

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



NGUYỄN THÙY VÂN THẢO

**TÁC NHÂN VI SINH VÀ CƠ ĐỊA DI ỨNG TRÊN BỆNH NHI
NHẬP VIỆN VÌ CƠN HEN TRUNG BÌNH – NẶNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN THÙY VÂN THẢO

TÁC NHÂN VI SINH VÀ CƠ ĐỊA DI ỨNG TRÊN BỆNH NHI
NHẬP VIỆN VÌ CƠN HEN TRUNG BÌNH – NẶNG

NGÀNH: NHI KHOA

MÃ SỐ: 9720106

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS.TS. LÊ THƯỢNG VŨ

2. TS. TRẦN ANH TUẤN

TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2024

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn thầy PGS.TS. Lê Thượng Vũ và thầy TS. Trần Anh Tuấn đã trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt quá trình nghiên cứu khoa học và hoàn thành luận văn một cách tốt nhất. Tôi trân trọng cảm ơn thầy PGS.TS. Tô Gia Kiên, phó trưởng Khoa Y tế công cộng và các thầy cô của Bộ môn Nhi - Khoa Y, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh đã hướng dẫn và góp ý cho tôi trong quá trình xử lý số liệu và báo cáo kết quả nghiên cứu khoa học.

Tôi xin chân thành gửi lời cảm ơn tới Ban giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh cũng như Ban lãnh đạo, nhân viên, bệnh nhi và thân nhân bệnh nhi của khoa Hô hấp và khoa Nội tổng quát 2 - Bệnh viện Nhi Đồng 1 đã hỗ trợ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu. Tôi cũng xin chân thành cảm ơn TS. Phạm Hùng Vân và Công ty trách nhiệm hữu hạn thương mại và dịch vụ Nam Khoa đã hỗ trợ tôi về kỹ thuật real-time PCR đa môi trường tìm tác nhân vi sinh.

Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn tới gia đình, bạn bè và đồng nghiệp đã luôn giúp đỡ và động viên tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

TP. Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 2024

Tác giả

Nguyễn Thùy Vân Thảo

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên Nguyễn Thùy Vân Thảo, là Nghiên cứu sinh chuyên ngành Nhi khoa, khóa 2019, xin cam đoan:

(1) Luận án là do chính bản thân tôi thực hiện, dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS.TS. Lê Thượng Vũ và TS. Trần Anh Tuấn;

(2) Các tài liệu tham khảo được tôi xem xét, chọn lọc kỹ lưỡng, trích dẫn và liệt kê tài liệu tham khảo đầy đủ;

(3) Kết quả trình bày trong luận án được hoàn thành dựa trên các kết quả nghiên cứu của bản thân tôi và các kết quả của nghiên cứu này chưa được dùng cho bất cứ đề tài cùng cấp nào khác.

TP. Hồ Chí Minh, ngày tháng năm 2024

Người hướng dẫn

Tác giả thực hiện

PGS.TS. Lê Thượng Vũ TS. Trần Anh Tuấn

Nguyễn Thùy Vân Thảo

MỤC LỤC

	Trang
Lời cảm ơn	i
Lời cam đoan.....	ii
Mục lục.....	iii
Danh mục các chữ viết tắt	v
Danh mục đối chiếu thuật ngữ Anh - Việt	viii
Danh mục các bảng	x
Danh mục các hình/sơ đồ/biểu đồ	xii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1 Hen trẻ em và gánh nặng bệnh tật	3
1.2 Sinh bệnh học hen trẻ em	4
1.3 Chẩn đoán	8
1.4 Phân độ nặng cơn hen cấp	10
1.5 Yếu tố nguy cơ liên quan cơn hen cấp ở trẻ em	13
1.6 Cơ địa dị ứng ở bệnh nhi hen	15
1.7 Nhiễm trùng hô hấp ở bệnh nhi hen dị ứng.....	18
1.8 Mối liên quan giữa nhiễm trùng hô hấp, dị ứng và cơn hen cấp.....	28
1.9 Lược qua các nghiên cứu khoa học trước đây.....	30
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	32
2.1 Thiết kế nghiên cứu	32
2.2 Đối tượng nghiên cứu.....	32
2.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu	32
2.4 Cỡ mẫu của nghiên cứu	32

2.5	Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc	34
2.6	Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu	36
2.7	Quy trình nghiên cứu.....	43
2.8	Phương pháp phân tích dữ liệu.....	46
2.9	Đạo đức trong nghiên cứu	47
Chương 3. KẾT QUẢ		48
3.1	Đặc điểm của dân số nghiên cứu.....	49
3.2	Nhiễm siêu vi hô hấp, nhiễm vi khuẩn không điển hình kèm theo ở bệnh nhi nhập viện vì cơn hen trung bình - nặng và yếu tố liên quan	51
3.3	Hen dị ứng và yếu tố liên quan.....	57
3.4	Mối liên quan giữa nhiễm siêu vi hô hấp và đặc điểm cơn hen cấp ở bệnh nhi hen dị ứng.....	64
Chương 4. BÀN LUẬN		66
4.1	Đặc điểm dân số nghiên cứu	66
4.2	Nhiễm siêu vi hô hấp, vi khuẩn không điển hình kèm trong cơn hen cấp	76
4.3	Hen dị ứng	85
4.4	Mối liên quan giữa nhiễm siêu vi hô hấp và đặc điểm cơn hen cấp ở bệnh nhi hen dị ứng.....	93
4.5	Ưu điểm và khuyết điểm của công trình nghiên cứu	95
KẾT LUẬN		97
KIẾN NGHỊ		99
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ		
TÀI LIỆU THAM KHẢO		
PHỤ LỤC		

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Nguyên chữ
AC	Antigen capture
AdV	Adenovirus
API	Asthma Predictive Index
AQI	Air Quality Index
BCAK	Bạch cầu ái kiềm
BCAT	Bạch cầu ái toan
BCĐNTT	Bạch cầu đa nhân trung tính
BGDĐT	Bộ Giáo dục và Đào tạo
bp	Base pair
BYT	Bộ Y tế
CARDS	Community - acquired respiratory distress syndrome
CDHR3	Cadherin-related family member 3
cDNA	Complementary DNA
CoV	Coronavirus
COVID - 19	Coronavirus disease 2019
Cp	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
DALYs	Disability-adjusted life years
°C	Degree Celsius
dNTP	Deoxynucleoside triphosphate
ddNTPs	Dideoxynucleotides
DNA	Deoxyribonucleic acid
Df	<i>Dermatophagoides farina</i>
DNKK	Dị nguyên không khí
Dp	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
DU	Detection unit
ĐLC	Độ lệch chuẩn

EV	Enterovirus
FeNO	Fraction of exhaled nitric oxide
FEV₁	Forced expiratory volume in one second
Flu	Influenzavirus
GINA	Global Initiative for Asthma
GMP	Good Manufacturing Practice
hBoV	Human bocavirus
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1
ICD	International Classification of Diseases
ICS	Inhaled corticosteroid
IFN	Interferon
IL	Interleukin
ILC2	Type 2 innate lymphoid cell
IgM	Immunoglobulin M
IgE	Immunoglobulin E
ISO	International Organization for Standardization
KTC	Khoảng tin cậy
LDLR	low-density lipoprotein receptor
M³	Mét khối
Mm	Millimeter
Mp	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
MPL-rPCR	Multiplex real-time Polymerase Chain Reaction
MPV	Metapneumovirus
µg	Microgram
µL	Microlitre
NSVHH	Nhiễm siêu vi hô hấp
NTHH	Nhiễm trùng hô hấp
OR	Odds ratio
PaCO₂	Partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood

PaO₂	Partial pressure of oxygen in the arterial blood
PAS	Pediatric Asthma Score
PCR	Polymerase chain reaction
PD20	Provocative dose causing a fall in FEV ₁ of 20% or more
PEFR	Peak Expiratory Flow Rate
PIV	Parainfluenza virus
PM	Particulate matter
QĐ	Quyết định
QH	Quốc hội
RD	Risk Difference
RNA	Ribonucleic acid
RSV	Respiratory syncytial virus
RT	Real-time
RT-PCR	Real-time Polymerase Chain Reaction
RV	Rhinovirus
SABA	Short Acting Beta Agonist
SpO₂	Saturation of Peripheral Oxygen
SPT	Skin prick test
TB	Trung bình
Th1	Type 1 T helper cell
Th2	Type 2 T helper cell
TP	Thành phố
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
TT	Thông tư
TTg	Thủ tướng
VINACOSH	Vietnam Steering Committee on Smoking and Health
VKKĐH	Vi khuẩn không điển hình
WHO	World Health Organization

DANH MỤC ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH - VIỆT

Tiếng Anh	Tiếng Việt
Asthma Predictive Index	Chỉ số dự đoán hen
Air Quality Index	Chỉ số chất lượng không khí
Community - acquired respiratory distress syndrome	Hội chứng nguy kịch hô hấp mắc phải cộng đồng
Disability-adjusted life years	Số năm sống tàn tật được hiệu chỉnh
Forced expiratory volume in one second	Thể tích khí thở ra gắng sức trong 1 giây
Fraction of exhaled nitric oxide	Phân suất NO trong khí thở ra
Global Initiative for Asthma	Chiến lược toàn cầu về hen
Good Manufacturing Practice	Thực hành sản xuất tốt
International Classification of Diseases	Phân loại bệnh quốc tế
International Organization for Standardization	Tổ chức tiêu chuẩn hóa quốc tế
Inhaled corticosteroid	Corticoid hít
Millimeter	milimét
Microlitre	Micrôlít
Multiplex	Đa môi
Odds ratio	Tỉ số Odds
Partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood	Phân áp carbon dioxide trong máu động mạch
Partial pressure of oxygen in the arterial blood	Phân áp oxy trong máu động mạch
Particulate matter	Chất dạng hạt
Peak Expiratory Flow Rate	Lưu lượng thở ra đỉnh
Polymerase chain reaction	Phản ứng chuỗi polymerase

Provocative dose causing a fall in FEV ₁ of 20% or more	Liều kích thích gây giảm $\geq 20\%$ FEV ₁
Real-time	Thời gian thực
Respiratory syncytial virus	Siêu vi hợp bào hô hấp
Short-Acting Beta-Agonist	Đồng vận beta tác dụng ngắn
Saturation of peripheral oxygen	Độ bão hòa oxy trong máu ngoại biên
Skin prick test	Thử nghiệm lẩy da
Type 1 T helper cell	Tế bào T giúp đỡ loại 1
Type 2 T helper cell	Tế bào T giúp đỡ loại 2
Type 2 innate lymphoid cell	Tế bào lympho bẩm sinh loại 2
World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

DANH MỤC CÁC BẢNG

Tên bảng	Trang
Bảng 1.1. Phân độ cơn hen cấp theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen trẻ em dưới 5 tuổi của Bộ Y tế Việt Nam - 2016.	11
Bảng 1.2. Phân độ cơn hen cấp theo GINA - 2010.....	11
Bảng 1.3. Phân độ cơn hen cấp theo Đồng thuận quốc tế về hen trẻ em - 2012.....	13
Bảng 1.4. Tỷ lệ nhiễm siêu vi hô hấp trong cơn hen cấp.....	21
Bảng 3.1. Đặc điểm dịch tễ của trẻ nhập viện vì cơn hen cấp trung bình - nặng trong mẫu nghiên cứu.....	49
Bảng 3.2. Đặc điểm cơn hen cấp của trẻ nhập viện vì cơn hen cấp trung bình - nặng trong mẫu nghiên cứu.	50
Bảng 3.3. Đặc điểm cơn hen cấp giữa 2 nhóm bệnh nhi <6 tuổi và ≥6 tuổi trong mẫu nghiên cứu.....	51
Bảng 3.4. Sự phân bố tác nhân vi sinh nhiễm kèm trong cơn hen cấp trung bình -nặng trong mẫu nghiên cứu.	52
Bảng 3.5. Đặc điểm cơn hen cấp của nhóm có và không nhiễm siêu vi hô hấp.....	53
Bảng 3.6. Đặc điểm cơn hen cấp của nhóm có và không nhiễm rhinovirus.....	54
Bảng 3.7. Yếu tố liên quan nhiễm siêu vi hô hấp kèm trong cơn hen cấp.....	54
Bảng 3.8. Yếu tố liên quan nhiễm rhinovirus kèm trong cơn hen cấp.....	55
Bảng 3.9. Yếu tố liên quan nhiễm siêu vi hô hấp trong cơn hen cấp.....	55
Bảng 3.10. Yếu tố liên quan nhiễm rhinovirus trong cơn hen cấp.	56
Bảng 3.11. Phân tích hồi quy logistic đa biến yếu tố liên quan nhiễm rhinovirus trong cơn hen cấp.	57
Bảng 3.12. Đặc điểm dịch tễ và đặc điểm cơn hen của 2 nhóm có và không thực hiện SPT.....	57
Bảng 3.13. Các biểu hiện của cơ địa dị ứng.....	59
Bảng 3.14. Kết quả thử nghiệm lấy da với dị nguyên không khí.	60
Bảng 3.15. Tình trạng mẫn cảm dị ứng dị nguyên không khí theo nhóm tuổi.	61

Bảng 3.16. Yếu tố liên quan hen dị ứng.....	61
Bảng 3.17. Phân tích hồi quy logistic đa biến yếu tố liên quan hen dị ứng.....	62
Bảng 3.18. Đặc điểm cơn hen cấp giữa 2 nhóm hen dị ứng và không dị ứng.	63
Bảng 3.19. Đặc điểm cơn hen cấp giữa 2 nhóm có và không mắc cảm lạnh nhà	63
Bảng 3.20. Yếu tố liên quan cơn hen nặng ở bệnh nhi hen dị ứng.	64
Bảng 3.21. Phân tích hồi quy logistic đa biến yếu tố liên quan cơn hen nặng ở bệnh nhi hen dị ứng.	65
Bảng 3.22. Đặc điểm cơn hen cấp giữa 2 nhóm có và không NSVHH trên bệnh nhi hen dị ứng.	65
Bảng 4.1. Tuổi trung bình của bệnh nhi vào cơn hen cấp trong các nghiên cứu.	67
Bảng 4.2. Nhiễm siêu vi hô hấp và vi khuẩn không điển hình kèm trong cơn hen cấp ở trẻ em trong các nghiên cứu.	77
Bảng 4.3. Nhiễm siêu vi hô hấp kèm trong cơn hen cấp của các nghiên cứu.....	81
Bảng 4.4. Nhiễm vi khuẩn không điển hình kèm trong cơn hen cấp của các nghiên cứu trên thế giới.....	84
Bảng 4.5. Mắc cảm nguyên không khí ở bệnh nhi hen của các nghiên cứu.....	88

DANH MỤC CÁC HÌNH/SƠ ĐỒ/BIỂU ĐỒ

Tên hình/sơ đồ/biểu đồ	Trang
Hình 1.1. Gánh nặng bệnh tật của hen trẻ em trên thế giới.	3
Hình 1.2. Đặc điểm bệnh học của hen.	5
Hình 1.3. Pha mẫn cảm trong viêm dị ứng.	7
Hình 1.4. Pha viêm mạn tính trong hen dị ứng.	7
Hình 1.6. Sinh bệnh học nền tảng của cơn hen cấp do siêu vi.....	23
Hình 1.7. Nhiễm siêu vi hô hấp, dị ứng và cơn hen cấp.	24
Hình 1.8. Sự tăng biểu hiện FcεRI trên tế bào tua gai ức chế đáp ứng kháng siêu vi ở bệnh nhân hen dị ứng.....	25
Hình 2.1. Que tăm bông được dùng lấy phết ty hầu (đầu tăm bông mảnh) và lấy phết họng (đầu tăm bông dày).	39
Hình 2.2. Máy sử dụng để thực hiện MPL-rPCR. CFX C1000 touch (trái) và Kingfisher Duo Prime (phải).	39
Hình 2.3. Bệnh nhi thực hiện SPT tại Đơn vị Dị ứng - bệnh viện Nhi Đồng 1.	42
Sơ đồ 2.1. Quy trình thực hiện MPL-rPCR mẫu bệnh phẩm trong nghiên cứu.	40
Sơ đồ 2.2. Quy trình nghiên cứu.	45
Biểu đồ 1.1. Tần suất nhiễm siêu vi hô hấp trong viêm tiểu phế quản và hen.	18
Biểu đồ 3.1. Phân bố tỷ lệ phần trăm nhiễm siêu vi hô hấp theo nhóm tuổi.	53

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen là bệnh lý hô hấp mạn tính, ảnh hưởng ngày càng nhiều đến dân số toàn cầu thuộc mọi lứa tuổi, giới tính, dân tộc và quốc gia. Năm 2019, thế giới có 22,6 triệu trẻ em 1-19 tuổi mắc hen và 12,9 ngàn bệnh nhi hen tử vong, gây ra 5,1 triệu năm sống tàn tật được hiệu chỉnh.¹ Bên cạnh những tổn thất trực tiếp liên quan chi phí chăm sóc y tế, hen trẻ em còn gây ra những gánh nặng kinh tế - xã hội gián tiếp liên quan mất ngày học (của trẻ), mất ngày làm (của thân nhân và người chăm sóc trẻ), cũng như những tổn thất vô hình (giảm chất lượng cuộc sống, giảm năng lực hoạt động thể lực, ảnh hưởng tâm lý xã hội).²

Cơn hen cấp là nguyên nhân hàng đầu chi phối gánh nặng bệnh tật của hen liên quan tỷ lệ nhập Cấp cứu, nhập viện, nhập khoa Hồi sức tích cực và tử vong.^{3,4} Có nhiều yếu tố khởi phát cơn hen cấp, thậm chí là cơn hen cấp nặng, bao gồm tiếp xúc dị nguyên, gắng sức, nhiễm trùng hô hấp (NTHH), không khí ô nhiễm, hút thuốc lá thụ động.⁴⁻⁶ NTHH có thể do vi khuẩn, virus (siêu vi), hoặc nấm.⁷ Trong đó, nhiễm siêu vi hô hấp (NSVHH) là một yếu tố khởi phát cơn hen quan trọng, chiếm tỷ lệ khoảng 50-90% các đợt hen cấp ở trẻ em tại các quốc gia thuộc các vùng khí hậu khác nhau.⁸⁻¹⁶ Trong số các siêu vi hô hấp phổ biến thì rhinovirus (RV) là tác nhân ưu thế nhất.⁹⁻¹⁶ Bên cạnh siêu vi hô hấp, vi khuẩn không điển hình (VKKĐH) cũng được chứng minh vai trò trong cơn hen cấp ở trẻ em.^{13,17-22} Trong khi đó, vai trò của vi khuẩn điển hình đối với cơn hen cấp ở trẻ em thì chưa có bằng chứng rõ ràng.²³

Hen trẻ em chủ yếu là hen dị ứng thông qua đáp ứng miễn dịch liên quan lympho T giúp đỡ loại 2 (Type 2 T helper cell - Th2) và kháng thể Immunoglobulin E (IgE).²⁴⁻²⁶ Tỷ lệ bệnh nhi hen dị ứng khoảng 49-91% và mặt nhà là dị nguyên không khí (DNKK) trong nhà phổ biến nhất.^{25,27-31} Mẫn cảm dị ứng với DNKK trong nhà có liên quan với hen nặng và cơn hen cấp nặng.^{4,32,33} Ngoài ra, đã có nhiều bằng chứng khoa học cho thấy NSVHH tăng nguy cơ vào cơn hen cấp nặng ở bệnh nhi hen dị ứng. Đây là hậu quả của tương tác giữa đáp ứng chống nhiễm trùng và đáp ứng dị ứng, gây bùng phát phản ứng viêm quá mức.^{23,34,35} Thậm chí, NSVHH có thể tăng nguy cơ thất bại điều trị cơn hen cấp.¹⁰

Việc hiểu được vai trò của NTHH trong cơn hen cấp ở trẻ em, đặc biệt là NSVHH ở bệnh nhi hen dị ứng, giúp xây dựng chiến lược phòng ngừa, điều trị, tiên lượng và theo dõi tối ưu, góp phần nâng cao chất lượng quản lý hen trẻ em.¹² Tuy nhiên, vai trò của NSVHH cũng như tương tác giữa NSVHH và dị ứng trong cơn hen cấp ở trẻ em còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu.^{20,10,15,16,36-40}

Tại Việt Nam, một quốc gia thuộc vùng khí hậu nhiệt đới, cho đến hiện tại có rất ít nghiên cứu khoa học về tình trạng NTHH ở bệnh nhi hen, mặc dù có nhiều nghiên cứu về tình trạng mẫn cảm dị ứng với DNKK. Tỷ lệ bệnh nhi hen dị ứng được chẩn đoán bằng thử nghiệm lấy da (skin prick test - SPT) khoảng 60-87%.^{27,30,31} Chỉ nghiên cứu của Nguyễn Thị Diệu Thúy và cộng sự (2018) khảo sát về vai trò của NSVHH trên bệnh nhi hen dị ứng ở miền Bắc Việt Nam.⁴⁰ Nhóm tác giả đã ghi nhận nhóm nhiễm RV có tỷ lệ cơn hen cấp nặng và nồng độ interleukin (IL) liên quan dị ứng (IL-5 và IL-13) cao hơn so với nhóm không nhiễm RV.⁴⁰ Nghiên cứu này chỉ khảo sát nhiễm RV, một tác nhân siêu vi hô hấp thường gặp nhất ở bệnh nhân hen. Thêm nữa, bệnh nhi hen dị ứng trong nghiên cứu này được xác định bằng định lượng nồng độ IL-5 và IL-13 trong máu.

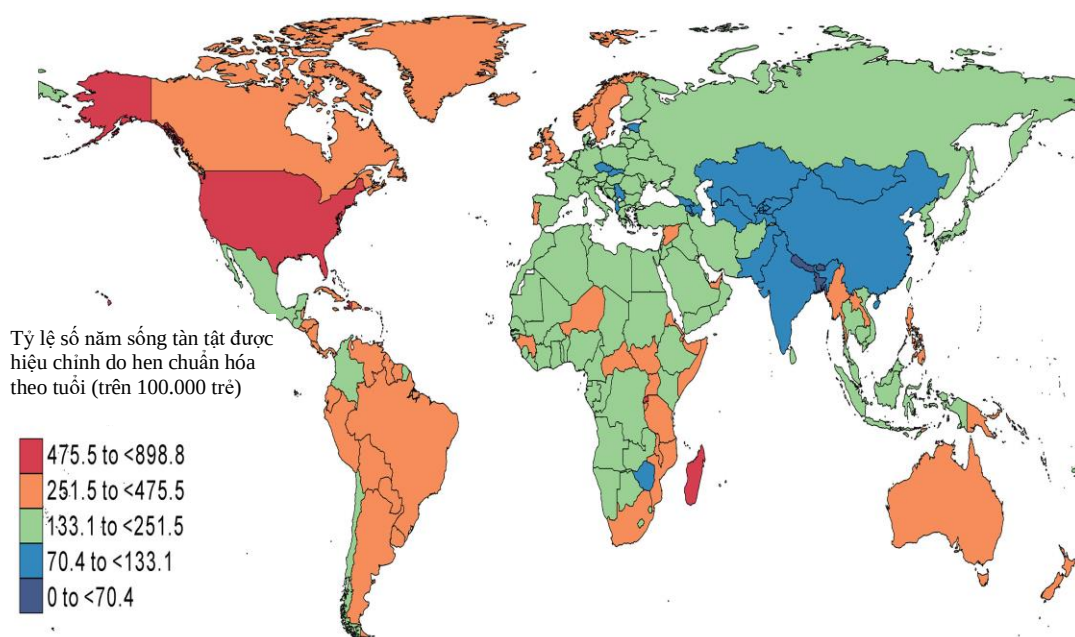
Từ thực tiễn trên, chúng tôi đặt ra câu hỏi nghiên cứu là ở miền Nam Việt Nam với đặc điểm khí hậu khác biệt so với miền Bắc thì **NSVHH có làm tăng nguy cơ mắc cơn hen cấp nặng ở bệnh nhi hen dị ứng hay không?** Chúng tôi tiến hành nghiên cứu để khảo sát tác nhân vi sinh (gồm siêu vi hô hấp phổ biến và VKKĐH) cũng như cơ địa dị ứng ở bệnh nhi nhập viện vì cơn hen trung bình - nặng. Từ đó, chúng tôi phân tích tìm mối liên quan giữa NSVHH và cơn hen nặng ở nhóm bệnh nhi hen dị ứng. Nghiên cứu có các mục tiêu nghiên cứu cụ thể sau:

1. Xác định tỷ lệ nhiễm siêu vi hô hấp, tỷ lệ nhiễm vi khuẩn không điển hình ở bệnh nhi nhập viện vì cơn hen trung bình - nặng và yếu tố liên quan.
2. Xác định tỷ lệ hen dị ứng ở bệnh nhi nhập viện vì cơn hen trung bình - nặng và yếu tố liên quan.
3. Xác định mối liên quan giữa nhiễm siêu vi hô hấp và đặc điểm cơn hen cấp ở bệnh nhi hen dị ứng.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Hen trẻ em và gánh nặng bệnh tật

Đối với trẻ em, hen là bệnh hô hấp mạn tính thường gặp nhất và là một trong những nguyên nhân nhập viện chủ yếu.^{1,2} Năm 2019, thế giới có 22,6 triệu trẻ 1-19 tuổi mới mắc hen và 12,9 ngàn bệnh nhi hen (gồm 6,54 ngàn trẻ nam và 6,34 ngàn trẻ nữ) tử vong, gây 5,1 triệu năm sống tàn tật được hiệu chỉnh.¹ Việt Nam là quốc gia có tỷ lệ số năm sống tàn tật được hiệu chỉnh do hen (trên 100.000 trẻ) ở mức độ trung bình 133,1-<251,5 (Hình 1.1).¹ Bên cạnh những tổn thất trực tiếp liên quan chi phí chăm sóc y tế trong chẩn đoán và điều trị bệnh, hen còn gây ra những gánh nặng kinh tế - xã hội gián tiếp liên quan mất ngày học (của trẻ), mất ngày làm (của cha mẹ và/hoặc người chăm sóc trẻ), cùng nhiều tổn thất vô hình như giảm chất lượng cuộc sống, giảm khả năng hoạt động thể lực, giảm năng suất lao động, và ảnh hưởng lên tâm lý xã hội của bệnh nhi cũng như thân nhân.²



Hình 1.1. Gánh nặng bệnh tật của hen trẻ em trên thế giới.

“Nguồn: Zhang D, Zheng J, 2022”.¹

Cơn hen cấp là nguyên nhân hàng đầu liên quan gánh nặng bệnh tật của hen. Dữ liệu từ mạng lưới bệnh viện nhi khoa Sydney ở New South Wales - Úc trong 5 năm (2015-2019) cho thấy số lượt nhập viện vì cơn hen cấp là 13.160, chiếm 2,7%

tổng số lượt nhập viện của trẻ em 2-17 tuổi.³ Tại Hoa Kỳ, hàng năm có khoảng 750.000 lượt nhập khoa Cấp cứu và 200.000 đợt nhập viện vì cơn hen cấp nặng.⁴

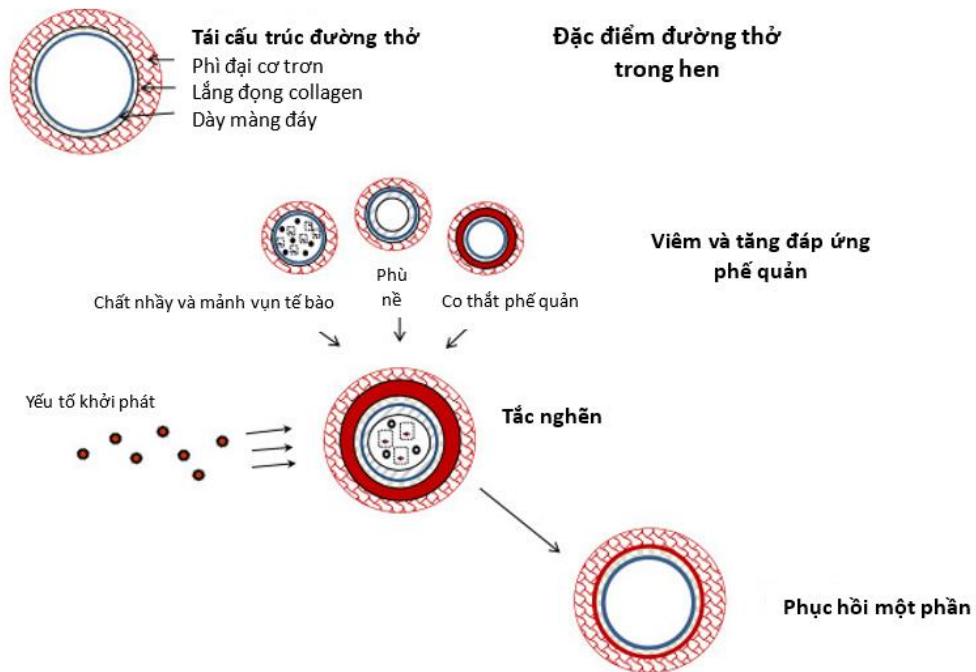
Tại Việt Nam, chưa có số liệu thống kê chính xác về tỷ lệ mắc hen và những gánh nặng bệnh tật của hen trên cả nước, nhưng một số công trình nghiên cứu ở các vùng và địa phương cho thấy hen trẻ em có tỷ lệ mắc khoảng 4-8% và có xu hướng tăng mạnh trong thời gian gần đây, cứ 20 năm tỷ lệ hen trẻ em tăng lên 2-3 lần.⁴¹ Thành phố (TP) Hồ Chí Minh là một thành phố lớn nhất và phát triển nhất ở miền Nam Việt Nam nhưng thực trạng quản lý hen trẻ em tại đây vẫn còn nhiều bất cập như nhiều trẻ em có triệu chứng hen nhưng chưa được chẩn đoán và điều trị hen, cha mẹ thiếu kiến thức về bệnh hen của con.^{42,43} Khảo sát trên nhóm bệnh nhi nhập viện vì cơn hen cấp tại Khoa Hô hấp - bệnh viện Nhi Đồng 1, tỷ lệ bệnh nhi mắc cơn hen cấp trung bình - nặng trong nghiên cứu của Võ Lê Vi Vi (2014) là 98,2% và trong nghiên cứu của Hồ Thiên Hương (2015) là 100%.⁴⁴ Thời gian nằm viện trung bình vì cơn hen cấp được ghi nhận trong các nghiên cứu này lần lượt là 3,4 ngày (Võ Lê Vi Vi, 2014) và 1,9 ngày (Hồ Thiên Hương, 2015).^{44,45} Kết quả tra cứu trên hệ thống quản lý bệnh nhân của bệnh viện Nhi Đồng 1 dựa theo mã phân loại bệnh quốc tế (International Classification of Diseases - ICD) J45 ghi nhận năm 2018 có 3.745 trường hợp nhập viện vì hen.

1.2 Sinh bệnh học hen trẻ em

Hen là một bệnh lý đa yếu tố. Sự tương tác phức hợp giữa yếu tố bản thân (cơ địa dị ứng, sự trưởng thành của hệ miễn dịch tại hệ hô hấp cũng như miễn dịch toàn thân, sự phát triển của phổi, sự hình thành hệ vi sinh vật tại đường thở) với các yếu tố từ môi trường (bao gồm khói thuốc lá, không khí ô nhiễm, vi sinh vật, dị nguyên) cùng thời gian tương tác giữa các yếu tố này quyết định sinh bệnh học hình thành nên các đặc điểm bệnh hen ở trẻ em.⁴⁶

Bệnh học căn bản của hen bao gồm viêm mạn tính, tăng đáp ứng phế quản, và tái cấu trúc đường thở (Hình 1.2).⁴⁷ Khi gặp yếu tố khởi phát, đường thở viêm mạn tính và nhạy cảm sẵn bị phù nề, co thắt cơ trơn, tăng tiết đàm và bong tróc mảnh vụn tế bào, dẫn đến tắc nghẽn đường thở. Nếu đường thở đã bị tái cấu trúc thì sự tắc nghẽn

này chỉ có thể hồi phục một phần cho dù được điều trị tốt.⁴⁷ Cơ chế sinh bệnh nền tảng của những biến đổi bệnh học này chủ yếu là đáp ứng dị ứng mạn tính của cơ địa mẫn cảm với DNKK trong môi trường. Trong đó, vai trò nòng cốt là IgE, bạch cầu ái toan (BCAT) và Th2 nên hen trẻ em chủ yếu là hen tăng BCAT hoặc hen Th2 cao.^{24,48}



Hình 1.2. Đặc điểm bệnh học của hen.

“Nguồn: Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S et al., 2012”.⁴⁷

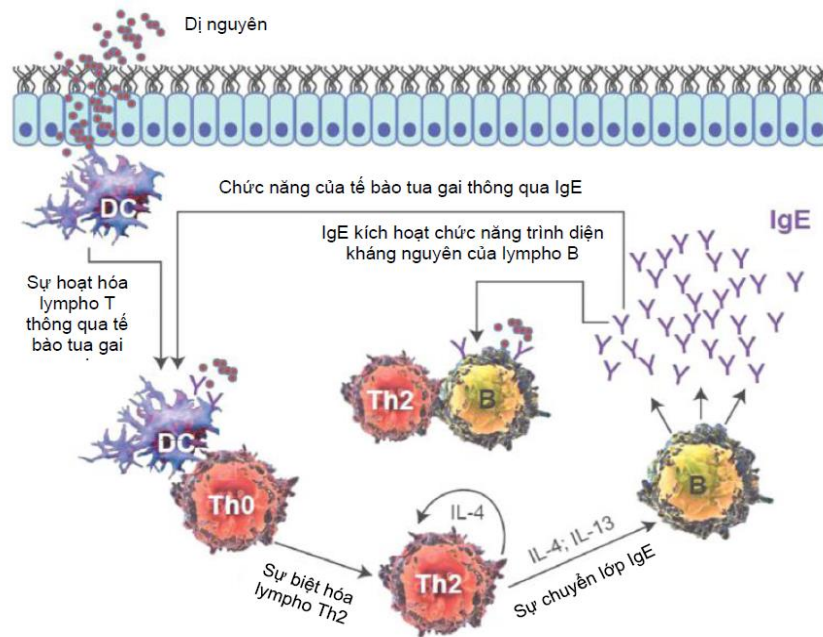
1.2.1 Cơ chế hình thành hen

Các quá trình phát triển của phổi diễn ra nhanh nhất trong 2-3 năm đầu đời và những xáo trộn đối với sự phát triển của phổi trong giai đoạn này gây ảnh hưởng đáng kể lên cấu trúc và chức năng hệ hô hấp. Thậm chí, những biến đổi này có thể tồn tại lâu dài và tiến triển nặng lên theo thời gian.⁴⁹

Hệ hô hấp là một trong những bề mặt tiếp xúc rộng lớn nhất của cơ thể người với môi trường bên ngoài. Biểu mô hô hấp là cửa ngõ của hệ miễn dịch tại hệ hô hấp và cũng là nơi khởi đầu kích hoạt những đáp ứng miễn dịch, góp phần quan trọng gây ra những biến đổi bệnh học của hen. Biểu mô đường thở bị tổn thương do tiếp xúc với các tác nhân nguy hại trong không khí (như vi sinh vật, chất kích thích, không khí ô nhiễm, dị nguyên) kích hoạt đáp ứng viêm sản xuất một số cytokin quan trọng

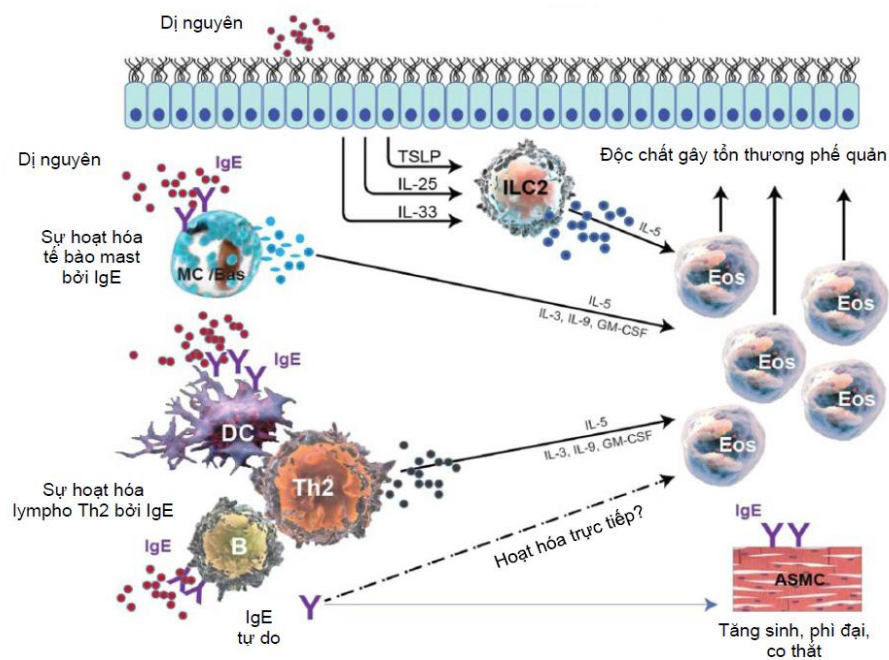
“alarmin” như IL-25, IL-33, và Thymic stromal lymphopoietin (TSLP). Những interleukin này tác động lên cả tế bào cấu trúc và tế bào miễn dịch, đặc biệt thúc đẩy quá trình biệt hóa lympho bào T sơ khai thành Th2, kích thích quá trình sản xuất IgE đặc hiệu từ lympho bào B, và hóa ứng động lôi kéo BCAT đến đường thở. Sau khi được tạo ra và phóng thích vào tuần hoàn, IgE gắn kết Cε3 vào các thụ thể ái lực cao FcεRI và cụm biệt hóa (cluster of differentiation - CD) 23 hiện diện trên bề mặt các tế bào đích gồm dưỡng bào, bạch cầu ái kiềm (BCAK) và một số tế bào liên quan trong sinh bệnh học của hen như tế bào tua gai, bạch cầu đơn nhân và tế bào cơ trơn (Hình 1.3). Đồng thời, những kẽ hở trên thành đường thở bị tổn thương tạo điều kiện cho DNKK tiếp xúc với hệ miễn dịch. Sự tương tác giữa IgE đặc hiệu với DNKK tương ứng kích hoạt dưỡng bào, BCAK và BCAT phóng thích histamine, leukotriene và các hóa chất trung gian gây viêm khác. Bên cạnh đó, lympho Th2 đóng vai trò quan trọng trong việc hỗ trợ kết nối các tế bào và duy trì đáp ứng viêm thông qua việc sản xuất các cytokin IL-4, IL-5, IL-13 và yếu tố kích thích quần thể bạch cầu hạt và đại thực bào (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor - GM-CSF). Trong khi IL-4 và IL-5 quan trọng cho sự sống của BCAT và BCAK thì IL-13 tác động lên tế bào cơ trơn của đường thở, gây co thắt phế quản, đồng thời tham gia vào quá trình tái cấu trúc đường dẫn khí, thông qua việc sợi hóa và tăng sản tế bào.^{24,50,51}

Việc tiếp xúc dai dẳng và lặp lại với DNKK gây viêm dị ứng mạn tính, đặc trưng bởi sự định cư tích lũy của các tế bào miễn dịch, đặc biệt là dưỡng bào, vào trong lớp biểu mô hô hấp cùng với sự trình diện lượng lớn IgE đặc hiệu. Đồng thời, sự tương tác giữa các tế bào miễn dịch, tế bào biểu mô và tế bào cấu trúc (gồm nguyên bào sợi, nguyên bào sợi cơ và tế bào cơ trơn đường thở), mạch máu, mạch bạch huyết và dây thần kinh, gây những biến đổi mạn tính trên đường thở, còn gọi là tái cấu trúc đường thở. Tái cấu trúc đường thở bao gồm tăng số lượng tế bào đài và tuyến dưới niêm gây tăng tiết đàm, tăng lắng đọng chất nền ngoại bào trong lớp lưới lamina ngay bên dưới màng đáy, tăng nguyên bào sợi cơ và tân sinh mạch máu, tăng sinh lớp cơ trơn đường thở và tăng sinh thần kinh chứa tachykinin gây tăng đáp ứng đường thở (Hình 1.4).^{24,52}



Hình 1.3. Pha miễn cảm trong viêm dị ứng.

“Nguồn: Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I, 2018”.²⁴



Hình 1.4. Pha viêm mạn tính trong hen dị ứng.

“Nguồn: Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I, 2018”.²⁴

ASMC: Airway smooth muscle cell, B: B cell, DC: dendritic cell, Bas: Basophil, Eos: Eosinophil, IgE: immunoglobulin E, IL: interleukin, ILC2: type 2 innate lymphoid cell, MC: mast cell, Th2: Type 2 T helper, TSLP: thymic stromal lymphopoietin.

1.2.2 Cơ chế sinh bệnh cơn hen cấp

Trên một cơ thể có đường dẫn khí viêm mạn tính và nhạy cảm, bệnh nhân hen dễ vào cơn hen cấp khi gặp yếu tố khởi phát. Một cơn hen cấp xảy ra qua 2 pha gồm pha sớm và pha muộn. Trong pha sớm, IgE đặc hiệu đã được sản xuất và gắn sẵn trên các thụ thể ái lực cao của dưỡng bào và BCAA tạo liên kết chéo với một số yếu tố khởi phát nhất định từ môi trường (thường là siêu vi hô hấp hoặc dị nguyên không khí). Kết quả là sự phóng thích hàng loạt các cytokin như histamine, prostaglandin-PG (PGD2 và PGE2) và leukotriene, gây co thắt cơ trơn đường dẫn khí. Sau đó, pha muộn xảy ra trong vòng vài giờ tiếp theo. Dưới tác động của các hóa chất trung gian được phóng thích từ dưỡng bào, các cytokin tiền viêm từ đáp ứng theo mô hình phân tử liên quan mầm bệnh (PAMP: pathogen-associated molecular pattern) hoặc mô hình phân tử liên quan tổn thương (DAMP: damage-associated molecular pattern), BACT, BCAA, bạch cầu đa nhân trung tính (BCĐNTT), lympho T trí nhớ và lympho T giúp đỡ tập trung đến đường thở, phóng thích hàng loạt các cytokin và chemokin gây viêm phù nề biểu mô, tăng tiết đàm và co thắt phế quản.^{51,53} Ngoài ra, nhiều bằng chứng về di truyền học gần đây cho thấy vai trò của một số gene quan trọng liên quan cơn hen cấp ở trẻ em. Những biến thể của gene cadherin-related family member 3 (CDHR3) ở trẻ 2-6 tuổi làm thay đổi hàng rào liên kết chặt chẽ của biểu mô hô hấp nên thúc đẩy siêu vi hô hấp xâm nhập và tăng sinh, Orosomucoid like 3 (ORMDL3) liên quan với nguy cơ tăng đáp ứng đường thở sau nhiễm RV hoặc vi nấm.^{23,54}

1.3 Chẩn đoán

1.3.1 Chẩn đoán hen

Hen là một bệnh hô hấp mạn tính được đặc trưng bởi 3 đặc điểm sau⁵⁵:

- Viêm mạn tính đường thở
- Đường thở tăng đáp ứng với các kích thích gồm dị nguyên, nhiễm trùng, hoạt động gắng sức, chất kích ứng, thay đổi thời tiết, ...
- Sự tắc nghẽn đường thở gây giới hạn luồng khí thở ra, biểu hiện bằng khò khè, ho, đau ngực và khó thở. Sự tắc nghẽn này không hằng định về mức độ và thời gian, có thể phục hồi tự nhiên hoặc nhờ thuốc.

Chẩn đoán hen dựa trên 2 thành tố quan trọng⁵⁵:

- Biểu hiện lâm sàng đặc trưng của hen:
 - ≥ 2 triệu chứng hô hấp (ho, khò khè, khó thở, nặng ngực), và
 - Triệu chứng nặng hơn về đêm hoặc sáng sớm, và
 - Triệu chứng thay đổi về mức độ và thời gian, và
 - Triệu chứng được khởi phát bởi NSVHH, gắng sức, tiếp xúc dị nguyên, thay đổi thời tiết, cười to hoặc các chất kích thích (như khí thải từ động cơ xe, khói thuốc lá, mùi nồng)
- Bằng chứng khách quan của tắc nghẽn luồng khí thở ra không cố định:
 - Hô hấp ký: $FEV_1/FVC^* < 0,9$ và FEV_1 cải thiện $> 12\%$ giá trị dự đoán (GTDD) sau thử nghiệm giãn phế quản, hoặc
 - Theo dõi lưu lượng thở ra đỉnh (peak expiratory flow - PEF) 2 lần/ngày trong 2 tuần liên tục: PEF thay đổi ngày - đêm $> 13\%$, hoặc
 - Thử thách gắng sức: giảm $FEV_1 > 12\%$ GTDD hoặc PEF $> 15\%$, hoặc
 - Thay đổi chức năng phổi ở những lần thăm khám khác nhau: FEV_1 thay đổi $> 12\%$ hoặc PEF thay đổi $> 15\%$.

Tuy nhiên, chẩn đoán hen ở trẻ em Việt Nam là một thách thức trong thực tế thực hành lâm sàng vì những hạn chế trong tiếp cận các phương tiện xét nghiệm chẩn đoán. Thực tế, bệnh nhi Việt Nam được chẩn đoán hen trên lâm sàng khi thỏa các tiêu chí sau đây^{41,56-60}:

- Khò khè $\pm$ ho, khó thở. Đối với trẻ < 5 tuổi, khò khè tái phát ≥ 2 lần,⁴¹
- Thăm khám ghi nhận có tắc nghẽn đường thở ngoại biên (ran rít, ran ngáy),
- Khó thở và khò khè cải thiện sau phun khí dung thuốc giãn phế quản thuộc nhóm đồng vận beta tác dụng ngắn (short-acting beta agonist - SABA),
- Tiền căn bản thân và/hoặc gia đình có cơ địa dị ứng $\pm$ khò khè đa yếu tố khởi phát,
- Loại trừ các chẩn đoán phân biệt khác gây khò khè.

* FEV_1 (Forced expiratory volume in one second): thể tích khí thở ra gắng sức trong 1 giây đầu tiên.
 FVC (Forced vital capacity): dung tích sống gắng sức.

Ngoài ra, theo mô hình diễn tiến khò khè của trẻ em theo thời gian thì những trẻ khò khè tái phát trước 3 tuổi và có cơ địa dị ứng như cha mẹ bị hen, trẻ bị viêm da cơ địa, hoặc trẻ mẫn cảm dị ứng với DNKK tăng nguy cơ bị hen khi trẻ vào tuổi học đường (≥ 6 tuổi).⁶¹⁻⁶³ Tuy vậy, tình trạng mẫn cảm dị ứng với DNKK không được tầm soát thường quy cho trẻ em Việt Nam bị khò khè tái phát để đánh giá nguy cơ mắc hen. Đặc biệt lưu ý, trẻ có thể biểu hiện triệu chứng hen lần đầu bằng cơn hen cấp.⁵⁵

1.3.2 Chẩn đoán cơn hen cấp

Cơn hen cấp biểu hiện bằng sự tiến triển nặng lên của các triệu chứng hen (ho, khò khè, khó thở, đau ngực) và chức năng hô hấp vượt khỏi tình trạng thường ngày của bệnh nhân.⁵⁵ Các biểu hiện này không thể cải thiện tự nhiên hoặc sau hít một liều thuốc giãn phế quản nhóm SABA.⁵⁹ Lưu ý rằng, cơn hen cấp có thể xảy ra ở bệnh nhân đã từng được chẩn đoán hen nhưng đôi lúc nó là biểu hiện đầu tiên của bệnh nhân hen.⁵⁵ Tiêu chuẩn chẩn đoán cơn hen cấp thay đổi nhiều tùy theo phác đồ và nghiên cứu.⁶⁴⁻⁶⁷ Thông thường, bệnh nhân vào cơn hen cấp cần được xử trí cấp cứu với corticoid toàn thân.⁶⁶

1.4 Phân độ nặng cơn hen cấp

Mức độ nặng của cơn hen cấp được xác định dựa trên 2 thông số quan trọng là mức độ khó thở (tri giác, nói chuyện, tần số hô hấp, sử dụng cơ hô hấp phụ, độ bão hòa oxy trong máu ngoại biên, phân áp oxy và phân áp carbon dioxide trong máu động mạch) và mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí trong lồng ngực (khò khè thì thở ra, khò khè cả 2 thì hô hấp hay lồng ngực giảm/mất âm phế bào do tắc nghẽn nặng). Thường có 2 cách phân độ nặng của cơn hen cấp là dùng bảng phân độ và thang điểm.

Bảng phân độ cơn hen cấp thường được áp dụng trong các phác đồ hướng dẫn thực hành lâm sàng, thay đổi tùy theo quốc gia và khu vực. Theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen trẻ em dưới 5 tuổi của Bộ Y tế Việt Nam⁴¹ năm 2018, cơn hen cấp được phân thành 4 mức độ nhẹ, trung bình, nặng và nguy kịch/dọa ngưng thở (Bảng 1.1). Bảng phân độ này gồm các tiêu chí lâm sàng và cận lâm sàng tương tự bảng phân độ nặng cơn hen cấp của Chiến lược toàn cầu về hen (Global Initiative for Asthma - GINA) năm 2010 và Đồng thuận quốc tế về hen trẻ em (International

Consensus On (ICON) Pediatric Asthma) năm 2012.^{58,59} Bảng phân độ của GINA (2010) và ICON (2012) áp dụng cho bệnh nhi hen thuộc mọi lứa tuổi (Bảng 1.2, Bảng 1.3).^{58,59} Gần đây, GINA (2023) phân độ cơn hen cấp dành riêng cho từng nhóm tuổi.⁶⁸ Tuy nhiên, bảng phân độ mới này chưa được áp dụng trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện Nhi Đồng 1.

Bảng 1.1. Phân độ cơn hen cấp theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen trẻ em dưới 5 tuổi của Bộ Y tế Việt Nam - 2016.⁴¹

Thông số	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Dạ ngưng thở
Khó thở	Khó thở khi gắng sức, vẫn nằm được, nói được cả câu	Khó thở rõ, thích ngồi hơn nằm, chỉ nói cụm từ ngắn	Khó thở liên tục, phải nằm đầu cao, nói từng từ	
Tri giác Hô hấp	Tỉnh Thở nhanh, không rút lõm lồng ngực	Tỉnh Thở nhanh, rút lõm lồng ngực	Kích thích, vật vã Thở nhanh, rút lõm lồng ngực rõ	Lơ mơ, mê Con ngưng thở, thở chậm
Khám phổi	Khò khè	Khò khè	Khò khè	Rì rào phế nang giảm hoặc mất
SpO ₂ /khí trời	>95%	92-95%	<92%	<92%

Bảng 1.2. Phân độ cơn hen cấp theo GINA - 2010.⁵⁸

Thông số	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Dạ ngưng thở
Khó thở	Khi đi lại, có thể nằm	Khi nói chuyện Nhũ nhi: khóc yếu, ăn bú kém. Ngồi dễ chịu hơn	Cả khi nghỉ Nhũ nhi: bỏ bú, Ngồi cúi ra trước	
Nói chuyện	Cả câu	Từng cụm từ	Từng chữ	
Tri giác	Có thể kích thích	Thường kích thích	Thường kích thích	Lơ mơ, lú lẫn
Nhịp thở	Tăng <30%	Tăng 30-50%	Tăng >50%	Thở không đều, cơn ngưng thở

Hướng dẫn nhịp thở đánh giá tình trạng suy hô hấp của trẻ đang thức

	Tuổi	Nhịp thở bình thường		
	<2 tháng	< 60 lần/phút		
	2-12 tháng	< 50 lần/ phút		
	1-5 tuổi	< 40 lần/phút		
	6-8 tuổi	< 30 lần/phút		
Co kéo trên ức, cơ hô hấp phụ	Thường không	Thường có	Thường có	Đảo ngược ngực - bụng
Khò khè	Mức độ vừa, cuối thì thở ra	Nghe to	Thường nghe to	Mất khò khè
Mạch (lần/phút)	Bình thường	Tăng <120	>120	Mạch chậm
Mạch nghịch	Không có	Có thể có	Thường có	
	<10 mmHg	10-20 mmHg	20-40 mmHg	

Hướng dẫn về giới hạn nhịp tim bình thường ở trẻ em

	Tuổi	Nhịp tim bình thường	
	2-12 tháng	<160 lần/phút	
	1-2 tuổi	<120 lần/phút	
	2-8 tuổi	<110 lần/phút	
PEF sau khi bắt đầu điều trị thuốc giãn phế quản (% GTDD hoặc giá trị tốt nhất cá nhân)	>80%	60-80%	<60% hoặc đáp ứng kéo dài <2 giờ
SaO ₂ /khí trời	>95%	91-95%	<90%
PaO ₂ và/hoặc PaCO ₂ /khí trời	Bình thường	>60 mmHg	<60mmHg
	<45 mmHg	<45 mmHg	>45 mmHg

Bảng 1.3. Phân độ cơn hen cấp theo Đồng thuận quốc tế về hen trẻ em - 2012.⁵⁹

	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Nguy kịch
Khò khè	Nhỏ	Trung bình - lớn	Lớn ở cả 2 thì	Mất khò khè
Khó thở	Khi đi lại	Khi nghỉ ngơi	Khi nghỉ ngơi, phải ngồi thẳng	
Nói chuyện	Cả câu	Từng cụm từ	Từng từ	Không thể nói
Sử dụng cơ hô hấp phụ	Không	Vừa	Nặng	Đảo ngược ngực - bụng
Tri giác	Không ảnh hưởng	Không ảnh hưởng	Kích thích, lơ mơ	
Nhịp thở	Tăng nhẹ	Tăng vừa	Tăng nhiều	Rất nhanh
Mạch	<100	<140	>140	Nhịp chậm
PEF (%GTĐĐ hoặc giá trị tốt nhất cá nhân)	>70%	40-70%	<40%	<25%
SaO ₂ /khí trời	>95%	90-95%		<90%
PaCO ₂ /khí trời	<42mmHg	<42mmHg		≥42mmHg

Thang điểm thường được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng. Một số thang điểm phổ biến: thang PASS (Pediatric Asthma Severity Score) dành cho trẻ 1-18 tuổi, thang PRAM (Pediatric Respiratory Assessment Measure) dành cho trẻ 2-17 tuổi, thang RAD (Respiratory rate - Accessory muscle use - Decreased breath sounds) dành cho trẻ 5-17 tuổi, và thang PIS (Pulmonary Index Score) dành cho trẻ 1-18 tuổi.⁶⁹⁻⁷¹

1.5 Yếu tố nguy cơ liên quan cơn hen cấp ở trẻ em

1.5.1 Nguy cơ vào cơn hen cấp trong thời gian sắp tới

- Đối với trẻ ≤5 tuổi^{6,68}:
 - Không kiểm soát triệu chứng hen.
 - ≥1 cơn hen cấp nặng trong 12 tháng qua.
 - Thường vào đợt hen cấp theo mùa (đặc biệt là mùa thu).
 - Tiếp xúc khói thuốc lá, không khí ô nhiễm, dị nguyên trong nhà (chẳng hạn mạt nhà, gián, thú cưng, nấm mốc), nhất là khi có kèm NSVHH.

- Trẻ hoặc gia đình có vấn đề tâm lý, kinh tế - xã hội.
- Kém tuân thủ dùng thuốc kiểm soát bệnh hoặc kỹ thuật dùng thuốc sai.
- Đối với trẻ ≥ 6 tuổi, xét thêm các yếu tố sau (ngoài các yếu tố trên)^{6,68}:
 - Bệnh đồng mắc: béo phì, trào ngược dạ dày thực quản, dị ứng thức ăn đã được xác định, viêm mũi xoang mạn tính.
 - Chức năng phổi: FEV₁ thấp (đặc biệt <60%).
 - Đáp ứng viêm Th2 cao, tăng BCAT trong máu, tăng phân suất NO trong khí thở ra (fraction of exhaled nitric oxide - FeNO).
 - Sử dụng corticoid hít (inhaled corticosteroid - ICS) không đầy đủ: không được kê dùng, kém tuân thủ, kỹ thuật dùng thuốc sai.
 - Sử dụng ≥ 3 lọ thuốc SABA dạng hít 200 liều trong 1 năm.
 - Từng đặt nội khí quản hoặc nhập khoa hồi sức tăng cường vì hen.

Ngoài ra, Schulze và cộng sự khảo sát ở trẻ 4-7 tuổi cho thấy sự tắc nghẽn đường thở ngoại biên phản ánh trên dao động xung ký trong giai đoạn trẻ không có triệu chứng vẫn có giá trị dự đoán cơn hen cấp với độ chính xác 70-78%. Nếu trẻ có thể đo được đồng thời hô hấp ký và dao động xung ký thì sự kết hợp 3 chỉ số Rrs5, FEV₁, và liều kích thích gây giảm $\geq 20\%$ FEV₁ (provocative dose - PD20) của nghiệm pháp kích thích phế quản với methacholine trong dự đoán cơn hen cấp sắp tới theo phương trình $p = 1 \times (1 + \exp[-0,5510 + (7,56 \times Rrs5) + (-0,05 \times FEV_1) + (-1,33 \times PD20 \text{ methacholine})])^{-1}$ có độ chính xác cao 0,87.⁷²

1.5.2 Nguy cơ cơn hen nặng - tử vong

Có nhiều yếu tố nguy cơ vào cơn hen nặng ở trẻ em đã được chứng minh, gồm chủng tộc gốc Latinh hoặc người da đen không gốc Latinh, tuổi nhỏ, những biến thể của gene CDHR3, NSVHH (nhất là nhiễm RV), tiếp xúc khói thuốc lá, sống dưới bầu khí quyển ô nhiễm, tiếp xúc DNKK và không khí ô nhiễm trong nhà, béo phì, tăng sinh vi khuẩn ở đường hô hấp trên, không được chỉ định ICS phù hợp hoặc kém tuân thủ điều trị, đang điều trị hoặc vừa ngưng corticoid uống, sử dụng nhiều hơn 1 lọ thuốc SABA dạng hít 200 liều trong vòng 1 tháng, dị ứng thức ăn, thiếu bản kế hoạch hành động hen, tiền căn nhập viện vì cơn hen nặng, có bệnh đồng mắc nặng (như

viêm phổi, đái tháo đường, rối loạn nhịp tim), có vấn đề về sức khỏe tâm thần và tâm lý xã hội.^{4-6,68}

1.6 Cơ địa dị ứng ở bệnh nhi hen

1.6.1 Hen dị ứng

Cơ địa dị ứng được định nghĩa là cơ địa có khuynh hướng di truyền sản xuất kháng thể IgE khi tiếp xúc với kháng nguyên thường gặp và tăng nguy cơ mắc các bệnh dị ứng điển hình như hen, viêm kết mạc dị ứng, viêm mũi dị ứng hoặc viêm da dị ứng (chàm thể tạng, viêm da cơ địa). Tính di truyền đóng vai trò quan trọng trong hen cũng như các bệnh dị ứng khác ở trẻ em. Tiền sử cha mẹ bị hen (bất kể thời điểm được chẩn đoán) là một yếu tố dự đoán mạnh nguy cơ hình thành và phát triển hen dai dẳng ở trẻ em.⁷³ So với đứa trẻ có cha mẹ mắc bệnh dị ứng khác hen, nguy cơ mắc hen tăng 3 lần (ở trẻ có cha hoặc mẹ được bác sĩ chẩn đoán hen) và tăng 6 lần (ở trẻ có cả cha và mẹ bị hen).⁷⁴

Hen trẻ em chủ yếu là hen dị ứng với vai trò nòng cốt là kháng thể IgE, tế bào Th2 và BCAT.^{24,48} Bệnh nhân hen được phân loại hen dị ứng khi bệnh nhân có mẫn cảm dị ứng với bất kỳ DNKK nào được xác định bằng thử nghiệm lấy da (skin prick test - SPT) hoặc định lượng kháng thể IgE đặc hiệu.^{25,26} Tỷ lệ bệnh nhi hen dị ứng khoảng 49,3-91,2%.^{25,27-30} Dựa trên kết quả của các nghiên cứu tiến cứu theo dõi dọc từ lúc sanh đến lúc trưởng thành, những trẻ khò khè tái phát trong 3 năm đầu đời và có mẫn cảm dị ứng với DNKK (được xác định bằng IgE đặc hiệu hoặc SPT), bản thân bị viêm da cơ địa hoặc có cha và/hoặc mẹ bị hen thì tăng nguy cơ mắc hen dai dẳng khi lớn lên.⁶¹⁻⁶³ Trong đó, mẫn cảm dị ứng với DNKK là yếu tố nguy cơ mạnh nhất, tăng nguy cơ mắc hen gấp 10-20 lần.⁷⁵ Việc tiếp xúc hàng ngày với DNKK trong thời gian dài gây phản ứng viêm dị ứng dai dẳng, dẫn đến những thay đổi về cấu trúc và chức năng của hệ hô hấp, hậu quả là trẻ bị hen dai dẳng về sau.⁷⁶ Mẫn cảm dị ứng với DNKK trong nhà có liên quan với hen nặng và cơn hen cấp nặng.^{4,32,33,68} Thêm nữa, tình trạng mẫn cảm dị ứng với nhiều DNKK là một yếu tố nguy cơ độc lập dự đoán trẻ tăng khả năng vào cơn hen cấp.⁵² Ngoài ra, dị ứng thức ăn cũng là một yếu tố khởi

phát cơn hen quan trọng, thậm chí nó còn là yếu tố tiên lượng nặng - tử vong của cơn hen cấp.^{6,68}

Trong điều trị bệnh dị ứng (nói chung) và hen dị ứng (nói riêng), tránh tiếp xúc với dị nguyên là một trong những nguyên tắc điều trị quan trọng. Dị nguyên mang tính đặc trưng riêng với từng cá thể, được xác định thông qua lâm sàng và xét nghiệm dị ứng. Mặc dù việc tránh dị nguyên là một thách thức trong thực hành lâm sàng nhưng nếu thực hiện được việc giảm tiếp xúc với dị nguyên mẫn cảm, bệnh nhân hen có thể giảm số ngày có triệu chứng hen, giảm số lần phải đến phòng khám vì hen, giảm số đợt nhập khoa Cấp cứu hoặc nhập viện vì cơn hen cấp.⁷⁷ Đồng thời, cơ địa dị ứng còn được xem là một chỉ dấu của khả năng đáp ứng tốt với corticoid trong điều trị hen.⁵² Như vậy, việc xác định dị nguyên đặc trưng riêng của bệnh nhân hen thì rất cần thiết trong cá thể hóa điều trị hen. Thực hành này không chỉ giúp quản lý hen hiệu quả mà còn góp phần vào tiên lượng nguy cơ vào cơn hen cấp, đáp ứng với thuốc điều trị và nguy cơ mắc hen dai dẳng ở bệnh nhi hen.⁵⁵

Tuy vậy, hầu hết bệnh nhân hen không được khảo sát tình trạng mẫn cảm dị ứng với DNKK ẩn bên dưới.⁷⁸ Một khảo sát kéo dài từ 16/03/2009 đến 01/05/2014 tại Hoa Kỳ trên 1.176 bệnh nhân hen 5-65 tuổi cho thấy chỉ có 2% bệnh nhân có thực hiện xét nghiệm dị ứng.⁷⁹ Tại Việt Nam, chưa có số liệu thống kê về tỷ lệ này nhưng thực tế cho thấy bệnh nhân hen rất ít được quan tâm về tầm soát DNKK.

1.6.2 Thử nghiệm lấy da

Thử nghiệm lấy da (SPT) được báo cáo đầu tiên bởi Helmtraud Ebruster năm 1959, là một phương pháp cần thiết và đáng tin cậy để xác định tình trạng quá mẫn loại I của những cá thể mắc các bệnh dị ứng qua trung gian IgE như viêm kết mạc dị ứng, hen, mề đay, phản vệ, chàm cơ địa, dị ứng thuốc và dị ứng thức ăn.⁸⁰

SPT đơn giản, an toàn, rẻ tiền, kết quả nhanh trong vòng 15-20 phút và có giá trị cao.^{80,81} Tỷ lệ phản ứng phụ của SPT rất thấp <0,055% và tỷ lệ phản ứng phản vệ là 0,02%.⁸² SPT có thể được thực hiện ở nội viện hoặc ngoại viện, và bởi bất kỳ nhân viên nào được huấn luyện.⁸⁰ Độ nhạy và độ chuyên của SPT trong chẩn đoán mẫn cảm dị ứng với những DNKK phổ biến lần lượt là 80-97% và 70-95%.⁸¹ So với các

phương pháp định lượng IgE đặc hiệu trong máu, SPT cung cấp kết quả tương đồng lên đến 85-95%, phụ thuộc vào loại dị nguyên được thử và phương pháp sử dụng để phát hiện IgE đặc hiệu, nhưng SPT cho kết quả nhanh hơn và rẻ tiền hơn. Hơn nữa, SPT có thể được thực hiện lặp lại cách dễ dàng khi triệu chứng thay đổi hoặc nghi ngờ dị ứng với dị nguyên mới trong môi trường, nhằm phát hiện tình trạng mẫn cảm dị ứng mới, đặc biệt đối với trẻ em là đối tượng có đáp ứng miễn dịch thay đổi theo thời gian.⁸⁰

Khi dị nguyên được kim đưa vào lớp thượng bì, IgE đặc hiệu với dị nguyên đã gắn sẵn trên bề mặt của đường bào hình thành liên kết chéo với dị nguyên, xảy ra đáp ứng miễn dịch qua trung gian IgE, gây phóng thích hạt từ đường bào, giải phóng histamine và các hóa chất trung gian khác. Kết quả của phản ứng này hình thành trên da một sẩn phù ngứa trên nền hồng ban. Nhiều dị nguyên khác nhau có thể được thực hiện cùng lúc vì phản ứng đối với từng dị nguyên xảy ra khu trú tại chỗ quanh nơi tiêm dị nguyên.^{80,83} Trong kỹ thuật làm SPT, chứng dương (positive control) là dung dịch histamin, chứng âm (negative control) là dung môi hòa tan dị nguyên, có thể là nước muối sinh lý hoặc glycerol (tùy chế phẩm dị nguyên được sử dụng). SPT có giá trị khi đường kính của sẩn phù ở chứng dương lớn hơn đường kính của sẩn phù ở chứng âm ≥ 3 milimét (mm). SPT không có giá trị nếu đường kính của sẩn phù ở chứng âm > 3 mm. SPT dương tính khi đường kính của sẩn phù với bất kỳ dị nguyên nào lớn hơn 3 mm so với đường kính sẩn phù của chứng âm.⁸⁴

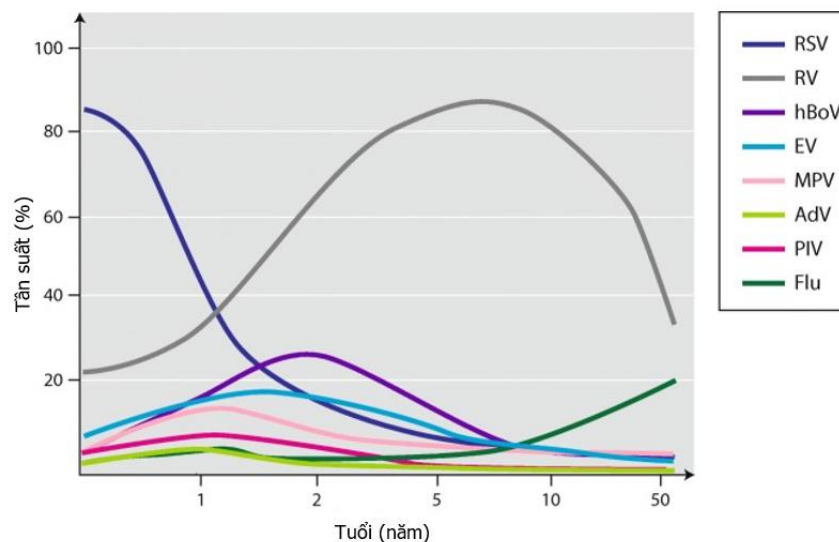
SPT mặc dù không được khuyến cáo là xét nghiệm dùng để chẩn đoán hen nhưng rất cần thiết để chẩn đoán tình trạng mẫn cảm dị ứng DNKK ẩn bên dưới, hỗ trợ điều trị và tiên lượng hen ở trẻ em.^{6,55,59,61} DNKK là một yếu tố sinh bệnh quan trọng gây viêm dị ứng mạn tính đường thở trong hen và khởi phát cơn hen cấp ở bệnh nhi hen. Kết quả khách quan của SPT với những DNKK thường gặp của bệnh hen giúp tăng cường hiệu quả giáo dục vệ sinh môi trường sống của trẻ, nhằm tránh phơi nhiễm dị nguyên, giúp kiểm soát bệnh hen tốt hơn.

1.7 Nhiễm trùng hô hấp ở bệnh nhi hen dị ứng

1.7.1 Hen dị ứng và nguy cơ nhiễm trùng hô hấp

Bệnh nhân hen dị ứng rất nhạy cảm với NTHH, đặc biệt là NSVHH, được giải thích liên quan sự suy yếu đáp ứng chống nhiễm trùng, kể cả miễn dịch bẩm sinh (innate immunity) và miễn dịch thụ đắc (adaptive immunity), và tổn thương hàng rào biểu mô hô hấp.⁸⁵⁻⁸⁸ Đã có nhiều công trình nghiên cứu chứng minh bệnh nhân hen tăng nguy cơ mắc bệnh phế cầu xâm lấn, nhiễm *Streptococcus pyogenes*, nhiễm *Bordetella pertussis*, tăng số lượng *Staphylococcus aureus* cư trú tại vùng tỵ hầu và tăng nguy cơ nhiễm VKKĐH.⁸⁹⁻⁹³ Đặc biệt, đại dịch cúm A/H1N1 năm 2009 đã chứng minh bệnh nhân hen dị ứng tăng nguy cơ mắc cúm H1N1 và nhiễm cúm nặng cần nhập viện hoặc tử vong.⁹⁴ Đáng chú ý là mối liên quan này không phụ thuộc độ nặng của hen, mức độ kiểm soát hen và việc sử dụng corticoid ở bệnh nhân hen.⁸⁶

Nếu respiratory syncytial virus - RSV là tác nhân gây bệnh phổ biến ở trẻ nhỏ thì RV ưu thế ở trẻ lớn. Tần suất nhiễm RV cao nhất ở nhóm tuổi học tiểu học và tần suất nhiễm cúm tăng dần sau 6 tuổi, đặc biệt tăng đáng kể ở trẻ lớn và người lớn (Biểu đồ 1.1).⁹⁵



Biểu đồ 1.1. Tần suất nhiễm siêu vi hô hấp trong viêm tiểu phế quản và hen.

“Nguồn: Jartti T, Bonnelykke K, Elenius V, Feleszko W, 2020”.⁹⁵

RSV: respiratory syncytial virus, RV: rhinovirus, hBoV: human Bocavirus, EV: enterovirus, MPV: metapneumovirus, AdV: Adenovirus, PIV: parainfluenzavirus, Flu: influenzavirus.

Bệnh nhân hen dị ứng khi bị NTHH, thay vì kích hoạt đáp ứng miễn dịch Th1 sản xuất các interferon (IFN), đặc biệt là IFN loại I và loại III để chống lại tác nhân gây bệnh thì IL-33 từ biểu mô hô hấp ức chế đáp ứng chống nhiễm trùng này. Đồng thời, ở bệnh nhân hen dị ứng có sự suy giảm biểu hiện Toll-like receptor (TLR)-7 trên tế bào biểu mô hô hấp và tế bào miễn dịch bẩm sinh thông qua trung gian IgE, góp phần gây khiếm khuyết về khả năng cảm nhận và đáp ứng của IFN. Sự suy yếu này không chỉ khiến tình trạng nhiễm trùng khó kiểm soát mà còn tạo điều kiện thúc đẩy đáp ứng viêm dị ứng qua Th2, tăng nguy cơ đưa bệnh nhân vào cơn hen cấp.⁹⁶

1.7.2 Nhiễm trùng hô hấp khởi phát cơn hen cấp

1.7.2.1 Nhiễm khuẩn hô hấp và cơn hen cấp

Vai trò của NTHH do vi khuẩn (gọi tắt là nhiễm khuẩn hô hấp) đối với cơn hen cấp ít được nghiên cứu.^{12,86} Vi khuẩn được nghiên cứu nhiều trong cơn hen cấp là VKKĐH (nhiều nhất là *Mycoplasma pneumoniae* - Mp) vì chúng gây bệnh cảnh lâm sàng tương tự siêu vi hô hấp. Thử nghiệm trên mô hình chuột ghi nhận nhiễm độc tố community - acquired respiratory distress syndrome (CARDS) của Mp ở chuột đã mẫn cảm dị ứng với Ovalbumin có thể khởi phát cơn hen cấp và đáp ứng viêm đối với độc tố này có thể gây tăng cả BCDNTT và BCAT.^{97,98} Nhiều nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em cho thấy tỷ lệ nhiễm VKKĐH ở nhóm bệnh nhân vào cơn hen cấp và mắc hen kháng trị nhiều hơn so với những trường hợp hen ổn định và người không mắc hen.^{13,17-22} Trong đó, 4 nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan giữa nhiễm VKKĐH và độ nặng cơn hen cấp và chỉ có 1 nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ nhập viện và cơn hen cấp nặng cao hơn ở những bệnh nhi có nồng độ cao kháng thể IgM kháng Mp.^{13,18-21} Đáng lưu ý là nhiễm VKKĐH có thể gây suy giảm chức năng hô hấp kéo dài hơn 2 tuần sau một cơn hen cấp.⁹⁹ Nhiễm VKKĐH ở bệnh nhân hen dị ứng thúc đẩy đáp ứng viêm Th2, góp phần duy trì tình trạng viêm mạn tính và tăng đáp ứng đường thở thông qua việc gắn kết trực tiếp lên các thụ thể miễn dịch bề mặt và sản xuất các yếu tố gây bệnh gồm độc tố CARDS, lipopeptide và H₂O₂.¹⁰⁰ Thậm chí, nhiễm Mp có thể gây viêm mạn tính và tăng đáp ứng đường thở kéo dài đến 18 tháng trên mô hình chuột bị hen.¹⁰¹

Tuy nhiên, rất hiếm có nghiên cứu lâm sàng về mối tương quan giữa nhiễm VKKĐH và dị ứng trong cơn hen cấp. VKKĐH có thể gây viêm nhiễm mạn tính ở biểu mô hô hấp nên việc dùng đơn độc một phương pháp xét nghiệm như huyết thanh chẩn đoán, cấy hoặc phản ứng chuỗi polymerase (Polymerase chain reaction - PCR) không có giá trị cao để xác định nhiễm khuẩn cấp.¹⁰² Bên cạnh đó, VKKĐH có thể gây tăng đáp ứng đường thở kéo dài sau nhiễm.¹⁰⁰ Vì vậy, mối liên quan nhân - quả giữa nhiễm VKKĐH và cơn hen cấp vẫn là thách thức cho nghiên cứu khoa học.

1.7.2.2 Nhiễm siêu vi hô hấp và cơn hen cấp

NSVHH là một yếu tố khởi phát cơn hen quan trọng và được nghiên cứu nhiều.^{8,9,14,95} NSVHH chiếm tỷ lệ khoảng 50-90% các đợt hen cấp ở trẻ em tại các quốc gia thuộc các vùng khí hậu khác nhau.⁹⁻¹³ Tần suất NSVHH thay đổi tùy thuộc yếu tố nội tại của mỗi người (như tuổi, bệnh lý nền, hệ miễn dịch, giải phẫu và sinh lý hệ cơ quan), yếu tố môi trường (như khí hậu, nguồn nước, đất, không khí của các vùng địa lý khác nhau), phương pháp xác định tác nhân gây bệnh và vị trí lấy mẫu bệnh phẩm hô hấp (Bảng 1.4).^{8,14,95}

Một phân tích gộp 77 công trình nghiên cứu ghi nhận tần suất trung bình NSVHH được phát hiện ở bệnh nhân vào cơn hen cấp là 58,4%. Trong đó, RV là tác nhân phổ biến nhất với tỷ lệ trung bình là 61,4%, theo sau bởi RSV (12,6%), Flu (10,4%), PIV (7,5%), và MPV (5,8%). NSVHH trong cơn hen cấp ở trẻ em cũng có tỷ lệ nhiễm trung bình tương tự lần lượt là RV (68,5%), RSV (16,2%), Flu (7,9%), PIV (5,8%), và MPV (5,0%).⁸ Một phân tích gộp khác trên 63 nghiên cứu khoa học ghi nhận RV là tác nhân chính được phát hiện trong cơn hen cấp ở hầu hết các châu lục ngoại trừ châu Phi.¹⁴ Tại châu Á, 5 tác nhân siêu vi được phát hiện nhiều nhất trong cơn hen cấp là RV (41,8%), EV (13,3%), Flu (13,3%), PIV (9,3%) và RSV (8,5%).¹⁴

Ngoài các siêu vi hô hấp phổ biến thì bệnh nhi hen cũng dễ vào cơn hen nặng trong những trận dịch viêm hô hấp cấp do các tác nhân siêu vi ít gặp hơn. Một báo cáo ở Nhật Bản (2011) trên 35 trẻ em $3,5 \pm 2,6$ tuổi nhập viện vì cơn hen cấp tại bệnh viện Đại học Yamaguchi cho thấy 42,3% trẻ em có nhiễm enterovirus (EV) - D68 bị

cơn hen nặng. Đáng lưu ý là EV - D68 có thể gây cơn hen nặng bất kể mức độ hen nền của trẻ.¹⁰³ Ngoài ra, Kloepper KM và cộng sự (2012) khảo sát 161 trẻ em Hoa Kỳ 4-12 tuổi (gồm 95 bệnh nhi hen và 66 trẻ không hen) đã ghi nhận đồng nhiễm RV và cúm H1N1 tăng 6,7 lần nguy cơ vào cơn hen cấp.⁹⁴

Bảng 1.4. Tỷ lệ nhiễm siêu vi hô hấp trong cơn hen cấp.¹⁴

	AdV	HBoV	CoV	EV	Flu	MPV	PIV	RV	RSV
Dân số									
Trẻ em	3,9 (1,4 - 11,0)	6,6 (3,4 - 9,7)	8,4 (5,1 - 13,6)	11,8 (6,2 - 22,5)	7,4 (4,5 - 12,4)	5,7 (3,8 - 8,4)	4,4 (2,1 - 9,0)	45,7 (37,5 - 53,8)	17,7 (13,2 - 23,7)
Người lớn	4,7 (2,0 - 11,0)	12,8 (3,2 - 22,3)	20,8 (12,0 - 36,1)	6,9 (2,9 - 16,4)	19,1 (11,5 - 31,7)	4,7 (1,6 - 13,7)	15,4 (7,1 - 33,1)	31,1 (18,2 - 44,1)	4,7 (1,9 - 11,6)
Khu vực									
Châu Âu	3,0 (0,5 - 17,3)	12,4 (9,7 - 15,2)	9,6 (3,8 - 24,1)	11,7 (3,6 - 38,5)	5,7 (2,8 - 11,6)	5,2 (3,0 - 9,1)	2,5 (1,6 - 3,9)	27,4 (17,6 - 37,3)	21,5 (13,9 - 33,3)
Châu Á	3,8 (1,5 - 10,1)	1,1 (0,0 - 3,5)	5,2 (3,0 - 9,1)	15,1 (2,1 - 100)	13,3 (4,8 - 37,3)	3,6 (0,9 - 13,9)	9,3 (3,2 - 27,5)	41,8 (18,8 - 64,8)	8,5 (3,1 - 23,4)
Châu Mỹ	4,5 (1,9 - 10,8)	2,3 (0,0 - 7,0)	14,2 (6,5 - 31,0)	5,6 (2,5 - 12,3)	17,5 (11,4 - 26,8)	7,4 (5,3 - 10,4)	6,8 (3,0 - 15,4)	44,0 (31,3 - 56,6)	10,6 (6,4 - 17,7)
Châu Úc	2,5 (1,0 - 5,9)	10,0 (0 - 29,4)	1,8 (0,6 - 5,6)	7,8 (4,7 - 13,0)	2,2 (0,5 - 10,4)	2,6 (1,4 - 5,0)	4,7 (1,4 - 15,6)	54,9 (36,2 - 73,6)	1,6 (0,4 - 6,2)
Châu Phi	3,1 (1,2 - 8,1)	-	-	-	1,5 (0,4 - 6,1)	10,8 (6,6 - 17,7)	4,6 (2,1 - 10,1)	-	21,5 (15,5 - 29,9)
Vị trí lấy mẫu bệnh phẩm									
Hô hấp trên	3,9 (1,6 - 9,4)	6,9 (3,8 - 10,0)	6,6 (3,7 - 11,8)	9,5 (5,3 - 17,2)	9,9 (6,5 - 14,9)	4,9 (3,2 - 7,5)	5,1 (2,8 - 9,4)	42,2 (34,8 - 50,0)	15,1 (11,2 - 20,5)
Hô hấp dưới	3,0 (0,2 - 56,8)	-	-	-	13,2 (6,6 - 26,3)	-	0,9 (0,1 - 14,7)	30,2 (17,8 - 42,5)	0,9 (0,1 - 14,7)
Hô hấp trên + dưới	-	-	30,0 (11,6 - 77,3)	20,0 (5,8 - 69,1)	40,0 (18,7 - 85,5)	20,0 (5,8 - 69,1)	28,5 (6,8 - 100)	43,6 (0 - 100)	3,2 (0,1 - 87,3)
Phương pháp xét nghiệm vi sinh									
PCR	4,9 (2,1 - 11,7)	10,1 (4,6 - 15,5)	9,6 (5,7 - 16,3)	12,3 (7,0 - 21,7)	13,3 (8,9 - 19,9)	6,1 (3,8 - 9,6)	8,7 (5,0 - 15,2)	42,1 (34,8 - 49,3)	11,1 (7,5 - 16,5)
IFA	1,9 (0,7 - 5,1)	5,5 (0 - 12,3)	1,9 (0,7 - 5,1)	5,3 (3,0 - 9,4)	6,1 (4,1 - 9,1)	3,2 (0,6 - 18,1)	1,6 (0,7 - 3,6)	24,2 (19,4 - 29,1)	4,3 (0,5 - 38,4)
ELISA	-	-	19,6 (13,9 - 27,4)	-	1,4 (0,4 - 5,7)	-	2,9 (1,1 - 7,6)	25,0 (3,8 - 46,2)	45,4 (30,9 - 66,6)
DFA	1,3 (0,3 - 4,8)	0,8 (0 - 2,3)	0,8 (0,1 - 5,5)	3,9 (1,7 - 9,2)	2,8 (0,4 - 20,0)	5,2 (3,0 - 9,3)	1,4 (0,6 - 3,7)	80,1 (64,8 - 95,4)	14,2 (5,7 - 35,4)
Nuôi cấy	1,7 (0,3 - 12,2)	-	-	20 (0,1 - 31,7)	8,7 (0,6 - 100)	3,1 (0,2 - 52,4)	1,7 (0,3 - 12,2)	30,5 (0 - 91,8)	1,5 (0,1 - 23,4)

CoV: Coronavirus; PCR: polymerase chain reaction, IFA: immunofluorescence assay, ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, DFA: direct immunofluorescence assay.

NSVHH tăng phản ứng viêm, tăng đáp ứng đường thở và tăng tắc nghẽn đường thở, dẫn đến cơn hen cấp (Hình 1.5).¹⁰⁴ NSVHH gây cơn hen cấp thông qua nhiều cơ chế, là kết quả của sự phối hợp nhiều yếu tố bao gồm tác nhân gây bệnh (RV, RSV), cơ địa bệnh nhân (di truyền bệnh dị ứng, đáp ứng viêm đường thở mạn tính theo hướng Th2, tình trạng hệ miễn dịch), môi trường sống (khói thuốc lá, dị nguyên) và cả sự rối loạn hệ vi khuẩn thường trú của đường thở.⁹

Đáng chú ý là tương tác hiệp đồng giữa đáp ứng kháng siêu vi và đáp ứng dị ứng ở bệnh nhân hen dị ứng. Murray CS và cộng sự (2006) đã thực hiện một nghiên cứu bệnh chứng trên 252 trẻ em 3-17 tuổi (gồm 84 trẻ nhập viện vì cơn hen cấp, 84 trẻ hen ổn định và 84 trẻ nhập viện không vì bệnh hô hấp trong vòng 12 tháng) tại bệnh viện Đại học Miền Nam Manchester (Vương quốc Anh) cho thấy sự kết hợp đồng thời NSVHH và tiếp xúc với lượng lớn dị nguyên không khí đã dẫn đến tăng 19,4 lần nguy cơ nhập viện vì cơn hen cấp.¹⁰⁵ Năm 2012, một nghiên cứu bệnh chứng khác ở Costa Rica trên 287 trẻ 7-12 tuổi (96 bệnh nhân hen vào cơn khò khè cấp, 65 bệnh nhi hen ổn định và 126 trẻ khỏe mạnh) ghi nhận những trẻ có đồng thời nhiễm RV và nồng độ IgE kháng mạt nhà $\geq 17,5$ international unit/ millilitre (IU/ml) tăng 31,5 lần nguy cơ vào cơn khò khè cấp.¹⁰⁶ Nhiễm MPV và Flu có thể thúc đẩy đáp ứng viêm Th2 thông qua việc kích thích phóng thích TSLP và IL-33 từ biểu mô hô hấp, nhưng hBoV không liên quan với đáp ứng Th2.¹⁰⁷ Thậm chí, đồng nhiễm RV và hBoV có thể ức chế đáp ứng Th2 của nhiễm RV ở bệnh nhân hen dị ứng.¹⁰⁸

Ngoài ra, trên bệnh nhân hen có cơ địa dị ứng, NSVHH có thể gây ra cơn hen cấp với nhiều mức độ khác nhau do tổn thương trực tiếp bởi siêu vi kết hợp đáp ứng viêm dị ứng quá mức. Các tế bào tua gai tăng biểu hiện FcεRI, tăng gắn kết với IgE, dẫn đến sự mất cân bằng giữa đáp ứng kháng siêu vi và đáp ứng viêm, gây giảm nặng đáp ứng sản xuất IFN (nhất là IFN-λ) nhưng tăng sản xuất các protein tiền viêm, cytokin và chemokin của đáp ứng dị ứng (IL-4, IL-5, IL-13). Đồng thời, biểu mô bị tổn thương do siêu vi cũng tăng phóng thích các cytokin viêm (TSLP, IL-25, IL-33), tạo điều kiện cho DNKK tiếp xúc với tế bào miễn dịch và kích hoạt đáp ứng Th2. Hậu quả là tăng sinh siêu vi mất kiểm soát, tăng lôi kéo đủ loại tế bào miễn dịch đến đường thở và phóng thích hàng loạt hóa chất trung gian gây viêm, tăng viêm phù nề và hoại tử biểu mô đường thở, tăng co thắt phế quản (Hình 1.6, Hình 1.7).^{23,109}

Gần đây, các nghiên cứu tìm thấy sự hoạt hóa quá mức các thể gây viêm “inflammasome” tại biểu mô hô hấp liên quan với cơn hen cấp khởi phát sau NSVHH ở bệnh nhân hen dị ứng. Có 5 inflammasome chính được nghiên cứu: NOD-like receptor (NLR) family pyrin domain containing 1 (NLRP1), NLR family CARD

domain containing 4, retinoic acid-inducible gene I (RIG-I), absent in melanoma 2 (AIM2), và NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3). Bằng chứng khoa học mới đây cho thấy sự hoạt hóa quá mức các inflammasome RIG-I và NLRP3 ở đại thực bào và tế bào tua gai sau nhiễm RV, Flu-A và SARS-CoV-1, SARS-CoV-2.⁵⁴

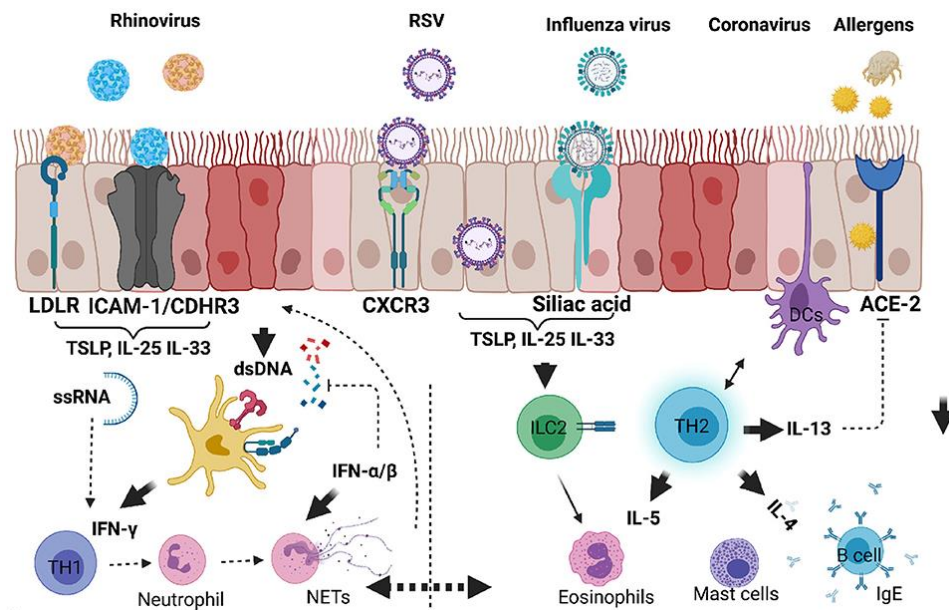


Hình 1.5. Sinh bệnh học nền tảng của cơn hen cấp do siêu vi.

“Nguồn: Szefler SJ, 2008”.¹⁰⁴

RV với 3 loài (species) là A, B, C; gồm hơn 100 tuýp huyết thanh (serotype) thuộc chi (genus) Enterovirus, họ (family) Picornaviridae.¹¹⁰ RV-A và RV-B được phát hiện từ những năm 1950 nhưng RV-C mới được phát hiện từ năm 2006 nhờ kỹ thuật sinh học phân tử hiện đại.¹¹⁰ Mặc dù RV là tác nhân phổ biến gây cảm lạnh, một bệnh viêm hô hấp trên cấp - nhẹ ở người khỏe mạnh, nhưng lại là mối nguy hại của bệnh nhân hen.¹¹¹ Trong đó, RV-A và RV-C thường gặp hơn trong cơn hen cấp, nhưng RV-C chủ yếu liên quan cơn hen nặng.⁵² RV có cấu trúc di truyền là RNA

chuỗi đơn, tăng sinh tốt ở nhiệt độ 33-37 độ C, và có ái lực cao với biểu mô hô hấp.²³ 99 tuýp huyết thanh thuộc loài RV-A và RV-B xâm nhập biểu mô hô hấp chủ yếu thông qua thụ thể ICAM-1 (intracellular adhesion molecule 1) và LDLR (low density lipoprotein receptor). Trong đó, 89 tuýp huyết thanh chính sử dụng ICAM-1 và 10 tuýp phụ dùng LDLR. RV-C đặc biệt ưa thích CDHR3 (cadherin-related family member-3).¹¹⁰ Trong khi đó, CDHR3 là một yếu tố nguy cơ cho hen, và các kiểu hình của nó, nhất là rs6967330 có liên quan với cơn hen cấp nặng ở trẻ em.^{23,112}



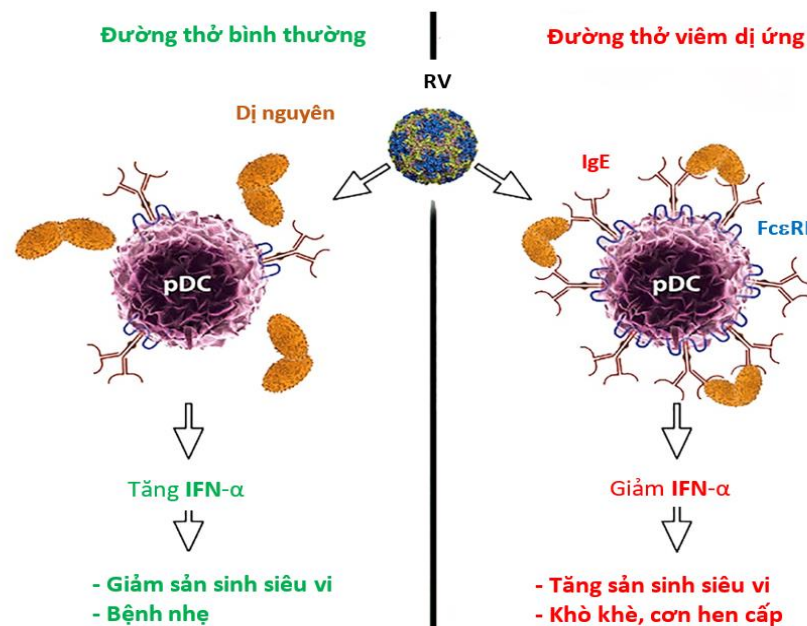
Hình 1.6. Nhiễm siêu vi hô hấp, dị ứng và cơn hen cấp.

“Nguồn: *Mthembu N, Ikwegbue P, Brombacher F, Hadebe S, 2021*”.²³

ACE2: angiotensin-converting enzyme 2, CDHR3: cadherin related family member 3, CXCR3: CXC chemokine receptor 3, DCs: dendritic cells, dsDNA: double-stranded deoxyribonucleic acid, ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1, IFN: interferon, IgE: immunoglobulin E, IL: interleukin, ILC2: type 2 innate lymphoid cell, LDLR: low-density lipoprotein receptor, NETs: neutrophil extracellular traps, RSV: respiratory syncytial virus, ssRNA: single stranded ribonucleic acid, TH1: Type 1 T helper, TH2: Type 2 T helper, TSLP: thymic stromal lymphopoietin.

Đặc biệt, RV có đặc điểm vượt trội so với các siêu vi hô hấp khác là có thể kích hoạt trực tiếp lympho bào T mà không cần tế bào trình diện kháng nguyên. RV có thể kích hoạt phóng thích DNA chuỗi kép (dsDNA: double-stranded DNA) và hạt của BCDNTT, tạo bẫy ngoại bào BCDNTT (NETs: neutrophil extracellular traps) trong môi trường giàu cytokin viêm được phóng thích từ biểu mô đường thở tổn thương (TSLP, IL-25, IL-33), gây tổn thương phổi và tăng đáp ứng đường thở. Sau

khi gắn lên thụ thể ICAM-1 trên cơ trơn đường thở, RV tăng trình diện ICAM-1 nội sinh, kích hoạt protein Gi (inhibitory G protein) gây giảm AMP vòng (cAMP - cyclic adenosine monophosphate) tại cơ trơn đường thở, dẫn đến tăng co thắt phế quản.¹¹³ Đồng thời, RV cũng kích hoạt dòng thác các tế bào viêm, tạo môi trường thuận lợi cho đáp ứng Th2 đối với dị nguyên và tác nhân gây bệnh, dẫn đến tăng đáp ứng đường thở, tắc nghẽn đường dẫn khí và suy giảm nặng chức năng phổi.^{23,112}



Hình 1.7. Sự tăng biểu hiện FcεRI trên tế bào tua gai ức chế đáp ứng kháng siêu vi ở bệnh nhân hen dị ứng.

“Nguồn: Jackson DJ, Gern JE, Lemanske RF, 2016”.¹⁰⁹

FcεRI: Fc epsilon receptor I, IFN: interferon, IgE: immunoglobulin E, pDC: plasmacytoid dendritic cells, RV : rhinovirus.

1.7.3 Phản ứng chuỗi polymerase

Có rất nhiều phương pháp chẩn đoán NTHH với những ưu và khuyết điểm khác nhau, bao gồm phân lập nuôi cấy, quan sát trực tiếp bằng kính hiển vi điện tử, huyết thanh chẩn đoán, miễn dịch huỳnh quang (Immuno-Fluorescence Assay - IFA), tìm kháng thể huỳnh quang trực tiếp (Direct Fluorescent Antibody - DFA), miễn dịch hấp thụ liên kết với enzyme (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay - ELISA) hoặc kỹ thuật phản ứng chuỗi polymerase (Polymerase Chain Reaction - PCR). Mẫu bệnh

phẩm hô hấp có thể lấy từ đường hô hấp trên (phết mũi, phết họng, phết tỵ hầu, dịch hút tỵ hầu) hoặc từ đường hô hấp dưới (đờm, dịch hút khí quản, dịch rửa phế quản - phế nang).¹¹⁴

PCR là xét nghiệm nhân bản một đoạn deoxyribonucleic acid trong ống nghiệm dựa vào các chu kỳ nhiệt. Qua một chu kỳ nhiệt, một DNA đích (DNA của tác nhân vi sinh muốn tìm) được nhân bản thành hai bản sao, và nếu chu kỳ này được lặp đi lặp lại liên tục 30-40 lần thì từ một đoạn DNA đích nhân bản được 2^{30} đến 2^{40} bản sao (copies), tức là đến hàng tỷ bản sao. Phản ứng chuỗi polymerase thời gian thực (Real-time Polymerase Chain Reaction: RT-PCR) là kỹ thuật PCR mà kết quả khuếch đại DNA mục tiêu hiển thị được ngay sau khi hoàn tất phản ứng khuếch đại ở mỗi chu kỳ nhiệt. Ngoài ra, RT-PCR có một ưu điểm là có thể định lượng tác nhân đích có trong mẫu thử nghiệm. Nhờ khuếch đại rồi mới phát hiện nên PCR và RT-PCR là một trong những xét nghiệm có độ nhạy cao nhất, đồng thời cũng là công cụ hữu dụng và tiện ích được sử dụng rộng rãi hiện nay để phát hiện các tác nhân vi sinh vật gây bệnh.¹¹⁵

Phản ứng chuỗi polymerase đa môi (multiplex PCR), còn gọi là PCR đa môi, là một phương pháp sinh học phân tử cải tiến của PCR nhằm khuếch đại nhiều trình tự gene chỉ trong một phản ứng PCR. Trong quá trình phân tích PCR đa môi, nhiều trình tự sẽ được khuếch đại cùng lúc sử dụng nhiều cặp môi, tất cả các thành phần được bổ sung vào cùng một ống phản ứng. Phương pháp này giúp rút ngắn thời gian thực hiện mà lại không ảnh hưởng tới kết quả xét nghiệm.¹¹⁵ Đặc biệt, phản ứng multiplex PCR có thể ứng dụng trên cả khuôn là ribonucleic acid (RNA) sau khi chuỗi này được chuyển thành dạng complementary DNA (cDNA). Sợi cDNA sẽ đóng vai trò làm khuôn cho phản ứng. Nhờ điều này mà PCR đa môi có thể ứng dụng phát hiện nhiều loại siêu vi có bộ gene là DNA hoặc RNA.¹¹⁶ Phản ứng chuỗi polymerase thời gian thực đa môi (multiplex real-time Polymerase Chain Reaction: MPL-rPCR) là kỹ thuật RT-PCR đa môi đang được sử dụng phổ biến trong nghiên cứu khoa học và thực hành lâm sàng. MPL-rPCR có độ nhạy và độ chuyên trong chẩn đoán tác nhân vi sinh hô hấp lần lượt là 80-100% và 82-100%, có thể phát hiện số lượng rất ít tác

nhân gây bệnh.¹¹⁷ Với mục tiêu tìm siêu vi hô hấp hoặc VKKĐH có ý nghĩa về lâm sàng, MPL-rPCR mẫu bệnh phẩm hô hấp được xem là dương tính với tác nhân gây bệnh nếu phát hiện có $\geq 10^4$ bản sao/ml^{118,119} hoặc ngưỡng chu kỳ (cycle threshold - Ct) < 35 .¹²⁰

Giải trình tự Sanger là một kỹ thuật giải trình tự DNA dựa trên sự kết hợp có chọn lọc của các dideoxynucleotides (ddNTPs) kết thúc chuỗi bởi DNA polymerase trong quá trình sao chép DNA. Phương pháp này được phát triển bởi Frederick Sanger và cộng sự năm 1977. Đây là phương pháp được sử dụng rộng rãi nhất trước khi có phương pháp giải trình tự mới ra đời là phương pháp giải trình tự thế hệ tiếp theo (NGS - next generation sequencing). Kỹ thuật Sanger cổ điển cần một DNA sợi đơn khuôn mẫu, một DNA polymerase, một môi DNA, deoxynucleoside triphosphate (dNTP) bình thường và các ddNTPs biến đổi để kéo dài sợi DNA. Những ddNTP này thiếu nhóm 3'-OH cần thiết cho sự hình thành liên kết phosphodiester giữa hai nucleotide, khiến cho quá trình kéo dài của chuỗi DNA dừng lại khi ddNTP được thêm vào. Mẫu DNA được chia thành 4 phản ứng giải trình tự riêng biệt, chứa tất cả bốn dNTP tiêu chuẩn (dATP, dGTP, dCTP và dTTP), DNA polymerase và chỉ một trong bốn ddNTP (ddATP, ddGTP, ddCTP hoặc ddTTP) cho mỗi phản ứng. Sau nhiều vòng mở rộng DNA khuôn mẫu, các đoạn DNA được hình thành bị biến tính và phân tách theo kích thước bằng phương pháp điện di mao quản trên gel với mỗi một trong bốn phản ứng ở một trong bốn làn đường riêng biệt. Các dải DNA sau đó có thể được hiển thị bằng tia cực tím hoặc phương pháp ghi tự động và trình tự DNA có thể được đọc trực tiếp trên hình ảnh gel hoặc phim X-quang. Các ddNTP cũng có thể có tính phóng xạ hoặc được dán nhãn huỳnh quang để phát hiện trong hệ thống tự động máy giải trình tự. Bốn phản ứng có thể được kết hợp vào một lần chạy phản ứng và trình tự DNA có thể được đọc từ nhãn phóng xạ hoặc huỳnh quang.¹²¹ Bên cạnh chi phí cao và mất thời gian, hạn chế quan trọng nhất của phương pháp này là những trình tự chất lượng thấp trong vòng 15-40 base pair (bp) đầu tiên do liên kết với môi và không có khả năng phân biệt những khác biệt của bp đơn lẻ trong các đoạn

dài hơn >900 bp.¹²² Do đó, để tăng hiệu quả khi giải trình tự bằng phương pháp Sanger thì cần có DNA chất lượng cao.

1.8 Mối liên quan giữa nhiễm trùng hô hấp, dị ứng và cơn hen cấp

1.8.1 Nguy cơ vào cơn hen cấp

Vào năm 1984, một nghiên cứu dịch tễ tại Na Uy kéo dài 2 năm khảo sát 256 trẻ em hơn 2 tuổi có cơn hen cấp ghi nhận tỷ lệ trẻ vào cơn hen cấp cao nhất vào mùa xuân và mùa thu. Tỷ lệ NSVHH kèm trong cơn hen cấp là 29% với 2 tác nhân thường gặp nhất là RV (45%) và RSV (19%). Đồng thời, nghiên cứu này không tìm thấy mối liên quan giữa dị ứng các DNKK như phấn hoa, cỏ, nấm cladosporium, lông thú nuôi với nguy cơ vào cơn hen cấp.¹²³

Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu vào những thập niên sau này đều ghi nhận tỷ lệ NSVHH trên bệnh nhân hen dị ứng vào cơn hen cấp thì cao hơn so với nhóm bệnh nhi hen không có cơ địa dị ứng.^{13,105,106,124} Thậm chí nguy cơ vào cơn hen cấp có thể tăng gấp 20-30 lần nếu NSVHH đồng thời với tiếp xúc DNKK đã mẫn cảm hoặc NSVHH ở trẻ có nồng độ rất cao kháng thể IgE kháng DNKK.^{105,106}

1.8.2 Nguy cơ vào cơn hen cấp nặng

Cơ địa dị ứng tăng nguy cơ NSVHH và NSVHH trên bệnh nhân hen dị ứng tăng nguy cơ khởi phát cơn hen cấp. Tuy nhiên, ảnh hưởng của sự tương tác giữa cơ địa dị ứng và NSVHH lên độ nặng của cơn hen cấp còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu.

1.8.2.1 Nhiễm trùng hô hấp độc lập với dị ứng

Joao SM và cộng sự (2007) khảo sát 37 mẫu dịch mũi của trẻ Bồ Đào Nha 6-12 tuổi nhập Cấp cứu vì cơn hen cấp không tìm thấy mối liên quan giữa tác nhân gây bệnh (siêu vi và/hoặc VKKĐH) với độ nặng cơn hen cấp.²⁰ Sau đó, Arden KE và cộng sự (2010) khảo sát 78 trẻ có tuổi trung vị 5,1 tuổi được điều trị ngoại trú vì cơn hen nhẹ - trung bình ở Queensland (Úc) cũng cho thấy NSVHH không liên quan độ nặng của cơn hen cấp.³⁶ Tuy nhiên, nhóm tác giả này đã phát hiện những trẻ nhiễm RV-A có triệu chứng nặng hơn và ho kéo dài hơn so với những trẻ nhiễm RV-C.³⁶ Năm 2011, Bizzintino J và cộng sự khảo sát trên 128 trẻ 2-16 tuổi nhập khoa Cấp cứu

ở Perth (Úc) vì cơn hen cấp (với tỷ lệ cơn hen trung bình - nặng chiếm 85,2%) lại cho thấy những trẻ nhiễm RV-C có điểm số nặng của cơn hen cấp cao hơn so với các nhóm còn lại.³⁷ Như vậy, RV-A chủ yếu liên quan cơn hen cấp nhẹ - trung bình (ở ngoại trú) trong khi RV-C liên quan với cơn hen cấp nặng (cần nhập viện).

Thêm vào đó, Rueter K và cộng sự (2011) khảo sát trên 218 trẻ tuổi trung bình $6,6 \pm 3,5$ tuổi nhập khoa Cấp cứu ở Perth (Úc) vì cơn hen cấp cho thấy cơn hen cấp khởi phát sau nhiễm RV thì kém đáp ứng điều trị với đồng vận beta-2 lúc 6 giờ.¹⁵ Amin và cộng sự (2013) khảo sát 130 trẻ em Ai Cập 2-12 tuổi nhập viện vì cơn hen cấp ghi nhận 100% trẻ nhiễm RSV và 71,4% trẻ nhiễm MPV có giảm oxy máu.³⁸ Thậm chí, trong nhóm trẻ nhiễm RSV thì có 21,4% phải nhập khoa Hồi sức tăng cường, 14,3% cần thở máy và 14,3% tử vong.³⁸

Trong khi đó, Ozcan C và cộng sự (2011) khảo sát 104 trẻ em Thổ Nhĩ Kỳ 3-17 tuổi, Merckx J và cộng sự (2018) khảo sát 958 trẻ em Canada 1-17 tuổi vào cơn hen cấp đã ghi nhận NSVHH tăng độ nặng cơn hen và tăng nguy cơ thất bại điều trị cắt cơn nhưng không phụ thuộc loại tác nhân gây bệnh.^{10,16}

1.8.2.2 Nhiễm trùng hô hấp hiệp đồng với dị ứng

Kantor DB và cộng sự (2016) nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu trên 183 trẻ em Hoa Kỳ 6-17 tuổi nhập khoa Cấp cứu vì cơn hen cấp ghi nhận những bệnh nhi nhiễm RV mắc cơn hen cấp nặng hơn, có nồng độ IgE đặc hiệu với DNKK (chuột, mạt nhà) cao hơn; khi kết hợp NSVHH và tiếp xúc 2 dị nguyên này thì bệnh nhi có điểm số nặng của cơn hen cấp cao hơn.³⁹

Năm 2018, nghiên cứu của Nguyễn Thị Diệu Thúy và cộng sự tại Viện nhi Trung ương (Việt Nam) trên 115 trẻ em dưới 15 tuổi nhập viện vì cơn hen cấp (tỷ lệ cơn hen nhẹ - trung bình - nặng lần lượt là 18,2% - 37,4% - 44,4%) ghi nhận tỷ lệ trẻ bệnh nặng và tỷ lệ trẻ có nồng độ cytokin liên quan đáp ứng Th2 (bao gồm IL-5 và IL-13) cao hơn ở nhóm trẻ nhiễm RV so với nhóm không nhiễm RV.⁴⁰

Một mô hình nghiên cứu thực nghiệm (2017) trên chuột lang nhà “guinea pig” minh chứng vai trò của dị ứng trong tăng đáp ứng đường thở với PIV¹²⁵:

- Đáp ứng miễn dịch với siêu vi hô hấp cần có vai trò của trí nhớ miễn dịch: những con chuột đã được cho nhiễm PIV thì tăng sinh lympho rất nhiều khi được cho tái nhiễm PIV và điều này không xảy ra khi gây nhiễm chúng với Rhinovirus-16.
- Sự tái nhiễm PIV sống gây đáp ứng viêm và tăng đáp ứng đường thở ở cả chuột đã có miễn cảm dị ứng với ovalbumin và chuột chưa có miễn cảm nhưng sự tái nhiễm PIV bất hoạt chỉ gây tăng đáp ứng đường thở cho chuột dị ứng.
- Tác dụng ngăn chặn tăng đáp ứng đường thở khi điều trị với dexamethasone trước khi gây nhiễm thứ phát PIV sống/bất hoạt chỉ xảy ra ở chuột dị ứng.

1.9 Lược qua các nghiên cứu khoa học trước đây

1.9.1 Trên thế giới

Rất nhiều nghiên cứu về tỷ lệ NSVHH kèm trong cơn hen cấp ở trẻ em, thay đổi nhiều tùy theo khu vực địa lý, phương pháp xét nghiệm và loại mẫu bệnh phẩm hô hấp.^{8,14} Với mẫu bệnh phẩm lấy từ vùng tỵ hầu và kỹ thuật PCR, tỷ lệ NSVHH kèm trong cơn hen cấp là 53,8% (Ozcan C, 2011); 50% (Leung TF, 2013); 61,6% (Merckx J, 2018); 88% (Costa LDC, 2018).^{10,11,13,16}

Tỷ lệ bệnh nhi hen dị ứng khoảng 49,3-91,2%, thay đổi tùy theo phương pháp xác định dị ứng.^{28,126,127} Với phương pháp SPT, tỷ lệ hen dị ứng trong nghiên cứu của Senanayake MP (2014) là 49,3% và của Gajaweera H (2021) là 81%.^{28,127}

Mối liên quan giữa NSVHH, hen dị ứng và cơn hen cấp nặng thì không thống nhất giữa các nghiên cứu, cụ thể như sau:

- NSVHH không liên quan với cơn hen cấp nặng: kết quả nghiên cứu của Joao SM (2007) và Arden KE (2010).^{20,36}
- NSVHH có liên quan với cơn hen cấp nặng và độc lập với dị ứng
 - Bizzintino J (2011): trẻ nhiễm RV-C có điểm độ nặng cơn hen cấp cao hơn so với nhóm trẻ nhiễm RV-A hoặc RV-B.³⁷
 - Rueter K (2012): trẻ vào cơn hen cấp mà có nhiễm RV thì kém đáp ứng điều trị SABA lúc 6 giờ.¹⁵

- Amin NM (2013): 100% trẻ nhiễm RSV và 71,4% trẻ nhiễm MPV có giảm oxy máu.³⁸
- Ozcan C (2011) và Merckx J (2018): NSVHH tăng độ nặng cơn hen cấp và tăng nguy cơ thất bại điều trị cắt cơn nhưng không phụ thuộc loại siêu vi hô hấp.^{10,16}
- NSVHH có liên quan với cơn hen cấp nặng và hiệp đồng với dị ứng
 - Kantor DB (2016): NSVHH đồng thời tiếp xúc mật nhà hoặc chuột thì tăng độ nặng cơn hen cấp.³⁹

1.9.2 Tại Việt Nam

Nhiều công trình nghiên cứu về tỷ lệ hen dị ứng được thực hiện nhưng nghiên cứu về vai trò của NSVHH đối với cơn hen cấp ở trẻ em rất hạn chế. Nghiên cứu về hen dị ứng ở trẻ em được thực hiện ở nhiều tỉnh thành từ miền Bắc vào miền Nam. Tỷ lệ hen dị ứng ở trẻ em Việt Nam tăng dần theo thời gian: 60,7% (Đào Thị Hồng Diên, 2013); 61,1% (Võ Lê Vi Vi, 2018) và 87% (Nguyễn Hà Trang, 2023).^{27,30,31}

Trong khi đó, nghiên cứu về NSVHH ở bệnh nhi hen thì chỉ có nghiên cứu của Nguyễn Thị Diệu Thúy và cộng sự (2018) được thực hiện ở miền Bắc để khảo sát tỷ lệ nhiễm RV và mối liên quan của nhiễm RV với nồng độ cytokin của đáp ứng viêm Th2 ở bệnh nhi vào cơn hen cấp. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ cơn hen nặng và nồng độ cytokin của đáp ứng viêm Th2 cao hơn ở nhóm nhiễm RV so với nhóm còn lại.⁴⁰ Đáp ứng viêm dị ứng là nguyên nhân quan trọng nhất gây tăng đáp ứng viêm Th2. Tuy nhiên, nồng độ cytokin của đáp ứng viêm Th2 tăng có thể do nhiễm trùng hoặc những chất gây ô nhiễm không khí.¹²⁸ Do đó, kết quả nghiên cứu này chưa thể kết luận được mối liên quan giữa nhiễm RV và hen dị ứng ở trẻ em. Ngoài ra, nghiên cứu này cũng chưa khảo sát vai trò của các tác nhân siêu vi hô hấp khác, VKKĐH trong cơn hen cấp và cũng không định genotype của RV. TP. Hồ Chí Minh ở miền Nam Việt Nam có điều kiện khí hậu, môi trường sống (đất, nước, không khí) và đặc điểm văn hóa - xã hội khác biệt so với miền Bắc. Tại đây, chưa có nghiên cứu về NSVHH ở bệnh nhi vào cơn hen cấp cũng như chưa có nghiên cứu phân tích mối liên quan của NSVHH với đặc điểm cơn hen cấp ở bệnh nhi hen dị ứng.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang.

2.2 Đối tượng nghiên cứu

2.2.1 Dân số mục tiêu

Tất cả bệnh nhi 3-15 tuổi nhập viện vì cơn hen cấp trung bình hoặc nặng tại bệnh viện Nhi Đồng 1.

2.2.2 Dân số chọn mẫu

Tất cả bệnh nhi 3-15 tuổi nhập viện vì cơn hen cấp trung bình hoặc nặng tại Khoa Nội tổng quát 2 và Khoa Hô hấp của bệnh viện Nhi Đồng 1 trong thời gian từ tháng 09/2019 đến tháng 10/2021.

2.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Nội tổng quát 2 và Khoa Hô hấp - bệnh viện Nhi Đồng 1 trong thời gian từ tháng 09/2019 đến tháng 10/2021.

2.4 Cỡ mẫu của nghiên cứu

2.4.1 Cỡ mẫu

Cỡ mẫu (N) được tính theo công thức sau:

$$N = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 P(1-P)}{d^2}$$

Chọn $\alpha=0,05 \rightarrow Z=1,96$

Theo nghiên cứu của Merckx J (2018), tỷ lệ NSVHH và/hoặc nhiễm VKKĐH (được xác định bằng MPL-rPCR phết hoặc dịch hút tỵ hầu) kèm trong cơn hen cấp trung bình - nặng ở trẻ em là 61,7%.¹⁰ Với $P_1=61,7\%$, chúng tôi chọn $d_1=0,1$.¹²⁹ Như vậy, cỡ mẫu cần cho mục tiêu nghiên cứu 1 (N_1) là 91 bệnh nhi.

Theo nghiên cứu của Võ Lê Vi Vi (2018), tỷ lệ trẻ hen dị ứng (được xác định bằng SPT) là 61,6%.³⁰ Với $P_2=61,6\%$, chúng tôi chọn $d_2=0,1$.¹²⁹ Như vậy, cỡ mẫu cần cho mục tiêu nghiên cứu 2 và mục tiêu nghiên cứu 3 (N_2) là 91 bệnh nhi.

Bệnh nhi tham gia nghiên cứu có quyền không quay lại làm SPT. Vì vậy, chúng tôi cần lấy số lượng mẫu gấp đôi cỡ mẫu tính được theo công thức.

2.4.2 Tiêu chuẩn chọn mẫu

2.4.2.1 Tiêu chuẩn chọn vào

Bệnh nhi được chọn vào mẫu nghiên cứu khi thỏa các tiêu chuẩn sau:

1. Được chẩn đoán cơn hen cấp khi có đủ các tiêu chuẩn^{41,58-60,64-67}:

- Trẻ khó thở và khò khè cấp tính (đối với trẻ 3-5 tuổi cần có ≥ 2 đợt khò khè)⁴¹,
- Thăm khám lâm sàng bác sĩ ghi nhận có tắc nghẽn đường thở ngoại biên (phổi nghe ran rít, ran ngáy),
- Tình trạng khó thở và khò khè này cải thiện với phun khí dung thuốc giãn phế quản SABA,
- Tình trạng khó thở và khò khè này cần được điều trị với corticoid toàn thân (uống hoặc tiêm),
- Loại trừ các nguyên nhân khác gây khó thở và khò khè cấp tính.

2. Được phân độ cơn hen cấp trung bình hoặc nặng theo các tiêu chí lâm sàng trong bảng phân độ nặng cơn hen cấp của Chiến lược hen toàn cầu (GINA - Global Initiative for Asthma) năm 2010.⁵⁸ Khi bệnh nhi có ≥ 2 dấu hiệu trong các dấu hiệu của phân độ nặng nào thì được xếp phân độ nặng tương ứng.

- Cơn hen cấp nặng: khó thở khi ngồi yên, nói chuyện từng từ, nhịp thở tăng $>50\%$ so với ngưỡng thở nhanh theo tuổi, co kéo nặng cơ hô hấp phụ hoặc $SpO_2 < 92\%$.
- Cơn hen cấp trung bình: khó thở khi nói chuyện, nói chuyện từng cụm từ, nhịp thở tăng $30-50\%$ so với ngưỡng thở nhanh theo tuổi, co kéo vừa cơ hô hấp phụ hoặc $SpO_2 92-95\%$.

3. Cha hoặc mẹ bệnh nhi chấp thuận tham gia nghiên cứu. Trong tình huống người nuôi trẻ tại bệnh viện không phải là cha hoặc mẹ thì nghiên cứu viên nhờ người này gọi điện thoại xin sự chấp thuận của cha hoặc mẹ. Đối với trẻ ≥ 12 tuổi, cần có thêm sự đồng ý của trẻ.

2.4.2.2 Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhi có bệnh tim bẩm sinh kèm suy tim hoặc tăng áp phổi, có bệnh thần kinh - cơ, có bệnh lý mạn tính khác của hệ hô hấp (như bệnh giãn phế quản, bệnh xơ

nang, dị tật bẩm sinh đường thở), có suy giảm miễn dịch, sử dụng corticoid đường tĩnh mạch hoặc đường uống mỗi ngày kéo dài hơn 2 tuần.

2.5 Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

2.5.1 Các biến số độc lập

- Tuổi (năm tuổi) là biến số định lượng, được tính = (Ngày nhập viện – Ngày tháng năm sinh) : 365. Tuổi được làm tròn 1 chữ số thập phân.
- Nhóm tuổi là biến số định tính, được phân làm 3 nhóm tuổi <6 tuổi, 6-<12 tuổi, và ≥ 12 tuổi. Nhóm tuổi được phân loại dựa theo phân loại hen theo tuổi trong Đồng thuận quốc tế về hen trẻ em.⁵⁹
- Giới tính (nam, nữ) là biến số định tính, xác định dựa theo giấy khai sinh của trẻ.
- Hút thuốc lá thụ động (có/không) là biến số định tính. Hút thuốc lá thụ động được xác định là “có” khi trẻ sống chung nhà với người hút thuốc lá hàng ngày.¹³⁰
- Nơi cư ngụ (TP. Hồ Chí Minh; Tỉnh/thành phố khác) là biến số định tính, là nơi bệnh nhi cư ngụ liên tục trong ít nhất 6 tháng trước khi nhập viện.
- NSVHH (có/không) là biến số định tính. Trẻ có NSVHH nếu kết quả MPL-rPCR dương tính với bất kì tác nhân nào gồm Adv, RV nhóm A, B, hoặc C; RSV; hBoV; Flu loại A, B, hoặc C; PIV loại 1,2, hoặc 3; MPV; EV hoặc CoV trong mẫu phết họng và phết ty hầu.
- Nhiễm VKKĐH (có/không) là biến số định tính. Trẻ có nhiễm VKKĐH nếu kết quả MPL-rPCR dương tính với Mp hoặc *Chlamydia pneumoniae* – Cp trong mẫu phết họng và phết ty hầu.
MPL-rPCR dương tính khi phát hiện có $\geq 10^4$ bản sao/ml của bất kì tác nhân nào gồm Adv; RV loài A, B, hoặc C; RSV; hBoV; Flu loại A, B, hoặc C; PIV loại 1,2, hoặc 3; MPV; EV; CoV; Mp; hoặc Cp trong mẫu mẫu phết họng và phết ty hầu.^{118,119} Tình trạng đồng nhiễm xác định khi mẫu bệnh phẩm dương tính với ≥ 2 tác nhân gây bệnh.
- Viêm da cơ địa (có/không) là biến số định tính. Trẻ có viêm da cơ địa khi được bác sĩ chẩn đoán xác định viêm da cơ địa.

- Dị ứng thức ăn (có/không) là biến số định tính. Trẻ có dị ứng thức ăn khi được bác sĩ chẩn đoán xác định dị ứng với loại thức ăn nhất định bằng SPT hoặc định lượng kháng thể IgE đặc hiệu với ≥ 1 loại thức ăn cụ thể.
- Mẫn cảm dị ứng với DNKK (có/không) là biến số định tính. Trẻ có mẫn cảm dị ứng với DNKK khi được bác sĩ xác định có mẫn cảm dị ứng với ≥ 1 DNKK bằng SPT hoặc định lượng kháng thể IgE đặc hiệu.²⁵
- Có cha và/hoặc mẹ bị hen (có/không) là biến số định tính. Trẻ có cha và/hoặc mẹ bị hen khi cha và/hoặc mẹ được bác sĩ chẩn đoán hen.
- Hen dị ứng (có/không) là biến định tính. Hen dị ứng được xác định khi bệnh nhi hen có mẫn cảm dị ứng với DNKK.^{25,26}
- Thời gian bệnh sử (ngày) là biến định lượng, được tính bằng thời gian từ khi trẻ bắt đầu có triệu chứng bệnh đến khi nhập viện.

2.5.2 Các biến số phụ thuộc

Trong nghiên cứu này, chúng tôi có 3 biến số kết cục chính.

- **Cơn hen cấp nặng** (có/không) là biến số nhị giá. Dựa theo các tiêu chí lâm sàng trong bảng phân độ nặng cơn hen cấp của GINA-2010, trẻ có cơn hen cấp nặng khi có ≥ 2 dấu hiệu trong các dấu hiệu sau⁵⁸: khó thở khi ngồi yên, nói chuyện từng từ, nhịp thở tăng $>50\%$ so với ngưỡng thở nhanh theo tuổi, co kéo nặng cơ hô hấp phụ và $SpO_2 < 92\%$. Trong GINA-2010, bệnh nhân có cơn hen nặng thì có $SaO_2 < 90\%$, tức là có giảm oxy máu.⁵⁸ Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, SpO_2 được sử dụng thường quy để phân độ nặng của cơn hen cấp vì ưu điểm đơn giản, nhanh chóng và tương đối chính xác của SpO_2 . Do sự khác biệt về cách đo lường, $SpO_2 > SaO_2$. Đối với các chủng tộc không phải chủng tộc da đen, bệnh nhân có khả năng giảm oxy máu ảm thấp nhất nếu $SpO_2 \geq 92-93\%$.¹³¹
- **Thời gian cắt cơn hen** (giờ) là biến số định lượng, được tính bằng thời gian từ lúc trẻ được xử trí thuốc cắt cơn hen đến khi trẻ hết khó thở và hết khò khè. Số phút dư ≤ 30 phút được tính là 0,5 giờ, số phút dư > 30 phút được tính là 1 giờ.
- **Thời gian nằm viện** (ngày) là biến số định lượng, được tính = ngày xuất viện – ngày nhập viện.

2.6 Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

2.6.1 Mẫu bệnh phẩm hô hấp

Nghiên cứu viên trực tiếp lấy mẫu bệnh phẩm hô hấp gồm phết họng và phết ty hầu của bệnh nhi tham gia nghiên cứu. Mẫu bệnh phẩm hô hấp được lấy trong vòng 24 giờ sau nhập viện để làm MPL-rPCR tìm tác nhân siêu vi hô hấp và VKKĐH.⁴⁰

2.6.1.1 Quy trình lấy mẫu, bảo quản và vận chuyển mẫu bệnh phẩm

Dụng cụ lấy mẫu là tăm bông cotton vô trùng được sản xuất bởi công ty trách nhiệm hữu hạn dịch vụ và thương mại Nam Khoa (TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam) theo tiêu chuẩn International Organization for Standardization (ISO) 9001, ISO 13485 và World Health Organization - Good Manufacturing Practice (WHO - GMP).

- Mẫu bệnh phẩm hô hấp được lấy theo quy trình dựa theo hướng dẫn của Cục Y tế dự phòng - Bộ Y tế Việt Nam¹³²:

Đối với mẫu phết họng:

- Yêu cầu thân nhân bệnh nhi giữ trẻ ngồi thẳng dựa lưng vào lòng người giữ, đầu hơi ngửa ra sau khoảng 70° và miệng trẻ há to.
- Dùng dụng cụ đè nhẹ nhàng lưỡi bệnh nhi.
- Đưa tăm bông cotton vô trùng vào vùng hầu họng, miết và xoay tròn nhẹ 3-4 lần tại khu vực 2 bên vùng hạch a-mi-đan và thành sau họng để lấy được dịch và tế bào vùng họng.

Đối với mẫu phết ty hầu:

- Yêu cầu thân nhân bệnh nhi giữ trẻ ngồi thẳng dựa lưng vào lòng người giữ, đầu hơi ngửa ra sau khoảng 70°.
- Người lấy bệnh phẩm đưa nhẹ nhàng tăm bông cotton vô trùng loại mảnh vào mũi, vừa đẩy vừa xoay giúp tăm bông đi dễ dàng vào sâu 1 khoảng bằng $\frac{1}{2}$ độ dài từ cánh mũi đến trái tai cùng phía (nếu chưa đạt được độ sâu như vậy mà cảm thấy có lực cản rõ thì rút tăm bông ra và thử lấy mũi bên kia). Khi cảm thấy tăm bông chạm vào thành sau hầu mũi thì dừng lại.
- Giữ tăm bông tại chỗ lấy mẫu 5 giây để đảm bảo dịch thấm tối đa.
- Từ từ xoay và rút tăm bông ra.

- Sau mỗi lần lấy mẫu bệnh phẩm, đặt ngay que tăm bông vào ống tuýp đựng bệnh phẩm chuyên dụng và dán kín bằng băng keo vải.
- Bảo quản mẫu trong hộp riêng trong ngăn mát tủ lạnh ở nhiệt độ $2-8^{\circ}\text{C}$ <48 giờ trước khi chuyển về phòng xét nghiệm của công ty Nam Khoa (đạt tiêu chuẩn ISO 15189, ISO 17025) để làm MPL-rPCR tìm tác nhân gây bệnh.
- Trong quá trình vận chuyển, mẫu bệnh phẩm vẫn được giữ lạnh trong bình kín nhờ đá khô. Thời gian vận chuyển từ bệnh viện Nhi Đồng 1 sang phòng xét nghiệm công ty Nam Khoa khoảng 20-30 phút.
- Nhiệt độ và thời gian bảo quản cũng như vận chuyển mẫu đảm bảo yêu cầu theo khuyến cáo và quy định của Bộ Y tế Việt Nam.^{7,120,133}

2.6.1.2 Thực hiện MPL-rPCR mẫu bệnh phẩm hô hấp

Tại phòng xét nghiệm của công ty Nam Khoa, mẫu bệnh phẩm hô hấp được xử lý và thực hiện MPL-rPCR theo quy trình chuẩn của phòng xét nghiệm bởi kỹ thuật viên xét nghiệm được đào tạo (Sơ đồ 2.1).

1. Thực hiện MPL-rPCR để phát hiện tác nhân siêu vi hô hấp và VKKĐH

- Cả 2 mẫu phết họng và phết ty hầu được xử lý chung với nhau.
- Đầu tiên, chuyển mẫu phết vào tube eppendorf chứa sẵn 500 micrôlít (μL) TE1X buffer, ép tăm bông lên thành ống nghiệm nhiều lần trước khi bỏ tăm bông. Có thể ly tâm dịch thoi mẫu 13.000 RPM (revolutions per minute) trong 5 phút rồi lấy 300 μL cặn để làm tách chiết DNA. Nếu chưa xử lý mẫu ngay thì phải giữ mẫu ở tủ đông -18°C .
- **Chuẩn bị mẫu thử:** thêm 30 μL dung dịch Prokprep vào dung dịch mẫu đã xử lý, vortex đều, ủ ống nghiệm trên block nhiệt khô nhiệt độ 56°C ít nhất 30 phút đối với các tác nhân vi khuẩn.
- **Tách chiết DNA/RNA trong mẫu:** Thực hiện tách chiết DNA theo qui trình được hướng dẫn trong bộ kit NK-Magbead kit (Nam Khoa, Việt Nam) bằng hạt từ bọc silica trên hệ thống máy Kingfisher Duo Prime (Thermo Fisher Scientific, Anh). Các tác nhân virus được xử lý theo bộ kit QIAmp Viral RNA kit (Qiagen, Đức).

- **Tổng hợp cDNA:** Sau khi tách chiết DNA/RNA, thực hiện tổng hợp cDNA nhằm phát hiện các tác nhân virus theo hướng dẫn bộ kit cDNA Synthesis (Bio-Rad, Mỹ) đi kèm.
- **Realtime PCR:** Thực hiện MPL-rPCR để phát hiện các tác nhân gây nhiễm trùng.
 - Rã đông các mix chứa các môi và taqman probe đặc hiệu với các tác nhân vi sinh muốn tìm ở nhiệt độ phòng, tuyệt đối không vortex.
 - Load master mix (15 μ L) và dịch ly trích DNA (5 μ L) hoặc cDNA (5 μ L – đối với các tác nhân virus) vào các tube PCR low-profile.
 - Thực hiện realtime PCR trên máy CFX C1000 touch, bao gồm đầu tiên là 53°C trong 10 phút để tổng hợp cDNA các trường hợp nucleic acid đích là RNA, sau đó 95°C trong 10 phút để kích hoạt hot-start polymerase. Tiếp theo là 40 chu kỳ với mỗi chu kỳ gồm 2 bước nhiệt độ 95°C trong 30 giây rồi 60°C trong 1 phút.
 - Đọc tín hiệu huỳnh quang (FAM, HEX, TXRED, CY5).
 - Diễn giải kết quả MPL-rPCR
 - DU: Detection unit (1DU = 5 bản sao)
 - 1E+n : 1x10ⁿ
 - Tác nhân gây bệnh chính: DU $\geq 10^5$
 - Tác nhân gây bệnh phối hợp: trong khoảng 10⁴-10⁵
 - Tác nhân hiện diện không có ý nghĩa : DU $\leq 10^3$

2. Giải trình tự định genotype của RV

Những mẫu nào dương tính với RV được giải trình tự gene bằng phương pháp Sanger để định loài A, B hoặc C.

- Sử dụng cDNA của các mẫu đã được xác định dương tính với RV.
- Thực hiện Nested PCR nhằm khuếch đại lượng sản phẩm đặc hiệu với RV bằng primer đặc hiệu.
- Tinh sạch sản phẩm PCR bằng bộ kit tinh sạch DNA từ Sigma Aldrich.
- Thực hiện tổng hợp Sanger bằng BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit.

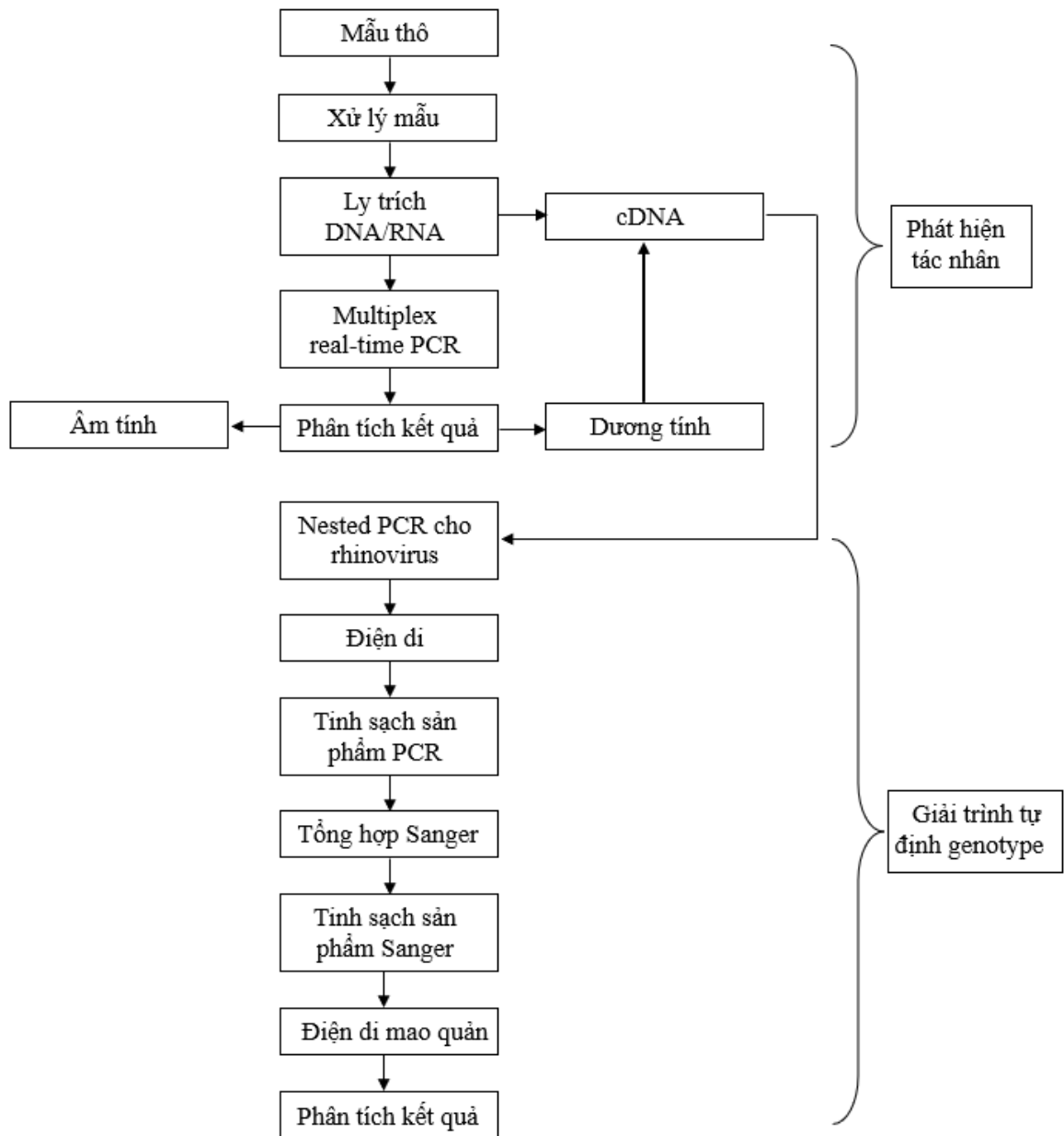
- Tinh sạch các sản phẩm Sanger sau khi tổng hợp bằng phương pháp tủa DNA trong ethanol lạnh.
- Tiến hành điện di mao quản trên máy ABI 3130 hoặc ABI 3500.
- Phân tích kết quả định genotype RV bằng cách sắp xếp chuỗi và so sánh với dữ liệu GenBank.



Hình 2.1. Que tăm bông được dùng lấy phết tỵ hầu (đầu tăm bông mảnh) và lấy phết họng (đầu tăm bông dày).



**Hình 2.2. Máy sử dụng để thực hiện MPL-rPCR.
CFX C1000 touch (trái) và Kingfisher Duo Prime (phải).**



Sơ đồ 2.1. Quy trình thực hiện MPL-rPCR mẫu bệnh phẩm trong nghiên cứu.

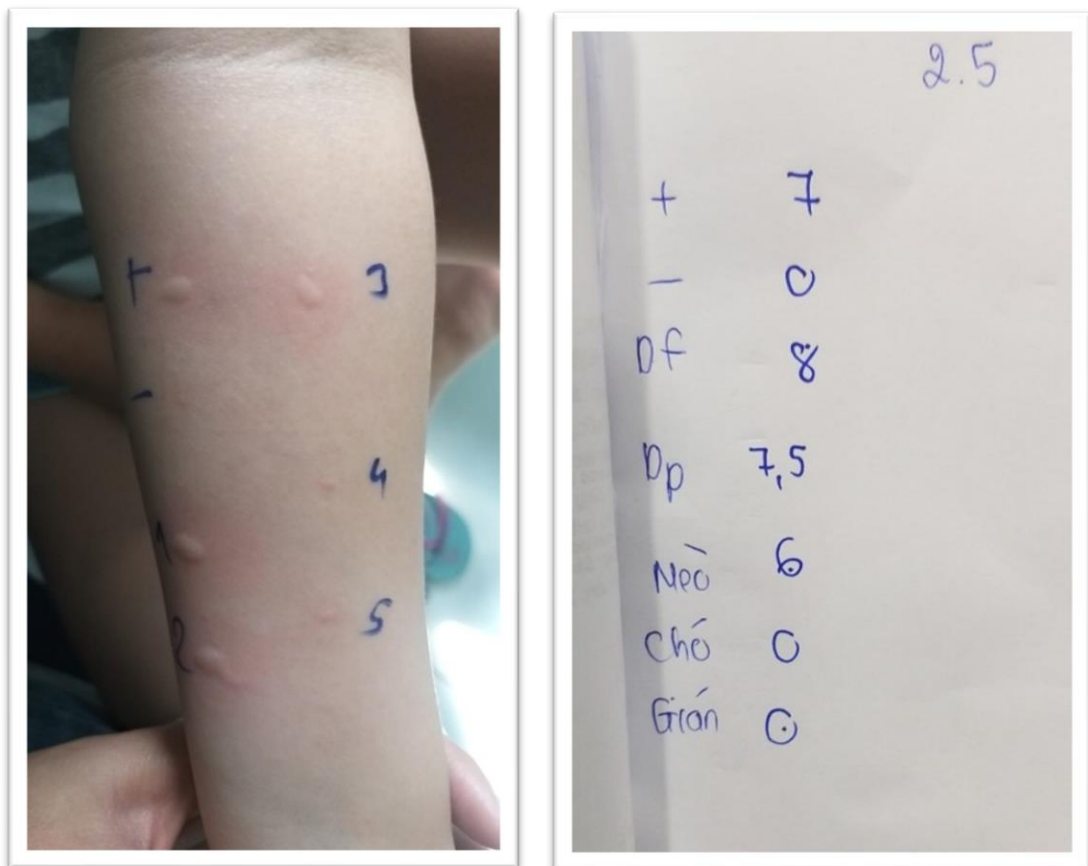
2.6.2 Thử nghiệm lấy da

Bệnh nhi được hẹn làm SPT miễn phí sau xuất viện 1-2 tuần tại phòng khám Hô hấp và Dị ứng miễn dịch lâm sàng - phòng khám Bệnh viện Đại học Y Dược 1; hoặc phòng khám Dị ứng - bệnh viện Nhi Đồng 1. Trẻ được đánh giá điều kiện thực hiện xét nghiệm và tiến hành xét nghiệm bởi bác sĩ và điều dưỡng được đào tạo chuẩn và theo quy trình được chuẩn hóa tại cơ sở thực hiện (Phụ lục 3 và phụ lục 4). SPT được thực hiện với các chiết xuất DNKK thương mại gồm có mạt nhà *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), mạt nhà *Dermatophagoides farinae* (Df), lông chó, lông mèo, và gián (Lofarma, Ý).

Quy trình thực hiện cụ thể như sau^{80,84}:

- Hỏi bệnh và thăm khám để xét điều kiện thực hiện SPT:
 - Ngưng thuốc kháng thụ thể histamine H1 ≥ 5 ngày.
 - Ngưng corticoid đường uống (liều cao, kéo dài) ≥ 3 ngày.
 - Ngưng thuốc chống trầm cảm 3 vòng ≥ 3 tuần.
 - Ngưng bôi corticoid hoặc calcineurin inhibitor chỗ da được test ≥ 7 ngày.
 - Sau liệu pháp chiếu tia cực tím tại vùng da làm xét nghiệm ≥ 4 tuần.
 - Sinh hiệu bình thường.
- Trẻ ngồi hoặc đứng vào lòng cha/mẹ/người giám hộ.
- Đặt tay lên bàn, gập nhẹ khuỷu tay, bộc lộ vùng da mặt trước cẳng tay.
- Sát khuẩn vùng da làm xét nghiệm bằng dung dịch cồn y tế.
- Đánh số thứ tự quy ước cho từng dị nguyên hoặc tên các dị nguyên làm xét nghiệm vào vùng da thực hiện. Khoảng cách giữa các điểm thực hiện khoảng 4 centimet.
- Nhỏ 1 giọt chứng âm (50% glycerol + 50% cocas), 1 giọt chứng dương (histamin 10 mg/ml) và mỗi loại DNKK cần xét nghiệm 1 giọt lên da tương ứng tại vị trí đã đánh dấu. Lưu ý không làm gần vị trí của mạch máu và gân.
- Sử dụng kim tiêm dùng 1 lần hoặc Lancet đâm xuyên qua giọt dị nguyên, xuyên đến lớp thượng bì. Lưu ý sử dụng 1 kim tiêm hoặc 1 Lancet cho mỗi loại DNKK.

- Sau 1 phút, thấm khô các giọt dị nguyên bằng giấy thấm. Lưu ý không để dung dịch dị nguyên tràn ra xung quanh.
- Đọc kết quả sau 15-20 phút. Trong thời gian đó: người bệnh luôn ở trong tầm quan sát của nhân viên y tế, và không được cào gãi vùng làm xét nghiệm.
- Ghi nhận kết quả: Đo đường kính lớn nhất (d1) và đường kính vuông góc (d2) của nốt sẩn, và tính trung bình cộng $[(d1+d2)/2]$ của chứng âm, chứng dương và các dị nguyên làm xét nghiệm. Lưu ý: đo kích thước của sẩn phù, không đo vùng ban đỏ xung quanh.
- Yêu cầu: kích thước chứng âm phải <3 mm, chứng dương phải lớn hơn chứng âm ≥ 3 mm.
- Ghi nhận các kích thước vào phiếu kết quả. SPT dương tính khi đường kính của sẩn phù với bất kì dị nguyên nào lớn hơn 3mm so với đường kính sẩn phù của chứng âm.



Hình 2.3. Bệnh nhi thực hiện SPT tại Đơn vị Dị ứng - bệnh viện Nhi Đồng 1.

2.6.3 Thu thập số liệu

Tuổi, giới tính, hút thuốc lá thụ động, tiền căn cha/mẹ/anh/chị/em ruột bị hen, tiền căn bản thân được chẩn đoán hen/viêm da cơ địa/dị ứng thức ăn/mẩn cảm dị ứng với DNKK được thu thập bằng cách nghiên cứu viên phỏng vấn trực tiếp cha hoặc mẹ bệnh nhi và đối chiếu với hồ sơ bệnh án. Độ nặng cơn hen, thời gian cắt cơn hen, thời gian nằm viện được thu thập từ hồ sơ bệnh án. Kết quả MPL-rPCR mẫu bệnh phẩm hô hấp và SPT nhận trực tiếp từ phòng xét nghiệm và phòng khám Dị ứng theo mẫu báo cáo kết quả của cơ sở thực hiện. Tất cả thông tin thu thập được điền vào phiếu thu thập số liệu đã được thiết kế sẵn (phụ lục 1).

2.6.4 Các sai lệch và biện pháp khắc phục

Sai lệch chọn lựa:

- Sai lệch hiện mắc - mới mắc: để đảm bảo tình trạng NSVHH của bệnh nhi tham gia nghiên cứu là yếu tố phơi nhiễm hiện mắc của bệnh nhi khi vào cơn hen cấp thì mẫu bệnh phẩm hô hấp làm MPL-rPCR cần phải lấy trong vòng 24 giờ sau nhập viện.
- Sai lệch không hưởng ứng: người tham gia nghiên cứu có quyền không quay lại làm SPT. Để giảm thiểu tình trạng này, nghiên cứu viên sẽ điện thoại nhắc nhở và mời gọi bệnh nhi quay lại làm SPT. Đồng thời, sẽ so sánh các đặc điểm dịch tễ, tỷ lệ NSVHH và tỷ lệ cơn hen nặng giữa nhóm có thực hiện SPT và nhóm không thực hiện SPT để tìm ra những yếu tố có thể ảnh hưởng lên kết quả phân tích ở nhóm bệnh nhi hen dị ứng.

Sai lệch thông tin:

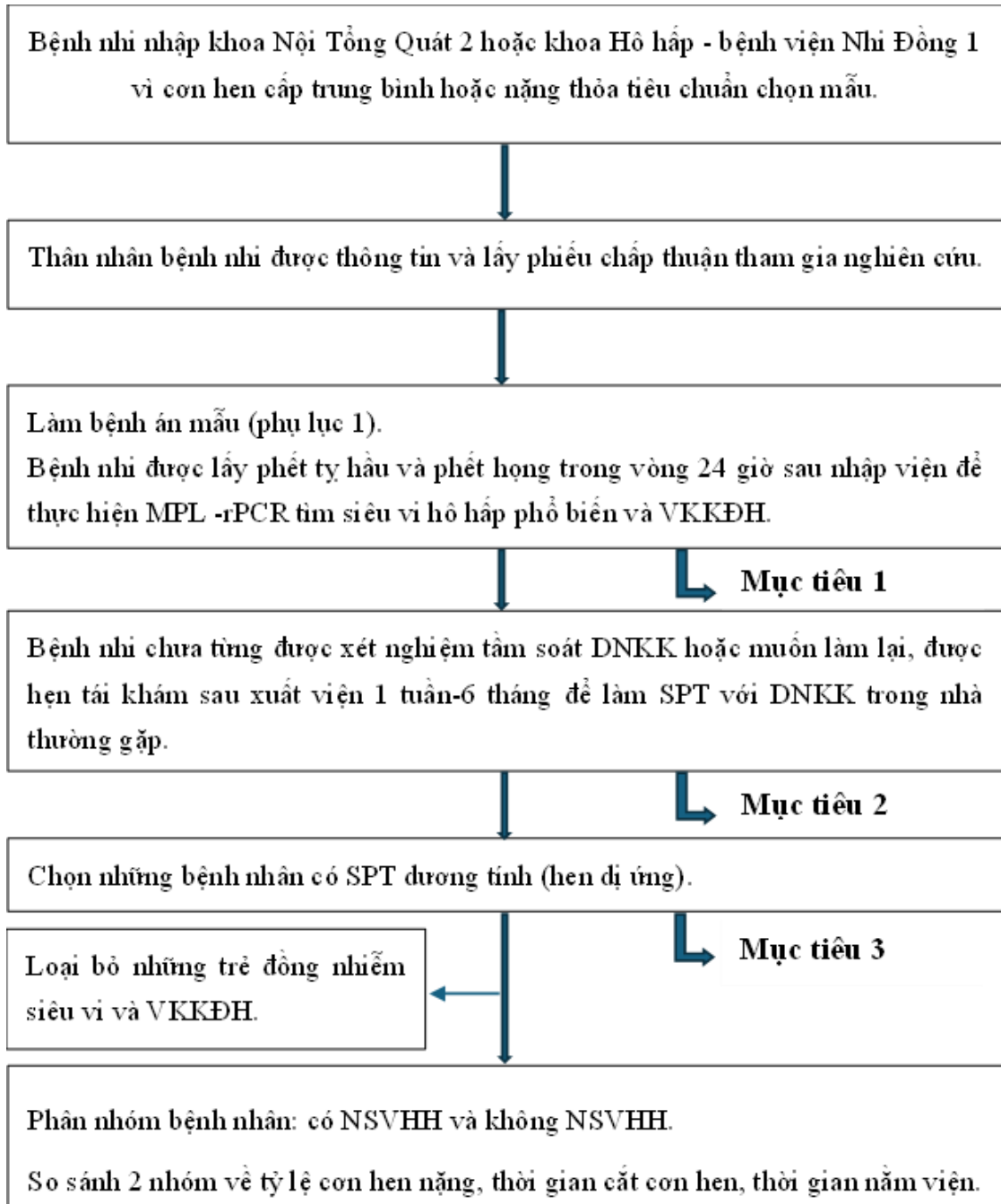
- Sai lệch chẩn đoán: các biến số nghiên cứu được định nghĩa rõ ràng và thu thập số liệu theo bệnh án mẫu được thiết kế sẵn trong phiếu thu thập số liệu.
- Sai lệch nhớ lại: thông tin thu được bằng phỏng vấn trực tiếp sẽ được đối chứng lại với thông tin được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án.

2.7 Quy trình nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu được tiến hành theo các bước sau:

1. Nghiên cứu viên tiếp cận hồ sơ bệnh án của bệnh nhi mới nhập viện trong vòng 24 giờ tại Khoa Hô hấp hoặc Khoa Nội tổng quát 2 - bệnh viện Nhi Đồng 1 với chẩn đoán cơn hen cấp trung bình hoặc cơn hen cấp nặng.
2. Nghiên cứu viên tham khảo thông tin hành chính, lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhi được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án và hỏi trực tiếp người chăm sóc trẻ thêm những thông tin cần thiết để xét tiêu chuẩn chọn mẫu.
3. Khi bệnh nhi thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, nghiên cứu viên trao đổi trực tiếp với người đại diện hợp pháp của bệnh nhi và bệnh nhi, cung cấp thông tin về nghiên cứu và lấy phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu. Bệnh nhi tham gia nghiên cứu được dán tem chú thích trong sổ khám bệnh để khi bệnh nhi quay lại tái khám hen, bệnh nhi được thực hiện SPT miễn phí với những DNKK được dùng trong nghiên cứu.
4. Nghiên cứu viên thu thập số liệu theo bệnh án mẫu bằng hỏi trực tiếp người chăm sóc trẻ và từ hồ sơ bệnh án.
5. Nghiên cứu viên lấy mẫu phết ty hầu và phết họng (cùng lúc) của bệnh nhi tham gia nghiên cứu theo quy trình được trình bày ở mục 2.6.1.
6. Nghiên cứu viên theo dõi diễn biến lâm sàng và thông tin điều trị mỗi ngày của bệnh nhi được ghi nhận trong hồ sơ bệnh án. Khi bệnh nhi xuất viện thì thu thập thêm số liệu về điều trị, thời gian cắt cơn hen, thời gian nằm viện vào bệnh án mẫu.
7. Mỗi ngày nghiên cứu viên sẽ liên hệ với phòng xét nghiệm của công ty Nam Khoa và phòng khám Dị ứng để nhận kết quả xét nghiệm MPL-rPCR và SPT, rồi nhập số liệu vào bệnh án mẫu. Nếu bệnh nhi không quay lại làm SPT sau xuất viện 1 tuần, nghiên cứu viên sẽ gọi điện thoại nhắc hẹn và mời gọi quay lại làm SPT.
8. Khi bệnh nhi tham gia nghiên cứu có kết quả SPT hoặc sau 6 tháng bệnh nhi vẫn không quay lại làm SPT thì hoàn tất hồ sơ nghiên cứu.
9. Trong suốt quá trình thu thập số liệu, dữ liệu nghiên cứu được kiểm tra lại tính đầy đủ và chính xác. Sau đó, dữ liệu được nhập vào máy tính và phân tích.

10. Kết quả phân tích dữ liệu được dùng để trả lời các mục tiêu nghiên cứu theo sơ đồ 2.2.



Sơ đồ 2.2. Quy trình nghiên cứu.

2.8 Phương pháp phân tích dữ liệu

Dữ liệu sau khi thu thập được kiểm tra tính đầy đủ và chính xác. Sau đó, dữ liệu được nhập vào máy tính bằng phần mềm Microsoft excel 2010 (Redmond, Washington) và được phân tích bằng IBM SPSS 24.0 (Armonk, New York).

2.8.1 Thống kê mô tả

- Tuổi, thời gian cắt cơn hen, thời gian nằm viện được mô tả bằng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (TB $\pm$ DLC).
- Giới tính, nhóm tuổi, nơi cư ngụ, NTHH, NSVHH, tiền sử cha và/hoặc mẹ bị hen, tiền sử bản thân bị viêm da cơ địa, dị ứng thức ăn, mẫn cảm dị ứng DNKK, hút thuốc lá thụ động được mô tả bằng tần số (tỷ lệ %).

2.8.2 Thống kê phân tích

- So sánh 2 tỷ lệ của 2 nhóm độc lập bằng Chi-bình phương test. Nếu $\geq 25\%$ giá trị vọng trị của mỗi ô nhỏ hơn 5, dùng Fisher's exact test.
- So sánh 2 giá trị trung bình của 2 nhóm độc lập:
 - o Nếu giá trị TB < 2 lần DLC thì biến không phân phối chuẩn.¹³⁴
 - o Dùng kiểm định Student's t-test kết hợp Levene's test khi biến phân phối chuẩn hoặc DLC của nhóm này khác biệt < 2 lần so với DLC của nhóm còn lại.¹³⁵
 - o Dùng kiểm định Mann-Whitney U test nếu biến không phân phối chuẩn và DLC của nhóm này khác biệt ≥ 2 lần so với nhóm còn lại.¹³⁵
- Hồi quy logistic nhị phân được dùng để kiểm định mối liên quan giữa:
 - o Các biến số (tuổi, giới tính, hút thuốc lá thụ động, nơi cư ngụ, hen dị ứng) và nhiễm siêu vi hô hấp.^{85,86,136-138}
 - o Các biến số (tuổi, giới tính, tiền căn viêm da cơ địa, có cha mẹ bị hen, hút thuốc lá thụ động, nơi cư ngụ) và hen dị ứng.^{61,139-143}
 - o Các biến số (tuổi, giới tính, tiền căn được chẩn đoán hen, hút thuốc lá thụ động, nơi cư ngụ, NSVHH) và cơn hen cấp nặng ở những bệnh nhi hen dị ứng.⁴⁻⁶

Mô hình hồi quy logistic đơn biến được thực hiện trước để tìm mối liên quan giữa từng biến số độc lập với biến số phụ thuộc. Sau đó, chọn những biến số có giá trị $p < 0,150$ đưa vào phân tích hồi quy logistic đa biến để giảm khả năng bỏ sót những biến số quan trọng có thể ảnh hưởng lẫn nhau trong mối liên quan chung.¹⁴⁴ Hệ số Odds (Odds ratio - OR) và 95% khoảng tin cậy (95% KTC) được dùng để biểu thị sức mạnh của các mối liên quan.

- Giá trị $p < 0,050$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

2.9 Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được xét duyệt bởi Hội đồng khoa học và đạo đức của bệnh viện Nhi Đồng 1 (số 3628/QĐ-BVNĐ1, ký ngày 31/12/2019) và Hội đồng đạo đức của Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (số 218/HĐĐĐ-ĐHYD, ký ngày 24/03/2020).

Cha hoặc mẹ bệnh nhi được tham vấn cung cấp thông tin về nghiên cứu và lấy chấp thuận tham gia nghiên cứu. Đối với bệnh nhi ≥ 12 tuổi, trẻ cũng được thông tin và lấy chấp thuận tham gia nghiên cứu (phụ lục 2).

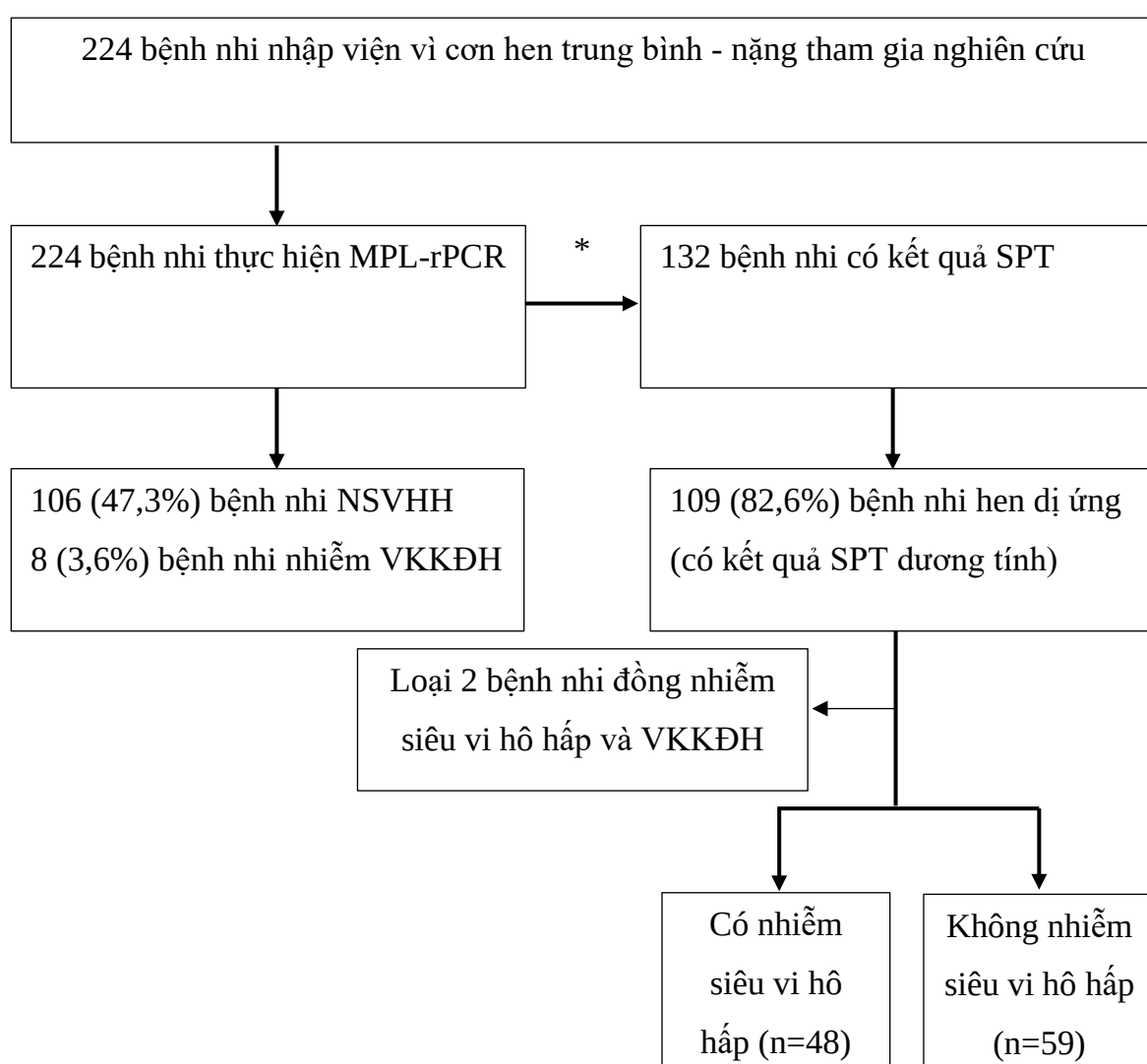
Thông tin cá nhân của bệnh nhi, thông tin bệnh án và kết quả xét nghiệm hoàn toàn được bảo mật và chỉ được sử dụng cho nghiên cứu.

Chi phí làm xét nghiệm MPL-rPCR mẫu bệnh phẩm hô hấp và SPT (nếu cần) do nghiên cứu viên chi trả. Nghiên cứu viên hoàn toàn chịu trách nhiệm về những biến cố và chi phí phát sinh liên quan đến nghiên cứu xảy ra trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

Nghiên cứu viên không tham gia vào quá trình chẩn đoán và điều trị bệnh của bệnh nhi tham gia nghiên cứu.

Chương 3. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, có 224 trường hợp (37 bệnh nhi hen cơn nặng và 187 bệnh nhi hen cơn trung bình) đồng ý lấy mẫu làm xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase thời gian thực đa mồi (MPL-rPCR) tìm siêu vi hô hấp và vi khuẩn không điển hình. Sau xuất viện, chỉ có 131 trẻ tái khám làm thử nghiệm lấy da (SPT) với dị nguyên không khí (DNKK); gồm 130 trẻ thực hiện SPT lần đầu và 1 trẻ làm lại SPT (trẻ đã từng được làm trước khi tham gia nghiên cứu và cha mẹ muốn kiểm tra lại cho trẻ). Có 1 trẻ đã làm SPT trước khi tham gia nghiên cứu và không đồng ý làm lại SPT.



*Trong tổng số 224 bệnh nhi đã thực hiện MPL-rPCR, chỉ có 132 bệnh nhi có kết quả SPT gồm 1 bệnh nhi thực hiện SPT trước khi tham gia nghiên cứu và 131 bệnh nhi thực hiện SPT sau khi tham gia nghiên cứu.

3.1 Đặc điểm của dân số nghiên cứu

Tuổi trung bình của 224 bệnh nhi tham gia nghiên cứu là $5,9 \pm 2,6$ tuổi và đa số là bệnh nhi hen <6 tuổi (133; 59,4%). Bệnh nhi nam chiếm ưu thế gấp 1,5 lần so với nữ. Hơn ½ dân số nghiên cứu có hút thuốc lá thụ động và hơn 2/3 dân số cư ngụ tại TP. Hồ Chí Minh (Bảng 3.1).

Bảng 3.1. Đặc điểm dịch tễ của trẻ nhập viện vì cơn hen cấp trung bình - nặng trong mẫu nghiên cứu (N=224).

Đặc điểm	Chung (n=224)	Cơn hen trung bình (n=187)	Cơn hen nặng (n=37)	Giá trị p
Tuổi	5,9 ± 2,6	5,9 ± 2,6	6,2 ± 2,8	0,446
Nhóm tuổi				
<6 tuổi	133 (59,4)	113 (60,4)	20 (54,1)	0,589
6-<12 tuổi	84 (37,5)	69 (36,9)	15 (40,5)	
≥12 tuổi	7 (3,1)	5 (2,7)	2 (5,4)	
Giới tính				
Nam	136 (60,7)	116 (62,0)	20 (54,1)	0,364
Nữ	88 (39,3)	71 (38,0)	17 (45,9)	
Nơi cư ngụ				
TP. Hồ Chí Minh	160 (71,4)	131 (70,1)	29 (78,4)	0,306
Tỉnh/Thành phố khác	64 (28,6)	56 (29,9)	8 (21,6)	
Hút thuốc lá thụ động	120 (53,6)	97 (51,9)	23 (62,2)	0,251
Đã từng được chẩn đoán hen	119 (53,1)	100 (53,5)	19 (51,4)	0,813
Có đang sử dụng thuốc kiểm soát hen hàng ngày	10 (4,5)	8 (4,3)	2 (5,4)	0,762
Các biến số được trình bày dưới dạng tần số (tỷ lệ %) và so sánh bằng Chi-bình phương test, ngoại trừ biến số tuổi được trình bày dưới dạng giá trị TB ± ĐLC và so sánh bằng T-test with equal variances.				

Bảng 3.1 cho thấy 2 nhóm bệnh nhi nhập viện vì cơn hen cấp trung bình và cơn hen cấp nặng không có sự khác biệt về các đặc điểm dịch tễ.

Tỷ lệ trẻ từng được chẩn đoán hen trước lần nhập viện này là 53,1%. Trong số đó, tỷ lệ trẻ có tiền căn chẩn đoán hen trước 6 tuổi là 96/119 (80,7%) và tỷ lệ trẻ được chẩn đoán hen lần đầu trước 3 tuổi là 60/119 (50,4%). Nghiên cứu cũng ghi nhận có

24/119 (20,2%) trẻ từng được chỉ định thuốc kiểm soát triệu chứng, nhưng chỉ có 10 trẻ hiện vẫn còn sử dụng thuốc mỗi ngày trước khi nhập viện: 2 trẻ nặng dùng Fluticasone propionate; nhóm trung bình có 4 trẻ dùng Salmeterol + Fluticasone propionate, 1 trẻ dùng Fluticasone propionate, 1 trẻ dùng Fluticasone propionate và Montelukast, 1 trẻ dùng Budesonide và Montelukast và 1 trẻ dùng Montelukast.

Đồng thời, ở nhóm bệnh nhi đã từng được chẩn đoán hen có 23/119 (19,3%) trẻ được chẩn đoán hen lần đầu lúc trẻ ≥ 6 tuổi nhưng chỉ có 4 trẻ từng được chỉ định ICS và chỉ còn 2 trẻ vẫn đang dùng hàng ngày. Có 3 bệnh nhi ≥ 12 tuổi được chẩn đoán hen > 12 tháng nhưng chưa từng được chỉ định dùng ICS. Trong số 119 trẻ từng được chẩn đoán hen trước đó thì có 59 (49,6%) trẻ được chẩn đoán hen lần đầu lúc trẻ ≥ 3 tuổi nhưng chỉ có 1 trẻ được tầm soát DNKK và phát hiện mẫn cảm dị ứng với mạt nhà.

Dân số nghiên cứu có thời gian cắt cơn hen trung bình là 22,5 giờ nhưng thời gian nằm viện trung bình là 3,7 ngày (Bảng 3.2). Có 124/224 (55,4%) bệnh nhi được điều trị với kháng sinh. Tỷ lệ sử dụng kháng sinh tĩnh mạch là 58/224 (25,9%). Tỷ lệ này cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhi vào cơn hen nặng so với nhóm bệnh nhi vào cơn hen trung bình (45,9% so với 21,9%; Chi-bình phương test, $P=0,002$).

Bảng 3.2. Đặc điểm cơn hen cấp của trẻ nhập viện vì cơn hen cấp trung bình - nặng trong mẫu nghiên cứu (N=224).

Đặc điểm	Chung (n=224)	Cơn hen trung bình (n=187)	Cơn hen nặng (n=37)	Giá trị p
Thời gian bệnh sử (ngày)	2,3 $\pm$ 1,0	2,3 $\pm$ 1,0	2,1 $\pm$ 1,0	0,233*
Thời gian cắt cơn hen (giờ)	22,5 $\pm$ 18,7	20,4 $\pm$ 17,5	33,6 $\pm$ 20,6	0,000*
Thời gian nằm viện (ngày)	3,7 $\pm$ 2,0	3,7 $\pm$ 2,2	3,8 $\pm$ 1,2	0,658**

*T-test with equal variances; **T-test with unequal variances.

So với nhóm bệnh nhi vào cơn hen trung bình thì nhóm bệnh nhi vào cơn hen nặng cần thời gian cắt cơn hen dài gấp 1,7 lần ($p<0,001$). Không có sự khác biệt về thời gian bệnh sử ($p=0,233$) và thời gian nằm viện trung bình ($p=0,658$) giữa 2 nhóm bệnh nhi này.

Bảng 3.3. Đặc điểm cơn hen cấp giữa 2 nhóm bệnh nhi <6 tuổi và ≥6 tuổi trong mẫu nghiên cứu (N=224).

Đặc điểm	<6 tuổi (n=133)	≥6 tuổi (n=91)	Giá trị p
Thời gian bệnh sử (ngày) ^a	2,4 ± 1,0	2,1 ± 0,9	0,025
Thời gian cắt cơn hen (giờ) ^a	24,4 ± 20,5	19,9 ± 15,4	0,065
Thời gian nằm viện (ngày) ^a	4,0 ± 2,3	3,3 ± 1,5	0,005
Cơn hen nặng ^b	20 (15,0)	17 (18,7)	0,471

^aCác biến số được trình bày dưới dạng TB ± ĐLC, T-test with unequal variances được dùng để so sánh.
^bCác biến số được trình bày dưới dạng tần số (tỷ lệ %), Chi-bình phương test được dùng để so sánh.

Bảng 3.3 cho thấy nhóm bệnh nhi <6 tuổi có thời gian bệnh sử trung bình dài hơn (2,4 ngày so với 2,1 ngày; p=0,025) cũng như thời gian nằm viện trung bình dài hơn (4 ngày so với 3,3 ngày; p=0,005) so với nhóm bệnh nhi ≥6 tuổi, mặc dù không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ cơn hen nặng (15% so với 18,7%; p=0,471) giữa 2 nhóm bệnh nhi này.

3.2 Nhiễm siêu vi hô hấp, nhiễm vi khuẩn không điển hình kèm theo ở bệnh nhi nhập viện vì cơn hen trung bình - nặng và yếu tố liên quan

3.2.1 Nhiễm siêu vi hô hấp, nhiễm vi khuẩn không điển hình kèm trong cơn hen cấp trung bình - nặng

Kết quả MPL-rPCR của 224 phết tỵ hầu và phết họng ghi nhận 106 (47,3%) trẻ NSVHH và 8 trẻ nhiễm VKKĐH (3,6%). Tất cả những trẻ nhiễm VKKĐH là nhiễm Mp. Không có trường hợp nào nhiễm CoV, MPV và EV.

Không ghi nhận sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ NSVHH giữa nhóm bệnh nhi vào cơn hen trung bình và nhóm bệnh nhi vào cơn hen nặng (45,5% so với 56,8%; Chi-bình phương test, p=0,208). Đồng thời, cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ nhiễm RV giữa 2 nhóm bệnh nhi này (Chi-bình phương test, p=0,106).

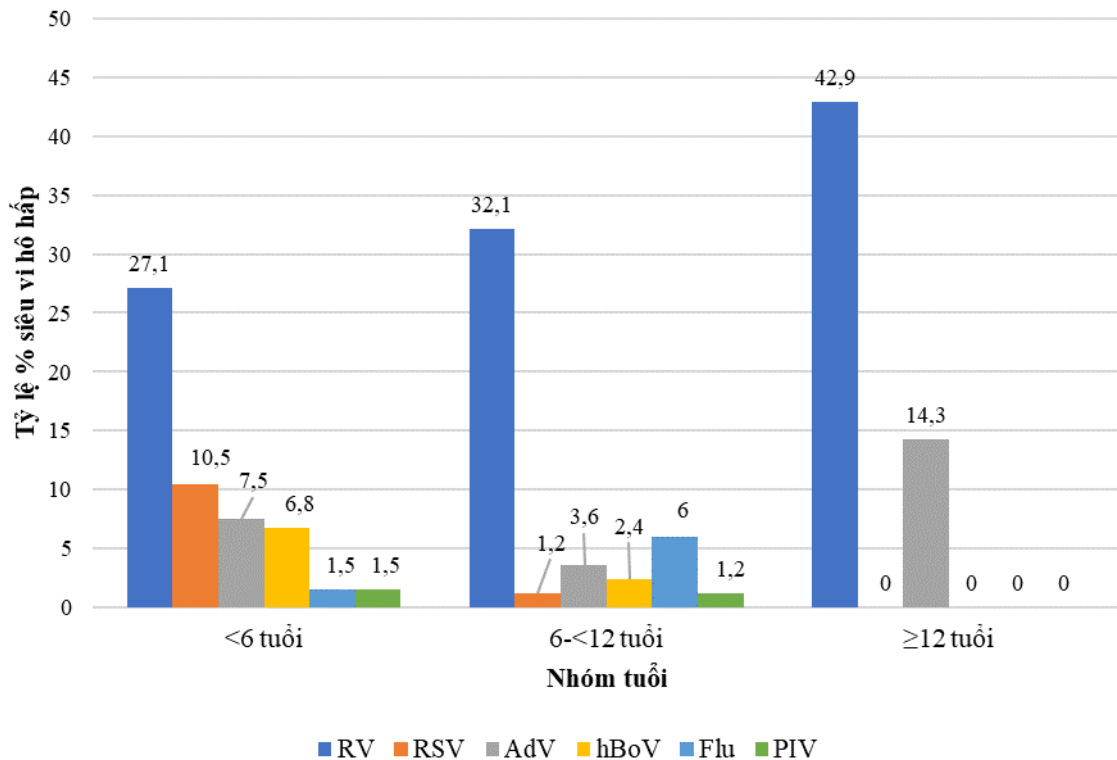
Có 13 (5,8%) trường hợp đồng nhiễm 2 tác nhân, gồm 3 trẻ đồng nhiễm siêu vi và VKKĐH (2 trẻ đồng nhiễm RV và Mp, 1 trẻ đồng nhiễm hBoV và Mp) cùng 10 trẻ đồng nhiễm 2 loại siêu vi. Các trường hợp đồng nhiễm 2 loại siêu vi gồm đồng nhiễm AdV và RV: 3 trẻ, AdV và Flu A: 1 trẻ, AdV và hBoV: 1 trẻ, AdV và RSV: 1

trẻ, RV và Flu A: 1 trẻ, RV và RSV: 1 trẻ, RV và PIV-3: 1 trẻ, Flu A và RSV: 1 trẻ). Trong số 13 bệnh nhi có đồng nhiễm, nhiều nhất là trẻ đồng nhiễm RV và tác nhân khác (8/13; 61,5%).

Bảng 3.4. Sự phân bố tác nhân vi sinh nhiễm kèm trong cơn hen cấp trung bình -nặng trong mẫu nghiên cứu (N=224).

Tác nhân gây bệnh	Chung (n=224)	Cơn hen trung bình (n=187)	Cơn hen nặng (n=37)
Rhinovirus (RV)	66 (29,5)	51 (27,3)	15 (40,5)
- C	39 (17,4)	29 (15,5)	10 (27,0)
- A	13 (5,8)	11 (5,9)	2 (5,4)
- Không thể xác định	14 (6,3)	11 (5,9)	3 (8,1)
Respiratory syncytial virus (RSV)	15 (6,7)	15 (8,0)	0 (0)
Adenovirus (AdV)	14 (6,3)	10 (5,3)	4 (10,8)
Bocavirus (hBoV)	11 (4,9)	9 (4,8)	2 (5,4)
Influenza virus (Flu)	7 (3,1)	6 (3,2)	1 (2,7)
- A	6 (2,7)	6 (3,2)	0 (0)
- B	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- C	1 (0,4)	0 (0)	1 (2,7)
Parainfluenza virus (PIV)	3 (1,3)	2 (1,1)	1 (2,7)
- 1	1 (0,4)	0 (0)	1 (2,7)
- 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
- 3	2 (0,9)	2 (1,1)	0 (0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (Mp)	8 (3,6)	8 (4,3)	0 (0)

Bảng 3.4 cho thấy RV chiếm tỷ lệ cao nhất (29,5%) và RV-C là loài phổ biến nhất (17,4%). Sau RV, RSV là siêu vi hô hấp thường gặp đứng thứ hai và không có bệnh nhi nào ở nhóm vào cơn hen nặng nhiễm RSV. Chỉ có 3,1% bệnh nhi nhiễm siêu vi cúm và chủ yếu là siêu vi cúm A. Nhiễm VKKĐH Mp cũng chỉ gặp ở những bệnh nhi vào cơn hen trung bình.



Biểu đồ 3.1. Phân bố tỷ lệ phần trăm nhiễm siêu vi hô hấp theo nhóm tuổi (N=224).

Biểu đồ 3.1 cho thấy RV là tác nhân ưu thế nhiễm kèm trong cơn hen cấp trung bình - nặng ở tất cả các nhóm tuổi. Tỷ lệ nhiễm RV có khuynh hướng tăng dần trong khi tỷ lệ nhiễm RSV và hBoV giảm dần theo nhóm tuổi.

Bảng 3.5. Đặc điểm cơn hen cấp của nhóm có và không nhiễm siêu vi hô hấp (N=224).

Đặc điểm	Nhiễm siêu vi hô hấp		Giá trị p
	Có (n=106)	Không (n=118)	
Cơn hen nặng ^b	21 (19,8)	16 (13,6)	0,208
Thời gian bệnh sử (ngày) ^a	2,3 ± 0,9	2,2 ± 1,0	0,473
Thời gian cắt cơn hen (giờ) ^a	22,6 ± 17,6	22,5 ± 19,7	0,991
Thời gian nằm viện (ngày) ^a	3,5 ± 2,0	3,9 ± 2,1	0,227

^aCác biến số được trình bày dưới dạng giá trị TB ± ĐLC, T-test with equal variances được dùng để so sánh.

^bCác biến số được trình bày dưới dạng tần số (tỷ lệ %), Chi-bình phương test được dùng để so sánh.

Kết quả so sánh ở bảng 3.5 không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa về đặc điểm cơn hen cấp giữa 2 nhóm có và không nhiễm siêu vi hô hấp.

Bảng 3.6. Đặc điểm cơn hen cấp của nhóm có và không nhiễm rhinovirus (N=224).

Đặc điểm	Nhiễm rhinovirus (RV)		Giá trị p
	Có (n=66)	Không (n=158)	
Cơn hen nặng ^b	15 (22,7)	22 (13,9)	0,106
Thời gian bệnh sử (ngày) ^a	2,1 ± 0,8	2,4 ± 1,0	0,069**
Thời gian cắt cơn hen (giờ) ^a	22,5 ± 17,8	22,6 ± 19,1	0,964*
Thời gian nằm viện (ngày) ^a	3,2 ± 1,5	3,9 ± 2,2	0,008**

^aCác biến số được trình bày dưới dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn, T-test được dùng để so sánh.
^bCác biến số được trình bày dưới dạng tần số (tỷ lệ %), Chi-bình phương test được dùng để so sánh.
 *T-test with equal variances; **T-test with unequal variances.

Bảng 3.6 cho thấy so với nhóm không nhiễm RV thì nhóm nhiễm RV có thời gian nằm viện ngắn hơn ($p=0,008$) mặc dù không khác biệt đáng kể về tỷ lệ cơn hen nặng ($p=0,106$) cũng như thời gian cắt cơn hen ($p=0,964$).

3.2.2 Yếu tố liên quan nhiễm siêu vi hô hấp trong cơn hen trung bình - nặng

3.2.2.1 Phân tích trên 224 bệnh nhi có thực hiện MPL-rPCR

Bảng 3.7. Yếu tố liên quan nhiễm siêu vi hô hấp kèm trong cơn hen cấp (N=224).

Đặc điểm	Nhiễm siêu vi hô hấp		OR [95% KTC]	Giá trị p*
	Có (n=106)	Không (n=118)		
Tuổi	5,9 ± 2,8	6,0 ± 2,5	1,0 [0,9-1,1]	0,823
Giới tính				
Nam (n=136)	67 (49,3)	69 (50,7)	1,2 [0,7-2,1]	0,469
Nữ (n=88)	39 (44,3)	49 (55,7)		
Nơi cư ngụ				
TP. Hồ Chí Minh (n=160)	74 (46,3)	86 (53,8)	0,9 [0,5-1,5]	0,612
Tỉnh/thành phố khác (n=64)	32 (50)	32 (50)		
Hút thuốc lá thụ động				
Có (n=120)	56 (46,7)	64 (53,3)	0,9 [0,6-1,6]	0,833
Không (n=104)	50 (48,1)	54 (51,9)		

Các biến số được trình bày bằng tần số (tỷ lệ %), ngoại trừ biến tuổi được trình bày dưới dạng TB ± ĐLC.
 *Mô hình hồi quy logistic nhị phân đơn biến. OR: Odds Ratio; 95% KTC: 95% khoảng tin cậy.

Kết quả phân tích hồi quy logistic nhị phân đơn biến ở bảng 3.7 không tìm thấy yếu tố liên quan với NSVHH kèm trong cơn hen cấp trung bình - nặng.

Bảng 3.8. Yếu tố liên quan nhiễm rhinovirus kèm trong cơn hen cấp (N=224).

Đặc điểm	Nhiễm rhinovirus		OR [95% KTC]	Giá trị p*
	Có (n=66)	Không (n=158)		
Tuổi	6,5 ± 2,9	5,7 ± 2,5	1,1 [1,0-1,2]	0,039
Giới tính				
Nam (n=136)	41 (30,1)	95 (69,9)	1,1 [0,6-2,0]	0,781
Nữ (n=88)	25 (28,4)	63 (71,6)		
Nơi cư ngụ				
TP. Hồ Chí Minh (n=160)	49 (30,6)	111 (69,4)	1,2 [0,6-2,3]	0,547
Tỉnh/thành phố khác (n=64)	17 (26,6)	47 (73,4)		
Hút thuốc lá thụ động				
Có (n=120)	33 (27,5)	87 (72,5)	0,8 [0,5-1,5]	0,489
Không (n=104)	33 (31,7)	71 (68,3)		

Các biến số được trình bày bằng tần số (tỷ lệ %), ngoại trừ biến tuổi được trình bày dưới dạng TB ± ĐLC.
*Mô hình hồi quy logistic nhị phân đơn biến. OR: Odds Ratio; 95% KTC: 95% khoảng tin cậy.

Kết quả phân tích ở bảng 3.8 ghi nhận tuổi có liên quan với nhiễm RV kèm trong cơn hen cấp trung bình - nặng với OR [95% KTC] là 1,1 [1,0-1,2], p=0,039).

3.2.2.2 Phân tích trên 132 bệnh nhi có thực hiện SPT

Bảng 3.9. Yếu tố liên quan nhiễm siêu vi hô hấp trong cơn hen cấp (N=132).

Đặc điểm	Nhiễm siêu vi hô hấp		OR [95% KTC]	Giá trị p*
	Có (n=61)	Không (n=71)		
Tuổi	6,5 ± 2,7	6,1 ± 2,6	1,1 [0,9-1,2]	0,355
Giới tính				
Nam (n=82)	39 (47,6)	43 (52,4)	1,2 [0,6-2,3]	0,691
Nữ (n=50)	22 (44,0)	28 (56,0)		
Hen dị ứng				
Có (n=109)	50 (45,9)	59 (54,1)	0,9 [0,4-2,3]	0,864
Không (n=23)	11 (47,8)	12 (52,2)		

Nơi cư ngụ				
TP. Hồ Chí Minh (n=95)	44 (46,3)	51 (53,7)	1,0 [0,5-2,2]	0,969
Tỉnh/thành phố khác (n=37)	17 (45,9)	20 (54,1)		
Hút thuốc lá thụ động				
Có (n=65)	27 (41,5)	38 (58,5)	0,7 [0,3-1,4]	0,289
Không (n=67)	34 (50,7)	33 (49,3)		

Các biến số được trình bày bằng tần số (tỷ lệ %), ngoại trừ biến tuổi được trình bày dưới dạng TB $\pm$ ĐLC.
 *Mô hình hồi quy logistic nhị phân đơn biến. OR: Odds Ration; 95% KTC: 95% khoảng tin cậy.

Không tìm thấy yếu tố liên quan với NSVHH kèm trong cơn hen cấp trung bình - nặng ở 132 bệnh nhi có thực hiện SPT (Bảng 3.9).

Bảng 3.10. Yếu tố liên quan nhiễm rhinovirus trong cơn hen cấp (N=132).

Đặc điểm	Nhiễm rhinovirus		OR [95% KTC]	Giá trị p*
	Có (n=40)	Không (n=92)		
Tuổi	6,9 $\pm$ 2,7	6,0 $\pm$ 2,6	1,1 [1,0-1,3]	0,074
Giới tính				
Nam (n=82)	26 (31,7)	56 (68,3)	1,2 [0,6-2,6]	0,653
Nữ (n=50)	14 (28,0)	36 (72,0)		
Hen dị ứng				
Có (n=109)	36 (33,0)	73 (67,0)	2,3 [0,7-7,4]	0,147
Không (n=23)	4 (17,4)	19 (82,6)		
Nơi cư ngụ				
TP. Hồ Chí Minh (n=95)	30 (31,6)	65 (68,4)	1,2 [0,5-2,9]	0,610
Tỉnh/thành phố khác (n=37)	10 (27,0)	27 (73,0)		
Hút thuốc lá thụ động				
Có (n=65)	16 (24,6)	49 (75,4)	0,6 [0,3-1,2]	0,163
Không (n=67)	24 (35,8)	43 (64,2)		

Các biến số được trình bày bằng tần số (tỷ lệ %), ngoại trừ biến tuổi được trình bày dưới dạng TB $\pm$ ĐLC.
 *Mô hình hồi quy logistic nhị phân đơn biến. OR: Odds Ration; 95% KTC: 95% khoảng tin cậy.

Kết quả phân tích hồi quy logistic nhị phân đơn biến ở bảng 3.10 cho thấy 2 yếu tố tuổi và hen dị ứng có thể liên quan với nhiễm RV trong cơn hen cấp trung bình

- nặng ($0,050 < p < 0,150$). Vì vậy, 2 biến số này được đưa vào mô hình phân tích hồi quy logistic nhị phân đa biến (bảng 3.11) để kiểm tra lại mối liên quan này.

Bảng 3.11. Phân tích hồi quy logistic đa biến yếu tố liên quan nhiễm rhinovirus trong cơn hen cấp (N=132).

Đặc điểm	Odds Ratio	95% khoảng tin cậy	Giá trị p
Tuổi	1,1	1,0-1,3	0,149
Hen dị ứng	1,9	0,6-6,3	0,279
Hàng số	0,1		0,002
Các biến số ≥ 6 tuổi, nơi cư ngụ, hút thuốc lá thụ động được đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến.			

Kết quả phân tích hồi quy logistic nhị phân đa biến ở bảng 3.11 xác định không tìm thấy yếu tố liên quan nhiễm RV trong cơn hen cấp trung bình - nặng ($p > 0,050$).

3.3 Hen dị ứng và yếu tố liên quan

Chỉ có 132/224 (58,9%) bệnh nhi tham gia nghiên cứu có thực hiện SPT với các DNKK trong nhà thường gặp. Trong nhóm bệnh nhi có thực hiện SPT, đa số là trẻ < 6 tuổi (51,5%), giới tính nam (62,1%), cư ngụ ở TP. Hồ Chí Minh (72%), và có tiền căn chẩn đoán hen (54,5%).

Bảng 3.12. Đặc điểm dịch tễ và đặc điểm cơn hen của 2 nhóm có và không thực hiện SPT (N=224).

Đặc điểm	Thực hiện SPT		Giá trị p
	Có (n=132)	Không (n=92)	
≥ 6 tuổi			
Có	64 (48,5)	27 (29,3)	0,004
Không	68 (51,5)	65 (70,7)	
Giới tính			
Nam	82 (62,1)	54 (58,7)	0,606
Nữ	50 (37,9)	38 (41,3)	

Viêm da cơ địa			
Có	25 (18,9)	17 (18,5)	0,931
Không	107 (81,1)	75 (81,5)	
Cha hoặc mẹ bị hen			
Có	12 (9,1)	10 (10,9)	0,660
Không	120 (90,9)	82 (89,1)	
Tiền căn được chẩn đoán hen			
Có	72 (54,5)	47 (51,1)	0,610
Không	60 (45,5)	45 (48,9)	
Nơi cư ngụ			
TP. Hồ Chí Minh	95 (72,0)	65 (70,7)	0,830
Tỉnh/thành phố khác	37 (28,0)	27 (29,3)	
Hút thuốc lá thụ động			
Có	65 (49,2)	55 (59,8)	0,120
Không	67 (50,8)	37 (40,2)	
Nhiễm siêu vi hô hấp			
Có	61 (46,2)	45 (48,9)	0,690
Không	71 (53,8)	47 (51,1)	
Con hen nặng			
Có	23 (17,4)	14 (15,2)	0,662
Không	109 (82,6)	78 (84,8)	
Các biến số được trình bày dưới dạng tần số (tỷ lệ %), so sánh giữa 2 nhóm có và không thực hiện SPT bằng Chi-bình phương test.			

Bảng 3.12 cho thấy nhóm thực hiện SPT có tỷ lệ trẻ ≥ 6 tuổi cao hơn so với nhóm không thực hiện SPT ($p=0,004$). Tỷ lệ các đặc điểm dịch tễ khác cũng như tỷ lệ con hen cấp nặng thì không có sự khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm bệnh nhi có và không thực hiện SPT ($p>0,050$).

3.3.1 Các biểu hiện của cơ địa dị ứng

Nghiên cứu ghi nhận có 82 trẻ chỉ có mẫn cảm dị ứng với DNKK (nghĩa là có SPT (+)), 17 trẻ có SPT (+) và viêm da cơ địa, 7 trẻ có SPT (+) và cha/mẹ bị hen, 2 trẻ có SPT (+) kèm viêm da cơ địa và cha/mẹ hen, 1 trẻ có SPT (+) kèm viêm da cơ

địa và dị ứng tôm, 19 trẻ chỉ có viêm da cơ địa, 3 trẻ có viêm da cơ địa và cha/mẹ hen, 10 trẻ chỉ có cha/mẹ bị hen và 1 trẻ chỉ có dị ứng đạm sữa bò. Đáng lưu ý, trong số 22 bệnh nhi có cha và/hoặc mẹ bị hen thì chỉ có 12/22 (54,5%) trẻ tái khám làm SPT và 10/12 (83,3%) số trẻ này đã từng được chẩn đoán hen trước đây.

Bảng 3.13. Các biểu hiện của cơ địa dị ứng.

Đặc điểm	Tần số (%)
Dị ứng thức ăn; N=224	2 (8,9)
- Đạm sữa bò	1 (4,5)
- Tôm	1 (4,5)
Cha và/hoặc mẹ bị hen; N=224	22 (9,8)
- Cha bị hen	13 (5,8)
- Mẹ bị hen	9 (4,0)
Viêm da cơ địa; N=224	42 (18,8)
Mẫn cảm dị ứng với DNKK; N=132*	109 (82,6)

*Chỉ có 132 bệnh nhi hen có thực hiện SPT với DNKK.

Bảng 3.13 cho thấy mẫn cảm dị ứng với DNKK là biểu hiện nhiều nhất của cơ địa dị ứng (82,6%), kế đến là viêm da cơ địa (18,8%).

3.3.2 Hen dị ứng

Tỷ lệ bệnh nhi hen dị ứng (bệnh nhi hen có mẫn cảm dị ứng với DNKK) là 82,6%. Tỷ lệ hen dị ứng tăng dần theo nhóm tuổi với các tỷ lệ lần lượt là 72,1% (<6 tuổi), 93,3% (6-<12 tuổi), 100% (≥ 12 tuổi); Chi-bình phương test, $p=0,004$.

Trong 109 bệnh nhi hen dị ứng, tỷ lệ bệnh nhi mẫn cảm đa DNKK (mẫn cảm dị ứng với ≥ 2 DNKK) là 85,3% (93/109), tỷ lệ bệnh nhi mẫn cảm dị ứng với ≥ 3 DNKK và ≥ 4 DNKK lần lượt là 39,4% (43/109) và 7,3% (8/109). Tỷ lệ cơn hen nặng không khác biệt giữa nhóm mẫn cảm đa DNKK và nhóm chỉ mẫn cảm 1 DNKK (18,3% so với 18,8%; Fisher's exact test; $p=0,599$).

Trong nhóm bệnh nhi mẫn cảm đa DNKK, 92/93 (98,9%) trường hợp có mẫn cảm với mặt nhà Df. Bệnh nhi hen mẫn cảm đa DNKK gồm mẫn cảm dị ứng mặt nhà Df và Dp (48 trẻ); mặt nhà Df và gián (1 trẻ); mặt nhà Df, Dp và gián (24 trẻ); mặt nhà Df, Dp và lông mèo (7 trẻ); mặt nhà Df, Dp và lông chó (3 trẻ); mặt nhà Df, gián

và lông chó (1 trẻ); mặt nhà Df, Dp, gián và lông chó (2 trẻ); mặt nhà Df, Dp, gián và lông mèo (2 trẻ); mặt nhà Df, Dp, lông chó và mèo (2 trẻ); mặt nhà Df, Dp, gián, lông chó và mèo (2 trẻ); mặt nhà Dp và lông chó (1 trẻ).

Bảng 3.14. Kết quả thử nghiệm lấy da với dị nguyên không khí (N=132).

Kết quả SPT	Chung (N=132)	Cơn hen trung bình (n=109)	Cơn hen nặng (n=23)	Giá trị p
Loại DNKK mẫn cảm				
- Mặt nhà (chung)	107 (81,1)	88 (80,7)	19 (82,6)	0,835 [#]
o Mặt nhà Df	100 (75,8)	82 (75,2)	18 (78,3)	0,758 [#]
o Mặt nhà Dp	97 (73,5)	79 (72,5)	18 (78,3)	0,568 [#]
- Gián	32 (24,2)	27 (24,8)	5 (21,7)	0,758 [#]
- Lông chó	13 (9,8)	10 (9,2)	3 (13,0)	0,699 ^{\$}
- Lông mèo	13 (9,8)	10 (9,2)	3 (13,0)	0,699 ^{\$}
Số lượng DNKK mẫn cảm				
- 0 DNKK	23 (17,4)	20 (18,3)	3 (13,0)	
- 1 DNKK	16 (12,1)	13 (11,9)	3 (13,0)	
- 2 DNKK	50 (37,9)	42 (38,5)	8 (34,8)	
- 3 DNKK	35 (26,5)	27 (24,8)	8 (34,8)	
- 4 DNKK	6 (4,5)	5 (4,6)	1 (4,3)	
- 5 DNKK	2 (1,5)	2 (1,8)	0 (0)	
[#] So sánh tỷ lệ mẫn cảm từng loại DNKK giữa nhóm bệnh nhi vào cơn hen trung bình và nhóm bệnh nhi vào cơn hen nặng bằng Chi-bình phương test.				
^{\$} So sánh tỷ lệ mẫn cảm từng loại DNKK giữa nhóm bệnh nhi vào cơn hen trung bình và nhóm bệnh nhi vào cơn hen nặng bằng Fisher's exact test.				

Bảng 3.14 ghi nhận mặt nhà là DNKK phổ biến nhất trong số các DNKK trong nhà thường gặp mà bệnh nhi hen dị ứng có mẫn cảm, chiếm tỷ lệ 81,1%. Sau mặt nhà thì gián là loại DNKK trong nhà thường gặp thứ nhì (24,2%). Không có sự khác biệt về tỷ lệ mẫn cảm từng loại DNKK giữa nhóm bệnh nhi vào cơn hen trung bình và nhóm bệnh nhi vào cơn hen nặng ($p>0,050$).

Liên quan đến số lượng DNKK mẫn cảm dị ứng thì mẫn cảm với 2 DNKK chiếm tỷ lệ cao nhất (37,9%), mẫn cảm với 3 DNKK chiếm tỷ lệ cao thứ nhì (26,5%). Chỉ có 2 bệnh nhi mẫn cảm dị ứng với cả 5 loại DNKK (1,5%) và cả 2 trường hợp này đều thuộc nhóm vào cơn hen trung bình.

Bảng 3.15. Tình trạng mẫn cảm dị ứng dị nguyên không khí theo nhóm tuổi (N=132).

Mẫn cảm dị ứng DNKK	<6 tuổi (n=68)	≥6 tuổi (n=64)	Giá trị p
Mẫn cảm đa DNKK	46 (67,6)	47 (73,4)	0,466
Mẫn cảm với ≥1 DNKK	49 (72,1)	60 (93,8)	0,001
- Mạt nhà	48 (70,6)	59 (92,2)	0,002
o Mạt nhà Df	47 (69,1)	53 (82,8)	0,067
o Mạt nhà Dp	45 (66,2)	52 (81,3)	0,050
- Gián	15 (22,1)	17 (26,6)	0,546
- Lông chó	7 (10,3)	6 (9,4)	0,859
- Lông mèo	5 (7,4)	8 (12,5)	0,321

Các biến số được trình bày dưới dạng tần số (tỷ lệ %), so sánh giữa 2 nhóm bằng Chi-bình phương test.

Bảng 3.15 ghi nhận nhóm bệnh nhi ≥6 tuổi có tỷ lệ hen dị ứng cao hơn ($p=0,001$) cũng như tỷ lệ mẫn cảm dị ứng với mạt nhà cao hơn ($p=0,002$) so với nhóm bệnh nhi <6 tuổi. Không có sự khác biệt về tỷ lệ mẫn cảm dị ứng với riêng từng loại DNKK cũng như tỷ lệ mẫn cảm đa DNKK giữa 2 nhóm tuổi này ($p\geq 0,050$).

3.3.3 Yếu tố liên quan hen dị ứng

Bảng 3.16. Yếu tố liên quan hen dị ứng (N=132).

Đặc điểm	Hen dị ứng		OR [95% KTC]	Giá trị p*
	Có (n=109)	Không (n=23)		
≥6 tuổi				
Có (n=64)	60 (93,8)	4 (6,3)	5,8 [1,9-18,2]	0,003
Không (n=68)	49 (72,1)	19 (27,9)		
Giới tính				
Nam (n=82)	70 (85,4)	12 (14,6)	1,6 [0,7-4,1]	0,282
Nữ (n=50)	39 (78,0)	11 (22,0)		
Viêm da cơ địa				
Có (n=25)	20 (80,0)	5 (20,0)	0,8 [0,3-2,4]	0,706
Không (n=107)	89 (83,2)	18 (16,8)		
Cha hoặc mẹ bị hen				
Có (n=12)	9 (75,0)	3 (25,0)	0,6 [0,1-2,4]	0,472
Không (n=120)	100 (83,3)	20 (16,7)		

Nơi cư ngụ				
TP. Hồ Chí Minh (n=95)	84 (88,4)	11 (11,6)	3,7 [1,4-9,3]	0,006
Tỉnh/thành phố khác (n=37)	25 (67,6)	12 (32,4)		
Hút thuốc lá thụ động				
Có (n=65)	58 (89,2)	7 (10,8)	2,6 [1,0-6,8]	0,052
Không (n=67)	51 (76,1)	16 (23,9)		
Các biến số được trình bày dưới dạng tần số (tỷ lệ %).				
*Mô hình hồi quy logistic nhị phân đơn biến. OR: Odds Ratio; 95% KTC: 95% khoảng tin cậy.				

Kết quả phân tích hồi quy logistic nhị phân đơn biến ở bảng 3.16 cho thấy tuổi ≥ 6 tuổi và cư ngụ ở TP. Hồ Chí Minh có liên quan với hen dị ứng với OR [95% KTC] lần lượt là 5,8 [1,9-18,2] ($p=0,003$) và 3,7 [1,4-9,3] ($p=0,006$).

Với $p < 0,150$, 3 biến số (tuổi, nơi cư ngụ và hút thuốc lá thụ động) được đưa vào mô hình hồi quy logistic nhị phân đa biến để kiểm tra lại mối liên quan này.

Bảng 3.17. Phân tích hồi quy logistic đa biến yếu tố liên quan hen dị ứng (N=132).

Đặc điểm	Odds Ratio	95% khoảng tin cậy	Giá trị p
≥ 6 tuổi	6,9	2,1-23,3	0,002
Cư ngụ ở TP. Hồ Chí Minh	4,1	1,5-11,5	0,007
Hút thuốc lá thụ động	2,9	1,0-8,4	0,047
Hằng số	0,6		0,372

Các biến số ≥ 6 tuổi, nơi cư ngụ, hút thuốc lá thụ động được đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến.

Phương trình hồi quy nhị phân đa biến như sau:

$$\log_e \left[\frac{P_i}{1-P_i} \right] = -0,4 + 1,9 \times \geq 6 \text{ tuổi} + 1,4 \times \text{sống ở TP. Hồ Chí Minh} + 1,1 \times \text{hút thuốc lá thụ động}.$$

Kết quả phân tích hồi quy logistic nhị phân đa biến (bảng 3.17) ghi nhận trẻ ≥ 6 tuổi, cư ngụ ở TP. Hồ Chí Minh và hút thuốc lá thụ động tăng đáng kể Odds mắc hen dị ứng với các giá trị OR [95% KTC] lần lượt là 6,9 [2,1-23,3] ($p=0,002$), 4,1 [1,5-11,5] ($p=0,007$) và 2,9 [1,0-8,4] ($p=0,047$).

Bảng 3.18. Đặc điểm cơn hen cấp giữa 2 nhóm hen dị ứng và không dị ứng (N=132).

Đặc điểm cơn hen cấp	Chung (n=132)	Hen dị ứng		Giá trị p
		Có (n=109)	Không (n=23)	
Có NSVHH ^b	61 (46,2)	50 (45,9)	11 (47,8)	0,864
Có nhiễm RV ^b	40 (30,3)	36 (33)	4 (17,4)	0,138
Cơn hen nặng ^b	23 (17,4)	20 (18,3)	3 (13,0)	0,542
Thời gian bệnh sử (ngày) ^a	2,2 ± 1,0	2,1 ± 0,9	2,7 ± 1,4	0,049**
Thời gian cắt cơn hen (giờ) ^a	21,1 ± 16,0	22,4 ± 16,8	15,2 ± 9,2	0,006**
Thời gian nằm viện (ngày) ^a	3,4 ± 1,8	3,2 ± 1,7	4,0 ± 2,0	0,052*

^aCác biến số được trình bày dưới dạng giá trị TB ± ĐLC, T-test được dùng để so sánh.
^bCác biến số được trình bày dưới dạng tần số (tỷ lệ %), Chi-bình phương test được dùng để so sánh.
 *T-test with equal variances; **T-test with unequal variances.

Bảng 3.18 cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ NSVHH (p=0,864) cũng như tỷ lệ nhiễm RV (p=0,138) giữa 2 nhóm bệnh nhi có hen dị ứng và không hen dị ứng. Ngoài ra, bệnh nhi hen dị ứng có thời gian bệnh sử ngắn hơn (p=0,049) và cần nhiều thời gian hơn để cắt cơn hen (p=0,006) so với nhóm bệnh nhi không hen dị ứng mặc dù không có sự khác biệt về tỷ lệ cơn hen nặng giữa 2 nhóm này (p=0,542).

Bảng 3.19. Đặc điểm cơn hen cấp giữa 2 nhóm có và không mắc cảm mạo nhà (N=132).

Đặc điểm cơn hen cấp	Mắc cảm dị ứng với mạt nhà		Giá trị p
	Có (n=107)	Không (n=25)	
Cơn hen nặng ^b	19 (17,8)	4 (16,0)	0,835
Thời gian bệnh sử (ngày) ^a	2,1 ± 0,9	2,8 ± 1,4	0,018
Thời gian cắt cơn hen (giờ) ^a	22,6 ± 16,9	14,9 ± 8,9	0,002
Thời gian nằm viện (ngày) ^a	3,2 ± 1,5	4,3 ± 2,7	0,045

^aCác biến số được trình bày dưới dạng giá trị TB ± ĐLC, T-test with unequal variances được dùng để so sánh.
^bCác biến số được trình bày dưới dạng tần số (tỷ lệ %), Chi-bình phương test được dùng để so sánh.

Kết quả ở bảng 3.19 cho thấy bệnh nhi hen mắc cảm dị ứng với mạt nhà có thời gian bệnh sử ngắn hơn (p=0,018), cần nhiều thời gian hơn để cắt cơn hen (p=0,002) và thời gian nằm viện ngắn hơn (p=0,045) so với nhóm còn lại mặc dù không có sự khác biệt về tỷ lệ cơn hen nặng giữa 2 nhóm này (p=0,835).

3.4 Mối liên quan giữa nhiễm siêu vi hô hấp và đặc điểm cơn hen cấp ở bệnh nhi hen dị ứng

Dân số nghiên cứu của chúng tôi có 3 bệnh nhi đồng nhiễm vi khuẩn không điển hình Mp và siêu vi hô hấp nhưng trong 109 bệnh nhi hen dị ứng chỉ có 2 bệnh nhi đồng nhiễm Mp và siêu vi hô hấp. Để phân tích mối liên quan của NSVHH với độ nặng cơn hen trên bệnh nhi hen dị ứng, chúng tôi loại bỏ 2 trẻ đồng nhiễm này.

Nhóm bệnh nhi còn lại có tuổi trung bình là $6,6 \pm 2,7$ tuổi và trẻ ≥ 6 tuổi chiếm tỷ lệ 55,1%. Bệnh nhi nam ưu thế gấp 1,8 lần so với nữ (nam/nữ=69/38). Đa số bệnh nhi cư ngụ ở TP. Hồ Chí Minh (76,6%), có hút thuốc lá thụ động (54,2%) và từng được chẩn đoán hen trước đây (54,2%).

Tỷ lệ NSVHH kèm trong cơn hen cấp là 44,9% và RV là tác nhân ưu thế với tỷ lệ 31,8%. Thời gian bệnh sử trung bình là $2,1 \pm 0,9$ ngày, thời gian cắt cơn hen trung bình là $22,7 \pm 16,8$ giờ, và thời gian nằm viện trung bình là $3,2 \pm 1,7$ ngày.

Bảng 3.20. Yếu tố liên quan cơn hen nặng ở bệnh nhi hen dị ứng (N=107).

Đặc điểm	Cơn hen nặng		OR [95% KTC]	Giá trị p*
	Có (n=20)	Không (n=87)		
Tuổi	$6,9 \pm 2,7$	$6,5 \pm 2,7$	1,1 [0,9-1,3]	0,527
Giới tính				
Nam (n=69)	14 (20,3)	55 (79,7)	1,4 [0,5-3,9]	0,569
Nữ (n=38)	6 (15,8)	32 (84,2)		
Nơi cư ngụ			1,9 [0,5-7,2]	0,333
TP. Hồ Chí Minh (n=82)	17 (20,7)	65 (79,3)		
Tỉnh/thành phố khác (n=25)	3 (12,0)	22 (88,0)		
Hút thuốc lá thụ động				
Có (n=58)	14 (24,1)	44 (75,9)	2,3 [0,8-6,5]	0,122
Không (n=49)	6 (12,2)	43 (87,8)		
Tiền căn được chẩn đoán hen				
Có (n=58)	12 (20,7)	46 (79,3)	1,3 [0,5-3,6]	0,565
Không (n=49)	8 (16,3)	41 (83,7)		
Nhiễm siêu vi hô hấp				
Có (n=48)	13 (27,1)	35 (72,9)	2,8 [1,0-7,6]	0,050
Không (n=59)	7 (11,9)	52 (88,1)		

Các biến số được trình bày dưới dạng tần số (tỷ lệ %).

*Mô hình hồi quy logistic nhị phân đơn biến. OR: Odds Ratio; 95% KTC: 95% khoảng tin cậy.

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến ở bảng 3.20 cho thấy 2 yếu tố (NSVHH và hút thuốc lá thụ động) có thể liên quan với cơn hen nặng ở bệnh nhi hen dị ứng ($0,050 \leq p < 0,150$). Vì vậy, 2 biến số (hút thuốc lá thụ động và NSVHH) được đưa vào phân tích hồi quy logistic nhị phân đa biến (bảng 3.21).

Bảng 3.21. Phân tích hồi quy logistic đa biến yếu tố liên quan cơn hen nặng ở bệnh nhi hen dị ứng (N=107).

Đặc điểm	Odds Ratio	95% khoảng tin cậy	Giá trị p
Hút thuốc lá thụ động	2,5	0,8-7,2	0,099
Nhiễm siêu vi hô hấp	2,9	1,0-8,2	0,041
Hằng số	0,1		0,000
Các biến số hút thuốc lá thụ động và nhiễm siêu vi hô hấp được đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến			

Kết quả phân tích hồi quy logistic nhị phân đa biến ở bảng 3.21 xác định NSVHH có liên quan với cơn hen cấp nặng ở bệnh nhi hen dị ứng với OR [95% KTC] là 2,9 [1,0-8,2]; $p=0,041$.

Bảng 3.22. Đặc điểm cơn hen cấp giữa 2 nhóm có và không NSVHH trên bệnh nhi hen dị ứng (N=107).

Đặc điểm	Nhiễm siêu vi hô hấp		Giá trị p
	Có (n=48)	Không (n=59)	
Thời gian bệnh sử (ngày)	2,0 ± 0,9	2,1 ± 0,9	0,663
Thời gian cắt cơn hen (giờ)	22,7 ± 18,2	22,7 ± 15,8	0,986
Thời gian nằm viện (ngày)	3,2 ± 1,5	3,2 ± 1,8	0,997
Các biến số được trình bày dưới dạng TB ± ĐLC, T-test with equal variances được dùng để so sánh.			

Bảng 3.22 cho thấy không có mối liên quan giữa NSVHH với thời gian bệnh sử, thời gian cắt cơn hen và thời gian nằm viện ở bệnh nhi hen dị ứng vào cơn hen cấp trung bình - nặng.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm dân số nghiên cứu

4.1.1 Tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là $5,9 \pm 2,6$ tuổi, nhỏ nhất là 3 tuổi và lớn nhất là 13,6 tuổi. Cùng thực hiện nghiên cứu trên bệnh nhi nhập viện vì cơn hen cấp tại bệnh viện Nhi Đồng 1, nhưng tuổi trung bình trong dân số nghiên cứu của chúng tôi lớn hơn so với tuổi trung bình trong 2 nghiên cứu của Võ Lê Vi Vi (2014) và Hồ Thiên Hương (2015) đều là 4,2 tuổi.^{44,45} So sánh với các nghiên cứu trên trẻ em vào cơn hen cấp ở các quốc gia khác, tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cũng lớn hơn so với tuổi trung bình trong các nghiên cứu của Awasthi S (2012) và Kassisse (2018).^{19,21} Ngược lại, so với các nghiên cứu của Biscardi S (2004), Joao SM (2007), Rueter K (2012), Leung TF (2013), Wood PR (2013), Meza ED (2016), và Costa LD (2018) thì tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn tuổi trung bình trong các nghiên cứu này (Bảng 4.1).^{11,13,15,17,18,20,22}

Sự khác biệt này có thể do tiêu chuẩn về tuổi khi chọn mẫu nghiên cứu. Dựa trên mô hình diễn biến khò khè ở trẻ em trong nghiên cứu Tucson's và COAST cho thấy trẻ <3 tuổi có thể có những đợt khò khè cấp thoáng qua do siêu vi trong bệnh cảnh viêm tiểu phế quản.^{62,145} Đồng thời, chẩn đoán hen ở trẻ em Việt Nam chủ yếu dựa vào lâm sàng do sự hạn chế trong tiếp cận các cận lâm sàng chẩn đoán. Vì vậy, chúng tôi đã chọn giới hạn dưới là 3 tuổi để tăng độ tin cậy của chẩn đoán hen. Các nghiên cứu có tuổi trung bình lớn hơn so với dân số nghiên cứu của chúng tôi như Costa LD đã chọn dân số nghiên cứu ≥ 4 tuổi, Wood PR nghiên cứu ở nhóm trẻ ≥ 5 tuổi và Joao SM chọn nhóm trẻ ≥ 6 tuổi.^{11,17,20} Trong khi đó, các tác giả còn lại chọn giới hạn tuổi dưới thấp hơn, chẳng hạn như 1 tuổi (Awasthi S), 2 tuổi (Võ Lê Vi Vi, Hồ Thiên Hương, và Kassisse E).^{19,21,44,45} Ngoài lệ, nghiên cứu của Meza ED, Biscardi S và Rueter K có tuổi trung bình lớn hơn so với nghiên cứu của chúng tôi mặc dù giới hạn tuổi dưới của chúng tôi lớn hơn so với nghiên cứu của họ.^{15,18,22} Nghiên cứu của Leung TF chọn giới hạn tuổi dưới bằng với chúng tôi nhưng giới hạn

tuổi trên của họ là 18 tuổi, lớn hơn so với nghiên cứu của chúng tôi nên tuổi trung bình của họ cũng lớn hơn so với dân số nghiên cứu của chúng tôi.¹³

Bảng 4.1. Tuổi trung bình của bệnh nhi vào cơn hen cấp trong các nghiên cứu.

Tác giả, năm, quốc gia	Dân số nghiên cứu	Cỡ mẫu	Tuổi trung bình
Awasthi S, 2012, Ấn Độ ¹⁹	Nhập viện, 1-12 tuổi	44	52,8 tháng
Võ Lê Vi Vi, 2014, Việt Nam ⁴⁴	Nhập viện, 2-15 tuổi	285	4,2 tuổi
Hồ Thiên Hương, 2015, Việt Nam ⁴⁵	Nhập viện, 2-15 tuổi	261	4,2 tuổi
Kassie E, 2018, Venezuela ²¹	Nhập khoa Cấp cứu, 2-12 tuổi	130	5 tuổi
Chúng tôi, 2023, Việt Nam	Nhập viện, 3-15 tuổi	224	5,9 tuổi
Biscardi S, 2004, Pháp ²²	Nhập viện, 2-15 tuổi	170	6,1 tuổi và 6,5 tuổi [†]
Joao SM, 2007, Bồ Đào Nha ²⁰	Nhập khoa Cấp cứu, 6-12 tuổi	54	8,5 tuổi
Rueter K, 2012, Úc ¹⁵	Nhập khoa Cấp cứu, 2-16 tuổi	218	6,6 tuổi
Leung TF, 2013, Hồng Kông ¹³	Nhập viện, 3-18 tuổi	209	7,6 tuổi
Wood PR, 2013, Hoa Kỳ ¹⁷	Nhập viện, 5-17 tuổi	53	9,5 tuổi
Meza ED, 2016, Colombia ¹⁸	Nhập khoa Cấp cứu, 2-15 tuổi	169	7,2 tuổi
Costa LD, 2018, Brazil ¹¹	Nhập khoa Cấp cứu, 4-14 tuổi	92	7 tuổi

Tuổi tiền học đường được xem là một yếu tố có thể liên quan với cơn hen cấp nặng.⁴ Trẻ tuổi tiền học đường được nhắc đến trong nghiên cứu của chúng tôi là trẻ <6 tuổi (hoặc ≤ 5 tuổi) dựa theo quy định tuổi học lớp 1 là 6 tuổi của Bộ Giáo Dục và Đào Tạo Việt Nam, định nghĩa được sử dụng trong nhiều nghiên cứu và theo phân nhóm tuổi hen của GINA 2023.^{68,146,147} Tỷ lệ bệnh nhi hen ≤ 5 tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm ưu thế (59,4%), và tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của

[†] 6,1 tuổi ở nhóm trẻ lần đầu chẩn đoán hen và 6,5 tuổi ở nhóm từng được chẩn đoán hen trước đó.

Nguyễn Thị Diệu Thúy (2018) trên 115 trẻ em <15 tuổi nhập Viện Nhi Trung Ương vì cơn hen cấp (66%).⁴⁰ Các nghiên cứu khác ở nước ngoài ghi nhận tỷ lệ bệnh nhi tuổi tiền học đường khoảng 40-60%.^{18,19}

Ở người bình thường, kháng trở đường thở trung tâm (từ khí quản đến phế quản nhánh thế hệ thứ 12-15) trên một gram nhu mô phổi thì gần như hằng định ở mọi độ tuổi trong khi kháng trở đường dẫn khí ngoại biên giảm đáng kể sau 5 tuổi.¹⁴⁸ Nói cách khác, kháng trở đường dẫn khí của trẻ tuổi tiền học đường cao hơn nhiều so với trẻ lớn hơn.¹⁴⁸ Những biến đổi bệnh học liên quan hen, đặc biệt trong cơn hen cấp, làm tăng đáng kể kháng trở đường dẫn khí ngoại biên của trẻ.¹⁴⁹ Như vậy, trẻ càng nhỏ với kháng trở đường thở cao sẵn có thì càng dễ khó thở nặng trong cơn hen cấp.^{4,5} Thêm nữa, nhiều bằng chứng khoa học gần đây cho thấy có nhiều biến thể của phân tử cadherin-related family member 3 tăng nguy cơ mắc cơn hen nặng ở trẻ em 2-6 tuổi do thay đổi tính liên kết của biểu mô đường thở, hỗ trợ sự xâm nhập và tăng sinh của siêu vi hô hấp.⁵ Tất cả những yếu tố này góp phần tăng nguy cơ mắc cơn hen cấp nặng, nhất là cơn hen cấp do NSVHH ở trẻ tuổi tiền học đường. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi đã không tìm thấy mối liên quan giữa tuổi và cơn hen nặng (Bảng 3.1, Bảng 3.20).

4.1.2 Giới tính

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhi nam nhiều hơn bệnh nhi nữ, tương tự với nhiều tác giả khác. Tỷ số nam : nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,5. Tỷ số này trong nghiên cứu của Meza ED là 1,2; của Joao SM là 1,3; của Võ Lê Vi Vi, Hồ Thiên Hương và Awasthi S là 1,4; của Nguyễn Thị Diệu Thúy và Costa LD là 1,6; của Ozcan C là 1,8; và của Merckx J là 2.^{10,11,16,18-20,40,44,45} Ngược lại, nghiên cứu của Kassisse E ghi nhận bệnh nhi nữ nhiều hơn nam ở nhóm vô cơn hen cấp với tỷ số nữ : nam là 1,2.²¹

Tần suất mắc hen gặp ở trẻ em nam nhiều hơn nữ được giải thích liên quan những khác biệt về các đặc điểm cơ học của hệ hô hấp ở trẻ em, gồm: trẻ nam có thể tích phổi, lưu lượng khí điều chỉnh theo kích thước, và kháng trở hô hấp lớn hơn so với trẻ nữ; trong khi đó tỷ số khoảng chết/thể tích phổi lớn hơn ở trẻ nữ, và trẻ nữ tăng

lưu lượng trên cả đường cong lưu lượng - thể tích thở ra một phần và đường cong lưu lượng - thể tích thở ra toàn bộ.¹⁵⁰ Tuy nhiên, sau tuổi dậy thì thì bệnh nhi nữ gặp nhiều hơn nam, liên quan những thay đổi nội tiết tố cũng như lối sống quanh tuổi dậy thì.¹⁵¹ Bên cạnh đó, kháng trở đường dẫn khí ở trẻ nam sau tuổi dậy thì giảm hơn (do khẩu kính đường thở lớn hơn) so với trẻ nữ cũng là một lý do khiến tần suất mắc hen ở nữ cao hơn nam sau tuổi dậy thì.¹⁵²

4.1.3 Môi trường sống

Có hơn ½ (53,6%) dân số nghiên cứu của chúng tôi bị hút thuốc lá thụ động hàng ngày. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Diệu Thúy (57,4%) và Costa (56,9%).^{11,40} Ngoài ra, có hơn 2/3 (71,4%) trẻ sống ở TP. Hồ Chí Minh, cao hơn kết quả trong nghiên cứu của Võ Lê Vi Vi (59,3%) và Hồ Thiên Hương (54,4%).^{44,45} TP. Hồ Chí Minh là khu vực có mức độ ô nhiễm không khí cao, xếp hạng thứ 56 trên thế giới về mức độ ô nhiễm với chỉ số chất lượng không khí “AQI - Air Quality Index” ở mức độ trung bình (AQI=53). Thêm nữa, chất gây ô nhiễm chính là bụi mịn có kích thước $\leq 2,5$ micromet (PM2.5 - Particulate Matter 2.5) với nồng độ trong bầu khí quyển ở TP. Hồ Chí Minh là $13 \mu\text{g}/\text{m}^3$, cao gấp 2,6 lần giới hạn cho phép theo quy định của Tổ chức Y tế Thế giới.¹⁵³

Môi trường không khí ô nhiễm, đặc biệt phơi nhiễm khói thuốc lá là một yếu tố quan trọng tăng nguy cơ vào cơn hen cấp, thậm chí là cơn hen cấp mức độ nặng.⁴⁻⁶ Một phân tích tổng quan trên 25 nghiên cứu cho thấy bệnh nhi hen có tiếp xúc khói thuốc lá tăng gần gấp đôi nguy cơ nhập viện (OR [95% KTC] = 1,85 [1,20-2,86], $p=0,01$) và nhập cấp cứu vì cơn hen cấp (OR [95% KTC] = 1,66 [1,02-2,69], $p=0,04$) so với bệnh nhi hen không phơi nhiễm khói thuốc lá.¹⁵⁴ Đáng lưu ý là có sự tương tác giữa khói thuốc lá hoặc các hóa chất gây ô nhiễm không khí và NSVHH lên đáp ứng miễn dịch tại biểu mô hô hấp và khả năng đáp ứng với điều trị hen. Chẳng hạn như¹⁵⁵:

- Phơi nhiễm khói thuốc lá kèm nhiễm thêm
 - Flu $\rightarrow$ giảm đáp ứng thuốc đồng vận beta.
 - RSV $\rightarrow$ tăng eosinophil đến đường thở, giảm đáp ứng Th1.

- RV → giảm sản xuất cytokin kháng siêu vi (CXCL 10 và IFN- β), gây tăng sinh siêu vi.
- Hít PM2.5, đặc biệt từ khí thải động cơ diesel kèm nhiễm thêm
 - Flu → tăng neutrophil đến đường thở, tăng tải lượng siêu vi và giảm chức năng phổi.
 - RV → tăng sinh siêu vi và tăng sản xuất cytokin viêm.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ trẻ sống ở TP. Hồ Chí Minh và tỷ lệ trẻ hút thuốc lá thụ động cao hơn ở nhóm vào cơn hen nặng so với nhóm trung bình nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.1). Đồng thời, chúng tôi cũng không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ cơn hen nặng giữa nhóm có đồng thời hút thuốc lá thụ động và NSVHH so với nhóm còn lại (19,6% so với 15,5%; $p=0,467$). Thêm vào đó, kết quả phân tích hồi quy nhị phân đơn biến cũng như đa biến đều cho thấy NSVHH tăng nguy cơ mắc cơn hen cấp nặng ở bệnh nhi hen dị ứng nhưng độc lập với hút thuốc lá thụ động và sống ở TP. Hồ Chí Minh (Bảng 3.18). Chúng tôi cũng không tìm thấy sự khác biệt về thời gian cắt cơn hen giữa nhóm trẻ có đồng thời hút thuốc lá thụ động và NSVHH so với nhóm trẻ còn lại (22,7 giờ so với 22,5 giờ; T-test with equal variances, $p=0,943$).

Tác hại của thuốc lá trên sức khỏe con người được cảnh báo rất rộng rãi nhưng hút thuốc thụ động vẫn là một trong những yếu tố nguy cơ hàng đầu liên quan gánh nặng bệnh tật toàn cầu. Năm 2019, ước tính hút thuốc lá thụ động chịu trách nhiệm cho 50.000 trường hợp tử vong và 4.500.000 năm mất đi vì bệnh tật ở trẻ em <14 tuổi.¹⁵⁶ Tại Việt Nam, chương trình phòng chống tác hại của thuốc lá (tên tiếng Anh là Vietnam Steering Committee on Smoking and Health - VINACOSH) được thành lập theo quyết định của Thủ tướng Chính phủ số 467/QĐ-TTg ngày 17/4/2001, và ngày 18 tháng 6 năm 2012, Quốc hội nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam khóa XIII trong kỳ họp thứ 3 đã thông qua Luật phòng, chống tác hại của thuốc lá (Luật số 09/2012/QH13) nhưng đến nay vẫn còn rất nhiều trẻ em bị hút thuốc lá thụ động. Một khảo sát cộng đồng cho thấy 46,4% trẻ em ≤ 6 tuổi đến khám tại bệnh viện Bạch Mai bị hút thuốc lá thụ động mỗi ngày trong 7 ngày vừa qua.¹³⁰ Mặc dù chúng tôi không

tìm thấy được mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa hút thuốc lá thụ động và cơn hen nặng nhưng tỷ lệ khoảng 50% trẻ em trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như trong các nghiên cứu của Nguyễn Thị Diệu Thúy (2018) và Ngô Quý Châu (2020) có phơi nhiễm khói thuốc lá hàng ngày phản ánh việc thi hành luật phòng chống tác hại của thuốc lá tại Việt Nam chưa thực sự hiệu quả.^{40,130} Thực trạng này đòi hỏi Chính phủ và Nhà nước Việt Nam cần có những biện pháp nghiêm ngặt hơn để bảo vệ trẻ em Việt Nam khỏi tác hại của thuốc lá.

4.1.4 Tiền căn chẩn đoán hen của trẻ

Trong nghiên cứu của chúng tôi (với tỷ lệ cơn hen trung bình/nặng là 83,5%/16,5%), hơn ½ số lượng bệnh nhi đã từng được chẩn đoán hen (53,1%). Trong khi đó, nghiên cứu của Hồ Thiên Hương trên nhóm bệnh nhi 2-15 tuổi nhập viện vì cơn hen cấp (với tỷ lệ cơn hen trung bình/nặng là 82%/18%) có tỷ lệ trẻ đã được chẩn đoán hen là 38%.⁴⁵ Nghiên cứu của Võ Lê Vi Vi cũng thực hiện trên nhóm trẻ 2-15 tuổi nhập viện vì cơn hen cấp (với các tỷ lệ cơn hen nhẹ/trung bình/nặng lần lượt là 1,8%/80,7%/17,5%) thì có 40,4% trẻ đã từng được chẩn đoán hen.⁴⁴ Ngược lại, tỷ lệ này trong một nghiên cứu khác của Joao SM trên nhóm trẻ 6-12 tuổi vào khoa Cấp cứu chủ yếu với cơn hen cấp nhẹ - trung bình (tỷ lệ cơn hen nhẹ/trung bình/nặng là 54,1%/37,8%/8,1%) là 83,3%.²⁰ Sự khác biệt này có lẽ do những trẻ đã từng được chẩn đoán hen (nhất là nhóm trẻ lớn) có sự ưu thế hơn trong thực hành quản lý bệnh hen, chẳng hạn như tránh yếu tố khởi phát cơn hen, sử dụng thuốc hen đúng và biết xử lý ban đầu triệu chứng hen cấp trước khi đến bệnh viện. Tuy nhiên, so với 38% bệnh nhi nhập viện vì cơn hen cấp trung bình - nặng có tiền căn chẩn đoán hen trong nghiên cứu của Hồ Thiên Hương cách đây 5 năm thì tỷ lệ 53,1% trong nghiên cứu của chúng tôi phản ánh thực trạng đáng lo ngại trong quản lý hen trẻ em ở Việt Nam.⁴⁵

Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhi đã từng được chẩn đoán hen trên nhóm bệnh nhi nhập viện vì cơn hen nặng là 51,4% và không có sự khác biệt đáng kể so với nhóm trung bình (Bảng 3.1). Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận 19/119 (16%) trẻ từng được chẩn đoán hen phải nhập viện vì cơn hen nặng. Trong khi đó, một nghiên cứu khác ở Pháp cách đây gần 20 năm trên 170 trẻ 2-15 tuổi nhập viện vì cơn

hen nặng (được định nghĩa là trẻ vẫn còn khò khè đáng kể sau 3 liều khí dung đồng vận β 2-adrenergic trong vòng 1 giờ và $SpO_2 < 95\%$ kéo dài > 3 giờ) ghi nhận tỷ lệ trẻ đã từng được chẩn đoán hen là 70%.²² Sự khác biệt này có thể liên quan những tiến bộ trong y học về chẩn đoán và điều trị hen ở trẻ em.

Đáng chú ý là có 50,4% trẻ được chẩn đoán hen trước 3 tuổi, là nhóm tuổi có rất nhiều thách thức trong chẩn đoán do hạn chế về thực hiện cận lâm sàng, có nhiều chẩn đoán phân biệt khác với hen và trẻ có thể thuộc kiểu hình khò khè tái phát thoáng qua do siêu vi.⁶⁷ Khi trẻ ≥ 3 tuổi vẫn còn khò khè thì chẩn đoán dị ứng với DNKK là một yếu tố chính xác định cơ địa dị ứng của bệnh nhi hen, góp phần quan trọng trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng.⁶¹ Tuy vậy, chỉ có 1/59 (1,7%) trẻ có chẩn đoán hen lúc trẻ ≥ 3 tuổi được tầm soát và phát hiện chẩn đoán dị ứng với DNKK. Chúng tôi cũng ghi nhận có 10/23 trẻ được chẩn đoán hen lúc trẻ ≥ 6 tuổi có thời gian bệnh ≥ 24 tháng nhưng chỉ có 4 trẻ được chỉ định dùng ICS hàng ngày. Có 3 bệnh nhi ≥ 12 tuổi được chẩn đoán hen > 12 tháng nhưng chưa từng được chỉ định dùng ICS để kiểm soát bệnh. Trong khi đó, theo GINA 2021 và GINA 2023, không được kê toa ICS là một yếu tố tăng nguy cơ vào cơn hen cấp ở trẻ ≥ 6 tuổi. Đồng thời, GINA cũng nhắc đến vai trò quan trọng của việc sử dụng sớm ICS hàng ngày để kiểm soát tốt hơn tình trạng viêm đường thở và cải thiện chức năng phổi cho bệnh nhi hen ≥ 6 tuổi, nhất là những bệnh nhi có triệu chứng bệnh $\geq 2-4$ năm.^{6,68}

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chẩn đoán và quản lý hen trẻ em ở Việt Nam vẫn còn nhiều bất cập và thách thức. Thực trạng này có thể do sự giới hạn về cận lâm sàng khách quan trong chẩn đoán và điều trị hen trẻ em cùng sự quá tải công việc của nhân viên y tế tại Việt Nam. Bên cạnh đó, kiến thức của người chăm sóc trẻ cũng rất quan trọng thực hành quản lý hen của trẻ. Thực tế, phần lớn người Việt Nam vẫn quan niệm rằng hen là bệnh di truyền và chủ yếu gặp ở người lớn nên tỷ lệ cha mẹ bị hen thấp (9,8%) có thể khiến thân nhân khó chấp nhận được chẩn đoán bệnh hen ở con trẻ và kém hợp tác quản lý bệnh hen cho trẻ. Một nghiên cứu tại Ấn Độ cho thấy chỉ có 32% người chăm sóc bệnh nhi hen hiểu đúng về bệnh hen ở trẻ em.¹⁵⁷ Chúng tôi chưa thấy có nghiên cứu về thực trạng này ở Việt Nam. Vì

vậy, cần tiến hành thêm nghiên cứu về vấn đề này để can thiệp giáo dục và cải thiện chất lượng quản lý hen cho trẻ em Việt Nam.

4.1.5 Đặc điểm cơn hen cấp

Nghiên cứu của chúng tôi có 16,5% bệnh nhi vào cơn hen nặng và 83,5% bệnh nhi vào cơn hen trung bình. Không có sự khác biệt về thời gian bệnh sử giữa 2 nhóm trung bình và nặng (Bảng 3.2). Tuy nhiên, nhóm bệnh nhi ≥ 6 tuổi vào viện vì cơn hen cấp nhanh hơn (thời gian bệnh sử ngắn hơn) so với nhóm trẻ < 6 tuổi (Bảng 3.3). Điều này có thể được giải thích do đường thở của bệnh nhi hen ≥ 6 tuổi nhạy cảm hơn do bị viêm dai dẳng bởi tương tác hiệp đồng của nhiều yếu tố gồm DNKK, không khí ô nhiễm, khói thuốc lá và NTHH. Do đó, trẻ ≥ 6 tuổi khi gặp yếu tố khởi phát cơn hen thì bùng phát đáp ứng viêm mạnh hơn.⁵²

Chúng tôi định nghĩa ra cơn hen là khi bệnh nhi hoàn toàn hết khó thở và hết khò khè sau khi được điều trị cắt cơn hen. Chúng tôi ghi nhận thời gian cắt cơn hen trung bình là 22,5 giờ. Thời gian này ở nhóm nặng là 33,6 giờ, cao hơn đáng kể so với nhóm trung bình là 20,4 giờ ($p < 0,001$). Trong nghiên cứu của Hồ Thiên Hương, thang PASS được dùng để đánh giá độ nặng cơn hen và ra cơn hen được xác định khi bệnh nhi giảm PASS xuống còn ≤ 4 điểm.⁴⁵ Tỷ lệ bệnh nhi vào cơn hen nặng (PASS=9-12 điểm) là 18% và tỷ lệ cơn hen trung bình (PASS=5-8 điểm) là 82%.⁴⁵ Hồ Thiên Hương ghi nhận thời gian cắt cơn hen trung bình là 4,8 giờ; thời gian này ở nhóm nặng là 13,3 giờ và ở nhóm trung bình là 2,9 giờ.⁴⁵ Mặc dù chúng tôi định nghĩa ra cơn hen khác với định nghĩa của Hồ Thiên Hương nhưng cả 2 nghiên cứu đều cho thấy nhóm bệnh nhi nặng chậm ra cơn hen hơn so với nhóm trung bình. Bên cạnh sự khác biệt về định nghĩa ra cơn hen, nhóm nghiên cứu của chúng tôi không theo dõi bệnh nhi liên tục mà lấy thông tin để đánh giá thời điểm ra cơn hen hoàn toàn dựa trên kết quả thăm khám của bác sĩ điều trị. Vì vậy, thời điểm bệnh nhi hoàn toàn hết khó thở và hết khò khè thực sự có thể sớm hơn thời điểm bác sĩ thăm khám. Điều này khiến cho thời gian cắt cơn hen trong nghiên cứu của chúng tôi rất dài và tỷ lệ ra cơn hen tốt trong vòng 8 giờ điều trị của chúng tôi thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Hồ Thiên Hương.⁴⁵

Thời gian nằm viện trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,7 ngày và không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm bệnh nhi trung bình (3,7 ngày) và nhóm nặng (3,8 ngày). Tương tự, nghiên cứu của Võ Lê Vi Vi đã ghi nhận thời gian nằm viện trung bình là 3,4 ngày; thời gian này là 4,3 ngày ở nhóm bệnh nhi nặng và 3 ngày ở nhóm trung bình.⁴⁴ Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu khác thực hiện ở nước ngoài cho thấy thời gian nằm viện trung bình vì cơn hen cấp ở trẻ em khoảng 2-4 ngày.^{158,159} Trong khi đó, Hồ Thiên Hương ghi nhận thời gian nằm viện trung bình là 1,9 ngày (trong dân số nghiên cứu chung); 3,5 ngày (ở nhóm bệnh nhi nặng) và 1,7 ngày (ở nhóm trung bình).⁴⁵ Có lẽ sự khác biệt về định nghĩa biến số nghiên cứu khiến thời gian nằm viện trong nghiên cứu của Hồ Thiên Hương ngắn hơn so với nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác. Trong khi nghiên cứu của chúng tôi, Võ Lê Vi Vi (2014), Thaweerujitrot C (2019) và Lee DS (2020) tính thời gian nằm viện dựa theo ngày xuất viện trong hồ sơ bệnh án được quyết định bởi bác sĩ trực tiếp điều trị cho bệnh nhi thì nghiên cứu của Hồ Thiên Hương (2015) cho bệnh nhi xuất viện khi điểm PASS ≤ 4 ổn định trong 3-4 giờ và trẻ có thể tiếp tục điều trị tại nhà.^{44,45,158,159}

Shanley (2015) theo dõi 25.900 trẻ em 2-17 tuổi nhập viện vì cơn hen cấp ghi nhận tuổi lớn hơn tăng thời gian nằm viện vì cơn hen cấp ở trẻ em với OR [95% KTC] = 1,3 [1,2-,14].¹⁶⁰ Ngược lại, chúng tôi ghi nhận nhóm trẻ <6 tuổi có thời gian nằm viện trung bình dài hơn so với nhóm trẻ ≥ 6 tuổi (4 ngày so với 3,3 ngày; T-test with unequal variances; $p=0,005$). Chúng tôi cũng không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ nhập viện cuối tuần giữa nhóm trẻ <6 tuổi và nhóm trẻ ≥ 6 tuổi (24,1% so với 20,9%; Chi-bình phương test, $p=0,577$) mặc dù nhập viện vào cuối tuần cũng là một trong những yếu tố tăng thời gian nằm viện.¹⁶⁰ Như vậy, sự khác biệt về thời gian nằm viện có thể được giải thích do 2 nguyên nhân quan trọng:

- Đặc điểm đáp ứng viêm trong cơn hen cấp khác nhau giữa bệnh nhi hen <6 tuổi và nhóm trẻ lớn hơn. Đối với trẻ <6 tuổi, cơn hen cấp thường khởi phát sau NTHH, gây tăng BCDNTT trong lòng đường dẫn khí và hầu hết kém đáp ứng với corticoid toàn thân. Trong khi đó, đường thở của bệnh nhi hen

≥ 6 tuổi bị viêm dai dẳng do tương tác hiệp đồng của nhiều yếu tố gồm DNKK, không khí ô nhiễm, khói thuốc lá và NTHH (mạn tính hoặc tái phát). Khi gặp yếu tố khởi phát cơn hen, đường thở vốn nhạy cảm nhiều sẽ bùng phát đáp ứng viêm dữ dội và khởi phát cơn hen cấp.⁵² Nhiều cơ chế sinh bệnh bao gồm tổn thương và hoạt hóa biểu mô, giảm đáp ứng kháng siêu vi (giảm sản xuất IFN- β , IFN- $\lambda 1$, IFN- $\lambda 2/3$), tăng phơi nhiễm dị nguyên và thúc đẩy đáp ứng Th2, tăng nồng độ IgE và các hóa chất trung gian gây viêm của BCAT, BCDNTT và lympho bào, giảm chức năng của đại thực bào, rối loạn điều hòa thần kinh (rối loạn chức năng thụ thể muscarinic ức chế - M2), và thúc đẩy tăng đáp ứng đường thở.^{54,161} Do đó, cơn hen cấp ở trẻ ≥ 6 tuổi chủ yếu là viêm tăng BCAT và Th2 cao nên đáp ứng tốt với corticoid.⁵² Nhóm trẻ < 6 tuổi cần nhiều thời gian hơn để cắt cơn hen so với nhóm trẻ ≥ 6 tuổi dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.3).

- Sử dụng kháng sinh, đặc biệt là kháng sinh tĩnh mạch, là một nguyên nhân góp phần kéo dài thời gian nằm viện của bệnh nhi.¹⁶² Tỷ lệ bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi được sử dụng kháng sinh tĩnh mạch là 25,9%. Thời gian nằm viện trung bình ở nhóm bệnh nhi sử dụng kháng sinh tĩnh mạch dài hơn đáng kể so với nhóm không sử dụng kháng sinh tĩnh mạch (5,4 ngày so với 3,1 ngày; T-test with unequal variances; $p < 0,001$). Đồng thời, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ sử dụng kháng sinh tĩnh mạch ở nhóm trẻ < 6 tuổi cao hơn rất nhiều so với nhóm trẻ lớn hơn (34,6% so với 13,2%; Chi-bình phương test, $p < 0,001$). Có lẽ do trẻ < 6 tuổi là nhóm nguy cơ cao mắc nhiễm trùng hô hấp dưới nên trước bệnh nhi nhập viện vì khó thở trung bình - nặng, bác sĩ điều trị đã phải sử dụng kháng sinh tĩnh mạch vì khó loại trừ khả năng bệnh nhi có viêm phổi nặng do vi khuẩn kèm trong cơn hen cấp.¹⁶³ Đối với nhóm trẻ ≥ 6 tuổi, đáp ứng viêm trong cơn hen cấp chủ yếu là sự bùng nổ đáp ứng viêm sẵn có tích lũy lâu dài nên diễn biến rầm rộ hơn, nhanh vào viện vì cơn hen cấp trung bình - nặng hơn so với nhóm bệnh nhi nhỏ tuổi

hơn, thể hiện qua thời gian bệnh sử ngắn hơn (2,1 ngày so với 2,4 ngày; T-test with unequal variances; $p=0,025$).

4.2 Nhiễm siêu vi hô hấp, vi khuẩn không điển hình kèm trong cơn hen cấp

Kết quả MPL-rPCR của 224 phết ty hầu và phết họng trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 106 (47,3%) trẻ NSVHH và 8 (3,6%) trẻ nhiễm VKKĐH Mp kèm trong cơn hen cấp trung bình - nặng. So với nghiên cứu của Merckx J, tỷ lệ NSVHH trong nghiên cứu của Leung TF và của chúng tôi thấp hơn nhưng tỷ lệ nhiễm VKKĐH cao hơn (Bảng 4.2).^{10,13} Điều này có lẽ do sự khác biệt về tuổi trung bình/trung vị của 3 dân số nghiên cứu. Tsagarakis (Hy Lạp, 2018) thống kê tần suất nhiễm các tác nhân gây NTHH được chẩn đoán bằng MPL-rPCR phết ty hầu ở một bệnh viện tuyến trung ương ghi nhận tỷ lệ NSVHH cao hơn ở nhóm <5 tuổi và nhiễm VKKĐH ưu thế ở nhóm bệnh nhi lớn hơn.¹⁶⁴

Tỷ lệ đồng nhiễm ≥ 2 tác nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Merckx J và Leung TF (Bảng 4.2).^{10,13} Chủ yếu các trường hợp đồng nhiễm trong nghiên cứu của chúng tôi là trẻ <6 tuổi (10/13; 76,9%) và nhiễm RV kèm với một tác nhân khác (8/13; 61,5%). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Tsagarakis.¹⁶⁴ Một nghiên cứu khác của Lamrani (Maroc, 2021) ở bệnh nhi nhập viện vì NTHH cấp nặng cũng cho thấy những trường hợp đồng nhiễm chủ yếu gặp ở những trẻ nhiễm RV và tần suất đồng nhiễm giảm dần theo tuổi.¹⁶⁵ Sự non yếu của hệ miễn dịch là một trong những nguyên nhân khiến trẻ nhỏ tăng nguy cơ đồng nhiễm nhiều tác nhân.¹⁶⁶ Bên cạnh đó, trong 8 trẻ đồng nhiễm RV và tác nhân khác, có 5 trẻ nhiễm RV-C và 3 trẻ không thể xác định loài. Điều này có thể được giải thích do RV-C có ái lực cao hơn với thụ thể CDHR3 trong khi các siêu vi hô hấp khác chủ yếu gắn kết với thụ thể ICAM-1 trên biểu mô hô hấp.²³ Do đó, khi bệnh nhi nhiễm RV-C vẫn có thể nhiễm thêm siêu vi hô hấp khác. Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận 100% trường hợp đồng nhiễm RV với tác nhân khác là bệnh nhi hen dị ứng. Có nhiều bằng chứng khoa học cho thấy bệnh nhi hen dị ứng tăng biểu lộ ICAM-1 trên biểu mô hô hấp và suy yếu đáp ứng miễn dịch chống nhiễm trùng khi nhiễm RV.^{109,167} Hậu quả là bệnh nhi hen dị ứng tăng cơ hội đồng nhiễm thêm tác nhân vi sinh khác khi nhiễm RV.

Bảng 4.2. Nhiễm siêu vi hô hấp và vi khuẩn không điển hình kèm trong cơn hen cấp ở trẻ em trong các nghiên cứu.

	Chúng tôi	Merckx¹⁰	Leung¹³
Quốc gia, năm	Việt Nam, 2023	Canada, 2018	Hong Kong, 2013
Tuổi trung bình/trung vị	5,9/-	-/3	7,6/-
Kỹ thuật xét nghiệm	MPL-rPCR	MPL-rPCR	Multiplex nested PCR
Loại mẫu	Phết tỵ hầu và phết họng	Phết hoặc dịch hút tỵ hầu	Dịch hút tỵ hầu
Số lượng mẫu bệnh phẩm	224	958	206
NSVHH	106 (47,3%)	590 (61,6%)	103 (50%)
Nhiễm VKKĐH	8 (3,6%)	2 (0,2%)	5 (2,4%)
Đồng nhiễm ≥ 2 tác nhân	13 (5,8%)	81 (8,5%)	22 (10,7%)

Thêm nữa, trong số 8 trẻ đồng nhiễm RV và tác nhân khác, có 3 trẻ (4,5 tuổi; 4,7 tuổi và 5,3 tuổi) đồng nhiễm với Adv, 2 trẻ đồng nhiễm với Mp (5,3 tuổi và 8 tuổi), 3 trẻ còn lại đồng nhiễm với Flu A (10,5 tuổi), RSV (4,8 tuổi) và PIV 3 (5,9 tuổi). Tương tự, Tsagarakis cũng ghi nhận đồng nhiễm RV/Adv thường gặp nhất và chủ yếu gặp ở nhóm trẻ 2-10 tuổi.¹⁶⁴

4.2.1 Nhiễm siêu vi hô hấp

Tỷ lệ NSVHH (nói chung) và tỷ lệ nhiễm RV (nói riêng) kèm trong cơn hen cấp ở trẻ em trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của các nghiên cứu khác trên những vùng lãnh thổ có khí hậu khác nhau (Bảng 4.3).¹⁰⁻¹⁶ Đi từ Bắc bán cầu xuống hướng Nam bán cầu, tỷ lệ NSVHH giảm dần từ Canada (61,6%) → Thổ Nhĩ Kỳ (53,8%) → Hong Kong (50%) → Việt Nam (47,3%).^{10,13,16} Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy các khu vực nằm về phía Bắc bán cầu có tần suất NSVHH kèm trong cơn hen cấp cao hơn so với các khu vực nằm về phía Nam bán cầu.⁸ Ngoại lệ, Brazil và Úc nằm dưới đường xích đạo về phía Nam bán cầu nhưng có tỷ lệ NSVHH cao hơn so với các quốc gia kể trên nằm trên đường xích đạo.

Tỷ lệ NSVHH kèm trong cơn hen cấp ở trẻ em trong nghiên cứu ở Brazil là 88% (Costa LDC, 2018) và ở Úc là 63,7% (Rueter K, 2012).^{11,15}

Tỷ lệ nhiễm RV kèm trong cơn hen cấp được chúng tôi ghi nhận là 29,5%, tương đương với kết quả nghiên cứu của Leung TF ở châu Á (26,2%) và Merckx J ở châu Mỹ (29,4%), nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Rueter K ở châu Úc (56%).^{10,13,15} Điều này phù hợp với báo cáo từ một phân tích tổng quan cũng đã cho thấy tỷ lệ bình quân nhiễm RV kèm trong cơn hen cấp ở các quốc gia châu Á tương đương châu Mỹ và thấp hơn châu Úc (Bảng 1.4).¹⁴ Trong khi đó, tại Viện Nhi Trung Ương ở miền Bắc Việt Nam thì Nguyễn Thị Diệu Thúy nghiên cứu trên 115 trẻ em dưới 15 tuổi nhập viện vì cơn hen cấp ghi nhận tỷ lệ nhiễm RV cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi thực hiện ở miền Nam Việt Nam (54,8% so với 29,5%).⁴⁰ Costa LDC nghiên cứu ở châu Mỹ nhưng cũng có tỷ lệ nhiễm RV rất cao (80,4%), cao hơn cả giới hạn cao của các nghiên cứu khác ở châu Mỹ (56,6%) và châu Úc (73,6%).^{11,14} Thêm vào đó, chúng tôi ghi nhận RV-C chiếm tỷ lệ cao nhất (17,4%). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Merckx J cũng phát hiện RV-C là loài phổ biến nhất bị nhiễm ở những bệnh nhi vào cơn hen cấp trung bình và nặng, chiếm tỷ lệ 18,2%.¹⁰ Ngoài ra, tỷ lệ nhiễm RV cao hơn 4 lần so với tỷ lệ nhiễm RSV (Bảng 3.4). Kết quả này phù hợp với y văn cho biết rằng tần suất nhiễm RV ưu thế hơn RSV ở trẻ sau 2 tuổi.⁹⁵

Tuổi nhỏ, giới tính nam, hút thuốc lá thụ động, sống ở môi trường không khí ô nhiễm, và hen dị ứng là những yếu tố tăng nguy cơ NSVHH ở trẻ em.^{85,86,136-138,168} Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tuổi là yếu tố độc lập tăng Odds nhiễm RV với OR [95% KTC] = 1,1 [1,0-1,2]; p=0,039 (Bảng 3.8). Trong khi đó, Nguyễn Thị Diệu Thúy không ghi nhận sự khác biệt về tuổi giữa 2 nhóm bệnh nhi nhiễm và không nhiễm RV.⁴⁰ Merckx J đã ghi nhận tỷ lệ trẻ tiếp xúc khói thuốc lá (được xác định bằng nồng độ cotinine trong huyết thanh ≥ 4 ng/mL) cao hơn ở nhóm NSVHH so với nhóm không NSVHH (6,8% so với 3,8%).¹⁰ Trong khi đó, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ trẻ hút thuốc lá thụ động giữa 2 nhóm bệnh nhi có và không NSVHH (52,8% so với 54,2% ; Chi-bình phương test, p=0,833). Sự khác

biệt này có lẽ do khác nhau trong định nghĩa biến số nghiên cứu của 2 nghiên cứu này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhi được xác định có hút thuốc lá thụ động khi trẻ sống chung nhà với người hút thuốc lá hàng ngày.¹³⁰ Do đó, thông tin thu được theo định nghĩa biến số này có thể bỏ sót tình huống trẻ bị phơi nhiễm khói thuốc lá bên ngoài nhà và thông tin thiếu chính xác nếu cha mẹ của bệnh nhi trả lời không đúng sự thật.

Bên cạnh đó, tỷ lệ NSVHH kèm trong cơn hen cấp khác nhau giữa các nghiên cứu có thể do một số nguyên nhân sau:

- Mẫu bệnh phẩm sử dụng tìm tác nhân gây bệnh khác nhau. So với phết họng thì phết mũi ưu thế hơn để phát hiện siêu vi hô hấp bằng PCR.¹⁶⁹ Cho dù sử dụng kỹ thuật xét nghiệm nào thì mẫu dịch hút ty hầu (nasopharyngeal aspirate - NPA) có độ nhạy cao hơn mẫu phết ty hầu (nasopharyngeal swab - NS) trong tìm tác nhân siêu vi hô hấp.¹⁷⁰ Trong khi chúng tôi sử dụng 100% phết ty hầu và phết họng để tìm tác nhân gây bệnh thì Costa LDC, Leung TF và Nguyễn Thị Diệu Thúy sử dụng 100% mẫu dịch hút ty hầu.^{11,13,40}
- Số lượng siêu vi không đủ nhiều ở vùng mũi hầu để PCR có thể phát hiện mặc dù PCR có độ nhạy rất cao. Triệu chứng hen là hậu quả của đáp ứng viêm của hệ miễn dịch chống lại tác nhân gây bệnh. Mức độ đáp ứng viêm này thay đổi tùy theo tác nhân gây bệnh, hệ miễn dịch cá nhân và tình trạng nhạy cảm sẵn có của đường thở bị viêm ở mỗi bệnh nhi hen. Tải lượng siêu vi hô hấp giảm đáng kể sau 72 giờ khởi phát triệu chứng lâm sàng.¹⁷¹ Trong khi đó, cơn hen cấp khởi phát sau NSVHH xảy ra trong vòng 7 ± 2 ngày sau khởi phát triệu chứng cảm lạnh. Thời gian này ngắn hơn ở những trường hợp nhiễm RV (6 ± 2 ngày) so với các siêu vi hô hấp khác RV (13 ± 3 ngày).¹⁷² Như vậy, số lượng siêu vi có thể phát hiện được ở đường hô hấp trên có thể còn rất ít khi bệnh nhi vào cơn hen cấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian từ lúc bệnh nhi khởi phát triệu chứng hô hấp đến khi lấy mẫu bệnh phẩm là $2,7 \pm 1,1$ ngày.

- Tải lượng RV nhiều nhất trong dịch rửa mũi sau khi bệnh nhi bắt đầu có triệu chứng cảm lạnh 2-4 ngày và RV có thể được phát hiện bằng PCR mẫu dịch rửa mũi trong vòng 5 ngày trước cho đến 2 ngày sau khởi phát cơn hen cấp.¹⁷² Chúng tôi lấy mẫu làm MPL-rPCR trong vòng 24 giờ nhập viện nên vẫn đảm bảo khả năng cao phát hiện được RV trong phết ty hầu. Tuy nhiên, tải lượng siêu vi hô hấp giảm đáng kể sau 72 giờ khởi phát triệu chứng lâm sàng.¹⁷¹ Trong 66 trường hợp nhiễm RV trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian từ lúc khởi phát triệu chứng bệnh đến lúc lấy mẫu là $2,5 \pm 0,85$ ngày, 66 (100%) trẻ được lấy mẫu trong vòng 4 ngày, 58 (87,9%) trẻ được lấy mẫu trong vòng 3 ngày, 36 (54,5%) trẻ được lấy mẫu trong vòng 2 ngày sau khi bắt đầu khởi phát triệu chứng hô hấp.
- Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trong khoảng thời gian đang xảy ra đại dịch coronavirus disease 2019 (COVID-19) trên toàn cầu. Những quy định về giãn cách xã hội, thói quen rửa tay và đeo khẩu trang cũng có thể góp phần đáng kể giảm tần suất NSVHH.¹⁷³
- Đặc điểm thời tiết và khí hậu của địa phương vào thời điểm lấy mẫu nghiên cứu ảnh hưởng đáng kể lên tần suất và loại siêu vi hô hấp.⁸ Nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu được nhắc đến bên trên chỉ thực hiện trong một khoảng thời gian ngắn nhất định. Đặc điểm thời tiết cũng như thói quen sinh hoạt của cộng đồng vào khung thời gian đó có thể ảnh hưởng lên tần suất và loại tác nhân gây bệnh.
- Tỷ lệ cơn hen nặng khác nhau trong các dân số nghiên cứu khác nhau. So với các nghiên cứu khác có tỷ lệ NSVHH cao hơn thì tỷ lệ cơn hen nặng trong nghiên cứu của họ cũng cao hơn so với chúng tôi (Bảng 4.3). Y văn và nhiều nghiên cứu đã nhấn mạnh mối liên quan giữa NSVHH và nguy cơ cơn hen nặng.⁴⁻⁶

Bảng 4.3. Nhiễm siêu vi hô hấp kèm trong cơn hen cấp của các nghiên cứu.

Tác giả	Địa điểm, khí hậu, năm	Tỷ lệ % cơn hen nặng	Kỹ thuật PCR	Bệnh phẩm (số lượng)	NSVHH n (%)	RV (+) n (%)
Chúng tôi	TP. Hồ Chí Minh (Việt Nam), nhiệt đới, 2023	16,5	MPL-rPCR	Phết tỵ hầu và phết họng (224)	106 (47,3)	66 (29,5)
Nguyễn Thị Diệu Thúy ⁴⁰	Hà Nội (Việt Nam), nhiệt đới, 2018	44,4	RT-PCR	Dịch hút tỵ hầu (115)	-	63 (54,8)
Merckx J ¹⁰	Canada, hàn đới, 2018	33,3	MPL-rPCR	Phết hoặc dịch hút tỵ hầu (958)	590 (61,6)	282 (29,4)
Costa LDC ¹¹	Brazil, nhiệt đới, 2018	-	RT-PCR	Dịch hút tỵ hầu (92)	81 (88,0)	74 (80,4)
Leung TF ¹³	Hong Kong, cận nhiệt đới, 2013	50	Multiplex nested PCR	Dịch hút tỵ hầu (206)	103 (50,0)	54 (26,2)
Rueter K ¹⁵	Perth (Úc), Địa Trung Hải, 2012	-	RT-PCR	Dịch hút mũi “per-nasal aspirate” (168)	107 (63,7)	94 (56,0)
Ozcan C ¹⁶	Ankara (Thổ Nhĩ Kỳ), bán khô hạn, 2011	20,2	RT-PCR	Phết tỵ hầu và phết mũi (104)	56 (53,8)	37 (35,6)

Liên quan đến đặc điểm cơn hen cấp, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ cơn hen nặng, cũng như thời gian bệnh sử và thời gian cắt cơn hen giữa nhóm NSVHH (nói chung) cũng như nhiễm RV (nói riêng) và nhóm ngược lại (Bảng 3.5, Bảng 3.6) trên 224 bệnh nhi vào cơn hen cấp trung bình - nặng. Mọi liên quan giữa NSVHH (kể cả nhiễm RV) và cơn hen cấp nặng vẫn chưa được

thống nhất giữa các nghiên cứu trên thế giới. Trong khi nghiên cứu của các tác giả Joao SM và Arden KE không tìm thấy mối liên quan giữa NSVHH và cơn hen cấp nặng thì mối liên quan này đã được chứng minh từ kết quả nghiên cứu của các tác giả Merckx J, Rueter K, Ozcan C, Bizzantino J, Kantor DB và Nguyễn Thị Diệu Thúy.^{10,15,16,20,36,37,39,40} Khi phân tích riêng vai trò của từng loại siêu vi hô hấp, nghiên cứu của Merckx J và Ozcan C đã ghi nhận mối liên quan giữa NSVHH và cơn hen cấp nặng không phụ thuộc loại tác nhân.^{10,16} Trong khi đó, nghiên cứu của Bizzantino J ghi nhận nhiễm RV-C tăng độ nặng của cơn hen nhiều hơn so với nhiễm RV-A hoặc RV-B.³⁷ Nghiên cứu của Nguyễn Thị Diệu Thúy ghi nhận tỷ lệ cơn hen nặng cao hơn ở nhóm nhiễm RV.⁴⁰

Liên quan đến thời gian nằm viện vì cơn hen cấp, Nguyễn Thị Diệu Thúy ghi nhận không có sự khác biệt về thời gian nằm viện giữa nhóm nhiễm RV và nhóm không nhiễm RV mặc dù tỷ lệ cơn hen nặng (có PAS ≥ 12 điểm) cao hơn ở nhóm nhiễm RV.⁴⁰ Ngược lại, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phát hiện nhóm không nhiễm RV có thời gian nằm viện trung bình dài hơn so với nhóm nhiễm RV (3,9 ngày so với 3,2 ngày; $p=0,008$) mặc dù không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ cơn hen nặng giữa 2 nhóm này (Bảng 3.6). Sử dụng kháng sinh tĩnh mạch là một nguyên nhân góp phần kéo dài thời gian nằm viện của bệnh nhi hen.¹⁶² Tuy vậy, chúng tôi cũng không ghi nhận sự khác biệt về tỷ lệ sử dụng kháng sinh tĩnh mạch giữa 2 nhóm bệnh nhi nhiễm và không nhiễm RV (21,2% và 29,1%; Chi-bình phương test, $p=0,223$). Chúng tôi cũng không ghi nhận sự khác biệt về tỷ lệ nhập viện cuối tuần giữa nhóm nhiễm RV và nhóm còn lại (24,2% so với 22,2%; Chi-bình phương test, $p=0,734$) mặc dù nhập viện vào cuối tuần cũng là một trong những yếu tố tăng thời gian nằm viện.¹⁶⁰ Nghiên cứu của Shanley cho thấy tuổi tỷ lệ thuận với thời gian nằm viện vì cơn hen cấp ở trẻ em.¹⁶⁰ Trong khi đó, chúng tôi ghi nhận nhóm nhiễm RV nằm viện vì cơn hen cấp ít ngày hơn mặc dù lớn tuổi hơn so với nhóm không nhiễm RV (Bảng 3.6 và Bảng 3.8).

4.2.2 Nhiễm vi khuẩn không điển hình

VKKĐH được nghiên cứu nhiều ở bệnh nhi vào con hen cấp là Mp vì chúng gây bệnh cảnh lâm sàng tương tự siêu vi hô hấp. Tỷ lệ nhiễm VKKĐH trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,6% và tất cả là Mp. So với các nghiên cứu khác cũng thực hiện kỹ thuật PCR thì tỷ lệ VKKĐH trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Merckx J (0,2%) và của Leung TF (2,4%); nhưng thấp hơn tỷ lệ nhiễm VKKĐH trong nghiên cứu của Wood PR (64,2%) (Bảng 4.4).^{10,13,17}

Tần suất nhiễm VKKĐH có liên quan với tuổi.¹⁶⁵ Tuổi trung bình của dân số nghiên cứu của chúng tôi là 5,9 tuổi, nhỏ hơn tuổi trung bình của dân số nghiên cứu của Wood PR là 9,5 tuổi.¹⁷ Đây có thể là một nguyên nhân khiến tỷ lệ nhiễm VKKĐH trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Wood PR.¹⁷

So sánh giữa phết họng và phết ty hầu thì khả năng phát hiện VKKĐH bằng PCR mẫu phết họng cao hơn mẫu phết ty hầu.¹⁷⁴ Nghiên cứu của Wood PR và nghiên cứu của chúng tôi dùng cả phết họng và phết ty hầu để làm PCR kiểm VKKĐH nên có thể phát hiện tỷ lệ VKKĐH cao hơn so với 2 nghiên cứu của Merckx J và Leung TF (Bảng 4.4).^{10,13,17} Ngoài ra, kỹ thuật xét nghiệm PCR cũng ảnh hưởng lên khả năng phát hiện tác nhân gây bệnh. So với P1 adhesin (P1) hoặc ATPase, giải trình tự gene CARDS Tx, một gene đặc trưng riêng của Mp, có độ nhạy cao hơn trong việc phát hiện nhiễm Mp.¹⁷⁵ Nghiên cứu của Wood PR tìm CARDS Tx và P1 bằng cả kỹ thuật PCR và antigen capture (AC).¹⁷ Tác giả đã phát hiện AC nhạy hơn PCR (55% so với 16%, $p=0,04$), và PCR CARDS Tx nhạy hơn PCR P1 adhesin (14% so với 5,1%, $P<0,001$) trong việc phát hiện nhiễm Mp.¹⁷

So với huyết thanh chẩn đoán thì PCR mẫu bệnh phẩm hô hấp có độ chuyên cao hơn nhưng độ nhạy thấp hơn trong chẩn đoán nhiễm VKKĐH.¹⁷⁶ Điều này là nguyên nhân khiến cho tỷ lệ nhiễm VKKĐH Mp trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu của Biscardi S là 29,4% và của Kassisse E là 46,2%.^{21,22}

Bảng 4.4. Nhiễm vi khuẩn không điển hình kèm trong cơn hen cấp của các nghiên cứu trên thế giới.

Tác giả, năm	Tuổi trung bình /trung vị	Phương pháp chẩn đoán (n)	Nhiễm VKKĐH n (%)
Biscardi S, 2004 ²²	6,3 tuổi	IgM, IgG kháng VKKĐH (119 + 51) [‡]	Nhóm 1 Mp - 24 (20,2) Cp - 4 (3,4) Nhóm 2 Mp - 26 (51,0) Cp - 4 (7,8) Cp - 11 (25,0)
Awasthi S, 2012 ¹⁹ Wood PR, 2013 ¹⁷	52,8 tháng 9,5 tuổi	IgM kháng Cp (44) RT-PCR và AC phết ty hầu + phết họng kiểm CARDS Tx và P1 adhesin của Mp (53)	Mp - 34 (64,2)
Kassisse E, 2018 ²¹ Leung TF, 2013 ¹³	5 tuổi 7,6 tuổi	IgM kháng Mp (130) Multiplex nested PCR dịch hút ty hầu (206)	Mp - 60 (46,2) Mp - 2 (1,0) Cp - 4 (1,9)
Merckx J, 2018 ¹⁰	3 tuổi	Multiplex RT- PCR phết/dịch hút ty hầu (958)	Mp - 2 (0,2)
Chúng tôi, 2023	5,9 tuổi	Multiplex RT- PCR phết ty hầu và phết họng (224)	Mp - 8 (3,6)

Trong 8 trẻ nhiễm Mp, có 2 (25%) trẻ 3-<5 tuổi, 5 (62,5%) trẻ 5-<10 tuổi, và 1 (12,5%) trẻ 10-<16 tuổi. Tương tự, Tsagarakis cũng báo cáo tần suất phát hiện Mp ở đường hô hấp trên cao hơn ở nhóm trẻ 5-<10 tuổi so với nhóm 2-<5 tuổi và 10-<18 tuổi.¹⁶⁴ Trong số 60 trẻ nhiễm Mp, Kassisse E ghi nhận tỷ lệ nhiễm VKKĐH trong nhóm tuổi 2-6 tuổi cao hơn so với nhóm 7-12 tuổi (81,7% so với 18,3%).²¹ Chúng tôi ghi nhận 5/8 (62,5%) trẻ nhiễm Mp nhỏ hơn 7 tuổi.

Có 5/8 bệnh nhi nhiễm VKKĐH thực hiện SPT và tất cả đều là hen dị ứng. Trong khi đó, Biscardi E ghi nhận chỉ 30% trẻ nhiễm VKKĐH là hen dị ứng.²² Nghiên cứu của Kassisse E phát hiện nồng độ IgM liên quan thuận trực tiếp với độ nặng của

[‡] 119 bệnh nhi từng được chẩn đoán hen trước đây (nhóm 1) và 51 trẻ chẩn đoán hen lần đầu (nhóm 2).

cơn hen cấp, tỷ lệ khởi phát cơn hen nhanh <3 giờ, và tỷ lệ nhập viện vì cơn hen ($P < 0,001$).²¹ Ngược lại, tất cả 8 trẻ nhiễm Mp trong nghiên cứu của chúng tôi đều vào cơn hen cấp mức độ trung bình.

4.3 Hen dị ứng

Cơ địa dị ứng là một trong các tiêu chí được dùng trong các nghiên cứu về chỉ số dự đoán hen (Asthma Predictive Index - API) góp phần chẩn đoán và tiên lượng hen dai dẳng ở trẻ em.^{41,61,67} Cơ địa dị ứng có thể bao gồm tạng dị ứng trong gia đình (cha mẹ được bác sĩ chẩn đoán hen) và tạng dị ứng của bản thân (trẻ được bác sĩ chẩn đoán viêm da cơ địa, viêm mũi dị ứng, dị ứng thức ăn qua IgE và trẻ có mẫn cảm dị ứng với DNKK). Trong các biểu hiện kể trên, viêm mũi dị ứng cần được phân biệt với viêm mũi không dị ứng bằng xét nghiệm dị ứng.¹⁷⁷ Tuy nhiên, hầu hết bác sĩ thực hành lâm sàng tại Việt Nam không đảm bảo tiêu chuẩn này khi chẩn đoán viêm mũi dị ứng ở trẻ em. Vì vậy, chúng tôi đã không sử dụng viêm mũi dị ứng để đánh giá cơ địa dị ứng cho bệnh nhi trong nghiên cứu này. Mẫn cảm dị ứng với DNKK là một tiêu chí chính trong API, có tính khách quan, có độ tin cậy cao và được sử dụng trong hầu hết các nghiên cứu lâm sàng.^{25,61,75} Vì vậy, chúng tôi đã định nghĩa bệnh nhi hen dị ứng là bệnh nhi hen có mẫn cảm dị ứng với DNKK được xác định bằng SPT.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 132 bệnh nhi có kết quả SPT gồm 131 bệnh nhi đã thực hiện SPT sau khi tham gia nghiên cứu và 1 bệnh nhi đã thực hiện SPT trước khi tham gia nghiên cứu. Bệnh nhi này đã được thực hiện SPT lúc trẻ 9 tuổi (cách thời điểm tham gia nghiên cứu khoảng 2 năm) và phụ huynh không muốn cho trẻ thực hiện lại SPT. Một nghiên cứu của Shin JH theo dõi sự thay đổi về kiểu hình mẫn cảm dị ứng với DNKK đã ghi nhận nhóm tuổi 2-12 tuổi chủ yếu không thay đổi hoặc xuất hiện thêm mẫn cảm mới trong thời gian 2 năm theo dõi.¹⁷⁸ Vì vậy, chúng tôi đã nhận bệnh nhi này vào nhóm có thực hiện SPT để phân tích.

Chúng tôi đã không ghi nhận sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ cơn hen nặng giữa 2 nhóm bệnh nhi có và không thực hiện SPT (17,4% và 15,2%; Chi-bình phương test, $p=0,662$). Đồng thời, cũng không có sự khác biệt về các đặc điểm dịch tễ giữa 2 nhóm bệnh nhi có và không thực hiện xét nghiệm SPT, ngoại trừ tỷ lệ trẻ ≥ 6 tuổi lớn hơn ở

nhóm có thực hiện SPT (Bảng 3.9). Cư ngụ ở TP. Hồ Chí Minh cũng là một yếu tố thuận lợi cho bệnh nhi tái khám làm SPT so với bệnh nhi cư ngụ ở tỉnh/thành phố khác (72% nhóm thực hiện SPT sống ở TP. Hồ Chí Minh). Tuy vậy, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ cư ngụ ở TP. Hồ Chí Minh giữa 2 nhóm bệnh nhi có và không thực hiện SPT. Như vậy, sự khác biệt về tỷ lệ trẻ ≥ 6 tuổi giữa 2 nhóm bệnh nhi có và không thực hiện SPT có thể được giải thích bởi 2 nguyên nhân chính sau đây:

- Sự phù hợp giữa lịch đi học của trẻ và lịch tái khám làm SPT. Phòng khám Hô hấp và Dị ứng miễn dịch lâm sàng tại Phòng khám Đại học Y Dược 1 thực hiện SPT vào các buổi sáng thứ hai, thứ ba hoặc thứ sáu. Đơn vị Dị ứng của bệnh viện Nhi Đồng 1 thực hiện SPT vào các buổi chiều thứ hai, thứ tư hoặc thứ sáu. Lịch thực hiện SPT này không thuận tiện cho trẻ < 6 tuổi học mẫu giáo cả ngày, trong khi trẻ ≥ 6 tuổi thường học chủ yếu 1 buổi/ngày, thuận tiện hơn để tái khám thực hiện SPT.
- Tiền căn chẩn đoán hen cao hơn ở nhóm trẻ ≥ 6 tuổi so với nhóm trẻ nhỏ hơn (61,5% so với 47,4%; Chi-bình phương test; $p=0,037$). Tiền căn trẻ từng được chẩn đoán hen có thể khiến thân nhân bệnh nhi có kiến thức nhiều hơn về bệnh hen ở trẻ em. Kiến thức tốt giúp họ ý thức tốt hơn trong thực hành quản lý hen của trẻ, nhất là họ hiểu được ảnh hưởng của DNKK lên tình trạng viêm đường thở cũng như khả năng kiểm soát bệnh hen cho trẻ.¹⁷⁹

Cha và/hoặc mẹ bị hen là yếu tố gia đình quan trọng tăng nguy cơ mắc hen cho trẻ em.^{61,73,74} Chỉ có 9,8% dân số nghiên cứu của chúng tôi có cha hoặc mẹ bị hen. Mặc dù chỉ có 12/22 bệnh nhi có cha hoặc mẹ bị hen đã thực hiện SPT nhưng có 9/12 (75%) có kết quả SPT dương tính với ít nhất 1 DNKK trong nhà thường gặp. Nhóm bệnh nhi hen dị ứng này gồm 6 trẻ có cha bị hen (trong đó có 1 người cha chỉ bị hen lúc nhỏ) và 3 trẻ có mẹ bị hen.

Viêm da cơ địa là một trong những biểu hiện chính và là biểu hiện sớm của tiến trình phát triển bệnh dị ứng ở một cá nhân có cơ địa dị ứng. Hàng rào da của bệnh nhi viêm da cơ địa bị tổn thương và rối loạn chức năng, tạo điều kiện cho các chất

gây viêm, đặc biệt là dị nguyên trong không khí tiếp cận với hệ miễn dịch, kích hoạt và duy trì đáp ứng viêm dị ứng toàn thân.¹⁸⁰ Tỷ lệ viêm da cơ địa trong dân số nghiên cứu của chúng tôi là 18,8%. Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu gần đây của Nguyễn Hà Trang (2023) là 20%, nhưng cao hơn so với kết quả nghiên cứu trước đây của Nguyễn Thị Diệu Thúy (2018) là 16,5% và của Võ Lê Vi Vi (2018) là 12,8%.^{30,31,40} Điều này cũng phù hợp với khuynh hướng tăng tần suất mắc viêm da cơ địa theo thời gian trên toàn thế giới.¹⁸¹ Có nhiều lý do giải thích khuynh hướng này, bao gồm sự thay đổi khí hậu, ô nhiễm môi trường nước và không khí, sử dụng nhiều hóa chất trong các sản phẩm tẩy rửa và chăm sóc da, và sang chấn tâm lý. Những yếu tố này ảnh hưởng lên cấu trúc và chức năng của hàng rào biểu mô da.¹⁸²

Tỷ lệ bệnh nhi hen dị ứng rất cao (82,6%) và mạt nhà là DNKK trong nhà phổ biến nhất của bệnh nhi hen, chiếm tỷ lệ 81,1% (Bảng 3.13). Kết quả này tương tự nhiều nghiên cứu khác trong và ngoài nước (Bảng 4.5). So với các nghiên cứu khác cùng thực hiện ở trẻ em Việt Nam, chúng tôi phát hiện tỷ lệ bệnh nhi hen dị ứng cao hơn kết quả nghiên cứu trước đây của Đào Thị Hồng Diên (2013) và Võ Lê Vi Vi (2018)^{27,30}. Tuy nhiên, tỷ lệ này thấp hơn so với báo cáo gần đây của Nguyễn Hà Trang (2023) thực hiện nghiên cứu từ tháng 07/2021 đến tháng 07/2022 (Bảng 4.5).³¹ Gajaweera H cũng báo cáo tỷ lệ mẫn cảm dị ứng với DNKK ở bệnh nhi hen tại Sri Lanka tăng từ 49% (năm 2014) lên 81% (năm 2020).¹²⁷ Nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho thấy tỷ lệ mẫn cảm dị ứng với DNKK của trẻ em ngày càng tăng, song hành với sự tăng tỷ lệ mới mắc các bệnh dị ứng hô hấp.^{183,184}

Sau mạt nhà, gián là DNKK thường gặp thứ hai trong nghiên cứu này (Bảng 3.10). Kết quả nghiên cứu của Senanayake MP (Sri Lanka, 2014), Gajaweera H (Sri Lanka, 2021) và Nguyễn Hà Trang (Việt Nam, 2023) cũng cho thấy gián là DNKK phổ biến thứ hai của bệnh nhi hen dị ứng.^{28,31,127} Trong khi đó, Đào Thị Hồng Diên (Việt Nam, 2013), Beck AF (Hoa Kỳ, 2015) và Võ Lê Vi Vi (Việt Nam, 2018) báo cáo tỷ lệ bệnh nhi hen có mẫn cảm dị ứng với gián thấp hơn so với tỷ lệ bệnh nhi hen mẫn cảm với lông chó hoặc lông mèo.^{27,30,126}

Trẻ em mắc cảm đa DNKK tăng nguy cơ mắc hen dai dẳng, dễ vào cơn hen cấp và giảm chức năng phổi khi trưởng thành.¹⁸⁵ Trong số 109 bệnh nhi hen dị ứng, có 93 (85,3%) trẻ mắc cảm dị ứng với ≥ 2 DNKK. Tỷ lệ mắc cảm dị ứng với ≥ 3 DNKK trong nghiên cứu của chúng tôi là 39,4%, thấp $\frac{1}{2}$ so với nghiên cứu của Beck AF cũng thực hiện trên bệnh nhi hen nhập viện (74,4%), nhưng cao gấp 3 lần so với nghiên cứu của Võ Lê Vi Vi khảo sát trên bệnh nhi hen ngoại trú (8,1%).^{30,126} Tỷ lệ mắc cảm dị ứng với ≥ 4 DNKK trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 7,3% nhưng tỷ lệ này trong nghiên cứu của Nguyễn Hà Trang cao gấp hơn 4 lần (31%).³¹ Đồng thời, chúng tôi ghi nhận 98,9% trường hợp mắc cảm đa DNKK có mắc cảm dị ứng với mạt nhà Df. Nghiên cứu của Kim YJ và cộng sự (2020) kéo dài hơn 10 năm trên 4.493 trẻ em Hàn Quốc bị viêm mũi dị ứng hoặc hen cũng nhận thấy những trẻ mắc cảm dị ứng với mạt nhà Df có tỷ lệ đồng mắc với DNKK khác cao hơn đáng kể so với trẻ không mắc cảm Df ($P < 0,001$).¹⁸⁴

Bảng 4.5. Mắc cảm dị nguyên không khí ở bệnh nhi hen của các nghiên cứu.

Tác giả, năm	Tuổi trung bình	Phương pháp	Mắc cảm DNKK (%)	Tỷ lệ % mắc cảm mạt nhà /hen dị ứng
Đào Thị Hồng Diên, 2013 ²⁷	6,5 tuổi	SPT	60,7	65,9 (Df) 67,0 (Dp)
Senanayake MP, 2014 ²⁸	6,8 tuổi	SPT	49,3	37,8
Beck AF, 2015 ¹²⁶	8,0 tuổi	IgE đặc hiệu	91,2	65,3 (Df) 62,3 (Dp)
Võ Lê Vi Vi, 2018 ³⁰	6,3 tuổi	SPT	61,1	78,1 (Df) 76,6 (Dp)
Gajaweera H, 2021 ¹²⁷	8,8 tuổi	SPT	81,0	75,0
Chúng tôi, 2023	5,9 tuổi	SPT	82,6	91,7 (Df) 89,0 (Dp)
Nguyễn Hà Trang, 2023 ³¹	8,4 tuổi	SPT	87,0	95,4 (Dp) 95,4 (Df)

Ngoài ra, chúng tôi cũng ghi nhận tuổi trung bình của nhóm bệnh nhi hen dị ứng là $6,6 \pm 2,7$ tuổi, lớn hơn đáng kể so với tuổi trung bình của nhóm còn lại là $4,7 \pm 1,7$ tuổi (T-test with unequal variances; $p < 0,001$). Tỷ lệ hen dị ứng tăng dần theo nhóm tuổi với các tỷ lệ lần lượt là 72,1% (<6 tuổi), 93,3% (6-<12 tuổi), 100% (≥ 12 tuổi); Chi-bình phương test, $p = 0,004$. Guan K (2022) nghiên cứu trên 9.527 bệnh nhi Đại Trung Hoa 0-17 tuổi mắc bệnh dị ứng hô hấp ghi nhận tỷ lệ mẫn cảm dị ứng với DNKK là 69,6% ở nhóm bệnh nhi hen và tỷ lệ mẫn cảm với DNKK tăng dần theo nhóm tuổi với các tỷ lệ lần lượt là 56,1% (0-5 tuổi), 69,2% (6-11 tuổi) và 73% (12-17 tuổi); $P < 0,01$.¹³⁹ Meher BK (2021) khảo sát trên 80 bệnh nhi hen Ấn Độ 2-14 tuổi cũng ghi nhận tỷ lệ SPT dương tính với DNKK là 20,3% và tăng dần theo tuổi với các tỷ lệ lần lượt là 16,3% (2-4 tuổi), 22,5% (5-9 tuổi) và 31,7% (10-14 tuổi); $P = 0,001$.¹⁴⁰ Nagarajan S (2018) hồi cứu trên 386 trẻ em Hoa Kỳ 0-20 tuổi bị hen đã ghi nhận tuổi tăng nguy cơ mẫn cảm dị ứng với DNKK với OR [95% KTC] = 1,5 [1,2-2,0].¹⁸⁶ Tương tự, chúng tôi cũng ghi nhận tuổi tăng Odds mắc hen dị ứng với OR [95% KTC] = 1,4 [1,1-1,8]; $p = 0,004$. Đặc biệt, tỷ lệ bệnh nhi hen dị ứng ở nhóm trẻ ≥ 6 tuổi cao hơn đáng kể so với nhóm trẻ <6 tuổi (93,8% so với 72,1%; Chi-bình phương test, $p = 0,001$) và kết quả phân tích hồi quy nhị phân đơn biến cho thấy trẻ ≥ 6 tuổi tăng 5,8 lần nguy cơ mẫn cảm dị ứng với DNKK so với trẻ <6 tuổi (Bảng 3.13). Các nghiên cứu của Đào Thị Hồng Diên, Võ Lê Vi Vi và Nguyễn Hà Trang cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh nhi hen có SPT dương tính cao hơn ở nhóm trẻ >5 tuổi so với nhóm còn lại.^{27,31,44} Tỷ lệ hen dị ứng tăng theo tuổi liên quan động học của nồng độ IgE đặc hiệu với dị nguyên theo tuổi. Nồng độ này dao động nhiều trong giai đoạn ấu thơ, có khuynh hướng tăng dần theo tuổi từ khi trẻ 2 tuổi và có biểu hiện mẫn cảm dị ứng về lâm sàng sau 5 tuổi.¹⁸⁷ Điều này cho thấy việc thực hiện lặp lại SPT sau 5 tuổi là cần thiết, nhất là ở bệnh nhi hen có kết quả SPT trước 5 tuổi âm tính. Mặc dù kết quả nghiên cứu của chúng tôi chứng minh tuổi tăng Odds mắc hen dị ứng thì tương tự với y văn và nhiều nghiên cứu khác nhưng tỷ lệ trẻ ≥ 6 tuổi thực hiện SPT trong nghiên cứu của chúng tôi cũng nhiều hơn nên mối liên quan giữa tuổi và nguy cơ mẫn cảm dị ứng với DNKK cần được nghiên cứu thêm.

Liên quan đến từng loại DNKK, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ mẫn cảm dị ứng giữa nhóm bệnh nhi ≥ 6 tuổi và nhóm bệnh nhi < 6 tuổi (Bảng 3.15). Tuy nhiên, tỷ lệ mẫn cảm dị ứng với mật nhà (chung) cao hơn ở nhóm bệnh nhi ≥ 6 tuổi so với nhóm còn lại (Bảng 3.15). Trong khi đó, Guan K (2022) ghi nhận tỷ lệ mẫn cảm dị ứng với từng DNKK chuyên biệt tăng dần theo nhóm tuổi ($P < 0,01$), ngoại trừ tỷ lệ mẫn cảm với mật nhà Df không khác biệt giữa nhóm 6-11 tuổi và nhóm 12-17 tuổi.¹³⁹ Điều này có lẽ do chúng tôi chỉ nghiên cứu trên bệnh nhi nhập viện vì cơn hen cấp với cỡ mẫu nhỏ trong khi Guan K nghiên cứu trên số lượng lớn bệnh nhi có bệnh lý dị ứng hô hấp (gồm viêm mũi dị ứng và hen) ở phòng khám ngoại trú.¹³⁹

Theo nhiều nghiên cứu, những trẻ khò khè tái phát thường xuyên trước 3 tuổi mà có cơ địa dị ứng của bản thân và gia đình tăng nguy cơ mắc hen dai dẳng sau 6 tuổi.⁶¹ Tiếp xúc hằng ngày với dị nguyên trong thời gian lâu dài gây ra phản ứng viêm dị ứng dai dẳng, dẫn đến những thay đổi về cấu trúc và chức năng của đường dẫn khí, hậu quả là xuất hiện triệu chứng hen sau này ở trẻ mẫn cảm.⁷⁶ Trong nghiên cứu của chúng tôi có 17 trẻ > 6 tuổi có tiền căn khò khè tái phát thường xuyên và đã được chẩn đoán hen trước 3 tuổi. Trước khi tham gia vào nghiên cứu này, 10/17 (58,8%) trẻ có yếu tố cơ địa dị ứng gồm 2 trẻ có mẹ bị hen, 1 trẻ có cha bị hen, 2 trẻ có cha bị hen và trẻ bị viêm da cơ địa, 1 trẻ bị viêm da cơ địa và mẫn cảm dị ứng với mật nhà, và 4 trẻ chỉ có viêm da cơ địa. Sau khi tham gia nghiên cứu, mặc dù chỉ có 10/17 trẻ đã quay lại làm SPT nhưng 10/10 (100%) trẻ có kết quả SPT dương tính. Kết quả này lần nữa khẳng định vai trò của SPT trong xác định cơ địa dị ứng của bệnh nhi bị khò khè tái phát.

Tầm soát tình trạng mẫn cảm dị ứng với DNKK góp phần dự đoán khả năng phát triển hen dai dẳng, đáp ứng thuốc kháng viêm (đặc biệt là khả năng đáp ứng với corticoid) và nguy cơ vào cơn hen cấp trong tương lai.⁵⁵ Đồng thời, từ kết quả khách quan của xét nghiệm dị ứng, nhân viên y tế thuận lợi hơn trong việc giáo dục bệnh nhi và người chăm sóc trẻ nhằm tránh để trẻ phơi nhiễm dị nguyên mẫn cảm, giúp giảm đáp ứng viêm dị ứng tại đường thở, giảm nguy cơ phát triển hen dai dẳng khi trẻ lớn lên. Đây được xem là thực hành nền tảng và quan trọng trong quản lý hen trẻ

em.⁷⁷ Mặc dù tránh tiếp xúc với DNKK bị mắc cảm là một thách thức trong thực hành chăm sóc và điều trị bệnh nhi hen, nhưng nếu thực hành tốt điều này có thể giảm số ngày xuất hiện triệu chứng hen, giảm số lần phải đến phòng khám, số đợt nhập khoa Cấp cứu và số đợt nhập viện vì cơn hen cấp.⁷⁷

SPT có độ nhạy và độ chuyên rất cao trong chẩn đoán mắc cảm dị ứng với những DNKK phổ biến.⁸¹ Ngoài ra, SPT có kỹ thuật đơn giản, giá thành rẻ và an toàn.⁸¹ Tuy vậy, chỉ có 2/119 trẻ từng được chẩn đoán hen trước lần nhập viện này đã được tầm soát tình trạng mắc cảm dị ứng với DNKK thường gặp. Khi nghiên cứu được thực hiện, chỉ có 131/224 (58,5%) bệnh nhi hen được phụ huynh đưa trở lại để thực hiện SPT tầm soát DNKK mà trẻ mắc cảm. Có nhiều lý do giải thích thực trạng này như: cơ sở y tế có thể thực hiện SPT rất hiếm, đơn vị Dị ứng của bệnh viện Nhi Đồng 1 chỉ thực hiện SPT vào các buổi chiều thứ hai, thứ tư hoặc thứ sáu nên không thuận tiện cho phụ huynh sắp xếp thời gian đi làm của họ và thời gian đi học của trẻ, đại dịch COVID-19 cản trở sự di chuyển của họ, nhân viên y tế và người dân chưa nhận thức đúng giá trị của việc tầm soát DNKK cho bệnh nhi hen, phụ huynh e ngại về phản ứng không mong muốn (dù rất ít) liên quan SPT. Chỉ có 4/13 (30,8%) trẻ mắc cảm dị ứng với mèo có nuôi mèo trong nhà, 5/13 (38,5%) trẻ mắc cảm với chó có nuôi chó và 17/32 (53,1%) trẻ mắc cảm với gián có gián trong nhà thường xuyên, không kể mặt nhà là sinh vật hầu như luôn tồn tại trong nhà.¹⁸⁸ Điều này chứng tỏ rằng bệnh nhi hen có thể bị mắc cảm dị ứng với DNKK từ nguồn nào đó bên ngoài ngôi nhà sinh hoạt chính của trẻ. Như vậy, bệnh nhi hen cũng như người chăm sóc trẻ nên tránh để bệnh nhi hen đến những khu vực có chó, mèo, hoặc gián vì trẻ có thể đã mắc cảm sẵn với lông chó, lông mèo hoặc gián mà chưa từng được phát hiện và trẻ có thể khởi phát triệu chứng hen, thậm chí lên cơn hen cấp khi đến những nơi này. Một kết quả SPT trực quan cũng góp phần tăng cường hiệu quả giáo dục về các biện pháp vệ sinh môi trường sống để bảo vệ sức khỏe đường hô hấp của bệnh nhi hen tốt hơn.^{77,189,190} Như vậy, thực trạng này đặt ra cho các Bộ và Ngành có liên quan cần xây dựng chính sách chăm sóc sức khỏe bệnh nhi hen Việt Nam tốt hơn, chẳng hạn như tăng cường truyền thông giáo dục sức khỏe cho cả nhân viên y tế và cộng đồng,

đào tạo và huấn luyện đội ngũ nhân viên y tế về kiến thức và kỹ năng thực hiện SPT, đầu tư vật tư y tế phục vụ tầm soát DNKK trong nhà phổ biến cho bệnh nhi hen.

Bên cạnh tuổi, nghiên cứu của chúng tôi còn phát hiện cư ngụ ở TP. Hồ Chí Minh, một thành phố có mức độ ô nhiễm không khí đáng lo ngại, và phơi nhiễm khói thuốc lá thụ động cũng tăng nguy cơ mắc cảm dị ứng với DNKK ở trẻ. Nguy cơ độc lập của từng yếu tố lần lượt là OR [95%KTC] = 3,7 [1,4-9,3], $p=0,006$ (cư ngụ ở TP. Hồ Chí Minh) và OR [95%KTC] = 2,6 [1,0-6,8], $p=0,052$ (hút thuốc lá thụ động). Nguy cơ mắc cảm dị ứng với DNKK tăng lên khi kết hợp nhiều yếu tố gồm ≥ 6 tuổi, sống ở TP. Hồ Chí Minh và có hút thuốc lá thụ động với các giá trị OR [95%KTC] lần lượt là 6,9 [2,1-23,3], $p=0,002$; 4,1 [1,5-11,5], $p=0,007$ và 2,9 [1,0-8,4], $p=0,047$ (Bảng 3.17). Nhiều nghiên cứu đã chứng minh không khí ô nhiễm đóng vai trò quan trọng đối với sự hình thành và bùng phát các bệnh lý dị ứng.^{141,191,192} Các chất gây ô nhiễm không khí thúc đẩy mắc cảm dị ứng với DNKK bằng cách tác động trực tiếp lên biểu mô hô hấp. Chúng tăng tính thấm của hàng rào biểu mô, ức chế sự thanh thải nhầy và kích thích tế bào biểu mô phế nang sản xuất hàng loạt các hóa chất trung gian gây viêm gồm các chemokin, cytokin, eicosanoids, và các phân tử gắn kết giúp lôi kéo và hoạt hóa các tế bào tua gai, tế bào lympho bẩm sinh loại 2 (ILC2), và B2AK. Hậu quả là tăng cường đáp ứng viêm Th2. Ngoài ra, các phân tử khí thải từ dầu diesel kích thích tăng sản xuất TSLP, thúc đẩy quá trình biệt hóa Th2. Bên cạnh đó, các phân tử khí thải từ dầu diesel và phân tử bụi mịn còn tương tác với dị nguyên, hoạt động như là những chất vận chuyển và chất hỗ trợ, hỗ trợ đáp ứng miễn dịch với DNKK.¹⁹¹ Trong khi đó, biểu mô hô hấp và cơ trơn phế quản rất nhạy cảm với độc tính của các hóa chất trong khói thuốc lá. Khói thuốc lá tăng tính thấm của biểu mô và làm suy yếu hoạt động thanh thải chất đàm. Hậu quả là tăng khả năng xâm nhập của DNKK qua hàng rào biểu mô và thúc đẩy phóng thích histamin từ các B2AK nhạy cảm dưới biểu mô. Ngoài ra, khói thuốc lá còn kích thích tăng tiết các cytokin tiền dị ứng như TSLP ở nhu mô phổi.¹⁴² Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa nhấn mạnh đến tác hại của không khí ô nhiễm, đặc biệt là khói thuốc lá đối với sức khỏe trẻ em. Việc kêu gọi chính phủ, cộng đồng xã hội (nói chung) và

nhân viên y tế (nói riêng) phát triển những biện pháp thiết thực hơn để bảo vệ trẻ em Việt Nam khỏi tác hại của thuốc lá là vô cùng cấp thiết. Thêm nữa, bằng chứng khoa học gần đây cũng chứng minh rằng mật độ mật bụi nhà ở các căn hộ trong khu đô thị cao hơn nhiều so với vùng nông thôn. Đây có thể là yếu tố góp phần tăng nguy cơ mắc hen dị ứng ở bệnh nhi cư ngụ ở TP. Hồ Chí Minh.¹⁴³

Bệnh nhi hen dị ứng nhạy cảm với NTHH, đặc biệt là NSVHH, được giải thích liên quan sự suy yếu đáp ứng chống nhiễm trùng (kể cả miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thụ đắc) và tổn thương hàng rào biểu mô hô hấp.⁸⁵⁻⁸⁸ Tuy nhiên, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm hen dị ứng và nhóm còn lại về tỷ lệ NSVHH (nói chung) cũng như tỷ lệ nhiễm RV (nói riêng) giữa nhóm bệnh nhi hen dị ứng và hen không dị ứng (45,9% so với 47,8%; Chi-bình phương test, $p=0,864$ và 33% so với 17,4%, $p=0,138$).

Thêm nữa, chúng tôi cũng không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ cơn hen nặng giữa nhóm bệnh nhi hen dị ứng so với nhóm còn lại (18,3% so với 13,0%; Chi-bình phương test, $p=0,542$). Trong khi đó, nhóm bệnh nhi hen dị ứng nhập viện vì cơn hen cấp nhanh hơn với thời gian bệnh sử ngắn hơn (2,1 ngày so với 2,7 ngày; $p=0,049$) và lâu ra cơn hen với thời gian cắt cơn hen dài hơn (22,4 giờ so với 15,2 giờ; $p=0,006$) so với nhóm còn lại (Bảng 3.18) mặc dù tất cả bệnh nhi đều được điều trị cơn hen cấp với corticoid toàn thân. Điều này có thể được giải thích do bệnh nhi hen dị ứng lớn tuổi hơn, hút thuốc lá thụ động thời gian lâu hơn và tiếp xúc không khí ô nhiễm ở TP. Hồ Chí Minh nhiều hơn (Bảng 3.16 và Bảng 3.17) nên phản ứng viêm mạn tính của đường thở phức tạp và dai dẳng kéo dài nhiều năm tháng đã khiến đường thở tái cấu trúc và nhạy cảm nhiều hơn. Hậu quả là bùng phát đáp ứng viêm cấp trên nền viêm mạn tính dữ dội hơn, nhanh vào cơn hen hơn và đáp ứng điều trị kém hơn.

4.4 Mối liên quan giữa nhiễm siêu vi hô hấp và đặc điểm cơn hen cấp ở bệnh nhi hen dị ứng

NSVHH tăng nguy cơ vào cơn hen cấp và gây triệu chứng hen nặng hơn ở bệnh nhi có mẫn cảm dị ứng với DNKK. Mối liên quan giữa NSVHH và cơn hen nặng

được giải thích do nhiều cơ chế bao gồm: sự tăng gắn kết siêu vi nhờ tăng biểu hiện các thụ thể chuyên biệt với SVHH như ICAM-1 ở biểu mô hô hấp, sự suy yếu và chậm trễ đáp ứng kháng siêu vi của hệ miễn dịch bẩm sinh, và hàng rào biểu mô hô hấp bị tổn thương nặng do các cytokin và chemokin được phóng thích dai dẳng từ phản ứng viêm mạn tính ở đường thở của bệnh nhân hen.^{34,35,54} Khi NSVHH, bệnh nhân hen dị ứng giảm nặng đáp ứng sản xuất IFN (nhất là IFN- λ) chống nhiễm trùng, nhưng tăng sản xuất các protein tiền viêm, cytokin và chemokin của đáp ứng dị ứng (IL-4, IL-5, IL-13). Hậu quả là tăng sinh siêu vi mất kiểm soát, tăng lôi kéo các loại tế bào miễn dịch đến đường thở và phóng thích hàng loạt hóa chất trung gian gây viêm, thúc đẩy phản ứng viêm phù nề biểu mô đường thở, hoại tử mô, và tăng co thắt cơ trơn phế quản.¹⁰⁹

Trên toàn dân số nghiên cứu, chúng tôi đã không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ cơn hen nặng giữa nhóm bệnh nhi có NSVHH và nhóm không NSVHH (Bảng 3.5). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Merckx J (2018).¹⁰ Tuy nhiên, ở những bệnh nhi hen dị ứng, kết quả phân tích hồi quy logistic nhị phân đơn biến và đa biến đã chứng minh NSVHH có liên quan với cơn hen cấp nặng với OR [95% KTC] = 2,9 [1,0-8,2]; (p=0,041) (Bảng 3.20 và Bảng 3.21). Mối liên quan này không xảy ra đặc trưng riêng cho nhóm nhiễm RV, là tác nhân siêu vi hô hấp quan trọng nhất của bệnh nhân hen. Tỷ lệ cơn hen nặng không khác biệt đáng kể giữa nhóm bệnh nhi hen dị ứng có nhiễm RV và nhóm bệnh nhi hen dị ứng không nhiễm RV (26,5% so với 15,1%; Chi-bình phương test; p=0,159). Nghiên cứu của chúng tôi không khảo sát nhiễm RV đồng thời với phơi nhiễm DNKK mà chỉ khảo sát cơ địa viêm dị ứng sẵn có ở bệnh nhi hen. Trong khi đó, Kantor DB và cộng sự (2016) nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu trên 183 bệnh nhi Hoa Kỳ 6-17 tuổi và nhập khoa Cấp cứu vì cơn hen cấp ghi nhận những bệnh nhi nhiễm RV mắc cơn hen cấp nặng hơn, nhất là khi đồng thời nhiễm RV và tiếp xúc với mạt nhà hoặc chuột.³⁹ Nghiên cứu của Nguyễn Thị Diệu Thúy và cộng sự (2018) trên 115 trẻ em <15 tuổi nhập viện vì cơn hen cấp đã ghi nhận tỷ lệ cơn hen nặng cao hơn ở nhóm nhiễm RV so với nhóm không nhiễm RV.⁴⁰ Đồng thời, bệnh nhi hen nhiễm RV tăng nồng độ cytokin viêm liên quan Th2 (IL-5

và IL-13) cao hơn so với nhóm không nhiễm RV.⁴⁰ Nồng độ cytokin viêm Th2 tăng cao có thể gián tiếp phản ánh đáp ứng dị ứng mạnh vì viêm dị ứng là nguyên nhân quan trọng nhất của đáp ứng viêm Th2. Tuy nhiên, đáp ứng viêm Th2 cũng có thể bị kích hoạt bởi những nguyên nhân khác như nhiễm trùng hoặc chất ô nhiễm.¹²⁸ Do đó, nồng độ IL-5 và IL-13 cao hơn ở nhóm nhiễm RV trong nghiên cứu này có thể do tương tác cộng hợp giữa dị ứng và nhiễm trùng RV.

Đáp ứng viêm trong cơn hen cấp khởi phát do NSVHH thường liên quan tăng BCĐNTT và đáp ứng kém với corticoid. Ngược lại, cơn hen cấp khởi phát do DNKK thì chủ yếu liên quan phản ứng viêm tăng BCAT và đáp ứng tốt với corticoid. Tuy nhiên, nếu bệnh nhi hen dị ứng khởi phát cơn hen cấp sau NSVHH (đặc biệt sau nhiễm RV) thì đáp ứng viêm trong cơn hen cấp có thể có sự kết hợp tăng BCĐNTT và BCAT.^{23,109,112} Do vậy, khả năng đáp ứng điều trị của bệnh nhi hen dị ứng vào cơn hen cấp có NSVHH rất thay đổi. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về thời gian cắt cơn hen ($p=0,986$) và thời gian nằm viện ($p=0,997$) giữa nhóm bệnh nhi hen dị ứng có NSVHH và nhóm còn lại (Bảng 3.22).

4.5 Ưu điểm và khuyết điểm của công trình nghiên cứu

Đây là công trình nghiên cứu đầu tiên phân tích về mối liên quan giữa NSVHH và cơn hen cấp nặng trên bệnh nhi hen dị ứng tại miền Nam Việt Nam. So với nghiên cứu của Nguyễn Thị Diệu Thúy và cộng sự thực hiện ở miền Bắc Việt Nam, bệnh nhi hen dị ứng trong nghiên cứu của chúng tôi được xác định tình trạng dị ứng bằng SPT với DNKK trong nhà thường gặp, là loại xét nghiệm dễ dàng thực hiện nhưng vẫn có giá trị cao. Vì vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi lần nữa củng cố vai trò của NSVHH đối với cơn hen cấp nặng ở bệnh nhi hen dị ứng. Thêm vào đó, với kỹ thuật MPL-rPCR, chúng tôi có thể cùng lúc khảo sát nhiều loại siêu vi hô hấp quan trọng và vi khuẩn không điển hình để mở rộng phạm vi khảo sát vai trò của NTHH đối với cơn hen cấp ở trẻ em. Như vậy, nghiên cứu này có thể là tiền đề mở ra thêm nhiều nghiên cứu ở bệnh nhi hen Việt Nam nhằm làm sáng tỏ hơn vai trò của NTHH, đặc biệt là NSVHH cũng như mối tương quan hiệp đồng giữa NSVHH và dị ứng đối với độ nặng của cơn hen cấp ở bệnh nhi hen Việt Nam.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi còn nhiều hạn chế:

- Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện trong khoảng thời gian xảy ra đại dịch COVID-19, lấy mẫu không được liên tục, thời gian lấy mẫu làm MPL-rPCR không trọn 12 tháng (từ 01/07/2020 đến 30/04/2021) và cỡ mẫu không đủ lớn nên chưa thể thống kê mô hình tác nhân siêu vi gây bệnh theo mùa.
- Thực hiện ở nhóm bệnh nhi nhập viện vì cơn hen cấp trung bình - nặng nên chưa khảo sát được vai trò của NSVHH ở nhóm vào cơn hen nặng so với nhóm hen ổn định và nhóm vào cơn hen nhẹ.
- Sử dụng phương pháp Sanger để giải trình tự định genotype RV và đã có đến 14/66 (21,2%) trường hợp nhiễm RV không thể xác định genotype. Để có được đoạn phân tử nucleic acid chất lượng cao nhằm đạt hiệu quả tối ưu của kỹ thuật Sanger thì cần nhiều điều kiện từ thời điểm lấy mẫu bệnh phẩm, phương pháp lấy mẫu, bảo quản và vận chuyển mẫu cho đến kỹ thuật và bộ kit chiết tách DNA/RNA trong mẫu.¹²² Trong nghiên cứu của chúng tôi, mẫu phết ty hầu và phết họng được lấy bằng tăm bông cotton và không sử dụng môi trường vận chuyển. Bộ kit chiết tách DNA/RNA được chúng tôi sử dụng là bộ xét nghiệm IVD NK DNARNAprep – MAGBEAD kit đạt tiêu chuẩn Việt Nam ISO 13485:2004/ISO 13485:2003. Trong 14 trường hợp thất bại định genotype, 1 trường hợp có thời gian từ lúc khởi phát bệnh đến khi lấy mẫu là 4 ngày, 6 trường hợp 3 ngày, 6 trường hợp 2 ngày và 1 trường hợp 1 ngày. Có lẽ những hạn chế trong quy trình lấy mẫu và bảo quản mẫu đã khiến việc định genotype RV bằng kỹ thuật Sanger không đạt hiệu quả cao.
- Số lượng DNKK sử dụng trong nghiên cứu còn hạn chế nên có thể bỏ sót tình trạng miễn cảm dị ứng với một số DNKK ít gặp hơn như mạt *Blomia tropicalis*, phấn hoa, phấn cỏ, nấm mốc.
- Không khảo sát tình trạng phơi nhiễm với DNKK miễn cảm cũng như những dấu ấn sinh học liên quan đáp ứng dị ứng của bệnh nhi trong cơn hen cấp. Do đó, chúng tôi đã không thể phân tích sâu hơn để làm rõ mối tương quan hiệp đồng giữa dị ứng, NSVHH với cơn hen cấp nặng.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 224 trẻ em 3-15 tuổi nhập Khoa Hô hấp và Khoa Nội tổng quát 2 - bệnh viện Nhi Đồng 1 vì cơn hen cấp trung bình - nặng từ tháng 09/2019 đến tháng 10/2021, chúng tôi ghi nhận:

1. Nhiễm siêu vi hô hấp, nhiễm vi khuẩn điển hình kèm theo trong cơn hen cấp và yếu tố liên quan
 - Tỷ lệ NSVHH kèm trong cơn hen cấp trung bình - nặng là 47,3% với RV chiếm tỷ lệ cao nhất (29,5%) và RV-C là tác nhân phổ biến nhất (17,4%).
 - Tuổi càng cao thì nguy cơ nhiễm RV càng tăng với OR [95% KTC] = 1,1 [1,0-1,2]; $p=0,039$.
 - Bệnh nhi hen nhiễm RV có thời gian nằm viện ngắn hơn (3,2 ngày so với 3,9 ngày; $p=0,008$) so với bệnh nhi hen không nhiễm RV.
 - Tỷ lệ nhiễm VKKĐH là 3,6% và tất cả trường hợp đều là Mp.
 - Tỷ lệ bệnh nhi đồng nhiễm 2 tác nhân là 5,8% và chủ yếu gặp ở những trẻ nhiễm RV (61,5%).
2. Hen dị ứng và yếu tố liên quan
 - Tỷ lệ hen dị ứng là 82,6% với mật nhà là DNKK trong nhà thường gặp nhất (81,1%).
 - Các yếu tố liên quan hen dị ứng gồm ≥ 6 tuổi (OR [95% KTC] = 6,9 [2,1-23,3], $p=0,002$); cư ngụ ở TP. Hồ Chí Minh (OR [95% KTC] = 4,1 [1,5-11,5], $p=0,007$); và hút thuốc lá thụ động (OR [95% KTC] = 2,9 [1,0-8,4], $p=0,047$).
 - Bệnh nhi hen dị ứng có thời gian bệnh sử ngắn hơn (2,1 ngày so với 2,7 ngày; $p=0,049$) nhưng thời gian cắt cơn hen dài hơn (22,4 giờ so với 15,2 giờ; $p=0,006$) so với nhóm còn lại.
 - Tỷ lệ miễn cảm đa DNKK là 85,3% và 98,9% trường hợp miễn cảm đa DNKK có miễn cảm dị ứng với mật nhà Df.

3. Mối liên quan giữa NSVHH và độ nặng cơn hen cấp ở bệnh nhi hen dị ứng
- NSVHH có liên quan với cơn hen cấp nặng ở bệnh nhi hen dị ứng với OR [95%KTC] là 2,9 [1,0-8,2]; $p=0,041$.
 - Không tìm thấy mối liên quan giữa NSVHH với thời gian cắt cơn hen và thời gian nằm viện ở bệnh nhi hen dị ứng vào cơn hen cấp trung bình - nặng.

KIẾN NGHỊ

- NSVHH tăng nguy cơ vào cơn hen cấp nặng ở bệnh nhi hen dị ứng. Vì vậy, cần bảo vệ bệnh nhi hen tránh bị NSVHH bằng các phương pháp cụ thể gồm chũng ngừa, mang khẩu trang khi gặp người có triệu chứng viêm hô hấp cấp, vệ sinh tay và các bề mặt vật tiếp xúc thường xuyên và đúng cách.
- Tỷ lệ hen dị ứng được phát hiện bằng SPT rất cao và mật nhà là DNKK trong nhà thường gặp nhất. Vì vậy, nên tầm soát DNKK trong nhà (đặc biệt là mật nhà) cho bệnh nhi hen. Từ kết quả khách quan của SPT, có thể chọn lựa thuốc kiểm soát hen phù hợp (ICS cho bệnh nhi hen dị ứng), tăng cường sự hợp tác của người chăm sóc trẻ trong việc kiểm soát mật nhà trong nhà và tiên lượng hen dai dẳng khi trẻ lớn lên.
- Bệnh nhi hen ≥ 6 tuổi có tỷ lệ SPT dương tính cao hơn so với bệnh nhi hen < 6 tuổi. Đồng thời, sự miễn cảm dị ứng có thể thay đổi theo thời gian ở trẻ em. Vì vậy, cần nhắc làm lại SPT cho bệnh nhi còn triệu chứng hen sau 6 tuổi nếu kết quả SPT thực hiện trước 6 tuổi âm tính.
- Hút thuốc lá thụ động tăng nguy cơ miễn cảm dị ứng với DNKK trong nhà ở bệnh nhi hen. Vì vậy, nhân viên y tế nên khuyến khích thân nhân bệnh nhi không hút thuốc lá và hạn chế để trẻ đến nơi có người hút thuốc lá.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. Nguyễn Thùy Vân Thảo, Trần Anh Tuấn, Phan Thúy Mai, Nguyễn Thị Ngọc Sương, Võ Lê Vi Vi, Lê Thương Vũ. Nhiễm siêu vi hô hấp ở bệnh nhi nhập viện vì cơn hen cấp tại bệnh viện Nhi Đồng 1. *Y học Việt Nam*. 2022; 519: 3-10.
2. Nguyen TVT, Tran TA, Le VT, To KG. Virus infection and severe asthma exacerbations: A cross-sectional study in Children's Hospital 1, Ho Chi Minh City, Vietnam. *Pediatric Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023; 7(1): 20-25.
3. Nguyen Thuy Van Thao, To Gia Kien, Tran Anh Tuan, Nguyen Minh Duc, Phan Minh Hoang, Le Thuong Vu. Indoor aeroallergen sensitization and associated factors in hospitalized children with asthma exacerbations. *Medical Archives*. 2023; 77(5): 338-344.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhang D, Zheng J. The Burden of Childhood Asthma by Age Group, 1990–2019: A Systematic Analysis of Global Burden of Disease 2019 Data. *Front Pediatr.* 2022;10:823399.doi: 10.3389/fped.2022.823399.
2. Ferrante G, La Grutta S. The Burden of Pediatric Asthma. *Front Pediatr.* 2018;6:186.doi: 10.3389/fped.2018.00186.
3. Homaira N, Hu N, Owens L, et al. Impact of lockdowns on paediatric asthma hospital presentations over three waves of COVID-19 pandemic. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2022;18:53.doi: 10.1186/s13223-022-00691-1.
4. Navanandan N, Hatoun J, Celedon JC, Liu AH. Predicting Severe Asthma Exacerbations in Children: Blueprint for Today and Tomorrow. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(7):2619-2626.
5. Puranik S, Forno E, Bush A, Celedon JC. Predicting Severe Asthma Exacerbations in Children. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2017;195(7):854-859.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2021). 2021. Accessed 2022 January 8. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
7. Quyết định số 4815/QĐ-BYT Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm phổi mắc phải cộng đồng ở người lớn (Bộ Y tế) 1-65 (2020).
8. Feddema JJ, Claassen E. Prevalence of viral respiratory infections amongst asthmatics: Results of a meta-regression analysis. *Respir Med.* 2020;173:106020.doi: 10.1016/j.rmed.2020.106020.
9. Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):895-906.
10. Merckx J, Ducharme FM, Martineau C, et al. Respiratory Viruses and Treatment Failure in Children With Asthma Exacerbation. *Pediatrics.* 2018;142(1):e20174105.doi: 10.1542/peds.2017-4105.
11. Costa LDC, Camargos PAM, Brand PLP, et al. Asthma exacerbations in a subtropical area and the role of respiratory viruses: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2018;18:109.doi: 10.1186/s12890-018-0669-6.
12. Merckx J, Kraicer-Melamed H, Gore G, Ducharme FM, Quach C. Respiratory pathogens and clinical outcomes in children with an asthma exacerbation: A systematic review. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.* 2019;4(3):145-168.
13. Leung TF, Chan PK, Wong GW, Fok TF, Ng PC. Respiratory viruses and atypical bacteria triggering severe asthma exacerbation in children. *Hong Kong Med J.* 2013;19 Suppl 4:11-14.
14. Zheng XY, Xu YJ, Guan WJ, Lin LF. Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. *Arch Virol.* 2018;163(4):845-853.
15. Rueter K, Bizzantino J, Martin AC, et al. Symptomatic Viral Infection is Associated with Impaired Response to Treatment in Children with Acute Asthma. *The Journal of Pediatrics.* 2012;160(1):82-87.

16. Ozcan C, Toyran M, Civelek E, et al. Evaluation of respiratory viral pathogens in acute asthma exacerbations during childhood. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2011;48(9):888-93.
17. Wood PR, Hill VL, Burks ML, et al. Mycoplasma pneumoniae in children with acute and refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(5):328-334.e1.
18. Duenas Meza E, Jaramillo CA, Correa E, et al. Virus and Mycoplasma pneumoniae prevalence in a selected pediatric population with acute asthma exacerbation. *Journal of Asthma*. 2016;53(3):253-260.
19. Awasthi S, Yadav KK, Agarwal J. Chlamydia Pneumoniae Infection Associated with Uncontrolled Asthma: A Hospital Based Cross Sectional Study. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2012;79(10):1318-1322.
20. Joao Silva M, Ferraz C, Pissarra S, Cardoso MJ, Simoes J, Bonito Vitor A. Role of viruses and atypical bacteria in asthma exacerbations among children in Oporto (Portugal). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35(1):4-9.
21. Kassisse E, Garcia H, Prada L, Salazar I, Kassisse J. Prevalence of Mycoplasma pneumoniae infection in pediatric patients with acute asthma exacerbation. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(3):179-185.
22. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, et al. Mycoplasma pneumoniae and asthma in children. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38(10):1341-1346.
23. Mthembu N, Ikwegbue P, Brombacher F, Hadebe S. Respiratory Viral and Bacterial Factors That Influence Early Childhood Asthma. *Front Allergy*. 2021;2:692841.doi: 10.3389/falgy.2021.692841.
24. Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res*. 2018;19(1):113.doi: 10.1186/s12931-018-0813-0.
25. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, Chanez P, Sibille Y, Pilette C. Asthma phenotypes and IgE responses. *European Respiratory Journal*. 2016;47(1):304-319.
26. Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W. Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):429-440.
27. Đào Thị Hồng Diên. Nghiên cứu kết quả test lấy da với các dị nguyên hô hấp trong nhà của bệnh nhi hen phế quản. *Y học thực hành*. 2013;860(3):52-55.
28. Senanayake MP, de Silva R, Jayamanna MD, et al. Identification of aero-allergen sensitization in children seeking treatment for bronchial asthma at a tertiary care hospital for children in Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2014;59(3):89-93.
29. Comberiati P, Di Cicco ME, D'Elisio S, Peroni DG. How much asthma is atopic in children? *Front Pediatr*. 2017;5:122-122.
30. Võ Lê Vi Vi, Nguyễn Thị Ngọc, Nguyễn Thị Ngọc Sương, Phan Thúy Mai, Trần Anh Tuấn, Phan Hữu Nguyệt Diễm. Kết quả test lấy da với các dị nguyên hô hấp trong nhà ở trẻ mắc bệnh hen. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2018;22(4):125-129.
31. Nguyễn Hà Trang, Lê Quỳnh Chi. Tỷ lệ dị ứng với một số dị nguyên hô hấp ở trẻ hen phế quản tại bệnh viện Nhi Trung Ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2023;522(2):228-232.

32. Koshak EA. Skin test reactivity to indoor allergens correlates with asthma severity in jeddah, saudi arabia. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2006;2(1):11-19.
33. Sheehan WJ, Phipatanakul W. Indoor allergen exposure and asthma outcomes. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(6):772-777.
34. Mikhail I, Grayson MH. Asthma and viral infections: An intricate relationship. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(4):352-358.
35. Kloepper KM, Gern JE. Virus/allergen interactions and exacerbations of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30(4):553-563.
36. Arden KE, Chang AB, Lambert SB, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. Newly identified respiratory viruses in children with asthma exacerbation not requiring admission to hospital. *J Med Virol*. 2010;82(8):1458-1461.
37. Bizzintino J, Lee WM, Laing IA, et al. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1037-1042.
38. Amin NM, El Basha NR, El Rifai NM, et al. Viral causes of acute respiratory infection among Egyptian children hospitalized with severe acute asthma exacerbation. 2013;88(1):52-56.
39. Kantor DB, Stenquist N, McDonald MC, et al. Rhinovirus and serum IgE are associated with acute asthma exacerbation severity in children. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;138(5):1467-1471.e9.
40. Nguyen-Thi-Dieu T, Le-Thi-Thu H, Le-Thi-Minh H, Pham-Nhat A, Duong-Quy S. Study of Clinical Characteristics and Cytokine Profiles of Asthmatic Children with Rhinovirus Infection during Acute Asthma Exacerbation at National Hospital of Pediatrics. *Can Respir J*. 2018;2018:9375967.doi: 10.1155/2018/9375967.
41. Quyết định số 4888/QĐ-BYT Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen trẻ em dưới 5 tuổi (Bộ Y tế) 1-25 (2016).
42. Le H, Le An P, Vinh NN, et al. Burden of asthma-like symptoms and a lack of recognition of asthma in Vietnamese children. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2023;60(3):516-524.
43. Nguyen-Nhu Vinh, Duong-Quy Sy, Tran Duc Tuyen, Huynh Trung Son, Nguyen Nhat Quynh, Pham-Le An. Knowledge of asthma of parents with asthmatic children at a hospital in Ho Chi Minh City - Vietnam *J Func Vent Pulm*. 2023;43(14):1-65.
44. Võ Lê Vi Vi, Phan Hữu Nguyệt Diễm. *Kết quả điều trị cơn hen phế quản cấp tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 3/2013 đến 3/2014*. Luận văn Bác sĩ nội trú. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.2014.
45. Hồ Thiên Hương, Phan Hữu Nguyệt Diễm. *Kết quả điều trị cắt cơn hen cấp bằng sử dụng thang điểm hen trong phân loại độ nặng cơn hen tại bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 10/2014 đến tháng 04/2015*. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.2015.
46. Aghasafari P, George U, Pidaparti R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases. *Inflamm Res*. 2019;68(1):59-74.
47. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clinical and Translational Allergy*. 2012;2(1):21.doi: 10.1186/2045-7022-2-21.

48. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-725.
49. Holt PG, Sly PD. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nature medicine*. 2012;18(5):726-735.
50. Gauvreau GM, Bergeron C, Boulet LP, et al. Sounding the alarmins-The role of alarmin cytokines in asthma. *Allergy*. 2023;78(2):402-417.
51. Edwards MR, Strong K, Cameron A, Walton RP, Jackson DJ, Johnston SL. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2017;140(4):909-920.
52. Saglani S, Fleming L, Sonnappa S, Bush A. Advances in the aetiology, management, and prevention of acute asthma attacks in children. *Lancet Child & Adolescent Health*. 2019;3(5):354-364.
53. Sinyor B, Concepcion Perez L. *Pathophysiology Of Asthma*. StatPearls [Internet]; 2023. Updated 2023 June 24. Accessed 2023 July 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551579/>
54. Kim SR. Viral Infection and Airway Epithelial Immunity in Asthma. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9914.doi: 10.3390/ijms23179914.
55. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2018). 2018. <http://www.ginasthma.org/>
56. Quyết định số 1851/QĐ-BYT Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen phế quản người lớn và trẻ em ≥ 12 tuổi (Bộ Y tế) 1-56 (2020).
57. Yang CL, Gaffin JM, Radhakrishnan D. Question 3: Can we diagnose asthma in children under the age of 5 years? *Paediatr Respir Rev*. 2019;29:25-30.
58. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2010). 2010. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2010-GINA.pdf>
59. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976-997.
60. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. 2017. www.nice.org.uk/guidance/ng80
61. Castro-Rodriguez JA, Cifuentes L, Martinez FD. Predicting Asthma Using Clinical Indexes. *Front Pediatr*. 2019;7:320.doi: 10.3389/fped.2019.00320.
62. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003;111(4):661-675.
63. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Wheezing Rhinovirus Illnesses in Early Life Predict Asthma Development in High-Risk Children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(7):667-672.
64. Van Wonderen KE, Van Der Mark LB, Mohrs J, Bindels PJ, Van Aalderen WM, Ter Riet G. Different definitions in childhood asthma: how dependable is the dependent variable? *Eur Respir J*. 2010;36(1):48-56.

65. Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, et al. Asthma outcomes: exacerbations. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129 Suppl 3:S34-48.
66. Fu L-S, Tsai M-C. Asthma Exacerbation in Children: A Practical Review. *Pediatrics & Neonatology*. 2014;55(2):83-91.
67. Moral L, Vizmanos G, Torres-Borrego J, et al. Asthma diagnosis in infants and preschool children: a systematic review of clinical guidelines. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(2):107-121.
68. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2023). 2023. <http://www.ginasthma.org/>
69. Gorelick MH, Stevens MW, Schultz TR, Scribano PV. Performance of a Novel Clinical Score, the Pediatric Asthma Severity Score (PASS), in the Evaluation of Acute Asthma. 2004;11(1):10-18.
70. American Academy of Pediatrics. *Pediatric Asthma: A Clinical Support Chart*. American Academy of Pediatrics; 2022.
71. Arnold DH, Gebretsadik T, Abramo TJ, Moons KG, Sheller JR, Hartert TV. The RAD score: a simple acute asthma severity score compares favorably to more complex scores. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(1):22-28.
72. Schulze J, Biedebach S, Christmann M, Herrmann E, Voss S, Zielen S. Impulse Oscillometry as a Predictor of Asthma Exacerbations in Young Children. *Respiration*. 2016;91(2):107-114.
73. Alford SH, Zoratti E, Peterson EL, Maliarik M, Ownby DR, Johnson CC. Parental history of atopic disease: Disease pattern and risk of pediatric atopy in offspring. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(5):1046-1050.
74. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental History and the Risk for Childhood Asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(1):176-181.
75. Peat JK, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;103(1 Pt 1):1-10.
76. Host A, Halken S. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy*. 2000;55(7):600-608.
77. Kalayci O, Miligkos M, Pozo Beltrán CF, et al. The role of environmental allergen control in the management of asthma. *World Allergy Organization Journal*. 2022;15(3):100634.doi: 10.1016/j.waojou.2022.100634.
78. Casale TB, Pedersen S, Rodriguez del Rio P, Liu AH, Demoly P, Price D. The Role of Aeroallergen Sensitization Testing in Asthma Management. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020;8(8):2526-2532.
79. Yawn BP, Rank MA, Cabana MD, Wollan PC, Juhn YJ. Adherence to asthma guidelines in children, tweens, and adults in primary care settings: a practice-based network assessment. Elsevier; 2016:411-421.
80. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, et al. The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy*. 2013;3(1):3.doi: 10.1186/2045-7022-3-3.

81. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy: skin tests, technique and interpretation. In: Adkinson N, Yunginger J, Busse W, Bochner B, Holgate S, Simons R, eds. *Middleton's allergy, principles and practice*. Mosby; 2003:631-643.
82. Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe--a survey from the GALEN network. *Allergy*. 2005;60:1287-1300.
83. Shtessel M, Tversky J. Reliability of allergy skin testing. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018;120(1):80-83.
84. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, J OBH, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):195-209.
85. James KM, Peebles RS, Jr., Hartert TV. Response to infections in patients with asthma and atopic disease: an epiphenomenon or reflection of host susceptibility? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(2):343-351.
86. Juhn YJ. Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):247-257; quiz 258-9.
87. Woehlk C, von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. Allergic asthma is associated with increased risk of infections requiring antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):169-176.e1.
88. Flores-Torres AS, Samarasinghe AE. Impact of Therapeutics on Unified Immunity During Allergic Asthma and Respiratory Infections. *Front Allergy*. 2022;3:852067.doi: 10.3389/falgy.2022.852067.
89. Boikos C, Quach C. Risk of invasive pneumococcal disease in children and adults with asthma: a systematic review. *Vaccine*. 2013;31(42):4820-4826.
90. Smith-Norowitz TA, Silverberg JI, Kusonruksa M, et al. Asthmatic children have increased specific anti-Mycoplasma pneumoniae IgM but not IgG or IgE-values independent of history of respiratory tract infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(6):599-603.
91. Frey D, Jacobson R, Poland G, Li X, Juhn Y. Assessment of the association between pediatric asthma and Streptococcus pyogenes upper respiratory infection. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(5):540-545.
92. Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(4):957-963.
93. Graham PLr, Lin SX, Larson EL. A U.S. population-based survey of Staphylococcus aureus colonization. *Ann Intern Med*. 2006;144(5):318-325.
94. Kloepper KM, Olenec JP, Lee WM, et al. Increased H1N1 infection rate in children with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(12):1275-1279.

95. Jartti T, Bonnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020;42(1):61-74.
96. Rich HE, Antos D, Melton NR, Alcorn JF, Manni ML. Insights Into Type I and III Interferons in Asthma and Exacerbations. *Frontiers in Immunology.* 2020;11:574027.doi: 10.3389/fimmu.2020.574027.
97. Medina JL, Coalson JJ, Brooks EG, et al. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin exacerbates ovalbumin-induced asthma-like inflammation in BALB/c mice. *PloS one.* 2014;9(7):e102613.doi: 10.1371/journal.pone.0102613.
98. Medina JL, Coalson JJ, Brooks EG, et al. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;46(6):815-822.
99. Cosentini R, Tarsia P, Canetta C, et al. Severe asthma exacerbation: role of acute Chlamydophila pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infection. *Respiratory Research.* 2008;9(1):48.doi: 10.1186/1465-9921-9-48.
100. Waites KB, Balish MF, Atkinson TP. New insights into the pathogenesis and detection of Mycoplasma pneumoniae infections. *Future Microbiol.* 2008;3(6):635-648.
101. Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, et al. Mycoplasma pneumoniae induces chronic respiratory infection, airway hyperreactivity, and pulmonary inflammation: a murine model of infection-associated chronic reactive airway disease. *Infect Immun.* 2002;70(2):649-654.
102. Loens K, Ieven M. Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Nucleic Acid Amplification Techniques and Serological Diagnostics. *Front Microbiol.* 2016;7:448.doi: 10.3389/fmicb.2016.00448.
103. Hasegawa S, Hirano R, Okamoto-Nakagawa R, Ichiyama T, Shirabe K. Enterovirus 68 infection in children with asthma attacks: virus-induced asthma in Japanese children. *Allergy.* 2011;66(12):1618-1620.
104. Szeffler SJ. Asthma exacerbations: Putting a lid on the volcano. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2008;122:697-699 (Editorial).
105. Murray CS, Poletti G, Kebabdz T, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax.* 2006;61(5):376-382.
106. Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills TAE, et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;129(6):1499-1505.e5.
107. Coverstone AM, Wang L, Sumino K. Beyond Respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus in the Pathogenesis and Exacerbation of Asthma: The Role of Metapneumovirus, Bocavirus and Influenza Virus. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2019;39(3):391-401.
108. Lukkarinen H, Soderlund-Venemo M, Vuorinen T, et al. Human bocavirus 1 may suppress rhinovirus-associated immune response in wheezing children. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2014;133(1):256-258.e1-4.

109. Jackson DJ, Gern JE, Lemanske RF, Jr. The contributions of allergic sensitization and respiratory pathogens to asthma inception. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(3):659-665.
110. Palmenberg AC, Gern JE. Classification and evolution of human rhinoviruses. *Methods Mol Biol.* 2015;1221:1-10.
111. Jacobs SE, Lamson DM, St. George K, Walsh TJ. Human Rhinoviruses. *Clinical Microbiology Reviews.* 2013;26(1):135.doi: 10.1128/CMR.00077-12.
112. Toussaint M, Jackson DJ, Swieboda D, et al. Host DNA released by NETosis promotes rhinovirus-induced type-2 allergic asthma exacerbation. *Nature medicine.* 2017;23(6):681-691.
113. Hakonarson H, Maskeri N, Carter C, Hodinka RL, Campbell D, Grunstein MM. Mechanism of rhinovirus-induced changes in airway smooth muscle responsiveness. *Journal of Clinical Investigation.* 1998;102(9):1732-1741.
114. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Chapter 10 - Laboratory Diagnosis of Virus Diseases. In: Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA, eds. *Fenner and White's Medical Virology (Fifth Edition)*. Academic Press; 2017:135-154.
115. Phạm Hùng Vân. *PCR và real-time PCR – các vấn đề cơ bản và các áp dụng thường gặp*. Nhà xuất bản Y Học thành phố Hồ Chí Minh; 2009.
116. Markoulatos P, Siafakas N, Moncany M. Multiplex polymerase chain reaction: a practical approach. *Journal of clinical laboratory analysis.* 2002;16(1):47-51.
117. Das S, Dunbar S, Tang Y-W. Laboratory Diagnosis of Respiratory Tract Infections in Children – the State of the Art. *Front Microbiol.* 2018;9:02478.doi: 10.3389/fmicb.2018.02478.
118. Jiang W, Yin F, Zhou W, Yan Y, Ji W. Clinical significance of different virus load of human bocavirus in patients with lower respiratory tract infection. *Sci Rep.* 2016;6:20246.doi: 10.1038/srep20246.
119. Jansen RR, Wieringa J, Koekkoek SM, et al. Frequent Detection of Respiratory Viruses without Symptoms: Toward Defining Clinically Relevant Cutoff Values. 2011;49(7):2631-2636.
120. Hammitt LL, Kazungu S, Welch S, et al. Added Value of an Oropharyngeal Swab in Detection of Viruses in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection. 2011;49(6):2318-2320.
121. Zhou X, Li Y. Chapter 2 - Techniques for Oral Microbiology. In: Zhou X, Li Y, eds. *Atlas of Oral Microbiology*. Academic Press; 2015:15-40.
122. Crossley BM, Bai J, Glaser A, et al. Guidelines for Sanger sequencing and molecular assay monitoring. *J Vet Diagn Invest.* 2020;32(6):767-775.
123. Carlsen KH, Orstavik I, Leegaard J, Hoeg H. Respiratory virus infections and aeroallergens in acute bronchial asthma. *Arch Dis Child.* 1984;59(4):310-315.
124. Sallard E, Schult F, Baehren C, et al. Viral Infection and Respiratory Exacerbation in Children: Results from a Local German Pediatric Exacerbation Cohort. *Viruses.* 2022;14(3):491.doi: 10.3390/v14030491.
125. Cormier SA, Skappak C, Ilarraza R, Wu Y-q, Drake MG, Adamko DJ. Virus-induced asthma attack: The importance of allergic inflammation in response to viral

antigen in an animal model of asthma. *PloS one*. 2017;12(7):e0181425.doi: 10.1371/journal.pone.0181425.

126. Beck AF, Huang B, Kercksmar CM, et al. Allergen sensitization profiles in a population-based cohort of children hospitalized for asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(3):376-384.

127. Gajaweera H, Jeevandara C, Malavige N, Bandara C, Weerasekara K. Aeroallergen sensitivity among children with asthma and its association with asthma control in Sri Lanka. 2021;58(suppl 65):PA3082.doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3082.

128. Harker JA, Lloyd CM. T helper 2 cells in asthma. *J Exp Med*. 2023;220(6):e20221094.doi: 10.1084/jem.20221094.

129. Serdar CC, Cihan M, Yucel D, Serdar MA. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(1):010502.doi: 10.11613/BM.2021.010502.

130. Ngo CQ, Vu GV, Phan PT, et al. Passive Smoking Exposure and Perceived Health Status in Children Seeking Pediatric Care Services at a Vietnamese Tertiary Hospital. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:4.doi: 10.3390/ijerph17041188.

131. Wong A-KI, Charpignon M, Kim H, et al. Analysis of Discrepancies Between Pulse Oximetry and Arterial Oxygen Saturation Measurements by Race and Ethnicity and Association With Organ Dysfunction and Mortality. *JAMA Network Open*. 2021;4(11):e2131674-e2131674.

132. Cục Y tế Dự phòng - Bộ Y tế. *Hướng dẫn lấy mẫu, đóng gói, bảo quản và vận chuyển mẫu bệnh phẩm bệnh truyền nhiễm*. Nhà xuất bản Hà Nội; 2017.

133. Ginocchio CC, McAdam AJ. Current Best Practices for Respiratory Virus Testing. *J Clin Microbiol*. 2011;49(9 Suppl):S44-S48.

134. Manikandan S. Data transformation. *J Pharmacol Pharmacother*. 2010;1(2):126-127.

135. Najmi A, Sadasivam B, Ray A. How to choose and interpret a statistical test? An update for budding researchers. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(8):2763-2767.

136. Loaiza-Ceballos MC, Marin-Palma D, Zapata W, Hernandez JC. Viral respiratory infections and air pollutants. *Air Qual Atmos Health*. 2022;15(1):105-114.

137. Rafeek RAM, Noordeen F, Careem MFA, Divaratna MVM, Morel AJ, Abeykoon AMSB. Age and gender distribution and prevalence of influenza and parainfluenza viral infections in a selected sample of children with acute respiratory tract infections in Sri Lanka. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018;73:382.doi: 10.1016/j.ijid.2018.04.4278.

138. Hwang JK, Na JY, Kim J, Oh JW, Kim YJ, Choi YJ. Age-Specific Characteristics of Adult and Pediatric Respiratory Viral Infections: A Retrospective Single-Center Study. *J Clin Med*. 2022;11(11):3197.doi: 10.3390/jcm11113197.

139. Guan K, Zhu W, Sha L, et al. Prevalence of Sensitization to Aeroallergens in Greater Beijing Region Children With Respiratory Allergy. *Front Pediatr*. 2022;10:848357.doi: 10.3389/fped.2022.848357.

140. Meher BK, Pradhan DD, Mahar J, Sahu SK. Prevalence of Allergic Sensitization in Childhood Asthma. *Cureus*. 2021;13(5):e15311.doi: 10.7759/cureus.15311.
141. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Cazzola M. Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma. 2002;20(3):763-776.
142. Ciaccio CE, Gentile D. Effects of tobacco smoke exposure in childhood on atopic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(6):687-692.
143. Pham DL, Trinh THK, Le KM, Pawankar R. Characteristics of allergen profile, sensitization patterns and Allergic Rhinitis in SouthEast Asia. 2022;22(2):137-142.
144. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med*. 2008;3:17.doi: 10.1186/1751-0473-3-17.
145. Lemanske RF, Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002;13(s15):38-43.
146. Thông tư số 28/2020/TT-BGDĐT Điều lệ Trường tiểu học (Bộ Giáo dục và Đào tạo) 1-30 (2020).
147. Castro-Rodriguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: Systematic review with meta-analysis. *Pediatric pulmonology*. 2016;51(8):868-876.
148. Robert M. Insoft, I. David Todres. Growth and Development. In: Charles J. Coté, Jerrold Lerman, I. David Todres, eds. *A Practice of Anesthesia for Infants and Children*. 4th ed. Elsevier; 2009:7-24.
149. Wawszczak M, Kulus M, Peradzynska J. Peripheral airways involvement in children with asthma exacerbation. *Clin Respir J*. 2022;16(2):97-104.
150. Landau LI, Morgan W, McCoy KS, Taussig LM. Gender related differences in airway tone in children. *Pediatric pulmonology*. 1993;16(1):31-35.
151. Alexander John Henderson. The Epidemiology of Asthma. In: Robert William Wilmott, Robin Deterding, Albert Li, et al, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. 9th ed. Elsevier; 2019:2363-2468.
152. Ripoll JG, Guo W, Andersen KJ, et al. Sex differences in paediatric airway anatomy. *Exp Physiol*. 2020;105(4):721-731.
153. IQAir. Air quality in Ho Chi Minh City. In: Updated on Apr 13, 2023. Accessed on Available from: <https://www.iqair.com/vietnam/ho-chi-minh-city>
154. Wang Z, May SM, Charoenlap S, et al. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):396-401 e2.
155. Chau-Etchepare F, Hoerger JL, Kuhn BT, et al. Viruses and non-allergen environmental triggers in asthma. *J Investig Med*. 2019;67(7):1029-1041.
156. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10258):1223-1249.

157. Divecha CA, Tullu MS, Jadhav DU. Parental knowledge and attitudes regarding asthma in their children: Impact of an educational intervention in an Indian population. *Pediatric pulmonology*. 2020;55(3):607-615.
158. Thaweerujit C, Daengsuwan T. Comparison between pediatric respiratory assessment measure (PRAM) score and Wood's asthma score to assess acute asthma exacerbation. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2019;37(3):123-129.
159. Lee DS, Gross E, Hotz A, Rastogi D. Comparison of severity of asthma hospitalization between African American and Hispanic children in the Bronx. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2020;57(7):736-742.
160. Shanley LA, Lin H, Flores G. Factors associated with length of stay for pediatric asthma hospitalizations. *Journal of Asthma*. 2015;52(5):471-477.
161. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(6):1178-1187.
162. Pinto JM, Wagle S, Navallo LJ, Petrova A. Risk Factors and Outcomes Associated With Antibiotic Therapy in Children Hospitalized With Asthma Exacerbation. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2022;27(4):366-372.
163. Kyu HH, Vongpradith A, Sirota SB, et al. Age–sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(11):1626-1647.
164. Tsagarakis NJ, Sideri A, Makridis P, Triantafyllou A, Stamoulakatou A, Papadogeorgaki E. Age-related prevalence of common upper respiratory pathogens, based on the application of the FilmArray Respiratory panel in a tertiary hospital in Greece. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(22):e10903.doi: 10.1097/MD.00000000000010903.
165. Lamrani Hanchi A, Guennouni M, Rachidi M, et al. Epidemiology of Respiratory Pathogens in Children with Severe Acute Respiratory Infection and Impact of the Multiplex PCR Film Array Respiratory Panel: A 2-Year Study. *Int J Microbiol*. 2021;2021:2276261.doi: 10.1155/2021/2276261.
166. Riches DWH, Martin TR. Overview of Innate Lung Immunity and Inflammation. *Methods Mol Biol*. 2018;1809:17-30.
167. Bianco A, Whiteman SC, Sethi SK, Allen JT, Knight RA, Spiteri MA. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in nasal epithelial cells of atopic subjects: a mechanism for increased rhinovirus infection? *Clin Exp Immunol*. 2000;121(2):339-345.
168. Zhuge Y, Qian H, Zheng X, et al. Effects of parental smoking and indoor tobacco smoke exposure on respiratory outcomes in children. *Scientific Reports*. 2020;10(1):4311.doi: 10.1038/s41598-020-60700-4.
169. Benkouiten S, Gautret P, Belhouchat K, et al. Comparison of nasal swabs with throat swabs for the detection of respiratory viruses by real-time reverse transcriptase PCR in adult Hajj pilgrims. *J Infect*. 2015;70(2):207-210.

170. Sung RY, Chan PK, Choi KC, et al. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *J Clin Microbiol.* 2008;46(9):3073-3076.
171. Calderaro A, Buttrini M, Farina B, Montecchini S, De Conto F, Chezzi C. Respiratory Tract Infections and Laboratory Diagnostic Methods: A Review with A Focus on Syndromic Panel-Based Assays. *Microorganisms.* 2022;10(9):1856.doi: 10.3390/microorganisms10091856.
172. Denlinger LC, Sorkness RL, Lee WM, et al. Lower airway rhinovirus burden and the seasonal risk of asthma exacerbation. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2011;184(9):1007-1014.
173. Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nature Reviews Microbiology.* 2023;21(3):195-210.
174. Gnarp J, Lundback A, Gnarp H, Sundelof B. Comparison of nasopharyngeal and throat swabs for the detection of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae by polymerase chain reaction. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1997;104:11-12.
175. Winchell JM, Thurman KA, Mitchell SL, Thacker WL, Fields BS. Evaluation of three real-time PCR assays for detection of Mycoplasma pneumoniae in an outbreak investigation. *J Clin Microbiol.* 2008;46(9):3116-3118.
176. Herrera M, Aguilar YA, Rueda ZV, Muskus C, Vélez LA. Comparison of serological methods with PCR-based methods for the diagnosis of community-acquired pneumonia caused by atypical bacteria. *Journal of Negative Results in BioMedicine.* 2016;15:3 (2016).doi: 10.1186/s12952-016-0047-y.
177. Mortada MM, Kurowski M. Challenges in Local Allergic Rhinitis Diagnosis, Management, and Research: Current Concepts and Future Perspectives. 2023;59(5):929.doi: 10.3390/medicina59050929.
178. Shin JH, Lee DH. How does the pattern of aeroallergen sensitization change over time across all ages? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(7):652-659.
179. Fasola S, Malizia V, Ferrante G, et al. Asthma-related knowledge and practices among mothers of asthmatic children: a latent class analysis. 2022;19(5):2539.doi: 10.3390/ijerph19052539.
180. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014;5(2):202.doi: 10.4172/2155-9899.1000202.
181. Langan SM, Mulick AR, Rutter CE, et al. Trends in eczema prevalence in children and adolescents: A Global Asthma Network Phase I Study. 2023;53(3):337-352.
182. Hajar T, Simpson EL. The Rise in Atopic Dermatitis in Young Children: What Is the Explanation? *JAMA Network Open.* 2018;1(7):e184205-e184205.
183. Rönmark E, Bunne J, Bjerg A, et al. The increase of allergic sensitization in school children in Northern Sweden has leveled. 2020;56(suppl 64):1387.doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1387.

184. Kim YJ, Lee MY, Yang AR, et al. Trends of Sensitization to Inhalant Allergens in Korean Children Over the Last 10 Years. *Yonsei Med J.* 2020;61(9):797-804.
185. Liu A, Luskin A, Brown R, et al. The practical application of allergic trigger management to improve asthma outcomes: step 1: identify patients with allergic components of asthma. *Recommendations to Improve Asthma Outcomes: Work Group Call to Action.* The Allergy and Asthma Task Force; 2018:S5-S13.
186. Nagarajan S, Ahmad S, Quinn M, et al. Allergic sensitization and clinical outcomes in urban children with asthma, 2013-2016. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(4):281-288.
187. Holt PG, Sly PD, Prescott S. Early life origins of allergy and asthma. In: Holgate ST, Church MK, Broide DH, Martinez FD, eds. *Allergy.* 4th ed. W.B. Saunders; 2012:51-62.
188. Bergmann K-C. Biology of house dust mites and storage mites. *Allergo Journal International.* 2022;31:272-278.
189. Louisias M, Ramadan A, Naja AS, Phipatanakul W. The Effects of the Environment on Asthma Disease Activity. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2019;39(2):163-175.
190. Kader R, Kennedy K, Portnoy JM. Indoor Environmental Interventions and their Effect on Asthma Outcomes. *Current Allergy and Asthma Reports.* 2018;18(3):17.doi: 10.1007/s11882-018-0774-x.
191. Takizawa H. Impact of air pollution on allergic diseases. *Korean J Intern Med.* 2011;26(3):262-273.
192. Lopez-Rodriguez JC, Benede S, Barderas R, Villalba M, Batanero E. Airway Epithelium Plays a Leading Role in the Complex Framework Underlying Respiratory Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(6):346-355.

PHỤ LỤC 1
PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

I. HÀNH CHÁNH

Họ tên bệnh nhi (viết tắt tên): Giới tính :

Địa chỉ (Thành phố/Tỉnh):

Ngày tháng năm sinh:.....

Họ tên người khai thông tin (viết tắt tên):..... Quan hệ :

Ngày nhập viện: Ngày xuất viện :

II. TIỀN CĂN BẢN THÂN VÀ GIA ĐÌNH

Tiền căn chẩn đoán hen : ☐ Có ☐ Không

Thời gian đã được chẩn đoán hen :

Biết yếu tố khởi phát cơn hen của trẻ : ☐ Có ☐ Không

Yếu tố khởi phát cơn hen :

Có đang dùng thuốc ngừa cơn hen : ☐ Có ☐ Không

Thuốc ngừa cơn hen đang dùng :

Thời điểm lần đầu khò khè :

Tiếp xúc khói thuốc lá : ☐ Có ☐ Không

Người hút thuốc trong nhà:

Tiếp xúc chó/mèo: ☐ Có ☐ Không

Nhà có gián: ☐ Có ☐ Không

Nhà có máy lạnh: ☐ Có ☐ Không

Bao lâu vệ sinh máy lạnh một lần:

Dị ứng dị nguyên không khí: ☐ Có ☐ Không

Tên dị nguyên không khí bị dị ứng:

Viêm mũi dị ứng: ☐ Có ☐ Không

Dị ứng thức ăn: ☐ Có ☐ Không

Tên thức ăn bị dị ứng:

Viêm da cơ địa: ☐ Có ☐ Không

Cha/mẹ/anh/chị/em ruột bị hen: ☐ Có ☐ Không
 Dị ứng dị nguyên không khí: ☐ Có ☐ Không
 Tên dị nguyên không khí trẻ dị ứng (kể tên).....

III. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, ĐIỀU TRỊ, VÀ DIỄN BIẾN BỆNH

Bệnh sử có sốt: ☐ Có ☐ Không
 Nhiệt độ lúc nhập viện:
 X-quang ngực có viêm phổi: ☐ Có ☐ Không
 Độ nặng cơn hen khi nhập viện: ☐ Trung bình ☐ Nặng
 Thuốc salbutamol khí dung được dùng:..... số ngày dùng:.....
 Thuốc ipratropium khí dung được dùng: số ngày dùng:
 Thuốc corticoid khí dung được dùng: số ngày dùng:.....
 Thuốc corticoid tiêm được dùng: số ngày dùng:.....
 Thuốc corticoid uống được dùng: số ngày dùng:.....
 Thời gian cắt cơn hen:
 Thuốc kháng sinh được dùng: số ngày dùng:.....
 Thuốc kháng sinh được dùng: số ngày dùng:.....
 Thời gian vô cơn hen lại sau khi đã ra cơn:

IV. KẾT QUẢ MPL-rPCR

Tác nhân	Kết quả
Rhinovirus - A	
Rhinovirus - B	
Rhinovirus - C	
Respiratory syncytial virus	
Adenovirus	
Influenza virus-A	
Influenza virus-B	
ParaInfluenza virus - nhóm 1	
ParaInfluenza virus - nhóm 2	
ParaInfluenza virus - nhóm 3	
Human metapneumovirus	
Enterovirus	
Coronavirus	
Bocavirus	

V. KẾT QUẢ SPT

Xét nghiệm	Kết quả (mm)
Chứng dương	
Chứng âm	
<i>Dermatophagoides farinae</i> - Df	
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> - Dp	
Lông mèo	
Lông chó	
Gián	

PHỤ LỤC 2

BẢN THÔNG TIN DÀNH CHO NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU VÀ NGƯỜI GIÁM HỘ HỢP PHÁP CỦA NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu : Tác nhân vi sinh và cơ địa dị ứng trên bệnh nhi nhập viện vì cơn hen trung bình – nặng.

Nghiên cứu viên chính : Nguyễn Thùy Vân Thảo

Đơn vị chủ trì : Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Hen (còn gọi là suyễn) là một bệnh lý mãn tính đường hô hấp thường gặp ở trẻ em. Trong khoảng 2 thập niên gần đây, cùng với sự phát triển của xã hội, tỷ lệ hen tăng dần lên. Hen đang là một gánh nặng cho nền kinh tế của đất nước và gia đình. Trẻ em mắc hen nếu không được kiểm soát tốt dễ lên cơn hen phải nhập viện. Nhiễm trùng hô hấp cấp là một trong những nguyên nhân hàng đầu khiến trẻ lên cơn hen. Việc điều trị và tiên lượng cho bệnh nhi hen sẽ được tối ưu hóa khi có bằng chứng vi sinh tìm thấy tác nhân gây nhiễm trùng hô hấp đi kèm trong cơn hen và xác định được dị nguyên không khí mà trẻ dị ứng.

Mục tiêu của nghiên cứu này là tìm tác nhân virus gây nhiễm trùng hô hấp cấp đi kèm trong cơn hen trung bình – nặng và phân tích sự ảnh hưởng của chúng trong tương quan với tình trạng dị ứng trên độ nặng cơn hen của trẻ. Nghiên cứu được thực hiện trên 224 bệnh nhi nhập Khoa Nội tổng quát 2 và Khoa Hô hấp - bệnh viện Nhi Đồng 1.

Tài liệu này miêu tả quyền của người tham gia nghiên cứu và người giám hộ hợp pháp của trẻ, những gì diễn ra trong nghiên cứu, những lợi ích và nguy cơ của người tham gia nghiên cứu, giúp bạn có những thông tin cần thiết để bạn quyết định có tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu hay không. Nếu bạn thắc mắc bất cứ điều gì, vui lòng liên hệ với nhóm nghiên cứu để được giải thích thêm.

Nếu bạn đồng ý tham gia nghiên cứu, nhóm nghiên cứu xin phép thu thập các thông tin cơ bản của trẻ theo mẫu in sẵn (phụ lục 1 đính kèm). Ngoài ra, chúng tôi xin phép dùng tăm bông để lấy ít dịch mũi sau và phết họng của trẻ trong vòng 24 giờ

sau khi trẻ nhập viện để tìm tác nhân siêu vi gây nhiễm trùng hô hấp đi kèm trong cơn hen của trẻ. Trong trường hợp trẻ chưa từng thực hiện xét nghiệm lấy da với dị nguyên không khí thường gặp, trong lần tái khám sau xuất viện 1 - 2 tuần, chúng tôi xin phép hẹn tái khám trẻ tại Phòng khám Bệnh viện Đại học Y Dược 1 hoặc Đơn vị Dị ứng - bệnh viện Nhi Đồng 1 để làm xét nghiệm lấy da. Chúng tôi dùng kim rất nhỏ châm xuyên qua giọt chất dị nguyên không khí đi vào lớp ngoài cùng (lớp thượng bì) của da để kiểm tra xem trẻ có dị ứng với các dị nguyên không khí thường gặp hay không.

Lợi ích:

- Việc xác định tác nhân siêu vi gây nhiễm trùng hô hấp kèm theo trong cơn hen của trẻ giúp bác sĩ điều trị và tiên lượng bệnh tốt hơn cho trẻ.
- Việc định danh được loại dị nguyên không khí mà trẻ dị ứng giúp trẻ có thể tránh tiếp xúc với dị nguyên đó, tránh nguy cơ lên cơn hen và kiểm soát bệnh hen tốt hơn.
- Kết quả phân tích tương quan giữa tình trạng nhiễm siêu vi hô hấp đi kèm trong cơn hen và tình trạng dị ứng của trẻ bị hen trong nghiên cứu này sẽ giúp cải thiện công tác điều trị, chăm sóc và tiên lượng bệnh hen cho trẻ em.

Nguy cơ:

- Việc lấy dịch mũi sau và phết họng có thể khiến trẻ khó chịu. Nếu trẻ quấy trong lúc lấy bệnh phẩm thì trẻ có thể bị trầy xước nhẹ niêm mạc mũi họng.
- Việc làm xét nghiệm lấy da với dị nguyên không khí có thể gây phản ứng tại chỗ (sưng, đau, đỏ da, ngứa) hoặc phản ứng phản vệ (mê đay, khó khè, khó thở, nôn ói, tụt huyết áp). Tuy nhiên, xác suất xảy ra phản ứng phụ rất thấp <0,055% và tỷ lệ có phản ứng phản vệ là 0,02%.

Nếu xảy ra phản ứng không mong muốn, trẻ được xử trí tức thời tại cơ sở y tế thực hiện xét nghiệm (Bệnh viện Nhi Đồng 1 và Phòng khám Bệnh viện Đại học Y Dược 1). Toàn bộ chi phí cho việc xử lý các biến cố này do nhóm nghiên cứu chi trả.

Trong trường hợp bạn không đồng ý tham gia nghiên cứu, bệnh nhi vẫn được điều trị theo phác đồ chuẩn của bệnh viện Nhi Đồng 1 và hưởng đầy đủ quyền lợi khám chữa bệnh theo quy định của pháp luật Việt Nam.

Bảo mật thông tin: Thông tin về hành chánh cá nhân (tên bệnh nhi, ngày tháng năm sinh, giới tính, địa chỉ cư trú) và tất cả thông tin về tình trạng bệnh của con bạn cũng như kết quả xét nghiệm được bảo mật nghiêm ngặt, chỉ phục vụ cho nghiên cứu này.

Chi phí: toàn bộ chi phí xét nghiệm bao gồm xét nghiệm tìm siêu vi gây nhiễm trùng hô hấp bằng phương pháp multiplex PCR trên mẫu bệnh phẩm hô hấp và xét nghiệm lấy da của người tham gia nghiên cứu hoàn toàn được chi trả bởi nhóm nghiên cứu.

Quyền từ chối tham gia: Bạn có quyền từ chối tham gia nghiên cứu (từ chối bằng lời nói) hoặc rời khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào. Việc bạn không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc rời khỏi nghiên cứu chắc chắn không ảnh hưởng bất cứ quyền lợi khám chữa bệnh nào của trẻ. Tuy nhiên, những thông tin của người tham gia nghiên cứu đã được thu thập từ lúc trẻ tham gia cho đến khi bạn ngừng tham gia nghiên cứu vẫn được sử dụng cho nghiên cứu.

Giải đáp thắc mắc: Nếu bạn có bất kỳ thắc mắc nào về nghiên cứu này, xin vui lòng liên hệ nghiên cứu viên chính (số điện thoại : 0909705002) để được giải đáp.

Chấp thuận từ người đại diện hợp pháp của bệnh nhi

Tôi đã được phổ biến và hiểu thông tin trên đây, có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi nhận một bản sao của Bản Thông tin cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu này.

Tôi tự nguyện cho trẻ _____ tham gia nghiên cứu

Họ tên thân nhân : _____

Ký tên (Dấu vân tay/thân nhân không thể ký tên): _____

Quan hệ với bệnh nhi: _____

Ngày: _____

Chấp thuận từ người tham gia nghiên cứu độ tuổi 12 – 15 tuổi

Tôi đã được phổ biến và hiểu thông tin trên đây, có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi nhận một bản sao của Bản Thông tin cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu này.

Tôi tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Họ tên: _____

Ký tên (Dấu vân tay/người không thể ký tên): _____

Ngày: _____

Chữ ký của Nghiên cứu viên/người lấy chấp thuận

Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng thân nhân bệnh nhi tham gia nghiên cứu ký bản chấp thuận đã được phổ biến toàn bộ bản thông tin trên đây, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho Ông/Bà và Ông/Bà đã hiểu rõ bản chất, các nguy cơ và lợi ích của việc Ông/Bà tự nguyện cho con tham gia vào nghiên cứu này.

Họ tên nghiên cứu viên : _____

Ký tên : _____

Ngày: _____

PHỤ LỤC 3

QUY TRÌNH THỰC HIỆN TEST LẤY DA

TẠI PHÒNG KHÁM BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC 1

I. ĐỊNH NGHĨA

Test lấy da là xét nghiệm đưa một loại dị ứng nguyên nghi ngờ vào lớp thượng bì để xác định tình trạng quá mẫn với loại dị nguyên đó. Test lấy da thường được chỉ định để xác định tình trạng quá mẫn qua trung gian IgE.

II. CHỈ ĐỊNH

- Xác định tác nhân gây dị ứng trong các bệnh lý như: hen, viêm mũi dị ứng, viêm da cơ địa (chàm), dị ứng thức ăn, dị ứng thuốc. Các dị nguyên thường gặp như:
 - Dị nguyên không khí: Mạt nhà, nấm mốc, gián, lông thú nuôi, phấn hoa, phấn cỏ
 - Dị nguyên thức ăn: trứng, sữa, hải sản, thịt đỏ, thịt gà, ...
 - Thuốc: kháng sinh và một số loại thuốc khác
- Theo dõi quá trình giải mẫn cảm

III. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Nơi tiến hành test không có dụng cụ cấp cứu phản vệ
- Phụ nữ có thai
- Bệnh dị ứng nặng chưa được kiểm soát
- Bệnh nặng toàn thân khiến thể trạng suy kiệt hoặc đang sử dụng thuốc ức chế miễn dịch toàn thân
- Viêm nhiễm vùng da làm xét nghiệm
- Bệnh da vẩy nổi nặng
- Chống chỉ định tương đối: bệnh nhân sử dụng thuốc chẹn kênh beta giao cảm, thuốc ức chế men chuyển.

IV. CHUẨN BỊ:

1. Cán bộ thực hiện quy trình kỹ thuật:

Điều dưỡng sẽ thực hiện quy trình test lấy da dưới sự giám sát của bác sĩ

2. Phương tiện:

- Dị nguyên, chứng âm (nước muối sinh lý), chứng dương (Histamin)
 - Các dị nguyên không khí là các dị nguyên thương mại
 - Các dị nguyên thức ăn có thể sử dụng các dị nguyên thương mại (nếu có), hoặc dị nguyên thức ăn tươi/chế biến bằng nhiệt
 - Các dị nguyên thuốc được sử dụng các loại thuốc dạng dung dịch tiêm, hoặc thuốc viên được nghiền và hoà với nước muối sinh lý.
- Lancet hoặc kim tiêm dùng một lần
- Gòn, cùn sát khuẩn
- Giấy thấm
- Hộp chống sốc

3. Người bệnh:

- Ngưng thuốc kháng thụ thể histamine H₁ ít nhất 5 ngày
- Ngưng corticoid đường uống (liều cao, kéo dài) ít nhất 3 ngày
- Ngưng thuốc chống trầm cảm 3 vòng ít nhất 3 tuần
- Ngưng bôi corticoid hoặc calcineurin inhibitor chỗ da được test ít nhất 7 ngày
- Tiến hành sau liệu pháp UV tại vùng da làm xét nghiệm ít nhất 4 tuần trước khi tiến hành xét nghiệm test lấy da

4. Hồ sơ bệnh án:

- Giấy cam đoan đồng ý thực hiện xét nghiệm
- Giấy trả kết quả

V. CÁC BƯỚC THỰC HIỆN

1. Hỏi bệnh sử: triệu chứng dị ứng, các tác nhân dị ứng nghi ngờ, các thuốc đã điều trị, các bệnh lý khác kèm theo.
2. Kiểm tra các chống chỉ định trước khi tiến hành xét nghiệm.

3. Giải thích cho người bệnh về quy trình làm xét nghiệm và các phản ứng có thể xảy ra.
4. Hướng dẫn người bệnh viết phiếu cam đoan đồng ý thực hiện xét nghiệm lấy da tìm nguyên nhân dị ứng.
5. Điền thông tin người bệnh vào phiếu kết quả.
6. Tiến hành: Quy trình xét nghiệm khoảng 60 phút
 - a. Cho người bệnh ngồi tư thế thoải mái. Bộc lộ vùng da làm xét nghiệm.
 - Nếu thực hiện xét nghiệm vùng da tay, tay hơi cong, cẳng tay đặt trên mặt bàn, lòng bàn tay ngửa.
 - Nếu thực hiện xét nghiệm vùng da lưng, người bệnh ngồi thẳng, cổ hơi cúi về phía trước.
 - Nếu thực hiện ở trẻ em nhỏ hơn 5 tuổi, trên vùng da lưng, cho bé ngồi hoặc đứng vào lòng cha/mẹ/người giám hộ.
 - b. Sát khuẩn vùng da làm xét nghiệm bằng dung dịch cồn y tế.
 - c. Đánh số thứ tự quy ước cho từng dị nguyên hoặc tên các dị nguyên làm xét nghiệm vào vùng da thực hiện. Khoảng cách giữa các điểm thực hiện khoảng 3-4 cm.
 - d. Nhỏ 1 giọt chứng âm, 1 giọt chứng dương và 1 giọt mỗi loại dị nguyên cần xét nghiệm lên da tương ứng tại vị trí đã đánh dấu. Lưu ý không làm gần vị trí của mạch máu và gân.
 - e. Sử dụng kim tiêm dùng 1 lần hoặc Lancet đâm xuyên qua giọt dị nguyên, xuyên đến lớp thượng bì. Đối với xét nghiệm Prick to Prick, một lancet được đâm trên dị nguyên, sau đó đâm trên da của bệnh nhân đến lớp thượng bì.
 - f. Lưu ý sử dụng 1 kim tiêm hoặc 1 Lancet cho mỗi loại dị nguyên.
 - g. Sau 1 phút, thấm khô các giọt dị nguyên bằng giấy thấm. Lưu ý không để dung dịch dị nguyên tràn ra xung quanh.
7. Đọc kết quả
 - a. Đọc kết quả sau 15-20 phút. Trong thời gian đó:

- Người bệnh luôn ở trong tầm quan sát của nhân viên y tế.
- Không được cào gãi vùng làm xét nghiệm.

b. Ghi nhận kết quả

- Đo đường kính lớn nhất (d1) và đường kính vuông góc (d2) của nốt sần, và tính trung bình cộng $[(d1+d2)/2]$ của chứng âm, chứng dương và các dị nguyên làm xét nghiệm. Lưu ý đo kích thước của sẩn phù chứ không phải vùng ban đỏ xung quanh.
- Yêu cầu: kích thước chứng âm phải <3 mm. Chứng dương ≥ 3 mm. Chứng dương phải lớn hơn chứng âm ≥ 3 mm.
- Ghi nhận các kích thước vào phiếu kết quả.

c. Đọc kết quả

- Xét nghiệm không đạt yêu cầu khi:
 1. Chứng âm ≥ 3 mm, người bệnh có chứng da vẽ nổi.
 2. Chứng dương <3 mm, người bệnh có sử dụng các thuốc chống dị ứng trước khi làm xét nghiệm.
- Xét nghiệm đạt yêu cầu, kết luận theo bảng sau:

Đường kính trung bình của sẩn (sẩn dị nguyên – sẩn do chứng âm)	Độc	Kết luận
0 mm	-	Âm tính
< 3 mm	+/-	Có thể dương tính
3 - 4 mm	+	Dương tính
5 - 6 mm	++	Dương tính mạnh
>6 mm	+++	Dương tính rất mạnh

8. Ghi kết quả xét nghiệm vào phiếu kết quả.
9. Vệ sinh vùng da được xét nghiệm.
10. Bác sĩ cung cấp và giải thích kết quả, tư vấn cho bệnh nhân.

VI. THEO DÕI:

Bệnh nhân được theo dõi tại phòng xét nghiệm thêm ít nhất 30 phút sau khi kết thúc xét nghiệm để đề phòng các phản ứng dị ứng toàn thân (phát ban mào đầy toàn thân, khó thở, khô khè, đau bụng, buồn nôn, nôn, choáng váng, tụt huyết áp).

VII. XỬ TRÍ TAI BIẾN:

- Phản ứng tại chỗ (sưng phù, đỏ da, ngứa): điều trị bằng histamine đường uống theo liều cơ bản. Phản ứng sẽ tự giới hạn.
- Phản ứng toàn thân (phản vệ): xử trí tùy mức độ theo phác đồ xử trí phản vệ của Bộ Y tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bernstein L, Li JT, Bernstein DI, et al. Allergy Diagnostic Testing: An updated practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2008; 100:S3.
2. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67:18-24.
3. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K, et al. The skin prick test – European standards. *Clinical and Translational Allergy* 2013; 3:3.

PHỤ LỤC 4
QUY TRÌNH THỬ TEST LẤY DA VÀ XỬ TRÍ PHẢN ỨNG SAU TEST
Ở BỆNH NHÂN KHÁM DỊ ỨNG
TẠI PHÒNG KHÁM DỊ ỨNG – BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

I. CHỈ ĐỊNH TEST LẤY DA (Skin Prick test):

- Hen hay khò khè tái phát
- Viêm mũi dị ứng
- Viêm kết mạc mắt kháng trị
- Viêm da cơ địa
- Mê đay cấp tính tái đi tái lại hay phản ứng phản vệ khi nghi ngờ dị ứng thức ăn.

Trước khi thực hiện xét nghiệm lấy da, BS phải thăm khám đánh giá người bệnh xem xét chỉ định xét nghiệm; khai thác tiền sử dị ứng, tiền sử dùng các thuốc có ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm lấy da:

1. Nếu người bệnh không có chỉ định làm xét nghiệm: bác sĩ giải thích cho thân nhân và hướng dẫn người bệnh hướng xử trí tiếp theo.
2. Nếu người bệnh có chỉ định xét nghiệm nhưng tạm thời chưa thực hiện được (do đang dùng các thuốc có ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm): bác sĩ giải thích và hẹn người bệnh thời gian thích hợp để trở lại làm xét nghiệm.
3. Nếu người bệnh có chỉ định và đủ điều kiện để thực hiện xét nghiệm ngay: thực hiện tiếp các bước dưới đây:

II. QUY TRÌNH THỰC HIỆN TEST LẤY DA:

1. Thực hiện phiếu chỉ định: Bác sĩ thực hiện chỉ định xét nghiệm ngay trên chương trình kê đơn thuốc: chọn các dị nguyên cần xét nghiệm, sau đó in phiếu xét nghiệm ra, kiểm tra và ký tên.
2. Chuẩn bị vật liệu xét nghiệm: điều dưỡng phòng khám dị ứng:
 - Kiểm tra lại Phiếu xét nghiệm (đúng người bệnh, đúng xét nghiệm), nếu chưa rõ phải hỏi lại bác sĩ.
 - Chuẩn bị các lọ chứng dương, chứng âm, các dị nguyên chuẩn hóa cần thực hiện.Nếu bệnh nhân có nghi ngờ dị ứng thức ăn thì chuẩn bị các sản phẩm do bệnh nhân mang tới.

- Lancette chuẩn.
- Thước đo, bút.
- Dụng cụ sát trùng, khăn giấy.

3. Thực hiện test lấy da:

- Chuẩn bị bệnh nhân: giải thích cho cha mẹ bệnh nhân và cả bệnh nhân (đối với trẻ lớn), chuẩn bị tư thế ngồi cho bệnh nhân.
- Lựa chọn vị trí thực hiện: mặt trước cẳng tay 2 bên hoặc vùng lưng.
- Vệ sinh da bằng cồn 70 độ (không chà xát mạnh).
- Dùng bút lông đánh dấu các vị trí nhỏ các giọt thuốc thử và số thứ tự (khoảng cách giữa các giọt ≥ 4 cm).
- Nhỏ từng giọt thuốc thử vào vị trí đã đánh dấu.
- Lấy bằng lancette giữ đứng (mỗi dị nguyên một lancette).
- Dùng khăn giấy thấm hút các giọt thuốc thử riêng biệt (tránh pha trộn dị nguyên).
- Ghi giờ đọc kết quả vào phiếu thử nghiệm và dặn dò bệnh nhân và người nhà.

4. Đọc kết quả:

- Đọc kết quả sau 15 – 20 phút.
- Đo đường kính nốt sẩn = (đường kính lớn nhất + đường kính vuông góc) lấy tổng chia hai. Đơn vị là mm.
- Ghi kết quả vào giấy (bằng mm).
- Đưa phiếu kết quả cho bác sĩ kết luận: kết quả được đối chiếu với chứng âm, chứng dương và lâm sàng. Khi test không tương hợp, có thể thực hiện lại vào một ngày khác trước khi chỉ định xét nghiệm định lượng IgE đặc hiệu tương ứng và các test kích thích bằng dị nguyên.

III. QUY TRÌNH THEO DÕI NGƯỜI BỆNH VÀ XỬ TRÍ PHẢN ỨNG SAU XÉT NGHIỆM:

1. Trong và sau khi thực hiện xét nghiệm, Điều dưỡng phải theo dõi sát các dấu hiệu phản ứng dị ứng có thể xảy ra cho người bệnh.
2. Trong lúc chờ kết quả xét nghiệm, người bệnh phải ở lại trong phòng khám, không ra ngoài. Sau khi được bác sĩ thông báo kết quả xét nghiệm, người bệnh phải tiếp tục

ở lại bệnh viện trong 30 phút. Bác sĩ sẽ khám lại sau 30 phút, ghi nhận tình trạng người bệnh vào hồ sơ bệnh án ngoại trú trước khi cho người bệnh ra về.

3. Xử trí các phản ứng dị ứng (nếu có):

i.Trường hợp sốc phản vệ, ngưng tim ngưng thở: tiến hành cấp cứu tại chỗ theo phác đồ điều trị sốc phản vệ của bệnh viện, sau đó nhanh chóng liên hệ chuyển người bệnh vào khoa cấp cứu điều trị tiếp theo.

ii.Trường hợp phản ứng phản vệ nặng (mề đay đỏ da toàn thân, mệt, phù mắt, phù môi, nôn ói, đau bụng nhưng sinh hiệu vẫn ổn định): cho người bệnh nhập viện.

iii.Trường hợp dị ứng nhẹ (ngứa, mề đay rải rác): cho người bệnh nằm phòng lưu theo dõi cho đến khi hết mề đay.