De-Gracia J., Gallego M. et al (2004). Bronchiectasis in adult patients: an expression of heterozygosity for CFTR gene mutations? *Clinical genetics*, 65(6), 490-495.
20. Southern K.W., Mérelle M.M., Dankert-Roelse J.E. et al (2009). Newborn screening for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1.
21. Salih A.M., Alfaki M. and Alam-Elhuda D.M. (2016). Airway foreign bodies: A critical review for a common pediatric emergency. *World journal of emergency medicine*, 7(1), 5.
22. Fadel E.R. (2017). Airway foreign bodies in children. *UpToDate®*, Topic 6382 Version 17.0.
23. Woodsford M.A., Spencer D.A. and Cant A.J. (2011). Immune deficiency and the lung. *Paediatrics and Child Health*, 21(5), 213-218.
24. Yousif T.I. and Elnazir B. (2015). Approach to a child with recurrent pneumonia. *Sudanese journal of paediatrics*, 15(2), 71-77.
25. Belessis Y., Doyle K. and Jaffe A. (2008). Investigation of the child with recurrent pneumonia. *Medicine Today*, 9(6), 16-26.
26. Couriel J. (2002). Assessment of the child with recurrent chest infections. *British Medical Bulletin*, 61(1), 115-132.
27. World Health Organization (2013). Pneumonia. *Pocket book of hospital care for children: guidelines for management of common childhood illnesses-2nd ed* 80-88.
28. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al (2011). The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, 53(7), e25-e76.

29. Neuman M.I., Monuteaux M.C., Scully K.J. et al (2011). Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department. *Pediatrics, peds-2010*, 128(2), e1-e8.
30. Elemraid M.A., Muller M., Spencer D.A. et al (2014). Accuracy of the interpretation of chest radiographs for the diagnosis of paediatric pneumonia. *PLoS One*, 9(8), e106051.
31. Gokdemir Y., Cakir E., Kut A. et al (2013). Bronchoscopic evaluation of unexplained recurrent and persistent pneumonia in children. *Journal of paediatrics and child health*, 49(3), E204-E207.
32. Đào Minh Tuấn, Nguyễn Thi Mai Hoàn, Phạm Thu Hiền và cộng sự (2009). Đánh giá kết quả nội soi phế quản ở trẻ em dưới 2 tháng tuổi tại bệnh viện Nhi trung ương. *Tạp chí YHTH*, 3(650), 71-73.
33. Eddens T. and Kolls J.K. (2012). Host defenses against bacterial lower respiratory tract infection. *Current opinion in immunology*, 24(4), 424-430.
34. Martin T.R. and Frevert C.W. (2005). Innate immunity in the lungs. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2(5), 403-411.
35. Lambert L. and Culley F.J. (2017). Innate Immunity to Respiratory Infection in Early Life. *Frontiers in immunology*, 8(1570).
36. Curtis J.L. (2005). Cell-mediated adaptive immune defense of the lungs. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2(5), 412-416.
37. Twigg III H.L. (2005). Humoral immune defense (antibodies) recent advances. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2(5), 417-421.
38. Vidarsson G., Dekkers G. and Rispens T. (2014). IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Frontiers in immunology*, 5(520).

39. Finocchi A., Angelini F., Chini L. et al (2002). Evaluation of the relevance of humoral immunodeficiencies in a pediatric population affected by recurrent infections. *Pediatric allergy and immunology*, 13(6), 443-447.
40. Atkinson A.P.M., Cedzynski M., Szemraj J. et al (2004). L-ficolin in children with recurrent respiratory infections. *Clinical & Experimental Immunology*, 138(3), 517-520.
41. Bossuyt X., Moens L., Van Hoeyveld E. et al (2007). Coexistence of (partial) immune defects and risk of recurrent respiratory infections. *Clinical Chemistry*, 53(1), 124-130.
42. De Martino M. and Ballotti S. (2007). The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatric Allergy and Immunology*, 18, 13-18.
43. Jesenak M., Ciljakova M., Rennerova Z. et al (2011). Recurrent respiratory infections in children—definition, diagnostic approach, treatment and prevention. *In Bronchitis. InTech*.
44. O'reilly M.A., Marr S.H., Yee M. et al (2008). Neonatal hyperoxia enhances the inflammatory response in adult mice infected with influenza A virus. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 177(10), 1103-1110.
45. Walter E.C., Ehlenbach W.J., Hotchkin D.L. et al (2009). Low birth weight and respiratory disease in adulthood: a population-based case-control study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 180(2), 176-180.
46. Dellepiane R.M., Pavesi P., Patria M.F. et al (2009). Atopy in preschool Italian children with recurrent respiratory infections. *La Pediatria medica e chirurgica: Medical and surgical pediatrics*, 31(4), 161-164.

47. Bartlett N.W., Walton R.P., Edwards M.R. et al (2008). Mouse models of rhinovirus-induced disease and exacerbation of allergic airway inflammation. *Nature medicine*, 14(2), 199.
48. Bossios A., Gourgiotis D., Skevaki C.L. et al (2008). Rhinovirus infection and house dust mite exposure synergize in inducing bronchial epithelial cell interleukin-8 release. *Clinical & Experimental Allergy*, 38(10), 1615-1626.
49. Nguyen T.K.P., Tran T.H., Roberts C.L. et al (2017). Risk factors for child pneumonia-focus on the Western Pacific Region. *Paediatric respiratory reviews*, 21, 95-101.
50. Jones G., Steketee R.W., Black R.E. et al (2003). How many child deaths can we prevent this year? *The lancet*, 362(9377), 65-71.
51. World Health Organization. (2015). Workshop on Validation of Early Essential Newborn Care Progress, Manila, Philippines, 12-13 August 2015: report. *Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific*.
52. Cheraghi M. and Salvi S. (2009). Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *European journal of pediatrics*, 168(8), 897-905.
53. Suzuki M., Thiem V.D., Yanai H. et al (2009). Association of environmental tobacco smoking exposure with an increased risk of hospital admissions for pneumonia in children under 5 years of age in Vietnam. *Thorax*, 64(6), 484-489.
54. Martin W.J., Glass R.I., Balbus J.M. et al (2011). A major environmental cause of death. *Science*, 334(6053), 180-181.

55. Po J.Y., FitzGerald J.M. and Carlsten C. (2011). Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 66(3), 232-239.
56. Nguyen T., Lurie M., Gomez M. et al (2010). The National Asthma Survey—New York State: association of the home environment with current asthma status. *Public Health Reports*, 125(6), 877-887.
57. Searing D.A. and Rabinovitch N. (2011). Environmental pollution and lung effects in children. *Current opinion in pediatrics*, 23(3), 314-318.
58. Orazio F., Nespoli L., Ito K. et al (2009). Air pollution, aeroallergens, and emergency room visits for acute respiratory diseases and gastroenteric disorders among young children in six Italian cities. *Environmental health perspectives*, 117(11), 1780.
59. Farrag M.A. and Almajhdi F.N. (2016). Human respiratory syncytial virus: role of innate immunity in clearance and disease progression. *Viral immunology*, 29(1), 11-26.
60. Tô Văn Hải (2004). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố liên quan tới viêm phế quản phổi ở trẻ em từ 1 đến 60 tháng tuổi. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 5(298), 56-64.
61. Đào Minh Tuấn (1997). Bước đầu chẩn đoán nguyên nhân bệnh viêm phế quản phổi tái nhiễm ở trẻ em qua nội soi phế quản. *Tạp chí YHTH số 10(340+341)/1997*, ISSN 0866-7241, 34-46.
62. Phạm Thu Hiền, Đào Minh Tuấn and Phùng Đăng Việt (2009). Nghiên cứu thành phần dịch rửa phế quản ở bệnh nhân VPQP tái nhiễm tại khoa hô hấp bệnh viện Nhi trung ương. *Tạp chí YHTH*, Số 4(656).
63. Mubarak A., Muhammad S., Masud Iqbal B. et al (2014). Cause of recurrent pneumonia among children. *JSZMC*, 5(2), 591-596.

64. De Schutter I., De Wachter E., Crokaert F. et al (2011). Microbiology of bronchoalveolar lavage fluid in children with acute nonresponding or recurrent community-acquired pneumonia: identification of nontypeable *Haemophilus influenzae* as a major pathogen. *Clinical infectious diseases*, 52(12), 1437-1444.
65. Paşaoğlu I., Doğan R., Demircin M. et al (1991). Bronchoscopic removal of foreign bodies in children: retrospective analysis of 822 cases. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 39(02), 95-98.
66. Çelebi S., Hacımustafaoğlu M., Albayrak Y. et al (2010). Çocuklarda tekrarlayan pnömoni (Recurrent Pneumonia in Children). *Çocuk Enf Derg*, 4(56-59).
67. Đào Minh Tuấn. (2002). Viêm phế quản phổi tái nhiễm ở trẻ em: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số nguyên nhân qua nội soi phế quản. *Luận án tiến sỹ, Đại học Y Hà nội*.
68. Ủy ban thường vụ quốc hội (2016). Nghị quyết về tiêu chuẩn của đơn vị hành chính và phân loại đơn vị hành chính. *Nghị quyết số: 1211/2016/UBTVQH13*.
69. Thủ tướng chính phủ (2015). Quyết định về việc ban hành chuẩn nghèo tiếp cận đa chiều áp dụng cho giai đoạn 2016-2020, Số 59/2015/QĐ-TTg, Hà nội.
70. Ambrose A., Richard J.L. and Mike E. (2018). Appropriateness of clinical severity classification of new WHO childhood pneumonia guidance: a multi-hospital, retrospective, cohort study. *Lancet Glob Health*, 6, e74-83.
71. World Health Organization. (2009). The WHO Child growth standards. www.who.int, pp 11.

72. Lê Nam Trà (2009). Đặc điểm sự tạo máu và máu ngoại biên trẻ em, tr. 27.
73. Bệnh viện Nhi Trung ương. Khoa Vi sinh (2017). Quy trình nuôi cấy và định danh hệ thống tự động (dịch ty hầu/dịch nội khí quản/dịch rửa phế quản). *QTXN.VS.007.V1.0*.
74. Tiraje C. and Begüm Ş.K. (2015). Approach to the patient with neutropenia in childhood. *Turk Pediatri Ars*, 50, 136-144.
75. Francisco A.B. and Richard S. (2017). Laboratory evaluation of the immune system. *UpToDate®*, Topic 3903 Version 18.0.
76. Çapanoğlu M., Zorlu P., Sarı E. et al (2017). The Etiology of Recurrent Pneumonia with Onset During Infancy, and the Effect of Risk Factors on Age at First Episode and Episode Frequency. *Turkish Journal of Pediatric Disease*, 11(4), 243-247.
77. Tổng cục thống kê (2017). *Tổng tỉ suất sinh theo thành thị và nông thôn*.
78. Treleaven E., Pham T.N., Le D.N. et al (2017). Referral patterns, delays, and equity in access to advanced paediatric emergency care in Vietnam. *International journal for equity in health*, 16(1), 215.
79. Nguyễn Văn Thường (2008). Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị suy hô hấp cấp ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung Ương. *Luận văn thạc sỹ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
80. Sonogo M., Pellegrin M.C., Becker G. et al (2015). Risk factors for mortality from acute lower respiratory infections (ALRI) in children under five years of age in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS one*, 10(1), e0116380.

81. Jackson S., Mathews K.H., Pulanic D. et al (2013). Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children—a systematic review and meta-analysis. *Croatian medical journal*, 54(2), 110-121.
82. Đào Minh Tuấn, Nguyễn Thị Mai Hoàn, Phạm Thu Hiền và cộng sự (2010). Nghiên cứu nguyên nhân, dịch tễ học lâm sàng viêm phổi nặng ở trẻ em dưới 5 tuổi tại khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi trung ương năm 2008. *Tạp chí Y học thực hành*, 730(8), 64-65.
83. Nguyễn Tiến Dũng, Hoàng Kim Huyền và Phan Quỳnh Lan (2000). Nghiên cứu dịch tễ học và sử dụng kháng sinh trong điều trị viêm phổi ở trẻ em dưới 5 tuổi tại khoa Nhi bệnh viện Bạch mai. *Công trình NCKH BV Bạch Mai (1999-2000)*, 343-352.
84. Huỳnh Văn Tường, Phan Hữu Nguyệt Diễm và Trần Anh Tuấn (2012). Đặc điểm lâm sàng và vi sinh của viêm phổi cộng đồng nặng ở trẻ từ 2-59 tháng tuổi. *Y Học TP, Hồ Chí Minh*, 16(1).
85. Đào Minh Tuấn, Nguyễn Thị Mai Hoàn, Phạm Thu Hiền và cộng sự (2011). Đặc điểm lâm sàng và nguyên nhân của trẻ Viêm phổi do vi khuẩn tại khoa hô hấp bệnh viện Nhi trung ương trong 5 năm (từ 2006-2010). *Y học thực hành*, 756(3), 126-129.
86. Bolursaz M.R., Lotfian F., Ghaffaripour H.A. et al (2017). Underlying causes of persistent and recurrent pneumonia in children at a pulmonary referral hospital in Tehran, Iran. *Archives of Iranian medicine*, 20(5), 266-269.
87. Lê Văn Tráng (2012). Nghiên cứu tình trạng kháng kháng sinh trong viêm phổi do vi khuẩn ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Thanh Hóa. *Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II. Đại Học Y Hà Nội*.

88. Đào Minh Tuấn (2011). Nghiên cứu biểu hiện lâm sàng và căn nguyên viêm phổi thùy ở trẻ em. *Tạp chí Y dược học quân sự, Học viện Quân y*, 5, 201 - 206.
89. Hồ Sỹ Công (2011). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi do vi khuẩn ở trẻ em dưới 5 tuổi tại khoa Nhi Bệnh viện Bạch Mai. *Luận án tốt nghiệp thạc sỹ y học*.
90. Bùi Bình Bảo Sơn (2007). Nghiên cứu nồng độ hs- CRP ở bệnh nhi viêm phổi từ 2 đến 5 tuổi tại bệnh viện Trung Ương Huế. *Tạp chí y học thực hành, số 6/2007, 55, 6(55)*.
91. Phạm Thu Hiền (2008). Nghiên cứu nguyên nhân, lâm sàng, dịch tễ học viêm phổi nặng ở trẻ em dưới 5 tuổi tại khoa hô hấp bệnh viện Nhi trung ương năm 2008. *Tạp chí Y học thực hành, 666(6), 102-103*.
92. Ngô Thị Tuyết Lan (2009). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị bệnh viêm phế quản phổi do vi khuẩn Gram âm ở trẻ em từ 2 tháng đến 5 tuổi. *Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp II*.
93. Lê Vũ Anh (2015). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phản ứng đáp ứng viêm trong viêm phổi do vi khuẩn ở trẻ em. *Luận văn bác sĩ nội trú, đại học Y Hà nội*.
94. Rhedin S., Lindstrand A., Hjelmgren A. et al (2015). Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax, 70(thoraxjnl-2015), 847-853*.
95. Bénet T., Sylla M., Messaoudi M. et al (2015). Etiology and factors associated with pneumonia in children under 5 years of age in Mali: a prospective case-control study. *PLoS One, 10(12), e0145447*.
96. Radin J.M., Hawksworth A.W., Kammerer P.E. et al (2014). Epidemiology of pathogen-specific respiratory infections among three US populations. *PLoS One, 9(12), e114871*.

97. Aftab S., Ejaz I., Waqar U. et al (2017). Risk Factors For Childhood Pneumonia In North Eastern Pakistan: A Case-Control Study. *Malaysian Journal of Paediatrics and Child Health*, 22, 26-34.
98. Adam K.A.R. (1991). Persistent or recurrent pneumonia in Saudi children seen at King Khalid University Hospital, Riyadh: clinical profile and some predisposing factors. *Annals of tropical paediatrics*, 11(2), 129-135.
99. Brodzki N., Jönsson G., Skattum L. et al (2014). Primary immunodeficiency in infection-prone children in southern Sweden: occurrence, clinical characteristics and immunological findings. *BMC immunology*, 15(1), 31.
100. Costa-Carvalho B.T., Grumach A.S., Franco J.L. et al (2014). Attending to Warning Signs of Primary Immunodeficiency Diseases Across the Range of Clinical Practice. *Journal of clinical immunology*, 34(1), 10-22.
101. Kendirli T., İkincioğulları A., Doğu F. et al (2008). Peripheral blood lymphocyte subsets in children with frequent upper respiratory tract infections. *Turkish Journal of Pediatrics*, 50(1).
102. Nguyễn Thị Diệu Thúy, Nguyễn Thị Bình và Tạ Anh Tuấn (2015). Thay đổi Cytokin trong máu ngoại vi ở trẻ viêm phổi thở máy. *Tạp chí nghiên cứu y học*, 98(6), 9-16.
103. Monton C. and Torres A. (1998). Lung inflammatory response in pneumonia. *Monaldi archives for chest disease= Archivio Monaldi per le malattie del torace*, 53(1), 56-63.
104. Zhao Y.L., Liu Z.J. and Wang Y.C. (2011). Risk factors for recurrent pneumonia in children: a case-control study. *Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary pediatrics*, 13(12), 962-965.

105. Cunningham-Rundles C. (2001). Physiology of IgA and IgA deficiency. *Journal of clinical immunology*, 21(5), 303–309.
106. Kowalczyk D. and Pituch-Noworolska A. (1995). Incidence of humoral immunodeficiency in children with recurrent infections. *Przegląd lekarski*, 52(10), 492-495.
107. Gross S., Blaiss M.S. and Herrod H.G. (1992). Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. *The Journal of pediatrics*, 121(4), 516-522.
108. Kanoh T., Mizumoto T., Yasuda N. et al (1986). Selective IgA Deficiency in Japanese Blood Donors: Frequency and Statistical Analysis 1. *Vox sanguinis*, 50(2), 81-86.
109. Ozkan H., Atlihan F., Genel F. et al (2005). IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 15(1), 69-74.
110. Nualanong V., Wiriya H., Orathai J. et al (2011). Immunoglobulin G (IgG) subclass deficiency in Thai children *Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 29(4), 332-337.
111. Mari C., Bolívar I., Vendrell M. et al (2013). Serum immunoglobulins in the infected and convalescent phases in community-acquired pneumonia. *Respiratory medicine*, 107(12), 2038-2045.
112. De Gracia J.A., Rodrigo M.J., Morell F. et al (1996). IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 153(2), 650-655.

113. Hill S.L., Mitchell J.L., Burnett D. et al (1998). IgG subclasses in the serum and sputum from patients with bronchiectasis. *Thorax*, 53(6), 463-468.
114. De Baets F., Kint J., Pauwels R. et al (1992). IgG subclass deficiency in children with recurrent bronchitis. *European journal of pediatrics*, 151(4), 274-278.
115. Alan P.K. (2017). IgG subclass deficiency. *UpToDate®*, Topic 3906 Version 14.0.
116. Bộ môn Miễn dịch-sinh lý bệnh (2015). *Thiếu năng miễn dịch*, Giáo trình sau đại học miễn dịch-sinh lý bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội, 70-92.
117. Banerji A., Greenberg D., White L.F. et al (2009). Risk factors and viruses associated with hospitalization due to lower respiratory tract infections in Canadian Inuit children: a case-control study. *The Pediatric infectious disease journal*, 28(8), 697-701.
118. Macedo S.E.C., Menezes A.M.B., Albernaz E. et al (2007). Risk factors for acute respiratory disease hospitalization in children under one year of age. *Revista de saúde pública*, 41(3), 351-358.
119. Wang L. and Pinkerton K.E. (2008). Detrimental effects of tobacco smoke exposure during development on postnatal lung function and asthma. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 84(1), 54-60.
120. Klement E., Talkington D.F., Wasserzug O. et al (2006). Identification of risk factors for infection in an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract disease. *Clinical infectious diseases*, 43(10), 1239-1245.

121. Murray E.L., Brondi L., Kleinbaum D. et al (2012). Cooking fuel type, household ventilation, and the risk of acute lower respiratory illness in urban Bangladeshi children: a longitudinal study. *Indoor Air.*, 22, 132-9.
122. Harerimana J.M., Nyirazinyoye L., Thomson D.R. et al (2016). Social, economic and environmental risk factors for acute lower respiratory infections among children under five years of age in Rwanda. *Archives of Public Health*, 74(1), 19.
123. Magid R.A. (2018). Diagnosis of Pediatric Pneumonia -A Review. *Int. J. Adv. Multidiscip. Res*, 5(1), 27-31.
124. World Health Organization (2014). Pollution, Household Air. *Health Fact sheet N 292*.
125. Gothankar J., Doke P., Dhumale G. et al (2018). Reported incidence and risk factors of childhood pneumonia in India: a community-based cross-sectional study. *BMC Public Health*, 18(1), 1111.
126. Shah N., Ramankutty V., Premila P.G. et al (1994). Risk factors for severe pneumonia in children in south Kerala: a hospital-based case-control study. *Journal of tropical pediatrics*, 40(4), 201-206.
127. Fishbein A.B. and Fuleihan R.L. (2012). The hygiene hypothesis revisited: does exposure to infectious agents protect us from allergy? *Current opinion in pediatrics*, 24(1), 98-102.
128. Grais R.F., Dubray C., Gerstl S. et al (2007). Unacceptably high mortality related to measles epidemics in Niger, Nigeria, and Chad. *PLoS medicine*, 4(1), e16.
129. Ahmad I., Shaheen N. and Khan S. (2011). Risk factors for pneumonia among hospitalized children between 2 months to 5 years. *J Med Sci*, 19(2), 89-94.

130. Wayse V., Yousafzai A., Mogale K. et al (2004). Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *European journal of clinical nutrition*, 58(4), 563.
131. Esposito S. and Lelii M. (2015). Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC infectious diseases*, 15(1), 487.
132. Zittermann A. and Gummert J.F. (2010). Nonclassical vitamin D actions. *Nutrients*, 2(4), 408-425.
133. Zuo X.F., Li J.X. and Zhou W.D. (2014). The nutrient status of Chinese infants with pneumonia. *Biomedical Research*, 25(3), 317-320
134. Schlaudecker E.P., Steinhoff M.C. and Moore S.R. (2011). Interactions of diarrhea, pneumonia, and malnutrition in childhood: recent evidence from developing countries. *Current opinion in infectious diseases*, 24(5), 496.
135. World Health Organization (2014). a wealth of information on global public health. *World health statistics 2014*.
136. Rabie T. and Curtis V. (2006). Handwashing and risk of respiratory infections: a quantitative systematic review. *Tropical medicine & international health*, 11(3), 258-267.
137. Cabezuelo G.H., Vidal S.M., Abeledo A.G. et al (2005). Underlying causes of recurrent pneumonia. *In Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)*, 63(5), 409-412.
138. Everard M.L. (2012). ‘Recurrent lower respiratory tract infections’–going around in circles, respiratory medicine style. *Paediatric respiratory reviews*, 13(3), 139-143.

139. Passalacqua G., Ciprandi G. and Canonica G.W. (2001). The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 1(1), 7-13.
140. Bisgaard H. and Szeffler S. (2007). Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatric pulmonology*, 42(8), 723-728.

PHỤ LỤC 1

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN MỘT SỐ BỆNH SGMDBS THƯỜNG GẶP

1. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh SGMD thể XLA:

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định (definitif):** bệnh nhân nam có số lượng tế bào lympho B CD19+ $\leq 2\%$ và ít nhất một tiêu chuẩn sau:
 - + Tìm thấy đột biến trên gen BTK.
 - + Không có Btk mRNA trong mẫu phân tích mRNA của bạch cầu hạt trung tính và bạch cầu mono theo phương pháp Northern blot analysis.
 - + Không có protein BTK trong tế bào bạch cầu mono hoặc tiểu cầu.
 - + Anh, em trai cùng mẹ của bệnh nhân, cậu và bác trai bên mẹ, hoặc cháu trai bên mẹ có số lượng tế bào lymphoB CD19+ $\leq 2\%$.
- **Tiêu chuẩn chẩn đoán có thể (probable):** Bệnh nhân nam có số lượng tế bào lymphoB CD19+ $\leq 2\%$ và ít nhất một tiêu chuẩn sau:
 - + Xuất hiện các đợt nhiễm vi khuẩn tái diễn trong năm năm đầu đời
 - + Nồng độ IgG, IgM, và IgA $\leq - 2$ SD với nồng độ ở trẻ bình thường cùng lứa tuổi.
 - + Không có kháng thể kháng hồng cầu Anti-A và Anti-B trong máu và/hoặc đáp ứng kém với vaccine.

2. Tiêu chuẩn chẩn đoán SGMD kết hợp nguy kịch:

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định (definitif):** Bệnh nhân nam hoặc nữ dưới 2 tuổi có số lượng tế bào lympho T $\leq 20\%$ so với trẻ cùng lứa tuổi, số lượng tuyệt đối của tế bào lympho trong máu ngoại vi dưới $3000/\text{mm}^3$ và ít nhất một tiêu chuẩn sau:
 - + Đột biến tìm thấy trên cytokine common gamma chain (gama c).
 - + Đột biến trên JAK3

- + Đột biến trên RAG1 hoặc RAG2.
 - + Đột biến trên IL-7R α .
 - + Hoạt động của ADA dưới 2% của mẫu chứng hoặc đột biến trên cả hai gen của ADA.
- **Tiêu chuẩn chẩn đoán có thể (probable):** Bệnh nhân nam hoặc nữ dưới 2 tuổi có số lượng tế bào lympho T $\leq 20\%$ so với trẻ cùng lứa tuổi, số lượng tuyệt đối của tế bào lympho trong máu ngoại vi dưới 3000/mm³ và đáp ứng tăng sinh tế bào sau khi kích thích bằng tiếp xúc với dị nguyên dưới 10% so với nhóm chứng.

Chẩn đoán phân biệt:

- **Nhiễm khuẩn tái diễn do Suy giảm miễn dịch thứ phát:**
 - + SGMD mắc phải do virus Human Immunodeficiency virus (HIV): bệnh nhân có biểu hiện suy giảm miễn dịch như nhiễm khuẩn tái phát, kéo dài và nặng như bệnh nhân. Đây là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây SGMD ở trẻ em. Vì vậy, trước một bệnh nhân có biểu hiện SGMD thì bắt buộc phải chẩn đoán phân biệt với trẻ bị nhiễm HIV.

Chẩn đoán phân biệt: Về lâm sàng: bệnh nhân có thể thấy yếu tố phơi nhiễm. Ví dụ bố, mẹ bị nhiễm HIV, trẻ được truyền máu và các chế phẩm truyền máu nhiều lần... Xét nghiệm bằng ba phương pháp đều âm tính: test nhanh, ELISA và PCR. Xét nghiệm phân tích miễn dịch tế bào chủ yếu lại giảm dòng lympho T CD4+, dòng lympho B và NK bình thường.
- + SGMD do nhiễm độc thuốc, hóa chất gây suy giảm chức năng miễn dịch: lâm sàng khai thác có thể thấy trẻ sử dụng thuốc làm giảm sinh tuỷ hoặc tiêu huỷ tế bào như Chloramphenicol, muối chì... Bệnh

nhân này thường kèm theo tổn thương chức năng gan, thận...Xét nghiệm cho thấy có thể giảm tất cả các dòng tế bào: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

3. SGMD bẩm sinh không phải thể XLA: nhiều thể SGMDBS khác cũng gây giảm IgG máu nhưng số lượng tế bào lympho B bình thường hoặc hơi cao so với lứa tuổi.

- + SGMD biến thiên phổ biến (Common Variable Immunodeficiency - CVID): Gammaglobulin G giảm nhưng số lượng tế bào Lympho B > 2%.
- + Hội chứng tăng IgM liên kết giới tính X (X-linked hyper IgM syndrome): cũng gặp ở trẻ trai, gây giảm gammaglobulin G như bệnh XLA nhưng Gammaglobulin M tăng, ngược lại với bệnh XLA.
- + Hội chứng hyper IgE: Bệnh nhân có biểu hiện chàm nặng và Gammaglobulin G có thể giảm giống như bệnh nhân SGMD kết hợp nguy kịch. Tuy nhiên, xét nghiệm miễn dịch tế bào của trẻ bình thường, nồng độ Gammaglobulin E tăng cao > 10 lần so với bình thường.

PHỤ LỤC 2

QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM TẾ BÀO LYMPHO T, B VÀ TẾ BÀO NK Ở MÁU NGOẠI VI BẰNG KỸ THUẬT PHÂN TÍCH TẾ BÀO DÒNG CHẢY (FLOW-CYTOMETRY)

1. Mục đích: Quy trình xét nghiệm TBNK bằng kỹ thuật phân tích tế bào dòng chảy Flow-Cytometry trên máy BD FACS Canto II nhằm xác định tỷ lệ và số lượng các tế bào Lympho T (bao gồm cả dưới nhóm TCD4+ và TCD8+), tế bào Lympho B và tế bào NK trong máu ngoại vi.

2. Phạm vi áp dụng:

- Quy trình này dùng để xét nghiệm tế bào T, B, NK tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Nhi Trung Ương, sử dụng máy FACS Canto II.

3. Định nghĩa – từ viết tắt

- CD: Cluster Differentiation.

- TBNK: tế bào Lympho T, Lympho B và tế bào NK.

- Lympho T: là một trong 2 quần thể tế bào Lympho ở người. Lympho T trưởng thành chiếm khoảng 61-85% tế bào Lympho ở máu ngoại vi mang dấu màng đặc trưng CD3+. Có 2 dưới nhóm chính của Lympho T là TCD4 (mang các dấu ấn CD3+CD4+CD8-; Theo các tài liệu trước đây chiếm 28 – 58% tế bào Lympho ở máu ngoại vi) và TCD8 (mang các dấu ấn CD3+CD4-CD8+; theo các tài liệu trước đây chiếm 19 – 48% tế bào Lympho ở máu ngoại vi).

- Lympho B: mang dấu ấn màng đặc trưng CD19+ ở tất cả các giai đoạn biệt hóa, không có trên tế bào T, tế bào dòng hạt và tế bào Mono. Theo các tài liệu trước đây, Lympho B chiếm khoảng 7-23% tế bào Lympho ở máu ngoại vi.

- Tế bào NK (Natural killer): còn gọi là tế bào diệt tự nhiên mang các dấu ấn màng đặc trưng CD16+CD56+.

- EDTA: chất chống đông Ethylene Diamine Tetraacetic Acid.

- KT: Kháng thể
- KN: Kháng nguyên
- BN: Bệnh nhân
- TB: Tế bào
- PBS: Phosphate Buffered Saline

4. Loại mẫu sử dụng

- 1.5 ml – 2.0 ml máu toàn phần chống đông EDTA, bảo quản ở 20 - 25°C trong vòng 24 giờ.

- Không nên sử dụng mẫu máu bị đông, mẫu đã được cố định hoặc lưu trữ đông lạnh trước đó.

5. Hóa chất, trang thiết bị cần thiết

5.1 Hóa chất:

- Bộ Kit BD Multitest 6 Color TBNK, bao gồm:
 - + Lọ hỗn dịch các kháng thể đơn dòng gắn màu huỳnh quang trong nước muối sinh lý: CD3-FITC; CD16,56-PE; CD45-PerCP Cy5.5; CD4-PE Cy7; CD19-APC; CD8-APC Cy7.
 - + Ống BD Trucount
 - + Dung dịch BD FACS Lysing Solution: dung dịch phá vỡ hồng cầu
- PBS

5.2. Trang thiết bị:

- Máy BD FACS Canto II.
- Máy huyết học tự động
- Pipette và đầu pipette loại 20µl, 200 µl và 1000µl
- Máy lắc: Vortex mixer
- Ống BD 5 ml
- Găng tay

6. Nguyên tắc/ nguyên lý của quy trình

Để xác định các tế bào T, B, NK máu ngoại vi bằng kỹ thuật phân tích tế bào dòng chảy, người ta ủ mẫu máu với các kháng thể đơn dòng gắn huỳnh quang. Các kháng thể này sẽ gắn đặc hiệu với các kháng nguyên đặc trưng (CD) trên bề mặt của từng loại bạch cầu. Các tế bào bạch cầu đã gắn huỳnh quang sau đó được cho đi qua các đầu đọc laser trên máy Flow-Cytometry BD FACS Canto II. Dựa vào kích thước, đậm độ nhân, màu huỳnh quang để nhận diện và xác định số lượng từng quần thể tế bào.

Nếu sử dụng ống Trucount, số lượng tuyệt đối và tỷ lệ các loại tế bào bạch cầu được tính toán dựa trên tỷ lệ với số lượng hạt bead có sẵn trong ống Trucount.

Nếu không sử dụng ống Trucount, thành phần các loại bạch cầu được tính dựa trên dữ liệu số lượng bạch cầu và tỷ lệ % Lympho trong xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi của mẫu máu đó.

7. Các bước thực hiện của quy trình

Bước	Mô tả
1	Ủ mẫu:
1.1	Đếm số lượng và công thức bạch cầu bằng máy huyết học tự động nếu không sử dụng ống Trucount.
1.2	Ủ mẫu: - Gắn nhãn thông tin bệnh nhân và Panel sử dụng lên ống. - Lấy 20 μ l kháng thể BD Multitest 6 Color TBNK vào đáy ống nghiệm (<i>chú ý: không chạm vào miếng kim loại và hạt Beads nếu sử dụng ống Trucount</i>). - Thêm 50 μ l máu toàn phần đã trộn đều vào ống (<i>chú ý: tránh dính máu vào thành ống, các tế bào dính trên thành ống sẽ không gắn được kháng thể. Dùng phương pháp Pipette đảo ngược để đảm bảo hút chính xác 50μl máu</i>)

	<ul style="list-style-type: none"> - Trộn nhẹ bằng lắc Vortex mixer - Ủ 15 phút trong tối, ở nhiệt độ 20 - 25°C. - Thêm 450µl dung dịch BD Facs Lysing 1X (<i>không để ánh sáng chiếu trực tiếp</i>) - Trộn nhẹ bằng lắc Vortex mixer - Ủ trong tối 15 phút, ở nhiệt độ 20 - 25°C. - Tiến hành đếm mẫu trên máy BD FACS Canto II
2	<p>Đếm mẫu trên máy Facs canto II</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mở phần mềm BD Facs Canto - Nhập thông tin bệnh nhân: <ul style="list-style-type: none"> + Gồm ID, họ và tên, Panel được chỉ định. + Nếu sử dụng ống Trucount, nhập số lượng hạt Beads tương ứng theo LOT. + Nếu không sử dụng ống Trucount, nhập số lượng bạch cầu và tỷ lệ Lympho của mẫu máu. + Nhập tỷ lệ pha loãng mẫu máu - Lắc đều mẫu trước khi chạy. - Đặt mẫu vào khay - Nhấn RUN - Điều chỉnh các plot gate cho phù hợp nhằm phân tách rõ và lấy toàn bộ các tế bào trong từng quần thể.

8. Kết quả và báo cáo kết quả

- In kết quả từ máy, trả kết quả theo form với các chỉ số về tỷ lệ và số lượng các quần thể tế bào Lympho T, TCD4, TCD8, Lympho B và NK trong 1 µl mẫu máu.

Quần thể	Tỷ lệ %	Cells/ μ l
CD3+		
CD3+/CD4+/CD8-		
CD3+/CD4-/CD8+		
CD3+/CD4+/CD8+		
CD16+/CD56+		
CD19+		
CD45+		
4/8 Ratio		

9. Kiểm soát chất lượng

- Cần tuân thủ và thực hiện đúng các bước của quy trình.
- Cần bảo dưỡng, vận hành máy móc, trang thiết bị theo đúng quy trình.
- Hoá chất khi đem sử dụng cần được kiểm tra xem có pha đúng tỷ lệ theo hướng dẫn không, có bảo quản đúng cách không và còn hạn sử dụng không. Không sử dụng hóa chất nếu quan sát thấy bất kỳ sự thay đổi khác lạ nào như kết tủa hoặc thay đổi màu sắc.
 - Tránh hóa chất bị nhiễm vi khuẩn, có thể gây kết quả sai lầm.
 - Cần hiệu chỉnh pipette chính xác để hút chính xác 50 μ l mẫu máu toàn phần, nên dùng phương pháp hút pipette đảo ngược.
 - Khi thay đổi LOT ống Trucount, cần điều chỉnh lại thông số hạt Beads phù hợp theo từng LOT. Không sử dụng nhiều LOT ống Trucount cho cùng một lần chạy mẫu.

10. Những sai sót và xử lý

- Sai sót do mẫu bệnh phẩm:
 - + Sai thông tin bệnh nhân: Đối chiếu thông tin bệnh nhân trên ống máu và trên giấy chỉ định. Nếu không phù hợp hoặc sai sót thì yêu cầu nơi gửi mẫu xác nhận hoặc lấy lại mẫu.

+ Chất lượng mẫu không đảm bảo: Mẫu máu để quá lâu hoặc bị đông (đối với mẫu máu có chống đông) ảnh hưởng đến chất lượng tế bào, huyết thanh thì yêu cầu lấy lại mẫu.

- Sai sót do quá trình tiến hành xét nghiệm: Tuân thủ các bước tiến hành xét nghiệm theo đúng quy trình.

- Sai sót do máy móc, thiết bị: Phải thực hiện kiểm tra máy, rửa máy, đũa khí...theo đúng quy trình trước khi đếm mẫu.

11. Nguyên tắc an toàn

- Sodium azide có thể có hại nếu nuốt nhầm, không để gần hóa chất với thức ăn, đồ uống. Phải sử dụng găng tay, khẩu trang, quần áo bảo hộ và bảo vệ mắt phù hợp.

- Trường hợp hóa chất bị tiếp xúc với mắt, cần rửa mắt ngay lập tức với rất nhiều nước và tư vấn bác sĩ, quần áo bị nhiễm hóa chất cần được cởi bỏ ngay lập tức.

- Các lọ chứa hóa chất và vật dụng sử dụng liên quan phải được xử lý như rác thải sinh học nguy hiểm.

- BD Facs Lysing chứa Diethylen Glycol và Formaldehyde.

PHỤ LỤC 3

QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG IgG

Mục đích

Mục đích của tài liệu này là mô tả quy trình định lượng nồng độ IgG trên máy phân tích tự động AU 2700/AU 680 cho các nhân viên phòng xét nghiệm.

Phạm vi áp dụng

Quy trình này được áp dụng tại bộ phận xét nghiệm hoá sinh thường quy khoa Sinh hóa Bệnh viện Nhi Trung ương.

Loại mẫu sử dụng

- ✓ Huyết thanh hoặc huyết tương chống đông Heparin hoặc EDTA
- ✓ Huyết thanh hoặc huyết tương ổn định 8 tháng khi bảo quản ở 2 - 8°C.
- ✓ Bệnh phẩm bị nhiễm mỡ không nên làm XN.

Trang thiết bị cần thiết

- ✓ Beckman Coulter AU 2700
- ✓ Máy ly tâm
- ✓ Hóa chất: Sẵn sàng sử dụng và có thể đặt trực tiếp vào máy.
- ✓ Control level 1
- ✓ Control level 2
- ✓ Chuẩn
- ✓ Nước cất

Nguyên tắc/ nguyên lý của quy trình

Khi bệnh phẩm được trộn với dung dịch đệm (R_1) và dung dịch kháng huyết thanh (R_2), IgG trong bệnh phẩm sẽ kết hợp đặc hiệu với kháng thể kháng IgG của người tạo thành một phức hợp. Mật độ quang của phức hợp này tỷ lệ với nồng độ IgG trong bệnh phẩm

Các bước thực hiện của quy trình

- ✓ Ly tâm mẫu bệnh phẩm 5 phút với tốc độ 3000v/phút
- ✓ Nạp bệnh phẩm vào Rack và đặt vào máy
- ✓ Cho máy chạy theo hướng dẫn
- ✓ Tự động in kết quả sau khi máy phân tích xong

Kiểm soát chất lượng

- ✓ Kiểm tra hàng ngày:
 - Chạy 3 mức QC vào buổi sáng hàng ngày
 - Tất cả các giá trị của QC phải được ghi vào nhật ký QC
 - Kết quả của bệnh nhân chỉ được trả khi các giá trị QC nằm trong giới hạn.
- ✓ Kiểm tra định kỳ:
 - Chạy chuẩn và QC cả 3 mức sau khi thay lot thuốc thử mới hoặc sau

khi bảo dưỡng thiết bị

- Ghi các kết quả chuẩn và QC vào nhật ký

Kết quả và báo cáo kết quả

- ✓ Giá trị tham chiếu:

Trẻ sơ sinh	6,1 – 13,0 g/L
1 tháng	4,6 – 8,6
3 tháng	2,9 – 5,5
6 tháng	2,3 – 4,4
1 tuổi	3,3 – 6,2
3 tuổi	4,8 – 8,9
5- 9 tuổi	5,5 - 11,5
15 tuổi	6,5 – 12,3
Người lớn	6,6 – 12,8

- ✓ Giá trị này thay đổi theo tuổi, giới, loại bệnh phẩm và chế độ ăn.
- ✓ Mỗi phòng xét nghiệm nên xây dựng một giá trị mong đợi cho dân số của họ. Để giúp cho chẩn đoán nên dựa vào cả tiểu sử bệnh nhân, khám lâm sàng và các dấu hiệu khác.

- ✓ Ghi/dán kết quả vào phiếu yêu cầu xét nghiệm cùng với giá trị bình thường

- ✓ Nếu kết quả bất thường, báo với các bác sỹ lâm sàng.

Nguyên tắc an toàn

- ✓ Thực hiện các biện pháp bảo vệ đã được yêu cầu với việc chuẩn bị thuốc thử trong phòng xét nghiệm.

- ✓ Tránh tiếp xúc với các hợp chất azide, rửa sạch pipette bằng nước cất sau khi hút thuốc thử

- ✓ Xử lý tất cả các chất thải theo đúng quy định

PHỤ LỤC 4

QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG IgM

Mục đích

Mục đích của tài liệu này là mô tả quy trình định lượng nồng độ IgM trên máy phân tích hoá sinh tự động AU 2700/AU 680 cho các nhân viên phòng xét nghiệm.

Phạm vi áp dụng

Quy trình này được áp dụng tại bộ phận xét nghiệm hoá sinh thường quy khoa Sinh hóa Bệnh viện Nhi Trung ương.

Trách nhiệm

Kỹ thuật viên phòng xét nghiệm có trách nhiệm tiếp nhận và kiểm tra mẫu bệnh phẩm so với các tiêu chuẩn loại bỏ hay chấp nhận bệnh phẩm và tiến hành làm các xét nghiệm đã được yêu cầu. Trong trường hợp có sự thắc mắc, phàn nàn về kết quả, nhân viên phòng xét nghiệm phải báo cáo lãnh đạo khoa và trao đổi với các bác sỹ lâm sàng.

Loại mẫu sử dụng

- ✓ Huyết thanh hoặc huyết tương chống đông Heparin hoặc EDTA
- ✓ Huyết thanh hoặc huyết tương ổn định 4 tháng khi bảo quản ở 2 - 8°C hoặc 2 tháng ở 15-25°C.
- ✓ Bệnh phẩm bị nhiễm mỡ không nên làm xét nghiệm.

Trang thiết bị cần thiết

- ✓ Beckman Coulter AU 2700
- ✓ Máy ly tâm
- ✓ Hóa chất: Kit định lượng IgM của Beckmann Coulter. Sẵn sàng sử dụng và có thể đặt trực tiếp vào máy.
- ✓ Control level 1

- ✓ Control level 2
- ✓ Chuẩn
- ✓ Nước cất

Nguyên tắc/ nguyên lý của quy trình

Khi bệnh phẩm được trộn với dung dịch đệm (R_1) và dung dịch kháng huyết thanh (R_2), IgM trong bệnh phẩm sẽ kết hợp đặc hiệu với kháng thể kháng IgM của người tạo thành phức hợp. Mật độ quang của phức hợp này tỷ lệ với nồng độ IgM trong bệnh phẩm

Các bước thực hiện của quy trình

- ✓ Ly tâm mẫu bệnh phẩm 5 phút với tốc độ 3000v/phút
- ✓ Nạp bệnh phẩm vào Rack và đặt vào máy
- ✓ Cho máy chạy theo hướng dẫn
- ✓ Tự động in kết quả sau khi máy phân tích xong

Kiểm soát chất lượng

- ✓ Kiểm tra hàng ngày:
 - Chạy 2 mức QC vào buổi sáng hàng ngày
 - Tất cả các giá trị của QC phải được ghi vào nhật ký QC
 - Tất cả các kết quả của bệnh nhân chỉ được trả khi các giá trị QC nằm trong giới hạn cho phép.
- ✓ Kiểm tra định kỳ:
 - Chạy chuẩn và QC cả 2 mức sau khi thay lot thuốc thử mới hoặc sau khi bảo dưỡng thiết bị, khi chuẩn lại xét nghiệm
 - Ghi các kết quả chuẩn và QC vào nhật ký

Kết quả và báo cáo kết quả

- ✓ Giới hạn bình thường:

Trẻ sơ sinh 0,04 - 0,6 g/L

1 tháng	0,2 – 0,7 g/L
3 tháng	0,3 – 0,8 g/L
6 tháng	0,3 – 0,9 g/L
1 tuổi	0,5 – 1,3 g/L
3 tuổi	0,5 – 1,5 g/L
5- 9 tuổi	0,5 – 1,5 g/L
15 tuổi	0,5 – 1,6 g/L
Người lớn	0,5- 2,1 g/L

- ✓ Giá trị này thay đổi theo tuổi, giới, loại bệnh phẩm và chế độ ăn.
- ✓ Để giúp cho chẩn đoán nên dựa vào cả tiền sử bệnh nhân, khám lâm sàng và các dấu hiệu khác.
- ✓ Ghi/dán kết quả vào phiếu yêu cầu xét nghiệm cùng với giá trị bình thường
- ✓ Nếu kết quả bất thường, báo với các bác sỹ lâm sàng.

Nguyên tắc an toàn

- ✓ Thực hiện các biện pháp bảo vệ đã được yêu cầu với việc chuẩn bị thuốc thử trong phòng xét nghiệm.
- ✓ Tránh tiếp xúc với các hợp chất azide, rửa sạch pipette bằng nước cất sau khi hút thuốc thử
- ✓ Xử lý tất cả các chất thải theo đúng quy định

PHỤ LỤC 5

QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG IgA

Mục đích

Mục đích của tài liệu này là mô tả quy trình định lượng nồng độ IgA trên máy phân tích tự động AU 2700/AU 680 cho các nhân viên phòng xét nghiệm.

Phạm vi áp dụng

Quy trình này được áp dụng tại bộ phận xét nghiệm hoá sinh thường quy, khoa Sinh hóa Bệnh viện Nhi Trung ương.

Loại mẫu sử dụng

- ✓ Huyết thanh hoặc huyết tương chống đông Heparin hoặc EDTA
- ✓ Huyết thanh hoặc huyết tương ổn định 8 tháng khi bảo quản ở 2 - 25°C.
- ✓ Bệnh phẩm bị nhiễm mỡ không nên làm xét nghiệm.

Trang thiết bị cần thiết

- ✓ Beckman Coulter AU 2700/ AU680
- ✓ Máy ly tâm
- ✓ Hóa chất: Kít định lượng IgA của hãng Beckmann Coulter. Sẵn sàng sử dụng và có thể đặt trực tiếp vào máy.
- ✓ Control level 1
- ✓ Control level 2
- ✓ Chuẩn
- ✓ Nước cất

Nguyên tắc/ nguyên lý của quy trình

Khi bệnh phẩm được trộn với dung dịch đệm (R_1) và dung dịch kháng huyết thanh (R_2), IgA trong bệnh phẩm sẽ kết hợp đặc hiệu với kháng thể kháng IgA của người tạo thành phức hợp. Mật độ quang của phức hợp này tỷ lệ với nồng độ IgA trong bệnh phẩm.

Các bước thực hiện của quy trình

- ✓ Ly tâm mẫu bệnh phẩm 5 phút với tốc độ 3000v/phút
- ✓ Nạp bệnh phẩm vào Rack và đặt vào máy
- ✓ Cho máy chạy theo hướng dẫn
- ✓ Tự động in kết quả sau khi máy phân tích xong

Kiểm soát chất lượng

- ✓ Kiểm tra hàng ngày:
 - Chạy 3 mức QC vào buổi sáng hàng ngày
 - Tất cả các giá trị của QC phải được ghi vào nhật ký QC
 - Tất cả các kết quả của bệnh nhân chỉ được trả khi các giá trị QC nằm trong giới hạn.
- ✓ Kiểm tra định kỳ:
 - Chạy chuẩn và QC cả 3 mức sau khi thay lot thuốc thử mới hoặc sau khi bảo dưỡng thiết bị, chuẩn lại xét nghiệm.
 - Ghi các kết quả chuẩn và QC vào nhật ký

Kết quả và báo cáo kết quả

- ✓ Giá trị tham chiếu của IgA:

Trẻ sơ sinh	0,0 – 0,2 g/L
1 tháng	0,1 – 0,3
3 tháng	0,1 – 0,4
6 tháng	0,2 – 0,6
1 tuổi	0,2 - 0,8
3 tuổi	0,3 – 1,2
5- 9 tuổi	0,4 - 1,6
15 tuổi	0,5 – 2,0
Người lớn	0,7 - 3,4

- ✓ Giá trị này thay đổi theo tuổi, giới, loại bệnh phẩm và chế độ ăn.
- ✓ Kết quả xét nghiệm cần được xem xét trên từng bệnh nhân cụ thể với bệnh sử, các biểu hiện lâm sàng và các dấu hiệu khác.
- ✓ Ghi/dán kết quả vào phiếu yêu cầu xét nghiệm cùng với giá trị bình thường
- ✓ Nếu kết quả bất thường, báo với các bác sỹ lâm sàng.

Nguyên tắc an toàn

- ✓ Thực hiện các biện pháp bảo vệ đã được yêu cầu với việc chuẩn bị thuốc thử trong phòng xét nghiệm.
- ✓ Tránh tiếp xúc với các hợp chất azide, rửa sạch pipette bằng nước cất sau khi hút thuốc thử
- ✓ Xử lý tất cả các chất thải theo đúng quy định

BỘ CÂU HỎI NGHIÊN CỨU

A. Hành chính

- Họ và tên trẻ
- Ngày sinh: Ngày tháng năm Tuổi:..... tháng.....
- Giới tính: Nam Nữ Dân tộc:
- Địa chỉ:.....
- Khoa: Phòng:.....
- Họ tên bố:.....
- Họ tên mẹ:.....
- Địa chỉ liên hệ:.....
- Số điện thoại:.....
- Ngày vào viện:.....
- Mã số bệnh án:.....
- Viêm phế quản phổi
Viêm phổi tái nhiễm: Viêm phổi không tái nhiễm:

B..Thông tin chung

- Nghề nghiệp của bố mẹ: Bố: Mẹ:
- Tuổi: Tuổi bố: Mẹ:
- Trình độ của bố mẹ:

Bố		Mẹ	
Tiểu học <input type="checkbox"/>	Trung cấp <input type="checkbox"/>	Tiểu học <input type="checkbox"/>	Trung cấp <input type="checkbox"/>
THCS <input type="checkbox"/>	Cao đẳng <input type="checkbox"/>	THCS <input type="checkbox"/>	Cao đẳng <input type="checkbox"/>
THPT <input type="checkbox"/>	Đại học <input type="checkbox"/>	THPT <input type="checkbox"/>	Đại học <input type="checkbox"/>
	Sau đại học <input type="checkbox"/>		Sau đại học <input type="checkbox"/>
- Địa dư: Thành thị Nông thôn
- Tổng thu nhập của gia đình: (VNĐ)

18. Tổng số người trong gia đình:
19. Tổng diện tích nhà ở (m²)
20. Số thế hệ:
21. Con thứ trong số con
22. Cân nặng lúc đẻ: kg
23. Đẻ thường Đẻ mổ Đẻ can thiệp (forcef)
24. Đẻ non: Có Không Đủ tháng:
 Tuần thai..... (nếu đẻ non)
25. Suy hô hấp sau sinh: Có Không

C. Tiền sử bệnh

26. Suy dinh dưỡng: Có Không
27. Còi xương: Có Không
28. Thiếu máu: Có Không
29. Tiền sử tiêm chủng:
- Tiêm đầy đủ theo lịch Có Không
- Đã tiêm: BCG 5 trong 1 (hoặc 6 trong 1) Phế
 cầu Não mô cầu Viêm não Nhật bản MMR
- Khác:
30. Phản ứng sau tiêm phòng vaccin: Có Không
 Nếu có thì phản ứng với vaccine gì (Liệt kê các loại vaccine):
31. Các bệnh đã mắc.....
32. Dị tật kèm theo: Có Không
 Loại dị tật (nếu có):
33. Tiền sử bệnh mạn tính Có Không
 Bệnh gì: Nơi chẩn đoán:
34. Tiền sử hen phế quản: Có Không
 Nơi chẩn đoán (nếu có):

35.Nôn kéo dài hoặc nôn chu kỳ: Có Không

36.Ăn sặc: Có Không

37.Tiếp xúc với khói thuốc: Có Không

Người hút thuốc trong gia đình (nếu có)

Là: với trẻ

Số lượng hút: (điều/ngày)

38.Thời gian bắt đầu ăn dặm: Tháng thứ.....

39.Tiền sử thở máy: Có Không

40.Viêm nhiễm đường hô hấp trên: Có Không Số lần:

41.Viêm phế quản phổi: Có Không Số lần:

42.Mức độ VPQP trong các lần:

- Lần 1: Mức độ: Nhẹ Vừa Nặng (thở Oxy)

Nguy kịch (thở máy)

Thời gian điều trị: (ngày) Thời gian mắc: (tháng trong năm)

Điều trị tại cơ sở y tế: Tại nhà Trung tâm y tế Bệnh viện huyện

Bệnh viện tỉnh Bệnh viện Nhi Trung ương

- Lần 2: Mức độ: Nhẹ Vừa Nặng (thở Oxy)

Nguy kịch (thở máy)

Thời gian điều trị: (ngày) Thời gian mắc: (tháng trong năm)

Điều trị tại cơ sở y tế: Tại nhà Trung tâm y tế Bệnh viện huyện

Bệnh viện tỉnh Bệnh viện Nhi Trung ương

- Lần 3: Mức độ: Nhẹ Vừa Nặng (thở Oxy)

Nguy kịch (thở máy)

Thời gian điều trị: (ngày) Thời gian mắc: (tháng trong năm)

Điều trị tại cơ sở y tế: Tại nhà Trung tâm y tế Bệnh viện huyện

Bệnh viện tỉnh Bệnh viện Nhi Trung ương

- Lần 4: Mức độ: Nhẹ Vừa Nặng (thở Oxy)

Nguy kịch (thở máy)

Thời gian điều trị: (ngày) Thời gian mắc: (tháng trong năm)

Điều trị tại cơ sở y tế: Tại nhà Trung tâm y tế Bệnh viện huyện

Bệnh viện tỉnh Bệnh viện Nhi Trung ương

- Lần 5: Mức độ: Nhẹ Vừa Nặng (thở Oxy)

Nguy kịch (thở máy)

Thời gian điều trị: (ngày) Thời gian mắc: (tháng trong năm)

Điều trị tại cơ sở y tế: Tại nhà Trung tâm y tế Bệnh viện huyện

Bệnh viện tỉnh Bệnh viện Nhi Trung ương

- Lần 6: Mức độ: Nhẹ Vừa Nặng (thở Oxy)

Nguy kịch (thở máy)

Thời gian điều trị: (ngày) Thời gian mắc: (tháng trong năm)

Điều trị tại cơ sở y tế: Tại nhà Trung tâm y tế Bệnh viện huyện

Bệnh viện tỉnh Bệnh viện Nhi Trung ương

- Lần 7: Mức độ: Nhẹ Vừa Nặng (thở Oxy)

Nguy kịch (thở máy)

Thời gian điều trị: (ngày) Thời gian mắc: (tháng trong năm)

Điều trị tại cơ sở y tế: Tại nhà Trung tâm y tế Bệnh viện huyện

Bệnh viện tỉnh Bệnh viện Nhi Trung ương

- Lần 8: Mức độ: Nhẹ Vừa Nặng (thở Oxy)

Nguy kịch (thở máy)

Thời gian điều trị: (ngày) Thời gian mắc: (tháng trong năm)

Điều trị tại cơ sở y tế: Tại nhà Trung tâm y tế Bệnh viện huyện

Bệnh viện tỉnh Bệnh viện Nhi Trung ương

43. Có mắc các bệnh lý suy giảm miễn dịch: Có Không

Loại SGMD (nếu có):

44. Tiền sử dị ứng: Có Không

45. Loại dị ứng: Mề đay Viêm mũi dị ứng Hen phế quản

Khác:

46. Trẻ có đi nhà trẻ không: Có Không(tháng)

Thời gian bắt đầu đi nhà trẻ

Nếu đi thì đã đi được bao nhiêu tháng:

Loại nhà trẻ: Tự nhân Nhà nước

47. Dấu hiệu còi xương: Có Không

Nếu có thì có những dấu hiệu nào sau đây:

Ra mồ hôi trộm Quấy khóc Rụng tóc Ngủ không yên giấc

Hay giật mình

48. Tiền sử gia đình: Có người bị HPQ Lao Bệnh lý tim

mạch Suy giảm miễn dịch Khác:

Quan hệ với trẻ như thế nào (nếu có):

49. Hội chứng xâm nhập: Có Không

50. Gia đình có người hút thuốc lá, thuốc lào không: Có Không

Có sống trong cùng gia đình không:

Quan hệ với trẻ:

51. Bếp nấu: Bếp than Bếp củi Bếp Ga Bếp điện

D. Thăm khám lâm sàng:

52. Cân nặng: Kg, Chiều cao:..... cm, BMI:

Mức độ SDD:

53. Thời gian diễn biến bệnh:

54. Nhiệt độ cơ thể: >39,0°C <38,5°C Không sốt

55. Dấu hiệu viêm long đường hô hấp trên: Có Không

- 56.Ho Có Không
- 57.Khò khè Có Không
- 58.Khạc đờm: Có Không
- Màu sắc: Trong Vàng Mủ đục Xanh
- 59.Thở rên: Có Không
- 60.Con ngừng thở: Có Không
- 61.Rối loạn nhịp thở: Có Không
- 62.Nhịp thở: Tần số: chu kỳ.
- Thở nhanh Thở chậm Con ngừng thở
- 63.Rút lõm lồng ngực: Có Không
- Mức độ: Nhẹ Vừa Nặng
- 64.SpO2:
- 65.Tím tái Có Không
- 66.Trạng thái thần kinh: Kích thích Li bì Bình thường
- 67.Ăn kém hoặc bỏ bú: Có Không
- 68.Nôn trớ Có Không
- 69.Ỉa lỏng nhiều lần Có Không
- 70.Nhịp tim nhanh: Có Không
- 71.Rale ở phổi: Có Không
- Rale rít Rale ẩm nhỏ hạt Rale ẩm to hạt Rale ngáy
- 72.Thông khí phổi giảm: Có Không
- Nếu có: 1 bên 2 bên
- 73.Thở rít khi nằm yên: Có Không
- 74.Ho máu Có Không
- 75.Ngón tay chân dùi trống: Có Không
- 76.Biến dạng lồng ngực Có Không

77. Biểu hiện thiếu máu: Có Không

78. Sẹo lao: Có Không

E. Kết quả cận lâm sàng:

79. Huyết học: Hb: MCV: MCHC: TC

BC: TT: % Lym: % Bazo % Eosin %

80. CRP: Procalcitonin:

81. Đường máu (mmol/l):

82. Protid máu (g/l):

83. Ure máu:

84. Creatinin máu:

85. GOT: GPT:

86. Điện giải đồ (mmol/l):

Na⁺ máu: K⁺ máu: Kẽm
Canxi máu toàn phần Canxi ion:
Phosphataza Kiềm

87. Khí máu

pH: PaCO₂: PaO₂: HCO₃⁻: SaO₂:

88. Kết quả XQ:

Hình ảnh thâm nhiễm định khu theo giải phẫu Hình ảnh thâm nhiễm
dạng nốt, rải rác Hình ảnh thâm nhiễm nhu mô kẽ lan tỏa

Hình ảnh thâm nhiễm phối hợp

89. Kết quả xét nghiệm vi sinh

Virus	Dương tính	Âm tính	Tải lượng virus (Nếu PCR +)
Cúm A			
Cúm B			

RSV			
Rhinovirus			
Adenovirus			
CMV (PCR, Elisa)			
EBV (PCR, Elisa)			
Mycoplasma(PCR, Elisa)			
Chlamydia (PCR, Elisa)			

90. Cây dịch tỵ hầu: Dương tính Âm tính

Ngày cấy:

Số lần cấy:

Loại vi khuẩn (nếu dương tính):

91. Cây dịch nội khí quản: Dương tính Âm tính

Loại vi khuẩn:

92. HIV: Dương tính Âm tính

93. Lao: Dương tính Âm tính

94. Siêu âm tim: Tim bẩm sinh Có Không

Loại tim bẩm sinh (nếu có):

95. Kết quả nội soi:

- Bất thường giải phẫu: Có Không

- Hẹp: Khí quản Phế quản PQ gốc trái PQ gốc phải

Khác:

- Mềm sụn thanh quản Có Không Vị trí:

- Nhuyễn khí quản: Có Không Vị trí:

- Dị vật đường thở Có Không Vị trí:

- Khác:

96. Siêu âm ổ bụng:

Luồng trào ngược dạ dày thực quản: Có Không

Bất thường khác:

F. Định lượng miễn dịch:

97. Miễn dịch dịch thể:

Miễn dịch dịch thể	Giá trị lần 1 (...../...../.....)	Kết quả (Bình thường, tăng, giảm)	Lần 2 (...../...../.....)	Kết quả (Bình thường, tăng, giảm)
IgA				
IgM				
IgG				
IgG1				
IgG2				
IgG3				
IgG4				
IgE				

Có Suy giảm miễn dịch dịch thể: Không Có

Nếu có, loại gì:

98. Miễn dịch tế bào:

Miễn dịch tế bào	Lần 1		Kết quả (Bình thường, tăng, giảm)	Lần 2		Kết quả (Bình thường, tăng, giảm)
	Số lượng	%		Số lượng	%	
Tổng số TB Lympho						
CD3						
CD4						
CD8						
CD19/CD20						
CD56						

Có SGMD tế bào: Có Không

Nếu có, loại gì:

99. Có suy giảm miễn dịch kết hợp: Có Không

Nếu có, loại SGMD:

G. Điều trị:

100. Thời gian điều trị tại bệnh viện: (ngày)

101. Kháng sinh dùng tại bệnh viện (đánh dấu X vào ô sử dụng ks)

- Beta lactam
- Cephalosporin thế hệ I II III IV
- Vancomycin Macrolid Quinolon Aminocyclitol
- Số loại kháng sinh sử dụng: 1 loại 2 loại 3 loại 4 loại

102. Kết quả điều trị:

- Nhập ICU Các khoa lâm sàng:
- Khỏi Nặng xin về Tử vong Chuyển tuyến

Hà nội, ngày tháng năm 2018

Người điều tra

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
1	Rieu Thanh D.	1	1.70249449	19.05.2017	15.07.2016
2	Dang Thi My N.	2	1.70158309	26.05.2017	08.07.2016
3	Tran Anh T.	3	1.70154829	08.06.2017	21.08.2016
4	Nguyen Thanh D.	4	1.79933611	05.06.2017	10.01.2016
5	Nguyen Huu Viet A.	5	1.70132886	12.06.2017	02.08.2016
6	Pham Gia H.	6	1.60165349	11.06.2017	31.12.2015
7	Nguyen Anh T.	7	1.70034481	17.05.2017	02.06.2016
8	Duong Gia B.	8	1.65408465	16.05.2017	12.01.2017
9	Nguyen Phuong L.	9	1.70115756	13.03.2017	31.10.2015
10	Nguyen Kim N.	10	1.70056212	14.05.2017	30.01.2017
11	Tran Anh Th.	11	1.60156266	05.06.2017	23.02.2016
12	Lang Minh Th.	12	1.70194708	03.06.2017	21.10.2016
13	Tran Duc N.	13	1.70054692	04.06.2017	10.11.2016
14	Nguyen Thao H.	14	1.60065481	08.05.2017	21.12.2015
15	Nguyen Minh Ph.	15	1.60089877	13.05.2017	25.08.2015
16	Ta Huu L.	16	1.70092644	29.05.2017	03.10.2016
17	Phan Thuc A.	17	1.60503166	21.03.2017	21.05.2014
18	Nguyen Anh Th.	18	1.60230543	28.03.2017	04.03.2016
19	Hoang Tran Anh Q.	19	1.601782	13.05.2016	14.05.2015
20	Duong To Nh.	20	1.50307227	31.05.2016	14.08.2015
21	Hoang Vu Ha A.	21	1.64565746	16.09.2016	07.10.2015
22	Do Hoang Bao Ng.	22	1.60302171	30.08.2016	28.04.2016
23	Vu Khoi M.	23	1.60430636	05.09.2016	15.06.2015
24	Nguyen The L.	24	1.60316919	29.08.2016	25.09.2014
25	Chu Duc A.	25	1.50026805	01.05.2016	19.10.2014
26	Nguyen Hong Ch.	26	1.6002339	05.05.2016	15.11.2015
27	Vu Quang M.	27	1.60148545	22.05.2016	16.01.2016
28	Hua Van V.	28	1.602342	04.04.2017	20.03.2016

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
29	Nguyen Gia M.	29	1.50055424	07.04.2017	16.08.2014
30	Nguyen Xuan Hoang T.	30	1.60156541	08.06.2016	02.04.2015
31	Nguyen Ky D.	31	1.50488013	07.06.2016	01.12.2015
32	Nguyen Ha T.	32	1.60025464	18.07.2016	21.09.2013
33	Pham Minh T.	33	1.6039411	12.07.2016	23.07.2015
34	Nguyen Cong Minh Q.	34	1.60085374	12.08.2016	25.06.2014
35	Bui Minh C.	35	1.60234447	17.05.2017	30.10.2015
36	Dang Duc Q.	37	1.60076929	01.08.2016	13.08.2015
37	Nguyen Tien L.	38	1.60246428	07.08.2016	08.05.2016
38	Luong Thanh P.	39	1.5046312	13.06.2016	07.07.2015
39	Le Huy D.	40	1.60403487	23.09.2016	11.03.2016
40	Nguyen Ha C.	41	1.60306525	27.09.2016	29.06.2016
41	Le Ngoc A.	42	1.50350535	17.05.2016	05.08.2015
42	Nguyen Gia K.	43	1.60155629	17.05.2016	27.11.2015
43	Ngo Phuong T.	44	1.7013462	28.03.2017	05.09.2016
44	Nguyen Thi Thanh M.	45	1.60387621	15.03.2017	09.07.2016
45	Nguyen Phuong H.	46	1.40153342	20.01.2017	16.09.2013
46	Nguyen Khanh N.	47	1.70072453	24.04.2017	28.10.2016
47	Tran Anh K.	48	1.7014338	19.04.2017	19.05.2015
48	Phan Van Tri D.	49	1.70174779	22.04.2017	22.07.2016
49	Nguyen Huong T.	50	1.70340806	11.04.2017	13.09.2016
50	Tran Gia H.	51	1.79999224	14.03.2017	29.01.2014
51	Nguyen Trong Hoang N.	52	1.79796046	20.03.2017	01.12.2015
52	Vu Quoc V.	53	1.50456437	15.03.2017	25.06.2015
53	Bui Duc N.	54	1.60090455	01.05.2016	10.04.2014
54	Nguyen Minh Q.	55	1.60099395	23.07.2016	27.09.2015
55	Nguyen Minh A.	56	1.60257074	15.06.2016	05.11.2015
56	Phan Xuan T.	57	1.66546512	08.09.2016	14.09.2015
57	Nguyen Thuy A.	58	1.60276968	04.07.2016	02.11.2015

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
58	Pham Bao B.	59	1.60247907	02.06.2016	19.09.2015
59	Duong Thi Mai T.	60	1.60229072	24.05.2016	16.09.2015
60	Bui Bich N.	61	1.60155401	26.05.2016	25.04.2015
61	Nguyen Ngoc D.	62	1.6047606	18.07.2016	22.07.2015
62	Luc Thi Hoang A.	63	1.60241483	24.05.2016	28.03.2015
63	Bui Gia L.	64	1.60270852	20.02.2017	18.07.2016
64	Nguyen Thanh T.	65	1.69596263	18.12.2016	20.03.2016
65	Duong Nhat D.	66	1.70094907	20.02.2017	29.09.2016
66	Ha Ngoc Nhat M.	67	1.60404823	27.02.2017	09.10.2016
67	Tran Thi Bang T.	68	1.60388665	21.02.2017	14.08.2015
68	Vi Le Hai D.	69	1.60453761	17.10.2016	11.06.2016
69	Nguyen Thuy D.	70	1.70133364	14.02.2017	28.07.2016
70	Le Nhat H.	71	1.50156871	01.06.2016	17.08.2015
71	Dau Ngoc T.	72	1.60272984	16.07.2016	03.01.2016
72	Hoang Van T.	73	1.602588373	23.06.2016	14.12.2015
73	Nguyen Son Tung L.	74	1.50460545	27.07.2016	16.08.2014
74	Dinh Minh P.	75	1.60216377	11.06.2016	17.12.2015
75	Nguyen Gia H.	76	1.60126905	26.06.2016	20.11.2015
76	Nguyen Thai B.	77	1.60049794	07.05.2016	15.09.2015
77	Chu Huyen A.	78	1.36529611	27.09.2016	01.07.2015
78	Ta Hong N.	79	1.60361356	23.02.2017	28.03.2016
79	Hua Nhat T.	80	1.60665353	23.05.2016	20.06.2015
80	Vu Hai Y.	81	1.61364825	07.08.2017	03.11.2016
81	Thieu Dinh Gia H.	82	1.7032676	10.08.2017	06.03.2017
82	Le Minh T.	83	1.70054516	11.08.2017	05.08.2016
83	Nguyen Hoai A.	84	1.60093335	04.08.2017	21.12.2015
84	Nguyen Tuan Tung D.	85	1.70033846	21.08.2017	22.07.2016
85	Nguyen Dieu Thanh P.	86	1.70098793	23.08.2017	06.10.2016
86	Ngo Bao A.	87	1.70290597	22.08.2017	06.04.2016

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
87	Tran Thi Kieu N.	88	1.50438787	23.08.2017	02.01.2015
88	Nguyen Hoai A.	89	1.60093335	07.08.2017	21.12.2015
89	Nguyen Minh T.	90	1.70024873	02.08.2017	04.09.2016
90	Do Gia H.	91	1.76235654	04.08.2017	06.03.2017
91	Vu Thi Thanh T.	92	1.6025428	25.08.2017	16.06.2016
92	Nguyen Viet D.	93	1.6042202	30.08.2017	15.07.2016
93	Thieu Dinh Gia H.	94	1.70160031	24.08.2017	13.07.2016
94	Nguyen Xuan P.	95	1.7013973	26.08.2017	16.10.2016
95	Vu Phan Gia B.	96	1.60541104	25.08.2017	16.06.2016
96	Nguyen Quang V.	97	1.70382789	10.10.2017	18.04.2015
97	Duong Phuc Long T.	98	1.70427459	06.10.2017	16.02.2017
98	Do Nhat Quynh C.	99	1.70059494	30.10.2017	15.08.2016
99	Truong Le Thao N.	100	1.70286446	19.09.2017	09.08.2016
100	Nguyen Truong P.	101	1.7036578	06.09.2017	12.05.2017
101	Nguyen Quoc H.	102	1.70374172	07.09.2017	18.10.2016
102	Nguyen Hoài A.	103	1.70095717	22.09.2017	05.11.2016
103	Bui Gia B.	104	1.70139743	13.09.2017	18.03.2017
104	Giang Thien V.	105	1.70352393	25.09.2017	19.11.2016
105	Pham Thi Phuong T.	106	1.70086682	29.09.2017	23.11.2016
106	Nguyen Thanh B.	107	1.60423869	02.10.2017	30.12.2015
107	Nguyen Minh D.	108	1.7033277	28.09.2017	19.02.2016
108	Mua Thuy L.	109	1.70478564	16.10.2017	10.02.2017
109	Ngo Phuong T.	110	1.7013462	28.03.2017	05.09.2016
110	Nguyen Quang A.	111	1.7015723	20.11.2017	05.05.2017
111	Dang Van Bao A.	112	1.70023622	23.11.2017	18.12.2016
112	Nguyen Thien N.	113	1.7046546	15.06.2017	14.05.2016
113	Nguyen Thanh N.	114	1.8214426	18.02.2018	25.01.2016
114	Nguyen Viet M.	115	1.24563232	05.02.2018	27.06.2017
115	Nguyen Quang H.	116	1.70214042	30.01.2018	04.05.2017

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
116	Truong Ngoc T.	117	1.70346711	07.02.2018	12.01.2017
117	Tran Bao T.	118	1.80147834	05.02.2018	23.07.2017
118	Doan Nhat M.	119	1.60083327	26.11.2017	22.10.2015
119	Nguyen Hai D.	120	1.80038162	13.03.2018	22.03.2017
120	Le Thanh T.	121	1.70068359	18.12.2017	28.02.2017
121	Mai Hoang V.	122	1.65786764	05.07.2017	14.07.2014
122	Kieu Quang L.	123	1.7037958	18.12.2017	14.03.2017
123	Nguyen Xuan H.	124	1.7007712	03.01.2018	04.12.2016
124	Nguyen Minh T.	125	1.70910315	27.03.2018	26.07.2017
125	Le Xuan Giang D.	126	1.7042537	06.11.2017	13.10.2016
126	Do Ba D.	127	1.70554089	29.11.2017	04.12.2016
127	Pham Thao Ha M.	128	1.40420958	09.01.2017	26.11.2014
128	Nguyen Thi Bich T.	129	1.70475621	15.05.2018	31.07.2016
129	Nguyen Hoang H.	130	1.60347388	08.09.2016	08.10.2015
130	Le Xuan Dang K.	132	1.50099511	08.02.2018	01.08.2014
131	Hoang Nang Nhat A.	133	1.66378927	10.04.2018	24.06.2017
132	Le Viet B.	134	1.70334123	08.08.2017	07.06.2016
133	Nguyen Anh An P.	135	1.60469464	23.05.2017	26.06.2016
134	Nguyen Dinh D.	136	1.70397914	12.03.2018	09.07.2017
135	Le Cong V.	137	1.80063974	16.04.2018	20.10.2015
136	Nguyen Tu U.	138	1.60199923	10.04.2018	19.03.2016
137	Ho Van H.	139	1.70274596	26.11.2017	24.03.2017
138	Ho Diep Minh P.	140	1.6019789	27.07.2016	02.12.2016
139	Bach Tuong V.	141	1.60428435	15.07.2017	16.07.2016
140	Le The S.	142	1.8027117	23.04.2018	23.05.2016
141	Doan Dinh Gia B.	143	1.70353628	06.11.2017	12.07.2013
142	Nguyen Manh H.	144	1.7037109	31.12.2017	09.08.2017
143	Nguyen Manh T.	145	1.60497058	01.01.2018	19.09.2016
144	Nguyen Hoang D.	146	1.7005283	03.12.2017	19.01.2017

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
145	Quach Gia B.	147	1.70394783	02.04.2018	30.05.2017
146	Tran Thai S.	150	1.70132245	22.09.2017	06.02.2017
147	Ngo Duc D.	151	1.70055185	02.10.2017	08.03.2017
148	Hoang Minh K.	152	1.60062971	02.10.2017	19.10.2015
149	Ho Thi Thuy N.	153	1.70411814	25.09.2017	23.02.2013
150	Dong Tue L.	154	1.7046715	22.10.2017	14.04.2014
151	Tran Nguyen Nhat M.	156	1.6047477	24.09.2017	04.03.2016
152	Nguyen Thanh N.	157	1.7042978	22.09.2017	18.06.2017
153	Vu Phuc L.	158	1.79014348	12.10.2017	08.08.2017
154	Vu Hoang B.	159	1.7045017	13.10.2017	06.06.2017
155	Do Thao N.	160	1.60539309	29.09.2017	13.11.2015
156	Hoang Khanh Q.	161	1.70429918	28.09.2017	17.10.2015
157	Tran Ngoc Gia A.	162	1.70343182	15.10.2017	04.04.2017
158	Trinh Dan K.	163	1.70415728	15.10.2017	30.08.2015
159	Le Van N.	164	1.70136927	14.10.2017	27.04.2015
160	Vu Manh T.	165	1.704172	15.10.2017	14.02.2013
161	Banh Nha U.	166	1.71333333	15.10.2017	02.08.2017
162	Pham Hoang T.	167	1.60464859	14.10.2017	17.06.2015
163	Nguyen Ngoc Tue M.	168	1.7039145	15.10.2017	17.02.2017
164	Nguyen Bao N.	169	1.70486161	23.10.2017	24.07.2017
165	Nguyen Phuong T.	170	1.79642032	30.10.2017	29.09.2016
166	Nguyen Van K.	171	1.60110865	31.10.2017	22.09.2015
167	Ninh Quoc C.	172	1.50107365	13.10.2017	08.09.2014
168	Le Minh S.	174	1.60233012	02.10.2017	18.12.2015
169	Nguyen Khac Gia H.	175	1.70475119	31.10.2017	25.10.2016
170	Nguyen Quang Manh D.	176	1.70398142	17.10.2017	18.07.2016
171	Nguyen Yen N.	177	1.70458619	17.10.2017	23.02.2017
172	Dinh Thuy H.	178	1.60281091	25.10.2017	08.12.2013
173	Pham Bao H.	179	1.70291723	03.10.2017	27.06.2017

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
174	Tran Dinh Duy V.	180	1.70337985	03.10.2017	30.05.2017
175	Nguyen Tuan T.	181	1.70285803	04.10.2017	10.11.2016
176	Dao Ha T.	182	1.70428833	02.10.2017	26.07.2017
177	Vi Manh H.	183	1.70431794	21.09.2017	27.04.2017
178	Lai Tien T.	184	1.70418677	19.09.2017	20.07.2017
179	Nguyen Quynh A.	185	1.70375045	25.09.2017	05.05.2016
180	Dinh Thi Thanh A.	186	1.50113969	01.10.2017	07.12.2014
181	Nguyen Minh H.	187	1.76323655	29.09.2017	22.08.2016
182	Dang Gia L.	188	1.70412445	04.10.2017	10.02.2016
183	Vu Ngoc Bao T.	189	1.70394075	02.10.2017	07.06.2017
184	Dao Van L.	190	1.70430564	02.10.2017	31.01.2017
185	Le Hoang B.	191	1.60532893	24.09.2017	11.10.2016
186	Duong Tue A.	192	1.703879	20.09.2017	20.08.2015
187	Trinh Thu H.	193	1.70387057	21.09.2017	19.07.2017
188	Nguyen Xuan Gia H.	194	1.70424614	21.09.2017	05.06.2017
189	Nguyen Do Bao Q.	195	1.72656506	03.10.2017	16.02.2017
190	Hoang Trong D.	196	1.70407992	30.09.2017	12.09.2016
191	Nguyen Tien D.	197	1.70413377	28.09.2017	16.06.2017
192	Tran Hai N.	198	1.70427256	27.09.2017	24.08.2016
193	Nguyen Duc T.	199	1.70413068	28.09.2017	25.02.2015
194	Nguyen Hoang Nhat H.	200	1.70060423	26.09.2017	21.01.2017
195	Nguyen Tho Minh T.	201	1.78965822	25.09.2017	26.08.2016
196	Nguyen Huu Minh K.	202	1.70404283	26.09.2017	27.04.2017
197	Nguyen Khanh L.	203	1.70414456	26.09.2017	09.06.2017
198	Dao Duy A.	204	1.7039094	26.09.2017	16.05.2015
199	Do Le Gia H.	205	1.70393836	27.09.2017	01.03.2017
200	Nguyen My A.	206	1.7042063	24.09.2017	17.05.2017
201	Nguyen Tien D.	207	1.70413227	26.09.2017	25.11.2016
202	Pham Gia B.	208	1.70408951	13.10.2017	30.09.2015

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
203	Nguyen Hai D.	209	1.70394952	10.10.2017	02.06.2017
204	Tran Thanh N.	210	1.70466701	10.10.2017	02.02.2016
205	Nguyen Van A.	211	1.79014484	06.10.2017	03.08.2017
206	Nguyen Sy Thien B.	212	1.70442836	15.10.2017	06.10.2016
207	Nguyen Kieu O.	213	1.70476397	13.10.2017	17.07.2017
208	Quan Hoang Gia H.	214	1.50004862	15.10.2017	13.12.2013
209	Dien Thi Ngoc A.	215	1.70487512	15.10.2017	09.07.2017
210	Hoang Van Minh D.	216	1.70479464	14.10.2017	24.05.2017
211	Le Quang V.	217	1.79990811	12.10.2017	03.04.2017
212	Nguyen Quang M.	219	1.70116316	19.03.2017	23.05.2016
213	Truong Minh K.	220	1.60179191	28.03.2017	26.10.2015
214	Le Xuan T.	221	1.60185204	20.03.2017	24.01.2015
215	Nguyen Bao N.	222	1.60368054	15.03.2017	13.08.2016
216	Nguyen Duy B.	223	1.70143604	10.05.2017	31.03.2016
217	Dao Ngoc Gia B.	224	1.70012219	05.04.2017	06.12.2016
218	Nguyen Quynh C.	225	1.50153077	13.04.2017	02.11.2014
219	Nguyen Hong A.	226	1.50379314	07.08.2017	21.03.2015
220	Le Phan Gia H.	227	1.70337381	14.08.2017	13.09.2015
221	Tran Quang V.	228	1.70377999	16.08.2017	17.04.2017
222	Nguyen Minh N.	229	1.60333359	02.12.2016	27.03.2016
223	Do Van H.	230	1.60098896	15.12.2016	21.01.2015
224	Nguyen Bao C.	231	1.50170698	12.05.2017	26.12.2014
225	Doan Thanh D.	232	1.60013539	26.01.2017	15.09.2015
226	Vu Quynh H.	233	1.70083921	08.02.2017	20.06.2016
227	Nguyen Nhat N.	234	1.60537107	05.12.2016	08.07.2016
228	Vu Tuan N.	235	1.7011705	06.03.2017	23.07.2015
229	Hoang Vy O.	236	2.0015617	25.12.2016	11.11.2014
230	Nguyen Hoang Tuan A.	237	1.70239327	24.06.2017	25.12.2015
231	Nguyen Bao T.	238	1.70049912	16.05.2017	02.02.2017

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
232	Do Thi Hoang Y	239	1.50442606	30.11.2016	07.04.2015
233	Nguyen An Ph	240	1.60762479	10.12.2016	15.09.2015
234	Nguyen Ba D	241	1.60495477	26.11.2016	31.10.2015
235	Phung Thien Nh	242	1.30366443	05.12.2016	21.09.2013
236	Nguyen Duy B	243	1.20373177	05.04.2017	19.11.2012
237	Ta Van H	244	1.50461159	03.07.2017	15.10.2015
238	Nguyen Nam Duc Tr	245	1.75425854	17.05.2017	20.08.2016
239	Luong Quang H	246	1.70146498	11.04.2017	11.11.2016
240	Nguyen Phuong Ng	247	1.5047501	09.12.2016	26.08.2015
241	Ngo Anh Kh	248	1.70148236	13.04.2017	15.10.2016
242	Vu Kieu L	249	1.70271056	25.06.2017	15.11.2016
243	Phung Bao Ng	250	1.70131104	26.03.2017	13.09.2014
244	Hoang Duc Th	251	1.70182491	22.04.2017	27.12.2014
245	Tran Duy N	252	1.70137682	15.04.2017	23.11.2016
246	Duong Huu Th	253	1.60535517	04.08.2017	27.03.2016
247	Vu Thuy A	254	1.70170885	17.04.2017	03.04.2016
248	Nguyen Tuan V	255	1.79999249	28.03.2017	14.08.2014
249	Nguyen Ngoc Bao A	256	1.50457724	18.04.2017	18.10.2015
250	Nguyen Minh Tr	257	1.70234719	11.08.2017	21.06.2015
251	Le Bao A	258	1.70055085	06.05.2017	12.09.2016
252	Bui Tien D	259	1.60411955	28.03.2017	09.07.2014
253	Lo Ngoc Tr	260	1.7021574	08.07.2017	21.11.2015
254	Vu Huy Duc Kh	261	1.60524322	19.05.2017	29.08.2015
255	Nguyen Ngoc D	262	1.60084186	29.05.2017	16.12.2016
256	Luong Thanh T	263	1.70040978	15.02.2017	27.05.2015
257	Ha Huyen A	264	1.7017395	28.03.2017	20.03.2015
258	Le Quoc Tr	265	1.60352275	10.04.2017	02.10.2015
259	Nguyen Tri Duy A	266	1.50444294	10.04.2017	28.10.2015
260	Le Khanh L	267	1.50475891	28.03.2017	12.12.2015

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
261	Phan Thi Thuy T.	268	1.70186144	17.06.2017	12.10.2015
262	Nguyen Ngoc A.	269	1.70036319	15.06.2017	11.09.2015
263	Phan Minh H.	270	1.70216659	23.06.2017	01.07.2015
264	Nguyen Van Nguyen B.	271	1.70102159	30.03.2017	25.03.2016
265	Nguyen Hoang Huu Q.	272	1.70057483	30.03.2017	28.09.2015
266	Nguyen Thi Ha V.	273	1.70118059	17.03.2017	18.11.2015
267	Nguyen Quang K.	274	1.40357413	04.12.2016	12.10.2014
268	Hoang Thi Hai M.	275	1.60187127	07.06.2016	27.03.2016
269	Nguyen Quynh A.	276	1.70021459	27.02.2017	19.12.2014
270	Nguyen Quang L.	277	1.60354111	02.01.2017	07.08.2016
271	Le Dang D.	278	1.6006163	08.03.2017	08.12.2015
272	Nguyen Tue L.	279	1.700626	14.02.2017	30.03.2016
273	Lai Cat Bao C.	280	1.70084802	19.07.2017	16.02.2015
274	Do Ngoc H.	281	1.76579654	23.06.2017	18.03.2015
275	Nguyen Thuy D.	282	1.70121522	24.03.2017	14.06.2014
276	Nguyen Thi Tuong V.	283	1.40758877	21.07.2017	17.07.2013
277	Nguyen Thi Quynh C.	284	1.70129332	16.04.2017	01.08.2016
278	Nguyen Khanh D.	285	1.70335693	16.08.2017	14.12.2015
279	Nguyen Thi Kim T.	286	1.7013541	24.04.2017	06.01.2017
280	Nguyen Thi Thu M.	287	1.20905898	03.04.2017	01.08.2012
281	Tran Thi Hoang L.	288	1.60525763	10.01.2017	17.07.2016
282	Dao Minh K.	289	1.70183289	17.04.2017	12.11.2016
283	Nguyen Ngoc L.	290	1.60504743	03.01.2017	07.12.2014
284	Nguyen Dang Manh P.	291	1.78755488	08.05.2017	03.11.2015
285	Doan Nguyen D.	292	1.60272282	22.04.2017	17.12.2015
286	Le Thanh N.	293	1.60554837	21.01.2017	20.12.2014
287	Nguyen Duy Minh K.	294	1.70084267	07.08.2017	05.06.2016
288	Bui Mai A.	295	1.70147317	29.04.2017	10.12.2016
289	Tran Khanh L.	296	1.70076839	27.03.2017	09.01.2016

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
290	Nguyen Minh N.	297	1.60143172	01.05.2017	16.08.2015
291	Nguyen Minh C.	298	1.60412876	09.10.2016	20.06.2014
292	Nguyen Anh T.	299	1.70181005	18.05.2017	24.09.2016
293	Trinh Minh T.	300	1.70214494	07.07.2017	29.10.2016
294	Nguyen Cong D.	301	1.70098879	30.03.2017	16.04.2016
295	Dao Minh K.	302	1.70183289	17.09.2017	12.11.2016
296	Mai Huy Q.	303	1.70211244	29.06.2017	25.05.2015
297	Ha Diep A.	304	1.40418802	04.07.2017	16.08.2014
298	Truong Minh K.	305	1.60179191	28.03.2017	26.10.2015
299	Nguyen Bao N.	306	1.70368054	15.03.2017	13.08.2016
300	Nguyen Dang Manh P.	307	1.78755448	08.05.2017	03.11.2015
301	Le Xuan T.	308	1.60185204	20.03.2017	24.01.2015
302	Nguyen Duy B.	309	1.70164012	10.05.2017	31.03.2016
303	Nghiem Tue N.	310	1.70195221	31.07.2017	14.10.2016
304	Nguyen Bao T.	311	1.70049912	16.05.2017	02.02.2017
305	Nguyen Thi Quynh C.	312	1.70129332	16.04.2017	01.08.2016
306	Hoang Gia A.	314	1.60562923	08.11.2017	24.10.2016
307	Dinh Bao A.	315	1.70476413	06.11.2017	18.04.2017
308	Nguyen Hoang Chu G.	316	1.70480331	07.11.2017	07.10.2016
309	Lo Bao Kim N.	317	1.7046381	07.11.2017	22.08.2017
310	Dao Quynh A.	318	1.70401214	08.11.2017	17.11.2016
311	Vuong Ngoc Nhu T.	319	1.6056057	07.11.2017	22.07.2016
312	Hoang Gia A.	320	1.60562923	08.11.2017	24.10.2016
313	Bui Nhat V.	321	1.7046561	06.11.2017	10.08.2013
314	Vu Phuc A.	322	1.70483265	03.11.2017	03.06.2016
315	Trinh Duy T.	323	1.70485954	02.11.2017	12.09.2016
316	Nguyen Ha A.	324	1.70335373	06.11.2017	25.12.2016
317	Le Minh T.	325	1.60489407	06.11.2017	16.11.2015
318	Khuat Tri B.	326	1.70474771	12.11.2017	02.08.2017

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
319	Mai Thuy D.	327	1.70444257	15.11.2017	05.09.2017
320	Le Minh T.	328	1.70449016	19.11.2017	14.09.2014
321	Ninh Xuan N.	329	1.70131923	20.11.2017	21.12.2016
322	Nguyen Xuan T.	330	1.70488203	19.11.2017	12.01.2017
323	Hoang Gia B.	331	1.70438809	13.11.2017	15.08.2017
324	Nguyen Thai An N.	332	1.76654765	15.11.2017	30.07.2017
325	Nguyen Minh D.	333	1.70340533	14.11.2017	27.04.2017
326	Vu Tue A.	334	1.70462638	14.11.2017	27.03.2017
327	Phan Do Gia K.	335	1.7045914	13.11.2017	02.09.2017
328	Le Thanh L.	336	1.70094988	13.11.2017	06.09.2016
329	Nguyen Khanh A.	337	1.70195863	13.11.2017	11.05.2017
330	Kieu Thu K.	342	1.70506411	05.12.2017	20.06.2016
331	Le Pham Khanh A.	343	1.70514728	29.11.2017	13.09.2017
332	Tran Duc D.	345	1.70427368	05.12.2017	01.02.2017
333	Ngo Bao Y.	346	1.70146171	12.04.2017	10.10.2014
334	Nguyen Bao V.	347	1.78385938	22.03.2017	17.11.2016
335	Dam Thao T.	348	1.6004164	14.05.2017	08.12.2016
336	Nguyen Duc V.	349	1.60417982	30.03.2017	07.10.2015
337	Nguyen Huyen N.	350	1.65877878	23.03.2017	26.04.2015
338	Nguyen Tu Q.	351	1.70008791	24.03.2017	26.06.2015
339	Do Duc N.	352	1.70127983	27.03.2017	16.05.2016
340	Le Thi An B.	353	1.70305	05.08.2017	12.12.2015
341	Vu Xuan Q.	354	1.70095226	03.04.2017	18.05.2016
342	Cao Huu K.	355	1.60324657	15.05.2016	08.03.2016
343	Tran Anh T.	356	1.65525545	03.05.2017	14.02.2016
344	Nguyen Gia K.	357	1.60562287	23.08.2017	22.07.2016
345	Pham Thao T.	358	1.70306169	24.07.2017	02.06.2016
346	Vu Thi Hoang A.	359	1.70230316	06.07.2017	21.03.2016
347	Phung Thi Cam T.	360	1.50471281	15.04.2017	07.05.2014

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
348	Ly The K.	361	1.50064695	07.04.2017	16.04.2014
349	Doan Chi M.	362	1.60295577	17.03.2017	29.10.2013
350	Nguyen Tung L.	363	1.60274307	12.04.2017	25.06.2016
351	Nguyen Tung A.	364	1.70011994	28.02.2017	06.06.2016
352	Duong Duc H.	365	1.70001219	14.03.2017	10.03.2015
353	Nguyen Ngoc Dang K.	366	1.70000263	07.04.2017	02.01.2014
354	Do Trung H.	367	1.70273803	15.04.2017	13.10.2013
355	Nguyen K.	368	1.70000258	12.02.2017	19.12.2014
356	Pham Tue M.	369	1.70121696	06.04.2017	08.12.2016
357	Nguyen Tu Q.	370	1.70045018	18.03.2017	24.04.2015
358	Tran Hoai A.	371	1.60337615	11.04.2017	23.12.2015
359	Tran Ngoc Minh C.	372	1.7008944	24.03.2017	14.07.2015
360	Nguyen Thu T.	373	1.60191846	15.10.2017	19.10.2017
361	Le Viet A.	374	1.70063537	23.03.2017	16.11.2013
362	Chu Khanh C.	375	1.70173454	17.04.2017	19.07.2016
363	Duong Thai V.	376	1.7008893	29.03.2017	18.09.2016
364	Phan Bao C.	377	1.60299829	30.04.2017	15.03.2016
365	Ta Quynh H.	378	1.70105591	28.03.2017	06.03.2014
366	Nguyen Tien T.	379	1.60103413	12.04.2017	24.03.2015
367	Phan Thi Kim N.	380	1.60250517	15.11.2017	12.12.2016
368	Nghiem Tue N.	381	1.70195221	31.07.2017	14.10.2016
369	Tran Thao P.	382	1.80000101	08.03.2017	29.05.2014
370	Le Gia K.	383	1.70137592	14.04.2017	18.08.2016
371	Do Dang Khanh D.	384	1.70688462	20.02.2017	29.09.2016
372	Chu Cong M.	385	1.5984651	24.03.2017	01.02.2015
373	Nguyen Quang M.	386	1.70127491	12.05.2017	03.08.2015
374	Bui Huyen M.	387	1.70151055	28.04.2017	22.12.2015
375	Tran Gia B.	388	1.7012378	18.04.2017	11.08.2016
376	Le Bao C.	389	1.70111186	08.03.2017	12.11.2016

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
377	Dao Cong Q.	390	1.60134521	21.04.2017	16.11.2015
378	Dang Truong S.	391	1.70120212	27.03.2017	30.08.2013
379	Nguyen Tien Hai D.	392	1.70061261	01.04.2017	14.06.2016
380	Le Phuong L.	393	1.71553412	10.04.2017	18.07.2016
381	Ha Trong Minh K.	394	1.60332309	15.03.2017	21.11.2015
382	Vuong Ha A.	395	1.60447977	21.02.2017	09.07.2016
383	Than The D.	396	1.60265316	09.03.2017	15.07.2015
384	Nguyen Duc A.	397	1.60491011	22.02.2017	31.07.2016
385	Nguyen Do Minh K.	398	1.50467338	05.04.2017	29.04.2015
386	Le Hong P.	399	1.40411694	24.04.2017	02.08.2014
387	Le Hong M.	400	1.60027799	03.03.2017	23.08.2016
388	Nguyen Truc D.	401	1.70069044	29.04.2017	24.11.2016
389	Nguyen Thuy D.	402	1.60377908	13.12.2016	15.10.2013
390	Nguyen Tien D.	403	1.7006894	02.05.2017	10.02.2014
391	Luu Minh T.	404	1.60212659	29.05.2017	01.06.2016
392	Nguyen Thanh T.	405	1.70049779	20.04.2017	24.05.2015
393	To Duc T.	406	1.62820689	06.04.2017	09.07.2016
394	Do Nguyen Anh T.	407	1.60514569	05.01.2017	27.09.2015
395	Nguyen Minh K.	408	1.60562082	22.04.2017	12.08.2016
396	Nguyen Khac Gia K.	409	1.6045455	05.05.2017	16.02.2016
397	Nguyen Cong Tuan K.	410	1.60503872	29.12.2016	23.09.2016
398	Pham Tien D.	411	1.70170144	11.04.2017	27.03.2015
399	Trinh Duy Duc T.	412	1.7012753	20.04.2017	08.04.2015
400	Do Trung H.	413	1.50450701	12.04.2017	02.12.2013
401	Do Dang Minh D.	414	1.70154444	29.04.2017	02.08.2015
402	Truong Minh T.	415	1.70309135	11.08.2017	10.02.2015
403	Le Quoc K.	416	1.60268218	11.01.2017	13.10.2016
404	Tran Nguyen Bao L.	417	1.70120117	11.04.2017	24.06.2016
405	Nguyen Vu Gia L.	418	1.70121617	07.04.2017	30.01.2015

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
406	To Phuc L.	419	1.40057747	06.04.2017	18.02.2013
407	Nguyen Tung L.	420	1.60504381	26.02.2017	17.06.2016
408	Nguyen Khoi N.	421	1.66376716	27.03.2018	12.07.2015
409	Nguyen Dinh Trong N.	422	1.70079216	05.05.2017	22.08.2016
410	Nguyen Minh N.	423	1.70071922	16.04.2017	14.08.2016
411	Nguyen An N.	424	1.60262157	03.03.2017	14.02.2016
412	Dao Bao N.	425	1.60508495	07.02.2017	07.07.2013
413	Mai Huy Q.	426	1.70211244	29.06.2017	25.05.2015
414	Ha Diep A.	427	1.40418802	04.07.2017	10.08.2014
415	Nguyen Quang H.	428	1.70111392	26.04.2017	24.07.2014
416	Tran Tuan T.	429	1.70135496	24.04.2017	11.10.2015
417	Do Nguyen Thanh H.	430	1.70050291	19.04.2017	25.07.2015
418	Kieu Duy H.	431	1.70040049	13.03.2017	25.09.2014
419	Khuat Minh H.	432	1.6043483	26.03.2017	25.10.2014
420	Le Quynh C.	433	1.6046835	29.03.2017	16.06.2015
421	Do Duc B.	434	1.70107859	08.05.2017	28.04.2016
422	Do Diep Quynh A.	435	1.70058346	20.03.2017	20.09.2015
423	Nguyen Ngoc Minh A.	436	1.40259125	22.02.2017	27.02.2012
424	Le Nguyen A.	437	1.70117133	04.04.2017	07.05.2015
425	Quach Gia M.	438	1.60531375	20.11.2016	03.06.2014
426	Tao Bao P.	439	1.60532943	13.10.2016	28.10.2013
427	Nguyen Vu Dang K.	440	1.70100121	18.03.2017	16.09.2015
428	Tran Ngoc D.	441	1.60533881	05.07.2017	25.12.2015
429	Nguyen Tam A.	442	1.70253993	10.06.2017	24.06.2015
430	Van Tuong V.	443	1.60482848	04.08.2017	19.11.2015
431	Do Thi Bao N.	444	1.70020574	21.07.2017	14.10.2016
432	Hoang Le Bao N.	445	1.701666	07.05.2017	25.07.2015
433	Hoang Bao C.	446	1.70094016	12.04.2017	06.07.2016
434	Tran Hoang Kim N.	447	1.50072924	26.04.2017	31.10.2014

STT	Họ và tên	Mã số NC	Mã BA	Ngày vào viện	Ngày sinh
435	Ngo Bao S.	448	1.70180701	29.04.2017	14.06.2016
436	Bach V.	449	1.30025229	10.03.2017	19.08.2012
437	Nguyen Duy K.	450	1.70097256	24.03.2017	25.06.2016
438	Nguyen Minh Q.	451	1.7013055	27.03.2017	20.08.2016
439	Nguyen Phuc H.	452	1.70428091	01.10.2017	29.04.2017

Hà Nội, ngày tháng năm 2019

Xác nhận của
Người hướng dẫn khoa học

Xác nhận của Bệnh viện