

**CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỘ NẶNG CỦA
CON HEN PHẾ QUẢN CẤP Ở BỆNH NHI MẮC HEN PHẾ QUẢN
TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG CẦN THƠ NĂM 2024**

*Trần Quang Khải¹, Nguyễn Huỳnh Ái Uyên¹, Phạm Kiều Anh Thơ¹
Lê Quang Lượng¹, Lý Hồng Nhung¹
Châu Ngọc Anh Thy¹, Huỳnh Thị Thúy Vi^{1*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định các yếu tố liên quan đến độ nặng của cơn hen phế quản (HPQ) cấp ở bệnh nhi từ 3 - 16 tuổi. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích trên 112 bệnh nhi được chẩn đoán HPQ cấp tại Khoa Hô hấp, Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ từ tháng 6 - 12/2024. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình là $6,33 \pm 2,93$. Tỷ lệ bệnh nhi phơi nhiễm thuốc lá cao (50,9%). Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là ho (88,4%). 28,6% bệnh nhi có bội nhiễm phổi. Bệnh nhi có cơn HPQ cấp mức độ trung bình - nặng chiếm ưu thế (73,2%). Chỉ có bội nhiễm phổi là yếu tố độc lập có ý nghĩa phân biệt mức độ nặng của cơn HPQ cấp với tỷ số chênh là 17,41 (95%CI: 2,32 - 130,54; $p = 0,005$). **Kết luận:** Bội nhiễm phổi là yếu tố có mối liên quan rõ rệt với mức độ nặng của cơn HPQ cấp ở bệnh nhi.

Từ khóa: Hen phế quản; Mức độ nặng; Bệnh nhi.

**FACTORS RELATED TO THE SEVERITY OF ACUTE ASTHMA
EXACERBATIONS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ASTHMA
AT CAN THO CHILDREN'S HOSPITAL IN 2024**

Abstract

Objectives: To identify factors associated with the severity of acute asthma exacerbations in pediatric patients aged 3 to 16. **Methods:** A cross-sectional descriptive analytical study was conducted on 112 pediatric patients diagnosed with acute asthma exacerbations at the Department of Respiratory, Can Tho Children's Hospital, from June to December 2024. **Results:** The mean age was 6.33 ± 2.93 years.

¹Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Tác giả liên hệ: Huỳnh Thị Thúy Vi (2053010807@student.ctump.edu.vn)

Ngày nhận bài: 16/4/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 06/6/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i6.1303>

Tobacco smoke exposure was prevalent (50.9%). The most common clinical symptom was cough (88.4%). Pulmonary co-infection was observed in 28.6% of cases. Moderate-to-severe exacerbations accounted for 73.2% of cases. Only pulmonary co-infection was identified as an independent predictor of acute asthma exacerbation severity, with an adjusted odds ratio of 17.41 (95%CI: 2.32 - 130.54; $p = 0.005$). **Conclusion:** Pulmonary co-infection was significantly associated with the severity of acute asthma exacerbations in pediatric patients.

Keywords: Asthma; Severity; Pediatric patient.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản là bệnh hô hấp mạn tính, đặc trưng bởi tình trạng viêm mạn tính đường thở. Theo tác giả RH Dougherty, đợt HPQ cấp có liên quan đến suy giảm nhanh chóng chức năng phổi [1]. Mặc dù Chiến lược Toàn cầu về Hen (Global Initiative for Asthma - GINA) đã ban hành nhiều hướng dẫn, việc chẩn đoán và kiểm soát HPQ ở bệnh nhi vẫn gặp khó khăn do triệu chứng khò khè dễ nhầm lẫn với bệnh lý hô hấp khác. Nghiên cứu ở bệnh nhi < 2 tuổi cho thấy có mối liên quan giữa tình trạng phổi nhiễm thuốc lá và bội nhiễm phổi với độ nặng của cơn HPQ cấp [2]. Tuy nhiên, nghiên cứu về mối liên quan đến độ nặng của cơn HPQ cấp ở bệnh nhi 3 - 16 tuổi còn hạn chế. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Xác định các yếu tố liên quan đến độ nặng của cơn HPQ cấp ở bệnh nhi từ 3 - 16 tuổi tại Khoa Hô hấp, Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ năm 2024.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 112 bệnh nhi từ 3 - 16 tuổi được chẩn đoán HPQ cấp, điều trị tại Khoa

Hô hấp, Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ từ tháng 6 - 12/2024.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Bệnh nhi trong độ tuổi từ 3 - 16 được chẩn đoán HPQ cấp theo GINA-2024 [3]:

Chẩn đoán HPQ: Bệnh nhi ≥ 6 tuổi (khò khè, khó thở, nặng ngực $\pm$ ho, kèm giới hạn luồng khí thở ra dao động: Tăng $FEV_1 \geq 12\%$ so với dự đoán (hoặc PEF tăng $\geq 15\%$)) sau test giãn phế quản (đo chức năng hô hấp sau khi ngưng thuốc giãn phế quản ≥ 4 giờ với SABA (short-acting beta 2 agonists), 24 - 48 giờ với thuốc tác dụng dài)). Bệnh nhi ≤ 5 tuổi (gọi ý hen khi ho, khò khè, khó thở kéo dài > 10 ngày sau nhiễm trùng hô hấp trên, ≥ 3 đợt/năm, kèm triệu chứng xen kẽ. Tăng khả năng HPQ: Triệu chứng khi cười/choi, tiền sử dị ứng hoặc gia đình có người bị hen).

Chẩn đoán cơn HPQ cấp: Đợt tiến triển cấp tính của các triệu chứng (ho, khò khè, khó thở, nặng ngực) kèm giảm chức năng hô hấp (FEV_1 hoặc PEF giảm) so với trạng thái nền, cần điều chỉnh phương pháp điều trị.

Cha, mẹ, người chăm sóc bệnh nhi đồng ý tham gia trong suốt quá trình nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Bệnh nhi không thực hiện đo chức năng hô hấp và đang mắc các bệnh lý mạn tính khác như Lupus hệ thống, hội chứng thận hư, bạch cầu cấp, suy tủy, xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch [3].

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu:*

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

Trong đó, n: Cỡ mẫu; $Z^2_{1-\alpha/2}$ 95%CI ($Z_{1-\alpha/2} = 1,96$); d = 0,1; p = 0,424: Tỷ lệ bệnh nhi mắc HPQ từ 3 - 16 tuổi theo tác giả Trần Anh Tuấn và CS [4]. Cỡ mẫu tính được n = 94. Thực tế nhóm nghiên cứu thu thập được 112 mẫu.

* *Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập thông tin:* Bệnh nhi có đầy đủ tiêu chí chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ được thu thập về đặc điểm chung, triệu chứng lâm sàng, được phân loại độ nặng cơn HPQ theo GINA - 2024 (dựa trên tri giác, khó thở, giao tiếp, nhịp thở, nhịp tim, SpO₂, PEF và khí máu động mạch nếu có) [3]. Bội nhiễm phổi xác định khi bệnh nhi sốt kèm ≥ 1 dấu hiệu như thay đổi đàm, ran nổ, bạch cầu $\geq 15.000/\text{mm}^3$ (ưu thế bạch cầu trung tính theo tuổi) [5]. Cận lâm sàng gồm hình ảnh X-quang ngực thẳng, công thức máu (số lượng bạch cầu, eosinophil, tiểu cầu). Kết quả

X-quang ghi nhận theo kết quả được đọc từ Trưởng khoa Chẩn đoán Hình ảnh, Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ. Phân chia độ tuổi bệnh nhi thành 3 nhóm: Từ 3 - 5 tuổi, từ 6 - 11 tuổi và từ 12 - 16 tuổi. Nghiên cứu so sánh đặc điểm chung, lâm sàng, cận lâm sàng giữa các nhóm HPQ nhẹ và trung bình - nặng, đánh giá mối liên quan.

* *Xử lý dữ liệu:* Số liệu phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0. Biến định tính mô tả bằng tần suất, tỷ lệ; biến số phân phối chuẩn bằng $\bar{X} \pm SD$, không phân phối chuẩn bằng trung vị (tứ phân vị). Phép kiểm định Chi-square, so sánh trung bình để kiểm tra mối liên quan giữa biến với mức ý nghĩa ($p < 0,05$). Các biến có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến được đưa vào hồi quy logistic đa biến để kiểm soát yếu tố nhiễu tiềm năng. Kết quả trình bày dưới dạng OR (tỷ số odds), khoảng tin cậy 95% (95%CI) và giá trị p.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học trường Đại học Y Dược Cần Thơ theo Quyết định số 24.031.SV/PCT-HĐĐĐ ngày 03/3/2025. Số liệu nghiên cứu được Trường Đại học Y Dược Cần Thơ và Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thời gian nghiên cứu từ tháng 6 - 12/2024, nhóm nghiên cứu thu thập được 112 bệnh nhi thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh. Kết quả thu được như sau:

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm chung		Giá trị, n (%)
Giới tính	Nam	54 (48,2)
	Nữ	58 (51,8)
	Tỷ lệ nữ/nam	1,07/1
Nhóm tuổi (tuổi)	$\bar{X} \pm SD$	$6,33 \pm 2,93$
	3 - 5	54 (48,2)
	6 - 11	49 (43,8)
	12 - 16	9 (8)
Phơi nhiễm thuốc lá		57 (50,9)
Tổng		112 (100)

Tỷ lệ nữ/nam là 1,07/1. Độ tuổi trung bình là $6,33 \pm 2,93$ tuổi, nhóm tuổi 3 - 5 chiếm ưu thế (48,2%). Bệnh nhi phơi nhiễm thuốc lá chiếm tỷ lệ cao (50,9%).

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm		Giá trị, n (%)
Lâm sàng	Ho	99 (88,4)
	Sốt	57 (50,9)
	Rút lõm lồng ngực	74 (66,1)
	Thở nhanh	112 (100)
	Bội nhiễm phổi	32 (28,6)
Số lượng bạch cầu (K/uL)	$\bar{X} \pm SD$	$13,71 \pm 4,85$
	Tăng	36 (32,1)
Số lượng eosinophil (K/uL)	Trung vị, khoảng tứ vị	0,2 (0,05 - 0,44)
	Tăng	2 (1,8)

	Đặc điểm	Giá trị, n (%)
Số lượng tiểu cầu (K/uL)	$\bar{X} \pm SD$	342,88 $\pm$ 80,76
	< 300.000	35 (31,3)
	$\geq$ 300.000	77 (68,8)
X-quang ngực thẳng	Hội chứng phế nang	27 (24,1)
	Hội chứng mô kẽ	10 (8,9)
	Ứ khí phế nang	12 (10,7)
Tổng		112 (100)

Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là ho (88,4%), rút lõm lồng ngực (66,1%), bội nhiễm phổi (28,6%). Phần lớn bệnh nhi không tăng bạch cầu (67,9%) và eosinophil bình thường (98,2%). Số lượng tiểu cầu trung bình là 342,88 $\pm$ 80,76 (K/uL). Tỷ lệ bệnh nhi có hội chứng phế nang trên X-quang chiếm 24,1%.

Bảng 3. Phân loại mức độ nặng của cơn HPQ cấp.

Phân loại	Số lượng BN (n)	Tỷ lệ (%)
Nặng	4	3,6
Trung bình	78	69,6
Nhẹ	30	26,8
Tổng	112	100

Đa số bệnh nhi có cơn HPQ cấp mức độ trung bình - nặng (73,2%).

Bảng 4. Mối liên quan giữa các đặc điểm chung, lâm sàng, cận lâm sàng với mức độ nặng của cơn HPQ cấp.

Đặc điểm		Nhẹ (n = 30), n (%)	Trung bình - nặng (n = 82), n (%)	p
Nhóm tuổi	3 - 5	11 (36,7)	43 (52,4)	0,231
	6 - 11	15 (50)	34 (43,6)	
	12 - 16	4 (13,3)	5 (6,1)	
Giới tính	Nam	16 (53,3)	38 (46,3)	0,512
	Nữ	14 (46,7)	44 (53,7)	

Đặc điểm		Nhẹ (n = 30)/ n (%)	Trung bình - nặng (n = 82)/ n (%)	
Phơi nhiễm thuốc lá	Có	10 (33,3)	47 (57,3)	0,025
	Không	20 (66,7)	35 (42,7)	
Ho	Có	24 (80)	75 (91,4)	0,093
	Không	6 (20)	7 (8,6)	
Sốt	Có	13 (43,3)	44 (53,7)	0,333
	Không	17 (56,7)	38 (46,3)	
Bội nhiễm phổi	Có	4 (13,3)	28 (34,1)	0,031
	Không	26 (86,7)	54 (65,9)	
Số lượng bạch cầu (K/uL)		11,64	13,28	0,015
Trung vị (khoảng tứ vị)		(8,64 - 14,71)	(11,01-17,21)	
Số lượng eosinophil (K/uL)		0,07	0,24	0,027
Trung vị (khoảng tứ vị)		(0,04 - 0,26)	(0,08 - 0,46)	
Số lượng tiểu cầu (K/uL)		344,5	330	0,961
Trung vị (khoảng tứ vị)		(272 - 393,75)	(284,50 - 403,25)	
X-quang ngực thẳng	Hội chứng phế nang	9 (30)	18 (22)	0,378
	Hội chứng mô kẽ	2 (6,7)	8 (9,8)	0,162
	Ứ khí phế nang	2 (6,7)	10 (12,2)	0,402

Phơi nhiễm thuốc lá, bội nhiễm phổi, số lượng bạch cầu và eosinophil có mối liên quan đến mức độ nặng của cơn HPQ cấp ($p < 0,05$).

Bảng 5. Hồi quy logistic đa biến của các yếu tố liên quan đến độ nặng của cơn HPQ cấp ($n = 112$).

Yếu tố	OR (95%CI)	p
Phơi nhiễm thuốc lá	1,88 (0,33 - 10,68)	0,477
Bội nhiễm phổi	17,41 (2,32 - 130,54)	0,005
Số lượng bạch cầu	1,01 (0,85 - 1,19)	0,918
Số lượng eosinophil	5,61 (0,15 - 205,32)	0,348

Chỉ có bội nhiễm phổi là yếu tố độc lập có ý nghĩa phân biệt mức độ nặng của cơn HPQ cấp với OR = 17,41 (95%CI: 2,32 - 130,54; $p = 0,005$).

BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu, 112 bệnh nhi thỏa mãn tiêu chuẩn được đưa vào phân tích. Độ tuổi trung bình là $6,3 \pm 2,9$, trong đó nhóm 3 - 5 tuổi chiếm 48,2%. Giới tính tương đối cân bằng (48,2% nam; 51,8% nữ). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Trần Anh Tuấn cho thấy nhóm tuổi 3 - 5 chiếm 59,3%, nhưng bệnh nhi nam chiếm ưu thế (64,4%) [4].

Về lâm sàng, đa số bệnh nhi có tri giác tỉnh táo (97,4%), ho chiếm tỷ lệ cao (88,4%), các triệu chứng khác có tỷ lệ thấp hơn: Sốt (50,9%), rút lõm lồng ngực (66,1%); điều này tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Yến và Phạm Thị Quỳnh Vân [6, 7].

Về cận lâm sàng, có 32,1% bệnh nhi tăng số lượng bạch cầu, eosinophil ở mức bình thường chiếm đa số (98,2%). Tác giả Pan R nhận thấy có sự gia tăng đáng kể số lượng bạch cầu [8]. Tuy nhiên, tăng số lượng bạch cầu không đặc hiệu cho nhiễm khuẩn, vì trong một số cơn HPQ cấp đơn thuần (không bội nhiễm) có thể gây tăng bạch cầu do phản ứng viêm toàn thân. Mặc dù viêm dị ứng với tăng bạch cầu ái toan là đặc điểm phổ biến trong HPQ, phần lớn bệnh nhi trong nghiên cứu lại có số lượng eosinophil bình thường trong đợt HPQ cấp. Điều này có thể do đợt HPQ

cấp chủ yếu do virus gây phản ứng viêm không dị ứng, hoặc do ảnh hưởng từ các yếu tố như thời điểm lấy mẫu, điều trị corticosteroid trước nhập viện. Ngoài ra, viêm dị ứng tại đường thở có thể không phản ánh rõ trên xét nghiệm máu ngoại vi trong cơn HPQ cấp.

Trong số 112 bệnh nhi nhập viện vì cơn HPQ cấp, tỷ lệ nhẹ và trung bình - nặng lần lượt là 26,8% và 73,2%, trong đó mức độ trung bình chiếm ưu thế (69,6%). Không ghi nhận trường hợp nào có cơn HPQ nguy kịch. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Phạm Thị Quỳnh Vân, trong đó, cơn HPQ trung bình chiếm 65,3% [7].

Các yếu tố như phơi nhiễm thuốc lá, bội nhiễm phổi, cùng sự khác biệt về số lượng bạch cầu và eosinophil có liên quan đáng kể đến mức độ nặng của cơn HPQ cấp ($p < 0,05$). Một số nghiên cứu cũng ghi nhận mối liên quan giữa phơi nhiễm thuốc lá và mức độ nặng của cơn HPQ [9]. Tuy nhiên, phân tích hồi quy logistic chỉ ra bội nhiễm phổi là yếu tố độc lập duy nhất có ý nghĩa với $OR = 17,41$ (95%CI: 2,32 - 130,54; $p = 0,005$). Bội nhiễm phổi làm nặng thêm tình trạng viêm đường thở, tăng tiết đàm nhớt và nguy cơ gây tắc nghẽn khí đạo, do đó làm nặng thêm cơn HPQ. Tình trạng phơi nhiễm thuốc lá, tăng số lượng bạch cầu và eosinophil không có ý nghĩa thống kê có thể do hiện tượng

cộng tuyến giữa các biến độc lập và sự phân bố không đồng đều giữa các nhóm mức độ cơn HPQ, có thể làm giảm độ chính xác và khả năng phát hiện mối liên quan thực sự. Nghiên cứu gần đây cho thấy, bội nhiễm các tác nhân như *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* liên quan đáng kể đến cơn HPQ cấp nặng ($p < 0,01$) [10]. Do đó, kiểm soát nhiễm khuẩn hô hấp ở bệnh nhi mắc HPQ cần được chú trọng nhằm hạn chế nguy cơ xuất hiện các đợt HPQ cấp nặng.

Ngoài ra, nghiên cứu còn một số hạn chế nhất định như thiết kế mô tả cắt ngang nên không xác định được quan hệ nhân quả. Cỡ mẫu còn hạn chế, một số biến số không đủ mạnh trong hồi quy logistic đa biến. Việc chẩn đoán bội nhiễm chủ yếu dựa trên lâm sàng, chưa có xét nghiệm vi sinh. Nghiên cứu cũng chưa đánh giá các yếu tố di truyền, bệnh đồng mắc cũng như theo dõi dài hạn sau điều trị.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy bội nhiễm phổi là yếu tố lâm sàng liên quan đáng kể đến độ nặng của cơn HPQ cấp ở bệnh nhi, phổ biến hơn ở nhóm HPQ trung bình - nặng.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu chân thành cảm ơn Trường Đại học Y Dược Cần Thơ đã hỗ trợ kinh phí thực hiện đề tài. Chúng tôi cảm ơn lãnh đạo, tập thể

Khoa Hô hấp, Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ đã hỗ trợ lấy mẫu. Chúng tôi vô cùng biết ơn phụ huynh và bệnh nhi đã đồng ý tham gia nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: Epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39(2):193-DOI:10.1111/j.1365-2222.2008.03157.
2. Lý Nguyễn Nhật Anh, Hồ Lý Minh Tiên. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố liên quan đến mức độ nặng của hen phế quản ở trẻ dưới 2 tuổi. *Tạp chí Y Dược Huế*. 2024; 14(5):1239-1248.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. *Global Initiative for Asthma*. 2024. Available from: <https://ginasthma.org/>. Accessed April 12, 2025.
4. Trần Anh Tuấn, Huỳnh Thị Mộng Trinh. Đặc điểm rối loạn chức năng đường dẫn khí nhỏ ở bệnh nhi hen tại Bệnh viện Nhi đồng 1. *Tạp chí Nhi khoa Việt Nam*. 2023; 16(1):36-42. DOI:10.52303/tcnk.v16i1.151.
5. Normansell R, Sayer B, Waterson S, et al. Antibiotics for exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2018(6):CD002741. DOI:10.1002/

14651858.CD002741.pub2. Accessed May 22, 2025.

6. Nguyễn Thị Ngọc Yến, Nguyễn Xuân Tiến, Lê Thị Tường Vi, Lê Thanh Chi, Phạm Cảnh Em. Phân tích tình hình sử dụng thuốc điều trị hen phế quản nội trú tại Bệnh viện Nhi đồng Thành phố. *Tạp chí Khoa học Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng*. 2024; (31):175-184. DOI:10.59294/HIUJS.31.2024.678.

7. Phạm Thị Quỳnh Vân, Hoàng Đức Hạ, Nguyễn Ngọc Sáng. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của hen phế quản ở trẻ em tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2020; 490(2):129-133.

8. Pan R, Ren Y, Li Q, et al. Neutrophil-lymphocyte ratios in blood to distinguish children with asthma exacerbation from healthy subjects. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2023; 37:3946320221149849. DOI:10.1177/03946320221149849.

9. Ben Ameer S, Belhadj R, Yaich S, et al. Childhood asthma: Factors predicting severity and persistence of symptoms. *TUNIS MED*. 2021; 99(12):1174-1179.

10. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med*. 2007; 357(15):1487-1495. DOI:10.1056/NEJMoa052632.