

Research Paper

Some Factors Related to Severe Neonatal Pneumonia with RSV at the Neonatal Center of the Vietnam National Children's Hospital

Nguyen Thi Trang^{1*}, Khu Thi Khanh Dung¹

¹ Vietnam National Children's Hospital, 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 20 July 2021

Revised 30 July 2021; Accepted 16 September 2021

Abstract

Objective: To explore factors related to severe RSV-infected neonatal pneumonia. Methods: A cross-sectional study was conducted on 157 infants with RSV pneumonia at the Vietnam National Children's Hospital.

Results: Factors associated with severe RSV pneumonia included: preterm birth (OR = 3.8; $p < 0.05$); bacterial co-infection (OR = 2.9; $p < 0.05$), increased neutrophils ($37.2 \pm 16.2\%$ vs $31.7 \pm 15.4\%$); increased CRP ($6.8 \pm 12.1 \text{ mg/L}$ vs $2.4 \pm 3.5 \text{ mg/L}$ in mild pneumonia group); respiratory acidosis with CO_2 in severe pneumonia group was 51.98 ± 13.2 .

Conclusion: The study provides the prevalence of severe neonatal pneumonia with RSV infection in neonates and factors associated with severe RSV pneumonia in neonates including preterm birth, bacterial co-infection, increased neutrophil, and increased CRP.

Keywords: Neonatal Pneumonia, RSV

* Corresponding author.

E-mail address: nguyentrangy4@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i5.361>

Một số yếu tố liên quan đến viêm phổi sơ sinh nặng có nhiễm virus hợp bào hô hấp tại Trung tâm Sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung ương

Nguyễn Thị Trang¹, Khu Thị Khánh Dung¹

¹ Bệnh viện Nhi Trung ương, 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 20 tháng 7 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 30 tháng 7 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 16 tháng 9 năm 2021

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định một số yếu tố liên quan đến viêm phổi nặng do nhiễm virus hợp bào hô hấp (RSV) ở trẻ sơ sinh.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 157 trẻ sơ sinh viêm phổi do RSV tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Kết quả: Các yếu tố liên quan tới tình trạng viêm phổi RSV nặng bao gồm: Đẻ non (OR = 3,8; $p < 0,05$); đồng nhiễm vi khuẩn (OR = 2,9; $p < 0,05$); tăng bạch cầu đa nhân trung tính ($37,2 \pm 16,2$ % so với $31,7 \pm 15,4$ %), tăng CRP ($6,8 \pm 12,1$ mg/L so với $2,4 \pm 3,5$ mg/L ở nhóm viêm phổi nhẹ); toan hô hấp còn bù với CO₂ trong nhóm viêm phổi nặng trung bình là $51,98 \pm 13,2$.

Kết luận: Nghiên cứu cung cấp tỷ lệ viêm phổi sơ sinh nặng có nhiễm RSV ở trẻ sơ sinh và các yếu tố liên quan đến viêm phổi nặng có nhiễm RSV ở trẻ sơ sinh gồm đẻ non, đồng nhiễm vi khuẩn, tăng bạch cầu đa nhân trung tính, tăng CRP.

Từ khóa: viêm phổi sơ sinh, virus hợp bào hô hấp (RSV)

I. Đặt vấn đề

Viêm phổi là bệnh có tổn thương viêm hoặc nhiễm khuẩn tại phổi do các nguyên nhân khác nhau. Đây là căn bệnh gây tử vong ở mọi nhóm tuổi, đặc biệt là trẻ sơ sinh. Theo thống kê, mỗi năm trên thế giới có khoảng 750.000 đến 1,2 triệu trẻ sơ sinh tử vong do viêm phổi, chiếm 10% tỷ lệ tử vong ở trẻ em trên toàn cầu [1]. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2019, trong các nguyên nhân gây viêm phổi thì virus hợp bào hô hấp (RSV

- respiratory syncytial virus) là nguyên nhân hàng đầu gây nhiễm khuẩn đường hô hấp cấp ở trẻ em trên thế giới (trên 60%), đặc biệt ở trẻ dưới 1 tuổi (trên 80%) [2] và là nguyên nhân quan trọng gây tử vong ở trẻ sơ sinh (2,3%) [3].

Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng yếu tố nguy cơ gây ra tình trạng nhiễm trùng hô hấp cấp tính do RSV bao gồm đẻ non, bệnh tim bẩm sinh có ảnh hưởng huyết động, hay loạn sản phế quản phổi và những bệnh nhân suy giảm miễn dịch [4]. Ngày nay, với sự phát triển của khoa học kỹ thuật hiện đại, người ta còn đề cập tới một số yếu tố khác cũng làm ảnh hưởng tới mức độ cấp tính của bệnh như kiểu

* Tác giả liên hệ

E-mail address: nguyentrangy4@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i5.361>

gen của vật chủ, đồng nhiễm với các tác nhân khác, kiểu hình virus, tải lượng virus [4].

Tuy nhiên dữ liệu đề cập tới yếu tố nguy cơ liên quan tới tình trạng viêm phổi nặng có nhiễm RSV, đặc biệt ở trẻ sơ sinh tại Việt Nam vẫn còn hạn chế. Mặt khác, một số lượng lớn bệnh nhân mặc dù không mang bất kỳ các yếu tố nguy cơ nào kể trên nhưng lại diễn biến nặng trên lâm sàng [5]. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: Xác định một số yếu tố liên quan đến viêm phổi sơ sinh nặng có nhiễm virus hợp bào hô hấp tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2020-2021.

II. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân sơ sinh được chẩn đoán viêm phổi từ tháng 6 năm 2020 đến tháng 5 năm 2021 tại Trung tâm Sơ sinh - Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Trẻ sơ sinh dưới 28 ngày tuổi, nhập viện trong vòng 48 giờ được chẩn đoán là viêm phổi có nhiễm RSV.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi:

Lâm sàng: bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi theo tiêu chuẩn của WHO năm 2013 [6]: Trẻ ho hoặc khó thở, kèm theo ít nhất một trong các dấu hiệu:

+ Thở nhanh: khi tần số thở ≥ 60 lần/ phút (với trẻ sơ sinh);

+ Rút lõm lồng ngực;

+ Nghe phổi: ran ẩm nhỏ hạt, có thể có ran rít, ran ngáy hoặc rì rào phế nang giảm. X-quang: hình ảnh nốt mờ nhỏ, rải rác, tập trung nhiều vùng rốn phổi và cạnh tim, có thể tập trung ở một thùy hoặc phân thùy phổi

- Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi nặng [7]: Khi trẻ có dấu hiệu viêm phổi kèm theo ít nhất một trong các dấu hiệu sau: Dấu hiệu toàn thân nặng: bỏ bú, rối loạn tri giác (lơ mơ hoặc hôn mê), co giật, refill $\geq 2s$. Hoặc dấu hiệu suy hô hấp nặng: thở rên, rút lõm lồng ngực, tím tái hoặc $SpO_2 < 90\%$. tần số thở ≥ 70 chu kỳ/ phút.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi có nhiễm RSV: Trẻ sơ sinh được chẩn đoán nhiễm RSV khi có test nhanh RSV (+) hoặc PCR dịch ty hầu (+)

- Các trẻ được chia thành 2 nhóm: mức độ nhẹ và nặng

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Gia đình bỏ điều trị hoặc không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Cỡ mẫu: được tính theo công thức ước lượng một tỉ lệ trong quần thể:

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

Trong đó:

n: là cỡ mẫu nghiên cứu

p: tỷ lệ trẻ bị viêm phổi nặng do RSV theo nghiên cứu trước là 40% [8].

Δ : là độ chính xác tuyệt đối của nghiên cứu, lấy $\Delta = 0,08$.

α : mức ý nghĩa thống kê, lấy $\alpha = 0,05$. Khi đó, $Z(1-\alpha/2) = 1,96$.

Cỡ mẫu được tính theo công thức cho kết quả là 144 bệnh nhi. Cộng thêm 10% dự phòng đối tượng nghiên cứu bỏ cuộc hoặc chuyển viện không tham gia vào nghiên cứu.

Cỡ mẫu cuối cùng thu thập được là 157 trẻ sơ sinh viêm phổi do RSV.

Chọn mẫu: Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên đơn. Chọn trẻ sơ sinh thỏa mãn theo tiêu chuẩn lựa chọn nêu trên trong thời gian tiến hành nghiên cứu.

2.2.3. Kỹ thuật thu thập thông tin

Nghiên cứu áp dụng kỹ thuật thu thập thông tin bằng bộ câu hỏi thông qua phỏng vấn, quan sát và thăm khám đối với các nhóm biến số về đặc điểm chung và các triệu chứng lâm sàng của trẻ sơ sinh; thu thập các chỉ số cận lâm sàng và điều trị của trẻ trong hồ sơ bệnh án.

2.2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Epidata 3.1 và phân tích bằng phần mềm STATA 10.0. Các thuật toán thống kê sử dụng trong nghiên cứu bao gồm: thống kê mô tả (trung bình, độ lệch chuẩn, tần suất,

tỉ lệ %); thống kê suy luận: sử dụng test khi bình phương (χ^2), kiểm định Fisher's Exact test (được sử dụng thay thế cho kiểm định Chi-Square test khi tần số mong đợi < 5) được sử dụng để tìm sự khác biệt về tỷ lệ giữa các nhóm, sử dụng T-test so sánh các giá trị trung bình của hai nhóm với số liệu phân bố chuẩn và Mann-whitney test với số liệu phân bố không chuẩn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

2.2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu viên trình bày và giải thích nội dung, mục đích nghiên cứu với gia đình của trẻ, sự tham gia là hoàn toàn tự nguyện và có quyền từ chối không tham gia nghiên cứu vào bất kỳ thời điểm nào. Các thông tin được bảo mật và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu. Việc điều tra các yếu tố liên quan không ảnh hưởng xấu đến bệnh nhi tham gia và được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức Bệnh viện Nhi Trung ương.

III. Kết quả

Nghiên cứu trên 157 bệnh nhân viêm phổi RSV, trong đó có 91 bệnh nhân viêm phổi nặng chiếm tỉ lệ 57,96%.

3.1. Mối liên quan giữa tình trạng viêm phổi ở trẻ sơ sinh nhiễm RSV và một số đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.1. Mối liên quan giữa tình trạng viêm phổi ở trẻ sơ sinh nhiễm RSV và một số đặc điểm chung, đặc điểm lâm sàng của trẻ

Đặc điểm chung	Viêm phổi RSV nhẹ (n=66)	Viêm phổi RSV nặng (n=91)	P	OR (95% CI)
Giới nam (n,%)	40 (60,6)	53 (58,2)	$>0,05^*$	1,1 (0,6 - 2,1)
Cân nặng $\geq 2500g$, n (%)	64 (96,9)	83 (91,2)	$>0,05^{**}$	0,32 (0,07-1,6)
Tiền sử đẻ mổ, n (%)	26 (39,4)	41 (45,1)	$>0,05^*$	1,3 (0,7 - 2,4)
Đẻ non, n (%)	5 (7,6)	19 (20,9)	$0,01^*$	3,2 (1,1 - 9,3)
Tim bẩm sinh	1 (1,5)	3 (3,3)	$>0,05^{**}$	2,2 (0,2 - 22,0)
Đồng nhiễm vi khuẩn (n=89)	9/35 (25,7)	27/54 (50,0)	$0,02^*$	2,9 (1,1 - 7,5)

*Chi - square test

** Fisher's exact test

Trong đó, nhóm trẻ đẻ non có nguy cơ bị viêm phổi RSV mức độ nặng cao hơn nhóm sinh đủ tháng 3,2 lần, có ý nghĩa thống kê với 95 % CI: 1,1 - 9,3; $p = 0,01$. Đồng thời, nhóm trẻ đồng nhiễm vi khuẩn có nguy cơ bị viêm phổi nặng cao gấp 2,9 lần (với $p=0,02$ và 95% CI: 1,1 - 7,5) so với nhóm không đồng nhiễm vi khuẩn. Nghiên cứu chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa giới tính, cân nặng lúc sinh, tiền sử đẻ mổ và tim bẩm sinh với mức độ nặng của viêm phổi ở trẻ nhiễm RSV.

Nghiên cứu cũng cho thấy có 40,5% (36/89 trẻ đồng nhiễm vi khuẩn, cụ thể: có 30,3% (27/89 ca) là đồng nhiễm phế cầu, 13,5% (12/89 ca) đồng nhiễm HI (Haemophilus influenza); 4,5% (4/89 ca) đồng nhiễm cả phế cầu và HI và 1,1% đồng nhiễm Legionella.

3.2. Mối liên quan giữa tình trạng viêm phổi ở trẻ sơ sinh nhiễm RSV và một số đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.2. Mối liên quan giữa các triệu chứng lâm sàng và tình trạng viêm phổi nặng

Đặc điểm lâm sàng	Viêm phổi nhẹ	Viêm phổi nặng	P	OR (95% CI)
	(n=66)	(n=91)		
	n (%)	n (%)		
Khò khè	52 (78,8)	72 (79,1)	>0,05*	1,02 (0,5 – 2,2)
Chảy mũi	29 (43,9)	43 (47,3)	>0,05*	1,14 (0,6 – 2,1)
Tình trạng bú				
■ Bình thường	38 (57,6)	25 (27,5)	0,00**	1
■ Bú kém	27 (40,9)	61 (67,0)		3,4 (1,7 – 7,0)
■ Bỏ bú	1 (5,2)	5 (5,5)		7,6 (0,8 – 75,3)
Sốt	19 (28,8)	22 (24,2)	>0,05*	0,8 (0,4 – 1,6)
Cơn ngừng thở	2 (3,0)	7 (7,7)	>0,05*	2,7 (0,5 – 13,4)
Thở nhanh	20 (30,3)	34 (37,4)	>0,05*	1,4 (0,7 – 2,7)
Rút lõm lồng ngực	20 (30,3)	77 (84,6)	0,00*	12,7 (5,0 - 32,1)
Tím	3 (4,6)	65 (71,4)	0,00*	52,5 (9,8-280,0)

*Chi - square test ** Fisher's exact test

Nghiên cứu cho thấy trẻ bú kém có nguy cơ bị viêm phổi nặng cao gấp 3,4 lần, 95%CI: 1,7 - 7,0 và nhóm bỏ bú có nguy cơ bị viêm phổi nặng cao gấp 7,6 lần (95%CI: 0,8- 75,3) so với nhóm trẻ bú bình thường. Nghiên cứu cũng cho thấy trẻ có tình trạng rút lõm lồng ngực có nguy cơ bị viêm phổi nặng cao gấp 12,7 lần với $p < 0,05$; 95%CI: 5,0 - 32,1. Tương tự, trẻ có triệu chứng tím làm tăng nguy cơ viêm phổi nặng lên 52,5 lần, $p < 0,05$ (95%CI: 9,8 - 280,0).

Nghiên cứu chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các triệu chứng khác với tình trạng viêm phổi nặng của trẻ có nhiễm RSV.

3.3. Mối liên quan giữa tình trạng viêm phổi ở trẻ sơ sinh nhiễm RSV và một số đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa tình trạng viêm phổi và một số đặc điểm cận lâm sàng của trẻ sơ sinh

Xét nghiệm (± SD)	Viêm phổi nhẹ (n=66)	Viêm phổi nặng (n=91)	p
Số lượng bạch cầu ($\times 10^9$)	9,7 ± 2,5	11,0 ± 4,4	>0,05
Neutrophile (%)	31,7 ± 15,4	37,2 ± 16,2	0,03 ^b
CRP (mg/L)	2,4 ± 3,5	6,8 ± 12,1	0,004 ^b
Khí máu của trẻ sơ sinh			
pH	7,4 ± 0,09	7,39 ± 0,09	>0,05
PCO ₂	43,8 ± 10,6	51,98 ± 13,2	0,02 ^a
PO ₂	52,3 ± 21,1	50,8 ± 21,3	>0,05
HCO ₃	26,65 ± 2,5	28,8 ± 4,4	0,03 ^b
BE	1,98 ± 2,6	4,9 ± 7,0	>0,05

Về cận lâm sàng, kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm viêm phổi nặng có kết quả bạch cầu đa nhân trung tính, CRP cao hơn so với nhóm viêm phổi nhẹ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (tương ứng với bạch cầu đa nhân trung tính là $37,2 \pm 16,2$ % so với $31,7 \pm 15,4$ %; CRP: $6,8 \pm 12,1$ mg/L so với $2,4 \pm 3,5$ mg/L. Đồng thời, PCO₂ của nhóm viêm phổi nặng cao hơn so với nhóm viêm phổi nhẹ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. Bàn luận

Về mối liên quan giữa tình trạng viêm phổi nặng do RSV và một số yếu tố liên quan, nghiên cứu cho thấy nhóm trẻ sinh non có nguy cơ bị viêm phổi RSV mức độ nặng cao gấp 3,2 lần so với nhóm sinh đủ tháng với $p = 0,01$ và 95%CI: 1,1 - 9,3. Kết quả này phù hợp với các báo cáo y văn trên thế giới vì đều cho thấy rằng trẻ càng nhỏ thì mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng của nhiễm RSV càng lớn [9]. Hơn nữa, trẻ đẻ non không được nhận hoặc không nhận đầy đủ kháng thể của mẹ truyền qua rau thai trong 3 tháng cuối thai kì, trẻ sinh ra giảm bảo vệ miễn dịch chống lại nhiễm trùng và đạt nồng độ kháng thể IgG của mẹ thấp [9]. Ngoài ra, phản ứng điều hòa qua trung gian tế bào T không hiệu quả vì tế bào T trưởng thành chủ yếu trong quý cuối

của thai kì. Thêm vào đó, loạn sản phổi hoặc những tình trạng bệnh mạn tính khác làm tăng nguy cơ nhiễm trùng nặng do chức năng phổi hạn chế, bất thường cấu trúc đường thở và tăng sinh quá trình tiền viêm. Như vậy, cần có những chiến lược chăm sóc đặc biệt đối với trẻ sinh non để tránh và giảm nguy cơ viêm phổi nặng do RSV.

Về triệu chứng lâm sàng: Nghiên cứu cho thấy nhóm trẻ sơ sinh có triệu chứng bú kém có nguy cơ viêm phổi RSV mức độ nặng cao hơn nhóm trẻ bú bình thường 3, 4 lần (95%CI: 1,7 - 7,0), đồng thời trẻ có biểu hiện bỏ bú nguy cơ viêm phổi nặng cao gấp 7,6 lần. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đồng thời, rút lõm lồng ngực và tím cũng là hai triệu chứng gợi ý làm tăng nguy cơ bị viêm phổi nặng lần lượt gấp 12,7 lần và 52,5 lần. Kết quả này là phù hợp bởi theo

hướng dẫn của Hiệp hội Lồng ngực Anh về quản lý viêm phổi mắc phải tại cộng đồng ở trẻ em (2011) đã đưa dấu hiệu trẻ bỏ bú, rút lõm lồng ngực, tím tái là một trong các tiêu chí chẩn đoán tình trạng viêm phổi nặng ở trẻ [7].

Về cận lâm sàng: Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm viêm phổi nặng có kết quả bạch cầu đa nhân trung tính, CRP cao hơn so với nhóm viêm phổi nhẹ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả này là phù hợp, bởi đáp ứng của bạch cầu đa nhân trung tính IL-8 là đáp ứng đầu tiên chống lại RSV trong cơ thể, điều này liên quan tới mức độ cấp tính của bệnh. Đồng thời, Protein phản ứng C (CRP) là một chất phản ứng giai đoạn cấp tính có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của bệnh trong nhiễm trùng do vi khuẩn ở trẻ em [10]. Một nghiên cứu quan sát hồi cứu khác về trẻ em nhập viện vì viêm phổi cộng đồng nhận thấy CRP lúc nhập viện có liên quan nhỏ về mặt bệnh lý với thời gian nằm viện và thời gian sốt với OR hiệu chỉnh tương ứng là 1,03 và 1,08 [11]. Về khí máu, PCO_2 của nhóm viêm phổi nặng cao hơn so với nhóm viêm phổi nhẹ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đặc điểm khí máu của nhóm viêm phổi RSV nặng là toan hô hấp còn bù với CO_2 trung bình là $51,98 \pm 13,2$. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, RSV gây xuất tiết làm bí tắc đường thở dẫn đến ứ CO_2 .

V. Kết luận

Nghiên cứu giúp chúng ta cần đặc biệt chú ý trong chăm sóc, dự phòng và điều trị đối với các nhóm trẻ có nguy cơ cao bị viêm phổi nặng có nhiễm RSV như: trẻ có tiền sử sinh non, tim bẩm sinh, đồng nhiễm vi khuẩn, có triệu chứng bỏ bú hoặc bú kém trên lâm sàng. Khi trẻ có các dấu hiệu bỏ bú hoặc bú kém đi

kèm với sốt trên lâm sàng và có tăng bạch cầu đa nhân trung tính, tăng CRP, cần thực hiện thêm các thăm khám nhằm xác định xem trẻ có đồng nhiễm với vi khuẩn hay không để có chiến lược điều trị phù hợp giúp giảm thời gian điều trị và làm nhẹ hơn tình trạng cấp tính của bệnh.

Tài liệu tham khảo

- [1] Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition 2005;90(3):211-219. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.048108>
- [2] Piedimonte G, Perez M. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. Pediatr Rev 2014;35(12):519-530. <https://doi.org/10.1542/pir.35-12-519>
- [3] Shi T, McAllister DA, O'Brien KL et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. Lancet 2017;390(10098):946-958. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8)
- [4] Randolph AG, Reder L, Englund JA. Risk of bacterial infection in previously healthy respiratory syncytial virus-infected young children admitted to the intensive care unit. Pediatr Infect Dis J 2004;23(11):990-994. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000143647.88873.66>
- [5] Alvarez AE, Marson FA, Bertuzzo CS et al. Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. Jornal de Pediatria 2013;89(6):531-543. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2013.02.022>

- [6] World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses, 2nd ed. World Health Organization 2013, Geneva, Switzerland.
- [7] Harris M, Clark J, Coote N et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011;66(2):ii1-23. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200598>
- [8] Thorburn K, Harigopal S, Reddy V et al. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax* 2006;61(7):611-615. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.048397>
- [9] Tahamtan A, Samadizadeh S, Rastegar M et al. Respiratory syncytial virus infection: why does disease severity vary among individuals? *Expert Rev Respir Med* 2020;14(4):415-423. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1724095>
- [10] Rey C, Los Arcos M, Concha A et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007;33:477-484. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0509-7>
- [11] Williams DJ, Hall M, Auger KA et al. Association of white blood cell count and c-reactive protein with outcomes in children hospitalized for community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:792-793. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000724>