

BỘ GIÁO DỤC & ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN HOÀNG PHƯƠNG

**ĐIỀU TRỊ HEN PHẾ QUẢN DỊ ỨNG DO
DỊ NGUYÊN *DERMATOPHAGOIDES*
PTERONYSSINUS BẰNG LIỆU PHÁP MIỄN
DỊCH ĐẶC HIỆU ĐƯỜNG DƯỚI LƯỠI**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

BỘ GIÁO DỤC & ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN HOÀNG PHƯƠNG

**ĐIỀU TRỊ HEN PHẾ QUẢN DỊ ỨNG DO
DỊ NGUYÊN *DERMATOPHAGOIDES*
PTERONYSSINUS BẰNG LIỆU PHÁP MIỄN
DỊCH ĐẶC HIỆU ĐƯỜNG DƯỚI LƯỠI**

Chuyên ngành: Dị ứng và Miễn dịch
Mã số: 62720109

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Văn Đoàn

GS.TSKH Nguyễn Năng An

HÀ NỘI - 2018

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Phòng Quản lý Đào tạo Sau đại học trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến PGS. TS. Nguyễn Văn Đoàn và GS.TSKH. Nguyễn Năng An, những người thầy đã trực tiếp hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn và sự kính trọng tới các thầy, cô trong Hội đồng chấm luận án đã dành nhiều thời gian và công sức chỉ bảo giúp đỡ tôi trong quá trình hoàn thiện bản luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới các Thầy, Cô và toàn thể cán bộ, nhân viên Bộ môn Dị ứng - Miễn dịch Lâm sàng - Trường Đại học Y Hà Nội đã dạy dỗ và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ, nhân viên Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai, đã tạo điều kiện thuận lợi và tận tình giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi cũng xin bày tỏ lòng biết ơn tới nhóm các bệnh nhân hen phế quản là đối tượng nghiên cứu của đề tài đã hợp tác tham gia nghiên cứu để giúp tôi hoàn thành luận án này.

Cuối cùng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn Cha, Mẹ, Anh, Chị, Em, Vợ và các Con đã luôn ở bên tôi những lúc khó khăn, động viên và tạo điều kiện tốt nhất để tôi yên tâm học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Hà nội, ngày 27 tháng 10 năm 2017

Nguyễn Hoàng Phương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Hoàng Phương, nghiên cứu sinh khóa 29, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Dị ứng và miễn dịch, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS. TS. Nguyễn Văn Đoàn, nguyên Giám đốc Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch Lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai và GS.TSKH. Nguyễn Năng An, nguyên Trưởng khoa Dị ứng - Miễn dịch Lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai.
2. Công trình này không trùng lặp với bất cứ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 27 tháng 10 năm 2017

NCS. Nguyễn Hoàng Phương

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACT	Asthma Control Test (Test Kiểm soát Hen)
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
ARIA	Allergic rhinitis and its impact asthma (<i>Nhóm nghiên cứu về VMDU và các tác động đối với hen phế quản</i>)
BCAT	Bạch cầu ái toan
cs	Cộng sự
D.pt	Dermatophagoides pteronyssinus
DƯ-MDLS	Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng
DN	Dị nguyên
ĐTB	Đại thực bào
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (<i>xét nghiệm hấp thụ miễn dịch gắn men</i>)
GINA	Global Initiative for Asthma (<i>Tổ chức toàn cầu phòng chống HPQ</i>)
GMCDH	Giảm miễn cảm đặc hiệu
GTLT	Giá trị lí thuyết
HPQ	Hen phế quản
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1 (<i>phân tử kết dính liên tế bào-1</i>)
ICS	Inhaled corticosteroid (<i>corticoid đường khí dung</i>)
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
IR	Index of reactivity (<i>chỉ số phản ứng</i>)
ISAAC	International study of allergy and asthma childhood

(Nghiên cứu Quốc tế về Hen và Dị ứng ở Trẻ em)

KN	Kháng nguyên
KT	Kháng thể
LABA	Long-acting beta-Agonist (<i>thuốc cường beta giao cảm tác dụng kéo dài</i>)
LLĐ	Lưu lượng đỉnh
LPMD	liệu pháp miễn dịch
MBN	Mạt bụi nhà
MDDH	Miễn dịch đặc hiệu
NARES	Nonallergic rhinitis with eosinophilia (<i>viêm mũi không dị ứng có tăng bạch cầu ái toan</i>)
RAST	Radioallergosorbent test
SABA	Short-acting beta-Agonist (<i>thuốc cường beta giao cảm tác dụng nhanh</i>)
SCIT	Subcutaneous immunotherapy (<i>liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới da</i>)
SLIT	Sublingual immunotherapy (<i>liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi</i>)
TMH	Tai mũi họng
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1 (<i>phân tử kết dính tế bào mạch máu-1</i>)
VMDU	Viêm mũi dị ứng

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Mức độ kiểm soát HPQ theo GINA 2006.....	5
Bảng 1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán HPQ ở người bệnh ≥ 6 tuổi theo GINA 2017	20
Bảng 1.2. Các nhóm thuốc cắt cơn hen	29
Bảng 1.3. Các thuốc dự phòng HPQ thường dùng.....	35
Bảng 2.1. Phân loại bậc HPQ theo GINA	39
Bảng 2.2. Nhật ký sàng lọc đối tượng nghiên cứu.....	41
Bảng 2.3. Nhật ký chọn bệnh nhân vào nghiên cứu.....	41
Bảng 2.4. Danh sách định danh đối tượng nghiên cứu.....	41
Bảng 2.5. Test đánh giá mức độ kiểm soát HPQ (ACT).....	42
Bảng 2.6. Đánh giá kết quả test lấy da	43
Bảng 2.7. Phác đồ điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi	50
Bảng 2.8. Tiếp cận điều trị theo bước dựa trên mức độ kiểm soát HPQ.....	53
Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi của các đối tượng nghiên cứu	60
Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân HPQ theo thời gian mắc bệnh.....	62
Bảng 3.3. Tuổi xuất hiện HPQ.....	62
Bảng 3.4. Tiền sử dị ứng cá nhân.....	63
Bảng 3.5. Số bệnh dị ứng phối hợp cùng HPQ.....	64
Bảng 3.6. Tiền sử dị ứng gia đình.....	64
Bảng 3.7. Các yếu tố kích phát cơn hen	65
Bảng 3.8. Đặc điểm về chức năng hô hấp	66
Bảng 3.9. Kết quả test lấy da với dị nguyên D.pt	66
Bảng 3.10. Số lượng BCAT trong máu ngoại vi.....	67
Bảng 3.11. Nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với D.pt.....	68
Bảng 3.12. Các chỉ số lâm sàng và mức độ kiểm soát hen phế quản.....	68
Bảng 3.13. Điểm chất lượng cuộc sống đánh giá bằng công cụ EQ-VAS	69
Bảng 3.14. Thay đổi các chỉ số lâm sàng ở nhóm điều trị MDDH.....	70
Bảng 3.15. Thay đổi các thông số chức năng hô hấp ở nhóm điều trị MDDH	71
Bảng 3.16. Thay đổi kết quả test lấy da với dị nguyên D.pt ở nhóm điều trị MDDH	72
Bảng 3.17. Thay đổi số lượng BCAT trong máu ngoại vi ở nhóm điều trị MDDH.....	73

Bảng 3.18. Thay đổi mức độ kiểm soát HPQ ở nhóm điều trị MDDH.....	74
Bảng 3.19. Thay đổi các chỉ số lâm sàng ở nhóm điều trị theo GINA	75
Bảng 3.20. Thay đổi các thông số chức năng hô hấp ở nhóm điều trị theo GINA.....	76
Bảng 3.21. Thay đổi kết quả test lấy da với DN D.pt ở nhóm điều trị theo GINA	77
Bảng 3.22. Thay đổi số lượng BCAT trong máu ngoại vi ở nhóm điều trị theo GINA.....	77
Bảng 3.23. Thay đổi mức độ kiểm soát HPQ ở nhóm điều trị theo GINA	78
Bảng 3.24. Mức độ cải thiện các chỉ số lâm sàng.....	80
Bảng 3.25. Mức cải thiện các thông số chức năng hô hấp	82
Bảng 3.26. Sự cải thiện điểm test lấy da với dị nguyên D.pt.....	83
Bảng 3.27. Sự thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt.....	84
Bảng 3.28. Sự cải thiện mức độ kiểm soát HPQ.....	85
Bảng 4.1. Các nghiên cứu điều trị MDDH với dị nguyên MBN trong HPQ	101
Bảng 4.2. Hiệu quả của liệu pháp MDDH dưới lưỡi trong HPQ trẻ em.....	110

DANH MỤC CÁC HÌNH, SƠ ĐỒ VÀ BIỂU ĐỒ

Hình 1.1. Mạt D. Pteronyssinus	10
Hình 1.2. Đáp ứng miễn dịch trong HPQ	15
Hình 1.3. Lưu đồ chẩn đoán HPQ trong thực hành lâm sàng.....	21
Hình 1.4. Sự thay đổi về miễn dịch sau điều trị liệu pháp MDĐH.....	23
Hình 2.1. Nguyên lý kỹ thuật định lượng kháng thể IgE đặc hiệu.....	45
Hình 2.2. Các bước thực hiện kỹ thuật định lượng IgE đặc hiệu.....	46
Hình 2.3. Protocol và thời gian điều trị	50
Hình 2.4. Hướng dẫn cách nhỏ dị nguyên vào đường dưới lưỡi	52
Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu	55
Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính	61
Biểu đồ 3.2. Phân bố về nghề nghiệp.....	61
Biểu đồ 3.3. Thay đổi các chỉ số lâm sàng ở nhóm điều trị MDĐH.....	70
Biểu đồ 3.4. Thay đổi các thông số chức năng hô hấp ở nhóm điều trị MDĐH	71
Biểu đồ 3.5. Thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu với D.pt ở nhóm điều trị MDĐH.....	73
Biểu đồ 3.5. Thay đổi điểm EQ-VAS ở nhóm điều trị MDĐH	74
Biểu đồ 3.6. Thay đổi các chỉ số lâm sàng ở nhóm điều trị theo GINA	75
Biểu đồ 3.7. Thay đổi các thông số chức năng hô hấp ở nhóm điều trị theo GINA.....	76
Biểu đồ 3.8. Thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu với D.pt ở nhóm điều trị theo GINA.....	78
Biểu đồ 3.9. Thay đổi điểm EQ-VAS ở nhóm điều trị theo GINA.....	79
Biểu đồ 3.10. Sự cải thiện điểm chất lượng cuộc sống EQ-VAS	86
Hình 4.1. Liều ICS trước và sau điều trị trong nghiên cứu MT-02.....	103
Hình 4.2. AASS khi tiếp xúc dị nguyên trong nghiên cứu P003	105
Hình 4.3. Khả năng có đợt cấp hen đầu tiên ở giai đoạn giảm liều ICS trong nghiên cứu MT-04 [74]	107
Hình 4.4. Sự thay đổi đường kính sần của test lấy da sau điều trị	114
Hình 4.5. So sánh sự thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu sau điều trị	117

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH, SƠ ĐỒ, BIỂU ĐỒ

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Định nghĩa HPQ.....	3
1.2. Tóm tắt những nội dung chính của Chiến lược toàn cầu phòng chống HPQ (GINA) 2006	3
1.2.1. Các phương pháp chẩn đoán và điều trị HPQ	4
1.2.2. Vấn đề kiểm soát HPQ.....	5
1.2.3. Nhấn mạnh vấn đề lạm dụng thuốc cắt cơn.....	7
1.2.4. Các nội dung được nhấn mạnh trong GINA 2006	7
1.3. Tình hình nghiên cứu về dị ứng mạt bụi nhà.....	8
1.3.1. Dị nguyên mạt bụi nhà <i>D.Pteronyssinus</i>	8
1.3.2. Đặc điểm của mạt bụi nhà <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	9
1.3.3. Vai trò của mạt bụi nhà trong các bệnh dị ứng	10
1.4. Đáp ứng miễn dịch trong HPQ	14
1.5. Chẩn đoán HPQ	16
1.5.1. Khai thác tiền sử dị ứng.....	16
1.5.2. Các triệu chứng lâm sàng của HPQ.....	17
1.5.3. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng.....	18
1.5.4. Chẩn đoán phân biệt.....	20
1.6. Điều trị hen phế quản	22
1.6.1. Các phương pháp điều trị đặc hiệu	22
1.6.2. Điều trị không đặc hiệu	27
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	38
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	38

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	39
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	40
2.2.2. Phương pháp chọn mẫu	40
2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu	41
2.2.4. Các chỉ số nghiên cứu.....	54
2.2.7. Quy trình theo dõi bệnh nhân, đánh giá hiệu quả điều trị và các tác dụng phụ của liệu pháp MDĐH	57
2.2.9. Sai số và cách khắc phục sai số	58
2.2.10. Xử lý số liệu	58
2.2.11. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu	59
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60
3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân hen phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà <i>D. pteronissinus</i>	60
3.1.1. Đặc điểm về tuổi	60
3.1.2. Phân bố giới tính	61
3.1.3. Nghề nghiệp	61
3.1.4. Khoảng thời gian mắc HPQ.....	62
3.1.5. Tuổi xuất hiện bệnh HPQ	62
3.1.6. Tiền sử dị ứng cá nhân	63
3.1.7. Tiền sử dị ứng gia đình	64
3.1.8. Các yếu tố kích phát cơn hen	65
3.1.9. Đặc điểm về chức năng hô hấp	66
3.1.10. Kết quả test lấy da với dị nguyên <i>D.pt</i>	66
3.1.11. Số lượng BCAT trong máu ngoại vi	67
3.1.12. Nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với <i>D.pt</i>	68
3.1.13. Các chỉ số lâm sàng và mức độ kiểm soát hen phế quản	68
3.1.14. Chất lượng cuộc sống về sức khỏe đánh giá bằng công cụ EQ-VAS....	69

3.2. Đánh giá hiệu quả điều trị hen phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà Dermatophagoides pteronissinus bằng liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi, so sánh với điều trị theo phác đồ GINA 2006.	70
3.2.1. Hiệu quả điều trị HPQ bằng liệu pháp MDDH.....	70
3.2.2. Hiệu quả điều trị theo phác đồ GINA 2006.....	75
3.2.3. So sánh hiệu quả điều trị HPQ bằng liệu pháp MDDH và phác đồ GINA 2006.....	80
BÀN LUẬN.....	87
4.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân HPQ.....	87
4.1.1. Phân bố về giới tính.....	87
4.1.2. Tiền sử dị ứng cá nhân.....	89
4.1.3. Tiền sử dị ứng gia đình.....	92
4.1.4. Tuổi xuất hiện hen.....	94
4.1.5. Các yếu tố kích phát cơn hen.....	95
4.1.6. Đặc điểm về chức năng thông khí phổi.....	96
4.1.7. Các đặc điểm về kiểm soát HPQ.....	98
4.2. Hiệu quả hiệu quả điều trị hen phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà Dermatophagoides pteronissinus bằng liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi.	100
4.2.1. Hiệu quả điều trị về lâm sàng và kiểm soát hen.....	100
4.2.2. Hiệu quả cải thiện các thông số cận lâm sàng.....	109
KẾT LUẬN.....	118
KIẾN NGHỊ.....	120
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản (HPQ) là một trong những bệnh mạn tính phổ biến trên thế giới, mang tính chất xã hội, ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống với những hậu quả nghiêm trọng đến người bệnh, gia đình họ và xã hội: sức khỏe suy giảm, tàn phế, tử vong sớm [1]. Trong những thập kỷ vừa qua, theo số liệu của Tổ chức Y tế Thế giới, tỷ lệ HPQ ở người lớn là 5%, ở trẻ em là 10-12%, độ lưu hành HPQ có xu hướng gia tăng nhanh chóng, nhất là ở trẻ em và ở các nước đang phát triển khu vực châu Á - Thái Bình Dương [2].

Cho đến thập kỷ 90 của thế kỷ XX, việc chẩn đoán và điều trị HPQ còn gặp nhiều khó khăn, ở nhiều nước trên thế giới, chưa có chương trình phòng chống HPQ. Từ năm 1998, Tổ chức toàn cầu phòng chống HPQ (gọi tắt là GINA) và tổ chức Dị ứng thế giới (WAO - World Allergy Organisation) đã phối hợp đề xuất chương trình toàn cầu phòng chống HPQ với bản hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HPQ được cập nhật và chỉnh sửa hàng năm. Bản hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HPQ của GINA 2006 được công bố tháng 12 năm 2006 tại Đại hội HPQ thế giới lần thứ 20 tại Bangkok (Thái Lan) đã đề xuất phác đồ điều trị theo 5 bước, dựa trên mức độ kiểm soát hen của người bệnh. Đây là một sự thay đổi căn bản trong chiến lược điều trị và quản lý HPQ so với các phiên bản trước đó. Phác đồ điều trị HPQ theo GINA 2006 đã được nhiều nước ứng dụng. Tháng 11 năm 2009, Bộ Y tế nước ta đã thông qua phác đồ điều trị HPQ người lớn và trẻ em trên cơ sở tham khảo phác đồ GINA 2006 [1]. Tuy nhiên, nhiều nước ở châu Âu, châu Mỹ la tinh, kể cả Hoa Kỳ đã ứng dụng thêm liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi (Sublingual Immunotherapy, gọi tắt là SLIT), liệu pháp này đã được Tổ chức Y tế thế giới (WHO), Tổ chức dị ứng thế giới (WAO), Chương trình ARIA đánh giá cao và khuyến cáo sử dụng tại Đại hội các nhà dị ứng, HPQ học thế giới ngày 22-23

tháng Giêng năm 2009 [3]. Năm 2017, GINA cũng đã chính thức đề xuất việc sử dụng liệu pháp này ở các bệnh nhân hen phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà không đạt được kiểm soát hen khi điều trị bằng corticoid dạng hít. Năm 2016, Bộ Y tế cũng đã chính thức ban hành hướng dẫn sử dụng Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi trong điều trị hen phế quản và các bệnh dị ứng.

Dị nguyên mạt bụi nhà được xác định là nguyên nhân của 60-70% các trường hợp HPQ phế quản [4]. Vì vậy, đề tài này được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả điều trị HPQ phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà *Der.pteronissinus* (D.pt) theo GINA 2006 và liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi (SLIT) nhằm 2 mục tiêu sau đây:

*1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của những bệnh nhân hen phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronissinus*.*

*2. Đánh giá hiệu quả điều trị hen phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronissinus* bằng liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi (SLIT), so sánh với điều trị theo phác đồ GINA 2006.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Định nghĩa HPQ

Theo định nghĩa của Tổ chức Toàn cầu Phòng chống Hen phế quản (2006), hen phế quản là một rối loạn viêm mạn tính ở đường thở, trong đó, có sự tham gia của nhiều loại tế bào và các yếu tố có nguồn gốc tế bào. Phản ứng viêm mạn tính có liên quan với tình trạng tăng tính phản ứng đường thở và gây ra các cơn khò khè, khó thở, nặng ngực và ho tái diễn, đặc biệt vào nửa đêm và sáng sớm. Các triệu chứng này có liên quan với tình trạng tắc nghẽn lan tỏa và có biến đổi của đường thở trong phổi, thường hồi phục tự nhiên hoặc sau điều trị [2]

1.2. Tóm tắt những nội dung chính của Chiến lược toàn cầu phòng chống HPQ (GINA) 2006

GINA 2006 đã đề xuất khái niệm mới về bản chất HPQ - là bệnh lý viêm mạn tính đường thở do nhiều yếu tố nguy cơ gây bệnh từ bản thân người bệnh (yếu tố di truyền, cơ địa dị ứng) và từ môi trường [2].

Theo ước tính của Tổ chức Y tế thế giới và GINA (Cl. Lenfant, 2004), hiện nay trên thế giới có 300 triệu người bệnh HPQ và dự đoán đến năm 2025, con số này tiếp tục tăng đến 400 triệu. Hàng năm, có 250000 trường hợp tử vong do HPQ, mà 85% các trường hợp này có thể không xảy ra nếu người bệnh được quản lý tốt, chẩn đoán và điều trị sớm, chính xác. Độ lưu hành của HPQ ngày càng gia tăng, cứ sau 10 năm, trung bình tăng 25 - 50%, chiếm tỷ lệ 4 - 12% dân số. Tình hình rất đáng lo ngại ở các nước đang phát triển, nhất là khu vực châu Á - Thái Bình Dương. Độ lưu hành HPQ tăng cao được cho là do hậu quả của ô nhiễm môi trường, đô thị hoá nhanh chóng và du nhập lối sống phương Tây [6].

Chiến lược toàn cầu phòng chống HPQ (gọi tắt là GINA) được đề xuất năm 1998, chỉnh sửa vào các năm 2000 và 2004 và công bố tháng 12 năm 2006 tại Đại hội HPQ lần thứ 20 tại Bangkok (Thái Lan). Mục tiêu chính là tập hợp mọi lực lượng trên phạm vi toàn thế giới với nội dung toàn diện nghiên cứu các vấn đề như: độ lưu hành HPQ, dịch tễ học, cơ chế, phát hiện các yếu tố nguy cơ gây bệnh, tìm các thuốc điều trị HPQ theo khái niệm mới, giáo dục người bệnh...[2]

Những thay đổi chính về nội dung trong GINA 2006 bao gồm [2]:

- GINA đề xuất một số khái niệm mới về HPQ (định nghĩa, kiểm soát HPQ), lấy kiểm soát HPQ làm trung tâm trong chương trình phòng chống HPQ.

- GINA 2006 cập nhật các số liệu về gánh nặng, độ lưu hành, tử vong và chi phí y tế cho bệnh HPQ đối với bệnh nhân và xã hội là rất tốn kém, và còn cao hơn nếu không điều trị đúng cách. Đây là những tài liệu rất quan trọng góp phần nâng cao sự quan tâm của các nước đến sự nghiệp phòng chống HPQ và sự cần thiết có sự phối hợp quốc tế thực hiện chương trình toàn cầu.

Dưới đây là một số nội dung chính được trình bày trong GINA 2006 [2].

1.2.1. Các phương pháp chẩn đoán và điều trị HPQ

Việc chẩn đoán và điều trị HPQ được thực hiện khác nhau ở nhiều nước, việc sử dụng thuốc ít đem lại hiệu quả như mong đợi. GINA 2006 đề xuất điều trị dự phòng HPQ là cơ bản, cắt cơn là tạm thời với cơn HPQ xảy ra phác đồ 4 bậc: bậc 1 (nhẹ), bậc 2 (nhẹ, kéo dài), bậc 3 (trung bình), bậc 4 (HPQ nặng) điều trị HPQ đã được hàng trăm nước ứng dụng.

Tháng 11/2009, Bộ Y tế nước ta đã dựa trên kinh nghiệm nhiều nước thành lập Hội đồng chuyên môn, thông qua và công bố bản hướng dẫn phác đồ chẩn đoán và điều trị HPQ người lớn và trẻ em [1].

1.2.2. Vấn đề kiểm soát HPQ

GINA 2006 tập trung vào kiểm soát HPQ, lấy kiểm soát HPQ làm trung tâm. Có thêm nhiều các bằng chứng khoa học và thực tiễn chứng minh những triệu chứng lâm sàng của HPQ, thức giấc, giới hạn hoạt động, rối loạn chức năng phổi và nhu cầu dùng thuốc cắt cơn đều có thể kiểm soát được nếu điều trị đúng cách. GINA 2006 xác định 6 mục tiêu và 3 mức độ kiểm soát HPQ:

- 6 mục tiêu kiểm soát HPQ:
 1. Không có biểu hiện HPQ
 2. không nhập viện, không cấp cứu
 3. Không phải dùng thuốc cắt cơn
 4. Không nghỉ việc không nghỉ học
 5. Không có cơn HPQ cấp
 6. Lưu lượng đỉnh thở ra gần như bình thường.
- Ba mức độ kiểm soát HPQ như sau (bảng 1.1):

Bảng 1.1. Mức độ kiểm soát HPQ theo GINA 2006 [2]

Đặc điểm	HPQ được kiểm soát	HPQ được kiểm soát một phần	HPQ không được kiểm soát
Triệu chứng ban ngày	Không (hoặc ≤ 2 lần/tuần)	> 2 lần/tuần	
Giới hạn lao động	Không	Có	Nhiều hơn 3 yếu tố của HPQ được kiểm soát một phần
Triệu chứng ban đêm	Không	Có	
Dùng thuốc cắt cơn	Không (≤ 2 lần/tuần)	> 2 lần/tuần	
Chức năng hô hấp LLD, FEV ₁	Bình thường	$< 80\%$	
Đợt kịch phát	Không	≥ 1 lần/năm	1 lần/năm bất kú tuần nào

- + HPQ đã được kiểm soát có 6 dấu hiệu:
 - a. Không có triệu chứng ban ngày (hoặc < 2 lần/tuần)
 - b. Không hạn chế hoạt động thể lực
 - c. Không thức giấc ban đêm
 - c. Không dùng thuốc cắt cơn hoặc < 2 lần/tuần
 - d. Không có cơn HPQ cấp.
 - e. Chức năng phổi, lưu lượng đỉnh gần như bình thường.
- + HPQ được kiểm soát một phần có mấy dấu hiệu:
 - a. Triệu chứng ban ngày > 2 lần/tuần
 - b. Còn dùng thuốc cắt cơn > 2 lần/tuần
 - c. Chức năng phổi < 80%
 - d. Số cơn HPQ cấp > 1 lần/năm

+ HPQ không được kiểm soát khi có từ hơn 3 dấu hiệu của kiểm soát HPQ một phần trở lên hoặc có 1 cơn HPQ cấp trong bất kỳ tuần nào.

– Các nghiên cứu trong giai đoạn 2004-2005 cho thấy, tình hình kiểm soát HPQ trên phạm vi toàn thế giới còn ở mức độ rất thấp (5%). Vấn đề quan trọng là hướng dẫn người bệnh biết cách đánh giá mức độ kiểm soát HPQ của bản thân, biết cách theo dõi, cắt cơn, điều trị dự phòng HPQ. Vấn đề kiểm soát HPQ chủ yếu do người bệnh thực hiện tại cộng đồng. Do đó, năm 2005, GINA đề xuất Test Kiểm soát Hen phế quản (gọi tắt ACT - Asthma Control Test) có nội dung đơn giản hơn, độ chính xác khá cao, dễ dàng thực hiện được tại cộng đồng (bảng 1.3) [7]. Để đạt được kiểm soát tốt HPQ, người bệnh cần thực hiện tốt phác đồ điều trị của GINA [1].

1.2.3. Nhấn mạnh vấn đề lạm dụng thuốc cắt cơn

Dùng hàng ngày các thuốc cắt cơn tác dụng nhanh có thể phá vỡ tình trạng kiểm soát HPQ và cần phải đánh giá lại phương pháp điều trị.

Vai trò của các thuốc khác nhau trong điều trị:

- Nên sử dụng LABA kết hợp với corticoid, không dùng LABA đơn thuần
- Kháng leukotriene có triển vọng hơn trong điều trị HPQ, nhất là HPQ người lớn.
- Đơn trị với cromones không được khuyến cáo mà thay bằng corticoid hít liều thấp [2].

1.2.4. Các nội dung được nhấn mạnh trong GINA 2006 [2]

- Mục I: Phát triển mối quan hệ bệnh nhân và thầy thuốc
- Mục II: Xác định và giảm tiếp xúc các yếu tố nguy cơ
- Mục III: Đánh giá điều trị và theo dõi HPQ
- Mục IV: Xử trí các cơn HPQ cấp
- Mục V: Các trường hợp đặc biệt

1.2.4.1. Phát triển mối quan hệ bệnh nhân và thầy thuốc: nội dung này phản ánh một thực tế là để kiểm soát HPQ một cách có hiệu quả cần có mối quan hệ chặt chẽ giữa thầy thuốc và bệnh nhân và thậm chí với gia đình bệnh nhân, nhất là trong trường hợp HPQ trẻ em. Qua đây bệnh nhân sẽ được tư vấn và có kế hoạch trên giấy về các thuốc, cách tự theo dõi, và các lần khám định kỳ...

1.2.4.2. Đánh giá điều trị và theo dõi HPQ: được định hướng trên các tiêu chí mới về mức độ kiểm soát HPQ.

- Lựa chọn điều trị theo sơ đồ 5 bước phản ánh mức độ can thiệp của liệu trình điều trị (liều và số lượng thuốc sử dụng). Trong cả 5 bước, thuốc cắt cơn chỉ được dùng khi cần thiết.

– Nếu HPQ chưa được kiểm soát với liệu trình điều trị hiện tại thì cần phải tăng liệu trình và nếu đã được kiểm soát thì có thể giảm liệu trình với mục đích là với liệu trình tối thiểu nhất vẫn duy trì được kiểm soát HPQ.

– Kiểm soát HPQ ở trẻ dưới 5 tuổi vẫn là một vấn đề khó, GINA 2006 dành một phần tóm tắt về chẩn đoán và kiểm soát HPQ cho lứa tuổi rất nhỏ này.

– Một vấn đề cần lưu ý rằng, mục đích của GINA nhằm cải thiện kết quả phòng chống bệnh HPQ, nhưng để hướng dẫn thực sự đi vào công tác thực hành y tế, mỗi quốc gia cần có kế hoạch triển khai trong hệ thống y tế của từng địa phương để hiệu quả tác động có thể chứng minh trên từng bệnh nhân HPQ. Vì vậy GINA 2006 thêm một chương về triển khai hướng dẫn trong hệ thống y tế.

– GINA 2006 đã tập hợp hàng ngàn các công trình nghiên cứu và triển khai trên toàn cầu, sắp xếp theo 4 mức độ tin cậy của bằng chứng: Bằng chứng A - dựa trên nghiên cứu cỡ mẫu lớn chọn ngẫu nhiên, Bằng chứng B - dựa trên nghiên cứu chọn mẫu ngẫu nhiên nhưng cỡ mẫu nhỏ hơn, bằng chứng C - các thử nghiệm không ngẫu nhiên hoặc nghiên cứu mô tả, bằng chứng D - ý kiến chuyên gia [1],[2].

1.3. Tình hình nghiên cứu về dị ứng mạt bụi nhà

1.3.1. Dị nguyên mạt bụi nhà *D.Pteronyssinus*

– Mạt bụi nhà (tiếng Anh - house dust mites, tiếng Pháp - les acariens) được nhà da liễu Scheremetevsky (Nga) phát hiện năm 1876, Bogdanov (Nga 1894) mô tả dưới tên *Dermatophagoides scheremetewskji*. Sau đó, các nhà nghiên cứu ở châu Âu thấy *Dermatophagoides pteronyssinus* mà đôi khi gọi là những con mạt nhỏ (*Microacariens*) ở trên giường, mặc dù chúng sống cả ở trong vải bọc gỗ mềm, tấm thảm và các đồ đạc có vải bọc khác [5].

– Kern (1921), Cooke, Storm van Leeuwen (1922) phát hiện phản ứng da dương tính với dịch chiết bụi nhà có mặt trong đó ở các bệnh nhân dị ứng.

– Năm 1925, Varekamp đã thu nhận được chế phẩm từ dịch chiết mặt và thử nghiệm trong lâm sàng dị ứng. Tác giả đã chỉ ra vai trò của MBN trong việc gây bệnh dị ứng nhưng chưa khẳng định được tính KN chủ yếu của chúng trong thành phần của bụi nhà. Tuy nhiên, mối quan tâm rộng rãi tới nguồn dị nguyên gây cảm ứng bệnh chỉ được thể hiện trong nửa sau của thế kỷ XX.

– Năm 1964, Voorhorst và cộng sự nhận thấy rằng mặt *Dermatophagoides* (Bogdanov, 1894) có mặt trong bụi nhà là nguyên nhân gây HPQ; Voorhorst và cộng sự (1969) kết luận rằng *Dermatophagoides pteronyssinus* (Trouessart, 1897) là nguồn DN chủ yếu gây bệnh cơ địa dị ứng do bụi nhà. Các tác giả đó chứng minh sự phụ thuộc trực tiếp của tần số phản ứng với chế phẩm bụi nhà ở các bệnh nhân vào độ bão hòa mặt trong bụi nhà.

– Hàng loạt các công trình nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới đã chứng minh chính MBN, đặc biệt là loài *D. pteronyssinus* - thành phần quan trọng nhất của bụi nhà quyết định hoạt tính KN của nó và cho rằng dị nguyên bụi nhà chỉ mang tính KN khi có mặt trong bụi [5].

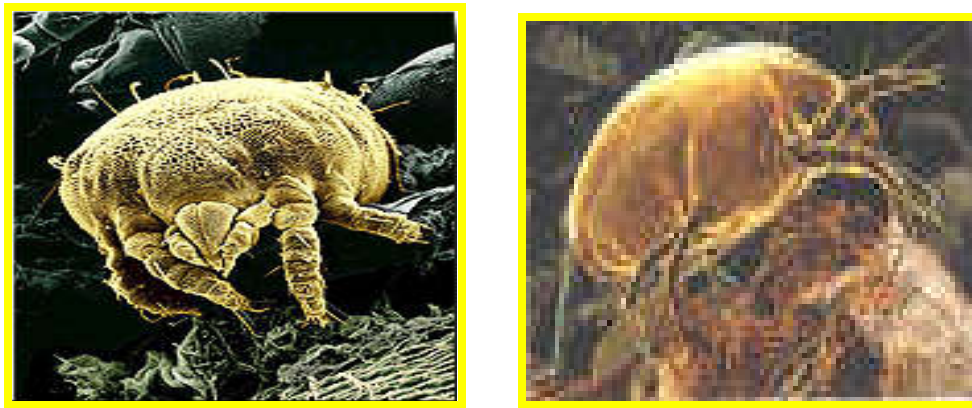
– Ở nước ta, công trình của Vũ Minh Thục (1995) đó thông báo rằng *D. pteronyssinus* và *Glycyphagus domesticus* là 2 loài mặt phổ biến ở nước ta có vai trò trong việc gây bệnh dị ứng như HPQ và các bệnh dị ứng khác [8].

1.3.2. Đặc điểm của mặt bụi nhà *Dermatophagoides pteronyssinus*

– *Dermatophagoides pteronyssinus* là một loại mặt pyroglyphid, có vòng đời bị ảnh hưởng rõ rệt bởi độ ẩm và nhiệt độ khí quyển. Thời gian sống

trung bình của một con mạt đực là 10 – 19 ngày, trong khi một con mạt cái có thể sống đến 70 ngày, đẻ 60 đến 100 trứng trong 5 tuần cuối cùng của cuộc đời. Trong thời gian sống 10 tuần, một con mạt bụi nhà thải ra khoảng 2000 hạt phân và một số lượng lớn hơn các hạt bụi bọc enzyme được tiêu hóa.

– Hình ảnh trên kính hiển vi điện tử cho thấy loài mạt này có kích thước khoảng 100–300 μm và chất thải của chúng có chứa nhiều loại kháng nguyên protein hòa tan.



Hình 1.1. Mạt *D. Pteronyssinus*

– Mạt bụi nhà sống trên các vảy da của người và động vật hoặc một số loại nấm mốc. Thức ăn của mạt *Dermatophagoides farinae* là một số loại nấm mốc như *Alternaria alternata*, *Cladosporium sphaerospermum* và *Wallemia sebi*, chúng không thích các loại nấm *Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus versicolor* và *Stachybotrys chartarum*. Mạt bụi nhà bị ăn thịt bởi các loại mạt có tính sinh kháng nguyên khác, cá vàng và nhện [8].

1.3.3. Vai trò của mạt bụi nhà trong các bệnh dị ứng

– Mạt bụi nhà (MBN) là nguồn dị nguyên quan trọng và rất phổ biến trên thế giới. Mẫn cảm dị ứng với MBN chiếm 10 – 20% dân số, nhưng biên độ dao động rất lớn, từ 8 – 40%. Theo Dutau, MBN chiếm 60 – 70% nguyên nhân gây dị ứng đường thở và tỉ lệ mẫn cảm tăng lên theo tuổi: 11,4% dưới 2 tuổi; 25% từ 2 đến 6 tuổi; 59,1% trên 6 tuổi; 70% trên 16 tuổi. Loại mạt

thường gặp trong các mẫu bụi là *D. pteronyssinus* và *D. farinae*, bản chất dị nguyên của chúng là enzym protease [5].

– Mức độ mẫn cảm với MBN thường cao, do đó các dịch chiết mạt thậm chí ở nồng độ thăm dò 10⁻⁷ có thể gây phản ứng tại chỗ lẫn các phản ứng toàn thân. Tuy nhiên, cần phải nhận thấy rằng bụi nhà khác nhau có thể khác nhau về độ bão hòa mạt. Khi phân tích gần 300 mẫu bụi từ các căn hộ bệnh nhân HPQ, MBN được phát hiện ở 30,6% số mẫu bụi. Mạt xâm nhập cơ thể bằng đường thở. Người ta phát hiện chúng ở da, đôi khi ở trong nước tiểu và chỗ ẩm ướt [8],[9].

– Đối với bụi nhà, MBN chiếm hơn 70% tính dị ứng nguyên. Vì vậy, người ta đặt vấn đề xem xét lại thuật ngữ “dị ứng với bụi nhà”.

– Theo Pepys và cộng sự, tần số phát hiện *D. pteronyssinus* trong các mẫu bụi nhà là hơn 80%.

– Nhiều nhà nghiên cứu đã phát hiện thành phần khu hệ mạt nhà ở và tỉ lệ dị ứng do MBN ở các khu vực khác nhau và nhận thấy rằng *D. pteronyssinus* là loài mạt có hoạt tính gây dị ứng cao phổ biến nhất, chiếm từ 70 – 98% tổng số mạt phát hiện được. Thành phần hệ MBN phụ thuộc nhiều yếu tố khác nhau, chẳng hạn như mùa, vị trí địa lý, đặc điểm khí hậu, điều kiện xã hội và sinh hoạt [5].

– Tỉ lệ mạt trong bụi nhà là yếu tố bệnh căn của VMDU, HPQ và các bệnh khác, dao động lớn và phụ thuộc vào điều kiện địa lý - khí hậu. Ở nước có khí hậu duyên hải ẩm, sự mẫn cảm với DN *D. pteronyssinus* chiếm 70 – 100% số trường hợp bệnh nhân HPQ dị ứng. Ở nước có khí hậu lục địa khô, tỉ lệ này thấp hơn và dao động từ 14,1 đến 43,2% [4],[10].

– Tovey và cộng sự đã chứng minh các mẫu phân mạt cũng là một nguồn dị nguyên quan trọng. Kanchurin và cộng sự nhận thấy về hoạt tính, phân mạt không khác so với các chế phẩm từ cơ thể mạt. Việc sử dụng ức chế

RAST của Stewart và cộng sự đó cho thấy hoạt tính tiềm tàng của dịch chiết mật nguyên vẹn cao hơn 3 lần so với dịch chiết từ vỏ cuticul của chúng hoặc từ môi trường nuôi cấy chúng [8].

– Kể từ khi Voorhorst R (1964) chỉ ra vai trò của MBN trong việc phát sinh HPQ, VMDU, đến nay người ta đã đo được số lượng DN trong môi trường sống, mức độ DN có thể gây mẫn cảm cũng như mức độ DN dẫn đến xuất hiện triệu chứng bệnh lý nhờ tạo ra được các kháng thể đơn dòng [5].

– Các hạt phân của mật chứa phần lớn DN Der p I, có kích thước trung bình 20 μm , trong đó 4% Der p I có kích thước dưới 5 μm có thể được hít thẳng vào phổi. Dị nguyên MBN có hoạt tính enzym, do đó làm tăng tính thấm của hàng rào biểu mô đường hô hấp. Các phần tử DN này có nhiều trong bụi của vải bọc nệm giường, chăn, gối, thảm... Khi quét dọn hoặc giữ các đồ đạc trên, chúng lơ lửng trong không khí khoảng 20 – 30 phút. Đối với DN có kích thước lớn sẽ bị giữ lại ở niêm mạc mũi, DN có kích thước nhỏ đi thẳng vào phổi. Tại các nơi đó, DN sẽ gây nên bệnh cảnh lâm sàng [11].

– Phần lớn các báo cáo đều cho thấy mức độ DN bụi nhà gây mẫn cảm là 2 mcg/g bụi mịn (tương đương số mật hơn 100 con/g) và mức độ gây xuất hiện triệu chứng bệnh lý là 10 $\mu\text{g/g}$ bụi mịn (tương đương hơn 500 con/g).

– Theo Platts-Mills và cộng sự, liều 2 $\mu\text{g/g}$ bụi mịn của Der p I gây mẫn cảm, còn Dreborg chỉ ra liều 10 $\mu\text{g/g}$ bụi mịn gây cơn HPQ cấp ở người mẫn cảm. Nghiên cứu của Sporile và cộng sự ở Anh cho thấy nồng độ DN mật trong bụi nhà của những đứa trẻ bị HPQ cao hơn nồng độ DN ở nhà những đứa trẻ khỏe mạnh. Trẻ sơ sinh nếu sớm tiếp xúc với môi trường có nồng độ hơn 10 μg Der p I /g bụi sẽ xuất hiện bệnh HPQ trong 10 năm đầu.

– Mức độ biểu hiện bệnh cảnh lâm sàng của cá nhân có cơ địa mẫn cảm (atopy) tiếp xúc với môi trường có DN phụ thuộc vào các yếu tố:

+ Độ mẫn cảm của từng cá nhân: Liều lượng chung gây mẫn cảm và

biểu hiện dị ứng là 2 - 10 $\mu\text{g/g}$, một vài nghiên cứu cho thấy với liều DN mật từ 1 – 2 $\mu\text{g/g}$ đó gây mẫn cảm ở một số trẻ nhỏ. Ở môi trường có nồng độ DN thấp chỉ có cơ địa rất mẫn cảm mới thể hiện, môi trường có mức độ DN cao thì ngay cả người có cơ địa mẫn cảm yếu có thể bộc lộ triệu chứng của bệnh.

+ Thời gian tiếp xúc: Với liều DN thấp nhưng nếu tiếp xúc hàng ngày, thường xuyên cũng làm xuất hiện triệu chứng ở người mẫn cảm. Nghiên cứu của Ihre và cộng sự cho thấy nếu hít hàng ngày trong 1 tuần với liều DN rất thấp (dưới 1 mg/ngày hoặc dưới 1 pg/phút) sẽ tăng phản ứng phế quản [12].

– Mức độ DN mật trong không khí thay đổi theo mùa và ảnh hưởng bởi sự thông khí, nhiệt độ, độ ẩm nên mức độ mẫn cảm và triệu chứng của bệnh cũng thay đổi theo [12].

– Rất nhiều nghiên cứu ở nhiều khu vực khí hậu khác nhau trên thế giới đã chỉ ra mối liên quan giữa sự mẫn cảm với dị nguyên mật bụi nhà và sự phát triển của HPQ ở cả người lớn và trẻ em studies. Nghiên cứu của Sears và cộng sự (1989) trên một nhóm trẻ em New Zealand được theo dõi dọc từ lúc sinh đến 13 tuổi đã cho thấy, tình trạng dị ứng với mật bụi nhà là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây ra HPQ. Sporik và cộng sự (1990) cũng phát hiện thấy rằng 66/67 trẻ em bị HPQ ở tuổi 11 đã có tiếp xúc với dị nguyên Der p1 ở nồng độ > 10 $\mu\text{g/g}$ vào năm 1 tuổi. Năm 1996, Peat và cộng sự khi nghiên cứu tại 6 vùng của tiểu bang New South Wales đã nhận thấy có sự liên quan thuận giữa số lượng mật bụi nhà trong không khí với độ lưu hành của dị ứng mật bụi nhà và tình trạng khò khè, tăng tính phản ứng đường thở. Custovic (1996) cũng tìm thấy hoạt tính lâm sàng và mức độ nặng của hen (được đo lường bằng tính phản ứng phế quản, dao động PEF và % FEV1) ở những bệnh nhân quá mẫn với mật bụi nhà có liên quan với mức độ tiếp xúc mật trong môi trường [9].

– Ở nước ta, theo Nguyễn Năng An, Phan Quang Đoàn (2008), dị

nguyên hạt bụi nhà chiếm vị trí lớn trong bệnh căn HPQ, Viêm mũi dị ứng và nhiều bệnh dị ứng khác [13]. Các nghiên cứu trong nước đã chú ý tới vai trò hạt thuộc họ Pyroglyphidae, trong đó *D. pteronyssinus* – một loài MBN thường gặp ở nước ta có ý nghĩa to lớn. Có thể là do độ ẩm không khí cao gần như quanh năm, số ngày sương mù nhiều, nhiệt độ trung bình hàng năm tương đối cao đó tạo điều kiện thuận lợi cho hạt phát triển ở nước ta và làm cho vấn đề dị ứng với MBN ngày càng trở nên quan trọng. Tuy nhiên, các công trình nói trên mới chỉ đánh dấu bước khởi đầu trên con đường nhận thức vai trò của MBN trong bệnh căn và bệnh sinh của bệnh dị ứng ở nước ta [14].

1.4. Đáp ứng miễn dịch trong HPQ [15],[16]

Dị nguyên xâm nhập vào cơ thể sẽ được các đại thực bào (ĐTĐ) xử lý, sau đó ĐTĐ sẽ trình diện KN lên bề mặt chúng nhờ MHCII do ĐTĐ tổng hợp. Những KN này sẽ được tế bào Tho nhận diện và trở thành Tho hoạt hoá (có vai trò của IL₁). Đến giai đoạn này, Tho sẽ giữ vai trò điều hoà miễn dịch. Có 2 dưới nhóm của Tho, ký hiệu là Th₁ và Th₂ với các chức năng sau:

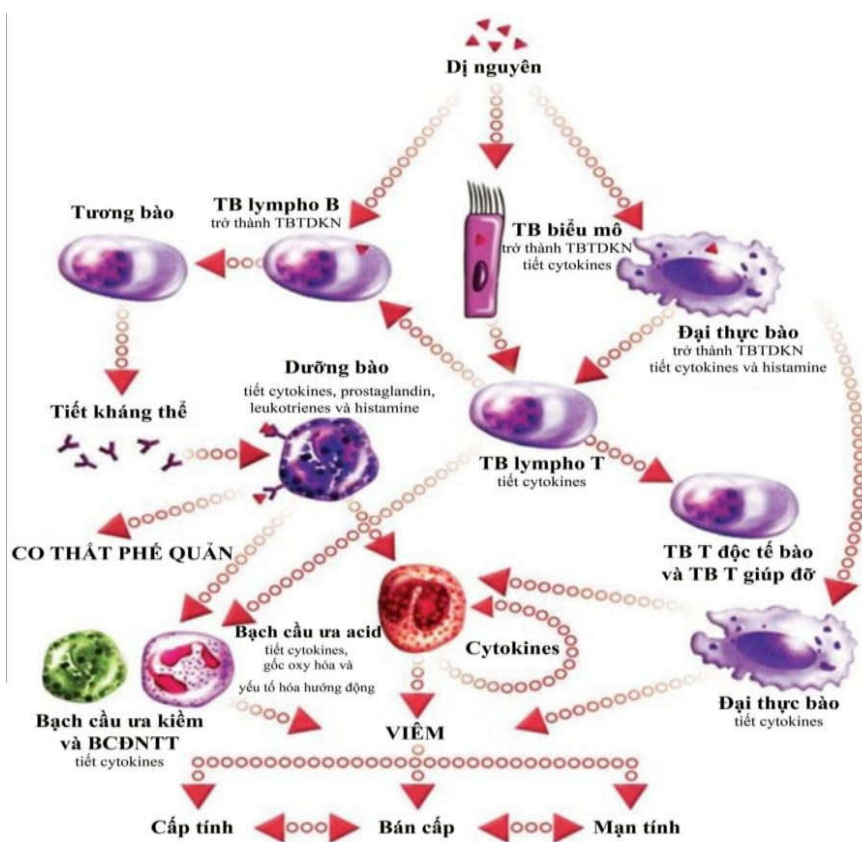
+ Với đáp ứng miễn dịch thể dịch: Th₂ tiết ra IL₄ và IL₁₃ là yếu tố phát triển tế bào B, làm cho tế bào B biệt hoá thành Plasmocyte có chức năng sản xuất IgE. IgE này sẽ gắn lên bề mặt tế bào mast, làm giải phóng các mediator (histamin, serotonin, bradikynin...) gây ra tình trạng viêm và co thắt. Đây là loại hình phản ứng tít I và III

+ Với đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào Th₁ dưới tác động của các Cytokin IL_{1,2,3,4,9} – do nhiều loại tế bào viêm tiết ra) làm cho tế bào T tăng trưởng, phát triển và biệt hoá và trở thành tế bào T tiết ra các Cytokin gây tình trạng viêm, tăng tính phản ứng phế quản và co thắt phế quản chậm hơn sau 72 giờ (typ IV).

+ Ngoài ra Th₂ còn tiết ra IL₁₀ nhằm ức chế hoạt động của Th₁ trong khi quá trình viêm xảy ra quá mức.

Các triệu chứng của VMDU và HPQ là kết quả từ tác động của các hoạt chất trung gian (mà nổi bật nhất là histamin), các kinin, các prostaglandin (PGD₂, PGF₂, PGE₂...), các leukotrien (LTC₄, LTD₄, LTE₄...), PAF (yếu tố hoạt hoá tiểu cầu). Các chất này do các tế bào ái toan, đại thực bào, các loại tế bào viêm khác và tế bào biểu mô tiết ra.

Ngoài ra trong quá trình viêm còn có sự tham gia của các cytokin như interleukin (IL₁, IL₂ ...), INF (một interferon đa năng có tác dụng ức chế và biệt hoá tế bào B. Các cytokin này do các loại tế bào viêm chủ yếu là tế bào T, đại thực bào và tế bào biểu mô tiết ra [15],[16].



Hình 1.2. Đáp ứng miễn dịch trong HPQ [15]

Tác dụng của các tế bào viêm, các hoạt chất trung gian gây viêm và sự tham gia của các cytokine đã dẫn đến quá trình viêm trong VMDU và HPQ,

ngoài ra còn dẫn đến quá trình co thắt, giãn mạch, tăng tiết niêm dịch và phù nề trong VMDU và HPQ [17].

Ngoài tác động của các hoạt chất trung gian, người ta còn nhận thấy vai trò của các hệ thần kinh autonome (tự động, thực vật) trong quá trình viêm của VMDU và HPQ [15], đó là:

- + Hệ tiết Cholin: tiết Acetylcholin làm giãn mạch, tăng tiết niêm dịch mũi và phế quản.
- + Hệ giao cảm (Adrenergic): Adrenergic1 gây co mạch và Adrenergic 2 gây giãn mạch.

1.5. Chẩn đoán HPQ [2],[18]

Các biện pháp chính bao gồm:

- Khai thác tiền sử dị ứng
- Đặc điểm lâm sàng
- Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng:
 - + Các thử nghiệm miễn dịch
 - + Đo chức năng hô hấp
- Có kết quả tốt sau điều trị theo phác đồ với bệnh dị ứng: kháng histamin, corticoid toàn thân và tại chỗ.

1.5.1. Khai thác tiền sử dị ứng

Tiền sử dị ứng có ý nghĩa rất quan trọng trong chẩn đoán bệnh dị ứng nói chung cũng như VMDU và HPQ nói riêng [2]. Nó nói lên yếu tố cơ địa của bản thân bệnh nhân và tính chất di truyền của dị ứng. Vì vậy trong quá trình chẩn đoán, hỏi bệnh để khai thác tiền sử dị ứng một cách tỉ mỉ và chính xác là bước không thể thiếu và có giá trị quan trọng. Nó không chỉ cho phép người thầy thuốc hướng tới chẩn đoán bệnh mà còn hướng tới việc phát hiện dị nguyên gây bệnh.

1.5.1.1. Tiền sử bản thân

Bên cạnh việc khai thác bệnh sử về các triệu chứng ở mũi hay cơn khó thở khiến bệnh nhân đi khám bệnh người thầy thuốc cần khai thác tất cả các bệnh dị ứng mà bệnh nhân mắc trong quá khứ như dị ứng thuốc, dị ứng thức ăn, nổi mề đay, chàm để hiểu rõ về cơ địa dị ứng của bệnh nhân. Ngoài ra cần khai thác kỹ điều kiện sống, ăn ở, sinh hoạt, làm việc có ảnh hưởng đến sự phát sinh bệnh [18].

1.5.1.2. Tiền sử gia đình

Chú ý khai thác tiền sử dị ứng của những người ruột thịt với bệnh nhân như ông bà, cha mẹ, anh chị em ruột, con cái bởi lẽ việc sản xuất IgE mang tính di truyền khá rõ, nếu bệnh nhân có tiền sử gia đình thì càng có cơ sở để chẩn đoán là bệnh dị ứng [18].

1.5.2. Các triệu chứng lâm sàng của HPQ

Theo hướng dẫn của GINA 2006 có thể nghĩ đến hen khi có một trong những dấu hiệu hoặc triệu chứng sau đây [18]:

- Tiếng thở khò khè, nghe phổi có tiếng ran rít khi thở ra đặc biệt ở trẻ em.
- Tiền sử có một trong các triệu chứng sau:
 - + Ho thường tăng về đêm
 - + Khò khè tái phát
 - + Khó thở tái phát
 - + Nặng ngực
- Các triệu chứng nặng lên về đêm làm người bệnh thức giấc
- Các triệu chứng xuất hiện hoặc nặng lên theo mùa
- Các triệu chứng xuất hiện hoặc nặng lên khi có các yếu tố sau phối hợp.
 - + Tiếp xúc với lông vũ, khói, bụi, mùi thơm
 - + Các hoá chất bay hơi
 - + Thay đổi nhiệt độ

- + Thuốc (aspirin và các thuốc chống viêm non-steroid, thuốc chẹn bêta)
- + Gắng sức
- + Phấn hoa
- + Nhiễm khuẩn, nhiễm virus đường hô hấp
- + Khói thuốc lá, khói than, mùi bếp dầu, bếp ga
- + Cảm xúc mạnh

– Đáp ứng tốt với thuốc giãn phế quản.

1.5.3. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng

1.5.3.1. Các thử nghiệm miễn dịch [2],[18]

Có nhiều phương pháp khác nhau để xác định nguyên nhân gây bệnh, được chia thành hai nhóm là các phương pháp đặc hiệu và không đặc hiệu.

a. Các phương pháp thử nghiệm miễn dịch đặc hiệu

– Test bì

Đây là phương pháp phát hiện sự mẫn cảm của cơ thể bằng cách đưa dị nguyên qua da (trực tiếp hoặc gián tiếp). Hiện nay thường dùng nhất là test lấy da (Prick test). Dị nguyên cho kết quả dương tính có thể coi là nguyên nhân gây bệnh khi kết hợp với khai thác tiền sử dị ứng có đặc tính phù hợp. Còn nếu vẫn nghi ngờ thì tiến hành thêm test kích thích mũi hoặc định lượng IgE đặc hiệu [19].

– Định lượng IgE đặc hiệu

Đây là phương pháp có giá trị trong chẩn đoán dị ứng, giúp bổ xung và khẳng định chẩn đoán dị nguyên đặc hiệu cho test lấy da. Ưu điểm của phương pháp này là có thể thực hiện được ở mọi bệnh nhân, ít xảy ra tai biến, kết quả không bị ảnh hưởng của thuốc mà bệnh nhân đã sử dụng. Bên cạnh đó nó còn phát hiện được phản ứng dương tính giả của các test bì [20],[21].

Tuy nhiên phương pháp này *khá tốn kém* và chỉ thực hiện được ở một số trung tâm.

– **Phản ứng phân huỷ dưỡng bào (mastocyte)**

Phản ứng phân huỷ dưỡng bào được tiến hành phổ biến nhất ở các trung tâm chẩn đoán và điều trị bệnh dị ứng đường hô hấp ở nước ta hiện nay. Đây là phương pháp đơn giản ít tốn kém lại có độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao từ 72-78% [5]

– **Phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu**

Trong cơ chế của các bệnh dị ứng, bạch cầu đóng một vai trò quan trọng và được biểu hiện bằng nhiều hình thái khác nhau, chính vì vậy nhiều tác giả đã nghiên cứu phản ứng này để góp phần chẩn đoán đặc hiệu các bệnh dị ứng [5]

b. Các phương pháp thử nghiệm miễn dịch không đặc hiệu

– **Định lượng IgE toàn phần trong huyết thanh**

Ở người bình thường hàm lượng IgE tăng từ khi sinh cho đến tuổi trưởng thành rồi giảm từ từ xuống. Hàm lượng IgE toàn phần giao động rất lớn. IgE >150UI/ml được coi là cao. Tuy nhiên tới 50% số người VMDU có mức IgE toàn phần bình thường. Do đó IgE toàn phần trong huyết thanh ít có giá trị đặc hiệu trong chẩn đoán [20].

– **Tính số lượng bạch cầu ái toan trong máu**

Số lượng bạch cầu ái toan trong công thức bạch cầu phần nào nói lên khả năng dị ứng của cá thể đó. Nó không có tính đặc hiệu vì có thể tăng trong nhiều trường hợp khác như nhiễm ký sinh trùng [22].

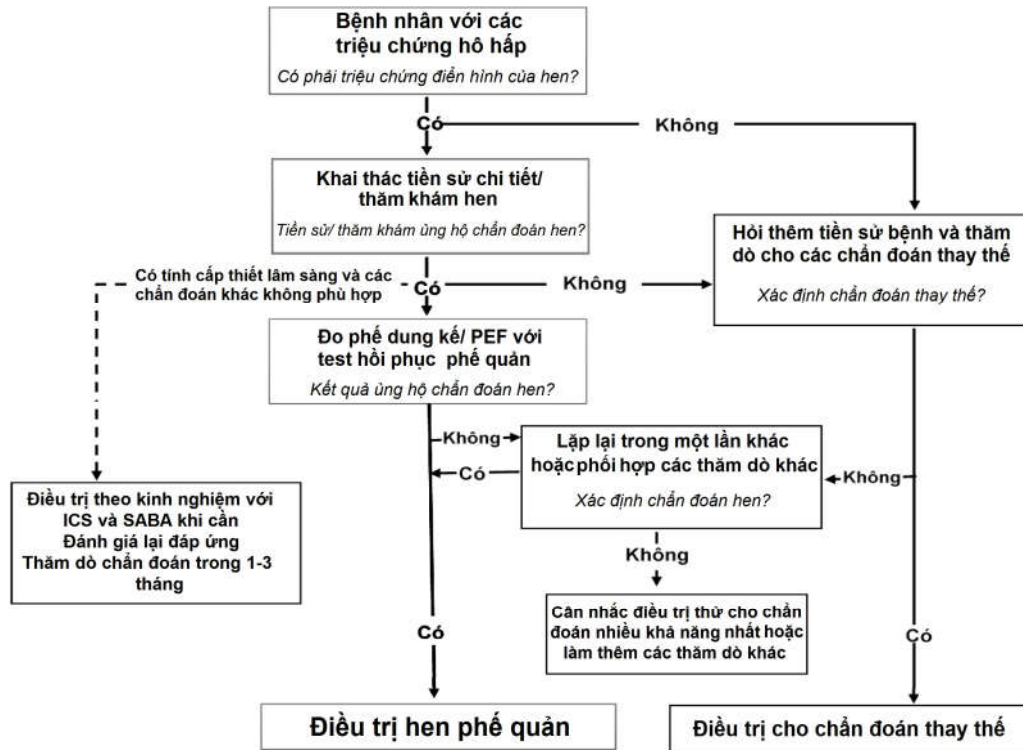
– **Đo chức năng hô hấp và làm test phục hồi phế quản:** hen phế quản được chẩn đoán xác định khi test phục hồi phế quản với thuốc kích thích β_2 dương tính, biểu hiện bằng FEV1 tăng >12% hoặc 200ml sau khi hít thuốc giãn phế quản [18].

1.5.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán HPQ

Bảng 1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán HPQ ở người bệnh ≥ 6 tuổi theo GINA 2017

Đặc điểm chẩn đoán	Tiêu chuẩn chẩn đoán HPQ
<i>1. Tiền sử có các triệu chứng hô hấp có tính biến đổi</i>	
<ul style="list-style-type: none"> - Khò khè, khó thở, nặng ngực và ho - Cách mô tả có thể khác nhau giữa các nền văn hóa và nhóm tuổi. 	<ul style="list-style-type: none"> - Người bệnh hen thường có nhiều hơn một triệu chứng - Các triệu chứng xảy ra thay đổi theo thời gian và cường độ - Các triệu chứng thường xảy ra hoặc nặng lên vào ban đêm hay lúc thức giấc - Các triệu chứng thường khởi phát khi tập thể dục, cười lớn, tiếp xúc các dị nguyên hoặc không khí lạnh - Các triệu chứng thường xảy ra hoặc nặng lên khi nhiễm virus.
<i>2. Khẳng định được tắc nghẽn đường thở có tính chất dao động</i>	
Dao động chức năng phổi quá mức và tắc nghẽn đường thở được ghi nhận	<ul style="list-style-type: none"> - Dao động càng lớn hoặc càng xảy ra nhiều lần thì mức tin cậy trong chẩn đoán càng cao. - Ít nhất 1 lần trong quá trình chẩn đoán khi FEV1 thấp, chứng cứ cho thấy FEV1 /FVC giảm (bình thường là 75-80% ở người lớn và 90% ở trẻ em).
Test phục hồi phế quản dương tính	- FEV1 tăng > 12% và > 200ml từ trị số cơ bản ở 10-15 phút sau xịt 200 – 400mcg salbutamol hoặc tương đương (tin cậy hơn nếu tăng > 15% và > 400ml).
Dao động quá mức của PEF khi đo 2 lần/ngày trong 2 tuần	<ul style="list-style-type: none"> - Người lớn: dao động PEF trong ngày trung bình >10% - Trẻ em: dao động PEF trong ngày trung bình >13%
Cải thiện rõ rệt chức năng phổi sau 4 tuần điều trị kháng viêm	- FEV1 tăng > 12% và >200ml so với giá trị ban đầu (hoặc PEF tăng >20% giá trị dự đoán) sau 4 tuần điều trị, ngoài các đợt nhiễm trùng hô hấp
Test vận động dương tính	<ul style="list-style-type: none"> - Người lớn: FEV1 giảm > 12% và > 200ml - Trẻ em: giảm FEV1 > 12% và PEF > 15%
Test kích thích phế quản dương tính (thường chỉ thực hiện ở người lớn)	- FEV ₁ giảm > 20% từ trị số cơ bản với liều chuẩn của methacholine hoặc histamine hoặc giảm > 15% với tăng thông khí chuẩn hóa, nước muối ưu trương hoặc manitol
Chức năng phổi dao động quá mức giữa các lần thăm khám (ít tin cậy hơn)	<ul style="list-style-type: none"> - FEV1 dao động > 12% và > 200ml giữa các lần khám, ngoài các đợt nhiễm trùng hô hấp - Trẻ em: dao động FEV1 > 12% và PEF > 15% (có thể có nhiễm trùng hô hấp)

- Tiêu chuẩn chẩn đoán HPQ theo GINA 2017 được trình bày trong bảng 1.2.
- Các bước tiến hành chẩn đoán HPQ trong thực hành lâm sàng theo GINA 2017 được thực hiện theo lưu đồ trong hình 1.3.



Hình 1.3. Lưu đồ chẩn đoán HPQ trong thực hành lâm sàng

1.5.4. Chẩn đoán phân biệt.

- Viêm phế quản: ho, sốt, khó thở, nghe phổi có rale ẩm, ít rale rít, rale ngáy.
- Bệnh phổi tắc nghẽn tính (COPD): khó thở thường xuyên, gặp ở tuổi trung niên, có tiền sử hút thuốc lá, test phục hồi phế quản với Salbutamol âm tính.
- U phế quản, u phổi, polyp mũi [18].

1.6. Điều trị hen phế quản

Các phương pháp điều trị chia làm 2 nhóm: *Đặc hiệu* (khâu I, II) và *không đặc hiệu* (khâu III, IV).

1.6.1. Các phương pháp điều trị đặc hiệu

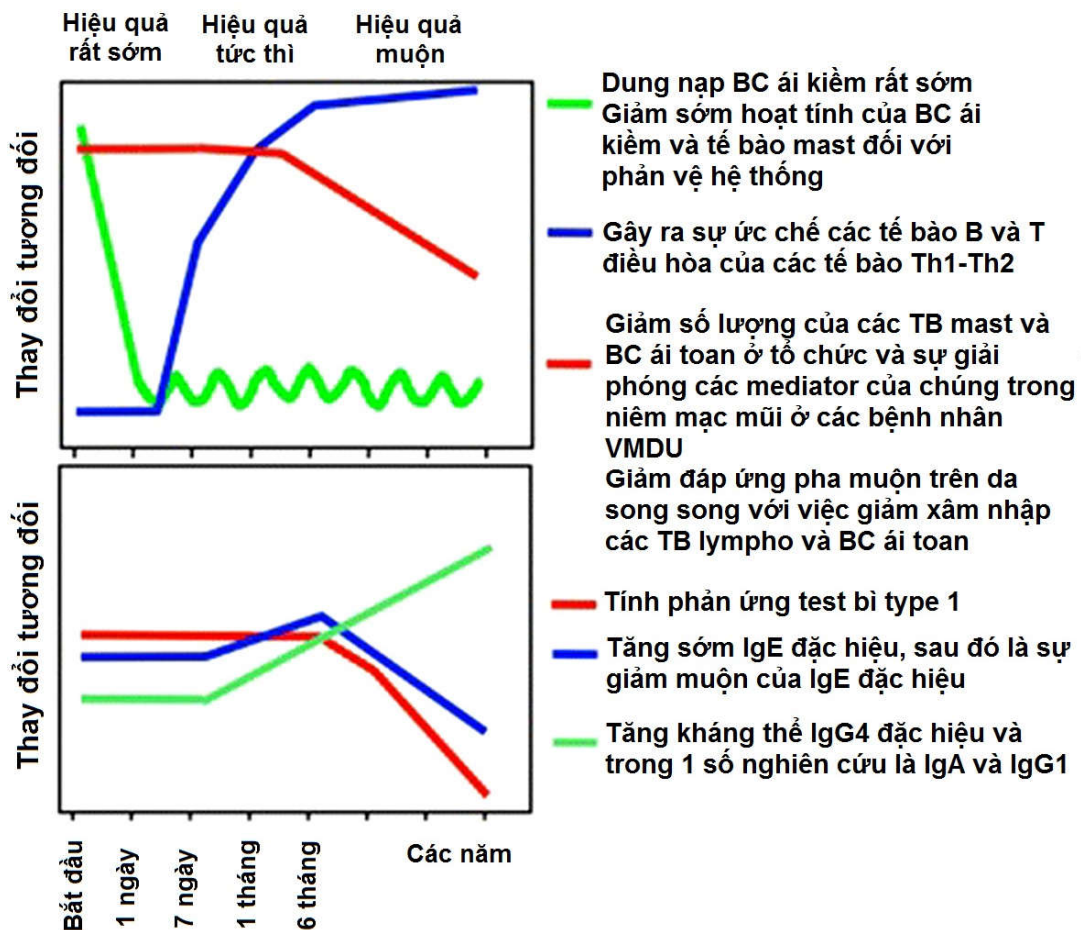
1.6.1.1. *Các biện pháp tránh tiếp xúc dị nguyên*: bằng cách thay đổi nơi ở, nơi làm việc hoặc đổi nghề, thay đổi thuốc, đổi chế độ ăn (để loại bỏ các thực phẩm gây dị ứng cho bệnh nhân). Phương pháp này không dễ thực hiện đối với nhiều người bệnh, vì nó có thể làm đảo lộn cuộc sống [2].

1.6.1.2. Phương pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu

– Giảm mẫn cảm đặc hiệu (GMCDH) là một trong các liệu pháp miễn dịch thường áp dụng trong điều trị những bệnh dị ứng như hen phế quản, viêm kết mạc dị ứng, viêm mũi dị ứng... có quá mẫn đối với một hoặc nhiều loại dị nguyên gây bệnh mà ta đã biết rõ và đã có sẵn. Phương pháp này được tiến hành khi không thể loại bỏ được dị nguyên khỏi môi trường hoặc không thể cách ly bệnh nhân với dị nguyên. Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu không chỉ điều trị hiệu quả các bệnh lý dị ứng mà còn đem lại cơ hội khôi phục đáp ứng miễn dịch bình thường đối với các dị nguyên trong quá trình diễn biến lâu dài của bệnh.

– Cơ chế miễn dịch: Nguyên lí chung của phương pháp này là đưa dị nguyên mẫn cảm vào cơ thể với liều lượng tăng dần và kéo dài dẫn đến sự thay đổi của các tế bào lympho B và T, kích thích cơ thể sinh ra kháng thể bao vây có bản chất IgG4, làm thay đổi cách đáp ứng miễn dịch và ngăn ngừa sự xuất hiện các triệu chứng dị ứng. Nói cách khác, phương pháp điều trị này gây ra sự dung nạp kéo dài của cơ thể đối với dị nguyên. Khởi đầu quá trình điều trị, trong một vài giờ đầu tiên đã có sự giảm sút hoạt tính, sự phóng thích hạt và xu hướng gây phản vệ hệ thống của các tế bào mast và bạch cầu ái kiềm. Sau đó là sự tạo thành các tế bào lympho B và T điều hòa đặc hiệu dị

nguyên và sự ức chế của các tế bào Th1 và Th2 đặc hiệu dị nguyên. Kháng thể IgE đặc hiệu tăng lên trong giai đoạn đầu nhưng giảm dần sau đó. Những sự kiện này diễn ra song song với sự tăng dần của kháng thể IgG4 trong quá trình điều trị. Sau vài tháng, tỷ lệ IgE/IgG4 đặc hiệu dị nguyên giảm dần. Sau đó là sự giảm số lượng và giải phóng mediator của các tế bào mast và bạch cầu ái toan ở tổ chức và đáp ứng pha muộn xảy ra. Giảm có ý nghĩa mức đáp ứng của test bì type 1 cũng được quan sát thấy tương đối muộn trong quá trình điều trị. Cần lưu ý là có sự khác biệt đáng kể về tính đáp ứng giữa các cá thể và phác đồ giảm mẫn cảm được sử dụng (hình 1.3) [23],[24].



Hình 1.4. Sự thay đổi về miễn dịch sau điều trị liệu pháp MDDH [23]

– Quan điểm chung cho rằng điều trị miễn dịch đặc hiệu, nghĩa là sử dụng vaccin đặc hiệu chống lại các dị nguyên bên ngoài, bắt đầu từ năm 1911, khi mà Lancet đã công bố các tài liệu nổi tiếng của Leonard Noon và John Freeman. Thực tế, năm 2006 không chỉ là năm kỷ niệm thứ 100 khái niệm “dị ứng” (Von Piquet, 1906), mà cũng là kỷ niệm lần thứ 100 ngày sinh của phương pháp điều trị đặc hiệu. Quả thực, nếu xem xét kỹ tài liệu y học, có vẻ là việc áp dụng thực hành phương pháp này đó được các nhà tiên phong gây miễn dịch đặc hiệu thực hiện và miêu tả vào năm 1906. Liệu pháp miễn dịch sau đó đã được sử dụng trong vòng gần 40 năm chỉ với chứng cứ lâm sàng về tính hiệu quả và các nhà miễn dịch đầu tiên đã phát triển nhiều loại khác nhau dựa vào kinh nghiệm lâm sàng của chính họ. Sự khác nhau chủ yếu ở con đường dùng dị nguyên và sự tăng liều dùng [5].

– Vào đầu thế kỷ 20, do chưa có những hiểu biết về cơ chế miễn dịch và các nhân tố nguy cơ gây quá mẫn cũng như các nguy cơ rõ rệt của hiện tượng quá mẫn, miễn dịch dị ứng dưới da (Subcutaneous allergy immunizations-SCIT) thường được bắt đầu theo kinh nghiệm với liều thấp, tăng lên từ từ và không được tăng quá ngưỡng. Tuy nhiên, đã có những nỗ lực không ngừng để tìm ra các phương pháp an toàn hơn [25].

– Vấn đề chính là hiện tượng quá mẫn xảy ra nhiều hơn khi sử dụng các liều kháng nguyên rộng: Các phản ứng hệ thống xảy ra với tỷ lệ 14% bệnh nhân được điều trị với SCIT liều cao, nhưng liều rộng cho hiệu quả tốt hơn. Criticos và những người khác đã xác định đường cong phản ứng với liều dùng cho một vài dị nguyên quan trọng, vì thế hiện nay chúng ta biết rằng liều dùng khoảng 10 micrograms dị nguyên chính là yêu cầu cần thiết để tạo ra một phản ứng LPMD mạnh. Các liều LPMD chứa ít hơn 1 microgram dị nguyên chính, dù rất an toàn, nhưng không có hiệu quả lâm sàng. Những cố gắng để phá bỏ vấn đề này bằng các biến đổi hoá học, polyme hoá hoặc chứa các dị

nguyên không thu được kết quả đáng kể nào tốt hơn so với điều trị SCIT với dịch chiết glycerin thông thường [24],[25].

– Khi bắt đầu SCIT, có 2 con đường đó được tìm ra để làm giảm nguy cơ: 1) Bắt đầu điều trị với liều kháng nguyên rất thấp, ví dụ: 1: 1000000 w/v, hoặc 2) Sử dụng test định lượng bằng in vitro hoặc chuẩn độ trong da (Intradermal skin titration- IDT), để xác định liều bắt đầu an toàn cho mỗi kháng nguyên. Khi dùng SCIT tăng liều, đã xác định được có nhiều chi tiết về thủ tục ảnh hưởng đến nguy cơ phản ứng. Tuy nhiên, khi sử dụng tất cả các biện pháp an toàn, tỷ lệ phản ứng trên lâm sàng đã được giảm thiểu và các phản ứng chính được xác định là rất thấp, khoảng 1 phản ứng trong 40000 lần tiêm [25],[26].

– Để giảm nguy cơ quá mẫn hơn nữa, trong nhiều thập kỷ, con người đó có nhiều nỗ lực để tìm ra các con đường mới cho LPMD dị nguyên. Do các phản ứng phụ có hại, LPMD đường miệng, đường mũi, và đường phổi không được phổ biến rộng, nhưng điều trị đường dưới lưỡi (SLIT) được dung nạp tốt và trở nên phổ biến. Các nghiên cứu điều trị trong quá khứ đã chỉ ra rằng SLIT vừa an toàn và vừa có hiệu quả vừa phải cho điều trị viêm mũi dị ứng và HPQ do dị ứng mạt bụi và phấn hoa. Hiện nay, các báo cáo về phản ứng hệ thống trầm trọng do dùng SLIT rất hiếm gặp. Mặc dù có rất ít nghiên cứu so sánh trực tiếp, nhưng hiện nay người ta tin rằng SLIT có hiệu quả ngang bằng, nhưng an toàn hơn SCIT [27],[28].

– Vấn đề tồn tại hiện nay là xác định tỷ lệ dùng SLIT và SCIT trong điều trị các bệnh nhân khác nhau cho phù hợp, như một phần của kế hoạch điều trị toàn diện và theo yêu cầu bao gồm môi trường, dinh dưỡng, thuốc và công cụ miễn dịch.

– Điều trị GMCĐH không được thực hiện trong những trường hợp sau:

+ Lao phổi và các dạng lao khác.

- + Phụ nữ có thai.
- + Các bệnh tim, gan, thận mất bù trừ.
- + Nhiễm độc tuyến giáp.
- + Tâm thần.
- + Đái tháo đường.
- + Các bệnh nhiễm khuẩn cấp.
- + Bệnh dị ứng đang tiến triển [25].
- Những thay đổi miễn dịch khi điều trị GMCDH:

+ Cơ chế miễn dịch của phương pháp điều trị GMCDH là ức chế sự tổng hợp kháng thể IgE, giảm sự mẫn cảm của tế bào mast và basophil đối với dị nguyên, giảm đáp ứng in vitro của lympho bào với dị nguyên và hình thành kháng thể bao vây có bản chất IgG4. Kháng thể bao vây có khả năng cạnh tranh thụ thể với kháng thể IgE trên bề mặt tế bào mast và basophil, có ái lực cao với dị nguyên, vì vậy ngăn cản sự kết hợp của kháng thể IgE với dị nguyên trên màng tế bào mast. Kết quả này dẫn đến sự ức chế giải phóng histamin và các chất trung gian hoá học khác từ các tế bào này. Người ta còn thấy nồng độ kháng thể bao vây tăng cao phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng được cải thiện rõ rệt ở những người bệnh được điều trị bằng phương pháp GMCDH [29],[30].

+ Nhiều công trình đã tiến hành định lượng các chất trung gian hoá học ở 2 nhóm bệnh nhân hen phế quản, trong đó có 1 nhóm được điều trị bằng dị nguyên. Kết quả thấy nhóm điều trị bằng dị nguyên nồng độ histamin và prostalandin E2 giảm rõ rệt so với nhóm không điều trị bằng dị nguyên. Các thực nghiệm được tiến hành cũng cho thấy kháng thể bao vây (IgG4) được tạo ra sau khi điều trị bằng dị nguyên, có khả năng ức chế các hiện tượng viêm trong hen phế quản dị ứng [31].

- Những kết quả đạt được của phương pháp GMCDH

+ Điều trị bằng phương pháp GMCDH theo công bố của nhiều tác giả (A.d Ado; Frenando D; Behrens B.L; Tsai L.C) đạt kết quả tốt tới 70-80% [12].

+ Theo A.d Ado, khi điều trị các bệnh dị ứng do phấn hoa bằng những dị nguyên phấn hoa khác nhau, tác giả thu được kết quả rất tốt trong 82% trường hợp. Tất cả các triệu chứng lâm sàng của bệnh viêm mũi, mày đay đã mất đi hoàn toàn, các bệnh nhân phục hồi được khả năng lao động bình thường [12].

+ Nhiều bệnh nhân bị hen phế quản và dị ứng với bụi nhà được điều trị theo phương pháp này đã thấy mất đi các triệu chứng lâm sàng của bệnh, nhất là hen phế quản. Việc điều trị GMCDH có thể có được kết quả tốt ở những bệnh nhân có hiện tượng mẫn cảm với các dị nguyên côn trùng, biểu bì, lông súc vật.v.v...[30]

+ Nguyễn Năng An, Phan Quang Đoàn đã tiến hành điều trị GMCDH cho 33 người bệnh được chẩn đoán là hen phế quản do bụi nhà. Sau 6 tháng điều trị, kết quả tốt đạt xấp xỉ 70% [15].

+ Tuy nhiên phương pháp này có nhược điểm ở chỗ thời gian điều trị kéo dài, với những khoảng cách thời gian khác nhau phụ thuộc vào thể trạng của từng bệnh nhân. Các lần tiếp xúc lặp lại với dị nguyên có thể làm cho bệnh nhân tái phát và cần có một đợt giảm mẫn cảm lặp lại. Bên cạnh đó, kết quả điều trị phụ thuộc rất nhiều vào liều thích hợp của dị nguyên và kết quả cũng mang tính đặc hiệu rõ rệt khi sử dụng đúng dị nguyên mà bệnh nhân mẫn cảm [29],[32].

1.6.2. Điều trị không đặc hiệu

Giải quyết tình trạng viêm đường thở, co thắt phế quản, và tăng phản ứng phế quản, vì vậy trong điều trị người ta phải dùng thuốc chống viêm, giãn phế quản và giảm phản ứng phế quản.

1.6.2.1. Điều trị cắt cơn hen

a. Các thuốc điều trị cắt cơn hen [1],[2],[18] (bảng 1.2)

Thuốc kích thích β_2 giao cảm:

– Các thuốc nhóm này tác động trên thụ thể β_2 ở màng tế bào cơ trơn phế quản thông qua hoạt hoá men adenylcyclase làm tăng chuyển hoá ATP thành AMPc gây giãn cơ trơn. Ngoài ra thuốc cường β_2 còn có tác dụng ức chế phóng thích các chất hoá học trung gian, tăng hoạt động bộ lông chuyển dẫn đến tác dụng tăng thải chất nhầy, ngăn ngừa thoát mạch, tránh phù nề, ức chế co thắt phế quản do hệ thần kinh NANC (non adrenergic non cholinergic).

– Thuốc kích thích β_2 có 2 nhóm: kích thích β_2 tác dụng nhanh (SABA): Short Acting β_2 Agonist) và kích thích β_2 tác dụng chậm (LABA - Long Acting β_2 Agonist).

– Thuốc nhóm SABA có tác dụng cắt cơn nhanh (3-5 phút) sau khi dùng theo đường khí dung, tiêm, thời gian tác dụng kéo dài 3-5 giờ tùy loại thuốc. Đây là thuốc tốt nhất dùng trong cấp cứu cơn hen. Salbutamol và terbutalin là 2 hoạt chất được sử dụng nhiều nhất, gồm các hàm lượng và dạng sử dụng sau:

+ Salbutamol: viên uống 2mg, 4mg, ống tiêm 0,5mg dùng đường tiêm dưới da, tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch, ống khí dung 2,5mg; 5mg, bình xịt định liều chuẩn 100mcg/ liều.

+ Terbutalin: viên 5mg, ống tiêm 0,5mg, ống khí dung 5mg.

+ Tác dụng phụ thường gặp: nhịp tim nhanh, đau ngực, run cơ, hạ kali máu.

– Thuốc nhóm LABA có tác dụng kéo dài (6-12 giờ) nên thường dùng trong điều trị duy trì, kiểm soát hen vừa và nặng, ngăn chặn triệu chứng về đêm. Các thuốc này vẫn cần phối hợp với các thuốc corticosteroid hít để làm tăng hiệu quả trong kiểm soát hen. Formoterol còn có tác dụng cắt cơn hen.

Bảng 1.2. Các nhóm thuốc cắt cơn hen [1]

Tên thuốc	Dạng bào chế	Liều lượng	TD phụ
Kích thích β_2 TD nhanh (SABA)			
- Salbutamol	- Viên 2mg, 4mg - Bình xịt định liều MDI 100 μ g/liều. - Nang KD 2,5mg; 5 mg. - Ống 0,5mg tiêm truyền TM.	- 2-4 viên/ngày. - Xịt 2-4 liều /lần x 3 lần cách nhau 20 phút, duy trì 2-4 liều /lần mỗi 4-6h - KD 1 nang /lần x3 lần cách nhau 20 phút, duy trì 1 nang/lần mỗi 4-6h. - TDD 1 ống /lần mỗi 4-6h - Truyền TM liều khởi đầu 0,5mg/h, liều tối đa 3mg/h.	- Nhịp nhanh, - Run cơ - Đau đầu - Liều cao có thể gây tăng đường máu, hạ kali máu.
- Terbutalin (Bricanyl)	- Viên 5mg. - Nang KD 5mg - Ống 0,5mg tiêm truyền TM.	- Liều như Salbutamol	
Kháng cholinergic			
- Ipratropium bromide - Oxitropium bromide	- Bình xịt định liều MDI 25 μ g/liều. - Nang KD 0,5mg.	4-6 liều/lần mỗi 4-6h hoặc 3 lần cách nhau 20 phút. KD 1 nang/20 phút x 3 lần, duy trì 2-4 giờ một lần.	- Gây khô miệng - Vị khó chịu trong miệng
Nhóm xanthyl			
- Aminophyllin	- Ống tiêm 4,8%	7mg/kg cân nặng tiêm	- Buồn nôn, nôn,

- Theophyllin	5ml - Viên 100mg	TM chậm trong 20 phút, duy trì 0,4-0,6mg/kg/h truyền TM. Giảm liều nếu BN đã uống theophyllin ở nhà Uống 2 - 4v/ngày	đau đầu; - Liều cao có thể gây co giật, nhịp nhanh, loạn nhịp
Glucocorticoid đường toàn thân			
- Prednisolon - Methylprednisolon	- Viên 5mg - Viên 4mg; 16mg - Lọ tiêm 40mg; 125mg; 500mg	- 1-2mg/kg/ ngày. - Với các cơn hen nặng dai dẳng: tiêm TM 40mg/ lần mỗi 4-6 giờ - Dùng một đợt 3-5 ngày	- Viêm loét dạ dày, tăng đường máu - Rối loạn nước điện giải...

Nhóm Xanthin

– Được sử dụng từ lâu với các hoạt chất như theophyllin, aminophyllin. Các thuốc này có tác dụng giãn phế quản do ức chế enzyme phosphodiesterase làm tăng AMPc trong tế bào. Theophyllin còn có tác dụng chống viêm, điều hoà miễn dịch, bảo vệ phế quản.

– Do giới hạn an toàn giữa liều điều trị và liều độc của theophyllin khá hẹp, nồng độ theophyllin huyết tương cần thiết để có hiệu quả giãn phế quản tốt nhất là 10-20mg/lít trong khi mức độ nặng của tác dụng không mong muốn tăng lên rõ rệt ở nồng độ trên 20mg/lít. Do tác dụng giãn phế quản của theophyllin không bằng các thuốc kích thích β_2 , trong khi nguy cơ xuất hiện tác dụng không mong muốn cao nên thuốc này ít được lựa chọn đầu tiên trong điều trị cắt cơn hen.

– Các chế phẩm hay dùng trong điều trị cắt cơn hen:

+ Theophyllin dạng viên 100mg

+ Aminophyllin 4,8% ống 5ml và aminophyllin 2,4% ống 5ml: dùng

đường tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền nhỏ giọt tĩnh mạch.

Thuốc kháng cholinergic

– Acetylcholin được giải phóng từ thần kinh phó giao cảm gây co thắt phế quản do hoạt hoá các receptor muscarinic M3 có trong cơ trơn phế quản. Các thuốc kháng cholinergic có tác dụng kháng acetylcholin nên gây giãn phế quản.

– Các thuốc này thường dùng phối hợp với các thuốc kích thích β_2 do tác dụng giãn phế quản không mạnh - chế phẩm được sử dụng Ipratropium bromid, (Atrovent) và oxitropium (Tersigat) dùng dưới dạng hít và khí dung.

– Tác dụng không mong muốn hay gặp là khô miệng, chán ăn.

Glucocorticoid đường toàn thân

– Glucocorticoid là thuốc điều trị rất hiệu quả cho bệnh nhân hen bởi chúng làm giảm phản ứng viêm bằng cách làm giảm prostaglandin, làm tăng nồng độ một số phospholipid màng gây ức chế tổng hợp prostaglandin, glucocorticoid làm giảm tính thấm mao mạch do ức chế hoạt tính của kinin và nội độc tố vi khuẩn, làm giảm lượng histamin do bạch cầu ưa kiềm tiết ra. Có nhiều dạng glucocorticoid khác nhau được sử dụng trong điều trị cơn hen cấp: dạng viên, tiêm

+ Thuốc tiêm: Tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch chậm: methylprednisolon 40mg, 125mg, 500mg: dùng để điều trị cấp cứu cơn hen nặng, liều dùng 2-4mg/kg cân nặng/ngày.

+ Thuốc viên: prednisolon 5mg, methylprednisolon 4mg và 16mg, liều dùng 1 mg/kg cân nặng/ngày, uống buổi sáng sau khi ăn.

b. Điều trị cơn hen cấp

– Thuốc cường β_2 dạng hít tác dụng nhanh liều bắt đầu 2- 4 nhát xịt/lần x 3 lần mỗi lần cách nhau 20 phút trong giờ đầu; cơn nhẹ cần được tiếp tục điều trị 2-4 nhát xịt /lần x 4-6 lần/ngày; cơn trung bình cần được tiếp tục điều trị 6-

10 nhát xịt/lần mỗi lần cách nhau 1-2 giờ.

- Glucocorticoid đường toàn thân: prednisolone 0,5-1mg/kg cân nặng hoặc các thuốc tương đương đối với cơn hen nặng hoặc trung bình.

- Thở oxy duy trì độ bão hoà oxy (SpO₂ >95%)

- Thuốc kết hợp kích thích β 2 với kháng cholinergic liều tương đương.

- Đối với cơn hen nặng, dai dẳng cần nhanh chóng bắt đầu điều trị bằng thuốc kích thích β 2 đường tĩnh mạch với liều như ở bảng 1. Cân nhắc việc sử dụng glucocorticoid đường tĩnh mạch: methylprednisolon 40 mg/lần 4-6 giờ một lần hoặc depersolon 30 mg/lần 4-6 giờ một lần.

- Có thể dùng theophyllin hoặc diaphyllin nếu người bệnh không đáp ứng với các thuốc trên hoặc đối với những trường hợp đã dùng nhóm xanthyl hàng ngày.

- Khi điều trị cắt cơn hen cần lưu ý: Không bao giờ được đánh giá thấp hơn mức độ nặng thực sự của cơn hen, cơn hen nặng có thể đe dọa tử vong.

- Người bệnh có nguy cơ tử vong cao khi:

- + Dùng thường xuyên hoặc mới ngừng Glucocorticoid toàn thân

- + Nhập viện cấp cứu trước đó hoặc có tiền sử đặt nội khí quản vì hen.

- + Tiền sử không tuân thủ điều trị

- + Chủ quan không cho mình bị hen nặng

- Người bệnh cần phải đến khám bác sĩ ngay khi:

- + Có các biểu hiện của cơn hen nặng: *khó thở khi nghỉ ngơi, nói ngắt quãng, tím tái, tần số thở >30 lần/ phút, mạch > 120 lần/phút, lưu lượng đỉnh <60% giá trị lý thuyết ngay cả khi sau điều trị, người bệnh mệt lả, kiệt sức.*

- + Đáp ứng với thuốc giãn phế quản chậm.

- + Không cải thiện trong 2- 6 giờ sau khi điều trị bằng Glucocorticoid toàn thân

- + Diễn biến nặng lên [1],[2],[18].

1.6.2.2. Điều trị dự phòng hen phế quản

a. Phòng tránh các yếu tố kích phát cơn hen

- Khi người bệnh tránh được các yếu tố làm bùng phát cơn hen thì có thể ngăn ngừa được triệu chứng hen, do đó giảm được việc dùng thuốc.

- Các biện pháp cụ thể như sau (theo GINA 2006) [2]:

- + Đối với dị nguyên mạt bụi nhà: giặt ga, chăn màn 1lần/tuần bằng nước nóng, sấy, phơi khô. Không dùng thảm trải nhà nhất là trong buồng ngủ. Nếu có điều kiện dùng máy hút bụi.

- + Khói thuốc lá: Bỏ thuốc lá, người bệnh hoặc người thân trong gia đình không được hút thuốc lá

- + Dị nguyên từ lông súc vật: không nuôi các con vật ở trong nhà; không dùng gối nhồi lông.

- + Dị nguyên từ con gián: lau nhà sạch sẽ thường xuyên, phun thuốc diệt côn trùng, khi phun thuốc bệnh nhân không được ở trong nhà.

- + Phấn hoa và nấm mốc bên ngoài: đóng cửa sổ và cửa ra vào, hạn chế ra ngoài khi mùa hoa nở.

- + Nấm mốc trong nhà: giữ nhà khô, sạch sẽ.

- + Hoạt động thể lực: có thể dự phòng bằng thuốc cường β_2 dạng hít trước khi hoạt động thể lực.

- + Thuốc : không dùng các thuốc chống viêm non-steroid, aspirin hoặc thuốc chẹn beta.

- + Tránh để mắc các bệnh viêm nhiễm đường hô hấp [2].

b. Các thuốc dự phòng hen (bảng 1.3) [1].

- Các thuốc kích thích β_2 kéo dài LABA và corticosteroid đều có tác dụng điều trị dự phòng kiểm soát hen. Tuy nhiên khi dùng riêng rẽ, hiệu quả

điều trị không cao. Khi phối hợp thuốc corticosteroid hít (ICS) với thuốc kích β_2 tác dụng kéo dài dạng hít (LABA: salmeterol hoặc formoterol) thì đem lại sự kiểm soát hen tốt hơn bằng việc giảm các triệu chứng, cải thiện chức năng phổi và giảm hẳn những đợt kịch phát ở bệnh nhân hen nhẹ, trung bình, nặng. Hai thành phần này cùng có trong một ống hít với liều cố định: Salmeterol/fluticasone propionate và formoterol/ budesonide đang được sử dụng rộng rãi trong dự phòng hen.

- Sử dụng ống hít phối hợp hai loại thuốc trên dễ dàng và nhanh chóng kiểm soát triệu chứng hen và dễ dàng điều chỉnh liều, ngoài ra còn làm giảm liều sử dụng corticosteroid đường toàn thân.

- Các dạng thuốc:

- + Fluticasone / salmeterol dạng xịt (ví dụ Seretide Evohaler, Seroflo) có các hàm lượng 25/50 μ g, 25/125 μ g, 25/250 μ g, mỗi lần xịt 1-2 nhát. Liều dùng tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh.

- + Fluticasone / salmeterol dạng hít (ví dụ Seretide Accuhaler) có các hàm lượng 50/100 μ g, 50/250 μ g, 50/500 μ g, mỗi lần 1-2 nhát hít. Liều dùng tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh.

- + Budesonide / Formoterol (ví dụ Symbicort Turbuhaler) có hàm lượng 160/4,5 μ g, mỗi lần hít 1-2 nhát, ngày 1-2 lần. Liều dùng tùy thuộc vào mức độ bệnh. Có thể sử dụng để cắt cơn hen khi cần thiết vì formoterol trong thành phần thuốc có khả năng khởi phát tác dụng nhanh (3-5 phút).

- Tác dụng không mong muốn của thuốc là khàn giọng, nấm candida miệng (sau khi dùng phải súc miệng bằng nước sạch), run tay, hồi hộp, đau đầu, có thể loạn nhịp tim, dùng kéo dài có thể làm chậm phát triển chiều cao ở trẻ em.

- Trong thực tế, khi đạt được sự kiểm soát triệu chứng với phác đồ 2 lần/ngày, việc điều chỉnh liều thống nhất có hiệu quả có thể giảm số lần hít 1

lần/ ngày.

– Gần đây, GINA đã khuyến cáo sử dụng ống hít Budesonide / Formoterol vừa để ngừa cơn, vừa để cắt cơn, còn được gọi là liệu pháp SMART (Symbicort Maintenance And Relief Therapy).

– Các thuốc kháng leukotriene như montelukast, zafirlukast... có thể được dùng đơn trị liệu hoặc phối hợp với ICS trong điều trị kiểm soát hen. Thuốc dùng đường uống nên tiện lợi, dễ dàng sử dụng ở trẻ nhỏ, độ an toàn khá cao.

– Theophyllin dạng phóng thích chậm được dùng phối hợp với ICS và LABA trong điều trị kiểm soát hen nếu 2 thuốc này không giúp đạt được kiểm soát hoàn toàn hen. Có 3 dạng hàm lượng là viên 100mg; 200mg và 300mg.

Bảng 1.3. Các thuốc dự phòng HPQ thường dùng [1]

Thuốc	Liều lượng	Tác dụng phụ
Glucocorticoid dạng hít (ICS)		
Beclomethasone Budesonide Fluticasone propionate	Bắt đầu bằng liều tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh, khi đạt được sự kiểm soát giảm liều dần 3 -6 tháng một lần cho đến một liều thấp nhất vẫn kiểm soát được hen.	Khản giọng, nấm miệng, ho kéo dài, chậm phát triển ở trẻ em...
Thuốc kích thích β_2 TD kéo dài (LABA)		
Dạng thuốc xịt - Formoterol - Salmeterol	Hít bột 12 μ g 2 lần/ngày, bình xịt định liều MDI 2 liều/lần x 2 lần/ngày. Hít bột 50 μ g 1lần/ngày, bình xịt định liều MDI 2 liều/lần x 2 lần/ngày.	Một vài hoặc rất ít tác dụng phụ hơn dạng uống. Có thể liên quan đến tăng nguy cơ cơn cấp và tử vong do hen
Viên phóng thích		

chậm: - Salbutamol - Terbutalin - Bambuterol.	4mg 2viên/ngày. 10mg 1 lần/ngày. 10mg 1 lần/ngày	Nhịp nhanh, lo lắng, run cơ, giảm kali máu.
Thuốc kết hợp ICS/LABA		
- Fluticasone / salmeterol - Budesonide / formoterol	Dạng hít bột 100, 250, 500µg / 50µg 1liều / lần x 2 lần /ngày. Bình xịt định liều 50, 125, 250µg / 25 µg 2 liều/lần x 2 lần / ngày. Dạng hít bột 100, 200 /6µg 1 liều / lần x 2 lần /ngày. Bình xịt định liều 80, 160 / 4,5 µg 2 liều / lần x 2 lần / ngày. Liệu pháp SMART 160/4,5 1 liều buổi sáng, 1 liều buổi tối, 1 liều khi khi thở.	Phối hợp TD phụ của 2 thành phần
Theophylline phóng thích chậm.		
Viên 100, 200, 300mg	Liều bắt đầu 10mg/kg/ngày, tối đa 800mg/ngày chia 1-2 lần.	Buồn nôn, nôn, liều cao có thể gây co giật, nhịp nhanh, loạn nhịp.
Kháng Leukotrien		
- Montelukast (M) - Pranlukast (P) - Zafirlukast (Z)	Người lớn: M 10mg 1lần/ngày trước ngủ. P 450mg 2 lần/ngày Z 20mg 2 lần/ngày Trẻ em: M 5mg 1lần/ngày trước khi ngủ. (6-14tuổi) M 4mg (2-5tuổi) Z 10mg 2 lần/ngày (7-11 tuổi).	Với liều hàng ngày ít TD phụ. Tăng men gan với Zafirlukast và Zileuton, một số ít trường hợp viêm gan, tăng bilirubin máu với Zileuton, suy gan với Zafirlukast.

c. Phác đồ điều trị kiểm soát theo bước.

- Phác đồ điều trị hen theo 5 bước dựa trên mức độ kiểm soát hen chính thức được GINA đề xuất từ năm 2006. Theo đó, mức độ điều trị (liều lượng và số lượng thuốc sử dụng) sẽ tăng dần theo từng bước. Ở tất cả các bước điều trị, thuốc cắt cơn vẫn được sử dụng khi cần. Từ bước 2 đến 5 bắt đầu sử dụng các thuốc dự phòng hen. Đối với các bước từ 3 đến 5, có thể dùng nhiều loại thuốc dự phòng hen khác nhau. Mục tiêu điều trị hen phải đạt được và duy trì kiểm soát hen trong đa số bệnh nhân bằng cách dùng thuốc đúng chỉ định.

- Đối với bệnh nhân hen dai dẳng chưa được điều trị thì nên bắt đầu điều trị ở bước 2. Nếu bệnh không được kiểm soát nên bắt đầu điều trị ở bước 3.

- Việc điều trị cần được điều chỉnh liên tục tùy theo mức độ kiểm soát hen của bệnh nhân quyết định. Nếu hen không được kiểm soát bằng chế độ điều trị hiện tại nên tăng chế độ điều trị lên mức tiếp theo cho đến khi đạt được kiểm soát hen. Trước khi quyết định tăng bước điều trị cần kiểm tra lại kỹ thuật sử dụng thuốc hít và việc tuân thủ điều trị. Khi kiểm soát hen duy trì được ít nhất 3 tháng có thể giảm bậc điều trị. Phải theo dõi liên tục đối với từng người bệnh để duy trì kiểm soát hen nhằm giảm bậc điều trị [1],[2].

- Năm 2006, GINA đã đề xuất việc sử dụng liệu pháp sử dụng thuốc phối hợp budesonide và formoterol như một thuốc vừa duy trì vừa cắt cơn hen (liệu pháp SMART) ở trẻ em trên 4 tuổi và người trưởng thành với hen mức độ trung bình đến nặng [2].

- Năm 2017, Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi đã GINA khuyến cáo sử dụng ở bước 2 hoặc 3 cho những bệnh nhân HPQ do dị ứng mạt bụi nhà có mắc kèm viêm mũi dị ứng ở người trưởng thành nếu người bệnh vẫn có đợt cấp HPQ bất chấp việc điều trị với ICS và có $FEV_1 > 70\%$ GTLT [33].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 120 bệnh nhân HPQ có kết quả test lấy da dương tính với dị nguyên mạt bụi nhà *Dermatophagoides Pteronyssinus*. Các bệnh nhân được lựa chọn trong quá trình thăm khám lâm sàng và khai thác tiền sử dị ứng tại khoa Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, BV Bạch Mai trong thời gian 2 năm từ tháng 12/2010 đến 12/2012. Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm:

- Nhóm 1: 60 bệnh nhân HPQ được điều trị theo phác đồ của GINA 2006 trong thời gian 12 tháng.
- Nhóm 2: 60 bệnh nhân HPQ được điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi bằng dị nguyên *D.Pteronyssinus* trong thời gian 12 tháng.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

– Các bệnh nhân được chẩn đoán HPQ theo tiêu chuẩn của Viện Quốc Gia Tim Phổi và Huyết học Hoa kỳ (2007) [18]:

- + Con khó thở do co thắt phế quản làm tăng sức cản đường hô hấp, ho, khạc đờm trắng, dính, nghe phổi có ran rít, ran ngáy 2 bên.
- + Có rối loạn thông khí tắc nghẽn xác định bằng đo lưu lượng đỉnh (PEF : Peak Expiratory Flow) hoặc thể tích khí thở ra tối đa trong giây đầu tiên (FEV₁ : Forced Expiratory Volume in one second).
- + Đờ khó thở khi dùng thuốc kích thích β_2 và thuốc chống viêm corticoid
- + Có tiền sử cá nhân, gia đình về bệnh dị ứng.
- + Test phục hồi phế quản dương tính: FEV1 tăng >12% hoặc 200ml 15-20 phút sau khi xịt thuốc giãn phế quản.

- Hen phế quản bậc 2, 3 theo phân loại của GINA 2006 (bảng 2.1).
- Test lấy da với dị nguyên D.pt cho kết quả dương tính.
- Các xét nghiệm cơ bản trong giới hạn bình thường, các xét nghiệm sinh hóa về chức năng gan và thận bình thường.
- Tuổi: từ 15-50 tuổi.
- Bệnh nhân tự nguyện tham gia

Bảng 2.1. Phân loại bậc HPQ theo GINA

<i>Mức độ</i>	<i>Số cơn ban ngày</i>	<i>Số cơn Về đêm</i>	<i>% PEF hoặc FEV1</i>	<i>Dao động PEF hoặc FEV1 %</i>
Bậc 1: Nhẹ Cách quãng	< 1 lần/tuần Giữa cơn BT	< 2 lần/tháng	>80	<20
Bậc 2: Nhẹ dai dẳng	>1 lần/tuần nhưng < 1lần/ngày	> 2 lần/tháng	60-80	20-30
Bậc 3: Vừa	Hàng ngày, ảnh hưởng hoạt động bình thường	>1 lần/tuần	60-80	20-30
Bậc 4: Nặng	Liên tục, hạn chế mọi hoạt động thể lực	Thường xuyên	<60	>30

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- HPQ bậc 1 và 4 theo phân loại của GINA (bảng 2.1).
- Các bệnh nhân đang có đợt cấp HPQ hoặc có đợt cấp HPQ trong vòng 2 tuần trước đó.
- Đang bị bệnh lý nhiễm khuẩn cấp ở mũi xoang: như viêm mũi mủ, viêm xoang mủ, "cảm cúm"...

- Đang bị bệnh lý nhiễm khuẩn cấp ở đường hô hấp dưới: viêm phế quản, viêm phổi...
- Bệnh nhân mắc các bệnh toàn thân phối hợp: bệnh tim mạch, viêm gan, viêm thận, bệnh hệ thống...
- Bệnh lý miễn dịch nghiêm trọng và bệnh thiếu hụt miễn dịch
- Bệnh ác tính
- Rối loạn tâm lý nghiêm trọng: lú lẫn, mất trí nhớ, tâm thần phân liệt...
- Bệnh vùng miệng mạn tính: viêm miệng Aphtous...
- Đang điều trị trong vòng 2 tuần trước đó bằng các thuốc kháng histamin, corticoid (tại chỗ và toàn thân), thuốc làm bền vững màng tế bào (cromoglycate...) hoặc các bài thuốc đông y chữa dị ứng nói chung.
- Phụ nữ có thai.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Đối với mục tiêu 1: sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả.
- Đối với mục tiêu 2: sử dụng phương pháp thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (Randomized controlled clinical trial - RCT), so sánh trước và sau điều trị về lâm sàng và cận lâm sàng. Các bệnh nhân sau khi thỏa mãn đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm điều trị bằng phương pháp bắt thăm.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Mẫu nghiên cứu được lấy theo phương pháp chọn mẫu có chủ đích. Các đối tượng nghiên cứu thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn được chọn vào nghiên cứu theo trình tự thời gian, không phân biệt giới tính và mức độ kiểm soát.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.3.1. *Tuyển chọn bệnh nhân tham gia nghiên cứu:* thăm khám sàng lọc bệnh nhân HPQ theo nhật ký sàng lọc đối tượng nghiên cứu để đảm bảo không có sự thiên lệch can thiệp vào việc tuyển chọn bệnh nhân. Các bệnh nhân sau khi được sàng lọc sẽ được đưa vào danh sách nghiên cứu và gán mã bệnh án nghiên cứu.

Bảng 2.2. Nhật ký sàng lọc đối tượng nghiên cứu

<i>TT</i>	<i>Ngày</i>	<i>Tên viết tắt của bệnh nhân</i>	<i>RN NO.</i>	<i>Giới</i>	<i>Có thể chọn</i>	<i>Nếu không thể chọn-lý do</i>	<i>Bs nghiên cứu Chữ ký và ngày</i>

Bảng 2.3. Nhật ký chọn bệnh nhân vào nghiên cứu

<i>TT</i>	<i>Ngày Chọn vào</i>	<i>Định danh đối tượng ID</i>	<i>Tên viết tắt</i>	<i>Ngày ký bảng thông báo đồng ý</i>	<i>Điều trị</i>		<i>Tên viết tắt BS nghiên cứu và ngày</i>
					<i>A</i>	<i>B</i>	

Bảng 2.4. Danh sách định danh đối tượng nghiên cứu

<i>TT</i>	<i>Ngày Nhận vào</i>	<i>Tên đối tượng</i>	<i>ID</i>	<i>Tên viết tắt</i>	<i>Số IC</i>	<i>Địa chỉ và số điện thoại</i>	<i>Bs nghiên cứu ký tên và ghi ngày</i>

2.2.3.2. Thăm khám lâm sàng

a. Hỏi bệnh và khai thác tiền sử dị ứng

- Thời gian mắc HPQ
- Tuổi khởi phát bệnh.
- Quá trình điều trị HPQ.
- Các bệnh dị ứng mắc kèm
- TS mắc HPQ và các bệnh dị ứng của các thành viên trong gia đình

b. Khám lâm sàng

- Khám toàn thân trong những trường hợp cần thiết (như khi nghi ngờ có các bệnh lý mắc kèm).
- Khám phổi.

c. Điền thông tin vào phiếu điều tra theo bệnh án mẫu (phụ lục 1)

2.2.3.3. *Đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh: sử dụng thang điểm EQ-VAS (phụ lục 3).*

2.2.3.4. *Đánh giá mức độ kiểm soát HPQ: sử dụng công cụ ACT (Asthma Control Test). (bảng 2.5)*

Bảng 2.5. Test đánh giá mức độ kiểm soát HPQ (ACT) [7]

1. Trong 4 tuần qua, bao nhiêu ngày bệnh hen làm cho bạn nghỉ việc, nghỉ học ?										Điểm	
Tất cả các ngày	1 điểm	Hầu hết các ngày	2 điểm	Một số ngày	3 điểm	Vài ngày	4 điểm	Không có ngày nào	5 điểm	→	<input type="text"/>
2. Trong 4 tuần qua, bạn có thường gặp cơn khó thở không ?											
> 1 lần / ngày	1 điểm	=1 lần / ngày	2 điểm	3-6 lần / ngày	3 điểm	1-2 lần / ngày	4 điểm	Không có lần nào	5 điểm	→	<input type="text"/>
3. Trong 4 tuần qua, bạn có phải thức giấc do các triệu chứng của hen không ?											
> 4 lần / ngày	1 điểm	2-3 lần / ngày	2 điểm	1 lần / ngày	3 điểm	Chỉ 1-2 lần / ngày	4 điểm	Không có lần nào	5 điểm	→	<input type="text"/>
4. Trong 4 tuần qua, bạn đã sử dụng thuốc cắt cơn bao nhiêu lần ?											
≥ 3 lần / ngày	1 điểm	1-2 lần / ngày	2 điểm	2-3 lần / ngày	3 điểm	≤1 lần / ngày	4 điểm	Không có lần nào	5 điểm	→	<input type="text"/>
5. Bạn đánh giá bệnh hen của bạn được kiểm soát như thế nào trong 4 tuần qua ?											
Không kiểm soát	1 điểm	Kiểm soát hen	2 điểm	Có kiểm soát	3 điểm	Kiểm soát tốt	4 điểm	Kiểm soát hoàn toàn	5 điểm	→	<input type="text"/>
Tổng số điểm											
										<input type="text"/>	

Nếu tổng số điểm > 24 là HPQ đã được kiểm soát
= 20 - 24 là HPQ được kiểm soát 1 phần
< 19 : HPQ chưa được kiểm soát

2.2.3.5. Các xét nghiệm cận lâm sàng

a. Test lấy da với dị nguyên D.pt

– Địa điểm thực hiện: Phòng xét nghiệm dị nguyên khoa Dị ứng - Miễn dịch Lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai

– Nguyên lý: Khi đưa dị nguyên vào tổ chức dưới da của người bệnh, dị nguyên sẽ kết hợp với kháng thể IgE bám trên bề mặt tế bào mast dẫn đến sự biến đổi tế bào làm giải phóng ra hàng loạt các chất trung gian hoá học mà chủ yếu là histamin tác động lên tổ chức dưới da gây phù nề, xung huyết, sẩn ngứa nơi thử test. Dựa vào mức độ của phản ứng để đánh giá kết quả và tính điểm test lấy da dựa vào mức độ dương tính của test.

Bảng 2.6. Đánh giá kết quả test lấy da

Mức độ	Ký hiệu	Điểm test	Biểu hiện
Âm tính	(-)	0	Giống chứng âm tính
Nghi ngờ	(±)	0,5	Ban sẩn và có đường kính < 3mm
Dương tính nhẹ	(+)	1	Đường kính của sẩn từ 3-5mm, ngứa, có ban đỏ
Dương tính vừa	(++)	2	Đường kính của sẩn từ 6-8mm, ngứa, có ban đỏ
Dương tính mạnh	(+++)	3	Đường kính của sẩn từ 9-12mm, có chân giả
Dương tính rất mạnh	(++++)	4	Đường kính của sẩn > 12mm, có nhiều chân giả

- Phương pháp:
- + Phương tiện: sử dụng kim lấy stallerpoint của hãng Stallergenes
- + Nốt thử: Nhỏ giọt dung dịch dị nguyên pha theo nồng độ chuẩn lên mặt trong da cẳng tay, dùng kim đặt một góc 45° và lấy ngược lên, yêu cầu không làm chảy máu. Đọc kết quả sau 20 phút.
- + Nốt chứng âm: làm như trên nhưng dùng dung môi dị nguyên
- + Nốt chứng dương: làm như trên nhưng dùng dung dịch histamin 0,1%.
- Đánh giá kết quả theo bảng 2.6.

b. Định lượng kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt trong huyết thanh: sử dụng phương pháp hấp thụ miễn dịch gắn men (ELISA), thực hiện trên máy ELISA của Hãng r-Biopharm (Đức).

-Nguyên Lý (hình 2.1):

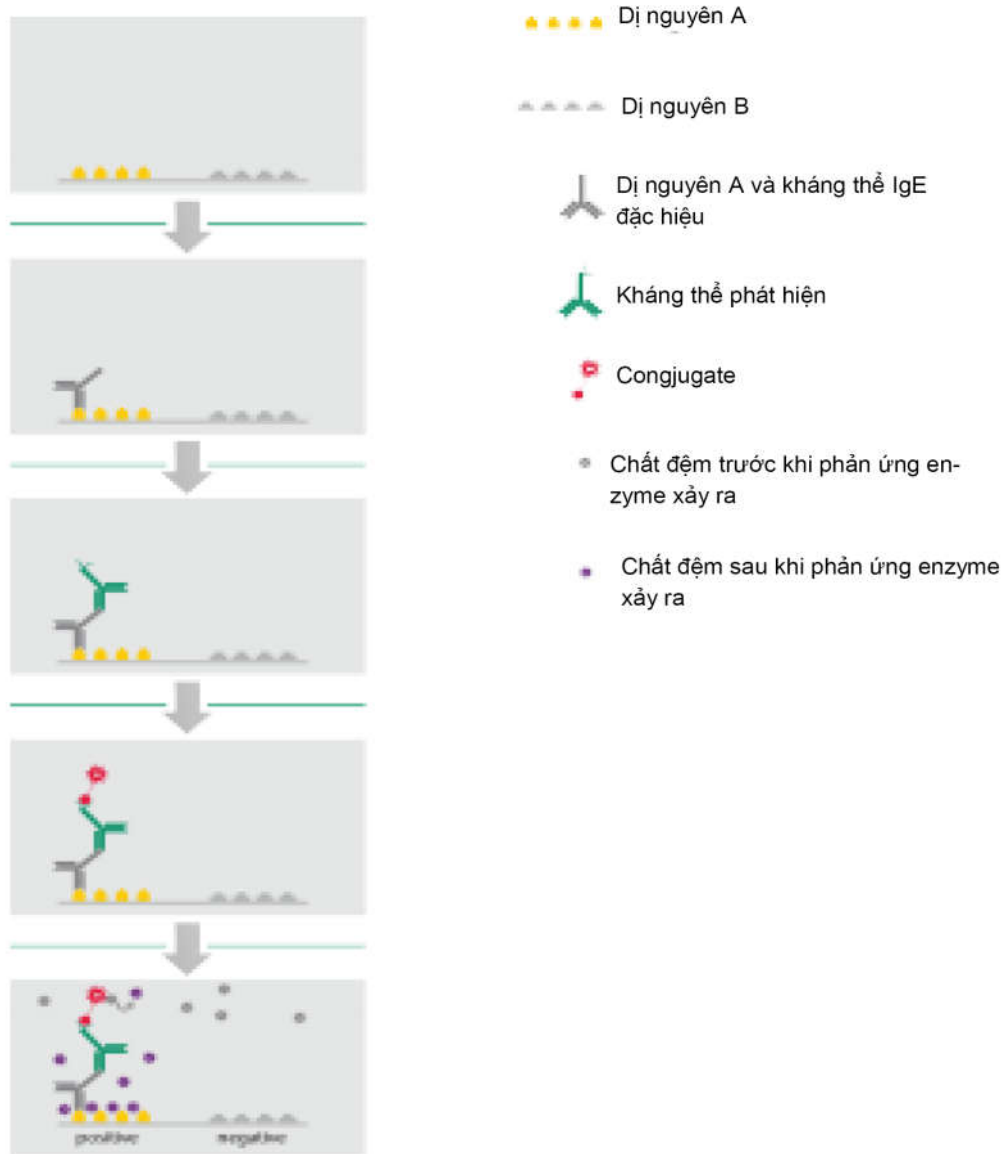
+ Dị nguyên dạng dung dịch, được sản xuất riêng cho mục đích chẩn đoán trong phòng xét nghiệm, được kết dính như các dòng test trên các bề mặt của màng nitrocellulose được gắn sau quá trình sản xuất các rãnh phản ứng trên thanh strip.

+ Đối với các phản ứng miễn dịch, huyết thanh bệnh nhân được hút pippet vào trong rãnh phản ứng và được ủ ở nhiệt độ phòng. Trong thời gian này, kháng thể đặc hiệu IgE phản ứng với các dải dị nguyên và kết dính với các màng nitrocellulose thông qua các dị nguyên. Các chất không kết dính sẽ bị loại bỏ trong quá trình rửa.

+ Sau quy trình này, một kháng thể kháng nhân IgE kết hợp với biotin được cho thêm vào và ủ tại nhiệt độ phòng. Quá trình này kết dính các kháng thể IgE tương ứng trong vùng xét nghiệm từ lần ủ đầu tiên. Các kháng thể dò tìm không kết dính sẽ được loại bỏ trong quá trình rửa.

+ Tiếp theo, một streptavidin được thêm vào để cộng gộp với alkaline phosphate và được ủ tại nhiệt độ phòng. Kháng thể kháng nhân kết dính với

biotin từ lần ủ thứ hai trong vùng xét nghiệm và với chuẩn chứng dương. Những streptavidin cộng gộp không kết dính sẽ bị loại bỏ trong quá trình rửa.













Hình 2.1. Nguyên lý kỹ thuật định lượng kháng thể IgE đặc hiệu

- Các bước tiến hành: được thực hiện theo các bước trong hình 2.2.
- + Sau quá trình cho chất đệm và ủ ở nhiệt độ phòng, một phản ứng enzym màu đặc hiệu của alkaline phosphat xảy ra, dẫn đến sự hình thành chất kết tủa trên thanh test strip. Quá trình nhuộm màu trực tiếp tương ứng với

thành phần của các kháng thể đặc hiệu trong mẫu huyết thanh.

+ Việc đánh giá được thực hiện sau khi việc làm khô được hoàn tất với một thiết bị bao gồm một camera CCD (RIDA X-Screen Reader), thiết bị này sẽ chụp hình của các màng phản ứng. Một phần mềm đặc biệt đánh giá sự lên màu của các dòng dị nguyên này và xác định nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu của mẫu huyết thanh trong các lớp. Kết quả được tính ra IU/ml.

	Theo hướng dẫn của test để thực hiện quy trình rửa được chuẩn hóa.		Thêm 400 µl Serum bệnh phẩm vào màng của thanh strip.
Ủ trên hộp rung khoảng 30 phút.			
	Theo hướng dẫn của test để thực hiện quy trình rửa được chuẩn hóa.		Thêm 400 µl Antibody vào màng của thanh strip.
Ủ trên hộp rung khoảng 45 phút.			
	Theo hướng dẫn của test để thực hiện quy trình rửa được chuẩn hóa.		Thêm 400 µl Conjugate vào màng của thanh strip.
Ủ trên hộp rung khoảng 20 phút.			
	Theo hướng dẫn của test để thực hiện quy trình rửa được chuẩn hóa.		Thêm 400 µl Substrate vào màng của thanh strip.
Ủ trên hộp rung và đậy kín khoảng 15 phút.			
	Theo hướng dẫn của test để thực hiện quy trình rửa được chuẩn hóa.		Làm khô các thanh strip này ít nhất 30 phút hoặc sử dụng máy sấy tóc để làm khô.

Hình 2.2. Các bước thực hiện kỹ thuật định lượng IgE đặc hiệu

c. *Đo chức năng hô hấp*: các bệnh nhân được đo chức năng hô hấp trên máy MICRO SPIRO HI-601 và ở thời điểm ngoài đợt kịch phát.

- Chuẩn bị bệnh nhân:
 - + Ngưng dùng các thuốc giãn phế quản ít nhất 6h trước khi đo.
 - + Ghi tên, tuổi, đo chiều cao của người bệnh trước khi tiến hành đo CNHH.
 - + Để người bệnh nghỉ ngơi 30 phút trước khi đo.
 - + Nói rộng quần áo, khăn quàng để không cản trở bệnh nhân thực hiện các động tác.
 - + Giải thích kỹ cho bệnh nhân ý nghĩa và phương pháp tiến hành của việc đo CNHH, nếu cần có thể làm thử cho họ xem.
 - + Tư thế bệnh nhân: Ngồi thẳng trên ghế tựa, dùng kẹp mũi để bịt mũi bệnh nhân lại.
- Tiến hành đo các thông số chức năng hô hấp theo phương pháp của Trịnh Bình Dy và Nguyễn Văn Tường gồm các bước sau:
 - + Bật công tắc máy, nạp dữ liệu ngày tháng năm, tên tuổi giới, chiều cao của bệnh nhân.
 - + Đo dung tích sống chậm (SVC):
 - * Ấn nút SVC
 - * Hướng dẫn bệnh nhân thở đều 3-4 chu kỳ, sau đó hít vào từ từ cho đến hết sức, khi đó bảo bệnh nhân thở ra chậm rãi, liên tục cho đến hết.
 - + Đo dung tích sống gắng sức (Bao gồm: FEV1, FVC, PEF, FEF25-75, FEV1/FVC):
 - * Ấn nút FVC.
 - * Yêu cầu bệnh nhân thở bình thường 3-4 chu kỳ, sau đó hít vào sâu tới mức tối đa, khi có hiệu của thầy thuốc thì thở ra nhanh, mạnh hết sức và liên tục cho đến khi thở ra hoàn toàn.
 - * Tiến hành đo 3 lần với cách thức như vậy.

– Đánh giá kết quả: Hệ thống vi tính trong máy sẽ tự động chọn kết quả cao nhất trong 3 lần đo, xử lý số liệu và in các kết quả ra giấy (bao gồm cả các giá trị tuyệt đối và % so với lý thuyết).

+ Chức năng thông khí bình thường:

* $FEV1 \geq 80\%$ GTLT

* Tỷ số $FEV1/VC \geq 75\%$

* $SVC \geq 80\%$

+ Rối loạn thông khí tắc nghẽn :

* $FEV1 < 80\%$ GTLT.

* Tỷ số $FEV1/VC < 75\%$.

+ Rối loạn thông khí hạn chế:

* $SVC < 80\%$ GTLT

+ Rối loạn thông khí hỗn hợp:

* $FEV1 < 80\%$ GTLT.

* Tỷ số $FEV1/VC < 75\%$.

* $SVC < 80\%$ GTLT

d. *Tính tỷ lệ và số lượng BCAT trong máu ngoại vi:* Giá trị bình thường:

– Tỷ lệ: 0 – 8%

– Số lượng: 0 – 0,8 G/l

e. *Chụp X.quang tim phổi thẳng, nghiêng*

2.2.3.6. *Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi*

Áp dụng phác đồ điều trị miễn dịch đặc hiệu của *Nhóm nghiên cứu về Viêm mũi dị ứng và các Tác động đối với Hen phế quản (ARIA) 2010* [34]. Quá trình điều trị sử dụng dị nguyên Staoral của hãng Stallergen (Pháp) đã được cấp phép của Bộ Y tế chính thức nhập khẩu về Việt Nam để sử dụng trên người.

a. *Giai đoạn ban đầu:* Giai đoạn đáp ứng nhanh - thời gian điều trị trung bình 25 ngày.

Các bước chuẩn bị

- Cán bộ thực hiện quy trình kỹ thuật:
- + Bác sỹ: 1 người
- + Kỹ thuật viên: 1 người
- + Hộ lý: 1 người
- Phương tiện:

Hoá chất sinh phẩm:

- + Dị nguyên – sinh phẩm điều trị: 1 lọ
- + Chứng dương tính (Positive control) : 2 giọt
- + Chứng âm tính (Negative control): 2 giọt

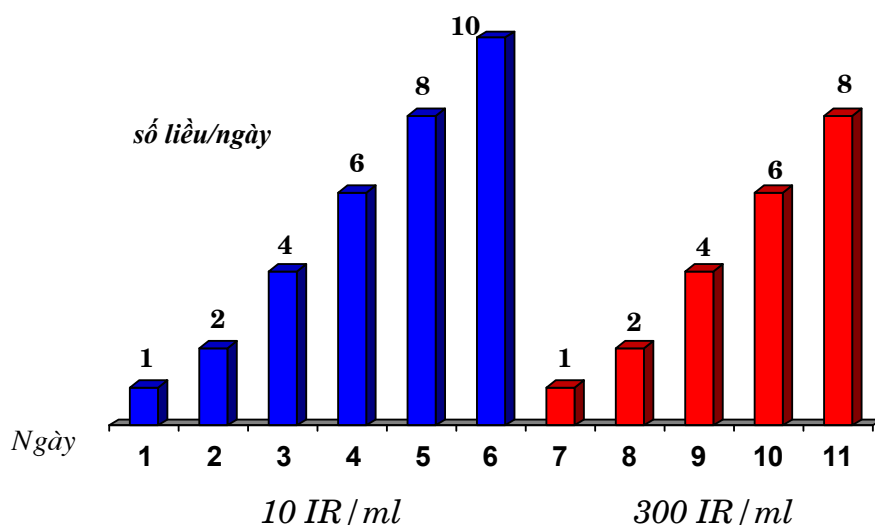
Hóa chất, vật tư tiêu hao:

- + Dung dịch sát khuẩn tay.
- + Kim thử test Stallerpoint: 2 cái
- + Găng tay: 15 đôi
- + Mũ giấy: 15 cái
- + Khẩu trang giấy: 15 cái
- + Bông cotton
- + Giấy ghi kết quả.
- + Sổ sách lưu trữ thông tin bệnh nhân.
- Người bệnh: Người bệnh cần được tư vấn kỹ càng về mục đích của điều trị liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi với dị nguyên giai đoạn ban đầu.
- Hồ sơ bệnh án:
- + Giấy cam kết.
- + Bảng theo dõi

Các bước tiến hành

- Kiểm tra hồ sơ của bệnh nhân.

- Kiểm tra người bệnh.
- Thực hiện kỹ thuật: thuốc sử dụng vào buổi sáng lúc đói, cùng thời điểm mỗi ngày. Liều sử dụng có được bằng cách bóp vào bộ phận bơm, thuốc bơm trực tiếp vào dưới lưỡi và để yên trong vòng 2 phút trước khi nuốt. Thuốc được sử dụng theo kiểu tăng liều hàng ngày cho đến khi đạt được liều duy trì hoặc tới liều cao nhất chịu được theo quy trình (hình 2.3 và bảng 2.7).
- Liều lượng điều trị không thay đổi theo tuổi nhưng được điều chỉnh trên cơ sở tính phản ứng của mỗi bệnh nhân. Với những bệnh nhân rất nhạy cảm, việc điều trị nên được bắt đầu ở nồng độ thấp hơn.



Hình 2.3. Protocol và thời gian điều trị [34]

Bảng 2.7. Phác đồ điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi

Thì bắt đầu (11 ngày)	
Ngày 1 - 6	Ngày 7 - 11
Số liều/ngày: 1 - 2 - 4 - 6 - 8 - 10	Số liều/ngày: 1 - 2 - 4 - 6 - 8
Nồng độ: 10 IR/ml	Nồng độ: 300 IR/ml
Thì duy trì (nồng độ: 300 IR/ml)	
8 liều/lần – 3 lần / tuần hoặc 4 liều hàng ngày	
Thời gian: 12 tháng	

b. Điều trị duy trì: giai đoạn đáp ứng chậm.

Các bước chuẩn bị

- Cán bộ thực hiện quy trình kỹ thuật:
- + Bác sỹ: 1 người
- + Kỹ thuật viên: 1 người
- + Hộ lý: 1 người
- Phương tiện:

Hoá chất sinh phẩm:

- + Dị nguyên – sinh phẩm điều trị: 2 lọ
- + Chứng dương tính (Positive control) : 6 giọt
- + Chứng âm tính (Negative control): 6 giọt

Hóa chất, vật tư tiêu hao:

- + Dung dịch sát khuẩn tay.
- + Kim thử test Stallerpoint: 12 cái
- + Găng tay: 60 đôi
- + Mũ giấy: 60 cái
- + Khẩu trang giấy: 60 cái
- + Băng cồn
- + Giấy ghi kết quả.
- + Sổ sách lưu trữ thông tin bệnh nhân.

- Người bệnh: Người bệnh cần được tư vấn kỹ càng về mục đích của điều trị liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi với dị nguyên giai đoạn duy trì.

- Hồ sơ bệnh án:
- + Giấy cam kết.

- + Bảng theo dõi

Các bước tiến hành

- Kiểm tra hồ sơ của bệnh nhân.
- Kiểm tra người bệnh.
- Thực hiện kỹ thuật: Liều tối đa được sử dụng hoặc theo kiểu hàng ngày hoặc theo kiểu 3 lần/ tuần. Tốt hơn là sử dụng ít nhất 8 liều 3 lần/ tuần hoặc 4 liều hàng ngày sử dụng nồng độ 300 IR/ ml.



Hình 2.4. Hướng dẫn cách nhỏ dị nguyên vào đường dưới lưỡi

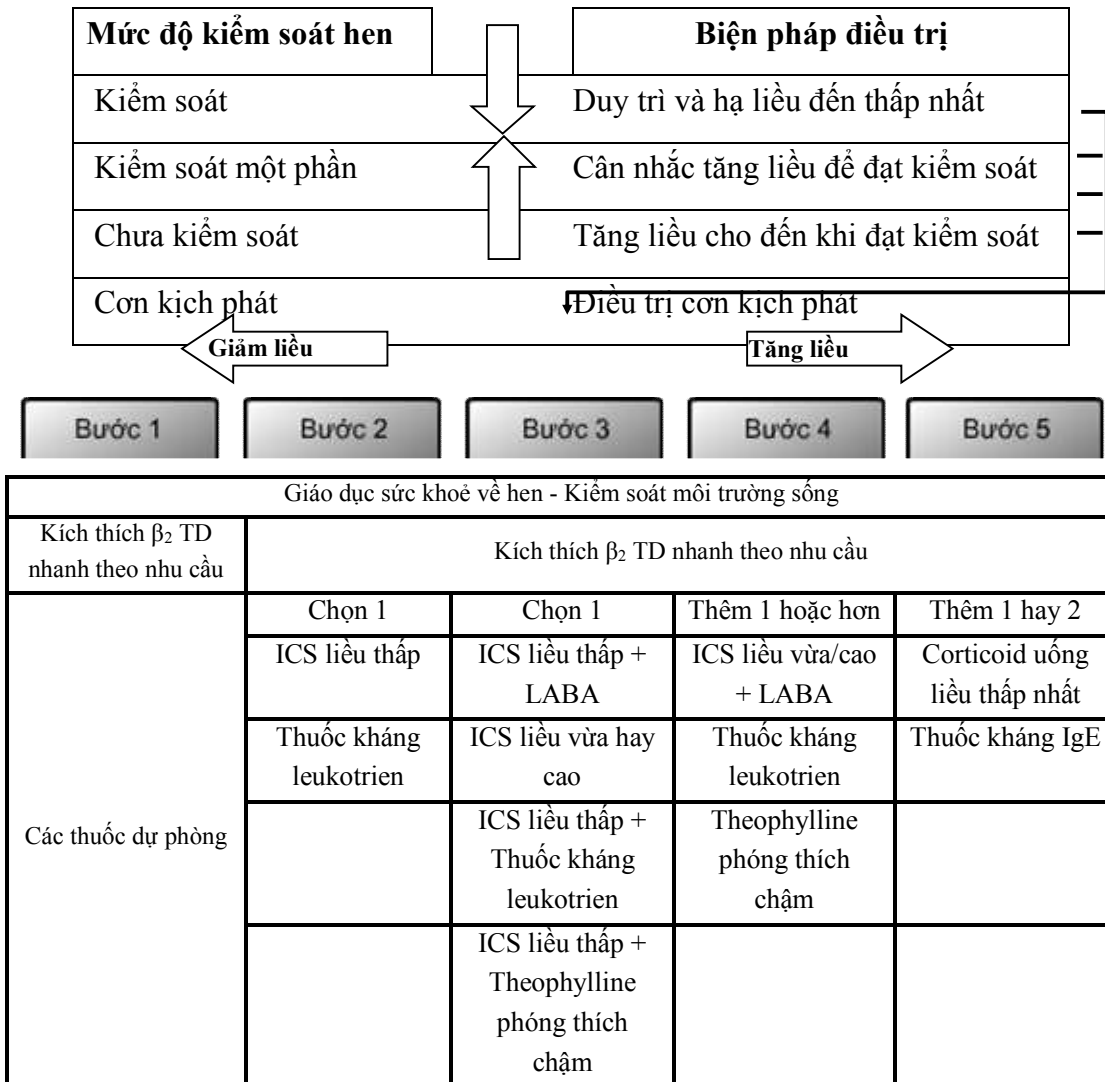
- Theo dõi điều trị: Bệnh nhân cần phải được theo dõi trong vòng 30 phút kể từ sau khi nhỏ dưới lưỡi.
- Thời gian điều trị: liên tục trong 12 tháng.
- Xử trí tai biến: Các tác dụng không mong muốn rất hiếm gặp , chỉ là những biểu hiện thoáng qua , ít khi phải ngừng điều trị:
 - + Ngứa phù vùng hầu họng
 - + Mày đay
 - + Rối loạn tiêu hoá
 - + Không có phản ứng nặng toàn thân được ghi nhận.
- Quá trình điều trị dừng lại khi:
 - + Không có sự cải thiện về lâm sàng.

- + Xuất hiện các yếu tố chống chỉ định: suy giảm miễn dịch nặng, ung thư, HPQ không ổn định, bệnh tự miễn dịch, đang điều trị bằng các thuốc chẹn beta giao cảm.
- + Xuất hiện các phản ứng phụ hoặc tương tác với các thuốc điều trị khác.

2.2.3.7. Điều trị HPQ theo phác đồ của GINA 2006

– Việc điều trị được tiến hành theo phác đồ 5 bước dựa trên mức độ kiểm soát HPQ của GINA 2006 (bảng 2.8).

Bảng 2.8. Tiếp cận điều trị theo bước dựa trên mức độ kiểm soát HPQ



– Các bệnh nhân được khởi đầu điều trị bằng một trong các thuốc phối hợp ICS/ LABA: fluticasone / salmeterol (Seretide) 25/250mcg xịt 2 nhát/ ngày chia sáng tối hoặc budesonide /formoterol (Symbicort turbuhaler) 4,5/160mcg hít 2 lần/ ngày chia sáng tối.

– Liều điều trị được điều chỉnh theo mức độ kiểm soát hen của bệnh nhân. Tăng bước điều trị cho đến khi đạt được kiểm soát hen nếu hen không được kiểm soát bằng chế độ điều trị hiện tại. Khi kiểm soát hen duy trì được ít nhất 3 tháng có thể giảm bước điều trị.

Các bước tiến hành nghiên cứu được tóm tắt trong sơ đồ 2.1.

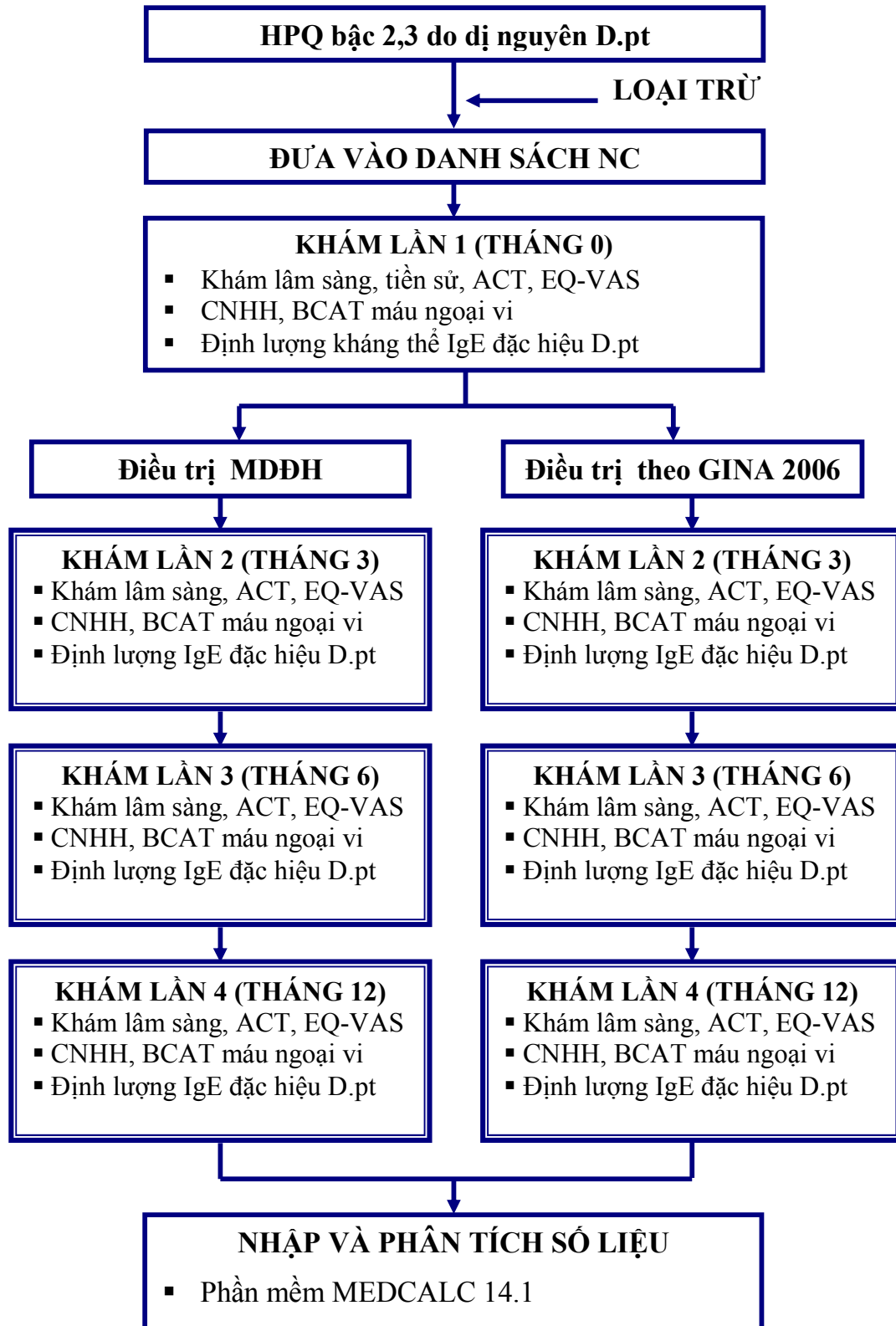
2.2.4. Các chỉ số nghiên cứu

2.2.4.1. Các đặc điểm chung của người bệnh:

- + Tuổi
- + Giới tính
- + Nghề nghiệp
- + Tuổi khởi phát HPQ
- + Thời gian mắc HPQ
- + Các yếu tố kích phát cơn HPQ
- + Các bệnh dị ứng mắc kèm
- + TS dị ứng của các thành viên trong gia đình.

2.2.4.2. Đánh giá hiệu quả điều trị HPQ: được thực hiện tại các thời điểm sau 3, 6 và 12 tháng:

- Đánh giá hiệu quả lâm sàng dựa vào các thông số:
 - + Số cơn khó thở ban ngày do HPQ/ tuần trong 4 tuần vừa qua
 - + Số lần thức giấc về đêm do HPQ/ tuần trong 4 tuần vừa qua
 - + Số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần vừa qua.
 - + Số đợt cấp HPQ trong 3 tháng vừa qua.



Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Đánh giá sự thay đổi một số chỉ số cận lâm sàng:
- + Các thông số chức năng thông khí phổi: FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF
- + Nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt
- + Mức độ dương tính và điểm test lấy da với dị nguyên D.pt
- + Số lượng BC ái toan trong máu ngoại vi.
- Đánh giá mức độ kiểm soát HPQ:
- + Điểm ACT
- + Mức độ kiểm soát HPQ
- Đánh giá sự thay đổi chất lượng cuộc sống dựa vào thang điểm EQ-VAS.
- So sánh hiệu quả điều trị HPQ bằng liệu pháp MDDH và theo GINA 2006 về các chỉ số lâm sàng v:
- + Mức độ giảm số cơn khó thở ban ngày do HPQ/ tuần trong 4 tuần qua
- + Mức độ giảm số lần thức giấc về đêm do HPQ/ tuần trong 4 tuần qua
- + Mức độ giảm số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua.
- + Số đợt cấp HPQ trong 3 tháng vừa qua.
- Về các chỉ số cận lâm sàng:
- + Mức độ cải thiện các thông số chức năng thông khí phổi: FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF
- + Mức độ giảm nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt
- + Mức độ giảm điểm test lấy da với dị nguyên D.pt
- + Mức độ thay đổi số lượng BC ái toan trong máu ngoại vi.
- So sánh hiệu quả điều trị HPQ bằng liệu pháp MDDH và theo GINA 2006 về cải thiện mức độ kiểm soát HPQ:
- + Mức độ cải thiện điểm ACT

+ Mức độ cải thiện tỷ lệ kiểm soát HPQ

– So sánh hiệu quả điều trị HPQ bằng liệu pháp MDDH và theo GINA 2006 về mức độ cải thiện chất lượng cuộc sống được đánh giá bằng thang điểm EQ-VAS.

2.2.5. Quy trình theo dõi bệnh nhân, đánh giá hiệu quả điều trị và các tác dụng phụ của liệu pháp MDDH

– Sau 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng điều trị, bệnh nhân sẽ được thăm khám lâm sàng và làm lại thử nghiệm cận lâm sàng trên đánh giá hiệu quả điều trị.

– Trong các lần thăm khám, các bệnh nhân nghiên cứu sẽ được hỏi về các tác dụng phụ có thể gặp khi điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi bằng dị nguyên D.pt như: ngứa, sưng, nóng môi hoặc niêm mạc họng hay lưỡi, buồn nôn, tiêu chảy, và đau bụng, đau đầu.

2.2.6. Các tiêu chuẩn đánh giá sử dụng trong nghiên cứu

2.2.6.1. Tiêu chuẩn đánh giá đợt cấp của HPQ

Đợt cấp HPQ được đánh giá dựa theo định nghĩa của Hội Lồng Ngực Hoa Kỳ và Hội Hô Hấp Châu Âu (ATS/ERS) với ít nhất 1 tiêu chuẩn của đợt cấp HPQ mức độ trung bình hoặc nặng dẫn đến sự thay đổi điều trị.

a. Tiêu chuẩn của đợt cấp HPQ mức độ trung bình:

– Thức giấc về đêm do triệu chứng hen đòi hỏi điều trị thuốc cắt cơn (SABA) trong ≥ 2 đêm liên tiếp.

– Tăng mức sử dụng thuốc cắt cơn hen (SABA) trong ≥ 2 ngày liên tiếp so với bình thường (tăng tối thiểu 4 nhát xịt mỗi ngày)

– Giảm $\geq 20\%$ giá trị PEF so với bình thường trong ≥ 2 buổi sáng hoặc buổi tối liên tiếp hoặc giảm $\geq 20\%$ giá trị FEV1 so với bình thường.

– Có một lần đi cấp cứu do HPQ nhưng không đòi hỏi điều trị corticosteroid toàn thân.

b. Tiêu chuẩn của cơn hen mức độ nặng:

- Đòi hỏi điều trị triệu chứng hen bằng corticosteroid toàn thân trong ít nhất 3 ngày.
- Đi cấp cứu hen và phải điều trị bằng corticosteroid toàn thân hoặc nhập viện >12 giờ do HPQ.

2.2.6.2. Tiêu chuẩn đánh giá mức độ kiểm soát HPQ

Dựa vào số điểm ACT, mức độ kiểm soát HPQ được chia thành 2 mức:

- Kiểm soát: điểm ACT ≥ 20
- Chưa kiểm soát: điểm ACT ≤ 19 .

2.2.7. Sai số và cách khắc phục sai số

- Có thể gặp sai số trong quá trình thu thập số liệu, sai số phép đo, sai số trong quá trình nhập số liệu và sai số nhớ lại của bệnh nhân.
- Cách khắc phục sai số: thăm khám lâm sàng, khai thác kỹ tiền sử, bệnh sử, kiểm tra và đánh giá lại tình trạng lâm sàng dựa trên các công cụ ACT, EQ-VAS, làm sạch số liệu trước khi xử lý.

2.2.8. Xử lý số liệu

- Các số liệu nghiên cứu được nhập trên phần mềm EXCEL 2007 và xử lý bằng phần mềm toán thống kê MEDCALC 14.0.
- Tính trung bình, phương sai, độ lệch chuẩn để mô tả các biến định lượng. Tính tỷ lệ % để mô tả các biến định tính.
- Sử dụng test χ^2 để so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ phần trăm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.
- Sử dụng test McNemar để so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ phần trăm khi không đủ điều kiện áp dụng test χ^2 . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.
- Sử dụng test t ghép cặp để so sánh sự thay đổi của các biến định lượng trước và sau điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

– Sử dụng test ANOVA để so sánh trung bình của các biến định lượng có phân bố chuẩn và cùng phương sai.

– Sử dụng test Kruskal-Wallis để so sánh trung bình của các biến định lượng có phân phối chuẩn không cùng phương sai.

2.2.9. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu

– Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Dị ứng - MDLS, Bệnh viện Bạch với sự đồng ý của lãnh đạo Khoa và Bệnh viện. Tất cả các hoạt động tiến hành trong nghiên cứu này đều tuân thủ đầy đủ những quy định và nguyên tắc chuẩn mực chung về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam.

– Trước khi điều trị bằng liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi, các bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, xác định chẩn đoán, giải thích đầy đủ về sự cần thiết phải sử dụng liệu pháp này, những tai biến có thể xảy ra, những thuận lợi và khó khăn trong quá trình theo dõi 18 tháng. Các bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ ký tên vào mẫu tự nguyện tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền rút khỏi nghiên cứu ở bất kỳ thời điểm nào.

– Các số liệu thu được chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu và chăm sóc sức khỏe người bệnh, không phục vụ cho các mục đích khác. Các số liệu y học mang tính cá nhân trong nghiên cứu được đảm bảo nguyên tắc bí mật, không công bố trong các báo cáo mang tính phổ biến công cộng trên báo chí, kể cả báo khoa học.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân hen phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà *D. pteronissinus*

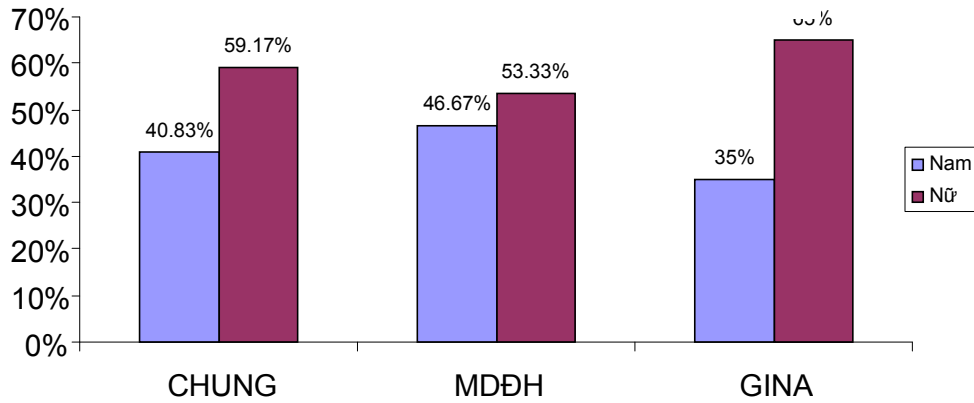
3.1.1. Đặc điểm về tuổi

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi của các đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Chung (n = 120)		Nhóm điều trị MDDH (n = 60)		Nhóm điều trị GINA (n = 60)		p
	Số	Tỷ lệ	Số	Tỷ lệ	Số	Tỷ lệ	
	lượng	%	lượng	%	lượng	%	
15 -20	10	8,33	5	8,33	5	8,33	0,76
21-30	28	23,33	14	23,33	14	23,33	
31-40	47	39,17	25	41,67	22	36,67	
41-50	35	29,17	16	26,67	19	31,67	0,48
Tuổi trung bình	34,78± 9,22		34,18± 9,00		35,37± 9,47		

Nhận xét: tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 34,78± 9,22, không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị miễn dịch đặc hiệu và nhóm điều trị theo GINA 2006 (p=0,48). Các bệnh nhân được phân chia đồng đều ở các nhóm tuổi, gặp nhiều nhất là ở nhóm tuổi 31-40 (39,17%). Tỷ lệ phân bố ở các nhóm tuổi không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị miễn dịch đặc hiệu và nhóm điều trị theo GINA 2006 (p = 0,76).

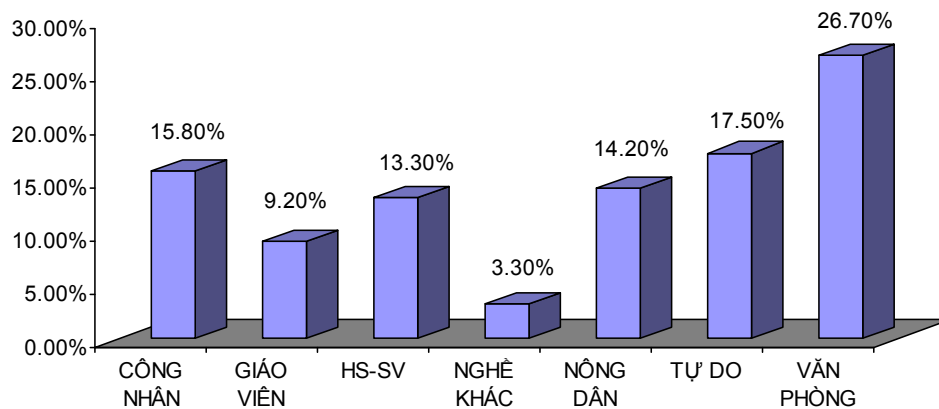
3.1.2. Phân bố giới tính



Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân nữ trong nhóm nghiên cứu là 59,17%, cao hơn so với bệnh nhân nam (40,83%). Tỷ lệ bệnh nhân nữ ở nhóm điều trị MDDH và nhóm điều trị theo GINA 2006 lần lượt là 53,33% và 65%, đều cao hơn so với bệnh nhân nam. Sự phân bố giới tính không có khác biệt giữa hai nhóm điều trị với $p = 0,26$.

3.1.3. Nghề nghiệp



Biểu đồ 3.2. Phân bố về nghề nghiệp

Nhận xét: Các bệnh nhân nghiên cứu thuộc nhiều ngành nghề khác nhau, gặp nhiều nhất là các nhân viên văn phòng (26,67%), nghề tự do (17,5%) và công nhân (15,8%). Ít gặp nhất là đối tượng nông dân (3,3%).

3.1.4. Khoảng thời gian mắc HPQ

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân HPQ theo thời gian mắc bệnh

Thời gian (năm)	Chung (n = 120)		Nhóm điều trị MDĐH (n = 60)		Nhóm điều trị GINA (n = 60)		p
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
≤ 1	3	2,5	2	3,33	1	1,67	0,19
2 - 5	12	10	8	13,33	4	6,67	
6 - 10	11	9,17	6	10	5	8,33	
11 - 20	50	41,67	24	40	26	43,33	
21 - 30	24	20	11	18,33	13	21,67	
> 30	20	16,16	9	15	11	18,33	
Trung bình	18,6 ± 10,56		17,2 ± 10,54		20 ± 10,46		

Nhận xét: thời gian mắc bệnh của các bệnh nhân nghiên cứu gặp nhiều nhất trong khoảng 11 - 20 năm (41,67%) và 21 - 30 năm (20%). Thời gian mắc bệnh trung bình là 18,6 ± 10,56 (năm), không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị MDĐH và nhóm điều trị theo GINA 2006 (p=0,15).

3.1.5. Tuổi xuất hiện bệnh HPQ

Bảng 3.3. Tuổi xuất hiện HPQ

Tuổi xuất hiện bệnh	Chung		Giới		p
			Nam	Nữ	
≤5 tuổi	21,67%		21,67%	21,67%	0,5
6-15	36,67%		30%	43,33%	
16-25	15,83%		8,33%	23,33%	
26-35	20%		16,67%	23,33%	
36-50	5,83%		5%	6,67%	
Trung bình	15,99 ± 11,80		16,06 ± 12,57	15,94 ± 11,33	0,5

Nhận xét: Tuổi bắt đầu mắc HPQ tập trung chủ yếu ở nhóm tuổi 6 - 15 (36,67%) và nhóm tuổi 26-35 (20%). Tuổi mắc bệnh trung bình là $15,99 \pm 11,80$, không có sự khác biệt giữa nhóm nam giới và nhóm nữ giới ($p=0,5$). Phân bố theo các nhóm tuổi mắc bệnh cũng không có sự khác biệt giữa hai giới ($p=0,5$).

3.1.6. Tiền sử dị ứng cá nhân

Bảng 3.4. Tiền sử dị ứng cá nhân

Các bệnh dị ứng mắc kèm	Chung (n=120)		Nhóm MDDH (n = 60)	Nhóm GINA (n = 60)	p
	n	%			
Dị ứng thức ăn	14	11,67%	15%	8,33%	
Dị ứng thuốc	17	14,17%	16,67%	11,67%	
Mày đay	16	13,33%	15%	11,67%	
Viêm da dị ứng	9	7,5%	10%	5%	
Viêm kết mạc dị ứng	11	9,17%	8,33%	10%	
VMDU	71	59,17%	58,33%	60%	
Tổng số bệnh nhân có TS dị ứng cá nhân	82	68,33%	71,67%	65%	0,56

Nhận xét: Tổng số bệnh nhân HPQ có tiền sử dị ứng cá nhân là 82 người (68,33%). Trong đó, viêm mũi dị ứng (VMDU) là bệnh dị ứng phối hợp thường gặp nhất ở bệnh nhân HPQ với tỷ lệ 59,17%. Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử dị ứng cá nhân ở nhóm điều trị MDDH là 71,67%, không có sự khác biệt so với nhóm điều trị theo phác đồ GINA 2006 là 65% ($p = 0,56$).

Bảng 3.5. Số bệnh dị ứng phối hợp cùng HPQ

Số bệnh dị ứng phối hợp	Chung (n=120)		Nhóm MDDH (n = 60)	Nhóm GINA (n = 60)	p
	n	%			
0	38	31,67%	28,33%	35%	0,41
1	41	34,17%	38,33%	30%	
2	29	24,17%	20%	28,33%	
3	10	8,33%	10%	6,67%	
4	2	1,67%	3,33%	0%	

Nhận xét: Các bệnh nhân HPQ có tiền sử dị ứng cá nhân với một bệnh dị ứng mắc kèm chiếm tỷ lệ cao nhất là 34,17%. Tỷ lệ bệnh nhân HPQ có 2 bệnh dị ứng mắc kèm là 24,17%, và có 2 trường hợp người bệnh mắc kèm 4 loại bệnh dị ứng (chiếm 1,67%). Sự khác biệt về số bệnh dị ứng cùng mắc giữa 2 nhóm điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p=0,41$.

3.1.7. Tiền sử dị ứng gia đình

Bảng 3.6. Tiền sử dị ứng gia đình

Tiền sử dị ứng gia đình	Chung (n=120)		Nhóm MDDH (n = 60)	Nhóm GINA (n = 60)	p
	n	%			
Dị ứng thức ăn	9	7,5%	10%	5%	0,58
HPQ	27	22,5%	25%	20%	
Mày đay	14	11,67%	11,67%	11,67%	
Viêm mũi dị ứng	14	11,67%	13,33%	10%	
Dị ứng thuốc	3	2,5%	3,33%	1,67%	
Không có	70	58,33%	55%	61,67%	

Nhận xét: 50 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu (41,67%) có các thành viên trong gia đình có biểu hiện các bệnh dị ứng, trong đó, gặp nhiều nhất là hen phế quản (22,5%), viêm mũi dị ứng (11,67%) và mày đay (11,67%). Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử dị ứng gia đình ở nhóm điều trị MDDH là 45%, không khác biệt so với ở nhóm điều trị theo GINA 2006 là 38,33% ($p=0,58$).

3.1.8. Các yếu tố kích phát cơn hen

Bảng 3.7. Các yếu tố kích phát cơn hen

<i>Yếu tố kích phát cơn hen</i>	<i>Chung (n=120)</i>		<i>Nhóm MDDH (n = 60)</i>	<i>Nhóm GINA (n = 60)</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>		
Thay đổi thời tiết	95	79,17%	80%	78,33%
Gắng sức	63	52,50%	60%	45%
Nhiễm lạnh	61	50,83%	55%	46,67%
Viêm đường hô hấp	57	47,50%	43,33%	51,67%
Khói	23	19,17%	18,33%	20%
Bụi	19	15,83%	16,67%	15%
Lông chó, lông mèo	9	7,50%	11,67%	3,33%
Phấn hoa	8	6,67%	11,67%	1,67%
Liên quan thai nghén	8	6,67%	11,67%	1,67%
Cảm xúc	5	4,17%	3,33%	5%
Hóa chất	3	2,50%	3,33%	1,67%

Nhận xét: Có 11 yếu tố kích phát cơn HPQ được phát hiện, trong đó, các yếu tố hay gặp nhất là thay đổi thời tiết (79,17%), gắng sức (52,5%) và nhiễm lạnh (50,83%). Ít gặp nhất là các yếu tố khởi phát cơn hen liên quan đến thai nghén (6,67%), cảm xúc (4,17%) và tiếp xúc hóa chất (2,5%). Các yếu tố kích phát cơn hen gặp nhiều hơn ở nhóm điều trị MDDH so với nhóm điều trị theo GINA là lông súc vật, thai nghén và phấn hoa. Các yếu tố còn lại có tỷ lệ gặp khá tương đồng giữa hai nhóm.

3.1.9. Đặc điểm về chức năng hô hấp

Bảng 3.8. Đặc điểm về chức năng hô hấp

Thông số	Chung (n = 120)	Nhóm điều trị		
		Nhóm MDDH (n = 60)	Nhóm GINA (n = 60)	p
FVC (%)	81,56 ± 14,44	77,09 ± 15,81	86,04 ± 11,40	0,003
FEV ₁ (%)	52,01 ± 10,43	50,06 ± 12,18	53,97 ± 7,97	0,08
FEV ₁ /FVC (%)	64,55 ± 9,50	65,14 ± 10,38	61,98 ± 9,38	0,14
PEF (%)	42,65 ± 13,84	42,19 ± 14,35	43,11 ± 13,41	0,71

Nhận xét: Giá trị trung bình của các thông số FEV₁, FVC, PEF và FEV₁/FVC lần lượt là 52,01 ± 10,43; 81,56 ± 14,44; 42,65 ± 13,84 và 63,27 ± 9,49 (% so với GTLT). So sánh giữa hai nhóm điều trị, giá trị trung bình của FEV₁, FEV₁/FVC và PEF là không có sự khác biệt, nhưng trung bình của FVC ở nhóm điều trị theo GINA 2006 là cao hơn (p = 0,003).

3.1.10. Kết quả test lấy da với dị nguyên D.pt

Bảng 3.9. Kết quả test lấy da với dị nguyên D.pt

Mức độ dương tính	Chung (n = 120)		Nhóm điều trị				p
			Nhóm MDDH (n = 60)		Nhóm GINA (n = 60)		
	n	%	n	%	n	%	
Dương tính nhẹ (+)	42	35	24	40	18	30	0,84
Dương tính vừa (++)	40	33,33	16	26,67	24	40	
Dương tính mạnh (+++)	30	25	15	25	15	25	
Dương tính rất mạnh (++++)	8	6,67	5	8,33	3	5	
Điểm test lấy da (X±SD)	2,03 ± 0,93		2,02 ± 1,00		2,05 ± 0,87		0,85

Nhận xét: Các bệnh nhân có test lấy da với dị nguyên D.pt dương tính mức độ nhẹ (35%) và vừa (33,33%) chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân ở các mức độ dương tính khác nhau của test lấy da với dị nguyên D.pt là không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị liệu pháp MDDH và nhóm điều trị theo GINA ($p = 0,84$). Điểm test lấy da trung bình cũng không có sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị ($p = 0,85$).

3.1.11. Số lượng BCAT trong máu ngoại vi

Bảng 3.10. Số lượng BCAT trong máu ngoại vi

BCAT trong máu ngoại vi	<i>Nhóm điều trị</i>						P
	<i>Chung</i>		<i>Nhóm điều trị MDDH</i>		<i>Nhóm điều trị theo GINA</i>		
	<i>(n = 120)</i>		<i>(n = 60)</i>		<i>(n = 60)</i>		
	Số lượng	%	Số lượng	%	Số lượng	%	
Tăng BCAT	21	17,5	12	20	9	15	0,63
BCAT bình thường	99	82,5	48	80	51	85	
Số lượng BCAT (G/l)	0,46 ± 0,49		0,49 ± 0,49		0,42 ± 0,5		0,42

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân có tăng BCAT trong nhóm nghiên cứu là 17,5%, không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị liệu pháp MDDH và nhóm điều trị theo GINA ($p = 0,63$). Số lượng BCAT trung bình trong máu ngoại vi cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p = 0,42$).

3.1.12. Nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với D.pt

Bảng 3.11. Nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với D.pt

	Chung (n = 120)	Nhóm MDDH (n = 60)	Nhóm GINA (n = 60)	p
Nồng độ IgE đặc hiệu với D.pt (IU/ml)	48,13 ± 25,88	46,12 ± 29,20	50,13 ± 22,13	0,3

Nhận xét: Nồng độ IgE đặc hiệu với D.pt của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 48,13 ± 25,88 (IU/ml). Nồng độ IgE trung bình của nhóm điều trị MDDH không có sự khác biệt so với nhóm điều trị theo GINA 2006 (p = 0,3).

3.1.13. Các chỉ số lâm sàng và mức độ kiểm soát hen phế quản

Bảng 3.12. Các chỉ số lâm sàng và mức độ kiểm soát hen phế quản

Thông số	Chung (n = 120)	Nhóm điều trị		
		Nhóm MDDH (n = 60)	Nhóm GINA (n = 60)	p
Số cơn hen ban ngày /tuần trong 4 tuần qua	2,00 ± 0,75	2,07 ± 0,82	1,95 ± 0,67	0,4
Số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua	3,54 ± 1,25	3,35 ± 1,34	3,73 ± 1,13	0,09
Số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua	4,63 ± 1,60	4,45 ± 1,52	4,80 ± 1,68	0,23
Số đợt cấp HPQ trong 3 tháng vừa qua	1,52 ± 0,89	1,58 ± 0,93	1,45 ± 0,85	0,41
HPQ được kiểm soát (%)	0	0	0	0,92
Điểm ACT (X±SD)	15,11 ± 2,27	15,01 ± 2,37	15,5 ± 2,18	0,66

Nhận xét: Tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều chưa được kiểm soát hen ở thời điểm đầu nghiên cứu (điểm ACT < 20). Số điểm ACT trung bình của cả nhóm nghiên cứu là $15,11 \pm 2,27$. Các thông số lâm sàng đánh giá mức độ kiểm soát hen bao gồm số cơn hen ban ngày /tuần trong 4 tuần qua, số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua, số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua, số đợt cấp HPQ trong 3 tháng vừa qua và điểm ACT trung bình đều không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị MDĐH và nhóm điều trị theo GINA.

3.1.14. Chất lượng cuộc sống về sức khỏe đánh giá bằng công cụ EQ-VAS

Bảng 3.13 Điểm chất lượng cuộc sống đánh giá bằng công cụ EQ-VAS

	<i>Chung</i>	<i>Nhóm MDĐH</i>	<i>Nhóm GINA</i>	
	<i>(n = 120)</i>	<i>(n = 60)</i>	<i>(n = 60)</i>	<i>p</i>
Điểm EQ-VAS ($X \pm SD$)	$81,08 \pm 8,89$	$81,92 \pm 9,79$	$80,25 \pm 7,89$	0,21

Nhận xét: Điểm chất lượng cuộc sống về sức khỏe được đánh giá bằng công cụ EQ-VAS của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $81,08 \pm 8,89$. Điểm EQ-VAS trung bình không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị MDĐH và nhóm điều trị theo GINA 2006 với $p = 0,21$.

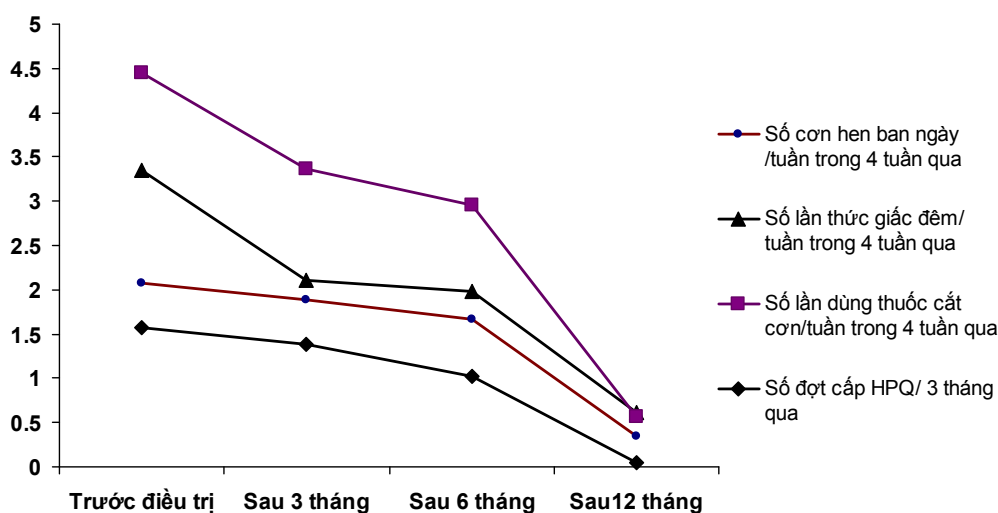
3.2. Đánh giá hiệu quả điều trị hen phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronissinus* bằng liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi, so sánh với điều trị theo phác đồ GINA 2006.

3.2.1. Hiệu quả điều trị HPQ bằng liệu pháp MDDH

3.2.1.1. Sự thay đổi các chỉ số lâm sàng

Bảng 3.14. Thay đổi các chỉ số lâm sàng ở nhóm điều trị MDDH

Thông số	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng	
	Thay đổi trung bình	p	Thay đổi trung bình	p	Thay đổi trung bình	p
Số cơn hen ban ngày /tuần trong 4 tuần qua	-0,18	0,18	-0,4	0,004	-1,72	<0,0001
Số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua	-1,25	<0,0001	-1,37	<0,0001	-2,73	<0,0001
Số lần dùng thuốc cắt cơn/tuần trong 4 tuần qua	-1,08	0,0002	-1,5	<0,0001	-3,88	<0,0001
Số đợt cấp HPQ/ 3 tháng qua	-0,2	0,27	-0,57	0,0002	-1,53	<0,0001



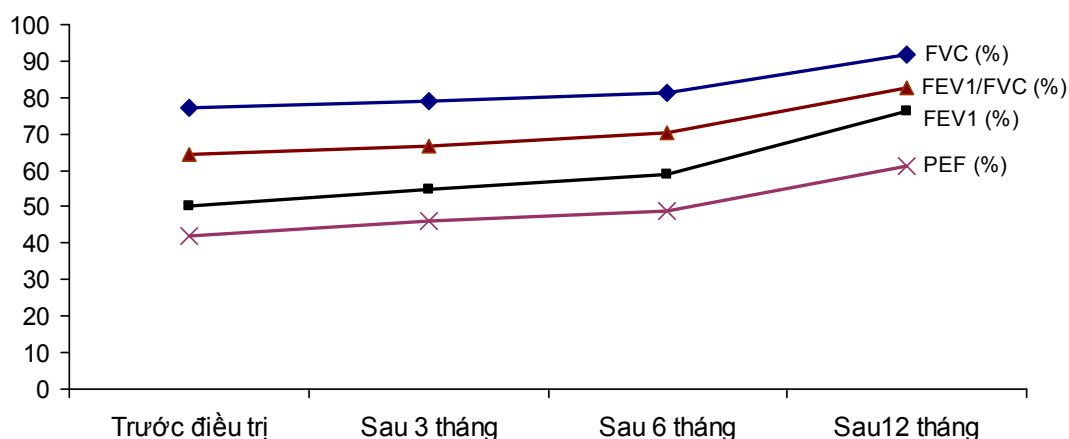
Biểu đồ 3.3. Thay đổi các chỉ số lâm sàng ở nhóm điều trị MDDH

Nhận xét: Các chỉ số lâm sàng bao gồm số cơn hen ban ngày trong 4 tuần qua, số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua, số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua và số đợt cấp HPQ/ 3 tháng qua đều có xu hướng giảm dần trong quá trình điều trị. Sau 3 tháng đầu tiên, số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua và số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, lần lượt với $p < 0,0001$ và $p = 0,0002$. Sau 6 và 12 tháng điều trị, sự thay đổi là có ý nghĩa thống kê với cả 4 chỉ số đánh giá.

3.2.1.2. Sự thay đổi các thông số chức năng hô hấp

Bảng 3.15. Thay đổi các thông số chức năng hô hấp ở nhóm điều trị MDDH

Thông số	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng	
	Thay đổi trung bình	p	Thay đổi trung bình	p	Thay đổi trung bình	p
FVC (%)	1,84	0,09	4,30	0,002	14,74	<0,0001
FEV ₁ (%)	4,91	<0,0001	8,74	<0,0001	26,37	<0,0001
FEV ₁ /FVC (%)	2,09	0,15	5,94	<0,0001	18,19	<0,0001
PEF (%)	3,80	0,005	6,85	0,0005	19,21	<0,0001



Biểu đồ 3.4. Thay đổi các thông số chức năng hô hấp ở nhóm điều trị MDDH

Nhận xét: Các thông số chức năng hô hấp bao gồm FVC (%), FEV₁ (%), FEV₁/FVC (%) và PEF (%) đều có xu hướng tăng dần trong quá trình điều trị. Sau 3 tháng điều trị, các thông số FEV₁ (%) và PEF (%) đều tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm đầu nghiên cứu, lần lượt với $p < 0,0001$ và $p = 0,005$. Sau 6 và 12 tháng điều trị, sự thay đổi là có ý nghĩa thống kê với cả 4 thông số được đánh giá.

3.2.1.3. Sự thay đổi kết quả test lấy da với dị nguyên D.pt

Bảng 3.16. Thay đổi kết quả test lấy da với dị nguyên D.pt ở nhóm điều trị MDDH

Mức độ dương tính	Trước ĐT	3 tháng	6 tháng	12 tháng
Âm tính	0%	0%	0%	48,33%
Nghi ngờ (\pm)	0%	10%	11,67%	25%
Dương tính nhẹ (+)	40%	31,67%	31,67%	18,33%
Dương tính vừa (++)	26,67%	30%	26,67%	3,33%
Dương tính mạnh (+++)	25%	18,33%	26,67%	5%
Dương tính rất mạnh (++++)	8,33%	10%	3,33%	0%
Điểm test lấy da trung bình	$2,02 \pm 1,00$	$1,92 \pm 1,07$ ($p=0,18$)	$1,84 \pm 0,99$ ($p=0,0002$)	$0,53 \pm 0,75$ ($p < 0,0001$)

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân có test lấy da âm tính với dị nguyên D.pt đã tăng từ 0% ở thời điểm trước điều trị lên 48,33% sau 12 tháng điều trị. Ngược lại, tỷ lệ bệnh nhân có kết quả test lấy da dương tính nhẹ cũng có xu hướng giảm dần từ 40% trước điều trị xuống 31,67% sau 6 tháng và 18,33% sau 12 tháng điều trị. Tương tự, tỷ lệ bệnh nhân có test dương tính vừa cũng đã giảm từ 26,67% trước điều trị xuống 3,33% sau 12 tháng điều trị. Điểm test lấy da trung bình cũng đã giảm dần từ $2,02 \pm 1,00$ ở trước điều trị xuống $1,92 \pm 1,07$

sau 3 tháng ($p=0,18$), $1,84 \pm 0,99$ sau 6 tháng ($p=0,0002$) và $0,53 \pm 0,75$ sau 12 tháng ($p<0,0001$).

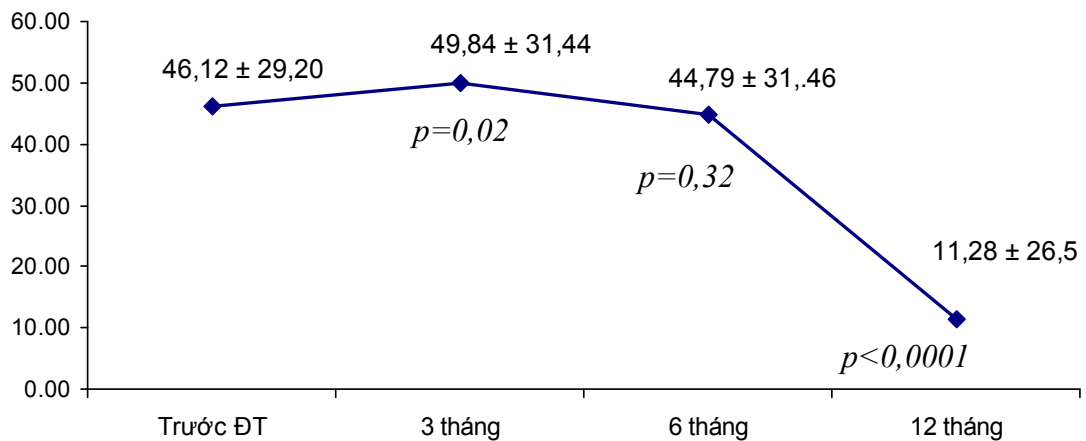
3.2.1.4. Sự thay đổi số lượng BCAT trong máu ngoại vi

Bảng 3.17. Thay đổi số lượng BCAT trong máu ngoại vi ở nhóm điều trị MDDH

BCAT trong máu ngoại vi	Trước điều trị	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng
Tăng BCAT (%)	18,3%	20%	16,7%	18,3%
Số lượng BCAT trung bình (G/l)	$0,49 \pm 0,49$	$0,44 \pm 0,40$ ($p=0,04$)	$0,43 \pm 0,39$ ($p=0,06$)	$0,45 \pm 0,36$ ($p=0,28$)

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân có tăng BCAT trong máu ngoại vi thay đổi không rõ rệt trong quá trình điều trị ($p=0,99$). Số lượng BCAT trong máu ngoại vi trung bình đã giảm từ $0,49 \pm 0,49$ (G/l) xuống $0,44 \pm 0,4$ (G/l) sau 3 tháng điều trị, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p=0,04$. Tuy nhiên, sự thay đổi số lượng BCAT sau 6 và 12 tháng đều không có ý nghĩa thống kê.

3.2.1.5. Sự thay đổi nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt



Biểu đồ 3.5. Thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu với D.pt ở nhóm điều trị MDDH

Nhận xét: sau 3 tháng điều trị, nồng độ trung bình của kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt đã tăng từ $46,12 \pm 29,20$ (IU/ml) lên $49,84 \pm 31,44$ (IU/ml), sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$. Sau đó, nồng độ trung

binh của kháng thể IgE đặc hiệu bắt đầu giảm nhẹ ở 6 tháng ($p=0,32$) và giảm rõ rệt sau 12 tháng $p<0,0001$.

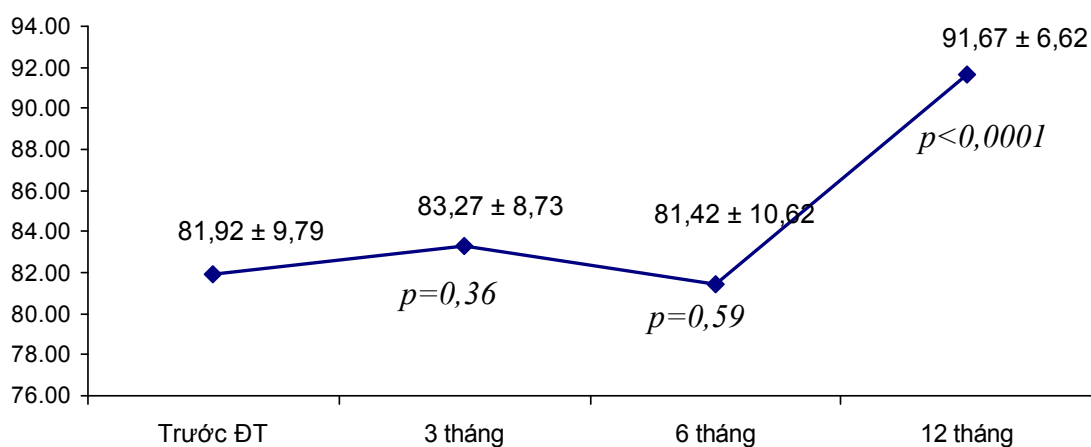
3.2.1.6. Sự thay đổi mức độ kiểm soát HPQ

Bảng 3.18. Thay đổi mức độ kiểm soát HPQ ở nhóm điều trị MDDH

Mức độ kiểm soát HPQ	Trước điều trị	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng
Tỷ lệ HPQ được kiểm soát (%)	0%	3,3% ($p = 0,5$)	20% ($p = 0,0005$)	86,67% ($p < 0,0001$)
Điểm ACT trung bình	$15,02 \pm 2,37$	$15,63 \pm 2,67$ ($p = 0,14$)	$17,03 \pm 3,05$ ($p < 0,0001$)	$22,45 \pm 2,37$ ($p < 0,0001$)

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân được kiểm soát HPQ và điểm ACT trung bình đều cải thiện không có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng điều trị, tuy nhiên, mức cải thiện đã tăng dần và có ý nghĩa thống kê ở 6 tháng ($p = 0,0005$ và $p < 0,0001$) và sau 12 tháng ($p < 0,0001$).

3.2.1.7. Sự thay đổi chất lượng cuộc sống về sức khỏe được đánh giá bằng thang điểm EQ-VAS



Biểu đồ 3.5. Thay đổi điểm EQ-VAS ở nhóm điều trị MDDH

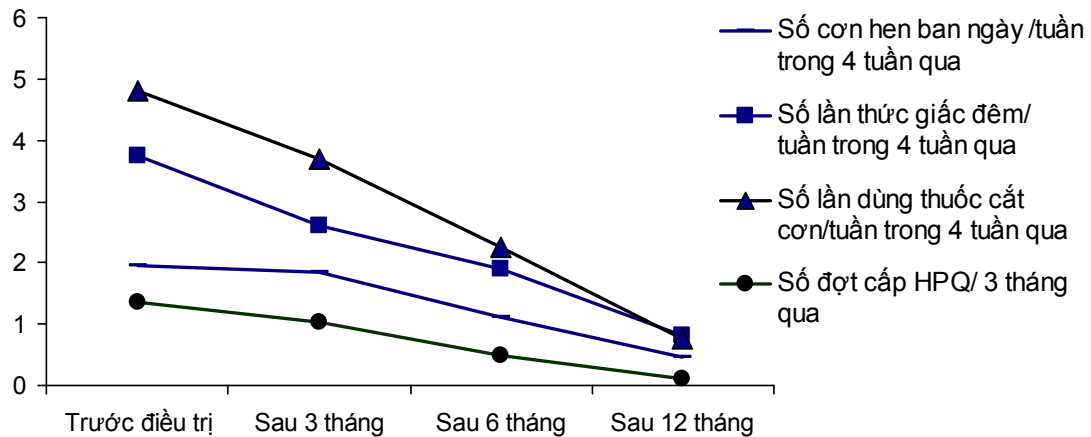
Nhận xét: trung bình điểm EQ-VAS thay đổi không có ý nghĩa thống kê sau 3 và 6 tháng nhưng đã tăng rõ rệt sau 12 tháng điều trị ($p < 0,0001$).

3.2.2. Hiệu quả điều trị theo phác đồ GINA 2006

3.2.2.1. Sự thay đổi các chỉ số lâm sàng

Bảng 3.19. Thay đổi các chỉ số lâm sàng ở nhóm điều trị theo GINA

Thông số	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng	
	Thay đổi trung bình	p	Thay đổi trung bình	p	Thay đổi trung bình	p
Số cơn hen ban ngày /tuần trong 4 tuần qua	-0,10	0,29	-0,85	<0,0001	-1,48	<0,0001
Số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua	-1,13	<0,0001	-1,83	<0,0001	-2,92	<0,0001
Số lần dùng thuốc cắt cơn/tuần trong 4 tuần qua	-1,1	<0,0001	-2,53	<0,0001	-4,05	<0,0001
Số đợt cấp HPQ/ 3 tháng qua	-0,33	0,01	-0,87	<0,0001	-1,25	<0,0001



Biểu đồ 3.6. Thay đổi các chỉ số lâm sàng ở nhóm điều trị theo GINA

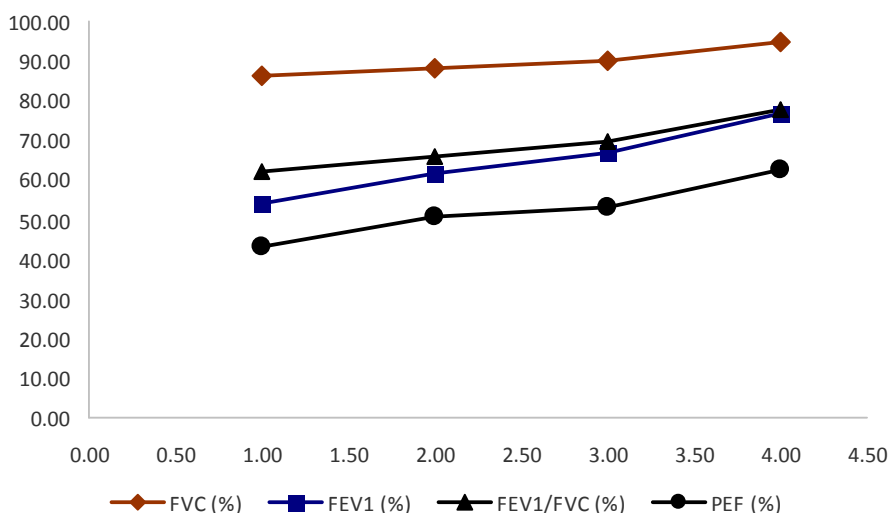
Nhận xét: Các chỉ số lâm sàng được đánh giá bao gồm số cơn hen ban ngày trong 4 tuần qua, số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua, số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua và số đợt cấp HPQ/ 3 tháng qua đều có xu hướng giảm dần trong quá trình điều trị. Sau 3 tháng điều trị, số lần

thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua, số đợt cấp hen trong 3 tháng qua và số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Sau 6 và 12 tháng điều trị, sự thay đổi trở nên có ý nghĩa thống kê với cả 4 chỉ số đánh giá ($p < 0,0001$).

3.2.2.2. Sự thay đổi các thông số chức năng hô hấp

Bảng 3.20. Thay đổi các thông số chức năng hô hấp ở nhóm điều trị theo GINA

Thông số	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng	
	Thay đổi trung bình	p	Thay đổi trung bình	p	Thay đổi trung bình	p
FVC (%)	2,11	0,07	3,87	0,002	8,75	<0,0001
FEV ₁ (%)	7,53	<0,0001	12,68	<0,0001	22,7	<0,0001
FEV ₁ /FVC (%)	4,09	0,002	7,60	<0,0001	15,86	<0,0001
PEF (%)	7,37	<0,0001	9,95	<0,0001	19,65	<0,0001



Biểu đồ 3.7. Thay đổi các thông số chức năng hô hấp ở nhóm điều trị theo GINA

Nhận xét: Các thông số chức năng hô hấp bao gồm FVC (%), FEV₁ (%), FEV₁/FVC (%) và PEF (%) đều có xu hướng tăng dần trong quá trình điều trị. Sau 3 tháng điều trị, các thông số FEV₁ (%), FEV₁/FVC (%) và PEF (%) đều

tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm đầu nghiên cứu, lần lượt với $p < 0,0001$; $p = 0,005$ và $p < 0,0001$. Sau 6 và 12 tháng điều trị, sự thay đổi là có ý nghĩa thống kê với cả 4 thông số được đánh giá.

3.2.2.3. Sự thay đổi kết quả test lấy da với dị nguyên D.pt

Bảng 3.21. Thay đổi kết quả test lấy da với DN D.pt ở nhóm điều trị theo GINA

Mức độ dương tính	Trước ĐT	3 tháng	6 tháng	12 tháng
Nghi ngờ (\pm)	0%	5%	6,67%	3,33%
Dương tính nhẹ (+)	30%	28,33%	28,33%	35%
Dương tính vừa (++)	40%	43,33%	38,33%	35%
Dương tính mạnh (+++)	25%	20%	18,33%	21,67%
Dương tính rất mạnh (++++)	5%	3,33%	8,33%	5%
Điểm test lấy da trung bình	$2,05 \pm 0,87$	$1,91 \pm 0,86$ ($p=0,053$)	$1,97 \pm 0,98$ ($p=0,24$)	$1,92 \pm 0,92$ ($p=0,055$)

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân ở các mức độ dương tính khác nhau của test lấy da với dị nguyên D.pt có mức độ và xu hướng dao động không rõ rệt trong quá trình điều trị. Điểm test lấy da trung bình có xu hướng giảm nhẹ sau 3 tháng ($p=0,054$), 6 tháng ($p=0,24$) và 12 tháng ($p=0,055$), tuy nhiên, những sự thay đổi này đều không có ý nghĩa thống kê.

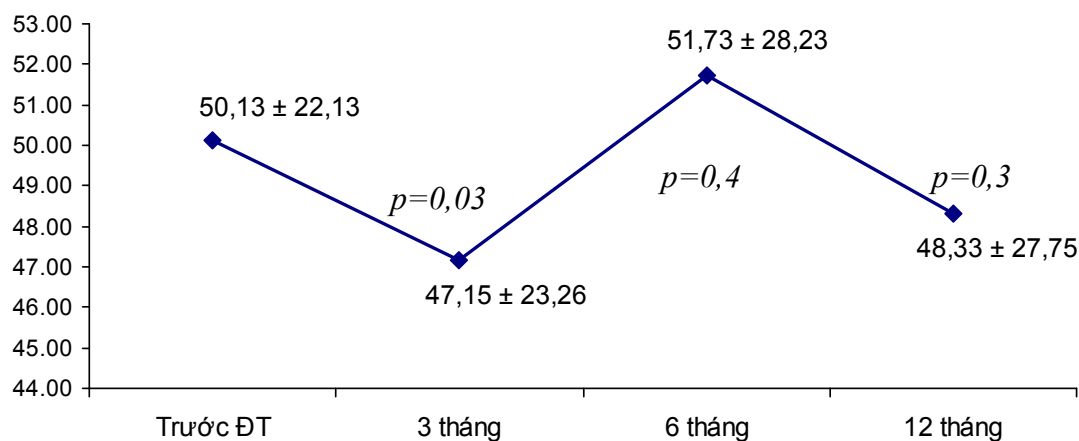
3.2.2.4. Sự thay đổi số lượng BCAT trong máu ngoại vi

Bảng 3.22. Thay đổi số lượng BCAT trong máu ngoại vi ở nhóm điều trị theo GINA

BCAT trong máu ngoại vi	Trước điều trị	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng
Tăng BCAT (%)	15%	13,33% ($p=0,92$)	15% ($p=0,99$)	15% ($p=0,99$)
Số lượng BCAT trung bình (G/l)	$0,42 \pm 0,50$	$0,39 \pm 0,450$ ($p=0,22$)	$0,41 \pm 0,44$ ($p=0,69$)	$0,45 \pm 0,36$ ($p=0,28$)

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân có tăng BCAT trong máu ngoại vi không thay đổi sau điều trị. Số lượng BCAT trong máu ngoại vi trung bình sau điều trị 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng đều không có sự khác biệt so với trước điều trị.

3.2.2.5. Sự thay đổi nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt



Biểu đồ 3.8. Thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu với D.pt ở nhóm điều trị theo GINA

Nhận xét: sau 3 tháng điều trị, nồng độ trung bình của kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt đã giảm từ $50,13 \pm 22,13$ (IU/ml) xuống $47,15 \pm 23,26$ (IU/ml), sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p=0,03$. Tuy nhiên, nồng độ trung bình của kháng thể IgE đặc hiệu với D.pt tăng trở lại ở các tháng thứ 6 và 12, sự khác biệt so với trước điều trị là không có ý nghĩa thống kê, lần lượt với $p=0,4$ và $p=0,3$.

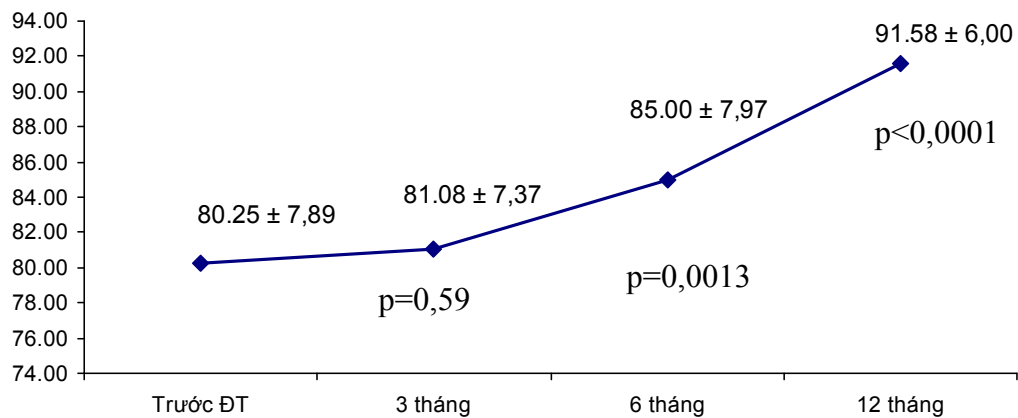
3.2.2.6. Sự thay đổi mức độ kiểm soát HPQ

Bảng 3.23. Thay đổi mức độ kiểm soát HPQ ở nhóm điều trị theo GINA

Mức độ kiểm soát HPQ	Trước điều trị	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng
Tỷ lệ HPQ được kiểm soát (%)	0%	10% ($p = 0,03$)	33,33% ($p < 0,0001$)	85% ($p < 0,0001$)
Điểm ACT trung bình	$15,20 \pm 2,18$	$16,37 \pm 2,32$ ($p = 0,0002$)	$19,1 \pm 2,43$ ($p < 0,0001$)	$22,08 \pm 2,27$ ($p < 0,0001$)

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân được kiểm soát HPQ và điểm ACT trung bình đều có xu hướng tăng dần trong quá trình điều trị. Mức độ khác biệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê ở cả 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng.

3.2.2.7. Sự thay đổi chất lượng cuộc sống về sức khỏe được đánh giá bằng thang điểm EQ-VAS



Biểu đồ 3.9. Thay đổi điểm EQ-VAS ở nhóm điều trị theo GINA

Nhận xét: trung bình điểm EQ-VAS có xu hướng tăng dần trong quá trình điều trị, sự thay đổi so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê ở lần khám 2 (sau 6 tháng) ($p=0,0013$) và lần khám 3 (sau 12 tháng) ($p<0,0001$).

3.2.3. So sánh hiệu quả điều trị HPQ bằng liệu pháp MDDH và phác đồ GINA 2006

3.2.3.1. Sự cải thiện các chỉ số lâm sàng

Bảng 3.24. Mức độ cải thiện các chỉ số lâm sàng

Nhóm điều trị		Giảm số	Giảm số	Giảm số	Số đợt cấp HPQ 3 tháng qua
		cơn hen ban ngày /tuần trong 4 tuần qua	lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua	lần dùng thuốc cắt cơn / tuần trong 4 tuần qua	
Sau 03 tháng	Nhóm MDDH (n = 60)	0,18 ± 1,05	1,25 ± 1,64	1,08 ± 2,09	1,38 ± 1,08
	Nhóm GINA (n = 60)	0,1 ± 0,73	1,13 ± 1,28	1,10 ± 1,61	1,02 ± 0,79
	p	0,66	0,66	0,96	0,04
Sau 06 tháng	Nhóm MDDH (n = 60)	0,4 ± 1,03	1,37 ± 1,34	1,5 ± 2,00	1,02 ± 0,80
	Nhóm GINA (n = 60)	0,85 ± 0,86	1,83 ± 1,67	2,53 ± 1,88	0,48 ± 0,57
	p	0,01	0,054	0,004	<0,001
Sau 12 tháng	Nhóm MDDH (n = 60)	1,72 ± 1,11	2,73 ± 1,48	3,88 ± 1,73	0,05 ± 0,22
	Nhóm GINA (n = 60)	1,48 ± 0,83	2,92 ± 1,38	4,05 ± 1,84	0,1 ± 0,3
	p	0,19	0,48	0,61	0,30

Nhận xét: Sau 3 tháng điều trị, số cơn hen ban ngày /tuần trong 4 tuần qua, số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua, số lần sử dụng thuốc cắt cơn

hen/ tuần trong 4 tuần qua đều không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị MDDH và nhóm điều trị theo GINA, tuy nhiên, số đợt cấp HPQ trong 3 tháng qua ở nhóm điều trị MDDH cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị theo GINA 2006 ($p=0,04$). Sau 6 tháng, mức độ cải thiện số cơn hen ban ngày /tuần trong 4 tuần qua và số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua ở nhóm điều trị theo GINA đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị MDDH, lần lượt với $p=0,01$ và $p=0,004$. Số đợt cấp HPQ trong 3 tháng vừa qua ở nhóm điều trị theo GINA cũng thấp hơn so với nhóm điều trị MDDH ($p<0,001$). Sau 12 tháng, mức độ giảm số cơn hen ban ngày /tuần trong 4 tuần qua, số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua và số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua cũng như số đợt cấp HPQ trong 3 tháng qua đều không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị theo GINA và nhóm điều trị MDDH.

3.2.3.2. Sự cải thiện các thông số chức năng hô hấp

Bảng 3.25. Mức cải thiện các thông số chức năng hô hấp

Nhóm điều trị	Mức cải thiện FVC (%)	Mức cải thiện	Mức cải thiện	Mức cải thiện	
		FEV1 (%)	FEV1/FVC (%)	PEF (%)	
Sau 03 tháng	Nhóm MDDH (n = 60)	1,84 ± 8,33	4,91 ± 8,09	2,09 ± 11,17	3,80 ± 10,08
	Nhóm GINA (n = 60)	2,11 ± 8,76	7,53 ± 7,95	4,09 ± 9,49	7,37 ± 12,24
	<i>p</i>	0,86	0,08	0,29	0,08
Sau 06 tháng	Nhóm MDDH (n = 60)	4,29 ± 10,28	8,75 ± 8,66	5,94 ± 8,37	6,85 ± 14,30
	Nhóm GINA (n = 60)	3,87 ± 9,39	12,68 ± 11,59	7,60 ± 11,66	9,95 ± 14,80
	<i>p</i>	0,81	0,07	0,5	0,25
Sau 12 tháng	Nhóm MDDH (n = 60)	14,74 ± 15,31	26,37 ± 12,66	18,19 ± 11,69	19,21 ± 16,00
	Nhóm GINA (n = 60)	8,75 ± 12,46	22,7 ± 12,74	15,86 ± 13,09	19,65 ± 19,63
	<i>p</i>	0,02	0,11	0,30	0,89

Nhận xét: mức cải thiện trung bình của các thông số FEV₁, FVC, PEF và FEV₁/FVC sau 3 tháng điều trị đều không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị MDDH và nhóm điều trị theo GINA. Sau 6 tháng, mức cải thiện các thông số FEV₁, PEF và FEV₁/FVC trung bình ở nhóm điều trị theo GINA 2006 đều cao hơn so với nhóm điều trị MDDH, nhưng các sự khác biệt này đều không có ý nghĩa thống kê. Sau 12 tháng, mức cải thiện trung bình của chỉ số FVC ở

nhóm điều trị MDDH cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị theo GINA ($p=0,02$). Sự cải thiện của các thông số FEV1, PEF và FEV1/FVC sau 12 tháng đều không có sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị.

3.2.3.3. Sự cải thiện điểm test lấy da với dị nguyên D.pt

Bảng 3.26. Sự cải thiện điểm test lấy da với dị nguyên D.pt

Nhóm điều trị		Mức độ giảm điểm test lấy da	Tỷ lệ bệnh nhân có giảm điểm test lấy da
Sau 03 tháng	Nhóm MDDH ($n=60$)	$0,10 \pm 0,58$	28,33%
	Nhóm GINA ($n=60$)	$0,14 \pm 0,50$	33,33%
	<i>p</i>	0,67	0,69
Sau 06 tháng	Nhóm MDDH ($n=60$)	$0,18 \pm 0,34$	23,33%
	Nhóm GINA ($n=60$)	$0,08 \pm 0,55$	23,33%
	<i>p</i>	0,27	0,83
Sau 12 tháng	Nhóm MDDH ($n=60$)	$1,49 \pm 0,65$	98,33%
	Nhóm GINA ($n=60$)	$0,13 \pm 0,38$	16,67%
	<i>p</i>	$< 0,000001$	$< 0,001$

Nhận xét: mức độ giảm điểm test lấy da trung bình và tỷ lệ bệnh nhân có giảm điểm test lấy da đều không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị MDDH và nhóm điều trị theo GINA ở các thời điểm sau 3 tháng và 6 tháng điều trị. Sau 12 tháng, mức độ giảm điểm test lấy da và tỷ lệ bệnh nhân có giảm điểm test lấy da ở nhóm điều trị MDDH đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị theo GINA.

3.2.3.4. Sự thay đổi nồng độ KT IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt

Bảng 3.27. Sự thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt

Nhóm điều trị	Sự thay đổi nồng độ KT IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt		Tỷ lệ bệnh nhân có giảm nồng độ IgE đặc hiệu
		D.pt (IU/ml)	
Sau 03 tháng	Nhóm MDDH (n=60)	3,72 ± 12,17	33,33%
	Nhóm GINA (n=60)	-2,98 ± 10,19	61,67%
	<i>p</i>	0,01	0,003
Sau 06 tháng	Nhóm MDDH (n=60)	-1,33 ± 10,31	56,67%
	Nhóm GINA (n=60)	1,6 ± 14,75	51,67%
	<i>p</i>	0,21	0,71
Sau 12 tháng	Nhóm MDDH (n=60)	34,84 ± 29,51	90%
	Nhóm GINA (n=60)	1,80 ± 13,35	51,67%
	<i>p</i>	< 0,000001	< 0,001

Nhận xét: sau 3 tháng điều trị, nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt giảm trung bình $2,98 \pm 10,19$ (IU/ml) ở nhóm điều trị theo GINA và tăng $3,72 \pm 12,17$ (IU/ml) ở nhóm điều trị liệu pháp MDDH ($p = 0,01$). Tỷ lệ bệnh nhân có giảm nồng độ IgE đặc hiệu ở nhóm điều trị theo GINA cũng cao hơn so với nhóm điều trị liệu pháp MDDH ($p = 0,003$). Sau 6 tháng điều trị, nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt tăng trung bình $1,6 \pm 14,75$ (IU/ml) ở nhóm điều trị theo GINA và giảm trung bình $1,33 \pm 10,31$ (IU/ml) ở nhóm điều trị liệu pháp MDDH ($p = 0,21$). Tỷ lệ bệnh nhân có giảm nồng độ IgE đặc hiệu ở 2 nhóm điều trị cũng không có sự khác biệt ($p = 0,71$). Sau 12 tháng, mức độ giảm nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt và tỷ lệ bệnh nhân có giảm nồng độ IgE ở nhóm điều trị MDDH đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị theo GINA.

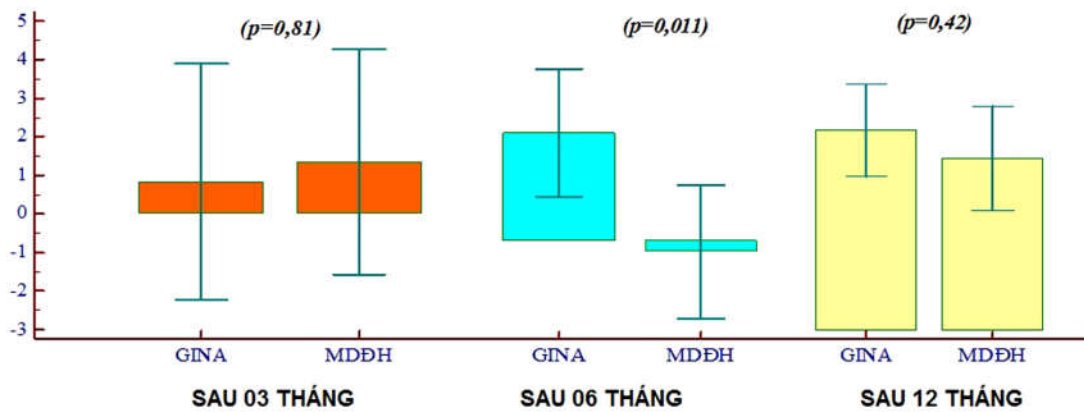
3.2.3.5. Sự cải thiện mức độ kiểm soát hen phế quản

Bảng 3.28. Sự cải thiện mức độ kiểm soát HPQ

Nhóm điều trị		Tỷ lệ HPQ được kiểm soát (%)	Sự cải thiện điểm ACT (X±SD)
Sau 03 tháng	Nhóm MDDH (n=60)	3,33%	0,62 ± 3,22
	Nhóm GINA (n=60)	10%	1,17 ± 2,29
	<i>p</i>	0,27	0,31
Sau 06 tháng	Nhóm MDDH (n=60)	20%	2,02 ± 3,21
	Nhóm GINA (n=60)	33,33%	3,9 ± 2,96
	<i>p</i>	0,15	0,001
Sau 12 tháng	Nhóm MDDH (n=60)	86,67%	7,43 ± 3,31
	Nhóm GINA (n=60)	85%	6,88 ± 2,98
	<i>p</i>	0,89	0,34

Nhận xét: Sau 3 tháng điều trị, tỷ lệ bệnh nhân được kiểm soát HPQ và điểm ACT trung bình đều không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị liệu pháp MDDH và nhóm điều trị theo GINA 2006 với lần lượt $p=0,27$ và $p=0,31$. Sau 6 tháng, tỷ lệ bệnh nhân đạt được kiểm soát HPQ không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị MDDH và nhóm điều trị theo GINA nhưng mức cải thiện điểm ACT trung bình ở nhóm điều trị theo GINA cao hơn với $p=0,001$. Tỷ lệ bệnh nhân đạt được kiểm soát HPQ và mức cải thiện điểm ACT trung bình sau 12 tháng đều không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị MDDH và nhóm điều trị theo GINA.

3.2.3.6. Sự cải thiện điểm chất lượng cuộc sống về sức khỏe EQ-VAS



Biểu đồ 3.10. Sự cải thiện điểm chất lượng cuộc sống EQ-VAS

Nhận xét: mức tăng điểm chất lượng cuộc sống EQ-VAS trung bình sau 3 tháng điều trị không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị MDDH và nhóm điều trị theo phác đồ GINA 2006. Sau 6 tháng, mức cải thiện điểm chất lượng cuộc sống được đánh giá bằng công cụ EQ-VAS trung bình ở nhóm bệnh nhân điều trị theo GINA 2006 cao hơn so với nhóm điều trị MDDH với $p = 0,011$. Sau 12 tháng, mức cải thiện điểm chất lượng cuộc sống EQ-VAS không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị MDDH và nhóm điều trị theo GINA 2006 với $p = 0,42$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của các bệnh nhân HPQ do dị nguyên D.pt

4.1.1. Phân bố về giới tính

Các nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ ra rằng, độ lưu hành của HPQ có sự khác biệt rõ rệt giữa 2 giới ở những nhóm tuổi khác nhau. Hen trẻ em có xu hướng thường gặp hơn ở trẻ nam với tỷ lệ nam/nữ được ghi nhận xấp xỉ 65/35, sau đó đảo ngược thành 35/65 ở người trưởng thành và tính tổng thể, độ lưu hành hen là tương đương giữa 2 giới [35]. Trong một nghiên cứu tại New Zealand, Mandhane và cs đã quan sát một quần thể trong nhóm tuổi 7-26 và xác định tất cả những cá thể có khò khè trong quá khứ hoặc hiện tại. Kết quả cho thấy, ở tuổi 26, phần trăm tích lũy của các cá thể có khò khè là tương đương giữa 2 giới. Tuy nhiên, trẻ nam có nguy cơ khò khè cao hơn trẻ nữ ở tuổi lên 10 ($p = 0.002$), trong khi nữ giới lại có nguy cơ khò khè cao hơn nam giới trong nhóm tuổi 10-26 ($p < 0.001$) [36]. Trong một nghiên cứu cắt ngang của Venn và cs, kết quả đã chỉ ra rằng sự đảo ngược độ lưu hành hen bắt đầu xảy ra ở tuổi 12. Sau tuổi này, độ lưu hành hen bắt đầu giảm dần theo tuổi ở trẻ nam và tăng đáng kể theo tuổi ở trẻ nữ [37].

Kết quả của nhiều nghiên cứu dịch tễ học cũng đã chứng minh xu hướng này. Theo nghiên cứu AIRIAP 1 ở khu vực Châu Á Thái Bình Dương, trên tổng số 884 trường hợp hen trẻ em và 2323 trường hợp hen người lớn được khảo sát, tỷ lệ phân bố giữa 2 giới có sự khác biệt lớn ở hai nhóm tuổi. Trong đó, tỷ lệ nam/ nữ ở nhóm hen trẻ em là 1,36 và ở nhóm hen người lớn là 0,81 [38]. Các nghiên cứu về “Thực trạng và Nhận thức HPQ” ở các khu vực khác trên thế giới cũng thu được những kết quả tương tự về phân bố giới tính của các bệnh nhân hen. Ví dụ, trong nghiên cứu tại Mỹ (1786 người lớn và 723 trẻ em), tỷ lệ nam / nữ ở nhóm hen trẻ em và hen người lớn là 1,43 và 0,44, trong

nghiên cứu tại khu vực Tây Âu, các tỷ lệ này lần lượt là 1,5 và 0,64, tại Nhật Bản là 1,63 và 0,5, tại Trung - Đông Âu là 2,3 và 0,53 [39]. Một số nghiên cứu của tác giả trong nước ở các đối tượng hen trẻ em cũng thu được những kết quả tương tự về sự phân bố giới tính ở các bệnh nhân hen trong nhóm tuổi này. Tác giả Đào Minh Tuấn (2011) khảo sát 184 bệnh nhi hen phế quản, phát hiện 102 trẻ nam và 82 trẻ nữ, tỷ lệ nam/nữ = 1,24 [40]. Một nghiên cứu khác của các tác giả Nguyễn Tiến Dũng và Ngô Thị Xuân (2008) trên 72 bệnh nhân hen trong nhóm tuổi 6-15 tuổi, phát hiện 49 trẻ nam và 23 trẻ nữ, tỷ lệ nam/nữ = 2,13 [41]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ bao gồm các bệnh nhân ≥ 15 tuổi với tỷ lệ nữ/nam là 1,43, phản ánh đúng xu hướng phân bố giới tính của HPQ ở người trưởng thành.

Cho đến nay, nguyên nhân cho sự khác biệt của độ lưu hành hen ở hai giới chưa được biết chính xác, một số lý do sau đây đã được đưa ra để giải thích:

- Độ lưu hành lớn hơn của cơ địa dị ứng ở trẻ nam (được xác định bởi sự xuất hiện của các IgE đặc hiệu với dị nguyên): trẻ nam có nồng độ kháng thể IgE toàn phần cao hơn trẻ nữ. Độ lưu hành của tất cả các test da dương tính ở trẻ nam cũng đều lớn hơn trẻ nữ (50,1% so với 37,1%). Ảnh hưởng của cơ địa atopy đối với sự xuất hiện của HPQ cũng có sự khác biệt giữa 2 giới [42].

- Giảm tương đối kích thước đường thở của trẻ nam so với trẻ nữ. Điều này có thể góp phần làm tăng nguy cơ khò khè thở rít sau nhiễm virus đường hô hấp ở trẻ nam so với trẻ nữ [34].

- Sự khác biệt trong ghi nhận triệu chứng giữa trẻ nam và trẻ nữ.

- Sự xuất hiện muộn hơn của hen ở nữ giới: trong một nghiên cứu của Nicolai T và cs (2003), các tác giả tiến hành khảo sát một nhóm 5030 trẻ em 10 tuổi người Đức bằng bộ câu hỏi sàng lọc hen và làm test lấy da với các dị nguyên, phát hiện được 274 trẻ bị HPQ (164 trẻ nam và 110 trẻ nữ), chiếm tỷ

lệ 5,44%. Các trường hợp này được tái đánh giá lại sau đó ở các độ tuổi 14 và 20 bằng bộ câu hỏi. Kết quả là ở tuổi 20, chỉ có 24.5% trường hợp còn các triệu chứng hen (21 nam và 8 nữ), tỷ lệ giữa 2 giới vẫn không thay đổi đáng kể. Trong khi đó, ở nhóm chứng gồm 3.538 trẻ 10 tuổi không mắc hen được tái đánh giá lại ở tuổi 20, có 4,8% mắc hen ở tuổi 20 và tỷ lệ mắc bệnh ở nữ cao gần gấp đôi so với nam giới (6,4% so với 3,3%). Từ những kết quả này, các tác giả kết luận rằng hen ở trẻ em nam không có tiên lượng tốt hơn so với trẻ nữ, và cơ chế dẫn đến sự thay đổi tỷ lệ giới tính theo tuổi của hen có thể là do sự xuất hiện hen muộn hơn ở nữ giới [43].

4.1.2. Tiền sử dị ứng cá nhân

Cơ địa dị ứng có thể được nhận biết trong các nghiên cứu dịch tễ bằng nhiều phương pháp như khai thác tiền sử mắc các bệnh dị ứng (viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, mày đay, dị ứng thuốc, dị ứng thức ăn...), làm test lấy da với một số dị nguyên cơ bản và định lượng kháng thể IgE, nhân tố có vai trò hết sức quan trọng trong các phản ứng dị ứng. Đã có rất nhiều bằng chứng cho thấy mối liên quan rõ rệt giữa HPQ và cơ địa dị ứng, đặc biệt ở trẻ em. Trong một nghiên cứu của Burrows B (1989) trên 2.657 cá thể, độ lưu hành của hen có sự liên quan chặt chẽ với mức độ phản ứng của test da với các dị nguyên, cũng như nồng độ IgE toàn phần trong huyết tương được chuẩn hóa theo tuổi, giới. Không có trường hợp hen nào được phát hiện trong số 177 cá thể có nồng độ IgE toàn phần thấp nhất [44]. Tương tự, nghiên cứu của tác giả Lê Văn Don cũng phát hiện tới 75,9% số trẻ em mắc hen có nồng độ IgE toàn phần cao gấp hơn 2 lần giá trị bình thường, nồng độ IgE toàn phần trung bình ở nhóm trẻ mắc hen cũng cao gấp hơn 4 lần so với các trẻ không mắc hen [20]. Những cá thể có cơ địa dị ứng có thể mắc nhiều bệnh lý dị ứng ở những cơ quan khác nhau, thường theo một trình tự thời gian, bắt đầu với biểu hiện chàm cơ địa ở giai đoạn trẻ nhỏ, sau đó lần lượt xuất hiện

viêm mũi dị ứng, HPQ và các bệnh dị ứng khác trong giai đoạn trẻ lớn lên và tuổi vị thành niên. Không phải tất cả những cá thể có cơ địa dị ứng đều xuất hiện các bệnh lý nói trên và có thể có những kiểu xuất hiện khác của các bệnh dị ứng, tuy nhiên, các bệnh dị ứng thường có sự liên quan rõ rệt với nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân hen có cơ địa mắc các bệnh dị ứng là 68,33%. Theo những nghiên cứu trước đây của nhiều tác giả trong và ngoài nước, tỷ lệ này dao động khá lớn trong khoảng 36-82%, có thể do sự khác biệt về phương pháp đánh giá và cách chọn mẫu nghiên cứu. Trong nghiên cứu Khảo sát Quốc gia về Sức khỏe và Dinh dưỡng của Mỹ lần thứ 3 (NHANES III), test da được thực hiện với 10 loại dị nguyên thông thường trên 12.106 cá thể, cơ địa dị ứng được khẳng định khi test da dương tính với ít nhất 1 loại dị nguyên. Kết quả của nghiên cứu này phát hiện có khoảng 50% các trường hợp HPQ có cơ địa dị ứng [45]. Đề tài nghiên cứu về thực trạng hen phế quản ở Việt Nam giai đoạn 2010-2011 cũng cho thấy có 70,6% bệnh nhân hen có tiền sử dị ứng cá nhân [46]. So với hen ở người trưởng thành, hen ở trẻ em thường có mối liên quan rõ rệt hơn với cơ địa dị ứng. Nghiên cứu của các tác giả trong nước Đào Minh Tuấn (2011) [40], Lê Thị Hồng Hạnh (2010) [47] trên các trẻ em bị HPQ được điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương phát hiện lần lượt 76,6% và 82% số trẻ có cơ địa dị ứng. Trong khi đó, khảo sát trên các bệnh nhân hen lớn tuổi điều trị tại BV Bạch Mai của các tác giả Nguyễn Quốc Tuấn và Vũ Minh Điền (2007) chỉ phát hiện 20,1% bệnh nhân có cơ địa dị ứng [48].

Những bệnh nhân hen có cơ địa dị ứng có thể có mắc kèm một hoặc nhiều loại bệnh dị ứng khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo kết quả trình bày trong các bảng 3.4 và 3.5 cho thấy, 34,17% bệnh nhân có mắc kèm 1 loại, 24,17% mắc kèm 2 loại và 8,33% mắc kèm 3 loại bệnh dị ứng khác nhau, trong đó, viêm mũi dị ứng là bệnh thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ

59,17%. Sự xuất hiện thường xuyên các đặc điểm sinh lý bệnh học của viêm đường hô hấp trên tại phổi là những bằng chứng ủng hộ cho giả thuyết một đường thở, có nghĩa là hen và viêm mũi dị ứng cùng là biểu hiện của một bệnh lý dị ứng đường hô hấp, trong đó, viêm mũi dị ứng thường xuất hiện trước hen. Có nhiều bằng chứng cho thấy, nếu không được điều trị tốt, viêm mũi dị ứng có thể làm tăng nặng triệu chứng và mức độ của hen, khởi phát các đợt hen cấp, làm tăng tỷ lệ nhập viện, đi khám đột xuất và cấp cứu liên quan đến hen, cũng như làm tăng các phí tổn liên quan đến điều trị hen. HPQ và viêm mũi dị ứng còn có những liên quan về dịch tễ học, vấn đề chất lượng cuộc sống và các tổn thất do bệnh. Mặc dù viêm mũi dị ứng có thể bị mắc kèm ở 80- 90% số bệnh nhân hen nhưng thường dễ bị bỏ sót, nhất là tại các tuyến y tế cơ sở, do các triệu chứng của viêm mũi dị ứng có tính chất cách quãng, ít được ghi nhận và mối liên quan giữa 2 bệnh cũng chưa được nhận thức đầy đủ. Đây cũng có thể là lý do khiến cho tỷ lệ viêm mũi dị ứng trên các bệnh nhân hen được tìm thấy trong các nghiên cứu dịch tễ học thường thấp hơn so với thực tế. Bên cạnh đó, những trường hợp viêm mũi xoang dị ứng có bội nhiễm cũng thường có những biểu hiện khá giống hen phế quản trên lâm sàng. Do đó, trong quá trình tập huấn trước điều tra tại mỗi tỉnh, các điều tra viên của chúng tôi đều được hướng dẫn rất kỹ lưỡng việc chẩn đoán phân biệt giữa hen phế quản với viêm mũi xoang nhiễm khuẩn vì biểu hiện bệnh lý này xảy ra khá phổ biến trong thực tế, sự nhầm lẫn có thể ảnh hưởng không nhỏ đến tỷ lệ hen phế quản điều tra được.

Cũng giống như độ lưu hành của HPQ, tỷ lệ viêm mũi dị ứng ở các bệnh nhân hen cũng có sự dao động rất lớn trong các nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Trakultivakorn M. (2007) được thực hiện tại 2 thành phố lớn của Thái Lan là Bangkok và Chiang Mai, theo phương pháp điều tra của nghiên cứu ISAAC. Kết quả cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân HPQ

có kèm theo viêm mũi dị ứng ở 2 nhóm tuổi 6-7 và 13-14 lần lượt là 73,9% và 75,7% ở Bangkok và 54,4% và 74,6% ở Chiang Mai [49]. Không chỉ là một bệnh lý mắc kèm thường gặp ở các bệnh nhân hen, nhiều nghiên cứu dịch tễ học còn cho thấy, viêm mũi dị ứng cũng có thể là một yếu tố nguy cơ gây HPQ. Tỷ lệ HPQ ở những người mắc viêm mũi dị ứng thường cao hơn rất nhiều so với những người không mắc, điều này đã được khẳng định qua một nghiên cứu tiền cứu của Shaaban R. và cs (2008) trên 6461 người trưởng thành, tuổi từ 22 - 44, không mắc hen và được lựa chọn ngẫu nhiên từ cộng đồng. Các đối tượng được đánh giá bằng bộ câu hỏi, làm test bì với các dị nguyên, định lượng IgE toàn phần và đặc hiệu, đo chức năng phổi và test phục hồi phế quản, sau đó theo dõi trung bình 8,8 năm. Kết quả cho thấy, tỷ lệ xuất hiện hen ở những người không có viêm mũi dị ứng hoặc có cơ địa dị ứng nhưng không viêm mũi hoặc có viêm mũi dị ứng lần lượt là 1,1%, 1,9% và 4% [50]. Tương tự nghiên cứu trên, tác giả Trần Doãn Trung Cang và cs (2007) đã tiến hành khảo sát xác định hen trên 106 bệnh nhân viêm mũi xoang dị ứng tuổi từ 16 trở lên, có test da dương tính với ít nhất 1 trong 3 loại dị nguyên *Blomia tropicalis*, *Dermatophagoides farinae* và *Dermatophagoides pteronyssinus*. Kết quả, các tác giả phát hiện có 30% bệnh nhân viêm mũi xoang được xác định chẩn đoán mắc hen, tỷ lệ này cao hơn rõ rệt so với độ lưu hành chung của hen trong cộng đồng [51]. Trong một nghiên cứu khác của Trakultivakorn M. (2007) tại Thái lan, tỷ lệ bệnh nhân hen ở nhóm viêm mũi dị ứng cũng cao hơn 2,6 - 4,6 lần so với nhóm không có viêm mũi [49].

4.1.3. Tiền sử dị ứng gia đình

HPQ cũng như các bệnh dị ứng khác có tính di truyền khá rõ rệt, đặc biệt là ở trẻ em. Cho đến nay, mặc dù các gen đặc hiệu gây bệnh còn chưa được xác định, nhưng có thể khẳng định, kiểu di truyền của HPQ không tuân theo các qui luật di truyền đơn giản của Mendel. Trong một số nghiên cứu dịch tễ

học được thực hiện cả ở trong và ngoài nước, tỷ lệ bệnh nhân hen có các thành viên trong gia đình mắc hen và các bệnh dị ứng thường cao hơn rất nhiều so với những người không mắc hen. Trong nghiên cứu của Đào Minh Tuấn (2011), 73,4% số trẻ em mắc hen trong nghiên cứu có tiền sử dị ứng gia đình, trong đó, tỷ lệ trẻ có bố hoặc mẹ mắc hen lần lượt là 11% và 13% [40]. Tương tự kết quả nghiên cứu này, Weiss S.T. và cs (2001) tổng hợp dữ liệu từ Chương trình Điều trị Hen Trẻ em của Mỹ trên hơn 1000 trẻ, cũng phát hiện tới 41% số trẻ có ít nhất bố hoặc mẹ bị hen, 64% có bố hoặc mẹ mắc ít nhất 1 bệnh dị ứng, 37% có ít nhất 1 anh chị em ruột mắc hen và 38% có ít nhất 1 anh chị em ruột mắc 1 trong các bệnh dị ứng ngoài hen [52]. Nguyễn Đình Hải và cs khảo sát 102 bệnh nhân hen được điều trị tại bệnh viện Gia đình TP Hồ Chí Minh cũng phát hiện 33 trường hợp có ít nhất 1 thành viên gia đình mắc hen, chiếm 32,4% [53]. Nghiên cứu về thực trạng hen phế quản ở Việt Nam giai đoạn 2010-2011 của các tác giả Trần Thúy Hạnh và Nguyễn Văn Đoàn cũng phát hiện 42,7% bệnh nhân hen có ít nhất 1 thành viên trong gia đình có mắc các bệnh dị ứng, trong đó, 23,8% số bệnh nhân có người thân mắc HPQ [46]. Các kết quả này khá tương đồng so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, trong đó, tỷ lệ bệnh nhân hen có các thành viên trong gia đình mắc ít nhất một bệnh dị ứng hoặc hen lần lượt là 41,67% và 22,5%. Với tỷ lệ gặp khá cao ở những bệnh nhân hen, tiền sử hen gia đình là một công cụ rất có giá trị trong chẩn đoán hen, đặc biệt ở trẻ em. Theo nghiên cứu của Burke W. (2003), tiền sử hen của ít nhất thành viên gia đình trong thế hệ thứ nhất có giá trị dự báo âm tính trong chẩn đoán hen ở trẻ em là 86-97%. Giá trị khá cao này cho thấy, hen trẻ em tương đối ít có khả năng xảy ra ở những trẻ không có tiền sử hen gia đình trong thế hệ thứ nhất [54]. Tiền sử hen gia đình còn được khẳng định là một yếu tố nguy cơ gây hen rõ rệt ở các thế hệ con cháu. Trong nghiên cứu của tác giả Đặng Quốc Dũng (2008) trên 116 học sinh cấp 1 mắc

hen, 36,3% có tiền sử hen gia đình tỷ lệ mắc hen ở những trẻ có tiền sử hen gia đình cao gấp 4,68 lần so với những trẻ không có tiền sử hen gia đình [55]. Nghiên cứu của Burke W. và cs (2003) phân tích dữ liệu từ 33 nghiên cứu dịch tễ học về mối liên quan giữa tiền sử hen gia đình và nguy cơ xuất hiện hen ở trẻ em. Kết quả cho thấy, nếu bố hoặc mẹ bị hen thì các con của họ có 25-30% nguy cơ mắc hen, nếu cả bố và mẹ cùng bị hen thì nguy cơ này tăng lên 50- 60%, nhưng nếu cả bố và mẹ đều không bị hen thì nguy cơ này chỉ khoảng 5-10% [44].

4.1.4. Tuổi xuất hiện hen

HPQ có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi, nhưng cũng như nhiều bệnh dị ứng khác (như chàm, viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng...), bệnh thường xuất hiện khá sớm trong những năm đầu đời và kéo dài đến tuổi trưởng thành. Theo nghiên cứu của Holguin F. và cs (2011), trong tổng số 1049 bệnh nhân hen được khảo sát, 52% các trường hợp khởi bệnh trước 12 tuổi và 48% khởi bệnh muộn sau 12 tuổi [56]. Tương tự kết quả này, nghiên cứu của các tác giả Lê Văn Khang, Phan Quang Đoàn và Nguyễn Năng An (1998) trên các bệnh nhân hen trong cộng đồng dân cư Hà nội cũng phát hiện tới 52,38% các trường hợp khởi bệnh trước 10 tuổi và 98,42% khởi bệnh trước 40 tuổi, không có trường hợp nào xuất hiện bệnh sau 60 tuổi [57]. Tuy nhiên, không giống với các kết quả nghiên cứu trên, một số nghiên cứu gần đây phát hiện một tỷ lệ khá lớn bệnh nhân hen có khởi bệnh muộn sau 15 tuổi. Trong nghiên cứu của Hsu J-Y và cs (2004) trên 504 bệnh nhân hen sống ở Đài loan, chỉ có 30% bệnh nhân khởi bệnh trước 15 tuổi, 50% khởi bệnh trong độ tuổi 25-65 và 8% khởi bệnh sau 65 tuổi [58]. Tương tự kết quả này, nghiên cứu của chúng tôi cũng phát hiện tới 41,67% bệnh nhân khởi bệnh khá muộn trong độ tuổi ≥ 16 , chỉ có 21,67% bệnh nhân khởi bệnh trước 5 tuổi và 5,83% khởi bệnh muộn sau 36 tuổi, tuổi khởi phát hen trung bình là $15,99 \pm 11,80$. Những kết quả này

có thể được giải thích một phần bởi diễn biến tự nhiên của bệnh. Phần lớn các trường hợp hen xuất hiện ở trẻ nhỏ thường ổn định khi bước vào tuổi dậy thì, nhưng không ít trường hợp sẽ tái lại ở tuổi 25-30. Theo nghiên cứu của Sears M.R. và cs (2003) trên 613 trẻ em được chẩn đoán hen và theo dõi định kỳ cho đến năm 26 tuổi. Kết quả cho thấy, chỉ có 28,1% số bệnh nhân có triệu chứng hen liên tục đến năm 26 tuổi, 53% lui bệnh ở tuổi dậy thì, nhưng 45% trong số đó tái phát lại bệnh ở tuổi 26 [59]. Các triệu chứng hen có thể ổn định hoàn toàn trong nhiều năm và chỉ tái phát lại ở tuổi trưởng thành, do đó, trong quá trình khai thác tiền sử bệnh, không ít người bệnh có thể bỏ sót tiền sử mắc hen trong giai đoạn đầu đời và coi thời điểm tái phát lại của bệnh là thời điểm khởi phát của hen. Đây có thể là một lý do khiến tỷ lệ bệnh nhân hen có khởi phát bệnh muộn tăng lên khá cao trong một số nghiên cứu dịch tễ học.

4.1.5. Các yếu tố kích phát cơn hen

Các biểu hiện của HPQ luôn có xu hướng dao động rõ rệt, ví dụ như sự dao động giữa sáng và chiều, giữa trước và sau dùng thuốc, giữa các mùa trong năm... Với sự quá mẫn cảm và tăng tính phản ứng của niêm mạc đường thở, rất nhiều yếu tố khác nhau, có thể không phải là dị nguyên gây bệnh, vẫn có khả năng kích thích không đặc hiệu đối với niêm mạc đường thở, dẫn đến khởi phát các cơn khó thở và các đợt hen cấp hoặc làm nặng tình trạng hen, giảm hiệu quả điều trị kiểm soát hen, các yếu tố này được gọi là yếu tố kích phát cơn hen. Xác định và tránh tiếp xúc với các yếu tố kích phát là một phần quan trọng và không thể thiếu trong các chiến lược điều trị kiểm soát HPQ hiện nay, giúp đạt được việc kiểm soát hen hoàn toàn. Rất nhiều yếu tố khác nhau được xác định có thể gây ra cơn khó thở trong HPQ như: gắng sức, nhiễm trùng đường hô hấp, thay đổi thời tiết, khói, bụi, mùi thơm... Weiss S.T. và cộng sự (2001) tổng hợp dữ liệu từ 1041 trẻ em bị HPQ thuộc Chương

trình Điều trị Hen Trẻ em ở Mỹ, phát hiện các yếu tố kích phát hen từ môi trường có tỷ lệ gặp cao nhất là nhiễm trùng hô hấp - 96%, thay đổi thời tiết - 85%, gắng sức - 88%, không khí lạnh - 33%, khói bụi - 71%, phấn hoa - 53% và đồ ăn uống <10% [52]. Tương tự kết quả nghiên cứu của Weiss S.T., chúng tôi cũng phát hiện tỷ lệ khá cao các bệnh nhân bị kích phát cơn hen do gắng sức (52,5%), thay đổi thời tiết (79,17%) và không khí lạnh (50,83%). Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân bị kích phát cơn hen bởi các yếu tố khác đều khá thấp so với kết quả nghiên cứu của Weiss S.T., như phấn hoa – 6,67%, khói bụi – 35%, nhiễm trùng hô hấp – 47,5%. Những kết quả trái ngược này có thể được giải thích bởi những khác biệt về yếu tố địa lý, khí hậu, trình độ nhận thức của người dân ở 2 khu vực, cũng như sự khác biệt về phương pháp nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện bằng phương pháp phỏng vấn trực tiếp, trong khi đó, nghiên cứu của Weiss S.T. thu nhận thông tin thụng qua các bản câu hỏi gửi qua đường bưu điện. Kết quả chúng tôi thu được khá tương đồng với kết quả của một số nghiên cứu trong nước, ví dụ như nghiên cứu của các tác giả Phan Quang Đoàn và Lê Anh Tuấn (2011) [60], Nguyễn Quốc Tuấn và Vũ Minh Điền (2007) [48]. Trong các nghiên cứu này, thay đổi thời tiết, gắng sức, không khí lạnh và nhiễm trùng hô hấp đều là các yếu tố kích phát cơn hen gặp nhiều nhất.

4.1.6. Đặc điểm về chức năng thông khí phổi

Lưu lượng đỉnh (PEF) được định nghĩa là lưu lượng tối đa của dòng khí thở ra gắng sức. Lưu lượng đỉnh có thể được đo bằng máy đo phế dung kế (spirometer) cùng với nhiều thông số khác như FVC, FEV1... hoặc đo bằng lưu lượng đỉnh kế (Peak Flow Meter). Với ưu điểm tương đối rẻ tiền, nhỏ gọn, thao tác sử dụng đơn giản, có khả năng tái tạo kết quả, các loại lưu lượng đỉnh kế hiện nay là dạng dụng cụ tương đối lý tưởng cho người bệnh hen tự theo dõi mức độ tắc nghẽn đường thở tại nhà. Cùng với các dấu hiệu lâm sàng, lưu

lượng đỉnh là chỉ số tương đối có giá trị để đánh giá mức độ tắc nghẽn thở của các đường thở lớn ở các bệnh nhân HPQ. Bệnh nhân sẽ được coi là có rối loạn thông khí tắc nghẽn khi giá trị PEF giảm dưới 80% giá trị lý thuyết hoặc giá trị PEF tốt nhất của bệnh nhân nếu biết. Tuy nhiên, có một thực tế cần lưu ý là việc đo PEF bằng lưu lượng đỉnh kế phần lớn chưa được chuẩn hóa và không tương quan chặt chẽ với các thông số đo lường chức năng phổi khác (như FEV1), ở cả người lớn và trẻ em [61]. Phần trăm PEF so với giá trị lý thuyết trung bình thường cao hơn 10% so với FEV1, với một sự biến thiên lớn giữa các phương pháp đo [62]. PEF thường có xu hướng ước tính mức độ tắc nghẽn thấp hơn thực tế trong những trường hợp tắc nghẽn không nặng và ước tính quá mức thực tế trong những trường hợp tắc nghẽn nặng, đặc biệt khi tình trạng tắc nghẽn và ứ trệ khí đang nặng lên [63].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo các kết quả trình bày trong bảng 3.8 cho thấy, trung bình % so với GTLT của các thông số PEF, FEV1, FVC và FEV1/FVC lần lượt là $42,65 \pm 13,84$; $52,01 \pm 10,43$; $81,56 \pm 14,44$ và $64,55 \pm 9,50$. Kết quả này phản ánh sự tắc nghẽn đường thở khá rõ rệt ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Nghiên cứu trước đây của nhiều tác giả nước ngoài đã cho thấy sự thiếu tương quan giữa PEF với các triệu chứng lâm sàng ở các bệnh nhân hen. Theo một nghiên cứu của Ferguson AC (1988) cho thấy, ở những bệnh nhân hen trẻ em trong giai đoạn ổn định, không có triệu chứng lâm sàng, trị số PEF vẫn giảm dưới mức bình thường ở 54% các trường hợp [64]. Trong một nghiên cứu khác của Teeter J.G. (1998), tác giả nhận thấy triệu chứng hen trên lâm sàng có tương quan rất yếu với PEF ($r= 0,384$; $p=0,0029$). Khi được đánh giá lại sau 8 tuần điều trị, các bệnh nhân ghi nhận sự cải thiện rõ rệt của một số triệu chứng lâm sàng như khò khè, thở rít, nặng ngực, khó thở và thức giấc về đêm, nhưng PEF vẫn không có sự cải thiện [65]. Do sự thiếu tương quan giữa PEF với triệu chứng lâm sàng nên việc đánh giá

mức độ kiểm soát hen trong thực hành lâm sàng được khuyến cáo nên đồng thời dựa vào nhiều công cụ, cả chủ quan và khách quan, vì mỗi công cụ này đưa ra những thông tin bổ trợ về những khía cạnh khác nhau của kiểm soát hen.

4.1.7. Các đặc điểm về kiểm soát HPQ

Các nghiên cứu cho thấy, người bệnh hen và thầy thuốc của họ thường có xu hướng đánh giá quá cao mức độ kiểm soát tình trạng hen của người bệnh, điều này có thể làm chậm trễ việc đưa ra các biện pháp can thiệp hoặc những thay đổi điều trị cần thiết, từ đó làm nặng thêm tình trạng hen [66]. Có rất nhiều công cụ khác nhau đã được sử dụng để đánh giá mức độ kiểm soát hen trong thực hành lâm sàng cũng như trong các nghiên cứu dịch tễ học, tuy nhiên, chúng đều bộc lộ ít nhiều nhược điểm. Các hệ thống tính điểm kiểm soát hen ACT, ACQ... đã ra đời với nhiều đặc tính ưu việt, như chúng dựa vào sự phối hợp nhiều thông số, cả chủ quan và khách quan (bao gồm cả tự đánh giá của người bệnh), là những biến số liên tục, có giá trị lượng hóa mức độ kiểm soát hen, có thể vẽ biểu đồ theo thời gian, đã được kiểm định giá trị qua các nghiên cứu, thích hợp cho người bệnh tự đánh giá, có sẵn với nhiều ngôn ngữ, phản ánh được tính đa chiều của kiểm soát hen, dễ hiểu, dễ điền, đọc kết quả nhanh và giúp cải thiện mối tương tác giữa người bệnh với nhân viên y tế. Với nhiều ưu điểm trong việc đánh giá mức độ kiểm soát hen, các bộ công cụ này đã được sử dụng khá thường xuyên trong các nghiên cứu gần đây.

Trong nghiên cứu này, khi sử dụng bộ câu hỏi ACT với điểm cắt 19, chúng tôi phát hiện 100% bệnh nhân chưa đạt được kiểm soát hen. Kết quả này của chúng tôi cao hơn rõ rệt so với nhiều nghiên cứu đã được công bố trước đây, nguyên nhân có thể do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu khác nhau. Trong nghiên cứu của Nguyễn Tiến Dũng và Ngô Thị Xuân

(2008), các tác giả đã sử dụng bộ câu hỏi ACT để đánh giá mức độ kiểm soát hen ở 72 trẻ mắc hen trong độ tuổi 6-15, kết quả cho thấy, 52,8% số trẻ chưa đạt được kiểm soát hen (số điểm ACT trung bình $14,6 \pm 3,2$), chỉ có 47,2% đạt được kiểm soát một phần hoặc hoàn toàn (số điểm ACT trung bình $19,4 \pm 2,5$) [41]. Trong một nghiên cứu khác về tình hình kiểm soát và điều trị HPQ trong cộng đồng tại địa bàn Hà Nội của tác giả Nguyễn Năng An và cs (2008), chỉ có 40,26% bệnh nhân hen được khảo sát bằng bộ câu hỏi ACT đạt được kiểm soát hen [67]. Các kết quả nghiên cứu trên cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân hen chưa được kiểm soát ở nước ta hiện còn khá cao và có nhiều điểm tương đồng với tình trạng chung trong khu vực. Theo nghiên cứu AIRIAP 1 được tiến hành vào năm 2000 ở 8 nước thuộc khu vực Châu Á Thái Bình Dương, trên tổng số 2062 người bệnh hen ≥ 12 tuổi được khảo sát bằng bộ câu hỏi (trong đó có 5 câu hỏi tương tự bộ câu hỏi ACT), tới 59% người bệnh không đạt được kiểm soát hen [68]. Trong pha 2 của nghiên cứu (AIRIAP 2) được tiến hành vào năm 2006, trên tổng số 4805 người bệnh hen được khảo sát, tỷ lệ kiểm soát được hen theo tiêu chuẩn của GINA là 65,3% và theo bộ câu hỏi ACT là 56,4%. Tuy nhiên, đáng lưu ý là trong số các bệnh nhân hen đạt được kiểm soát theo tiêu chuẩn của GINA, chỉ có 2,9% đạt được kiểm soát hoàn toàn, 62,4% bệnh nhân chỉ đạt được kiểm soát một phần. Tính riêng ở nhóm tuổi ≤ 15 , chỉ có 2,5% số trẻ đạt được kiểm soát hoàn toàn và tới 53,4% không kiểm soát được hen [69]. Những kết quả nghiên cứu trên cho thấy, ở Việt nam cũng như nhiều nước khác trong khu vực Châu Á Thái Bình Dương, tình trạng hen của phần lớn bệnh nhân vẫn chưa được kiểm soát một cách tối ưu. Tuy nhiên, đáng lưu ý là thực tế này cũng xảy ra cả ở những khu vực có nền kinh tế phát triển như Mỹ, Tây Âu. Theo một nghiên cứu được thực hiện năm 2008 ở 5 nước Tây Âu là Pháp, Đức, Italy, Tây Ban Nha và Anh, có tới 56,6% trong số

3619 người bệnh hen ≥ 18 tuổi được phỏng vấn chưa đạt được kiểm soát hen, tức là có số điểm ACT ≤ 19 [70].

4.2. Hiệu quả hiệu quả điều trị hen phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronissinus* bằng liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi.

4.2.1. Hiệu quả điều trị về lâm sàng và kiểm soát hen

Mạt bụi nhà là một trong những nguyên nhân gây dị ứng thường gặp nhất liên quan với HPQ. Hơn 40% các trường hợp HPQ ở người trưởng thành có cơ địa dị ứng với kết quả test lẩy da dương tính với dị nguyên mạt bụi nhà [71],[72]. Mặc dù nhiều bệnh nhân HPQ dai dẳng có thể kiểm soát được bệnh với các thuốc điều trị kiểm soát HPQ như ICS, LABA, tuy nhiên, vẫn có một tỷ lệ đáng kể người bệnh HPQ chưa kiểm soát được bệnh [73]. Do đó, việc tìm kiếm những liệu pháp điều trị có thể bổ xung và tăng cường hiệu quả cho các phương pháp điều trị chuẩn hiện nay là điều hết sức cần thiết.

Nghiên cứu này của chúng tôi được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả của liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi dùng đơn độc so sánh với hiệu quả của các phác đồ điều trị chuẩn hiện nay theo GINA. Các kết quả thu được của chúng tôi được trình bày trong các bảng 3.14, 3.18 và biểu đồ 3.5 cho thấy, các chỉ số lâm sàng bao gồm số cơn hen ban ngày trong 4 tuần qua, số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua, số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua và số đợt cấp HPQ/ 3 tháng qua đều có xu hướng giảm dần trong quá trình điều trị. Sau 3 tháng đầu tiên, số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua và số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, lần lượt với $p < 0,0001$ và $p = 0,0002$. Sau 6 và 12 tháng điều trị, sự thay đổi là có ý nghĩa thống kê với cả 4 chỉ số đánh giá. Tỷ lệ bệnh nhân được kiểm soát HPQ và điểm ACT trung bình đều cải thiện không có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng điều trị, tuy nhiên,

mức cải thiện đã tăng dần và có ý nghĩa thống kê ở 6 tháng ($p = 0,0005$ và $p < 0,0001$) và sau 12 tháng ($p < 0,0001$). Trung bình điểm chất lượng cuộc sống được đánh giá bằng công cụ EQ-VAS thay đổi không có ý nghĩa thống kê sau 3 và 6 tháng nhưng đã tăng rõ rệt sau 12 tháng điều trị ($p < 0,0001$). Những kết quả này của chúng tôi cho thấy hiệu quả lâm sàng và kiểm soát hen khá rõ rệt của liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi với dị nguyên mạt bụi nhà trong điều trị các trường hợp HPQ dị ứng do dị nguyên mạt bụi nhà. Hiệu quả điều trị có xu hướng tăng dần theo thời gian và rõ rệt nhất là ở thời điểm sau 12 tháng.

Bảng 4.1. Các nghiên cứu điều trị MDDH với dị nguyên MBN trong HPQ

Nghiên cứu	Chỉ tiêu nghiên cứu	Điều trị	n	Phân tích kết quả	
				Kết quả (95%CI)	p
MT-02	Giảm liều ICS so với trước điều trị (1 năm)	Giả dược	143	42,7 (-13,1 đến 98,4) 5,1 (-49,6 đến 59,8) 81,4 (26,7–136)	0,133 0,854 0,004
		1 SQ-HDM	146		
		3 SQ-HDM	159		
		6 SQ-HDM	156		
P003	Điểm triệu chứng hen cuối nghiên cứu (24 tuần)	Giả dược	34	0,68 (0,06–1,29) 0,94 (0,37–1,51)	0,0296 0,0007
		6 SQ-HDM	36		
		12 SQ-HDM	36		
MT-04	Thời gian đến đợt cấp trung bình – nặng đầu tiên	Giả dược	257	0,69 (0,49–0,96) 0,66 (0,47–0,93)	0,028 0,017
		6 SQ-HDM	237		
		12 SQ-HDM	248		

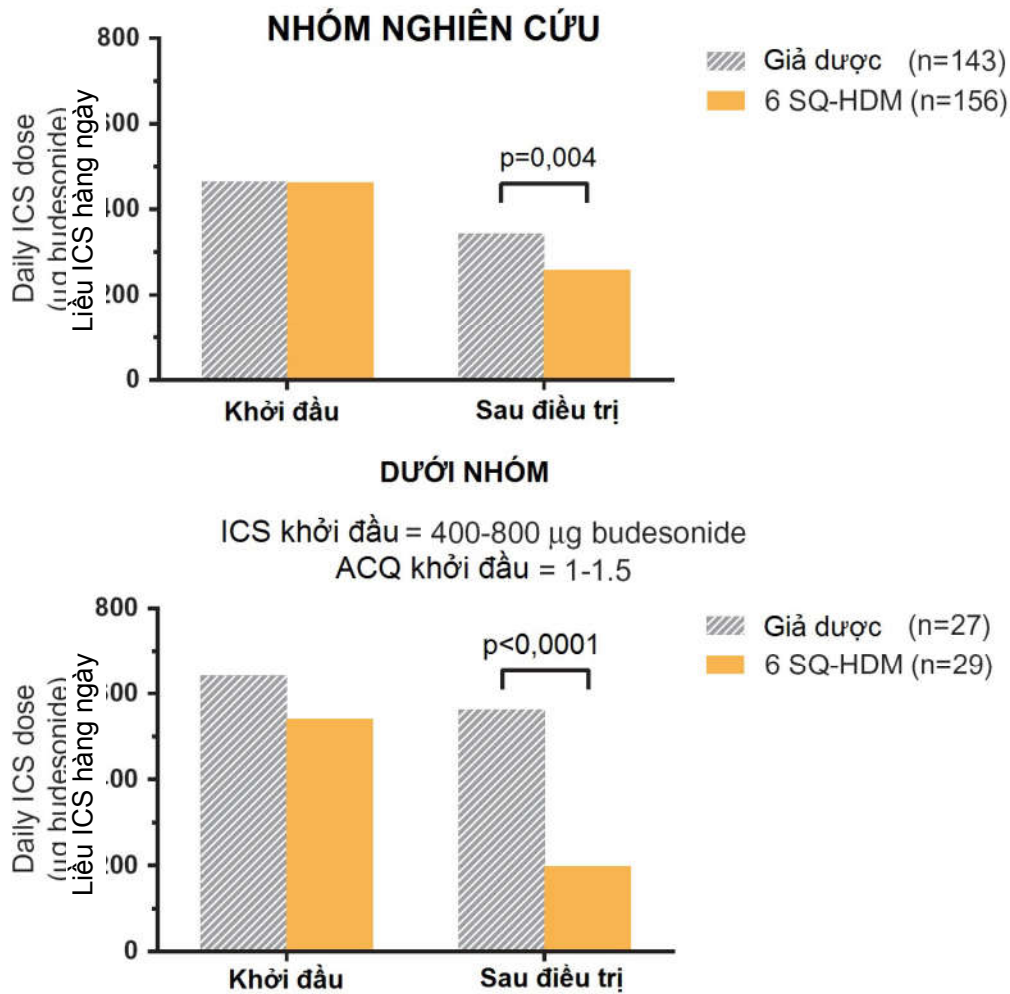
Trong các nghiên cứu được công bố trước đây, liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi cũng đã chứng minh được hiệu quả trong điều trị các trường hợp HPQ dị ứng liên quan đến mạt bụi nhà ở cả những bệnh nhân được kiểm soát tốt theo phác đồ của GINA từ bước 1 đến bước 3 [74],[75],[76], cũng như ở các bệnh nhân không kiểm soát tốt bệnh theo phác đồ GINA ở các bước

từ 2 đến 4. Bên cạnh đó, các dữ liệu có được cũng khẳng định hiệu quả của liệu pháp này với cả việc kiểm soát hen hiện tại và nguy cơ tương lai.

Nghiên cứu MT-02 của Mosbech và cộng sự (2014) thực hiện tại Châu Âu là một nghiên cứu pha 2 đánh giá hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp MDĐH đường dưới lưỡi với viên dị nguyên bọt nhà chuẩn hóa trong điều trị các bệnh dị ứng đường hô hấp ở người trưởng thành và vị thành niên.

Nghiên cứu được thực hiện trong thời gian 1 năm trên 604 bệnh nhân HPQ do dị nguyên mạt bụi nhà mức độ nhẹ đến trung bình, được kiểm soát một phần (điểm ACQ , 1,5), có tiền sử mắc viêm mũi dị ứng do mạt bụi nhà và có tuổi ≥ 14 . Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên làm 4 nhóm với số lượng tương đương để điều trị mù đôi hàng ngày với 3 mức liều khác nhau của dị nguyên mạt bụi nhà chuẩn hóa đường dưới lưỡi (1, 3, hoặc 6 SQ-HDM) hoặc giả dược. Các bệnh nhân được duy trì ICS liều chuẩn và điều chỉnh để duy trì kiểm soát hen với liều thấp nhất. Hiệu quả điều trị được đánh giá chủ yếu dựa vào mức độ giảm liều ICS so với thời điểm khởi đầu nghiên cứu sau 1 năm điều trị. Kết quả cho thấy, điều trị với liều 6 SQ-HDM giúp giảm sử dụng ICS hàng ngày nhiều hơn $81\mu\text{g}$ so với giả dược ($p=0,004$) mà vẫn duy trì được kiểm soát hen. Mức giảm liều ICS trung bình ở nhóm liều 6 SQ-HDM là từ $462\mu\text{g}$ xuống $258\mu\text{g}$ (42%) so với 15% ở nhóm dùng giả dược. Điểm ACQ cũng có xu hướng tăng nhẹ ở nhóm dùng liều 6 SQ-HDM so với nhóm dùng giả dược, tuy nhiên, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa nhóm dùng giả dược và 2 nhóm liều thấp của dị nguyên MBN. Các tác giả cũng không tìm thấy sự khác biệt ở các thông số đánh giá khác như tỷ lệ bệnh nhân phải rút lui khỏi nghiên cứu... Tác dụng phụ thường gặp nhất là các phản ứng tại chỗ ở khoang miệng. Tần xuất và mức độ của các phản ứng này ở nhóm dùng liều 3 và 6 SQ-HDM cao hơn so với nhóm dùng liều 1 SQ-HDM và giả dược. Các tác giả kết luận

rằng trong HPQ mức độ nhẹ đến trung bình, điều trị với dị nguyên MBN đường dưới lưỡi ở liều 6 SQ giúp giảm có ý nghĩa thống kê liều ICS đòi hỏi để duy trì kiểm soát hen. Tất cả các liều đều được dung nạp tốt [75].

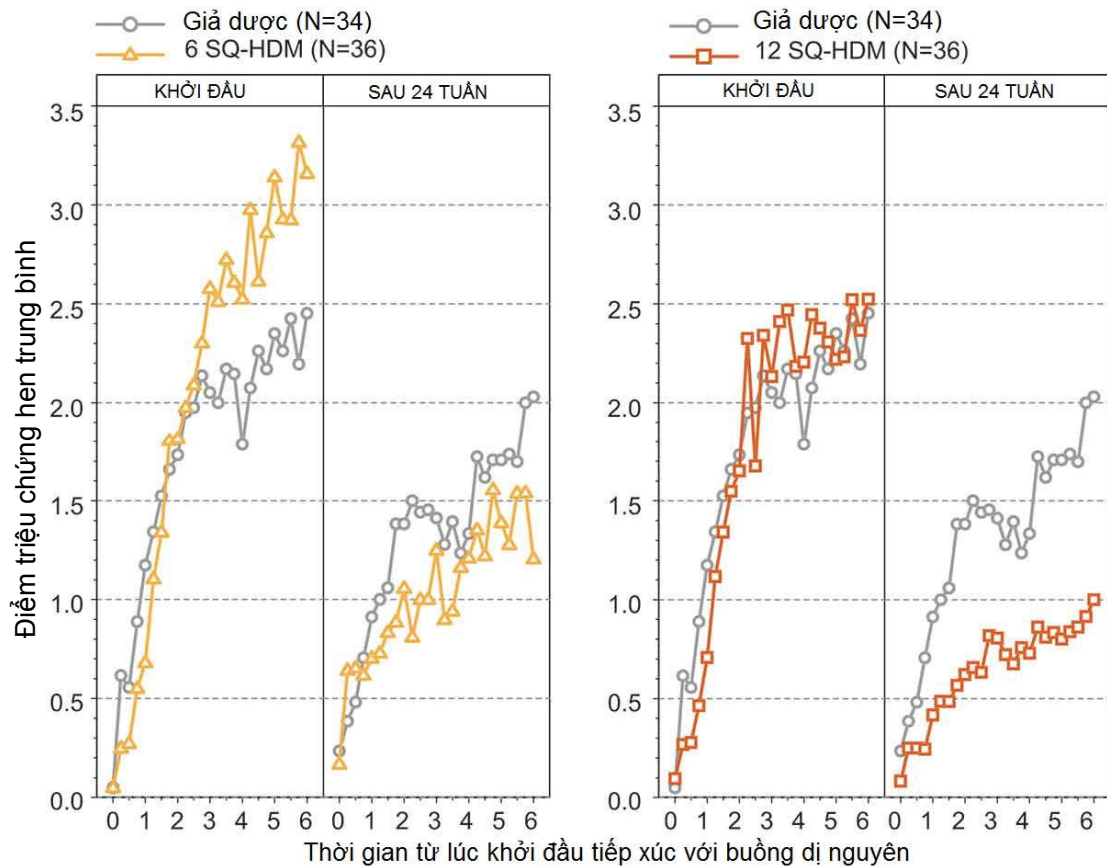


Hình 4.1. Liều ICS trước và sau điều trị trong nghiên cứu MT-02 [75]

Các phân tích hậu định (post hoc) sau đó cho thấy, nhóm các bệnh nhân HPQ với mức liều ICS ban đầu tương đương budesonide 400–800 µg và điểm ACQ ban đầu từ 1-1,5 có đáp ứng điều trị với liệu pháp MDDH tốt hơn so với nhóm đối tượng còn lại có mức độ bệnh nhẹ hơn (hình 4.1). Bên cạnh đó, sau 1 năm điều trị, nhóm dùng liều 6 SQ-HDM có cải thiện điểm chất lượng cuộc sống AQLQ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng giả dược

($p=0,01$). Những phân tích này cho thấy, những bệnh nhân HPQ do dị ứng mạt bụi nhà không được kiểm soát triệt để với liều ICS trung bình đến cao có thể thu được lợi ích rõ rệt trong việc giảm liều ICS và cải thiện chất lượng cuộc sống khi điều trị với liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi với viên dị nguyên MBN [76].

Để đánh giá hiệu quả điều trị liên quan đến liều của liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi với dị nguyên mạt bụi nhà chuẩn hóa, nghiên cứu P003 đã được tiến hành trên 124 bệnh nhân ở tuổi trưởng thành mắc viêm mũi dị ứng có hoặc không kèm HPQ và viêm kết mạc dị ứng. Trong đó, các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm để điều trị với viên dị nguyên mạt bụi nhà liều 12 đơn vị (12 SQ), 6 đơn vị (6 SQ) hoặc giả dược trong thời gian 24 tuần. Các bệnh nhân được thực hiện test kích thích với dị nguyên ở các thời điểm đầu nghiên cứu, sau 8, 16 và 24 tuần. Bên cạnh các chỉ số đánh giá chính liên quan đến viêm mũi dị ứng do mạt bụi nhà, một chỉ số phụ liên quan đến HPQ do mạt bụi nhà cũng đã được đánh giá trong nghiên cứu này, đó là điểm triệu chứng hen trung bình (Average Asthma Symptom Score - AASS) trong quá trình tiếp xúc dị nguyên. Quá trình kích thích với dị nguyên mạt bụi nhà được thực hiện trong 6 giờ, điểm triệu chứng được đánh giá mỗi 15 phút. Kết quả cho thấy, sau 24 tuần điều trị với viên dị nguyên mạt bụi nhà chuẩn hóa, nhóm cá thể dùng liều 12 SQ ghi nhận điểm triệu chứng hen trung bình trong quá trình tiếp xúc dị nguyên thấp hơn so với nhóm dùng giả dược, trong khi ở thời điểm khởi đầu nghiên cứu không có sự khác biệt này (hình 4.2).

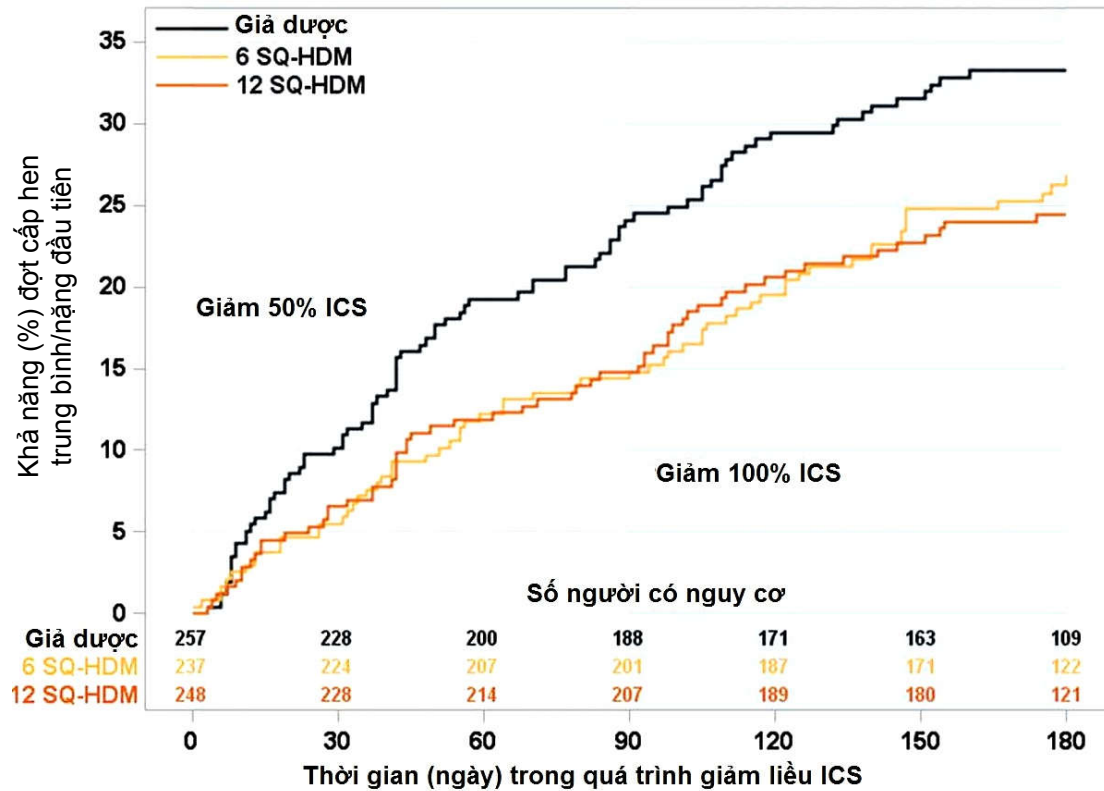


Hình 4.2. AASS khi tiếp xúc dị nguyên trong nghiên cứu P003

Tương tự, điều trị với liều 6 SQ trong 24 tuần cũng đưa đến sự cải thiện điểm triệu chứng hen trung bình so với nhóm dùng giả dược, nhưng mức khác biệt là ít rõ rệt hơn so với nhóm dùng liều 12 SQ (Bảng 1). Kết quả của nghiên cứu này cho thấy có sự liên quan rõ rệt giữa liều dùng của liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi với dị nguyên mật bụi nhà với hiệu quả điều trị.

Nghiên cứu MT-04 mới được công bố gần đây của Virchow và cộng sự (2016) là nghiên cứu pha 3, mù đôi có đối chứng với qui mô lớn nhất đánh giá hiệu quả của liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi trong điều trị các trường hợp HPQ liên quan đến dị ứng mật bụi nhà [74]. Trong nghiên cứu này, hiệu quả điều trị của một loại dị nguyên mật bụi nhà dạng viên ngậm được so sánh với giả dược trên một nhóm gồm 834 bệnh nhân HPQ dị ứng do

dị nguyên hạt bụi nhà có mắc kèm viêm mũi dị ứng liên quan đến dị nguyên này. Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đòi hỏi một liều ICS tương đương budesonide 400–1200 μg và điểm ACQ từ 1-1,5, có nghĩa là không đạt được kiểm soát hen hoàn toàn bằng ICS. Chỉ số nghiên cứu chính là khoảng thời gian đến đợt cấp hen đầu tiên sau điều trị và nguy cơ xuất hiện các đợt cấp hen mức độ trung bình và nặng trong khoảng thời gian giảm liều ICS 6 tháng. Đặc biệt, sau 7–12 tháng điều trị với dị nguyên hoặc giả dược, liều ICS được giảm 50% trong 3 tháng và ngưng hoàn toàn ICS ở 3 tháng sau với những bệnh nhân không có đợt cấp hen trong pha trước đó. Các đối tượng nghiên cứu được chia ngẫu nhiên làm 3 nhóm để nhận điều trị với giả dược hoặc liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi với dị nguyên MBN liều 6 SQ hoặc 12 SQ cùng với ICS và SABA. Kết quả của nghiên cứu cho thấy, nguy cơ xảy ra đợt cấp hen nặng và trung bình tăng lên ở cả 3 nhóm điều trị trong giai đoạn giảm liều ICS, tuy nhiên, cả hai liều điều trị 6SQ và 12SQ của dị nguyên hạt bụi nhà đều giảm có ý nghĩa thống kê nguy cơ tích lũy của đợt cấp hen nặng và trung bình so với giả dược, trong đó, nguy cơ tương đối của đợt cấp hen ở nhóm điều trị liều 6SQ là 0,72 (khoảng tin cậy 95% là 0,52-0,99; $p=0,045$) và ở nhóm điều trị liều 12SQ là 0,69 (khoảng tin cậy 95% là 0,5-0,96; $p=0,03$). Sự khác biệt nguy cơ tuyệt đối của đợt cấp hen giữa nhóm điều trị miễn dịch đặc hiệu và nhóm dùng giả dược là 0,09 (khoảng tin cậy 95% là 0,01-0,15) ở nhóm điều trị liều 6SQ và là 0,10 (khoảng tin cậy 95% là 0,02-0,16) ở nhóm điều trị liều 12SQ.



Hình 4.3. Khả năng có đợt cấp hen đầu tiên ở giai đoạn giảm liều ICS trong nghiên cứu MT-04 [74]

Điều trị với liệu pháp MDDH dị nguyên mật bụi nhà liều 12 SQ giúp giảm 34% nguy cơ đợt cấp. Nguy cơ đợt cấp hen là không có sự khác biệt giữa 2 nhóm liệu điều trị. Thời gian trung bình đến đợt cấp hen đầu tiên là 102 ngày ở nhóm dùng giả dược, 166 ngày ở nhóm dùng dị nguyên mật bụi nhà liều 6 SQ và 180 ngày ở nhóm dùng liều 12 SQ. So sánh với giả dược, nguy cơ xuất hiện các đợt cấp hen có tăng nặng triệu chứng lâm sàng hoặc thức giấc về đêm cũng giảm với cả hai liệu điều trị, nhưng sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê với liều 12SQ, trong đó, chỉ số nguy cơ (HR) là 0,72 (khoảng tin cậy 95% là 0,49-1,02; $p=0,11$) ở nhóm điều trị liều 6SQ và 0,64 (khoảng tin cậy 95% là 0,42-0,96; $p=0,03$) ở nhóm điều trị liều 12SQ. Nồng độ kháng thể IgG 4 đặc hiệu dị nguyên tăng có ý nghĩa thống kê với cả 2 nhóm liệu điều trị ($p<0,01$). Nguy cơ xuất hiện các đợt cấp có tăng sử dụng

SABA đều giảm ở cả 2 nhóm điều trị so với giả dược, trong đó, chỉ số nguy cơ (HR) là 0,62 (khoảng tin cậy 95% là 0,36-1,07; $p=0,09$) ở nhóm liều 6SQ và 0,52 (khoảng tin cậy 95% là 0,29-0,94; $p=0,03$) ở nhóm liều 12SQ. Nguy cơ xuất hiện đợt cấp hen có sụt giảm chức năng phổi cũng giảm có ý nghĩa thống kê so với giả dược, với chỉ số nguy cơ (HR) là 0,60 (khoảng tin cậy 95% là 0,38-0,95; $p=0,03$) ở nhóm liều 6SQ và 0,58 (khoảng tin cậy 95% là 0,36-0,93; $p=0,02$) ở nhóm liều 12SQ. Tuy nhiên, sự thay đổi mức độ kiểm soát hen được đánh giá bằng công cụ ACQ (asthma control questionnaire) lại không có sự khác biệt giữa cả 2 nhóm liều điều trị so với giả dược. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có test lấy da dương tính với dị nguyên mạt bụi nhà nhưng 66% trong số này có mẫn cảm với cả những loại dị nguyên khác. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về mức độ đáp ứng với liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi giữa nhóm chỉ mẫn cảm với dị nguyên mạt bụi nhà và nhóm có mẫn cảm đồng thời nhiều loại dị nguyên. Điều này cho thấy liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi với dị nguyên mạt bụi nhà có hiệu quả bất chấp việc người bệnh là đơn mẫn cảm hay đa mẫn cảm. Hiệu quả điều trị của liều 12 SQ cho thấy, phần ICS cần thiết để kiểm soát hen được giảm đi có thể được thay thế bằng liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi. Về tính an toàn của liệu pháp điều trị, các tác giả không ghi nhận phản ứng toàn thân nghiêm trọng nào liên quan đến điều trị, hầu hết các phản ứng ở mức độ nhẹ và trung bình như ngứa miệng, phù nề miệng và kích ứng họng (13% cho nhóm điều trị liều 6SQ, 20% cho nhóm điều trị liều 12SQ và 3% cho nhóm điều trị giả dược). Từ những kết quả trên, các tác giả kết luận rằng ở những bệnh nhân HPQ tuổi trưởng thành liên quan đến dị ứng mạt bụi nhà không được kiểm soát tốt bằng ICS, việc phối hợp thêm liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi với dị nguyên mạt bụi nhà giúp giảm 9-10% nguy cơ đợt cấp HPQ

trong giai đoạn giảm liều ICS sau 6 tháng điều trị, chủ yếu là giảm nguy cơ của đợt cấp hen mức độ trung bình.

Tương tự các nghiên cứu trên, một nghiên cứu khác của Zielen (2010) cũng được thiết kế mù đôi có đối chứng nhằm đánh giá hiệu quả giảm liều ICS của liệu pháp miễn dịch đặc hiệu với dị nguyên mạt bụi nhà đường tiêu trong điều trị HPQ ở trẻ em. Kết quả cũng cho thấy liệu pháp này giúp giảm 54% liều ICS so với 29% của nhóm dùng giả dược sau 2 năm điều trị [77]. Đánh giá hiệu quả giảm liều ICS của liệu pháp MDDH đường tiêu với dị nguyên mạt bụi nhà trong HPQ ở người lớn, nghiên cứu trước đó của Blumberg (2006) được thực hiện trên các bệnh nhân HPQ mức độ trung bình đến nặng đang điều trị liều ICS tương đương 500 μg fluticasone propionate hàng ngày. Kết quả cho thấy, sau 2 năm điều trị, liệu pháp MDDH với dị nguyên mạt bụi nhà giúp giảm 90% liều ICS so với 42% của nhóm chứng dùng giả dược ($p=0,04$) [78].

Hiệu quả lâm sàng của liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi trong điều trị HPQ ở trẻ em là một trong những vấn đề đã được rất nhiều tác giả quan tâm nghiên cứu trước đây. Mặc dù còn có những mâu thuẫn và khác biệt nhưng kết quả của hầu hết các nghiên cứu này đều cho thấy hiệu quả của liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi trong việc cải thiện điểm triệu chứng hen và giảm nhu cầu sử dụng thuốc điều trị hen. Phân tích tổng hợp các kết quả nghiên cứu này được trình bày tóm tắt trong bảng 4.2.

4.2.2. Hiệu quả cải thiện các thông số cận lâm sàng

4.2.2.1. Về sự thay đổi các thông số chức năng hô hấp

Kết quả trình bày trong bảng 3.15 và biểu đồ 3.4 cho thấy, các thông số chức năng hô hấp bao gồm FVC (%), FEV₁ (%), FEV₁/FVC (%) và PEF (%) đều có xu hướng tăng dần trong quá trình điều trị. Sau 3 tháng điều trị, các thông số FEV₁ (%) và PEF (%) đều tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm

đầu nghiên cứu, lần lượt với $p < 0,0001$ và $p = 0,005$. Sau 6 và 12 tháng điều trị, sự thay đổi là có ý nghĩa thống kê với cả 4 thông số được đánh giá.

Bảng 4.2. Hiệu quả của liệu pháp MĐĐH dưới lưỡi trong HPQ trẻ em

Tác giả	Số NC	Số BN	Dị nguyên	Hiệu quả lâm sàng
Olaguibel và cs. (2005) [79]	7	256	Quanh năm, theo mùa	Giảm triệu chứng và sử dụng thuốc hen
Calamita và cs. (2006) [80]	25	1706	Quanh năm, theo mùa	Xu hướng giảm triệu chứng và sử dụng thuốc hen nhưng không có ý nghĩa thống kê
Penagos và cs. (2008) [81]	9	441	Quanh năm, theo mùa	Giảm triệu chứng và sử dụng thuốc cắt cơn hen
Compalati và cs. (2009) [82]	9	373	MBN	Giảm triệu chứng và nhu cầu sử dụng thuốc hen
Larenas-Linnemann và cs. (2013) [83]	29	2848	Quanh năm, theo mùa	Ít bằng chứng cho thấy hiệu quả của MĐĐH dưới lưỡi với phấn hoa trong HPQ theo mùa Giảm triệu chứng và nhu cầu dùng thuốc hen nhưng không tác dụng trên tính phản ứng phế quản không đặc hiệu với liệu pháp MĐĐH dưới lưỡi với MBN
Liao và cs (2015) [84]	11	454	MBN	Giảm triệu chứng hen nhưng không tác dụng trên nhu cầu dùng thuốc và nồng độ IgE đặc hiệu.

Hiệu quả cải thiện các thông số chức năng hô hấp của liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi với dị nguyên mạt bụi nhà ở bệnh nhân HPQ đã được nghiên cứu trong khá nhiều nghiên cứu trước đây, tuy nhiên, các kết quả thu được còn có sự thiếu tương đồng giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của Yukselen được thực hiện trên 30 bệnh nhân HPQ có mắc kèm theo viêm mũi dị ứng do mạt bụi nhà. Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên làm 3 nhóm, điều trị trong thời gian 1 năm bằng liệu pháp miễn dịch đặc hiệu với dị nguyên mạt bụi nhà qua đường dưới lưỡi, đường dưới da hoặc giả dược. Kết quả cho thấy, giá trị FEV₁ sau điều trị đã tăng 6,3% ở nhóm dùng liệu pháp miễn dịch tiêm dưới da, tăng 5,5% ở nhóm dùng liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi và 0,7% ở nhóm dùng giả dược. Sự cải thiện FEV₁ sau điều trị có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm dùng liệu pháp miễn dịch ($p = 0,04$) nhưng không có ý nghĩa thống kê ở nhóm dùng giả dược ($p = 0,88$) [28]. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong một nghiên cứu khác của Bousquet (1999), trong đó, 85 bệnh nhân HPQ do dị ứng mạt bụi nhà được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm để điều trị bằng liệu pháp miễn dịch đặc hiệu dưới lưỡi với dị nguyên chuẩn hóa chứa hỗn hợp chiết xuất *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP)–*D. farinae* (DF) tỷ lệ 50/50 hoặc giả dược. Sau 25 tháng, nhóm điều trị liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi với tích lũy liều dị nguyên là 104 000 IR, tương đương 4,2 mg Der p 1 và 7,3 mg Der f 1 đã có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê các thông số chức năng hô hấp so với trước điều trị như % so với GTLT của FEV₁ ($p=0,01$), VC ($p=0,002$), PEF buổi sáng ($p=0,01$) và PEF buổi tối ($p=0,03$) [85]. Trong một nghiên cứu mới được công bố gần đây của Djuric-Filipovic (2017), hiệu quả của liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi với dị nguyên bọ nhà trong điều trị HPQ đã được đánh giá dựa vào sự thay đổi sau điều trị của các thông số lâm sàng và chức năng hô hấp. Nghiên cứu được thực hiện trên 59 bệnh nhân HPQ trong nhóm tuổi 7-18, các bệnh nhân được

điều trị theo phác đồ chuẩn đơn thuần (n=25) hoặc phác đồ chuẩn phối hợp với liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi (n=34). Kết quả cho thấy, nhóm điều trị MDDH bắt đầu có sự cải thiện FEV₁ sau 1 năm điều trị và cải thiện rõ rệt sau 2 năm (F = 3514; p = 0,036), trong khi ở cùng thời điểm, nhóm điều trị phác đồ chuẩn đơn thuần không có sự cải thiện FEV₁ (F = 3199; p = 0,048) [86].

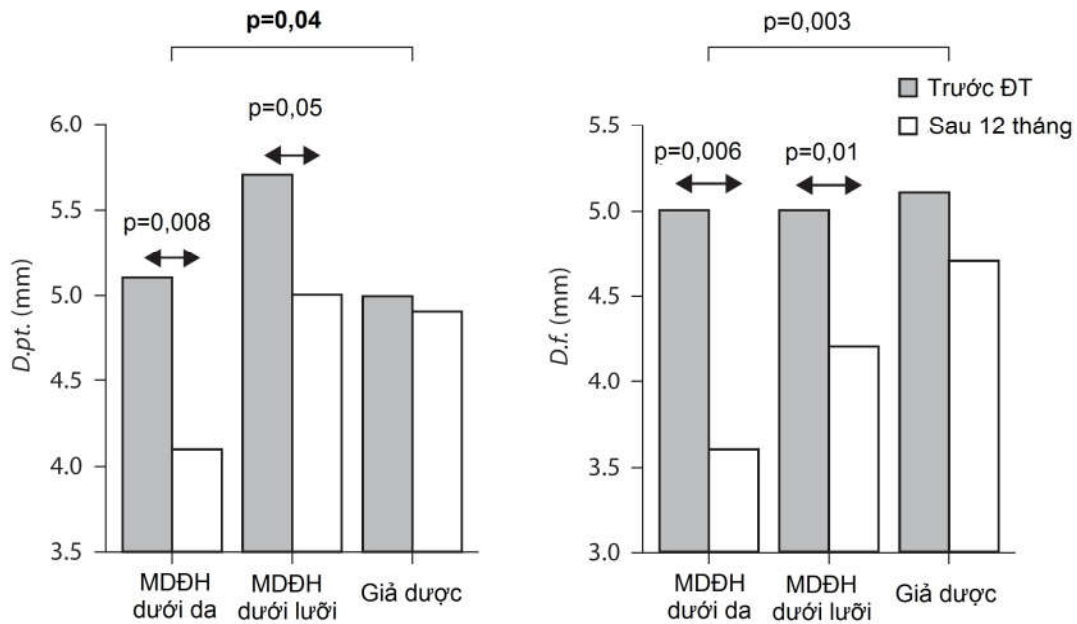
Trái với các kết quả nghiên cứu trên, một số tác giả lại không tìm thấy sự cải thiện rõ rệt các thông số chức năng hô hấp sau điều trị bằng liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi ở bệnh nhân HPQ. Nghiên cứu của Bahceciler (2005) bao gồm 31 bệnh nhân HPQ do dị ứng mạt bụi nhà được chia thành 2 nhóm điều trị bằng liệu pháp MDDH đặc hiệu dưới lưỡi với dị nguyên mạt bụi nhà trong thời gian 6 tháng (n=17) hoặc 12 tháng (n=14). Kết quả cho thấy, so với trước điều trị, nhóm điều trị trong 6 tháng không có sự cải thiện ở bất kỳ thông số chức năng thông khí phổi nào, trong khi nhóm điều trị 12 tháng chỉ có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ở thông số FEF₂₅₋₇₅, các thông số FVC, FEV₁, FEV₁/FVC và PEF đều không có sự cải thiện [87]. Tương tự, nghiên cứu Mungan và cộng sự (1999) thực hiện trên 30 trẻ em HPQ có mắc kèm viêm mũi dị ứng do mạt bụi nhà được điều trị bằng liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi với tích lũy liều là 0,57 mg dị nguyên Der p 1 cũng không tìm thấy sự cải thiện ở bất kỳ thông số chức năng hô hấp nào sau điều trị [88]. Nghiên cứu hồi cứu của Tao L (2014) trên các dữ liệu được tổng hợp từ 16 nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng giả dược với tổng số 794 bệnh nhân, đánh giá hiệu quả của liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi trong điều trị HPQ dị ứng. Kết quả cho thấy liệu pháp này giúp giảm có ý nghĩa thống kê cả triệu chứng hen và sử dụng thuốc điều trị hen so với giả dược nhưng không có tác dụng hằng định với thông số FEV₁ [89].

Sự thiếu tương đồng giữa các kết quả nghiên cứu trên có thể được giải thích là do sự khác biệt về nhóm tuổi của các đối tượng nghiên cứu, liều lượng và thời gian điều trị khác nhau của dị nguyên được sử dụng trong các nghiên cứu.

4.2.2.2. Về sự thay đổi kết quả test lấy da với dị nguyên D.pt sau điều trị

Kết quả trong bảng 3.16 cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân có test lấy da âm tính với dị nguyên D.pt đã tăng từ 0% ở thời điểm trước điều trị lên 48,33% sau 12 tháng điều trị. Ngược lại, tỷ lệ bệnh nhân có kết quả test lấy da dương tính nhẹ cũng có xu hướng giảm dần từ 40% trước điều trị xuống 31,67% sau 6 tháng và 18,33% sau 12 tháng điều trị. Tương tự, tỷ lệ bệnh nhân có test dương tính vừa cũng đã giảm từ 26,67% trước điều trị xuống 3,33% sau 12 tháng điều trị. Điểm test lấy da trung bình cũng đã giảm dần từ $2,02 \pm 1,00$ ở trước điều trị xuống $1,92 \pm 1,07$ sau 3 tháng ($p=0,18$), $1,84 \pm 0,99$ sau 6 tháng ($p=0,0002$) và $0,53 \pm 0,75$ sau 12 tháng ($p<0,0001$).

Trong nhiều nghiên cứu trước đây, liệu pháp MDĐH đường dưới lưỡi đã được chứng minh giúp làm giảm mức độ dương tính của test lấy da với dị nguyên mạt bụi nhà. Trong nghiên cứu của Yukselen (2012), đường kính sẩn phù của test lấy da với các dị nguyên D.pt và D.f sau 1 năm điều trị đã giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với cả liệu pháp MDĐH đường tiêm dưới da (tương ứng với $p = 0,008$ và $p = 0,006$) và đường dưới lưỡi (tương ứng với $p = 0,05$ và $p = 0,01$). Trong khi đó, nhóm điều trị giả dược không có sự thay đổi đường kính sẩn với cả dị nguyên D.pt ($p = 0,70$) và D.f ($p = 0,16$) (Hình 4.5) [28]. Báo cáo tổng hợp của Tao L (2014) từ dữ liệu của 16 nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng cũng cho thấy việc điều trị với liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi giúp giảm mức độ dương tính của test lấy da với dị nguyên đặc hiệu [89].



Hình 4.4. Sự thay đổi đường kính sẩn của test lấy da sau điều trị [28]

Nghiên cứu của Nguyễn Trọng Tài (2013) được thực hiện trên 45 bệnh nhân viêm mũi dị ứng do *D.pteronysinus* được điều trị bằng liệu pháp MDĐH đường dưới lưỡi, trong đó, 100% bệnh nhân trước điều trị có test lấy da dương tính với mức độ 3(+) nhiều nhất chiếm 44,44 %; thấp nhất là mức độ 1(+) chiếm 8,9%. Sau 24 tháng điều trị, chỉ còn 75,56% bệnh nhân có test lấy da dương tính và chỉ ở mức độ 1(+) và 2(+), không có bệnh nhân nào ở mức 3(+) và mức 4(+) [90].

Trái với những kết quả nghiên cứu trên, một số tác giả đã không tìm thấy sự thay đổi mức độ dương tính của test lấy da với dị nguyên MDĐH sau điều trị liệu pháp MDĐH. Nghiên cứu của Vesna (2016) được thực hiện trên 52 bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm (n=26) để điều trị bằng liệu pháp MDĐH hoặc giả dược. Kết quả cho thấy, sau 1 năm điều trị, đường kính sẩn trung bình của test lấy da với dị nguyên *D.pt* đã giảm 2,5% (từ $7,53 \pm 3,03$ mm xuống $7,34 \pm 3,81$) ở nhóm điều trị MDĐH và tăng 9,5% (từ $6,07 \pm 2,55$ lên $6,65 \pm 2,26$ mm) ở nhóm dùng giả dược, tuy nhiên, sự khác biệt giữa 2

nhóm là không có ý nghĩa thống kê [91]. Tương tự, nghiên cứu của Bahceciler (2005) trên 2 nhóm bệnh nhân HPQ được điều trị liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi với 2 dị nguyên *D. Farinae* và *D. Pteronyssinus* cũng cho thấy, đường kính trung bình của sẩn khi thử test lấy da với các dị nguyên trên đều không có sự thay đổi sau điều trị ở cả nhóm điều trị 6 tháng và nhóm điều trị 12 tháng [87].

4.2.2.3. Về sự thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu với dị nguyên *D.pt* sau điều trị

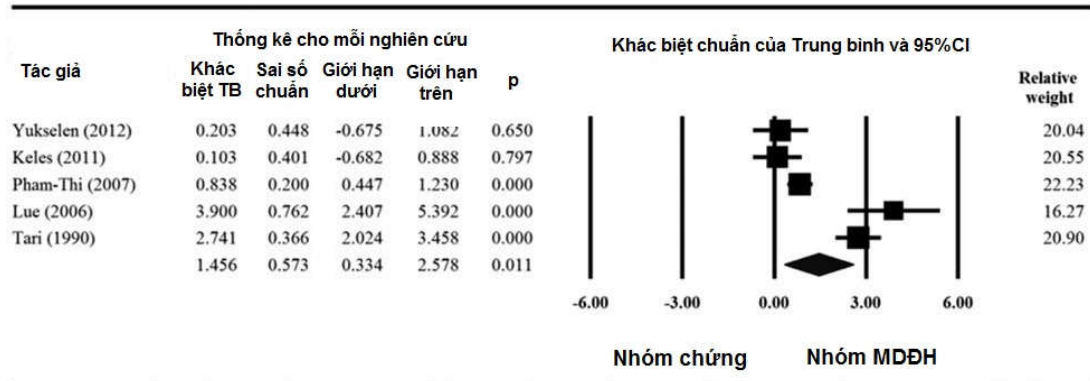
Kết quả trình bày trong biểu đồ 3.15 cho thấy, sau 3 tháng điều trị, nồng độ trung bình của kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên *D.pt* đã tăng từ $46,12 \pm 29,20$ (IU/ml) lên $49,84 \pm 31,44$ (IU/ml), sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$. Sau đó, nồng độ trung bình của kháng thể IgE đặc hiệu bắt đầu giảm nhẹ ở 6 tháng ($p=0,32$) và giảm rõ rệt sau 12 tháng $p<0,0001$. Những kết quả này của chúng tôi khá phù hợp với những kết quả nghiên cứu đã công bố trước đây về sự thay đổi của nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên mạt bụi nhà sau điều trị bằng liệu pháp MDDH. Nghiên cứu của Blumberga (2011) được thực hiện trên 54 bệnh nhân HPQ do dị ứng mạt bụi nhà được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm, điều trị với liệu pháp MDDH đường tiêm dưới da hoặc giả dược trong thời gian 3 năm. Kết quả theo dõi cho thấy, nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên mạt bụi nhà cũng có xu hướng tăng dần trong giai đoạn khởi đầu ($p=0,028$ so với giả dược) và sau đó giảm dần về mức trước điều trị [92]. Tương tự, nghiên cứu của Bahceciler (2005) cũng cho thấy, nồng độ trung bình của kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên *Der-p-1* ở các bệnh nhân HPQ trẻ em sau điều trị bằng liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi đã giảm từ 100 (IU/ml) xuống 7,8 (IU/ml) ($p<0,05$) ở nhóm điều trị 6 tháng và giảm từ 24,6 (IU/ml) xuống 3,4 (IU/ml) ($p<0,05$) ở nhóm điều trị 12 tháng. Các tác giả kết luận rằng liệu pháp MDDH không chỉ giúp giảm triệu

chúng hen và nhu cầu sử dụng thuốc hen mà còn giúp điều hòa ngược gây giảm sản xuất IgE đặc hiệu [87].

Trái với các kết quả trên, nghiên cứu của Bousquet (1999) lại phát hiện sự gia tăng nồng độ của kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên MBN sau 24 tháng điều trị bằng liệu pháp MĐĐH so với nhóm dùng giả dược ($p=0,05$) [85]. Trong khi đó, nghiên cứu của Vesna (2016) lại cho thấy nồng độ trung bình của kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt chỉ tăng nhẹ 2,1% (từ $3,75\pm 1,19$ IU/ml lên $3,83\pm 1,20$ IU/ml) sau 12 tháng điều trị liệu pháp miễn dịch đặc hiệu với dị nguyên D.pt, trong khi mức độ tăng ở nhóm điều trị giả dược là 0,3% (từ $3,28\pm 0,94$ IU/ml lên $3,29\pm 0,95$ IU/ml). Sự khác biệt giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$) [91]. Trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng khác của Pajno (2000) được thực hiện trên 21 bệnh nhân HPQ do dị ứng MBN trong nhóm tuổi 8-15, các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm điều trị với liệu pháp MĐĐH đường dưới lưỡi hoặc giả dược trong thời gian 2 năm. So sánh trước và sau điều trị, các tác giả nhận thấy nhóm bệnh nhân điều trị MĐĐH có sự cải thiện rõ rệt điểm triệu chứng hen và nhu cầu dùng thuốc, nhưng sự thay đổi nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên MBN là không có sự khác biệt so với nhóm chứng [93].

Trong một báo cáo tổng hợp của Liao W và cộng sự (2015), các tác giả đã phân tích các dữ liệu được trộn từ 11 nghiên cứu nghiên cứu khác nhau, bao gồm 454 trẻ em mắc HPQ/viêm mũi dị ứng có nhạy cảm với dị nguyên mạt bụi nhà được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch đặc hiệu ($n=230$) hoặc giả dược ($n=224$) trong thời gian 4 tháng đến 3 năm. Trong số này, có 7 nghiên cứu đưa ra đầy đủ thông tin về sự thay đổi nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt sau điều trị. Phân tích dữ liệu từ các nghiên cứu này cho thấy có sự khác biệt lớn giữa các kết quả thu được ($p<0,0001$), các tác giả cũng không tìm thấy có sự khác biệt về mức độ thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu

sau điều trị giữa nhóm điều trị MĐĐH và nhóm dùng giả dược ($p=0,076$) (hình 4.4) [84].



Hình 4.5. So sánh sự thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu sau điều trị [84]

Sự khác biệt giữa các kết quả nghiên cứu đã công bố về sự biến đổi của nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên MBN sau điều trị bằng liệu pháp MĐĐH có thể được giải thích là do sự khác biệt về cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu, liều lượng dị nguyên được sử dụng cũng như kỹ thuật được lựa chọn để đo lường kháng thể IgE.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 120 bệnh nhân HPQ dị ứng do dị nguyên mạt bụi nhà *D.pteronissinus* (*D.pt*), các bệnh nhân đều trong giai đoạn ổn định và được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm điều trị bằng liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi với dị nguyên *D.pt* hoặc theo phác đồ của GINA 2006, chúng tôi xin đưa ra một số kết luận sau:

1. Các đặc điểm của hen phế quản do dị ứng mạt bụi nhà *D.pt*:

- Phân bố tuổi và giới: các bệnh nhân có tuổi trung bình là $34,78 \pm 9,22$, nữ chiếm 59,17%. Tuổi khởi phát HPQ trung bình là $15,99 \pm 11,80$.
- Tiền sử dị ứng: 68,33% bệnh nhân có tiền sử dị ứng cá nhân, trong đó, bệnh dị ứng kết hợp nhiều nhất là viêm mũi dị ứng (59,17%). Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử dị ứng và HPQ gia đình lần lượt là 41,67% và 22,5%.
- Các yếu tố kích phát cơn thường gặp nhất là thay đổi thời tiết (79,17%), gắng sức (52,5%) và nhiễm lạnh (50,83%).
- Các BN đều chưa được kiểm soát hen. Điểm ACT trung bình là $15,11 \pm 2,27$.
- Chức năng hô hấp: trung bình % so với GTLT của các thông số FEV₁, FVC, PEF và FEV₁/FVC lần lượt là $52,01 \pm 10,43$; $81,56 \pm 14,44$; $42,65 \pm 13,84$ và $63,27 \pm 9,49$.
- 100% bệnh nhân có test lấy da với dị nguyên *D.pt* dương tính, gặp nhiều nhất là ở mức độ nhẹ (35%) và vừa (33,33%).
- 17,5% số bệnh nhân có tăng BCAT trong máu ngoại vi, số lượng BCAT trong máu ngoại vi trung bình là $0,46 \pm 0,49$ G/L.
- Nồng độ IgE đặc hiệu với dị nguyên *D.pt* là $48,13 \pm 25,88$ (IU/ml).

2. Hiệu quả hiệu quả điều trị hen phế quản do dị nguyên *D.pt* bằng liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi, so sánh với điều trị theo phác đồ GINA 2006.

2.1. Hiệu quả hiệu quả điều trị hen phế quản do dị nguyên *D.pt* bằng liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi

- Số cơn hen ban ngày, số lần thức giấc đêm, số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen và số đợt cấp HPQ/ 3 tháng qua đều có xu hướng giảm dần. Sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với cả 4 chỉ số sau 6 tháng điều trị ($p \leq 0,004$).

- Các thông số chức năng hô hấp FVC (%), FEV1 (%), FEV1/FVC (%) và PEF (%) đều có xu hướng tăng dần. Sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với cả 4 thông số sau 6 điều trị điều trị ($p \leq 0,002$).
- Sau 12 tháng, 48,33% bệnh nhân có test lấy da với dị nguyên D.pt âm tính. Điểm test lấy da trung bình giảm từ $2,02 \pm 1$ xuống $0,53 \pm 0,75$ ($p < 0,0001$).
- Nồng độ trung bình của kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt tăng lên sau 3 tháng điều trị ($p=0,02$), sau đó, giảm nhẹ ở 6 tháng ($p=0,32$) và giảm rõ rệt sau 12 tháng ($p < 0,0001$).
- Tỷ lệ bệnh nhân được kiểm soát HPQ và điểm ACT trung bình đều tăng dần và bắt đầu có ý nghĩa thống kê ở 6 tháng, lần lượt với $p = 0,0005$ và $p < 0,0001$.

2.2. So sánh quả hiệu quả điều trị HPQ do dị nguyên D.pt bằng liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi và phác đồ GINA 2006

- Sự cải thiện các chỉ số lâm sàng ở nhóm điều trị theo GINA 2006 tốt hơn so với nhóm điều trị liệu pháp MDĐH trong 6 tháng đầu tiên. Sau 12 tháng, sự cải thiện các chỉ số lâm sàng là không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).
- So với nhóm điều trị theo GINA, mức cải thiện FVC ở nhóm điều trị MDĐH là tương đương trong 6 tháng đầu nhưng cao hơn có ý nghĩa thống kê sau 12 tháng ($p=0,02$). Mức cải thiện của các thông số FEV₁, PEF và FEV₁/FVC là không có sự khác biệt giữa 2 nhóm trong suốt quá trình điều trị.
- Thay đổi điểm test lấy da với dị nguyên D.pt sau 6 tháng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị. Sau 12 tháng, mức giảm điểm test lấy da ở nhóm điều trị MDĐH cao hơn có so với nhóm điều trị theo GINA với $p < 0,000001$.
- Sự thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ở 6 tháng đầu, nhưng sau 12 tháng đã giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm điều trị MDĐH so với nhóm điều trị theo GINA ($p < 0,000001$).
- Sau 6 tháng điều trị, mức cải thiện điểm ACT trung bình ở nhóm điều trị theo GINA cao hơn so với nhóm điều trị MDĐH ($p=0,001$). Sau 12 tháng, tỷ lệ bệnh nhân đạt được kiểm soát HPQ và mức cải thiện điểm ACT trung bình đều không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

KIẾN NGHỊ

- Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi với dị nguyên mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronyssinus* có hiệu quả tốt trong điều trị các trường hợp hen phế quản do dị ứng mạt bụi nhà, do đó, cần mở rộng việc sử dụng liệu pháp này trong thực hành lâm sàng điều trị hen phế quản để giúp đem lại hiệu quả lâu dài và tránh được các tác dụng phụ gây ra do thuốc điều trị cho người bệnh.
- Cần có thêm những nghiên cứu đủ độ tin cậy để đánh giá hiệu quả của liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi đối với kháng thể IgG4 đặc hiệu kháng nguyên mạt bụi nhà cũng như tính an toàn của liệu pháp này.

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ

LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU

1. Nguyễn Hoàng Phương, Nguyễn Văn Đoàn, Nguyễn Năng An (2016). Nghiên cứu đáp ứng miễn dịch ở bệnh nhân hen phế quản sau điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi do dị nguyên mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Tạp chí Y học Thực hành* 1022, số 9, tr. 7 - 10.
2. Nguyễn Hoàng Phương, Nguyễn Văn Đoàn, Nguyễn Năng An (2016). Đánh giá bước đầu hiệu quả lâm sàng ở bệnh nhân hen phế quản được điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi ở bệnh nhân hen phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà *Dr.pt (Dermatophagoides pteronyssinus)*. *Tạp chí Y học Thực hành* 1027, số 11, tr. 281 - 283.
3. Chu Chí Hiếu, Nguyễn Hoàng Phương (2012). Điều trị miễn dịch đặc hiệu bệnh dị ứng. *Tạp chí Y Học Lâm sàng* số 65, tr. 22-26.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2009), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HPQ, Ban hành kèm theo Quyết định số 4776 /QĐ-BYT ngày 04 tháng 12 năm 2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế, Tr. 1-42.
2. Global Initiative for asthma (2006). Global Strategy for asthma management and prevention, 1-27.
3. Jutel M (2014). Allergen-Specific Immunotherapy in Asthma. *Curr Treat Options Allergy*, 1, 213-219.
4. Vidal C, Lojo S, Juangorena M et al (2016). Association Between Asthma and Sensitization to Allergens of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 26, 304-309.
5. Nguyễn Năng An (2006), Hen phế quản, Bài giảng Dị ứng- miễn dịch lâm sàng, NXB Y học Hà nội tr. 27-40.
6. GINA (2004). Global Burden of Asthma, tr. 11-25.
7. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al (2004). Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 113(1), 59-65.
8. Trịnh Mạnh Hùng (1999), Kết quả chẩn đoán và điều trị đặc hiệu hen phế quản - viêm mũi dị ứng do bụi nhà, Luận án tiến sĩ Y khoa, Trường Đại học Y Hà nội, Hà nội.
9. Osama H. Abd Ella, El Kady A.M, Badawy et al (2015). Allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1) and *Dermatophagoides farina* (Der f1) in Patients with Atopic Asthma. *International Journal of Science and Research*. 4(11), 1896-1902.
10. Kovac K, Dodig S, Tjesic-Drinkovic D et al (2007). Correlation between asthma severity and serum IgE in asthmatic children sensitized to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Arch Med Res*, 38, 99-105.

11. Li C, Diao J, Jiang Y, et al. (2016) Specific immunotherapy with major group 5 allergen derived from *Dermatophagoides farinae* in murine model of asthma. *Int J Clin Exp Med*, 9, 1843-1849.
12. AD-ADO-Nguyễn Năng An và Trương Kiệt dịch (1986). *Dị ứng học đại cương*, NXB Y học Hà nội, tr 25-45.
13. Phan Quang Đoàn (2008). Tìm hiểu mối liên quan của viêm mũi dị ứng với sự phát sinh của hen phế quản. *Đề tài cơ sở Bệnh viện Bạch mai*, tr 15-18.
14. Vũ Minh Thục và cs (2004). Đánh giá hiệu quả điều trị miễn dịch đặc hiệu đường tiêu ở bệnh nhân Viêm mũi dị ứng do dị nguyên mật bụi nhà *D.pteronyssinus*, *Đề tài cấp bộ*.
15. Nguyễn Năng An (2005). Tổng quan về vấn đề Hen phế quản, *Tạp chí Y học thực hành*, N513, tr.7-8.
16. Vũ Minh Thục (1995). *Hen Phế quản Atopy*, Luận văn Tiến sỹ Y học, Mockba. 400tr.
17. Nguyễn Năng An, Trần Thuý Hạnh, Nguyễn Hoàng Phương (2005). Những hiểu biết mới về cơ chế Hen, *Kỷ yếu “25 năm xây dựng và phát triển chuyên ngành Dị ứng - MDLS Hà Nội”*.
18. National Heart, Lung, and Blood Institute (2007). Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Full Report, Section 3, Component 1: Measures of Asthma Assessment and Monitoring, 36-68.
19. Trần Doãn Trung Cang, Nguyễn Thị Ngọc Dung, Lê Thị Tuyết Lan (2009). Khảo sát tỷ lệ bệnh hen kèm theo ở bệnh nhân viêm mũi xoang mạn có biểu hiện dị ứng và skin prick test dương tính. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, số 13, phụ bản số 1, Tr. 256 – 263.
20. Lê Văn Don (2010). Nghiên cứu nồng độ IgE ở bệnh nhi hen phế quản.

Tạp chí Y học thực hành, số 715, số 5, tr. 11-13.

21. Ogunlade O, Ige O, Arinola O et al (2012). Allergen-specific immunoglobulin E (IgE) antibodies and skin test reactivity in patients with asthma in Nigeria. *Journal of Clinical Immunology and Immunopathology Research*, 4, 25-28.
22. Deo SS, Mistry KJ, Kakade AM, et al (2010). Relationship of total IgE, specific IgE, skin test reactivity and Eosinophil' s in Indian patients with allergy. *J Indian Acad Clin Med*, 11, 265-271.
23. Dominguez-Ortega J, Delgado J, Blanco C, et al. (2017) Specific allergen immunotherapy for the treatment of allergic asthma: a review of current evidence. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 27, 1-35.
24. Pipet A, Botturi K, Pinot D et al (2009). Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir Med*, 103, 800-812.
25. Dhami S, Nurmatov U, Agache I, et al (2015). Allergen immunotherapy for allergic asthma: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy*, 6, 5.
26. Lee JH and Kim SC (2017). Subcutaneous Immunotherapy for Allergic Asthma in a Single Center of Korea: Efficacy, Safety, and Clinical Response Predictors. *J Korean Med Sc*, 32, 1124-1130.
27. Tsabouri S, Mavroudi A, Feketea G, et al (2017). Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy in Allergic Asthma in Children. *Front Pediatr*, 5, 82.
28. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, et al (2012). Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy*

Immunol, 157, 288-298.

29. Nagata M and Nakagome K (2010). Allergen immunotherapy in asthma: current status and future perspectives. *Allergol Int*, 59, 15-19.
30. Larsen JN, Broge L and Jacobi H (2016). Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment. *Drug Discov Today*, 21, 26-37.
31. Passalacqua G, Rogkakou A, Mincarini M et al (2015). Allergen immunotherapy in asthma; what is new? *Asthma research and practice*, 1, 6.
32. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al (2014). Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*, 7, 6.
33. Global Initiative for asthma (2017). Global Strategy for asthma management and prevention, 43 - 44.
34. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al (2010). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 126(3), 466-76.
35. Woods RK., Haydn Walters E., Wharton C., et al (2001). The rising prevalence of asthma in young Melbourne adults is associated with improvement in treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 87, 117–123.
36. Malo JL, L'Archeveque I, Trudeau C, d'Aquino C, Cartier A (1993). Should we monitor peak expiratory flow rates or record symptoms with a simple diary in the management of asthma? *J Allergy Clin Immunol* 91, 702-09.
37. Tual S, Godard P, Piau J-P, et al (2008). Asthma-related mortality in France, 1980–2005: decline since the last decade. *Allergy* 12, 621-623.
38. Charpin D, Vervloet D, Charpin J (1988). Epidemiology of asthma in western Europe. *Allergy* 43, 481-492.

39. Piacentini G. L., Peroni D. G., Bodini A., et al (2009). Childhood Asthma Control Test and airway inflammation evaluation in asthmatic children. *Allergy* 64, 1753–1757.
40. Đào Minh Tuấn (2011). Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ lâm sàng và đánh giá hiệu quả điều trị kiểm soát hen ở trẻ em. *Tạp chí Y học Thực hành* (760), số 4, Tr.63-66.
41. Nguyễn Tiến Dũng, Ngô Thị Xuân (2008). Đánh giá mức độ kiểm soát hen phế quản trẻ em bằng test kiểm soát hen. *Kỹ yếu các công trình nghiên cứu khoa học Bệnh viện Bạch Mai* 2008, volume 1, tr.94-99.
42. Jarvis D, Leynaert B (2008). The association of asthma, atopy and lung function with hormone replacement therapy and surgical cessation of menstruation in a population-based sample of English women. *Allergy* 63, 95-102.
43. Nga N.N., Chai S.K., Binh T.T., et al (2003). ISAAC-based asthma and atopic symptoms among Ha Noi school children. *Pediatr Allergy Immunol* 14, 272–279.
44. Burke W., Fesinmeyer M., Reed K., et al (2003). Family History as a Predictor of Asthma Risk. *Am J Prev Med* 24(2), 160–169.
45. Antó JM., Sunyer J., Rodriguez-Roisin R., et al (1989). Community Outbreaks of Asthma Associated with Inhalation of Soybean Dust. *N Engl J Med* 320, 1097-1102.
46. Trần Thúy Hạnh, Nguyễn Văn Đoàn (2012). Thực trạng Hen phế quản ở Việt Nam năm 2010-2011. *Đề tài cấp Bộ*. Hà Nội 2012.
47. Lê thị Hồng Hạnh, Đồng Khắc Hưng, Đào Minh Tuấn (2010). Tìm hiểu một số yếu tố nguy cơ của hen phế quản ở trẻ em. *Tạp chí Y học Thực hành* (716), số 5, tr. 50-54.
48. Nguyễn Quốc Tuấn, Vũ Minh Điền (2007). Bước đầu nghiên cứu bệnh

- hen phế quản ở người cao tuổi điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai (01/2002-12/2005). *Tạp chí Y học Lâm sàng*, số 23, tr. 45-51.
49. Trakultivakorn M, Sangsupawanich P, Vichyanond P (2007). Time Trends of the Prevalence of Asthma, Rhinitis and Eczema in Thai Children–ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Phase Three. *Journal of Asthma* 44, 609–611.
 50. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al (1991). Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 325, 1067-1071.
 51. Trần Doãn Trung Cang, Nguyễn Thị Ngọc Dung, Lê Thị Tuyết Lan (2009). Khảo sát tỷ lệ bệnh hen kèm theo ở bệnh nhân viêm mũi xoang mạn có biểu hiện dị ứng và skin prick test dương tính. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, số 13, phụ bản số 1, Tr. 256 – 263.
 52. Weiss KB (1993). Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and motarility. *Annu. Rev. Publ. Health*, 14, 491- 513.
 53. Nguyễn Đình Hải, Nguyễn Hoài Nam, Lương Thị Bích Thủy (2005). Khảo sát bệnh hen phế quản và điều trị tại Khoa khám – BV Nhân dân Gia đình. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 9, Số 4, tr. 235-243.
 54. Buist AS, Vollmer WM, Wilson SR, Frazier EA, Hayward AD (2006). A Randomized Clinical Trial of Peak Flow versus Symptom Monitoring in Older Adults with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 174. 1077–1087.
 55. Đặng Quốc Dũng, Nguyễn Thị Thu Ba (2008). Xác định tần xuất và một số yếu tố nguy cơ hen phế quản ở học sinh cấp 1 Quận Gò Vấp. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, số 12 (phụ san số 4), tr. 162 – 166. 7.
 56. Halken S (2003). Early sensitisation and development of allergic airway disease - risk factors and predictors. *Paediatr Respir Rev* 4, 128-138.

57. Lê Văn Khang, Phan Quang Đoàn, Nguyễn Năng An (1998). "Bước đầu phát hiện tỷ lệ Hen phế quản trong một số vùng dân cư Hà nội", *Công trình nghiên cứu khoa học Bệnh viện Bạch mai 1997-1998*, Hà nội, tr.124-129.
58. Hsu J-Y, King S-L, Kuo BI-T, Chiang C-D (2004). Age of onset and the characteristics of asthma. *Respirology* 9, 369–372.
59. Sears M.R., Greene J. M., Willan A. R., et al (2003). A Longitudinal, Population-Based, Cohort Study of Childhood Asthma Followed to Adulthood. *N Engl J Med* 349, 1414-22.
60. Phan Quang Đoàn, Lê Anh Tuấn (2011). Nghiên cứu bệnh dị ứng trong cộng đồng dân cư Hà nội. *Tạp chí Y học Lâm sàng*, số 61 (4/2011), Tr. 32-39.
61. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, et al (1999). Peak flow variation in childhood asthma: Correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 54, 103–107.
62. Llewellyn P, Sawyer G, Lewis S, et al (2002). The relationship between FEV1 and PEF in the assessment of the severity of airways obstruction. *Respirology* 7, 333–337.
63. Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK (2006). The relationship between FEV1 and peak expiratory flow in patients with airways obstruction is poor. *Chest* 130, 1454–1461.
64. Ferguson AC (1988). Persisting airway obstruction in asymptomatic children with asthma with normal peak expiratory flow rates. *J Allergy Clin Immunol* 82, 19–22.
65. Teeter J, Bleecker E (1998). Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 113, 272-277.

66. Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guilbert TW, Grant E, Lozano P, Janson SL, et al (2002). The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the National Asthma Education and Prevention Program guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 166, 1044-1049.
67. Nguyễn Năng An và cs (2008). Nghiên cứu độ lưu hành, tình hình kiểm soát và điều trị hen tại cộng đồng trên địa bàn Hà Nội theo GINA 2006. Đề tài nghiên cứu khoa học thuộc Sở Khoa học và Công nghệ Hà Nội quản lý, Hà Nội 2008.
68. Lai C. K.W., Ko F.W.S., Bhome A., et al (2011). Relationship between asthma control status, the Asthma Control Test™ and urgent health-care utilization in Asia. *Respirology* 16, 688–697.
69. Lai C.K.W., Kuo S-H., de Guia T., et al (2006). Asthma control and its direct healthcare costs: findings using a derived Asthma Control Test™ score in eight Asia-Pacific areas. *Eur Respir Rev* 15, 98, 24–29.
70. Demoly P., Gueron B., Annunziata K., et al (2010). Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev* 19, 116, 150–157.
71. Yang X, Fan G and Li J (2016). Diagnostic value of Der p 1 and Der p 2 specific IgE in *Dermatophagoides pteronyssinus* IgE sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 116, 295-301.
72. Resch Y, Michel S, Kabesch M et al (2015). Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and nonasthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 136, 1083-1091.
73. Nelson RP, Jr., DiNicolo R, Fernandez-Caldas E et al (1996). Allergen-specific IgE levels and mite allergen exposure in children with acute asthma first seen in an emergency department and in nonasthmatic

- control subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 98, 258-263.
74. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. (2016) Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 315, 1715-1725.
 75. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al (2014). Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 134, 568-575.
 76. de Blay F, Kuna P, Prieto L, et al (2014). SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma--post hoc results from a randomised trial. *Respir Med*. 108(10), 1430-7.
 77. Zielen S, Kardos P and Madonini E. (2010). Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 126, 942-949.
 78. Blumberga G, Groes L, Haugaard L, Dahl R (2006). Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 61, 843-8.
 79. Olaguíbel JM, Alvarez Puebla MJ (2005). Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 15(1), 9-16.
 80. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, et al (2006). Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy*, 61, 1162-1172.
 81. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al (2008). Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic

- asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*, 133, 599-609.
82. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, et al. (2009) The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy*, 64, 1570-1579.
 83. Larenas-Linnemann D, Blaiss M, Van Bever HP, Compalati E, Baena-Cagnani CE (2013). Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009-2012. *Ann Allergy Asthma Immunol* 110, 402-15.
 84. Liao W, HuLei-Lei Shen Q, Hu Y, et al (2015). Sublingual Immunotherapy for Asthmatic Children Sensitized to House Dust Mite. *Medicine (Baltimore)*. 94(24), e701.
 85. Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT, et al (1999). Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy*. 54(3), 249-60.
 86. Djuric-Filipovic, Caminati M, Filipovic D, Salvottini C, Zivkovic Z (2017). Effects of specific allergen immunotherapy on biological markers and clinical parameters in asthmatic children: a controlled-real life study. *Clin Mol Allergy* Apr 3,15, 7.
 87. Bahceciler NN, Arikian C, Taylor A, et al (2005). Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol* 136(3), 287-94.
 88. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L (1999). Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma – a placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 82, 485–490.
 89. Tao L, Shi B, Shi G, Wan H (2014). Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective

meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J.* 8(2), 192-205.

90. Nguyễn Trọng Tài (2013). Thay đổi test lấy da và kích thích mũi ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi bằng dị nguyên dermatophagoides pteronyssinus. *Tạp chí Y học thực hành* (859) số 2, tr. 6-8.
91. Vesna TS, Denisa D, Slavenka J, et al (2016). Efficacy of Sublingual Immunotherapy with Dermatophagoides Pteronyssinus: A Real-life Study. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 15(2), 112-21.
92. Blumberga G, Groes L, Dahl R (2011). SQ-standardized house dust mite immunotherapy as an immunomodulatory treatment in patients with asthma. *Allergy* 66(2), 178-85.
93. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S (2000). Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 55(9), 842-9.

PHỤ LỤC 1
DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Họ Tên	Tuổi		Địa chỉ	SDT
		Nam	Nữ		
1	Nguyễn Văn M	34		Nghệ An	0987630147
2	Bùi Huy C	33		Hà Nội	0974428368
3	Nguyễn Thị Thu L		40	Hà Nội	0984249636
4	Nguyễn Ngọc P		23	Nghệ An	01666833439
5	Trần Đức M	34		Hà Nội	0902491288
6	Lê Xuân H	41		Hà Nội	0904223834
7	Nguyễn Thị P		33	Hà Nội	01633086431
8	Nguyễn Tiến D	18		Hà Nội	0988482798
9	Trần Thị N		46	Hà Nội	0986001075
10	Phạm Thị H		25	Nam Định	0908533287
11	Vũ Tuấn K	16		Hà Nội	0983132450
12	Vũ Thị Kim A		36	Phú Thọ	01667704277
13	Nguyễn Thị C		40	Hà Nội	01635250860
14	Đặng Thị T		32	Phú Thọ	0979177837
15	Trịnh Minh C	40		Hà Nội	0912698527
16	Lưu Đình T	50		Bắc Cạn	0977528874
17	Nguyễn Văn N	43		Hà Nội	0963688783
18	Dương Thị Q		20	Hà Nội	0983426593
19	Phan Thị T		25	Nam Định	01644682280
20	Phạm Văn S	27		Thái Bình	0979008300
21	Nguyễn Thị Kim N		34	Hà Nội	0993716884
22	Lê Thị H		26	Thanh Hóa	01695355107
23	Nguyễn Thị Lan A		33	Hà Nội	0912646468
24	Trần Anh T	19		Hà Nội	0934665537
25	Nguyễn Hữu T	34		Hà Nội	0919098225
26	Đặng Văn S	39		Phú Thọ	01568144571

27	Phạm Văn H	34		Nam Định	0969887354
28	Trần Thị Thúy V		41	Hà Nội	0904191898
29	Trần Thị N		39	Nam Định	01634906098
30	Cao Thị H		45	Quảng Bình	01299647479
31	Trần Quang H	37		Hà Nội	0988833918
32	Bùi Thị T		23	Hà Nội	01653145163
33	Nguyễn Hà L		26	Hà Nội	0969966836
34	Phạm Đức H	31		Thái Bình	01694007858
35	Ngô Thị Hồng V		23	Hà Nội	01656806866
36	Nguyễn Thị Thúy H		35	Hà Nội	0973830990
37	Hoàng Thị C		47	Tuyên Quang	0975961529
38	Dương Đức H	43		Hà Nội	0985142873
39	Thích Nữ Tịnh H		33	Hà Nội	01683175922
40	Nguyễn Đình Q	48		Hà Nội	0903438570
41	Nguyễn Thị H		50	Nam Định	01666963148
42	Nguyễn Hoàng V	28		Hà Nội	0972202885
43	Đinh Văn H	32		Quảng Ninh	0946256738
44	Lê Thanh B	28		Hưng Yên	01668959171
45	Trần Thị H		22	Vĩnh Phúc	01694373725
46	Đỗ Đức H	46		Hà Nội	0912472186
47	Nguyễn Mạnh C	33		Hưng Yên	0987532213
48	Lê Nguyễn Thanh T	20		Hà Nội	01694374414
49	Ngô Thị L		26	Nghệ An	01696804794
50	Phạm Thị H		40	Hà Nam	01635897789
51	Bùi Xuân T	43		Hà Nội	0973668999
52	Nguyễn Thị T		33	Thanh Hóa	01677410319
53	Nguyễn Thị Anh T		32	Hà Nội	0978225394
54	Nguyễn Thị L		42	Vĩnh Phúc	0976844346
55	Nguyễn Thị Thanh H		28	Hà Nội	0977100205
56	Phạm Hữu Đ	50		Phú Thọ	0986137292
57	Phí Thị Thu K		40	Hà Nội	0988427229

58	Lê Văn T	43		Hà Nội	0972099596
59	Lại Thị H		23	Hà Nội	0974080265
60	Nguyễn Bắc T	46		Thái Nguyên	0912670620
61	Vũ Thị H		24	Bắc Ninh	0969061392
62	Nguyễn Văn B	35		Hà Nội	0988113579
63	Nguyễn Thị H		45	Hà Nội	0916054353
64	Nguyễn Thanh T	23		Hà Nam	01682538390
65	Nguyễn Thị H		35	Hòa Bình	0972565087
66	Trần Đức D	39		Nghệ An	0943898667
67	Mai Thị H	41		Hà Tĩnh	0977817442
68	Lê Thế L		24	Hà Nội	0973672751
69	Hoàng Phương N		33	Bắc Ninh	0942208242
70	Phạm Văn T	37		Hải Dương	0979445282
71	Nguyễn Thị H		42	Hưng Yên	0989918047
72	Quản Văn N	38		Hà Nội	01234527447
73	Nguyễn Thị Minh G		35	Hà Nội	01669837857
74	Nguyễn Hồng S		46	Bắc Ninh	01638065969
75	Nguyễn Thị N		48	Lạng Sơn	0945822868
76	Vũ Đình N		37	Bắc Ninh	01666000107
77	Vy Thị Bích H	41		Phú Thọ	0912897930
78	Đỗ Văn T	23		Hải Dương	01664275328
79	Nguyễn Thị Hạnh N		37	Hà Nội	0943629216
80	Lê Sỹ D	22		Hà Nội	0984605052
81	Bùi Thị T		48	Hà Nội	0969508841
82	Nguyễn Đăng C		41	Hà Nội	0986742153
83	Đoàn Thị Phương H		27	Hà Nội	0936329389
84	Nguyễn Bảo H	23		Thanh Hóa	0983986053
85	Nguyễn Thị O	28		Hà Nam	0968038856
86	Đỗ Anh T		40	Nam Định	0902151312
87	Phạm Phương L	20		Hà Nội	0985627256
88	Nguyễn H		30	Phú Thọ	0969489393

89	Nguyễn Thị N	35		Hà Nội	0965586577
90	Khuất Mạnh H		37	Hà Nội	09044243388
91	Nguyễn Thị Hồng N		20	Hung Yên	01633254984
92	Nguyễn Văn M		17	Bắc Ninh	0977492825
93	Nguyễn Lan A	26		Hà Nội	0973932691
94	Nguyễn Minh Q		40	Hà Nội	0982381325
95	Đỗ Thị L		26	Hà Nội	0973340941
96	Trần Minh K		42	Hà Nội	0912611125
97	Nguyễn Thị Phương Q	50		Phú Thọ	0976017915
98	Nguyễn Ngọc T		39	Hà Nội	0989733683
99	Nguyễn Thị T		50	Hà Nội	01675175988
100	Lê Xuân Q		27	Cao Bằng	01676907912
101	Phạm Thị Hà L		40	Hà Nội	0912369748
102	Vương Văn H		22	Hà Nội	0912250660
103	Trịnh Thanh H		46	Hà Nội	0912250609
104	Bùi Thị T		46	Hà Nam	0916572273
105	Bùi Thị D	34		Nghệ An	0987630147
106	Vi Thị T		18	Hà Nội	0437763278
107	Lê Thị V		34	Ninh Bình	0945799189
108	Lê Mỹ L		41	Hà Nội	0982543173
109	Trần Lệ T		53	Hải Dương	0966242168
110	Nguyễn Bích T	19		Hà Nội	0988014597
111	Nguyễn Đức Quỳnh A	39		Bắc Giang	0915503677
112	Phạm Thị D	42		Hà Nội	0988268279
113	Đỗ Thị H		39	Bắc Ninh	01686433928
114	Nguyễn Thị T		38	Hà Nội	0977125972
115	Nguyễn Thị T		36	Hà Nội	0904188705
116	Vũ Thị C	40		Bắc Ninh	0983145223
117	Nguyễn Thị M		41	Hà Nội	0913021600
118	Nguyễn Hồng A	50		Hà Nội	01657720149
119	Trần Thị Thanh T		48	Hà Nội	0989559924

120	Trần Thị L		25	Hà Nội	0971414304
-----	------------	--	----	--------	------------

Hà Nội, ngày 14 tháng 11 năm 2017

Xác nhận của thầy hướng dẫn

Xác nhận của phòng kế hoạch tổng hợp

PHỤ LỤC 2
MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

MÃ NGHIÊN CỨU:

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Họ tên:

Tuổi:

Giới tính: **Nam** **Nữ**

Nghề nghiệp:

Địa chỉ:

Người liên lạc:

Số điện thoại: Nhà riêng: Di động.

Ngày tham gia nghiên cứu:

Ngày kết thúc nghiên cứu:

Số lần thăm khám:

LẦN KHÁM 1 (Ngày: _____)

1. Tiền sử

- Tuổi khởi phát bệnh
- Thời gian mắc bệnh: _____ năm
- Nơi chẩn đoán:
- Thuốc điều trị kiểm soát HPQ:
- **TS dị ứng cá nhân:** các bệnh dị ứng cùng mắc
 - Viêm kết mạc dị ứng
 - Viêm da cơ địa
 - Dị ứng thuốc
 - Viêm kết mạc dị ứng
 - Dị ứng thức ăn
 - Mày đay
 - Viêm mũi dị ứng
 - Tổng số bệnh dị ứng cùng mắc
Không có
- **Tiền sử dị ứng gia đình**
 - HPQ
 - Viêm kết mạc dị ứng
 - Viêm mũi dị ứng
 - Viêm da cơ địa
 - Dị ứng thức ăn
 - Dị ứng thuốc
 - Mày đay
 - Không có
- **Các yếu tố kích phát cơn HPQ**
 - Thay đổi thời tiết

Gắng sức	<input type="checkbox"/>
Nhiễm lạnh	<input type="checkbox"/>
Viêm đường hô hấp	<input type="checkbox"/>
Khó	<input type="checkbox"/>
Bụi	<input type="checkbox"/>
Lông chó, lông mèo	<input type="checkbox"/>
Phấn hoa	<input type="checkbox"/>
Liên quan thai nghén	<input type="checkbox"/>
Cảm xúc	<input type="checkbox"/>
Hóa chất	<input type="checkbox"/>

2. Chức năng hô hấp

Thông số	Kết quả	% GTLT
FVC (L)		
FEV ₁ (L)		
FEV ₁ /FVC (%)		
PEF (L/p)		

3. Test lấy da với dị nguyên D.pt

Âm tính	<input type="checkbox"/>
Nghi ngờ	<input type="checkbox"/>
Dương tính nhẹ (+)	<input type="checkbox"/>
Dương tính vừa (++)	<input type="checkbox"/>
Dương tính mạnh (+++)	<input type="checkbox"/>
Dương tính rất mạnh (++++)	<input type="checkbox"/>
Điểm test lấy da	

4. Các xét nghiệm cận lâm sàng khác

Xét nghiệm	Kết quả	Tăng
IgE đặc hiệu (IU/ml)		

BCAT trong máu ngoại vi (G/l)

5. Kiểm soát HPQ

Số cơn hen ban ngày /tuần trong 4 tuần qua

Số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua

Số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua

Số đợt cấp HPQ trong 3 tháng vừa qua

Điểm ACT

Mức độ kiểm soát HPQ Có Không

6. Điểm chất lượng cuộc sống EQ-VAS:

7. Thuốc điều trị

Symbicort 4,5/160mcg hít

Seretide

Montelukast 10mg

Thuốc khác

Ventolin xịt khi khó thở

Liệu pháp miễn dịch

8. Hẹn khám lại ngày.....(hoặc khi có biểu hiện bất thường)

LÀN KHÁM 2 (Ngày:)

1. Chức năng hô hấp

Thông số	Kết quả	% GTLT
FVC (L)		
FEV ₁ (L)		
FEV ₁ /FVC (%)		
PEF (L/p)		

2. Test lấy da với dị nguyên D.pt

Âm tính	<input type="checkbox"/>
Nghi ngờ	<input type="checkbox"/>
Dương tính nhẹ (+)	<input type="checkbox"/>
Dương tính vừa (++)	<input type="checkbox"/>
Dương tính mạnh (+++)	<input type="checkbox"/>
Dương tính rất mạnh (++++)	<input type="checkbox"/>
Điểm test lấy da	

3. Các xét nghiệm cận lâm sàng khác

Xét nghiệm	Kết quả	Tăng
IgE đặc hiệu (IU/ml)		
BCAT trong máu ngoại vi (G/l)		

4. Kiểm soát HPQ

Số cơn hen ban ngày /tuần trong 4 tuần qua
Số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua
Số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua
Số đợt cấp HPQ trong 3 tháng vừa qua
Điểm ACT

Mức độ kiểm soát HPQ Có Không

5. Điểm chất lượng cuộc sống EQ-VAS:

6. Thuốc điều trị

Symbicort 4,5/160mcg hít

Seretide

Montelukast 10mg

Thuốc khác

Ventolin xịt khi khó thở

Liệu pháp miễn dịch

7. Hẹn khám lại ngày.....(hoặc khi có biểu hiện bất thường)

LẦN KHÁM 3 (Ngày:)

1. Chức năng hô hấp

Thông số	Kết quả	% GTLT
FVC (L)		
FEV ₁ (L)		
FEV ₁ /FVC (%)		
PEF (L/p)		

2. Test lấy da với dị nguyên D.pt

Âm tính	<input type="checkbox"/>
Nghi ngờ	<input type="checkbox"/>
Dương tính nhẹ (+)	<input type="checkbox"/>
Dương tính vừa (++)	<input type="checkbox"/>
Dương tính mạnh (+++)	<input type="checkbox"/>
Dương tính rất mạnh (++++)	<input type="checkbox"/>
Điểm test lấy da	

3. Các xét nghiệm cận lâm sàng khác

Xét nghiệm	Kết quả	Tăng
IgE đặc hiệu (IU/ml)		
BCAT trong máu ngoại vi (G/l)		

4. Kiểm soát HPQ

Số cơn hen ban ngày /tuần trong 4 tuần qua
Số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua
Số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua
Số đợt cấp HPQ trong 3 tháng vừa qua
Điểm ACT

Mức độ kiểm soát HPQ Có Không

5. Điểm chất lượng cuộc sống EQ-VAS:

6. Thuốc điều trị

Symbicort 4,5/160mcg hít

Seretide

Montelukast 10mg

Thuốc khác

Ventolin xịt khi khó thở

Liệu pháp miễn dịch

7. Hẹn khám lại ngày.....(hoặc khi có biểu hiện bất thường)

LẦN KHÁM 4 (Ngày:)

1. Chức năng hô hấp

Thông số	Kết quả	% GTLT
FVC (L)		
FEV ₁ (L)		
FEV ₁ /FVC (%)		
PEF (L/p)		

2. Test lấy da với dị nguyên D.pt

Âm tính	<input type="checkbox"/>
Nghi ngờ	<input type="checkbox"/>
Dương tính nhẹ (+)	<input type="checkbox"/>
Dương tính vừa (++)	<input type="checkbox"/>
Dương tính mạnh (+++)	<input type="checkbox"/>

- Âm tính
- Nghi ngờ
- Dương tính nhẹ (+)
- Dương tính vừa (++)
- Dương tính mạnh (++++)
- Dương tính rất mạnh (++++)
- Điểm test lấy da

3. Các xét nghiệm cận lâm sàng khác

Xét nghiệm	Kết quả	Tăng
IgE đặc hiệu (IU/ml)		
BCAT trong máu ngoại vi (G/l)		

4. Kiểm soát HPQ

- Số cơn hen ban ngày /tuần trong 4 tuần qua
- Số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua
- Số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua
- Số đợt cấp HPQ trong 3 tháng vừa qua
- Điểm ACT
- Mức độ kiểm soát HPQ Có Không

5. Điểm chất lượng cuộc sống EQ-VAS:

6. Thuốc điều trị

- Symbicort 4,5/160mcg hít
- Seretide
- Montelukast 10mg
- Thuốc khác
- Ventolin xịt khi khó thở
- Liệu pháp miễn dịch

7. Hẹn khám lại ngày.....(hoặc khi có biểu hiện bất thường)

PHỤ LỤC 3
CÔNG CỤ ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG
VỀ SỨC KHỎE EQ-VAS

<p>Visual Analogue Scale</p> <p>Xin chỉ ra trên thang điểm này tình trạng sức khỏe của bạn hôm nay tốt hay xấu.</p> <p>Tình trạng sức khỏe tốt nhất được cho 100 điểm và xấu nhất là 0 điểm</p> <p>Xin nói một đường từ ô dưới đây đến điểm sức khỏe trên thang điểm của bạn</p>	<p style="text-align: right;">Tình trạng sức khỏe tốt nhất</p> <p style="text-align: center;">100</p> <p style="text-align: center;">90</p> <p style="text-align: center;">80</p> <p style="text-align: center;">70</p> <p style="text-align: center;">60</p> <p style="text-align: center;">50</p> <p style="text-align: center;">40</p> <p style="text-align: center;">30</p> <p style="text-align: center;">20</p> <p style="text-align: center;">10</p> <p style="text-align: center;">0</p> <p style="text-align: right;">Tình trạng sức khỏe tồi nhất</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Xin viết số điểm được chọn trên thang điểm vào ô trống

Điểm sức khỏe ngày hôm nay của bạn =

PHỤ LỤC 4
CÔNG CỤ ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ KIỂM SOÁT HEN PHẾ QUẢN
Asthma Control Test – ACT

Trắc nghiệm kiểm soát hen - ACT

	Điểm										
1. Trong 4 tuần qua, bệnh hen của bạn thường chiếm mất thời gian, ngăn trở bạn làm xong việc ở chỗ làm, nơi học tập hay ở nhà đến mức nào?	<input style="width: 40px; height: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/>										
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Luôn luôn</td> <td style="width: 10%;">1</td> <td style="width: 15%;">Rất thường xuyên</td> <td style="width: 10%;">2</td> <td style="width: 15%;">Thỉnh thoảng</td> <td style="width: 10%;">3</td> <td style="width: 15%;">Hiếm khi</td> <td style="width: 10%;">4</td> <td style="width: 15%;">Không hề</td> <td style="width: 10%;">5</td> </tr> </table>	Luôn luôn	1	Rất thường xuyên	2	Thỉnh thoảng	3	Hiếm khi	4	Không hề	5	<input style="width: 40px; height: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/>
Luôn luôn	1	Rất thường xuyên	2	Thỉnh thoảng	3	Hiếm khi	4	Không hề	5		
2. Trong 4 tuần vừa qua, bao lâu một lần bạn bị khó thở?	<input style="width: 40px; height: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/>										
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Hơn 1 lần trong ngày</td> <td style="width: 10%;">1</td> <td style="width: 15%;">Một lần một trong ngày</td> <td style="width: 10%;">2</td> <td style="width: 15%;">3 đến 6 lần trong tuần</td> <td style="width: 10%;">3</td> <td style="width: 15%;">1 hoặc 2 lần trong tuần</td> <td style="width: 10%;">4</td> <td style="width: 15%;">Không hề</td> <td style="width: 10%;">5</td> </tr> </table>	Hơn 1 lần trong ngày	1	Một lần một trong ngày	2	3 đến 6 lần trong tuần	3	1 hoặc 2 lần trong tuần	4	Không hề	5	<input style="width: 40px; height: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/>
Hơn 1 lần trong ngày	1	Một lần một trong ngày	2	3 đến 6 lần trong tuần	3	1 hoặc 2 lần trong tuần	4	Không hề	5		
3. Trong 4 tuần vừa qua, bao lâu một lần các triệu chứng bệnh hen của bạn (thở khó khê, ho, khó thở, tức hoặc đau ngực) đánh thức bạn vào ban đêm hoặc sớm hơn bình thường vào buổi sáng?	<input style="width: 40px; height: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/>										
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">4 đến 1 tuần trở lên</td> <td style="width: 10%;">1</td> <td style="width: 15%;">2 đến 3 đêm trong tuần</td> <td style="width: 10%;">2</td> <td style="width: 15%;">1 lần trong tuần</td> <td style="width: 10%;">3</td> <td style="width: 15%;">1 hoặc 2 lần</td> <td style="width: 10%;">4</td> <td style="width: 15%;">Không một lần nào</td> <td style="width: 10%;">5</td> </tr> </table>	4 đến 1 tuần trở lên	1	2 đến 3 đêm trong tuần	2	1 lần trong tuần	3	1 hoặc 2 lần	4	Không một lần nào	5	<input style="width: 40px; height: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/>
4 đến 1 tuần trở lên	1	2 đến 3 đêm trong tuần	2	1 lần trong tuần	3	1 hoặc 2 lần	4	Không một lần nào	5		
4. Trong 4 tuần vừa qua, bao lâu một lần bạn dùng thuốc xịt hoặc phải hít thuốc qua máy phun khí dung hoặc thuốc uống để cắt cơn hen (chẳng hạn như Albuterol, Ventolin®, Proventil®, Maxair®, Primatene Mist®)?	<input style="width: 40px; height: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/>										
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">3 lần, 1 ngày trở lên</td> <td style="width: 10%;">1</td> <td style="width: 15%;">1 hoặc 2 lần trong ngày</td> <td style="width: 10%;">2</td> <td style="width: 15%;">2 hoặc 3 lần trong tuần</td> <td style="width: 10%;">3</td> <td style="width: 15%;">1 lần 1 tuần hoặc ít hơn</td> <td style="width: 10%;">4</td> <td style="width: 15%;">Không một lần nào</td> <td style="width: 10%;">5</td> </tr> </table>	3 lần, 1 ngày trở lên	1	1 hoặc 2 lần trong ngày	2	2 hoặc 3 lần trong tuần	3	1 lần 1 tuần hoặc ít hơn	4	Không một lần nào	5	<input style="width: 40px; height: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/>
3 lần, 1 ngày trở lên	1	1 hoặc 2 lần trong ngày	2	2 hoặc 3 lần trong tuần	3	1 lần 1 tuần hoặc ít hơn	4	Không một lần nào	5		
5. Nếu phải xếp loại việc kiểm soát bệnh hen của mình trong 4 tuần vừa qua, bạn sẽ xếp ra sao?	<input style="width: 40px; height: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/>										
<table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">Không được kiểm soát chút nào</td> <td style="width: 10%;">1</td> <td style="width: 15%;">Được kiểm soát kém</td> <td style="width: 10%;">2</td> <td style="width: 15%;">Được kiểm soát một chút</td> <td style="width: 10%;">3</td> <td style="width: 15%;">Được kiểm soát tốt</td> <td style="width: 10%;">4</td> <td style="width: 15%;">Được kiểm soát hoàn toàn</td> <td style="width: 10%;">5</td> </tr> </table>	Không được kiểm soát chút nào	1	Được kiểm soát kém	2	Được kiểm soát một chút	3	Được kiểm soát tốt	4	Được kiểm soát hoàn toàn	5	<input style="width: 40px; height: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/>
Không được kiểm soát chút nào	1	Được kiểm soát kém	2	Được kiểm soát một chút	3	Được kiểm soát tốt	4	Được kiểm soát hoàn toàn	5		
Tổng số điểm	<input style="width: 40px; height: 40px; border: 1px solid black;" type="text"/>										