

ĐIỀU TRỊ VIÊM MŨI XOANG CẤP Ở TRẺ EM 2025

Lược dịch: NT HN

TỔNG QUAN

Viêm mũi xoang cấp là bệnh lý thường gặp ở trẻ em, thường tiền triệu với nhiễm trùng hô hấp trên do virus. Chẩn đoán viêm mũi xoang cấp có thể là thách thức, chủ yếu dựa vào bệnh cảnh lâm sàng và thăm khám. Chẩn đoán phân biệt giữa nhiễm trùng đường hô hấp trên do virus, viêm mũi xoang cấp sau nhiễm virus và viêm mũi xoang cấp nhiễm khuẩn là điều quan trọng trong định hướng điều trị kháng sinh thích hợp.

Kháng sinh cho thấy hiệu quả trong cải thiện thang điểm triệu chứng và tỷ lệ chữa khỏi trong viêm mũi xoang cấp nhiễm khuẩn. Điều trị hỗ trợ, bao gồm corticosteroid, nước muối sinh lý và giảm đau có thể giúp giảm triệu chứng. Trong khi viêm mũi xoang cấp do virus tự giới hạn, viêm mũi xoang cấp nhiễm khuẩn có thể gây biến chứng nặng nề bao gồm nhiễm trùng ổ mắt và nhiễm trùng nội sọ, cần chẩn đoán và điều trị kịp thời.

GIỚI THIỆU

Viêm mũi xoang được định nghĩa là viêm lớp niêm mạc mũi và xoang cạnh mũi. Triệu chứng bao gồm sung huyết mũi, chảy dịch mũi trước và chảy dịch mũi sau, đau/ấn đau mặt và giảm cảm nhận mùi. Nhìn chung triệu chứng tự khỏi trong vòng 12 tuần được xem là viêm mũi xoang cấp, trong khi những trẻ có triệu chứng kéo dài quá 12 tuần là viêm mũi xoang mạn. Viêm mũi xoang hiện là thuật ngữ dành cho viêm xoang đơn độc, vì lớp niêm mạc mũi và xoang cạnh mũi là liên tục, do đó hầu hết các trường hợp viêm xoang có thể có tiền triệu là viêm mũi.

Viêm mũi xoang cấp là bệnh thường gặp. Tỷ lệ mắc và tỷ lệ lưu hành quần thể dân số tại Hà Lan ước tính 18% và 18.8/1000 người năm tăng lên theo tuổi và đỉnh tuổi là 15-44 tuổi trước khi giảm xuống ở độ tuổi già. Uijen và cộng sự cung cấp dữ liệu hỗ trợ điều này, với tỉ lệ mắc gia tăng từ 2/1000 người năm trong khoảng tuổi 0-4 tuổi, 7/1000 ở trẻ 5-14 tuổi và 15/1000 ở trẻ 12-17 tuổi. Một bảng câu hỏi tìm thấy viêm mũi xoang cấp chiếm tỉ lệ 6-10% tất cả các trường hợp khám ngoại trú bác sĩ nhi khoa và chuyên khoa tai mũi họng ở 8 quốc gia khu vực Châu Á, hầu hết biểu hiện triệu chứng chảy mũi (75-90%), mũi sung huyết (48-85%) và ho (khoảng 40%).

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán viêm mũi xoang cấp ở trẻ em chủ yếu dựa vào lâm sàng và thăm khám. Ba triệu chứng chính là nghẹt mũi, chảy mũi trước và sau, và ho. Đau mặt, đau đầu và giảm cảm nhận mùi thường gặp ở người lớn viêm mũi xoang cấp, trong khi ho thường gặp ở trẻ em.

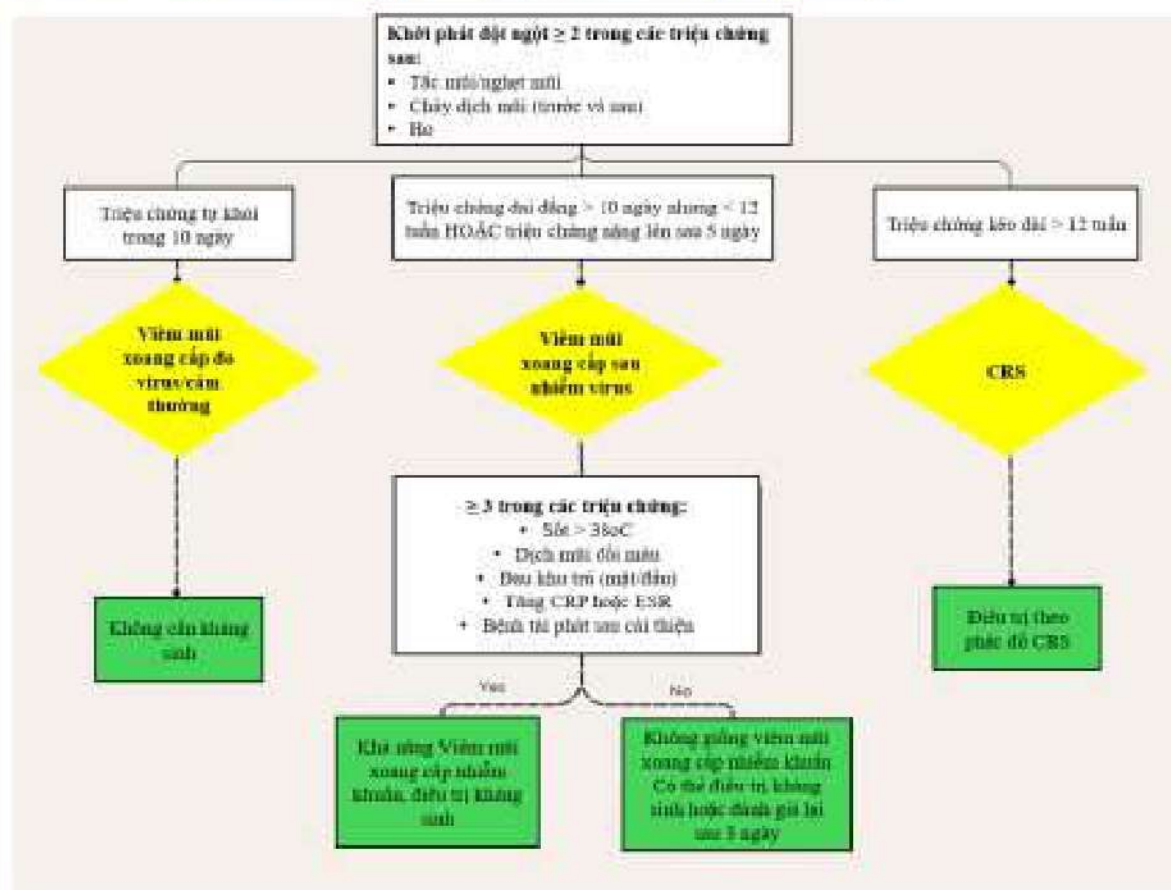
EPOS2020 phân loại viêm mũi xoang cấp thành viêm mũi xoang cấp do virus, viêm mũi xoang cấp sau nhiễm virus và viêm mũi xoang cấp nhiễm khuẩn. Viêm mũi xoang cấp trong cảm thường – triệu chứng đạt đỉnh ngày 3 và hoàn toàn khỏi trong vòng 10 ngày. Khi triệu chứng kéo dài hơn

10 ngày hoặc trở nên nặng nề hơn sau 5 ngày, được định nghĩa là viêm mũi xoang cấp sau nhiễm virus. Một tỉ lệ các trường hợp viêm mũi xoang cấp sau nhiễm virus phát triển tình trạng viêm mũi xoang cấp nhiễm khuẩn, và các triệu chứng gợi ý bao gồm sốt, đau đầu hoặc đau mặt, dịch mũi đổi màu, tăng chỉ số viêm đáng kể, hoặc có cải thiện triệu chứng ban đầu sau đó bùng lại và tăng mức độ nặng nề.

Khám lâm sàng bao gồm soi mũi trước hoặc (ưu tiên) nội soi mũi ống mềm để nhìn khoang mũi (đặc biệt là ngách mũi giữa). Các triệu chứng viêm mũi xoang cấp bao gồm chảy dịch mũi mủ, phù nề hoặc tắc mũi.

Vai trò hạn chế của hình ảnh học trong chẩn đoán viêm mũi xoang cấp ở trẻ em và hình ảnh học không nên được khuyến cáo thường quy. Chụp CT các xoang cạnh mũi có thể giúp lên kế hoạch can thiệp phẫu thuật hoặc đánh giá mức độ nặng khi nghi ngờ viêm mũi xoang cấp có biến chứng. MRI có thể là lựa chọn khi nghi ngờ có liên quan đến nhiễm trùng nội sọ.

Cần lấy mẫu cấy trong các trường hợp viêm xoang cấp có biến chứng hoặc viêm xoang cấp tái phát (≥ 4 đợt trong một năm). Tiêu chuẩn vàng hiện nay là lấy mẫu cấy từ chọc xoang hàm, tuy nhiên thủ thuật xâm lấn này thường khó được chấp nhận ở trẻ em. Các lựa chọn ít xâm lấn hơn là lấy dịch ở ngách giữa hoặc vùng tỵ hầu, nhưng chưa rõ liệu que lấy mẫu từ những vị trí này có phản ánh chính xác hệ vi sinh trong xoang bị nhiễm trùng hay không.



Hình 1. Lưu đồ chẩn đoán và điều trị viêm mũi xoang cấp theo EPOS2020

Chẩn đoán ở trẻ em có thể gặp khó khăn vì viêm mũi xoang cấp biểu hiện tương tự như các nhiễm trùng đường hô hấp trên khác. Các chẩn đoán phân biệt khác bao gồm viêm mũi dị ứng, nhiễm trùng răng miệng, viêm thanh quản do virus, viêm tiểu phế quản, hội chứng đau vùng mặt, hoặc các bệnh hiếm gặp như viêm mạch. Khi trẻ có biểu hiện chảy dịch mũi một bên, cần loại trừ khả năng dị vật trong mũi hoặc khối u.

NGUYÊN NHÂN

Yếu tố giải phẫu

Con người có bốn đôi xoang cạnh mũi (được lót bởi các tế bào biểu mô trụ có lông chuyển): xoang sàng, xoang hàm, xoang bướm và xoang trán. Xoang sàng và xoang hàm hình thành trong giai đoạn bào thai, phát triển nhanh trong bốn năm đầu đời và hoàn thiện vào khoảng 12 tuổi. Xoang trán và xoang bướm bắt đầu hình thành và được thông khí thường từ 2–4 tuổi. Xoang bướm đạt kích thước đầy đủ vào khoảng 12 tuổi nhưng tiếp tục thay đổi hình dạng cho đến 16 tuổi. Xoang trán tăng kích thước nhanh trước 8 tuổi và một lần nữa trong khoảng 12–14 tuổi, rồi trưởng thành hoàn toàn vào khoảng 18 tuổi. Những thay đổi này có ý nghĩa quan trọng khi xem xét tính nhạy cảm với bệnh (vd: biến chứng của viêm xoang trán không gặp ở trẻ nhỏ vì xoang này chưa phát triển) và khi lập kế hoạch phẫu thuật xoang.

Nguyên nhân của viêm mũi xoang cấp

Sinh lý bệnh của viêm mũi xoang cấp dựa vào sự tương tác giữa vật chủ và tác nhân gây bệnh. Viêm mũi xoang cấp thường phát triển từ nhiễm trùng hô hấp trên do virus, bao gồm rhinovirus, virus cúm, coronavirus, RSV, adenovirus và enterovirus. Các virus này xâm nhập vào biểu mô mũi, gây tổn thương lớp niêm mạc và khởi phát một chuỗi phản ứng viêm, gây tăng tiết chất nhầy, phù nề niêm mạc mũi, và rối loạn chức năng tế bào có lông chuyển kéo dài. Sự ứ đọng dịch tiết trong các xoang bị bít tắc tạo môi trường thuận lợi cho nhiễm khuẩn.

Căn nguyên vi sinh trong viêm mũi xoang cấp nhiễm khuẩn

Căn nguyên vi sinh có thể bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng kháng sinh gần đây, tiền sử tiêm chủng, hệ miễn dịch của vật chủ và hệ vi khuẩn thường trú. Ba tác nhân vi khuẩn thường gặp nhất gây viêm mũi xoang cấp nhiễm khuẩn ở trẻ em là *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* và *Moraxella catarrhalis* (tương tự như ở người lớn, ngoại trừ *M. catarrhalis* ít gặp hơn ở người lớn). Viêm xoang cấp tái phát ở trẻ em cũng do các vi khuẩn này gây ra, nhưng thường liên quan đến đề kháng kháng sinh cao. Ngược lại, viêm mũi xoang cấp có nguồn gốc răng miệng thường do vi khuẩn kỵ khí hoặc phối hợp cả vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí. Những vi khuẩn kỵ khí đáng chú ý bao gồm trực khuẩn Gram âm, *Peptostreptococcus* spp. và *Fusobacterium* spp. Nhiễm nấm có thể gặp trong viêm xoang mạn tính nhưng hiếm trong viêm mũi xoang cấp; suy giảm miễn dịch được coi là yếu tố nguy cơ cho viêm xoang do nấm xâm lấn cấp tính (thể ác tính).

ĐIỀU TRỊ VÀ VAI TRÒ CỦA KHÁNG SINH

Vai trò của kháng sinh trong viêm mũi xoang cấp (sau nhiễm virus và viêm mũi xoang cấp nhiễm khuẩn)

Hầu hết các nhiễm trùng hô hấp trên cấp tính kèm viêm mũi đều trong thời gian ngắn và tự khỏi. Do đó, việc sử dụng kháng sinh không mang lại lợi ích trong cải thiện triệu chứng hay điều trị khỏi bệnh. Ngược lại, phần lớn các lượt thăm khám viêm mũi xoang cấp ở trẻ em (60–85%) lại dẫn đến việc kê đơn kháng sinh. Việc kê kháng sinh không hợp lý làm tăng nguy cơ tác dụng phụ liên quan đến thuốc và chi phí y tế.

Các phân tích gộp trước đây về vai trò của kháng sinh cho thấy những kết quả mâu thuẫn. Phân tích của EPOS2020 và Falagas không cho thấy lợi ích, nhưng phân tích của IDSA lại ghi nhận sự cải thiện trong việc giải quyết các triệu chứng. Tuy nhiên, một phân tích của Conway và cộng sự trên 956 trẻ từ 6 nghiên cứu cho thấy kháng sinh giúp giảm 41% nguy cơ điều trị thất bại, từ 41% ở nhóm dùng giả dược xuống còn 23% ở nhóm dùng kháng sinh.

Tuy nhiên, vẫn có những ý kiến phản đối việc sử dụng kháng sinh trong điều trị viêm mũi xoang cấp vì các lý do sau. Thứ nhất, hầu hết bệnh nhân (46-89%) dùng giả dược tự hồi phục trong vòng 2 tuần, với nguy cơ biến chứng nghiêm trọng thấp. Thứ hai, việc dùng kháng sinh đi kèm với các tác dụng phụ (11.4 – 12.6%) bao gồm tiêu chảy, thường tự giới hạn. Thứ ba, tình trạng kháng kháng sinh đang gia tăng đáng báo động. Huang và Fang đã cho thấy tỷ lệ kháng kháng sinh cao đối với 3 tác nhân gây bệnh thường gặp trong viêm mũi xoang cấp ở trẻ em tại Đài Loan năm 2001. Chỉ có 28% *S. pneumonia*, 40% *HI* và 42% *M. catarrhalis* nhạy penicillin. Những bệnh nhân nhiễm *S. pneumonia* kháng penicillin cũng cho thấy tỷ lệ kháng cao với kháng sinh đầu tay khác, với 100% chủng kháng erythromycin và 81% kháng co-trimoxazole. Vì những lý do trên, việc kê đơn kháng sinh trong viêm mũi xoang cấp cần chọn lọc bệnh nhân một cách thận trọng.

Lựa chọn bệnh nhân và kháng sinh

Không phải tất cả trẻ viêm mũi xoang cấp đều không cần dùng kháng sinh. Trong một nghiên cứu, chỉ có 8% trẻ nhiễm trùng hô hấp trên phát triển thành nhiễm khuẩn thứ phát, và khoảng 54% bệnh nhân bị viêm mũi xoang cấp có cấy vi khuẩn dương tính. Nhiều hướng dẫn đưa ra các tiêu chí khác nhau để kê kháng sinh, nhưng hầu hết đều bao gồm các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý khả năng cao mắc viêm mũi xoang cấp do vi khuẩn. Những biểu hiện này bao gồm: khởi phát sốt cao (> 38-39oC), chảy mũi, triệu chứng kéo dài hơn 7-10 ngày, tình trạng bệnh cải thiện sau đó nặng lại. Mặc dù không khuyến cáo cấy bệnh phẩm thường quy trong viêm mũi xoang cấp, nhưng que lấy dịch ty hầu có thể hữu ích trong việc chọn lọc bệnh nhân dùng kháng sinh. Ở những bệnh nhân viêm mũi xoang cấp sau nhiễm virus có kết quả cấy dịch ty hầu dương tính, hiệu quả điều trị kháng sinh cao hơn so với người có kết quả cấy âm tính. Ngoài ra, kết quả cấy dịch ty hầu âm tính có mối tương quan với cấy dịch xoang hàm âm tính, củng cố thêm giá trị của phương pháp này trong việc loại trừ viêm xoang do vi khuẩn.

Các hướng dẫn khác nhau trong khuyến cáo về loại và liều kháng sinh đầu tay, và trên lý thuyết nên được điều chỉnh theo tỷ lệ lưu hành vi khuẩn, chủng kháng thuốc, cũng như các yếu tố nguy

cơ khác của bệnh nhân. Hầu hết các hướng dẫn khuyến nghị Amoxicillin hoặc Amoxicillin-clavulanate liều chuẩn làm lựa chọn điều trị theo kinh nghiệm đầu tay. Liều cao hơn được khuyến cáo ở những vùng có tỷ lệ lưu hành *S. pneumonia* không nhạy cảm với penicillin cao (>10% trong cộng đồng), hoặc ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như suy giảm miễn dịch, dưới 2 tuổi, hoặc biểu hiện bệnh nặng. Ở những bệnh nhân dị ứng penicillin, nguy cơ phản ứng chéo với cephalosporin thế hệ 3 thấp, do đó có thể dùng cefdinir, cefuroxime, hoặc cefpodoxime kết hợp với một loại macrolide. Một số hướng dẫn ưu tiên fluoroquinolone (Levofloxacin, Ciprofloxacin hoặc Moxifloxacin) hoặc cephalosporin thế hệ 3 trong trường hợp dị ứng type 1 với penicillin. Đối với trẻ em không thể dùng thuốc đường uống, ceftriaxone liều đơn TM là một lựa chọn thay thế. Các kháng sinh khác bao gồm TMP-SMX hoặc macrolide. Nếu không đáp ứng sau 48-72 giờ hoặc bệnh nhân có các đợt tái phát (≥ 4 lần trong vòng 1 năm), cần tiến hành thêm các thăm dò và xem xét thêm các chẩn đoán thay thế.

Bảng 1. Tóm tắt điều trị kháng sinh trong viêm mũi xoang cấp tại Hoa Kỳ, Canada và Châu Âu.

Hướng dẫn	Tiêu chuẩn bắt đầu dùng kháng sinh	Lựa chọn kháng sinh
AAP 2013	Khả năng cao là viêm mũi xoang cấp do vi khuẩn nếu có một trong các tiêu chí sau: - Triệu chứng dai dẳng (chảy mũi hoặc ho) ≥ 10 ngày. - Bệnh thuyên giảm sau đó nặng lên - Khởi phát rầm rộ với sốt $\geq 39^{\circ}\text{C}$ kèm chảy mũi mủ trong ít nhất 3 ngày liên tiếp Xử trí: - Nếu có triệu chứng dai dẳng: bác sĩ có thể kê kháng sinh hoặc theo dõi ngoại trú thêm 3 ngày - Nếu bệnh thuyên giảm sau đó trở nặng thì nên kê kháng sinh.	Điều trị đầu tay: - Amoxicillin hoặc Amoxicillin-clavulanate (liều chuẩn) - Dùng liều cao ở khu vực có tỷ lệ phế cầu không nhạy cảm > 10% hoặc ở bệnh nhân trung bình/nặng hoặc trẻ < 2 tuổi. Điều trị hàng thứ hai: - Tiêm tĩnh mạch 1 liều ceftriaxone nếu bệnh nhân không thể uống thuốc. - Nếu dị ứng penicillin (cả type 1 và không phải type 1), cephalosporin thế hệ 3 (cefdinir, cefuroxime, cefpodoxime) $\pm$ clindamycin. - Quinolone (levofloxacin). - Không khuyến cáo dùng trimethoprim-sulfamethoxazole hoặc azithromycin. Thời gian điều trị: - Thay đổi từ 10 đến 28 ngày. - Một số tài liệu khuyến cáo tiếp tục điều trị thêm 7 ngày sau khi hết triệu chứng.
IDSA 2012	Chỉ định kháng sinh khi có đặc điểm gợi ý viêm mũi xoang cấp do vi khuẩn (≥ 1 trong các tiêu chí sau): - Triệu chứng dai dẳng ≥ 10 ngày mà không cải thiện lâm sàng - Bệnh thuyên giảm sau đó trở nặng - Hoặc khởi phát rầm rộ với sốt cao ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) VÀ chảy mũi hoặc đau mặt kéo dài ít nhất 3 ngày liên tiếp	Điều trị đầu tay: Amoxicillin-clavulanate hơn là amoxicillin đơn độc. Sử dụng liều cao ở những khu vực dịch tễ ($\geq 10\%$ nhiễm <i>S. pneumoniae</i> không nhạy penicillin, ở bệnh nhân nhiễm trùng nặng (sốt $\geq 39^{\circ}\text{C}$)), ở nhà trẻ hoặc < 2 tuổi, nhập viện gần đây, sử dụng kháng sinh gần đây (trong vòng 1 tháng) hoặc suy giảm miễn dịch. Điều trị hàng thứ hai: - Đối với dị ứng penicillin type 1, Fluoroquinolone (levofloxacin hoặc moxifloxacin) - Đối với dị ứng penicillin không phải type 1, kết hợp điều trị với

		cephalosporin thế hệ 3 đường uống và clindamycin Không khuyến cáo macrolides hoặc trimethoprim-sulfamethoxazole trong điều trị theo kinh nghiệm Thời gian điều trị: 10-14 ngày ở trẻ em
CSO-HNS	Kê đơn kháng sinh nếu thỏa mãn cả 2 tiêu chuẩn: 1 – có triệu chứng viêm mũi xoang cấp nhiễm khuẩn Có ≥ 2 triệu chứng (đau mặt, nghẹt mũi, chảy mũi mủ/dịch mũi đổi màu, giảm cảm giác ngửi) VÀ một trong các yếu tố sau: - Triệu chứng kéo dài > 7 ngày không cải thiện - Triệu chứng nặng lên sau 5-7 ngày - Chảy mũi mủ trong 3-4 ngày kèm sốt cao 2 – viêm xoang nặng hoặc có bệnh đồng mắc HOẶC ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống - Nhẹ: triệu chứng thỉnh thoảng, giới hạn, không ảnh hưởng nhiều - Trung bình: triệu chứng liên tục nhưng dễ dung nạp - Nặng: khó dung nạp, có thể cản trở hoạt động và giấc ngủ Có thể cân nhắc dùng kháng sinh trong viêm xoang mức độ nhẹ/trung bình nếu không có đáp ứng lâm sàng và triệu chứng kéo dài > 7 ngày.	Đầu tay: amoxicillin. Nếu dị ứng penicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole hoặc macrolide. Điều trị hàng thứ hai: amoxicillin-clavulanic acid, quinolones. Thời gian điều trị: 5-10 ngày
EPOS 2020	Cân nhắc dùng kháng sinh nếu có đặc điểm gợi ý viêm xoang cấp do vi khuẩn (≥ 3 trong các tiêu chí sau): - Sốt $> 38^{\circ}\text{C}$ - Bệnh thuyên giảm sau đó trở nặng - Tổn thương một bên - Đau dữ dội - Tăng CRP hoặc ESR Không khuyến cáo dùng kháng sinh trong viêm xoang hậu nhiễm virus (triệu chứng kéo dài > 10 ngày hoặc nặng lên sau 5 ngày) nếu không có đặc điểm gợi ý viêm mũi xoang cấp nhiễm khuẩn. Nếu bệnh nhân có ≥ 3 đợt viêm xoang trong vòng 1 năm, cần được chuyển tuyến chuyên khoa để xem xét lâm thêm các xét nghiệm nhằm chẩn đoán phân biệt.	Gợi ý amoxicillin/penicillin hiệu quả trong khi fluoroquinone thì không.
BSAI	Chỉ dùng kháng sinh trong trường hợp có khả năng cao là viêm mũi xoang cấp nhiễm khuẩn hoặc ở bệnh nhân có triệu chứng nặng, bao gồm đau vùng hàm trên, sưng nề hoặc sốt.	Không đề xuất lựa chọn kháng sinh trong viêm mũi xoang cấp.

Các điều trị khác

Có bằng chứng ủng hộ việc sử dụng corticosteroid tại chỗ ở người lớn và trẻ lớn (> 12 tuổi). Phân tích gộp của Hayward và cộng sự, và EPOS2020 cho thấy corticosteroid đường mũi có hiệu quả đáng kể nhưng nhỏ trong việc giảm triệu chứng viêm xoang cấp. Trong nghiên cứu của Hayward, hiệu quả có ý nghĩa thống kê ở ngày thứ 21 nhưng không ở ngày thứ 14. Một số nghiên cứu trên trẻ em cho kết quả tương tự. Trong khi chưa có nghiên cứu nào về corticosteroid toàn thân ở trẻ

em, một phân tích gộp cho thấy corticosteroid toàn thân có hiệu quả ít nhưng đáng kể ở người lớn và thanh thiếu niên trên 15 tuổi.

Rửa mũi bằng dung dịch nước muối sinh lý được cho là có hiệu quả, thúc đẩy dẫn lưu dịch tiết; ngoài ra, dung dịch nước muối ưu tiên về mặt lý thuyết có thể tạm thời làm giảm phù nề. Một vài nghiên cứu trên người lớn ủng hộ tính hiệu quả này. Wang và cộng sự đã thực hiện hai nghiên cứu, cho thấy điểm triệu chứng cải thiện khi rửa mũi bằng 15-20 ml dung dịch nước muối so với nhóm không rửa. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên gần đây hơn so sánh rửa mũi thể tích lớn (dung chai bóp) so với thể tích nhỏ (20 ml), cho thấy nhóm thể tích lớn cải thiện triệu chứng nhiều hơn. Cả hai nhóm đều cải thiện so với ban đầu, nhưng điều này có thể do quá trình tự khỏi của viêm xoang cấp. Nhìn chung, bằng chứng vẫn còn hạn chế và hầu hết các hướng dẫn hiện tại không khuyến cáo sử dụng rửa mũi bằng nước muối ở trẻ em.

Ngoài ra, cả thuốc kháng histamin đường uống hoặc tại chỗ, cũng như thuốc co mạch, đều không được khuyến cáo là điều trị hỗ trợ cho viêm mũi xoang cấp. Hiện chưa có bằng chứng chứng minh hiệu quả và việc sử dụng thuốc co mạch kéo dài (hơn 10 ngày) có nguy cơ gây nghẹt mũi sau khi ngưng sử dụng (rebound nasal congestion).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wannasuphoprasit Y, Bhutta MF. Management of acute rhinosinusitis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2025 Apr 22:S1526-0542(25)00034-X. doi: 10.1016/j.prrv.2025.04.004. Epub ahead of print. PMID: 40368679.