

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**NGUYỄN THỊ BÍCH HẠNH**

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN  
ĐÁP ỨNG CORTICOSTEROID DẠNG HÍT Ở TRẺ  
HEN PHẾ QUẢN**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2018**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**NGUYỄN THỊ BÍCH HẠNH**

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN  
ĐÁP ỨNG CORTICOSTEROID DẠNG HÍT Ở TRẺ  
HEN PHẾ QUẢN**

Chuyên ngành: Nhi khoa

Mã số: 62720135

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn: PGS.TS. Lê Thị Minh Hương

GS.TSKH. Dương Quý Sỹ

**HÀ NỘI - 2018**

## LỜI CẢM ƠN

*Trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này, tôi đã nhận được nhiều sự giúp đỡ quý báu của các thầy cô, các anh chị, các bạn đồng nghiệp và gia đình.*

*Lời đầu tiên, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành sâu sắc tới **PSG.TS. Lê Thị Minh Hương, GS.TSKH. Dương Quý Sỹ, Thầy Cô** đã tận tình hướng dẫn, động viên khích lệ, hết lòng giúp đỡ tôi giải quyết tất cả những khó khăn, đem lại niềm cảm hứng cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.*

*Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới **GS. Nguyễn Thanh Liêm, GS. Phạm Nhật An** đã nhiệt tình chỉ bảo, dìu dắt tôi từ những bước đầu còn chập chững trong nghiên cứu.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến toàn thể các bác sỹ, điều dưỡng Khoa Dị Ứng Miễn Dịch Khớp, Khoa Điều trị tự nguyện C, Khoa Điều trị tự nguyện S - Bệnh viện Nhi Trung ương, tập thể cán bộ Khoa Y Dược - Đại học Quốc gia đã giúp đỡ tôi thực hiện và hoàn thành luận án.*

*Tôi cũng xin trân trọng cảm ơn:*

- *Đảng ủy, Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, phòng Quản lý đào tạo Sau Đại học và các Thầy Cô Bộ môn Nhi đã tạo điều kiện, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu.*
- *Đảng ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương nơi tôi đang công tác, đã tạo mọi điều kiện và động viên tôi học tập, nghiên cứu.*
- *Tôi xin ghi nhớ và cảm ơn các gia đình bệnh nhân đã tình nguyện tham gia, cung cấp cho tôi những số liệu quý giá giúp tôi thực hiện nghiên cứu này.*

*Cuối cùng xin được chân thành bày tỏ lòng biết ơn tới **Bố mẹ, Chồng** và hai con yêu quý, các anh chị em, bạn bè thân thiết đã luôn luôn động viên và là chỗ dựa vững chắc về mọi mặt cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.*

*Hà Nội, ngày 28 tháng 11 năm 2017*

**Tác giả luận án**  
**Nguyễn Thị Bích Hạnh**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Bích Hạnh, nghiên cứu sinh khóa 31 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy Cô:

**PSG.TS. Lê Thị Minh Hương**

**GS.TSKH. Dương Quý Sỹ**

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là 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 26 tháng 11 năm 2017*

NGƯỜI CAM ĐOAN

**Nguyễn Thị Bích Hạnh**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

<b>ACT</b>	: Asthma Control Test (Bộ câu hỏi trắc nghiệm kiểm soát hen)
<b>ATS</b>	: American Thoracic Society (Hiệp hội lồng ngực Mỹ)
<b>BC</b>	: Bạch cầu
<b>BMI</b>	: Body mass index (Chỉ số khối cơ thể)
<b>CD</b>	: Cluster of Differentiation (Nhóm biệt hóa)
<b>CI95%</b>	: Confidence interval 95% (Khoảng tin cậy 95%)
<b>CRHR1</b>	: Corticotropin releasing hormone receptor 1
<b>CS</b>	: Corticosteroid
<b>DNA</b>	: Deoxyribonucleic acid
<b>ERS</b>	: European Respiratory Society (Hội Hô hấp Châu Âu)
<b>FCER2</b>	: Fc fragment of IgE receptor II
<b>FEF<sub>25-75</sub></b>	: Forced expiratory flow at 25-75% Lưu lượng thở ra khoảng giữa của dung tích sống gắng sức
<b>FeNO</b>	: Fraction exhaled nitric oxide (Nồng độ oxit nitrit khí thở ra)
<b>FEV<sub>1</sub></b>	: Forced expiratory volume in 1 second Thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên
<b>FVC</b>	: Force vital capacity (Dung tích sống thở mạnh)
<b>GINA</b>	: Global Initiative for Asthma Chiến lược toàn cầu về phòng chống hen phế quản
<b>GC</b>	: Glucocorticoid
<b>GR</b>	: Glucocorticoid receptor (Thụ thể của glucocorticoid)
<b>HDAC</b>	: Histone deacetylase
<b>HPQ</b>	: Hen phế quản
<b>ICS</b>	: Inhaled corticosteroid (Corticosteroid dạng hít)
<b>IL</b>	: Interleukin

<b>iNOS</b>	: Inducible nitric oxide synthase (Men oxit nitrit cảm ứng)
<b>LABA</b>	: Longacting beta-2 agonist Nhóm chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài
<b>LAMA</b>	: Long-acting muscarinic antagonist Nhóm kháng cholinergic tác dụng kéo dài
<b>LTRA</b>	: Leukotriene receptor antagonist (Kháng thụ thể leukotriene)
<b>NO</b>	: Oxit nitrit
<b>NOS</b>	: Nitric oxide synthases (Men oxit nitrit)
<b>NST</b>	: Nhiễm sắc thể
<b>OR</b>	: Odd ratio (Tỷ suất chênh)
<b>PEF</b>	: Peak expiratory flow (Lưu lượng đỉnh)
<b>PPB</b>	: Part per billion (Phần tỷ đơn vị)
<b>SABA</b>	: Short acting beta-2 agonist Nhóm chủ vận beta-2 tác dụng ngắn
<b>SD</b>	: Standard deviation (Độ lệch chuẩn)
<b>SNP</b>	: Single nucleotide polymorphism (Đa hình đơn nucleotit)
<b>Th</b>	: T helper (T giúp đỡ)
<b>VC</b>	: Vital capacity (Dung tích sống)
<b>VKMDU</b>	: Viêm kết mạc dị ứng
<b>VMDU</b>	: Viêm mũi dị ứng
<b>WHO</b>	: World Health Organization (Tổ chức y tế thế giới)

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Khái quát về hen phế quản .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Cơ chế bệnh sinh của hen phế quản.....</b>	<b>4</b>
1.2.1. Cơ chế viêm .....	4
1.2.2. Cơ chế tăng tính phản ứng của phế quản.....	10
1.2.3. Cơ chế co thắt phế quản.....	10
1.2.4. Tái cấu trúc đường dẫn khí.....	10
<b>1.3. Chẩn đoán hen phế quản ở trẻ trên 5 tuổi.....</b>	<b>10</b>
1.3.1. Chẩn đoán xác định.....	11
1.3.2. Chẩn đoán hen kháng corticosteroid.....	17
<b>1.4. Điều trị dự phòng hen phế quản.....</b>	<b>18</b>
1.4.1. Nguyên tắc điều trị.....	18
1.4.2. Corticosteroid trong điều trị hen phế quản .....	20
<b>1.5. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng corticosteroid.....</b>	<b>27</b>
1.5.1. Các yếu tố cá thể và môi trường .....	28
1.5.2. Yếu tố di truyền .....	29
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>38</b>
<b>2.1. Đối tượng nghiên cứu .....</b>	<b>38</b>
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhi nghiên cứu.....	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	38
2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán hen phế quản.....	38
<b>2.2. Phương pháp nghiên cứu .....</b>	<b>39</b>
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	39

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	40
2.2.3. Quy trình nghiên cứu .....	40
2.2.4. Đánh giá đáp ứng thuốc corticosteroid.....	45
2.2.5. Các biến số nghiên cứu .....	47
<b>2.3. Phương pháp và kỹ thuật thu thập số liệu.....</b>	<b>49</b>
2.3.1. Thăm khám lâm sàng .....	49
2.3.2. Cận lâm sàng.....	50
<b>2.4. Xử lý số liệu .....</b>	<b>56</b>
<b>2.5. Đạo đức của đề tài.....</b>	<b>57</b>
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>58</b>
<b>3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.....</b>	<b>58</b>
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	58
3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng .....	60
<b>3.2. Phân loại kiểu hình hen .....</b>	<b>62</b>
3.2.1. Phân loại theo thời gian khởi phát bệnh hen .....	62
3.2.2. Phân loại theo tình trạng dị ứng.....	63
3.2.3. Kiểu hình hen theo bạch cầu ái toan máu .....	64
3.2.4. Kiểu hình hen theo F <sub>E</sub> NO .....	65
<b>3.3. Mối liên quan giữa các đặc điểm của bệnh nhân và mức đáp ứng thuốc</b>	<b>68</b>
3.3.1. Diễn biến của bệnh nhân qua 3 tháng điều trị dự phòng bằng ICS	68
3.3.2. Mối liên quan giữa các đặc điểm bệnh nhân với đáp ứng thuốc ICS sau điều trị.....	72
<b>3.4. Mối liên quan giữa rs28364072 của gen FCER2, rs242941 của gen CRHR1 và đáp ứng điều trị hen bằng ICS .....</b>	<b>81</b>
3.4.1. Tỷ lệ kiểu gen rs28364072 của gen FCER2, rs242941 của gen CRHR1 .....	81
3.4.2. Kiểu hình bệnh nhân theo đa hình rs28364072 gen FCER2 .....	83



3.4.3. Kiểu hình bệnh nhân theo đa hình rs242941 gen <i>CRHR1</i> .....	85
3.4.4. Liên quan của kiểu gen <i>FCER2</i> với mức độ đáp ứng thuốc.....	87
3.4.5. Liên quan của kiểu gen <i>CRHR1</i> với mức độ đáp ứng thuốc .....	90
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>92</b>
<b>4.1. Đặc điểm chung bệnh nhân.....</b>	<b>92</b>
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	92
4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng .....	95
<b>4.2. Phân loại kiểu hình hen .....</b>	<b>97</b>
4.2.1. Kiểu hình hen theo tuổi khởi phát .....	98
4.2.2. Kiểu hình hen theo tình trạng dị ứng .....	98
<b>4.3. Mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân và đáp ứng thuốc.....</b>	<b>103</b>
4.3.1. Diễn biến bệnh nhân qua 3 tháng điều trị dự phòng ICS .....	103
4.3.2. Đánh giá các yếu tố liên quan đến đáp ứng với điều trị ICS .....	108
<b>4.4. Mối liên quan giữa đa hình gen và đáp ứng thuốc .....</b>	<b>118</b>
4.4.1. Kiểu hình hen theo đa hình gen <i>FCER2</i> và <i>CRHR1</i> .....	118
4.4.2. Mối liên quan giữa đa hình rs242941 gen <i>CRHR1</i> và đáp ứng thuốc .....	120
4.4.3. Mối liên quan giữa đa hình rs28364072 gen <i>FCER2</i> và đáp ứng thuốc .....	121
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>126</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>	<b>128</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	

## DANH MỤC BẢNG BIỂU

Bảng 1.1: Các thông số hô hấp cơ bản.....	12
Bảng 1.2: Điều trị dựa trên mức độ kiểm soát .....	20
Bảng 2.1: Phân loại độ nặng của bệnh HPQ theo GINA .....	41
Bảng 2.2: Liều corticosteroid dự phòng trong hen phế quản theo GINA.....	42
Bảng 2.3: Phân loại hen theo mức độ kiểm soát GINA.....	46
Bảng 3.1: Đặc điểm nhân trắc .....	58
Bảng 3.2: Tiền sử bệnh và môi trường sống .....	59
Bảng 3.3: Chức năng hô hấp ban đầu của bệnh nhân .....	60
Bảng 3.4: Đặc điểm bạch cầu ái toan, IgE, F <sub>E</sub> NO .....	61
Bảng 3.5: Đặc điểm bệnh nhân theo thời gian khởi phát bệnh.....	62
Bảng 3.6: Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân theo thời gian khởi phát bệnh .....	62
Bảng 3.7: Đặc điểm bệnh nhân theo tình trạng test lấy da .....	63
Bảng 3.8: Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân theo tình trạng test lấy da.....	63
Bảng 3.9: Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân theo BC ái toan trong máu.....	64
Bảng 3.10: Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân theo BC ái toan trong máu.....	64
Bảng 3.11: Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân theo F <sub>E</sub> NO.....	65
Bảng 3.12: Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân theo F <sub>E</sub> NO .....	66
Bảng 3.13: Mối liên quan giữa giới tính, tuổi và mức độ kiểm soát hen.....	72
Bảng 3.14: Mối liên quan giữa tuổi khởi phát hen và mức độ kiểm soát hen .....	72
Bảng 3.15: Mối liên quan giữa chỉ số khối cơ thể BMI và mức độ kiểm soát hen .....	73
Bảng 3.16: Mối liên quan giữa tiền sử dùng corticosteroid, độ nặng của hen và mức độ kiểm soát hen .....	73
Bảng 3.17: Mối liên quan giữa phơi nhiễm khói thuốc lá và mức độ kiểm soát hen.....	74
Bảng 3.18: Mối liên quan giữa cơ địa dị ứng, test lấy da và mức độ kiểm soát hen.....	74
Bảng 3.19: Phân tích mô hình logistic một số yếu tố liên quan đến tình trạng kiểm soát theo GINA .....	75

Bảng 3.20: Phân tích mô hình logistic một số yếu tố liên quan đến tình trạng kiểm soát theo ACT .....	75
Bảng 3.21: Liên quan giữa chức năng hô hấp và mức độ kiểm soát hen .....	76
Bảng 3.22: Mối liên quan giữa bạch cầu ái toan, IgE và mức độ kiểm soát .....	78
Bảng 3.23: Mối liên quan giữa F <sub>E</sub> NO và mức độ kiểm soát.....	79
Bảng 3.24: Đặc điểm về giới, BMI, tình trạng dị ứng theo đa hình rs28364072 gen <i>FCER2</i> .....	83
Bảng 3.25: Đặc điểm độ nặng của hen và tiền sử dự phòng hen theo đa hình rs28364072 gen <i>FCER2</i> .....	84
Bảng 3.26: Đặc điểm về cận lâm sàng theo đa hình rs28364072 gen <i>FCER2</i> ....	84
Bảng 3.27: Đặc điểm về giới, BMI, tình trạng dị ứng theo đa hình rs242941 gen <i>CRHR1</i> .....	85
Bảng 3.28: Đặc điểm độ nặng của hen và tiền sử dự phòng hen theo đa hình rs242941 gen <i>CRHR1</i> .....	86
Bảng 3.29: Đặc điểm về cận lâm sàng theo đa hình rs242941 gen <i>CRHR1</i> .....	87
Bảng 3.30: Mối liên quan giữa đa hình rs28364072 gen <i>FCER2</i> và mức độ đáp ứng thuốc theo GINA .....	88
Bảng 3.31: Mối liên quan giữa đa hình rs28364072 gen <i>FCER2</i> và mức độ đáp ứng thuốc theo ACT .....	88
Bảng 3.32: Mối liên quan giữa đa hình rs242941 gen <i>CRHR1</i> và mức độ đáp ứng thuốc theo GINA.....	90
Bảng 3.33: Mối liên quan giữa đa hình rs242941 gen <i>CRHR1</i> và mức độ đáp ứng thuốc theo ACT.....	90
Bảng 3.34: Mối liên quan giữa đa hình rs242941 gen <i>CRHR1</i> và mức độ đáp ứng thuốc theo sự thay đổi FEV <sub>1</sub> sau 3 tháng .....	91

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Đặc điểm tiền sử dị ứng.....	59
Biểu đồ 3.2: Độ nặng của bệnh nhân và tình trạng cơn hen lúc khám .....	60
Biểu đồ 3.3: Đặc điểm về test lấy da.....	61
Biểu đồ 3.4: Mối liên quan giữa $F_{E}NO$ và bạch cầu ái toan .....	67
Biểu đồ 3.5: Mối liên quan giữa $F_{E}NO$ và IgE toàn phần.....	67
Biểu đồ 3.6: Diễn biến mức độ kiểm soát hen theo GINA .....	68
Biểu đồ 3.7: Diễn biến mức độ kiểm soát theo ACT .....	68
Biểu đồ 3.8: Ngày sử dụng thuốc giãn phế quản và liều ICS qua các tháng..	69
Biểu đồ 3.9: Diễn biến chức năng hô hấp qua điều trị.....	70
Biểu đồ 3.10: Diễn biến chức năng hô hấp qua điều trị.....	71
Biểu đồ 3.11: Diễn biến $F_{E}NO$ qua điều trị .....	71
Biểu đồ 3.12: Mối liên quan giữa FVC và liều Flixotide sau điều trị .....	76
Biểu đồ 3.13: Mối liên quan giữa $FEV_1$ và liều Flixotide sau điều trị .....	77
Biểu đồ 3.14: Mối liên quan giữa mức độ test phục hồi phế quản và sự thay đổi $FEV_1$ qua điều trị .....	77
Biểu đồ 3.15: Mối liên quan giữa bạch cầu ái toan và sự thay đổi $FEV_1$ qua điều trị .....	78
Biểu đồ 3.16: Mối liên quan giữa nồng độ IgE và điểm ACT qua điều trị ....	79
Biểu đồ 3.17: Đường cong ROC tính độ nhạy và độ đặc hiệu nồng độ $F_{E}NO$ và kiểm soát hen theo GINA.....	80
Biểu đồ 3.18: Đường cong ROC tính độ nhạy và độ đặc hiệu nồng độ $F_{E}NO$ và kiểm soát hen theo ACT.....	80
Biểu đồ 3.19: Tỷ lệ kiểu gen rs28364072 của gen <i>FCER2</i> .....	81
Biểu đồ 3.20: Tỷ lệ kiểu gen rs242941 của gen <i>CRHR1</i> .....	82
Biểu đồ 3.21: Mối liên quan giữa đa hình rs28364072 gen <i>FCER2</i> và mức độ đáp ứng thuốc theo sự thay đổi $FEV_1$ sau điều trị .....	89
Biểu đồ 3.22: Mối liên quan giữa đa hình rs28364072 gen <i>FCER2</i> và mức độ đáp ứng thuốc theo sự thay đổi $FEV_1$ sau điều trị .....	89

## DANH MỤC HÌNH VẼ

HÌNH 1.1: Cơ chế của viêm trong hen phế quản.....	4
HÌNH 1.2: Quá trình Acetylation Histon điều hòa hoạt động gen .....	7
HÌNH 1.3: Nguồn gốc sinh tổng hợp NO .....	9
HÌNH 1.4: Chu trình xử trí hen dựa trên sự kiểm soát .....	19
HÌNH 1.5: Hoạt động của glucocorticosteroid .....	21
HÌNH 1.6: Cơ chế phân tử chống viêm của corticosteroid.....	23
HÌNH 1.7: Cơ chế chống viêm và tác dụng phụ của corticosteroid .....	24
HÌNH 1.8: Cơ chế kháng corticosteroid .....	26
HÌNH 1.9: Cơ chế viêm và các gen liên quan đến đáp ứng thuốc trong hen phế quản .....	33
HÌNH 1.10: Vị trí của gen <i>FCER2</i> trên nhiễm sắc thể số 19.....	34
HÌNH 1.11: Vị trí của gen <i>CRHR1</i> trên nhiễm sắc thể số 17 .....	36
HÌNH 2.1: Các bước đo $F_{E}NO$ với máy đo đa lưu lượng Hypair.....	54
HÌNH 2.2: Gen <i>FCER2</i> (rs28364072) xác định thông qua giải trình tự.....	55
HÌNH 2.3: Gen <i>CRHR1</i> (rs242941) xác định thông qua giải trình tự .....	56
HÌNH 3.1: Đa hình rs28364072 gen <i>FCER2</i> ở bệnh nhân nghiên cứu .....	81
HÌNH 3.2: Đa hình rs242941 gen <i>CRHR1</i> ở bệnh nhân nghiên cứu .....	82

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản (HPQ) là một bệnh lý đa dạng về lâm sàng và cơ chế sinh bệnh học, đặc trưng bởi tình trạng viêm mạn tính đường dẫn khí, tăng tính phản ứng phế quản và co thắt phế quản có hồi phục. HPQ cũng là một bệnh lý đa hình thể và liên quan đến nhiều gen. Sự đa dạng về các gen tiềm năng cũng như các hình thái lâm sàng và cơ sở sinh học phân tử của sự tương tác giữa gen và yếu tố môi trường khiến cho đặc điểm sinh bệnh học của HPQ càng thêm phức tạp [1].

Để duy trì, kiểm soát và dự phòng hen, các thuốc chính được chọn gồm: corticosteroid dạng hít (ICS – inhaled corticosteroid), thuốc chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài (LABA: long-acting beta-2 agonist), thuốc kháng thụ thể leukotriene, thuốc kháng cholinergic tác dụng chậm kéo dài dành cho trẻ > 12 tuổi (LAMA: long-acting muscarinic antagonist), corticosteroid đường uống, theophylin, thuốc kháng IgE (omalizumab), thuốc kháng IL-5... Trong đó, corticosteroid hít (ICS) là thuốc được sử dụng rộng rãi nhất cho điều trị cũng như dự phòng hen phế quản ở trẻ em và người lớn theo khuyến cáo của GINA vì tác dụng chống viêm hiệu quả và phòng ngừa tổn thương không hồi phục cấu trúc của đường dẫn khí (tái cấu trúc). Tuy nhiên ở mỗi chủng tộc, mỗi cá thể có sự đáp ứng khác nhau với corticosteroid (CS); một tỷ lệ không nhỏ dao động từ 5- 10% [2],[3] hay có khi lên đến 40% [4],[5] không đáp ứng với CS.

Ngoài các yếu tố liên quan đến đáp ứng với CS đã được đề cập qua các nghiên cứu trước đây như chủng tộc, giới, sự phơi nhiễm với khói thuốc lá, nhiễm trùng hô hấp thường xuyên, đặc điểm thành phần các tế bào trong đờm,... thì di truyền là một trong những yếu tố quan trọng dẫn đến sự đáp ứng thuốc khác nhau này. Theo các nghiên cứu đã được công bố, yếu tố gen đóng góp tới 60-80% tính đáp ứng với thuốc điều trị của từng cá thể [6].

Trong số các gen liên quan đến đáp ứng corticosteroid, *FCER2* và *CRHR1* là hai gen được nghiên cứu nhiều nhất. Trong đó, sự thay thế nucleotid T bằng C tại vị trí đa hình rs28364072 trên gen *FCER2* liên quan đến sự gia tăng số đợt lên cơn hen nặng và số lần nhập viện của bệnh nhân đang điều trị bằng ICS [7-8]; sự thay thế nucleotid G bằng T tại vị trí đa hình rs242941 trên gen *CRHR1* liên quan đến việc cải thiện chỉ số FEV<sub>1</sub> sau khi dùng ICS [9-10].

Mặt khác, khi chỉ định sử dụng CS với liệu trình kéo dài cho trẻ em, các thầy thuốc và bản thân gia đình trẻ thường lo ngại và băn khoăn về các tác dụng không mong muốn của thuốc (kể cả với dạng hít) như tăng nguy cơ cốt hóa sớm sụn xương gây lùn, teo cơ, loãng xương, loét dạ dày tá tràng, suy giảm sức đề kháng, rối loạn tâm thần kinh... Do đó, phân tích các yếu tố liên quan đến đáp ứng với CS, bao gồm các gen liên quan, đem lại lợi ích thiết thực trong việc phân loại bệnh nhân, đưa ra định hướng điều trị bằng CS sớm hơn hoặc sử dụng với liều thấp hơn trên những cá thể có đáp ứng tốt nhằm tối ưu hiệu quả và giảm thiểu tác dụng không mong muốn của thuốc. Ngoài ra, kết quả phân tích cũng sẽ giúp ích cho thầy thuốc chủ động chỉ định các thuốc thay thế để tăng cường hiệu quả kiểm soát hen trên những cá thể có các yếu tố gợi ý tình trạng không hoặc khó đáp ứng với ICS. Như vậy, điều trị sẽ chính xác, hiệu quả và phù hợp với từng bệnh nhân.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: “*Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến đáp ứng corticosteroid dạng hít ở trẻ hen phế quản*” với các mục tiêu:

- 1. Mô tả kiểu hình hen phế quản ở trẻ em.**
- 2. Xác định mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với mức độ đáp ứng corticosteroid dạng hít ở trẻ hen phế quản.**
- 3. Xác định mối liên quan giữa rs28364072 của gen *FCER2* và rs242941 của gen *CRHR1* với mức độ đáp ứng corticosteroid dạng hít ở trẻ hen phế quản.**

## Chương 1

# TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Khái quát về hen phế quản

Thuật ngữ hen phế quản bắt nguồn từ tiếng Latinh của người Hy Lạp từ thế kỷ 14: asma – azein – anemos sau là asthma có nghĩa là hơi thở ngắn, thở khó, tiếng gió thổi. Thuật ngữ này được cải biên nhờ Bác sĩ Henry Hyde Salter với định nghĩa “Hen là sự khó thở bất ngờ với đặc điểm đặc biệt là có những giai đoạn khỏe mạnh xen giữa những giai đoạn bị khó thở tấn công” trong một nghiên cứu đăng trên tạp chí Hen và điều trị.

Cho đến năm 1959, lần đầu tiên định nghĩa hen được đồng thuận bởi hội nghị Ciba: “Hen là tình trạng hẹp đường dẫn khí với sự thay đổi độ nặng trong khoảng thời gian ngắn một cách tự nhiên hoặc do điều trị và không phải do bệnh lý tim mạch gây ra” [11].

Qua nhiều năm, cơ chế sinh bệnh học của hen được khám phá toàn diện hơn, vai trò của các tế bào viêm trong hen cũng được hiểu biết đầy đủ hơn. Vì vậy, các định nghĩa về hen sau này của Hội Lồng ngực Mỹ năm 1962, của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 1975 hay của Viện Tim – Phổi – Huyết học Mỹ NHLBI/NIH (National Heart Lung Blood Institute/National Institute of Health) bao phủ rộng rãi, không chỉ dựa trên các đặc điểm lâm sàng mà còn cả những đặc điểm sinh bệnh học của hen.

Từ năm 1993 cho đến 2000, HPQ được NHLBI/NIH và WHO định nghĩa như sau: “Hen là tình trạng viêm mạn tính đường hô hấp với sự tham gia của rất nhiều tế bào viêm và yếu tố gây viêm. Ở những cá thể có nguy cơ bị bệnh, quá trình viêm gây nên những đợt khò khè, khó thở, nặng ngực và ho, nhất là về đêm gần sáng. Các triệu chứng lâm sàng thường kết hợp với tắc nghẽn đường dẫn khí ở các mức độ khác nhau, và sự tắc nghẽn thường phục hồi một phần hoặc hoàn toàn một cách tự nhiên hoặc do điều trị. Quá trình



viêm là nguyên nhân làm tăng tính mẫn cảm phế quản đối với các tác nhân gây kích thích” [12].

Hiện nay, dựa trên việc xem xét các đặc điểm điển hình của hen và khác biệt với các tình trạng hô hấp khác, Chiến lược toàn cầu về phòng chống hen phế quản (Global Initiative for Asthma – GINA) đã đưa ra định nghĩa hen bao quát, ngắn gọn, dễ hiểu và thực tế: “Hen là một bệnh lý đa dạng, thường có đặc điểm viêm đường dẫn khí mạn tính. Nó được xác định bởi sự tiền sử có các triệu chứng hô hấp như khò khè, khó thở, nặng ngực và ho, các triệu chứng này thay đổi theo thời gian và cường độ, cùng với sự giới hạn luồng khí thở ra dao động”.

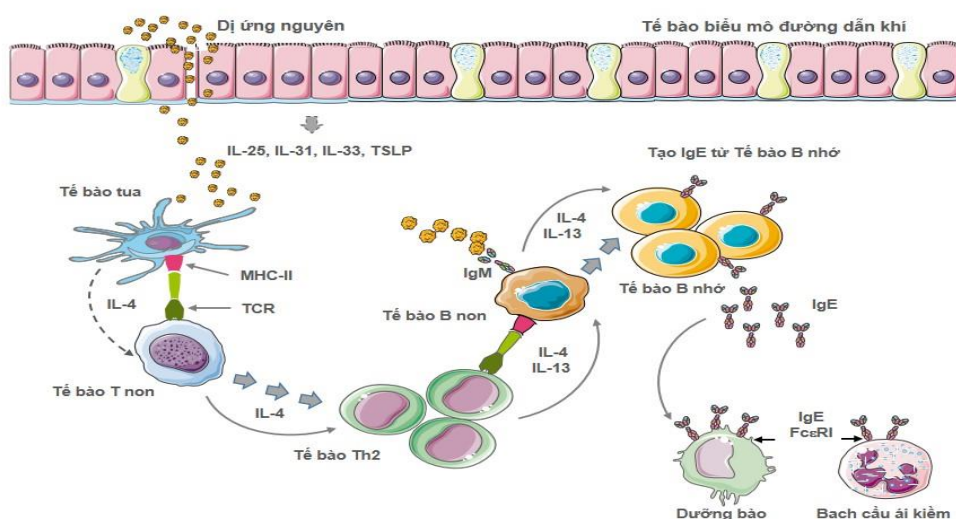
## 1.2. Cơ chế bệnh sinh của hen phế quản

Cơ chế bệnh sinh của HPQ rất phức tạp, trong đó viêm đường dẫn khí là cơ chế chủ yếu, quan trọng nhất.

### 1.2.1. Cơ chế viêm

#### 1.2.1.1. Cơ chế gây viêm

Viêm đường dẫn khí trong hen rất đa dạng, liên quan đến nhiều loại tế bào đáp ứng viêm và các chất trung gian hóa học gây viêm.



**HÌNH 1.1: Cơ chế của viêm trong hen phế quản [13]**

Viêm trong hen phế quản được khởi phát khi cơ thể tiếp xúc với các dị nguyên. Khi các dị nguyên xâm nhập vào cơ thể, tế bào tua tóm bắt và trình diện kháng nguyên lạ cho các tế bào lympho Th0 (T non – T naive). Tùy thuộc vào từng loại dị nguyên hoạt hóa, kích thích tế bào Th0 chuyển đổi thành dạng hoạt động và trưởng thành Th1 và Th2. Tế bào Th1 hoạt hóa sản xuất ra các interleukin đặc trưng như interferon gama, IL2,... thường liên quan đến hen nặng kháng trị. Tế bào Th2 được hoạt hóa sẽ sản xuất ra các cytokine: IL4, IL13 có tác dụng kích thích tế bào B sản xuất ra IgE; IL3 và IL5 kích thích làm gia tăng bạch cầu ái toan đến phổi; IL4 và IL9 hoạt hóa dưỡng bào sinh sản [14]. Tế bào lympho B sản xuất ra IgE đóng vai trò quan trọng trong hen dị ứng do hoạt hóa dưỡng bào. Khi dưỡng bào được hoạt hóa, giải phóng ra histamine, prostaglandine (PGD2), cysteinyl-leukotriene (LTC4, LTD4, LTE4). Những chất này sẽ quay lại tác động tăng tập trung và hoạt hóa bạch cầu ái toan, tế bào Th2 và bạch cầu ái kiềm đến mô phổi [15], những tế bào này được kích thích sản xuất ra hơn 100 loại chất trung gian hóa học gây nên tình trạng viêm đa dạng trên đường dẫn khí bệnh nhân hen [16]. (Hình 1.1).

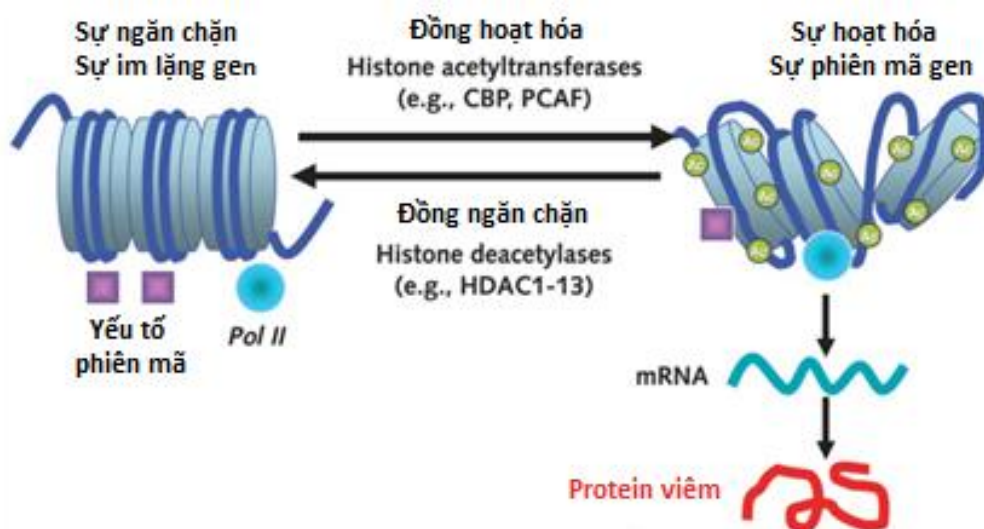
Trong cơ chế viêm dị ứng của hen, có sự mất cân bằng đáp ứng miễn dịch giữa Th1 và Th2 tạo nên các kiểu hình hen khác nhau. Phần lớn (80%) hen phế quản có ưu thế trội hơn theo hướng Th2 với các biểu hiện dị ứng trong tiền sử, lâm sàng cũng như biểu hiện về ưu thế tăng bạch cầu ái toan, tăng sự mẫn cảm với các dị nguyên dị ứng thể hiện ở test lấy da, tăng các interleukine đặc trưng như IL4, IL5, IL13 hay sự tăng nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra [15]. Khuynh hướng phản ứng của cơ thể theo hướng Th2 đóng vai trò quan trọng không những trong bệnh học của hen mà còn ở các bệnh dị ứng, hiểu biết rõ và phân biệt hen phế quản theo hướng nào giúp ích cho điều trị phù hợp trên lâm sàng [17].

#### 1.2.2.2. Cơ chế phân tử của viêm trong hen phế quản

Trong cơ thể, có ít nhất 2 dạng thông tin trong tế bào là thông tin di truyền và thông tin ngoại di truyền (epigenetic). Hen phế quản cũng như một số bệnh lý không lây khác như béo phì, ung thư,... sự biểu hiện kiểu hình thông qua ngoại di truyền ngày càng được đề cập nhiều hơn. Ngoại di truyền là sự thay đổi thông qua cơ chế hóa học trên chuỗi DNA nhưng không thay đổi trong chuỗi DNA giúp điều hòa biểu hiện của gen qua các cơ chế chính như: methyl hóa DNA làm gen không biểu hiện → quá trình sao mã bị ức chế; sự biến đổi histon – acetyl hóa lysin làm các gen được biểu hiện → tổng hợp nên protein và micro RNA.

Viêm trong hen được gây nên bởi các protein viêm bao gồm các cytokine, chemokine, các phân tử bám dính, các men viêm và các thụ thể liên quan. Các gen gây viêm tổng hợp nên những protein viêm này.

Trong hen phế quản, các gen tiền viêm được kích hoạt bởi các yếu tố phiên mã nhân (nuclear factor- $\kappa$ B: NF- $\kappa$ B) và yếu tố hoạt hóa protein 1 (activator protein 1: AP-1) hoạt động trong tế bào biểu mô đường dẫn khí. Các yếu tố này được kích hoạt bởi sự tiếp xúc với virus (ví dụ như Rhinovirus), các kích thích ở hen như cytokine, TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , và các thay đổi miễn dịch. Khi yếu tố phiên mã nhân NF- $\kappa$ B hoặc AP-1 được hoạt hóa sẽ đi vào trong nhân tế bào kết hợp với các yếu tố đồng vận hoạt hóa và kết hợp trên vùng nhận diện của phân tử DNA. Kết quả của quá trình này là sự acetyl hóa histon: các phân tử acetyl được gắn vào vị trí lysin trên đuôi histon làm loại bỏ điện tích dương dưới tác dụng của men HAT (histon acetyl transferase). Sự acetyl hóa này làm giảm ái lực giữa histon và DNA dẫn đến giải xoắn phân tử DNA đang quấn quanh lõi histon, tạo điều kiện cho quá trình sao chép các gen gây viêm được bắt đầu và tổng hợp nên các protein đáp ứng viêm như cytokine, chemokine, inducible nitric oxide synthase (iNOS),... các chất này được tổng hợp gây nên viêm trong hen phế quản (Hình 1.2).



**HÌNH 1.2:** *Quá trình Acetylation Histon điều hòa hoạt động gen [18]*

Trái lại, sự khử acetyl dưới tác dụng của men histon deacetylase - HDAC (ngược quá trình acetylation của histon) giúp cho phân tử của DNA kết hợp chặt chẽ với histon nên ức chế quá trình phiên mã của phân tử DNA, ức chế phiên mã các gen gây phản ứng viêm.

#### 1.2.2.3. Các tế bào và kiểu hình viêm trong hen

*Dưỡng bào:* có vai trò chủ yếu trong pha đáp ứng sớm của HPQ. Dưỡng bào khi được hoạt hóa giải phóng ra các chất trung gian hóa học viêm gồm: histamine, cysteinyl leukotriene, prostaglandine D<sub>2</sub>, các IL4, IL9, IL13, chemokine [19].

*Bạch cầu ái toan:* đây là tế bào có vai trò chủ yếu trong pha đáp ứng muộn và giai đoạn viêm mạn tính đường dẫn khí. Bạch cầu ái toan có thể bị kích hoạt bởi IL5, IL3 từ tế bào lympho T. Khi bị kích hoạt bạch cầu ái toan giải phóng ra các chất trung gian hóa học và các cytokin gây viêm như eosinophil cationic protein, eosinophil peroxidase, các interleukin IL2-6, IL9-13, các cysteinyl leukotriene,... Các chất này gây co thắt cơ trơn phế quản, tăng tính phản ứng của phế quản, gây tổn thương tế bào biểu mô và gây tăng tắc nghẽn, tái cấu trúc đường dẫn khí [20].

*Bạch cầu trung tính:* số lượng bạch cầu đa nhân trung tính tăng ở đường dẫn khí và đờm của bệnh nhân hen nặng và bệnh nhân hen có hút thuốc lá. Bạch cầu trung tính giải phóng các cytokin như IL1, TNF $\alpha$ , yếu tố tăng trưởng G-CSF (yếu tố tăng kích thích tạo dòng bạch cầu hạt - đại thực bào) có chức năng tiền viêm mạnh.

Ngoài các tế bào trên, bạch cầu ái kiềm, tế bào lympho, tế bào tua gai hay đại thực bào phế nang cũng đóng vai trò quan trọng trong quá trình gây viêm đường dẫn khí.

Dựa vào ưu thế xuất hiện của tế bào viêm, hen phế quản được chia thành các kiểu hình trên lâm sàng tương ứng như: hen tăng bạch cầu ái toan, hen tăng bạch cầu trung tính, hen loại hỗn hợp tế bào hay ít tế bào.

#### *1.2.2.4. Nồng độ oxit nitrit ở hơi thở ra và kiểu hình viêm trong hen*

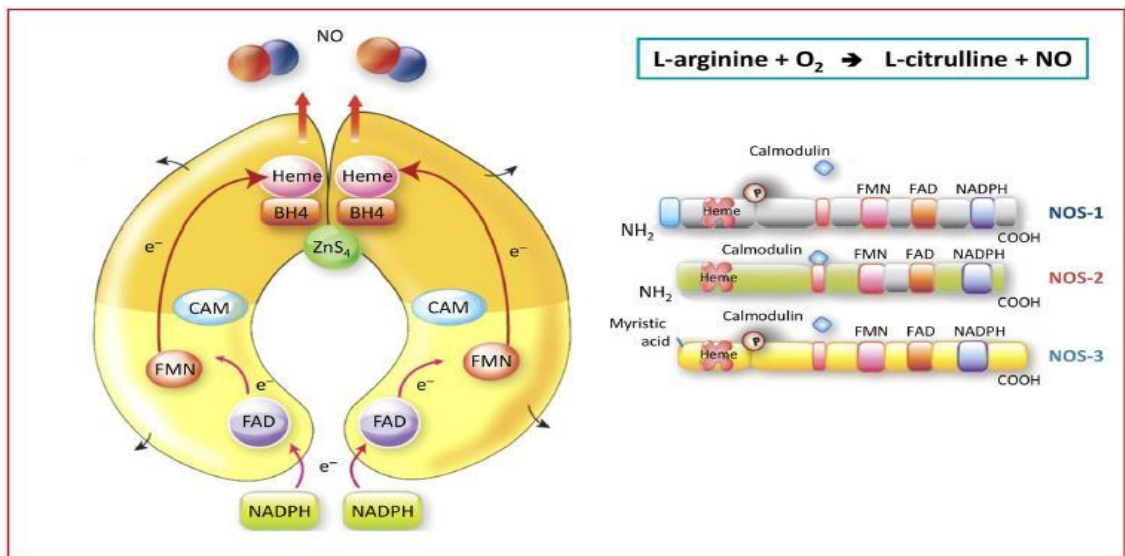
Gần đây, một phương pháp mới được ứng dụng để đánh giá tình trạng viêm đường dẫn khí là đo nồng độ oxit nitrit khí thở ra (fractional exhaled nitric oxide - F<sub>E</sub>NO) với ưu điểm an toàn, dễ thực hiện và chính xác, có thể làm được ở trẻ nhỏ [21]. Từ những năm 1990, khi F<sub>E</sub>NO bắt đầu đo được đến nay, rất nhiều nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan chặt chẽ giữa bạch cầu ái toan trong máu, bạch cầu ái toan trong đờm, trong dịch rửa phế quản hay trong sinh thiết phổi với F<sub>E</sub>NO [22],[23]. Do đó, F<sub>E</sub>NO phản ánh tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan được sử dụng như một chỉ dấu giúp theo dõi đánh giá tình trạng viêm trong hen. Theo khuyến cáo đầu tiên của ATS và ERS vào năm 1999 và được cập nhật vào các năm 2005, 2006, 2011, F<sub>E</sub>NO giúp chẩn đoán hen, tiên đoán các cơn hen cấp tính, dự báo tình trạng đáp ứng ICS, theo dõi đánh giá đáp ứng điều trị ở bệnh nhân HPQ [21],[24-25].

#### *Nguồn gốc oxit nitrit (NO) trong khí thở ra và nguyên lý đo*

NO là một phân tử điều hòa nội sinh quan trọng được tổng hợp bởi nhiều tế bào khác nhau trong đường dẫn khí như tế bào biểu mô, bạch cầu ái toan, bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào, các nguyên bào sợi,... Phân tử

NO nguồn gốc từ phản ứng giữa oxy và một nguyên tử nitơ của axit L-arginine dưới tác dụng của men tổng hợp NO synthase (NOS). Sau khi được sản xuất trong tế bào, khí NO hòa tan sẽ khuếch tán qua lớp mô và đi vào lòng phế quản hoặc phế nang dưới dạng khí, trộn lẫn với khí thở ra và có thể đo được với các mức nồng độ khác nhau tùy theo mức độ sản xuất.

Có 3 dạng NOS tham gia vào quá trình sinh tổng hợp NO là NOS-1, NOS-2, NOS-3 trong đó, NOS-1 và NOS-3 luôn tồn tại và sản xuất NO liên tục với số lượng ít nên gọi là NOS cơ bản. Trong khi đó, NOS-2 còn gọi là men cảm ứng iNOS (inducible NOS), ở điều kiện bình thường ít hiệu hiện nhưng được tăng tổng hợp, biểu hiện trong phản ứng viêm dẫn đến sản xuất ra NO với số lượng lớn. Chỉ có sự biểu hiện của iNOS ở tế bào biểu mô phế quản mới liên quan đến nồng độ  $F_{E}NO$  [26]. (Hình 1.3).



**HÌNH 1.3: Nguồn gốc sinh tổng hợp NO [27]**

### ***$F_{E}NO$ và kiểu hình viêm trong hen phế quản:***

Trên lâm sàng chủ yếu chia 2 nhóm kiểu hình chính là hen tăng bạch cầu ái toan liên quan đến sự đáp ứng tốt với corticosteroid và hen không tăng bạch cầu ái toan, đề cập đến sự tăng bạch cầu trung tính kém đáp ứng với CS. Xác định các kiểu hình viêm giúp đưa ra phương pháp điều trị phù hợp.

Viêm tăng bạch cầu ái toan đường dẫn khí có thể ảnh hưởng gián tiếp đến sự tăng  $F_{E}NO$  thông qua con đường tổng hợp enzyme NOS-2. Do đó,  $F_{E}NO$  phản ánh tình trạng viêm đường dẫn khí tăng bạch cầu ái toan, mà mối quan hệ giữa tăng bạch cầu ái toan đường dẫn khí và sự đáp ứng với CS đã được khẳng định. Vì thế,  $F_{E}NO$  không chỉ là chất chỉ điểm gián tiếp đánh giá mức độ viêm đường dẫn khí mà còn có ý nghĩa tiên lượng đáp ứng với thuốc chống viêm steroid ở bệnh nhân [28].

### ***1.2.2. Cơ chế tăng tính phản ứng của phế quản***

Có rất nhiều yếu tố tham gia vào cơ chế tăng tính phản ứng của phế quản: sự co thắt quá mức của cơ trơn, dày thành phế quản do viêm phù nề, hay thần kinh bị kích thích quá mức trong viêm. Trong đó viêm đường dẫn khí đóng vai trò then chốt [16].

### ***1.2.3. Cơ chế co thắt phế quản***

Co thắt phế quản là hậu quả của quá trình viêm. Trong hen phế quản, thụ thể  $\beta_2$  bị suy giảm làm cho men adenylcyclase kém hoạt hóa gây nên thiếu hụt AMPc ở cơ trơn phế quản. Tình trạng này làm ion canxi xâm nhập vào tế bào, đồng thời các tế bào viêm được hoạt hóa sẽ giải phóng ra các chất trung gian gây co thắt cơ trơn phế quản.

### ***1.2.4. Tái cấu trúc đường dẫn khí***

Quá trình này xảy ra ở mọi giai đoạn của bệnh và tiến triển từ từ tùy theo từng bệnh nhân. Hậu quả là gây tắc nghẽn đường dẫn khí không hồi phục và tăng tính đáp ứng phế quản bền vững làm cho bệnh trở lên dai dẳng và mạn tính.

## **1.3. Chẩn đoán hen phế quản ở trẻ trên 5 tuổi**

Chẩn đoán HPQ dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng. Ở trẻ em, HPQ có những đặc điểm riêng nên chẩn đoán cũng có những đặc trưng riêng.

### **1.3.1. Chẩn đoán xác định**

Chẩn đoán theo GINA 2014 [29]: dựa vào các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên cơ sở thăm khám một cách hệ thống cẩn thận và khai thác toàn diện bệnh sử:

#### **1.3.1.1. Khai thác tiền sử gia đình và bản thân:**

Tiền sử gia đình: khai thác tiền sử dị ứng của người thân ruột thịt trong gia đình (bố, mẹ, anh chị em ruột, ông, bà) các bệnh dị ứng như viêm mũi dị ứng, viêm da dị ứng, chàm thể tạng, hen phế quản.

Tiền sử bản thân: trẻ có cơ địa dị ứng như: chàm thể tạng, nổi mề đay, viêm mũi dị ứng, dị ứng thuốc, dị ứng thức ăn,...

#### **1.3.1.2. Đặc điểm lâm sàng**

*Triệu chứng hô hấp (cơ năng): trong tiền sử có các triệu chứng*

- Khò khè, khó thở, ho, nặng ngực: các bệnh nhân hen thường có nhiều hơn một trong số các triệu chứng trên.
- Triệu chứng tăng về đêm hoặc gần sáng.
- Triệu chứng thay đổi theo thời gian và khác nhau về mức độ.
- Triệu chứng có thể khởi phát, nặng hơn khi nhiễm virus, vận động gắng sức, tiếp xúc với dị nguyên, thay đổi thời tiết, cười to, hoặc khói thuốc lá.

*Triệu chứng thực thể:*

Dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân hen ngoài cơn thường không có triệu chứng. Khi có cơn hen cấp, có các triệu chứng thực thể của suy hô hấp hiện diện. Trong trường hợp hen cơn hen nặng, sự tắc nghẽn trở nên nhiều hơn khí vào phổi kém, thông khí kém có thể có dấu hiệu phổi âm. Khi hen trở thành mạn tính kéo dài, dấu hiệu căng giãn lồng ngực rõ, gõ phổi thấy vang hơn.

#### **1.3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng**

##### **1.3.1.3.1. Đo chức năng hô hấp (phế dung ký)**

Các thông số đánh giá chức năng hô hấp được thống nhất gồm 18 thông số, trong đó có các thông số hô hấp chính sau:



**Bảng 1.1: Các thông số hô hấp cơ bản [30]**

<b>VIẾT TẮT</b>	<b>TÊN</b>	<b>Giá trị bình thường</b>
VC	Vital capacity: Dung tích sống	> 80%
FVC	Forced vital capacity: Dung tích sống thở mạnh	> 80%
FEV <sub>1</sub>	Forced Expiratory Volume during 1 <sup>st</sup> second: Thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên	> 80%
FEV <sub>1</sub> /VC	Chỉ số Tiffeneau	> 70%
FEV <sub>1</sub> /FVC	Chỉ số Gaensler	> 70%
FEF <sub>25-75</sub>	Forced expiratory flow at 25-75%: Lưu lượng thở ra khoảng giữa của dung tích sống gắng sức	> 60%
PEF	Peak expiratory flow: Lưu lượng đỉnh thở ra	> 80%

Trong hen phế quản, có bằng chứng của giới hạn luồng khí thở ra dao động: giá trị giới hạn luồng khí thở ra thể hiện rối loạn thông khí tắc nghẽn, ít nhất một lần trong quy trình chẩn đoán có FEV<sub>1</sub> thấp (bình thường > 80% so với lý thuyết), FEV<sub>1</sub>/FVC giảm (bình thường > 70% so với lý thuyết, ở trẻ em > 90%).

Các thông số được sử dụng khi đánh giá tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ ở trẻ em: FEF<sub>25-75</sub> ≤ 60% so với lý thuyết, FEF<sub>25</sub> hoặc FEF<sub>50</sub> ≤ 60% so với lý thuyết.

Có bằng chứng thay đổi chức năng hô hấp so với trẻ khỏe mạnh: có một hay nhiều hơn trong số các nghiệm pháp sau dương tính giúp khẳng định chẩn đoán:

- FEV<sub>1</sub> tăng lớn hơn 12% so với giá trị ban đầu sau nghiệm pháp phục hồi phế quản.
- Dao động trung bình lưu lượng đỉnh (PEF: peak expiratory flow) ban ngày trung bình > 13%.

- Nghiệm pháp gắng sức dương tính: giảm  $FEV_1 > 12\%$  so với ban đầu hoặc  $PEF > 15\%$ .
- Nghiệm pháp gây co thắt phế quản dương tính (thường ở người lớn).
- Giữa những lần khám dao động  $FEV_1 > 12\%$  hoặc dao động  $PEF > 15\%$ .

*Nghiệm pháp phục hồi phế quản:*

Đo thể tích thở ra tối đa trong giây đầu tiên ( $FEV_1$ ) trước và sau khi dùng salbutamol dưới dạng phun hít với liều lượng 200mcg sau 10-20 phút. Nếu  $FEV_1$  tăng trên 12% (hoặc trên 200ml) thì coi là nghiệm pháp phục hồi phế quản dương tính chứng tỏ loại thông khí tắc nghẽn có đáp ứng với thuốc giãn phế quản. Nghiệm pháp phục hồi phế quản dương tính là đặc trưng của hen, nhưng nghiệm pháp âm tính khi làm lần đầu cũng không loại trừ bệnh nhân không hen mà còn phụ thuộc vào lâm sàng và các xét nghiệm khác.

*Nghiệm pháp gây co thắt phế quản:*

Nghiệm pháp hít methacholine và nghiệm pháp chạy gắng sức (nghiệm pháp vận động) giúp góp phần chẩn đoán trẻ bị HPQ. Tuy nhiên phản ứng quá mức của phế quản đối với methacholin cũng gặp ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng và các bệnh phổi mãn khác như xơ nang phổi, dị sản phế quản phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, nên một số nghiên cứu gợi ý dùng nghiệm pháp vận động thì đặc hiệu với hen hơn.

1.3.1.3.2. Đo nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra

***Kỹ thuật đo  $F_{ENO}$***

Có 2 phương pháp đo  $F_{ENO}$ : đo trực tuyến (online) cho kết quả ngay tại thời điểm đo; đo ngoại tuyến (offline) bằng cách thu nhận khí thở ra chứa trong túi khí để trong vòng 24 giờ. Kết quả đo sẽ được biểu thị bằng đơn vị “ppb” (part per billion) – phần tỷ đơn vị.

***Giá trị  $F_{ENO}$  ở người bình thường***

Mức  $F_{ENO}$  bình thường ở trẻ châu Á thường cao hơn  $F_{ENO}$  ở trẻ da trắng. Giá trị  $F_{ENO}$  ở trẻ khỏe mạnh trong các nghiên cứu khá dao động tại

Việt Nam.  $F_{E}NO$  cũng phụ thuộc vào chế độ ăn (chứa nitrit), tình trạng nhiễm virus, sử dụng thuốc chống viêm corticosteroid, leukotriene hoặc phơi nhiễm khói thuốc lá.

***Phân tích kết quả và ý nghĩa của  $F_{E}NO$  trong hen phế quản trẻ em***

Nồng độ NO trong khí thở ra ở bệnh nhân hen thường cao hơn người bình thường [31].

ATS/ERS năm 2011 sau khi họp đồng thuận đã khuyến cáo đưa ngưỡng  $F_{E}NO$  giúp chẩn đoán để theo dõi ở trẻ bị hen như sau:

- $F_{E}NO < 20$  ppb ( $< 25$  ppb ở người lớn): bình thường (ít khả năng viêm tăng bạch cầu ái toan, kém đáp ứng với ICS).
- $F_{E}NO$  từ 20-35 ppb (25-50 ppb ở người lớn): tăng có ý nghĩa (cần dựa vào nguyên nhân dấu hiệu lâm sàng để đưa ra chẩn đoán).
- $F_{E}NO > 35$  ppb ( $> 50$  ppb ở người lớn): tăng cao (viêm tăng bạch cầu ái toan ở những bệnh nhân có triệu chứng, đáp ứng tốt với điều trị bằng ICS).

***Vai trò của  $F_{E}NO$  trong chẩn đoán hen:***

Ở bệnh nhân có triệu chứng hô hấp, giá trị  $F_{E}NO$  giúp chẩn đoán hen được khẳng định hơn [32-33]. Tuy nhiên, giá trị  $F_{E}NO$  thấp cũng không loại trừ không mắc hen (có thể viêm tăng bạch cầu trung tính đường dẫn khí) hoặc ở bệnh nhân đã sử dụng CS trước đó.

Giá trị của  $F_{E}NO$  trong chẩn đoán hen sẽ tùy thuộc giá trị  $F_{E}NO$  tham chiếu của quần thể tương ứng khỏe mạnh không có dị ứng cơ địa. Giá trị  $F_{E}NO > 20$  ppb ở trẻ em ( $> 25$  ppb ở người lớn) có ý nghĩa giúp chẩn đoán hen [34]. Tóm lại, ngưỡng  $F_{E}NO$  để chẩn đoán hen thay đổi nhưng giá trị  $F_{E}NO$  giúp chẩn đoán hen tốt nhất khi kết hợp thêm với triệu chứng lâm sàng, phế dung ký và nghiệm pháp phục hồi phế quản.

***Vai trò của  $F_{E}NO$  trong theo dõi điều trị kiểm soát hen:***

*$F_{E}NO$  giúp theo dõi tình trạng viêm trong HPQ*

Sự thay đổi nồng độ  $F_{E}NO$  có ý nghĩa theo dõi tình trạng viêm đáp ứng với corticosteroid trong HPQ đã được ATS và GINA khuyến cáo. Các nghiên cứu đã công bố cho thấy có sự giảm  $F_{E}NO$  ở bệnh nhân hen sau điều trị bằng thuốc chống viêm [35]. Một ứng dụng quan trọng nhất của đo  $F_{E}NO$  trong điều trị hen là việc dựa vào nồng độ  $F_{E}NO$  để chỉnh liều thuốc chống viêm steroid. Theo khuyến cáo của ATS, việc chỉnh liều CS dựa trên sự biến đổi  $F_{E}NO$  trên 20% cho giá trị  $F_{E}NO > 50$  ppb và trên 10% cho giá trị  $F_{E}NO < 50$  ppb cho nhưng cần thận trọng ở trẻ em và cần phối hợp với các dấu hiệu lâm sàng để đánh giá mức độ kiểm soát hen.

*$F_{E}NO$  dự đoán đáp ứng với corticosteroid:* Nồng độ  $F_{E}NO$  cao chỉ ra sự đáp ứng tốt với điều trị ICS [21].

*$F_{E}NO$  giúp tiên đoán các cơn hen kịch phát:*

Đã có nhiều nghiên cứu về đo  $F_{E}NO$  trong tiên đoán những đợt kịch phát cấp tính. Tuy nhiên, lựa chọn giá trị  $F_{E}NO$  thế nào để tiên đoán có đợt kịch phát lại phụ thuộc vào đặc điểm nhân trắc, chủng tộc, thể tạng dị ứng cũng như xem xét các yếu tố khác có ảnh hưởng đến  $F_{E}NO$ . Vì thế, sử dụng sự thay đổi  $F_{E}NO$  so với ngưỡng ban đầu để cá thể hóa các giá trị  $F_{E}NO$  thích hợp trên từng bệnh nhân hen có thể phản ánh tốt hơn những thay đổi cơ bản của viêm đường dẫn khí so với việc dùng điểm cắt  $F_{E}NO$  dựa vào dữ liệu trên quần thể. Tại Việt Nam đã công bố nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật đo  $F_{E}NO$  để chẩn đoán, theo dõi giảm liều ICS cho bệnh nhân HPQ đến mức thấp nhất mà vẫn duy trì được sự kiểm soát hen và giảm chi phí điều trị [36] [37].

1.3.1.3.3. Các thăm dò chức năng khác và chẩn đoán hình ảnh [38]:

Phế thân ký: cho phép đo lường các thể tích phổi tĩnh, thể tích khí cặn (RV) và dung tích phổi toàn phần (TLC). Tỷ lệ RV/TLC đo lường bấy khí và có độ nhạy khi đánh giá ở hen nhẹ, ngắt quãng. Đo kháng lực đường dẫn khí đặc hiệu cho phép đánh giá tắc nghẽn nhẹ, thậm chí ở trẻ nhỏ.

Đo dao động xung ký IOS (Impulse Oscillation System): là kỹ thuật không xâm lấn dựa vào tín hiệu kháng lực đường dẫn khí và kháng trở phổi trong thì thở bình thường. Kỹ thuật này có thể thực hiện được ở trẻ từ 3 tuổi trở lên.

Chụp X- quang phổi: bệnh nhân hen nhẹ, X- quang phổi bình thường, khi bệnh nặng hơn có thể thấy dấu hiệu ứ khí.

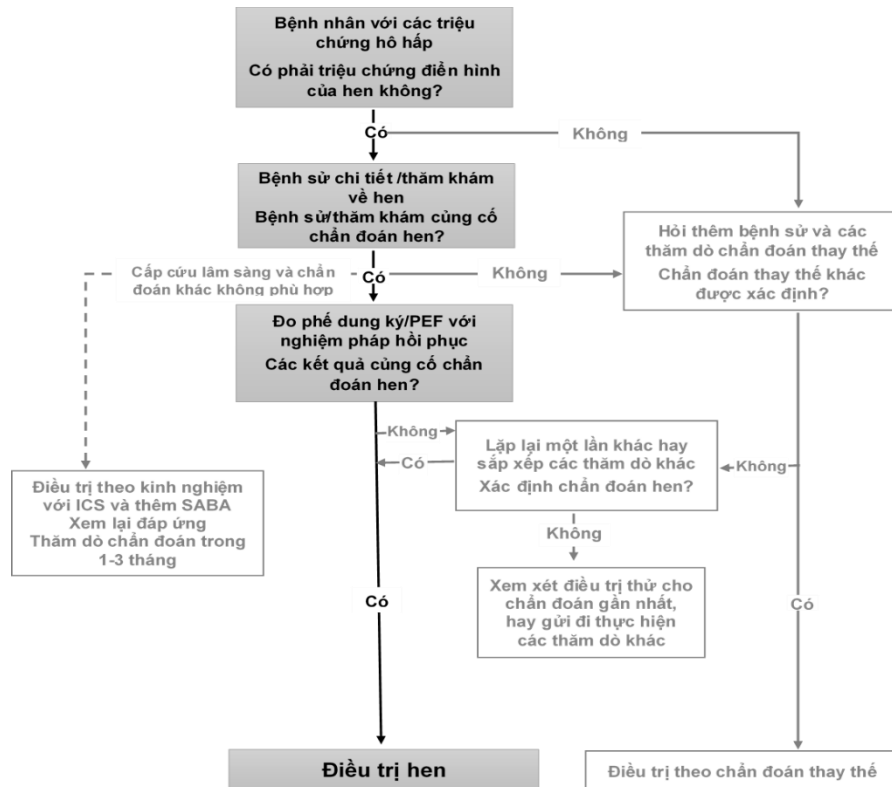
#### 1.3.1.3.4. Thử nghiệm dị ứng

Sự biểu hiện cơ địa dị ứng với triệu chứng hô hấp làm tăng khả năng hen dị ứng. Tình trạng dị ứng có thể xác định bằng test lấy da hoặc xét nghiệm IgE đặc hiệu.

Test lấy da với dị nguyên hô hấp, làm đơn giản và nhanh, có độ nhạy cao. Trong khi đó, IgE đặc hiệu độ tin cậy kém hơn, đắt hơn, nhưng có thể làm khi bệnh nhân không hợp tác, hoặc nếu tiền sử gợi ý phản vệ, chàm nặng, chướng da vẩy nổi hoặc thậm chí khi bệnh nhân đã dùng thuốc kháng histamine. Tuy nhiên, test lấy da hoặc định lượng IgE đặc hiệu dương tính không có nghĩa là dị nguyên đó gây triệu chứng hô hấp: phơi nhiễm với dị nguyên và mối quan hệ của nó với triệu chứng phải được xác định dựa vào tiền sử bệnh nhân [39].

Tương tự, hiện tượng tăng bạch cầu ái toan và nồng độ IgE trong máu giúp cho chẩn đoán nhưng không khẳng định là hen và nếu kết quả bình thường cũng không loại trừ hen.

### Lưu đồ chẩn đoán HPQ trên thực hành lâm sàng theo GINA [39]



#### 1.3.2. Chẩn đoán hen kháng corticosteroid (CS)

##### *Các định nghĩa hen nặng và tiêu chuẩn chẩn đoán*

Phần lớn bệnh nhân hen được kiểm soát với ICS. Tuy nhiên, có từ 10-40% không đáp ứng điều trị. Trong đó, có khoảng 5-10% cần sử dụng ICS liều cao và 1% bệnh nhân thường xuyên phải sử dụng CS đường uống để kiểm soát triệu chứng. Như vậy, một lượng nhỏ bệnh nhân hen kháng CS, một thuốc chống viêm thiết yếu trong HPQ [40].

Hen kháng corticosteroid được mô tả từ 40 năm trước ở những bệnh nhân không đáp ứng trên lâm sàng và có giảm bạch cầu ái toan máu dù đã sử dụng liều uống corticosteroid cao (6 bệnh nhân) [41]. Đến năm 1999, hội nghị đồng thuận đầu tiên Hội Hô hấp Châu Âu Task Force đưa ra những định nghĩa đầu tiên như “Hen khó là hen không được kiểm soát mặc dù đã sử dụng corticosteroid hít liều cao có hoặc không có sử dụng corticosteroid toàn thân và được theo dõi chuyên khoa ít nhất 6 tháng” [42]. Sau đó 1 năm, vào năm

2000 ATS đưa thêm khái niệm hen kháng trị - hen kháng CS. Định nghĩa gồm 2 tiêu chuẩn chính và 7 tiêu chuẩn phụ [43].

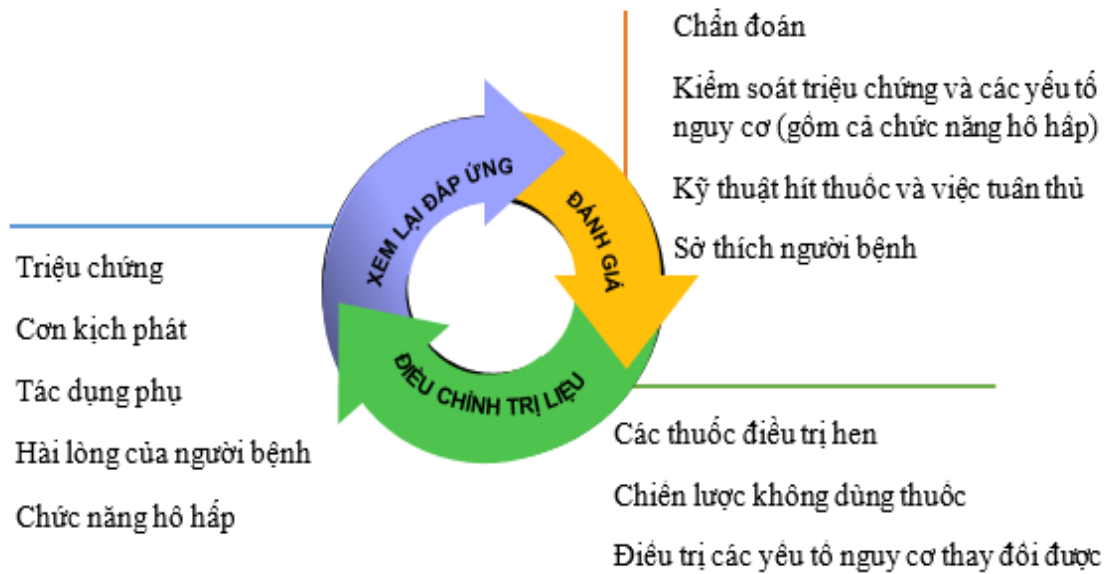
Mặc dù ATS đã đưa ra các khái niệm nhưng các đồng thuận về hen nặng kháng trị ở trẻ em còn hạn chế. Năm 2008, nhóm các vấn đề về hen nặng và đánh giá ban đầu ở trẻ em PSACI (Problematic Severe Asthma in Childhood Initiative) đã đề nghị sử dụng thuật ngữ: Hen nặng cần phải cân nhắc – Problematic severe asthma để mô tả hen ở trẻ em trong tuổi học đường đã sử dụng  $\geq 800$  mcg/ngày budesonide hoặc với liều ICS tương đương cộng với LABA, kháng thụ thể leukotriene LTRA hoặc theophylline vẫn chỉ kiểm soát kém. Đồng thời hen khó trị, loại hen gặp nhiều ở trẻ em hơn hen kháng trị cũng được đề cập “Hen khó trị là hen đạt kiểm soát kém do sai chẩn đoán, các bệnh đồng mắc, tuân thủ điều trị kém, có vấn đề về tâm thần và chưa kiểm soát được các yếu tố môi trường” [44].

#### **1.4. Điều trị dự phòng hen phế quản**

Điều trị dự phòng hen là nội dung cơ bản nhất của quản lý hen, điều trị dự phòng chủ yếu với các thể nhẹ và vừa, tiến hành khi bệnh nhân vẫn ở cộng đồng, thể hen nặng và nguy kịch được điều trị tại bệnh viện.

##### ***1.4.1. Nguyên tắc điều trị***

Tuân theo một chu trình chặt chẽ và liên tục gồm đánh giá, điều chỉnh việc điều trị và xem lại đáp ứng (Hình 1.4).



**HÌNH 1.4: Chu trình xử trí hen dựa trên sự kiểm soát [45]**

Điều trị dự phòng hàng ngày nên được bắt đầu ngay khi bệnh nhân được chẩn đoán xác định HPQ. Cần giá độ nặng của hen để xác định bậc điều trị ban đầu cho phù hợp với bệnh nhân.

Sau đó, bác sĩ điều trị đánh giá tình trạng kiểm soát hen của bệnh nhân để có các bước tăng hay giảm bậc hen cho hợp lý. Thuốc kiểm soát hen phù hợp với từng bước tiếp cận để đạt được kiểm soát triệu chứng và giảm thiểu nguy cơ xuất hiện cơn kịch phát, giới hạn luồng khí cố định và tác dụng phụ của thuốc. Khi HPQ kiểm soát tốt trong vòng 2-3 tháng, điều trị có thể giảm bậc (Bảng 1.2).

Điều trị để kiểm soát tốt:



**Bảng 1.2: Điều trị dựa trên mức độ kiểm soát [16]**

MỨC ĐỘ KIỂM SOÁT		ĐIỀU TRỊ		
Kiểm soát tốt		Duy trì, tìm bậc kiểm soát thấp nhất		
Kiểm soát một phần		Tăng bậc để đạt mức kiểm soát		
Chưa được kiểm soát		Tăng bậc đến khi kiểm soát được		
Đợt kịch phát		Điều trị đợt kịch phát		

Bước 1	Bước 2	Bước 3	Bước 4	Bước 5
Giáo dục sức khỏe về Hen				
Kiểm soát môi trường				
Cường $\beta_2$ tác dụng nhanh (khi có cơn)	Cường $\beta_2$ tác dụng nhanh (theo nhu cầu)			
	<i>Chọn một</i>	<i>Chọn một</i>	<i>Thêm một hoặc hơn</i>	<i>Thêm một hoặc cả hai</i>
	ICS liều thấp	ICS liều thấp cùng với cường $\beta_2$ tác dụng dài	ICS liều trung bình hoặc cao cùng với cường $\beta_2$ tác dụng dài	Glucocortico steroid dạng uống (liều thấp nhất)
	Kháng Leucotrien	ICS liều trung bình hoặc cao	Kháng Leucotrien	Liệu pháp kháng IgE
		ICS liều thấp cùng kháng Leucotrien	Theophyllin phóng thích chậm	
		ICS liều thấp cùng Theophyllin phóng thích chậm		

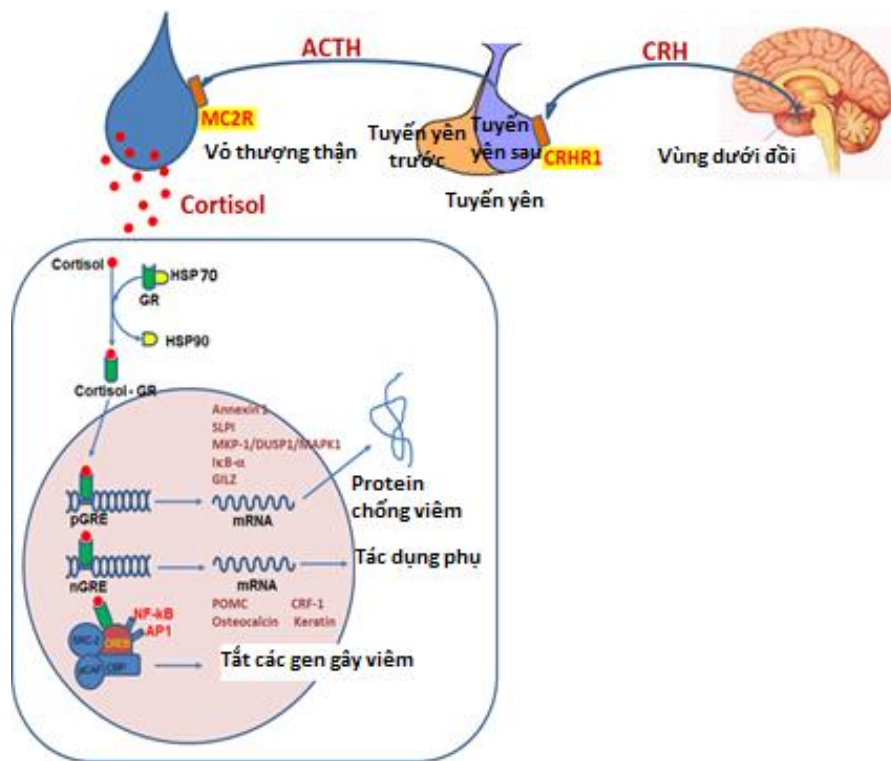
Trong các nhóm thuốc điều trị HPQ, corticosteroid là thuốc đầu tay được sử dụng rộng rãi nhất cả ở người lớn và trẻ em. Liều corticosteroid hít (ICS) ở trẻ em cần được theo dõi thường xuyên qua tái khám, điều chỉnh nâng, hạ bậc hợp lý để duy trì mức kiểm soát tốt.

#### **1.4.2. Corticosteroid trong điều trị hen phế quản**

##### **1.4.2.1. Cơ chế chống viêm của corticosteroid**

Glucocorticosteroid nội sinh được tổng hợp ở tuyến vỏ thượng thận dưới sự điều hòa của trục nội tiết: dưới đồi – tuyến yên – thượng thận. Dưới

tác dụng của các yếu tố gây viêm và stress, vùng dưới đồi bị kích thích và giải phóng Corticotropin releasing hormone (CRH). Hormon này đóng vai trò điều hòa sự bài tiết của Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) và hệ catecholamin đáp ứng với CRH. CRH được gắn với thụ thể là CRHR mà dưới nhóm là CRHR1 ở thùy trước tuyến yên làm ACTH ở tuyến yên được giải phóng để kết hợp với thụ thể Melanocortin 2 (MCR2) trên vỏ thượng thận, gây kích thích tổng hợp và bài tiết cortisol [46].(Hình 1.5)



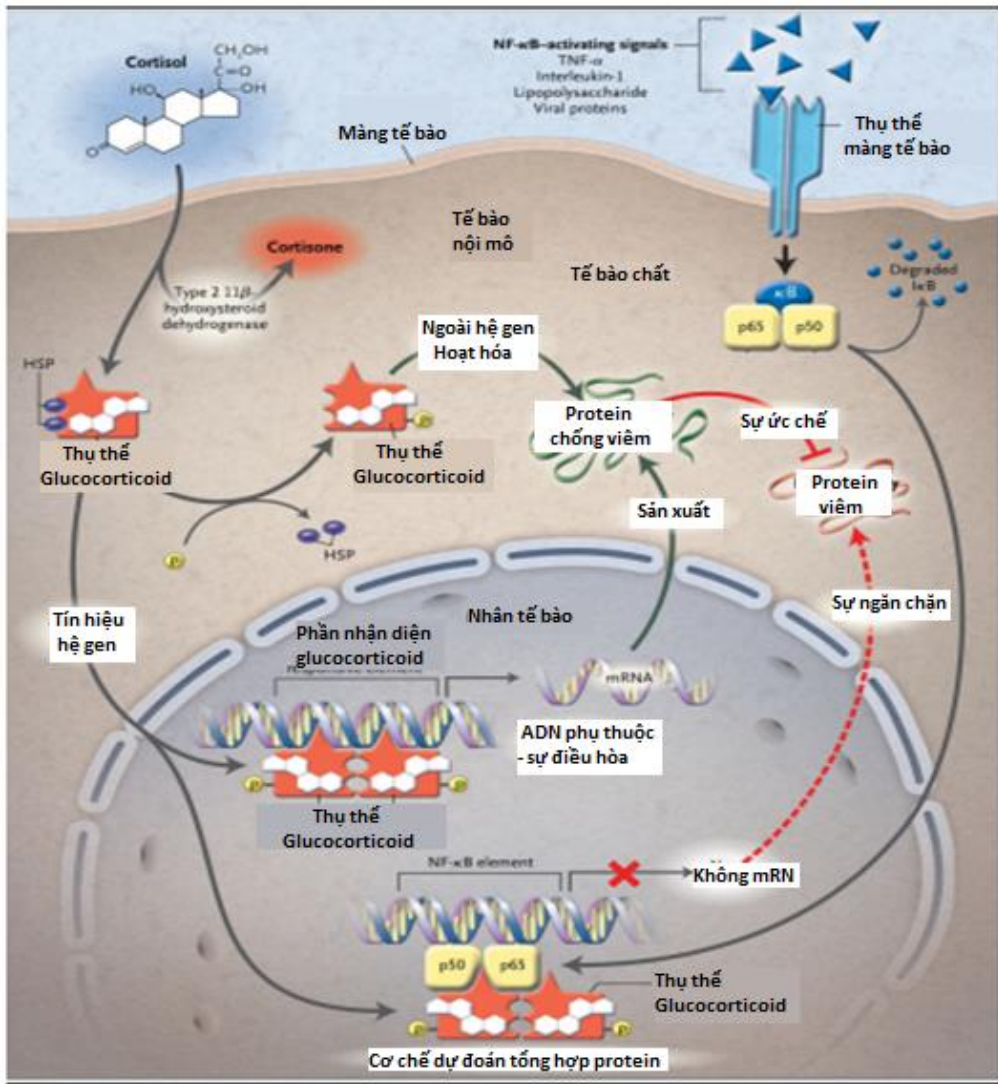
**HÌNH 1.5: Hoạt động của glucocorticosteroid [47], [48]**

Cả glucocorticoid (GC) nội sinh và ngoại sinh đều kết hợp với thụ thể của glucocorticoid (glucocorticoid receptor - GR) trong bào tương. GR trong bào tương bị ức chế, giới hạn bởi phức hợp protein gồm 2 tiểu phần 70 và 90 Heat shock protein (HS970 và HSP90). Khi GC vào bào tương kết hợp với GR thì protein heat shock 70, 90 bị tách ra khỏi GR tạo điều kiện cho sự kết hợp giữa GC và GR để đi vào nhân tế bào. Có 2 dạng GR là GR $\alpha$  và GR $\beta$

nhưng chỉ GR $\alpha$  gắn với GC tạo ra sự phiên mã: 2 phức hợp  $\alpha$  GC-GR kết hợp trên phần nhận diện glucocorticoid (glucocorticoid response element) của phân tử DNA và mở đầu quá trình phiên mã cho sự hình thành các protein chống viêm như: Annexin 1, SLPI (secretory leukoprotease inhibitor), MKP1, GIL2 [49]. Đây chính là cơ chế chống viêm thứ nhất của corticosteroid khi sử dụng ở liều cao.

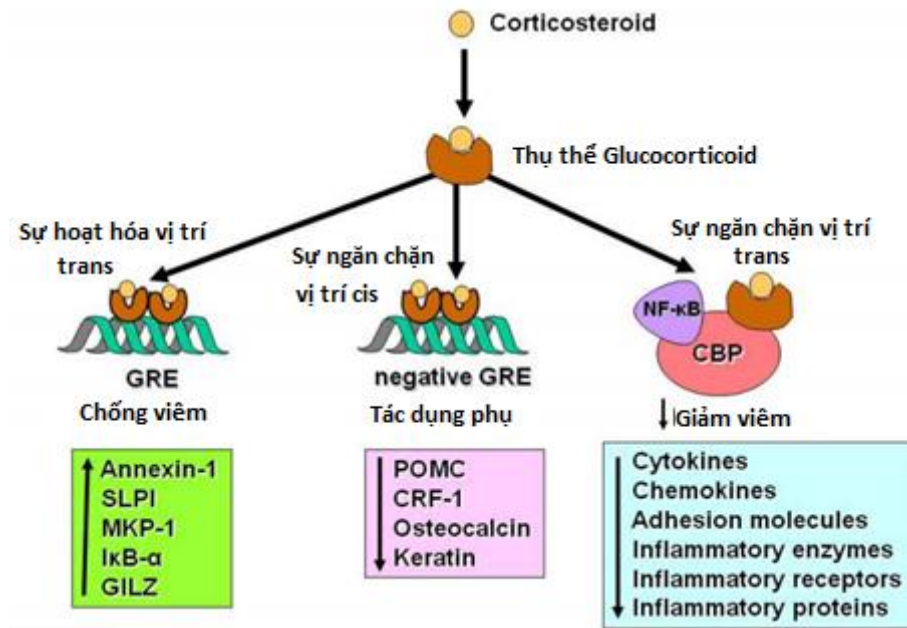
Mặt khác, phức hợp GC-GR kết hợp với các yếu tố sao chép tiền viêm (NF- $\kappa$ B, AP-1) và yếu tố đồng vận hoạt hóa nhân tế bào CREB gây bất hoạt các gen gây viêm, làm ức chế quá trình sản xuất protein gây viêm [50]. Phức hợp GC-GR cũng có thể gây bất hoạt trực tiếp men HAT dẫn đến giảm tổng hợp protein viêm. Đây là cơ chế chống viêm thứ 2 của GC nhưng thường xảy ra muộn hơn và với corticosteroid liều thấp.

Cơ chế chống viêm thứ 3 của GC thông qua hệ thống tín hiệu là các thụ thể của GC trên màng tế bào (còn gọi là hệ thống tín hiệu không qua con đường gen - non genomic pathways) ức chế sự phân hủy của norepinephine tại chỗ (Hình 1.6).



**HÌNH 1.6: Cơ chế phân tử chống viêm của corticosteroid [50]**

Trong khi GC-GR tạo điều kiện kích thích sao chép các gen mã hóa các protein chống viêm theo cơ chế 1 thì có một phần nhỏ các phức hợp này cũng kết hợp trên các vùng nhận diện của một số gen khác và có tác dụng ngược là làm ức chế sao chép protein gây ra tác dụng phụ của corticosteroid như giảm osteocalcin, giảm keratin, giảm POMC (Pro-opiomelanocortin), CRF1 (Hình 1.7).



**HÌNH 1.7: Cơ chế chống viêm và tác dụng phụ của corticosteroid [51]**

#### 1.4.2.2. Cơ chế kháng corticosteroid (CS)

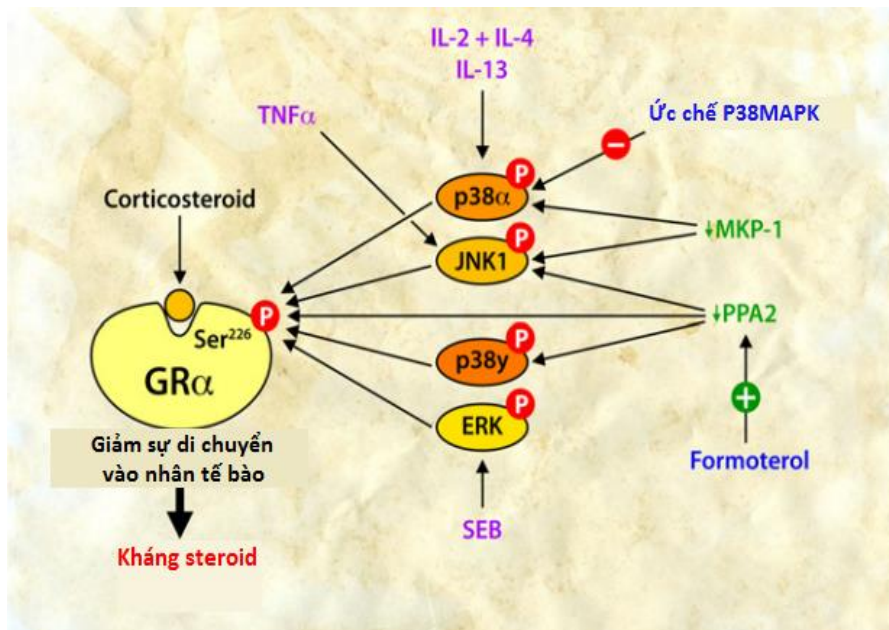
Cơ chế của hen kháng CS đa dạng, khác nhau ở từng cá thể và còn tiếp tục được nghiên cứu. Lambers nhận thấy ở những bệnh nhân kháng corticosteroid không có sự thiếu hụt cortisol (những bệnh nhân bị hội chứng Addison). Sự thiếu đáp ứng với CS đường uống cũng không thể giải thích bằng cơ chế giảm hấp thu ở dạ dày - ruột hoặc do được động học của thuốc [52]. Điều này gợi ý cơ chế của kháng CS nghiêng về ảnh hưởng chống viêm của CS hơn là sự chuyển hóa và hoạt động nội sinh của thuốc. Sự giảm hay mất khả năng chống viêm của CS dẫn đến tình trạng kháng trị trong hen được đề cập đến do sự bất thường trong từng giai đoạn của hoạt động của thụ thể glucocorticosteroid như: bất thường trong biểu hiện, kết hợp giữa corticosteroid và thụ thể glucocorticosteroid, sự di chuyển vào nhân tế bào để thực hiện quá trình sao chép dưới tác động của gen và yếu tố môi trường [53],[54].

Tính nhạy cảm của gen: Kháng corticosteroid ở bệnh nhân hen xuất hiện nhiều hơn trong các gia đình có người hen kháng CS gợi ý có yếu tố di

truyền liên quan đến đáp ứng CS [52]. Một nghiên cứu của Ducharme và cộng sự trên bệnh nhân hen nhạy cảm với corticosteroid và bệnh nhân kháng corticosteroid trên 11 gen đã chỉ ra có sự liên quan giữa gen và kháng corticosteroid, đó là các nhóm gen liên quan đến sự mã hóa các thành phần chính của con đường liên quan đến hoạt động của corticosteroid [55]. Các nhóm gen chính liên quan đến đáp ứng CS và chống viêm được đề cập bao gồm: *CRHR1*, *FCER2*, *GLCC11*, *TBX21*, *STIP1*,...

*Kiểm khuyết trong sự kết hợp với thụ thể của corticosteroid, sự di chuyển vào nhân tế bào:* khi corticosteroid (glucocorticoid - GC) vào bào tương sẽ kết hợp với thụ thể của corticosteroid (glucocorticoid receptor - GR) và đi vào trong nhân tế bào thực hiện phiên mã ra các protein chống viêm, ngăn cản phiên mã các gen viêm. Tuy nhiên khi GR bị phosphorin hóa (gắn phosphate) ở vị trí Serin 226 thì GR bị ức chế, không mang corticosteroid vào trong nhân tế bào được. Một hệ thống men gây nên quá trình phosphorin hóa gồm p38MAPK alpha (p38alpha) - men này được hoạt hóa bởi IL4, IL5, IL13; c-Jun N kinase (JNK) được hoạt hóa bởi TNF $\alpha$  và các cytokin, các men điều hòa tín hiệu ngoài tế bào (extracellular signal regulated kinase - ERK) được hoạt hóa nội độc tố B của tụ cầu (staphylococcal enterotoxin B - SEB), p38  $\gamma$  được hoạt hóa bởi IL2, IL4. Do đó ở bệnh nhân hen nặng kháng corticosteroid, hay bị nhiễm khuẩn, có sự tăng biểu hiện quá mức của các IL4, IL5, IL13 hay TNF $\alpha$  sẽ hoạt hóa hệ thống các men này gây quá trình phosphorin hóa ở GR nên GR không kết hợp được với GC [56].

Tuy nhiên có các yếu tố nội sinh MKP-1, PPA2 (serine/threonine phosphatase protein) là các phosphatase ức chế sự hoạt động của p38 $\alpha$ , JNK1, P38 $\gamma$ , ERK bằng cách tháo phosphate ở các men này. Đặc biệt hơn, PPA2 còn tháo phosphate được ở GR. Do đó GR đỡ bị bất hoạt do gắn phosphat. Ở những bệnh nhân hen kháng corticosteroid nhận thấy MKP-1 và PPA2 giảm (Hình 1.8).



**HÌNH 1.8: Cơ chế kháng corticosteroid [57]**

Tăng biểu hiện của glucocorticosteroid thụ thể  $\beta$  ( $GR\beta$ ):

Sự tăng biểu hiện của  $GR\beta$  được mô tả ở những bệnh nhân hen kháng corticosteroid [58]. Trong 2 thụ thể của glucocorticosteroid trong bào tương:  $GR\alpha$  và  $GR\beta$  thì chỉ có  $GR\alpha$  gắn với GC (glucocorticosteroid) đi vào nhân thực hiện được quá trình phiên mã còn  $GR\beta$  có gắn được GC nhưng không giúp thực hiện phiên mã. Do đó,  $GR\beta$  là đối thủ cạnh tranh của  $GR\alpha$  trong việc gắn corticosteroid.  $GR\beta$  tăng số lượng và biểu hiện khi cơ thể bị nhiễm khuẩn, đặc biệt nội độc tố của tụ cầu được thấy ở bệnh nhân hen nặng không dị ứng dẫn đến sự kết hợp được của GC với  $GR\alpha$  đi vào trong nhân giảm [59].

Ngoài ra, một số cơ chế khác cũng được đề cập đến trong hen kháng corticoid như: hoạt hóa quá mức yếu tố phiên mã AP-1[60], men histone deacetylase - HDAC giảm hoạt động [61], cơ chế miễn dịch – tế bào T điều hòa giảm tiết IL10[62].

*1.4.2.3. Tác dụng chống viêm và tác dụng phụ của corticosteroid*

*Tác dụng chống viêm*

Corticosteroid dạng hít (ICS) là thuốc kháng viêm tốt nhất trong hen, có tác dụng:

- Giảm gia tăng đáp ứng quá mức đường dẫn khí với yếu tố gây hen.
- Kiểm soát tình trạng viêm đường dẫn khí.
- Làm giảm triệu chứng của hen.
- Làm giảm số cơn hen nặng đến tối thiểu
- Cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân hen.

#### *Tác dụng phụ*

Những tác dụng phụ không mong muốn của CS khi sử dụng liều cao, đặc biệt ở trẻ em bao gồm: hạn chế tốc độ tăng trưởng, giảm mật độ xương hay như suy thượng thận, thay đổi màu sắc da... Vì vậy, việc sử dụng ICS kéo dài có thể khiến thầy thuốc và gia đình bệnh nhân lo ngại.

### **1.5. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng corticosteroid**

Corticosteroid là hòn đá tảng trong điều trị và kiểm soát hen vì tác dụng chống viêm hiệu quả, đặc biệt ở trẻ em. Tuy nhiên, có thể tới 40% trẻ không đáp ứng với điều trị và 5% kháng corticoid theo các nghiên cứu trước đây. Hen kháng trị corticoid tuy chiếm tỷ lệ nhỏ nhưng tốn kém chi phí, công sức với nhiều phương pháp điều trị rất khác nhau tùy từng bệnh nhân, kết quả cũng khác nhau. Do đó, hiểu được nguyên nhân, tiên lượng được các yếu tố nào hoặc có những dấu hiệu nào giúp nhận biết bệnh nhân này đáp ứng corticosteroid tốt hay đáp ứng không tốt giúp ích rất nhiều cho điều trị, đặc biệt ở trẻ em khi corticosteroid vẫn là thuốc điều trị hen chính.

Trên thực hành lâm sàng, tỷ lệ chẩn đoán nhầm là hen khoảng 10%, và đến 30% hoặc hơn không tuân thủ phác đồ điều trị CS được thông báo dẫn đến tình trạng khó kiểm soát hen [63]. Mặt khác, phơi nhiễm dai dẳng với các dị nguyên, các bệnh đồng mắc khác đi kèm như viêm mũi dị ứng, trào ngược dạ dày thực quản, ngừng thở khi ngủ... làm kém đáp ứng với thuốc điều trị.

Ngoài các các yếu tố trên, các yếu tố mang tính cá thể, di truyền và môi trường sống tác động mạnh mẽ đến sự đáp ứng ICS trong điều trị hen.



### 1.5.1. Các yếu tố cá thể và môi trường

Một số yếu tố liên quan đến corticosteroid dạng hít đã được nhận thấy:

*Giới:* ở người lớn, tình trạng đáp ứng kém với corticosteroid thường gặp nhiều ở nữ hơn nam giới. Điều này có thể liên quan đến hormone, hình thái học đường dẫn khí, khác nhau của lắng đọng ICS hay do yếu tố di truyền [64]. Nhưng cũng có nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt trong đáp ứng corticoid giữa hai giới [65].

*Phơi nhiễm với khói thuốc:* phơi nhiễm với khói thuốc lá cản trở hiệu quả chống viêm của corticosteroid do tác động lên cơ chế tác động của thuốc, bao gồm sự thay đổi gây ra viêm đường dẫn khí với ưu thế là bạch cầu đa nhân thay vì là bạch cầu ái toan, thay đổi các interleukine như tăng IL8, giảm IL10, giảm men HDAC [66] [67].

*Nhiễm trùng:* nhiều dữ liệu cho thấy rằng những nhiễm trùng mạn tính và tái phát với những vi khuẩn gây bệnh hô hấp đặc hiệu có thể liên hệ với tình trạng đáp ứng kém CS.

*Yếu tố khác:* các yếu tố khác đóng vai trò quan trọng trong sự đáp ứng thuốc corticosteroid ở người HPQ như: cơ địa dị ứng, viêm xoang, béo phì.

*Các dấu hiệu cận lâm sàng:*

Số lượng bạch cầu ái toan trong đờm, trong dịch rửa phế quản ban đầu tăng là dấu hiệu dự đoán đáp ứng tốt với điều trị ICS [68]. Sự thay đổi bạch cầu ái toan trong đờm trong quá trình điều trị cho biết tình trạng đáp ứng với thuốc. Tuy nhiên, kỹ thuật đếm bạch cầu trong đờm để hỗ trợ chẩn đoán và theo dõi đánh giá đáp ứng điều trị trong hen chưa phát triển ở Việt Nam. Số lượng bạch cầu ái toan tăng cũng là một trong những dấu hiệu tiên lượng đáp ứng với ICS, tuy nhiên độ đặc hiệu không cao bằng bạch cầu ái toan trong đờm.

Tình trạng test lấy da dương tính với các dị nguyên, tăng nồng độ IgE đặc hiệu hay IgE toàn phần lớn hơn 200 UI/mL cũng có giá trị tiên lượng đáp ứng với ICS ở trẻ [3].

$F_{ENO}$ : nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra dự đoán hen đáp ứng với corticosteroid.  $F_{ENO}$  giúp phân biệt kiểu hình lâm sàng ở bệnh nhân trước khi điều trị, nhờ đó giúp tiên lượng hướng điều trị bằng corticosteroid hay thay thế bằng thuốc khác. Nồng độ  $F_{ENO}$  cao ( $> 35$  ppb) chỉ ra sự đáp ứng tốt với điều trị ICS, tỉ lệ tiên đoán dương tính (likelihood ratio of a positive response) là 4,9 (CI95%: 2,2 - 10,9) [69].  $F_{ENO}$  tiên đoán sự đáp ứng với CS tốt và kiên định hơn phế dung ký, sự đáp ứng giãn phế quản, sự thay đổi lưu lượng đỉnh, hoặc sự tăng phản ứng phế quản khi điều trị với methacholine [5].

### 1.5.2. Yếu tố di truyền

Từ hơn ba thế kỷ trước, các nhà khoa học đã nhận thấy rằng hen phế quản có tính di truyền. Trong những thập kỷ gần đây các vấn đề di truyền trong hen được nghiên cứu nhiều hơn và tập trung vào hai hướng chính nhằm phát hiện ra các gen liên quan đến biểu hiện của bệnh và các gen liên quan đến đáp ứng thuốc điều trị HPQ.

Các gen liên quan đến bệnh hen chia thành nhiều nhóm như: gen liên quan đến cơ chế bệnh sinh, liên quan đến khởi phát hen (*ADAM33*, *ORMDL3*, *PHF11*,...), gen liên quan đến kiểu hình dị ứng (*IL-1RL1*, *WDR36*, *IL-33*), gen liên quan đến độ nặng của bệnh (*RAD/IL13*, *E357A*, *Q551R*), gen liên quan đến tính miễn cảm đường dẫn khí (*PCDH1*, *OPN3*, *CHML*)...

Trong khi đó, các gen liên quan đến đáp ứng thuốc được chia theo cơ chế của từng nhóm thuốc điều trị HPQ và ngày càng được nghiên cứu nhiều hơn trên thế giới. Có ba nhóm gen liên quan đến ba nhóm thuốc điều trị chính trong HPQ được tập trung nghiên cứu là: các gen liên quan đến đáp ứng corticosteroid như *FCER2*, *CRHR1*, *TBX21*, *NR3C1*, *STIP1*, *DUSP1*, *GLCC11*...; các gen liên quan đến đáp ứng thuốc beta 2 giao cảm gồm *ADRB2*, *ARG1*,... các gen liên quan đến đáp ứng thuốc leukotriene: *ALOX5*, *LTA4H*, *LTC4S*,... [6] [70]. Tại Việt Nam, chúng tôi chưa thấy có nghiên cứu nào tìm hiểu liên quan giữa gen và đáp ứng thuốc điều trị trong hen phế quản,

đặc biệt là nhóm corticosteroid, một thuốc thiết yếu trong điều trị hen cả trẻ em và người lớn.

*Một số thuật ngữ:*

SNP (single nucleotide polymorphism) – Đa hình đơn nucleotid: là sự thay thế một nucleotid tại cùng một vị trí gen giữa các cá thể trong loài, thậm chí giữa các bản sao khác nhau của cùng cá thể. Để phân biệt với hiện tượng đột biến điểm, một SNP được xác định thường có tần số phân bố trên 1% trong quần thể [71].

Một trong những thành tựu của dự án giải trình tự hệ gen người cho thấy trình tự DNA của hơn 6 tỷ người hiện nay có sự tương đồng đến 99,9%, và chỉ có 0,1% khác biệt. Theo Kruglyak, ít nhất 90% khác biệt di truyền đó là đa hình đơn nucleotid, và các đa hình đơn nucleotid này có liên quan trực tiếp đến sự phát sinh một số bệnh lý ở người cũng như trực tiếp ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng các loại thuốc khác nhau trong điều trị. Do đó, hoàn thiện bản đồ gen với các SNP trong tương lai, tiến tới giải mã các gen giúp tiên đoán bệnh, sự đáp ứng điều trị, ... từ đó có lời khuyên thích hợp cho từng cá thể.

*Các phương pháp xác định SNP liên quan đến gen đáp ứng thuốc trong hen phế quản:*

Trên thế giới hiện nay có nhiều phương pháp xác định SNP được phát hiện như kỹ thuật đa hình chiều dài đoạn cắt giới hạn (viết tắt là RFLP), kỹ thuật sử dụng đầu dò DNA (DNA-prober), kỹ thuật phân tích đa hình sợi đơn (viết tắt là SSCP), giải trình tự trực tiếp DNA, sắc ký lỏng cao áp biến tính, chip DNA (SNP micro array)...

Giải trình tự gen (DNA sequencing) là quy trình dùng để xác định trình tự sắp xếp của các nucleotid trong phân tử DNA. Trong các phương pháp phân tích SNP, phương pháp giải trình tự có ưu điểm là xác định được trình tự chuỗi DNA dài.

*Giải trình tự theo phương pháp Sanger (dideoxynucleotid):*

Đây là phương pháp giải trình tự gen cổ điển, được áp dụng rộng rãi nhất khoảng 25 năm qua. Nguyên lý của phương pháp này là: ngoài 4 loại nucleotid thông thường (gồm 4 loại deoxynucleotid triphosphat [dNTPs]: dATP, dTTP, dGTP và dCTP, được dùng làm cơ chất để tổng hợp DNA, người ta còn sử dụng thêm 4 loại dideoxynucleotid (là những deoxynucleotid có nhóm 3'OH được thay bằng H), do đó dideoxynucleotid không còn khả năng hình thành các nối phosphatdieste và làm ngưng quá trình tổng hợp DNA, tạo ra các đoạn DNA có kích thước kém nhau 1 nucleotid, trên cơ sở đó xác định được trình tự nucleotid. Điện di các đoạn DNA này với việc bổ xung 1% các loại ddNTP riêng biệt sẽ được 4 bản điện di khác nhau. Các băng DNA xác định nhờ việc gắn đồng vị phóng xạ vào môi, hoặc các ddNTP, dựa vào đó đọc trình tự DNA.

*1.5.1.1. Các gen liên quan đến đáp ứng thuốc corticosteroid*

Có từ 10-40% bệnh nhân hen phế quản kháng corticosteroid với các nguyên nhân khác nhau. Một trong số các nguyên nhân dẫn đến kém đáp ứng thuốc ICS là do sự khác biệt về di truyền. Chính vì lý do trên mà các nghiên cứu gần đây tập trung tìm hiểu về các gen đích và SNP mục tiêu có liên quan đến đáp ứng điều trị ICS nhằm phân loại được bệnh nhân để điều trị cho phù hợp nhất với tác dụng tốt nhất và ít tác dụng không mong muốn nhất hoặc định hướng điều trị bằng CS sớm hơn, với liều thấp hơn trên những cá thể có kiểu gen đáp ứng tốt hoặc chỉ định dùng các thuốc khác thay thế ICS để kiểm soát hen trên những cá thể có kiểu gen không đáp ứng nhằm mang lại hiệu quả điều trị tối ưu với tác dụng không mong muốn thấp nhất.

Theo sinh bệnh học của hen và cơ chế tác dụng hay dược động học, dược lực học của CS, các gen liên quan đến đáp ứng thuốc CS trong HPQ ở các nghiên cứu chia thành các nhóm chính với hơn 20 gen mục tiêu.

Nhóm liên quan đến cơ chế viêm trong HPQ, ví dụ: *FCER2*, *TBX21*.

Gen *FCER2* mã hóa protein thụ thể gắn với IgE ái lực thấp liên quan đến tăng các đợt kịch phát hen khi sử dụng ICS [8], [72].

Gen *TBX21* mã hóa protein là các yếu tố ảnh hưởng đến sự biệt hóa và sản xuất lympho T liên quan đến tính miễn cảm đường thở ở bệnh nhân sử dụng ICS [49], [73].

Nhóm gen liên quan đến cơ chế chống viêm của corticoid như: *CRHR1*, *NR3C1*, *STIP1*, *DUSP1*, *GLCCII*, *HADC*, *ORMDL3*, *ALLC*, *VEGF*.

Gen *CRHR1* mã hóa cho protein thụ thể kết cặp G-protein liên kết với các neuropeptide liên quan đến sự thay đổi FEV<sub>1</sub> khi điều trị ICS [10].

Gen *NR3C1* mã hóa protein thụ thể gắn với glucocorticoid liên quan kháng corticoid và độ nặng của hen [74].

Gen *STIP1* mã hóa protein đáp ứng và nối tiếp làm biến đổi chức năng của HSP70 thành HSP90 trợ giúp GC kết hợp được với GR để phiên mã gen được diễn ra, đa hình gen này liên quan làm tăng sự thay đổi FEV<sub>1</sub> sau cả 4 đến 8 tuần điều trị ICS [75].

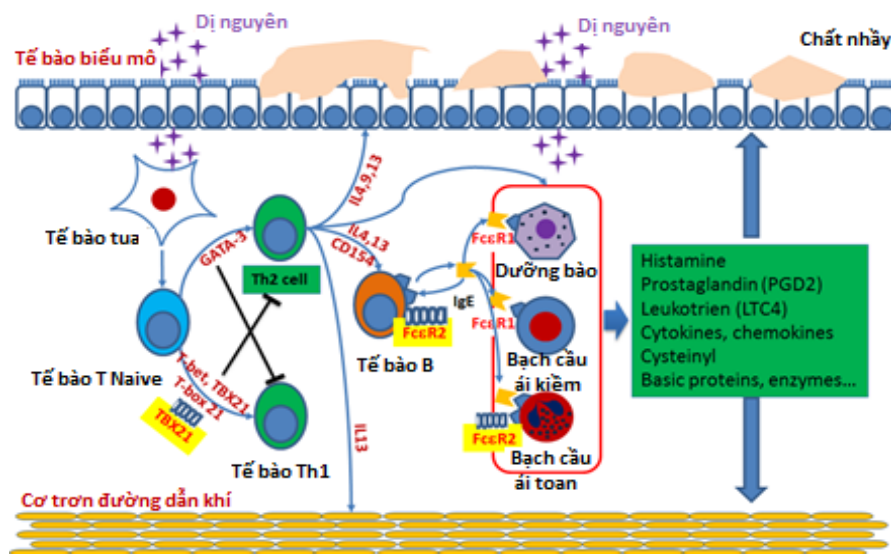
Gen *DUSP1* có tác dụng thông qua quá trình phosphoryl hóa dẫn đến ức chế MAPK và ức chế sản xuất của các protein tiền viêm. Đa hình rs881152, kiểu gen GG liên quan đến sự có sự cải thiện về câu hỏi kiểm soát hen tốt hơn (self-reported asthma control) khi điều trị bằng ICS so với kiểu gen AG và AA [76].

Gen *GLCCII* mã hóa cho protein có chức năng chưa rõ ràng, đa hình SNP gen *GLCCII* liên quan đến sự giảm chức năng hô hấp, tăng bạch cầu ái toan và periostin trong máu trong nghiên cứu điều trị ICS 4 năm [77].

Gen *HDAC* có vai trò then chốt trong cơ chế điều hòa gen gây viêm liên quan đến sự khử acetyl từ phân tử histon [78-79] liên quan đến độ nặng của hen; tại rs1741981 kiểu gen CC có sự thay đổi tăng FEV<sub>1</sub> thấp hơn kiểu gen TT và CT khi điều trị với corticosteroid toàn thân [80].

Gen *ORMDL3* mã hóa cho protein điều hòa tổng hợp spingolipid trong mạng lưới nội bào liên quan đến sự tăng FEV<sub>1</sub> 13,3% sau điều trị bằng corticoid trong nghiên cứu của Brece 2013.

Gen *ALLC* mã hóa loại enzyme giáng hóa axit uric, đa hình gen *ALLC* có liên quan đến sự thay đổi FEV<sub>1</sub> ( $p < 1.10^{-5}$ ) trong bệnh nhân điều trị hen và sự thay đổi có ý nghĩa nhất gặp ở rs11123610 của *ALLC* [81].



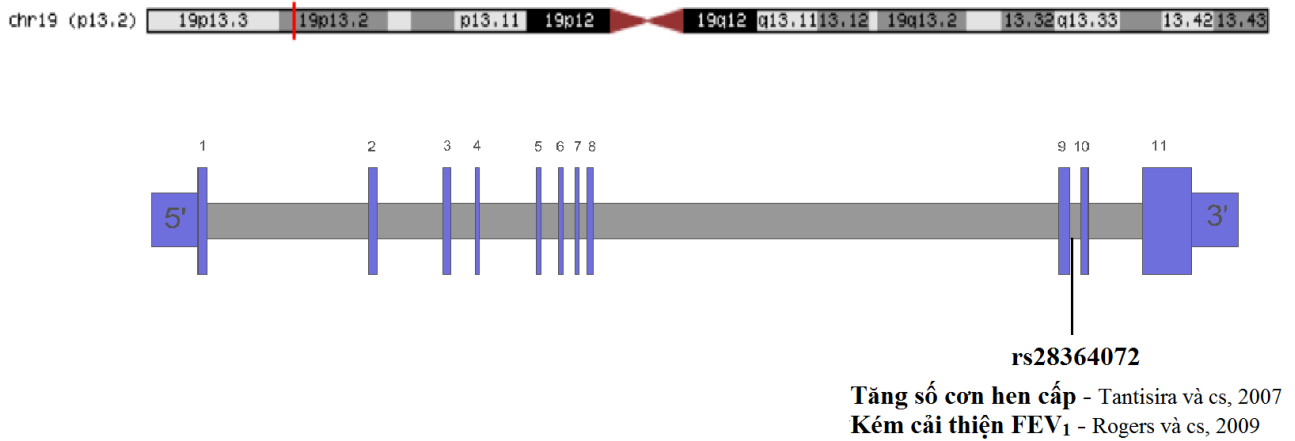
**HÌNH 1.9: Cơ chế viêm và các gen liên quan đến đáp ứng thuốc trong hen phế quản [82]**

Có rất nhiều đa hình ở các gen khác nhau liên quan đến đáp ứng CS được đề cập ở trên nhưng chưa có sự thống nhất, lặp lại rõ ràng trong các nghiên cứu về vai trò của từng đa hình trên các gen *TBX21*, *NR3C1*, *STIP1*, *DUSP1*, *GLCCII*, *HADC*,... liên quan đến đáp ứng corticosteroid - nhóm thuốc có nhiều tác dụng phụ nhưng có ý nghĩa lâm sàng quan trọng nhất trong điều trị hen phế quản ở trẻ em.

Trong số các gen nêu trên, *FCER2* và *CRHR1* là 2 gen được chứng minh qua hàng loạt các nghiên cứu liên quan đến đợt kịch phát, sự thay đổi chức năng hô hấp FEV<sub>1</sub> ở bệnh nhân sử dụng corticosteroid rõ ràng nhất.

### 1.5.1.2. Đa hình rs28364072 gen *FCER2* và rs242941 gen *CRHR1*

*FCER2*: Fc fragment of IgE receptor II



#### HÌNH 1.10: Vị trí của gen *FCER2* trên nhiễm sắc thể số 19 [83], [84], [85]

Gen *FCER2* nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể 19 vị trí p13.2, cấu trúc gồm 11 exon, mã hóa phân tử protein gồm 321 axit amin có tên là CD23 - thụ thể gắn với IgE ái lực thấp [86]. CD23 có ở nhiều tế bào khác nhau và có vai trò quan trọng trong điều hòa sự tổng hợp, hoạt động của IgE, trong sự phát triển và biệt hóa tế bào B. Người ta nhận thấy một số đa hình trên gen *FCER2* có thể ảnh hưởng đến cơ chế điều hòa ngược trong tổng hợp và hoạt động IgE do đó liên quan đến hen phế quản.

Liệu pháp corticosteroid đường như không làm giảm nồng độ IgE, thay vào đó IgE có thể tăng ở trẻ em khi điều trị với corticosteroid phun hít hoặc uống [87],[88]. Điều này có thể được giải thích bởi sự ảnh hưởng của corticosteroid lên CD23, các nghiên cứu cho thấy rằng corticosteroid làm giảm biểu hiện của gen *FCER2*, giảm sản xuất CD23 và kết quả làm giảm hoạt động của CD23[86],[89]. Do đó CD23 có thể liên quan đến sự kháng corticosteroid [90].

Các nghiên cứu chỉ ra rằng nồng độ IgE trong máu cao liên quan đến những biểu hiện không tốt trong hen như tăng tần số cơn hen cấp với OR 2,3

(95%CI 1,4-3,9) [91], số lần vào khám cấp cứu [92-93] hay số lần phải nhập viện vì hen [87],[94].

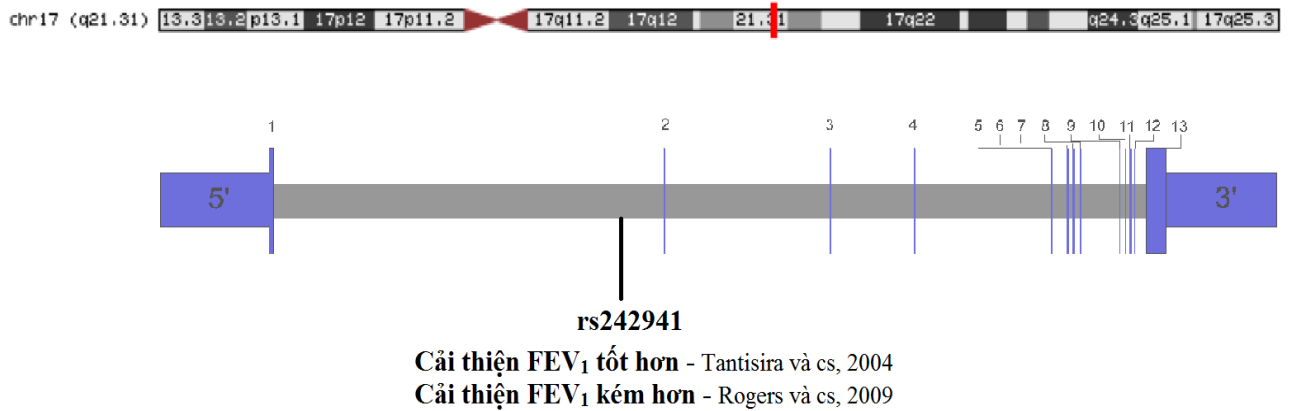
Nghiên cứu của K.G.Tantisira và cộng sự (2007) tiến hành thử nghiệm lâm sàng trong 4 năm đánh giá mối liên quan của 10 SNP (rs889182, rs2287867, rs12980031, rs8110128, rs4804773, rs7249320, rs2277989, rs1042428, T2206C, rs4996974) với sự tăng IgE và tần suất các đợt kịch phát ở 311 trẻ hít budesonid trong Chương trình quản lý trẻ hen CAMP (Childhood Asthma Management Program). Kết quả cho thấy đa hình rs28364072 (T2206C) liên quan đến tăng các đợt cấp của hen phế quản ở bệnh nhân sử dụng ICS hít [8]. Các alen C (minor allele: alen thay đổi – alen tần số nhỏ) có liên quan đến nồng độ IgE tăng cao ở bệnh nhân hen phế quản. Trong nghiên cứu CAMP nguy cơ tương đối tăng các đợt cơn cấp ở bệnh nhân kiểu gen CC là 3,95 (CI95%: 1,64 - 9,51) ở trẻ da trắng và 3,08 (CI95%: 1,00 - 9,47) ở trẻ Mỹ gốc Phi [95-96].

Đồng quan điểm này, E.S.Koster và cộng sự cũng nhận thấy: sự biến đổi thay T thành C vị trí 2206 (rs28364072) tính từ nucleotid số 7 theo chiều 3' exon 9 của gen *FCER2* được phát hiện có liên quan đến tăng nồng độ IgE ( $p = 0,0002$ ). Khi tác giả đánh giá điểm số của các triệu chứng hen, liều ICS sử dụng hoặc nguy cơ xuất hiện cơn hen (thể hiện bằng số lần khám ở khoa cấp cứu và nhập viện vì hen) nhận thấy đa hình rs28364072 ở gen *FCER2* liên quan đến số lần nhập viện, tăng nguy cơ không kiểm soát hen dựa vào câu hỏi kiểm soát hen ACQ (Asthma Control Questionnaire), liên quan đến việc tăng liều ICS [72].

Từ các nghiên cứu trên cho thấy mối liên quan giữa đa hình rs28364072 trên gen *FCER2* với sự khám và nhập viện do cơn hen cấp, triệu chứng của hen xuất hiện nhiều hơn, tăng liều trong khi sử dụng corticosteroid dự phòng. Do vậy, nghiên cứu đa hình rs28364072 ở gen *FCER2* có thể là một yếu tố giúp ích tiên lượng bệnh nhân hen phế quản kháng corticosteroid.



## *CRHR1*: Corticotropin Releasing Hormon Receptor 1



### **HÌNH 1.11: Vị trí của gen *CRHR1* trên nhiễm sắc thể số 17 [83], [97], [98]**

Gen *CRHR1* nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 17 vị trí q21.31, cấu trúc gồm 13 exon, có chức năng mã hóa phân tử protein gồm 415 axit amin là thụ thể protein G. Cơ chế tác dụng: thụ thể protein G kết hợp cặp đôi neuropeptid của họ hormon CRH (Corticotropin Releasing Hormon) là hormone chính kiểm soát trực dưới đồi – tuyến yên – thượng thận, điều hòa hoạt động của tuyến thượng thận để sản xuất ra cortisol. *CRHR1* đóng vai trò chính trong sự phản ứng của cơ chế đối với stress thông qua điều hòa tổng hợp glucocorticoid (GC) nội sinh và sản xuất catecholamin, do đó *CRHR1* có thể liên quan đến đáp ứng với GC ngoại sinh [10].

Nghiên cứu liên quan giữa đa hình gen *CRHR1* và đáp ứng điều trị ICS, kết quả cho thấy trong 3 nghiên cứu lớn ở 470 người lớn hen (Adult Study), 311 trẻ hen trong nghiên cứu CAMP (Childhood Asthma Management Program) và 336 người lớn hen ở nghiên cứu ACRN (Asthma Clinical Research Network) với đa hình 14 SNPs của gen *CRHR1* được phân tích, đa hình rs242941 của *CRHR1* có xu hướng đáp ứng điều trị với ICS tốt trong 2 nghiên cứu ở người lớn và CAMP ( $p = 0,025$  và  $p = 0,006$ ). Các tác giả nhận thấy đa hình rs242941 liên quan đến sự cải thiện chức năng hô hấp FEV<sub>1</sub> (8-

10% FEV<sub>1</sub>) sau 8 tuần điều trị ICS ở nghiên cứu người lớn và nghiên cứu CAMP [10].

Tuy nhiên, ở nghiên cứu ACRN (Asthma Clinical Research Network), sau 6 tuần điều trị ICS ở người lớn, chưa thấy sự cải thiện chức năng hô hấp ở đa hình rs242941 với  $p = 0,29$ . Cùng với quan điểm nghiên cứu ACRN, nếu lấy ngưỡng cắt (cut-off) của FEV<sub>1</sub> nhỏ hơn 7,5% để định nghĩa sự thay đổi chức năng hô hấp kém sau sử dụng ICS 4 năm thì A.J.Rogers nhận thấy đa hình rs242941 của gen *CRHR1* liên quan đến sự cải thiện FEV<sub>1</sub> ít hơn sau điều trị ICS [99].

Như vậy, đa hình gen *CRHR1* có thể liên quan đến sự thay đổi chức năng hô hấp sau điều trị ICS.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu từ tháng 5/2014 đến tháng 5/2016. Đối tượng nghiên cứu gồm 186 trẻ trên 5 tuổi được chẩn đoán hen phế quản tại phòng khám khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp Bệnh viện Nhi Trung Ương.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhi nghiên cứu

- Bệnh nhân trên 5 tuổi được chẩn đoán hen theo GINA 2014.
- Chưa được dự phòng hen (bệnh nhân hen mới) hoặc bỏ điều trị dự phòng ít nhất 1 tháng, đến khám vì tình trạng hen chưa kiểm soát.
- Không sử dụng CS trong vòng 1 tháng (ICS hoặc đường toàn thân).
- Trẻ và bố mẹ, người giám hộ đồng ý tham gia nghiên cứu.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: một trong các tiêu chuẩn sau

- Bệnh nhân bị hen đang có bệnh nặng toàn thân đi kèm.
- Bệnh nhân đang có cơn hen kịch phát nặng.
- Có các bệnh kèm theo: tim bẩm sinh, hội chứng thận hư, viêm cầu thận mạn, đái tháo đường.
- Gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

##### 2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán hen phế quản

Đối với trẻ > 5 tuổi, GINA 2014 đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán gồm có:

- **Lâm sàng:**
- Cơ năng:
  - + Ho, khò khè thì thở ra, khó thở, nặng ngực hay tái phát.
  - + Triệu chứng xuất hiện nặng hơn về đêm và sáng.
  - + Triệu chứng thay đổi về thời gian và về cường độ.

- + Triệu chứng có thể bị kích phát bởi nhiễm virus, vận động gắng sức, tiếp xúc với dị nguyên, thay đổi thời tiết, cười to, hoặc tiếp xúc với chất kích thích như khói xe, khói thuốc lá, nước hoa.
- Có tiền sử chàm, mày đay, các bệnh dị ứng hoặc tiền sử bố mẹ, anh chị em ruột bị mắc hen phế quản.
- Các triệu chứng được cải thiện khi sử dụng thuốc điều trị hen.
- Thực thể:

Khám lâm sàng bệnh nhân hen thường không có triệu chứng gì. Khi có cơn hen cấp, triệu chứng về suy hô hấp có thể hiện diện với các mức độ khác nhau.

- **Cận lâm sàng:** Có sự thay đổi chức năng hô hấp và giới hạn luồng khí thở ra (rối loạn thông khí tắc nghẽn):
  - + Giảm  $FEV_1 < 0,80$ ; giảm  $FEV_1/FVC < 0,70$  (trẻ em  $< 0,9$ ).
  - + Thể tích thở ra tối đa trong giây đầu tiên ( $FEV_1$ ) tăng trên 12% sau dùng thuốc giãn phế quản.
  - + Dao động trung bình lưu lượng đỉnh PEF ban ngày hàng ngày  $> 13\%$ .
  - + Nghiệm pháp gắng sức dương tính: giảm  $FEV_1 > 12\%$  dự đoán hoặc PEF  $> 15\%$ .
  - + Giữa những lần khám dao động  $FEV_1 > 12\%$  hoặc dao động PEF  $> 15\%$ .

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Mục tiêu 2 và 3: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả, đánh giá trước sau điều trị can thiệp dự phòng hen bằng ICS đơn thuần theo phác đồ GINA trong vòng 3 tháng.

### 2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu tiên cứu ước lượng một tỷ lệ sai số tuyệt đối:

$$n = Z^2 (1 - \alpha/2) \times \frac{p(1-p)}{\Delta^2}$$

Trong đó:

n: số bệnh nhân hen cần nghiên cứu.

p: tỷ lệ bệnh nhân không đáp ứng thuốc (Theo một số tài liệu, y văn tỷ lệ này khoảng 40% [4],[5]).

$\Delta$ : sai số tuyệt đối = 0,1.

Z (1-  $\alpha/2$ ): hệ số tin cậy,  $\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê. Với mức xác suất 95%, chỉ số này là 1.96.

$$\text{Cỡ mẫu nghiên cứu: } n = 1.96^2 \times \frac{0,4(1-0,4)}{0,1^2} = 93$$

Vậy, cỡ mẫu cần thiết cho nghiên cứu là 93 bệnh nhân.

Tuy nhiên mục tiêu 1 là nghiên cứu mô tả cắt ngang, dự kiến lấy gấp đôi khoảng 186 bệnh nhân.

### 2.2.3. Quy trình nghiên cứu

- Bệnh nhân đến khám tại phòng khám khoa Miễn dịch – Dị ứng – Khớp có đủ tiêu chuẩn sẽ được mời vào nghiên cứu.
- Bác sỹ trực tiếp hỏi bệnh, khai thác bệnh sử, tiền sử, khám lâm sàng theo mẫu bệnh án nghiên cứu (Phụ lục 1). Bệnh nhân được làm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, định lượng IgE toàn phần, test lấy da với một số dị nguyên, đo nồng độ F<sub>E</sub>NO, đo chức năng hô hấp, làm nghiệm pháp phục hồi phế quản, lấy máu phân tích gen *FCER2* và *CRHR1*.
- Phân loại độ nặng của bệnh nhân: Phân loại theo GINA chia mức độ nặng của hen thành 4 bậc (Bảng 2.1). Phân loại này được sử dụng để xác định cách thức điều trị dự phòng hen cho bệnh nhân.

**Bảng 2.1: Phân loại độ nặng của bệnh HPQ theo GINA [16]**

Các mức độ	Triệu chứng hàng ngày	Cơn cấp	Triệu chứng về đêm	FEV <sub>1</sub> hoặc PEF (%theo dự tính)	Dao động FEV <sub>1</sub> hoặc PEF
<b>HPQ BẬC 1</b> (Hen nhẹ ngắt quãng – Intermittent)	< 1lần/tuần	Nhẹ	≤ 2 lần/tháng	≥80%	<20%
<b>HPQ BẬC 2</b> (Hen nhẹ dai dẳng – Mild Persistent)	> 1 lần/ tuần < 1 lần/ngày	Có thể ảnh hưởng đến hoạt động và giấc ngủ	>2 lần/tháng	≥80%	20-30%
<b>HPQ BẬC 3</b> (Hen vừa dai dẳng – Moderate Persistent)	Hàng ngày	Có thể ảnh hưởng đến hoạt động và giấc ngủ	>1 lần/tuần	60%-80%	>30%
<b>HPQ BẬC 4</b> (Hen nặng dai dẳng – Severe Persistent)	Hàng ngày	Thường xuyên Hạn chế hoạt động thể lực	Thường xuyên	<60%	>30%

- Bác sỹ trực tiếp điều trị dự phòng cho bệnh nhân theo phác đồ của GINA và theo dõi bệnh nhân qua các tháng điều trị [16]:

**Điều trị dự phòng:**

- + Bệnh nhân HPQ bậc 1: theo dõi triệu chứng, dùng thuốc cắt cơn khi cần, không dùng thuốc dự phòng.
- + Bệnh nhân HPQ bậc 2 và 3 dự phòng theo phác đồ GINA sử dụng ICS đơn thuần:
  - Bậc 2: ICS liều thấp.
  - Bậc 3:
    - Nếu chưa dự phòng bao giờ dùng CS liều trung bình.

- Nếu đã dự phòng CS liều trung bình trước đó: dùng dự phòng corticoid hít liều cao.
- + **Bậc 4:** Đánh giá lâm sàng, xét nghiệm: tư vấn dự phòng ngoại trú hoặc nhập viện tùy tình trạng bệnh nhân (không dự phòng ICS đơn thuần được, phải dùng ICS kết hợp).

*Liều corticosteroid dự phòng trong hen phế quản:*

Liều khuyến cáo corticosteroid hít đơn thuần: fluticasone trong dự phòng hen ở trẻ em theo GINA như sau:

**Bảng 2.2: Liều corticosteroid dự phòng trong hen phế quản theo GINA [29]**

Tên thuốc	Liều thấp/ngày (mcg)	Liều trung bình/ngày (mcg)	Liều cao/ngày (mcg)
Trẻ từ 12 tuổi và người lớn			
Fluticasone propionate (HFA)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Trẻ từ 5 tuổi – 11 tuổi			
Fluticasone propionate (HFA)	100-200	>200-500	>500
Fluticasone propionate (DPI)	100-200	>200-400	>400

DPI: dry powder inhaler: loại bột khô; HFA: hydrofluoroalkane propellant: loại có chất đẩy.

Trong nghiên cứu chúng tôi áp dụng liều thuốc theo hướng dẫn của GINA và chỉ sử dụng một thuốc corticosteroid dạng hít là Flixotide HFA (fluticasone propionate 125 mcg - có 125 mcg fluticasone trong một nhát xịt thuốc) của hãng GlaxoSmithKline.

Bệnh nhân lớn phối hợp tốt sẽ sử dụng thuốc trực tiếp, bệnh nhân nhỏ tuổi hoặc phối hợp hít thuốc chưa tốt sẽ cho sử dụng buồng đệm. Cách xịt thuốc: Phụ lục 2.

**Khám lại:**

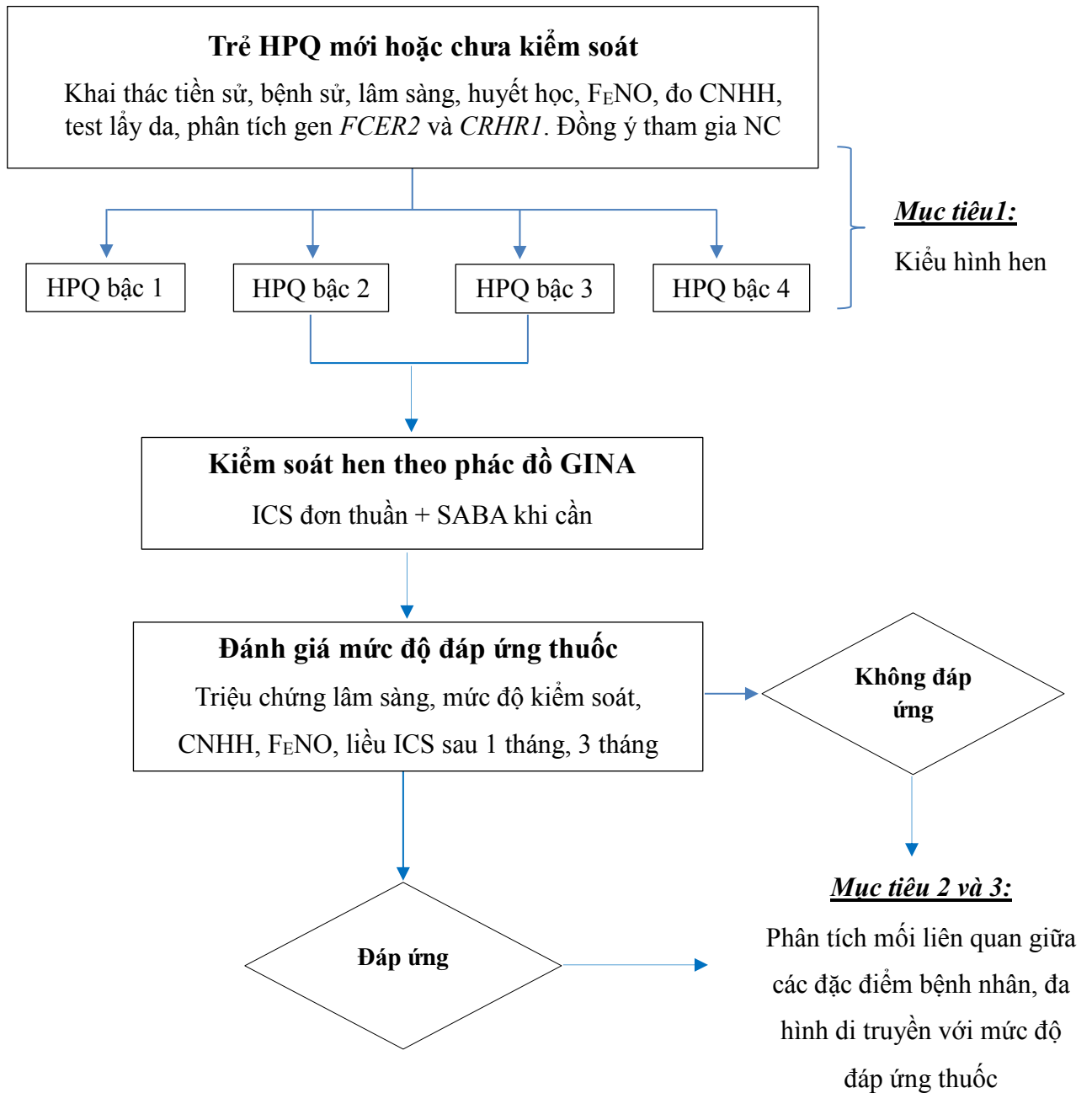
- *Khám lại lần 1 (sau 1 tháng):* Nếu bệnh nhân dùng corticoid liều cao thì khám lại sau 2 tuần để phát hiện tác dụng phụ của thuốc.

- + Đánh giá mức độ đáp ứng với corticosteroid: hen đã được kiểm soát hoàn toàn, một phần, chưa kiểm soát theo GINA (thầy thuốc đánh giá); bảng kiểm ACT - kiểm soát hen (bệnh nhân và gia đình tự đánh giá).
- + Bệnh nhân ghi lại số lần và thời gian phải dùng thêm thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh.
- + Kiểm tra sự tuân thủ và cách dùng, liều lượng thuốc của của bệnh nhân. Nếu không đúng phác đồ, loại khỏi nghiên cứu.

Tư vấn điều trị tiếp sau khám lại lần 1:

- + Nếu bệnh nhân hen kiểm soát hoàn toàn, kiểm soát một phần: duy trì điều trị.
  - + Nếu bệnh nhân hen không kiểm soát: tăng một bậc điều trị theo GINA.
- *Khám lại lần 2 (sau 3 tháng):* đánh giá tình trạng kiểm soát hen của bệnh nhân theo GINA và ACT, ghi lại số lần và thời gian phải dùng thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh, đo chức năng hô hấp, đo F<sub>E</sub>NO và phân tích.





*Ghi chú: HPQ: Hen phế quản, CNHH: Chức năng hô hấp,  $F_{E}NO$ : Nồng độ oxit nitrit khí thở ra, NC: Nghiên cứu, GINA: Chiến lược toàn cầu về phòng chống hen phế quản, SABA: Nhóm chủ vận beta-2 tác dụng ngắn, ICS: Corticosteroid dạng hít.*

### **Sơ đồ nghiên cứu**

#### **2.2.4. Đánh giá đáp ứng thuốc corticosteroid**

##### **Một số khái niệm trong nghiên cứu:**

- Đáp ứng với ICS: Dùng ICS liều thấp nhưng kiểm soát được hen so với bệnh nhân hen cùng đặc điểm lâm sàng nhưng phải dùng liều cao hoặc dùng đường toàn thân.
- Đáp ứng với ICS tốt: kiểm soát hen tốt hoặc chuyển từ trạng thái chưa kiểm soát hen trở thành kiểm soát hen.
- Theo GINA 2014 kiểm soát hen khi có tất cả các tiêu chí sau:
  - + Triệu chứng ban ngày không có hoặc ở mức tối thiểu (tối thiểu 2 hoặc ít hơn trong tuần).
  - + Không giới hạn hoạt động: trẻ em hoạt động ở mức tối đa, chạy và chơi thoải mái không bị giới hạn.
  - + Không có triệu chứng về đêm: bao gồm cả việc không có triệu chứng ho về đêm khi ngủ.
  - + Nhu cầu dùng thuốc cắt cơn không có hoặc tối thiểu.
- Đáp ứng với ICS kém: chưa kiểm soát được hen. Theo GINA 2014 hen không kiểm soát khi có các dấu hiệu:
  - + Triệu chứng ban ngày > 2 lần/tuần (kéo dài vài phút hay vài giờ hoặc tái phát).
  - + Bất kỳ giới hạn hoạt động nào (có thể ho, khò khè hoặc khó thở khi vận động mạnh hoặc cười).
  - + Phải dùng thuốc cắt cơn > 2 ngày/tuần.

**Đánh giá đáp ứng thuốc corticosteroid:** Dựa vào 3 tiêu chí:

**TIÊU CHÍ 1: Đánh giá đáp ứng thuốc dựa vào mức độ kiểm soát hen theo GINA:**

Dựa vào các triệu chứng của bệnh nhân bác sỹ khám đánh giá chia thành: Kiểm soát hoàn toàn, kiểm soát một phần và chưa kiểm soát.

Bệnh nhân đạt kiểm soát hoàn toàn hoặc kiểm soát một phần sẽ xếp vào nhóm: kiểm soát - đáp ứng thuốc. Bệnh nhân không kiểm soát sẽ là không đáp ứng thuốc.

**Bảng 2.3: Phân loại hen theo mức độ kiểm soát GINA [100]**

Đặc điểm	Kiểm soát hoàn toàn: tất cả đặc điểm dưới đây	Kiểm soát một phần: $\geq 1$ đặc điểm trong 1 tuần bất kỳ	Chưa được kiểm soát
1. Triệu chứng ban ngày	< 2 lần/tuần	> 2 lần/tuần	$\geq 3$ đặc điểm trong mức kiểm soát 1 phần ở 1 tuần bất kỳ
2. Hạn chế hoạt động	Không	Có	
3. Triệu chứng thức giấc ban đêm	Không	Có	
4. Nhu cầu dùng thuốc cắt cơn	< 2 lần/tuần	> 2 lần/tuần	
5. Lưu lượng đỉnh	Bình thường	< 80% giá trị tốt nhất của BN	
6. Đợt kịch phát hen	Không	$\geq 1$ lần/năm	

**TIÊU CHÍ 2: Đánh giá đáp ứng thuốc dựa vào mức độ kiểm soát hen theo ACT :**

**Bộ câu hỏi trắc nghiệm kiểm soát hen ACT (Asthma Control Test) [101]**  
(Phụ lục 3):

Phát cho bệnh nhân và bố mẹ bệnh nhân bảng câu hỏi trắc nghiệm ACT đọc thảo luận chấm điểm cho mình trước, sau đó bác sỹ kiểm tra lại. Nếu trẻ và bố mẹ chưa hiểu sẽ được bác sỹ, điều dưỡng hướng dẫn tỷ mỉ cách trả lời câu hỏi. Thống nhất tổng số điểm và ghi vào bảng điểm.

- Với trẻ từ 12 tuổi: dùng cho người lớn và trẻ lớn để trả lời 5 câu hỏi và tính điểm.
- Với trẻ từ 4 đến 11 tuổi: trẻ trực tiếp trả lời 4 câu hỏi, bố mẹ trẻ trả lời 3 câu hỏi, cộng điểm của trẻ và bố mẹ sau khi trả lời.

Cách tính điểm:

- + < 20 điểm : Hen chưa được kiểm soát
- + 20 - 24 điểm : Hen được kiểm soát tốt
- + 25 - 27 điểm : Hen được kiểm soát hoàn toàn

Trong đó nhóm từ 20 điểm trở lên sẽ gộp thành nhóm kiểm soát - đáp ứng thuốc trong nghiên cứu. Nhóm dưới 20 điểm: không kiểm soát - không đáp ứng thuốc.

**TIÊU CHÍ 3: Đánh giá đáp ứng thuốc dựa vào sự thay đổi FEV<sub>1</sub>:**

Dựa vào sự thay đổi thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên FEV<sub>1</sub> sau điều trị ICS so với ban đầu:

Sự thay đổi chức năng hô hấp sau 3 tháng điều trị:

$$\Delta FEV_1 = 100 \times \frac{FEV_1 \text{ sau 3 tháng (lít)} - FEV_1 \text{ ban đầu (lít)}}{FEV_1 \text{ ban đầu (lít)}}$$

**2.2.5. Các biến số nghiên cứu**

**Mục tiêu 1:**

- Đặc điểm chung của bệnh nhân:
  - + Giới, tuổi, chiều cao, cân nặng, BMI.
  - + Đặc điểm về dị ứng: cơ địa dị ứng (chàm, viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, mày đay, dị ứng thuốc, thức ăn) và gia đình có người mắc bệnh dị ứng.
  - + Tiền sử điều trị bệnh: chưa điều trị dự phòng hen hoặc đã từng dự phòng hen nhưng bỏ trị.
  - + Phơi nhiễm với khói thuốc lá (trong gia đình có người hút thuốc lá).
  - + Yếu tố khởi phát hen: dị ứng, gắng sức, nhiễm trùng.
  - + Độ nặng của bệnh nhân: bậc 1, bậc 2, bậc 3, bậc 4.
  - + Xác định bệnh nhân trong cơn hay ngoài cơn hen cấp.
  - + Chức năng hô hấp: FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, PEF, FEF<sub>25-75</sub>. Test phục hồi phế quản.
  - + Bạch cầu ái toan trong máu, nồng độ IgE toàn phần, test lấy da.
  - + Nồng độ F<sub>E</sub>NO.
- Kiểu hình hen của bệnh nhân:
  - + Phân loại kiểu hình theo thời gian khởi phát bệnh: Độ tuổi: < 6 tuổi, trong độ tuổi từ 6 - 11 tuổi và từ 12 tuổi trở lên.

- + Phân loại kiểu hình hen theo tình trạng của test lấy da: test lấy da với dị nguyên hô hấp âm tính hoặc dương tính.
- + Phân loại kiểu hình hen theo bạch cầu ái toan trong máu (đánh giá viêm hệ thống): bạch cầu ái toan máu  $< 400$  G/L và  $\geq 400$  G/L.
- + Phân loại kiểu hình hen theo  $F_{E}NO$  (đánh giá viêm tại chỗ):  $F_{E}NO < 20$  ppb và  $\geq 20$  ppb.

### **Mục tiêu 2:**

- Diễn biến của bệnh nhân qua 3 tháng điều trị ICS:  
Sự thay đổi các biến mức độ kiểm soát hen theo GINA, ACT, chức năng hô hấp và  $F_{E}NO$  sau điều trị so với ban đầu.
- Mối liên quan giữa các đặc điểm của bệnh nhân với mức độ đáp ứng thuốc bao gồm:

*Các biến lâm sàng liên quan đến đáp ứng thuốc:*

- + Tuổi.
- + Giới.
- + Tuổi khởi phát hen
- + BMI.
- + Tiền sử dùng corticosteroid.
- + Bậc hen của bệnh nhân.
- + Phơi nhiễm với khói thuốc lá.
- + Cơ địa dị ứng.

*Các biến cận lâm sàng liên quan đến đáp ứng thuốc:*

- + Tình trạng test lấy da.
- + Chức năng hô hấp: FVC,  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ , test phục hồi phế quản.
- + Bạch cầu ái toan trong máu.
- + IgE toàn phần.
- +  $F_{E}NO$ .

### **Mục tiêu 3:**

- Kiểu hình gen:
  - + Tỷ lệ kiểu gen của 2 gen *FCER2* và *CRHR1*.

- + Các biến về lâm sàng và cận lâm sàng trong từng nhóm kiểu gen TT, TC, CC của rs28364072 trên gen *FCER2* và nhóm kiểu gen GG, GT, TT của rs242941 trên gen *CRHR1*.
- Kiểu gen TT, TC, CC của rs28364072 trên gen *FCER2* và đáp ứng điều trị theo GINA, ACT, FEV<sub>1</sub>.
- Kiểu gen GG, GT, TT của rs242941 trên gen *CRHR1* và đáp ứng điều trị theo GINA, ACT, FEV<sub>1</sub>.

## **2.3. Phương pháp và kỹ thuật thu thập số liệu**

### **2.3.1. Thăm khám lâm sàng**

Bác sỹ trực tiếp khai thác bệnh sử, tiền sử, khám lâm sàng, lựa chọn bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu thỏa mãn các tiêu chí lựa chọn. Thu thập số liệu nghiên cứu vào bệnh án nghiên cứu theo mẫu thống nhất.

Hỏi bệnh:

- Hành chính: Tên, tuổi, giới, địa chỉ.
- Tuổi khởi phát hen: thời gian tính từ lần đầu chẩn đoán cho đến thời điểm nghiên cứu hoặc từ lúc xuất hiện triệu chứng cho đến thời điểm nghiên cứu.
- Tiền sử gia đình và bản thân:
  - + Gia đình: khai thác tiền sử có bố mẹ, anh chị em, ông bà trong gia đình có bệnh dị ứng. Nhóm nghiên cứu được chia thành: nhóm trẻ có tiền sử gia đình bị hen, viêm mũi dị ứng, bị chàm, bị dị ứng với một số loại thức ăn, hóa chất khi thay đổi thời tiết và nhóm không có tiền sử gia đình dị ứng.
  - + Bản thân: Viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, chàm, mày đay, dị ứng thuốc, dị ứng thức ăn. Hỏi tiền sử dị ứng của trẻ, chia làm 2 nhóm: nhóm trẻ đã và đang bị chàm, mày đay, viêm mũi dị ứng, viêm kết mạc dị ứng, bị dị ứng với một số loại thức ăn hóa chất khi thay đổi thời tiết và nhóm không có tiền sử này.
- Môi trường sống: tiền sử hút thuốc lá thụ động, trong gia đình có ông, bà, cha, mẹ hoặc người ở cùng hút thuốc (lá, thuốc lòn), chia làm hai nhóm: có hoặc không có hút thuốc lá thụ động.

- Dấu hiệu của bệnh ho, khò khè, cò cữ:
  - + Từ trước tới nay hay bị ho, khò khè, khó thở.
  - + Trong vòng một năm qua có hay bị ho, khò khè, khó thở bao nhiêu lần, xuất hiện khi nào, khó thở mỗi lần kéo dài bao nhiêu lâu, điều trị bằng thuốc gì, triệu chứng có thuyên giảm.
  - + Trẻ có dấu hiệu ho, khò khè, khó thở về đêm không, bao nhiêu lần trong một tháng, hoặc trong tuần.
  - + Đã được chẩn đoán và dự phòng hen chưa, nếu có thì các thuốc dùng dự phòng hen là gì.

Qua hỏi tỉ mỉ để bước đầu phát hiện cơ địa dị ứng và các yếu tố nguy cơ của đợt bùng phát hen phế quản, xác định mức độ nặng của hen phế quản

#### **Khám bệnh:**

Khám lâm sàng đầy đủ các dấu hiệu để đảm bảo các tiêu chí cho phân loại bệnh nhân theo bậc hen.

- Chiều cao: được đo bằng thước đo chiều cao trên cân đứng Seca của Đức và tính bằng đơn vị cm.
- Cân nặng: được đo trên cân Seca và tính bằng đơn vị kg.
- BMI là tỷ lệ giữa cân nặng và bình phương chiều cao của trẻ được tính theo đơn vị kg/m<sup>2</sup>. Thừa cân béo phì được xác định dựa vào so sánh chỉ số BMI của đối tượng nghiên cứu với bảng phân loại BMI theo lứa tuổi (5-19 tuổi theo WHO).
- Xác định trẻ trong cơn hay ngoài cơn hen: Đánh giá lồng ngực: bình thường, hình thùng hay nhô kiều ức gà. Đánh giá mức độ khó thở, co kéo cơ hô hấp. Nghe phổi: ran rít (mức độ), ran ẩm, ran ngáy, rì rào phế nang. Lấy chỉ số mạch, nhịp tim.

#### **2.3.2. Cận lâm sàng**

##### **2.3.2.1. Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi**

Đếm số lượng bạch cầu và công thức máu ngoại vi bằng máy tự động XT-4000i-SYSMEX; Kope, Japan tại khoa Huyết học Bệnh viện Nhi. Tăng

khi số lượng bạch cầu trong máu trên 10.000 G/L, bạch cầu ái toan trên 400 G/L [102].

### 2.3.2.2. Định lượng IgE toàn phần trong máu

Định lượng IgE trong máu bằng kỹ thuật hóa phát quang trên máy COBASC 501; Hitachi, Japan tại khoa Hóa sinh Bệnh viện Nhi. Đánh giá dựa vào giá trị IgE bình thường ở trẻ em: 6-9 tuổi < 90 UI/mL, 10-15 tuổi < 200 UI/mL. Tăng khi IgE  $\geq$  200 UI/mL [103].

### 2.3.2.3. Test lấy da

Nguyên lý của test lấy da là khi dị nguyên vào tổ chức da của người bệnh, dị nguyên sẽ kết hợp với kháng thể IgE bám trên bề mặt tế bào mastocyte ở mô dưới da, hình thành phức hợp kháng nguyên - kháng thể. Phức hợp này tác động trực tiếp lên bề mặt dưỡng bào dẫn đến sự phân hủy tế bào này và giải phóng ra một số hóa chất trung gian, chủ yếu là histamine. Do tác dụng dược lý của histamine tác động lên mô dưới da gây phù nề, sung huyết, sẩn ngứa nơi thử test. Dựa vào mức độ xung huyết, sẩn đỏ và đặc biệt là đường kính của nốt sẩn để đánh giá kết quả thử test. Test lấy da được thực hiện nhanh chóng, chỉ định cho các bệnh nhân hen phế quản sau khi ngừng kháng histamine từ 7-14 ngày. Chống chỉ định trong các trường hợp hen ác tính, các bệnh nhân có kèm các bệnh tim mạch, gan, thận nặng.

Cách tiến hành: Sử dụng chế phẩm dị nguyên do hãng Stallergenes - Pháp cung cấp, gồm các dị nguyên hô hấp như sau: Dị nguyên mạt nhà bao gồm Dermatophagoides Pteronyssius, Dermatophagoides Farinae, Blomia tropicalis. Dị nguyên lông và biểu bì súc vật: chó, mèo, gián.

Chứng âm tính: dung dịch Natriclorua 0,9%. Chứng dương tính: histamine 1mg/ml.

Cách tiến hành và đọc kết quả: Dựa theo phương pháp thực hiện test lấy da, test được làm mặt trước cẳng tay với kim thử test STALLERPOINT, kết quả đọc sau 20 phút. Test dương tính khi kích thước ban sẩn đỏ  $\geq$  3x3mm.



#### 2.3.2.4. Đo chức năng hô hấp

Đo chức năng hô hấp được thực hiện ở các bệnh nhi nghiên cứu (ngoài con hay trong con hen cấp) tại phòng đo chức năng hô hấp Bệnh viện Nhi Trung ương bằng máy đo Koko (Inspire, Hertford, UK).

Cách tiến hành:

Chuẩn bị máy: trước khi đo máy được định chuẩn và kiểm tra đầy đủ các điều kiện kỹ thuật cần thiết như: Độ ẩm, nhiệt độ phòng, test chuẩn. Chuẩn bị bệnh nhi: bệnh nhi nghỉ ít nhất 15 phút trước khi đo, không sử dụng SABA trong vòng 4 giờ, không sử dụng LABA 24 giờ trước đo chức năng hô hấp.

Giải thích và hướng dẫn bệnh nhi cách làm: Cho bệnh nhi đo ở tư thế ngồi, miệng ngậm chặt ống thở, kẹp mũi. Đo FVC (thở tích phổi khi hít vào hết sức và thở ra hết sức). Bệnh nhi thở bình thường 2 - 3 nhịp rồi sau đó hít vào tối đa, sau đó thở ra nhanh, mạnh hết khả năng, đo như vậy 3 lần rồi lấy kết quả có giá trị cao nhất.

Sau khi đo xong chức năng hô hấp, tính tỷ lệ phần trăm của số đo được so với lý thuyết, tính chỉ số trung bình của  $FEV_1$ , FVC và  $FEV_1/FVC$ , PEF,  $FEF_{25-75}$ .

Đánh giá kết quả:

- Thông khí phổi bình thường khi: VC hoặc FVC > 80% số lý thuyết,  $FEV_1/FVC > 70%$  số lý thuyết.
- Rối loạn thông khí tắc nghẽn:  $FEV_1 < 80%$ ,  $FEV_1/FVC \leq 70%$ . Hình dạng đường cong lưu lượng thể tích có dạng cong lõm về phía 2 trục.
- Phân chia mức độ rối loạn thông khí như sau: theo GINA chia mức độ rối loạn thông khí làm 3 độ:
  - + Mức độ nhẹ:  $FEV_1 > 80%$  số lý thuyết
  - + Mức độ trung bình:  $FEV_1$  từ 60-80% số lý thuyết
  - + Mức độ nặng:  $FEV_1 < 60%$  số lý thuyết

*Thử nghiệm phục hồi phế quản:* đánh giá khả năng đáp ứng giãn phế quản. Các bệnh nhân đo chức năng hô hấp được làm thử nghiệm phục hồi phế quản với salbutamol (Ventolin).

Cách tiến hành:

- Đo FEV<sub>1</sub> trước khi làm test.
- Cho bệnh nhân xịt Ventolin 100 mcg x 2 – 4 nhát theo đường xịt của bình định liều, mỗi nhát cách nhau 2 phút.
- Đợi 15 phút.
- Đo lại FEV<sub>1</sub> sau xịt Ventolin
- Đánh giá kết quả:
- Sự hồi phục (cải thiện) hoàn toàn hoặc từng phần của hiện tượng tắc nghẽn phế quản với thuốc kích thích beta 2 được xem là test dương tính với điều kiện: cải thiện FEV<sub>1</sub>  $\geq$  12% so với trước khi hít Ventolin.

2.3.2.5. *Đo nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra - F<sub>E</sub>NO (Fraction exhaled Nitric Oxide)*

Đo F<sub>E</sub>NO được thực hiện bằng máy đo Hypair NO (Medisoft, Sorinnes, Belgium) và máy đo NObreath (Bedfont Scientific Ltd, Anh) tại khoa Miễn dịch – Dị ứng – Khớp, Bệnh viện Nhi. Kỹ thuật đo được thực hiện theo hướng dẫn của hãng sản xuất để đảm bảo lưu lượng khí thở ra là 50 ml/giây.

**Chuẩn bị bệnh nhân:**

- Không vận động gắng sức
- Không nghiệm pháp kích thích phế quản hoặc hồi phục phế quản trước đó
- Không dùng SABA dạng hít, corticoid hay kháng leukotriene ít nhất 24 giờ trước khi đo F<sub>E</sub>NO.

**Cách tiến hành:**

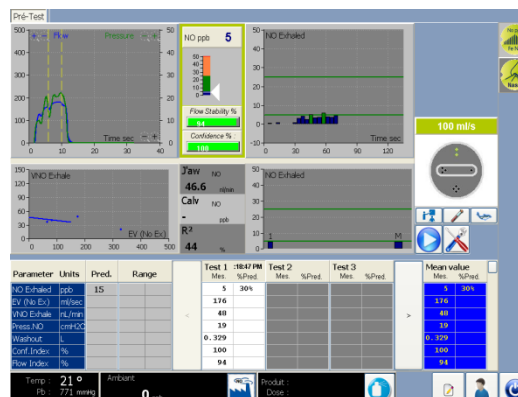
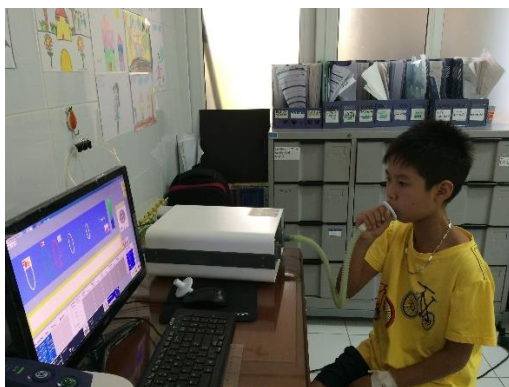
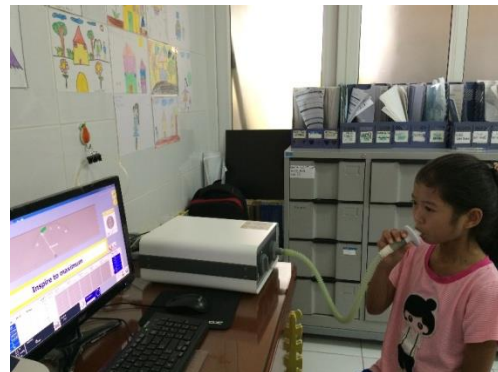
Bệnh nhân ngồi thẳng lưng hoặc đứng ở tư thế thoải mái.

- Bước 1: Gắn ống lọc vào máy đo
- Bước 2: Bệnh nhân thở ra hết (thở ra bên ngoài ống lọc)

- Bước 3: Hướng dẫn bệnh nhân hít vào hết sức qua ống lọc (hít bằng miệng)
- Bước 4: Bệnh nhân thở ra đều đều, liên tục, duy trì ổn định lưu lượng thở đến khi máy đo báo đã kết thúc.

Đảm bảo bệnh nhân luôn ngậm kín miệng hít thở qua ống lọc và giai đoạn thở ra phải đạt lưu lượng thở ổn định ít nhất 3 giây cuối, thời gian thở ra tối thiểu là 6 giây.

Đo ít nhất 2 lần và lấy kết quả trung bình của 2 lần đo có chênh lệch nồng độ  $F_{E}NO$  không quá 10%. Nếu chênh > 10%, đo lại lần 3.



**HÌNH 2.1:** Các bước đo  $F_{E}NO$  với máy đo đa lưu lượng Hypair

Chỉ số đánh giá theo hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hội lồng ngực Mỹ [21]:

- $F_{E}NO < 20$  ppb: tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan, đáp ứng kém với điều trị corticosteroid.

- $F_{E}NO$  20-35 ppb: tham khảo các biểu hiện lâm sàng khi đọc kết quả.
- $F_{E}NO > 35$  ppb: tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan ở những bệnh nhân có triệu chứng, đáp ứng tốt với điều trị corticosteroid.

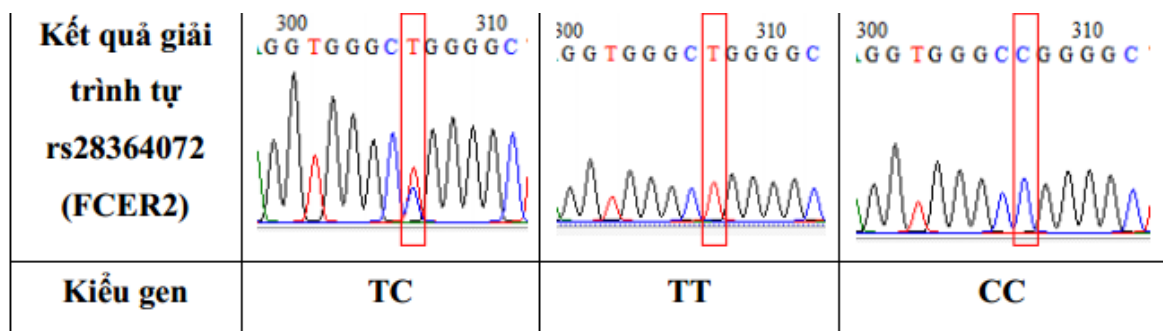
### 2.3.2.6. Phân tích gen *FCER2* và *CRHR1*

Mẫu máu (1,5 ml máu tĩnh mạch) của bệnh nhân hen trong nghiên cứu được lấy và lưu trong ống chuyên dụng chứa chất chống đông là EDTA sau khi được lấy sẽ gửi ngay sang Phòng thí nghiệm chẩn đoán cận lâm sàng – Khoa Y Dược, Đại học quốc gia.

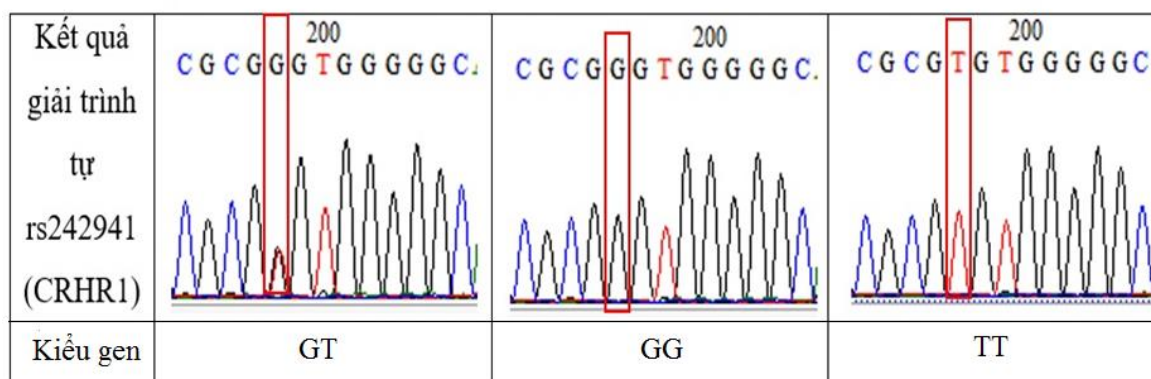
Ống chứa máu phải có đầy đủ thông tin: mã bệnh nhân, tên, tuổi, ngày lấy mẫu. Thông tin về mẫu máu của bệnh nhân phải được lưu trong sổ với các thông tin: tên, tuổi, ngày lấy mẫu, tình trạng mẫu khi được bàn giao và khi sử dụng để phân tích.

Quy trình phân tích 2 gen *FCER2* và *CRHR1* thực hiện tại Đại học Quốc gia (Phụ lục 4).

Kiểu gen ở rs28364072 trên gen *FCER2* sẽ được xác định bằng phương pháp giải trình tự gen. Kiểu gen ở rs242941 trên gen *CRHR1* sẽ được xác định bằng phương pháp giải trình tự gen hoặc enzyme cắt giới hạn (RELF).



**HÌNH 2.2:** Gen *FCER2* (rs28364072) xác định thông qua giải trình tự



**HÌNH 2.3:** Gen *CRHR1* (rs242941) xác định thông qua giải trình tự

#### 2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu sau khi thu thập từ bệnh án được nhập vào máy tính và xử lý trên phần mềm SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences).

##### Trình bày:

Đối với biến định tính: trình bày dưới dạng số và tỷ lệ phần trăm.

Đối với biến định lượng: trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn khi biến phân bố chuẩn, dạng trung vị khi biến phân bố không chuẩn. Kiểm tra sự phân bố chuẩn của biến bằng Skewness – Kurtosis test.

##### So sánh giữa các nhóm:

So sánh các biến định tính: Chi - square test được sử dụng để so sánh các tỷ lệ, mối liên quan giữa 2 biến định tính. Chi - square test yêu cầu cỡ mẫu đủ lớn do đó nếu có hơn 20% ô có tần số kỳ vọng nhỏ hơn 5 thì Fisher's exact sẽ được sử dụng thay thế. Mối liên quan giữa 2 biến định tính được biểu diễn thông qua khoảng tin cậy 95%.

So sánh các biến định lượng: Đối với biến có phân bố chuẩn: sử dụng Student's t test để so sánh giữa 2 nhóm; sử dụng One way ANOVA so sánh sự khác biệt nhiều hơn 2 nhóm. Đối với biến không phân bố chuẩn: kiểm định phi tham số Mann Whithney U được sử dụng để so sánh 2 trung vị và kiểm

định Kruskal Wallis H được sử dụng để đánh giá sự khác biệt trên 2 nhóm. So sánh ghép cặp Paired test được sử dụng để so sánh các chỉ số về định lượng diễn biến qua các tháng điều trị trên cùng một bệnh nhân.

**Liên quan:**

Tìm mối liên quan giữa 2 biến định tính tuân theo phân bố chuẩn dùng Pearson test, nếu phân bố không chuẩn dùng Spearman test. Phân tích hồi quy đa biến logistis tìm yếu tố liên quan đến đáp ứng thuốc.

Các phép kiểm định, so sánh có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

**2.5. Đạo đức của đề tài**

Nghiên cứu được tiến hành trung thực và chính xác.

Bệnh nhân và gia đình được giải thích trước, tự nguyện tham gia nghiên cứu và ký giấy chấp thuận.

Bệnh nhân lấy vào nghiên cứu được tiến hành khách quan theo tiêu chuẩn chẩn đoán đã thống nhất theo quy định chung. Những bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn nghiên cứu hoặc từ chối nghiên cứu vẫn được khám, điều trị đầy đủ.

Chi phí xét nghiệm gen do đề tài chi trả, không ảnh hưởng đến bệnh nhân.

Thông tin nghiên cứu được bảo mật.

Đề tài đã được thông qua Hội đồng y đức, Bệnh viện Nhi Trung ương chứng nhận số 954B/BVNTW-VNCSKTE ngày 23/05/2014.

## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

- Có 186 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu (mục tiêu 1).
- Có 97 bệnh nhân theo dõi được đáp ứng thuốc ICS qua 3 tháng (mục tiêu 2).
- Có 107 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên phân tích gen *FCER2* và *CRHR1*, theo dõi được đáp ứng thuốc ICS của 85 bệnh nhân trong số này (mục tiêu 3).

##### 3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

###### 3.1.1.1. Đặc điểm nhân trắc:

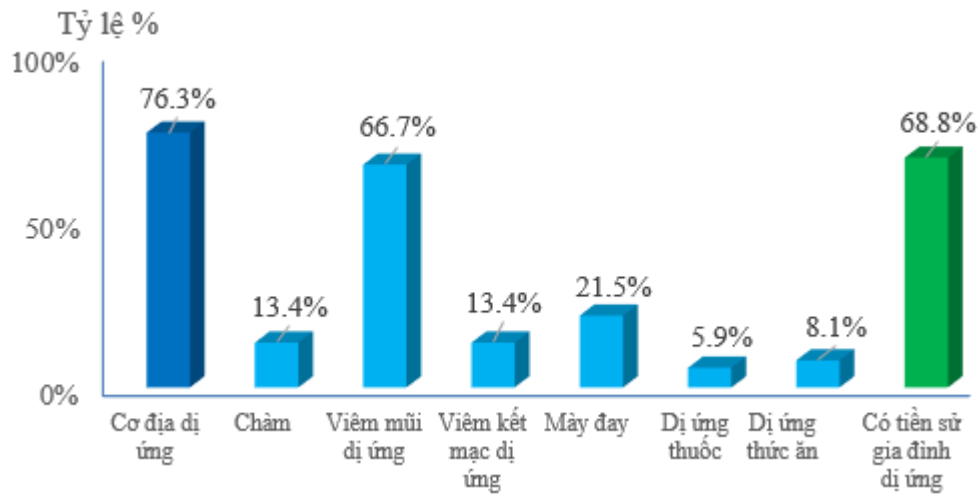
**Bảng 3.1: Đặc điểm nhân trắc**

Đặc điểm bệnh nhân	n = 186
Giới nam (nữ), %	65,1 (34,9)
Tuổi, năm	9,0 ± 2,3
Chiều cao, cm	131,5 ± 12,6
Cân nặng, kg	30,2 ± 9,6
BMI, kg/m <sup>2</sup>	17,1 ± 3,0

###### Nhận xét:

- Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 9 tuổi.
- Giới: Nam gặp nhiều hơn nữ với tỷ lệ 65,1% so với 34,9%. Tỷ lệ nam/nữ là 1,9/1.
- Trẻ có chiều cao và cân nặng trung bình là 131,5 cm và 30,2 kg với BMI trung bình 17,1.

### 3.1.1.2. Đặc điểm về dị ứng:



**Biểu đồ 3.1: Đặc điểm tiền sử dị ứng**

*Nhận xét:*

- 76,3% có tiền sử dị ứng, trong đó viêm mũi dị ứng là bệnh đồng mắc gặp nhiều nhất. Có 68,8% trẻ trong gia đình có bố, mẹ, anh chị em ruột hoặc ông bà có bệnh dị ứng.

### 3.1.1.3. Tiền sử và môi trường sống:

**Bảng 3.2: Tiền sử bệnh và môi trường sống**

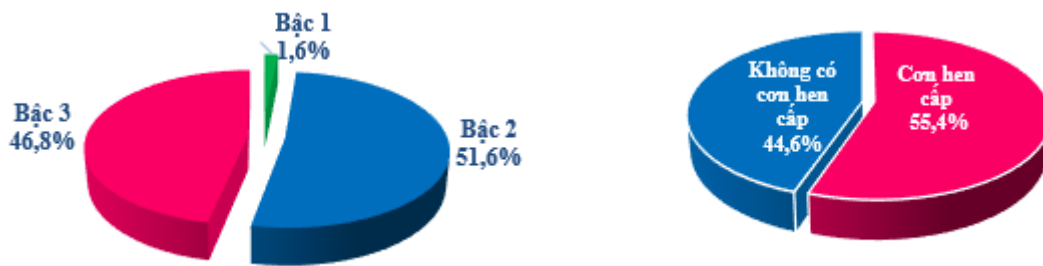
Đặc điểm bệnh nhân	n = 186	%
Thời gian mắc bệnh, năm	2,2 ± 0,2	
<b>Điều trị hen</b>		
Chưa điều trị dự phòng bao giờ	100	53,8
Đã từng dự phòng nhưng bỏ trị	86	46,2
<b>Hút thuốc lá thụ động</b>	93	50,0
<b>Yếu tố khởi phát hen</b>		
Dị ứng	172	92,3
Gắng sức	40	21,5
Nhiễm trùng	53	28,5

*Nhận xét:*

- Có 46,2% trẻ đã từng điều trị dự phòng hen trước đây nhưng bỏ trị.
- Trẻ phơi nhiễm với khói thuốc lá do có người hút trong gia đình là 50%.



### 3.1.1.4. Tình trạng bệnh nhân lúc nghiên cứu



### Biểu đồ 3.2: Độ nặng của bệnh nhân và tình trạng cơn hen lúc khám

*Nhận xét:* 51,6% trẻ là hen bậc 2 (nhẹ dai dẳng), 46,8% là hen bậc 3 (vừa dai dẳng). Có 55,4% trẻ đến khám trong cơn hen cấp với các mức độ khác nhau.

### 3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

#### 3.1.2.1. Đặc điểm về chức năng hô hấp

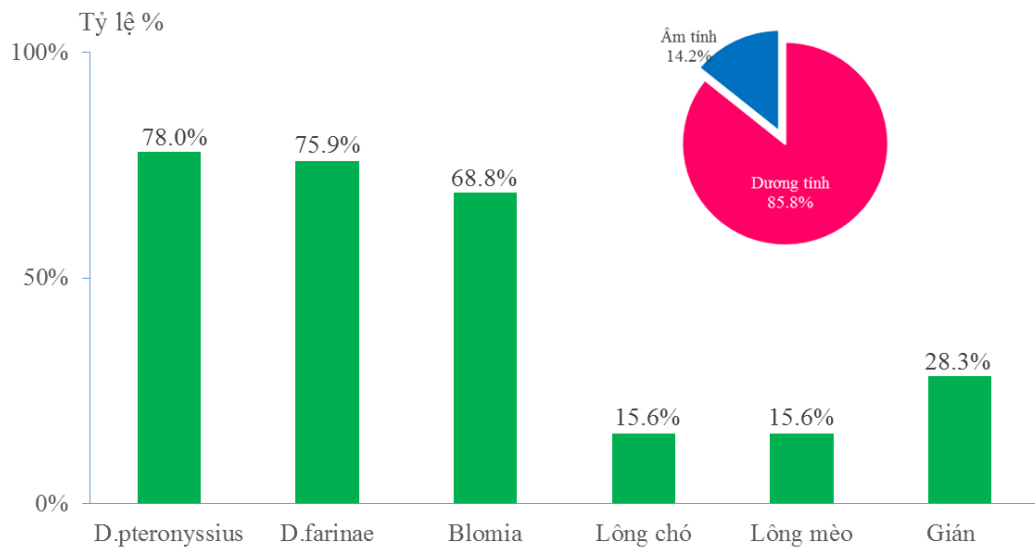
**Bảng 3.3: Chức năng hô hấp ban đầu của bệnh nhân**

Các thông số	n	Giá trị
FVC, % so với lý thuyết	162	84,3 ± 17,6
FVC (lít)		1,639 ± 0,558
FEV <sub>1</sub> , % so với lý thuyết	162	78,5 ± 19,7
FEV <sub>1</sub> (lít)		1,353 ± 0,489
FEV <sub>1</sub> < 80%	89	54,9%
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	162	83,0 ± 8,8
FEV <sub>1</sub> /FVC < 90%	122	75,3%
PEF, % so với lý thuyết	162	65,4 ± 18,5
FEF <sub>25-75</sub> , % so với lý thuyết	162	65,8 ± 27,6
Test phục hồi		
Dương tính, %	81	50,0
Âm tính, %	81	50,0

*Nhận xét:*

- Chức năng hô hấp của bệnh nhi thấp với FEV<sub>1</sub> là 78,5%, tuy nhiên FEV<sub>1</sub>/FVC còn khá cao 83%, PEF và FEF<sub>25-75</sub> thấp: 65,4% và 65,8%.
- 50% bệnh nhân có test phục hồi phế quản dương tính.

### 3.1.2.2. Đặc điểm về bạch cầu ái toan, IgE, test da và $F_{ENO}$



**Biểu đồ 3.3: Đặc điểm về test lấy da**

*Nhận xét:*

- Test lấy da dương tính với ít nhất một dị nguyên gặp 85,8%, bệnh nhân dương tính cao nhất với dị ứng nguyên *D.pteronyssius*, *D.farinae* tương ứng là 78,0% và 75,9%, sau đó là *Blomia* 68,8%.

**Bảng 3.4: Đặc điểm bạch cầu ái toan, IgE,  $F_{ENO}$**

Các thông số	n	Giá trị
Bạch cầu ái toan, %	177	$6,0 \pm 4,8$
Bạch cầu ái toan, G/L		$595 \pm 482$
Bạch cầu ái toan $\geq 400$ G/L	107	60,5%
IgE, UI/mL, Trung vị (min – max)	157	660,1 (14,6- 9643,0)
IgE $\geq 200$ UI/mL	135	86,0%
$F_{ENO}$ phế quản, ppb	177	$23,8 \pm 19,2$
$F_{ENO}$ phế quản $\geq 20$ ppb	97	44,6%

*Nhận xét:*

- Bạch cầu ái toan và nồng độ IgE toàn phần đều tăng cao trong nhóm nghiên cứu.  
 - Nồng độ NO trong khí thở ra của phế quản trung bình của nhóm trẻ hen là 23,8 ppb cao hơn nhóm trẻ bình thường (theo khuyến cáo của Hội lồng ngực Mỹ giá trị  $F_{ENO}$  bình thường  $< 20$  ppb).

### 3.2. Phân loại kiểu hình hen

#### 3.2.1. Phân loại theo thời gian khởi phát bệnh hen

**Bảng 3.5: Đặc điểm bệnh nhân theo thời gian khởi phát bệnh**

Tuổi		< 6 tuổi n=61	6 – 12 tuổi n=116	> 12 tuổi n=9	p
Giới	Nam (%)	40 (33,1)	77 (63,6)	4 (3,3)	0,411
	Nữ (%)	21 (32,3)	39 (60,0)	5 (7,7)	
BMI	$\bar{X} \pm SD$	17 $\pm$ 2,8	17,0 $\pm$ 3,1	18,3 $\pm$ 4,1	0,452
Cơ địa dị ứng	Không (%)	13 (29,6)	28 (63,6)	3 (6,8)	0,716
	Có (%)	48 (33,8)	88 (62,0)	6 (4,2)	
Bậc hen	1(%)	0	3 (100,0)	0	0,709
	2(%)	33 (34,3)	59 (61,5)	4 (4,2)	
	3(%)	28 (32,2)	54 (62,1)	5 (5,7)	

*Nhận xét:*

- Có 61/186 bệnh nhân khởi phát hen trước 6 tuổi chiếm 32,8%, 116/186 bệnh nhân khởi phát 6-12 tuổi chiếm 62,4%, chỉ có 9 bệnh nhân chiếm 4,8% khởi phát sau 12 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .
- Cơ địa dị ứng gặp nhiều ở trẻ có tuổi khởi phát hen < 6 tuổi tương ứng 33,8% so với nhóm không tiền sử dị ứng là 29,6%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.6: Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân theo thời gian khởi phát bệnh**

Tuổi		< 6 tuổi	6-12 tuổi	> 12 tuổi	p
FEV <sub>1</sub> , %LT	$\bar{X} \pm SD$	79,0 $\pm$ 20,2	77,9 $\pm$ 19,1	83,6 $\pm$ 24,1	0,707
	n	51	103	8	
IgE, UI/mL	Trung vị (min – max)	824 (18,2 - 4436,2)	654,5 (14,6 - 6943,0)	726,6 (20,4 - 4013,0)	0,295
	n	49	100	8	
BC ái toan G/L	$\bar{X} \pm SD$	598,3 $\pm$ 470,1	592,5 $\pm$ 480,9	620,0 $\pm$ 616,2	0,986
	n	57	111	9	
F <sub>E</sub> NO, ppb	$\bar{X} \pm SD$	23,6 $\pm$ 20,9	23,3 $\pm$ 17,6	31,1 $\pm$ 25,5	0,502
	n	58	110	9	

*Nhận xét:* Nồng độ IgE ở nhóm khởi phát sớm trước 6 tuổi cao hơn 2 nhóm hen khởi phát sau 6 tuổi và 12 tuổi, sự khác biệt chưa có ý nghĩa với  $p > 0,05$ .

### 3.2.2. Phân loại theo tình trạng dị ứng (test lấy da)

**Bảng 3.7: Đặc điểm bệnh nhân theo tình trạng test lấy da**

Đặc điểm		Test lấy da	Test lấy da âm tính <i>n</i> =20	Test lấy da dương tính <i>n</i> =121	P
Giới	Nam (%)		13 (14,4)	77 (85,6)	0,906
	Nữ (%)		7 (13,7)	44 (86,3)	
BMI	$\bar{X} \pm SD$		17,1 $\pm$ 4,0	17,2 $\pm$ 3,0	0,936
Cơ địa dị ứng	Không (%)		10 (29,4)	24 (70,6)	<b>0,003</b>
	Có (%)		10 (9,3)	97 (90,7)	
Bậc hen	1(%)		0	2 (100,0)	0,093
	2(%)		12 (17,1)	58 (82,9)	
	3(%)		8 (11,6)	61 (88,4)	

*Nhận xét:*

- Không có sự khác biệt về giới, BMI, tình trạng nặng của hen ở bệnh nhân có test lấy da dương tính và âm tính với  $p > 0,05$ .
- Bệnh nhân có test lấy da dương tính với bất kỳ dị nguyên nào có tiền sử dị ứng cao tỷ lệ 90,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.8: Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân theo tình trạng test lấy da**

Đặc điểm		Test lấy da	Test lấy da âm tính	Test lấy da dương tính	P
FEV <sub>1</sub> , %LT	$\bar{X} \pm SD$		83,7 $\pm$ 15,2	76,1 $\pm$ 19,3	0,106
	<i>n</i>		19	109	
IgE, UI/mL	Trung vị (min – max)		353 (14,6 -2167)	748,0 (28,1-6088,0)	<b>0,024</b>
	<i>n</i>		18	107	
Bạch cầu ái toan, G/L	$\bar{X} \pm SD$		344 $\pm$ 320	630 $\pm$ 494	<b>0,014</b>
	<i>n</i>		20	115	
F <sub>E</sub> NO, ppb	$\bar{X} \pm SE$		15,8 $\pm$ 4,0	25,3 $\pm$ 1,8	0,055
	<i>n</i>		18	119	

*Nhận xét:*

- Nồng độ IgE, bạch cầu ái toan trong máu ở nhóm test lấy da dương tính cao hơn ở nhóm test lấy da âm tính có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.2.3. Kiểu hình hen theo bạch cầu ái toan máu

**Bảng 3.9: Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân theo BC ái toan trong máu**

Bạch cầu ái toan		< 400 G/L	≥ 400 G/L	p
Đặc điểm		n=70	n=107	
Giới	Nam (%)	41 (36,0)	73 (64,0)	0,190
	Nữ (%)	29 (46,0)	34 (54,0)	
Tuổi	$\bar{X} \pm SD$	9,4 ± 2,4	8,7 ± 2,2	0,072
BMI	$\bar{X} \pm SD$	17,7 ± 3,6	16,8 ± 2,6	0,064
Cơ địa dị ứng	Không (%)	17 (42,5)	23 (57,5)	0,664
	Có (%)	53 (38,7)	84 (61,3)	
Bậc hen	1(%)	0 (0)	3 (100,0)	0,253
	2(%)	39 (43,3)	51 (56,7)	
	3(%)	31 (36,9)	53 (63,1)	

*Nhận xét:*

- Nhóm bệnh nhân có bạch cầu ái toan cao trên 400 G/L có cơ địa dị ứng nhiều hơn không có cơ địa dị ứng 61,3% và 57,5% nhưng khác biệt chưa có ý nghĩa với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.10: Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân theo BC ái toan trong máu**

Bạch cầu ái toan		< 400 G/L	≥ 400 G/L	p
Đặc điểm				
FEV <sub>1</sub> , %LT	$\bar{X} \pm SD$	76,3 ± 20,8	79,7 ± 19,3	0,293
	n	65	89	
IgE, UI/mL	Trung vị (min - max)	621,6 (14,6 - 9643,0)	724,0 (18,2 - 6088,0)	0,358
	n	60	95	
F <sub>E</sub> NO, ppb	$\bar{X} \pm SD$	16,4 ± 13,0	28,5 ± 20,8	< 0,001
	n	69	100	

*Nhận xét:*

- Nồng độ F<sub>E</sub>NO ở nhóm bệnh nhân có bạch cầu ái toan máu ≥ 400 G/L là 28,5 ppb, cao hơn hẳn nhóm có bạch cầu < 400 G/L là 16,4 ppb, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

### 3.2.4. Kiểu hình hen theo $F_{ENO}$

**Bảng 3.11: Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân theo  $F_{ENO}$**

Đặc điểm		$F_{ENO}$	< 20 ppb <i>n</i> = 98	≥ 20 ppb <i>n</i> = 79	p
Giới	Nam (%)		62 (53,9)	53 (46,1)	0,596
	Nữ (%)		36 (58,1)	26 (41,9)	
Tuổi	$\bar{X} \pm SD$		8,6 ± 2,3	9,7 ± 2,4	<b>0,002</b>
BMI	$\bar{X} \pm SD$		17,2 ± 3,2	17,1 ± 2,8	0,904
Cơ địa dị ứng	Không (%)		23 (57,5)	17 (42,5)	0,758
	Có (%)		75 (54,7)	62 (45,3)	
Bậc hen	1 (%)		1 (33,3)	2 (66,7)	0,729
	2 (%)		53 (56,4)	41 (43,6)	
	3 (%)		44 (55,0)	36 (45,0)	
Test lấy da	Âm tính (%)		14 (77,8)	4 (22,2)	<b>0,041</b>
	Dương tính (%)		62 (52,1)	57 (47,9)	

*Nhận xét:*

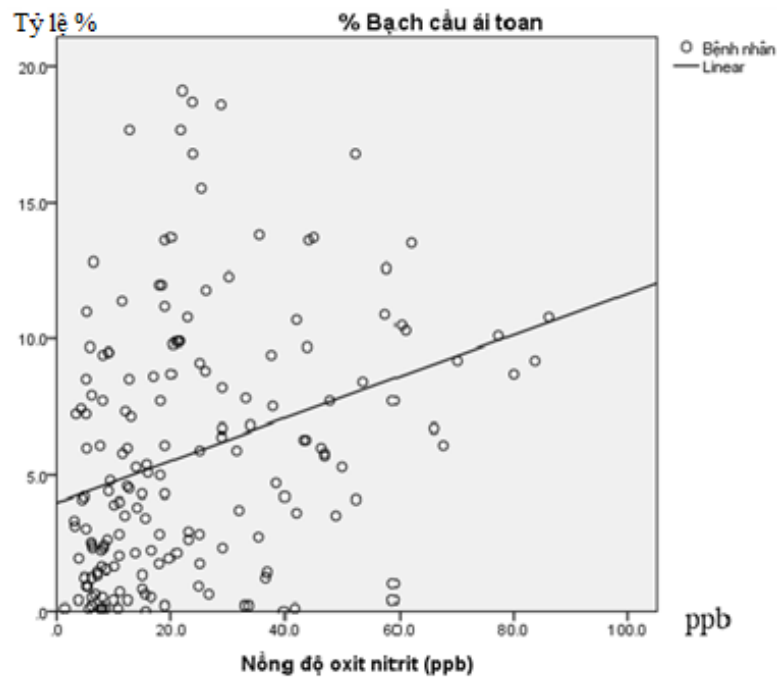
- Không có sự khác biệt về giới và BMI với nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra của bệnh nhân với  $p > 0,05$ .
- Nhóm bệnh nhân hen có nồng độ  $F_{ENO} \geq 20$  ppb có tuổi trung bình là 9,7 cao hơn nhóm có nồng độ  $F_{ENO} < 20$  ppb là 8,6 tuổi, khác biệt với  $p < 0,05$ .
- Không có sự khác biệt về cơ địa dị ứng, bậc hen giữa các nhóm trẻ có nồng độ  $F_{ENO}$  khác nhau với  $p > 0,05$ .
- Ở nhóm trẻ  $F_{ENO}$  cao trên 20 ppb, trẻ có dương tính với test lấy da nhiều hơn 47,9% so với 22,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.12: Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân theo F<sub>E</sub>NO**

F <sub>E</sub> NO		< 20 ppb	≥ 20 ppb	p
Đặc điểm				
FEV <sub>1</sub> ,% LT	$\bar{X} \pm SD$	78,6 ± 20,2	77,6 ± 19,0	0,768
	lít	1,282 ± 0,455	1,442 ± 0,527	<b>0,042</b>
	<i>n</i>	90	69	
IgE, UI/mL	Trung vị	530,0 (18,2-6088)	852,0 (14,6-9643,0)	<b>0,028</b>
	<i>n</i>	89	62	
Bạch cầu ái toan, G/L	$\bar{X} \pm SD$	414 ± 365	790 ± 529	<b>&lt; 0,001</b>
	<i>n</i>	93	76	

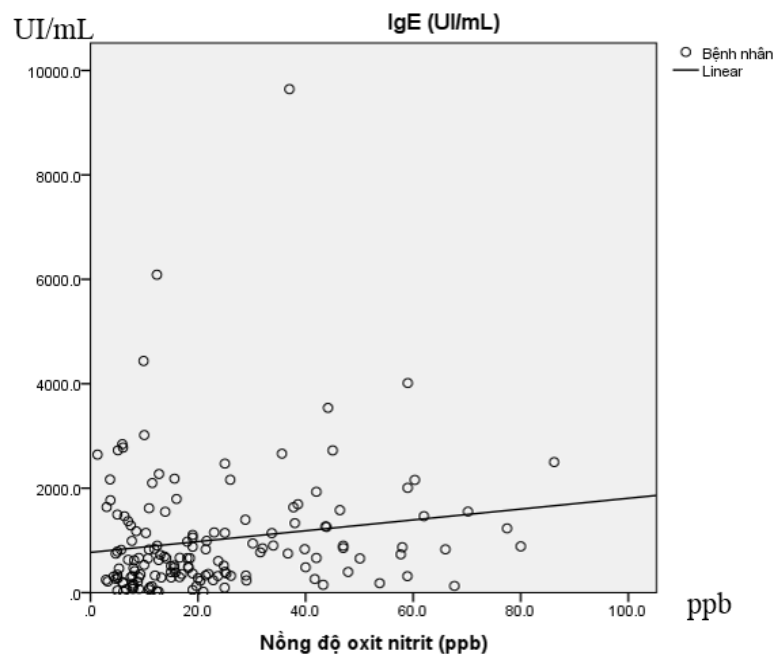
*Nhận xét:*

- Chức năng hô hấp FEV<sub>1</sub> của nhóm bệnh nhân F<sub>E</sub>NO ≥ 20 ppb là 1,442 lít cao hơn nhóm F<sub>E</sub>NO < 20 ppb là 1,285 lít, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.
- Nồng độ IgE trong máu ở nhóm F<sub>E</sub>NO ≥ 20 ppb là 852,0 UI/mL cao hơn nhóm F<sub>E</sub>NO thấp < 20 ppb là 530 UI/mL với khác biệt có ý nghĩa p < 0,05.
- Bạch cầu ái toan ở nhóm F<sub>E</sub>NO ≥ 20 ppb là 790 G/L lớn hơn nhóm F<sub>E</sub>NO thấp < 20 ppb là 414 G/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.



**Biểu đồ 3.4: Mối liên quan giữa F<sub>E</sub>NO và bạch cầu ái toan**

*Nhận xét:* có mối tương quan thuận, mức độ yếu giữa F<sub>E</sub>NO và bạch cầu ái toan trong máu:  $r = 0,310$ ,  $p < 0,001$ .



**Biểu đồ 3.5: Mối liên quan giữa F<sub>E</sub>NO và IgE toàn phần**

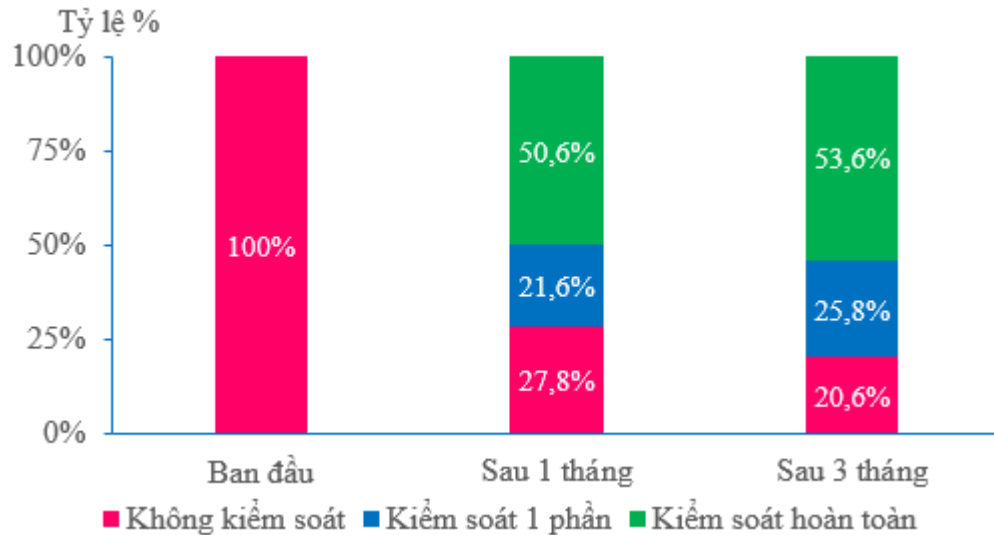
*Nhận xét:* có mối tương quan thuận, mức độ yếu giữa F<sub>E</sub>NO và IgE toàn phần trong máu:  $r = 0,203$ ,  $p = 0,012$ .



### 3.3. Mối liên quan giữa các đặc điểm của bệnh nhân và mức đáp ứng thuốc

#### 3.3.1. Diễn biến của bệnh nhân qua 3 tháng điều trị dự phòng bằng ICS

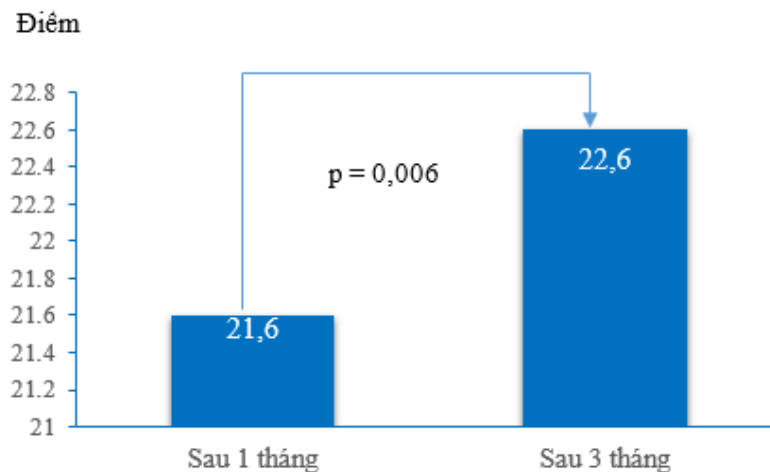
Có 97 bệnh nhân theo dõi đánh giá đáp ứng ICS qua 3 tháng:



**Biểu đồ 3.6: Diễn biến mức độ kiểm soát hen theo GINA**

*Nhận xét:*

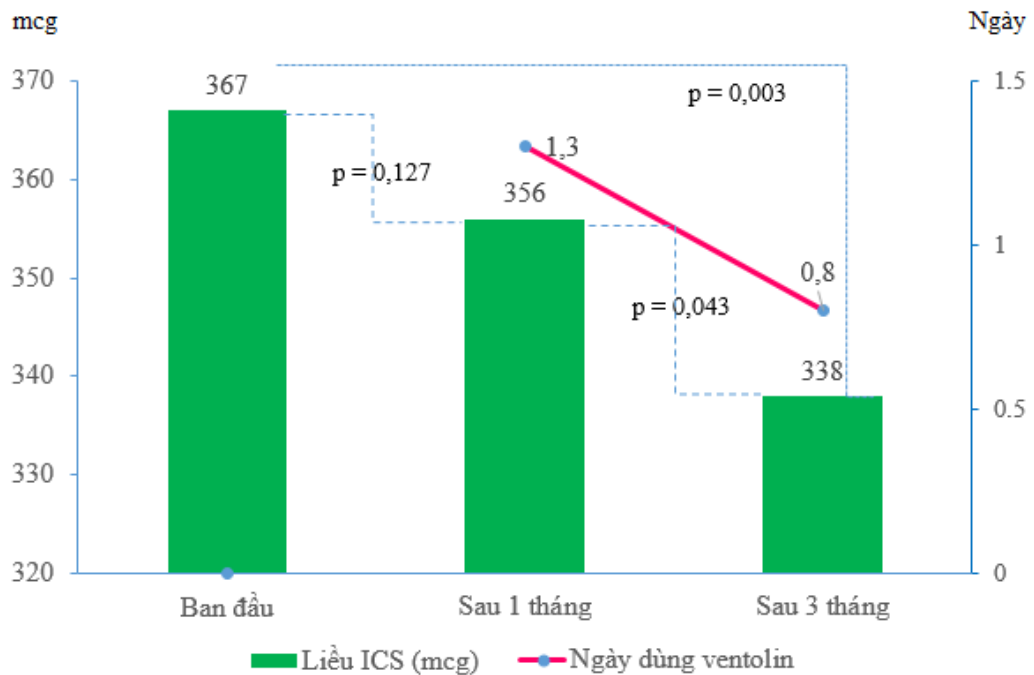
Lúc bắt đầu nghiên cứu, 100% bệnh nhân hen không kiểm soát, tỷ lệ kiểm soát được hen tăng dần, tỷ lệ không kiểm soát giảm dần đến tháng thứ 3 còn 20,6%.



**Biểu đồ 3.7: Diễn biến mức độ kiểm soát theo ACT**

*Nhận xét:*

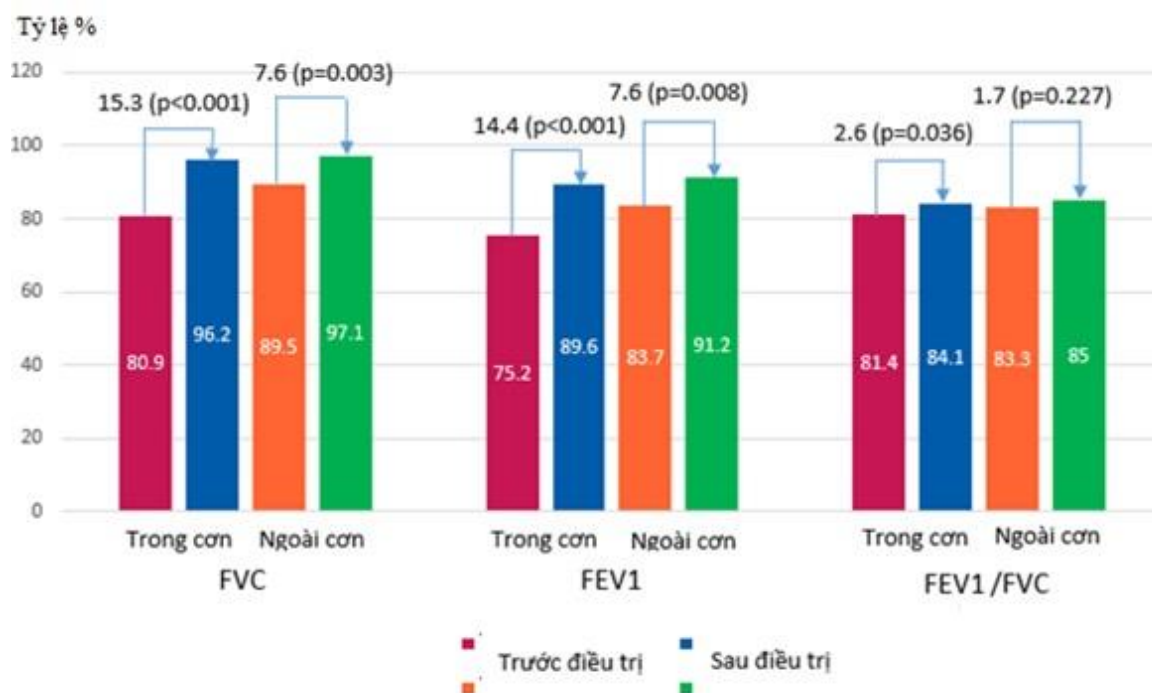
Điểm ACT của con và bố mẹ cũng tăng lên  $21,6 \pm 2,9$  điểm sau 1 tháng và  $22,6 \pm 3,2$  điểm sau 3 tháng điều trị với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .



**Biểu đồ 3.8: Ngày sử dụng thuốc giãn phế quản và liều ICS qua các tháng**

*Nhận xét:*

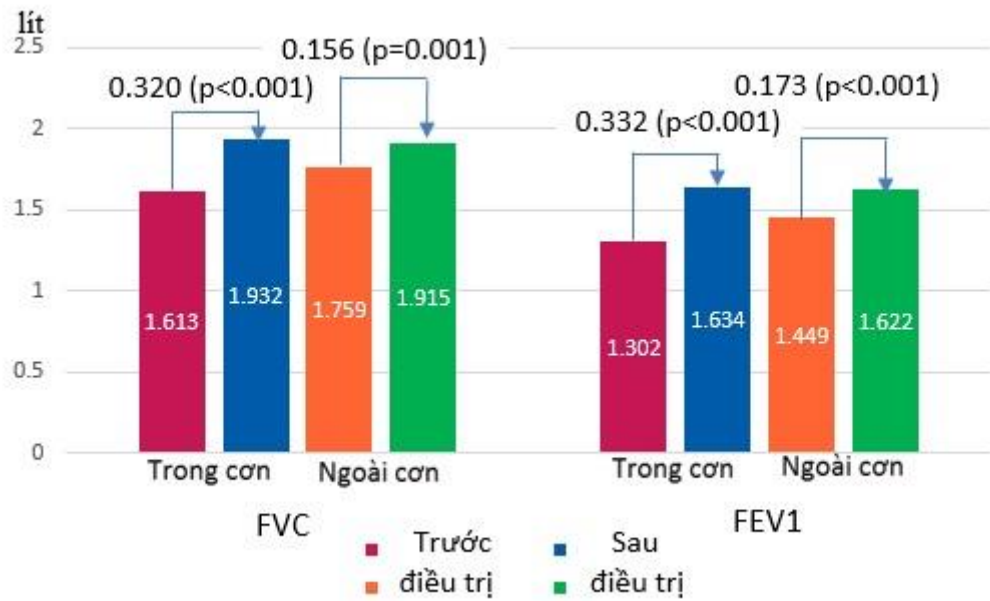
- Số ngày phải sử dụng thuốc cắt cơn Ventolin xịt giảm dần  $1,3 \pm 2,3$  ngày sau 1 tháng còn  $0,8 \pm 1,6$  ngày sau 3 tháng điều trị, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .
- Liều thuốc corticoid xịt dự phòng giảm từ  $367 \pm 120$  mcg lúc đầu còn  $356 \pm 118$  mcg sau 1 tháng, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Nhưng sau 3 tháng điều trị thì liều ICS đã giảm còn  $338 \pm 121$  mcg, thấp hơn so với ban đầu có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .



**Biểu đồ 3.9: Diễn biến chức năng hô hấp qua điều trị (%)**

*Nhận xét:*

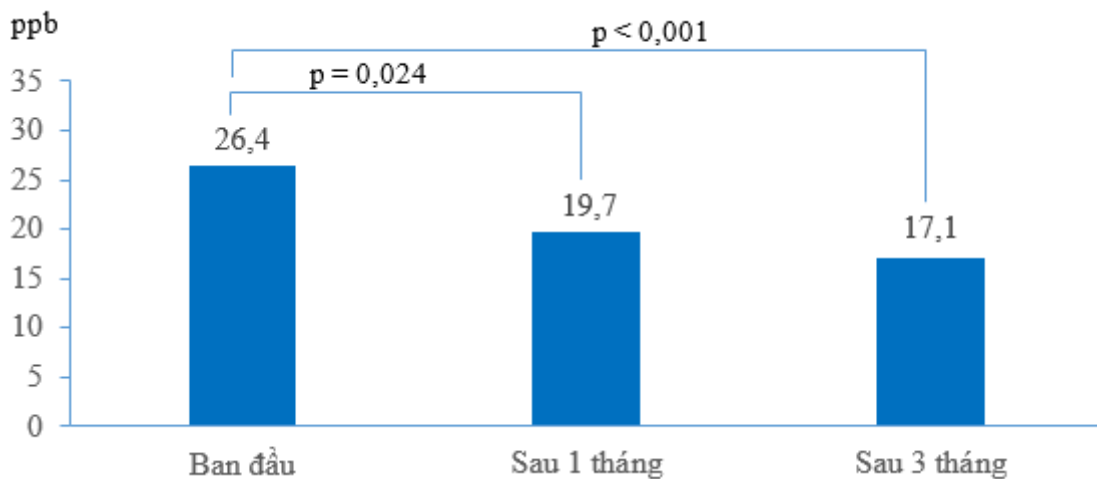
- Chỉ số FEV<sub>1</sub> tăng mạnh sau 3 tháng điều trị dự phòng khi bệnh nhân bắt đầu nghiên cứu trong cơn hen hay ngoài cơn hen: FEV<sub>1</sub> tăng từ 75,2% lên 89,6%, tăng được 14,4% đối với bệnh nhân khi nghiên cứu trong tình trạng có cơn hen; từ 83,7% lên 91,2%, tăng được 7,6% đối với bệnh nhân khi nghiên cứu ngoài cơn hen với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,01$ .
- Chỉ số FVC cũng tăng sau 3 tháng dự phòng cả ở nhóm bệnh nhân khi nghiên cứu trong cơn cấp và ngoài cơn cấp với  $p < 0,01$ .
- Chỉ số FEV<sub>1</sub>/FVC tăng từ 81,4% lên 84,1%, tăng được 2,6% sau điều trị 3 tháng điều trị nhóm bệnh nhân trong cơn hen với  $p < 0,05$ . Nhưng đối với nhóm bệnh nhân ngoài cơn thì sau 3 tháng điều trị FEV<sub>1</sub>/FVC có tăng 1,7% nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.



**Biểu đồ 3.10: Diễn biến chức năng hô hấp qua điều trị (lít)**

*Nhận xét:*

- Thể tích của FEV<sub>1</sub>, FVC khi tính theo đơn vị lít đều tăng cao sau 3 tháng điều trị ICS đối với bệnh nhân trong cơn hen hay ngoài cơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .



**Biểu đồ 3.11: Diễn biến F<sub>E</sub>NO qua điều trị**

*Nhận xét:*

- Nồng độ oxit nitrit chỉ điểm viêm giảm dần từ  $26,4 \pm 21,1$  ppb lúc đầu còn  $19,7 \pm 16,9$  ppb sau 1 tháng và  $17,1 \pm 11,9$  ppb sau 3 tháng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

### 3.3.2. Mối liên quan giữa các đặc điểm bệnh nhân với đáp ứng thuốc ICS sau điều trị

#### 3.3.2.1. Mối liên quan giữa giới tính, tuổi, tuổi khởi phát hen và mức độ kiểm soát

**Bảng 3.13: Mối liên quan giữa giới tính, tuổi và mức độ kiểm soát hen**

Đặc điểm Tình trạng	n	Giới tính			Tuổi	p
		Nam (n, %)	Nữ (n, %)	p		
Không kiểm soát - GINA	20	14 (20,9)	6 (20,0)	0,920	9,1 ± 2,5	0,731
Kiểm soát - GINA	77	53 (79,1)	24 (80,0)		9,3 ± 2,2	
ACT < 20	17	15 (22,4)	2 (6,7)	0,060	9,2 ± 2,1	0,873
ACT ≥ 20	80	52 (77,6)	28 (93,3)		9,3 ± 2,3	

*Nhận xét:*

Không có sự khác biệt về giới tính nam hay nữ, tuổi của bệnh nhân ở nhóm không kiểm soát và kiểm soát theo GINA và ACT với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.14: Mối liên quan giữa tuổi khởi phát hen và mức độ kiểm soát hen**

Đặc điểm Tình trạng	n	Tuổi khởi phát	p
Không kiểm soát - GINA	20	6,0 ± 3,6	0,180
Kiểm soát - GINA	77	7,1 ± 3,3	
ACT < 20	17	4,5 ± 2,1	0,001
ACT ≥ 20	80	7,4 ± 3,2	

*Nhận xét:*

- Không có sự khác biệt về tuổi khởi phát hen của bệnh nhân ở nhóm không kiểm soát và kiểm soát theo GINA với  $p > 0,05$ .
- Nhưng khi đánh giá kiểm soát theo ACT: Ở nhóm không kiểm soát tuổi khởi phát hen 4,5 tuổi nhỏ hơn kiểm soát là 7,4 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

3.3.2.2. *Mối liên quan giữa chỉ số khối cơ thể BMI, tiền sử dùng corticosteroid, độ nặng của hen, cơ địa dị ứng và mức độ kiểm soát*

**Bảng 3.15: *Mối liên quan giữa chỉ số khối cơ thể BMI và mức độ kiểm soát hen***

<b>Đặc điểm</b>	<b>n</b>	<b>BMI</b>	<b>p</b>
<b>Tình trạng</b>			
Không kiểm soát - GINA	20	17,8 ± 4,2	0,538
Kiểm soát - GINA	77	17,3 ± 2,9	
ACT < 20	17	17,3 ± 3,3	0,914
ACT ≥ 20	80	17,4 ± 3,2	

*Nhận xét:*

- Không có sự khác biệt BMI của bệnh nhân ở nhóm không kiểm soát và kiểm soát theo GINA và ACT với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.16: *Mối liên quan giữa tiền sử dùng corticosteroid, độ nặng của hen và mức độ kiểm soát hen***

<b>Đặc điểm</b>	<b>Dùng corticosteroid trước đây</b>			<b>Bậc hen</b>		
	<b>Có (n, %)</b>	<b>Không (n,%)</b>	<b>p</b>	<b>2 (%)</b>	<b>3 (%)</b>	<b>p</b>
<b>Tình trạng</b>						
Không kiểm soát - GINA	7 (21,9)	13 (20,0)	0,831	12 (24,0)	8 (17,0)	0,395
Kiểm soát - GINA	25 (78,1)	52 (80,0)		38 (76,0)	39 (83,0)	
ACT < 20	8 (25,0)	9 (13,8)	0,174	10 (20,0)	7 (14,9)	0,508
ACT ≥ 20	24 (75,0)	56 (86,2)		40 (80,0)	40 (85,1)	

*Nhận xét:*

- Không có mối liên quan giữa tiền sử dùng corticoid trước đây, độ nặng của hen và tình trạng kiểm soát theo GINA và ACT với  $p > 0,05$ .

### 3.3.2.3. Mối liên quan giữa phơi nhiễm khói thuốc lá và mức độ kiểm soát hen

**Bảng 3.17: Mối liên quan giữa phơi nhiễm khói thuốc lá và mức độ kiểm soát hen**

Tình trạng \ Đặc điểm	n	Phơi nhiễm với khói thuốc lá		p
		Có (%)	Không (%)	
Không kiểm soát - GINA	20	9 (18,0)	11 (23,4)	0,511
Kiểm soát - GINA	77	41 (82,0)	36 (76,7)	
ACT < 20	17	7 (14,0)	10 (21,3)	0,346
ACT ≥ 20	80	43 (86,0)	37 (78,7)	

*Nhận xét:*

- Chưa có sự khác biệt về tình trạng phơi nhiễm với khói thuốc lá và tình trạng không kiểm soát hen theo GINA và ACT (ACT < 20 điểm) với  $p > 0,05$ .

### 3.3.2.4. Mối liên quan giữa cơ địa dị ứng, tình trạng test lấy da và mức độ kiểm soát hen

**Bảng 3.18: Mối liên quan giữa cơ địa dị ứng, test lấy da và mức độ kiểm soát hen**

Tình trạng \ Đặc điểm	Cơ địa dị ứng			Test lấy da		
	Có (n, %)	Không (n, %)	p	Dương tính (n, %)	Âm tính (n, %)	p
Không kiểm soát - GINA	13 (17,8)	7 (29,2)	0,233	12 (17,6)	2 (18,2)	0,966
Kiểm soát - GINA	60 (82,2)	17 (70,8)		56 (82,4)	9 (81,8)	
ACT < 20	14 (19,2)	3 (12,5)	0,455	12 (17,6)	2 (18,2)	0,966
ACT ≥ 20	59 (80,8)	21 (87,5)		56 (82,4)	9 (81,8)	

*Nhận xét:*

- Trẻ có cơ địa dị ứng, test lấy da dương tính có tình trạng kiểm soát tốt hơn nhóm không có cơ địa dị ứng và test lấy da âm tính (82,2% và 70,8%; 82,4% và 81,8%). Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .
- Cơ địa dị ứng, test da dương tính hay âm tính không liên quan đến tình trạng kiểm soát hen của bệnh nhân theo ACT với  $p > 0,05$ .

### 3.3.2.5. Phân tích mô hình logistic một số yếu tố với mức độ kiểm soát hen

**Bảng 3.19: Phân tích mô hình logistic một số yếu tố liên quan đến tình trạng kiểm soát theo GINA**

Các yếu tố ảnh hưởng	Phân tích đơn biến*	Phân tích đa biến**
Giới (nam)	0,94 (0,32-2,7) 0,920	0,50 (0,12-2,12) 0,351
Dùng corticosteroid trước đó	0,89 (0,31-2,51) 0,831	1,47 (0,43-5,13) 0,530
Phơi nhiễm với thuốc lá (không)	0,71 (0,26-1,92) 0,511	0,95 (0,27-3,32) 0,946
Cơ địa dị ứng	1,90 (0,65-5,51) 0,233	1,97 (0,50-7,68) 0,326
Test lấy da dương tính	1,03 (0,19-5,42) 0,966	0,80 (0,13-4,94) 0,812

\* OR; CI95%; p / \*\*OR hiệu chỉnh; CI95%; p

*Nhận xét:*

- Chưa tìm thấy mối liên quan giữa yếu tố giới, tiền sử dùng corticosteroid, phơi nhiễm với thuốc lá hay cơ địa dị ứng, test lấy da dương tính với tình trạng kiểm soát hen theo GINA khi phân tích đa biến theo mô hình logistic.

**Bảng 3.20: Phân tích mô hình logistic một số yếu tố liên quan đến tình trạng kiểm soát theo ACT**

Các yếu tố ảnh hưởng	Phân tích đơn biến*	Phân tích đa biến**
Giới (nam)	0,24 (0,05-1,16) 0,060	0,00 (0,00) 0,998
Dùng corticosteroid trước đó	0,48 (0,16-1,39) 0,174	2,01 (0,54-7,46) 0,296
Phơi nhiễm với thuốc lá (không)	0,60 (0,20-1,74) 0,346	1,59 (0,41-6,08) 0,493
Cơ địa dị ứng	0,60 (0,15-2,30) 0,458	0,94 (0,19-4,52) 0,940
Test lấy da dương tính	1,03 (0,19-5,42) 0,966	1,45 (0,21-9,77) 0,699

\*OR; CI95%;p/ \*\*OR hiệu chỉnh; CI95%;p

*Nhận xét:*

- Chưa tìm thấy mối liên quan giữa yếu tố giới, tiền sử dùng corticosteroid, phơi nhiễm với thuốc lá hay cơ địa dị ứng, test lấy da dương tính với tình trạng kiểm soát hen theo ACT khi phân tích đa biến theo mô hình logistic.



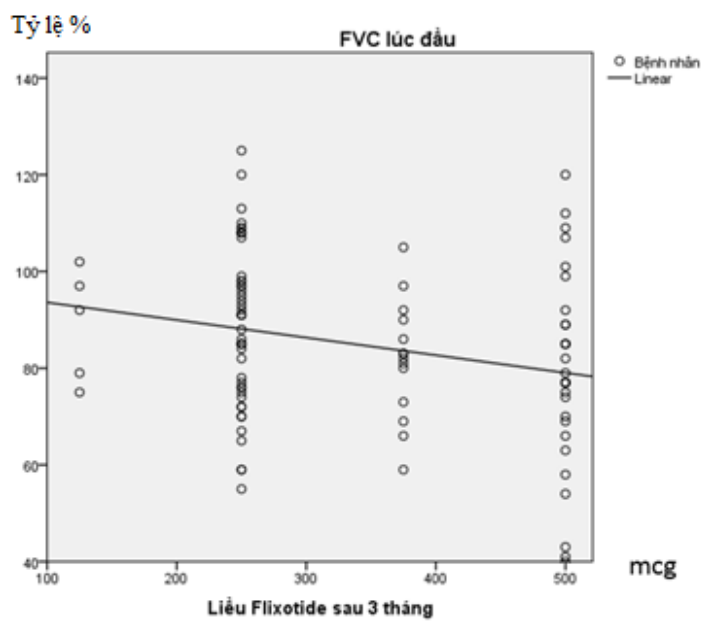
### 3.3.2.6. Liên quan giữa chức năng hô hấp và mức độ kiểm soát hen

**Bảng 3.21: Liên quan giữa chức năng hô hấp và mức độ kiểm soát hen**

CNHH Tình trạng	FVC lúc đầu, % LT	p	FEV <sub>1</sub> lúc đầu, % LT	p	FEV <sub>1</sub> /FVC lúc đầu, %LT	p
Không KS GINA n=20	90,8 ± 17,9	0,092	83,3 ± 18,3	0,273	80,7 ± 8,0	0,302
Kiểm soát GINA n=77	83,4 ± 17,2		78,0 ± 18,9		82,9 ± 8,7	
ACT < 20 n=17	87,1 ± 16,8	0,570	81,7 ± 18,1	0,526	81,2 ± 8,8	0,734
ACT ≥ 20 n=80	84,4 ± 17,7		78,5 ± 19,1		82,6 ± 8,5	

CNHH: chức năng hô hấp; KS: kiểm soát; LT: lý thuyết

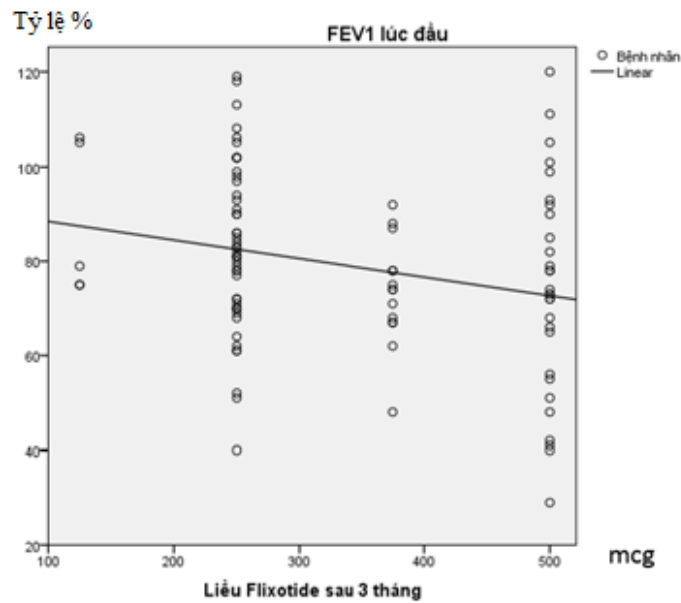
**Nhận xét:** Không thấy sự khác biệt về chức năng hô hấp FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC lúc đầu của bệnh nhân và tình trạng kiểm soát hen theo GINA và ACT



**Biểu đồ 3.12: Mối liên quan giữa FVC và liều Flixotide sau điều trị**

**Nhận xét:**

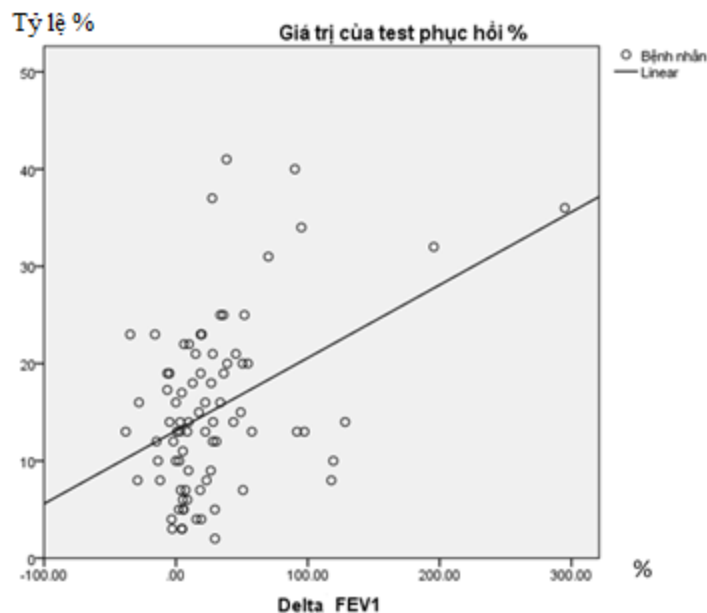
- Có mối liên quan nghịch mức độ nhẹ giữa FVC lúc đầu và liều ICS sau 3 tháng  $r = -0,250$ ,  $p = 0,015$ .



**Biểu đồ 3.13: Mối liên quan giữa FEV<sub>1</sub> và liều Flixotide sau điều trị**

*Nhận xét:*

- Có mối liên quan nghịch mức độ nhẹ giữa FEV<sub>1</sub> lúc đầu và liều ICS sau 3 tháng  $r = -0,251$ ,  $p = 0,014$ .



**Biểu đồ 3.14: Mối liên quan giữa mức độ test phục hồi phế quản và sự thay đổi FEV<sub>1</sub> qua điều trị**

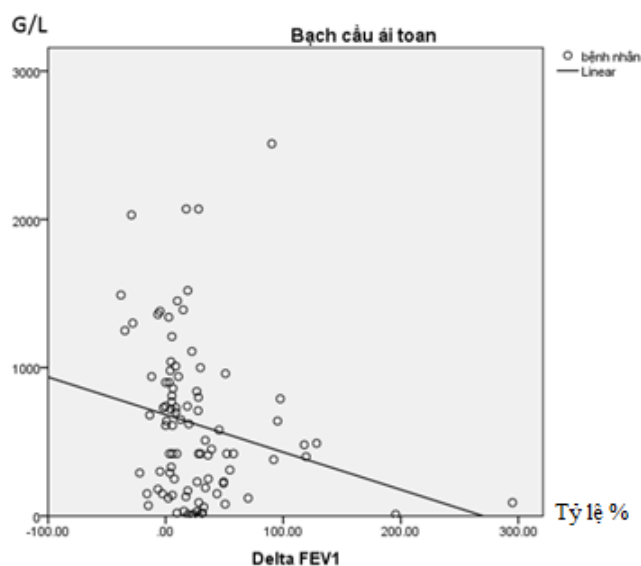
*Nhận xét:* Có mối liên quan thuận, mức độ nhẹ giữa sự phục hồi phế quản và sự thay đổi FEV<sub>1</sub> sau 3 tháng  $r = 0,319$ ,  $p=0,003$ .

3.3.2.7. Mối liên quan giữa bạch cầu ái toan, IgE,  $F_{ENO}$  và mức độ kiểm soát**Bảng 3.22: Mối liên quan giữa bạch cầu ái toan, IgE và mức độ kiểm soát**

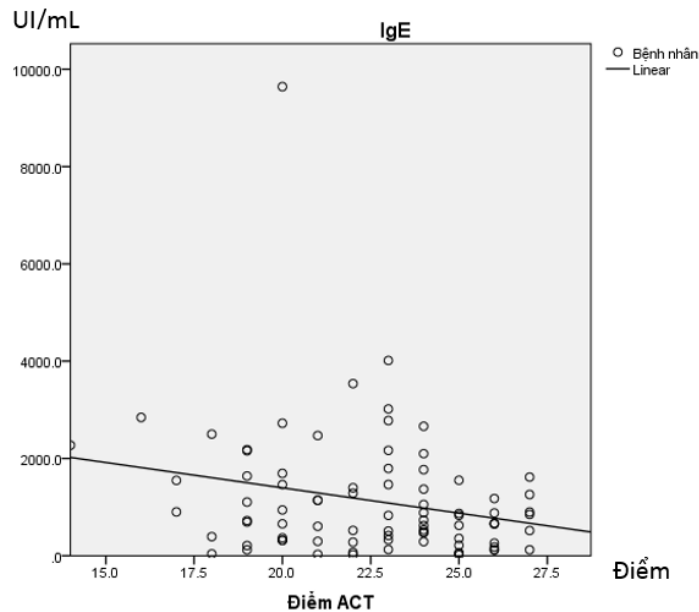
Đặc điểm Tình trạng	BC ái toan, G/L $\bar{X} \pm SD$	P	IgE, UI/ml Trung vị (min-max)	P
Không kiểm soát - GINA	640 ± 433 <i>n</i> = 20	0,823	1022,7 (20,4 - 2842,0) <i>n</i> = 18	0,262
Kiểm soát - GINA	609 ± 552 <i>n</i> = 74		661 (14,6 - 9643,0) <i>n</i> = 66	
ACT < 20	549 ± 421 <i>n</i> = 17	0,608	1104,3 (37,6 - 2842,0) <i>n</i> = 15	0,236
ACT ≥ 20	630 ± 553 <i>n</i> = 77		665,4 (14,6 - 9643,0) <i>n</i> = 69	

**Nhận xét:**

- Bạch cầu ái toan và IgE của nhóm không kiểm soát theo GINA cao hơn, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .
- Bạch cầu ái toan của nhóm ACT ≥ 20 điểm là 630 G/L cao hơn nhóm ACT < 20 điểm là 549 G/L. Ngược lại, IgE ở nhóm không kiểm soát ACT < 20 điểm lại cao hơn. Nhưng các sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Biểu đồ 3.15: Mối liên quan giữa bạch cầu ái toan và sự thay đổi FEV<sub>1</sub> qua điều trị****Nhận xét:**

- Có mối liên quan nghịch, mức độ nhẹ giữa bạch cầu ái toan trong máu và sự thay đổi FEV<sub>1</sub> sau 3 tháng điều trị  $r = - 0,301$ ;  $p = 0,003$ .



**Biểu đồ 3.16: Mối liên quan giữa nồng độ IgE và điểm ACT qua điều trị**  
*Nhận xét:*

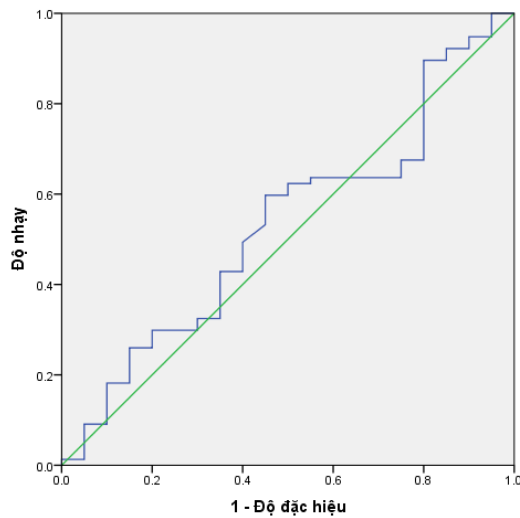
- Có mối liên quan nghịch, mức độ nhẹ giữa nồng độ IgE trong máu và điểm ACT sau 3 tháng với  $r = -0,225$ ;  $p = 0,039$ .

**Bảng 3.23: Mối liên quan giữa  $F_{E}NO$  và mức độ kiểm soát**

Đặc điểm Tình trạng	n	$F_{E}NO, ppb$				p, OR
		$\bar{X} \pm SD$	p	$\geq 35$ (n)	$< 35$ (n)	
Không kiểm soát - GINA	20	$24,5 \pm 20,6$	0,648	4	16	0,383, OR = 1,7, CI 95%: 0,51-5,65
Kiểm soát - GINA	77	$26,9 \pm 21,2$		23	54	
ACT < 20	17	$23,0 \pm 22,6$	0,349	3	14	0,309, OR = 2,0, CI 95%: 0,52-7,60
ACT $\geq 20$	80	$27,4 \pm 20,7$		24	56	

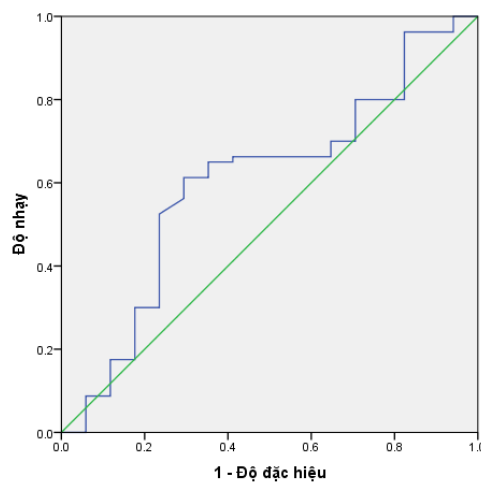
*Nhận xét:*

- Ở nhóm bệnh nhân có  $F_{E}NO \geq 35$  ppb, tình trạng kiểm soát hen theo GINA và ACT tốt hơn nhóm bệnh nhân có  $F_{E}NO < 35$  ppb (OR = 1,70; CI95%: 0,51-5,65 và OR = 2,0; CI95%: 0,52-7,60 tương ứng). Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 3.17: Đường cong ROC tính độ nhạy và độ đặc hiệu nồng độ  $F_{E}NO$  và kiểm soát hen theo GINA**

*Nhận xét:* Dựa vào phân tích đường cong ROC có diện tích dưới đường cong là 0,531 cho thấy chưa tìm được giá trị ngưỡng  $F_{E}NO$  dự đoán đáp ứng thuốc ICS đánh giá theo GINA.

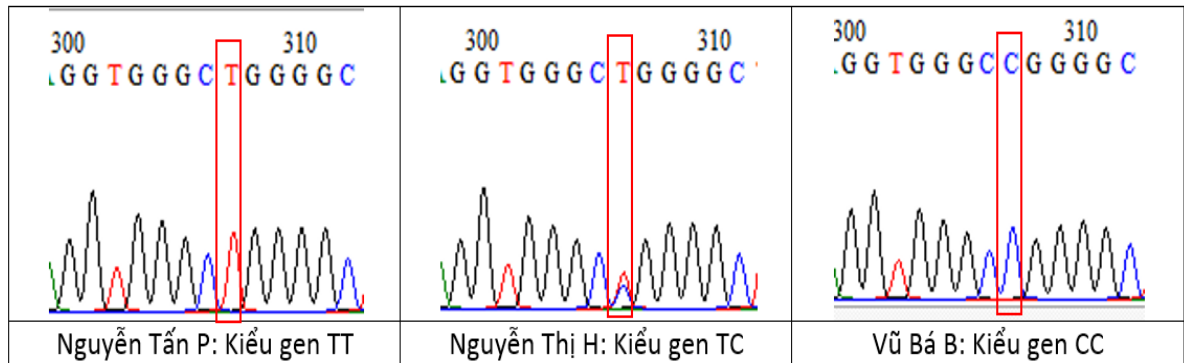


**Biểu đồ 3.18: Đường cong ROC tính độ nhạy và độ đặc hiệu nồng độ  $F_{E}NO$  và kiểm soát hen theo ACT**

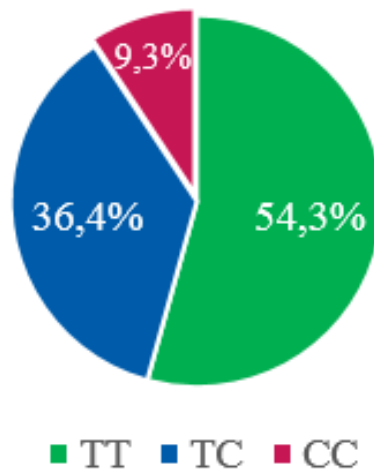
*Nhận xét:* Dựa vào phân tích đường cong ROC có diện tích dưới đường cong là 0,603 cho thấy nồng độ  $F_{E}NO$  lúc đầu có sự khác biệt giữa nhóm ACT < 20 điểm và ACT  $\geq$  20 điểm sau 3 tháng điều trị ICS. Nếu lấy giá trị ngưỡng cut off của  $F_{E}NO$  lúc đầu từ 15,8 ppb (chỉ số Youden J ở điểm cắt này cao nhất bằng 0,318) thì độ nhạy là 0,613 và độ đặc hiệu là 0,706.

### 3.4. Mối liên quan giữa rs28364072 của gen *FCER2*, rs242941 của gen *CRHR1* và đáp ứng điều trị hen bằng ICS

#### 3.4.1. Tỷ lệ kiểu gen rs28364072 của gen *FCER2*, rs242941 của gen *CRHR1*



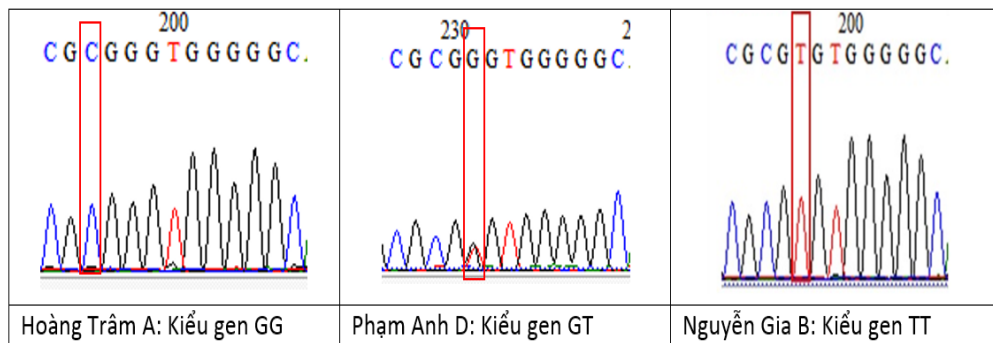
**HÌNH 3.1:** Đa hình rs28364072 gen *FCER2* ở bệnh nhân nghiên cứu



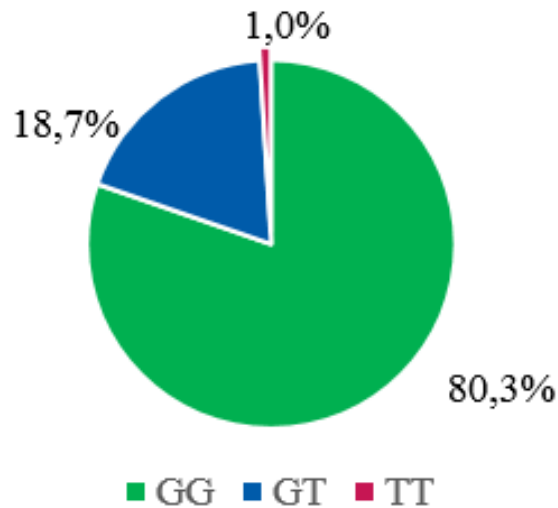
**Biểu đồ 3.19:** Tỷ lệ kiểu gen rs28364072 của gen *FCER2*

*Nhận xét:*

- Có 107 bệnh nhân được phân tích đa hình rs28364072 gen *FCER2*. Trong đó kiểu gen TT có 58 bệnh nhân chiếm 54,3%, kiểu gen TC có 39 bệnh nhân chiếm 36,4%, kiểu gen CC là kiểu gen ít gặp có 10 bệnh nhân chiếm 9,3%.
- Tỷ lệ alen T (major allele – alen gốc) là 72,4%, tỷ lệ alen C (minor allele: alen thay đổi) là 27,6%; p cho Hardy- Wenberg là 0,366.



**HÌNH 3.2:** Đa hình rs242941 gen *CRHR1* ở bệnh nhân nghiên cứu



**Biểu đồ 3.20:** Tỷ lệ kiểu gen rs242941 của gen *CRHR1*

*Nhận xét:*

- Có 107 bệnh nhân được phân tích gen *CRHR1* vị trí rs242941. Trong đó, kiểu gen GG có 86 bệnh nhân chiếm 80,3%, kiểu gen GT có 20 bệnh nhân chiếm 18,7%, kiểu gen TT là kiểu gen ít gặp có 1 bệnh nhân chiếm 1%.
- Tỷ lệ alen G (major allele – alen gốc) là 89,7%, tỷ lệ alen T (minor allele: alen thay đổi) là 10,3%, p cho Hardy- Wenberg là 0,890.

### 3.4.2. Kiểu hình bệnh nhân theo đa hình rs28364072 gen FCER2

**Bảng 3.24: Đặc điểm về giới, BMI, tình trạng dị ứng theo đa hình rs28364072 gen FCER2**

Đặc điểm		FCER2	TT n = 58	TC n = 39	CC* n = 10	P
Giới	Nam (%)		42 (57,5)	24 (32,9)	7 (9,6)	0,520
	Nữ (%)		16 (47,1)	15 (44,1)	3 (8,8)	
BMI	$\bar{x} \pm SD$		16,9 $\pm$ 2,8	17,9 $\pm$ 3,7	16,3 $\pm$ 2,2	0,203
Cơ địa dị ứng	Có (%)		44 (53,6)	29 (35,4)	9 (11,0)	0,568
	Không (%)		14 (56,0)	10 (40,0)	1 (4,0)	
Tiền sử gia đình dị ứng	Có (%)		34 (47,2)	30 (41,7)	8 (11,1)	0,113
	Không (%)		24 (68,6)	9 (25,7)	2 (5,7)	

\*C: minor allele: alen thay đổi; T: major allele – alen gốc

*Nhận xét:*

- Trong 107 bệnh nhân phân tích rs28364072 trên gen FCER2, có 58 bệnh nhân kiểu gen TT, 39 bệnh nhân kiểu gen TC và 10 bệnh nhân kiểu gen thay đổi CC. Không có sự khác biệt về giới, BMI ở 3 kiểu gen này với  $p > 0,05$ .
- Trẻ có cơ địa dị ứng và tiền sử gia đình có người mắc bệnh dị ứng có xu hướng gặp nhiều nhất ở nhóm kiểu gen TC và CC hơn, nhóm kiểu gen TT thì ngược lại, gặp tình trạng không dị ứng nhiều hơn, tuy nhiên sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Bảng 3.25: Đặc điểm độ nặng của hen và tiền sử dự phòng hen theo đa hình rs28364072 gen FCER2**

Đặc điểm		FCER2	TT n = 58	TC n = 39	CC* n = 10	p
Bậc hen	2(%)		30 (53,6)	19 (33,9)	7 (12,5)	0,481
	3(%)		28 (54,9)	20 (39,2)	3 (5,9)	
Con hen lúc nhập viện	Có (%)		36 (61,0)	19 (32,2)	4 (6,8)	0,259
	Không (%)		22 (45,8)	20 (41,7)	6 (12,5)	
Điều trị hen	Chưa điều trị hen bao giờ		32 (60,4)	17 (32,1)	4 (7,5)	0,438
	Có dự phòng nhưng bỏ trị		26 (48,1)	22 (40,8)	6 (11,1)	

*Nhận xét:* Ở 3 kiểu gen TT, TC, CC của gen FCER2, bệnh nhân có độ nặng bằng nhau. Không có sự khác biệt giữa tình trạng con hen của bệnh nhân lúc khám và tiền sử điều trị dự phòng hen ở 3 nhóm kiểu gen với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.26: Đặc điểm về cận lâm sàng theo đa hình rs28364072 gen FCER2**

Đặc điểm	FCER2	TT	TC	CC*	p
FVC, % LT $\bar{X} \pm SD$		82,5 ± 18,8 n = 53	90,6 ± 16,7 n = 28	86,2 ± 17,8 n = 9	0,164
FEV <sub>1</sub> , %LT $\bar{X} \pm SD$		75,7 ± 20,6 n = 53	87,6 ± 16,1 n = 28	84,2 ± 21,3 n = 9	<b>0,027</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC, % $\bar{X} \pm SD$		81,3 ± 9,8 n = 53	84,5 ± 8,2 n = 28	84,8 ± 5,1 n = 9	0,233
F <sub>E</sub> NO, ppb $\bar{X} \pm SD$		27,0 ± 21,0 n = 57	20,7 ± 16,1 n = 34	31,7 ± 25,5 n = 10	0,202
IgE, UI/mL Trung vị ( min-max)		732,2 (28,1-9643,0) n = 49	546,6 (14,6-6088,0) n = 34	1366,6 (470,5-2471,0) n = 8	0,063
Bạch cầu ái toan, % $\bar{X} \pm SD$		5,9 ± 5,4 n = 58	6,0 ± 4,7 n = 38	6,4 ± 4,0 n = 10	0,957

\*C: minor allele: alen thay đổi; T: major allele – alen gốc

*Nhận xét:*

- Chức năng hô hấp FEV<sub>1</sub> ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen TC và CC cao hơn nhóm TT với  $p < 0,05$ . FEV<sub>1</sub>/FVC ở 3 nhóm này không có sự khác biệt.
- F<sub>E</sub>NO ở nhóm bệnh nhân kiểu gen CC là 31,7 ppb cao hơn nhóm TT và TC là 27,0 ppb và 20,7 ppb nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa với  $p > 0,05$ .
- Nồng độ IgE ở nhóm bệnh nhân kiểu gen CC là 1366,6 UI/ml cao hơn so với 2 nhóm TT là 732,2 UI/mL và TC là 546,6 UI/ml; tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .
- Bạch cầu ái toan ở nhóm kiểu gen CC là 6,4% có xu hướng cao hơn 2 nhóm còn lại nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa với  $p > 0,05$ .

**3.4.3. Kiểu hình bệnh nhân theo đa hình rs242941 gen CRHR1**

**Bảng 3.27: Đặc điểm về giới, BMI, tình trạng dị ứng theo đa hình rs242941 gen CRHR1**

<i>CRHR1</i>		<b>GG</b> <i>n=86</i>	<b>GT</b> <i>n=20</i>	<b>TT*</b> <i>n=1</i>	<b>P</b>
<b>Đặc điểm</b>					
Giới	Nam (%)	57 (78,1)	15 (20,5)	1 (1,4)	0,595
	Nữ (%)	29 (85,3)	5 (14,7)	0 (0)	
BMI	$\bar{X} \pm SD$	17,4 ± 3,1	16,6 ± 2,9	14,3	0,347
Cơ địa dị ứng	Có (%)	65 (79,3)	16 (19,5)	1 (1,2)	0,785
	Không (%)	21 (84,0)	4 (16,0)	0 (0)	
Tiền sử gia đình dị ứng	Có (%)	54 (75,0)	17 (23,6)	1 (1,4)	0,127
	Không (%)	32 (91,4)	3 (8,6)	0 (0)	

\*T: minor allele: alen thay đổi; G: major allele – alen gốc

*Nhận xét:*

- Có 107 bệnh nhân được phân tích gen *CRHR1*, kiểu gen GG, GT, TT lần lượt là 86, 20 và 1 bệnh nhân. Không có sự khác biệt về giới, BMI ở 3 kiểu gen này với  $p > 0,05$ .
- Trẻ có cơ địa dị ứng và tiền sử gia đình có người mắc bệnh dị ứng gặp nhiều hơn ở kiểu gen GT và TT, nhóm kiểu gen GG thì ngược lại gặp cơ địa và gia đình không có tiền sử dị ứng nhiều hơn, tuy nhiên sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.28: Đặc điểm độ nặng của hen và tiền sử dự phòng hen theo đa hình rs242941 gen CRHR1**

<i>CRHR1</i>		<b>GG</b> <i>n=86</i>	<b>GT</b> <i>n=20</i>	<b>TT*</b> <i>n=1</i>	<b>p</b>
Bậc hen	2(%)	44 (78,6)	12 (21,4)	0	0,446
	3(%)	42 (82,3)	8 (15,7)	1 (2,0)	
Con hen lúc nhập viện	Có (%)	52 (88,1)	7 (11,9)	0	0,064
	Không (%)	34 (70,8)	13 (27,1)	1 (2,1)	
Điều trị hen	Chưa điều trị hen bao giờ (%)	46 (86,8)	6 (11,3)	1 (1,9)	0,010
	Có dự phòng nhưng bỏ trị (%)	40 (74,1)	14 (25,9)	0	

\*T: minor allele: alen thay đổi; G: major allele – alen gốc

*Nhận xét:*

- Ở 3 kiểu gen GG, GT, TT của gen *CRHR1* bệnh nhân có độ nặng bằng nhau với  $p > 0,05$ .
- Một bệnh nhân kiểu gen thay đổi TT lúc khám không trong tình trạng có con hen cấp. Không có sự khác biệt giữa tiền sử điều trị dự phòng hen ở 3 nhóm kiểu gen với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.29: Đặc điểm về cận lâm sàng theo đa hình rs242941 gen CRHR1**

<b>CRHR1</b> <b>Đặc điểm</b>	<b>GG</b>	<b>GT</b>	<b>TT*</b>	<b>p</b>
FVC, % <i>LT</i> $\bar{X} \pm SD$	85,1 ± 18,4 <i>n</i> = 73	86,9 ± 18,1 <i>n</i> = 17	Không đo được	0,714
FEV <sub>1</sub> , % <i>LT</i> $\bar{X} \pm SD$	78,6 ± 20,1 <i>n</i> = 73	87,0 ± 18,4 <i>n</i> = 17		0,117
FEV <sub>1</sub> /FVC, % $\bar{X} \pm SD$	81,7 ± 9,4 <i>n</i> = 73	86,3 ± 6,0 <i>n</i> = 17		0,088
F <sub>E</sub> NO, <i>ppb</i> $\bar{X} \pm SD$	25,7 ± 20,4 <i>n</i> = 82	22,9 ± 18,8 <i>n</i> = 18	47 <i>n</i> = 1	0,490
IgE, <i>UI/mL</i> Trung vị ( min-max)	724 (14,6-9643,0) <i>n</i> = 73	665,4 (62,7-2726,0) <i>n</i> = 17	885 <i>n</i> = 1	0,951
Bạch cầu ái toan, % $\bar{X} \pm SD$	5,6 ± 4,9 <i>n</i> = 85	7,5 ± 5,3 <i>n</i> = 20	5,7 <i>n</i> = 1	0,302

\*T: minor allele: alen thay đổi; G: major allele – alen gốc

*Nhận xét:*

- Chức năng hô hấp FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC không có sự khác biệt ở 2 nhóm GG và GT. Bệnh nhân kiểu gen TT không đo được chức năng hô hấp lúc đầu.
- F<sub>E</sub>NO phế quản, IgE, bạch cầu ái toan, ở 2 nhóm GG và GT không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ .
- Một bệnh nhân kiểu gen TT có F<sub>E</sub>NO phế quản lúc đầu cao: 47 ppb, IgE máu 885 UI/mL, bạch cầu ái toan trong máu tăng 810 G/L.

#### **3.4.4. Liên quan của kiểu gen FCER2 với mức độ đáp ứng thuốc**

Có 85 bệnh nhân được phân tích gen theo dõi được đáp ứng ICS qua 3 tháng:

**Bảng 3.30: Mối liên quan giữa đa hình rs28364072 gen FCER2 và mức độ đáp ứng thuốc theo GINA**

Tình trạng <i>FCER2</i>	Không kiểm soát		Kiểm soát		p
	n	%	n	%	
CC* (n=9)	0	0	9	100,0	0,343
TC (n=30)	6	20,0	24	80,0	
TT (n=46)	7	15,2	39	84,8	
Tổng (n=85)	13	15,3	72	84,7	

*Nhận xét:*

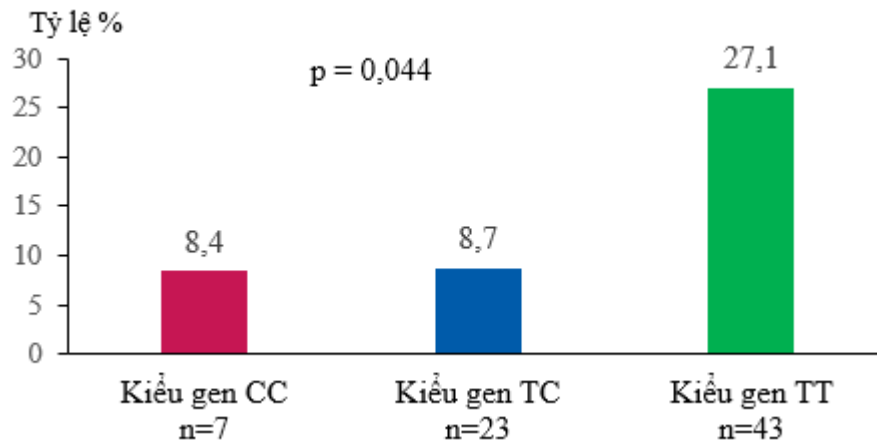
- Có 9 bệnh nhân có kiểu gen CC đều kiểm soát hen sau 3 tháng điều trị ICS. Trong 9 bệnh nhân này, có 3 bệnh nhân kiểm soát 1 phần và 6 bệnh nhân kiểm soát hoàn toàn. Không có bệnh nhân nào không kiểm soát nằm trong nhóm bệnh nhân kiểu gen ít gặp CC.
- Chưa phát hiện ra mối liên quan giữa kiểu gen CC ở rs28364072 của gen *FCER2* với mức độ kiểm soát hen theo GINA với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.31: Mối liên quan giữa đa hình rs28364072 gen FCER2 và mức độ đáp ứng thuốc theo ACT**

Tình trạng <i>FCER2</i>	ACT < 20		ACT ≥ 20		p
	n	%	n	%	
CC* (n=9)	0	0	9	100,0	0,343
TC (n=30)	6	20,0	24	80,0	
TT (n=46)	7	15,2	39	84,8	
Tổng (n=85)	13	15,3	72	84,7	

*Nhận xét:*

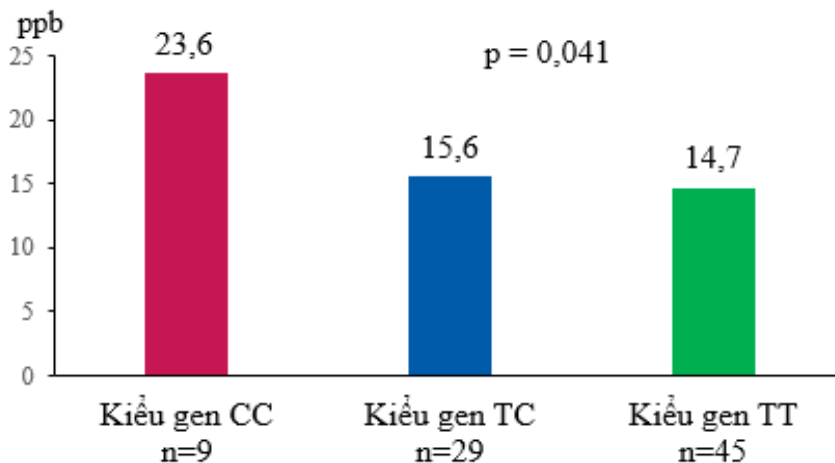
- Khi đánh giá tình trạng kiểm soát hen theo ACT, 9 bệnh nhân kiểu gen CC đều có ACT ≥ 20 điểm sau 3 tháng điều trị bằng ICS. Trong 9 bệnh nhân này 7 bệnh nhân có ACT từ 21 đến 24 điểm và 2 bệnh nhân có ACT trên 24 điểm (25 và 27 điểm). Không có bệnh nhân kiểu gen CC không kiểm soát với ACT < 20 điểm.
- Chưa thấy mối liên quan giữa kiểu gen CC ở rs 28364072 của gen *FCER2* với mức độ kiểm soát hen theo ACT với  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 3.21: Mối liên quan giữa đa hình rs28364072 gen *FCER2* và mức độ đáp ứng thuốc theo sự thay đổi FEV<sub>1</sub> sau điều trị**

*Nhận xét:*

- Trong 3 nhóm kiểu gen, bệnh nhân có kiểu gen CC có sự thay đổi FEV<sub>1</sub> sau 3 tháng điều trị thấp nhất là 8,4% (min-max: -6,5 đến 97,5%), kiểu gen TC là 8,7% (min-max: -38,0 đến 43,6%) còn kiểu gen TT có sự thay đổi FEV<sub>1</sub> lớn nhất là 27,1% (min-max: -34,7 đến 295,0%) với p khác biệt có ý nghĩa thống kê < 0,05.



**Biểu đồ 3.22: Mối liên quan giữa đa hình rs28364072 gen *FCER2* và mức độ đáp ứng thuốc theo sự thay đổi FEV<sub>1</sub> sau điều trị**

*Nhận xét:*

- Nồng độ F<sub>E</sub>NO sau 3 tháng điều trị ICS của nhóm kiểu gen CC là 23,6 ± 14,0 ppb cao hơn 2 nhóm TC là 15,6 ± 9,1 ppb và TT là 14,7 ± 8,6 ppb với p khác biệt có ý nghĩa thống kê < 0,05.

### 3.4.5. Liên quan của kiểu gen *CRHR1* với mức độ đáp ứng thuốc

**Bảng 3.32: Mối liên quan giữa đa hình rs242941 gen *CRHR1* và mức độ đáp ứng thuốc theo GINA**

Tình trạng <i>CRHR1</i>	Không kiểm soát		Kiểm soát		p
	n	%	n	%	
GG (n=69)	11	15,9	58	84,1	0,884
GT (n=15)	2	13,3	13	86,7	
TT* (n=1)	0	0	1	100,0	
Tổng (n=85)	13	14,6	72	85,4	

\*T: minor allele: alen thay đổi; G: major allele – alen gốc

Nhận xét:

- Có 1 bệnh nhân có kiểu gen TT kiểm soát 1 phần sau 3 tháng điều trị ICS. Chưa phát hiện ra mối liên quan giữa đa hình gen *CRHR1* ở rs242941 với mức độ kiểm soát hen theo GINA với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.33: Mối liên quan giữa đa hình rs242941 gen *CRHR1* và mức độ đáp ứng thuốc theo ACT**

Tình trạng <i>CRHR1</i>	ACT < 20		ACT ≥ 20		p
	n	%	n	%	
GG (n=69)	10	14,5	59	85,5	0,790
GT (n=15)	3	20,0	12	80,0	
TT* (n=1)	0	0	1	100,0	
Tổng (n=85)	13	17,1	72	82,9	

\*T: minor allele: alen thay đổi; G: major allele – alen gốc

Nhận xét: Có 1 bệnh nhân có kiểu gen TT có ACT con sau 3 tháng là 8 điểm, ACT bố mẹ là 13 điểm, tổng cộng ACT con và bố mẹ của bệnh nhân này là 21 điểm. Chưa phát hiện ra mối liên quan giữa đa hình gen *CRHR1* ở rs242941 với mức độ kiểm soát hen theo ACT với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.34: Mối liên quan giữa đa hình rs242941 gen CRHR1 và mức độ đáp ứng thuốc theo sự thay đổi FEV<sub>1</sub> sau 3 tháng**

Tình trạng <i>CRHR1</i>	Hiệu số FEV <sub>1</sub> (%) Trung vị (min-max)	p
GG ( <i>n</i> = 60)	17,3 (-38,0 đến 295,0)	0,728
GT ( <i>n</i> =12)	16,1 (-28,0 đến 128,4)	
TT* ( <i>n</i> =1)	Không đo được	
Tổng ( <i>n</i> =72)	17,3 (-38,0 đến 295,0)	

*Nhận xét:*

- Bệnh nhân kiểu gen TT không đo được chức năng hô hấp ban đầu. Sự thay đổi FEV<sub>1</sub> sau 3 tháng không khác biệt giữa 2 nhóm kiểu gen GG và GT với  $p > 0,05$ .



## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Đặc điểm chung bệnh nhân**

##### **4.1.1. Đặc điểm lâm sàng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 65,1% trẻ nam, tuổi trung bình là 9 tuổi và BMI là 17,1 (Bảng 3.1). Chúng tôi nhận thấy có sự chênh lệch về giới tính trong đối tượng nghiên cứu với tỷ lệ nam/nữ là 1,9/1. Sự khác biệt về giới tính tương đối nhạy cảm với hen ở trẻ nhỏ và trẻ vị thành niên cũng đã được nhiều nghiên cứu trước đây đề cập đến. Trong những năm đầu đời, trẻ nam có nguy cơ bị hen cao hơn trẻ gái, thậm chí tỷ lệ trẻ nam bị hen gần gấp đôi trẻ gái [104]. Ngoài ra, nghiên cứu trước đây cũng cho thấy rằng, nồng độ IgE và tỷ lệ mắc các bệnh dị ứng ở trẻ trai cao hơn so với trẻ gái [105]. Điều này có lẽ liên quan đến các đặc điểm khác biệt về phát triển của phổi và đường dẫn khí, sự thay đổi về hormon ở hai giới theo giai đoạn phát triển.

Theo các nghiên cứu trước đây, hen phế quản có yếu tố gia đình, những trẻ này đã thừa hưởng cơ địa dị ứng từ thế hệ trước truyền sang và chúng dễ mắc cảm với các tác nhân từ môi trường. Trong một nghiên cứu về tỷ lệ hen phế quản ở một số vùng dân cư Hà nội, bệnh nhân hen có tiền sử gia đình dị ứng chiếm tới 42,8% [106]. Năm 2001, Phan Quang Đoàn tìm hiểu một số nguyên nhân hay gây HPQ đã nhận thấy có tới 46,7% bệnh nhân hen có tiền sử dị ứng gia đình [107]. Nhiều nghiên cứu về hen ở trẻ em cho thấy trên 50% trường hợp là hen dị ứng và thường kết hợp với tiền sử bệnh dị ứng của trẻ hoặc gia đình như viêm mũi dị ứng, chàm, mày đay... Dương Thùy Nga, khi tìm hiểu mối liên quan giữa viêm mũi dị ứng và HPQ, đã ghi nhận bệnh nhân HPQ có tiền sử viêm mũi dị ứng và người viêm mũi dị ứng có nguy cơ mắc HPQ cao gấp 4,5 lần so với người không bị viêm mũi dị ứng [108]. Đặc điểm

lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nhận định trên. Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu có tiền sử mắc bệnh dị ứng (76,3%) hoặc trong gia đình có người mắc bệnh dị ứng (68,8%). Khai thác tiền sử bệnh dị ứng ở bệnh nhân nghiên cứu cho thấy viêm mũi dị ứng là bệnh đồng mắc gặp nhiều nhất, chiếm tới 66,7%. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của J.Henderson: có sự liên quan chặt chẽ giữa bệnh dị ứng và hen trẻ nhỏ [109].

Theo nghiên cứu đoàn hệ Tucson, bệnh dị ứng là yếu tố nguy cơ chủ yếu dẫn đến hen dai dẳng [110]. Ở những cá thể có cơ địa dị ứng, viêm mũi dị ứng thường xuất hiện đầu tiên trong tiến trình phát triển thành hen và được biết đến như nguy cơ gây hen. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng viêm mũi dị ứng liên quan đến hen khó kiểm soát và ở những trường hợp này, nồng độ IgE huyết thanh thường tăng. Hen khởi phát sớm ở trẻ nhỏ thường có xu hướng là hen dị ứng trong khi đó, hen khởi phát muộn ở trẻ lớn thường là hen không dị ứng hoặc thể kết hợp.

Về các yếu tố môi trường, nhiều nghiên cứu trước đây đã chỉ ra tình trạng ô nhiễm môi trường, phơi nhiễm với khói thuốc lá là những nguyên nhân gây khởi phát hen và làm bệnh hen trở lên khó điều trị hơn. Khói thuốc lá làm suy giảm nhanh chức năng phổi của bệnh nhân hen, tăng mức độ nặng của hen, giảm đáp ứng với corticosteroid hít cũng như corticosteroid dùng đường toàn thân và làm giảm khả năng kiểm soát hen [111]. Phơi nhiễm với khói thuốc lá ảnh hưởng tới trẻ ngay từ giai đoạn bào thai nếu thai phụ có hút thuốc lá và con của những người mẹ hút thuốc lá có tỷ lệ khò khè cao gấp 4 lần trẻ khác trong năm đầu đời [112]. (Bảng 3.2). Trong nghiên cứu của chúng tôi, đáng chú ý có tới 50% trường hợp trẻ sống trong gia đình có thành viên hút thuốc lá, thường gặp nhất là bố và ông hút thuốc, không gặp trường hợp nào có mẹ hút thuốc lá (Bảng 3.2). Tỷ lệ phơi nhiễm với khói thuốc này cao hơn so với con số 24% trong nghiên cứu của R.Wing [113].

Về hoàn cảnh khởi phát cơn hen, thay đổi thời tiết có tác động trực tiếp đến sự khó thở của trẻ bị hen phế quản. Tình trạng thời tiết quá nóng hoặc quá lạnh, độ ẩm quá cao hoặc khi có sự giao động hình thái thời tiết giai đoạn chuyển mùa đều làm tăng nguy cơ mắc cơn khó thở. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hoàn cảnh khởi phát cơn hen dị ứng thường gặp nhất là thay đổi thời tiết và tiếp xúc với thú nuôi, chiếm tỷ lệ tới 92,3% trong khi xuất hiện cơn hen do vận động chỉ chiếm 21,5% (Bảng 3.2). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của D.Washington, khởi phát hen do dị ứng, thời tiết chiếm tới 79% [114]; nghiên cứu của Khổng Thị Ngọc Mai: thay đổi thời tiết gây khởi phát hen 77% [115].

Trong 186 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi gặp chủ yếu là hen nhẹ dai dẳng và trung bình (51,6% và 46,8%) (Biểu đồ 3.2). Trong khi đó, hen thể nhẹ ngắt quãng chiếm tỷ lệ rất thấp và không gặp các bệnh nhân hen nặng liên tục. Tỷ lệ này tương tự như số liệu mô tả trong nghiên cứu PACMAN, trong số 386 trẻ chỉ có 2,8% hen nặng, còn lại là hen thể nhẹ dai dẳng và trung bình [116]. Điều này có thể do sự tiến bộ về khả năng kiểm soát cơn hen ở tuyến cơ sở nhưng cũng có thể chính là đặc thù hình thái hen trẻ em có khác biệt so với người lớn.

Chúng tôi cũng ghi nhận thấy 55,4% bệnh nhân đến khám có cơn hen cấp ở các mức độ khác nhau trong đó, 53,8% bệnh nhân chưa từng được điều trị dự phòng hen. Số còn lại đã từng được dự phòng hen nhưng sử dụng thuốc dự phòng không thường xuyên hoặc bỏ trị với nhiều lý do khác nhau chẳng hạn như tự ngừng thuốc khi triệu chứng đã cải thiện, sợ tác dụng phụ của thuốc hay không biết phải khám lại để dự phòng lâu dài, hoặc gia đình cho rằng chỉ cần dùng hết đơn thuốc 2-3 tháng thì có thể ngừng. Một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân ngừng thuốc theo y lệnh bác sỹ nhưng không thực hiện tái khám định kỳ đã có triệu chứng hen trở lại. Những tình huống thực tế này cũng gợi

ý rằng, để kiểm soát được hen tốt thì cần phối hợp chặt chẽ nhiều yếu tố, bao gồm sự phối hợp và thấu hiểu giữa thầy thuốc, bệnh nhân và gia đình.

#### **4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng**

Chức năng hô hấp của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu giảm nhẹ với FEV<sub>1</sub> bằng 78,5% so với lý thuyết và FEV<sub>1</sub> là 1,353 lít, chỉ số FEF<sub>25-75</sub> đánh giá tắc nghẽn phế quản xa cũng giảm ở giới hạn dưới (65,8%) (Bảng 3.3). Kết quả này thấp hơn so các chỉ số tương ứng trong nghiên cứu CAMP: FEV<sub>1</sub> là 93,4%, FEV<sub>1</sub>=1,63 lít (nghiên cứu trên 395 trẻ hen tuổi trung bình là 8,76, chiều cao 132,7 cm) và nghiên cứu Costa Rica: FEV<sub>1</sub> là 97,7%, FEV<sub>1</sub>=1,74 lít (nghiên cứu trên 584 trẻ hen tuổi trung bình là 9,03, chiều cao 131,0 cm). Tuổi và chiều cao của trẻ trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt so với 2 nghiên cứu trên nhưng FEV<sub>1</sub> thấp hơn có thể do chúng tôi có nhiều bệnh nhân hen dai dẳng trung bình hơn là hen thể nhẹ [95],[117]. Nghiệm pháp phục hồi phế quản chỉ dương tính ở 50% bệnh nhân do chẩn đoán hen ở trẻ nhỏ không chỉ dựa vào chức năng hô hấp mà còn phải tính đến các dấu hiệu lâm sàng đặc trưng.

Test lấy da dương tính với ít nhất một dị nguyên gặp ở 85,8% trường hợp, phù hợp với nghiên cứu của B.Mahut (tỷ lệ test dương tính với dị nguyên là 84%) [118]. Trong các dị ứng nguyên, gặp nhiều nhất là D.Pteronyssinus, chiếm 78% trường hợp khá phù hợp với nghiên cứu của Phan Quang Đoàn. D. Pteronyssinus là loài sinh vật phổ biến và thấy nhiều ở nhà bệnh nhân mắc hen phế quản, viêm mũi dị ứng [119]. Dị ứng với biểu bì lông súc vật như chó, mèo gặp với tỉ lệ không cao. Như vậy, kiểm soát môi trường trong nhà là một yếu tố quan trọng để loại bỏ yếu tố kích thích khởi phát và quản lý điều trị hen được tốt hơn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bạch cầu ái toan và nồng độ IgE toàn phần đều tăng (595 G/L và 3660,1 UI/mL) (Bảng 3.4) phù hợp với các nghiên cứu của Silvestri và Benjamin có bạch cầu ái toan 500 G/L và

nồng độ IgE 402 UI/ml [120],[121]. Đây là dấu hiệu cho biết hen nghiêng về kiểu hình dị ứng thông qua Th2, một kiểu hình hen gặp phổ biến ở trẻ em.

Đo nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra ở phế quản ( $F_{E}NO$ ) là một kỹ thuật không xâm lấn, dễ thực hiện, an toàn với độ tin cậy cao để đánh giá mức độ viêm đường dẫn khí. Từ đầu những năm 1990, khi  $F_{E}NO$  bắt đầu đo được đến nay, rất nhiều nghiên cứu đã chỉ ra có mối liên quan chặt chẽ giữa bạch cầu ái toan trong máu, bạch cầu ái toan trong đờm, trong dịch rửa phế quản hay trong sinh thiết phổi với  $F_{E}NO$  [23],[122]. Do đó,  $F_{E}NO$  phản ánh tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan và được sử dụng như chất chỉ điểm sinh học đánh giá viêm trong hen. Theo Hội Lồng ngực Mỹ (ATS), nồng độ  $F_{E}NO > 35$  ppb ở trẻ HPQ là chỉ điểm tốt cho tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan, có đáp ứng tốt với thuốc corticoid hít [21].

Trong nghiên cứu của chúng tôi Nồng độ  $F_{E}NO$  của trẻ là  $23,8 \pm 19,2$  ppb cao hơn nhóm trẻ thường theo khuyến cáo (bình thường  $F_{E}NO < 20$  ppb ở trẻ khỏe) (Bảng 3.4), phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới và ở Việt Nam trước đây.

Tại Việt Nam, Nguyễn Thị Hồng Liên và cộng sự (J Fran Viet Pneu 2011) tiến hành đo  $F_{E}NO$  trên 34 bệnh nhân được chẩn đoán hen tại phòng khám Trung tâm dị ứng miễn dịch lâm sàng bệnh viện Bạch Mai cho thấy:  $F_{E}NO$  trung bình của nhóm chứng là  $14,40 \pm 5,54$  ppb ( $32 \pm 10$  tuổi,  $n = 30$ ) và nồng độ trung bình của  $F_{E}NO$  của nhóm bệnh nhân hen là  $49,38 \pm 28,10$  ppb ( $36 \pm 12$  tuổi,  $n = 34$ ). Hầu hết bệnh nhân HPQ có nồng độ  $F_{E}NO$  tăng cao hơn so với nhóm chứng và cao hơn chỉ số bình thường, chiếm 91,2%.

Trong một nghiên cứu khác được thực hiện tại Đà Lạt của tác giả Dương Quý Sỹ và cộng sự (Tạp chí y học thực hành HCM - 2012) trên 106 đối tượng tham gia nghiên cứu gồm nhóm chứng và nhóm bị hen, kết quả nghiên cứu cho thấy  $F_{E}NO$  ở nhóm bệnh nhân hen cao hơn nhóm chứng một cách có ý nghĩa ( $39 \pm 38$  ppb so với  $10 \pm 6$  ppb). Theo nghiên cứu của Ngô

Thị Huyền Trang nồng độ  $F_{E}NO$  của trẻ hen phế quản chẩn đoán lần đầu tiên là 22,27 ppb, của nhóm hen bỏ dự phòng là 24,14 ppb, nhóm trẻ tham chiếu khỏe mạnh là 7,48 ppb [123].

#### **4.2. Phân loại kiểu hình hen**

Trong y văn có rất nhiều cách phân loại kiểu hình hen và các cách này thường không thống nhất do tính phức tạp về kiểu hình. Trong các thập kỷ trước đây hen được chia làm 2 kiểu hình là hen ngoại sinh (hen dị ứng) và hen nội sinh (hen không dị ứng). Gần đây, kiểu hình hen ngày càng được chú ý nhiều hơn. Người ta nhận thấy, hen là một hội chứng hơn là một bệnh với nhiều hình thái khác nhau về tác nhân khởi phát, về cơ chế bệnh sinh, về kiểu viêm, về các gen liên quan và có sự khác nhau về tiên lượng và điều trị. Phân loại kiểu hình, do đó, giúp tối ưu hóa chẩn đoán và điều trị.

Ở trẻ nhỏ tiền học đường, nghiên cứu kinh điển của F.D.Martinez đã đưa ra 6 kiểu hình tùy theo triệu chứng khò khè sớm hay muộn, kéo dài và tái phát hay không [124]. Theo Nhóm Chuyên gia về kiểu hình hen (Asthma phenotype Task Force), chia kiểu hình lâm sàng thành 9 nhóm dựa vào 3 đặc điểm chính về yếu tố khởi phát, đặc điểm lâm sàng, các dấu ấn về viêm và sinh bệnh học [125]. Phân loại này bước đầu khả quan nhưng sự phân loại này cũng chưa đưa ra được điều trị khác biệt rõ ràng ở các thể hen. Phân loại kiểu hình hen mới nhất theo Wenzel, hen Th2 dị ứng gồm 3 nhóm: khởi phát sớm dị ứng, khởi phát trễ tăng eosinophil, hen gắng sức, hen không Th2 gồm 2 nhóm hen liên quan béo phì và hen tăng bạch cầu đa nhân đã đưa ra được định hướng điều trị cho từng cá thể bệnh nhân hen [126]. Từ những cách phân loại trên chúng tôi nhận thấy, tuổi khởi phát hay các dấu ấn hen liên quan đến dị ứng là những yếu tố quan trọng. Do đó, trong nghiên cứu chúng tôi tìm hiểu về kiểu hình hen theo hướng này.

#### **4.2.1. Kiểu hình hen theo tuổi khởi phát**

Khi nghiên cứu kiểu hình hen theo tuổi khởi phát, chúng tôi lấy mốc tuổi dưới 6 là tuổi tiền học đường, trên 12 là tuổi tiền dậy thì và cũng là mốc quan trọng đã được chứng minh phân biệt hen dị ứng và hen khởi phát muộn tăng bạch cầu ái toan. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hen khởi phát trước 6 tuổi chiếm tỷ lệ 32,8%, và khi tính mốc khởi phát trước 12 tuổi thì tỷ lệ này là 95,2% (Bảng 3.5). Nghiên cứu cho thấy, không có sự khác biệt về giới nam hay nữ, độ nặng của hen ở các lứa tuổi khởi phát. Trẻ khởi phát hen trước 12 tuổi có cơ địa dị ứng nhiều hơn, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê so với tuổi khởi phát hen của nhóm trẻ không có cơ địa dị ứng. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước và cho thấy tuổi khởi phát hen là đặc điểm tốt nhất để phân loại thể lâm sàng hen phế quản. Đáng lưu ý là thể khởi phát sớm có liên quan đến viêm mũi dị ứng, chàm. Trong nghiên cứu, chúng tôi gặp tỷ lệ viêm mũi dị ứng ở 66,7% và chàm ở 13,4% trường hợp.

Định lượng IgE toàn bộ và IgE đặc hiệu cũng cao ở nhóm trẻ khởi phát sớm hơn nhóm trẻ hen phế quản khởi phát muộn [126]. Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ IgE ở nhóm khởi phát sớm trước 6 tuổi là 824,0 UI/ml cao hơn 2 nhóm hen khởi phát sau 6 tuổi và 12 tuổi là 654,5 UI/ml và 726,6 UI/mL (Bảng 3.6). Nhưng dấu ấn khác như bạch cầu ái toan không có khác biệt giữa các nhóm tuổi, nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra ở nhóm hen khởi phát sau 12 tuổi trong nghiên cứu là 31,1 ppb cao hơn 2 nhóm kia, đó một phần là do một số bệnh nhân ở nhóm hen khởi phát muộn đến khám trong tình trạng đang có cơn hen nên nồng độ  $F_{ENO}$  tăng hơn.

Chúng tôi không nhận thấy sự khác biệt về sự suy giảm chức năng hô hấp  $FEV_1$  giữa các lứa tuổi khởi phát hen (Bảng 3.6).

#### **4.2.2. Kiểu hình hen theo tình trạng dị ứng (theo hướng Th2)**

Từ khi khởi đầu của khái niệm miễn dịch, dị ứng chia thành 2 nhóm Th1 và Th2, hen phế quản đã được đề cập liên quan theo hướng Th2 có sự

biểu hiện dị ứng qua trung gian loại I - phản ứng quá mẫn, cơ địa dị ứng, tăng bạch cầu ái toan máu và đáp ứng với corticosteroid. Nhưng các nghiên cứu đã chỉ ra rằng phần lớn các trường hợp HPQ đều theo hướng này [127],[128]. Ở trẻ em, hen theo con đường Th2 chiếm ưu thế: khởi phát sớm vẫn là trội nhất, gặp từ 45-88% trên lâm sàng [125]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ có tiền sử dị ứng và gia đình có tiền sử dị ứng chiếm tỷ lệ cao 76,3% và 68,8% một cách tương ứng.

Về các dấu ấn viêm dị ứng trong nghiên cứu đều cao: tỷ lệ dương tính với từ một dị nguyên khi làm test lấy da là 85,8%, nồng độ oxit nitrit trong khí thở ra từ 20 ppb trở lên là 45,3%, số lượng bạch cầu ái toan trong máu từ 400 G/L trở lên là 60,4% (Biểu đồ 3.3; Bảng 3.9; Bảng 3.11).

#### *Test da dương tính và âm tính:*

Nghiên cứu về nhóm bệnh nhân có test lấy da dương tính với từ một dị nguyên (*D. pteronyssius*, *D. farinae*, *Blomia*, Biểu bì lông súc vật chó, mèo, gián) chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt giữa giới nam và nữ hay chỉ số khối cơ thể BMI, độ nặng của hen, chức năng hô hấp FEV<sub>1</sub> so với nhóm test lấy da âm tính giống như kết quả nghiên cứu trước [120]. Tuy nhiên, những bệnh nhân test da dương tính có tiền sử cơ địa dị ứng cao hơn so với nhóm không có cơ địa dị ứng ( $p < 0,05$ ). Thêm vào đó, các chỉ số bạch cầu ái toan máu, IgE, F<sub>E</sub>NO ở nhóm trẻ test da dương tính so với nhóm trẻ test da âm tính trong nghiên cứu đều lớn hơn lần lượt là: 630 so với 344 G/L; 748 so với 353 UI/mL; 25,3 so với 15,8 ppb (Bảng 3.8), phù hợp với nghiên cứu của Silvestri có sự khác biệt bạch cầu ái toan giữa 2 nhóm test da dương tính và âm tính là 500 và 125 G/L; sự khác biệt F<sub>E</sub>NO giữa 2 nhóm dương tính và âm tính là 23,9 và 7,9 ppb (với  $p = 0,0001$ ). Cũng theo L.Enrique và F.Cibella, ở nhóm trẻ có test da dương tính thì nồng độ F<sub>E</sub>NO tăng hơn [129],[130]. Bạch cầu ái toan, IgE, F<sub>E</sub>NO tăng hơn ở trẻ dị ứng có thể là do sự khác biệt ở cơ chế bệnh học của 2 dạng hen làm kích hoạt các tế bào viêm và chất gây viêm khác nhau. Các tác giả nhận



thấy có sự khác biệt về thành phần các tế bào T, các cytokine trong đường thở của bệnh nhân hen dị ứng và không dị ứng [131],[132].

*Bạch cầu ái toan máu cao và thấp:*

Có nhiều ngưỡng chia nhóm bạch cầu ái toan để đánh giá thấp và cao như 300, 350 hay 400 G/L, nhưng đa số tác giả trên thế giới, hay theo tác giả Nguyễn Công Khanh nhận thấy ngưỡng cắt 400 G/L là tăng bạch cầu ái toan. Do đó, trong nghiên cứu chúng tôi chia hai nhóm có bạch cầu ái toan trong máu dưới 400 G/L và nhóm trên 400 G/L. Chúng tôi nhận thấy, các chỉ số cơ bản về nhân trắc như BMI, giới, tuổi, độ nặng hen không có sự khác biệt giữa hai nhóm (Bảng 3.9). Trong khi J.R.Konradsen trong nghiên cứu trước đó cho rằng tuổi, độ nặng hen của nhóm bạch cầu ái toan thấp nhỏ hơn tuổi và độ nặng hen của nhóm bạch cầu ái toan trong máu cao và kết quả này có thể do tác giả dùng điểm cắt ngưỡng bạch cầu ái toan cao/thấp là 300 G/L khác với cách chia nhóm trong nghiên cứu của chúng tôi. Về cơ cấu giới tính, tác giả cũng không nhận thấy sự khác biệt giữa hai nhóm [133].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 61,3% bệnh nhân cơ địa dị ứng có bạch cầu ái toan trên 400 G/L cao hơn nhóm bệnh nhân không có cơ địa dị ứng (Bảng 3.9). Nồng độ IgE ở nhóm bạch cầu ái toan tăng trên 400 G/L cao hơn nhóm bạch cầu ái toan thấp. Nồng độ oxit nitrit khác biệt hẳn giữa 2 nhóm cao và thấp là 28,5 và 16,4 ppb với  $p < 0,0001$  (Bảng 3.10).

Bạch cầu ái toan trong máu được kích thích bởi IL5, là một chất chỉ điểm viêm của tình trạng viêm hệ thống qua trung gian Th2 [134]. Ngoài liên quan đến tình trạng viêm tại chỗ đường hô hấp khi liên quan đến nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra, các tác giả gần đây còn nhận thấy bạch cầu ái toan máu đóng vai trò độc lập trong hen phế quản [135]. Có thể, nhóm bệnh nhân hen tăng cả bạch cầu ái toan (chỉ điểm viêm hệ thống) và F<sub>E</sub>NO (chỉ điểm viêm tại chỗ) qua trung gian Th2 sẽ bị ảnh hưởng bởi các kích thích viêm hô hấp và không hô hấp. Ở nhóm trẻ hen này, điều trị corticoid dạng hít liều cao chưa

phù hợp mà khuyến nghị điều trị cần thêm corticoid đường uống và kháng IgE [136].

Một kiểu hình hen khác là tăng bạch cầu ái toan nhưng khởi phát muộn, thường xuất hiện ở người trưởng thành, hen nặng. Ở kiểu hình này, bạch cầu ái toan tăng dai dẳng mặc dù điều trị corticoid liều cao, đáp ứng với điều trị kháng thể kháng IL5 và thuốc kháng cysteinyl leukotriene [126]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 9 bệnh nhân khởi phát hen sau 12 tuổi và bạch cầu ái toan cũng không khác biệt so với nhóm khác.

*Nồng độ oxit nitrit trong khí thở ra cao và thấp:*

Nồng độ oxit nitrit trong khí thở ra là một dấu ấn của viêm theo con đường Th2 được kích thích bởi IL4 và IL13 [137]. Giá trị  $F_{E}NO$  giúp chẩn đoán viêm đường dẫn khí có tăng bạch cầu ái toan.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chấp nhận giá trị 20 ppb là điểm cắt ngưỡng, do đó chúng tôi lấy điểm cắt của ngưỡng  $F_{E}NO$  là 20 ppb theo khuyến cáo của Hội lồng ngực Mỹ để chia nhóm  $F_{E}NO$  thấp và cao. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về giới, chỉ số khối cơ thể BMI giữa 2 nhóm. Các nghiên cứu cũng cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ  $F_{E}NO$  và tình trạng béo phì ở bệnh nhân hen (qua chỉ số BMI), điều này gợi ý rằng trẻ béo phì không làm tăng phản ứng viêm đường thở [129],[138]. Bệnh nhân nhóm  $F_{E}NO$  cao trong nghiên cứu có tuổi trung bình lớn hơn nhóm  $F_{E}NO$  thấp phù hợp với nghiên cứu của F.W.Ko [139]. Có thể, do nồng độ oxit nitrit tăng theo chiều cao và kích thước lồng ngực ở bệnh nhi nhỏ tuổi và thường đến tuổi dậy thì sẽ ổn định. Lưu ý là cao nhưng < 20 ppb thì vẫn ở giới hạn bình thường. Ở ngưỡng > 20 ppb là ngưỡng bệnh lý không liên quan đến tuổi, giới và chiều cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm  $F_{E}NO$  cao và thấp không có mối liên quan rõ với tiền sử dị ứng và độ nặng của hen mặc dù chúng tôi nhận thấy nồng độ  $F_{E}NO$  của trẻ hen bậc 1, bậc 2, bậc 3 có sự tăng dần: 18,1 ppb; 21,1

ppb; 27,1 ppb nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa ( $p = 0,109$ ) (không trình bày ở phần kết quả). Theo nghiên cứu của Fitzpatrick, nồng độ  $F_{E}NO$  cao hơn ở bệnh nhân hen nặng (16,4 ppb so với 8,2 ppb,  $p < 0,001$ ) [140]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm trẻ có  $F_{E}NO$  cao trên 20 ppb dương tính với test lấy da nhiều hơn nhóm trẻ  $F_{E}NO$  thấp với  $p < 0,05$ . Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Diệu Thúy: có mối liên quan giữa nồng độ  $F_{E}NO$  và số dị nguyên dương tính ở da [141]. Nghiên cứu của Dương Quý Sỹ và cộng sự ở người trưởng thành cho thấy bệnh nhân hen dương tính với dị ứng nguyên hô hấp có nồng độ  $F_{E}NO$  cao hơn nhóm không dị ứng [142].

Viêm mạn tính đường thở là đặc trưng của hen với các tế bào viêm rất đa dạng, trong đó bạch cầu acid được đề cập nhiều nhất trong các nghiên cứu về hen. Có nhiều nghiên cứu đã được công bố về mối liên quan giữa  $F_{E}NO$  và tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan đường dẫn khí. T.J.Warke và cộng sự chỉ ra rằng có mối liên quan giữa  $F_{E}NO$  và bạch cầu ái toan ở dịch rửa phế quản phế nang 0,76 ( $p < 0,001$ ) [28]. Payne và cộng sự chỉ ra mối liên quan giữa  $F_{E}NO$  và bạch cầu ái toan khi sinh thiết phế quản phổi là 0,54 ( $p = 0,03$ ) [122] nhưng S.Lim và cộng sự lại không tìm thấy mối liên quan này [143]. Mối liên quan giữa  $F_{E}NO$  và bạch cầu ái toan trong đờm từ khoảng 0,36 ( $n = 25$ ,  $p = 0,09$ ), tới 0,48 ( $n = 35$ ,  $p = 0,003$ ) [144], tới 0,62 ( $n = 78$ ,  $p < 0,001$ ) [145]. Nghiên cứu lớn nhất cho tới nay ( $n = 566$ ) cho thấy mối liên quan giữa  $F_{E}NO$  và bạch cầu ái toan trong đờm là 0,59 ( $p < 0,001$ ) [146].  $F_{E}NO$  thấp là chỉ điểm của sự vắng mặt bạch cầu ái toan trong đờm và kiểu hình hen này có thể kém đáp ứng với corticosteroid [21].

Theo nghiên cứu của R.C.Strunk  $F_{E}NO$  có tương quan với bạch cầu ái toan máu và IgE toàn phần [23]. Chúng tôi cũng nhận thấy rằng có tương quan giữa  $F_{E}NO$  và bạch cầu ái toan trong máu ( $r = 0,310$ ,  $p < 0,001$ ), giữa  $F_{E}NO$  và nồng độ IgE toàn phần ( $r = 0,203$ ,  $p = 0,012$ ) (Biểu đồ 3.4 và 3.5).

Thêm vào đó, IgE và bạch cầu ái toan có sự khác nhau rõ rệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm  $F_{E}NO$  cao và  $F_{E}NO$  thấp. IgE ở nhóm  $F_{E}NO$  cao 852,0 UI/mL so với nhóm  $F_{E}NO$  thấp 530,0 UI/mL với  $p < 0,05$  và bạch cầu ái toan nhóm  $F_{E}NO$  cao 790 G/L so với 414 G/L ở nhóm  $F_{E}NO$  thấp với  $p < 0,0001$  (Bảng 3.14). Trái ngược với những chỉ điểm này, chức năng hô hấp không  $FEV_1$  không có sự khác biệt giữa 2 nhóm phù hợp với các nghiên cứu trước đó [133], [147].

Như vậy,  $F_{E}NO$  tăng thường phản ánh gián tiếp tình trạng tăng bạch cầu ái toan máu, thông qua đó phản ánh tình trạng tăng bạch cầu bạch cầu ái toan trong đờm: một kiểu hình hen quan trọng cần được xác định để điều trị hen được chính xác.

Cuối cùng, chúng tôi nhận thấy chưa có mối liên quan rõ ràng giữa  $F_{E}NO$  và chức năng hô hấp: chức năng hô hấp  $FEV_1$  tính theo lít của nhóm  $F_{E}NO$  cao có cao hơn nhóm  $F_{E}NO$  thấp tỷ lệ %  $FEV_1$  so với lý thuyết thì không có mối liên quan. Điều này gợi ý rằng tình trạng viêm của bệnh nhân hen nhẹ và trung bình không liên quan chặt chẽ với sự thay đổi chức năng hô hấp điều này cũng phù hợp với kết quả các nghiên cứu trước đó [148],[149].

Sự phân loại kiểu hình có ý nghĩa rất quan trọng trên lâm sàng, nhất là với hen nặng để định hướng và tối ưu hiệu quả điều trị. Kiểu hình hen phế quản ở người lớn khá đa dạng nhưng ở trẻ em, giống như các nghiên cứu trước đó, chúng tôi nhận thấy phần lớn hen dị ứng theo hướng Th2 và kiểu hình có thay đổi theo thời gian hay không vẫn còn là một câu hỏi cần các nghiên cứu theo dõi dài hơn để đánh giá.

### **4.3. Mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân và đáp ứng thuốc**

#### **4.3.1. Diễn biến bệnh nhân qua 3 tháng điều trị dự phòng ICS**

Với 97 bệnh nhân qua 3 tháng can thiệp dự phòng có các kết quả sau:

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng corticosteroid hít đơn thuần (Flixotide) để xịt dự phòng hen cho bệnh nhân kết hợp với việc theo dõi các dấu hiệu lâm sàng và chức năng hô hấp để đánh giá mức độ đáp ứng với thuốc. Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đến khám vì có triệu chứng và chưa được chẩn đoán hen bao giờ hoặc đã được chẩn đoán dự phòng hen nhưng vì một lý do nào đó ngừng thuốc điều trị và gặp lại các triệu chứng hen. Do đó, ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu, 100% bệnh nhân là hen không kiểm soát. Nhưng tỷ lệ kiểm soát theo tiêu chí lâm sàng của GINA tăng dần: sau 1 tháng tỷ lệ kiểm soát hoàn toàn 50,5%, kiểm soát một phần 21,6%, và sau 3 tháng đạt 53,6% kiểm soát hoàn toàn, kiểm soát một phần 25,8%, chỉ còn 20,6% chưa kiểm soát (Biểu đồ 3.6). Điểm ACT của con và bố mẹ tăng hơn từ  $21,6 \pm 2,9$  điểm sau 1 tháng lên  $22,6 \pm 3,2$  điểm sau 3 tháng với  $p < 0,01$  (Biểu đồ 3.7). Tỷ lệ kiểm soát theo ACT (từ 20 điểm trở lên) là 82,5%.

Theo nghiên cứu của G.R.Blomberg, với các thuốc điều trị hen khác nhau tỷ lệ kiểm soát hoàn toàn 24%, kiểm soát 1 phần 20% và 56% không kiểm soát [150]. Nghiên cứu AIRIAP 2 khảo sát trên 988 trẻ hen dưới 16 tuổi, chỉ có 2,5% bệnh nhân hen kiểm soát hoàn toàn và 44,0% kiểm soát 1 phần, tới 53,4% bệnh nhân không kiểm soát [151]. Một nghiên cứu tại khoa nhi Bệnh viện Trung ương Huế năm 2014 trên 123 bệnh nhi HPQ nhận thấy tỷ lệ hen kiểm soát tốt là 17,07%, kiểm soát một phần là 43,09% và không kiểm soát là 39,84% [152].

Đánh giá kiểm soát hen theo ACT trên 2062 bệnh nhân hen trên 12 tuổi ở 8 vùng Châu Á-Thái Bình Dương, tỷ lệ ACT < 20 điểm chiếm 59%, chỉ có 41% kiểm soát với ACT > 20 điểm [153]. Nghiên cứu Trần Thúy Hạnh về tình hình kiểm soát hen ở người trưởng thành Việt Nam phát hiện chỉ 39,7% bệnh nhân đạt được kiểm soát hen [154]. Một nghiên cứu khác của Khổng Thị Ngọc Mai ở trẻ em nhận thấy sau 12 tuần điều trị Seretide 88,2% bệnh nhân được kiểm soát hoàn toàn [115]. Có sự khác nhau giữa các tỷ lệ kiểm soát hen

là do việc lựa chọn tiêu chuẩn đánh giá và thời điểm đánh giá hay sự khác biệt về các thuốc sử dụng để dự phòng hen.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, cùng với tỷ lệ bệnh nhân được kiểm soát hen tăng lên, số ngày phải sử dụng thuốc cắt cơn ventolin cũng giảm dần sau từng tháng (1,3 ngày sau 1 tháng và 0,8 ngày sau 3 tháng) (Biểu đồ 3.8). Liều ICS trung bình lúc đầu sử dụng trong nghiên cứu là  $367 \pm 120$  mcg fluticasone propionate, tương đương với liều sử dụng trong hen nhẹ và trung bình của A.M.Fitzpatrick là  $368 \pm 184$  mcg fluticasone [140], sau 1 tháng điều trị liều của chúng tôi giảm còn 356 mcg nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa với  $p = 0,127$ , nhưng sau 3 tháng, liều ICS còn 338 mcg với  $p < 0,01$ . Liều ICS giảm dần phù hợp với kiểm soát hen trên lâm sàng của bệnh nhân đã tốt lên nhiều.

Trong nghiên cứu, các chỉ số về chức năng hô hấp biến đổi rõ hơn: FEV<sub>1</sub>, FVC đều tăng mạnh sau 3 tháng điều trị dự phòng mặc dù bệnh nhân khi bắt đầu nghiên cứu trong cơn hen hay ngoài cơn hen. Chỉ số FEV<sub>1</sub> tăng tương ứng 0,322 L/14,4% đối với bệnh nhân trong cơn và 0,173L/7,6% đối với bệnh nhân ngoài cơn và 0,244 L/11,7% với  $p$  khác biệt so với ban đầu  $< 0,01$ . Chỉ số Gansler FEV<sub>1</sub>/FVC tăng lên hơn sau điều trị được 2,3% với  $p < 0,05$  và 1,7% với bệnh nhân ngoài cơn với  $p = 0,227$  (Biểu đồ 3.9 và 3.10). Kết quả này tương tự như một nghiên cứu trước đó trên 317 bệnh nhân hen người lớn điều trị 12 tuần bằng fluticasone, chỉ số FEV<sub>1</sub> cải thiện 0,237 L/16,79% [155]. Trong nghiên cứu CAMP (Childhood Asthma Management Program) trên 147 trẻ hen tuổi trung bình 8,7 điều trị ICS trong 8 tuần, chức năng hô hấp FEV<sub>1</sub> thay đổi 5,2%. Cùng với sự tăng dần về tỷ lệ kiểm soát hen, sự cải thiện về chức năng hô hấp của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy trẻ đáp ứng khá tốt với corticoid đơn thuần trong dự phòng hen.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ oxit nitrit chỉ điểm viêm giảm dần từ 26,4 ppb lúc đầu còn 19,7 ppb sau 1 tháng với  $p < 0,05$  và 17,1 ppb sau 3 tháng điều trị ICS với  $p < 0,001$  phản ánh tình trạng viêm đường thở của bệnh nhân giảm (Biểu đồ 3.11). Khi chúng tôi chia nhóm bệnh nhân khi bắt đầu nghiên cứu trong cơn hen cấp và ngoài cơn hen cấp thì nồng độ  $F_{E}NO$  cũng đều giảm sau điều trị và không có sự khác biệt giữa hai nhóm này ( $F_{E}NO$  trong cơn lúc đầu:  $26,2 \pm 21,2$  ppb và sau điều trị 3 tháng:  $17,3 \pm 10,9$  ppb;  $F_{E}NO$  ngoài cơn lúc đầu:  $26,7 \pm 21,1$  ppb và sau điều trị 3 tháng  $17,0 \pm 13,1$  ppb; số liệu không trình bày ở phần kết quả). Có lẽ do đối tượng bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân hen không ổn định nên  $F_{E}NO$  trong cơn và ngoài cơn không có sự khác biệt nhau.

Corticoid ức chế sự phiên mã của gen mang bộ mã men NOS cảm ứng (iNOS) do đó, ngăn cản sự sản xuất NO từ các tế bào viêm dưới tác dụng của các cytokine hiệu ứng nên làm giảm nồng độ NO trong khí thở. Sự thay đổi về mức độ sản xuất NO phản ánh hoạt tính của iNOS khi có hiện tượng viêm nhạy cảm với corticoid. Sự giảm của  $F_{E}NO$  khi điều trị với corticoid xảy ra rất nhanh và phụ thuộc vào liều điều trị (xảy ra trong vòng 48 giờ cho đến 1 tuần, phụ thuộc vào liều điều trị ban đầu). Tuy nhiên, nếu quá trình viêm đường dẫn khí ở bệnh nhân hen vẫn tồn tại và chưa được kiểm soát hoàn toàn thì nồng độ  $F_{E}NO$  vẫn còn tăng cao.

Một nghiên cứu mù đôi kéo trong 12 tuần của Lim nhằm so sánh tác dụng của budesonide hít và giả dược cho thấy điều trị bằng budesonide làm giảm một cách có ý nghĩa  $F_{E}NO$  song song với sự cải thiện tình trạng viêm đường dẫn khí được đánh giá thông qua test methcholin, định lượng bạch cầu ái toan trong đờm và sinh thiết phế quản. Ngoài ra, nghiên cứu còn cho thấy điều trị budesonid cải thiện viêm đường dẫn khí thông qua cải thiện tình trạng tắc nghẽn phế quản  $FEV_1$  và lâm sàng [35].

Ở trẻ em, các tác giả cũng nhận thấy dùng corticoid đường toàn thân hay đường phun khí dung hoặc hít đều có tác dụng làm giảm nồng độ  $F_{E}NO$  ở bệnh nhân hen cấp tính hay ổn định. Một nghiên cứu của C.A.Sorkness đã thông báo dùng fluticasone đơn thuần có tác dụng làm giảm  $F_{E}NO$  ở mức độ cao hơn có ý nghĩa so với dùng dạng phối hợp fluticasone/salmeterol hoặc so với dùng montelukast sau 6 tuần điều trị và sự giảm  $F_{E}NO$  ở nhóm bệnh nhân dùng fluticasone đơn thuần đi kèm với mức độ kiểm soát hen tốt hơn [156]. Thêm vào đó, sự giảm và tăng  $F_{E}NO$  cũng có liên quan đến liều corticoid được sử dụng. Theo Khaviton và cộng sự, nồng độ  $F_{E}NO$  giảm sau 3 ngày ở nhóm điều trị bằng Budesonide và giảm ở mức độ nhiều hơn ở nhóm dùng liều cao. Kết quả tương tự ở nghiên cứu của P.E.Silkoff cho thấy mối liên quan tỷ lệ nghịch giữa liều corticoid (beclomethasone dipropionate từ 0 đến 800 mcg/ngày) và nồng độ  $F_{E}NO$  [157].

Các tác giả cũng nhận thấy rằng sự thay đổi nồng độ  $F_{E}NO$  có mối tương quan với mức độ kiểm soát hen, khi chỉ số này giảm từ 40% trở lên so với chỉ số ban đầu tương ứng với hen đang được kiểm soát tốt [158]. Ngược lại, mất kiểm soát hen có mối liên quan có ý nghĩa với sự tăng tối thiểu 30% giá trị  $F_{E}NO$  giữa 2 lần đo trên bệnh nhân hen không kèm viêm mũi dị ứng (và sự tăng tối thiểu 40% với bệnh nhân hen kèm viêm mũi dị ứng) [159].

Kết quả của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với khuyến cáo của Hội lồng ngực Mỹ: sử dụng  $F_{E}NO$  như dấu ấn chỉ điểm tình trạng đáp ứng với corticoid.

Với những trẻ không còn triệu chứng, kiểm soát hen tốt, mức thấp  $F_{E}NO$  gợi ý có thể giảm liều ICS thậm chí ngừng điều trị ICS. Trong 1 nghiên cứu ở trẻ hen ở tình trạng ổn định ngừng ICS, khi  $F_{E}NO$  ở ngưỡng ổn định sau 2-4 tuần  $< 22$  ppb cũng không làm tái phát triệu chứng hen [160].

Mặt khác, ở bệnh nhân hen dù hiện tại triệu chứng lâm sàng đã được kiểm soát nhưng có bằng chứng sinh học về tình trạng viêm đường dẫn khí



dai dẳng. Giá trị  $F_{E}NO$  cao đồng nghĩa với sự tồn tại và trạng thái hoạt hóa của các tế bào viêm, các cytokine gây viêm do vậy chưa nên ngừng điều trị chống viêm ở những bệnh nhân này. Ở những trẻ có triệu chứng hen với mức thấp  $F_{E}NO$  trong điều trị cũng không nên tiếp tục liều ICS mà nên có hướng chiến lược điều trị khác.

#### **4.3.2. Đánh giá các yếu tố liên quan đến đáp ứng với điều trị ICS**

##### *4.3.2.1. Tuổi và giới*

Tuổi và giới là hai đặc điểm cơ bản trong tất cả các nghiên cứu. Tỷ lệ hen ở trẻ trai gặp nhiều hơn trẻ gái đã được các nghiên cứu công bố nhưng tình trạng đáp ứng thuốc, nhất là corticoid trong điều trị hen phế quản không có sự khác biệt rõ ràng giữa giới nam và nữ cũng như khác biệt ở các lứa tuổi được công bố. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy, dù đánh giá kiểm soát hen theo GINA hay ACT, không có sự khác biệt giữa giới và tuổi của bệnh nhân ở nhóm không kiểm soát và kiểm soát (Bảng 3.13).

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu trên 114 trẻ Thái Lan tuổi trung bình là 12,1, đánh giá kiểm soát hen theo GINA, tác giả cũng không thấy sự khác biệt giữa giới và tuổi của bệnh nhân [147]. Một kết quả tương tự ở 572 trẻ Thụy Sĩ từ 4 - 16 tuổi, C.E.Kuehni nhận thấy không có sự khác biệt về giới trong kiểm soát hen nhưng ở độ tuổi 13-16 bệnh nhân kiểm soát hen tốt hơn lứa tuổi khác [161]. Nghiên cứu của S.J.Szeffler ở 126 trẻ từ 6-17 tuổi ở Mỹ đánh giá đáp ứng với fluticasone propionate và montelukast trong 8 tuần, đáp ứng thuốc được đánh giá thông qua thay đổi  $FEV_1$ , tác giả cũng nhận thấy không có sự khác biệt giữa giới, các nhóm tuổi bệnh nhân giữa nhóm đáp ứng thuốc corticoid và không đáp ứng với p tương ứng là 0,439 và 0,858; tuy nhiên đánh giá đáp ứng với leukotriene thì ở nhóm dưới 10 tuổi tác giả nhận thấy đáp ứng hơn [3].

Trong nghiên cứu theo dõi dọc TREXA (Treatment among Children with Mild Persistent Asthma), tác giả nhận xét trẻ trai có thể được hưởng lợi hơn nữ khi sử dụng corticoid dạng hít với số ngày kiểm soát hen trong năm là 45 (CI95%: 23-68;  $p < 0,01$ ) [162]. Một nghiên cứu cắt ngang khác ở Thụy Điển với đối tượng là bệnh nhân hen người lớn thì tỷ lệ kiểm soát kém gặp ở nữ nhiều hơn với OR 1,31 (CI95%: 1,003-1,70) [163].

Như vậy, đa số nghiên cứu không thấy sự khác biệt về giới và độ tuổi khi sử dụng corticoid điều trị hen, một số nghiên cứu nhận thấy nam có thể đáp ứng hơn. Có lẽ do sự khác biệt về hình thái của đường dẫn khí hay sự thay đổi hormone trong các giai đoạn khác nhau giữa hai giới với chức năng hô hấp khác nhau ảnh hưởng đến hiệu quả của corticoid hít [64].

#### 4.3.2.2. Tuổi khởi phát hen

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nếu đánh giá kiểm soát hen khi sử dụng corticoid theo GINA thì không có sự khác biệt về tuổi khởi phát hen giữa nhóm kiểm soát và không kiểm soát với  $p = 0,180$  nhưng nếu đánh giá kiểm soát hen theo ACT thì nhóm kiểm soát có tuổi khởi phát hen muộn hơn  $7,4 \pm 3,2$  tuổi so với  $4,5 \pm 2,1$  tuổi với  $p < 0,01$  (Bảng 3.14).

Một nghiên cứu sử dụng budesonide điều trị dự phòng cho trẻ hen trên 7 tuổi nhận thấy không có sự khác biệt về tuổi khởi phát hen ở nhóm kiểm soát và không kiểm soát theo GINA với  $p = 0,840$  [147] hay không có sự khác biệt về tuổi khởi phát khi đánh giá kiểm soát hen qua sự thay đổi FEV<sub>1</sub> sau 8 tuần điều trị bằng fluticasone với  $p = 0,728$  [3]. Nhưng một nghiên cứu mù đôi, ở 84 bệnh nhân hen nặng và 62 hen nhẹ và trung bình người lớn, đánh giá đáp ứng điều trị corticoid bằng sự thay đổi FEV<sub>1</sub> nhận thấy tuổi khởi phát hen của nhóm đáp ứng tốt (36,7 tuổi) lớn hơn nhóm không đáp ứng (27,5 tuổi) với  $p = 0,012$  [164].

Các nghiên cứu nhận thấy hen khởi phát ở tuổi lớn thường có xu hướng nặng hơn trẻ nhỏ với đặc điểm là các cơn hen cấp gặp nhiều hơn, chức năng

hô hấp giảm nhanh hơn và không liên quan đến các bệnh dị ứng và gia đình dị ứng. Hen khởi phát muộn liên quan đến các yếu tố nguy cơ như phơi nhiễm nghề nghiệp, hút thuốc lá hay nhiễm trùng hô hấp tái diễn. Như vậy, tuổi khởi phát hen lớn hơn với kiểu hình có các yếu tố không thuận lợi cho đáp ứng corticoid có thể vẫn đáp ứng tốt với corticoid khi loại trừ được các yếu tố kích phát.

#### 4.3.2.3. Chỉ số khối cơ thể BMI, tiền sử dùng corticoid, độ nặng hen.

Chỉ số khối cơ thể, tiền sử dùng corticosteroid toàn thân hay phun hít, bệnh nhân hen bậc 2 hay bậc 3 không có sự khác biệt giữa 2 nhóm không kiểm soát và kiểm soát hen khi dự phòng bằng ICS theo GINA hay ACT trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.15 và 3.16).

Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự N.Vistisunthorn ở trẻ hen Thái Lan, không có sự khác biệt về BMI giữa nhóm kiểm soát, không kiểm soát theo GINA với  $p = 0,393$  [147]. Hay trong nghiên cứu CAMP tiến hành ở trẻ hen nhận thấy không có sự khác biệt ở chỉ số BMI ở các chỉ số của tình trạng kiểm soát hen [95]. Nghiên cứu của Stanley Szeffler sử dụng ICS trong 8 tuần ở trẻ hen nhẹ cũng không thấy sự khác biệt BMI giữa nhóm hen kiểm soát và không kiểm soát với  $p = 0,434$  [3].

Tuy nhiên, đa số các nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa béo phì và tình trạng kiểm soát hen. Nghiên cứu phân tích gộp của Sutherland từ 10 nghiên cứu trên 1265 bệnh nhân hen các lứa tuổi nhận thấy ở những bệnh nhân hen thừa cân và béo phì, có tình trạng đáp ứng với điều trị kém hơn thể hiện bởi sự thay đổi FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC ít hơn và chỉ số chất lượng sống thấp hơn so với bệnh nhân hen khác (FEV<sub>1</sub>: 3,05 lít so với 2,91 lít,  $p = 0,001$ ; FEV<sub>1</sub>/FVC 83,5% so với 82,4%,  $p = 0,01$ ; chất lượng sống 5,77 so với 5,59,  $p = 0,0004$ ) khi điều trị đơn trị liệu corticoid, đa trị liệu phối hợp giữa ICS/LABA, và leukotriene. Tuy nhiên, khi xét riêng 206 bệnh nhân sử dụng corticoid đơn thuần trong nghiên cứu thì không thấy sự khác biệt trong đáp

ứng thuốc của nhóm BMI < 25 và nhóm BMI  $\geq$  25 [165]. Nghiên cứu của M.Sasaki trên 3066 trẻ hen Nhật Bản, tình trạng không kiểm soát hen gặp ở trẻ béo phì với OR 1,44 (CI95%: 1,05-1,99) [166]. Béo phì và hen đáp ứng kiểm soát có liên quan mật thiết với nhau và béo phì là một dấu hiệu đã được nhận biết liên quan đến kiểu hình hen nặng và khó trị, kém đáp ứng với thuốc kiểm soát [167], [168].

Cơ chế về thay đổi nhạy cảm với corticoid ở bệnh nhân hen béo phì chưa rõ ràng. Tuy nhiên, cơ chế về thay đổi phân tử trong đáp ứng với corticoid ở bệnh nhân béo phì phần nào giải thích được các kết quả trên. Corticoid ức chế sự biểu hiện của các gen gây viêm một phần là do kết hợp được với thụ thể của glucocorticoid đi vào trong tế bào và ngăn cản tổng hợp gen gây viêm này. Nhưng khi phức hệ corticoid và thụ thể của corticoid gắn phosphat thì giảm sự vận chuyển vào nhân tế bào gây kháng corticoid. Hệ thống men của quá trình phosphorin hóa gắn phosphate như JNK 1 tăng, TNF anpha tăng và ngược lại men p38 MAPK (MKP-1) nội sinh giúp quá trình tháo phosphate để phức hợp corticoid - thụ thể vào nhân tế bào được. Trên các nghiên cứu đã nhận thấy có sự tăng các cytokine, yếu tố tiền viêm như TNF anpha, IL1, IL6 và giảm MKP1 [169]. Nghiên cứu của E.R.Suntherland cũng nhận thấy MKP -1 giảm ở bệnh nhân béo phì so với không béo phì ( $3,11 \pm 0,46$  so với  $5,27 \pm 0,66$  với  $p = 0,01$  trong máu và  $1,36 \pm 0,09$  và  $1,76 \pm 0,15$  trong dịch rửa phế quản phế nang) và TNF anpha tăng 0,27 đơn vị cho mỗi đơn vị BMI tăng với  $p = 0,01$  trong máu [168].

Mặc dù tỷ lệ thừa cân béo phì được thông báo tăng nhanh ở trẻ em Việt Nam, đặc biệt ở các đô thị lớn như Hà Nội, thành phố Hồ Chí Minh nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số BMI của bệnh nhân nhìn chung khá thấp. Trong 186 bệnh nhân nghiên cứu, chỉ có 3 bệnh nhân thừa cân, không có bệnh nhân béo phì nào (BMI > 30). Còn ở 97 bệnh nhân được theo dõi đáp

ứng thuốc qua 3 tháng, có duy nhất một bệnh nhân thừa cân với BMI bằng 28,5 nên không tìm thấy sự khác biệt giữa đáp ứng thuốc của 2 nhóm.

Về tiền sử sử dụng corticoid, giống như nghiên cứu của Bossley, chúng tôi cũng nhận thấy không có sự khác biệt giữa bệnh nhân đáp ứng và không đáp ứng với corticoid đánh giá theo ACT, FEV<sub>1</sub>, F<sub>E</sub>NO hay bạch cầu ái toan trong đờm ở 82 bệnh nhân hen nặng có tuổi trung bình là 12 với tiền sử dụng corticoid đường uống hay phun hít trước đó [170]. Nhưng trong một nghiên cứu của Gerald trên trẻ em hen từ 6-18 tuổi sử dụng Beclomethasone dự phòng trong 11 tháng thì trẻ không uống corticoid trong 1 năm trước đó ít gặp cơn hen cấp hơn trong khi điều trị với chỉ số HR (Hazard ratio) là 0,35 (CI95%: 0,16-0,76; p < 0,01) [162].

#### 4.3.2.4. Phơi nhiễm với khói thuốc lá

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa nhận thấy sự khác biệt giữa nhóm không kiểm soát và kiểm soát theo GINA và ACT ở những bệnh nhân có phơi nhiễm với khói thuốc lá. Nhưng nếu đánh giá sự đáp ứng thuốc theo thay đổi FEV<sub>1</sub> với ngưỡng cắt FEV<sub>1</sub> < 7,5% - không đáp ứng, FEV<sub>1</sub> ≥ 7,5% - đáp ứng ICS, thì những trẻ hen trong gia đình có người hút thuốc không đáp ứng nhiều hơn: 50% so với 27,7% với OR = 2,61, CI95%: 1,12 - 6,09; p = 0,024 (số liệu không trình bày ở phần kết quả).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ trẻ bị phơi nhiễm với khói thuốc lá khá cao, lên tới 50% (Bảng 3.2). Trong đó, chúng tôi ghi nhận nhiều trường hợp cả người bố và người ông trong gia đình trẻ đều hút thuốc lá hoặc thuốc lào từ 1-2 điếu/ngày cho đến 60 điếu/ ngày. Đáng lo ngại là người hút thuốc rất ít khi chủ động tránh đi chỗ khác (ra ban công hoặc ra cửa) mà thường hút thuốc lá luôn trong nhà, gần nơi trẻ sinh hoạt và học tập khiến cho các cháu bị phơi nhiễm trực tiếp với khói thuốc. Việc phơi nhiễm với khói thuốc lá làm cho triệu chứng hen nặng hơn, suy giảm chức năng hô hấp theo thời gian nhanh hơn [171] và tăng tỷ lệ tử vong khi lên cơn cấp phải nhập viện [172].

Thêm nữa, hút thuốc hay phơi nhiễm với khói thuốc làm giảm đáp ứng với corticoid cả đường phun hít hay uống trong điều trị hen [173],[174]. Điều này có thể do ở những bệnh nhân phơi nhiễm với khói thuốc lá có tình trạng stress oxy hóa, stress nitrat hóa hay có các gốc cặn peroxynitrit gây hoạt hóa phosphatidylinositol 3 kinase (tăng PI3K- $\delta$ ) làm giảm hoạt động của men HDAC2. Một khi men HDAC2 bị các proteasome tiêu hủy sẽ làm giảm hoạt hóa các gen chống viêm [61], [175].

#### 4.3.2.5. Cơ địa dị ứng và test lấy da

Bệnh nhân có cơ địa dị ứng có xu hướng kiểm soát hen tốt hơn theo GINA nhưng theo ACT thì ngược lại trong nghiên cứu của chúng tôi. Theo tác giả Nualanong, tình trạng viêm da cơ địa, dị ứng thuốc, dị ứng thức ăn không khác biệt giữa nhóm kiểm soát và không kiểm soát theo GINA [147]. Theo Phạm Thị Hòa nghiên cứu ở trẻ hen 6-17 tuổi nhận thấy bệnh nhân có cơ địa dị ứng đáp ứng chậm hơn so với các bệnh nhân không dị ứng và đòi hỏi phác đồ điều trị corticoid tăng cường hơn cả về liều lượng và thời gian [176]. Ở nghiên cứu của Bùi Thị Hương trên 30 người lớn hen cho thấy tỷ lệ không được kiểm soát hen theo ACT ở nhóm bệnh nhân có kèm viêm mũi dị ứng (50%) cao hơn rất nhiều so với nhóm không có viêm mũi dị ứng (25%) với  $p < 0,05$  [177]. Có lẽ sự khác biệt kết quả giữa các nghiên cứu là do các nghiên cứu này đánh giá tình trạng kiểm soát hen với các thuốc kiểm soát hen khác nhau.

Bệnh nhân có test lấy da dương tính kiểm soát hen theo GINA và ACT không có sự khác biệt so với nhóm test lấy da âm tính (Bảng 3.18). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu Gould, trên 147 bệnh nhân hen điều trị bằng ICS trong 6 tuần, đánh giá đáp ứng bằng sự thay đổi FEV<sub>1</sub> nhận thấy số dị nguyên dương tính khi làm test lấy da không liên quan đến mức độ kiểm soát hen với  $p = 0,154$  [3]. Hay bệnh nhân hen dương tính với bất kỳ IgE đặc hiệu nào trong máu như lông chó, mèo, mạt bụi nhà, gián, cỏ

Timothy, nấm sợi *Alternaria* không liên quan đến tình trạng kiểm soát hen theo sự thay đổi FEV<sub>1</sub> [164].

Tóm lại, qua phân tích đơn biến hay đa biến, chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan của các yếu tố giới, chỉ số khối cơ thể, tiền sử dùng corticoid, bậc hen, cơ địa dị ứng, tình trạng dương tính với test lấy da với đáp ứng corticosteroid trong dự phòng hen đánh giá theo GINA và ACT (Bảng 3.19 và 3.20).

#### 4.3.2.6. Chức năng hô hấp

Chỉ số FEV<sub>1</sub> và tỷ lệ FEV<sub>1</sub>/FVC đánh giá mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí của bệnh nhân lúc đầu thấp hơn thì sau 3 tháng điều trị bệnh nhân có thể kiểm soát tốt hơn theo GINA và ACT, ở những bệnh nhân sự giảm FEV<sub>1</sub> ít hơn so với FVC thể hiện ở chỉ số FEV<sub>1</sub>/FVC lúc đầu ở nhóm kiểm soát tốt hơn nhóm không kiểm soát, tuy nhiên sự khác biệt này chưa rõ với  $p > 0,05$  (Bảng 3.21).

Nhưng khi đánh giá các chỉ số chức năng hô hấp ban đầu của bệnh nhân với liều corticosteroid sau 3 tháng điều trị chúng tôi lại có mối liên quan nghịch mức độ nhẹ giữa FEV<sub>1</sub>, FVC và liều ICS với  $p < 0,05$  (Biểu đồ 3.12 và 3.13).

Trên các nghiên cứu cả ở trẻ em và người lớn, đa số tác giả nhận thấy rằng chức năng hô hấp ban đầu của bệnh nhân thấp, có thể sẽ có đáp ứng điều trị với ICS. Ở nghiên cứu của Stanley Szeffler, điều trị hen cho 6-17 trẻ bằng ICS trong 8 tuần, đánh giá sự đáp ứng ICS bằng thay đổi FEV<sub>1</sub>  $\geq 7,5\%$ , tác giả nhận thấy nhóm bệnh nhân có FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC ban đầu thấp có sự đáp ứng thuốc tốt hơn với  $p < 0,001$  [3]. Một nghiên cứu khác, tác giả tiến hành điều trị ICS trong 24 tuần cho bệnh nhân từ 18-55 tuổi, nhóm đáp ứng tốt khi thay đổi FEV<sub>1</sub>  $> 15\%$  có chỉ số FEV<sub>1</sub>/FVC ban đầu là 63%, test phục hồi phế quản là 25,2% so với nhóm đáp ứng kém khi thay đổi FEV<sub>1</sub>  $< 5\%$  có FEV<sub>1</sub>/FVC ban đầu là 73%, test phục hồi phế quản là 8,8% [5]. Hay trong nghiên cứu của W.Gould, với mỗi 1% FEV<sub>1</sub> ban đầu thấp cải thiện được

0,41% thay đổi chỉ số FEV<sub>1</sub> sau điều trị ICS trong 6 tuần, đối ngược với FEV<sub>1</sub> thì test phục hồi phế quản cao thì đáp ứng với ICS tốt với kết quả cứ tăng 1% của test phục hồi phế quản thì sự thay tăng FEV<sub>1</sub> sau điều trị là 0,48% [178]. Ở nghiên cứu PRICE, R.J.Martin kết luận các yếu tố liên quan mạnh đến đáp ứng ICS khi đánh giá qua sự thay đổi FEV<sub>1</sub> là FEV<sub>1</sub> với  $r = -0,71$ ; FEV<sub>1</sub>/FVC với  $r = -0,75$  và test phục hồi phế quản với  $r = 0,83$  và  $p$  đều nhỏ hơn 0,001 [179]. Với bệnh nhân hen nặng, sử dụng corticoid đường uống M.Kupczyk cũng thấy chức năng hô hấp với chỉ số FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC ban đầu thấp, bệnh nhân sẽ đáp ứng thuốc hơn [164]. Phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy mối liên quan giữa mức độ của test phục hồi phế quản với sự thay đổi FEV<sub>1</sub> sau 12 tuần điều trị ICS với  $r = 0,319$  và  $p = 0,003$  (Biểu đồ 3.14).

Như vậy, với kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng nên điều trị ICS cho các bệnh nhân có chức năng hô hấp thấp, sự phục hồi phế quản nhiều, các bệnh nhân này sẽ đạt kiểm soát tốt hơn mặc dù chưa giảm liều ICS được rõ ở nhóm bệnh nhân này.

#### 4.3.2.7. IgE và bạch cầu ái toan trong máu, F<sub>ENO</sub>

Những chỉ điểm về viêm được sử dụng để tiên đoán với đáp ứng điều trị ICS như bạch cầu ái toan trong máu, trong đờm, IgE toàn phần, nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra, hạt cationic protein trong huyết thanh; trong các chỉ điểm này, tăng bạch cầu ái toan trong đờm là tiêu chuẩn vàng với độ nhạy và độ đặc hiệu cao để dự đoán đáp ứng ICS đường phun hít hay đường toàn thân [164]. Tuy nhiên đếm bạch cầu ái toan trong đờm chỉ làm được ở những trung tâm hô hấp chuyên sâu. Trong khi đó đếm lượng số bạch cầu ái toan trong máu, định lượng IgE toàn phần được làm rộng rãi hơn nhưng độ nhạy không cao.

Một số nghiên cứu liên quan bạch cầu ái toan hay IgE với đáp ứng ICS: tác giả Angela Rogers nhận thấy nồng độ IgE tăng cao sẽ bị nhiều cơn hen cấp hơn khi sử dụng ICS dự phòng theo dõi trong 4,3 năm, nghĩa là đáp ứng



với ICS kém hơn [99]. Trong khi đó S.J.Szeffler và cộng sự lại nhận thấy bệnh nhân có nồng độ IgE > 200 UI/mL và bạch cầu ái toan máu > 350 G/L đáp ứng tốt với ICS hơn khi đánh giá bằng sự thay đổi FEV<sub>1</sub> (> 7,5%) [3]. Với tác giả Joe Gerald thấy với ngưỡng IgE ≥ 350 UI/mL bệnh nhân có cơn hen cấp nhiều hơn trong 11 tháng điều trị beclomethasone với HR 0,16 (CI<sub>95%</sub>:0,03-0,92; p < 0,05), nhưng cùng nghiên cứu này khi lấy số ngày kiểm soát hen trong năm là tiêu chuẩn để đánh giá đáp ứng corticoid thì tác giả lại thấy IgE ≥ 350 UI/mL bệnh nhân kiểm soát tốt hơn [162].

Với nghiên cứu của chúng tôi khi đánh giá kiểm soát theo GINA hay ngưỡng chia 20 điểm cho sự kiểm soát theo ACT thì không thấy khác biệt nồng độ IgE và bạch cầu ái toan của nhóm kiểm soát và không kiểm soát (Bảng 3.22). Nhưng khi tìm mối liên quan đơn biến thì nồng độ IgE có liên quan nghịch với điểm ACT sau điều trị 3 tháng r = -0,225; p = 0,039 và bạch cầu ái toan máu liên quan nghịch với mức độ kiểm soát thông qua thay đổi FEV<sub>1</sub> r = -0,301; p = 0,003, (Biểu đồ 3.16 và 3.15).

Kết quả nồng độ IgE và bạch cầu ái toan máu liên quan đến đáp ứng với corticoid không nhất quán trong cùng một nghiên cứu hay trong các nghiên cứu khác nhau có lẽ do sự khác nhau về chỉ số để đánh giá đáp ứng corticoid và cũng có thể là độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm này chưa cao.

Khác với IgE, bạch cầu ái toan máu, chỉ điểm về viêm F<sub>E</sub>NO có các kết luận thống nhất hơn trong các nghiên cứu trước đó và trong nghiên cứu của chúng tôi cũng vậy. Nồng độ F<sub>E</sub>NO ban đầu của bệnh nhân cao hơn được quan sát thấy ở nhóm đáp ứng thuốc theo GINA và ACT (Bảng 3.23). Thêm vào đó, khi lấy ngưỡng cắt (cut-off) là 35 ppb theo khuyến cáo của Hội lồng ngực Mỹ đánh giá đáp ứng corticoid chúng tôi nhận thấy nhóm F<sub>E</sub>NO ≥ 35 ppb kiểm soát tốt hơn theo GINA (OR = 1,70; CI<sub>95%</sub>: 0,51-5,65 và) và ACT (OR = 2,0; CI<sub>95%</sub>: 0,52-7,60). Với ngưỡng F<sub>E</sub>NO lúc đầu từ 15,8 ppb thì độ nhạy là 0,613 và độ đặc hiệu là 0,706 có giá trị dự đoán bệnh nhân đáp ứng

với ICS qua đánh giá bằng ACT sau 3 tháng điều trị (Biểu đồ 3.18). Với ngưỡng  $F_{E}NO$  dự đoán kiểm soát hen theo GINA thì chúng tôi chưa thấy (Biểu đồ 3.17).

Xác định được kiểu hình hen trước khi điều trị là một yêu cầu cơ bản mang tính chiến lược để điều trị hen cho từng cá thể, trong đó xác định được tình trạng viêm đường dẫn khí có thể đáp ứng tốt bằng corticoid là một vấn đề quan trọng. Nồng độ  $F_{E}NO$  có thể giúp tiên đoán những bệnh nhân có nhiều khả năng đáp ứng với corticoid hít. Những nghiên cứu ban đầu ở trẻ em và người lớn đã chỉ ra đáp ứng với corticoid có mối tương quan có ý nghĩa với nồng độ  $F_{E}NO$  trước điều trị.

Hầu hết các nghiên cứu cho thấy rằng ở những bệnh nhân hen có nồng độ  $F_{E}NO$  tăng cao sẽ đáp ứng với corticoid. Một nghiên cứu về hen nặng ở người lớn, sử dụng corticoid uống (prednisolone hàng ngày) trong 4 tuần nhận thấy sự thay đổi  $FEV_1$  là 12% ở những bệnh nhân có  $F_{E}NO > 45$  ppb [164]. Giá trị  $F_{E}NO$  trên 47 ppb đo được với lưu lượng 50 ml/giây được xem là dấu chỉ điểm tốt nhất cho sự đáp ứng với điều trị bằng corticoid và sự cải thiện về tăng phản ứng phế quản [180]. Trong các nghiên cứu trẻ em, nồng độ  $F_{E}NO$  lúc đầu ở trẻ hen cao trên 25 ppb khi sử dụng ICS điều trị có chức năng phổi tốt hơn những trẻ không dùng ICS [3]. Một số nghiên cứu khác nhận thấy kiểm soát hen sẽ tốt hơn khi nồng độ  $F_{E}NO$  ban đầu cao trên 30 ppb [69],[158]. Tuy nhiên, giá trị chính xác của  $F_{E}NO$  giúp tiên đoán khả năng đáp ứng với corticoid hít trong hen trẻ em vẫn chưa được thống nhất.

Sự tiên đoán với đáp ứng corticoid của  $F_{E}NO$  đã được nhận thấy và khả năng tiên đoán của  $F_{E}NO$  độc lập với các triệu chứng lâm sàng tại thời điểm khảo sát [27], nhưng trong một số nghiên cứu lại cho rằng mức nồng độ  $F_{E}NO$  và sự hạ thấp khi điều trị bằng ICS có thể không liên quan đến tình trạng kiểm soát hen [181],[182]. Các tác giả này cho rằng, không có bằng chứng cho thấy đo lường  $F_{E}NO$  làm tăng khả năng dự báo về kiểm soát hen so

với các xét nghiệm chức năng phổi thông thường hoặc đo  $F_{E}NO$  thường xuyên dẫn đến những lợi ích quan trọng trong việc điều chỉnh liều liệu pháp steroid, vì thế giá trị này không thể được khuyến cáo để đánh giá kiểm soát hen suyễn [183]. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy rằng sự khác nhau về quan điểm có thể là do sự thiếu đồng nhất của các nhóm dân số khác nhau được nghiên cứu, với các tiêu chuẩn khác nhau liên quan đến mức độ hen, sử dụng liệu pháp corticoid hít và liều lượng, sự hiện diện của cơ địa dị ứng atopy, cũng như các định nghĩa khác nhau của kiểm soát được sử dụng.

#### **4.4. Mối liên quan giữa đa hình gen và đáp ứng thuốc**

##### **4.4.1. Kiểu hình hen theo đa hình gen *FCER2* và *CRHR1***

Như đã đề cập, việc phân loại hen thành các kiểu hình (phenotype) là rất quan trọng trong tiếp cận và điều trị, nhưng đến nay với sự tiến bộ của sinh học phân tử, các tác giả còn đề cập đến những dưới nhóm của hen phế quản xác định bằng cơ chế sinh bệnh học phân tử chức năng riêng (endotype). Trong đó, những dấu ấn miễn dịch, những gen gây hen, các gen liên quan đến đáp ứng thuốc ngày càng được quan tâm.

Trong số các gen liên quan đến đáp ứng thuốc, chúng tôi phân tích 2 gen liên quan đến đáp ứng corticosteroid là *FCER2* và *CRHR1*. Theo các nghiên cứu trước đây, đa hình rs28364072 của gen *FCER2* và rs242941 của gen *CRHR1* liên quan đến đáp ứng corticosteroid trong điều trị hen. Trong 107 bệnh nhân giải trình tự gen *FCER2*, xác định tính đa hình rs28364072, kiểu gen TT chiếm tỷ lệ cao nhất là 54,3%, kiểu gen TC là 36,4% và kiểu gen CC là 10 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 9,3% (Biểu đồ 3.19).

Chúng tôi nhận thấy rằng không có sự khác biệt giữa giới nam và nữ, về chỉ số khối cơ thể ở các kiểu gen. Tỷ lệ cơ địa dị ứng quan sát thấy ở nhóm TT cao nhất 53,6%. Tuy nhiên khi phân tích kỹ chúng tôi nhận thấy số bệnh nhân có cơ địa dị ứng so với số bệnh nhân không có cơ địa dị ứng của từng

nhóm kiểu gen TT, TC, CC lần lượt là 44/14, 29/10 và 9/1 thì nhóm kiểu gen CC cao nhất. Trong 10 bệnh nhân có kiểu gen CC thì có tới 9 bệnh nhân có tiền sử dị ứng (Bảng 3.24). Cũng tương tự đối với tỷ lệ trẻ có tiền sử gia đình dị ứng và trẻ không có tiền sử gia đình dị ứng thì nhóm kiểu gen CC, TC, TT lần lượt là 8/2, 30/9, 34/24; nhóm CC tỷ lệ cao nhất. Phải chăng có mối liên quan giữa tình trạng dị ứng của trẻ và đa hình rs28364072 ở gen *FCER2*, kiểu gen CC?

Về tình trạng hen của trẻ, chúng tôi không thấy khác biệt giữa độ nặng của hen, tình trạng trẻ có cơn hen cấp khi khám hay trẻ đã được dự phòng hen trước đó ở 3 nhóm kiểu gen. Tuy nhiên về chức năng hô hấp thì nhóm có kiểu gen TC có FEV<sub>1</sub>, FVC theo lít, FEF<sub>25-75</sub> là tốt nhất với  $p < 0,05$ .

Các chỉ số như nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra ở nhóm có kiểu gen CC là 31,7 ppb so với 20,7 ppb của TC và 27,0 ppb của TT, bạch cầu ái toan ở nhóm kiểu gen CC cao hơn hai nhóm còn lại (Bảng 3.26). Nồng độ IgE ở nhóm kiểu gen CC là 1366,6 UI/mL so với 546,6 UI/mL của TC và 732,2 UI/mL của TT, nhóm CC cao hơn 2 nhóm TC và TT, phù hợp với lâm sàng nhóm bệnh nhân kiểu gen CC nghiêng về dị ứng nhiều hơn. Thêm vào đó, nếu chúng tôi so sánh nồng độ IgE của nhóm kiểu gen ít gặp CC là 1366,6 UI/mL (min-max: 470,5-2471,0) và nồng độ IgE của nhóm kiểu gen phổ biến gồm TC và TT là 664,1 UI/mL (min-max: 14,6-9643,0) thì sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,022$  (không trình bày ở phần kết quả). Nồng độ IgE ở nhóm CC trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn phù hợp với nghiên cứu của K.J.Tantisira, nghiên cứu trên trẻ sử dụng budesonide dự phòng, nồng độ IgE cao hơn ở nhóm trẻ da trắng có đa hình T2206C liên quan đến số cơn hen cấp nặng với OR = 1,85 (95%CI: 1,04-3,26;  $p=0,006$ ) [8]. Tăng nồng độ IgE đã được các nghiên cứu đề cập đến có liên quan đến tăng số cơn hen cấp, số lần khám cấp cứu hay nhập viện vì hen ở trẻ. Thêm vào đó, khi bệnh nhân

dùng corticoid nồng độ IgE ở mức cao hơn vẫn được quan sát thấy ở nhóm bệnh nhân kiểu gen CC có thể do sự suy giảm của CD23[8].

Trong 107 bệnh nhân phân tích gen *CRHR1*, xác định tính đa hình rs 242941, kiểu gen GG và kiểu gen GT chiếm tỷ lệ chính 80,3% và 18,7%, chỉ có 1 bệnh nhân có kiểu gen tần số nhỏ TT (Biểu đồ 3.20). Bệnh nhân kiểu gen TT là trẻ nam, 6 tuổi, gầy với BMI là 14,3, thỉnh thoảng nổi mề đay nhiều không rõ nguyên nhân, có số lượng bạch cầu ái toan trong máu 810 G/L, IgE toàn phần là 885 UI/mL, nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra là 47 ppb, bệnh nhân được đo chức năng hô hấp nhưng không đạt tiêu chuẩn chấp nhận và lặp lại.

Đối với 2 nhóm kiểu gen GG và GT các chỉ số về lâm sàng và xét nghiệm không có sự khác biệt nhiều. Nhóm kiểu gen GG gặp nhiều bệnh nhân có cơn hen cấp hơn và FEF<sub>25-27</sub> nhóm GG thấp hơn nhóm GT với  $p < 0,05$ .

#### **4.4.2. Mối liên quan giữa đa hình rs242941 gen *CRHR1* và đáp ứng thuốc**

*CRHR1* mã hóa cho thụ thể kết cặp G-protein liên kết với các neuropeptide, *CRHR1* liên quan đến sản xuất corticoid nội sinh và do đó có thể được dự báo sẽ ảnh hưởng đến đáp ứng với corticoid ngoại sinh [99],[6].

Trên 2 thử nghiệm lâm sàng cả ở người lớn và trẻ em sử dụng corticoid hít từ 6 đến 8 tuần, tình trạng cải thiện FEV<sub>1</sub> nhiều nhất được nhận thấy ở nhóm kiểu gen TT của rs242941. Sự biến đổi FEV<sub>1</sub> ở nhóm kiểu gen TT là  $13,28 \pm 3,11\%$  so với nhóm GG là  $5,49 \pm 1,40\%$  trong nghiên cứu ở người lớn, trong nghiên cứu CAMP với sự biến đổi FEV<sub>1</sub> là  $17,80 \pm 6,77\%$  ở nhóm kiểu gen TT so với  $7,57 \pm 1,5\%$  ở nhóm kiểu gen GG (wild type homozygotes) [10].

Tuy nhiên, có một số nghiên cứu cho kết quả ngược lại: E.B.Mougey và cộng sự vào năm 2013 nghiên cứu trên 65 người hen da trắng (nghiên cứu LOCCS) nhận thấy sự thay đổi FEV<sub>1</sub> sau 16 tuần điều trị ICS ở alen hiếm gặp (homozygous minor allele) của rs242941 là  $18,3 \pm 5,59\%$  thấp hơn so với

alen phổ biến (homozygous major allele) với  $p = 2,07 \times 10^{-3}$ , ngoài ra 4 đa hình khác của *CRHR1* như rs739645, rs1876831, rs1876829 và rs1876828 thay đổi FEV<sub>1</sub> tốt hơn gặp ở đồng hợp tử đột biến [184]. A.J.Roger và cộng sự nhận cũng nhận thấy đa hình rs 242941, kiểu gen TT của *CRHR1* liên quan đến sự kém cải thiện chức năng hô hấp (OR = 1,9) và không liên quan với số cơn hen cấp (OR=0,95) khi theo dõi điều trị 4 năm. Trong một nghiên cứu khác theo dõi đáp ứng với ICS dài hạn trong 20 năm, A.Dijkstra nhận thấy không có mối liên quan giữa đa hình *CRHR1* ở rs242941, rs242939, rs1876828 với sự cải thiện chức năng hô hấp ở bệnh nhân hen [185].

Sự khác biệt giữa các kết quả này có thể do tiêu chí đánh giá sự thay đổi FEV<sub>1</sub>, hay thời gian nghiên cứu là khác nhau. Có lẽ corticoid liên quan đến sự thay đổi tốt hơn chức năng hô hấp trong thời gian ngắn hạn ở nhóm kiểu gen ít gặp TT rõ ràng hơn khi nghiên cứu trung và dài hạn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có một bệnh nhân kiểu gen TT ở rs242941 của gen *CRHR1*, tần suất alen hiếm gặp là 10,3%, tần suất kiểu gen TT là 1%. Bệnh nhân này kiểm soát một phần sau 3 tháng điều trị và có điểm kiểm soát đánh giá theo ACT là 21 điểm, bệnh nhân không đo được chức năng hô hấp ban đầu. Với quy mô và cỡ mẫu nhỏ, chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan giữa đa hình gen *CRHR1* với mức độ đáp ứng thuốc theo GINA, theo ACT hay theo sự thay đổi FEV<sub>1</sub> (Bảng 3.32; 3.33 và 3.34). Hy vọng với thời gian nghiên cứu lâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn, chúng tôi sẽ đánh giá được mối liên quan của đa hình gen *CRHR1* với mức độ đáp ứng corticoid chính xác.

#### **4.4.3. Mối liên quan giữa đa hình rs28364072 gen *FCER2* và đáp ứng thuốc**

*FCER2* mã hóa cho CD23 là thụ thể gắn với IgE ái lực thấp, trong khi đó corticosteroid giảm biểu hiện của *FCER2* và giảm sản xuất CD23 [86]. Đa hình rs28364072 (T2206C) ở gen *FCER2* liên quan đến tăng nồng độ IgE, các cơn hen nặng ở trẻ hen dù đã được điều trị bằng ICS. Tần suất alen hiếm gặp

không cao ở người da trắng là 26%. Đột biến này làm tăng các cơn hen cấp 3,95 lần ở trẻ da trắng và 3,08 lần ở trẻ Mỹ gốc Phi [8].

Vào năm 2009, A.J.Rogers và K.G.Tantisira công bố trên 17 đa hình gen *FCER2* ở 311 trẻ trên nghiên cứu CAMP có liên quan đến giảm chức năng hô hấp và tăng đợt cấp ở bệnh nhân hen da trắng. Ở trẻ kiểu gen CC của rs28364072 (T2206C) có nguy cơ kém cải thiện chức năng phổi qua FEV<sub>1</sub> khi điều trị corticosteroid với  $p = 0,03$  và số cơn hen cấp tăng cao hơn 1,9 lần với  $p < 0,05$  so với trẻ có kiểu gen phổ biến, kém cải thiện chức năng hô hấp được định nghĩa là có sự cải thiện FEV<sub>1</sub> trong 8 tuần sử dụng ICS <7,5% [99].

Trên 2 nghiên cứu Cohort (thuần tập) PACMAN ( $n = 336$ ) và BREATH ( $n = 939$ ) ở trẻ hen ở Netherland năm 2011, E.S.Koster và cộng sự nhận thấy đa hình vị trí rs28364072 liên quan đến số lần nhập viện (OR: 1,91, 95% CI: 1,08 - 3,40) phù hợp với các phân tích gộp (meta-analyse) trước đó đã công bố liên quan chặt chẽ giữa rs28364072 và cơn hen (OR: 2,58, 95%, 95% CI: 1,47 - 3,85,  $p = 0,0004$ ). Đa hình rs28364072 của gen *FCER2* cũng liên quan đến tăng nguy cơ không kiểm soát hen dựa vào câu hỏi kiểm soát hen ACQ (Asthma Control - Questionnaire) với OR: 2,64 (CI 95%: 1,00 - 6,98) và liên quan đến việc tăng liều ICS trên ngày OR: 2,46 (CI 95%: 1,38 - 4,39) [72].

Nghiên cứu của K.G.Tantisira chỉ ra sự thay đổi nucleotid T thành C ở rs28364072 nằm gần khu vực exon 9 và do đó có thể ảnh hưởng đến biểu hiện của gen *FCER2* bằng cách thay đổi liên kết và sẽ kết hợp với thay đổi biểu hiện gen trong các dòng tế bào lympho. Biểu hiện gen ở những người đồng hợp tử CC thấp hơn đáng kể so với các kiểu gen khác [8].

Các nghiên cứu trên đa hình rs28364072 gen *FCER2* không nhiều nhưng kết quả khá thống nhất. Đa hình đồng hợp tử alen hiếm gặp CC ở rs28364072 liên quan đến tăng nồng độ IgE trong máu cả trước và sau điều trị corticoid, tăng số cơn hen cấp, tăng số lần nhập viện, tăng tỷ lệ không

kiểm soát hen dựa trên bảng câu hỏi, tăng liều ICS và kém cải thiện chức năng phổi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 10 bệnh nhân kiểu gen CC ở rs28364027 của gen *FCER2*, tần suất alen hiếm gặp là 27,6%, tần suất kiểu gen đột biến CC là 9,3%. Trong số 85 bệnh nhân được phân tích gen quay lại tái khám và được đánh giá đáp ứng điều trị với ICS trong 3 tháng có 9 bệnh nhân kiểu gen CC. Ở những bệnh nhân có kiểu gen ít gặp này, có 3 bệnh nhân kiểm soát 1 phần và 6 bệnh nhân kiểm soát hoàn toàn, không có bệnh nhân nào không kiểm soát. Do đó, chúng tôi chưa phát hiện ra mối liên quan giữa kiểu gen CC ở rs28364072 của gen *FCER2* với mức độ kiểm soát hen theo GINA (Bảng 3.30). Khi đánh giá tình trạng kiểm soát hen theo ACT, kết quả cũng tương tự : 9 kiểu gen CC đều kiểm soát với ACT  $\geq 20$  điểm sau 3 tháng điều trị bằng ICS. Chúng tôi chưa nhận thấy mối liên quan giữa kiểu gen kiểu gen CC ở rs 28364072 của gen *FCER2* với mức độ kiểm soát hen theo ACT (Bảng 3.31).

Tuy nhiên, một điều rất quan trọng mà chúng tôi nhận thấy khi phân tích sự liên quan giữa kiểu gen CC ở rs 28364072 của gen *FCER2* với đáp ứng corticoid hít thông qua chỉ số đánh giá là sự thay đổi FEV<sub>1</sub> sau 3 tháng điều trị là nhóm bệnh nhân có kiểu gen CC có sự thay đổi FEV<sub>1</sub> sau 3 tháng điều trị thấp nhất là 8,4%, còn kiểu gen TT có sự thay đổi FEV<sub>1</sub> lớn nhất là 27,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,044$ . Thêm vào nữa, nồng độ FENO sau 3 tháng điều trị ICS của nhóm kiểu gen CC là 23,6 ppb cao hơn 2 nhóm TC là 15,6 ppb và TT là 14,7 ppb với  $p = 0,041$  (Biểu đồ 3.21 và 3.22).

Đánh giá đáp ứng thuốc theo GINA và ACT mang tính chất chủ quan, sự thay đổi FEV<sub>1</sub> kém hơn cũng như nồng độ F<sub>E</sub>NO ở nhóm kiểu gen ít gặp CC còn cao hơn mang tính khách quan phản ánh tình trạng viêm của nhóm



bệnh nhân này chưa giảm nhiều với chức năng hô hấp kém cải thiện hơn so với nhóm khác khi điều trị bằng ICS.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đồng nhất với các nghiên cứu trước đó khi nhận xét đa hình rs28364072 ở gen *FCER2*: nồng độ IgE trong máu cao hơn, FEV<sub>1</sub> kém cải thiện hơn ở nhóm có kiểu gen CC.

Cho đến nay, gen dược học trong thực hành lâm sàng của hen phế quản còn hạn chế bởi vì chưa có nhiều thuốc thay thế phù hợp cho bệnh nhân không đáp ứng với điều trị chuẩn thông thường. Phát hiện được sớm những bệnh nhân không đáp ứng với ICS có thể làm giảm tỷ lệ tử vong do hen bằng cách chủ động thay thế thuốc sớm. Tuy nhiên, với những cá thể không đáp ứng với ICS, thay thế điều trị bằng thuốc kháng leukotriene, phối hợp với LABA hay tăng liều ICS có phải là lựa chọn thay thế tối ưu? Các đa hình gen liên quan đến tính không đáp ứng thuốc có giúp gì cho sự lựa chọn, phát triển thuốc mới trong tương lai?

Đa hình rs28364072 thuộc gen *FCER2* có thể dự đoán bệnh nhân có nhiều khả năng đáp ứng với các phương pháp điều trị qua trung gian IgE. Gần đây, liệu pháp kháng IgE (Omalizumab) đã được chấp thuận như một chiến lược điều trị chống viêm mới trong hen phế quản. Điều trị với Omalizumab cho thấy để cải thiện kết quả bệnh hen ở cả trẻ em và người lớn bị hen nặng [186],[187].

Thụ thể IgE đóng một vai trò quan trọng trong việc điều hòa đáp ứng IgE ở bệnh hen. Mức IgE tăng cao liên quan đến hen nặng [188],[189]. Liệu pháp kháng IgE dẫn đến việc kết hợp IgE tự do với thuốc tạo thành các phức hợp IgG-IgE mà không thể liên kết với thụ thể IgE. Do đó làm giảm nồng độ IgE dẫn đến giảm các triệu chứng liên quan đến hen [190]. Tuy nhiên, liệu pháp kháng IgE đắt tiền và khó quản lý (cần tiêm thường xuyên), có thể liên quan đến phản vệ muộn [191]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy hiệu quả của liệu pháp chống IgE khá biến đổi mặc dù liệu pháp này cải thiện kiểm soát

hen và chất lượng sống này một cách sâu sắc [186],[192]. Từ kết quả nghiên cứu cùng với các nghiên cứu trên có thể giả thuyết rằng liệu pháp chống IgE có hiệu quả hơn ở những bệnh nhân có biến đổi gen tại rs28364072 của *FCER2*. Để chứng minh giả thuyết cần phân tích trên các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng lớn và kiểm tra hiệu quả và an toàn của omalizumab [186],[192],[193]. Nếu những phân tích như vậy được thực hiện và tìm thấy để hỗ trợ giả thuyết trên, sẽ có một nhu cầu để thực hiện các nghiên cứu tìm hiểu xem liệu pháp kháng IgE có thể được cá thể hóa với những bệnh nhân có kiểu gen thay đổi.

Thêm vào đó, một số liệu pháp mới như Lumiliximad là kháng thể đơn dòng CD23 tác dụng làm giảm vòng tuần hoàn của IgE được nghiên cứu pha I ở bệnh nhân hen [194] hay vaccine dựa trên đoạn peptid của IgE liên quan đến sản xuất kháng thể IgE đặc hiệu [195],[196] có thể hữu ích ở những bệnh nhân hen với kiểu gen CC ở rs28364072 trên gen *FCER2*.

Với hạn chế của đề tài như cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ (không đủ để tìm ra liên quan của đa hình trên gen *CRHR1* với thuốc), thời gian theo dõi ngắn (3 tháng) không đủ để đánh giá các cơn hen cấp hay số lần nhập viện (cần thời gian năm), các thăm dò của bệnh nhân chưa được đầy đủ (chức năng hô hấp,  $F_{ENO}$ ,...). Chúng tôi đã cố gắng sử dụng duy nhất một thuốc corticoid trong quá trình điều trị nhằm tránh sai số thuộc về chất lượng thuốc, tá dược, dạng bào chế,...hay loại trừ những bệnh nhân không tuân thủ điều trị, dùng thuốc không đủ liều hay bỏ thuốc, xịt thuốc không đúng cách để tìm hiểu yếu tố nào thật sự liên quan đến đáp ứng thuốc của bệnh nhân. Với một đề tài đầu tiên tìm hiểu gen liên quan đến đáp ứng corticoid trong hen phế quản được tiến hành ở Việt Nam, ngoài một số đặc điểm lâm sàng, chúng tôi nhận thấy yếu tố di truyền có liên quan đến đáp ứng thuốc.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 186 bệnh nhân hen phế quản trên 5 tuổi chúng tôi rút ra những kết luận sau:

### 1. Kiểu hình hen phế quản

- Hen ở trẻ thường khởi trước 12 tuổi.
- Kiểu hình hen phế quản ở trẻ em chủ yếu gặp theo hướng Th2: trẻ có tiền sử dị ứng, các chỉ điểm dị ứng như test lấy da với các dị nguyên dương tính, bạch cầu ái toan trong máu tăng, nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh tăng cao và cùng với sự tăng của nồng độ oxit nitrit trong khí thở ra.

### 2. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với mức độ đáp ứng corticosteroid dạng hít

- Sau điều trị dự phòng 3 tháng bằng corticosteroid dạng hít kết quả cho thấy bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị được minh chứng bằng điểm ACT tăng, chức năng hô hấp cải thiện, chất chỉ điểm viêm  $F_{ENO}$  giảm dần.
- Chưa tìm thấy mối liên quan giữa các đặc điểm: tuổi, giới, BMI, tình trạng dị ứng, phơi nhiễm với khói thuốc lá,  $FEV_1$ , IgE, bạch cầu ái toan với mức độ đáp ứng thuốc corticosteroid dạng hít của bệnh nhân.
- Trẻ có sự phục hồi phế quản nhiều thì cải thiện chức năng hô hấp  $FEV_1$  sau điều trị sẽ tốt hơn. Tỷ lệ bạch cầu ái toan trong máu, nồng độ IgE toàn phần trong huyết thanh tăng thì kém cải thiện  $FEV_1$  và thang điểm đánh giá hen ACT sau điều trị.
- Đối với nhóm bệnh nhân có  $F_{ENO}$  ban đầu lớn hơn 35 ppb thì đáp ứng với ICS tốt hơn.

### 3. Nghiên cứu mối liên quan giữa gen *FCER2*, *CRHR1* và mức độ đáp ứng corticosteroid

- Trong 107 bệnh nhân được phân tích gen *FCER2* và *CRHR1*: 9,3% bệnh nhân có kiểu gen CC ở rs28364072 trên gen *FCER2* và 1% bệnh nhân có kiểu gen TT ở rs242941 trên gen *CRHR1*.
- Nhóm trẻ có kiểu gen CC ở rs28364072 trên gen *FCER2* xu hướng dị ứng nhiều hơn. Đặc biệt, nồng độ IgE ở nhóm kiểu gen CC cao hơn hai nhóm TC và TT với  $p = 0,022$ .
- Chưa phát hiện ra mối liên quan giữa kiểu gen CC ở rs28364072 trên gen *FCER2* và kiểu gen TT ở rs242941 trên gen *CRHR1* với mức độ kiểm soát hen theo GINA và ACT.
- Có sự đáp ứng với corticosteroid dạng hít kém hơn có ý nghĩa thống kê về chức năng hô hấp  $FEV_1$  ( $p = 0,044$ ) và nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra  $F_{ENO}$  ( $p = 0,041$ ) ở nhóm bệnh nhân có kiểu gen CC ở rs28364072 trên gen *FCER2* so với kiểu gen TT và TC.

## **KHUYẾN NGHỊ**

Nên lựa chọn điều trị corticosteroid dạng hít trong dự phòng hen đối với nhóm trẻ hen có tuổi khởi phát muộn, hen có kiểu hình dị ứng theo hướng Th2.

Đối với bệnh nhân hen khó kiểm soát, cân nhắc phân tích đa hình rs28364072 trên gen *FCER2* để lựa chọn điều trị phù hợp.

Cần mở rộng quy mô nghiên cứu phân tích gen trong hen phế quản trẻ em nhằm cá thể hóa chiến lược điều trị đích.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Hanh Nguyen Thi Bich, Huong Duong Thi Ly, Vu Thi Thom, Nhung Pham Thi Hong, Long Doan Dinh, Huong Le Thi Minh, Timothy John Craig, Sy Duong Quy (2016). Study of the correlations between fractional exhaled nitric oxide in exhaled breath and atopic status, blood eosinophils, FCER2 mutation, and asthma control in Vietnamese children. *Journal of Asthma and Allergy*, 9: 163-170.
2. Thi Bich Hanh Nguyen, Thi Ly Huong Duong, Thi Minh Huong Le, Quy Sy Duong (2016). Study of the correlation between exhaled nitric oxide and atropy status, FCER2 mutation and asthma control in children. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13:277-278.
3. H.Duong Thi Ly, N.Pham Thi Hong, T.Vu Thi, H.Nguyen Thi Bich, H.Le Thi Minh, S.Duong Quy (2016). The frequency of FCER2 genotype distribution related to corticosteroid response in asthma patients treated at the National Hospital of Paediatrics. *Journal of French – Vietnamese Association of Pulmonology*, 20(7): 58-63.
4. H.Nguyen Thi Bich, T.Van Khanh, H.Le Thi Minh, S.Duong Quy (2016). The genetic factor in asthma. *Journal of French – Vietnamese Association of Pulmonology*, 22(7): 3-11.
5. Huong Duong Thi Ly, Ha Nguyen Thi Thu, Long Nguyen Hoang, Hanh Nguyen Thi Bich, Timothy J.Craig, Sy Duong Quy (2017). Effects of genetic factors to inhaled corticosteroid response in children with asthma: a literature review. *Journal of international medical research. Special Issue: Respiratory Health in Paediatrics*, 1-13.
6. H.Nguyen Thi Bich, H. Le Thi Minh, S.Duong Quy (2017). Genotype features of FCER2 and CRHR1 in asthma children. *Journal of Functional Ventilation and Pulmonology*, 23(8):27-34.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Weiss ST, Raby BA, Rogers A (2009). Asthma genetics and genomics 2009. *Curr Opin Genet Dev*, 19 (3), 279-282.
2. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J et al (1999). Oral Montelukast, Inhaled Beclomethasone, and Placebo for Chronic AsthmaA Randomized, Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*, 130 (6), 487-495.
3. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD et al (2005). Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 115 (2), 233-242.
4. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M et al (2011). Genomewide Association between GLCCI1 and Response to Glucocorticoid Therapy in Asthma. *New England Journal of Medicine*, 365 (13), 1173-1183.
5. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS et al (2002). Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 109 (3), 410-418.
6. Weiss ST, Litonjua AA, Lange C et al (2006). Overview of the pharmacogenetics of asthma treatment. *Pharmacogenomics J*, 6 (5), 311-326.
7. Tantisira K, Weiss S (2009). The pharmacogenetics of asthma treatment. *Current Allergy and Asthma Reports*, 9 (1), 10-17.
8. Tantisira KG, Silverman ES, Mariani TJ et al (2007). FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 120 (6), 1285-1291.
9. Wechsler ME (2006). Managing asthma in the 21st century: role of pharmacogenetics. *Pediatr Ann*, 35 (9), 660-662, 664-669.
10. Tantisira KG, Lake S, Silverman ES et al (2004). Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet*, 13 (13), 1353-1359.

11. Fletcher CM, Gilson J, Hugh-Jones P et al (1959). Terminology, Definitions, and Classification of Chronic Pulmonary Emphysema and Related Conditions: A Report of the Conclusions of a Ciba Guest Symposium. *Thorax*, 14 (4), 286-299.
12. National Heart L, and Blood Institute, World Health Organization (1993). *Global Initiative for Asthma*
13. Dương Quý Sỹ (2018). Tổng quan về cơ chế viêm phụ thuộc Th2 trong hen phế quản dị ứng ở trẻ em. *Tạp chí Nghiên cứu và Thực hành Nhi khoa*, 3.
14. Barnes PJ (2008). The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 118 (11), 3546-3556.
15. Vijverberg SJ, Hilvering B, Raaijmakers JA et al (2013). Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside. *Biologics*, 7, 199-210.
16. Global initiative for asthma (2008). <<http://www.pneumonologia.gr/articlefiles/gina%20executive%20summary%202008%20A.pdf>>.
17. Barnes PJ (2001). Th2 cytokines and asthma: an introduction. *Respiratory Research*, 2 (2), 64-65.
18. Barnes PJ, Adcock IM (2003). How do corticosteroids work in asthma? *Annals of Internal Medicine*, 139 (5\_Part\_1), 359-370.
19. Dominick Shaw, Michael Potelli, Ian Sayers (2014). Asthma. *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine*, Elsevier Inc, 617-651.
20. Kay AB (2005). The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends Mol Med*, 11 (4), 148-152.
21. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC et al (2011). An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*, 184 (5), 602-615.



22. Barreto M, Villa MP, Monti F et al (2005). Additive effect of eosinophilia and atopy on exhaled nitric oxide levels in children with or without a history of respiratory symptoms. *Pediatr Allergy Immunol*, 16 (1), 52-58.
23. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR et al (2003). Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*, 112 (5), 883-892.
24. (2005). ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (8), 912-930.
25. (1999). Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*, 160 (6), 2104-2117.
26. Lane C, Knight D, Burgess S et al (2004). Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax*, 59 (9), 757-760.
27. Dương Quý Sỹ (2013). *Đo oxit nitơ khí thở ra trong bệnh hô hấp "Từ nguyên lý đến thực tiễn"*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
28. Warke TJ, Fitch PS, Brown V et al (2002). Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax*, 57 (5), 383-387.
29. Global initiative for asthma (2014). <http://www.slideshare.net/Benhhothapmantinh/bo-co-ca-t-chc-ton-cu-v-hen-gina-gina-report-2014bn-ting-vit>,
30. Lê Thị Tuyết Lan; Trần Văn Ngọc (2016). *Hình ảnh học và thăm dò chức năng hô hấp*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
31. Vahlkvist S, Sinding M, Skamstrup K et al (2006). Daily home measurements of exhaled nitric oxide in asthmatic children during natural birch pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol*, 117 (6), 1272-1276.

32. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T et al (2003). Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax*, 58 (6), 494-499.
33. Sivan Y, Gadish T, Fireman E et al (2009). The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. *J Pediatr*, 155 (2), 211-216.
34. Smith AD, Cowan JO, Filsell S et al (2004). Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*, 169 (4), 473-478.
35. Lim S, Jatakanon A, John M et al (1999). Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 159 (1), 22-30.
36. Nguyen-Thi-Bich H, Duong-Thi-Ly H, Thom VT et al (2016). Study of the correlations between fractional exhaled nitric oxide in exhaled breath and atopic status, blood eosinophils, FCER2 mutation, and asthma control in Vietnamese children. *Journal of Asthma and Allergy*, 9, 163-170.
37. Duong-Quy S, Hua-Huy T, Doan-Quynh N et al (2015). A study of exhaled NO (FENO) measurement used to determine asthma control, dose of inhaled corticosteroid and cost in a developing country. *European Respiratory Journal*, 46 (suppl 59),
38. Theresa W. Guilbert, Robert F. Lemanske Jr và Daniel J. Jackson (2014). Diagnosis of Asthma in Infants and Children. *Middleton's Allergy Principles and Practice*, 8, Elsevier Saunders, 1, 861-875.
39. Global initiative for asthma (2016). <[http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report\\_tracked.pdf](http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf)>.
40. Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ et al (2004). "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*, 170 (6), 601-605.

41. Schwartz HJ, Lowell FC, Melby JC (1968). Steroid resistance in bronchial asthma. *Ann Intern Med*, 69 (3), 493-499.
42. Chung KF, Godard P, Adelroth E et al (1999). Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J*, 13 (5), 1198-1208.
43. (2000). Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 162 (6), 2341-2351.
44. Bush A, Hedlin G, Carlsen KH et al (2008). Severe childhood asthma: a common international approach? *Lancet*, 372 (9643), 1019-1021.
45. Dương Quý Sỹ - Người dịch (2016). *Sổ tay hướng dẫn xử trí và dự phòng hen phế quản*. GINA.
46. Zollner EW, Lombard CJ, Galal U et al (2012). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic school children. *Pediatrics*, 130 (6), e1512-1519.
47. Barnes PJ (2006). Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J*, 27 (2), 413-426.
48. Adcock IM, Lane SJ (2003). Corticosteroid-insensitive asthma: molecular mechanisms. *J Endocrinol*, 178 (3), 347-355.
49. Benjamin A. Raby, Elliot Israel (2014). Pharmacogenomics of Asthma Therapies. *Middleton's Allergy Principles and Practice*, Elsevier Saunders, 1, 1460-1469.
50. Rhen T, Cidlowski JA (2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*, 353 (16), 1711-1723.
51. Barnes PJ (2010). Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals*, 3 (3), 514.

52. Carmichael J, Paterson IC, Diaz P et al (1981). Corticosteroid resistance in chronic asthma. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 282 (6274), 1419-1422.
53. Adcock IM, Caramori G và Chung KF (2008). New targets for drug development in asthma. *Lancet*, 372 (9643), 1073-1087.
54. Barnes PJ, Adcock IM (2009). Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*, 373 (9678), 1905-1917.
55. Ducharme FM, Zemek R, Gravel J et al (2014). Determinants Of Oral corticosteroid Responsiveness in Wheezing Asthmatic Youth (DOORWAY): protocol for a prospective multicentre cohort study of children with acute moderate-to-severe asthma exacerbations. *BMJ Open*, 4 (4), e004699.
56. Barnes PJ (2013). Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*, 131 (3), 636-645.
57. Weigel NL, Moore NL (2007). Steroid receptor phosphorylation: a key modulator of multiple receptor functions. *Mol Endocrinol*, 21 (10), 2311-2319.
58. Sousa AR, Lane SJ, Cidlowski JA et al (2000). Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor beta-isoform. *J Allergy Clin Immunol*, 105 (5), 943-950.
59. Fakhri S, Tulic M, Christodoulopoulos P et al (2004). Microbial superantigens induce glucocorticoid receptor beta and steroid resistance in a nasal explant model. *Laryngoscope*, 114 (5), 887-892.
60. Loke TK, Mallett KH, Ratoff J et al (2006). Systemic glucocorticoid reduces bronchial mucosal activation of activator protein 1 components in glucocorticoid-sensitive but not glucocorticoid-resistant asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*, 118 (2), 368-375.

61. Murahidy A, Ito M, Adcock IM et al (2005). Reduction in histone deacetylase expression and activity in smoking asthmatics: a mechanism of steroid resistance. *Proc Am Thorac Soc*, 2 (A889),
62. Hawrylowicz CM (2005). Regulatory T cells and IL-10 in allergic inflammation. *J Exp Med*, 202 (11), 1459-1463.
63. Urso DL, Vincenzo D, Pignataro E et al (2008). Diagnosis and treatment of refractory asthma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 12 (5), 315-320.
64. Macsali F, Real FG, Plana E et al (2011). Early age at menarche, lung function, and adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 183 (1), 8-14.
65. Dunn RM, Lehman E, Chinchilli VM et al (2015). Impact of Age and Sex on Response to Asthma Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192 (5), 551-558.
66. Oltmanns U, Chung KF, Walters M et al (2005). Cigarette smoke induces IL-8, but inhibits eotaxin and RANTES release from airway smooth muscle. *Respiratory Research*, 6 (1), 74-74.
67. Kobayashi Y, Bossley C, Gupta A et al (2014). Passive smoking impairs histone deacetylase-2 in children with severe asthma. *Chest*, 145 (2), 305-312.
68. De Groot JC, Ten Brinke A, Bel EHD (2015). Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Research*, 1 (1), 00024-02015.
69. Hahn PY, Morgenthaler TY, Lim KG (2007). Use of exhaled nitric oxide in predicting response to inhaled corticosteroids for chronic cough. *Mayo Clin Proc*, 82 (11), 1350-1355.
70. Silverman ES, Liggett SB, Gelfand EW et al (2001). The pharmacogenetics of asthma: a candidate gene approach. *Pharmacogenomics J*, 1 (1), 27-37.
71. Leonid Kruglyak DAN (2001). Variation is the spice of life. *Nature Genetics*, 27,

72. Koster ES, Maitland-van der Zee AH, Tavendale R et al (2011). FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children. *Allergy*, 66 (12), 1546-1552.
73. Tantisira KG, Hwang ES, Raby BA et al (2004). TBX21: a functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101 (52), 18099-18104.
74. Panek M, Pietras T, Fabijan A et al (2013). Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 5 (2), 572-580.
75. Hawkins GA, Lazarus R, Smith RS et al (2009). Glucocorticoid Receptor Hetero-Complex Gene STIP1 Is Associated with Improved Lung Function in Asthmatics Treated with Inhaled Corticosteroids. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 123 (6), 1376-1383.e1377.
76. Jin Y, Hu D, Peterson EL et al (2010). Dual-specificity phosphatase 1 as a pharmacogenetic modifier of inhaled steroid response among asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*, 126 (3), 618-625 e611-612.
77. Izuhara Y, Matsumoto H, Kanemitsu Y et al (2014). GLCCI1 variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids. *Allergy*, 69 (5), 668-673.
78. Adcock IM, Ford P, Ito K et al (2006). Epigenetics and airways disease. *Respir Res*, 7, 21.
79. Bhavsar P, Ahmad T, Adcock IM (2008). The role of histone deacetylases in asthma and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 121 (3), 580-584.
80. Kim MH, Kim SH, Kim YK et al (2013). A polymorphism in the histone deacetylase 1 gene is associated with the response to corticosteroids in asthmatics. *Korean J Intern Med*, 28 (6), 708-714.
81. Park TJ, Park JS, Cheong HS et al (2014). Genome-wide association study identifies ALLC polymorphisms correlated with FEV(1) change by corticosteroid. *Clin Chim Acta*, 436, 20-26.

82. Duong-Thi-Ly H, Nguyen-Thi-Thu H, Nguyen-Hoang L et al (2017). Effects of genetic factors to inhaled corticosteroid response in children with asthma: a literature review. *Journal of International Medical Research*, 0300060516683877.
83. UCSC Genome Browser on Human <[https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg38&lastVirtModeType=default&lastVirtModeExtraState=&virtModeType=default&virtMode=0&nonVirtPosition=&position=chr17%3A45620344-45835826&hgid=663659159\\_4OfHgaS28uYPyoHBC7Uxq0m3Oy0e](https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg38&lastVirtModeType=default&lastVirtModeExtraState=&virtModeType=default&virtMode=0&nonVirtPosition=&position=chr17%3A45620344-45835826&hgid=663659159_4OfHgaS28uYPyoHBC7Uxq0m3Oy0e)>.
84. Transcript: FCER2-201 ENST00000346664.9 <[https://asia.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Transcript/Exons?db=core;g=ENSG00000104921;r=19:7688758-7702146;t=ENST00000346664](https://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Exons?db=core;g=ENSG00000104921;r=19:7688758-7702146;t=ENST00000346664)>.
85. SNP rs28364072 <<https://opensnp.org/snps/rs28364072>>.
86. Fischer A, König W (1990). Regulation of CD23 expression, soluble CD23 release and immunoglobulin synthesis of peripheral blood lymphocytes by glucocorticoids. *Immunology*, 71 (4), 473-479.
87. Siroux V, Oryszczyn MP, Paty E et al (2003). Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA Study. *Clin Exp Allergy*, 33 (6), 746-751.
88. Zieg G, Lack G, Harbeck RJ et al (1994). In vivo effects of glucocorticoids on IgE production. *J Allergy Clin Immunol*, 94 (2 Pt 1), 222-230.
89. Wu CY, Sarfati M, Heusser C et al (1991). Glucocorticoids increase the synthesis of immunoglobulin E by interleukin 4-stimulated human lymphocytes. *J Clin Invest*, 87 (3), 870-877.
90. Genty V, Dine G, Dufer J (2004). Phenotypical alterations induced by glucocorticoids resistance in RPMI 8226 human myeloma cells. *Leuk Res*, 28 (3), 307-313.
91. Wever-Hess J, Kouwenberg JM, Duiverman EJ et al (2000). Risk factors for exacerbations and hospital admissions in asthma of early childhood. *Pediatr Pulmonol*, 29 (4), 250-256.

92. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE et al (1993). Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics*, 92 (4), 535-540.
93. Pollart SM, Chapman MD, Fiocco GP et al (1989). Epidemiology of acute asthma: IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol*, 83 (5), 875-882.
94. Green RM, Custovic A, Sanderson G et al (2002). Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ*, 324 (7340), 763.
95. (1999). The Childhood Asthma Management Program (CAMP): design, rationale, and methods. Childhood Asthma Management Program Research Group. *Control Clin Trials*, 20 (1), 91-120.
96. Tantisira K (2008). Genetic variation in FCER2: implications for children with asthma. *Pharmacogenomics*, 9 (7), 805-807.
97. Transcript: CRHR1-202 ENST00000314537.9 <[https://asia.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Transcript/Exons?db=core;g=E NSG00000120088;r=17:45784280-45835828;t=ENST00000314537](https://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Exons?db=core;g=E NSG00000120088;r=17:45784280-45835828;t=ENST00000314537)>.
98. SNP rs242941 <<https://opensnp.org/snps/rs242941>>.
99. Rogers AJ, Tantisira KG, Fuhlbrigge AL et al (2009). Predictors of poor response during asthma therapy differ with definition of outcome. *Pharmacogenomics*, 10 (8), 1231-1242.
100. Global initiative for asthma (2013). <<https://www.slideshare.net/marcoparra370/gina-pocket-2013>>.
101. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ et al (2008). Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*, 31 (1), 143-178.
102. Nguyễn Công Khanh (2008). *Huyết học lâm sàng nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
103. Amarasekera M (2011). Immunoglobulin E in health and disease. *Asia Pacific Allergy*, 1 (1), 12-15.



104. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT (1985). Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics*, 75 (5), 859-868.
105. Johnson CC, Peterson EL, Ownby DR (1998). Gender differences in total and allergen-specific immunoglobulin E (IgE) concentrations in a population-based cohort from birth to age four years. *Am J Epidemiol*, 147 (12), 1145-1152.
106. Lê Văn Khang, Phan Quang Đoàn và Nguyễn Năng An (1997-1998). Bước đầu phát hiện tỷ lệ hen phế quản trong một số vùng dân cư Hà Nội. *Công trình nghiên cứu khoa học 1997-1998*, 1, 124-129.
107. Phan Quang Đoàn (2001). Một số nguyên nhân hay gặp gây hen phế quản. *Tạp chí y học thực hành*, 9, 44-46.
108. Dương Thùy Nga (2008). *Tìm hiểu mối liên quan của viêm mũi dị ứng với sự phát sinh hen phế quản*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
109. Henderson J, Granell R, Heron J et al (2008). Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*, 63 (11), 974-980.
110. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al (1995). Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*, 332 (3), 133-138.
111. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al (2004). Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*, 170 (8), 836-844.
112. Dezateux C, Stocks J, Dundas I et al (1999). Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 159 (2), 403-410.

113. Wing R, Gjelsvik A, Nocera M et al (2015). Association between adverse childhood experiences in the home and pediatric asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 114 (5), 379-384.
114. Washington D, Yeatts K, Sleath B et al (2012). Communication and education about triggers and environmental control strategies during pediatric asthma visits. *Patient Educ Couns*, 86 (1), 63-69.
115. Khổng Thị Ngọc Mai (2011). *Nghiên cứu thực trạng hen phế quản ở học sinh tiểu học - trung học cơ sở thành phố Thái Nguyên và hiệu quả kiểm soát hen bằng ICS + LABA*, Đại học Y - Dược Thái Nguyên.
116. Koster ES, Raaijmakers JA, Koppelman GH et al (2009). Pharmacogenetics of anti-inflammatory treatment in children with asthma: rationale and design of the PACMAN cohort. *Pharmacogenomics*, 10 (8), 1351-1361.
117. Soto-Quiros M, Bustamante M, Gutierrez I et al (1994). The prevalence of childhood asthma in Costa Rica. *Clin Exp Allergy*, 24 (12), 1130-1136.
118. Mahut B, Peyrard S, Delclaux C (2011). Exhaled nitric oxide and clinical phenotypes of childhood asthma. *Respiratory Research*, 12 (1), 65-65.
119. Phan Quang Đoàn (2008). Nguyên nhân và các yếu tố thuận lợi gây hen. *Dịch tễ học, chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh hen*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
120. Silvestri M, Sabatini F, Spallarossa D et al (2001). Exhaled nitric oxide levels in non-allergic and allergic mono- or polysensitized children with asthma. *Thorax*, 56 (11), 857.
121. Raby BA, Van Steen K, Lasky-Su J et al (2009). Importin-13 genetic variation is associated with improved airway responsiveness in childhood asthma. *Respir Res*, 10, 67.
122. Payne DN, Adcock IM, Wilson NM et al (2001). Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med*, 164 (8 Pt 1), 1376-1381.

123. Ngô Thị Huyền Trang và Nguyễn Thị Diệu Thúy (2016). Nghiên cứu vai trò của oxit nitric trong khí thở ra ở trẻ hen phế quản. *Y học Việt Nam*, 447 (2).
124. Stein RT, Martinez FD (2004). Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*, 5 (2), 155-161.
125. Lockey RF (2014). Asthma Phenotypes: An Approach to the Diagnosis and Treatment of Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2 (6), 682-685.
126. Wenzel SE (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*, 18 (5), 716-725.
127. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE et al (2008). Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*, 178 (3), 218-224.
128. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE et al (2010). Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*, 181 (4), 315-323.
129. Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S et al (2008). Factors that influence exhaled nitric oxide in Italian schoolchildren. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 101 (4), 407-412.
130. Enrique Vega-Briceño L, Sanchez I (2006). *Nitric oxide in children with persistent asthma*.
131. Walker C, Bode E, Boer L et al (1992). Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis*, 146 (1), 109-115.
132. Virchow JC, Kroegel C, Walker C et al (1996). Inflammatory determinants of asthma severity: mediator and cellular changes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 98 (5 Pt 2), S27-33; discussion S33-40.

133. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B et al (2015). Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol*, 26 (8), 772-779.
134. Prussin C, Metcalfe DD (2003). 4. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*, 111 (2 Suppl), S486-494.
135. Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T et al (2013). Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 132 (4), 821-827 e821-825.
136. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 43 (2), 343-373.
137. Alving K, Malinovschi A (2010). *Basic aspects of exhaled nitric oxide*,
138. Santamaria F, Montella S, De Stefano S et al (2007). Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children. *J Allergy Clin Immunol*, 120 (4), 965-967.
139. Ko FW, Leung TF, Wong GW et al (2013). Determinants of, and reference equation for, exhaled nitric oxide in the Chinese population. *Eur Respir J*, 42 (3), 767-775.
140. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC et al (2006). Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol*, 118 (6), 1218-1225.
141. Nguyen Thi Dieu Thuy (2007). *Airway inflammation in school-aged children with asthma*, University of Newcastle.
142. Duong-Quy S, Hua-Huy T, Le-Dong NN et al (2013). *L'intérêt de la mesure de la FENO, la prise en charge thérapeutique des patients asthmatiques dans les pays émergents – exemple du Viet Nam*,
143. Lim S, Jatakanon A, Meah S et al (2000). Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. *Thorax*, 55 (3), 184-188.

144. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA et al (1998). Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax*, 53 (2), 91-95.
145. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO et al (2001). The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*, 164 (5), 738-743.
146. Berry MA, Shaw DE, Green RH et al (2005). The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy*, 35 (9), 1175-1179.
147. Visitsunthorn N, Prottasan P, Jirapongsananuruk O et al (2014). Is fractional exhaled nitric oxide (FeNO) associated with asthma control in children? *Asian Pac J Allergy Immunol*, 32 (3), 218-225.
148. Gratziou C, Lignos M, Dassiou M et al (1999). Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J*, 14 (4), 897-901.
149. Artlich A, Hagenah JU, Jonas S et al (1996). Exhaled nitric oxide in childhood asthma. *Eur J Pediatr*, 155 (8), 698-701.
150. Bloomberg GR, Banister C, Sterkel R et al (2009). Socioeconomic, family, and pediatric practice factors that affect level of asthma control. *Pediatrics*, 123 (3), 829-835.
151. Wong G, Gunasekera K, Hong J et al. AIRIAP 2: Childhood Asthma Control in Asia According to the Global Initiative for Asthma (GINA) Criteria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121 (2), S95.
152. Nguyễn Ngọc Phúc và Lê Thị Cúc (2015). Tình hình kiểm soát hen phế quản ở trẻ em theo GINA 2014 tại Khoa nhi tổng hợp I, Trung tâm nhi khoa Bệnh viện trung ương Huế. *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, Số Đặc biệt, 119-123.

153. 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. *European Respiratory Review*, 15 (98), 24.
154. Trần Thúy Hạnh và Nguyễn Văn Đoàn và cộng sự (2010). Dịch tễ học và tình hình kiểm soát hen phế quản ở người trưởng thành Việt Nam. *Trung tâm đào tạo và chỉ đạo tuyến Bạch Mai*,
155. Lin J, Chen P, Liu C et al (2017). Comparison of fluticasone propionate with budesonide administered via nebulizer: a randomized controlled trial in patients with severe persistent asthma. *Journal of Thoracic Disease*, 9 (2), 372-385.
156. Sorkness CA, Lemanske RF, Jr Mauger DT et al Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119 (1), 64-72.
157. Silkoff PE, McClean P, Spino M et al (2001). Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest*, 119 (5), 1322-1328.
158. Ozier A, Girodet PO, Bara I et al (2011). Control maintenance can be predicted by exhaled NO monitoring in asthmatic patients. *Respir Med*, 105 (7), 989-996.
159. Michils A, Baldassarre S, Van Muylem A (2008). Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J*, 31 (3), 539-546.
160. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C et al (2005). Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (10), 1077-1082.
161. Kuehni CE, Frey U (2002). Age-related differences in perceived asthma control in childhood: guidelines and reality. *Eur Respir J*, 20 (4), 880-889.

162. Gerald JK, Gerald LB, Vasquez MM et al (2015). Markers of Differential Response to Inhaled Corticosteroid Treatment among Children with Mild Persistent Asthma. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 3 (4), 540-546.e543.
163. Kämpe M, Lisspers K, Ställberg B et al (2014). Determinants of uncontrolled asthma in a Swedish asthma population: cross-sectional observational study. *European Clinical Respiratory Journal*, 1, 10.3402/ecrj.v3401.24109.
164. Kupczyk M, Haque S, Middelveld RJ et al (2013). Phenotypic predictors of response to oral glucocorticosteroids in severe asthma. *Respir Med*, 107 (10), 1521-1530.
165. Sutherland ER, Lehman EB, Teodorescu M et al (2009). Body Mass Index and Phenotype in Mild-to-Moderate Persistent Asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 123 (6), 1328-1334.e1321.
166. Sasaki M, Yoshida K, Adachi Y et al (2014). Factors associated with asthma control in children: findings from a national Web-based survey. *Pediatr Allergy Immunol*, 25 (8), 804-809.
167. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS et al (2006). Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J*, 27 (3), 495-503.
168. Sutherland ER, Goleva E, Strand M et al (2008). Body Mass and Glucocorticoid Response in Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 178 (7), 682-687.
169. A. R. Clark (2003). Mechanisms of steroid action and resistance in inflammation. *Journal of Endocrinology*, 178, 5-12.
170. Bossley CJ, Fleming L, Ullmann N et al (2016). Assessment of corticosteroid response in pediatric patients with severe asthma by using a multidomain approach. *J Allergy Clin Immunol*, 138 (2), 413-420 e416.

171. Althuis MD, Sexton M, Prybylski D (1999). Cigarette smoking and asthma symptom severity among adult asthmatics. *J Asthma*, 36 (3), 257-264.
172. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O et al (1992). Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis*, 146 (1), 76-81.
173. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA et al (2002). Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*, 57 (3), 226-230.
174. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD et al (2003). Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 168 (11), 1308-1311.
175. Osoata GO, Yamamura S, Ito M et al (2009). Nitration of distinct tyrosine residues causes inactivation of histone deacetylase 2. *Biochem Biophys Res Commun*, 384 (3), 366-371.
176. Phạm Thị Hòa, Dương Quý Sỹ, Lê Đông Nhật Nam và cộng sự (2010). Đo NO gián tiếp trong khí thở ra trong chẩn đoán hen phế quản ở trẻ em. *Tạp chí Hô hấp Pháp - Việt*, 01 (01), 76-81.
177. Bùi Thị Hương, Bùi Văn Dân và Hoàng Thị Lâm (2016). Đánh giá mức độ kiểm soát hen bằng ACT đối với bệnh nhân câu lạc bộ hen Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 99 (1), 131-136.
178. Gould W, Peterson EL, Karungi G et al (2010). Factors predicting inhaled corticosteroid responsiveness in African American patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 126 (6), 1131-1138.
179. Martin RJ, Szeffler SJ, King TS et al (2007). Predicting Response to Inhaled Corticosteroid Efficacy (PRICE Trial). *The Journal of allergy and clinical immunology*, 119 (1), 73-80.
180. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP et al (2005). Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med*, 172 (4), 453-459.



181. Waibel V, Ulmer H, Horak E (2012). Assessing asthma control: Symptom scores, GINA levels of asthma control, lung function, and exhaled nitric oxide. *Pediatric Pulmonology*, 47 (2), 113-118.
182. Green RJ, Klein M, Becker P et al (2013). Disagreement among common measures of asthma control in children. *Chest*, 143 (1), 117-122.
183. Raed A, Dweik PBB, Serpil C, Erzurum, (2011). American Thoracic Society Documents: An official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FeNO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med*, 184, 602-615.
184. Mougey EB, Chen C, Tantisira KG et al (2013). Pharmacogenetics of asthma controller treatment. *Pharmacogenomics J*, 13 (3), 242-250.
185. Dijkstra A, Koppelman GH, Vonk JM et al (2008). Pharmacogenomics and outcome of asthma: no clinical application for long-term steroid effects by CRHR1 polymorphisms. *J Allergy Clin Immunol*, 121 (6), 1510-1513.
186. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ et al (2011). Randomized Trial of Omalizumab (Anti-IgE) for Asthma in Inner-City Children. *New England Journal of Medicine*, 364 (11), 1005-1015.
187. Costello RW, Long DA, Gaine S et al (2011). Therapy with omalizumab for patients with severe allergic asthma improves asthma control and reduces overall healthcare costs. *Ir J Med Sci*, 180 (3), 637-641.
188. 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 (1), 99-105.
189. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ et al (2009). Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol*, 123 (1), 107-113 e103.

190. Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM et al (2007). A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63 (5), 548-561.
191. Limb SL, Starke PR, Lee CE et al (2007). Delayed onset and protracted progression of anaphylaxis after omalizumab administration in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 120 (6), 1378-1381.
192. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA (2011). Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*, 139 (1), 28-35.
193. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL et al (2011). Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 154 (9), 573-582.
194. Poole JA, Meng J, Reff M et al (2005). Anti-CD23 monoclonal antibody, lumiliximab, inhibited allergen-induced responses in antigen-presenting cells and T cells from atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol*, 116 (4), 780-788.
195. Peng Z, Liu Q, Wang Q et al (2007). Novel IgE peptide-based vaccine prevents the increase of IgE and down-regulates elevated IgE in rodents. *Clin Exp Allergy*, 37 (7), 1040-1048.
196. Vernersson M, Ledin A, Johansson J et al (2002). Generation of therapeutic antibody responses against IgE through vaccination. *FASEB J*, 16 (8), 875-877.