**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ**

**VIỆN DINH DƯỠNG**

**PHAN THỊ KIM DUNG**

**TÌNH TRẠNG THIẾU VI CHẤT KẼM,**

**MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN VÀ HIỆU QUẢ**

**BỔ SUNG KẼM Ở BỆNH NHI TỪ 2-36 THÁNG TUỔI**

**MẮC VIÊM PHỔI TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA XANH PÔN, THÀNH PHỐ HÀ NỘI (2017-2021)**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ DINH DƯỠNG**

**HÀ NỘI - 2023**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ**

**VIỆN DINH DƯỠNG**

**PHAN THỊ KIM DUNG**

**TÌNH TRẠNG THIẾU VI CHẤT KẼM,**

**MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN VÀ HIỆU QUẢ**

**BỔ SUNG KẼM Ở BỆNH NHI TỪ 2-36 THÁNG TUỔI**

**MẮC VIÊM PHỔI TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA XANH PÔN, THÀNH PHỐ HÀ NỘI (2017-2021)**

Chuyên ngành: Dinh dưỡng

Mã số: 9.72.04.01

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ DINH DƯỠNG**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**1. PGS. TS. Nguyễn Thị Lâm**

**2. PGS. TS. Nguyễn Thị Yến**

**HÀ NỘI - 2023**

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phan Thị Kim Dung, nghiên cứu sinh khóa 11, Viện Dinh dưỡng - Bộ Y tế, chuyên ngành Dinh dưỡng, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp xây dựng kế hoạch triển khai can thiệp, thu thập số liệu, phân tích kết quả và viết báo cáo dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Nguyễn Thị Lâm - Nguyên Phó Viện Trưởng Viện Dinh dưỡng Quốc Gia; và PGS.TS. Nguyễn Thị Yến – Thầy thuốc ưu Tú; Nguyên Phó chủ nhiệm Bộ Môn Nhi, Đại học Y Hà Nội; Ban chấp hành Hội Nhi Khoa Việt Nam, Hội Hô Hấp Nhi.

2. Số liệu và kết quả nêu trong luận án hoàn toàn chính xác, trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

**Tác giả luận án**

**Phan Thị Kim Dung**

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn GS.TS. Lê Danh Tuyên – Nguyên Viện trưởng Viện Dinh dưỡng, PGS.TS. Trần Thanh Dương – Viện trưởng Viện dinh Dưỡng, các thầy cô lãnh đạo Viện, Trung tâm Đào tạo Dinh dưỡng và Thực phẩm - Viện Dinh Dưỡng đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và thực hiện luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất tới PGS.TS.Nguyễn Thị Lâm và PGS.TS. Nguyễn Thị Yến những người thầy tâm huyết, đã dành nhiều thời gian và công sức để hướng dẫn, hỗ trợ tận tình, giúp đỡ và động viên tôi trong quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Lãnh đạo Bệnh viện Đa Khoa Xanh Pôn và Khoa Nhi Hô Hấp đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi tiến hành nghiên cứu và ủng hộ nhiệt tình trong quá trình thu thập số liệu nghiên cứu.

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

Tôi xin gửi lời cám ơn đến đồng nghiệp, những người bạn đã động viên, chia sẻ, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Cuối cùng, con xin được cám ơn đại gia đình, xin được cảm ơn chồng và 3 con đã luôn quan tâm, động viên, hỗ trợ và là niềm động lực để giúp tôi hoàn thành luận án này.

*Hà Nội, ngày 10 tháng 01 năm 2023*

**Tác giả luận án**

**Phan Thị Kim Dung**

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

|  |  |
| --- | --- |
| ALRIs | Acute lower Respiratory Infections (Nhiễm trùng cấp tính đường hô hấp dưới) |
| BCTT | Bạch cầu trung tính |
| CRP | C Reactive Protein (Protein C phản ứng) |
| HAZ | Height for Age Z-score (chiều cao theo tuổi) |
| IZiNCG | International Zinc Nutrition Consultative Group (Nhóm tư vấn dinh dưỡng kẽm quốc tế) |
| NKHHCT | Nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính |
| NF-ƙB | Nuclear Factor-kappa B (Yếu Tố Nhân kappa B) |
| SD | Standard deviation (Độ lệch chuẩn) |
| SDD | Suy dinh dưỡng |
| SDGS | Sustainable Development Goals (Mục tiêu phát triển bền vững) |
| SHH | Suy hô hấp |
| S.pneumoniae | Streptococcus pneumoniae (Phế cầu) |
| Th1 | T helper 1 cells (Tế bào T trợ giúp 1) |
| Th2 | T helper 2 cells (Tế bào T trợ giúp 2) |
| TNF-α | Tumor necrosis factor-alpha (yếu tố hoại tử u) |
| TTDD | Tình trạng dinh dưỡng |
| UNICEF | United Nations International Children's Emergency Fund (Quĩ Nhi đồng Liên hiệp quốc) |
| RSV | Respiratory synthetesis virus (Virus hợp bào hô hấp) |
| VP | Viêm phổi |
| WAZ | Weight for Age Z-score (Cân nặng theo tuổi) |
| WHO | World Health Organization (Tổ chức Y tế thế giới) |
| WHZ | Weight for Height Z-score (Cân nặng theo chiều cao) |

MỤC LỤC

[ĐẶT VẤN ĐỀ 1](#_Toc134366453)

[Chương 1.](#_Toc134366455) [TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3](#_Toc134366456)

[1.1. Tổng quan về kẽm và vai trò sinh học của kẽm 3](#_Toc134366457)

[1.1.1. Giới thiệu sơ lược về kẽm 3](#_Toc134366458)

[1.1.2. Chuyển hóa, hấp thu kẽm 3](#_Toc134366459)

[1.1.3. Vai trò của kẽm đối với hệ miễn dịch 5](#_Toc134366460)

[1.1.4. Kẽm và nhiễm vi khuẩn 15](#_Toc134366461)

[1.1.5. Kẽm và nhiễm virut 16](#_Toc134366462)

[1.2. Tổng quan viêm phổi trẻ em 16](#_Toc134366463)

[1.2.1. Định nghĩa viêm phổi 16](#_Toc134366464)

[1.2.2. Dịch tễ học viêm phổi trẻ em 16](#_Toc134366465)

[1.2.3. Nguyên nhân viêm phổi 17](#_Toc134366466)

[1.2.4. Biến chứng của viêm phổi trẻ em 17](#_Toc134366467)

[1.2.5. Điều trị viêm phổi 18](#_Toc134366468)

[1.2.6. Thiếu kẽm ở trẻ viêm phổi 18](#_Toc134366469)

[1.3. Một số nghiên cứu về bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi 20](#_Toc134366470)

[Chương 2.](#_Toc134366471) [ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 25](#_Toc134366472)

[2.1. Đối tượng nghiên cứu 25](#_Toc134366473)

[2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn 25](#_Toc134366474)

[2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ 25](#_Toc134366475)

[2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu 25](#_Toc134366476)

[2.2.1. Thời gian nghiên cứu 25](#_Toc134366477)

[2.2.2. Địa điểm nghiên cứu 25](#_Toc134366478)

[2.3. Phương pháp nghiên cứu 26](#_Toc134366479)

[2.3.1. Thiết kế nghiên cứu 26](#_Toc134366480)

[2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu 26](#_Toc134366481)

[2.3.3. Chọn mẫu và phân nhóm nghiên cứu 27](#_Toc134366482)

[2.3.4. Quy trình nghiên cứu 28](#_Toc134366483)

[2.3.5. Nội dung và các biến nghiên cứu 31](#_Toc134366484)

[2.4. Sai số và phương pháp hạn chế sai số 40](#_Toc134366485)

[2.4.1. Sai số hệ thống 40](#_Toc134366486)

[2.4.2. Sai số ngẫu nhiên 41](#_Toc134366487)

[2.5. Xử lý và phân tích số liệu 42](#_Toc134366488)

[2.6. Đạo đức trong nghiên cứu 42](#_Toc134366489)

[Chương 3.](#_Toc134366490) [KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 44](#_Toc134366491)

[3.1. Tình trạng thiếu kẽm và một số yếu tố liên quan 44](#_Toc134366493)

[3.1.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu 44](#_Toc134366494)

[3.1.2. Tình trạng thiếu kẽm và một số yếu tố liên quan 50](#_Toc134366495)

[3.2. Hiệu quả bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi 56](#_Toc134366496)

[3.2.1. Phân bố bệnh nhân ở hai nhóm nghiên cứu 56](#_Toc134366497)

[3.2.2. Hiệu quả của bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi 62](#_Toc134366498)

[Chương 4.](#_Toc134366499) [BÀN LUẬN 70](#_Toc134366500)

[4.1. Tình trạng thiếu kẽm và một số yếu tố liên quan 70](#_Toc134366501)

[4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu 70](#_Toc134366502)

[4.1.2. Tình trạng thiếu kẽm và một số yếu tố liên quan ở trẻ viêm phổi 77](#_Toc134366503)

[4.2. Hiệu quả của bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi 83](#_Toc134366505)

[4.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân ở hai nhóm trước can thiệp 83](#_Toc134366506)

[4.2.2. Hiệu quả của bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi 87](#_Toc134366507)

[KẾT LUẬN 101](#_Toc134366508)

[KHUYẾN NGHỊ 104](#_Toc134366509)

[DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU](#_Toc134366510)

[LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ](#_Toc134366511)

[TÀI LIỆU THAM KHẢO](#_Toc134366512)

[PHỤ LỤC](#_Toc134366513)

DANH MỤC BẢNG

[Bảng 2.1. Phân loại suy dinh dưỡng theo WHO-2006 32](#_Toc134366589)

[Bảng 2.2. Phân chia các mức độ thiếu kẽm 40](#_Toc134366590)

[Bảng 3.1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi, giới 44](#_Toc134366591)

[Bảng 3.2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo địa dư sinh sống 45](#_Toc134366592)

[Bảng 3.3. Tiền sử viêm phổi trước vào viện của đối tượng nghiên cứu 46](#_Toc134366593)

[Bảng 3.4. Trung bình cân nặng, chiều cao của đối tượng nghiên cứu 46](#_Toc134366594)

[Bảng 3.5. Tỷ lệ suy dinh dưỡng của đối tượng nghiên cứu 47](#_Toc134366595)

[Bảng 3.6. Thời gian sốt, ho trung bình 47](#_Toc134366596)

[Bảng 3.7. Các chỉ số sinh hoá của bệnh nhi viêm phổi 49](#_Toc134366597)

[Bảng 3.8. Các mức độ thiếu kẽm ở đối tượng nghiên cứu 50](#_Toc134366598)

[Bảng 3.9. Phân bố tình trạng thiếu kẽm theo nhóm tuổi 51](#_Toc134366599)

[Bảng 3.10. Nồng độ kẽm theo mức độ viêm phổi 52](#_Toc134366600)

[Bảng 3.11. Nồng độ kẽm theo mức độ suy hô hấp 53](#_Toc134366601)

[Bảng 3.12. Thời gian ho, sốt TB ở nhóm thiếu và không thiếu kẽm 54](#_Toc134366602)

[Bảng 3.13. Mối liên quan giữa tình trạng thiếu kẽm với](#_Toc134366603) [một số yếu tố khác 55](#_Toc134366604)

[Bảng 3.14. Phân bố theo tuổi và giới trước can thiệp 56](#_Toc134366605)

[Bảng 3.15. Đặc điểm của 2 nhóm nghiên cứu trước can thiệp 57](#_Toc134366606)

[Bảng 3.16. Mức độ viêm phổi của hai nhóm trước can thiệp 58](#_Toc134366607)

[Bảng 3.17. Mức độ suy hô hấp của hai nhóm trước can thiệp 58](#_Toc134366608)

[Bảng 3.18. Trung bình các giá trị nhân trắc của hai nhóm](#_Toc134366609) [trước can thiệp 59](#_Toc134366610)

[Bảng 3.19. Tỷ lệ SDD của hai nhóm trước can thiệp 59](#_Toc134366611)

[Bảng 3.20. Nồng độ kẽm trung bình của hai nhóm trước can thiệp 60](#_Toc134366612)

[Bảng 3.21. Phân bố mức độ thiếu kẽm của hai nhóm trước can thiệp 61](#_Toc134366613)

[Bảng 3.22. Trung bình các giá trị sinh hoá của hai nhóm trước can thiệp 61](#_Toc134366614)

[Bảng 3.23. Hiệu quả của can thiệp tới nồng độ kẽm huyết thanh 62](#_Toc134366615)

[Bảng 3.24. Hiệu quả phòng bệnh đến tình trạng thiếu kẽm huyết thanh 63](#_Toc134366616)

[Bảng 3.25. Hiệu quả điều trị đến tình trạng thiếu kẽm huyết thanh 64](#_Toc134366617)

[Bảng 3.26. Hiệu quả của can thiệp tới nồng độ Hb 64](#_Toc134366618)

[Bảng 3.27. Hiệu quả điều trị đến tình trạng thiếu máu 65](#_Toc134366619)

[Bảng 3.28. Hiệu quả của can thiệp tới nồng độ CRP 65](#_Toc134366620)

[Bảng 3.29. Hiệu quả điều trị đến phản ứng Viêm 66](#_Toc134366621)

[Bảng 3.30. Hiệu quả phòng bệnh đến phản ứng Viêm 66](#_Toc134366622)

[Bảng 3.31. Hiệu quả của can thiệp đến thời gian sốt, ho trung bình, thời gian phục hồi lâm sàng và thời gian điều trị 67](#_Toc134366623)

[Bảng 3.32. Hiệu quả của can thiệp đến diễn biến nặng lên 68](#_Toc134366624)

[Bảng 3.33. Hiệu quả của can thiệp đến thay đổi phác đồ kháng sinh 68](#_Toc134366625)

[Bảng 3.34. Hiệu quả phòng bệnh đến biến chứng viêm phổi 69](#_Toc134366626)

DANH MỤC HÌNH

[Hình 1.1. Kẽm giảm viêm bằng giảm tập trung bạch cầu trung tính](#_Toc134366762) [trong phổi 11](#_Toc134366763)

[Hình 1.2. Kẽm chống viêm tại phổi thông qua nhiều con đường tuyền tín hiệu 13](#_Toc134366764)

[Hình 2.1. Sơ đồ tóm tắt quá trình nghiên cứu 30](#_Toc134366765)

[Hình 3.1. Tiền sử sinh non của đối tượng nghiên cứu 45](#_Toc134366766)

[Hình 3.2. Mức độ viêm phổi của đối tượng nghiên cứu 48](#_Toc134366767)

[Hình 3.3. Mức độ suy hô hấp của đối tượng nghiên cứu 48](#_Toc134366768)

[Hình 3.4. Tỷ lệ thiếu kẽm ở đối tượng nghiên cứu 50](#_Toc134366770)

[Hình 3.5. Phân bố tỷ lệ thiếu kẽm theo giới 51](#_Toc134366771)

[Hình 3.6. Tỷ lệ thiếu kẽm theo mức độ viêm phổi 52](#_Toc134366772)

[Hình 3.7. Tỷ lệ thiếu kẽm theo mức độ suy hô hấp 53](#_Toc134366773)

[Hình 3.8. Tỷ lệ thiếu kẽm của hai nhóm trước can thiệp 60](#_Toc134366774)

ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù có nhiều tiến bộ mới trong tiêm chủng và điều trị nhưng viêm phổi vẫn là tác nhân lớn nhất gây tử vong ở trẻ em trên toàn thế giới trong suốt nhiều năm trở lại đây. UNICEF (2019) ước tính cứ 43 giây lại có một trẻ tử vong do viêm phổi. Tại Việt Nam, UNICEF ước tính riêng tỷ lệ tử vong do viêm phổi ở trẻ dưới 5 tuổi đã chiếm tới 14% [1]. Hầu hết tất cả các ca tử vong do viêm phổi có thể được ngăn ngừa thông qua tiêm chủng hoặc chẩn đoán sớm và điều trị bằng thuốc kháng sinh. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do viêm phổi ở trẻ em vẫn giảm chậm hơn nhiều so với các nguyên nhân khác [1], [2].

Ngoài ra, thiếu vi chất dinh dưỡng và nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính xuất hiện chồng chéo và liên quan mật thiết đến nhau, do đó cần có các biện pháp can thiệp sáng tạo và hiệu quả hơn giúp giảm tỷ lệ tử vong do viêm phổi. Những cải tiến trong chế độ dinh dưỡng là một trong những nỗ lực toàn cầu hiện nay để giảm bớt gánh nặng bệnh tật và tử vong do nhiễm khuẩn cấp tính đường hô hấp dưới (ALRIs) ở trẻ em sống ở các nước đang phát triển, trong đó kẽm trị liệu là một trong những can thiệp tiềm năng [3].

Tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng tồn tại trong đó thiếu kẽm là một trong những vấn đề phổ biến, trong đó trẻ em là đối tượng có nguy cơ thiếu kẽm cao nhất [4]. Sự thiếu hụt kẽm có liên quan đến việc gia tăng tỷ lệ mắc bệnh tiêu chảy và nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp tính, những nguyên nhân chính gây tử vong ở trẻ <5 tuổi [4].

Vai trò của kẽm trong chức năng của hệ miễn dịch đã được chứng minh rất rõ ràng [7], kẽm điều chỉnh sự tăng sinh, biệt hóa, trưởng thành và hoạt động của bạch cầu, tế bào lympho, điều chỉnh các phản ứng viêm [8],[9], cải thiện độ thanh thải của niêm mạc đường hô hấp, cải thiện tính toàn vẹn của tế bào biểu mô phổi trong quá trình viêm hoặc tổn thương phổi [10], đóng một vai trò quan trọng trong quá trình điều trị các bệnh truyền nhiễm [11]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy tình trạng thiếu hụt kẽm cũng rất cao, đặc biệt nhóm trẻ bị viêm phổi nặng có tỷ lệ thiếu kẽm lên tới (80%) [5]. Tương ứng, mức kẽm huyết thanh thấp hơn 2 lần được quan sát thấy ở người bệnh nhiễm khuẩn hô hấp dưới cấp tính ở trẻ em [6].

Tuy vậy, vai trò của kẽm trong điều trị viêm phổi đến nay vẫn còn nhiều tranh cãi và nhiều nghiên cứu vẫn còn đang thực hiện. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và Quỹ Nhi đồng Liên Hiệp Quốc (UNICEF) cũng khuyến cáo bổ sung kẽm có thể phòng ngừa và giảm tỷ lệ mắc bệnh viêm phổi, trẻ em sống ở các nước đang phát triển thiếu kẽm nên được bổ sung kẽm hàng ngày. Mục đích của điều trị này là để làm giảm mức độ nặng của tiêu chảy cấp và thúc đẩy quá trình phục hồi bệnh viêm phổi nặng ở các nước đang phát triển [12].

Vậy trẻ bị viêm phổi điều trị tại Bệnh viện Xanh Pôn có tỷ lệ thiếu kẽm là bao nhiêu? Bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi cùng với liệu pháp kháng sinh có hiệu quả như thế nào? Tìm lời giải cho các câu hỏi này sẽ giúp cho việc điều trị càng hiệu quả hơn. Tuy nhiên cho đến nay tại Việt Nam có rất ít các nghiên cứu về bổ sung kẽm như một liệu pháp bổ trợ trong điều trị viêm phổi ở trẻ em.

Để góp phần cung cấp những chứng cứ khoa học nhằm đưa ra những đáp án phù hợp cho những câu hỏi nêu trên, đề tài “**Tình trạng thiếu vi chất kẽm, một số yếu tố liên quan và hiệu quả bổ sung kẽm ở bệnh nhi từ 2-36 tháng tuổi mắc viêm phổi tại Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn (2017-2021)**"được thực hiện nhằm mục tiêu như sau:

MỤC TIÊU:

1. Mô tả tình trạng thiếu vi chất kẽm và một số yếu tố liên quan ở trẻ từ 2-36 tháng tuổi mắc viêm phổi tại Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn, năm 2017-2021.
2. Đánh giá hiệu quả bổ sung vi chất kẽm trong hỗ trợ điều trị cho trẻ từ 2-36 tháng tuổi mắc viêm phổi tại Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về kẽm và vai trò sinh học của kẽm

1.1.1. Giới thiệu sơ lược về kẽm

Kẽm rất phổ biến và là một trong những nguyên tố vi lượng quan trọng nhất trong các hệ thống sinh học. Kim loại này đóng một vai trò vô giá trong các quá trình sinh học ở các dạng khác nhau (ví dụ: ion kẽm, chất vận chuyển kẽm và phức hợp albumin kẽm). Từ cuối thế kỷ 19 các nhà khoa học đã phát hiện ra tầm quan trọng của kẽm đối với con người và động vật. Cơ thể người trưởng thành có khoảng từ 2-3 mg kẽm.

Kẽm tồn tại dưới dạng một cation hóa trị hai và không bị oxy hóa trong điều kiện sinh lý. Điều này giải thích tại sao kẽm thực hiện vai trò sinh lý phong phú trong một loạt các quá trình sinh học khác nhau và nó được coi là một nguyên tố vi lượng đa năng, do khả năng liên kết với hơn 300 enzym và hơn 2000 yếu tố phiên mã, giúp tăng tổng hợp protein, phân chia tế bào, thúc đẩy sự tăng trưởng [[13](#_ENREF_13)] [[14](#_ENREF_14)].

Thiếu kẽm được quan sát thấy gần như ở 17% dân số toàn cầu và ảnh hưởng đến nhiều hệ thống cơ quan, dẫn đến rối loạn chức năng của cả miễn dịch thể dịch và miễn dịch qua trung gian tế bào, do đó làm tăng tính nhạy cảm với nhiễm khuẩn [[4](#_ENREF_4)]. Thiếu kẽm, sự chuyển hóa của các tế bào vị giác bị ảnh hưởng, gây biếng ăn do rối loạn vị giác [[13](#_ENREF_13)].

1.1.2. Chuyển hóa, hấp thu kẽm

Kẽm là một nguyên tố vi lượng thiết yếu dễ dàng bổ sung thông qua đường uống. Tuy nhiên, kẽm không lưu trữ trong cơ thể, do đó, lượng kẽm hấp thụ hàng ngày là cần thiết để duy trì mức thiết yếu và hỗ trợ tất cả các chức năng của cơ thể. Sự hấp thu kẽm diễn ra trong ruột, chủ yếu ở hỗng tràng thông qua chất vận chuyển cụ thể Zip4. Kẽm sau khi được các tế bào hấp thu sẽ được phân bố trong tế bào chất (50%), nhân (30–40%) và màng tế bào (10%) [[15](#_ENREF_15)] [[16](#_ENREF_16)].

Kẽm được hấp thụ thông qua khuếch tán thụ động hoặc gắn vào màng của tế bào ruột, nơi mà quá trình vận chuyển được hỗ trợ bởi metallothionein và protein giàu cysteine. Hệ thống protein mang giúp vận chuyển lượng kẽm hấp thu được đưa trực tiếp đến gan, nơi chúng được cắt ngắn rồi nhanh chóng phóng thích vào hệ tuần hoàn để đưa đến mô khác. Khoảng 70% lượng kẽm lưu thông gắn với albumin và bất kỳ yếu tố nào làm thay đổi nồng độ albumin huyết thanh đều ảnh hưởng tới nồng độ kẽm huyết thanh [[15](#_ENREF_15)],[[16](#_ENREF_16)]. Nồng độ kẽm trong huyết thanh cũng giảm đồng thời với giảm nồng độ albumin máu khi có sự lão hóa và tình trạng suy dinh dưỡng protein - năng lượng [[17](#_ENREF_17)].

Nồng độ kẽm thay đổi bởi các điều kiện ảnh hưởng đến sự hấp thu của mô. Nhiễm khuẩn, chấn thương cấp tính và stress là những yếu tố gây tăng tiết cortisol và cytokine (Interleukin-6), làm tăng hấp thu kẽm ở mô do đó làm giảm nồng độ kẽm trong huyết thanh [[18](#_ENREF_18)]. Cũng cần lưu ý rằng mặc dù nồng độ kẽm toàn phần trong huyết tương thường được duy trì ở mức khá ổn định, nhưng trong một số trường hợp chúng bị giảm đáng kể, bao gồm cả trong giai đoạn cấp tính phản ứng với nhiễm khuẩn và viêm [[15](#_ENREF_15)], [[17](#_ENREF_17)].

Sự ổn định của nồng độ kẽm trong huyết thanh phản ánh vai trò quan trọng của nồng độ kẽm trong tuần hoàn trong việc duy trì cân bằng nội môi kẽm toàn cơ thể. Chỉ 0,1% tổng hàm lượng kẽm trong cơ thể nằm trong huyết thanh, trong khi 6% và 57% lần lượt nằm trong gan và cơ xương, nhưng nó không chỉ ảnh hưởng đến sự phân bố kẽm trong cơ thể mà còn điều chỉnh các tương tác phân tử sinh học quan trọng trong máu [[18](#_ENREF_18)]. Do đó, sự gia tăng nhỏ trong sự hấp thu kẽm của mô có thể gây ra sự sụt giảm mạnh về kẽm trong huyết thanh. Ví dụ, sự hấp thu kẽm ở gan tăng 1% sẽ làm giảm 40% kẽm huyết thanh. Lượng kẽm huyết thanh giảm mạnh như vậy sẽ làm giảm khả năng cung cấp kẽm cho nhiều chức năng trao đổi chất của nó trong tất cả các mô [[15](#_ENREF_15)], [[17](#_ENREF_17)]. Vì kẽm huyết thanh là một phần của nhóm kẽm có thể trao đổi, chiếm khoảng 10% lượng kẽm toàn cơ thể, nên nhóm này được chuyển hóa hoàn toàn khoảng 5 lần/ngày để cung cấp kẽm cho các chức năng trao đổi chất phụ thuộc vào kẽm trong toàn cơ thể [[19](#_ENREF_19)], [[20](#_ENREF_20)].

Khoảng 95% lượng kẽm thải trừ qua đường tiết niệu, chủ yếu do ảnh hưởng của glucagon và các kênh vận chuyển kẽm tại thận. Nhìn chung, lượng kẽm nội sinh đào thải tỷ lệ thuận với lượng kẽm hấp thu. Bài tiết kẽm nội sinh giảm khi chế độ ăn uống thiếu kẽm hoặc nhu cầu kẽm tăng trong giai đoạn trẻ tăng trưởng hoặc thời kỳ mẹ cho con bú [[14](#_ENREF_14)],[[19](#_ENREF_19)], [[20](#_ENREF_20)].

Kẽm tạo thành một số muối và hợp chất. Có 2 loại muối thường được sử dụng trong y học là Kẽm citrate và Kẽm gluconat, có thể hấp thụ trong cơ thể người. Kẽm sufate được dùng trong các sữa công thức, kẽm Oxit thường được dùng do giá thành rẻ và dễ hòa tan trong dịch vị. Kẽm gluconat là muối kẽm của axit gluconic. Kẽm Gluconate chỉ chứa 1 cation kẽm (Zn2+) liên kết với 2 anion của axit gluconic nên hạn chế được nhược điểm vị kim loại của kẽm Citrate nên được sử dụng thông dụng hơn và cũng có nhiều báo cáo về tính an toàn của phức hợp hơn các dạng thức khác [[21](#_ENREF_21)].

1.1.3. Vai trò của kẽm đối với hệ miễn dịch

1.1.3.1. Vai trò của kẽm trong điều chỉnh hệ thống miễn dịch và viêm

Kẽm đóng vai trò trung tâm trong việc điều chỉnh hệ thống miễn dịch và cần thiết cho chức năng tế bào trong phản ứng miễn dịch cũng như hoạt động như một chất chống oxy hóa [[11](#_ENREF_11)]. Vai trò chống oxy hóa của kẽm có thể hoạt động đồng thời với vai trò chống viêm thông qua các cơ chế sinh hóa tương tự hoặc chồng chéo. Kẽm có thể kháng vi-rút trực tiếp, ức chế sự xâm nhập của mầm bệnh vào tế bào và sự nhân lên trong tế bào của chúng [[22](#_ENREF_22)].

Mọi giai đoạn của phản ứng miễn dịch đều phụ thuộc vào sự hiện diện của một số vi chất dinh dưỡng và có vai trò hiệp đồng. Các vi chất dinh dưỡng quan trọng nhất (ví dụ, vitamin A, D, C, E và Kẽm) phải đảm bảo tính toàn vẹn về cấu trúc và chức năng của các hệ thống miễn dịch bên ngoài và bên trong cơ thể (ví dụ: da và tất cả các màng nhầy), hình thành thể chất và các rào cản hóa học đại diện cho tuyến phòng thủ đầu tiên chống lại các mầm bệnh xâm nhập. Các quá trình miễn dịch bẩm sinh qua trung gian tế bào, các phản ứng hóa học như kích hoạt hệ thống bổ thể và giải phóng các cytokine tiền viêm cũng đòi hỏi một số vitamin và khoáng chất nhất định (đặc biệt là vitamin A, D và C, Kẽm, Sắt và Selen) [[23](#_ENREF_23)].

Các đáp ứng miễn dịch thích ứng bao gồm miễn dịch qua trung gian tế bào và dịch thể lại phụ thuộc vào sự hiện diện của nhiều loại vi chất dinh dưỡng ở tất cả các giai đoạn. Các vi chất dinh dưỡng có bằng chứng hỗ trợ miễn dịch mạnh nhất là vitamin C, D và kẽm. Trong đó, tỷ lệ thiếu kẽm thường cao nhất trong các vi chất này [[24](#_ENREF_24)]. Kẽm ảnh hưởng đến cả chức năng miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu. Xét về miễn dịch không đặc hiệu, kẽm ảnh hưởng đến tính toàn vẹn của hàng rào biểu mô và chức năng của bạch cầu trung tính, tế bào diệt tự nhiên, bạch cầu đơn nhân và đại thực bào. Đối với khả năng miễn dịch đặc hiệu, kẽm ảnh hưởng đến số lượng và chất lượng của lympho bào, cũng như những thay đổi trong sự cân bằng của các quần thể tế bào T helper (Th1 và Th2) và sản xuất cytokine [[25](#_ENREF_25)].

Nhiều quá trình chính của hệ thống miễn dịch bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi tính sẵn có của kẽm, ví dụ như sự hình thành các bẫy ngoại bào bởi bạch cầu trung tính, chuyển sự cân bằng từ các phản ứng dịch thể sang miễn dịch qua trung gian tế bào miễn dịch, và thích nghi một cách linh hoạt phản ứng viêm tăng cao bằng cách kiểm soát tốt hơn sự kích hoạt NF-κB đối với nhu cầu hiện tại, và bổ sung kẽm dẫn đến giảm viêm do giảm hoạt động của NF-κB [[11](#_ENREF_11)].

Thiếu kẽm dẫn đến rối loạn nghiêm trọng về số lượng và hoạt động của tế bào miễn dịch, điều này có thể dẫn đến tăng tính nhạy cảm với nhiễm khuẩn và phát triển các bệnh viêm đặc biệt. Các tế bào miễn dịch thậm chí có thể phản ứng nhanh với tình trạng thiếu kẽm hơn mức có thể đo được trong huyết tương [[25](#_ENREF_25)]. Trong các thử nghiệm lâm sàng, tình trạng thiếu kẽm nhẹ ở người gây ra rối loạn chức năng ở Th1 và Th2, dẫn đến suy giảm khả năng miễn dịch qua trung gian tế bào [[26](#_ENREF_26)]. Một mặt, việc loại bỏ mầm bệnh vi khuẩn bằng thực bào và bùng phát phản ứng oxy hóa khử. Mặt khác, việc sản xuất các yếu tố hoại tử khối u cytokine gây viêm TNF-α và Interleukin-6 (IL-6) đã giảm. Điều này cho thấy rằng bạch cầu đơn nhân chuyển từ giao tiếp giữa các tế bào sang các chức năng phòng thủ bẩm sinh cơ bản để đáp ứng với tình trạng thiếu kẽm [[27](#_ENREF_27)].

Dấu hiệu miễn dịch của thiếu kẽm là teo tuyến ức, giảm bạch cầu, đặc biệt là giảm số lượng tế bào CD4+ T (Th), dẫn đến giảm tỷ lệ CD4+/CD8+ [[27](#_ENREF_27)]. Dữ liệu in vitro cho thấy tăng bạch cầu đơn nhân khi thiếu kẽm, hoạt động của tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK) bị giảm và độc tính tế bào đơn nhân tăng [[8](#_ENREF_8)], [[28](#_ENREF_28)]. Hầu hết các tế bào đều được trang bị các bộ phân tử tín hiệu giống hệt nhau, nhưng việc lựa chọn đường dẫn tín hiệu được kích hoạt phụ thuộc vào loại mầm bệnh, từ đó các phản ứng thích hợp để tấn công tác nhân xâm lược được tạo ra [[28](#_ENREF_28)], [[29](#_ENREF_29)].

Các tế bào đơn nhân và đại thực bào là một trong những tế bào miễn dịch bị ảnh hưởng cơ bản nhất bởi kẽm. Sự thay đổi phụ thuộc kẽm trong thực bào và hình thành bẫy ngoại bào bạch cầu trung tính bởi các tế bào miễn dịch bẩm sinh đã đưa ra giải thích cho việc tăng tính nhạy cảm với nhiễm khuẩn khi thiếu kẽm [[29](#_ENREF_29)],[[30](#_ENREF_30)]. Các bằng chứng thực nghiệm đã cho thấy cơ thể yêu cầu nồng độ kẽm cân bằng và đủ cao, để cho phép hoạt động hiệu quả của cả khả năng miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch mắc phải [[11](#_ENREF_11)], [[22](#_ENREF_22)].

Các đặc tính chống viêm và chống oxy hóa của kẽm cũng đã được ghi nhận từ lâu. Phản ứng viêm được điều chỉnh bởi vitamin A, C, E và B6, cũng như Kẽm, Sắt và Đồng [[29](#_ENREF_29)]. Trong quá trình viêm, tình trạng kẽm đầy đủ là rất cần thiết vì trong các phản ứng giai đoạn cấp tính, kẽm được chuyển tạm thời từ huyết thanh vào các cơ quan, đặc biệt là gan [[31](#_ENREF_31)]. Mất kẽm tạm thời này cuối cùng được cân bằng lại trong quá trình giải quyết phản ứng viêm. Ở đây, kẽm có thể được giải phóng từ mô vào huyết thanh. Một lý do được đề xuất cho cơ chế phức tạp này là hoạt động như một tín hiệu nguy hiểm cho các tế bào miễn dịch.

Phản ứng viêm trầm trọng hơn do thiếu kẽm gây ra có liên quan đến tế bào lympho Th2 và liên quan đến mất IL-4 và đại thực bào M2 chống viêm. Điều quan trọng là, bổ sung kẽm hoặc tiêm IL-4 có thể đảo ngược tác động của thiếu kẽm đối với chức năng miễn dịch [9], [11], [[32](#_ENREF_32)].

Wong và cộng sự đã chứng minh mối quan hệ giữa sự thiếu hụt kẽm với sự suy giảm đại thực bào và các cytokine gây viêm trong bạch cầu đơn nhân ở người [[33](#_ENREF_33)].

Chức năng tế bào, chẳng hạn như tiêu diệt nội bào của mầm bệnh có hại, sản xuất cytokin, phụ thuộc vào kẽm và bị suy yếu do thiếu kẽm. Thiếu kẽm cũng ảnh hưởng xấu đến sự trưởng thành và chức năng của các tế bào T và B, xảy ra thông qua sự điều hòa các chức năng sinh học cơ bản ở cấp độ tế bào. Đối với các tế bào T, sự rối loạn của Th1 và Th2 làm gia tăng phản ứng dị ứng là hậu quả của tình trạng thiếu kẽm [[34](#_ENREF_34)]. Nồng độ kẽm và tín hiệu kẽm cân bằng rất quan trọng đối với sự biệt hóa tế bào T đầy đủ, và sự cố này có thể được đảo ngược bằng cách bổ sung kẽm [[35](#_ENREF_35)],[[36](#_ENREF_36)]. Hơn nữa, hệ miễn dịch được kích hoạt bởi sự thay đổi của nồng độ kẽm nội bào do các tế bào T điều tiết (Treg) và làm giảm các tế bào Th17 và Th9 gây viêm [[37](#_ENREF_37)],[[38](#_ENREF_38)]. Nguyên tố vi lượng có liên quan chặt chẽ với nhau với hệ thống miễn dịch và ngược lại, tức là một số cytokine ảnh hưởng đến cân bằng nội môi của một số nguyên tố vi lượng và ngược lại, một số nguyên tố vi lượng kiểm soát hoạt động của tế bào miễn dịch và phản ứng viêm [[39](#_ENREF_39)].

Thiếu kẽm làm tăng nguy cơ mắc bệnh và tử vong liên quan đến bệnh sởi, viêm phổi và bệnh tiêu chảy [[28](#_ENREF_28)],[[40](#_ENREF_40)] là các bệnh nhiễm khuẩn phổ biến mắc phải trên toàn thế giới và là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu. Mức độ nghiêm trọng của bất kỳ tình trạng dinh dưỡng đều gây ảnh hưởng xấu đến sức khỏe, phần lớn phụ thuộc vào mức độ và thời gian thiếu vi chất dinh dưỡng, điều trị các bệnh nhiễm khuẩn đã xác định đòi hỏi liều cao hơn để bù đắp cho sự gia tăng phản ứng viêm và nhu cầu chuyển hóa [[41](#_ENREF_41)].

Cơ thể cũng có thể bị mất vi chất dinh dưỡng khi tiếp xúc với mầm bệnh, điều này làm cho hệ thống miễn dịch ngày càng hoạt động mạnh. Sự mất mát càng trầm trọng hơn trong quá trình nhiễm khuẩn đang hoạt động (bao gồm vitamin A, C và E, canxi, kẽm và sắt) [[30](#_ENREF_30)]. Bổ sung đầy đủ vi chất dinh dưỡng là cần thiết để hỗ trợ phục hồi sau nhiễm khuẩn, khó khăn hơn do thực tế là lượng thức ăn có thể giảm trong thời gian bị bệnh và việc sử dụng kháng sinh cũng có thể làm cạn kiệt một số vi chất dinh dưỡng [[41](#_ENREF_41)].

Kẽm bị giảm trong giai đoạn cấp tính do sự huy động và cô lập của kẽm thành metallothionein [[14](#_ENREF_14)], do đó bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi nặng có thể liên quan đến đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ và tiên lượng tốt hơn. Đối với những quần thể trẻ em bị thiếu kẽm, tình trạng nhiễm khuẩn nặng kéo dài sẽ làm suy giảm kẽm hơn nữa và giảm khả năng chống nhiễm khuẩn [[11](#_ENREF_11)],[[34](#_ENREF_34)].

Bổ sung kẽm đã được thực hiện rộng rãi và được khuyến cáo trong điều trị lâm sàng cho nhiều bệnh. Các nghiên cứu hiện tại cho thấy các tác dụng có lợi của kẽm đối với người bệnh bị nhiễm virut, ví dụ như cảm lạnh thông thường [[21](#_ENREF_21)], tiêu chảy [[42](#_ENREF_42)], các bệnh tự miễn dịch như Bệnh tiểu đường type 1 và viêm khớp dạng thấp [[43](#_ENREF_43)], thải ghép [[41](#_ENREF_41)]. Sự đa dạng về các hỗ trợ điều trị làm cho thiếu kẽm trở thành một vấn đề dinh dưỡng quan trọng.

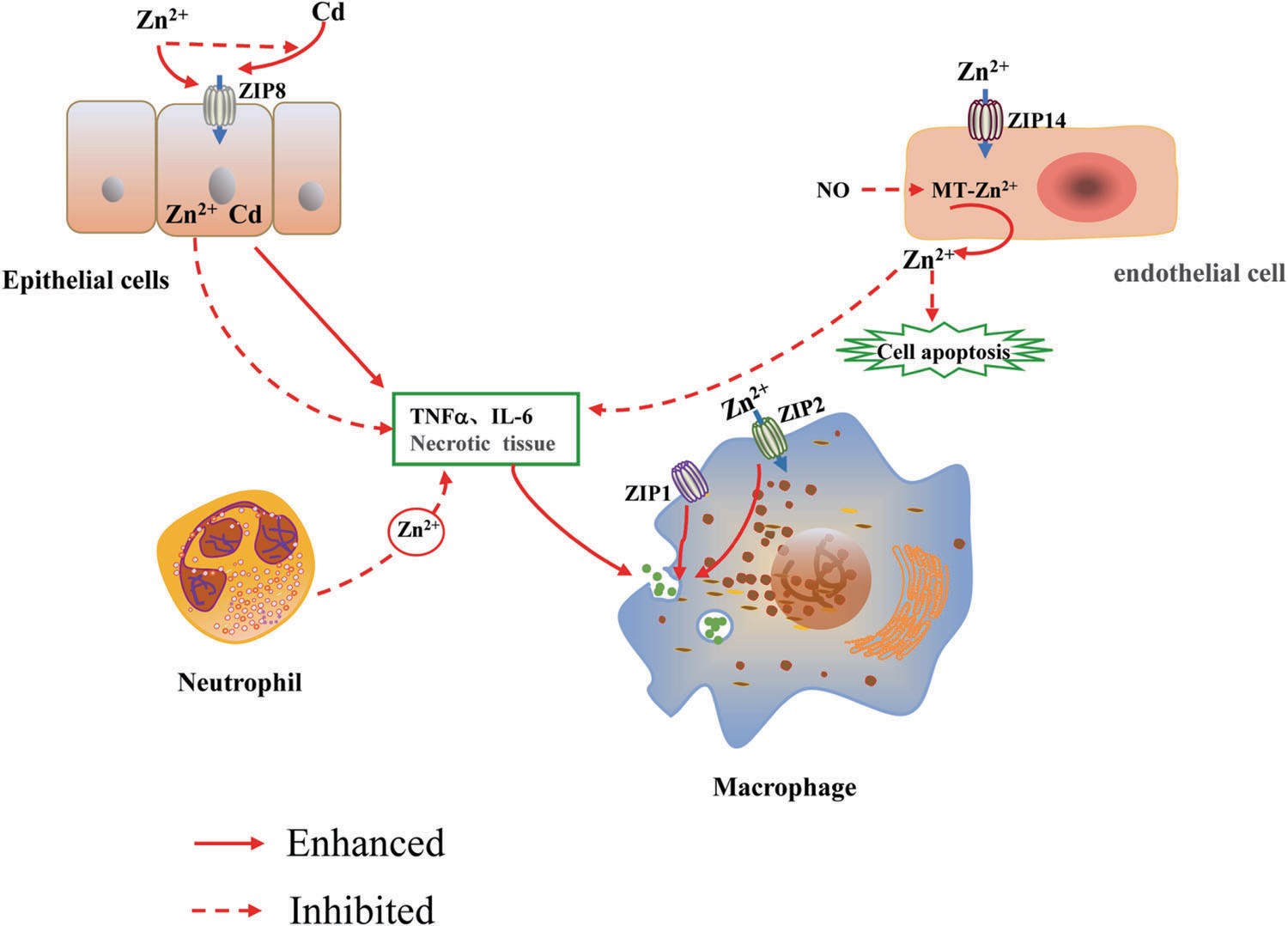
Điều này cho thấy cơ sở hợp lý để bổ sung vi chất dinh dưỡng vào chế độ ăn, giúp hỗ trợ hệ thống miễn dịch và giảm nguy cơ nhiễm khuẩn [[44](#_ENREF_44)]. Như vậy, trong bối cảnh bệnh tật, thiếu kẽm có ảnh hưởng lớn đến hiệu quả bảo vệ của hệ thống miễn dịch, với nhiều tác động lên các tế bào miễn dịch khác nhau, dẫn đến suy giảm nghiêm trọng sức đề kháng của cá thể. Do đó, bổ sung kẽm có thể giúp tối ưu hóa chức năng hệ miễn dịch và giảm nguy cơ nhiễm khuẩn, đặc biệt là vì chúng có giá thành tương đối thấp và sẵn có, và có khả năng giảm gánh nặng nhiễm khuẩn trên toàn cầu.

1.1.3.2. Vai trò của kẽm trong cơ chế bệnh sinh của viêm đường hô hấp

Nhiều nghiên cứu cho thấy kẽm được coi là phương pháp hỗ trợ tiềm năng trong điều trị viêm phổi. Người bệnh bị viêm phổi đã được phát hiện có nồng độ kẽm trong máu thấp hơn so với trẻ em không viêm phổi và bổ sung dinh dưỡng trong điều trị đã cho thấy khả năng tiến triển bệnh tốt hơn so với nhóm không được bổ sung [[45](#_ENREF_45)],[[46](#_ENREF_46)],[[47](#_ENREF_47)],[[48](#_ENREF_48)]. Chính các dấu hiệu về tình trạng thiếu kẽm ở trẻ bị viêm phổi cung cấp cơ sở lý luận cho việc bổ sung kẽm dự phòng.

Kẽm giúp giảm sự nhạy cảm với nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới cấp tính bằng cách điều chỉnh các chức năng miễn dịch khác nhau, bao gồm bảo vệ tính toàn vẹn của các tế bào biểu mô đường hô hấp trong quá trình viêm [[10](#_ENREF_10)],[[49](#_ENREF_49)]. Vi chất này rất hiệu quả trong việc làm giảm phù nề và tắc nghẽn đường hô hấp [[50](#_ENREF_50)],[[51](#_ENREF_51)] là nền tảng của việc bảo vệ chống oxy hóa trong hội chứng phản ứng viêm toàn thân cấp tính [[52](#_ENREF_52)],[[53](#_ENREF_53)]. Kẽm cần thiết cho biểu mô đường hô hấp do hoạt động chống oxy hóa và chống viêm [[54](#_ENREF_54)], làm tăng cường chức năng của hàng rào biểu mô đường hô hấp [[55](#_ENREF_55)],[[56](#_ENREF_56)].

Kẽm làm giảm đáng kể việc tập chung bạch cầu trung tính vào phổi và ngăn chặn hoạt động quá mức của chúng, do đó làm giảm viêm. Trong đại thực bào, các chất vận chuyển kẽm như protein ZIP1 và ZIP2 phối hợp điều hòa nồng độ ion kẽm, thúc đẩy quá trình nội tiết của đại thực bào và loại bỏ mô hoại tử cũng như các yếu tố gây viêm trong phổi một cách kịp thời, theo sơ đồ dưới đây [[26](#_ENREF_26)]:



Hình 1.1. Kẽm giảm viêm bằng giảm tập trung bạch cầu trung tính

trong phổi [[26](#_ENREF_26)]

Cụ thể, sự thiếu hụt kẽm ở chuột dẫn đến sự gia tăng đáng kể biểu hiện TNFα tiền viêm và tái tạo mô phổi, bị đảo ngược một phần khi bổ sung kẽm [[57](#_ENREF_57)]. Thiếu kẽm cũng dẫn đến sự thay đổi đáng kể chức năng hàng rào tế bào biểu mô phổi thông qua việc điều chỉnh tăng tín hiệu TNFα, IFNγ và FasR [[51](#_ENREF_51)]. Sự thiếu hụt kẽm được chứng minh là có khả năng điều chỉnh các gen liên quan đến phản ứng giai đoạn cấp tính thông qua việc kích thích tín hiệu ở phổi trong điều kiện nhiễm khuẩn [[58](#_ENREF_58)]. Oxit nitric (NO) -metallothioneine (MT) - kẽm được chứng minh là làm trung gian tổn thương phổi hoặc tăng oxy máu [[59](#_ENREF_59)].

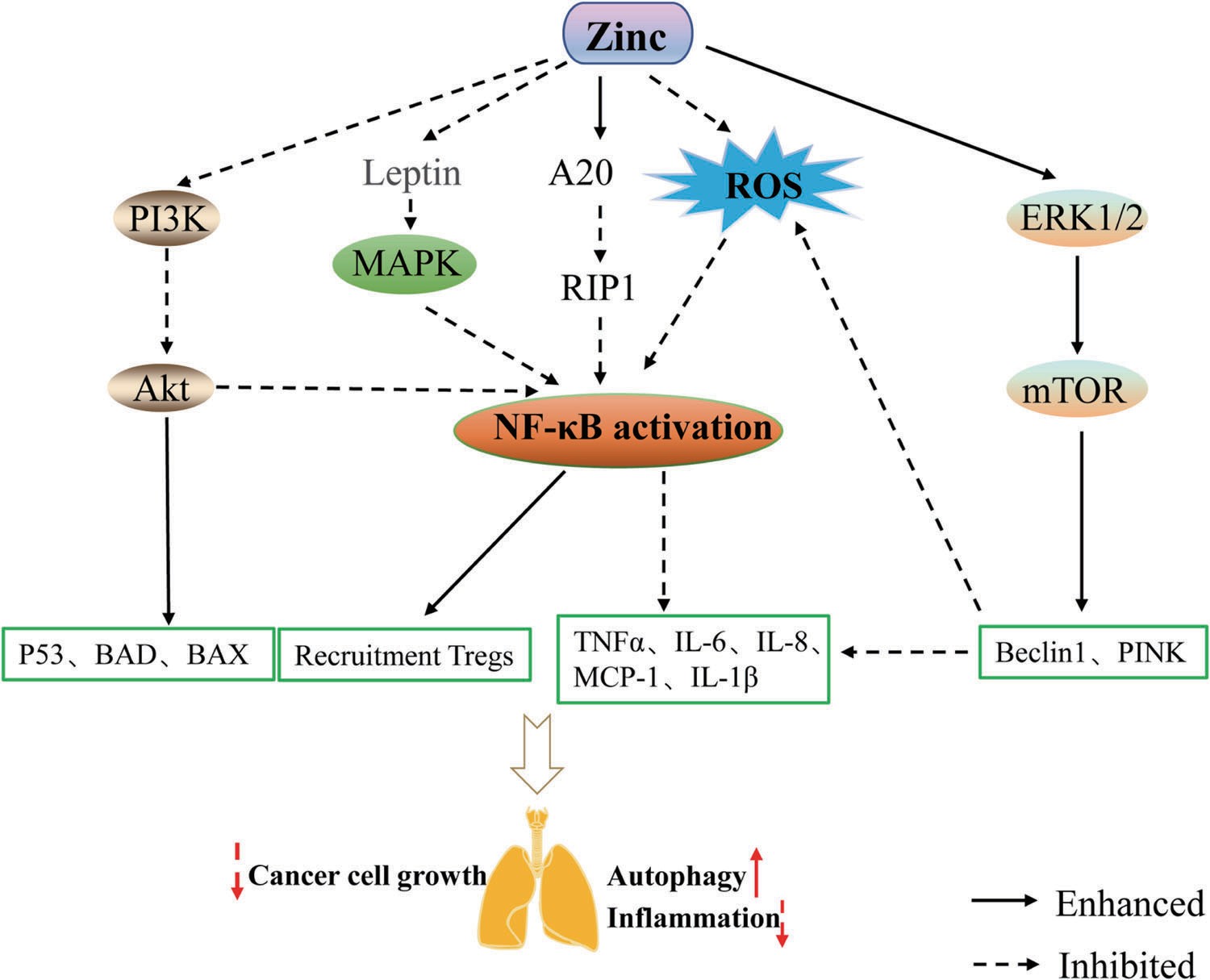
Kẽm làm giảm đáng kể tổn thương tế bào nội mô phổi và tăng khả năng sống của tế bào trong ống nghiệm, cũng như cải thiện chức năng hô hấp được đánh giá bằng áp suất và độ bão hòa oxy trong máu [[60](#_ENREF_60)]. Thiếu kẽm có thể tăng cường giải phóng các yếu tố gây viêm như TNF-α, IL-6, IL-7, IL-8, bạch cầu hạt trung tính và protein phản ứng C (CRP), sau đó có thể kết hợp với phản ứng viêm của mầm bệnh và làm nặng thêm tổn thương phổi [[52](#_ENREF_52)].

Cũng cần lưu ý rằng thiếu kẽm có liên quan đến sự thay đổi viêm của chất nền ngoại bào phổi dẫn đến xơ hóa [[50](#_ENREF_50)]. Dữ liệu thực nghiệm chứng minh rằng sự thiếu hụt kẽm làm tăng tính nhạy cảm với viêm toàn thân và tổn thương cơ quan do nhiễm khuẩn huyết bao gồm phổi trong một mô hình nhiễm khuẩn huyết do vi trùng ở chuột [[61](#_ENREF_61)]. Trong một mô hình nhiễm khuẩn đa vi khuẩn, thiếu kẽm dẫn đến tăng biểu hiện và sản xuất mRNA NF-κB p65 trong phổi, dẫn đến điều hòa các gen đích IL-1β, TNFα và ICAM-1 [[62](#_ENREF_62)], trong khi bổ sung kẽm làm giảm sự xâm nhập của bạch cầu trung tính và tổn thương oxy hóa qua trung gian MPO [[63](#_ENREF_63)],[[64](#_ENREF_64)]. Điều chế các con đường ERK1/2 và NF-κB được chứng minh là rất quan trọng đối với tác dụng bảo vệ của kẽm trong phổi trong điều kiện nhiễm khuẩn [[65](#_ENREF_65)].

Điều hòa đối ứng của biểu hiện ZIP8 và NF-κB để đáp ứng với phơi nhiễm TNFα hoặc LPS đã được chứng minh trong biểu mô phổi và đại thực bào phế nang [[66](#_ENREF_66)]. Ngoài ra, những con chuột thiếu ZIP8 được đặc trưng bởi sự thâm nhập bạch cầu trung tính vào đường thở tăng lên và tăng sản xuất IL-23 [[67](#_ENREF_67)].

Tác dụng chống viêm quan sát được của kẽm trong mô phổi dường như chủ yếu qua trung gian ức chế tín hiệu NF-κB thông qua sự ức chế do PKA gây ra đối với Raf-1 và IκB kinase β (IKKβ) [[68](#_ENREF_68)],[[69](#_ENREF_69)] hoặc ức chế phụ thuộc A20 [[70](#_ENREF_70)].

Tác động chống viêm của kẽm tại phổi qua nhiều con đường, được minh họa theo sơ đồ dưới đây [[26](#_ENREF_26)]:



Hình 1.2. Kẽm chống viêm tại phổi thông qua nhiều con đường tuyền tín hiệu [[26](#_ENREF_26)]

Cả động vật và vi sinh vật đều không thể sản xuất kẽm một cách tự nhiên, và chiến lược giữ lại và sử dụng kẽm là rất quan trọng đối với sự tồn tại và phát triển của chúng. Trong phạm vi nồng độ dự kiến, động vật và vi sinh vật có thể điều chỉnh nồng độ kẽm bên trong của chúng để duy trì sự trao đổi chất sinh lý. Tuy nhiên, lượng ion kẽm dư thừa sẽ dẫn đến một số tác dụng gây độc tế bào, trong khi thiếu kẽm sẽ làm gián đoạn các hoạt động sinh học bình thường [[71](#_ENREF_71)].

Vật chủ sử dụng sử dụng kẽm như một thành phần quan trọng của “miễn dịch dinh dưỡng” nhằm hạn chế sự phát triển và độc lực của vi khuẩn gây bệnh, [[71](#_ENREF_71)]. Trong quá trình lây nhiễm, một số protein cô lập kẽm, chẳng hạn như calprotectin, được biểu hiện và đưa vào vị trí nhiễm khuẩn để hạn chế vi khuẩn thu nhận kẽm [[72](#_ENREF_72)]. Để tồn tại trong vật chủ và thành công trong việc cạnh tranh với các vi khuẩn sống chung, vi khuẩn gây bệnh phải duy trì trạng thái sử dụng kẽm ổn định bằng cách kiểm soát sự phân phối kẽm bằng các chất vận chuyển kẽm [[71](#_ENREF_71)]. Sự hiện diện của chất vận chuyển kẽm trong vi khuẩn gây bệnh cũng góp phần duy trì cân bằng nội môi và độc lực của kẽm. Hơn nữa, kẽm hoạt động như một chất điều chỉnh trực tiếp hoặc gián tiếp để ảnh hưởng đến sự liên lạc giữa tế bào thần kinh thụ cảm và hệ thống miễn dịch trong vật chủ, điều chỉnh phản ứng viêm và bảo vệ vật chủ chống lại sự lây nhiễm của vi khuẩn [[73](#_ENREF_73)].

Mặc dù miễn dịch dinh dưỡng được gọi là phản ứng miễn dịch kháng khuẩn trực tiếp và hiệu quả, nhưng các cơ chế này không được mô tả rõ trong trường hợp nhiễm vi rút. Tuy nhiên, kẽm đã được ghi nhận là một loại thuốc kháng vi-rút trực tiếp, đồng thời là chất kích thích miễn dịch kháng vi-rút và là thành phần không thể thiếu cho sự nhân lên của nhiều loại vi-rút [[74](#_ENREF_74)],[[75](#_ENREF_75)].

Vai trò của bạch cầu trung tính trong miễn dịch dinh dưỡng là ức chế sự phát triển của mầm bệnh và làm giảm hoạt động của các yếu tố độc lực của vi khuẩn bằng cách hạn chế sự sẵn có của kim loại dinh dưỡng đối với vi khuẩn, bao gồm kẽm, mangan, sắt và đồng [[76](#_ENREF_76)],[[77](#_ENREF_77)].

Điều thú vị là vai trò kháng khuẩn của các đại thực bào khác nhau trong việc bảo vệ chống lại các mầm bệnh khác nhau. Các đại thực bào triển khai cả việc thiếu kẽm và/hoặc ngộ độc kẽm như một chiến lược kháng khuẩn. Việc thanh thải Streptococcus trong đại thực bào được thúc đẩy bởi cả thiếu kẽm qua trung gian calprotectin và độc tính kẽm nội bào [[78](#_ENREF_78)], trong khi thiếu kẽm được sử dụng như một chiến lược chống lại sự nhiễm Histoplasma capsulatum, và ngộ độc kẽm quá mức trong phagolysosome của đại thực bào gây ra tác dụng diệt khuẩn trực tiếp trên M.tuberculosis [[79](#_ENREF_79)],[[80](#_ENREF_80)]. Ngoài ra, sự kích thích liên tục của TLRs và NOD2 làm thay đổi sự biểu hiện của MT và tăng mức độ kẽm nội bào, dẫn đến tăng quá trình tự chết và tăng cường thanh thải vi khuẩn S. typhimurium, Streptococcus aureus, và E.coli xâm nhập bám dính trong đại thực bào đường ruột [[79](#_ENREF_79)].

1.1.4. Kẽm và nhiễm vi khuẩn

Nhiễm khuẩn Phế cầu (Streptococcus pneumoniae) được coi là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh viêm phổi. Thiếu hụt kẽm có liên quan đến việc giảm hoạt động tiêu diệt tế bào thực bào trong nhiễm khuẩn phế cầu [[81](#_ENREF_81)]. Đổi lại, bổ sung kẽm cải thiện mối liên quan giữa việc vận chuyển phế cầu qua đường mũi họng và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới cấp tính ở trẻ em [[82](#_ENREF_82)]. Thiếu kẽm cũng dẫn đến suy giảm phản ứng miễn dịch với protein bề mặt của phế cầu khuẩn A, tăng sự xâm nhập của phế cầu ở mũi, và nhiễm khuẩn phế cầu nặng ở chuột [[83](#_ENREF_83)] dẫn đến thời gian sống sót sau khi nhiễm bệnh ngắn hơn [[84](#_ENREF_84)]. Tương ứng, những người bệnh có đáp ứng miễn dịch tốt hơn với vắc-xin polysaccharide phế cầu khuẩn được đặc trưng bởi mức kẽm huyết thanh cao hơn đáng kể [[85](#_ENREF_85)]. Kẽm cũng có thể làm ức chế sự phát triển của phế cầu thông qua việc can thiệp vào cân bằng nội môi và sự thiếu hụt mangan trong tế bào chất [[86](#_ENREF_86)].

Một số nghiên cứu đã chứng minh tác dụng kháng khuẩn của các hạt nano oxit kẽm [[87](#_ENREF_87)]. Đặc biệt, kẽm đã được chứng minh là ức chế cả sự phát triển và hình thành màng sinh học của phế cầu [[88](#_ENREF_88)]. Tác dụng tương tự cũng được quan sát thấy đối với các tác nhân vi khuẩn khác liên quan đến căn nguyên của viêm phổi, bao gồm Klebsiella pneumoniae [[59](#_ENREF_59)], tụ cầu vàng kháng methicillin [[89](#_ENREF_89)], và trực khuẩn mủ xanh [[90](#_ENREF_90)], cũng như làm suy giảm hoạt động thực bào của đại thực bào ở phế quản và phổi [[91](#_ENREF_91)], [[92](#_ENREF_92)].

Khi xem xét mối quan hệ giữa phế cầu và kẽm, cũng cần lưu ý tính thiết yếu của ion kẽm đối với vi khuẩn. Cụ thể, sự hấp thu đầy đủ kẽm là cần thiết cho sự phát triển và hình thái bình thường của vi khuẩn, cũng như sự xâm nhập và độc lực của vi khuẩn [[93](#_ENREF_93)]. Sự hình thành màng sinh học của phế cầu khuẩn cũng được chứng minh là phụ thuộc vào khả dụng sinh học của kẽm [[94](#_ENREF_94)].

1.1.5. Kẽm và nhiễm virut

Kẽm đã được chứng minh là có tác động đáng kể đến các bệnh nhiễm khuẩn do vi rút thông qua điều chỉnh sự xâm nhập của các hạt vi rút, dung hợp, sao chép, dịch protein của vi rút và giải phóng thêm cho một số vi rút bao gồm cả những vi rút liên quan đến bệnh lý hệ hô hấp [[95](#_ENREF_95)]. Một đánh giá của Baeis MG [[96](#_ENREF_96)] trên trẻ em bị cảm lạnh cho thấy có sự khác biệt đáng kể giữa những trẻ được bổ sung kẽm và những nhóm trẻ không được bổ sung kẽm về thời gian, mức độ nặng của các dấu hiệu và triệu chứng.

RSV và Rinovirrus là những virus hàng đầu gây viêm phổi ở trẻ em. Một số nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa tình trạng kẽm và nhiễm vi rút hợp bào hô hấp (RSV), đặc biệt lượng kẽm toàn phần trong máu thấp hơn đáng kể ở trẻ em bị viêm phổi do RSV [[97](#_ENREF_97)]. Các hợp chất của kẽm đã được chứng minh là có khả năng ức chế sự nhân lên của RSV và sự hình thành mảng bám [[98](#_ENREF_98)] đã nhấn mạnh tầm quan trọng của việc xem xét nguy cơ đồng nhiễm vi khuẩn.

Ngoài ra, kẽm cũng đã được chứng minh là làm tăng sản xuất interferon α (IFNα) bởi bạch cầu và tăng cường hoạt động kháng vi-rút của nó trong các tế bào bị nhiễm rhinovirus [[99](#_ENREF_99)], [[100](#_ENREF_100)].

1.2. Tổng quan viêm phổi trẻ em

1.2.1. Định nghĩa viêm phổi

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

1.2.2. Dịch tễ học viêm phổi trẻ em

Bệnh xảy ra chủ yếu ở trẻ dưới 5 tuổi, đặc biệt là nhóm trẻ dưới 1 tuổi. Trẻ càng nhỏ bệnh càng có xu hướng nặng.

Tỷ lệ tử vong của viêm phổi ở trẻ dưới 5 tuổi là 0,88 triệu vào năm 2010 đã giảm xuống 0,7 triệu trẻ năm 2015 trên toàn cầu [[101](#_ENREF_101)].

Việt Nam đứng thứ 15 trên thế giới với khoảng 2 triệu trường hợp mắc viêm phổi [[102](#_ENREF_102)]. Tỷ lệ tử vong do viêm phổi tại Việt Nam luôn đứng hàng đầu trong các bệnh về hô hấp, trong đó tỷ lệ trẻ viêm phổi dưới 1 tuổi chiếm tới 73% [[103](#_ENREF_103)].

1.2.3. Nguyên nhân viêm phổi

Các nguyên nhân thường gặp [[104](#_ENREF_104)]:

+ Vi khuẩn: hay gặp nhất là Phế cầu chiếm khoảng 30-50% trường hợp. H.influenzae type b (Hib) là nguyên nhân vi khuẩn đứng hàng thứ 2.

Các vi khuẩn khác: Mycoplasma pneumonia (vi khuẩn không điển hình) thường gây viêm phổi không điển hình ở trẻ trên 5 tuổi. Streptococcus B và Chlamydia spp có thể gây viêm phổi ở trẻ sơ sinh, một số vi khuẩn Gram (-) khác cũng gây viêm phổi ở trẻ nhỏ và đặc biệt là trẻ sơ sinh.

+ Virus: khoảng 15-40% là do virut hợp bào đường hô hấp (RSV) tiếp theo là virut cúm A, B, Á cúm, Metapneumovirus ở người và Adenovirus...

+ Ký sinh trùng, nấm.

Có nhiều yếu tố thuận lợi gây viêm phổi trẻ em:

Trẻ dưới 1 tuổi: đa số các trường hợp viêm phổi phải nhập viện đều là trẻ dưới 1 tuổi [[103](#_ENREF_103)].

Trẻ có tiền sử các bệnh như: SDD bào thai, đẻ non, tim bẩm sinh, bại não, nhược cơ, loạn sản phổi…là những yếu tố nguy cơ cao gây VP trẻ em.

Thiếu kẽm: các nghiên cứu cho thấy việc bổ sung kẽm làm giảm tỷ lệ mắc viêm phổi lên tới 41% [[105](#_ENREF_105)].

Trẻ được nuôi dưỡng kém, SDD, thiếu sữa mẹ cũng là yếu tố quan trọng làm tăng tỷ lệ tử vong do viêm phổi ở trẻ em.

1.2.4. Biến chứng của viêm phổi trẻ em

Suy hô hấp, suy tim, nhiễm khuẩn huyết

Tràn dịch, tràn mủ màng phổi

Suy dinh dưỡng cấp tính: thường gặp, nhất là trong trường hợp viêm phổi nặng, trẻ thường nôn trớ, chán ăn, sụt cân…

1.2.5. Điều trị viêm phổi

**\*** Nguyên tắc điều trị viêm phổi:

- Chống suy hô hấp

- Chống nhiễm khuẩn.

- Chăm sóc dinh dưỡng.

\* Điều trị hỗ trợ:

Bù dịch, điện giải và điều chỉnh thăng bằng kiềm toan cùng với điều trị triệu chứng khác như hạ sốt, dinh dưỡng tốt.

\* Dinh dưỡng điều trị:

Là một phần không thể thiếu trong điều trị bệnh. Duy trì một chế độ dinh dưỡng đầy đủ và hợp lý sẽ nâng cao sức đề kháng cho cơ thể. Chú ý bổ sung bữa ăn đầy đủ dưỡng chất cho trẻ.

1.2.6. Thiếu kẽm ở trẻ viêm phổi

Viện Dinh dưỡng Quốc gia và Bộ Y tế Việt Nam hiện nay coi thiếu kẽm là một mối quan tâm về sức khỏe cộng đồng ở Việt Nam và đã nghiên cứu và đưa ra các giải pháp và các công cụ như bổ sung kẽm vào thực phẩm để cải thiện tình trạng kẽm của dân số nói chung [[106](#_ENREF_106)] do thiếu kẽm đã và đang trở thành vấn đề sức khỏe cộng đồng ở phụ nữ trong tuổi sinh đẻ và ở trẻ em Việt Nam. Nghị định 09 quy định bắt buộc đưa kẽm vào bột mì để cải thiện tăng trưởng góp phần nâng cao tầm vóc con người, phòng, chống một số một số rối loạn chuyển hóa, biệt hóa tế bào, bệnh nhiễm khuẩn...[[107](#_ENREF_107" \o "09/2016/NĐ-CP, 2016 #2)].

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra trẻ viêm phổi có nồng độ kẽm huyết thanh rất thấp. Tác giả Islam SN [[6](#_ENREF_6)] nghiên cứu trên 170 trẻ em dưới 5 tuổi mắc viêm phổi cho biết kẽm huyết thanh thấp hơn đáng kể (25,19 ± 15,49 μg/dL) so với ở nhóm không viêm phổi (55,51 ± 31,15 μg/dL) (p = 0,000).

Tác giả Ibraheem RM [[108](#_ENREF_108)] cho biết tỷ lệ thiếu kẽm rất cao, lên tới 98,3% được ghi nhận ở trẻ có viêm phổi ở Nigeria, cao hơn đáng kể so với tỷ lệ được ghi nhận ở nhóm chứng là 64,2%, với p = 0,001. Parviz Saleh [[109](#_ENREF_109)] nghiên cứu cắt ngang trên 100 trẻ viêm phổi tại Đại học Khoa học Y khoa Tabriz, Tabriz, Iran cho biết: tỷ lệ thiếu kẽm ở nhóm trẻ viêm phổi thấp hơn (chỉ chiếm 44%), tuy nhiên tỷ lệ mắc viêm phổi nặng ít hơn đáng kể ở nhóm có nồng độ kẽm huyết tương bình thường (p = 0,001).

Đối với trẻ mắc viêm phổi nặng, nhiều nghiên cứu cũng cho thấy nồng độ kẽm huyết thanh thấp hơn hẳn. Tác giả Kumar N [[5](#_ENREF_5)] so sánh nồng độ kẽm trong huyết thanh của trẻ từ 6-60 tháng tuổi nhập viện vì viêm phổi nặng với nhóm chứng cùng tuổi cho thấy: 80% trẻ bị viêm phổi nặng có nồng độ kẽm trong huyết thanh thấp (p= 0,001). Không có mối liên quan giữa mức kẽm huyết thanh thấp và các biến số khác như tuổi, giới tính, nơi ở, thời gian cai sữa, tiền sử đẻ non, và tiền sử tiêm chủng. Đồng thời nồng độ kẽm trong huyết thanh càng thấp thì tình trạng suy hô hấp càng nặng và độ bão hòa oxy càng thấp. Tác giả cũng cho biết mức kẽm huyết thanh thấp có liên quan đến tăng bạch cầu đáng kể và điều này có thể do tăng tính nhạy cảm với nhiễm khuẩn.

Tương tự, tác giả Abhiram I [[110](#_ENREF_110)] nghiên cứu trên 100 trẻ viêm phổi ( 50 trẻ viêm phổi và 50 trẻ viêm phổi nặng) xem nồng độ kẽm huyết thanh có dự đoán được mức độ nặng của viêm phổi hay không, tác giả cho biết mức kẽm huyết thanh thấp ở 56% và 52% nhóm viêm phổi và viêm phổi nặng tương ứng. Tuy nhiên, thời gian hồi phục sớm hơn 7 ngày đối với các trường hợp viêm phổi so với nhóm trẻ viêm phổi có nồng độ kẽm huyết thanh thấp.

Tại Việt Nam, nghiên cứu về tỷ lệ thiếu kẽm ở trẻ viêm phổi cũng cho thấy tình trạng thiếu kẽm cao ở nhóm trẻ này [[111](#_ENREF_111)], [[112](#_ENREF_112)], [[113](#_ENREF_113)]. Tác giả Trần Trí Bình nghiên cứu trên trẻ viêm phổi tại khoa Hô hấp Bệnh viện Nhi trung ương cho biết: thiếu kẽm lên tới 65,9% ở nhóm trẻ này [[112](#_ENREF_112)] và có sự tương quan có ý nghĩa giữa tình trạng thiếu kẽm và mức độ viêm phổi: viêm phổi càng nặng thì tỉ lệ thiếu kẽm càng cao, những trẻ bị thiếu kẽm nặng đều thuộc nhóm viêm phổi rất nặng. Nhóm trẻ khỏi bệnh được ra viện có nồng độ kẽm huyết thanh trung bình cao hơn nhóm bệnh nhân có diễn biến bệnh nặng lên.

Như vậy có thể thấy trẻ viêm phổi các mức độ đều có tình trạng kẽm huyết thanh thấp, tình trạng này còn nặng hơn ở mức độ viêm phổi nặng và viêm phổi có biến chứng như suy hô hấp, thở máy. Nồng độ kẽm huyết thanh vừa có giá trị chẩn đoán vừa có giá trị tiên lượng. Đây là cơ sở làm tiền đề cho việc bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi trẻ em.

1.3. Một số nghiên cứu về bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi

Nhiều thử nghiệm trên người đã cho thấy bằng chứng mâu thuẫn về việc bổ sung kẽm cải thiện kết quả ở bệnh nhân viêm phổi. Trong một số trường hợp, việc bổ sung kẽm rút ngắn thời gian nhiễm virus và cải thiện kết quả ở trẻ bị nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới nhưng không phải ở tất cả các trường hợp [[114](#_ENREF_114)].

Năm 2016, Lassi S [[105](#_ENREF_105)] đã báo cáo trong một phân tích tổng hợp 6 nghiên cứu có đối chứng với 5200 trẻ em từ 2 đến 59 tháng tuổi ở Bangladesh, Ấn Độ, Peru và Nam Phi cho thấy: bổ sung kẽm trong 3 tháng đã giảm tỷ lệ mắc viêm phổi xuống 41%.

Năm 2020, tác giả Khera D [[115](#_ENREF_115)] đánh giá hiệu quả bổ sung 20 mg kẽm sulfat trong 2 tuần ở 465 trẻ khỏe mạnh từ 6 tháng đến 5 tuổi trong việc giảm tỷ lệ mắc viêm đường hô hấp cấp. Theo dõi được bắt đầu sau 15 ngày kể từ ngày bắt đầu bổ sung kẽm trong vòng 6 tháng, đã cho biết tình trạng thiếu kẽm chiếm tỷ lệ 43,65% và đã giảm 48% các đợt viêm đường hô hấp trên, giảm 68% các đợt viêm phổi.

Như vậy, một đợt bổ sung kẽm ngắn hạn có thể làm giảm gánh nặng viêm phổi ở trẻ em. Từ đó làm tiền đề cho việc bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi.

Can thiệp sau đó về bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi đã được tiến hành ở nhiều nước trên thế giới. Tuy nhiên, những phát hiện trái ngược trong các nghiên cứu trước đây đã đặt ra câu hỏi cho các nghiên cứu tiếp theo. Ví dụ, một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng đã được tiến hành tại khoa Nhi của một bệnh viện ở New Delhi, Ấn độ trên 50 trẻ em từ 2 đến 60 tháng tuổi, tác giả Nair BT và cộng sự [[116](#_ENREF_116)] cho biết việc việc bổ sung kẽm ở trẻ em bị viêm phổi không cải thiện được biểu hiện lâm sàng của bệnh. Một nghiên cứu khác cũng cho biết rằng bổ sung kẽm ở trẻ 2-24 tháng tuổi bị viêm phổi không cải thiện đáng kể việc giảm nguy cơ thất bại điều trị [[117](#_ENREF_117)]. Trong khi các nghiên cứu khác trên 212 trẻ viêm phổi, so sánh thời gian phục hồi ở hai nhóm ( n =121, nhóm kẽm và n  = 91, nhóm giả dược) bằng cách sử dụng mô hình hồi quy mối nguy theo tỷ lệ Cox, đã cho thấy những kết quả ngược lại và cho thấy rằng kẽm có thể cải thiện các triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên tác giả đã không đo nồng độ kẽm trong máu của trẻ em trước hoặc sau khi can thiệp. Do đó, có thể đặt ra câu hỏi liệu sự mâu thuẫn này có thể liên quan đến tình trạng thiếu kẽm kẽm huyết thanh trong nghiên cứu này hay không.

Một thử nghiệm khác đã được thực hiện ở trẻ em Pakistan, độ tuổi từ 2 đến 23 tháng, bổ sung kẽm (20mg/ngày) đã cho thấy làm giảm mức độ nặng của viêm phổi và rút ngắn thời gian điều trị [[80](#_ENREF_80)]. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên gần đây năm 2018 ở Gambia [[118](#_ENREF_118)] trên trẻ từ 2-59 tháng tuổi bị viêm phổi, kẽm đã được chứng minh là làm giảm mức độ suy hô hấp ở nhóm trẻ em được điều trị 10 mg kẽm sunfat/ ngày trong 7 ngày.

Thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược được thực hiện năm 2019 trên những trẻ nhập viện bị viêm phổi [[119](#_ENREF_119)]. Trẻ được nhận ngẫu nhiên 15 mg kẽm hoặc giả dược, hai lần mỗi ngày. Kết quả cho thấy bổ sung kẽm đã nâng cao kết quả điều trị viêm phổi bằng giảm thời gian điều trị và bình thường hóa nồng độ oxy máu và nhiệt độ cơ thể. Tác giả cũng cho biết nồng độ kẽm huyết thanh rất thấp ở nhóm trẻ này. Singh AKvà cộng sự nhận thấy thời gian điều trị của người bệnh đã giảm đáng kể sau khi bổ sung kẽm [[120](#_ENREF_120)].

Các thử nghiệm sau này đã đánh giá đầy đủ mức độ kẽm trong máu trước và sau khi can thiệp, các xét nghiệm cận lâm sàng (đo công thức máu, bạch cầu, CRP, khí máu… và đánh giá nguyên nhân (xác định loại vi khuẩn, vi rút…) để có thể giúp làm rõ sự khác biệt kết quả giữa các nghiên cứu. So sánh các tiêu chí này trước và sau khi được bổ sung kẽm có thể thể hiện rõ hơn hiệu quả và vai trò của kẽm.

Một nghiên cứu tổng hợp năm 2016 đầu tiên [[121](#_ENREF_121)] đã trích xuất dữ liệu từ 2926 trẻ dưới 5 tuổi trong các thử nghiệm ngẫu nhiên. Kết quả đã cho thấy sự thất bại của kẽm trong việc giảm thời gian phục hồi sau viêm phổi nặng (p = 0,58), thời gian nằm viện (p=0,74) và thất bại điều trị (p=0,58). Phân tích tổng hợp này đã bị giới hạn bởi sự không đồng nhất đáng kể của các nghiên cứu và thiếu phân tích nhóm nhỏ.

Hai nghiên cứu tổng hợp khác năm 2018 và 2020 nhằm mục đích xây dựng bằng chứng kết luận liên quan đến vai trò cụ thể của kẽm như một phương pháp điều trị bổ sung cho trẻ em bị viêm phổi. Nghiên cứu đầu tiên với sáu thử nghiệm ngẫu nhiên bao gồm 2216 bệnh nhân bị viêm phổi nặng đủ tiêu chuẩn [[122](#_ENREF_122)] đã chỉ ra rằng, kẽm được cung cấp như một vi chất hỗ trợ điều trị viêm phổi nặng, đã chứng minh giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do viêm phổi nặng (RR=0,43, p=0,01). Nhưng tác giả cho biết không có cải thiện đáng kể về thất bại điều trị (RR = 0,97, p = 0,71) hay thay đổi liệu pháp kháng sinh (RR = 1,09, p = 0,52). Tuy nhiên, nghiên cứu tổng hợp khác gần đây nhất [[123](#_ENREF_123)] nhằm đánh giá vai trò của bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi trẻ em đã cho thấy tác dụng có lợi của việc bổ sung kẽm trong việc cải thiện các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh và làm giảm thời gian điều trị bệnh, việc giảm các đợt sốt trong các phát hiện của nghiên cứu khác nhau có thể liên quan đến giảm cytokine và phản ứng viêm ở nhóm can thiệp. Ngoài ra, có thể xem xét phản ứng đối với điều trị ở những trẻ có hàm lượng kẽm trong máu khác nhau, tác giả cho biết cần tiến hành các nghiên cứu tiến cứu sâu hơn hoặc các thử nghiệm lâm sàng với cỡ mẫu lớn hơn so sánh những trẻ viêm phổi có nồng độ kẽm khác nhau trong huyết thanh hoặc các báo cáo chi tiết về quá trình điều trị ở các nhóm tuổi và giới khác nhau có thể phần nào làm rõ hiệu quả của kẽm [[123](#_ENREF_123)].

Hiệu quả của việc bổ sung kẽm cũng có thể bị thay đổi bởi mức độ nặng của viêm phổi khi nhập viện [[124](#_ENREF_124)] hoặc do mầm bệnh gây viêm phổi [[125](#_ENREF_125)].

Nghiên cứu cắt ngang so sánh được thực hiện trong khoảng thời gian dài 12 tháng trên trẻ trẻ em từ hai tháng đến 14 tuổi bị viêm phổi tại Nigeria [[126](#_ENREF_126)] cho thấy vi chất dinh dưỡng trong huyết thanh thấp, đặc biệt là kẽm và Vitamin A có liên quan đến tỷ lệ mắc và mức độ nặng của viêm phổi ở trẻ em. Bổ sung vi chất dinh dưỡng định kỳ có thể giúp giảm gánh nặng viêm phổi ở trẻ em ở các nước đang phát triển. Tuy nhiên nghiên cứu không thực hiện can thiệp kẽm và chỉ nhấn mạnh các yếu tố có thể phòng ngừa như: thiếu dinh dưỡng, tiêm chủng không đầy đủ và nồng độ kẽm huyết thanh thấp, là những yếu tố quyết định mức độ nặng của bệnh viêm phổi.

Tại Việt Nam, nhiều nghiên cứu đánh giá tình trạng thiếu kẽm ở trẻ em đã được thực hiện [[111](#_ENREF_111)],[[112](#_ENREF_112)],[[113](#_ENREF_113)],[[127](#_ENREF_127)]. Nước ta bước vào thập kỷ thứ hai của thế kỷ 21 với nhiều cơ hội và thách thức. Có rất nhiều thành tựu về cải thiện tình trạng dinh dưỡng trong những năm gần đây. Tuy nhiên, nước ta vẫn đang ở trong thời kỳ chuyển tiếp về dinh dưỡng, hệ thống dinh dưỡng lâm sàng và tiết chế trong bệnh viện chưa được quan tâm đúng mức. Các nghiên cứu về thiếu kẽm trong các bệnh cảnh lâm sàng còn ít. Một vài nghiên cứu về tình trạng kẽm ở trẻ viêm phổi còn ít và chưa thực hiện đánh giá bổ sung kẽm như một hỗ trợ về điều trị cho nhóm trẻ này.

Tác giả Trần Trí Bình [[112](#_ENREF_112)] đã đánh giá tình trạng kẽm ở trẻ viêm phổi từ 2 đến 28 tháng tuổi và cho biết tỷ lệ thiếu kẽm ở trẻ viêm phổi lên tới 65,9%, có sự tương quan nghịch giữa nồng độ kẽm trong huyết thanh với số ngày điều trị viêm phổi. Trẻ có nồng độ kẽm trong huyết thanh cao thì có số ngày điều trị thấp và ngược lại (p<0,001). Trẻ bị thiếu kẽm có nguy cơ bị viêm phổi nhiều gấp 2 lần những trẻ không bị thiếu kẽm. Tuy nhiên tác giả không thực hiện việc bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi nhóm trẻ này.

Tác giả Giang Công Vĩnh và cộng sự [[113](#_ENREF_113)] đã thực hiện một nghiên cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng bổ sung 20 mg kẽm/ ngày trên 180 trẻ trẻ tại 2 khoa hô Hấp và Tiêu Hóa Bệnh Viện Nhi Thái Bình cho biết: tỷ lệ thiếu kẽm của nhóm bệnh nhân hô hấp là 76,9%. Tỷ lệ này còn cao hơn nữa (80,4%) ở nhóm bệnh nhân viêm phổi nặng. Tuy nhiên tác giả cũng cho biết, thời gian nằm viện của nhóm bệnh nhân khoa hô hấp có giảm hơn ở nhóm bổ sung kẽm, nhưng không có ý nghĩa thống kê với p> 0,05. Tác giả can thiệp bổ sung trên đối tượng mắc bệnh hô hấp (bao gồm cả viêm phổi, viêm tiểu phế quản, hen phế quản…) và tiêu hóa, không tập chung vào nhóm trẻ viêm phổi. Do đó kết quả có sự khác biệt với các nghiên cứu khác.

Do mâu thuẫn trong kết quả của các nghiên cứu, các câu hỏi sau đã được đặt ra: sự khác biệt này là do liều lượng bổ sung kẽm khác nhau hay do đặc điểm của người bệnh (tuổi hoặc giới tính), giai đoạn của bệnh, loại điều trị (loại kháng sinh và các điều trị bổ trợ), nhiễm khuẩn do vi rút hoặc vi khuẩn, hoặc nồng độ kẽm trong huyết tương trước khi can thiệp? Cơ chế điều trị của việc bổ sung kẽm trong các bệnh nhiễm khuẩn do vi rút và vi khuẩn khác nhau là gì và đáp ứng với việc bổ sung kẽm có liên quan đến loại, liều lượng và thời gian điều trị kháng sinh không? Các xét nghiệm cận lâm sàng và vi sinh để xác định nguyên nhân gây bệnh, cũng như phản ứng với phương pháp điều trị là những điều cần được làm rõ để trả lời cho những câu hỏi này.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhi được chẩn đoán viêm phổi có độ tuổi từ 2-36 tháng, vào điều trị tại khoa Hô hấp nhi, Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn đủ điều kiện tham gia nghiên cứu.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Trẻ trong độ tuổi từ 2-36 tháng, được chẩn đoán viêm phổi, điều trị nội trú tại khoa Hô Hấp nhi, Bệnh Viện đa khoa Xanh Pôn.

- Bố mẹ hoặc người chăm sóc trẻ đồng ý và ký giấy cam kết cho trẻ tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Viêm phổi thứ phát sau các bệnh nhiễm khuẩn khác.

- Bệnh nhân có bệnh khác kèm theo như: bệnh tim mạch, dị tật bẩm sinh, bệnh nội tiết, bệnh chuyển hóa bẩm sinh...

- Bệnh nhân đã dùng kẽm hoặc các chế phẩm có chứa kẽm trước đó.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.2.1. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được triển khai từ tháng 10 năm 2017 đến tháng 12 năm 2019.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Nhi Hô Hấp, Bệnh viện Đa Khoa Xanh Pôn, Hà nội.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu này được thiết kế bao gồm 02 nghiên cứu:

**Nghiên cứu mô tả cắt ngang:** có phân tích qua một cuộc điều tra cắt ngang nhằm mô tả nồng độ kẽm huyết thanh của bệnh nhi tại thời điểm nhập viện và một số yếu tố liên quan trong suốt thời gian điều trị viêm phổi.

**Nghiên cứu can thiệp lâm sàng có đối chứng:**

Là một nghiên cứu can thiệp lâm sàng cho bệnh nhi từ 2 đến 36 tháng tuổi mắc viêm phổi, được chia làm 02 nhóm (nhóm can thiệp và nhóm chứng) để đánh giá hiệu quả của biện pháp bổ sung vi chất kẽm cùng với phác đồ điều trị viêm phổi của Bộ Y Tế.

2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

***Cho mục tiêu 1***: Khảo sát tình trạng thiếu kẽm ở trẻ từ 2-36 tháng tuổi mắc viêm phổi tại khoa Hô hấp Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn*.*

Áp dụng công thức:

Trong đó:

n: cỡ mẫu nghiên cứu

Z: trị số giới hạn của độ tin cậy. Chọn độ tin cậy là 95% → = 1,96

p: tỉ lệ trẻ viêm phổi có thiếu kẽm [[112](#_ENREF_112)], p=0,659

d: sai số tương đối, chọn d= 0,05

Thay các trị số vào công thức, tính được cỡ mẫu nghiên cứu là 345 bệnh nhân. Trên thực tế, nhóm nghiên cứu đã thu thập được 394 bệnh nhân phục vụ mục tiêu này.

***Cho mục tiêu 2***:

Đánh giá hiệu quả bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi ở nhóm trẻ viêm phổi từ 2-36 tháng tuổi.

Áp dụng công thức:

|  |  |
| --- | --- |
| n = Z2 (α,β) | p1 (1-p1) + p2(1-p2) |
| (p1 – p2)2 |

Trong đó:

n  : Là số lượng bệnh nhân cần theo dõi của 01 nhóm

α : Là xác suất của việc phạm sai lầm loại I, α = 5%

β : Là xác suất của việc phạm sai lầm loại II, β = 10%

Vậy Z2 (α,β) = 10,5

P1 : Là kết quả điều trị viêm phổi ở nhóm nghiên cứu 89,2% [[112](#_ENREF_112)].

P2 : Là kết quả điều trị viêm phổi ở nhóm chứng, chúng tôi ước tính là 99%.

Vậy áp dụng công thức trên có:

n = 112 bệnh nhân mỗi nhóm

Vậy số bệnh nhân cho cả hai nhóm nghiên cứu là: 224.

Tăng thêm số bệnh nhân bỏ cuộc 10% và làm tròn thì cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu là 247 trẻ. Trên thực tế, nhóm nghiên cứu đã thu thập được 244 bệnh nhân phục vụ mục tiêu này.

2.3.3. Chọn mẫu và phân nhóm nghiên cứu

Chọn mẫu cho mục tiêu 1:

Chọn liên tiếp các bệnh nhi vào khoa Hô hấp nhi Xanh Pôn tuổi từ 2-36 tháng được chẩn đoán xác định viêm phổi với các mức độ, đáp ứng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu cho tới khi đủ cỡ mẫu.

Chọn mẫu cho mục tiêu 2: trên cơ sở danh sách đối tượng bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đã được chọn vào nghiên cứu trong mục tiêu 1 sẽ được cấp mã số ngẫu nhiên nhờ vào bảng số ngẫu nhiên được tạo ra bằng hàm random và hàm rank trong phần mềm exel, để phân nhóm thành nhóm can thiệp và nhóm chứng:

+ Nhóm 1 (Nhóm can thiệp): là những bệnh nhi đủ điều kiện tham gia nghiên cứu được nhận kẽm cùng với phác đồ điều trị viêm phổi của Bộ Y Tế trong suốt thời gian điều trị.

+ Nhóm 2 (Nhóm chứng): là những bệnh nhi đủ điều kiện tham gia nghiên cứu được nhận phác đồ điều trị viêm phổi của Bộ Y Tế, không can thiệp.

2.3.4. Quy trình nghiên cứu

2.3.4.1. Nhân lực tham gia nghiên cứu:

* Nghiên cứu viên: nghiên cứu sinh và nhóm Bác sỹ khoa Nhi Hô Hấp.

- Tập huấn cho nghiên cứu viên: được tập huấn về mục đích tham gia nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu, các chỉ tiêu lựa chọn trẻ tham gia nghiên cứu, các chỉ số, số liệu thu thập cũng như đánh giá, thống nhất dùng phác đồ điều trị viêm phổi cho trẻ em của Bộ Y Tế VN 2014.

* Cộng tác viên: điều dưỡng khoa Nhi Hô Hấp.

- Tập huấn cộng tác viên: tập huấn về phân phát siro kẽm (cho bệnh nhân ở nhóm can thiệp);

- Điều dưỡng trưởng lập danh sách ngẫu nhiên trên phần mềm exel.

- Trách nhiệm cộng tác viên: cho người bệnh trong nhóm can thiệp uống siro kẽm ngay từ thời điểm nhập viện và trong suốt quá trình điều trị bệnh. Ghi nhận các dấu hiệu nôn, phản ứng phụ và tình trạng uống thuốc có đủ liều hay không và báo cáo với bác sỹ điều trị.

*2.3.4.2. Triển khai các hoạt động can thiệp:*

**Nhóm chứng:**

Toàn bộ trẻ được chọn vào tham gia nghiên cứu được theo dõi và điều trị bệnh theo phác đồ điều trị viêm phổi của BYT trong suốt thời gian nằm viện. Ghi chép các biến số, chỉ số nghiên cứu vào bệnh án nghiên cứu (phụ lục 1).

**Nhóm can thiệp:**

- Sản phẩm được sử dụng trong can thiệp là Kẽm gluconat

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hình ảnh sản phẩm** | **Giá trị dinh dưỡng** | **Đối tượng sử dụng** |
| Siro Snapcef | Quy cách đóng gói: chai 110 ml  Hoạt chất chính: Mỗi 5ml siro chứa 8mg Kẽm gluconat. | Dùng cho mọi lứa tuổi. Đặc biệt nhóm trẻ từ 2-36 tháng tuổi |
| Số đăng ký: VD-21199-14 ngày 12/08/2014 | | |

- Cấp phát thuốc: Thuốc được bảo quản tại tủ thuốc trực. Hàng ngày điều dưỡng buồng bệnh phát thuốc cho người bệnh thuộc nhóm can thiệp, cho người bệnh uống thuốc hàng ngày và thực hiện các y lệnh điều trị khác.

- Tất cả các trẻ trong nhóm can thiệp được uống 20 mg kẽm vào thời điểm bắt đầu điều trị và buổi sáng hàng ngày tiếp theo trong suốt quá trình điều trị.

- Điều dưỡng viên phụ trách buồng bệnh sẽ trực tiếp cho trẻ uống thuốc hàng ngày theo danh sách nhóm can thiệp. Điều dưỡng viên sẽ ghi lại thông tin về tình trạng uống thuốc vào hồ sơ bệnh án.

Quá trình nghiên cứu được trình bày tóm tắt trong hình dưới đây:

**Nhóm chứng**

**(n=122)**

**Điều trị viêm phổi theo phác đồ của Bộ Y Tế.**

**Điều trị viêm phổi theo phác đồ BYT**

**Và bổ sung Kẽm 20 mg/ngày ngay từ lúc nhập viện và trong suốt quá trình điều trị.**

**Theo dõi, đánh giá, phân tích quá trình can thiệp, điều trị**

**Lựa chọn đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 2 dựa trên bảng số ngẫu nhiên (n=249)**

**Bỏ cuộc 5(01 xin ra viện sớm, 02 không đồng ý uống thuốc, 01 bỏ uống thuốc, 01 chuyển khoa)**

**Nhóm can thiệp**

**(n=122)**

**Lựa chọn đối tượng nghiên cứu đủ tiêu chuẩn trong nhóm bệnh nhi nhập viện điều trị viêm phổi tại khoa Nhi hô hấp**

**Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1 (n= 394):**

**Định lượng kẽm huyết thanh vào lúc nhập viện và thời điểm 7 ngày sau điều trị**

Hình 2.1. Sơ đồ tóm tắt quá trình nghiên cứu

2.3.5. Nội dung và các biến nghiên cứu

*2.3.5.1. Thông tin chung*

- Tuổi: tính theo tháng

- Cân nặng: tính theo kilogam

- Giới tính: nam hoặc nữ

- Khu vực sống: thành thị hoặc nông thôn

- Tiền sử bệnh:

* Tiền sử bệnh: số lần mắc viêm phổi trước đó
* Tiền sử đẻ non: người bệnh có tiền sử sinh trước 37 tuần, xác định bằng khai thác tiền sử gia đình, tham khảo các giấy tờ cũ.

*2.3.5.2. Một số yếu tố liên quan đến thiếu kẽm ở trẻ viêm phổi*

**-** Nhóm tuổi**:** 2-6 tháng và các nhóm tuổi khác: 7-12 tháng, 13-24 tháng, 25-36 tháng.

- Giới: nam và nữ

- Tiền sử bệnh:

Tiền sử mắc viêm phổi: 1 lần và trên 1 lần

Tiền sử đẻ non: ≤37 tuần và > 37 tuần

- Nhóm yếu tố liên quan đến mức độ nặng của viêm phổi trước điều trị:

Mức độ viêm phổi: viêm phổi nặng và viêm phổi

Mức độ suy hô hấp: có SHH và không SHH

**-** Suy dinh dưỡng: Đánh giá tình trạng dinh dưỡng của trẻ dựa vào Z-score so với trung vị của chuẩn tăng trưởng WHO-2006. Cụ thể thang phân loại tình trạng suy dinh dưỡng như sau [[128](#_ENREF_128)].

Bảng 2.1. Phân loại suy dinh dưỡng theo WHO-2006

|  |  |
| --- | --- |
| Cân nặng theo tuổi | Từ -2 SD đến 2 SD: bình thường  Dưới -2 SD: suy dinh dưỡng thể nhẹ cân |
| Chiều cao theo tuổi | Từ -2 SD trở lên: bình thường  Dưới -2 SD: suy dinh dưỡng thể thấp còi |
| Cân nặng theo chiều cao | Từ -2 SD đến 2SD: bình thường  Dưới -2 SD: suy dinh dưỡng thể gầy còm |

2.3.5.3. Nhóm thông tin về bệnh viêm phổi và diễn biến bệnh:

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi (Theo tiêu chuẩn WHO 2013 và Bộ Y Tế 2014) [[129](#_ENREF_129)].

**Viêm phổi:**

Trẻ ho, sốt kèm theo ít nhất một trong các dấu hiệu:

- Thở nhanh.

- Rút lõm lồng ngực

- Nghe phổi có tiếng bất thường: ral ẩm nhỏ hạt, ran phế quản, ran nổ, giảm thông khí khu trú.

**Viêm phổi nặng:**

Chẩn đoán viêm phổi nặng khi trẻ có dấu hiệu của viêm phổi kèm theo ít nhất một trong các dấu hiệu dưới đây:

- Dấu hiệu toàn thân nặng:

+ Bỏ bú hoặc không uống được

+ Rối loạn tri giác: lơ mơ hoặc hôn mê

+ Co giật

- Dấu hiệu suy hô hấp nặng:

+ Thở rên

+ Rút lõm lồng ngực rất nặng

+ Tím tái hoặc SpO2 < 90%

***Phân loại mức độ suy hô hấp:***

+ Suy hô hấp độ I: khó thở, tím khi gắng sức

+ Suy hô hấp độ II: khó thở, tím thường xuyên

+ Suy hô hấp độ III: khó thở, tím và rối loạn nhịp thở

**Thời gian ho:** là khoảng thời gian trẻ có triệu chứng ho trong quá trình nằm viện.

**Thời gian sốt**: sốt được xác định là nhiệt độ ở nách ≥ 37,5°C, được đo bằng nhiệt kế thủy ngân. Thời gian sốt là thời gian trẻ có biểu hiện sốt trong quá trình điều trị tại bệnh viện. Việc chấm dứt cơn sốt được định nghĩa là lần đầu tiên nhiệt độ giảm xuống mức bình thường trong hai lần đo cách nhau 12h và không còn sốt sau đó.

**Thời gian phục hồi lâm sàng**: được xác định là khoảng thời gian bắt đầu từ khi nhập viện đến khi bắt đầu trong 48 giờ liên tục có các dấu hiệu thuyên giảm triệu chứng bệnh: giảm ho, cơn sốt giảm và thưa dần, ăn tốt hơn... và giảm hoặc hết hoàn toàn các dấu hiệu nguy hiểm và sự tiến triển tốt các tiêu chí phụ khác như: nhịp thở, rút lõm lồng ngực, SPO2, xuất tiết đờm, ăn uống tốt hơn… và không xuất hiện diễn biến nặng lên sau đó.

Chúng tôi đã sử dụng hướng dẫn của WHO để xác định tình trạng thiếu oxy (SpO2 <94%) và các dấu hiệu nguy hiểm khác như: không thể bú hoặc ăn, uống, nôn mọi thứ đã ăn, co giật, li bì hoặc hôn mê…

**Phản ứng viêm:** giảm hoặc tăng, được xác định tăng hoặc giảm khi có sự biến đổi tăng hoặc giảm của một trong 3 chỉ số xét nghiệm có ý nghĩa: CRP, bạch cầu, bạch cầu trung tính.

**Diễn biến nặng lên**: được xác định là diễn biến nặng lên khi xuất hiện các dấu hiệu nguy hiểm mới hoặc tình trạng thiếu oxy hoặc tình trạng lâm sàng của người bệnh xấu hơn bất cứ lúc nào sau khi bắt đầu điều trị: suy hô hấp nặng lên nhanh, SpO2 tụt, có thể có sốt, ho tăng, khó thở...

**Viêm phổi có biến chứng:** biến chứng viêm phổi có thể xảy ra trong suốt quá trình điều trị, trong đó có những biến chứng hay gặp như sau:

* Áp xe phổi:

Lâm sàng: sốt mới xuất hiện hoặc không cắt sốt, ho, khó thở, đau ngực

Cận lâm sàng: Xquang hoặc CT phổi thấy có hình ảnh đông đặc thùy phổi với mức nước mức hơi.

* Tràn dịch, tràn mủ màng phổi:

Lâm sàng: sốt cao, ho, đau ngực, khó thở tăng, khám phổi thấy rì rào phế nang giảm đáy phổi.

Cận lâm sàng: bạch cầu tăng cao, Xquang hoặc siêu âm có hình ảnh tràn dịch, tràn mủ màng phổi

* Nhiễm khuẩn huyết:

Lâm sàng: người bệnh xuất hiện các triệu chứng nhiễm khuẩn mới sau 48 giờ nhập viện như sốt hoặc sốt tăng, có thể kèm theo rét run, nhịp tim nhanh, huyết áp giảm.

Cận lâm sàng: các xét nghiệm về nhiễm khuẩn như bạch cầu, CRP hoặc Procalcitonin tăng, cấy máu có vi khuẩn gây bệnh.

* Các biến chứng khác: biến chứng suy hô hấp cấp tiến triển, viêm nội tâm mạc cấp tính, sốc nhiễm khuẩn…

2.3.5.4. Nhóm chỉ số nhân trắc

*Phương pháp thu thập số liệu:*

Các thông tin về nhân trắc học được thu thập bằng cách tính tuổi của trẻ, cân, đo trẻ và ghi vào bệnh án nghiên cứu nhân trắc tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0).

- Cách tính tuổi (đơn vị: tháng): dựa vào ngày tháng năm sinh của trẻ, đối chiếu với thẻ bảo hiểm. Tuổi được tính theo phân loại WHO 2006 [[130](#_ENREF_130)] như sau: tuổi của trẻ được tính bằng cách lấy ngày tháng năm điều tra trừ đi ngày tháng năm sinh của trẻ, ví dụ:

Trẻ từ 60 – 89 ngày: 2 tháng tuổi

Trẻ từ 11 tháng - 11 tháng 29 ngày: 11 tháng tuổi

- Tuổi thai: phỏng vấn cân nặng lúc sinh, suy dinh dưỡng bào thai, đẻ non (dưới 37 tuần thai), thấp cân (cân nặng khi sinh dưới 2500g).

- Xác định cân nặng: Cân bệnh nhi bằng cân điện tử SECA 890 với độ chính xác 10g. Cân được đặt trên bề mặt phẳng. Khi đo cân nặng trẻ em, giảm bớt quần áo của trẻ em. Đọc và ghi cân nặng tính bằng kg, ở chữ số thập phân đầu tiên (ví dụ: 11,1kg; 12,6kg; 27,2kg)

- Xác định chiều cao: sử dụng thước gỗ UNICEF với độ chính xác 0,1cm để đo chiều dài/chiều cao của bệnh nhi.

Đối với những trẻ dưới 24 tháng tuổi được đo chiều dài nằm. Trẻ nằm thẳng trên thước, đỉnh đầu chạm vào eke gỗ cố định ở vị trí 0 cm, giữ đầu gối trẻ để chân duỗi thẳng, 2 gót chân sát vào nhau, kéo eke di động áp sát vào lòng bàn chân trẻ và đảm bảo eke vuông góc với mặt của thước. Đọc và ghi kết quả một số lẻ (đơn vị là cm).

Đối với trẻ trên 24 tháng tuổi được đo chiều cao đứng. Trẻ đứng thẳng, đảm bảo 9 điểm chạm: chẩm và 2 bên: xương bả vai, mông, bắp chân, gót chân chạm vào thước đo. Kéo eke của thước áp sát đỉnh đầu trẻ và vuông góc với thước đo. Đọc và ghi kết quả với một số lẻ hàng thập phân (đơn vị cm).

2.3.5.5. Đánh giá hiệu quả điều trị:

+ Khỏi: hết hoàn toàn các triệu chứng lâm sàng với các tiêu chí chính: nhịp thở, nhiệt độ về bình thường, khám phổi không còn ral và kèm theo kết quả các xét nghiệm bạch cầu, CRP, hình ảnh Xquang trở về bình thường.

+ Nặng lên: tình trạng người bệnh có chiều hướng xấu đi, các triệu chứng lâm sàng diễn biến tăng nặng (nhiệt độ, nhịp thở và dấu hiệu suy hô hấp tăng, độ bão hoà oxy giảm…), bệnh nhi có thể phải can thiệp hỗ trợ hô hấp như thở máy, chuyển khoa hồi sức tích cực...

+ Tử vong.

2.3.5.6. Nhóm các chỉ số sinh hoá và huyết học và vi sinh:

Nơi thực hiện: Trung tâm xét nghiệm, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pon.

Được điều dưỡng phụ trách buồng bệnh thu thập bằng cách lấy máu xét nghiệm và ghi vào mẫu phiếu xét nghiệm sinh hoá và huyết học, vi sinh riêng cho từng trẻ theo hồ sơ bệnh án. Hai lần lấy máu xét nghiệm chính: lần 1 vào lúc nhập viện (thời điểm T1) và lần 2 (thời điểm T2, sau từ 5 tới 7 ngày điều trị).

Các chỉ số được xét nghiệm: nghiên cứu này tập trung vào số lượng bạch cầu và bạch cầu trung tính, Hồng cầu, Hb trong công thức máu, CRP định lượng và kẽm.

Kỹ thuật lấy máu: trẻ được lấy 2ml máu tĩnh mạch. Máu được đựng trong ống chống đông bằng Heparin. Máu sau khi chống đông được ly tâm với tốc độ 3000 vòng/phút và giữ ở nhiệt độ -20°C cho đến khi phân tích.

***Đánh giá các chỉ số sinh hoá và huyết học:***

**Số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính**:

Số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính là biến số liên tục ghi nhận trên xét nghiệm công thức máu. Chia thành 3 biến rời rạc: bình thường, giảm và tăng theo giới hạn tham chiếu theo nhóm tuổi (Phụ lục 5).

Số lượng và phân loại bạch cầu được tiến hành trên máy Huyết Học tự động XT1800i.

Bình thường số lượng bạch cầu ở trẻ từ 2- 12 tháng: 6000-17000/mm3.

**Chỉ số Hemoglobin máu (g/L)**:

Nồng độ Hemoglobin (Hb): là biến số liên tục ghi nhận trên xét nghiệm công thức máu theo phân loại của WHO [147] chia thành 2 biến rời rạc:

+ Bình thường: ≥ 110 g/l  
+ Giảm: < 110 g/l

Tiến hành trên máy Huyết Học tự động XT1800i. Đo Hb bằng phương pháp đo quang SLS-Hemoglobin.

**Protein toàn phần**:

Định lượng trên máy sinh hóa tự động OLYMPUS AU 640 của Nhật Bản. Giảm protein máu xảy ra khi trị số protein máu thấp hơn giá trị bình thường (trị số bình thường: 60-80g/l) [[131](#_ENREF_131)].

**Albumin**:

Định lượng trên máy sinh hóa tự động OLYMPUS AU 640 của Nhật Bản. Giảm Albumin máu xảy ra khi trị số thấp hơn 35g/l (trị số bình thường trẻ em: 40-59g/l) [[131](#_ENREF_131)].

**Định lượng CRP** (C-Reactive Protein hay protein C phản ứng, đơn vị mg/L):

Định lượng trên máy sinh hóa tự động OLYMPUS AU 640 của Nhật Bản. Tăng CRP khi trị số CRP cao hơn giá trị bình thường (bình thường <6mg/L) [[132](#_ENREF_132)].

2.3.5.7. Định lượng nồng độ kẽm huyết thanh.

Nồng độ kẽm huyết thanh được định lượng theo phương pháp quang phổ hấp phụ nguyên tử (Atomic Absorption Spectrophotometric - AAS), bước sóng 213,9nm, khe sáng 0,7 với tốc độ hút 3ml/phút, kẽm chuẩn kẽm (NO3)2 (Wako Puro Chemical Industry Ltd. Japan), được pha theo các nồng độ 0,2mg/l; 0,4mg/l; 0,6mg/l và 0,8mg/l.

**Cách lấy bệnh phẩm**:

* Trẻ được lấy 2ml máu tĩnh mạch ngay khi vào viện, trước điều trị.
* Huyết thanh chống đông bằng Heparin, tránh vỡ hồng cầu. Không sử dụng huyết tương chống đông bằng EDTA.

**Trang thiết bị cần thiết**:

- Máy sinh hóa tự động OLYMPUS AU 640 của Nhật Bản.

- Máy ly tâm

- Nước cất

- QC Bio-Rad (Lymphocheck) hai mức

- Hóa chất gồm:

***Thuốc thử R1***: Trichloroacetic acid 370 mmol/l

***Thuốc thử R2a:***

5- Br PAPS: 0,02mmol/l

Bicacbonate pH 9,8: 200mmol/l

Dimethylglyoxime 4 mmol/l

Thuốc thử R2b:

Salicylaldoxine (pH 3.0) 29mmol/l

Dung dịch chuẩn 200µg/dl

**Nguyên tắc của quy trình**

kẽm + 2 (5- Brom-2 pyridylazo)-5-(Ni-propyl-sulffopropylamino)-phenol → phức hợp màu đỏ. Đậm độ quang học tỷ lệ với nồng độ kẽm trong bệnh phẩm.

**Cách tiến hành**:

- Chuẩn bị hóa chất:

***Thuốc thử R1***: Chất khử tạp - Sẵn sàng sử dụng

***Thuốc thử R2***: (Đặt vào khay thuốc thử R1 trên máy sinh hóa tự động)

Hút 4 thể tích R2a và 1 thể tích R2b- Ví dụ: hút 20ml R2a và 5ml R2b.

Thuốc thử sau khi pha ổn định 2 ngày ở 15- 25ºC hoặc 1 tuần ở 2-8ºC

- Chuẩn bị bệnh phẩm:

+ Ly tâm mẫu bệnh phẩm 3000 vòng/ phút \* 5 phút

+ Khử tạp:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Trắng (H2O) | Chuẩn | Bệnh phẩm |
| Thể tích mẫu | 0,5 (0,2)ml | 0,5 (0,2) ml | 0,5 (0,2) ml |
| Chất khử tạp | 0,5 (0,2)ml | 0,5 (0,2)ml | 0,5 (0,2)ml |

Trộn, ly tâm 10000 vòng/phút \* 10 phút

Hút dịch trong ở phía trên đem định lượng trên máy sinh hóa tự động.

**Kết quả:** Máy xét nghiệm hóa sinh sẽ tự động tính toán kết quả của mẫu bệnh phẩm dựa trên mật độ quang và nồng độ đã biết của dung dịch chuẩn. Kết quả xét nghiệm chỉ được trả khi cả hai mức huyết thanh kiểm tra nằm trong giới hạn cho phép (Kết quả nội kiểm đạt yêu cầu).

- **Giá trị tham chiếu**:

Nồng độ kẽm huyết thanh trẻ em: 10,5 – 20,0 µmol/l.

- **Đánh giá kết quả**:

**Nồng độ kẽm huyết thanh ở 4 mức độ như sau** [[24](#_ENREF_24)], [[27](#_ENREF_27)], [[40](#_ENREF_40)],[[133](#_ENREF_133)]

Bảng 2.2. Phân chia các mức độ thiếu kẽm

|  |  |
| --- | --- |
| **Mức độ** | **Kẽm huyết thanh (μmol/l)** |
| Bình thường | 10,5 – 20,0 |
| Giảm nhẹ | 9,2 - 10,5 |
| Giảm vừa | 6,2 - 9,2 |
| Giảm nặng | < 6,2 |

**Xét nghiệm vi sinh:**

Căn nguyên vi sinh gây bệnh: xác định qua xét nghiệm nuôi cấy dịch tỵ hầu, cấy máu, xét nghiệm phản ứng khuếch đại chuỗi gen (Polymerase Chain Reaction: PCR) hay xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzyme (Enzyme Linked Immunosorbent Assay: ELISA).

Cấy dịch tỵ hầu: được chỉ định cho tất cả bệnh nhân tại thời điểm nhập khoa.

Cấy máu: chỉ định cho các bệnh nhân lâm sàng có nghi ngờ nhiễm khuẩn máu.

2.4. Sai số và phương pháp hạn chế sai số

2.4.1. Sai số hệ thống

***Đối với các loại cân, thước***

Trong quá trình điều tra, chỉ sử dụng một bộ dụng cụ duy nhất:

Cân được kiểm tra độ chính xác hai lần mỗi ngày (sáng/chiều); đặt cân trên bề mặt phẳng. Khi đo cân nặng trẻ em, yêu cầu giảm bớt quần áo của trẻ em. Đọc và ghi cân nặng của trẻ tính bằng kg, ở chữ số thập phân đầu tiên (ví dụ: 11,1kg; 12,6kg; 21,2kg)

Đo chiều dài/chiều cao: Sử dụng thước gỗ 3 mảnh của UNICEF với độ chính xác 1 mm để thu thập chiều dài/chiều cao của trẻ. Chiều dài/chiều cao sẽ được tính bằng cm và được ghi ở chữ số thập phân đầu tiên (ví dụ: 87,3 cm; 98,1 cm; 160,5cm). Chiều cao được đo ba lần; chênh lệch giữa 2 lần đo phải ≤0,3 cm; giá trị trung bình của 3 lần đo là chiều dài/chiều cao của trẻ (Gosalin Gibson-2005).

***Đối với người thu thập thông tin:***

Nhóm cán bộ tham gia nghiên cứu được đào tạo chuyên sâu về chuyên khoa Nhi hô Hấp.

Cán bộ nghiên cứu được tập huấn kỹ thuật phỏng vấn; bệnh án nghiên cứu đã được chuẩn hoá và thử nghiệm trước khi thu thập số liệu thực tế.

Cán bộ nghiên cứu và nghiên cứu sinh cùng chịu trách nhiệm kiểm tra chất lượng số liệu thu thập được: so sánh với hồ sơ bệnh án.

***Bệnh án nghiên cứu***

- Thiết kế dễ hiểu, dễ hỏi, sử dụng từ ngữ phổ thông.

- Được các chuyên gia Hô hấp Nhi thẩm định.

- Thử nghiệm phiếu phỏng vấn trước khi triển khai thu thập thông tin phục vụ nghiên cứu.

2.4.2. Sai số ngẫu nhiên

- Kiểm tra, sàng lọc phiếu điều tra trước khi nhập vào máy tính.

- Sử dụng phần mềm Epidata 3.1 để nhập và quản lý số liệu.

- Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

- Tất cả các biến số được kiểm định phân phối trước khi sử dụng các kiểm định thống kê phù hợp.

2.5. Xử lý và phân tích số liệu

Bệnh án nghiên cứu định lượng, sau khi thu thập đều được kiểm tra, làm sạch trước khi nhập vào máy tính bằng phần mềm Epi Data 3.1.

Sử dụng phần mềm WHO Anthro 2006 để tính các chỉ số Z-score cân nặng theo tuổi (WAZ), chiều cao theo tuổi (HAZ), cân nặng theo chiều cao (WHZ).

Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago. IL, USA). Các số liệu mô tả được trình bày dưới dạng số trung bình (mean) và độ lệch chuẩn (SD) trong trường hợp số liệu phân bố chuẩn và trình bày dưới dạng trung vị (median) và 25th, 75th percentile trong trường hợp số liệu phân bố không chuẩn. Các biến không liên tục được mô tả dưới dạng tỉ lệ phần trăm.

Các test thống kê được lựa chọn phù hợp theo từng loại biến, loại quan sát, số lượng mẫu để đảm bảo độ chính xác: T -test để so sánh 2 giá trị trung bình; ANOVA- test để so sánh 3 giá trị trung bình trở lên, χ2- test so sánh các tỷ lệ hoặc Fisher exact- test để so sánh các tỷ lệ khi tần số lý thuyết nhỏ hơn 5. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p< 0,05.

Hồi qui tuyến tính Spearmans cho các biến có phân bố không chuẩn.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức của Bệnh Viện Đa Khoa Xanh Pôn thông qua theo Văn bản số 374/HĐĐĐ-BVĐKXP ngày 24 tháng 2 năm 2017 về việc chứng nhận chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

- Chúng tôi tuân thủ triệt để phác đồ điều trị viêm phổi của BYT Việt Nam. Bổ sung kẽm theo liều lượng được WHO khuyến cáo.

- Đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm chứng có thiếu kẽm sẽ được tư vấn và cung cấp kẽm uống trong vòng 2 tuần sau khi kết thúc điều trị.

- Danh tính của các đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật.

- Kết quả nghiên cứu được thông báo, phản hồi với lãnh đạo Bệnh viện, nơi tiến hành nghiên cứu; chỉ phục vụ công tác nghiên cứu khoa học và hoạch định chính sách.

- Đối tượng tham gia nghiên cứu tự nguyện và có quyền rút lui bất kỳ lúc nào nếu họ không muốn.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 394 trẻ viêm phổi tuổi từ 2-36 tháng, điều trị tại khoa Nhi Hô Hấp - Bệnh viện Xanh Pôn từ 10/2017 đến 12/2019 và can thiệp bổ sung kẽm trên 122 trẻ với 122 trẻ nhóm đối chứng, chúng tôi rút ra kết quả như sau:

3.1. Tình trạng thiếu kẽm và một số yếu tố liên quan

3.1.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi, giới

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm tuổi** | **Nam** | **Nữ** | **Tổng** | **p**# |
| **n (%)** | **n (%)** | **n (%)** |
| 2-6 tháng | 140 (57,1) | 90 (60,4) | 230 (58,4) | 0,122 |
| 7-12 tháng | 58 (23,7) | 26 (17,5) | 84 (21,3) |
| 13-24 tháng | 35 (14,3) | 18 (12,1) | 53 (13,5) |
| 25-36 tháng | 12 (4,9) | 15 (10,1) | 27 (6,9) |
| **Tổng** | 245 (100) | 149 (100) | 394 (100) |

*#: so sánh giữa 2 giới, χ2 test*

**Nhận xét**: Nhóm tuổi 2-6 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (58,4%), sau đó là nhóm tuổi 7-12 tháng (21,3%), nhóm tuổi 25-36 tháng chiếm tỷ lệ thấp nhất (6,9%). Không có sự khác biệt về giới tính trong các nhóm tuổi với p>0,05.

Bảng 3.2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo địa dư sinh sống

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Địa dư** | **Số bệnh nhân (n)** | **Tỷ lệ (%)** |
| Thành thị | 233 | 59,1 |
| Nông thôn | 161 | 40,9 |
| **Tổng** | 394 | 100 |

**Nhận xét**: Tỷ lệ trẻ bị viêm phổi sống tại khu vực thành thị là 59,1% cao hơn so với tỷ lệ trẻ bị viêm phổi tại khu vực nông thôn (40,9%).

Hình 3.1. Tiền sử sinh non của đối tượng nghiên cứu

**Nhận xét:** Có 12,9% trẻ viêm phổi có tiền sử sinh non dưới 37 tuần.

Bảng 3.3. Tiền sử viêm phổi trước vào viện của đối tượng nghiên cứu

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm tuổi** | **Tiền sử viêm phổi** | | | |
| **n** | **Không** | **1-3 lần** | **Trên 3 lần** |
| 2-6 tháng | 230 | 162  (70,4%) | 67  (29,1%) | 1  (0,4%) |
| 7-12 tháng | 84 | 48  (54,2%) | 36  (42,8%) | 0 (0%) |
| 13-24 tháng | 53 | 35  (67,3%) | 15  (28,8%) | 3  (5,7%) |
| 25-36 tháng | 27 | 25  (92,6%) | 2  (7,4%) | 0 (0 %) |
| **Tổng** | 394 | 270  (68,5%) | 120  (30,5%) | 4  (1,0%) |

*(***+** *p <0,05, so sánh giữa các nhóm tuổi, Fisher exact test)*

**Nhận xét:** 30,5% số trẻ đã từng bị viêm phổi từ 1 đến 3 lần trước vào viện. Chỉ có 1,0% trẻ viêm phổi trên 3 lần trước khi vào viện. Nhóm tuổi 7-12 tháng có tỷ lệ từng mắc viêm phổi cao hơn các nhóm tuổi khác với p < 0,05.

Bảng 3.4. Trung bình cân nặng, chiều cao của đối tượng nghiên cứu

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm tuổi** |  | **Cân nặng TB (kg)** | **Chiều cao TB (cm)** |
| n | X ± SD | X ± SD |
| 2-6 tháng | 230 | 8±2,4 | 58,6±12,8 |
| 7-12 tháng | 84 | 9,2 ± 2,1 | 72,5±15,3 |
| 13-24 tháng | 53 | 10,1 ± 2,1 | 77,2 ± 4,1 |
| 25-36 tháng | 27 | 11,1 ± 3,1 | 85,7 ± 5,8 |

**Nhận xét:** Cân nặng trung bình và chiều cao trung bình của trẻ tương ứng với nhóm tuổi của trẻ.

Bảng 3.5. Tỷ lệ suy dinh dưỡng của đối tượng nghiên cứu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Thể suy dinh dưỡng** | **Số bệnh nhân (n)** | **Tỷ lệ %** |
| Bình thường | 250 | 63,5 |
| Nhẹ cân | 68 | 17,2 |
| Thấp còi | 61 | 15,5 |
| Gày còm | 15 | 3,8 |
| **Tổng** | 394 | 100 |

**Nhận xét:** Suy dinh dưỡng thể nhẹ cân chiếm tỷ lệ cao nhất (17,2%) sau đó đến suy dinh dưỡng thể thấp còi (15,5%). Suy dinh dưỡng thể gày còm chiếm tỷ lệ thấp nhất (3,8%).

Bảng 3.6. Thời gian sốt, ho trung bình

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Các chỉ số** |  | Thời gian sốt TB  **(giờ)** | Thời gian ho TB  **(giờ)** |
| n (394) | X ± SD | X ± SD |
| 2-6 tháng | 230 | 19,9±20,0 | 54,7±40,5 |
| 7-12 tháng | 84 | 21,9±23,6 | 51,4±43,5 |
| 13-24 tháng | 53 | 17,5±18,5 | 42,9±40,2 |
| 25-36 tháng | 27 | 11,3±13 | 29,2±32,6 |

**Nhận xét:** Trẻ nhập viện có tình trạng sốt trung bình thấp nhất ở nhóm tuổi 25-36 tháng (11,3±13 giờ), cao nhất ở nhóm tuổi 7-12 tháng (21,9±23,6 giờ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Thời gian ho không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi, với p >0,05.

Hình 3.2. Mức độ viêm phổi của đối tượng nghiên cứu

**Nhận xét:** Trẻ viêm phổi nặng chiếm tỷ lệ 21,6%, trẻ nhập viện với mức độ viêm phổi chiếm tỷ lệ cao: 78,4%.

Hình 3.3. Mức độ suy hô hấp của đối tượng nghiên cứu

**Nhận xét:**Trẻ nhập viện không có biểu hiện suy hô hấp chiếm tỷ lệ cao (73,1%), SHH độ I (chiếm 13,2%) có tỷ lệ tương đương với nhóm trẻ có SHH độ II (13,7%). Không có trẻ nào bị suy hô hấp độ III.

Bảng 3.7. Các chỉ số sinh hoá của bệnh nhi viêm phổi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Các chỉ số xét nghiệm sinh hóa** | **Số bệnh nhân**  **(n)** | **X*±SD*** |
| Kẽm (µmol/L) | 394 | 10,4 ± 2,5 |
| Bạch cầu (G/l) | 394 | 12,9 ± 8,6 |
| Bạch cầu trung tính (G/l) | 394 | 9,7 ± 3,8 |
| Hb (g/L) | 393 | 101,3 ± 11,9 |
| Albumin (g/L) | 387 | 39,0 ± 4,5 |
| Protein (g/L) | 391 | 62,0 ± 25,4 |
| CRP (mg/L) | 393 | 14,0 ± 26,1 |

**Nhận xét:**Nồng độ kẽm trung bình ở đối tượng nghiên cứu là 10,4 ± 2,5 µmol/L.

Nồng độ bạch cầu trung bình và nồng độ BCTT trung bình ở đối tượng nghiên cứu lần lượt là 12,9 ± 8,6 G/l và 9,7 ± 3,8 G/l.

Nồng độ hemoglobulin trung bình là 101,3 ± 11,9 g/L với p >0,05,

Nồng độ albumin trung bình và nồng độ protein trung bình ở đối tượng nghiên cứu lần lượt là 39,0 ± 4,5g/l và 62,0 ± 25,4 g/l.

Nồng độ CRP trung bình của đối tượng nghiên cứu là 14,0 ± 26,1 mg/L.

3.1.2. Tình trạng thiếu kẽm và một số yếu tố liên quan

Hình 3.4. Tỷ lệ thiếu kẽm ở đối tượng nghiên cứu

**Nhận xét:** Tình trạng thiếu kẽm của trẻ viêm phổi chiếm tới 57,6%, trẻ viêm phổi không thiếu kẽm chiếm tỷ lệ thấp hơn (42,4%) với p< 0,05.

Bảng 3.8. Các mức độ thiếu kẽm ở đối tượng nghiên cứu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mức độ thiếu kẽm** | **Số bệnh nhân (n)** | **Tỷ lệ (%)** |
| Bình thường | 167 | 42,4 |
| Nhẹ | 91 | 23,1 |
| Vừa | 124 | 31,4 |
| Nặng | 12 | 3,1 |
| **Tổng** | 394 | 100 |

**Nhận xét**: Chỉ có 3,1% trẻ có thiếu kẽm nặng, mức độ thiếu kẽm vừa chiếm tỷ lệ cao nhất (31,4%), thiếu kẽm nhẹ chiếm tỷ lệ 23,1%.

*( p >0,05, test χ2, so sánh mức độ thiếu kẽm theo giới)*

Hình 3.5. Phân bố tỷ lệ thiếu kẽm theo giới

**Nhận xét:** Tình trạng thiếu kẽm của trẻ nam và nữ không có sự khác biệt ở các mức độ nặng, vừa và nhẹ (với p >0,05).

Bảng 3.9. Phân bố tình trạng thiếu kẽm theo nhóm tuổi

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm tuổi** | **Tình trạng kẽm huyết thanh** | | | | | | | | | | **Tổng** |
| **Bình thường** | | **Giảm nhẹ** | | **Giảm vừa** | | **Giảm nặng** | | **Tỷ lệ**  **thiếu kẽm** | |
| n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | N(%) |
| 2- 6  tháng | 81 | 48,5 | 57 | 62,6 | 85 | 68,6 | 7 | 58,3 | 149 | 64,8 | 230(100) |
| 7- 12 tháng | 43 | 25,8 | 17 | 18,7 | 22 | 17,7 | 2 | 16,7 | 41 | 48,8 | 84 (100) |
| 13- 24 tháng | 24 | 14,3 | 13 | 14,3 | 13 | 10,5 | 3 | 25,0 | 29 | 54,7 | 53 (100) |
| 25-36 tháng | 19 | 11,4 | 4 | 4,4 | 4 | 3,2 | 0 | 0 | 8 | 29,6 | 27 (100) |
| **Tổng** | 167 | 100 | 91 | 100 | 124 | 100 | 12 | 100 | 227 | 57,6 | 394(100) |

*(p= 0,024, Fisher exact test, so sánh mức độ thiếu kẽm giữa các nhóm tuổi)*

**Nhận xét:** Nhóm tuổi 2-6 tháng có tình trạng thiếu kẽm cao nhất (64,8%); sau đó đến nhóm tuổi nhóm tuổi 13-24 tháng có tỷ lệ thiếu kẽm là 54,7%, tuổi từ 7-12 tháng (48,8%), lứa tuổi từ 25-36 tháng có tỷ lệ thiếu kẽm thấp nhất (29,6%), sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với p=0,024. Tuổi càng nhỏ thì tỷ lệ thiếu kẽm càng cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 3.10. Nồng độ kẽm theo mức độ viêm phổi

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Mức độ**  **viêm phổi** | **Nồng độ Kẽm**  **(μmol/L)** | | **p+** |
| n (%) | X ± SD |
| Viêm phổi | 309 (78,4) | 11,2 ± 2,1 | 0,000 |
| Viêm phổi nặng | 85 (21,6) | **7,5 ± 1,2** |
| **Tổng** | 394 (100) | 10,4 ± 2,5 |

*(+p <0,000, t- test, so sánh theo mức độ viêm phổi)*

**Nhận xét:** Trẻ viêm phổi nặng có nồng độ kẽm thấp (7,5 ± 1,2 μmol/L), thấp hơn hẳn nhóm trẻ viêm phổi (11,2 ± 2,1 μmol/L), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p <0,05).

(p <0,05, t- test, so sánh theo mức độ viêm phổi)

Hình 3.6. Tỷ lệ thiếu kẽm theo mức độ viêm phổi

**Nhận xét:** Trẻ có thiếu kẽm thì tình trạng VP nặng khi nhập viện chiếm tỷ lệ rất cao (37,4%). Trẻ không thiếu kẽm thì 100% trẻ nhập viện chỉ ở mức độ VP, không có trẻ nào bị VP nặng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p< 0,05

Bảng 3.11. Nồng độ kẽm theo mức độ suy hô hấp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Mức độ SHH** | **Nồng độ Kẽm**  **(μmol/L)** | | **p+** |
| **n (%)** | **X ± SD** |
| Không SHH | 288 (73,1) | 11,3 ± 2,1 | 0,001 |
| SHH độ I | 52 (13,2) | 8,8 ± 1,6 |
| SHH độ II | 54 (13,7) | **7,0 ± 1,2** |
| **Tổng** | 394 (100) | 10,4 ± 2,5 |

*(+p <0,001, ANOVA- test, so sánh giữa các mức độ SHH)*

**Nhận xét:** Trẻ càng SHH nặng thì nồng độ kẽm càng thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p <0,05): trẻ viêm phổi có suy hô hấp mức độ II có nồng độ kẽm huyết thanh thấp nhất (7,0±1,2μmol/L), thấp hơn hẳn ở nhóm trẻ không SHH (11,3±2,1μmol/L).

(p >0,05, test χ2, so sánh mức độ SHH theo tình trạng thiếu kẽm)

Hình 3.7. Tỷ lệ thiếu kẽm theo mức độ suy hô hấp

**Nhận xét:** Nhóm trẻ viêm phổi thiếu kẽm có tình trạng SHH nặng hơn rõ rệt so với nhóm viêm phổi không thiếu kẽm.

Nhóm trẻ viêm phổi không thiếu kẽm chỉ có 3% trẻ SHH độ I, không có trẻ nào SHH nặng. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p< 0,05.

Bảng 3.12. Thời gian ho, sốt TB ở nhóm thiếu và không thiếu kẽm

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Thiếu kẽm** | | **Không thiếu kẽm** | | **Tổng** | **p+** |
| n | p50(p25;p75) | n | p50(p25;p75) |
| Thời gian ho trung bình (giờ) | 227 | 48 (5 ; 84) | 167 | 54 (5 ; 94) | 51(5;87) | 0,417 |
| Thời gian sốt trung bình (giờ) | 227 | 12 (3 ; 27) | 167 | 14 (3 ; 34) | 12(3;31) | 0,046 |

*(+p, Mann Whitney U test)*

**Nhận xét:**

Thời gian ho trung bình của nhóm thiếu kẽm là 48 (5 ; 84) giờ, nhóm không thiếu kẽm là 54 (5 ; 94) giờ, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu với p>0,05.

Thời gian sốt trung bình của nhóm thiếu kẽm là 12 (3 ; 27) giờ, nhóm không thiếu kẽm là 14 (3 ; 34) giờ, có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu với p<0,05.

Bảng 3.13. Mối liên quan giữa tình trạng thiếu kẽm với

một số yếu tố khác

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Các biến số** | **Chỉ số** | | **OR (95% CI)** |
| **Tuổi** | 2- 6 tháng tuổi | 1 | 0,5  (0,31 – 0,84) |
| Nhóm tuổi khác | 2 |
| **Giới tính** | Nam | 1 | 0,81  (0,50 – 2,91) |
| Nữ | 2 |
| **Tình trạng viêm phổi** | Viêm phổi | 1 | 1,21  (0,50 – 2,91) |
| Viêm phổi nặng | 2 |
| **Tiền sử**  **đẻ non** | ≥ 37 tuần | 1 | 1,52  (0,89 – 2,58) |
| < 37 tuần | 2 |
| **Tiền sử mắc viêm phổi** | Viêm phổi lần đầu | 1 | 1,93  (0,56 – 6,74) |
| ≥ 1 lần trước vào viện | 2 |
| **SDD thấp còi** | Không SDD | 1 | 1,96  (0,59–3,55) |
| Có SDD | 2 |

**Nhận xét:**

Nhận xét: chỉ có tuổi của trẻ có liên quan có ý nghĩa thống kê với OR=0,5 (0,31 – 0,84), nhóm tuổi càng nhỏ càng ít khả năng bị thiếu kẽm. Các yếu tố khác chưa thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê.

3.2. Hiệu quả bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi

3.2.1. Phân bố bệnh nhân ở hai nhóm nghiên cứu

Bảng 3.14. Phân bố theo tuổi và giới trước can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Các chỉ số** | **Nhóm chứng**  **n** | **Nhóm can thiệp**  **%** | **p** |
| **Nhóm tuổi** | | | |
| 2-6 tháng tuổi | 77 (63,1) | 74 (60,7) | 0,56# |
| 7-12 tháng tuổi | 28 (23) | 24 (19,7) |
| 13-24 tháng tuổi | 11 (9) | 18 (14,8) |
| 25-36 tháng tuổi | 6 (4,9) | 6 (4,9) |
| Tổng | 122 (100) | 122 (100) |
| **Giới** | | | |
| Nam | 72 (59) | 82 (67,2) | 0,19# |
| Nữ | 50 (41) | 40 (32,8) |
| Tổng | 122 (100) | 122 (100) |

*# chi2 test*

**Nhận xét:**

Sự phân bố nhóm tuổi, giới tính không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p>0,05.

Bảng 3.15. Đặc điểm của 2 nhóm nghiên cứu trước can thiệp

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Các chỉ số** | **Nhóm can thiệp**  **n (%)** | **Nhóm chứng**  **n (%)** | **Tổng** | **p** |
| **Tiền sử sinh non** | | | | |
| Không | 109 (89,3) | 109 (89,3) | 218 (89,3) | 1,00\* |
| Có | 13 (10,7) | 13 (10,7) | 26 (10,7) |
| **Tổng** | 122 (100) | 122 (100) | 244 (100) |
| **Tiền sử viêm phổi** | | | | |
| Không | 60 (49,2) | 78 (64,5) | 138 (56,8) | 0,18\* |
| 1-3 lần | 60(49,1) | 42(34,4) | 102(41,8) |
| >3 lần | 2 (1,6) | 2 (1,6) | 4 (1,6) |
| **Tổng** | 122 (100) | 122 (100) | 244 (100) |
| **Phân bố theo vùng miền** | | | | |
| Nông thôn | 51 (41,8) | 44 (36,1) | 95 (38,9) | 0,36\* |
| Thành thị | 71 (58,2) | 78 (63,9) | 149 (61,1) |
| **Tổng** | 122 (100) | 122 (100) | 244 (100) |

*\*test χ2*

**Nhận xét:**

Tình trạng sinh non dưới 37 tuần của đối tượng nghiên cứu tương đương nhau ở hai nhóm với p>0,05.

Tiền sử viêm phổi của trẻ tương đương nhau ở hai nhóm nghiên cứu với p>0,05.

Trẻ viêm phổi ở khu vực nông thôn và thành thị có tỷ lệ tương đương nhau ở hai nhóm nghiên cứu, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Bảng 3.16. Mức độ viêm phổi của hai nhóm trước can thiệp

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Các chỉ số** | **Nhóm chứng**  **n (%)** | **Nhóm can thiệp**  **n (%)** | **Tổng**  **N (%)** | **p** |
| Viêm phổi | 94  (77,5) | 93  (76,2) | 187  (76,6) | 0,88\* |
| VP nặng | 28  (22,9) | 29  (23,7) | 57  (23,4) |
| **Tổng** | 122 | 122 | 244(100) |  |

*\*test χ2*

**Nhận xét:**

Phân bố mức độ viêm phổi, viêm phổi nặng của hai nhóm nghiên cứu tương đương nhau với p>0,05.

Bảng 3.17. Mức độ suy hô hấp của hai nhóm trước can thiệp

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Mức độ**  **suy hô hấp** | **Nhóm chứng** | **Nhóm can thiệp** | **Tổng**  **N(%)** | **p** |
| **n(%)** | **n(%)** |
| Không SHH | 84  (68,9) | 88  (72,1) | 172  (70,5) | 0,58\* |
| SHH độ I | 14  (11,5) | 16  (13,1) | 30  (12,3) |
| SHH độ II | 24  (19,6) | 18  (14,5) | 42  (17,2) |
| **Tổng** | 122  (100) | 122  (100) | 244 (100) |  |

*\*test χ2*

**Nhận xét:**

Trẻ viêm phổi có tình trạng SHH độ I chiếm 12,3%, SHH độ II chiếm 17,2%), không có trẻ nào trong nghiên cứu có tình trạng SHH độ III. Phân bố mức độ suy hô hấp không có sự khác biệt ở hai nhóm nghiên cứu với p> 0,05.

Bảng 3.18. Trung bình các giá trị nhân trắc của hai nhóm

trước can thiệp

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Các chỉ số** | **Nhóm chứng** | | **Nhóm can thiệp** | | **p** |
| **n** | **X ± SD** | **n** | **X ± SD** |
| Cân nặng (kg) | 122 | 7,2 ± 1,2 | 122 | 7,3 ± 1,4 | 0,051 |
| Chiều cao (cm) | 122 | 65 ± 10,2 | 122 | 66,2 ± 10,0 | 0,053 |

*\*test χ2*

**Nhận xét:**

Không có sự khác biệt về cân nặng và chiều cao ở nhóm can thiệp và nhóm chứng trước can thiệp (p >0,05).

Bảng 3.19. Tỷ lệ SDD của hai nhóm trước can thiệp

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tình trạng SDD** | **Nhóm can thiệp** | | **Nhóm chứng** | | **Tổng** | | **p** |
| n=122 | % | n=122 | % | n= 244 | % |
| Bình thường | 94 | 77 | 97 | 79,5 | 191 | 78,3 | 0,95\* |
| SDD thể nhẹ cân (WAZ) | 17 | 13,9 | 16 | 13,1 | 33 | 13,5 |
| SDD thể thấp còi (HAZ) | 8 | 6,6 | 7 | 5,7 | 15 | 6,1 |
| SDD thể gày còm (WHZ) | 3 | 2,5 | 2 | 1,6 | 5 | 2 |

*\*test χ2*

**Nhận xét:**

Tỷ lệ trẻ suy dinh dưỡng nhẹ cân, thấp còi và gày còm của hai nhóm trước can thiệp tương đương nhau, không có sự khác biệt với p> 0,05.

*(p >0,05, test χ2, so sánh tình trạng kẽm theo nhóm can thiệp)*

Hình 3.8. Tỷ lệ thiếu kẽm của hai nhóm trước can thiệp

**Nhận xét:** Tỷ lệ thiếu kẽm của nhóm chứng là 60,7%, của nhóm can thiệp là 51,6%, không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p>0,05.

Bảng 3.20. Nồng độ kẽm trung bình của hai nhóm trước can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm nghiên cứu** | **Nồng độ kẽm trung bình**  **(µmol/L)** | | **p\*** |
| **n** | (X ± SD) |
| Nhóm chứng | 122 | 10,2 ± 2,8 | 0,159 |
| Nhóm can thiệp | 122 | 10,7 ± 2,5 |

*\*test χ2*

**Nhận xét:**

Nồng độ kẽm của nhóm chứng là 10,2 ± 2,8 µmol/L, nhóm can thiệp là 10,7 ± 2,5 µmol/L, nồng độ kẽm huyết thanh ban đầu trước can thiệp không có sự khác biệt giữa hai nhóm với p>0,05.

Bảng 3.21. Phân bố mức độ thiếu kẽm của hai nhóm trước can thiệp

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Các mức độ thiếu kẽm** | **Nhóm chứng** | **Nhóm can thiệp** | **Tổng** | **p\*** |
| **n (%)** | **n (%)** |
| Nặng | 6 (4,9) | 4 (3,3) | 10 (4,1) | 0,547 |
| Vừa | 41 (33,6) | 36 (29,5) | 77 (31,6) |
| Nhẹ | 27 (22,1) | 23 (18,9) | 50 (20,5) |
| Bình thường | 48 (39,3) | 59 (48,4) | 107 (43,9) |
| **Tổng** | 122 (100) | 122 (100) | 244 (100) |

*(\*Fisher exact test)*

**Nhận xét:**

Trẻ viêm phổi có tình trạng thiếu kẽm chủ yếu ở mức độ vừa (chiếm 33,6% ở nhóm chứng và 29,5% ở nhóm can thiệp), không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu, với p>0,05.

Bảng 3.22. Trung bình các giá trị sinh hoá của hai nhóm trước can thiệp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Trung bình**  **các chỉ số sinh hóa** | **Nhóm chứng** | **Nhóm can thiệp** | **p\*** |
| **X *± SD*** | **X *± SD*** |
| Bạch cầu (T/l) | 10,3±8,6 | 9,7±3,7 | 0,804 |
| Bạch cầu trung tính (T/l) | 6,14±16,1 | 5,96 ±17,9 | 0,683 |
| Hb (g/L) | 98,6 ± 9,9 | 99,5 ± 11,8 | 0,826 |
| Albumin (g/L) | 38,5 ± 4,0 | 38,4 ± 3,0 | 0,551 |
| Protein (g/L) | 60,8 ± 6,9 | 65,2 ± 43,7 | 0,294 |
| CRP (mg/L) | 14,9 ± 28,0 | 13,8 ± 18,9 | 0,966 |

*( \*t-test)*

**Nhận xét:**

Bạch cầu và bạch cầu trung tính của nhóm chứng và của nhóm can thiệp không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p>0,05.

Nồng độ Hemoglobin trung bình của nhóm chứng là 98,6 ± 9,9 g/l, của nhóm can thiệp là 99,5 ± 11,8 g/l, không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p>0,05.

Nồng độ Albumin, Protein của nhóm chứng là 38,5±4 g/L, ở nhóm can thiệp là 38,4±3 g/L, không có sự khác biệt với p>0,05.

CRP của hai nhóm nghiên cứu tương ứng là 14,9 ± 28 mg/Lvà, 12,8 ± 17,8 mg/L, không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p> 0,05.

3.2.2. Hiệu quả của bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi

Bảng 3.23. Hiệu quả của can thiệp tới nồng độ kẽm huyết thanh

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nồng độ kẽm**  (µmol/L) | **Nhóm chứng** | | **Nhóm can thiệp** | | **p\*** |
| **n** | **X *± SD*** | **n** | **X *± SD*** |
| Trước can thiệp | 122 | 10,2 ± 2,8 | 122 | 10,7 ± 2,5 | 0,16 |
| Sau can thiệp | 122 | 10,4 ± 2,2 | 122 | 13,3 ± 2,7 | 0,00 |
| Thay đổi | 122 | 0,2 ± 2,9 | 122 | 2,6 ± 3,2 | 0,00 |
| p(1-2) | 0,474 | | 0,000 | |  |

*( \*t-test)*

**Nhận xét:**

Nồng độ kẽm huyết thanh của nhóm chứng trước can thiệp là 10,2 ± 2,8 µmol/L, của nhóm can thiệp là 10,7 ± 2,5 µmol/L, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê (p=0,159).

Sau khi kết thúc can thiệp, nồng độ kẽm huyết thanh của nhóm can thiệp là 13,3 ± 2,7 µmol/L, của nhóm chứng là 10,4 ± 2,2 µmol/L, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê (p=0,00).

Sự thay đổi nồng độ kẽm huyết thanh sau can thiệp của nhóm can thiệp là 2,6 ± 3,2 µmol/L, cao hơn có có ý nghĩa thống kê (p=0,00) so với sự thay đổi của nhóm chứng (0,2 ± 2,9 µmol/L).

Bảng 3.24. Hiệu quả phòng bệnh đến tình trạng thiếu kẽm huyết thanh

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Nhóm can thiệp** | | **Nhóm chứng** | | **p\*** |
| **n (59)** | **%** | **n (48)** | **%** |
| Không thiếu kẽm | 56 | 94,9 | 31 | 64,6 | 0,000 |
| Thiếu kẽm | 3 | 5,1 | 17 | 35,4 |
| ARR% (95%CI) | 30,3 (15,7 – 45) | | | | |
| NNT(95%CI) | 3,3 (2,2-6,8) | | | | |

*\* chi2 test*

**Nhận xét**:

Sau can thiệp thì chỉ có 5,1% trẻ ở nhóm can thiệp không thiếu kẽm (tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu) bị thiếu kẽm tại thời điểm ra viện, trong khi con số này ở nhóm chứng là 35,4%. Mức giảm tuyệt đối là 30,3%. Kết quả cho thấy cứ dự phòng bằng can thiệp kẽm khi bắt đầu điều trị trên 3 trẻ thì giảm được 1 trẻ thiếu kẽm khi ra viện (NNT = 3,3).

Bảng 3.25. Hiệu quả điều trị đến tình trạng thiếu kẽm huyết thanh

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Nhóm can thiệp** | | **Nhóm chứng** | | **p\*** |
| **n (63)** | **%** | **n (74)** | **%** |
| Không thiếu kẽm | 49 | 77,8 | 20 | 27 | 0,000 |
| Thiếu kẽm | 14 | 22,2 | 54 | 73 |
| ARR% (95%CI) | 50,8(36,3-65,2) | | | | |
| NNT(95%CI) | 1,7 (1,4-2,3) | | | | |

*\* chi2 test*

**Nhận xét:**

Sau can thiệp đã có 77,8% trẻ ở nhóm can thiệp bị thiếu kẽm tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu hết thiếu kẽm khi ra viện, con số này ở nhóm chứng là 27%. Mức giảm tuyệt đối là 50,8%. Kết quả cho thấy cứ can thiệp khi bắt đầu điều trị trên 2 trẻ thì giảm được 1 trẻ thiếu kẽm khi ra viện (NNT = 1,7).

Bảng 3.26. Hiệu quả của can thiệp tới nồng độ Hb

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số Hgb**  (g/L) | **Nhóm chứng** | | **Nhóm can thiệp** | | **p\*** |
| **n** | **X *± SD*** | **n** | **X *± SD*** |
| Hgb trước can thiệp (1) | 122 | 98,9 ± 10,3 | 122 | 99,2 ± 11,4 | 0,826 |
| Hgb sau can thiệp (2) | 122 | 98,5 ± 10,8 | 122 | 99,7 ± 11 | 0,385 |
| Thay đổi nồng độ Hgb | 122 | -0,4 ± 9,1 | 122 | 0,5 ± 8,1 | 0,411 |
| p (1-2) | 0,525 | |  | 0,594 |  |

*( \*t-test)*

**Nhận xét**:Nồng độ Hemoglobin trung bình của nhóm chứng trước can thiệp là 98,9±10,3 g/L, thay đổi sau can thiệp là -0,4±9,1 g/L, của nhóm can thiệp trước can thiệp là 99,2±11,4 g/L, thay đổi sau can thiệp là 0,5±8,1 g/L. Nồng độ Hemoglobin trung bình của hai nhóm tương đương nhau ở cả thời điểm trước và sau can thiệp kẽm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Bảng 3.27. Hiệu quả điều trị đến tình trạng thiếu máu

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tình trạng**  **thiếu máu** | **Nhóm chứng** | | **Nhóm can thiệp** | | **p\*** |
| **n (106)** | **%** | **n (98)** | **%** |
| Bình thường | 7 | 6,6 | 9 | 9,2 | 0,493 |
| Thiếu máu | 99 | 93,4 | 89 | 90,8 |
| ARR% (95%CI) | -2,6 (-10 - 4,8) | | | | |
| NNT(95%CI) | ( - ) | | | | |
| *\* chi2 test* |  |  |  |  |  |

**Nhận xét**:

Sau khi sử dụng sản phẩm kẽm thì có 6,6% trẻ ở thời điểm nghiên cứu hết thiếu máu sau điều trị ở nhóm chứng và con số này là 9,2% ở nhóm can thiệp, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p> 0,05.

Bảng 3.28. Hiệu quả của can thiệp tới nồng độ CRP

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nồng độ CRP**  **(mg/L)** | **Nhóm chứng** | | **Nhóm can thiệp** | | **p\***  *((Median test))* |
| **n** | ***± SD*** | **n** | ***± SD*** |
| CRP trước can thiệp | 122 | 14,9 ± 28 | 122 | 12,8 ± 17,8 | 0,966 |
| CRP sau can thiệp | 122 | 3,0 ± 8,1 | 122 | 2,0 ± 4,5 | 0,415 |
| Thay đổi nồng độ CRP | 122 | -11,0 ***±*** 27,3 | 122 | -11,6 ± 18,6 | 0,124 |
| p (1-2)\* | 0,00 | | 0,00 | |  |

*p (1-2)\*: ttest ghép cặp*

**Nhận xét**:

Nồng độ CRP trước can thiệp của nhóm chứng là 14,9±28g/L, của nhóm can thiệp là 12,8±17,8 g/L, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,966). Sự thay đổi nồng độ CRP sau can thiệp của nhóm chứng là -11,0±27,3 g/L, cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê (p=0,124) so với sự thay đổi của nhóm can thiệp (11,6***±***18,6 g/L).

Bảng 3.29. Hiệu quả điều trị đến phản ứng Viêm

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Phản ứng viêm** | **Nhóm chứng** | | **Nhóm can thiệp** | | **p\*** |
| **n (52)** | **%** | **n (65)** | **%** |
| Không | 41 | 78,9 | 61 | 93,9 | 0,016 |
| Có | 11 | 31,2 | 4 | 6,2 |
| ARR% (95%CI) | 15 (2,5-27,5) | | | | |
| NNT(95%CI) | (-) | | | | |

*\* chi2 test*

**Nhận xét:** Sau khi được sử dụng sản phẩm kẽm cùng với phác đồ điều trị viêm phổi đã có 78,9% trẻ ở nhóm chứng giảm và hết phản ứng viêm sau điều trị, con số này ở nhóm can thiệp là 93,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p< 0,05.

Bảng 3.30. Hiệu quả phòng bệnh đến phản ứng Viêm

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Nhóm chứng** | | **Nhóm can thiệp** | | **p\*** |
| **n (69)** | **%** | **n (58)** | **%** |
| Không | 58 | 84,1 | 56 | 96,6 | **0,021** |
| Có | 11 | 15,9 | 2 | 3,5 |
| ARR% (95%CI) | -12,5 (1,8-23,2) | | | | |
| NNT(95%CI) | 8 ( 4,3-56,2 ) | | | | |

*\* chi2 test*

**Nhận xét**: Sau can thiệp kẽm cùng với phác đồ điều trị viêm phổi đã có 15,9% trẻ ở nhóm chứng xuất hiện tình trạng tăng phản ứng viêm trong quá trình điều trị viêm phổi, con số này ở nhóm can thiệp là 3,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p< 0,05).

Bảng 3.31. Hiệu quả của can thiệp đến thời gian sốt, ho trung bình, thời gian phục hồi lâm sàng và thời gian điều trị

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Triệu chứng** | **Nhóm chứng** | | **Nhóm can thiệp** | | **p\*** |
| **n** | ***± SD*** | **n** | ***± SD*** |
| Thời gian ho (giờ) | 122 | 32,4 ± 20,4 | 122 | 26,5 ± 19,1 | 0,096 |
| Thời gian sốt (giờ) | 122 | 82,6 ± 27,3 | 122 | 72,2 ± 27,2 | 0,001 |
| Thời gian phục hồi lâm sàng (giờ) | 122 | 82,3 ± 26,0 | 122 | 70,8 ± 26,2 | 0,001 |
| Thời gian điều trị (ngày) | 122 | 10,8 ± 4,2 | 122 | 9,6 ± 4,1 | 0,001 |

*(\* :Median test)*

**Nhận xét:**

Thời gian ho trung bình của bệnh nhân ở nhóm can thiệp là 26,5 ± 19,1 giờ, thấp hơn ở nhóm chứng là 32,4 ± 20,4 giờ, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Thời gian sốt trung bình của bệnh nhân ở nhóm can thiệp là 72,2 ± 27,2 giờ, ở nhóm chứng là 82,6 ± 27,3 giờ, có sự khác biệt ở 2 nhóm nghiên cứu, có ý nghĩa thống kê với p=0,001.

Thời gian để phục hồi lâm sàng của nhóm can thiệp là 70,8 ± 26,2 giờ, thấp hơn hẳn ở nhóm chứng 82,3 ± 26,0 giờ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,001.

Thời gian điều trị của nhóm can thiệp trung bình là 9,6 ± 4,1 ngày, ngắn hơn ở nhóm chứng 10,8 ± 4,2 ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p= 0,001.

Bảng 3.32. Hiệu quả của can thiệp đến diễn biến nặng lên

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Diễn biến**  **nặng lên** | **Nhóm chứng** | | **Nhóm can thiệp** | | **p\*** |
| **n (122)** | **%** | **n (122)** | **%** |
| Không | 91 | 74,6 | 105 | 86,1 | 0,024 |
| Có | 31 | 25,4 | 17 | 13,9 |
| ARR% (95%CI) | 11,5 (1,5 – 21,3) | | | | |
| NNT(95%CI) | 8,7 (4,7 -67,9 ) | | | | |

*\* chi2 test*

**Nhận xét**: sau khi được sử dụng sản phẩm kẽm cùng với phác đồ điều trị viêm phổi đã có 25,4% trẻ có diễn biến nặng lên trong quá trình điều trị ở nhóm chứng, con số này ở nhóm can thiệp là 13,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p< 0,05.

Bảng 3.33. Hiệu quả của can thiệp đến thay đổi phác đồ kháng sinh

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thay đổi**  **kháng sinh** | **Nhóm chứng** | | **Nhóm can thiệp** | | **p\*** |
| **n (122)** | **%** | **n (122)** | **%** |
| Không | 94 | 77,1 | 104 | 85,3 | 0,102 |
| Có | 28 | 23,0 | 18 | 14,8 |
| ARR% (95%CI) | -8,2 (-18 – 1,6) | | | | |
| NNT(95%CI) | ( - ) | | | | |
| *\* chi2 test* |  |  |  |  |  |

**Nhận xét:**

Sau khi được sử dụng sản phẩm kẽm cùng với phác đồ điều trị viêm phổi đã có 23% trẻ ở nhóm chứng phải đổi thuốc kháng sinh trong quá trình điều trị, con số này ở nhóm can thiệp là 14,8%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p> 0,05.

**Nhận xét:** Thời gian để phục hồi lâm sàng của nhóm can thiệp là 69 (48;97,6) giờ, thấp hơn hẳn ở nhóm chứng (89 (65;99) giờ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

**Nhận xét**: thời gian điều trị của nhóm can thiệp trung bình là 8 (7;11) ngày, ngắn hơn ở nhóm chứng (10 (7;13)) ngày, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p< 0,01.

Bảng 3.34. Hiệu quả phòng bệnh đến biến chứng viêm phổi

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Biến chứng**  **viêm phổi** | **Nhóm can thiệp** | | **Nhóm chứng** | | **p\*** |
| **n (77)** | **%** | **n (77)** | **%** |
| **Không** | 62 | 80,5 | 56 | 72,7 | 0,253 |
| **Có** | 15 | 19,5 | 21 | 27,3 |
| **ARR% (95%CI)** | 7,8 (-5,5 – 21,1) | | | | |
| **NNT(95%CI)** | ( - ) | | | | |

*\* chi2 test*

**Nhận xét**: sau can thiệp kẽm cùng phác đồ điều trị, có 19,5% trẻ xuất hiện tình trạng viêm phổi có biến chứng trong quá trình điều trị ở nhóm can thiệp, con số này ở nhóm chứng là 27,3%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Tình trạng thiếu kẽm và một số yếu tố liên quan

4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Về tuổi và giới:**

Bảng 3.1 cho thấy phân bố nhóm tuổi ở hai nhóm nghiên cứu: Nhóm tuổi từ 2-12 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (58,4%), nhóm 25-36 tháng tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất (6,9%). không có sự khác biệt giữa nam và nữ với p>0,05

Kết quả của chúng tôi cũng tương đương với Keshav [[134](#_ENREF_134)], tác giả thực hiện một nghiên cứu can thiệp kẽm tại Bệnh viện Nalanda, Ấn Độ trong 12 tháng trên 300 bệnh nhân viêm phổi từ 1-60 tháng tuổi, cho biết trẻ viêm phổi từ 2-12 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (55,9 %).

 Wadhwa N cho thấy tỷ lệ trẻ mặc viêm phổi dưới 12 tháng chiếm cao nhất (82,4%) [[135](#_ENREF_135)]. Các nghiên cứu khác cũng chỉ ra viêm phổi chủ yếu gặp ở trẻ dưới 1 tuổi, là lứa tuổi mà hệ hô hấp cũng như hệ miễn dịch còn đang trưởng thành, trẻ dễ dàng mắc viêm phổi và viêm phổi ở trẻ nhỏ cũng dễ lan tỏa hơn so với trẻ lớn và người lớn.

**Theo địa dư:**

Bảng 3.2 cho thấy phân bố bệnh nhân theo địa dư sinh sống: số bệnh nhi sống ở vùng thành thị cao hơn vùng nông thôn (59,1% và 40,9% tương ứng).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với một số nghiên cứu khác tại Bệnh viện Nhi Trung ương: Trần Trí Bình khi nghiên cứu 217 trẻ viêm phổi có 80,6% trẻ sống ở nông thôn [[112](#_ENREF_112)]. Do Xanh Pôn là một bệnh viện trung tâm trong thành phố Hà Nội nên tỷ lệ trẻ nhập viện điều trị phần lớn sống tập chung tại nội thành và gần nội thành Hà Nội.

**Về tiền sử sinh non:**

Nhóm trẻ đẻ non dưới 37 tuần chiếm tỷ lệ 12,9% (Hình 3.1). Đây là nhóm trẻ có nguy cơ cao mắc bệnh nặng, tỷ lệ tử vong cao cũng như tỷ lệ suy dinh dưỡng cao.

Trẻ sinh thiếu tháng được xác định khi trẻ được sinh ra trước mốc thời gian 37 tuần tuổi thai. Một trong những vấn đề quan tâm chính ở trẻ sinh thiếu tháng chính là phổi. Phổi của bào thai hoàn thiện và trưởng thành ở thời điểm 36 tuần. Do đó nguy cơ viêm phổi ở trẻ sinh non thường cao hơn ở những đứa trẻ bình thường do phổi của trẻ chưa được phát triển đầy đủ. Ngoài ra, trẻ sinh non có hệ miễn dịch kém phát triển hơn, do đó cũng dễ bị nhiễm khuẩn hơn..

Tạp chí dinh dưỡng lâm sàng Hoa Kỳ (2013) đăng một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng khi bổ sung kẽm cho trẻ đẻ non cân nặng thấp với một nhóm chứng đã nhận thấy nhóm được bổ sung kẽm giảm tỷ lệ mắc bệnh viêm ruột hoại tử và tỷ lệ tử vong có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [[136](#_ENREF_136)]. Islam MN và các cộng sự [[137](#_ENREF_137)] đã thực hiện một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng so sánh hiệu quả của việc bổ sung kẽm qua đường uống đối với sự tăng trưởng của trẻ sinh non. Thử nghiệm trên 100 trẻ đủ tháng tuổi cân nặng từ 1000 đến 2500g được chọn ngẫu nhiên được sung kẽm 2mg/kg/ngày trong 6 tuần cùng với vitamin tổng hợp ở nhóm I và chỉ vitamin tổng hợp ở nhóm II. Kết quả cho thấy bổ sung kẽm cho trẻ nhẹ cân sinh non có tác dụng thúc đẩy tăng trưởng trong những tháng đầu đời và giảm tỷ lệ mắc bệnh rõ ràng ở nhóm bổ sung kẽm.

Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy bổ sung kẽm có tác dụng cải thiện rõ rệt tốc độ phát triển và một số chỉ tiêu miễn dịch cho trẻ sơ sinh cân nặng thấp. Nồng độ kẽm huyết thanh có thể là một yếu tố tiên lượng cân nặng của trẻ khi sinh [[138](#_ENREF_138)].

Những nghiên cứu trên cho thấy trẻ đẻ non, cân nặng sơ sinh thấp là những yếu tố nguy cơ gây thiếu kẽm. Chăm sóc trẻ ngay trong giai đoạn bào thai là một vấn đề nên được quan tâm chú ý nhiều hơn.

**Về tiền sử đã từng mắc viêm phổi trước nhập viện:**

Nghiên cứu đã chỉ ra rằng có tới 68,5% trẻ bị viêm phổi lần đầu và 30,4% số trẻ đã từng mắc từ 1 đến 3 lần viêm phổi trước vào viện. Chỉ có 1,1% trẻ bị viêm phổi trên 3 lần trở lên trước vào viện (bảng 3.3).

Laghari  GS [[139](#_ENREF_139)] thực hiện một nghiên cứu can thiệp kẽm trong điều trị trên 100 trẻ viêm phổi cho biết: 48% trẻ không mắc viêm phổi trước đó, 29% trẻ mắc viêm phổi từ 1 đến 2 lần và 23% trẻ mắc viêm phổi từ 3 lần trước nhập viện.

Tỉ lệ trẻ có tiền sử viêm phổi ở trẻ trong nghiên cứu này còn còn khá cao (124 trẻ chiếm 31,5%), đặc biệt ở những trẻ nhỏ từ 2-6 tháng cũng có thể gặp tình trạng viêm phổi lên tới 3 lần. Kết quả nghiên cứu này cũng cho biết tỉ lệ SDD thể nhẹ cân chiếm tỷ lệ cao nhất (17,2%) (bảng 3.5), như vậy cho thấy đối tượng nghiên cứu đã bị rơi vào và chịu ảnh hưởng từ vòng xoắn “suy dinh dưỡng-bệnh tật”. Đây là mối quan hệ nhân-quả, có sự liên quan chặt chẽ, ảnh hưởng trực tiếp đến điều kiện kinh tế gia đình do chi phí cho khám chữa bệnh, thuốc điều trị tăng cao. Vấn đề này lại càng nghiêm trọng khi xảy ra ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, do hệ miễn dịch còn non nớt và viêm phổi tái diễn khiến trẻ càng có nguy cơ mắc các biến chứng nặng, thậm chí là tử vong. Hơn nữa, bổ sung kẽm cũng đã cho thấy giảm tỷ lệ mắc viêm phổi đáng kể ở nhóm trẻ khỏe mạnh: Lassi S [[105](#_ENREF_105)] đã báo cáo trong một phân tích tổng hợp 6 nghiên cứu có đối chứng cho thấy: bổ sung kẽm trong vòng 3 tháng đã giảm tỷ lệ mắc viêm phổi xuống 41%. Tác giả Khera D [[115](#_ENREF_115)] đánh giá hiệu quả bổ sung 20 kẽm trong 2 tuần đã cho thấy giảm 48% các đợt viêm đường hô hấp trên, giảm 68% các đợt viêm phổi. Do đó cần lưu ý việc bổ sung kẽm cho trẻ phù hợp sẽ giảm được các đợt viêm phổi tái diễn.

**Cân nặng, chiều cao trung bình của đối tượng nghiên cứu:**

Bảng 3.4 cho thấy cân nặng trung bình và chiều cao trung bình của trẻ tương ứng với nhóm tuổi của trẻ, với p< 0,05.

**Về tình trạng dinh dưỡng:**

Suy dinh dưỡng thể nhẹ cân (cân nặng thấp so với tuổi) phản ánh tình trạng thiếu năng lượng mà trẻ được cung cấp nhằm đáp ứng cho nhu cầu chuyển hóa cơ bản và tăng trưởng của cơ thể. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ SDD thể nhẹ cân chiếm tỷ lệ cao nhất (17,2%) (bảng 3.5). Ở vào thời điểm trẻ bắt đầu chuyển từ bú mẹ hoàn toàn sang thời kì tập ăn là lúc trẻ thường xuất hiện thiếu cân nhiều nhất. Tình trạng này xảy ra cho tới khi trẻ được khoảng 3 tuổi thì tỉ lệ này lại giảm dần.

Suy dinh dưỡng thể thấp còi được sử dụng để mô tả tình trạng trẻ em không đạt được chiều cao theo độ tuổi, giới. Đây là thể SDD mạn tính, phản ánh sự tích luỹ lâu dài quá trình SDD hoặc nhiễm khuẩn lặp đi lặp lại, và các thiếu hụt khác kéo dài qua nhiều thế hệ. Suy dinh dưỡng thể thấp còi chiếm tỷ lệ 15,5% (bảng 3.5). Theo kết quả tổng điều tra dinh dưỡng toàn quốc 2017-2020, tỷ lệ suy dinh dưỡng thấp còi (chiều cao/tuổi) ở trẻ em dưới 5 tuổi trên toàn quốc 19,6%, được xếp vào mức trung bình theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới [[140](#_ENREF_140)].

Suy dinh dưỡng thể gầy còm là hiện tượng cơ và mỡ cơ thể bị teo đi, được coi là SDD cấp tính vì thường biểu hiện trong thời gian ngắn. Hiện nay, tỉ lệ SDD thể gầy còm trên cả nước vẫn còn cao và có ý nghĩa sức khỏe cộng đồng ở mức độ nhẹ. Kết quả nghiên cứu cho thấy suy dinh dưỡng thể gầy còm chiếm tỷ lệ thấp nhất 3,8% (bảng 3.5).

Ở nghiên cứu này, tỷ lệ SDD thể thiếu cân ở mức độ cao và tỷ lệ SDD thấp còi ở mức độ trung bình theo phân loại của WHO, tỷ lệ trẻ bị thấp còi (CC/T) cao chứng tỏ đã có sự thiếu dinh dưỡng lâu dài.

Kết quả của chúng tôi tương đương kết quả của tác giả  Fataki M: nghiên cứu trên 94 trẻ viêm phổi có độ tuổi từ 6 đến 36 tháng cho thấy tỷ lệ suy dinh dưỡng thể nhẹ cân chiếm 19,2%) [[141](#_ENREF_141)] và tác giả Wadhwa N (22,9% trẻ suy dinh dưỡng CN/T) [[135](#_ENREF_135)]. Rajasekaran J [[142](#_ENREF_142)] cũng cho biết có tới 22% trẻ viêm phổi nhập viện bị SDD .

Có thể thấy trẻ viêm phổi có tình trạng suy dinh dưỡng khá cao. Suy dinh dưỡng làm gia tăng các bệnh nhiễm khuẩn và ngược lại. Các nghiên cứu về khả năng phục hồi của trẻ cho thấy sự hồi phục diễn ra nhanh và mạnh nếu được chăm sóc dinh dưỡng đúng và đủ. Như vậy đối với trẻ bị viêm phổi vào viện, ngoài việc quan tâm tới vấn đề điều trị, chúng ta cần phải quan tâm hơn nữa đến tình trạng dinh dưỡng, và cần đặc biệt quan tâm tới dinh dưỡng ở các trường hợp viêm phổi nặng.

Vì vậy, để giải quyết vấn đề SDD ở trẻ em, đặc biệt là trẻ em mắc các bệnh nhiễm khuẩn, rất cần có một giải pháp phù hợp, đồng bộ, đa chiều và song song với điều trị bệnh chính. Các giải pháp đó có thể xuất phát từ việc nâng cao ý thức điều trị dinh dưỡng, kết hợp giữa điều trị bệnh với dinh dưỡng. Đặc biệt cần có sự tham gia tích cực, tiếp cận đa diện bác sỹ - dược sỹ - nhà dinh dưỡng lâm sàng, nhằm nâng cao khả năng tiếp cận với điều trị dinh dưỡng an toàn và hợp lý.

**Về thời gian sốt, ho trung bình**

Kết quả bảng 3.6 cho thấy thời gian sốt trung bình (giờ) cao nhất ở nhóm 7-12 tháng tuổi (21,9 ± 23,6), giảm dần ở các nhóm tuổi cao hơn có ý nghĩa thống kê với p=0,05. Thời gian ho trung bình (giờ) cao nhất ở nhóm 2-6 tháng tuổi (54,7 ± 40,5), giảm dần ở các nhóm tuổi lớn hơn, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với p> 0,05.

Tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tác giả [Rerksuppaphol](https://iiy5k3uxyzjdblxuy6zldy3luy-ac4c6men2g7xr2a-www-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/pubmed/?term=Rerksuppaphol+S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31214301) S [[143](#_ENREF_143)] cho thấy thời gian sốt trung bình là 10 (4-27,0) giờ, thời gian thở nhanh trung bình là 8 giờ.

Viêm phổi là hiện tượng viêm nhiễm của nhu mô phổi, trong đó các phế nang, đường dẫn khí trong phổi có thể chứa đầy dịch viêm, gây ho có đờm, sốt, và khó thở. Ho là triệu chứng thường xuất hiện sớm và là dấu hiệu chỉ điểm cho tình trạng bệnh cũng như phản ánh trung thực diễn biến của bệnh. Khi trẻ hồi phục viêm phổi có thể giảm nhanh chóng các triệu chứng ban đầu như sốt và ho.

**Về mức độ viêm phổi và mức độ suy hô hấp của đối tượng nghiên cứu:**

Từ năm 2014, Tổ chức Y tế thế giới phân loại viêm phổi thành 2 nhóm: viêm phổi và viêm phổi nặng thay vì 3 nhóm như trước đây. Kết quả nghiên cứu cho thấy trẻ nhập viện chủ yếu là ở mức viêm phổi (chiếm 78,4%). Mức độ viêm phổi nặng chiếm tỷ lệ thấp hơn (21,6%) (Hình 3.2). Tương ứng, trẻ viêm phổi không suy hô hấp chiếm tỷ lệ 73,1%, suy hô hấp độ I chiếm tỷ lệ 13,2%, Trẻ suy hô hấp độ II chiếm 13,7%. Trong nghiên cứu này không có trẻ nào suy hô hấp độ III (Hình 3.3).

Tác giả Keshav K [[134](#_ENREF_134)] cho biết tình trạng viêm phổi nặng trong nghiên cứu của tác giả là 32%, tình trạng viêm phổi chiếm tỷ lệ 68%.

Tỷ lệ trẻ viêm phổi nặng rất khác nhau ở các nghiên cứu. Điều này ảnh hưởng bởi hệ thống chăm sóc y tế ban đầu, trình độ dân trí, khả năng tiếp cận y tế cũng như đặc điểm vùng, miền và mùa trong năm...Mức độ suy hô hấp của bệnh nhân phụ thuộc vào mức độ viêm phổi và khả năng cấp cứu ban đầu. Trẻ càng suy hô hấp nặng thì tiên lượng bệnh càng xấu. Nếu không được điều trị kịp thời có thể dẫn đến thiếu oxy trầm trọng, suy hô hấp, gây ra các tổn thương như loạn nhịp tim, tổn thương não thậm chí đe dọa tử vong. Do vậy nhận biết sớm, điều trị sớm giúp giảm thiểu các nguy cơ không đáng có ở trẻ viêm phổi.

**Về kết quả một số xét nghiệm thời điểm nhập viện:**

Nồng độ kẽm trung bình của đối tượng nhóm nghiên cứu là 10,4 ± 2,5 µmol/L. Bạch cầu trung bình của đối tượng nhóm nghiên cứu là 12,91 ± 8,6 G/l, bạch cầu trung tính là 9,66 ± 3,75 G/l (Bảng 3.7). Rerksuppaphol S [[143](#_ENREF_143)] cho biết bạch cầu của 2 nhóm trong nghiên cứu của tác giả tương ứng là 13,5±4,3 và 15,1±7,4 Gl , cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 3.7 cũng cho thấy nồng độ Hemoglobin trung bình là 101,3 ± 11,9g/l. Tương đương với kết quả của tác giả Sempértegui, với tỷ lệ Hb hai nhóm tương đương là 109,9 ± 13,1 và 111,6 ± 14,9 g/l [[144](#_ENREF_144)], thấp hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Fataki MR [[141](#_ENREF_141)], nồng độ hemoglobin trung bình của hai nhóm tương đương là 9,3 ± 1,2 và 9,3 ± 1,8 g/dl.

Nồng độ Albumin trung bình của trẻ là 39 ±4,5 g/l, không có sự khác biệt với p>0,05. Tương đương với kết quả của tác giả Ibraheem RM [[108](#_ENREF_108)], nồng độ Albumin trung bình ở nhóm trẻ viêm phổi là 39,5±6,6 g/l.

Protein huyết tương toàn phần của bệnh nhân là 62 ± 25,4 g/l, có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi. Kết quả này cũng tương đương với kết quả của tác giả Ibraheem RM [[108](#_ENREF_108)] cho biết protein toàn phần ở nhóm viêm phổi là 72,5± 13,2 g/l, ở nhóm chứng là 72,5±13,2 g/l.

CRP trung bình của đối tượng nghiên cứu là 14 ± 26,1 mg/L, nồng độ CRP trung bình ở đối tượng nghiên cứu tăng dần theo nhóm tuổi, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê (p=0,000).  Tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Howie, nồng độ CRP của nhóm bổ sung kẽm là 19,1 (0,6-186,0) và ở nhóm giả dược là 13,5 (0,6-86,1) mg/L [[118](#_ENREF_118)]**.** Kết quả của tác giả Ibraheem RM [8] cho thấy CRP trung bình của nhóm trẻ viêm phổi khá cao: 29,5 ±18,9 mg/l.

Xét nghiệm CRP hay còn gọi là xét nghiệm protein phản ứng C, hay C-reactive protein (CRP), một chỉ số có độ nhạy rất cao trong chỉ điểm tình trạng nhiễm khuẩn. Bình thường nồng độ CRP rất thấp (dưới 5mg/L), khi có tình trạng viêm khởi phát, CRP trong máu tăng nhanh và sớm trong vòng 6-8 tiếng đầu. Khi tình trạng viêm hoặc tổn thương mô được giải quyết, nồng độ CRP giảm xuống một cách nhanh chóng. Do đó, CRP là một dấu hiệu hữu ích để theo dõi mức độ nặng và tiến triển của bệnh. Việc sản xuất CRP để phản ứng với nhiễm khuẩn và các quá trình viêm, vì vậy tác dụng chống viêm của kẽm có thể làm tăng mức CRP [[108](#_ENREF_108)].

4.1.2. Tình trạng thiếu kẽm và một số yếu tố liên quan ở trẻ viêm phổi

Nồng độ kẽm huyết thanh trung bình:

Nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở đối tượng nghiên cứu là 10,4 ± 2,5 µmol/l (Bảng 3.7). Kết quả này tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Trí Bình [[112](#_ENREF_112)] cho biết nồng độ kẽm huyết thanh trung bình của nhóm trẻ viêm phổi tương ứng là 9,52±1,88 µmol/l.

Tác giả Wadhwa N [[135](#_ENREF_135)] cho thấy nồng độ kẽm huyết thanh ở hai nhóm tương đương là 9,3 ± 3,9 và 9,2 ± 3,6 μmol/L và sự thay đổi mức độ trung bình của nồng độ kẽm trong huyết thanh từ khi nhập viện đến khi phục hồi cao hơn ở nhóm trẻ bổ sung kẽm (4,30±5,6 μmol/L) so với nhóm trẻ được sử dụng giả dược (10,6±3,9 μmol/L), với p<0,0001. Rajasekaran J [[142](#_ENREF_142)] nghiên cứu trên 100 trẻ viêm phổi tại Ấn Độ cũng cho biết tỷ lệ thiếu kẽm lên tới 62% với nồng độ kẽm huyết thanh trung bình trong các trường hợp viêm phổi là 9,2±4,5 μmol/L, trong khi đối chứng là 12,3±3,9 μmol/L (p=0,001).

Nồng độ kẽm thấp ở trẻ viêm phổi có thể lý giải là do kẽm bị cạn kiệt do tăng tiêu thụ bởi bạch cầu trung tính trong phản ứng viêm [51], [[145](#_ENREF_145)], hoặc do vi khuẩn sử dụng để thúc đẩy các quá trình tế bào quan trọng trong quá trình nhiễm khuẩn [[146](#_ENREF_146)], nhưng cũng có thể tình trạng thiếu kẽm do suy dinh dưỡng... Ngoài ra, kẽm ngăn chặn mầm bệnh xâm nhập vào tế bào và cản trở quá trình nhân lên trong nội bào của chúng [[11](#_ENREF_11)]. Điều này có thể giải thích nồng độ kẽm huyết thanh thấp hơn nhiều ở trẻ mắc viêm phổi [[47](#_ENREF_47)].

Do đó, để đánh giá toàn diện trẻ viêm phổi cần đánh giá tình trạng dinh dưỡng đi kèm với tình trạng thiếu kẽm, giúp các nhà lâm sàng có cái nhìn tổng quan hơn trong việc quyết định điều trị dinh dưỡng cho trẻ, đặc biệt là trẻ viêm phổi.

**Về các mức độ thiếu kẽm ở đối tượng nghiên cứu**

Hình 3.4 và bảng 3.8 cho thấy các mức độ thiếu hụt kẽm ở nhóm trẻ viêm phổi: 57,6% trẻ trong nghiên cứu có nồng độ kẽm huyết thanh giảm, trong đó có 3,1% giảm nặng, 31,4% giảm vừa và 23,1% giảm nhẹ.

Tác giả Ibraheem RM nghiên cứu trên 120 trẻ viêm phổi từ 2 tháng đến 5 tuổi tại Nigeria [[108](#_ENREF_108)] cũng nhận thấy 98,3% trẻ em mắc viêm phổi có thiếu kẽm, cao hơn đáng kể so với tỷ lệ được ghi nhận ở nhóm chứng là 64,2%, với p=0,001.

Trần Trí Bình nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung Uơng trên 217 trẻ viêm phổi cũng cho thấy tỷ lệ thiếu kẽm là 65,9% [[112](#_ENREF_112)].

Theo ước tính của các chuyên gia, khoảng 1/3 dân số thế giới thiếu kẽm, đặc biệt là trẻ em ở các nước đang phát triển, là nguyên nhân dẫn đến 450.000 trẻ em tử vong hàng năm [[147](#_ENREF_147)],[[148](#_ENREF_148)]. Khoảng 30 - 50% trẻ em trong các nước đang phát triển có nồng độ kẽm (kẽm) trong huyết tương thấp. Nhóm tư vấn dinh dưỡng kẽm quốc tế đã sử dụng phương pháp gián tiếp để đánh giá nguy cơ thiếu kẽm trong quần thể dựa vào tỷ lệ thấp còi, một trong những lâm sàng biểu hiện của thiếu kẽm. Các nước có nguy cơ cao bị thiếu hụt kẽm khi có tỷ lệ thấp còi trên 20% và tỷ lệ thiếu hụt kẽm trung bình trong các nguồn thực phẩm tiêu thụ hơn 25%, và các nước có nguy cơ thấp thiếu hụt kẽm khi tỷ lệ thấp còi dưới 10%, và lượng kẽm trung bình trong thực phẩm tiêu thụ ít hơn 15% [[149](#_ENREF_149)]. Tỷ lệ thấp còi trong nghiên cứu này là 17,2% (bảng 3.5), như vậy tất cả các trẻ trong đối tượng nghiên cứu đều coi là có nguy cơ của thiếu kẽm.

Tại Việt Nam, theo kết quả tổng điều tra dinh dưỡng toàn quốc 2017-2020 về tỷ lệ thiếu kẽm [[140](#_ENREF_140)]: trên toàn quốc, tỷ lệ thiếu kẽm ở trẻ em 6-59 tháng là 58,0% vẫn ở mức ý nghĩa sức khỏe cộng đồng nặng theo đánh giá của Tổ chức Y tế thế giới. Đặc biệt ở khu vực thành phố 5 năm qua (2015-2020) tỷ lệ thiếu kẽm ở trẻ em 6-59 tháng tuổi mức nặng về ý nghĩa sức khỏe cộng đồng (49,6%) và hầu như không cải thiện, nếu không có các can thiệp đặc hiệu thì khó có thể giảm tiếp xuống mức trung bình về ý nghĩa sức khỏe cộng đồng. Như vậy, tỷ lệ thiếu kẽm đáng báo động ở nhóm trẻ viêm phổi cần được quan tâm sát sao hơn nữa.

Nồng độ kẽm huyết thanh thấp được xác định trong nhiễm khuẩn hô hấp cấp có thể là do interleukin trung gian và yếu tố hoại tử khối u-alpha (TNF-a) như một phần của tập hợp phản ứng chuyển hóa liên quan đến nhiễm khuẩn được gọi là phản ứng giai đoạn cấp tính. Tuy nhiên, các phản ứng này thường quan sát thấy ở mức độ vừa phải, kẽm thiếu hụt phân bố chủ yếu mức độ vừa và nhẹ, mang tính chất cấp tính nhiều hơn. Tình trạng này càng nghiêm trọng hơn đối với trẻ em đang trong tình trạng nhiễm khuẩn nặng.

**Tình trạng thiếu kẽm theo giới:**

Hình 3.5 cho thấy giới tính không ảnh hưởng tới tình trạng kẽm huyết thanh ở trẻ viêm phổi với p >0,05. Tương tự với kết quả của chúng tôi, tác giả Rajasekaran J [[142](#_ENREF_142)] và Trần Trí Bình [[112](#_ENREF_112)] cũng cho thấy không có sự khác biệt về tình trạng thiếu kẽm của trẻ trai và trẻ gái (p >0,05).

**Tình trạng thiếu kẽm theo nhóm tuổi:**

Bảng 3.9 cho thấy phân bố tình trạng thiếu kẽm theo nhóm tuổi: Nhóm tuổi 2-6 tháng có tình trạng thiếu kẽm cao nhất (64,8%); lứa tuổi từ 25-36 tháng có tỷ lệ thiếu kẽm thấp nhất (29,6%). Tuổi càng nhỏ thì tỷ lệ thiếu kẽm càng cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,024.

Các mức độ thiếu kẽm nặng, vừa, nhẹ đều chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm tuổi nhỏ nhất 2-6 tháng (tương ứng là 58,3%, 68,6% và 62,6%), tuổi càng nhỏ thì tỷ lệ thiếu kẽm càng cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Trẻ 0-6 tháng bú mẹ hoàn toàn được cung cấp đầy đủ lượng kẽm do nồng độ kẽm trong sữa mẹ dồi dào và dễ hấp thụ nhất. Trong các giai đoạn tiếp theo thì trẻ cần được bổ sung kẽm hàng ngày qua chế độ ăn uống hoặc thuốc bổ sung. Rajasekaran J thực hiện một nghiên cứu so sánh kẽm huyết thanh ở trẻ em bị viêm phổi với nhóm đối chứng phù hợp về lứa tuổi, giới tính và dinh dưỡng, trên 100 trẻ viêm phổi từ 1-59 tháng tuổi, cũng cho biết có tới 34% trẻ viêm phổi nhập viện là ở nhóm tuổi nhỏ (1-12 tháng), nhóm tuổi này cũng là nhóm tuổi có tình trạng thiếu kẽm cao nhất với nồng độ kẽm huyết thanh trung bình thấp nhất (6,18 ±4,0 μmol/L) so với các nhóm tuổi 12-36 tháng và 36-59 tháng (p<0,05) [[142](#_ENREF_142)]. Tương tự, tác giả Trần Trí Bình nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung Ương về tình trạng kẽm ở trẻ viêm phổi cũng cho thấy lứa tuổi 2-12 tháng có tỷ lệ suy dinh dưỡng và thiếu kẽm cao nhất [[112](#_ENREF_112)]. Có thể thấy lứa tuổi này là lứa tuổi cần đặc biệt chú ý vì trẻ ở lứa tuổi này bắt đầu được ăn dặm, nguồn kẽm trong sữa mẹ cũng giảm. Nếu như chế độ ăn bổ sung không hợp lý thì tình trạng thiếu kẽm rất dễ xảy ra. Đối với trẻ bị viêm phổi thì càng phải chú ý ở lứa tuổi nhỏ hơn nữa.

**Về nồng độ kẽm theo mức độ viêm phổi**

Bảng 3.10 cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ kẽm trung bình trong huyết thanh với mức độ viêm phổi: viêm phổi nặng có nồng độ kẽm thấp (7,5±1,2 μmol/L), thấp hơn hẳn nhóm trẻ viêm phổi (11,2±2,1 μmol/L), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p <0,05).

Bằng chứng đã cho thấy nồng độ kẽm giảm hơn hẳn ở nhóm trẻ viêm phổi nặng. Một nghiên cứu cắt ngang của tác giả Ibraheem RM tại Nigeria trên 120 trẻ em từ 2 tháng đến 5 tuổi [[108](#_ENREF_108)] cho biết nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở đối tượng viêm phổi là 8,5±4,4μmol/L, thấp hơn đáng kể so với giá trị tương ứng là 10,3±4,2 μmol/L được ghi nhận trong nhóm chứng, với p=0,001.

**Về tỷ lệ thiếu kẽm theo mức độ viêm phổi**

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở nhóm trẻ có thiếu kẽm thì tình trạng VP nặng khi nhập viện chiếm tỷ lệ rất cao (37,4%), trong khi trẻ không thiếu kẽm thì 100% trẻ nhập viện chỉ ở mức độ viêm phổi, không có trẻ nào bị viêm phổi nặng trong nhóm trẻ này. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p< 0,05 (Hình 3.6).

Tác giả Abhiram I [150] thực hiện một nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 100 trẻ viêm phổi dưới 5 tuổi cho thấy tỷ lệ thiểu kẽm ở nhóm viêm phổi là 52%, ở nhóm viêm phổi nặng là 56%, thời gian hồi phục của người bệnh viêm phổi sớm hơn 1 tuần so với bệnh nhân viêm phổi nặng với p<0,05.

Trần Trí Bình cũng cho biết: nhóm trẻ bị viêm phổi rất nặng có tỷ lệ thiếu kẽm cao hơn các nhóm trẻ bị viêm phổi hay viêm phổi nặng (p<0,01), và tất cả các trẻ có nồng độ kẽm giảm nặng đều thuộc nhóm viêm phổi rất nặng [112].

Như vậy, trẻ viêm phổi nặng thì có nguy cơ thiếu kẽm cao hơn. Điều này gợi ý rằng liệu bổ sung thêm kẽm trong điều trị viêm phổi, đặc biệt là viêm phổi nặng, có thể giúp ích trong điều trị.

**Về nồng độ kẽm theo mức độ suy hô hấp**

Kết quả nghiên cứu cho thấy trẻ suy hô hấp ở các mức độ có nồng độ kẽm huyết thanh rất thấp, thấp hơn hẳn ở nhóm trẻ không SHH. Trẻ càng SHH nặng thì nồng độ kẽm càng giảm có ý nghĩa thống kê với p < 0,05 (bảng 3.11).

Kết quả nghiên cứu cũng tương tự kết quả của Tác giả Wadhwa N [124] và Rajasekaran J [150], trẻ viêm phổi có suy hô hấp càng nặng thì nồng độ kẽm càng thấp có ý nghĩa thống kê. Có thể thấy nồng độ kẽm như là một yếu tố giúp tiên lượng tình trạng bệnh.

**Tỷ lệ thiếu kẽm theo mức độ suy hô hấp**:

Hình 3.7 cho thấy tình trạng thiếu kẽm theo mức độ suy hô hấp: nhóm trẻ thiếu kẽm có tỷ lệ trẻ có SHH khi nhập viện rất cao. Trong khi đó trẻ không thiếu kẽm thì ngược lại: có tới 97,1% trẻ viêm phổi không thiếu kẽm không bị SHH, chỉ có 3% trẻ SHH độ I và không có trẻ nào bị SHH độ II. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Kết quả nghiên cứu cũng tương tự kết quả của Tác giả Wadhwa N [124] và Rajasekaran J [150]: thiếu kẽm có liên quan chặt chẽ với tình trạng suy hô hấp ở trẻ viêm phổi. Nghiên cứu đã chỉ ra kẽm thấp không chỉ giúp tiên lượng mức độ bệnh mà còn gợi ý bổ sung kẽm hỗ trợ cải thiện tốt tình trạng suy hô hấp ở trẻ viêm phổi.

**Về mối liên quan giữa thiếu kẽm và thời gian ho, sốt trung bình:**

Thời gian ho trung bình của nhóm thiếu kẽm tương đương nhóm không thiếu kẽm, với p>0,05 (bảng 3.12).

Thời gian sốt trung bình của nhóm thiếu kẽm là 12 (3 ; 27) giờ, nhóm không thiếu kẽm là 14 (3 ; 34) giờ, có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu với p<0,05 (bảng 3.12). Như vậy nhóm trẻ thiếu kẽm có thời gian sốt kéo dài hơn hẳn so với nhóm trẻ không thiếu kẽm. Phản ứng sốt của cơ thể là một trong các biểu hiện viêm, kẽm có tác dụng chống viêm, có thể làm dịu nhanh chóng phản ứng sốt ở trẻ viêm phổi.

**Về mối liên quan giữa tình trạng thiếu kẽm với một số yếu tố khác**

Kết quả nghiên cứu cho thấy thiếu kẽm không có mối liên quan đến tuổi và giới tính. Viêm phổi nặng thiếu kẽm cao gấp 1,21 lần trẻ viêm phổi. Trẻ có suy dinh dưỡng thấp còi thì tỷ lệ thiếu kẽm cao gấp 1,96 lần trẻ không suy dinh dưỡng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.13).

Bảng 3.13 cũng cho thấy trẻ bị thiếu kẽm gặp ở những trẻ đẻ non dưới 37 tuần gấp 1,52 lần những trẻ đẻ đủ tháng. Trẻ thiếu kẽm có tiền sử mắc viêm phổi tái diễn cao gấp 1,93 lần trẻ không thiếu kẽm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Chỉ có tuổi của trẻ có liên quan có ý nghĩa thống kê với OR=0,5 (0,31 – 0,84), nhóm tuổi càng nhỏ càng ít khả năng bị thiếu kẽm.

4.2. Hiệu quả của bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi

4.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân ở hai nhóm trước can thiệp

**Về phân bố đối tượng của 2 nhóm nghiên cứu trước can thiệp:**

Bảng 3.14 cho thấy phân bố nhóm tuổi của hai nhóm nghiên cứu tương tự nhau, tỷ lệ trẻ từ 2-6 tháng tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm nghiên cứu (tương ứng 63,1% ở nhóm chứng và 60,7% ở nhóm can thiệp) với p>0,05.

Không có sự khác biệt về giới tính ở 2 nhóm nghiên cứu với p>0,05.

Kết quả tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Basnet S [151]: tỷ lệ trẻ viêm phổi từ 2-12 tháng chiếm cao nhất ở cả hai nhóm nghiên cứu (tương ứng là 55,9 % và 61,7%).

Trong nghiên cứu của Baruah A [152], tỷ lệ trẻ viêm phổi 2-12 tháng chiếm 79,6%, 13-24 tháng chiếm 15%, trẻ từ 25-60 tháng chiếm 5,4%. Điều này cũng phù hợp với tình trạng viêm phổi ở trẻ nhỏ, tỷ lệ trẻ 2-12 tháng mắc viêm phổi cao nhất trong các nhóm tuổi.

**Về đặc điểm chung của 2 nhóm nghiên cứu trước can thiệp:**

Kết quả cho thấy tình trạng sinh non dưới 37 tuần của đối tượng nghiên cứu tương đương nhau ở hai nhóm với p>0,05.

Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng có tới 49,2% trẻ ở nhóm can thiệp và 64,5% ở nhóm chứng bị viêm phổi lần đầu. Chỉ có 0,8% trẻ ở nhóm chứng và 1,6% trẻ ở nhóm can thiệp bị viêm phổi trên 3 lần trước vào viện, kết quả tương tự nhau ở hai nhóm nghiên cứu với p>0,05. Trẻ viêm phổi ở khu vực nông thôn và thành thị không khác biệt ở hai nhóm nghiên cứu, với p>0,05 (bảng 3.15).

Laghari GS [139] cho biết trong nghiên cứu của ông có 48% trẻ không mắc viêm phổi trước đó, 29% trẻ mắc viêm phổi từ 1 đến 2 lần và 23% trẻ mắc viêm phổi trên 2 lần trước nhập viện.

Tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Rerksuppaphol S cũng cho biết tiền sử mắc viêm phổi trung bình của bệnh nhân trước khi nhập viện là 2 lần [143].

Về phân bố mức độ viêm phổi và mức độ suy hô hấp của hai nhóm nghiên cứu trước can thiệp:

Bảng 3.16 cho thấy trẻ trong nghiên cứu chủ yếu ở mức độ viêm phổi chiếm 77,5% ở nhóm chứng và 76,2% ở nhóm can thiệp. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p>0,05.

Tương tự, tác giả Hamed AM [29] nghiên cứu trên 180 trẻ em tại bệnh viện Nhi Ai- Cập cũng cho thấy nhóm viêm phổi nặng chiếm tỷ lệ cao lên tới 40%. Kumar B [30] cho biết tỷ lệ viêm phổi nặng trong nghiên cứu của ông là 27,2%.

Bảng 3.17 cũng cho biết mức độ suy hô hấp khi nhập viện của 2 nhóm nghiên cứu: đa số trẻ nhập viện không có tình trạng suy hô hấp (chiếm 68,9% ở nhóm chứng và 72,1% ở nhóm can thiệp). Trẻ có tình trạng suy hô hấp độ I và độ II tương đương nhau và không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p >0,05.

Tác giả Kesva [20] cho biết trong nghiên cứu của ông có 42% trẻ không suy hô hấp, 32% trẻ phải thở oxy và 26% trẻ phải can thiệp thở máy, với tỷ lệ viêm phổi nặng trong nghiên cứu của tác giả là 32%.

**Về tình trạng dinh dưỡng của trẻ ở hai nhóm nghiên cứu trước can thiệp:**

**Trung bình các giá trị nhân trắc của hai nhóm nghiên cứu:**

Bảng 3.18 cho thấy cân nặng trung bình của nhóm chứng là 7,2±1,2 (kg), của nhóm can thiệp là 7,3 ± 1,4 (kg), không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p> 0,05. Tương tự, chiều cao trung bình của nhóm chứng là 65±10,2 (cm), của nhóm can thiệp là 66,2 ± 10 (cm), không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p> 0,05.

**Tỷ lệ SDD nhẹ cân của hai nhóm trước can thiệp:**

Bảng 3.19 cho thấy tỷ lệ nhẹ cân nhóm chứng là 13,9%, của nhóm can thiệp là 14,8%, không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p> 0,05.

**Tỷ lệ SDD thấp còi của hai nhóm nghiên cứu trước can thiệp:**

Bảng 3.19 cho biết tỷ lệ suy dinh dưỡng thấp còi ở nhóm chứng là 5,7%, nhóm can thiệp là 6,6%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p> 0,05.

**Tỷ lệ SDD gầy còm của hai nhóm nghiên cứu trước can thiệp:**

Tỷ lệ suy dinh dưỡng gày còm ở nhóm chứng là 1,6%, nhóm can thiệp là 2,5%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p> 0,05. (bảng 3.19)

Tỷ lệ thiếu kẽm huyết thanh của hai nhóm nghiên cứu trước can thiệp:

Hình 3.8 cho thấy tỷ lệ thiếu kẽm ở nhóm chứng là 60,7%, ở nhóm can thiệp là 51,6%, không có sự khác biệt ở hai nhóm nghiên cứu với p> 0,05

Tương tự, tác giả Wadhwa N [135] cho thấy nồng độ kẽm huyết thanh thấp (<9,2 μmol /L) ở cả hai nhóm can thiệp và không can thiệp kẽm trong nghiên cứu của ông tại thời điểm nhập viện là như nhau (chiếm 55,4%).

Rajasekaran J [142] cho biết mức kẽm huyết thanh thấp có ý nghĩa trong nhóm bệnh (62%) so với nhóm chứng (18%) và mức kẽm thấp hơn đáng kể ở trẻ em bị viêm phổi so với nhóm chứng phù hợp về tuổi, giới tính và dinh dưỡng và so với nhóm chứng cả về dinh dưỡng bình thường cũng như nhóm suy dinh dưỡng, nồng độ kẽm ở nhóm trẻ viêm phổi đều thấp hơn.

**Về nồng độ kẽm trung bình của hai nhóm nghiên cứu trước can thiệp:**

Nồng độ kẽm của nhóm chứng là 10,2 ± 2,8 µmol/L, nhóm can thiệp là 10,7 ± 2,5 µmol/L, nồng độ kẽm huyết thanh ban đầu trước can thiệp không có sự khác biệt giữa hai nhóm với p>0,05 (bảng 3.20).

**Về phân bố mức độ thiếu kẽm của hai nhóm nghiên cứu trước can thiệp:**

Bảng 3.21 cho biết mức độ thiếu kẽm chung của cả 2 nhóm chủ yếu là mức độ vừa (chiếm 31,6%), không khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p>0,05. Trong đó, chủ yếu là tình trạng thiếu kẽm vừa (chiếm 33,6% ở nhóm chứng và 29,5% ở nhóm can thiệp). Thiếu kẽm nhẹ đứng thứ 2 với tỷ lệ 22,1% ở nhóm chứng và 18,9% ở nhóm can thiệp. Thiếu kẽm nặng chiếm tỷ lệ thấp nhất (4,9% ở nhóm chứng và 3,3% ở nhóm can thiệp).

**Về trung bình các giá trị sinh hoá của hai nhóm nghiên cứu trước can thiệp:**

Bảng 3.22 cho biết: Bạch cầu và bạch cầu trung tính của nhóm chứng và của nhóm can thiệp không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p>0,05. Nồng độ Hemoglobin trung bình của nhóm chứng là 98,6 ± 9,9 g/l, của nhóm can thiệp là 99,5 ± 11,8 g/l, không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p>0,05.

Nồng độ Albumin, protein của nhóm chứng là 38,5±4 g/L, ở nhóm can thiệp là 38,4±3 g/L, không có sự khác biệt với p>0,05

CRP của hai nhóm nghiên cứu tương ứng là 14,9 ± 28 mg/Lvà, 12,8 ± 17,8 mg/L, không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu với p> 0,05.

4.2.2. Hiệu quả của bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi

**Hiệu quả của PP can thiệp tới nồng độ kẽm huyết thanh:**

Bảng 3.23 cho biết nồng độ kẽm huyết thanh của nhóm chứng trước can thiệp là 10,2±2,8 µmol/l, của nhóm can thiệp là 10,7±2,5 µmol/l. Sự thay đổi nồng độ kẽm huyết thanh sau can thiệp của nhóm can thiệp là 2,6±3,2 µmol/l, cao hơn có ý nghĩa thống kê (p=0,000) so với sự thay đổi của nhóm chứng (0,2±2,9µmol/l).

Tương tự với kết quả của chúng tôi, Rerksuppaphol S [[143](#_ENREF_143)] cũng cho biết nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở nhóm có bổ sung kẽm cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (113,5±29,9 mg/dL và 89,4±21,5 mg/dL; p<0,001).

Nhiều nghiên cứu cho thấy kẽm đóng một vai trò quan trọng trong việc duy trì tính toàn vẹn của hệ thống miễn dịch và các tế bào hô hấp trong quá trình kháng viêm và hồi phục niêm mạc [[10](#_ENREF_10)]. Vì vậy, thiếu kẽm có thể làm trầm trọng thêm tình trạng viêm và tổn thương tế bào của đường thở, và bổ sung kẽm ở trẻ em có thể làm giảm viêm, giảm tắc nghẽn đường thở và rút ngắn thời gian thở nhanh và tình trạng thiếu oxy [[10](#_ENREF_10)]. Duy trì nồng độ kẽm đầy đủ có tầm quan trọng đặc biệt trong việc ngăn ngừa viêm phổi, nhất là với trẻ nhỏ và người cao tuổi [[11](#_ENREF_11)],[[47](#_ENREF_47)]. Hệ miễn dịch cần một môi trường kẽm đầy đủ để tối ưu hóa hoạt động trong việc bảo vệ cơ thể khỏi nhiễm khuẩn, thiếu kẽm trên nhóm trẻ viêm phổi đã phần nào ảnh hưởng xấu tới hiệu quả điều trị bệnh. Bổ sung kẽm trong thời gian ngắn cũng làm tăng nồng độ kẽm, có thể hiểu rằng việc bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi đã góp phần cải thiện tích cực kết quả điều trị của viêm phổi ở trẻ em.

**Hiệu quả phòng bệnh đến tình trạng thiếu kẽm huyết thanh:**

Bảng 3.24 cho thấy sau khi can thiệp kẽm thì chỉ có 5,1% trẻ không thiếu kẽm (tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu) bị thiếu kẽm tại thời điểm ra viện, trong khi con số này ở nhóm chứng là 35,4%. Mức giảm tuyệt đối là 30,3%. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy cứ dự phòng bằng sản phẩm can thiệp khi bắt đầu điều trị trên 3 trẻ thì giảm được 1 trẻ thiếu kẽm khi ra viện (NNT= 3,3). Kết quả cho thấy tình trạng thiếu kẽm tăng lên sau nhiễm khuẩn là một con số đáng quan tâm (35,4%).

Tác giả Ibraheem MR cho biết có tới 98,3% trẻ có nồng độ kẽm huyết thanh thấp được ghi nhận ở trẻ có nhiễm khuẩn hô hấp cấp [[108](#_ENREF_108)]. Tác giả Hanaa I [[153](#_ENREF_153)] và cộng sự cho biết 50% trẻ viêm phổi có tình trạng kẽm huyết thanh thấp, và nồng độ kẽm trong huyết thanh càng thấp thì mức độ suy hô hấp ở trẻ bị viêm phổi càng cao.

Nồng độ kẽm huyết thanh thấp được xác định trong nhiễm khuẩn hô hấp cấp có thể là do interleukin trung gian và yếu tố hoại tử khối u-alpha (TNF-a), như một phần của tập hợp phản ứng chuyển hóa liên quan đến nhiễm khuẩn được gọi là phản ứng giai đoạn cấp tính [[10](#_ENREF_10)]. Tình trạng thiếu kẽm xuất hiện trong thời gian mắc bệnh nhiễm khuẩn cấp tính, đặc biệt là viêm phổi xuất hiện với tỷ lệ cao, việc bổ sung kẽm đã giúp giảm tối đa tình trạng thiếu kẽm xảy ra trong giai đoạn này.

**Hiệu quả điều trị đến tình trạng thiếu kẽm huyết thanh:**

Bảng 3.25 cho thấy sau khi được sử dụng sản phẩm kẽm cùng với phác đồ điều trị viêm phổi đã có 77,8% trẻ bị thiếu kẽm tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu hết thiếu kẽm khi ra viện, con số này ở nhóm chứng là 27,0%. Mức giảm tuyệt đối là 50,8%. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy cứ điều trị bằng sản phẩm can thiệp khi bắt đầu điều trị viêm phổi trên 2 trẻ thì giảm được 1 trẻ thiếu kẽm khi ra viện (NNT=1,7).

Tác giả Murillo JA [[154](#_ENREF_154)] cũng cho biết tỷ lệ thiếu kẽm đã giảm sau điều trị bổ sung kẽm, từ mức kẽm dưới mức bình thường (63–110 mcg/mL) lúc ban đầu (23±1,8 so với 21±1,9, p = 0,34) và sau khi điều trị (33±4 so với 29±2,8, p=0,45).

Việc tăng tiêu thụ kẽm trong cơ chế nhiễm khuẩn là một trong các nguyên nhân làm cho tình trạng thiếu kẽm nặng lên. Việc tham gia chống nhiễm khuẩn của nguyên tố vi lượng này có thể làm giảm nồng độ kẽm và có thể giảm hơn nữa trong một đợt bệnh nhiễm khuẩn cấp, nặng. Có thể thấy can thiệp kẽm trong thời gian điều trị, mặc dù ngắn ngày, cũng đã giúp phục hồi tình trạng thiếu kẽm một cách nhanh chóng, giúp cung cấp cho hệ miễn dịch môi trường cân bằng kẽm tối ưu để hoạt động. Do vậy, cùng với kháng sinh, cung cấp kẽm đầy đủ có thể điều trị tình trạng thiếu kẽm, từ đó giúp phục hồi tình trạng viêm phổi một cách khả quan, nhanh chóng hơn.

**Hiệu quả của phương pháp can thiệp tới nồng độ Hb huyết thanh:**

Bảng 3.26 cho biết nồng độ hemoglobin huyết thanh của nhóm chứng trước can thiệp là 98,9 ± 10,3g/L, sau can thiệp là 98,5 ± 10,8g/L, của nhóm can thiệp trước và sau can thiệp tương ứng 99,2 ± 11,4 và 99,7 ± 11g/L, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê (p=0,159-ttest). Sự thay đổi nồng độ Hb huyết thanh sau can thiệp của nhóm can thiệp là 0,5±8,1g/L, tương đương với sự thay đổi của nhóm chứng (0,4 ± 9,1g/L). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Có thể thấy bổ sung kẽm không ảnh hưởng tới nồng độ hemoglobin trong suốt quá trình điều trị.

**Hiệu quả phòng bệnh đến tình trạng thiếu Máu:**

Bảng 3.27 cho biết sau khi sử dụng sản phẩm kẽm thì có 6,6% trẻ ở thời điểm nghiên cứu hết thiếu máu sau điều trị ở nhóm chứng và con số này là 9,2% ở nhóm can thiệp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p> 0,05. Có thể thấy can thiệp kẽm trong thời gian điều trị không giúp phục hồi tình trạng thiếu máu cho trẻ.

Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của tác giả Howie [[118](#_ENREF_118)], không thấy tác động nào của bổ sung kẽm đến tình trạng thiếu máu của người bệnh. Có thể thấy kẽm không ảnh hưởng lên tình trạng thiếu máu sau quá trình điều trị viêm phổi.

**Hiệu quả của phương pháp can thiệp tới nồng độ CRP:**

Bảng 3.28 cho thấy sự thay đổi nồng độ CRP sau can thiệp của nhóm chứng là -11,0±27,3 g/L, tương đương với sự thay đổi của nhóm can thiệp (11,6***±***18,6 g/L). Nồng độ CRP giảm mạnh trong từng nhóm nhưng không có sự khác biệt giữa nhóm can thiệp so với nhóm chứng với p>0,05.

Trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn, CRP phản ánh tình trạng viêm toàn thân với độ nhạy cao nhưng không đặc hiệu để phát hiện tổn thương. Để đánh giá tình trạng viêm của cơ thể cần sự quan sát tổng hợp nhiều tiêu chí khác như sựt thay đổi nồng độ bạch cầu, bạch cầu trung tính, procalcitonin, máu lắng… Trong nghiên cứu này, nồng độ CRP được đánh giá tại thời điểm khi nhập viện và thời điểm trước ra viện, đã cho thấy không có sự khác biệt ở nhóm bổ sung kẽm và nhóm chứng. Có thể thấy can thiệp kẽm không làm thay đổi diễn biến giảm tình trạng viêm (giảm CRP) so với nhóm không can thiệp. Có thể cần phải tìm hiểu sự thay đổi CRP ở các thời điểm khác nhau sau điều trị sẽ cho kết quả rõ ràng hơn.

Trên thực tế, CRP là một yếu tố chỉ điểm tình trạng viêm nhiễm khuẩn của cơ thể cũng bị tác động bởi nhiều yếu tố khác nhau, đặc biệt là nguyên nhân gây bệnh. Những trẻ viêm phổi do virus như RSV, Adenovirrus… thường không có biến đổi rõ rệt nồng độ CRP trong máu. Phân tích sự biến đổi CRP chỉ ở nhóm viêm phổi do vi khuẩn sẽ phù hợp hơn, tuy nhiên để khẳng định VP do nguyên nhân vi khuẩn thường khó khăn, do trên thực tế, tỷ lệ tìm thấy nguyên nhân gây bệnh chỉ đạt khoảng 20% các trường hợp viêm phổi.

**Hiệu quả điều trị đến phản ứng viêm:**

Bảng 3.29 cho biết sau khi được sử dụng sản phẩm kẽm cùng với phác đồ điều trị viêm phổi đã có 79,3% trẻ ở nhóm can thiệp đã giảm và hết phản ứng viêm khi ra viện, con số này ở nhóm chứng là 93,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p< 0,05.

Phản ứng viêm cấp tính là phản ứng bảo vệ bình thường của cơ thể trước các tổn thương do các tác nhân gây bệnh. Viêm xảy ra khi các tế bào bạch cầu trong cơ thể tăng cường hoạt động để bảo vệ cơ thể khỏi các tác nhân gây bệnh. Phản ứng viêm được đánh giá một cách tổng thể qua các triệu chứng lâm sàng như sốt, phù nề, tắc nghẽn đường hô hấp, xuất tiết nhiểu đờm rãi… và qua các chỉ số xét nghiệm cận lâm sàng như CRP, bạch cầu, bạch cầu trung tính, procalcitonin tăng cao…[[9](#_ENREF_9)], [[11](#_ENREF_11)].

Kết quả nghiên cứu cho thấy khi đánh giá đơn lẻ tình trạng viêm bằng chỉ số CRP thì không thấy sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên khi đánh giá tổng hợp tình trạng viêm bằng một trong ba chỉ số có ý nghĩa: CRP, bạch cầu, bạch cầu trung tính thì chúng tôi tìm thấy ý nghĩa của việc bổ sung kẽm tác động tới tình trạng viêm. Có thể thấy, can thiệp kẽm có thể làm giảm phản ứng viêm của cơ thể, từ đó giúp cho phục hồi tình trạng viêm sớm hơn. Tác dụng chống viêm và chống oxy hóa của kẽm rất quan trọng để cải thiện tình trạng của bệnh nhân viêm phổi và thúc đẩy tiến triển tốt của bệnh, có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng điều trị viêm phổi. Bên cạnh viêm cục bộ, viêm hệ thống, như được quan sát trong nhiễm khuẩn huyết, kẽm hoạt động theo cách làm giảm phản ứng viêm, do sự hấp thu kẽm của tế bào bởi ZIP14 [[31](#_ENREF_31)].

Để các giải pháp điều trị viêm phổi có thể thực sự hiệu quả thì rất cần có sự tham gia tích cực từ nhiều phía, đặc biệt là sự tham gia của điều trị dinh dưỡng kẽm.

**Hiệu quả phòng bệnh đến phản ứng viêm:**

Bảng 3.30 cho thấy sau khi được sử dụng sản phẩm kẽm cùng với phác đồ điều trị viêm phổi đã có 5,8% trẻ tăng phản ứng viêm trong quá trình điều trị, con số này ở nhóm chứng là 3,5%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Có thể thấy can thiệp kẽm trong thời gian điều trị đã hạn chế xuất hiện tình trạng tăng phản ứng viêm của cơ thể. Công dụng này của kẽm là nhờ khả năng làm giảm phản ứng oxi hóa và các chất trung gian gây viêm trong cơ thể con người [[31](#_ENREF_31)]. Nhóm bệnh nhân có tăng phản ứng viêm đều là bệnh nhân viêm phổi có biến chứng, viêm phổi có diễn biến nặng lên trong quá trình điều trị. Nghiên cứu đã chỉ ra hiệu quả dự phòng của kẽm đối với nhóm trẻ viêm phổi.

**Hiệu quả của can thiệp kẽm đến thời gian cải thiện triệu chứng:**

Viêm phổi trẻ em thường bao gồm nhiều triệu chứng từ nhẹ tới nặng như: sốt, ho, khó thở, khò khè, hồi phục các triệu chứng lâm sàng… phụ thuộc nhiều vào nguyên nhân gây bệnh, mức độ tắc nghẽn đường hô hấp cũng như mức độ nặng của bệnh. Trong đó ho và sốt là hai triệu chứng thường gặp nhất.

Bảng 3.31 cho biết:

Thời gian ho trung bình của bệnh nhân ở nhóm can thiệp thấp hơn ở nhóm chứng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Thời gian sốt trung bình của bệnh nhân ở nhóm can thiệp thấp hơn so với nhóm chứng, có sự khác biệt ở 2 nhóm nghiên cứu, có ý nghĩa thống kê với p=0,001.

Phản ứng sốt của cơ thể là một trong các biểu hiện viêm, thường xuất hiện ở những ngày đầu của bệnh và thuyên giảm khi người bệnh có đáp ứng với điều trị. Kết quả cho thấy nhóm trẻ được bổ sung kẽm trong nghiên cứu có thời gian cải thiện triệu chứng của viêm phổi (sốt), ngắn hơn hẳn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Triệu chứng ho không có thuyên giảm đáng kể ở nhóm có can thiệp bổ sung kẽm so với nhóm chứng. Có thể hiểu ho là phản xạ tống đờm của đường hô hấp. Phản xạ ho tốt sẽ giúp bệnh nhân tống xuất đờm tốt hơn. Do đó, biểu hiện lâm sàng triệu chứng ho phụ thuộc nhiều vào vào tình trạng tắc nghẽn của đường hô hấp.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược đã được tiến hành trên 64 trẻ nhập viện mắc viêm phổi, ở độ tuổi từ 2 đến 60 tháng, được phân bổ ngẫu nhiên để uống kẽm (30 mg kẽm nguyên tố/ngày) hoặc giả dược của tác giả [Rerksuppaphol](https://iiy5k3uxyzjdblxuy6zldy3luy-ac4c6men2g7xr2a-www-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/pubmed/?term=Rerksuppaphol+S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31214301) S [[143](#_ENREF_143)] cho thấy thời gian sốt đã rút ngắn hơn đáng kể so với nhóm chứng: (10 (4-27,0 giờ) so với 1,6 (17,0-72,0) giờ với p<0,001. Thời gian để hết triệu chứng thở nhanh (8,0 so với 24 giờ với p <0,001). Tương tự, tác giả Hanaa I đã thực hiện một nghiên cứu hồi cứu tại Bệnh viện Nhi khoa Đại học Cairo, Ai Cập trên 40 trẻ trẻ từ 3–144 tháng tuổi, nhập viện với chẩn đoán viêm phổi [[153](#_ENREF_153)]. Tác giả cho biết, mức kẽm càng thấp thì tình trạng suy hô hấp càng nặng, trẻ có nồng độ kẽm huyết thanh cao thì yêu cầu phải hỗ trợ hô hấp (thở oxy, thở máy) càng thấp với p< 0,001.

Khác với nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Basnet nghiên cứu trên 610 trẻ em từ 2 đến 35 tháng tuổi bị viêm phổi nặng, được điều trị bằng kháng sinh tiêu chuẩn và được chọn ngẫu nhiên để nhận bổ sung kẽm (10 mg ở trẻ từ 2 đến 11 tháng tuổi và 20 mg ở trẻ lớn hơn) hoặc giả dược ở nhóm chứng hàng ngày trong tối đa 14 ngày [[151](#_ENREF_151)]. Tác giả kết luận không tìm thấy ảnh hưởng của bổ sung kẽm tới điều trị viêm phổi nặng. Tác giả đánh giá kết quả thất bại trong điều trị bổ sung kẽm với tiêu chí chính là thời gian hết viêm phổi nặng, tiêu chí phụ là thất bại điều trị, được định nghĩa là yêu cầu thay đổi thuốc kháng sinh, và/hoặc xuất hiện các biến chứng viêm phổi: như tràn dịch màng phổi, cần hỗ trợ hô hấp như thở máy, nhập vào khoa hồi sức tích cực hoặc cần can thiệp phẫu thuật. Hiệu quả của kẽm trong điều trị viêm phổi có thể khác nhau tùy thuộc vào loại liệu pháp kháng sinh nào được thêm vào và khi nào. Các ngưỡng khác nhau trong việc xác định khả năng hồi phục sau viêm phổi và xuất viện sớm có thể tạo ra những sai lệch có thể làm thay đổi khả năng phát hiện tác dụng của thử nghiệm kẽm.

**Hiệu quả của can thiệp đến hiệu quả phục hồi lâm sàng:**

Để đánh giá hiệu quả phục hồi lâm sàng của bệnh nhân viêm phổi cần xem xét toàn diện về mặt lâm sàng (tình trạng sốt, ho, khó thở, thở oxy, toàn trạng…) và tiến triển bệnh sau 48 đến 72h điều trị. Thuốc cũng như các can thiệp khác được điều chỉnh phù hợp với tình trạng bệnh nhân và mục tiêu cải thiện bệnh. Tiến trình này được đánh giá thường xuyên, liên tục qua thăm khám hàng ngày theo phân cấp chăm sóc. Kết hợp với diễn biến các kết quả xét nghiệm phù hợp để các bác sỹ lâm sàng đưa ra phác đồ điều trị phù hợp.

Bảng 3.31 cũng cho biết thời gian để phục hồi lâm sàng và thời gian điều trị của nhóm can thiệp thấp hơn hẳn ở nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,001.

Nghiên cứu cũng đã rút ra được kêt luận bổ sung kẽm hỗ trợ phục hồi các triệu chứng của viêm phổi: giảm thời gian sốt. Liên quan đến hiệu quả dự phòng diễn biến nặng lên của người bệnh trong quá trình điều trị viêm phổi, chúng tôi nhận thấy những trẻ được can thiệp kẽm có tỷ lệ diến biến nặng lên thấp hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,05) so với nhóm bệnh nhân không bổ sung kẽm (bảng 3.33).

Tác giả Murillo JA [[154](#_ENREF_154)] cũng cho thấy thời gian cải thiện tình trạng lâm sàng (gồm các biểu hiện ho, sốt, khó thở) giảm hơn hẳn so với nhóm bổ sung kẽm có ý nghĩa thống kê (76±7 so với 105± 8 giờ), ngoài ra, nhịp thở (37±6 giờ so với 57±7 giờ, p=0,04) và độ bão hòa oxy SPO2 (53±7% so với 87±9%, p=0,007) đều giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng giả dược.

Laghari GS [[139](#_ENREF_139)] cũng cho biết, cả hai nhóm (bổ sung và không bổ sung kẽm khi điều trị viêm phổi theo phác đồ) đều cho thấy sự cải thiện về nhịp thở, độ bão hòa oxy ở hai nhóm (6% và 20%) và tình trạng suy hô hấp sau 48 giờ can thiệp, có ý nghĩa thống kê với p< 0,05.

Như vậy, đối với trẻ mắc viêm phổi, kẽm có khả năng đẩy nhanh quá trình hồi phục do kẽm có thể khống chế tình trạng phù nề và tắc nghẽn trong đường thở. Việc bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi như một biện pháp hữu hiệu mà đơn giản, giúp ích cho điều trị viêm phổi.

**Hiệu quả của can thiệp kẽm đến thời gian điều trị viêm phổi:**

Thông thường các đợt viêm phổi cấp được điều trị trong khoảng thời gian từ 7-14 ngày. Đối với những trường hợp viêm phổi nặng với biểu hiện khó thở, thở nhanh, viêm phổi có biến chứng thì phải điều trị kéo dài hơn, có thể lên tới 15 đến 20 ngày.

Bảng 3.31 cho biết thời gian điều trị của nhóm can thiệp thấp hơn hẳn ở nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,001.

Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của các tác giả khác: Abhiram I cho biết thời gian hồi phục sớm hơn 7 ngày ở nhóm có can thiệp kẽm [[150](#_ENREF_150)].

Tác giả [Shehzad](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Shehzad+N&cauthor_id=27493419) N [[158](#_ENREF_158)] cũng cho biết thời gian nằm viện là 5,35±3,71 ngày ở nhóm bổ sung kẽm, thấp hơn ở nhóm chứng (5,73± 2,56 ngày) với giá trị p= 0,001. Tương tự, Laghari GS [[139](#_ENREF_139)] cho biết thời gian nằm viện trung bình ngắn hơn đáng kể ở nhóm bổ sung kẽm so với nhóm không bổ sung kẽm (3,12 ± 0,99 ngày so với 3,57 ± 0,81 ngày, p=0,01).

Thời gian điều trị kéo dài có thể gây những biến chứng ở bệnh nhân viêm phổi, đặc biệt là tai biến về sử dụng thuốc kháng sinh, biến chứng nhiễm khuẩn bệnh viện và lâu dài là tình trạng xơ hóa ở phổi. Thêm nữa là việc chi phí điều trị cho bệnh nhân sẽ tăng lên rất cao. Thời gian điều trị sau hồi sức của người bệnh viêm phổi cũng thường kéo dài.

Mặt khác, khi người bệnh trải qua một thời gian điều trị kéo dài, tình trạng yếu cơ, tình trạng dinh dưỡng không đầy đủ, sử dụng các thuốc kháng sinh, kháng virus kéo dài, kể cả các biến chứng như nhiễm khuẩn bệnh viện làm cho người bệnh cần một khoảng thời gian hồi phục dài hơn. Điều này phù hợp với thực tế là rất nhiều người bệnh viêm phổi sau khi đã khỏi, nhưng sau đó lại mắc viêm phổi trở lại.

Như vậy ngoài mục tiêu giảm tỷ lệ tử vong của viêm phổi, thì giảm thời gian điều trị cũng là một mục tiêu quan trọng trong điều trị bệnh nhân viêm phổi. Nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi giúp đẩy nhanh quá trình phục hồi bệnh, giảm thời gian và chi phí điều trị. Nhiều nghiên cứu cũng cho thấy lợi ích của kẽm hỗ trợ điều trị bệnh, ngoài việc phục hồi phản ứng viêm và giảm thời gian bệnh, giảm biến chứng nặng bệnh cũng như thời gian điều trị viêm phổi [[139](#_ENREF_139)],[[150](#_ENREF_150)],[[158](#_ENREF_158)]. Khuyến cáo bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi nên đưa ra không chỉ phòng bệnh mà còn trong chữa bệnh.

**Hiệu quả của phương pháp can thiệp đến diễn biến bệnh nặng lên:**

Bảng 3.32 cho biết sau khi được sử dụng sản phẩm kẽm cùng với phác đồ điều trị viêm phổi đã có 25,4% trẻ ở nhóm chứng có diễn biến nặng lên trong quá trình điều trị, con số này là 13,9% ở nhóm can thiệp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p< 0,05.

Các biểu hiện lâm sàng của tình trạng nặng lên trong quá trình điều trị viêm phổi bao gồm: biểu hiện suy hô hấp trên lâm sàng xuất hiện trở lại hoặc xuất hiện mới, kèm theo các tổn thương mới, lan tỏa nhanh ở trên phim chụp phổi. Các dấu hiệu lâm sàng như thở nhanh, các dấu hiệu gắng sức như co kéo cơ hô hấp, rút lõm lồng ngực và các biểu hiện của thiếu oxy máu SpO2 giảm nhanh, khí máu có PaO2 giảm. Bệnh nhân cần can thiệp thêm các biện pháp điều trị khác để hỗ trợ điều trị như thở oxy, đổi kháng sinh, vật lý trị liệu hô hấp, …

Kẽm đóng một vai trò quan trọng trong việc duy trì tính toàn vẹn của hệ thống miễn dịch và các tế bào hô hấp trong quá trình kháng viêm niêm mạc [[10](#_ENREF_10)]. Trong nhiễm khuẩn đường hô hấp, kẽm tham gia trong việc duy trì sự toàn vẹn của tế bào và biểu mô thông qua thúc đẩy sự phát triển của tế bào, ngăn chặn sự chết của tế bào, bảo vệ tế bào chống lại sự phá huỷ của các gốc tự do trong những phản ứng viêm. Vì vậy, thiếu kẽm có thể làm trầm trọng thêm tình trạng viêm và tổn thương tế bào của đường thở, và bổ sung kẽm ở trẻ em có thể làm giảm viêm, giảm tắc nghẽn đường thở và rút ngắn thời gian thở nhanh và tình trạng thiếu oxy [[10](#_ENREF_10)]. Hơn nữa, thiếu kẽm ảnh hưởng đến các phản ứng qua trung gian kháng thể đối với nhiễm khuẩn, được xác định bằng cách tránh sự xâm nhập và thực bào của vi khuẩn được bao bọc [[155](#_ENREF_155)]. Như vậy, có thể hiểu rằng việc tăng nồng độ kẽm trong điều trị viêm phổi góp phần cải thiện tích cực kết quả lâm sàng của viêm phổi ở trẻ em, tránh được diễn biến xấu đi cho người bệnh trong quá trình điều trị.

**Hiệu quả của phương pháp can thiệp đổi kháng sinh:**

Bảng 3.33 cho biết sau khi được sử dụng sản phẩm kẽm cùng với phác đồ điều trị viêm phổi đã có 23% trẻ ở nhóm chứng phải đổi thuốc kháng sinh trong quá trình điều trị, con số này là 14,8% ở nhóm can thiệp. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p> 0,05. Có thể thấy can thiệp kẽm trong thời gian điều trị không ảnh hưởng tới việc phải sử dụng kháng sinh trong quá trình điều trị.

Điều trị kháng sinh sớm và đặc hiệu trong các bệnh nhiễm khuẩn cấp tính đã làm giảm triệu chứng, biến chứng và khỏi bệnh nhanh, cứu sống nhiều người bệnh. Sử dụng kháng sinh ban đầu phụ thuộc rất nhiều vào kinh nghiệm của người thầy thuốc và các nghiên cứu vi sinh trước đó tại cộng đồng. Vì vậy khi có kết quả kháng sinh đồ hoặc diễn biến bệnh không phù hợp, việc thay đổi kháng sinh để đạt hiệu quả điều trị là quan trọng nhất, hạn chế sự kháng thuốc của vi khuẩn và những tác hại của kháng sinh đối với cơ thể.

Kết quả nghiên cứu này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả Bose A: cho biết 30% trong nhóm bổ sung kẽm và 23% trẻ em trong nhóm giả dược phải được chuyển từ thuốc kháng sinh thế hệ thứ nhất ra thuốc kháng sinh thế hệ 2, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [[116](#_ENREF_116)], [[156](#_ENREF_156)].

Tương tự, Shah GS cho biết 21,9 % và 28,3% phải chuyển sang kháng sinh thế hệ thứ 2, 1,6% và 1,9% chuyển sang kháng sinh thế hệ 3 [[157](#_ENREF_157)] và không có sự khác biệt ở hai nhóm nghiên cứu.

Tác giả Sempértegui [[144](#_ENREF_144)] cho biết nguy cơ thay đổi kháng sinh RR: 1,09 (khoảng tin cậy 95%, 0,84-1,40), và không có sự khác biệt đáng kể nào được tìm thấy trong nghiên cứu này (Z=0,64, p=0,52). Wadhwa [[135](#_ENREF_135)] cũng cho biết khi phân tích phân nhóm được thực hiện để đánh giá ảnh hưởng của kẽm đối với việc thay đổi kháng sinh với thời gian điều trị hơn 7 ngày, tác giả nhận thấy nguy cơ thay đổi kháng sinh là RR 1,16 (khoảng tin cậy 95%, 0,88 đến 1,52), và không tìm thấy ý nghĩa thống kê (Z = 1,02, p = 0,31).

Nguyên nhân dẫn đến thay đổi phác đồ kháng sinh thường liên quan tới nguyên nhân gây bệnh, vi khuẩn kháng thuốc hoặc sự đáp ứng kém với điều trị. Do vậy, nguy cơ phải thay đổi kháng sinh mặc dù có bổ sung kẽm thường không thay đổi.

**Hiệu quả phòng bệnh đến viêm phổi có biến chứng**

Bảng 3.34 cho thấy sau can thiệp kẽm cùng phác đồ điều trị, có 19,5% trẻ xuất hiện tình trạng viêm phổi biến chứng trong quá trình điều trị ở nhóm can thiệp, con số này ở nhóm chứng là 27,3%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Các biến chứng hay gặp nhất trong nghiên cứu này là xẹp phổi, tràn dịch màng phổi và nhiễm khuẩn huyết. Tình trạng này rơi vào chủ yếu ở trẻ viêm phổi nặng. Có thể thấy tình trạng biến chứng trong quá trình điều trị không thể ngăn chặn nếu trẻ không được chăm sóc điều trị đầy đủ về nhiều mặt. Yếu tố làm cho tình trạng xuất hiện biến chứng của trẻ viêm phổi liên quan nhiều đều mức độ bệnh khi nhập viện, tình trạng dinh dưỡng của trẻ và nhiều yếu tố khác như đáp ứng thuốc, vấn đề vệ sinh, chống nhiễm khuẩn... Sự quan tâm tới các vấn đề điều trị dinh dưỡng hiện nay là thực sự cần thiết và là tình trạng cần báo động ở nhóm trẻ viêm phổi nói riêng và nhiễm khuẩn nói chung.

Như vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy, trẻ viêm phổi đã có cơ hội tiếp cận nhiều hơn với kẽm, một trong các điều trị dinh dưỡng cần thiết song song với điều trị nhiễm khuẩn. Đây chính yếu tố quan trọng giúp giảm tỉ lệ viêm phổi có biến chứng, đặc biệt giảm thời gian điều trị, cải thiện thời gian để hồi phục các triệu trứng lâm sàng của bệnh. Trẻ dù phải uống thêm một loại thuốc ngoài thuốc điều trị bệnh chính nhưng không thấy phản ứng phụ cũng như các diễn biến bất lợi của thuốc.

Tóm lại, để giải quyết được vấn đề thiếu kẽm ở trẻ em và nhất là trẻ viêm phổi rất cần có một khuyến cáo đồng thuận sử dụng kẽm trong điều trị viêm phổi.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 394 trẻ viêm phổi tuổi từ 2-36 tháng, điều trị tại khoa Nhi Hô Hấp - Bệnh viện Xanh Pôn từ 10/2017 đến 12/2019 và can thiệp bổ sung kẽm trên 122 trẻ với 122 trẻ nhóm đối chứng, một số kết luận được rút ra như sau:

1. **Thực trạng thiếu kẽm và một số yếu tố liên quan ở trẻ viêm phổi lứa tuổi từ 2-36 tháng:**

Tỷ lệ trẻ bị viêm phổi có thiếu kẽm rất cao (57,6%). Mức độ thiếu kẽm nhẹ, thiếu vừa và thiếu nặng tương ứng là 23,1%; 33,2%; và 1,3%. Nồng độ kẽm huyết thanh trung bình của trẻ viêm phổi từ 2-36 tháng là 10,4 ±2,5 µmol/l. Nồng độ kẽm huyết thanh thấp hơn ở các trường hợp viêm phổi có yếu tố nguy cơ như tình trạng suy dinh dưỡng thấp còi, sinh non dưới 37 tuần, tiền sử mắc viêm phổi nhiều lần. Có mối liên quan giữa nồng độ kẽm huyết thanh với mức độ viêm phổi và mức độ SHH: viêm phổi nặng thì có nồng độ kẽm huyết thanh thấp. Nồng độ kẽm càng giảm thì mức độ suy hô hấp càng nặng. Tuổi của trẻ có liên quan có ý nghĩa thống kê với OR=0,5 (0,31 – 0,84), nhóm tuổi càng nhỏ càng ít khả năng bị thiếu kẽm.

**2. Hiệu quả của bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi trẻ em:**

Bổ sung kẽm làm cải thiện nhanh các triệu chứng viêm phổi: giảm thời gian ho; thời gian phục hồi lâm sàng và giảm số ngày điều trị. Bổ sung kẽm không làm thay đổi phác đồ đổi kháng sinh, chưa thấy thay đổi tình trạng dinh dưỡng và chưa thấy cải thiện tình trạng thiếu máu của trẻ.

**TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI, KHẢ NĂNG ỨNG DỤNG**

**1. Tính khoa học**

Đề tài nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp nghiên cứu có tính khoa học cao.

Các chỉ số lâm sàng được đánh giá bởi nghiên cứu viên và các bác sỹ Nhi khoa chuyên ngành Hô hấp tại Bệnh viện Đa khoa Xanh pôn.

Kỹ thuật xét nghiệm ứng dụng để xác định các chỉ số nghiên cứu được thực hiện bằng công nghệ hiện đại tại các phòng xét nghiệm đạt tiêu chuẩn ISO của Trung tâm Xét nghiệm, Bệnh viện Đa khoa xanh pôn.

Đề tài đã sử dụng các phương pháp xử lý số liệu chuẩn mực, tin cậy dựa trên phần mềm thống kê y học như SPSS 22.0 nên kết quả có độ tin cậy cao.

**2. Tính mới, khả năng ứng dụng**

Kết quả đề tài lần đầu ứng dụng bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi tại Bệnh viện đa khoa Xanh pôn đã cho thấy chỉ số thiếu kẽm có giá trị cao trong chẩn đoán và hỗ trợ điều trị viêm phổi. Đây là cơ sở khoa học để xây dựng phác đồ bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi trẻ em, có thể áp dụng cho công tác điều trị của tất cả các tuyến y tế.

**HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu hiện chỉ tiến hành được trên nhóm bệnh nhân viêm phổi, chưa tiến hành được trên nhóm bệnh nhân mắc các bệnh nhiễm khuẩn khác.

Nghiên cứu chưa tiến hành theo dõi người bệnh sau khi kết thúc điều trị.

KHUYẾN NGHỊ

Nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ trẻ viêm phổi có tỷ lệ thiếu kẽm cao, do đó các bác sỹ lâm sàng cần quan tâm đến tình trạng thiếu kẽm ở trẻ viêm phổi, nhất là trẻ viêm phổi có nguy cơ đẻ non, suy dinh dưỡng và mắc viêm phổi nặng.

Trong quá trình điều trị viêm phổi, bên cạnh phác đồ điều trị thông thường cần chú ý bổ sung kẽm cho trẻ sớm và kéo dài trong suốt thời gian điều trị bệnh.

Cần bổ sung thêm hướng dẫn bổ sung kẽm vào phác đồ điều trị viêm phổi cho các cơ sở thực hành lâm sàng.

Cần triển khai nghiên cứu và đánh giá mô hình trên quy mô lớn hơn, số lượng bệnh nhân nhiều hơn, đa dạng hơn và theo dõi sau điều trị.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

1. Phan Thị Kim Dung, Nguyễn Thị Lâm, Nguyễn Thị Yến (2022), Khảo sát tình trạng thiếu kẽm ở trẻ viêm phổi, *Tạp chí Y dược học số* 57 (73-77) -2022; ISSN 2734-9209.
2. Phan Thị Kim Dung, Nguyễn Thị Lâm, Nguyễn Thị Yến, Lê Thế Trung (2022). Hiệu quả bổ sung kẽm trong điều trị viêm phổi, *Tạp chí Y Dược học* số 57 tháng 9/2022; ISSN 2734-9209.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Unicef (2021), access at 12/04/2021, at site

<https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia>.

2. Cristiana MN (2019), "Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management*"*, *Jornal de Pediatria*. V96, tr. 1.

3. Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025 - The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD), access at 12/05/2021, at site

<http://www.unicef.org/media/files/Final_GAPPD_main_Report-_EN-8_April_2013.pdf>.

4. Bailey RL, West KP et al (2015), "The epidemiology of global micronutrient eficiency*"*, *Ann Nutr Metab*. 66(2), tr. 22-33.

5. Kumar N, Jayaprakash S et al (2017), "Low serum zinc levels - a possible marker of severe pneumonia*"*, *JMSCR*. 5(5), tr. 21554-21570.

6. Islam SN, Kamal MM et al (2018), "Serum zinc concentration in children with acute respiratory infections: In relation to sociology and nutritional status*"*, *Clin Nutr Exp*. 22, tr. 11-18.

7. Maywald M, Wessels I et al (2017), "Zinc signaling and immunity*"*, *Int J Mol Sci*. 18, tr. 2222.

8. Hong Gao, Wei Dai et al (2018), "The Role of Zinc and Zinc Homeostasis in Macrophage Function. Journal of Immunology Research*"*. 68, tr. 21-32.

9. Kido T, Ishiwata K et al (2019), "Inflammatory response in the absence of zinc is exacerbated by dysfunction of the type 2 lymphocyte*"*, *M2 T helper pathway, Immunology*. 156 (4), tr. 356-372.

10. Bao S, Knoell DL (2006), " Zinc regulates airway epithelial susceptibility to mortality receptor-mediated apoptosis*"*, *American Journal of Physiology - Cell and Lung Physiology*. 290, tr. L433-L441.

11. Gammoh NZ, Rink L (2017), "Zinc in infections and inflammation*"*, *Nutrition*. 9(6), tr. 624.

12. UNICEF (2006), "A Report Card on Nutrtion and pneumonia*"*, *Progress For children, New York, USA*.

13. Lichten LA, Cousins RJ (2011), "Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation*"*, *Annu Rev Nutr*. 29, tr. 153-176.

14. Thirumoorthy N, Shyam Sunder A et al. (2011), "A review of metallothionein isoforms and their role in pathophysiology*"*, *World J Surg Oncol*. 9, tr. 54.

15. Sung Ryul Lee (2018), "Critical Role of Zinc as Either an Antioxidant or a Prooxidant inCellular Systems*"*, *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 11.

16. Juan PL and Robert JC (2004), "Mammalian zinc transporters*"*, *Annu Rev Nutr*. 24, tr. 151-72.

17. James PC et al (2019), "A metalloproteomic analysis of interactions between plasma proteins and zinc: elevated fatty acid levels affect zinc distribution*"*, *Metallomics*. 11, tr. 1761-1966.

18. Donald CM et al (2019), "Relationship between nutritional status and the systemic inflammatory response: micronutrients*"*, *Nutrition Society*. 78, tr. 56-76.

19. Hambidge KM, Krebs NF et al (2011), "Physiological requirements for zinc*"*, *Int J Vitam Nutr Res*. 81, tr. 72-78.

20. Cousins RJ (2010), "Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis*"*, *Int J Vitam Nutr Res,*. 80, tr. 244-248.

21. Shaun Marshall (1998), "Zinc gluconate and the common cold*"*, *Canadian Family Physician*. 44, tr. 1037-1042.

22. Wu NS, Lewis ED et al (2018), "Nutritional modification for immune function: an analysis of the evidence, mechanisms and clinical relevance*"*, *Immunol front*. 9, tr. 31-60.

23. Maggini S, Maldonado P et al (2017), "Vitamins C, D and Zinc: synergistic roles in immune function and infections*"*, *Vitam Miner*. 6, tr. 3.

24. Maxfield L, Crane JS (2021), "Zinc Deficiency*"*, *Nationnal library of medicine*. NBK 493231, tr. P 339.

25. Pengpeng Xia, Siqi Lian et al. (2021), "Zinc is an important inter-kingdom signal between the host and microbe*"*, *Veterinary Research*. V52, tr. 39.

26. Rumei Luan et al (2022), "Protective role of zinc in the pathogenesis of respiratory diseases*"*, *European Journal of Clinical Nutrition*.

27. Prasad AS. (2017), "Discovery of Zinc for Human Health and Biomarkers of Zinc Deficiency.Molecular, genetic, and nutritional aspects of major and trace minerals*"*, *Academic journalism*, tr. P241–260.

28. Gombart, Adrian FP, Adeline et al. (2020), "A Review of Micronutrients and the Immune System–Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection*"*, *Nutrients*. Vol.12, tr. 1-236.

29. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G et al. (2017), "The antioxidant and antiinflammatory effects of zinc*"*, *NF-κB signaling is zinc dependent. Inflammatory science*. 25(1), tr. 11-24.

30. Hasan R, Rink L and Haase H (2016). (2016), "Chelation ZinC free of weakening chemotherapy, phagocytosis, oxidation explosion, decolorization and cytokine production by neutrophilic granulocytes*"*, *Biol Elem trace*. 171, tr. 79-88.

31. Wessels I, Cousins RJ. (2015), "Zinc dyshomeostasis during polymicrobial sepsis in mice involves zinc transporter ZIP14 and can be overcome by zinc supplementation*"*, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol,*. 309, tr. 768-778.

32. Kido T, Ishiwata K et al. Suka M (2020), "Inflammatory response under zinc deficiency is exacerbated by dysfunction of the T helper type 2 lymphocyte–M2 macrophage pathway.*"*, *Immunology*. 156, tr. 4.

33. Wong CP, Rinaldi NA, Ho E. (2015), "Zinc deficiency enhanced inflammatory response by increasing immune cell activation and inducing IL6 promoter demethylation*"*, *Mol Nutr Food Res*. 59, tr. 991-999.

34. Prasad AS. (2000), "Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts*"*, *J. Infect Dis*. 182, tr. 62-68.

35. Prasad AS, Beck FW, Bao B et al. (2007), "Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: Effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress*"*, *Am J Clin Nutr*. 85, tr. 837-844.

36. Kaltenberg J, Plum LM, Ober-Blobaum JL et al. (2010), "Zinc signals promote il-2-dependent proliferation of t cells*"*, *Eur J Immunol*. 40, tr. 1496-1503.

37. Rosenkranz E, Metz CH, Maywald M et al. (2016), "Zinc supplementation induces regulatory T cells by inhibition of Sirt-1 deacetylase in mixed lymphocyte cultures*"*, *Mol Nutr Food Res*. 60, tr. 661-671.

38. Rosenkranz E, Maywald M, Hilgers RD et al. (2016), "Induction of regulatory T cells in Th1-/Th17-driven experimental autoimmune encephalomyelitis by zinc administration*"*, *Nutr. Biochem*. 29, tr. 116-123.

39. Lopez CA and Skaar EP. (2018), "Effects of dietary transition metals on host-microbial interactions*"*, *Cell host microorganisms*. 23, tr. 737-748.

40. Hess SY (2017), "National Risk of Zinc Deficiency as Estimated by National Surveys*"*, *Food and Nutrition Bull*. Vol 38(1), tr. 3-17.

41. Wishart K (2017), "Increased micronutrient requirements during physiologically demanding situations: Review of the current evidence.*"*, *Vitamin miner*. 6, tr. 1- 16.

42. WHO (2006), "Implementing the New Recommendations on the Clinical Management of Diarrhoea*"*.

43. Judith Jansen, Wolfram Karges, Lothar Rink (2009), "Zinc and diabetes—clinical links and molecular mechanisms*"*, *Journal of Nutritional Biochemistry*. 20, tr. 399-417.

44. Hojyo S and Fukada T. (2016), "Zinc transporters and signaling in physiology and pathogenesis*"*, *Arch Biochem Biophys*. 611, tr. 43-50.

45. Zhou W, Zuo X, Li J et al (2016), "Effects of nutrition intervention on the nutritional status and outcomes of pediatric patients with pneumonia.*"*, *Minerva Pediatr*. 68(1), tr. 5-10.

46. Hamed AM, Kassem YT, Fayed HK. (2020), "Serum zinc levels in hospitalized children with pneumonia: a hospital-based case–control study*"*, *Egyptian Journal of Bronchology*. 13, tr. 730-737.

47. Saleh NY, Fotoh WM. (2018), "Low serum zinc levels: Relationship with severe pneumonia and survival in seriously ill children*"*, *Clinical Practice J*. 72, tr. 13211.

48. Kaur P, Gupta PK, Singh V. (2019), "Serum zinc levels in children with severe community acquired pneumonia*"*, *Journal of Pediatric Critical Care*. V6(9), tr. 15-19.

49. Truong Tran AQ, Grosser D, Ruffin RE et al. (2003), "Apoptosis in the normal and inflamed airway epithelium: role of zinc in epithelial protection and procaspase-3 regulation*"*, *Biochem Pharmacol*. 66(8), tr. 1459-1468.

50. Biaggio VS, Salvetti NR, Chaca MV et al. (2012), "Changes in the extracellular matrix of the lungs in case of zinc deficiency.*"*, *Br J Nutr*. 108, tr. 62-70.

51. Bao S, Knoell DL (2006), "Zinc modulates cytokine-induced pulmonary epithelial barrier permeability.*"*, *Am J Physiol Mol Physiol lung cell*. 291, tr. 1132-1141.

52. Wessels I, Pupke JT, Trotha KT et al. (2020), "Zinc supplementation improves lung damage by reducing recruitment and performance of neutrophil.*"*, *Thorax*. 75, tr. 253-261.

53. Besecker B, Bao S, Bohacova B et al (2008), "Human zinc transporter SLC39A8 (Zip8) is important for the protection of zinc-mediated cells in the pulmonary epithelium*"*, *Am J Physiol Mol Physiol lung cell*. 294, tr. 1127-1136.

54. Truong Tran AQ, Carter J, Ruffin R et al. (2001), "New insights into the role of zinc in the respiratory epithelium.*"*, *Immunol Cell Biol*. 79, tr. 170-177.

55. Roscioli E, Jersmann HP, Lester S et al. (2017), "Zinc deficiency as a codeterminant for airway epithelial barrier dysfunction in an ex vivo model of COPD*"*, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 12, tr. 3503-3510.

56. Darma A, Ranuh RG, Merbawani W et al. (2020), "Zinc supplementation effect on the bronchial cilia length, the number of cilia, and the number of intact bronchial cell in zinc deficiency rats*"*, *Indones Biomed J*. 12, tr. 78-84.

57. Biaggio VS, Pérez Chaca MV, Valdéz SR et al. (2010), "Alteration in the expression of inflammatory parameters as a result of oxidative stress produced by moderate zinc deficiency in rat lung*"*, *Exp Lung Res*. 36, tr. 31-44.

58. Liu MJ, Bao S, Napolitano JR et al. (2018), "Zinc regulates the acute phase response and serum amyloid A production in response to sepsis through JAK-STAT3 signaling*"*, *PLoS One*. 9, tr. 94934.

59. St Croix CM, Leelavaninchkul K, Watkins SC et al. (2005), "Nitric oxide and zinc homeostasis in acute lung injury*"*, *Proc Am Thorac Soc*. 2 tr. 236-242.

60. Krones CJ, Klosterhalfen B, Butz N et al. (2005), "Effect of zinc pretreatment on pulmonary endothelial cells in vitro and pulmonary function in a porcine model of endotoxemia*"*, *J Surg Res*. 123, tr. 251-256.

61. Knoell DL, Julian MW, Bao S et al. (2009), "Zinc deficiency increases organ damage and mortality in a murine model of polymicrobial sepsis*"*, *Crit Care Med*. 37, tr. 1380-1388.

62. Bao S, Liu MJ, Lee B et al. (2010), "Zinc modulates the innate immune response in vivo to polymicrobial sepsis through regulation of NF-kappaB.*"*, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 298 tr. 744-754.

63. Nowak JE, Harmon K, Caldwell CC et al. (2012), "Prophylactic zinc supplementation reduces bacterial load and improves survival in a murine model of sepsis*"*, *Pediatr Crit Care Med*. 13, tr. 323-329.

64. Ganatra HA, Varisco BM, Harmon K et al. (2017), "Zinc supplementation leads to immune modulation and improved survival in a juvenile model of murine sepsis*"*, *Innate Immun*. 23, tr. 67-76.

65. Slinko S, Piraino G, Hake PW et al. (2014), "Combined zinc supplementation with proinsulin C-peptide treatment decreases the inflammatory response and mortality in murine polymicrobial sepsis.*"*, *Shock*. 41, tr. 292-300.

66. Liu MJ, Bao S, Gálvez-Peralta M et al. (2013), "ZIP8 regulates host defense through zinc-mediated inhibition of NF-κB*"*, *Cell Rep*. 3, tr. 386-400.

67. Hall SC, Smith DR, Katafiasz DM et al. (2019), "Novel role of zinc homeostasis in IL-23 regulation and host defense following bacterial infection*"*, *J Immunol*. 202(1), tr. 62-6.

68. Von Bülow V, Dubben S và Engelhardt G et al. (2007), "Zinc-dependent suppression of TNF-α production is mediated by protein kinase A-induced inhibition of Raf-1, IκB kinase β, and NF-κB*"*, *J Immunol*. 179 tr. 4180-4186.

69. Wessels I, Haase H, Engelhardt G et al. (2012), "Zinc deficiency induces production of the proinflammatory cytokines IL-1β and TNFα in promyeloid cells via epigenetic and redox-dependent mechanisms*"*, *J Nutr Biochem*. 24, tr. 289-297.

70. Prasad AS, Bao B, Beck FW et al. (2011), "Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor-κB*"*, *Nutrition*. 27, tr. 816-823.

71. Gielda LM, DiRita VJ (2012), "Zinc competition among the intestinal microbiota.*"*, *mBio*. 3, tr. 00171-00112.

72. Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD (2020.), " Role of S100 proteins in health and disease*"*, *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 1867, tr. 118677.

73. Lai NY, Mills K, Chiu IM (2017), "Sensory neuron regulation of gastrointestinal inflammation and bacterial host defence*"*, *J Intern Med*. 282, tr. 5-23.

74. Shittu MO, Afolami OI (2020), " Improving the efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require Zinc additives - A better synergy for future COVID-19 clinical trials*"*, *Infez Med*. 28, tr. 192-197.

75. Kar M, Khan NA, Panwar A et al. (2019), "Zinc chelation specifically inhibits early stages of dengue virus replication by activation of NF-κB and induction of antiviral response in epithelial cells*"*, *Front Immunol*. 10, tr. 2347.

76. Capdevila DA, Wang J, Giedroc DP (2016), "Bacterial strategies to maintain zinc metallostasis at the host-pathogen interface.*"*, *J Biol Chem*. 291, tr. 20858-20868.

77. Wątły J, Potocki S, Rowińska-Żyrek M (2016), "Zinc homeostasis at the bacteria/host interface-from coordination chemistry to nutritional immunity*"*, *Chemistry*. 22, tr. 15992-16010.

78. Ong CY, erking O, Walker MJ et al. (2018), "New insights into the role of zinc acquisition and zinc tolerance in group A streptococcal infection*"*, *Infect Immun*. 86: , tr. e00048-e118.

79. Von Pein JB, Stocks CJ, Schembri MA et al. (2021), "An alloy of zinc and innate immunity: galvanising host defence against infection*"*, *Cell Microbiol*. 23, tr. e13268.

80. Stocks CJ, Phan MD, Achard MES et al. (2019), " Uropathogenic Escherichia coli employs both evasion and resistance to subvert innate immune-mediated zinc toxicity for dissemination*"*, *Proc Natl Acad Sci USA*. 116, tr. 6341–6350.

81. Eijkelkamp BA, Morey JR, Neville SL et al. (2019), "Dietary zinc and the control of Streptococcus pneumoniae infection*"*, *PLoS Pathog*. 15, tr. 1007957.

82. Coles CL, Sherchand JB, Khatry SK et al. (2008), "Zinc modifies the association between nasopharyngeal Streptococcus pneumoniae carriage and risk of acute lower respiratory infection among young children in rural Nepal. *"*, *J Nutr*. 138, tr. 2462-2467.

83. Strand TA, Hollingshead SK, Julshamn K et al. (2003), "Effects of zinc deficiency and pneumococcal surface protein A immunization on zinc status and the risk of severe infection in mice*"*, *Infect Immun*. 71, tr. 2009-2013.

84. Strand TA, Briles DE, Gjessing HK et al. (2001), "Pneumococcal pulmonary infection, septicemia and survival in young zinc-depleted mice*"*, *Br J Nutr*. 86, tr. 301-306.

85. Hamza SA, Mousa SM, Taha SE et al. (). (2012), "Immune response of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccinated elderly and its relation to frailty indices, nutritional status, and serum zinc levels.*"*, *Geriatr Gerontol Int*. 12, tr. 223-229.

86. Jacobsen FE, Kazmierczak KM et al. (2011), " Interplay between manganese and zinc homeostasis in the human pathogen Streptococcus pneumoniae.*"*, *Metallomics*. 3, tr. 38–41.

87. Pasquet J, Chevalier Y và Pelletier J et al. (2014), "The contribution of zinc ions to the antimicrobial activity of zinc oxide*"*, *Colloids Surf Physicochem Eng Asp*. 457, tr. 263-274.

88. Bhattacharyya P, Agarwal B, Goswami M et al. (2018), "Zinc oxide nanoparticle inhibits the biofilm formation of Streptococcus pneumoniae.*"*, *Antonie van Leeuwenhoek*. 111, tr. 89-99.

89. Kadiyala U, Turali-Emre ES et al (2018), "Unexpected insights into antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles against methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*"*, *Nanoscale*. 10, tr. 4927-4939.

90. Nguyễn Thị Yến và Nguyễn Thị Quỳnh Hương (2012), "Nguyên nhân của viêm phế quản phổi kéo dài ở trẻ em <2 tuổi tại Bệnh vịên Nhi Trung ương*"*, *Tạp chí Y học Việt Nam*. tập 391, tr. 63-66.

91. Sahu D, Kannan GM, Vijayaraghavan R et al. (2013), "Nanosized zinc oxide induces toxicity in human lung cells*"*, *ISRN Toxicol*. 2013, tr. 316075.

92. Lin CD, Kou YY, Liao CY et al. (2014), "Zinc oxide nanoparticles impair bacterial clearance by macrophages.*"*, *Nanomedicine (Lond)*. 9, tr. 1327–1339.

93. Bayle L, Chimalapati S, Schoehn G et al. (2011), "Zinc uptake by Streptococcus pneumoniae depends on both AdcA and AdcAII and is essential for normal bacterial morphology and virulence.*"*, *Mol Microbiol*. 82, tr. 904–916.

94. Brown LR, Caulkins RC, Schartel TE et al. (2017), "Increased zinc availability enhances initial aggregation and biofilm formation of Streptococcus pneumoniae*"*, *Front Cell Infect Microbiol*. 7, tr. 233.

95. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C et al. (2019), "The role of zinc in antiviral immunity.*"*, *Adv Nutr*. 10, tr. 696-710.

96. Baeis MG, Qasemzadeh MJ. (2017), "Zinc Sulfate: An Effective Micronutrient for Common Colds in Children: A Double-Blind Placebo Controlled Trial.*"*, *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care.* 6(4), tr. e55010.

97. Che Z, Sun J (2016), "Investigation on relationship between whole blood zinc and Fe elements with children pneumonia caused by respiratory syncytial virus. *"*, *Int J Lab Med*. 37, tr. 2401-2402.

98. Suara RO, Crowe JE (2004), "Effect of zinc salts on respiratory syncytial virus replication*"*, *Antimicrob Agents Chemother.* 48, tr. 783-790.

99. Lin FC, Young HA (2014), "Interferons: Success in anti-viral immunotherapy*"*, *Cytokine Growth Factor Rev*. 25, tr. 369-376.

100. Lê Thị Hồng Hanh, Trần Nhị Hà (2021), "Kết quả điều trị viêm phổi nặng ở trẻ từ 1 tháng đến 5 tuổi tại tỉnh Quảng Ninh*"*, *Tạp chí Y Học Việt Nam*( 504), tr. 120-123.

101. McAllister DA, Liu L, Shi T. (2019), "Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis.*"*, *Lancet Glob Health*. 7(1), tr. 47-57.

102. United Nations Children’s Fund (2016), "One is too many. Ending child deaths from pneumonia and diarrhea. New York, NY: United Nations Children’s Fund. Available at:

*"www.unicef.org/publications/fles/UNICEF-PneumoniaDiarrhoea-report-2016-web-version5.pdf*.

103. Đào Minh Tuấn và Lê Thị Hoa (2019), " Viêm phổi do vi khuẩn Gram âm ở trẻ em và mối liên quan giữa căn nguyên vi khuẩn với mức độ nặng của bệnh*"*, *Tạp chí nghiên cứu và thực hành nhi khoa*. 1(2), tr. 4-6.

104. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group (2019), "Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study*"*, *Lancet*. 394, tr. 757-779.

105. Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. (2016), "Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months*"*, *Cochrane Database of Syst Rev*. 12, tr. D005978.

106. Khanh Van T, Tuyen L, Burja KD et al. (2014), "Organoleptic qualities and acceptability of fortified rice in two Southeast Asian countries*"*, *Ann NY Acad Sci*. 1324, tr. 48-54.

107. NĐCP 09/2016/NĐ-CP (2016), *Nghị định tăng cường vi chất dinh dưỡng vào thực phẩm*, truy cập ngày, tại trang web

https://vanban.chinhphu.vn/default.aspx?pageid=27160&docid=183319

108. Ibraheem RM, Johnson AB et al. (2014), "Serum zinc levels in hospitalized children with acute lower respiratory infections in the north-central region of Nigeria*"*, *Afr Health Sci*. 14(1), tr. 136-142.

109. Saleh P, Sadeghpour A, Mirza M. (2017), "Relationship between plasma levels of zinc and clinical course of pneumonia*"*, *Tanaffos*. 16(1), tr. 40-45.

110. Abhiram I, Panchanathan S, Ganesan R et al. (2020), "Serum zinc level: a prognostic marker for severe pneumonia in children*"*, *International Juornal of Contemporary Pediatrics*. 6(2), tr. 12-16.

111. Nguyễn Phúc Thu Trang, Nguyễn Thị Dạ Thảo và Nguyễn Thị Thanh Bình và cộng sự (2012), "Tác động của bổ sung kẽm đến tình trạng mắc bệnh nhiễm khuẩn hô hấp cấp và tiêu chảy trẻ dưới 5 tuổi suy dinh dưỡng tại xã Hương hồ, Hương Trà, Thừa Thiên Huế. *"*, *Tạp chí nhi khoa*. 5(14), tr. 33-37.

112. Trần Trí Bình và Nguyễn Thị Yến. (2014), "Nghiên cứu tình trạng dinh dưỡng và thiếu kẽm ở trẻ từ 1 -24 tháng tuổi bị viêm phổi tại Bệnh viện Nhi Trung Ương*"*, *Tạp chí Y Học*. 4 (3a), tr. 14-21.

113. Giang Công Vĩnh, Phạm Vân Thúy và Phạm Ngọc Khái (2014), "Hiệu quả của bổ sung kẽm trên trẻ từ 2-5 tuổi tại khoa Hô Hấp và Tiêu Hóa Bệnh Viện Nhi Thái Bình*"*, *Tạp Chí Y Tế Công Cộng*. 4(31), tr. 42-47.

114. Marcin P. Joachimiak (2021), "Zinc against COVID-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups*"*, *PLoS Negl Trop Dis*. 15(1).

115. Khera D, Singh S, Purohit P et al. (2020), "Prevalence of Zinc deficiency and effect of Zinc supplementation on prevention of acute respiratory infections: A nonrandomized open label study.*"*, *Turk Thorac J.* 21(6), tr. 371-376. .

116. Nair BT, Bhunia R, Sharma KK (2017), "Role of zinc supplementation in acute respiratory tract infections in children aged 2 to 60 months*"*, *Int J Contemp Pediatr*. 4(5), tr. 1758-1762.

117. Bagri NK, Bagri N, Jana M et al. (2018), "Efficacy of oral zinc supplementation in radiologically confirmed pneumonia: Secondary analysis of a randomized controlled trial*"*, *J Trop Pediatr*. 64, tr. 110-117.

118. Howie S, Bottomley C, Chimah O (2018), "Zinc as an adjunct therapy in the management of severe pneumonia among Gambian children: randomized controlled trial*"*, *J Glob Health*. 8, tr. 010418.

119. Rerksuppaphol L, Rerksuppaphol S (2019), "Efficacy of Adjunctive Zinc in Improving the Treatment Outcomes in Hospitalized Children with Pneumonia: A Randomized Controlled Trial*"*, *Journal of Tropical Pediatrics*. 66, tr. 419-427.

120. Singh AK, Sultan MA. (2017), "Comparing the Effects of Zinc Supplementation as Adjunct to the Conventional Therapy and Placebo on Morbidity in Children with Pneumonia between Ages 1 Year to 5 Years*"*, *Journal of Pediatric Care*. 31, tr. 122-137.

121. Tie HT, Tan Q, Luo MZ et al. (2016), "Zinc as an adjuvant biologic for the treatment of severe pneumonia in children <5 years: a meta-analysis of randomized controlled trials.*"*, *Br J Nutr*. 115, tr. 807-16.

122. Wang L, Song Y (2018), "Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double blind and placebo-controlled trials*"*, *Clin Respir J*. 12(3), tr. 857-864.

123. Moshtagh M, Amiri R (2020), "Role of Zinc Supplementation in the Improvement of Acute Respiratory Infections among Iranian Children: A Systematic Review*"*, *Tanaffos*. 19(1), tr. 1–9.

124. Wadhwa N, Chandran A, Aneja S et al. (2013), "The efficacy of zinc was given as adjuvant therapy in the treatment of severe and very severe pneumonia in hospitalized children 2 to 24 months of age: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.*"*, *Am J Clinical Nutr*. 97, tr. 1387-94.

125. Bose A, Coles CL, Gunavathi (2006), "The efficacy of zinc in the treatment of severe pneumonia in hospitalized children <2 years of age*"*, *Am J Clinical Nutr*. 83, tr. 1089 -96; 1207.

126. Kuti BP, Adetola HH, Oyelami AO (2021), "Serum Micronutrients as related to Childhood Pneumonia Severity and Outcome in a Nigerian Health Facility*"*, *J Infect Dev Ctries*. 15(7), tr. 953-961.

127. VDD-BYT (2017), "Chiến lược quốc gia về dinh dưỡng giai đoạn 2011-2020*"*, [*http://vanban.chinhphu.vn/portal/page/portal/chinhphu/hethongvanban?class\_id=2&\_page=2&mode=detail&document\_id=155431*](http://vanban.chinhphu.vn/portal/page/portal/chinhphu/hethongvanban?class_id=2&_page=2&mode=detail&document_id=155431).

128. WHO (2006), "Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development, World Health Organization, Geneva*"*.

129. WHO Library Cataloguing - in - Publication Data (2013), "World Health Organization. Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities: Evidence summaries''.

130. WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006), "WHO child growth standards based on lengh/height, weight and age*"*, *Acta Pediatrica*. 450, tr. 76-85.

131. Young VR, Marchini JS and Cortiella J (1990), "Assessment of protein nutritional status"*"*, *J Nutr 120*, tr. 1496-1502.

132. Nguyễn Đạt Anh và Nguyễn Thị Hương (2013), "Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng, “Phản ứng CRP”*"*, *Nhà xuất bản y học. Trường Đại học Y Hà Nội.*, tr. 526 – 530.

133. Rosalind SG, Sonja YH et al (2008), "Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence*"*, *British Journal of Nutrition*. 99(3), tr. S14–S23.

134. Keshav K, Pathak SK, Singh BK (2020), "A case-control study to assess the outcome of administering zinc sulphate on improving the clinical symptoms of the children diagnosed with pneumonia.*"*, *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 7, tr. 2022.

135. Wadhwa N, Aruna Chandran (2013), "The result of the used to be used as a support in the very severe and anti-inflammatory in children hospitalized 2-24 months: randomized trial, double-blind, certified with placebo.*"*, *American Journal of Clinical Nutrition,*. 97, tr. 2022.

136. Gianluca Terrin et al (2013), "Zinc supplementation reduces morbidity and mortality in very-low-birth-weight preterm neonates: a hospital-based randomized, placebo-controlled trial in an industrialized country1,2,3*"*, *the American journal of Clinical nutrition*. 1-7, tr. 2022.

137. Islam MN et al (2010), "Effect of oral zinc supplementation on the growth of preterm infants'', *Indian Pediatrics 2010 Oct;*. 47, tr. 2022.

138. Sazawal S v et al (2001), "Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: a randomized controlled future.*"*, *Children,*. 108, tr. 2022.

139. Laghari GS, Hussain Z, Taimur M (2019), "Therapeutic Role of Zinc Supplementation in Children Hospitalized with Pneumonia*"*, *Cureus*. 11, tr. 2022.

140. Viện dinh dưỡng quốc gia (2021), "Tổng điều tra dinh dưỡng toàn quốc 2017-2020*"*,[*http://viendinhduong.vn/news/vi/106/61/a/so-lieu-thong-ke-ve-tinh-trang-dinh-duong-tre-em-qua-cac-nam.aspx*](http://viendinhduong.vn/news/vi/106/61/a/so-lieu-thong-ke-ve-tinh-trang-dinh-duong-tre-em-qua-cac-nam.aspx)*,*

*xem 10/08/2019*.

141. Fataki MR, Rodrick R, Christopher R (2014), "Effect of Zinc Supplementation on Duration of Hospitalization in Tanzanian Children Presenting with Acute Pneumonia*"*, *J Trop Pediatr*. 60, tr. 2022.

142. Rajasekaran J, Geminiganesan S (2016), " Serum Zinc Levels in Children 1-59 Months of Age with Pneumonia: A Single-Center Surveillance in India*"*, *Paediatric Medicine* 8, tr. 2022.

143. Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L (2019), "A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory infections in Thai children. *"*, *Pediatric Representative*. 11, tr. 2022.

144. Sempértegui F, Estrella B et al (2014), "Zinc as an adjunct to the treatment of severe pneumonia in Ecuadorian children: a randomized controlled trial,*"* *Am J Clin Nutr*. 99, tr. 2022.

145. Kido T et al (2019), "Inflammatory response under zinc deficiency is exacerbated by dysfunction of the T helper type 2 lymphocyte-M2 macrophage pathway.*"*, *Immunology,* p156. 2022.

146. Ma L, Terwilliger A et al (2015), "Iron and zinc exploitation during bacterial pathogenesis. *"*, *Metallomics,*. 7, tr. 2022.

147. McAllister DA, Liu L (2019), "Global, regional and national estimates of the incidence and mortality from pneumonia in children under 5 years from 2000 to 2015: a systematic analysis*"*, *Lancet Glob Health*. p7, 2022.

148. Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea (2025) (2022), "The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD)*"*.

149. Chandra RK (1990), "Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future*"*, *Am j Clint Nutr 53*. 5, tr. 2022.

150. Abhiram I, Panchanathan et al (2019), "Serum zinc level: a prognostic marker for severe pneumonia in children.*"*, *International Juornal of Contemporary Pediatrics,* . 6, tr. 2022.

151. Basnet S , Shrestha P et al (2012), "Randomized Controlled Trial of Zinc as Adjuvant Therapy for Severe Pneumonia in Young Children*"*, *Pediatrics,* . 129, tr. 2022.

152. Baruah A, Saikia H (2018), "Effect of Zinc Supplementation in Children with Severe Pneumonia: A Randomised Controlled Study*"*, *Journal of Clinical & Diagnostic Research*. 12, tr. 2022.

153. Hanaa I, Rady WA et al (2013), "Blood zinc levels in children hospitalized with pneumonia: A cross sectional study. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*"*. 62, tr. 2022.

154. Murillo JA, León M et al (2019), "Zinc Supplementation Promotes a Th1 Response and Improves Clinical Symptoms in Fewer Hours in Children With Pneumonia Younger Than 5 Years Old*"*, *Front Pediatr,* . 7, tr. 2022.

155. Haase H, Rink L (2014), "Zinc signals and immune function.*"*, *Biofactors,*. 40, tr. 2022.

156. Bose A, Coles CL, Gunavathi JH (2006), "Efficacy of zinc in the treatment of severe pneumonia in hospitalized children <2 y old.*"*, *Am J Clin Nutr,*. 83, tr. 2022.

157. Shah GS, Dutta AK and Shah D (2012), "The role of zinc in severe pneumonia: a randomized double-linked placebo controlled study*"*, *Letter J Pediatr,*. 38, tr. 2022.

158. Shehzad N, Anwar MI and Muqaddas T (2015), "Zinc supplementation for the treatment of severe pneumonia in hospitalized children: a randomized controlled trial.*"*, *Sudan J Paediatr*. 15, tr. 37–41.

PHỤ LỤC

**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

Mã bệnh án: Mã nhãn thuốc:

**I. Hành chính**

1. Họ tên bệnh nhân:……………………….. Buồng bệnh:…….

2. Ngày tháng năm sinh:………………………

3. Cân nặng:………………. Chiều cao:…………….4. Cân nặng khi sinh: kg

5. Giới tính: 1. Nam 2. Nữ

6. Đia chỉ:

7. Điện thoại liên hệ:

**II. Đặc điểm nghiên cứu:**

**8.** Chẩn đoán mức độ viêm phổi lúc vào viện

8.1. Viêm phổi 8.2. Viêm phổi nặng

9. Ngày nhập viện……………………… Ngày ra viện………………………

10. **Tiền sử:**

10.1. Tiền sử viêm phổi: Có Số lần:………….

Không

10.2. Tiền sử mắc bệnh khác :

a. Tiền sử dị ứng:

b. Thời gian xuất hiện các triệu chứng bệnh trước nhập viện:

c. Tiền sử dùng thuốc trước vào viện:

Thuốc hoặc sản phẩm có chứa kẽm: (loại).

Thuốc khác, hàm lượng và thời gian uống:

11. Diễn biến lâm sàng:

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Diễn biến lâm sàng | | Khi nhập viện | Sau 24h điều trị | Sau 36h điều trị | Sau 72h điều trị | Sau 7 ngày điều trị |
| Tình trạng viêm phổi | Viêm phổi |  |  |  |  |  |
| Viêm phổi nặng |  |  |  |  |  |
|  | SHH độ I |  |  |  |  |  |
|  | SHH độ II |  |  |  |  |  |
|  | SHH độ III |  |  |  |  |  |
|  | SPO2 (%) |  |  |  |  |  |
|  | Tím |  |  |  |  |  |
|  | Rút lõm lồng ngực |  |  |  |  |  |
| Nhiệt độ | |  |  |  |  |  |
| Nhịp thở | |  |  |  |  |  |
| Khác  (ghi rõ) | |  |  |  |  |  |

12. Thay đổi phác đồ kháng sinh: Có Không

Lý do:

13. Diễn biến các triệu chứng khác:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Diễn biến khác | Thời gian | Ghi chú |
| Thời gian thở nhanh (giờ) |  |  |
| Thời gian sốt (giờ) |  |  |
| Thời gian bình thường hóa độ bão hòa oxy SpO2 (giờ) |  |  |
| Thời gian phục hồi lâm sàng |  |  |
| Khác |  |  |

14. Tác dụng phụ khi bổ sung kẽm

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tác dụng phụ | Có | Không | Ghi chú |
| Buồn nôn, nôn |  |  |  |
| Tiêu chảy |  |  |  |
| Đau bụng |  |  |  |
| Khác |  |  |  |

**V. XÉT NGHIỆM**

15. Nồng độ kẽm: 15.1. Thời điểm nhập viện:

15.2. Sau 7 ngày điều trị:

16. Các chỉ số xét nghiệm khác:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Các chỉ số xét nghiệm | Lần 1 | Lần 2 | Ghi chú |
| Bạch cầu |  |  |  |
| Bạch cầu trung tính |  |  |  |
| Số lượng hồng cầu |  |  |  |
| Hgb |  |  |  |
| Albumin |  |  |  |
| Protein toàn phần |  |  |  |
| CRP |  |  |  |
| Xquang phổi |  |  |  |

17. Kết quả cấy dịch tỵ hầu: Âm tính

Dương tính

Vi khuẩn :

Virus:

Khác:

**VI. Kết quả điều trị:**

18.1. Khỏi 38. Nặng lên 39. Tử vong

*Hà nội, ngày tháng năm 20*

**Phụ lục 2**

**ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐỊA BÀN NGHIÊN CỨU**

Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn (Xanh Pôn là cách phiên âm từ L'Hôpital de Saint-Paul trong tiếng Pháp, nghĩa là Bệnh viện Thánh Phaolô) là một bệnh viện đa khoa tuyến cuối trực thuộc Sở Y tế Hà Nội. Cùng với các bệnh viện khu vực, trung tâm y tế quận/huyện tạo thành mạng lưới y tế hoàn chỉnh của thủ đô.

Ngày nay, Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn đã trở thành bệnh viện hạng I của TP Hà Nội với hơn 800 giường bệnh, 45 khoa phòng hơn 1000 cán bộ nhân viên, 7 chuyên khoa đầu ngành: Nhi, Ngoại, Gây mê Hồi sức, Xét nghiệm, Chẩn đoán Hình ảnh, Điều dưỡng, Phẫu thuật tạo hình.

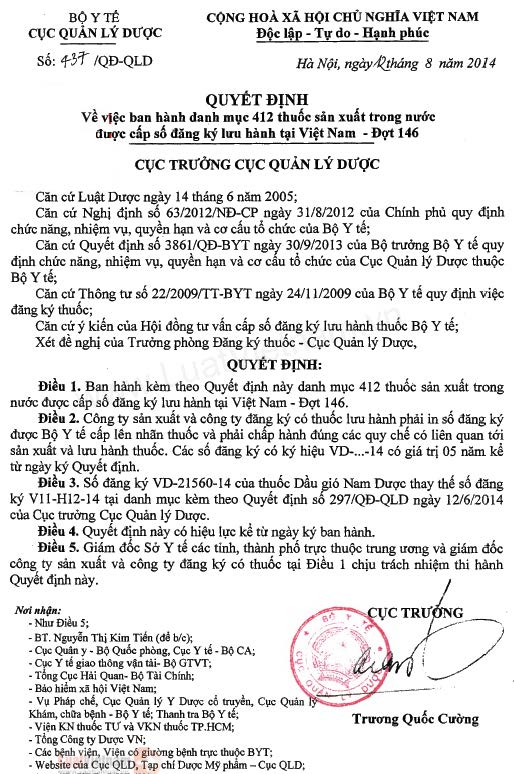
Hàng năm, Bệnh viện tiếp nhận khám cho 600 nghìn lượt người, điều trị nội trú 45 nghìn bệnh nhân, trong đó có các bệnh nhân nặng của bệnh viện tuyến dưới gửi đến cũng như bệnh nhân ngoại tỉnh, vùng lân cận Hà Nội.

Trung tâm xét nghiệm tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn gồm ba chuyên khoa sâu bao gồm: huyết học, sinh hóa, vi sinh được trang bị máy móc hiện đại để triển khai nhiều kĩ thuật chuyển sâu phục vụ chẩn đoán và điều trị. Đây cũng là 1 trong 2 cơ sở đầu tiên của Việt Nam thực hiện được công tác nội kiểm và ngoại kiểm để đảm bảo kết quả xét nghiệm chính xác nhất.

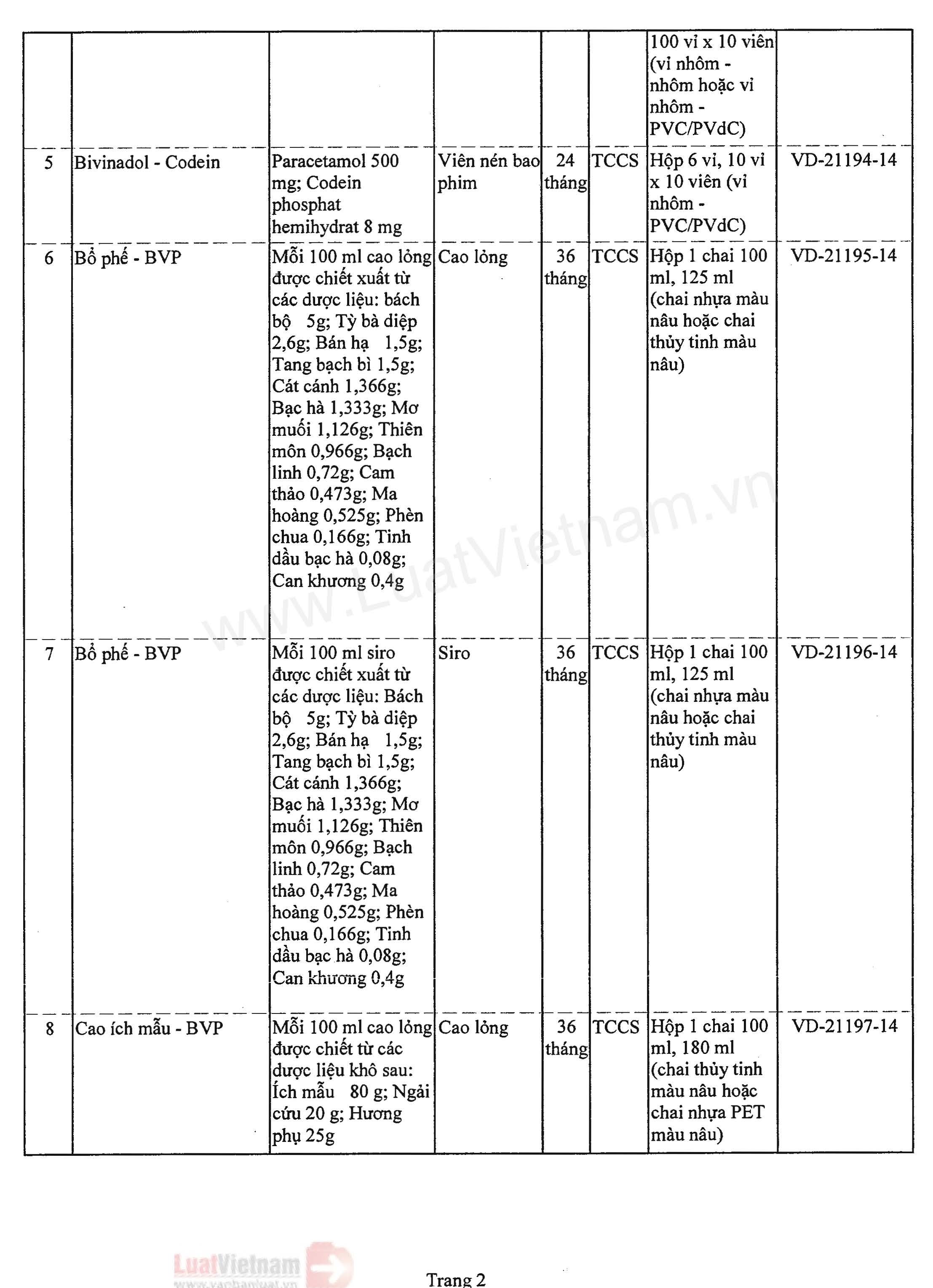
Khoa Nhi hô hấp có 60 giường bệnh, 10 bác sỹ, 22 điều dưỡng với nhiều các kỹ thuật chuyên sâu về hô hấp ở trẻ em, là cơ sở y tế uy tín trong nước cũng như Quốc tế để phát triển chuyên môn, đào tạo và nghiên cứu khoa học.

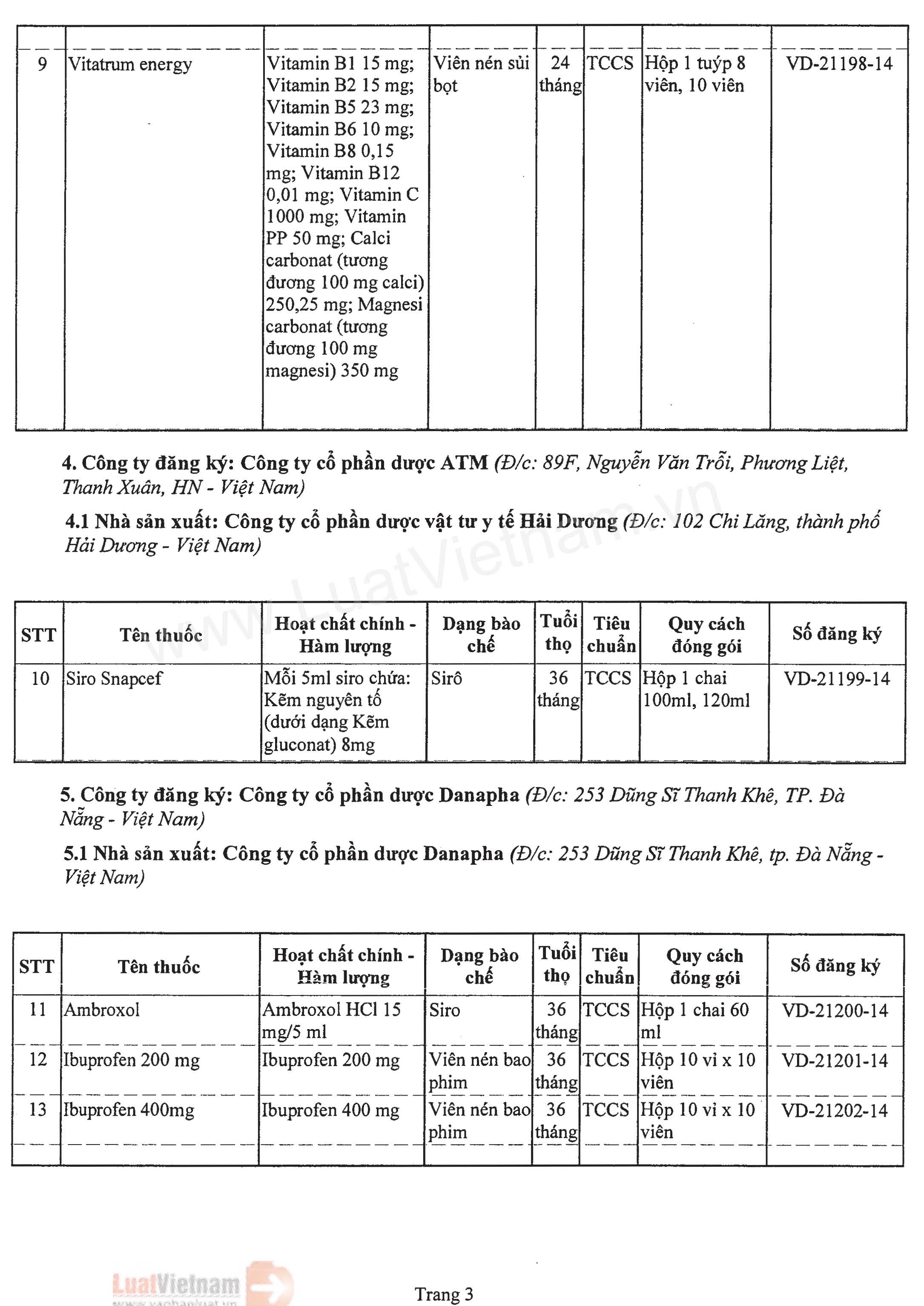
**Phụ lục 4**

**CÔNG BỐ SẢN PHẨM KẼM SNAPCEF**

****

****

****



**PHỤ LỤC 5**

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Stt** | **Mã**  **bệnh án** | **Họ** | **Tên** | **Ngày tháng năm sinh** | **Ngày vào viện** |
| 1 | 1845936 | Chu Gia | H | 25/11/2017 | 22/11/2018 |
| 2 | 1933501 | Đặng Mai Gia | H | 30/4/2018 | 20/4/2019 |
| 3 | 3000489 | Hồ Tiến | M | 1/5/2018 | 8/10/2018 |
| 4 | 3023788 | Nguyễn Ngọc Khánh | M | 19/11/2016 | 25/8/2019 |
| 5 | 13101646 | Vũ Diệp | A | 4/10/2016 | 4/4/2019 |
| 6 | 16000325 | Nguyễn Minh | T | 15/12/2015 | 28/2/2019 |
| 7 | 16009120 | Đỗ Vân | N | 27/12/2015 | 18/3/2019 |
| 8 | 16044380 | Tống Minh | Đ | 24/6/2018 | 14/1/2019 |
| 9 | 16074325 | Lưu Danh | P | 23/12/2015 | 4/3/2019 |
| 10 | 16085096 | Nguyễn Thị Kim | N | 12/6/2018 | 27/11/2018 |
| 11 | 16089043 | Nguyễn Kim | C | 6/6/2016 | 29/5/2019 |
| 12 | 16115560 | Vũ Tiến | Đ | 17/7/2016 | 7/5/2019 |
| 13 | 16152823 | Đoàn Bảo | T | 27/9/2016 | 18/2/2019 |
| 14 | 16157126 | Đặng Thế | D | 24/4/2018 | 28/7/2018 |
| 15 | 19078917 | Phạm Nhật | M | 23/12/2018 | 2/5/2019 |
| 16 | 17001063 | Nguyễn Phương | A | 12/4/2018 | 28/9/2018 |
| 17 | 17003545 | Tống Đức | P | 1/3/2017 | 15/1/2019 |
| 18 | 17003786 | Trần Minh Nhật | N | 26/11/2017 | 21/11/2018 |
| 19 | 17015371 | Nguyễn Bích | N | 1/10/2016 | 19/6/2019 |
| 20 | 17021306 | Đào Thanh | T | 2/9/2018 | 23/11/2018 |
| 21 | 17032488 | Nguyễn Quang | L | 20/6/2016 | 4/3/2019 |
| 22 | 17041265 | Phạm Khánh | C | 1/8/2016 | 22/4/2019 |
| 23 | 17049819 | Nguyễn Ngọc Tuệ | N | 22/7/2016 | 26/11/2018 |
| 24 | 17052339 | Bùi Bảo | T | 19/10/2018 | 22/3/2019 |
| 25 | 17063306 | Lê Hoàng | H | 15/2/2017 | 30/11/2018 |
| 26 | 17068459 | Trần Ngọc Bảo | A | 14/10/2016 | 30/10/2018 |
| 27 | 17074863 | Nguyễn Khánh | A | 17/12/2016 | 27/4/2019 |
| 28 | 17078707 | Nguyễn Quốc | T | 11/4/2017 | 7/3/2019 |
| 29 | 17086158 | Phạm An | N | 10/11/2018 | 31/12/2019 |
| 30 | 17117422 | Nguyễn Đồng Khánh | H | 30/7/2017 | 26/1/2019 |
| 31 | 17157671 | Nguyễn Nam | D | 8/9/2017 | 5/3/2019 |
| 32 | 17170807 | Phạm Hoàng | K | 20/4/2016 | 23/5/2018 |
| 33 | 17171332 | Trần Ngọc Gia | H | 23/9/2017 | 22/2/2019 |
| 34 | 17175052 | Trần Gia | H | 21/11/2018 | 9/1/2019 |
| 35 | 17181802 | Nguyễn Hà | A | 7/4/2017 | 15/5/2019 |
| 36 | 17445103 | Phan Trọng | T | 26/3/2017 | 31/8/2019 |
| 37 | 17571832 | Trần Mai | H | 12/3/2018 | 28/9/2018 |
| 38 | 18001693 | Hoàng Thanh | T | 2/4/2016 | 7/5/2019 |
| 39 | 19125574 | Hoàng Lê Ngân | G | 3/10/2018 | 25/10/2019 |
| 40 | 18007445 | Nguyễn Đắc Thành | C | 24/8/2017 | 27/2/2019 |
| 41 | 18007497 | Nguyễn Minh | H | 12/4/2017 | 26/4/2019 |
| 42 | 18012975 | Nguyễn Minh | K | 10/9/2018 | 4/3/2019 |
| 43 | 18013569 | Tạ Nhật Khánh | M | 10/7/2015 | 8/10/2018 |
| 44 | 18014531 | Ngô Bảo | K | 25/12/2017 | 2/1/2019 |
| 45 | 18019401 | Chu Ngọc Tú | A | 28/2/2018 | 2/10/2018 |
| 46 | 18030392 | Hoàng Phú | N | 19/10/2017 | 4/3/2019 |
| 47 | 18036395 | Nguyễn Gia | H | 15/5/2018 | 23/11/2018 |
| 48 | 18039324 | Phạm Minh | Đ | 24/4/2018 | 16/8/2019 |
| 49 | 18039481 | Nguyễn Đặng Bình | A | 26/3/2018 | 27/12/2018 |
| 50 | 18049112 | Hồ Hải | Đ | 1/6/2017 | 8/3/2019 |
| 51 | 18051096 | Lê Anh | K | 7/10/2017 | 5/4/2019 |
| 52 | 18051678 | Phạm Phương | L | 31/10/2018 | 31/12/2018 |
| 53 | 18053885 | Nguyễn Ngọc Bảo | C | 23/9/2017 | 18/4/2019 |
| 54 | 18053928 | Nguyễn Quỳnh | A | 12/1/2018 | 15/7/2018 |
| 55 | 18054711 | Nguyễn Nhật | Đ | 19/3/2019 | 30/5/2019 |
| 56 | 18055065 | Trần Quốc | K | 19/12/2017 | 27/11/2018 |
| 57 | 18055265 | Nguyễn Lâm | A | 19/8/2017 | 30/7/2019 |
| 58 | 18062428 | Trịnh Lê Minh | N | 16/5/2018 | 8/2/2019 |
| 59 | 18071306 | Trần Nho Minh | Q | 5/5/2018 | 22/11/2018 |
| 60 | 18072498 | Nguyễn Đức | A | 13/11/2018 | 21/3/2019 |
| 61 | 18075169 | Nguyễn Thị Thùy | D | 4/7/2018 | 29/3/2019 |
| 62 | 18075809 | Hoàng Minh | Đ | 9/9/2018 | 15/11/2018 |
| 63 | 18075891 | Nguyễn Tiến | Đ | 7/3/2018 | 28/2/2019 |
| 64 | 18084054 | Lê Minh | K | 2/3/2018 | 16/10/2018 |
| 65 | 18085608 | Trần Quang | K | 12/1/2018 | 28/6/2018 |
| 66 | 18087428 | Nguyễn Ngọc Khánh | L | 4/7/2018 | 20/2/2019 |
| 67 | 19003177 | Ngô Đình | K | 05/4/2018 | 14/2/2019 |
| 68 | 15099298 | Phạm An Bích | N | 25/3/2015 | 19/1/2017 |
| 69 | 18090398 | Nguyễn Đức | A | 29/5/2018 | 26/8/2019 |
| 70 | 18091628 | Nguyễn Việt | H | 16/1/2018 | 6/5/2019 |
| 71 | 18093609 | Hoàng Minh | T | 2/4/2018 | 31/7/2018 |
| 72 | 18095131 | Nguyễn Văn Nhật | A | 17/5/2017 | 9/3/2019 |
| 73 | 18100247 | Nguyễn Bảo | C | 8/1/2018 | 26/4/2019 |
| 74 | 18100313 | Đỗ Ngọc Bảo | L | 8/2/2019 | 23/11/2019 |
| 75 | 18102834 | Phạm Hải | N | 18/7/2018 | 1/4/2019 |
| 76 | 18104981 | Nguyễn Ngọc An | N | 16/2/2019 | 30/4/2019 |
| 77 | 18106502 | Hoàng Chí | H | 1/2/2018 | 5/10/2018 |
| 78 | 18107062 | Lê Quang | V | 12/9/2016 | 12/1/2019 |
| 79 | 18108191 | Dư Ngọc Minh | K | 10/8/2018 | 15/10/2018 |
| 80 | 18108310 | Nguyễn Trung | H | 3/8/2018 | 9/6/2019 |
| 81 | 18108881 | Nguyễn Trâm | U | 13/7/2018 | 7/1/2019 |
| 82 | 18114727 | Vũ Đàm | H | 8/5/2017 | 14/2/2019 |
| 83 | 18121711 | Đỗ Hải | M | 12/9/2018 | 7/03/2019 |
| 84 | 18120388 | Lê Hoàng Phương | A | 2/8/2018 | 6/10/2018 |
| 85 | 18122520 | Vũ Đình | H | 5/5/2018 | 4/3/2019 |
| 86 | 18123627 | Đỗ Bảo An | T | 24/7/2018 | 5/10/2018 |
| 87 | 18124358 | Nguyễn Bảo | N | 3/2/2018 | 25/10/2018 |
| 88 | 18124490 | Vũ Nguyên | K | 21/2/2018 | 28/5/2019 |
| 89 | 18124748 | Mai Tuấn | T | 8/8/2018 | 25/1/2019 |
| 90 | 18125136 | Phan Ngọc Tuệ | A | 12/4/2017 | 10/10/2018 |
| 91 | 18125320 | Nguyễn Đào Thanh | T | 12/3/2017 | 3/10/2018 |
| 92 | 18127017 | Nguyễn Đình | V | 1/8/2018 | 10/1/2019 |
| 93 | 19033075 | Lương Ngọc | H | 10/1/2018 | 22/03/2018 |
| 94 | 18129819 | Phan Tuấn Nguyên | A | 12/1/2018 | 12/10/2018 |
| 95 | 18131026 | Trần Huyền | A | 30/8/2018 | 5/10/2018 |
| 96 | 19012740 | Nguyễn Minh | L | 3/10/2018 | 12/02/2019 |
| 97 | 18131781 | Đặng Thùy | C | 28/9/2018 | 17/11/2018 |
| 98 | 18133008 | Trịnh Tường | V | 2/3/2018 | 24/11/2018 |
| 99 | 18134988 | Dương Đức | T | 15/12/2018 | 29/11/2019 |
| 100 | 18135472 | Nguyễn Tú | A | 20/2/2018 | 22/12/2018 |
| 101 | 18135477 | Vương Quốc | V | 19/11/2018 | 20/1/2019 |
| 102 | 18137019 | Trương Quốc | H | 15/9/2018 | 9/1/2019 |
| 103 | 18137754 | Nguyễn Đức | B | 20/2/2018 | 28/5/2019 |
| 104 | 18138446 | Đỗ Tường Minh | Q | 10/7/2018 | 21/12/2018 |
| 105 | 18138740 | Nguyễn Hải | M | 16/12/2017 | 20/10/2018 |
| 106 | 19003509 | Vương Đăng | N | 16/10/2018 | 8/1/2018 |
| 107 | 19003775 | Nguyễn Khánh | C | 15/11/2018 | 23/1/2019 |
| 108 | 18142828 | Nguyễn Bạch | L | 16/9/2018 | 19/11/2018 |
| 109 | 18144784 | Đặng Tiến | Q | 1/10/2016 | 4/1/2019 |
| 110 | 18145328 | Trịnh Thị Thái | D | 1/10/2018 | 9/1/2019 |
| 111 | 18145368 | Bùi Nguyên | V | 22/10/2018 | 19/4/2019 |
| 112 | 18145622 | Nguyễn Lê Hoàng | A | 10/9/2018 | 9/11/2018 |
| 113 | 18146552 | Nguyễn Hồng | S | 29/9/2018 | 20/11/2018 |
| 114 | 18146951 | Phạm Quang Bình | A | 8/9/2018 | 10/12/2018 |
| 115 | 18148334 | Đõ Ánh | D | 10/5/2018 | 18/11/2018 |
| 116 | 18148688 | Nguyễn Khả | N | 20/10/2018 | 1/12/2018 |
| 117 | 18148781 | Lê Nam | K | 21/10/2017 | 30/11/2018 |
| 118 | 18152968 | Nguyễn Nhật | N | 1/10/2018 | 17/11/2019 |
| 119 | 18148971 | Lại Đức | K | 22/9/2018 | 29/11/2018 |
| 120 | 18149326 | Hà Gia | B | 5/9/2018 | 20/11/2018 |
| 121 | 18149403 | Nguyễn Ngọc Như | Q | 14/6/2018 | 23/11/2018 |
| 122 | 18149462 | Vũ Thị Thanh | C | 2/8/2018 | 22/11/2018 |
| 123 | 18149929 | Bùi Tiến | D | 28/7/2018 | 14/11/2018 |
| 124 | 18152468 | Lê Duy Tuấn | K | 2/10/2018 | 17/11/2019 |
| 125 | 18150678 | Phan Trúc | A | 20/8/2018 | 14/11/2018 |
| 126 | 18151206 | Nguyễn Phú An | K | 9/11/2018 | 22/2/2019 |
| 127 | 18151297 | Nguyễn Trần Trí | Đ | 12/10/2018 | 16/11/2019 |
| 128 | 18151300 | Nguyễn Minh | K | 22/10/2018 | 9/1/2019 |
| 129 | 18154402 | Nguyễn Minh | K | 6/6/2018 | 4/12/2018 |
| 130 | 18154752 | Chu Thị Ngọc | Q | 13/10/2018 | 23/12/2018 |
| 131 | 18154999 | Trương Minh | K | 30/5/2018 | 12/5/2019 |
| 132 | 18155125 | Nguyễn Bảo | K | 19/11/2018 | 27/12/2019 |
| 133 | 18156463 | Nguyễn Đại | D | 16/3/2018 | 21/12/2018 |
| 134 | 18157449 | Phùng Nguyễn Bảo | N | 10/11/2018 | 19/3/2019 |
| 135 | 18157715 | Trung Văn | A | 2/1/2018 | 24/12/2018 |
| 136 | 18158442 | Nguyễn Tùng | L | 26/4/2018 | 12/3/2019 |
| 137 | 18158581 | Nguyễn Anh | K | 8/1/2018 | 27/11/2018 |
| 138 | 18159446 | Phạm Nguyễn Bảo | S | 26/10/2018 | 25/12/2018 |
| 139 | 18160477 | Trần Duy | K | 24/1/2019 | 5/4/2019 |
| 140 | 18160569 | Nguyễn Hữu Minh | K | 22/1/2019 | 4/4/2019 |
| 141 | 19019334 | Phùng Duy Minh | K | 13/01/2018 | 20/02/2019 |
| 142 | 18160588 | Nguyễn Quỳnh | C | 08/01/2019 | 26/03/2019 |
| 143 | 18160602 | Nguyễn Hoàng | P | 15/1/2019 | 31/3/2019 |
| 144 | 18160722 | Trịnh Đức | H | 25/11/2018 | 21/1/2019 |
| 145 | 18160952 | Thân Ngọc Phú | K | 6/2/2018 | 5/1/2019 |
| 146 | 18162119 | Ngô Bảo | N | 15/12/2018 | 18/2/2019 |
| 147 | 18163713 | Nguyễn Tú | A | 13/11/2018 | 2/1/2019 |
| 148 | 18163933 | Lê Xuân | N | 13/8/2018 | 28/2/2019 |
| 149 | 18164258 | Nguyễn Vũ Tường | V | 20/11/2018 | 22/12/2019 |
| 150 | 18164407 | Lê Trọng | N | 13/11/2018 | 29/1/2019 |
| 151 | 18164563 | Nguyễn Vũ Thiên | B | 2/11/2018 | 7/1/2019 |
| 152 | 18164609 | Đặng Trần Thái | H | 16/11/2018 | 25/1/2019 |
| 153 | 18168600 | Hà Đức | T | 27/9/2017 | 10/1/2019 |
| 154 | 18215561 | Nguyễn Xuân | N | 6/9/2017 | 26/12/2018 |
| 155 | 18238760 | Lê Bảo | S | 17/9/2018 | 12/5/2019 |
| 156 | 18245162 | Ngô An | N | 21/1/2017 | 24/12/2018 |
| 157 | 18245164 | Ngô An | N | 22/10/2018 | 23/12/2018 |
| 158 | 18270956 | Nguyễn Sinh | L | 2/4/2019 | 24/6/2019 |
| 159 | 18105483 | Nguyễn Minh | Đ | 8/12/2018 | 5/12/2019 |
| 160 | 18517369 | Trịnh Văn | Q | 7/8/2018 | 13/5/2019 |
| 161 | 18531879 | Vũ Ngọc Bội | N | 20/10/2018 | 26/11/2019 |
| 162 | 18544622 | Nguyễn Tuấn | K | 14/12/2018 | 28/3/2019 |
| 163 | 18620455 | Trịnh Đức | V | 8/11/2018 | 13/1/2019 |
| 164 | 18632558 | Bùi Nam | K | 7/7/2018 | 10/3/2019 |
| 165 | 18641676 | Lê Anh | D | 10/12/2018 | 12/5/2019 |
| 166 | 18647258 | Nguyễn Văn | T | 1/10/2018 | 14/1/2019 |
| 167 | 19000226 | Ngô Minh | P | 5/11/2018 | 12/1/2019 |
| 168 | 19078038 | Nguyễn Công | D | 22/11/2018 | 15/7/2019 |
| 169 | 19000675 | Lê Khôi | V | 11/11/2018 | 9/1/2019 |
| 170 | 19000918 | Phạm Minh Bảo | C | 26/10/2018 | 28/2/2019 |
| 171 | 19001096 | Nguyễn Thế | T | 21/8/2018 | 29/12/2018 |
| 172 | 19001181 | Dương Trung | N | 5/12/2018 | 16/2/2019 |
| 173 | 19001311 | Nguyễn Lý Tùng | D | 6/9/2018 | 2/1/2019 |
| 174 | 19001420 | Đỗ Phú | A | 14/8/2018 | 14/1/2019 |
| 175 | 19001737 | Nguyễn Hoàng | Y | 27/1/2018 | 29/12/2018 |
| 176 | 17004307 | Vũ An | K | 3/12/2016 | 25/2/2018 |
| 177 | 19002150 | Lê Minh | K | 18/10/2018 | 2/1/2019 |
| 178 | 19002694 | Nguyễn Dương Hồng | Q | 2/4/2018 | 7/1/2019 |
| 179 | 19002889 | Lê Trương Minh | H | 29/8/2018 | 7/1/2019 |
| 180 | 19003772 | Trần Phúc | H | 15/8/2018 | 22/1/2019 |
| 181 | 19060065 | Hoàng Tùng | L | 11/12/2018 | 5/6/2019 |
| 182 | 18013663 | Phạm Minh Thái | K | 11/2/2017 | 27/4/2019 |
| 183 | 19005416 | Nguyễn Tuấn | A | 26/12/2018 | 20/4/2019 |
| 184 | 19005718 | Đặng Lê Nam | K | 1/12/2018 | 21/5/2019 |
| 185 | 19005871 | Nguyễn Như | Y | 9/11/2018 | 21/1/2019 |
| 186 | 19006348 | Đỗ Minh | Q | 16/11/2018 | 22/1/2019 |
| 187 | 19006405 | Lê Minh | K | 30/11/2018 | 17/1/2019 |
| 188 | 19006420 | Nguyễn Nhật | H | 11/4/2018 | 17/1/2019 |
| 189 | 19006863 | Nguyễn Quang | N | 7/3/2018 | 25/2/2019 |
| 190 | 19007135 | Đỗ Quỳnh | A | 17/9/2018 | 1/6/2019 |
| 191 | 19007690 | Trần Gia | H | 14/1/2018 | 14/1/2019 |
| 192 | 19007691 | Trần Khánh | N | 20/10/2018 | 14/1/2019 |
| 193 | 19008058 | Lê Hương Thảo | N | 2/12/2018 | 27/3/2019 |
| 194 | 19008113 | Nguyễn Minh | N | 23/12/2018 | 27/4/2019 |
| 195 | 19008117 | Nguyễn Phương An | N | 17/12/2018 | 11/2/2019 |
| 196 | 19008345 | Trương Như | Y | 15/8/2017 | 18/1/2019 |
| 197 | 19008440 | Nguyễn Hữu Huy | H | 3/10/2018 | 16/1/2019 |
| 198 | 19009389 | Nguyễn Nhật | H | 18/10/2017 | 6/3/2019 |
| 199 | 19009626 | Nguyễn Thị Bảo | C | 8/12/2018 | 25/3/2019 |
| 200 | 19010494 | Bùi | S | 4/8/2018 | 22/1/2019 |
| 201 | 19010766 | Lê Tùng | L | 23/10/2018 | 18/2/2019 |
| 202 | 19011002 | Nguyễn Hải | P | 11/1/2018 | 18/1/2019 |
| 203 | 19011033 | Nguyễn Minh | H | 5/12/2018 | 21/12/2019 |
| 204 | 19011162 | Bùi Diệp | C | 25/10/2017 | 18/1/2019 |
| 205 | 19013152 | Trần Phương | T | 5/1/2018 | 10/9/2018 |
| 206 | 19012377 | Nguyễn Đức | T | 28/2/2018 | 18/2/2019 |
| 207 | 19012588 | Nguyễn Khánh | D | 1/9/2018 | 12/2/2019 |
| 208 | 19013039 | Chu Nhật | Q | 11/7/2018 | 22/2/2019 |
| 209 | 19013094 | Lê Thuỳ | C | 23/12/2018 | 31/1/2019 |
| 210 | 19013288 | Vũ Nam | P | 15/5/2018 | 5/4/2019 |
| 211 | 19014149 | Nguyễn Văn Phúc | A | 27/12/2018 | 6/3/2019 |
| 212 | 19014529 | Nguyễn Thế | A | 13/7/2018 | 21/2/2019 |
| 213 | 19015058 | Trần Trung | K | 9/1/2019 | 18/03/2019 |
| 214 | 19015133 | Nguyễn Tuấn | H | 2/1/2019 | 20/03/2019 |
| 215 | 19015346 | Ngô Minh | Đ | 4/9/2018 | 22/2/2019 |
| 216 | 19015347 | Phạm Nguyên | K | 29/8/2018 | 8/3/2019 |
| 217 | 19015576 | Trịnh Huy | Đ | 10/1/2018 | 18/2/2019 |
| 218 | 19015585 | Dương Bảo | N | 28/9/2018 | 18/2/2019 |
| 219 | 19015682 | Nghiêm Minh | T | 12/12/2018 | 27/3/2019 |
| 220 | 19015957 | Nguyễn Quỳnh | C | 19/2/2019 | 18/4/2019 |
| 221 | 19016448 | Nguyễn Quang | M | 28/4/2018 | 2/3/2019 |
| 222 | 19016630 | Nguyễn Bảo | N | 9/10/2017 | 19/2/2019 |
| 223 | 19016961 | Nguyễn Minh | Q | 14/12/2018 | 8/2/2019 |
| 224 | 19017152 | Nguyễn Tùng | L | 16/12/2018 | 9/5/2019 |
| 225 | 19017218 | Nguyễn Hiểu | P | 1/4/2018 | 11/2/2019 |
| 226 | 19017676 | Đặng Văn Quang | T | 12/12/2018 | 3/2/2019 |
| 227 | 19017920 | Nguyễn Ngọc Nguyên | K | 18/8/2018 | 2/4/2019 |
| 228 | 19018231 | Nguyễn Nhã | T | 17/11/2018 | 22/2/2019 |
| 229 | 19018356 | Trương Phạm Bảo | M | 6/12/2018 | 13/2/2019 |
| 230 | 19018903 | Nguyễn Thị Thanh | T | 30/7/2018 | 20/3/2019 |
| 231 | 19019044 | Phạm Trúc | L | 11/10/2018 | 26/2/2019 |
| 232 | 19019164 | Nguyễn Quỳnh | A | 11/1/2019 | 11/2/2019 |
| 233 | 19019327 | Nguyễn Nhật | Q | 5/1/2019 | 20/8/2019 |
| 234 | 19019347 | Vũ Tiến | T | 15/11/2018 | 20/2/2019 |
| 235 | 19020647 | Ngô Đình | K | 5/4/2018 | 28/2/2019 |
| 236 | 19021998 | Nguyễn Ngọc | M | 28/11/2018 | 9/3/2019 |
| 237 | 19022126 | Mai Xuân Tuấn | P | 10/9/2018 | 4/4/2019 |
| 238 | 19022173 | Dương Vũ Hải | Đ | 1/2/2019 | 19/3/2019 |
| 239 | 19023344 | Nguyễn Trọng | Đ | 21/11/2018 | 8/3/2019 |
| 240 | 19052907 | Trần Xuân | H | 10/01/2019 | 06/05/2019 |
| 241 | 19023402 | Lê Phan Tiến | P | 12/9/2017 | 24/3/2019 |
| 242 | 19024217 | Nguyễn Đức | T | 27/1/2018 | 29/3/2019 |
| 243 | 19024522 | Lương Duy | A | 13/1/2019 | 13/3/2019 |
| 244 | 19025929 | Lê Văn Trung | K | 16/7/2018 | 27/3/2019 |
| 245 | 19026402 | Nguyễn Trâm | A | 23/9/2018 | 26/2/2019 |
| 246 | 19026676 | Ngô Văn Đại | Q | 18/12/2018 | 17/2/2019 |
| 247 | 19027717 | Vi Tiến | Đ | 28/10/2018 | 11/3/2019 |
| 248 | 19028202 | Nguyễn Nam | K | 8/1/2018 | 11/3/2019 |
| 249 | 19028224 | Nguyễn Minh | H | 6/12/2018 | 8/3/2019 |
| 250 | 19028235 | Lê Phương | T | 21/1/2018 | 25/2/2019 |
| 251 | 19028840 | Đỗ Duy | N | 11/2/2018 | 4/3/2019 |
| 252 | 19029131 | Trịnh Hải | L | 9/12/2018 | 11/3/2019 |
| 253 | 19029530 | Nguyễn Viết Anh | T | 7/2/2018 | 28/3/2019 |
| 254 | 19030228 | Đỗ Ngọc | D | 1/12/2018 | 13/3/2019 |
| 255 | 19030829 | Đỗ Duy | M | 7/1/2019 | 26/3/2019 |
| 256 | 19030962 | Nguyễn Mai | N | 3/1/2019 | 7/3/2019 |
| 257 | 19031555 | Nguyễn Thùy | D | 5/10/2018 | 17/4/2019 |
| 258 | 19031648 | Đào Bình | D | 14/9/2018 | 11/3/2019 |
| 259 | 19032034 | Bùi Thảo | C | 22/6/2018 | 7/3/2019 |
| 260 | 19032457 | Trần Mai | T | 26/10/2018 | 5/4/2019 |
| 261 | 19032679 | Nguyễn Thùy | D | 14/2/2019 | 29/8/2019 |
| 262 | 19032996 | Nguyễn Anh | D | 18/1/2019 | 8/5/2019 |
| 263 | 19033313 | Trần Minh | Đ | 28/1/2019 | 19/4/2019 |
| 264 | 19033318 | Ngô Duy Phúc | L | 12/9/2018 | 20/3/2019 |
| 265 | 19033352 | Bùi Đặng Minh | P | 3/1/2019 | 17/3/2019 |
| 266 | 19033354 | Trương Hữu | T | 9/2/2019 | 7/4/2019 |
| 267 | 19033501 | Đăng Mai Gia | H | 25/9/2018 | 20/4/2019 |
| 268 | 19033599 | Nguyễn Diệp Tú | A | 2/2/2019 | 19/4/2019 |
| 269 | 19033640 | Dương Đức | A | 7/4/2019 | 26/7/2019 |
| 270 | 19033664 | Phùng Khôi | N | 20/3/2018 | 21/3/2019 |
| 271 | 19033870 | Đặng Vũ Hoài | A | 21/2/2019 | 25/4/2019 |
| 272 | 19033904 | Nguyễn Ngọc Minh | P | 27/12/2018 | 12/3/2019 |
| 273 | 19033958 | Nguyễn Quang | Đ | 1/2/2018 | 23/3/2019 |
| 274 | 19033964 | Lưu Nguyễn Ngọc | A | 14/9/2016 | 17/4/2019 |
| 275 | 19036370 | Trần Xuân | B | 24/1/2018 | 21/3/2019 |
| 276 | 19036476 | Phạm Thanh | H | 1/1/2019 | 25/3/2019 |
| 277 | 19036519 | Hoàng Gia | B | 11/12/2018 | 20/3/2019 |
| 278 | 18148917 | Nguyễn Thị | Y | 02/09/2018 | 29/11/2018 |
| 279 | 19038236 | Nguyễn Quốc | P | 21/11/2018 | 26/4/2019 |
| 280 | 19038242 | Hoàng Ngọc | M | 10/4/2018 | 10/4/2019 |
| 281 | 19039119 | Trần Quang | H | 18/2/2019 | 30/4/2019 |
| 282 | 19039764 | Lê Ngọc | H | 12/6/2018 | 1/4/2019 |
| 283 | 19040557 | Nguyễn Gia | A | 8/9/2018 | 23/8/2019 |
| 284 | 19040638 | Lã Xuân | T | 27/2/2019 | 31/8/2019 |
| 285 | 19040774 | Kiều Bảo | T | 15/4/2017 | 4/4/2019 |
| 286 | 19040775 | Tạ Hoàng | Q | 30/7/2018 | 4/4/2019 |
| 287 | 19040839 | Nguyễn Hoàng Bảo | A | 21/5/2018 | 12/5/2019 |
| 288 | 19041464 | Hoàng Minh | T | 12/4/2019 | 25/6/2019 |
| 289 | 19041642 | Đào Văn | T | 3/3/2019 | 5/5/2019 |
| 290 | 19042109 | Nguyễn Gia | H | 12/3/2019 | 24/4/2019 |
| 291 | 19042380 | Nguyễn Hoàng | A | 7/6/2018 | 4/5/2019 |
| 292 | 19044636 | Nguyễn Chí | T | 19/2/2019 | 25/4/2019 |
| 293 | 19044652 | Vũ Thu | P | 21/1/2018 | 2/4/2019 |
| 294 | 19046735 | Vũ Minh | Đ | 13/11/2018 | 25/6/2019 |
| 295 | 19047013 | Lưu Tiến | D | 21/1/2019 | 26/4/2019 |
| 296 | 19047164 | Mai Xuân Hải | A | 20/2/2019 | 22/4/2019 |
| 297 | 19047210 | Hoàng Bảo | N | 3/9/2018 | 14/11/2019 |
| 298 | 19047609 | Trần Tuấn | H | 18/2/2019 | 27/4/2019 |
| 299 | 19047636 | Phan Trọng | B | 3/8/2018 | 17/4/2019 |
| 300 | 19047928 | Nguyễn Thượng | N | 27/11/2018 | 10/4/2019 |
| 301 | 19048680 | Nghiêm Quang | K | 4/3/2018 | 10/4/2019 |
| 302 | 19048792 | Đỗ Khánh | D | 29/3/2018 | 19/5/2019 |
| 303 | 19049097 | Nguyễn Tuấn | K | 21/11/2018 | 13/5/2019 |
| 304 | 19049301 | Đặng Kuyền | M | 2/2/2018 | 6/5/2019 |
| 305 | 19049303 | Nguyễn Đăng | K | 16/12/2018 | 16/5/2019 |
| 306 | 19049306 | Trần Hoàng | L | 26/3/2019 | 27/5/2019 |
| 307 | 19049333 | Nguyễn Đăng | B | 25/9/2018 | 3/5/2019 |
| 308 | 19049340 | Vũ Hoàng Linh | Đ | 23/12/2018 | 6/5/2019 |
| 309 | 19049341 | Đặng Đình Minh | K | 31/3/2019 | 15/5/2019 |
| 310 | 16120380 | Trần Nguyễn Hoàng | H | 24/02/2016 | 21/02/2019 |
| 311 | 19049484 | Ngô Đức | T | 27/7/2018 | 5/6/2019 |
| 312 | 19049680 | Hoàng Anh | T | 7/12/2018 | 3/6/2019 |
| 313 | 19049683 | Lê Gia | P | 4/4/2019 | 23/6/2019 |
| 314 | 19049687 | Nguyễn Gia | B | 15/4/2018 | 16/6/2019 |
| 315 | 19050388 | Nguyễn Bá Gia | B | 3/4/2019 | 6/8/2019 |
| 316 | 19051136 | Trần Phúc | L | 6/1/2019 | 23/4/2019 |
| 317 | 19051407 | Vũ Tú | L | 4/3/2019 | 30/6/2019 |
| 318 | 19051416 | Nguyễn Đình Đăng | K | 1/1/2019 | 18/4/2019 |
| 319 | 19052712 | Lương Minh | A | 25/7/2018 | 22/3/2019 |
| 320 | 19053771 | Trần Minh | C | 10/3/2019 | 21/5/2019 |
| 321 | 19054655 | Nguyễn Quang | H | 7/2/2019 | 9/5/2019 |
| 322 | 19055361 | Hoàng Hải | A | 1/4/2019 | 13/5/2019 |
| 323 | 19056022 | Hoàng Minh | H | 24/2/2019 | 25/4/2019 |
| 324 | 19056880 | Tạ Tấn | M | 27/2/2016 | 11/5/2019 |
| 325 | 19057907 | Nguyễn Đình | K | 10/1/2019 | 6/5/2019 |
| 326 | 19057939 | Lê Sỹ | Đ | 17/6/2018 | 2/5/2019 |
| 327 | 19058714 | Nguyễn Quang Bảo | L | 25/1/2019 | 30/4/2019 |
| 328 | 19058913 | Nguyễn Nhật Minh | K | 11/2/2019 | 27/4/2019 |
| 329 | 19058969 | Lê Trịnh Đức | A | 3/10/2018 | 7/5/2019 |
| 330 | 19060329 | Vũ Châu | A | 7/2/2019 | 13/5/2019 |
| 331 | 19060825 | Lê Gia | H | 17/1/2019 | 8/5/2019 |
| 332 | 19064172 | Kiều Thanh | D | 9/3/2019 | 10/5/2019 |
| 333 | 19064886 | Tạ Hoàng | D | 15/9/2018 | 14/5/2019 |
| 334 | 19066741 | Đặng Dũng | T | 5/4/2019 | 17/6/2019 |
| 335 | 19068253 | Nguyễn Đức | D | 20/8/2018 | 17/6/2019 |
| 336 | 19068459 | Nguyễn Bảo | A | 19/3/2019 | 24/5/2019 |
| 337 | 19068460 | Nguyễn Hà | A | 19/3/2019 | 24/5/2019 |
| 338 | 19068699 | Kiều Hà | P | 1/7/2017 | 27/4/2019 |
| 339 | 19068750 | Nguyễn Duy | H | 13/1/2018 | 24/6/2019 |
| 340 | 19068769 | Vũ Thị Gia | L | 2/10/2018 | 23/5/2019 |
| 341 | 19070163 | Đỗ Huy | N | 22/3/2019 | 15/5/2019 |
| 342 | 19072350 | Lê Bắp | N | 14/5/2018 | 14/6/2019 |
| 343 | 19073301 | Nguyễn Mạnh | T | 27/5/2019 | 1/7/2019 |
| 344 | 19073514 | Dương Gia | H | 15/10/2018 | 31/5/2019 |
| 345 | 19074366 | Đinh Gia | H | 6/4/2019 | 7/6/2019 |
| 346 | 19075076 | Phạm Hà | P | 17/2/2019 | 9/7/2019 |
| 347 | 19075162 | Nguyễn Tuấn | M | 16/3/2019 | 6/6/2019 |
| 348 | 19076737 | Nguyễn Minh | H | 28/1/2019 | 12/8/2019 |
| 349 | 19076769 | Nguyễn Trần Minh | V | 8/5/2019 | 28/7/2019 |
| 350 | 19078445 | Đào Nhật | M | 15/4/2019 | 26/6/2019 |
| 351 | 19079081 | Lại Phương Ngân | A | 24/4/2019 | 29/6/2019 |
| 352 | 19083004 | Vũ Gia | H | 31/5/2019 | 5/9/2019 |
| 353 | 19083015 | Trịnh Tuệ | L | 13/4/2019 | 5/7/2019 |
| 354 | 19084215 | Nguyễn Đình Tường | M | 29/4/2019 | 7/9/2019 |
| 355 | 19085262 | Phạm Quỳnh | C | 3/11/2018 | 23/6/2019 |
| 356 | 19086500 | Nguyễn Đức | M | 8/6/2019 | 17/7/2019 |
| 357 | 19087351 | Giang Hồng | N | 8/2/2019 | 18/4/2019 |
| 358 | 19096722 | Nguyễn Ánh | T | 9/1/2019 | 16/8/2019 |
| 359 | 19099576 | Nguyễn Tuấn | K | 18/8/2018 | 22/8/2019 |
| 360 | 19103033 | Hoàng Phương | T | 8/1/2019 | 21/3/2019 |
| 361 | 19103333 | Hoàng Minh | A | 9/6/2017 | 27/8/2019 |
| 362 | 19103565 | Nguyễn Đức | T | 7/1/2019 | 8/8/2019 |
| 363 | 19103698 | Đỗ đắc Tuấn | T | 16/12/2018 | 2/5/2019 |
| 364 | 19104636 | Nguyễn Chi | L | 27/5/2017 | 23/10/2019 |
| 365 | 19104746 | Trịnh Hoàng Mai | H | 11/12/2017 | 18/2/2019 |
| 366 | 19104786 | Nguyễn An | N | 16/7/2018 | 26/8/2019 |
| 367 | 19105881 | Ngô Lân | P | 24/3/2018 | 6/9/2019 |
| 368 | 19106452 | Lê Khánh | N | 19/6/2018 | 30/8/2019 |
| 369 | 19106541 | Đoàn Khánh | N | 10/2/2019 | 28/8/2019 |
| 370 | 19110745 | Nguyễn Diệu | T | 15/3/2018 | 11/9/2019 |
| 371 | 19110834 | Nguyến Hoàng | H | 4/7/2019 | 10/9/2019 |
| 372 | 19110992 | Vũ Thảo | V | 8/12/2018 | 25/2/2019 |
| 373 | 19112544 | Hoàng Đảng Minh | T | 28/4/2019 | 20/9/2019 |
| 374 | 19118995 | Phạm Vũ Huy | P | 25/3/2019 | 7/10/2019 |
| 375 | 19122142 | Đỗ Hoàng Minh | H | 28/9/2017 | 9/6/2019 |
| 376 | 19123758 | Nguyễn Bảo | K | 25/12/2017 | 2/3/2019 |
| 377 | 19124361 | Đinh Nguyễn Minh | K | 1/8/2019 | 12/10/2019 |
| 378 | 19128568 | Lê Hoàng | P | 2/8/2018 | 6/10/2018 |
| 379 | 19137946 | Trịnh Đình | Q | 11/8/2019 | 5/11/2019 |
| 380 | 19149143 | Nguyễn Trần Nhật | M | 9/5/2018 | 26/2/2019 |
| 381 | 19162156 | Trần Minh | K | 3/1/2019 | 6/4/2019 |
| 382 | 19164622 | Vũ Thị Hoài | A | 16/11/2018 | 19/1/2019 |
| 383 | 19211012 | Ngô Quỳnh | A | 2/8/2019 | 7/9/2019 |
| 384 | 19270886 | Nguyễn Sỹ | L | 29/4/2019 | 24/6/2019 |
| 385 | 19352148 | Nguyễn Hoàng | S | 2/2/2019 | 13/4/2019 |
| 386 | 19456336 | Nguyễn Tuệ | V | 10/9/2019 | 18/12/2019 |
| 387 | 19510147 | Nguyễn Đặng Khánh | N | 7/10/2018 | 9/7/2019 |
| 388 | 18150677 | Phan Trâm | A | 3/12/2018 | 28/1/2019 |
| 389 | 19858903 | Nguyễn Thị | T | 20/3/2016 | 20/3/2019 |
| 390 | 19950957 | Quách Hoàng | T | 5/9/2018 | 9/6/2019 |
| 391 | 19003466 | Ngô Gia | L | 1/10/2018 | 18/2/2019 |
| 392 | 181013341 | Nguyễn Ngọc | H | 26/1/2018 | 30/11/2018 |
| 393 | 181443199 | Vũ Ngọc | Q | 4/10/2018 | 21/12/2018 |
| 394 | 18055059 | Lương Gia Minh | K | 02/08/2017 | 25/02/2019 |