

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN HOÀNG YẾN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG NGỪNG THỞ
KHI NGỦ Ở TRẺ HEN PHẾ QUẢN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN HOÀNG YẾN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG NGỪNG THỞ
KHI NGỦ Ở TRẺ HEN PHẾ QUẢN**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 9720135

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TSKH. Dương Quý Sỹ

2. PGS.TS. Nguyễn Thị Diệu Thúy

HÀ NỘI - 2022

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 **GS.TSKH. Dương Quý Sỹ, PGS.TS. Nguyễn Thị Diệu Thúy, 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 biết ơn chân thành đến toàn thể các bác sỹ, điều dưỡng Khoa Dị Ứng Miễn Dịch Khớp, Khoa khám bệnh - Bệnh viện Nhi Trung ương 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 đa khoa tỉnh Phú Thọ, Hội đồng quản lý, Ban giám đốc trung tâm Sản-Nhi, tập thể cán bộ Khoa Nhi Hô hấp 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 tháng năm 2022

Tác giả

Nguyễn Hoàng Yến

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Hoàng Yến, nghiên cứu sinh khóa 34 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: **GS.TSKH. Dương Quý Sỹ**
PGS.TS. Nguyễn Thị Diệu Thúy
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 tháng năm 2022

Người cam đoan

Nguyễn Hoàng Yến

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

KÝ TỰ	TIẾNG ANH	TIẾNG VIỆT
AAP	American Academy of Pediatric	Viện Hàn Lâm Nhi khoa Mỹ
AASM	American Academy of Sleep Medicine	Viện Y học Giấc ngủ Mỹ
AHI	Apnea-hypopnea index	Chỉ số ngưng thở - giảm thở khi ngủ
AT	Adenotonsillectomy	Phẫu thuật cắt amidan và nạo VA
ATS	American Thoracic Society	Hiệp hội Lồng ngực Mỹ
BiPAP	Bilevel positive airway pressure	Áp lực dương hai mức
BMI	Body mass index	Chỉ số khối cơ thể
CPAP	Continuous positive airway pressure	Thở máy áp lực dương liên tục
EDS	Excessive daytime sleepiness	Buồn ngủ ban ngày quá mức
F_ENO	Fraction exhaled nitric oxide	Nồng độ oxit nitrit khí thở ra
FEV₁	Forced expiratory volume in 1 second	Thể tích thở ra gắng sức trong giây đầu tiên
FVC	Force vital capacity	Dung tích sống gắng sức
FEF₂₅₋₇₅	Forced expiratory flow at 25-75%	Lưu lượng thở ra khoảng giữa của dung tích sống gắng sức
GC	Glucocorticoid	Glucocorticoid
GINA	Global Initiative For Asthma	Khởi Xương Hen Toàn cầu
GR	Glucocorticoid receptor	Thụ thể của glucocorticoid
GER	Gastroesophageal reflux	Trào ngược dạ dày- thực quản
HDA	Histone deacetylase	
HPQ		Hen phế quản
ICS	Inhaled corticosteroid	Corticosteroid dạng hít
IL	Interleukin	
iNOS	Inducible nitric oxide synthase	Men oxit nitrit cảm ứng
LABA	Long-acting muscarinic antagonist	Nhóm chủ vận beta-2 tác dụng kéo dài

KÝ TỰ	TIẾNG ANH	TIẾNG VIỆT
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	Nhóm kháng cholinergic tác dụng kéo dài
LTRA	Leukotriene receptor antagonist	Kháng thụ thể leukotriene
NO	Nitric oxide	Oxit nitrit
NOS	Nitric oxide synthases	Men oxit nitrit
NST		Nhiễm sắc thể
OR	Odd ratio	Tỷ suất chênh
OSA	Obstructive sleep apnea	Ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ
OSAS	Obstructive sleep apnea syndrome	Hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ
PSG	Polysommography	Đa ký giấc ngủ
PAP	Positive airway pressure	Áp lực dương đường thở
PEF	Peak expiratory flow	Lưu lượng đỉnh
PPB	Part per billion	Phần tỷ đơn vị
RPG	Respiratory polygraphy	Đa ký hô hấp
SABA	Short acting beta-2 agonist	Nhóm chủ vận beta-2 tác dụng ngắn
SD	Standard deviation	Độ lệch chuẩn
SNP	Single nucleotide polymorphism	Đa hình đơn nucleotit
Th	T helper	T giúp đỡ
TNF	Tumor necrotic factor	Yếu tố hoại tử khối u
UARS	Upper airway resistance syndrome	Hội chứng tăng kháng lực đường hô hấp trên
VC	Vital capacity	Dung tích sống
VKMDU		Viêm kết mạc dị ứng
VMD		Viêm mũi dị ứng
WHO	World Health Organization	Tổ chức y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Khái quát về hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ.....	3
1.1.1. Tình hình nghiên cứu hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ.....	3
1.1.2. Đại cương về giấc ngủ	5
1.1.3. Một số khái niệm về rối loạn hô hấp khi ngủ	6
1.1.4. Cấu trúc đường hô hấp trên liên quan với OSAS	7
1.2. Đặc điểm ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ em	8
1.2.1. Dịch tễ học OSAS ở trẻ em.....	9
1.2.2. Các yếu tố bệnh sinh liên quan đến OSAS ở trẻ em.....	10
1.2.3. Di chứng hệ thống của OSAS	15
1.2.4. Chẩn đoán ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ em	18
1.2.5. Điều trị ngưng thở khi ngủ ở trẻ em	23
1.3. Khái quát về HPQ ở trẻ em.....	25
1.3.1. Chẩn đoán HPQ ở trẻ em	26
1.3.2. Điều trị HPQ ở trẻ em	27
1.4. Đặc điểm ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ em hen phế quản	30
1.4.1. Mối liên quan giữa ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ và hen phế quản ở trẻ em	30
1.4.2. Điều trị OSAS ở trẻ bị HPQ.....	34
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	38
2.1. Đối tượng nghiên cứu	38
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	38
2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán hen phế quản.....	38

2.1.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng ngưng thở khi ngủ ở trẻ em	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu	41
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	41
2.2.2. Cách tính cỡ mẫu:	41
2.2.3. Quy trình nghiên cứu	41
2.2.4. Đánh giá kết quả điều trị.....	46
2.2.5. Các biến số nghiên cứu	47
2.3. Phương pháp và kỹ thuật thu thập số liệu	50
2.3.1. Thăm khám lâm sàng.....	50
2.3.2. Cận lâm sàng.....	53
2.4. Xử lý số liệu.....	60
2.5. Thời gian nghiên cứu	62
2.6. Đạo đức nghiên cứu	62
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	63
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	63
3.1.1. Đặc điểm nhân trắc học của bệnh nhân nghiên cứu	63
3.1.2. Đặc điểm mức độ nặng và mức độ kiểm soát hen trong nghiên cứu ..	64
3.2. Tỷ lệ mắc ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ hen phế quản.....	65
3.3. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân hen phế quản bị và không bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ.....	66
3.3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân hen phế quản bị và không bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ	66
3.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh nhân hen phế quản bị và không bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ	67
3.3.3. Đặc điểm chức năng hô hấp nhóm bệnh nhân hen phế quản bị và không bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ	68
3.4. Đặc điểm bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ..	69

3.4.1. Đặc điểm về đa ký hô hấp nhóm bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ.....	69
3.4.2. Mức độ nặng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân hen phế quản	70
3.4.3. Đặc điểm bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ phân bố theo nhóm tuổi	70
3.4.4. Đặc điểm bệnh lý liên quan và dị ứng ở gia đình bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ.....	71
3.4.5. Bậc hen của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ..	72
3.4.6. Tình trạng kiểm soát hen của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ.....	73
3.4.7. Đặc điểm dự phòng thuốc hen của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ	73
3.4.8. Đặc điểm về triệu chứng ban đêm và ban ngày của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ.....	74
3.4.9. Đặc điểm chức năng hô hấp của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ.....	75
3.4.10. Mối tương quan giữa mức độ nặng hen phế quản với chỉ số AHI khi ngủ	75
3.4.11. Mối tương quan giữa chỉ số FEV1 với chỉ số AHI khi ngủ	76
3.4.12. Mối tương quan giữa BMI với chỉ số ngáy ở bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ	76
3.4.13. Mối tương quan giữa chỉ số FENO phế quản và FENO mũi với chỉ số AHI khi ngủ.....	77
3.5. Đánh giá chỉ số nguy cơ nguy cơ tương đối bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ.....	78

3.5.1. Các triệu chứng về đêm của bệnh nhân hen phế quản có nguy cơ bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ	78
3.5.2. Các triệu chứng ban ngày của bệnh nhân hen phế quản có nguy cơ bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ	80
3.6. Đặc điểm bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ sau 3 tháng điều trị bằng Singulair phối hợp điều trị nền hen.....	82
3.6.1. Đặc điểm về mức độ nặng hen phế quản sau 3 tháng điều trị	82
3.6.2. Đặc điểm về mức độ kiểm soát hen phế quản sau 3 tháng điều trị...	83
3.6.3. Thay đổi điểm kiểm soát hen ACT sau 3 tháng.....	83
3.6.4. Đặc điểm chức năng hô hấp bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ sau 3 tháng.....	84
3.6.5. Thay đổi F _E NO ở phế quản sau 3 tháng điều trị	84
3.6.6. Đặc điểm liên quan đến ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân hen phế quản sau 3 tháng điều trị	85
3.7. Đặc điểm bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ sau 6 tháng điều trị bằng Singulair phối hợp điều trị nền hen.....	88
3.7.1. Đặc điểm về mức độ nặng hen phế quản sau 6 tháng điều trị	88
3.7.2. Đặc điểm về mức độ kiểm soát HPQ sau 6 tháng	89
3.7.3. Thay đổi điểm kiểm soát hen ACT sau 6 tháng.....	89
3.7.4. Đặc điểm chức năng hô hấp sau 6 tháng.....	90
3.7.5. Đặc điểm FENO phế quản sau 6 tháng điều trị	91
3.7.6. Đặc điểm liên quan đến ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân hen phế quản sau 6 tháng điều trị	91
Chương 4: BÀN LUẬN.....	94
4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân HPQ trong nghiên cứu.....	94
4.1.1. Đặc điểm nhân trắc học trẻ HPQ trong nghiên cứu	94

4.1.2. Đặc điểm mức độ nặng và mức độ kiểm soát hen phế quản trong nghiên cứu.....	94
4.2. Tỷ lệ trẻ HPQ bị OSAS của nhóm nghiên cứu.....	95
4.3. Đặc điểm nhóm bệnh nhân HPQ có OSAS và không có OSAS.....	96
4.3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân HPQ có OSAS và không có OSAS	96
4.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh nhân HPQ có OSAS và không có OSAS.....	97
4.3.3. Đặc điểm về chức năng hô hấp và đo F _E NO nhóm bệnh nhân HPQ có OSAS và không có OSAS.....	98
4.4. Đặc điểm trẻ hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ	99
4.4.1. Đặc điểm về đa ký hô hấp của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ.....	99
4.4.2. Đặc điểm về triệu chứng ban ngày và ban đêm của trẻ HPQ bị OSAS	106
4.4.3. Đặc điểm về mối tương quan giữa mức độ HPQ với chỉ số ngưng thở - giảm thở AHI.....	107
4.4.4. Đặc điểm về mối tương quan giữa chỉ số FEV1 với chỉ số ngưng thở - giảm thở.....	108
4.4.5. Đặc điểm về mối tương quan giữa chỉ số khối cơ thể BMI với chỉ số ngày.....	110
4.4.6. Mối tương quan giữa chỉ số FENO mũi và FENO phế quản với chỉ số AHI.....	111
4.5. Đặc điểm về đánh giá chỉ số nguy cơ bị OSAS ở trẻ HPQ	113
4.5.1. Các triệu chứng về đêm của trẻ bị HPQ có nguy cơ bị OSAS ...	113
4.5.2. Các triệu chứng ban ngày của bệnh nhân HPQ có nguy cơ bị OSAS	115

4.6. Đánh giá hiệu quả sau 3 tháng điều trị bằng Singulair.....	116
4.6.1. Đặc điểm về mức độ và độ kiểm soát của HPQ, điểm ACT	116
4.6.2. Đặc điểm về chức năng hô hấp, FENO phế quản.....	116
4.6.3. Đặc điểm về triệu chứng OSAS và đa ký hô hấp sau 3 tháng điều trị	117
4.7. Đặc điểm diễn biến của trẻ HPQ bị OSAS sau 6 tháng điều trị	119
4.7.1. Đặc điểm về mức độ nặng, mức độ kiểm soát HPQ và điểm ACT ...	119
4.7.2. Đặc điểm về chức năng hô hấp và FENO.....	120
4.7.3. Đặc điểm triệu chứng OSAS và đa ký hô hấp sau 6 tháng điều trị..	121
KẾT LUẬN	123
KIẾN NGHỊ	125
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2.1. Phân bậc hen theo mức độ nặng nhẹ HPQ	39
Bảng 2.2. Phân loại hen theo mức độ kiểm soát hen	40
Bảng 2.3. Liều corticosteroid dự phòng trong hen phế quản theo GINA.....	43
Bảng 3.1. Đặc điểm nhân trắc học của bệnh nhân nghiên cứu.	63
Bảng 3.2. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân HPQ bị OSAS và không bị OSAS	66
Bảng 3.3. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh nhân HPQ bị OSAS và không bị OSAS	67
Bảng 3.4. Đặc điểm chức năng hô hấp nhóm bệnh nhân HPQ bị OSAS và không bị OSAS	68
Bảng 3.5. Đặc điểm về đa ký hô hấp nhóm bệnh nhân HPQ bị OSAS	69
Bảng 3.6. Phân bố bệnh nhân HPQ bị OSAS theo nhóm tuổi.....	70
Bảng 3.7. Đặc điểm bệnh lý liên quan bệnh nhân HPQ bị OSAS	71
Bảng 3.8. Đặc điểm dị ứng ở gia đình bệnh nhân HPQ bị OSAS	71
Bảng 3.9. Dự phòng thuốc hen của bệnh nhân HPQ bị OSAS.....	73
Bảng 3.10. Kết quả chức năng hô hấp của bệnh nhân HPQ bị OSAS.....	75
Bảng 3.11. Đặc điểm về triệu chứng ban đêm ở nhóm trẻ HPQ không bị OSAS và bị OSAS	78
Bảng 3.12. Triệu chứng về đêm có nguy cơ bị OSAS của bệnh nhân HPQ...	79
Bảng 3.13. Đặc điểm về triệu chứng ban ngày ở nhóm trẻ HPQ không bị và bị OSAS	80
Bảng 3.14. Triệu chứng ban ngày có nguy cơ bị OSAS của bệnh nhân HPQ.....	81

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm mức độ hen của bệnh nhân nghiên cứu.....	64
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm mức độ kiểm soát hen của bệnh nhân HPQ.	64
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ mắc OSAS ở bệnh nhân HPQ.	65
Biểu đồ 3.4. Mức độ nặng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân HPQ..	70
Biểu đồ 3.5. Đặc điểm về test dị ứng da bệnh nhân HPQ bị OSAS	72
Biểu đồ 3.6. Bậc hen của bệnh nhân HPQ bị OSAS.....	72
Biểu đồ 3.7. Kiểm soát hen của bệnh nhân HPQ bị OSAS.	73
Biểu đồ 3.8. Đặc điểm về triệu chứng ban đêm của bệnh nhân HPQ bị OSAS	74
Biểu đồ 3.9. Đặc điểm về triệu chứng ban ngày của bệnh nhân HPQ bị OSAS	74
Biểu đồ 3.10. Các triệu chứng ban đêm của bệnh nhân HPQ có nguy cơ bị OSAS.	80
Biểu đồ 3.11. Các triệu chứng ban đêm của bệnh nhân HPQ có nguy cơ bị OSAS .	82
Biểu đồ 3.12. Diễn biến mức độ nặng HPQ sau 3 tháng điều trị.....	82
Biểu đồ 3.13. Diễn biến mức độ kiểm soát HPQ sau 3 tháng điều trị.....	83
Biểu đồ 3.14. Thay đổi điểm kiểm soát hen ACT sau 3 tháng điều trị.....	83
Biểu đồ 3.15. Thay đổi chức năng hô hấp sau 3 tháng điều trị.....	84
Biểu đồ 3.16. Thay đổi F _E NO phế quản sau 3 tháng điều trị.....	84
Biểu đồ 3.17. Đặc điểm triệu chứng ban đêm sau 3 tháng điều trị.....	85
Biểu đồ 3.18. Đặc điểm triệu chứng ban ngày sau 3 tháng điều trị.....	86
Biểu đồ 3.19. Thay đổi mức độ nặng OSAS sau 3 tháng điều trị.....	87
Biểu đồ 3.20. Diễn biến về mức độ nặng HPQ sau 6 tháng điều trị.	88
Biểu đồ 3.21. Diễn biến mức độ kiểm soát hen phế quản sau 6 tháng điều trị	89
Biểu đồ 3.22. Diễn biến mức độ kiểm soát theo ACT sau 6 tháng điều trị	89
Biểu đồ 3.23. Thay đổi chức năng hô hấp sau 6 tháng điều trị.....	90
Biểu đồ 3.24. Đặc điểm FENO phế quản sau 6 tháng điều trị.....	91
Biểu đồ 3.25. Thay đổi về triệu chứng ban đêm sau 6 tháng điều trị.	91
Biểu đồ 3.26. Đặc điểm triệu chứng ban ngày sau 6 tháng điều trị.....	92
Biểu đồ 3.27. Sự thay đổi mức độ nặng OSAS sau 6 tháng	93

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Cấu trúc đường hô hấp trên	7
Hình 1.2. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ đường hô hấp trên bình thường (trái) và của bệnh nhân OSA (phải).....	8
Hình 1.3. Các yếu tố sinh bệnh học liên quan đến OSAS trẻ em	11
Hình 1.4. Chu trình xử trí hen dựa trên sự kiểm soát	28
Hình 1.5. Liên quan sinh bệnh học OSAS và HPQ.	34
Hình 2.1: Các bước đo FENO với máy đo đa lưu lượng Hypair.....	57
Hình 2.2: Đo đa ký hô hấp với máy đo ApneLink Plus.....	60
Hình 3.1. Mối tương quan giữa mức độ nặng HPQ với chỉ số AHI khi ngủ.....	75
Hình 3.2. Mối tương quan giữa chỉ số FEV1 với chỉ số AHI khi ngủ.....	76
Hình 3.3. Tương quan giữa BMI với chỉ số ngáy ở bệnh nhân HPQ bị OSAS....	76
Hình 3.4. Mối tương quan giữa chỉ số FENO phế quản với chỉ số AHI.	77
Hình 3.5. Mối tương quan giữa chỉ số FENO mũi với chỉ số AHI.....	77

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (Obstructive Sleep Apnea Syndrome: OSAS) được định nghĩa là sự lặp đi lặp lại hiện tượng tắc nghẽn một phần hay hoàn toàn đường hô hấp trên trong khi ngủ dẫn đến hậu quả giảm thở hoặc ngưng thở hoàn toàn kèm theo những gắng sức hô hấp [1],[2]. Ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (Obstructive Sleep Apnea: OSA) là dạng phổ biến nhất của rối loạn hô hấp trong khi ngủ, hội chứng này tương đối thường gặp ở cả trẻ em và người lớn. Ở Bắc Mỹ có trên 12 triệu người mắc OSAS, trong đó nữ chiếm tỷ lệ 3% và nam giới là 9% lứa tuổi trưởng thành [2]. Ở trẻ em, trong những năm gần đây OSAS đã được công bố là một nguyên nhân gây ra các vấn đề sức khỏe quan trọng, chiếm tỷ lệ từ 1% đến 5% [2],[3] thay đổi tùy theo các tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau được sử dụng trong từng nghiên cứu. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi nhưng cao nhất 2-8 tuổi và liên quan với sự phát triển của mô bạch huyết quanh đường hô hấp trên ở trẻ em [1],[3],[4],[5].

OSAS nếu không được chẩn đoán và điều trị sớm sẽ gây ra những hậu quả nghiêm trọng về sức khỏe và gánh nặng về chi phí y tế [1],[2],[4],[5]. Tuy nhiên theo thống kê có khoảng 80% đến 90% bệnh nhân mắc hội chứng này không được phát hiện và điều trị [6]. Những tiến bộ trong y học giấc ngủ và phương tiện chẩn đoán gần đây đã giúp cho việc chẩn đoán và điều trị OSAS được thuận lợi và chính xác hơn. Đa ký hô hấp (Respiratory polygraphy: RPG) và đa ký giấc ngủ (Polysomnography: PSG) là phương tiện để chẩn đoán xác định và chẩn đoán mức độ nặng của hội chứng này thông qua chỉ số ngưng thở - giảm thở (Apnea-hypopnea index: AHI) trong khi ngủ [1],[2],[3],[4],[5].

Ở trẻ em, OSAS gây giảm oxy cách quãng về đêm do những cơn ngưng thở và giảm thở, là nguyên nhân gây ra các rối loạn sinh bệnh học trên huyết

động học, chuyển hóa và sự phát triển tâm thần – vận động. Đặc biệt những hậu quả nghiêm trọng của OSAS trên sự phát triển tâm thần – vận động ở trẻ em vì có thể gây ảnh hưởng đến quá trình phát triển về thể chất tâm lý, giảm khả năng học tập và trí nhớ. Ngoài ra trẻ bị OSAS có thể mắc chứng trầm cảm hay hiếu động quá mức. Do vậy những trẻ có biểu hiện nghi ngờ mắc OSAS cần được chẩn đoán và điều trị kịp thời [6],[7]. OSAS thường gặp ở trẻ có những yếu tố nguy cơ về bất thường hình thể học (béo phì, bất thường về sọ mặt) và một số bệnh đồng mắc (hen, trào ngược dạ dày thực quản, phì đại tuyến hạnh nhân hay amidan quá phát). OSAS ở trẻ hen phế quản đã được quan tâm và nghiên cứu trong những năm gần đây vì có mối liên quan sinh bệnh học giữa OSAS và hen, ngoài ra mức độ nặng của OSAS có liên quan với mức độ nặng và mức độ kiểm soát hen [8],[9].

Có rất nhiều nguyên nhân làm cho bệnh hen nặng hơn và khó kiểm soát hơn và OSAS là một trong những nguyên nhân này. Do vậy, OSAS cũng được xem là bệnh đồng mắc và là yếu tố nguy cơ của bệnh hen khó trị. Ở những trẻ hen phế quản (HPQ), OSAS cần được chẩn đoán và điều trị kịp thời khi trẻ có những dấu hiệu nghi ngờ [8],[10].

Tuy nhiên cho đến nay tại Việt Nam, có rất ít nghiên cứu về OSAS ở trẻ em được báo cáo, đặc biệt là OSAS ở trẻ HPQ. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị hội chứng ngừng thở khi ngủ ở trẻ hen phế quản”** với mục tiêu sau:

1. *Đánh giá tỷ lệ mắc hội chứng ngừng thở khi ngủ ở trẻ em bị hen phế quản.*
2. *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của trẻ hen phế quản liên quan đến hội chứng ngừng thở khi ngủ.*
3. *Đánh giá mức độ cải thiện hội chứng ngừng thở khi ngủ và kết quả điều trị hen phế quản có ngừng thở khi ngủ bằng điều trị nội khoa (chủ yếu bằng thuốc kháng leukotriene).*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Khái quát về hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (OSAS)

1.1.1. Tình hình nghiên cứu hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

1.1.1.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

Các thăm dò về giấc ngủ và rối loạn giấc ngủ là một lĩnh vực mới trong y học và bắt đầu phát triển mạnh mẽ từ năm 1983. Cho đến năm 1990 đã có rất nhiều công trình nghiên cứu có giá trị về hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ. Riêng từ năm 1993 đến năm 2010, trên MEDLINE đã có hơn 3.000 công trình nghiên cứu khoa học đề cập đến đầy đủ các lĩnh vực có liên quan như sinh bệnh học, triệu chứng lâm sàng, các phương pháp chẩn đoán và điều trị hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ. Gần đây, các nghiên cứu về hội chứng này ngày càng mở rộng và đi sâu hơn nữa, tìm hiểu về mối liên quan với các bệnh lý thuộc rất nhiều chuyên khoa khác nhau.

Năm 1976 nghiên cứu đầu tiên về hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ em được báo cáo bởi Guilleminault và cộng sự[11], từ đó có rất nhiều nghiên cứu về rối loạn thở trong khi ngủ đã được công nhận.

Nghiên cứu đầu tiên về hen và OSAS là báo cáo 1 trường hợp của Hudgel và Shrucard năm 1979[12].

Năm 2001 Larsson nghiên cứu về mức độ phổ biến các triệu chứng liên quan đến OSAS ở bệnh nhân hen[13].

Năm 2005, Ekici và CS đã tiến hành nghiên cứu mối liên quan giữa các triệu chứng của hen với chứng ngáy và ngưng thở khi ngủ. Đánh giá ảnh hưởng của chúng đến chất lượng cuộc sống[14].

Năm 2008, Gozal nghiên cứu sự thay đổi trao đổi chất và hệ thống viêm trong ngưng thở khi ngủ ở trẻ em bị béo phì[15].

Năm 2009, Julien so sánh tỷ lệ ngừng thở do tắc nghẽn khi ngủ trong hen nặng và hen trung bình[16].

Năm 2010, Teodorescu đánh giá những nguy cơ của OSAS ảnh hưởng đến kiểm soát hen[17].

Năm 2011, Leila Kheirandish-Gozal nghiên cứu hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ bị hen kiểm soát kém và ảnh hưởng của phẫu thuật cắt amidan[18]. Cũng trong năm 2011, Aurora sử dụng đa ký giấc ngủ trong chẩn đoán và quản lý rối loạn giấc ngủ ở trẻ em[19].

Năm 2012, Ma AL, nghiên cứu yếu tố nguy cơ bị biến chứng sau phẫu thuật cắt amidan cho trẻ bị ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ[20].

Năm 2012 Goldbart AD sử dụng Montelukast cho trẻ bị ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ đã cho thấy dùng Montelukast hàng ngày trong 12 tuần làm giảm mức độ nghiêm trọng của OSAS và độ lớn của amidan quá phát ở trẻ em[21].

1.1.1.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam

Ở Việt Nam cho tới nay, vấn đề rối loạn giấc ngủ, đặc biệt là hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ bắt đầu được quan tâm nhiều hơn. Tuy nhiên do thiếu các phương tiện chẩn đoán hiện đại nên các nghiên cứu chuyên sâu còn chưa có nhiều.

Năm 2009, Nguyễn Xuân Bích Huyền lần đầu tiên nghiên cứu tỷ lệ hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ trên bệnh nhân Việt Nam có ngáy và rối loạn giấc ngủ tại khoa Hô hấp - Bệnh viện Chợ Rẫy dựa vào đa ký hô hấp hoặc đa ký giấc ngủ. Tác giả thấy tỷ lệ bệnh nhân mắc hội chứng này ở người béo phì đến khám bệnh vì chứng buồn ngủ ban ngày là 88,3%[22]. Và đến năm 2010 tác giả cũng báo cáo hiệu quả thở áp lực dương liên tục điều trị hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ[23].

Năm 2011, khoa Hô Hấp Bệnh viện Bạch Mai bắt đầu triển khai kỹ thuật ghi đa ký hô hấp để theo dõi các bệnh nhân có bất thường hô hấp trong khi ngủ, nhưng cũng chưa có nghiên cứu nào về hội chứng này.

Năm 2012, Nguyễn Thanh Bình đã nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, đa ký giấc ngủ và hiệu quả của thở áp lực dương liên tục trong điều trị hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ [24].

Từ năm 2013, Dương Quý Sỹ và cộng sự đã nghiên cứu đa trung tâm (Thành phố Hồ Chí Minh, Lâm Đồng) về tần suất OSA ở người trưởng thành là 7,6 – 8,5%. Tần suất này cao hơn ở người tăng huyết áp, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và hen phế quản [25],[26]. Tác giả cũng nghiên cứu thấy có sự gia tăng nồng độ phế nang (CANO) lúc thức giấc và có mối liên quan giữa chỉ số ngưng thở - giảm thở (AHI) và CANO ở người bị OSA [27].

Năm 2017, Nguyễn Hoàng Yến đã nghiên cứu tỷ lệ mắc hội chứng ngưng thở khi ngủ ở trẻ hen phế quản là 65,9% [28].

Năm 2018, Nguyễn Thị Vân nghiên cứu về tình trạng ngưng thở khi ngủ ở trẻ hen phế quản tại bệnh viện Nhi Trung Ương [29].

1.1.2. Đại cương về giấc ngủ

Ngủ là một hoạt động sinh lý bình thường của con người, là nhu cầu bắt buộc giúp con người tồn tại và phát triển để bù đắp với hoạt động thức (tiêu tốn nhiều năng lượng) của con người, giúp các cơ quan trong cơ thể được nghỉ ngơi và có thời gian hồi phục.

Nhu cầu về thời gian ngủ ở người là khác nhau tùy theo lứa tuổi và hoạt động của mỗi người. Tuổi càng nhỏ nhu cầu về thời gian ngủ càng dài và giảm dần khi trưởng thành. Trung bình một ngày một người trưởng thành cần ngủ 7–8 giờ.

Chu kỳ đầy đủ của giấc ngủ chia làm hai giai đoạn chính là giai đoạn chuyển động mắt không nhanh (non - REM) và giai đoạn chuyển động mắt

nhanh (REM), trong đó non – REM được chia làm bốn giai đoạn, hai giai đoạn đầu tiên tương ứng với giấc ngủ chậm nông và hai giai đoạn sau tương ứng với giấc ngủ chậm sâu.

Để nhận biết được các giai đoạn của giấc ngủ, người ta dựa vào bản ghi phối hợp ít nhất ba thông số: Điện não đồ, điện nhãn đồ và điện cơ đồ[30].

1.1.3. Một số khái niệm về rối loạn hô hấp khi ngủ (DTH)

Thuật ngữ “rối loạn hô hấp khi ngủ” (sleep disordered breathing- SDB) ở trẻ em dùng để chỉ một nhóm các rối loạn hô hấp xảy ra hoặc đang làm trầm trọng hơn các rối loạn này trong khi ngủ. Chúng bao gồm: ngưng thở trung ương, ngưng thở do non thán, giảm thở và các rối loạn giảm thông khí do tắc nghẽn.

Rối loạn giảm thông khí tắc nghẽn có thể biểu hiện từ chứng ngáy đơn thuần, đến hội chứng tăng kháng lực đường hô hấp trên (upper airway resistance syndrome – UARS), kết hợp với phân mảnh giấc ngủ và buồn ngủ ban ngày quá mức, đến hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (obstructive sleep apnea syndrome– OSAS)[31]

Chứng ngáy đơn thuần:

Là ngáy (thở trong khi ngủ với những tiếng ồn ào, tiếng thở mạnh do rung động của vòm miệng mềm) mà không có ngưng thở, giảm thở, thiếu oxy, tăng khí CO₂, hoặc phân mảnh giấc ngủ [32].

Hội chứng tăng kháng lực đường hô hấp trên (UARS)

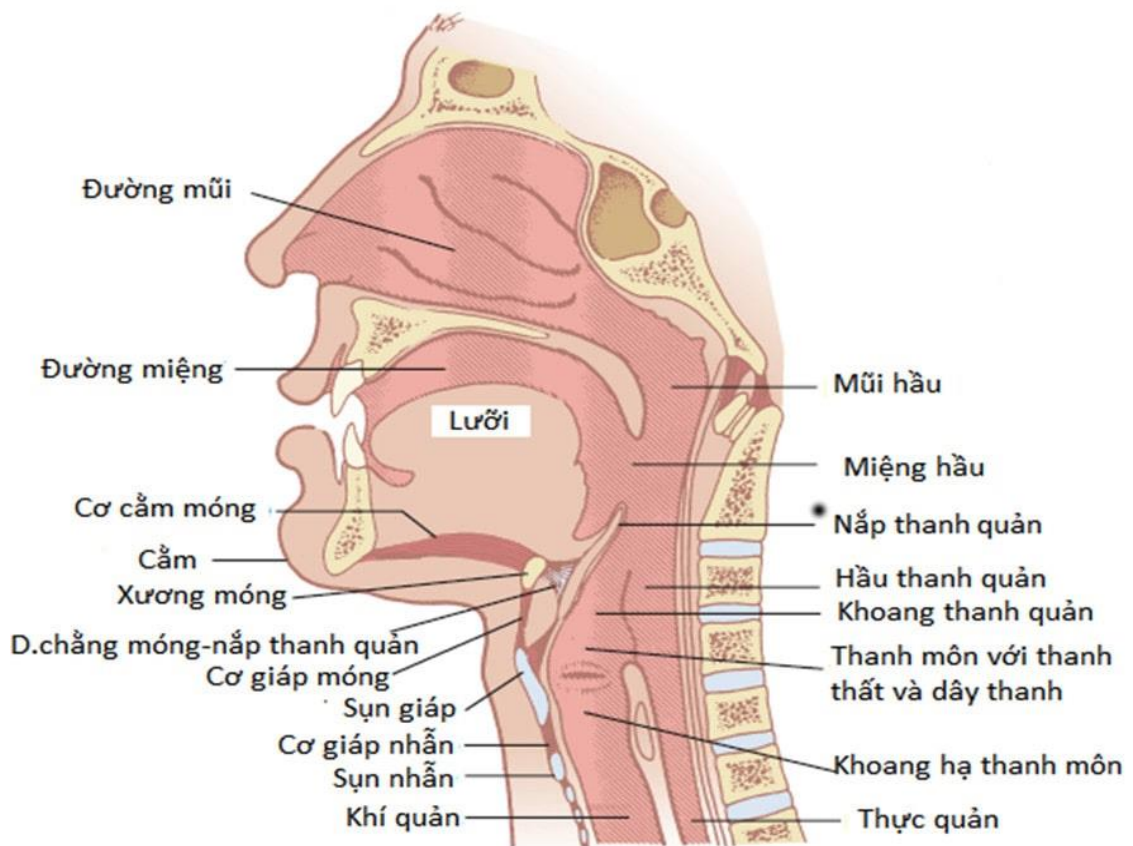
Là rối loạn về hô hấp liên quan đến ngáy, hạn chế luồng thông khí mà không có bất thường về trao đổi khí [33].

Hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (OSAS)

Là "rối loạn hô hấp trong khi ngủ, đặc trưng bởi tắc nghẽn một phần đường hô hấp trên kéo dài và / hoặc tắc nghẽn hoàn toàn không liên tục (ngưng thở) phá vỡ thông khí thông thường trong suốt giấc ngủ và mô hình giấc ngủ bình thường [34].

1.1.4. Cấu trúc đường hô hấp trên liên quan với OSAS

Đường hô hấp trên có chức năng thông khí, phát âm và nuốt. Để đảm nhận các chức năng này, đường hô hấp trên có cấu tạo giải phẫu và điều khiển thần kinh chuyên biệt. Phần từ khẩu cái cứng đến hầu có khả năng thay đổi hình dạng, đường hô hấp trên sẽ đóng lại khi nuốt, nói và đây cũng là đặc điểm tiềm tàng của hẹp, tắc đường hô hấp trên khi ngủ. Hầu là vị trí tắc nghẽn của bệnh nhân bị OSAS. Thành trước của hầu miệng tạo bởi lưỡi và khẩu cái mềm. Thành sau tạo bởi cơ co hầu trên, giữa và dưới, những thành phần này nằm trước tủy cổ. Thành bên hầu là cấu trúc phức tạp gồm cơ, mô lympho và các mô lỏng lẻo (màng mỡ quanh hầu) [35],[36],[37],[38].



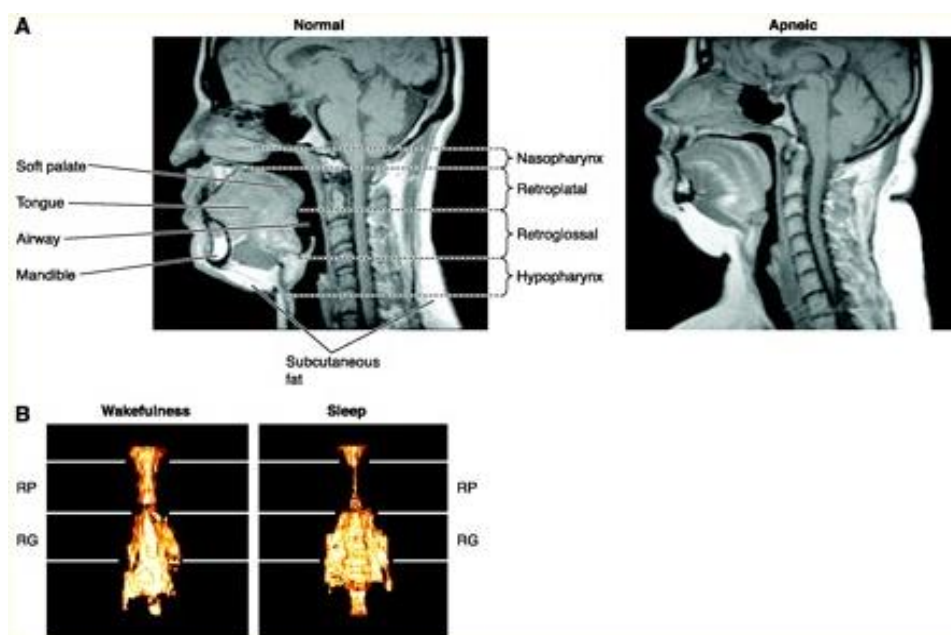
Hình 1.1. Cấu trúc đường hô hấp trên [39]

Từ những năm 1970, sinh lý bệnh học về sự tắc nghẽn đường hô hấp trên đã được nghiên cứu. Khả năng đóng lại của đường hô hấp trên dựa vào

sự cân bằng của 2 loại áp lực: áp lực âm trong lồng hầu do cơ hoành tạo ra trong thì hít vào và áp lực dương ngoài lồng hầu được tạo ra từ các mô xung quanh. Hoạt động của cơ giãn hầu cũng là một yếu tố của lực đóng [30]

Mọi thay đổi của các thành phần giải phẫu khu vực đường hô hấp trên có xu hướng gây hẹp đường hô hấp trên là yếu tố đầu tiên được đề cập đến trong cơ chế bệnh sinh OSAS. Các đặc điểm về hình thái sọ mặt ảnh hưởng đến cấu trúc đường hô hấp trên và là điều kiện thuận lợi dẫn đến tắc nghẽn đường hô hấp trên khi ngủ và đóng vai trò quan trọng trong mức độ ngừng thở [37].

Cơ chế bệnh sinh của tắc nghẽn đường hô hấp trên trong khi ngủ gồm nhiều yếu tố, bao gồm yếu tố hình thể, trương lực cơ đường hô hấp và hoạt động điều khiển hô hấp của hệ thần kinh trung ương [38].



Hình 1.2. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ đường hô hấp trên bình thường (trái) và của bệnh nhân OSA (phải)[37].

1.2. Đặc điểm ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ em

Hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ là dạng phổ biến nhất của rối loạn hô hấp trong khi ngủ, hội chứng này tương đối thường gặp. Ở trẻ em, OSAS không chỉ là vấn đề sức khỏe chung mà còn là nguyên nhân gây bệnh

đáng kể, chiếm tỷ lệ 1% -5%. OSAS xảy ra ở mọi lứa tuổi với tỷ lệ mắc cao nhất ở 2-8 tuổi chiếm tỷ lệ 8%-12% [40],[41],[42],[43],[44].

OSAS được đặc trưng bởi toàn bộ hoặc một phần đường hô hấp trên bị tắc nghẽn khi ngủ kéo dài trên 10 giây, gây thiếu oxy và sinh ra các gốc oxít hóa, nếu không được chẩn đoán và điều trị sớm sẽ gây ra những hậu quả nghiêm trọng về sức khỏe và gánh nặng về kinh tế xã hội. Đặc biệt là ở trẻ em, OSAS gây giảm oxy máu cách khoảng (gián đoạn) về đêm và cũng gây ra các rối loạn sinh bệnh học trên huyết động học, chuyển hóa và tâm thần – vận động. Đặc biệt những hậu quả của OSAS lên sự phát triển tâm thần kinh rất nguy hại vì có thể làm trẻ chậm phát triển về tâm sinh lý, giảm khả năng học tập và trí nhớ. Ngoài ra trẻ bị OSAS có thể mắc chứng trầm cảm hay hiếu động quá mức. Do vậy những tác hại của OSAS trên trẻ em cần được chẩn đoán và điều trị kịp thời [44],[45],[46],[47].

1.2.1. Dịch tễ học OSAS ở trẻ em

Trong hơn ba thập kỷ qua, OSAS đã được công nhận rộng rãi là một trong những nguyên nhân gây bệnh đáng kể. Ước tính tỷ lệ mắc OSAS hiện nay thay đổi tùy theo quốc gia và khu vực, tùy thuộc vào quần thể được nghiên cứu và tính nghiêm ngặt của các tiêu chuẩn chẩn đoán, nhưng nhìn chung tỷ lệ mắc OSAS ở trẻ em được ước tính là 2% (1% - 5%) [2],[4],[8]. OSAS gặp ở mọi lứa tuổi, cao nhất 2-8 tuổi và song song với sự phát triển quá mức của mô bạch huyết xung quanh đường thở ở giai đoạn này [4].

Tăng kháng lực đường hô hấp trên trong giấc ngủ của trẻ bị OSAS có thể là do sự phì đại của các mô mềm, bất thường sọ mặt, suy nhược thần kinh cơ hoặc béo phì. Các bất thường về giải phẫu sọ - mặt hay gặp nhất có liên quan đến tắc nghẽn đường thở là: lệch vách ngăn mũi, hẹp màn hầu mềm, hẹp hầu họng trên và hẹp hạ họng. Phì đại amidan là nguyên nhân phổ biến nhất gây OSAS ở trẻ em [4],[5],[8].

Phì đại VA - amidan và béo phì là những yếu tố nguy cơ chính gây OSAS ở trẻ khỏe mạnh. Vai trò của mỗi yếu tố nguy cơ có sự khác nhau giữa các cá nhân và cũng có xu hướng thay đổi theo tuổi. Phì đại Amidan là nguyên nhân phổ biến nhất gây OSAS ở trẻ em [4],[5],[8]. Kích cỡ và vị trí của VA, amidan bị ảnh hưởng bởi các yếu tố di truyền, nhiễm trùng và viêm, nó góp phần làm giảm kích thước đường hô hấp trên [1],[3],[48],[49].

Béo phì là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với OSAS ở mọi lứa tuổi nhưng đặc biệt nổi trội ở lứa tuổi thanh thiếu niên. Các yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của OSAS trong giai đoạn thanh thiếu niên là béo phì, giới tính (tỷ lệ mắc OSAS ở nam cao hơn nữ) và tiền sử phẫu thuật hầu họng [50], [51],[52], [53],[54].

Các yếu tố nguy cơ khác liên quan đến bất thường sọ mặt, thần kinh, khoang miệng làm giảm kích thước đường thở trên, ảnh hưởng đến kiểm soát thần kinh đường thở trên, hoặc ảnh hưởng đến sự đóng lại của đường thở trên cũng là yếu tố nguy cơ đối với OSAS đặc biệt là những yếu tố này có liên quan với các bất thường trong thời kỳ sơ sinh về cơ thể hoặc di truyền bất thường như hội chứng Down, hội chứng Prader-Willi, chứng sọ nhỏ, chứng bại não, chứng loạn dưỡng cơ hoặc các rối loạn thần kinh cơ khác, tiền sử sinh non[41],[55],[56],[57],[58],[59].

Yếu tố di truyền cũng góp phần làm gia tăng tỷ lệ mắc OSAS. Đặc biệt là tiền sử gia đình có người bị OSAS [5],[30],[60],[61],[62].

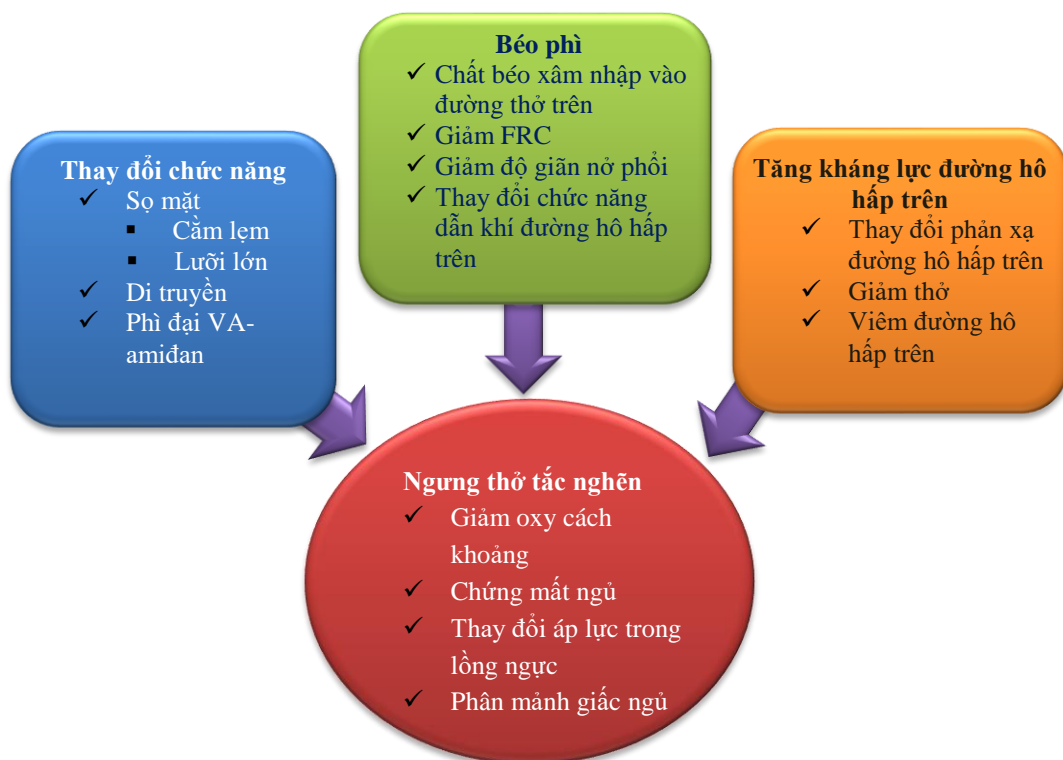
Các yếu tố bổ sung góp phần vào nguy cơ chung về rối loạn hô hấp trong khi ngủ bao gồm tiếp xúc với khói thuốc lá, ô nhiễm môi trường, và đặc biệt là bệnh hen hoặc viêm mũi dị ứng được coi như là các yếu tố dự báo trước cho OSAS [63],[64],[65],[66],[67],[68].

1.2.2. Các yếu tố bệnh sinh liên quan đến OSAS ở trẻ em

1.2.2.1. OSAS và bất thường giải phẫu

Có rất nhiều yếu tố sinh bệnh học liên quan đến OSAS ở trẻ em, chúng có thể kết hợp với nhau cùng tồn tại ở mỗi cá thể. Nhưng nhìn chung đặc

điểm sinh bệnh học của OSAS ở trẻ em bao gồm yếu tố giải phẫu học làm giảm đáng kể kích thước đường hô hấp trên và những cơ chế làm tăng khả năng xẹp đường hô hấp trên [6],[48],[49]. Các yếu tố giải phẫu bao gồm các bất thường vùng sọ mặt như: hàm dưới nhỏ, cằm lẹm, lưỡi lớn, tăng khối lượng mỡ vùng họng và tăng sinh các mô lympho đường thở trên, đặc biệt là phì đại VA – amidan. Ngoài ra các hội chứng gây bất thường sọ mặt cũng làm cho trẻ có nguy cơ cao bị OSAS [69] (ví dụ hội chứng Down, hội chứng Crouzon, hội chứng Apert và hội chứng Pierre-Robin), chứng bại não, rối loạn thần kinh cơ, bệnh hồng cầu lưỡi liềm, sọ nhỏ, bất sản sụn... Mặc dù vậy, yếu tố nguy cơ chính cho sự phát triển OSAS ở trẻ nhỏ là phì đại VA – amidan [41].



Hình 1.3. Các yếu tố sinh bệnh học liên quan đến OSAS trẻ em

1.2.2.2. OSAS và phì đại VA - amidan

VA và amidan phát triển dần trong suốt thời thơ ấu [42],[43] trong khi ranh giới xương của đường hô hấp trên từ từ mở rộng. Trong khoảng từ 3 đến 8 tuổi, kích thước VA và amidan lớn nhất liên quan đến kích cỡ đường hô hấp

trên, làm cho đường hô hấp trên hẹp. Sự chênh lệch về kích thước này trùng khớp với tỷ lệ cao điểm tần suất của OSAS ở trẻ em[70]. Tuy nhiên có một số trẻ bị phì đại VA - amidan nhưng không bị OSAS hoặc thậm chí không ngáy trong khi ngủ.

Khi nghiên cứu sinh bệnh học OSAS ở trẻ em, Arens và cộng sự đã sử dụng các kỹ thuật chụp cộng hưởng từ (MRI) để mô tả chi tiết đường thở trên và các mô xung quanh cũng như cấu trúc xương nhỏ ở trẻ có OSAS[71]. Các phép đo thể tích cho thấy kích thước VA và amidan gia tăng đáng kể ở trẻ bị OSAS so với trẻ không bị OSAS. Hơn nữa, nghiên cứu cho thấy phần trăm sự khác biệt giữa thể tích amidan kết hợp với VA của mỗi đối tượng có tương quan thuận với chỉ số ngưng thở, giảm thở (AHI) khi đã kiểm soát độ tuổi, chiều cao, cân nặng, giới tính và phù hợp về chủng tộc giữa các đối tượng nghiên cứu.

Khối lượng trung bình vòm miệng (khẩu cái) mềm cũng được ghi nhận là lớn hơn 30% ở trẻ bị OSAS và càng làm giảm khẩu kính đường thở. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào chỉ ra được những yếu tố khác nhau giữa trẻ bị OSAS và không bị OSAS, khi đánh giá với mức độ phì đại VA - amidan, và kết quả điều trị OSAS cũng khác nhau sau phẫu thuật nạo VA - cắt amidan (Adenotonsillectomy: AT) ở những trẻ này. Cho đến nay mới chỉ có sự tương quan giữa chứng béo phì và sự phì đại VA - amidan được làm sáng tỏ là nguyên nhân tồn dư OSAS sau phẫu thuật AT[50],[51],[52].

Ngoài phì đại VA - amidan, trẻ em bị OSAS cũng cho thấy có tăng sản của các mô bạch huyết ở các vùng khác của đường thở, các hạch bạch huyết ở ngoài vòng đai của Waldeyer, hạch hạnh nhân lưỡi [53]. Hoặc các bất thường đường hô hấp trên như viêm mũi, lệch vách ngăn mũi, tràn dịch tai giữa, và hình mờ của các xoang cũng đã được mô tả ở trẻ bị OSAS[54].

Cơ chế chính xác của việc tăng sinh các nang lympho và tăng sản của amidan và VA vẫn chưa được hiểu rõ. Khi các mô amidan của trẻ bị OSAS được đặt trong hệ thống nuôi cấy in vitro, tỷ lệ phát triển của các tế bào chuyên biệt CD3, CD4 và CD8 cao hơn so với các mô amidan từ trẻ em bị viêm amidan thông thường [72],[73]. Hơn nữa, các yếu tố hoại tử khối u (TNF) - α , interleukin (IL) -6, và IL-1 α tăng cao trong các amidan của trẻ bị OSAS. Như vậy, các yếu tố giải phẫu rõ ràng không phải là toàn bộ nguyên nhân gây ra OSAS ở trẻ em. Hơn nữa, chỉ số ngưng thở - giảm thở (AHI) không liên quan trực tiếp đến khối lượng mô mềm đường thở và các hệ số tương quan giữa AHI và kích thước VA - amidan thường là tương đối yếu, điều này cho thấy rằng còn có các yếu tố khác trong cơ chế sinh bệnh học của OSAS ở trẻ em [50],[72].

1.2.2.3. OSAS và tình trạng xẹp đường hô hấp trên

Một trong những nghiên cứu sớm nhất về khả năng bị thu hẹp đường thở ở trẻ bị OSAS là của Marcus[74]. Cơ chế liên quan đến kháng lực dòng khí ở mũi được giải thích bằng mô hình kháng trở Starling[75]. Mô hình Starling nhấn mạnh rằng đường thở trên là một hệ thống ống rỗng, trong điều kiện giới hạn dòng khí, luồng không khí hô hấp tối đa được xác định bởi áp suất thay đổi ngược dòng (từ mũi) đến một chỗ bị đóng của đường thở trên và không phụ thuộc vào áp suất khí quản dưới nắp thanh quản. Áp suất tạo sự sụp đổ của đường thở trên được gọi là áp suất khép kín (critical pressure: *Pcrit*). Vì vậy, *Pcrit* là một phương pháp khách quan về khả năng đóng cửa của đường thở và được nhận thấy là cao hơn ở những trẻ bị OSAS so với những trẻ có chứng ngáy đơn thuần và có tương quan với chỉ số AHI. Nói cách khác, trẻ em bị OSAS đã chứng minh được đường hô hấp trên có thể đóng lại được trong suốt quá trình ngủ. Tuy nhiên, trong thời gian tỉnh táo, các quá trình thần kinh chủ động giữ được sự mở đường thở trên và làm cho

khó nhận ra sự xẹp tăng lên này. Hơn nữa, sau khi điều trị phẫu thuật để sửa chữa những chỗ bị hẹp ở đường thở trên của trẻ bị OSAS đã làm giảm P_{crit} , nghĩa là đường hô hấp trên của bệnh nhân ít đóng lại sau khi được phẫu thuật.

1.2.2.4. OSAS và béo phì

Bệnh béo phì đã trở thành một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với OSAS ở trẻ em. Một nghiên cứu trước đây cho thấy với mỗi ngưỡng tăng trong chỉ số BMI của $1\text{kg}/\text{m}^2$ so với BMI trung bình so với tuổi và giới tính, nguy cơ OSAS tăng lên 12%[76]. Nghiên cứu này cũng nhấn mạnh vai trò của phì đại VA - amidan ở trẻ béo phì, 45% trẻ béo phì bị OSAS cũng có bằng chứng về phì đại VA - amidan.

Sự liên quan giữa béo phì và OSAS có thể được giải thích là do sự thu hẹp đường thở bởi sự lắng đọng chất béo của các cấu trúc đường hô hấp trên làm cho vùng hầu họng xẹp lại[75]. Mức độ phì đại của VA- amidan được cho là có liên quan đến mức độ nghiêm trọng của OSAS và Mallampati đã tìm thấy kích thước hạch hạnh nhân và amidan ở trẻ OSAS bị béo phì lớn hơn so với trẻ không béo phì[75]. Ngoài ra béo phì làm ảnh hưởng hoạt động của phổi và sự di động cơ hoành do chất béo nội tạng ảnh hưởng đến khoang trong lồng ngực, đặc biệt là ở tư thế nằm ngửa, dẫn đến dự trữ oxy thấp hơn và tăng công thở trong khi ngủ, giảm thể tích phổi và đường thở, hơn nữa có thể làm tăng nguy cơ xẹp đường thở và ngưng thở do tắc nghẽn[75]. Béo phì cũng dẫn đến giảm đáp ứng của đường hô hấp dưới với tình trạng thiếu oxy và tăng khí CO_2 .

1.2.2.5. OSAS và tình trạng viêm

Người ta nhận ra rằng OSAS có thể thúc đẩy việc kích hoạt và lan truyền các phản ứng viêm hệ thống[77]. Nhiều nghiên cứu cho thấy trẻ bị OSAS có hiện tượng tăng nồng độ các cytokine tiền viêm như IL-6, interferon (IFN) $-\gamma$ và TNF- α . Tuy nhiên có nghiên cứu lại cho thấy nồng độ của cytokine chống

viêm IL-10 giảm ở trẻ bị OSAS[78],[79],[80]. Số lượng các tế bào lympho T (Treg) thấp hơn trong máu ngoại vi của trẻ bị OSAS, trong đó Treg đóng vai trò ngăn chặn phản ứng viêm. Do đó, các mô khác nhau với sự có mặt của các rối loạn gây ra do OSAS có thể tương tác nhiều hơn với các yếu tố môi trường và sự khác biệt di truyền nội tại để tạo ra một phổ rộng các kiểu hình viêm có liên quan đến bệnh sinh ở tổn thương cơ quan đích[81].

1.2.2.6. OSAS và hen phế quản

OSAS và hen phế quản (HPQ) là hai bệnh đồng mắc, cả hai bệnh cùng có chung các triệu chứng vì cùng liên quan đến giới hạn dòng khí và tăng cường gắng sức hô hấp, do hậu quả sự hẹp đường thở trong khi ngủ[82].

Ở những bệnh nhân HPQ, OSAS đóng vai trò như một cơ chế góp phần làm tình trạng hen nặng nề hơn[83] vì giảm đường thở trong hen về đêm có liên quan đến sự phân bố giấc ngủ, khó ngủ, thức dậy sớm và buồn ngủ ban ngày [84]. Tăng áp lực ổ bụng trong suốt thời kỳ OSAS góp phần vào trào ngược dạ dày thực quản (Gastrooesophageal reflux: GER), tăng tính phản ứng của phế quản, và viêm phế quản[85]. Bệnh nhân hen phế quản khó kiểm soát có thể có sự gia tăng số lượng các giai đoạn bị OSAS và giảm bão hòa oxy máu, đặc biệt là trong giai đoạn giấc ngủ với chuyển động mắt nhanh [83]. Teodorescu và cộng sự phát hiện ra rằng những người bị OSAS có nguy cơ mắc bệnh hen không kiểm soát cao gấp 3,6 lần hen kiểm soát tốt [86].

1.2.3. Di chứng hệ thống của OSAS

OSAS không được điều trị có thể gây ra bệnh nghiêm trọng về tăng trưởng, phát triển thể chất, tim mạch và thần kinh như suy giảm về nhận thức và rối loạn hành vi.

Suy giảm nhận thức và rối loạn hành vi

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra bằng chứng cho thấy có mối liên quan rõ ràng giữa OSAS và hiệu động quá mức, thiếu tập trung, và các vấn đề hành vi

khác như trầm cảm hoặc gây hấn [87],[88],[89],[90]. Tỷ lệ hội chứng tăng động giảm chú ý (Attention Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD) trong nhóm tuổi đi học là 8% - 10% [91], trong khi có tới 20% - 30% trẻ bị ngáy và / hoặc trẻ bị OSAS có các dấu hiệu tăng động và giảm chú ý [92]. Những đặc điểm giống như ADHD ở trẻ bị OSAS có thể là kết quả của sự gián đoạn giấc ngủ lặp đi lặp lại và những đợt thiếu oxy không liên tục ảnh hưởng đến chức năng hành vi như trí nhớ, kiểm soát hành vi, phân tích, tổ chức và tự điều chỉnh hành vi [87],[93]. Vỏ não vùng trán trước chịu trách nhiệm về việc điều chỉnh sự thức giấc, ngủ, ảnh hưởng và sự chú ý, cũng như các chức năng điều chỉnh hành vi [94]. Khiếm khuyết về hành vi và rối loạn chức năng kiểm soát ở trẻ em bị OSAS cũng đã cho thấy có ảnh hưởng tiêu cực đến học tập và thành tích học đường [95],[96]. Một số nghiên cứu đã gợi ý rằng sự can thiệp điều trị của OSAS như nạo VA và / hoặc cắt amidan có một sự cải thiện đáng kể không chỉ là hành vi bất thường như hiếu động quá mức, thiếu chú ý và gây hấn mà còn cải thiện cả nhận thức và kết quả học tập [97],[98],[99].

Ảnh hưởng trên hệ thống tim mạch

Trẻ bị OSAS ít gây biến chứng suy tim và cao huyết áp như ở người lớn, có thể do OSAS được phát hiện sớm và điều trị kịp thời [100]. Tuy vậy bệnh lý tăng áp phổi không có triệu chứng thường gặp ở trẻ bị OSAS [101]. Tác nghẽn đường hô hấp trên không thường xuyên trong khi ngủ ở bệnh nhân OSAS đã gây ra sự gia tăng áp lực âm liên tục trong lồng ngực, dẫn đến một loạt thay đổi huyết áp và chức năng nội mô kéo dài gây stress oxít hóa và hậu quả cuối cùng là thay đổi cấu trúc và chức năng tim [102],[103],[104]. Tăng cytokine viêm như protein IL-6 hoặc CRP đã được ghi nhận ở trẻ em bị OSAS, có thể liên quan đến chứng rối loạn chức năng tế bào nội mô và chứng xơ vữa động mạch [105].

Thật vậy, tăng mức độ biểu hiện của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Vasculae Endthelial Grow Factor: VEGF), cho thấy một phản ứng bù trừ cho nội mô chấn thương, đã được báo cáo ở trẻ em bị OSAS [106]. Sau 6 tháng điều trị phẫu thuật AT cho trẻ OSAS, chức năng nội mạc suy yếu đã được cải thiện đáng kể [107]. Tuy nhiên không phải tất cả trẻ em bị OSAS đều sẽ có biểu hiện rối loạn chức năng nội mô. Nhưng rối loạn nội mô và suy giảm nhận thức thần kinh có nhiều khả năng cùng tồn tại [108].

Chậm phát triển thể chất trẻ em

Chậm phát triển thể chất không phải là hậu quả chung của OSAS ở trẻ em. Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy có sự tăng trưởng thể chất sau khi trẻ phẫu thuật AT [109],[110]. Sự suy giảm tăng trưởng có thể liên quan đến sự kết hợp của chứng chán ăn và giảm ăn uống có thể liên quan với giảm khứu giác ở trẻ em với phì đại VA, khó nuốt do phì đại amidan, tăng lượng tiêu thụ năng lượng từ việc tăng hít thở, và sự thay đổi trong mô hình bài tiết hormone tăng trưởng ban đêm [111]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự bất kịp tăng trưởng có liên quan đến sự tiết insulin tăng lên như IGF-1 và protein gắn kết IGF 3 (IGFBP-3) sau khi thực hiện AT, cả hai đều có mối tương quan mức độ cao với bài tiết hormone tăng trưởng ban ngày và ban đêm và tương quan mức độ trung bình với nồng độ hormone tăng trưởng hàng ngày [112].

Hậu quả trên chuyển hóa

Ở người lớn OSAS đã được xác định là một yếu tố nguy cơ quan trọng cho các hội chứng chuyển hóa [113],[114]. Ở trẻ em kháng insulin chủ yếu là do mức độ của bệnh béo phì và sự đóng góp của OSAS là nhỏ [115],[116]. Tuy nhiên sự hiện diện đồng thời của OSAS ở trẻ béo phì làm tăng nguy cơ rối loạn lipid và sự đề kháng insulin [117],[118]. Ngoài ra độ nhạy insulin được cải thiện ở trẻ béo phì khi điều trị khỏi OSAS. Trong một nghiên cứu thuần tập lớn, thanh thiếu niên bị OSAS có sự gia tăng gấp 6 lần nguy cơ hình thành hội chứng chuyển hóa so với những trẻ không bị OSAS [119].

Ngoài ra, tổn thương chuyển hóa cơ quan đích như gan nhiễm mỡ có thể nặng hơn ở bệnh nhân béo phì khi đồng thời mắc OSAS và việc điều trị OSAS đã cải thiện đáng kể nồng độ men gan trong đa số bệnh nhân bị gan nhiễm mỡ [120].

Chất lượng cuộc sống và nhu cầu chăm sóc sức khỏe

OSAS làm giảm đáng kể chất lượng cuộc sống của trẻ [121],[122], [123] và điểm chất lượng cuộc sống được cải thiện sau phẫu thuật AT [122],[124]. Giấc ngủ bị rối loạn làm tăng mệt mỏi, làm cho trẻ dễ bị kích thích, tâm trạng chán nản, sự tập trung suy giảm và giảm năng suất trong hoạt động hàng ngày. Những khiếm khuyết trong sinh hoạt hàng ngày có thể lần lượt ảnh hưởng đến các khía cạnh khác trong cuộc sống của đứa trẻ, bao gồm các mối quan hệ của trẻ với gia đình, trường học và bạn bè. Ngoài ra, một số trẻ có xu hướng mắc bệnh trầm cảm.

Trẻ em bị OSAS có nhu cầu chăm sóc sức khỏe cao hơn. Sử dụng dịch vụ chăm sóc sức khỏe và tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ tăng hơn nhiều trong những năm trước khi được chẩn đoán OSAS thậm chí từ những năm đầu tiên của cuộc đời. Tổng số lần đến khám của trẻ bị OSAS cao hơn 40%, nhu cầu nhập viện cao hơn 20% chủ yếu liên quan đến các bệnh lý tai-mũi-họng và viêm đường hô hấp cũng như tăng nhu cầu sử dụng thuốc (chủ yếu là thuốc kháng sinh và thuốc điều trị bệnh hô hấp)[125].

1.2.4. Chẩn đoán ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ em

Biểu hiện lâm sàng của trẻ em bị OSAS thường rất không đặc hiệu, đòi hỏi sự quan tâm và nhận biết tốt các triệu chứng của bố mẹ và người chăm sóc trẻ. Vì các triệu chứng của OSAS thường tinh tế ở trẻ em và được nhận biết bởi người khác không phải bản thân trẻ.

Khai thác kỹ bệnh sử cần được thực hiện gồm các thông tin chi tiết các triệu chứng vào ban đêm và ban ngày cũng như các bệnh lý liên quan OSAS như khiếm khuyết về nhận thức, hành vi bất thường, buồn ngủ, chậm lớn.

1.2.4.1. Các triệu chứng về đêm của OSAS

Ngáy và có cơn ngưng thở trong khi ngủ là những than phiền phổ biến nhất của các bậc cha mẹ của trẻ em bị OSAS. Cha mẹ trẻ báo cáo các triệu chứng này trong > 96% các trường hợp [126]. Tuy nhiên chỉ riêng bệnh sử ngủ ngáy không thể phân biệt giữa trẻ em bị OSAS với chứng ngáy đơn thuần ở trẻ nhỏ [127].

Trẻ em bị OSAS thường ngáy to và liên tục. Cha mẹ trẻ thường mô tả trẻ có cơn thở rút lõm, thở mạnh với tăng gắng sức hô hấp với sự hiện diện của toàn bộ hoặc một phần đường hô hấp trên bị tắc nghẽn, chuyển động đi xuống của cơ hoành khi gắng sức hít vào sẽ làm cho thành bụng phồng lên; tuy nhiên, sự gia tăng đột ngột áp lực âm trong lồng ngực sẽ gây ra một sự di chuyển ngược chiều của lồng ngực. Những đợt khó thở hay giảm thở này có thể được chấm dứt bởi thở dồn dập, thay đổi tư thế hay thức giấc thường xuyên.

Trẻ bị OSAS rất bồn chồn trong đêm, ngủ không yên giấc, thường xuyên thay đổi vị trí ngủ, ngứa cổ để làm thông thoáng đường thở. Trẻ béo phì với ngưng thở tắc nghẽn nặng có thể thích ngủ ngồi thẳng hay tựa vào gối. Những triệu chứng về đêm phổ biến khác bao gồm ra mồ hôi trộm và đái dầm [6].

1.2.4.2. Các triệu chứng ban ngày của OSAS

Mặc dù các triệu chứng hô hấp ở trẻ em với OSAS thường là không điển hình vào ban ngày, một số trẻ bị OSAS nặng có biểu hiện khó thở khi tỉnh, mặc dù ít hơn so với khi ngủ. Những triệu chứng này có liên quan đến phì đại VA - và amidan. Phàn nàn phổ biến nhất của cha mẹ là trẻ thở bằng miệng, hay mắc nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm trùng tai tái phát, cũng như có vấn đề về nghe và nói. Các biểu hiện buồn nôn, nôn hay khó nuốt cũng là những dấu hiệu thường gặp [6].

Tình trạng buồn ngủ ban ngày ở trẻ em đã được chứng minh có tương quan với mức độ nặng của OSAS, cũng như chỉ số khối cơ thể tăng lên. Tuy nhiên, trái ngược với các biểu hiện ở người lớn, buồn ngủ ban ngày thường ít gặp ở trẻ em OSAS [128]. Có sự khác biệt đáng kể khi đánh giá độ ngủ muộn và thang đo độ buồn ngủ Epworth ở trẻ bị OSAS so với trẻ bình thường, mặc

dù các tiêu chuẩn này không được coi là bất thường theo tiêu chuẩn người lớn [128],[129]. Những phát hiện này cho thấy trẻ em bị OSAS có thể có ngưỡng ngưng thở khác với người lớn.

Các bất thường về thần kinh và biểu hiện bất thường hành vi cũng là những biểu hiện phổ biến và được cho là hậu quả của sự gián đoạn giấc ngủ lặp đi lặp lại và những đợt thiếu oxy không liên tục do ngưng thở hoặc giảm thở ảnh hưởng đến chức năng điều hành như trí nhớ, kiểm soát hành vi, phân tích, tổ chức và tự điều chỉnh do rối loạn giấc ngủ. Các biểu hiện hành vi của trẻ bị OSAS có thể rất giống với những người có rối loạn tăng động giảm chú ý [126]. Cả hai bệnh đều có thể có các triệu chứng hiếu động thái quá, thiếu ngủ và kết quả học tập kém. Các triệu chứng này, đặc biệt là kết quả học tập, đã được chứng minh là có thể cải thiện khi OSAS được điều trị [97]. Cần lưu ý rằng, ở trẻ em có rối loạn di truyền và/hoặc chậm phát triển như hội chứng Down, OSAS có thể góp phần làm suy giảm thêm trong hoạt động trí tuệ và hành vi [130].

1.2.4.3. Đánh giá lâm sàng OSAS ở trẻ em

Trong hầu hết các trường hợp, trẻ OSAS dường như chỉ có phì đại VA-miđan từ nhẹ đến vừa phải và có hoặc không có triệu chứng khó thở khi thăm khám. Sự gia tăng đáng kể của mô lymphoid ở đường thở trên, đặc biệt ở vùng thành sau họng, nhưng thường khó đánh giá bằng khám vùng miệng trực tiếp thường quy. Do đó, khám lâm sàng thông thường không loại trừ được OSAS.

Khám lâm sàng cần đánh giá về biểu đồ tăng trưởng của trẻ. Trẻ bị OSAS thường bị chậm tăng trưởng và tăng cân không cân đối [131]. Mặt khác, trẻ em bị béo phì có nguy cơ OSA tăng gấp 4 - 5 lần [63].

Khám thực thể nên bắt đầu bằng việc quan sát chung: thở miệng, bộ mặt của trẻ bị phì đại VA là những biểu hiện nên lưu ý. Giọng mũi là một dấu hiệu của nghẹt mũi và giọng nói nghẹt gợi ý sự phì đại VA. Các bất thường của sọ mặt đều có thể ảnh hưởng bởi mũi và hầu họng và là những phát hiện đáng lưu ý cho chẩn đoán.

Khám mũi: đánh giá về niêm mạc, độ lệch vách ngăn hay polyp mũi.

Khoang miệng cần được quan sát kích cỡ vòm lưỡi và vòm miệng mềm: lưỡi to và/hoặc hở vòm cao và kéo dài có thể dẫn đến rối loạn hô hấp. Phân loại Mallampati rất hữu ích trong đánh giá này[127], đặc biệt đối với trẻ lớn hơn và béo phì. Tính toàn vẹn của khẩu cái cũng cần được đánh giá: lưỡi gà chẻ đôi có thể được kết hợp với hở hàm ếch. Kích thước của amidan cũng cần được đánh giá, thang đo từ 0 đến tối đa là +4 khi amidan gặp đường giữa thường được sử dụng [6].

Khám tim mạch thường là bình thường, tuy nhiên, trong những trường hợp OSAS nặng, bằng chứng của tăng áp phổi biểu hiện bằng thay đổi tiếng tim và cao huyết áp hệ thống đã được báo cáo [132].

Khám thần kinh, đặc biệt ở trẻ nhỏ có OSAS là rất cần thiết để loại trừ bất cứ chứng rối loạn thần kinh nào, chẳng hạn như teo cơ tủy sống ảnh hưởng đến trương lực đường hô hấp trên góp phần gây rối loạn hô hấp.

Như vậy, đánh giá về giấc ngủ gồm khai thác bệnh sử và khám lâm sàng, nên là một phần của việc thăm khám sức khỏe định kỳ. Trẻ em bị OSAS thường có biểu hiện ngủ ngáy. Nên có một nhật ký về giấc ngủ ban đêm, một bệnh sử chi tiết hơn về gắng sức hô hấp trong lúc ngủ như ngưng thở khi ngủ, ngủ không yên, đổ mồ hôi trộm, buồn nôn, buồn ngủ ban ngày quá mức và các vấn đề về hành vi hoặc học tập như rối loạn nhận thức. Khám lâm sàng lúc tỉnh thường là bình thường. Có thể có những biểu hiện không đặc hiệu liên quan đến chứng phì đại VA - amidan như thở bằng miệng, nghẹt mũi lúc tỉnh, nói giọng mũi và có thể xuất hiện các biến chứng của OSAS như cao huyết áp, tăng áp phổi.

1.2.4.4. Đánh giá cận lâm sàng OSAS ở trẻ em

Để chẩn đoán OSAS, cùng với khai thác bệnh sử, khám lâm sàng, các phương pháp được sử dụng để chẩn đoán như: ghi âm hoặc quay video giấc ngủ, đo xung động oxy, chụp xquang, ghi đa ký hô hấp và đa ký giấc ngủ là những phương pháp khá phổ biến [91],[133],[134],[135]. Các phương tiện, kỹ thuật hỗ trợ chẩn đoán, điều trị OSAS đang ngày càng phát triển và được ứng

dụng rộng rãi như: phương pháp nội soi trong giấc ngủ để sự xếp đường hô hấp trên và vị trí gây tắc nghẽn, hay phương pháp đánh giá các dấu ấn sinh học liên quan đến OSAS trong máu, nước tiểu, khí thở ra của người bệnh [136],[137],[138],[139]. Mỗi phương pháp chẩn đoán đều có những ưu điểm và nhược điểm, nếu khai thác lâm sàng hoặc ghi âm hay quay video giấc ngủ có thể thực hiện khá đơn giản, nhưng độ tin cậy không cao thì phương pháp ghi đa ký giấc ngủ (Polysomnography-PSG) cho kết quả tin cậy để chẩn đoán OSAS.

PSG là một đồ thị đa âm, đa tần về giấc ngủ thu được trong các phòng thăm dò chức năng thường được thực hiện tại cơ sở y tế, phương pháp giúp đánh giá khách quan về cấu trúc giấc ngủ, các rối loạn hô hấp và các thông số về hô hấp – tim mạch trong khi ngủ. Tuy nhiên phương pháp ghi PSG khá công phu, tốn kém về thời gian, nhân lực, chi phí cao và không phổ biến ở nhiều nước đang phát triển, đặc biệt ở trẻ em thường khó thực hiện đòi hỏi phải có sự hợp tác tốt. PSG vì vậy không phải là một phương pháp tối ưu trong việc sàng lọc ban đầu OSAS, đặc biệt ở trẻ em.

Khi đo đa ký giấc ngủ các đánh giá về hô hấp bao gồm đo dòng khí thở và tăng cường hô hấp có vai trò cực kỳ quan trọng giúp chẩn đoán phân biệt ngưng thở do tắc nghẽn, trung ương hoặc hỗn hợp. Các đánh giá về hô hấp này còn được gọi là đa ký hô hấp.

Đa ký hô hấp là phương pháp dùng máy đo đa ký có các cảm biến ghi lại các tín hiệu có ý nghĩa của lưu lượng khí thở, gắng sức hô hấp và nồng độ bão hòa oxy trong máu, điện tâm đồ, nhưng không theo dõi hoạt động điện não. Các thông số thu được trong đa ký hô hấp đủ để chẩn đoán OSAS.

1.2.4.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán OSAS

Ngày nay để chẩn đoán hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ các tác giả dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội giấc ngủ Hoa Kỳ: Bệnh nhân có tiêu chuẩn A và/hoặc B + tiêu chuẩn C [139].

A. Triệu chứng ngủ gật ban ngày quá mức không giải thích bởi yếu tố nào khác.

B. Ít nhất hai trong số tiêu chuẩn sau: Ngáy nặng, ngừng thở về đêm, thức dậy liên tục trong đêm, giấc ngủ không có sự nghỉ ngơi, mệt mỏi ban ngày, thay đổi sự tập trung.

C. Đa ký giấc ngủ hoặc đa ký hô hấp.

Tuy nhiên, đối với trẻ em tiêu chuẩn về Đa ký giấc ngủ thường rất khó khăn đặc biệt với trẻ nhỏ. Vì vậy các tác giả khuyến cáo việc chẩn đoán hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ dựa vào máy đo đa ký hô hấp với chỉ số ngừng thở-giảm thở (AHI ≥ 1 lần/giờ)

* Chỉ số ngừng thở - giảm thở (Apnea- Hyponea Index- AHI): Là số lượng cơn ngừng thở và giảm thở trong 1 giờ ngủ, được tính toán dựa trên kết quả ghi của máy đa ký hô hấp (RPG) hoặc máy đa ký giấc ngủ (PSG).

$AHI = \text{số cơn ngừng thở} + \text{số cơn giảm thở} / \text{thời gian của giấc ngủ (phút)} \times 60$

*Đánh giá mức độ: Để xác định mức độ nặng của OSAS dựa vào chỉ số AHI

- + Nhẹ : $1 \leq AHI < 5$
- + Trung bình: $5 \leq AHI < 10$
- + Nặng: $AHI \geq 10$

1.2.5. Điều trị ngưng thở khi ngủ ở trẻ em

Trong hai thập kỷ qua, những tiến bộ trong y học về giấc ngủ và sự sẵn có của các công cụ chẩn đoán cải tiến đã dẫn tới việc nhận biết và điều trị bệnh tốt hơn. Việc quản lý bệnh nhân với OSAS đòi hỏi một phương pháp tiếp cận đa ngành và nhiều phương pháp điều trị khác nhau. Việc quyết định điều trị và lựa chọn phương pháp điều trị được thực hiện trên từng bệnh nhi. Trong đó, các phương pháp điều trị chủ yếu bao gồm:

1.2.5.1. Giảm cân

Giảm cân được khuyến cáo cho tất cả trẻ em béo phì[140],[141]. Béo phì là một yếu tố nguy cơ đối với OSAS. Vì vậy kiểm soát cân nặng là rất quan trọng sau khi phẫu thuật AT trong điều trị OSAS. Ngoài liệu pháp thở máy áp

lực dương (CPAP) thường được khuyến cáo sau khi thực hiện AT ở trẻ béo phì thì phẫu thuật giảm cân cũng là phương pháp điều trị giảm cân hiệu quả cho trẻ em bị ngưng thở nặng nề mà đã thất bại trong các phương pháp điều trị khác.

Tất cả trẻ em đều được tập luyện thể dục thể thao cá nhân 4 giờ / tuần và chơi các môn thể thao khác nhau (2 giờ / tuần) và bơi lội (1 giờ / tuần). Các hoạt động thể chất bổ sung cũng được thực hiện theo các nhóm tuổi của trẻ, dành nhiều thời gian giải trí cho các trò chơi ngoài trời. Trước và sau giờ học, trẻ em được kích thích để tập thể dục trong 10 giờ / tuần hoặc thậm chí nhiều hơn nếu muốn[142].

1.2.5.2. Các liệu pháp chống viêm

Viêm đường hô hấp trên là một nguyên nhân quan trọng của rối loạn hô hấp ở trẻ em. Liệu pháp chống viêm nhằm làm giảm phì đại VA -amidân và giảm viêm đường hô hấp trên đã được dùng để điều trị OSAS ở trẻ em. Steroid toàn thân ngăn ngừa không có tác dụng điều trị OSAS [143] và steroid toàn thân kéo dài gây nhiều tác dụng phụ toàn thân. Do đó steroid dạng xịt tại mũi và thuốc đối kháng thụ thể leukotriene đã được lựa chọn và có hiệu quả trong điều trị OSAS mức độ nhẹ đến trung bình.

Corticosteroid dạng xịt tại mũi

Một số nghiên cứu đã chứng minh sự cải thiện mức độ nghiêm trọng của OSAS ở trẻ được điều trị bằng corticoid dạng xịt [144],[145],[146]. Các tác dụng phụ thường gặp nhất được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, có đôi chứng là nhức đầu, kích ứng tại niêm mạc mũi. Trong điều trị dài ngày, có thể có chứng đau thắt ngực, nếu có thường nhẹ. Không có tác dụng phụ nào trên chức năng trực dưới đồi, tuyến yên và tuyến thượng thận đã được chứng minh trong các nghiên cứu được tiến hành cho đến nay [147].

Thuốc đối kháng Leukotriene

Leukotriene là các chất trung gian gây viêm của đường hô hấp. Những chất hòa tan lipid này có liên quan đến sinh bệnh học của cả bệnh hen và dị ứng. Gần đây, các nhà nghiên cứu đã nghiên cứu vai trò của leukotrienes trong

sinh lý bệnh của phì đại VA-amidan và OSAS, chúng đóng vai trò là chất trung gian gây viêm tại chỗ và toàn thân ở trẻ bị OSAS. Tăng sinh các thụ thể leukotrienes đã được xác định trong mô hạnh nhân của trẻ bị OSAS[148]. Do đó, các thuốc chống viêm có thể dùng để điều trị và thay thế phẫu thuật AT trong điều trị OSAS trẻ em.

1.2.5.3. Phẫu thuật cắt amidan - nạo VA

Thường được thực hiện như là phương pháp đầu tiên trong điều trị OSAS ở trẻ em và thường được cho là thành công trong hầu hết các trường hợp[100]. Tuy nhiên các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ thành công của phương pháp này rất khác nhau từ 27,2% - 82,9% [149],[150],[151],[152],[153].

1.2.5.4. Thở máy áp lực dương (Positive airway pressure – PAP)

Máy thở áp lực dương hoạt động như một cái nẹp khí. Khi sử dụng trong giấc ngủ, sự xẹp vùng hầu được máy chống lại bằng cách tạo ra một luồng khí có mức áp lực cao hơn áp lực của khí quyển trong đường hô hấp trên[154]. Điều trị bằng áp lực dương có vai trò làm cho đường hô hấp trên mở liên tục, từ đó ngăn ngừa tắc nghẽn của đường hô hấp bằng cách sử dụng một máy nén khí gắn với mặt nạ qua ống nối.

1.3. Khái quát về HPQ ở trẻ em

Hen là một bệnh lý đa dạng, thường có đặc điểm viêm đường dẫn khí mạn tính. Nó được xác định bởi 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.

Cơ chế bệnh sinh của HPQ rất phức tạp, bao gồm: Cơ chế tăng tính phản ứng của phế quản, cơ chế co thắt phế quản, tái cấu trúc đường dẫn khí trong đó viêm đường dẫn khí là cơ chế chủ yếu, quan trọng nhất.

Tại Việt nam, theo điều tra trước năm 1985 tỷ lệ mắc HPQ là 1-2%. Tỷ lệ HPQ tại một số vùng dân cư nội thành Hà nội năm 1997 là 3,15%, trong đó tỷ lệ mắc hen ở học sinh dưới 13 tuổi: 3,3%. Năm 2001 ước tính có 4 triệu người mắc HPQ [155].

1.3.1. Chẩn đoán HPQ ở trẻ em

1.3.1.1. Triệu chứng lâm sàng HPQ [156], [157].

Triệu chứng cơ năng

Ho: Lúc đầu có thể ho khan, sau có nhiều đờm dãi, ho dai dẳng, ho xuất hiện nhiều vào nửa đêm và về sáng.

Khạc đờm: Đờm màu trắng, dính, soi dưới kính hiển vi có nhiều bạch cầu ái toan. Khi bội nhiễm do vi khuẩn có thể khạc ra đờm có mủ.

Khó thở: Chủ yếu là khó thở ra, nếu nhẹ khó thở chỉ xuất hiện khi gắng sức, khi ho, khi khóc, cười... trường hợp điển hình khó thở biểu hiện liên tục, khó thở ra, có tiếng khò khè, cò cữ thường gặp về đêm, gần sáng.

Có thể có tiền triệu trước khi xuất hiện khó thở như hắt hơi ngứa mũi, chảy nước mũi hoặc có một số dấu hiệu báo trước như: chán ăn, đau bụng...khó thở nặng trẻ có thể tím tái, vã mồ hôi, nói từng từ, không ăn uống được.

Triệu chứng thực thể

Nhìn: Lồng ngực như bị giãn ra, nếu hen mạn tính kéo dài, lồng ngực có thể biến dạng nhô ra phía trước, vai nhô lên, các xương sườn nằm ngang, các khoang liên sườn giãn rộng, những trẻ này chậm lớn.

Gõ phổi: Có thể thấy vang hơn bình thường, vùng đục trước tim giảm.

Nghe: Có tiếng ran rít ran ngáy, tiếng khò khè, rì rào phé nang âm sắc trở nên rít đặc biệt khi thở ra mạnh và kéo dài. Mức độ ran rít, ran ngáy không phản ánh đúng mức độ tắc nghẽn đường thở trong hen. Ngoài ran rít, ran ngáy, ở trẻ nhỏ có thể nghe ran ẩm cả thì thở vào và thì thở ra.

Trong cơn khó thở nặng, trẻ có thể có các dấu hiệu khác như: tím tái, vã mồ hôi, nói khó khăn, rối loạn ý thức. Trường hợp nặng có các biến chứng như tràn khí màng phổi, tràn khí trung thất. Ngoài ra, có thể thấy triệu chứng của dị ứng khác đi kèm với hen như chàm, mày đay, viêm mũi dị ứng.

1.3.1.2. Cận lâm sàng trong chẩn đoán HPQ [156], [157], [158]

Thăm dò chức năng hô hấp bằng phé dung ké

Hen thường biểu hiện bằng rối loạn thông khí tắc nghẽn, được đánh giá bằng các thông số sau: $FEV_1 < 80\%$ so với giá trị dự đoán; Chỉ số FEV_1/VC

<80% so với giá trị dự đoán; Các test trong thăm dò chức năng hô hấp; Test phục hồi phế quản với Ventoline.

Đo lưu lượng đỉnh (PEF): [157]

Đo lưu lượng đỉnh nhằm dự đoán cơn hen cấp. Trẻ có khả năng lên cơn hen khi giá trị đo buổi sáng giảm hơn 20% so với giá trị đo buổi chiều hôm trước.

Công thức máu

Bạch cầu ái toan thường tăng trên 5%. Tăng IgE toàn phần trong máu gặp ở 50% người lớn và 80% trẻ em bị hen [159].

Test lấy da

Thường dương tính với các dị nguyên dạng hít.

Các dấu hiệu lâm sàng của hen phế quản ở trẻ em có nhiều điểm khác biệt so với người lớn, triệu chứng lâm sàng không rõ ràng và không điển hình, xét nghiệm thăm dò chức năng hô hấp kể cả đo lưu lượng đỉnh cũng khó thực hiện ở trẻ em, do đó việc chẩn đoán thường khó khăn.

1.3.2. Điều trị HPQ ở trẻ em

Hen phế quản là bệnh mạn tính, điều trị dự phòng kéo dài vì vậy tỷ lệ tuân thủ điều trị rất thấp. Với nghiên cứu của Horne: sự tuân thủ điều trị của hen chỉ từ 30-70% [160]. Một nghiên cứu ở 146 bệnh nhân HPQ tại Hà Lan cho thấy tỷ lệ không tuân thủ điều trị là 57,5%. Theo nghiên cứu của Bùi Thị Hạnh Duyên tuân thủ điều trị có thể là yếu tố chính giúp hen bậc 4 trở về hen bậc 1 trong quá trình điều trị hen [161]. Như vậy việc tuân thủ điều trị đã kiểm soát tốt bệnh hen, làm giảm bậc hen, giảm nguy cơ xuất hiện cơn hen cấp cũng như là giảm tỷ lệ nhập viện của hen phế quản.

1.3.2.1. Điều trị dự phòng HPQ

Mục tiêu điều trị dự phòng HPQ [162]

Cho đến nay việc chữa khỏi hẳn bệnh HPQ vẫn là một thách thức lớn, nhưng những tiến bộ trong điều trị dự phòng hen đã không chỉ dừng lại ở mức kiểm soát được các triệu chứng mà còn nâng cao chất lượng cuộc sống của các người bệnh HPQ. Điều trị dự phòng nhằm đáp ứng các mục tiêu sau:

Giảm tối thiểu hoặc không có triệu chứng của bệnh, kể cả về đêm; Giảm tối thiểu các cơn hen cấp tính; Hạn chế sử dụng cường β_2 tác dụng ngắn; Không tử vong, không cấp cứu do cơn hen cấp; Không hạn chế hoạt động thể lực; Lưu lượng đỉnh gần mức bình thường và chênh lệch lưu lượng đỉnh dưới 20% trong ngày; Giảm tới mức tối thiểu hoặc không có tác dụng không mong muốn của thuốc.

Nội dung điều trị dự phòng [162]

Điều trị dự phòng hen theo mức độ nặng nhẹ của bệnh theo khuyến cáo của GINA.

Bậc 1 (Hen nhẹ, ngắt quãng): Không cần dùng thuốc điều trị dự phòng.

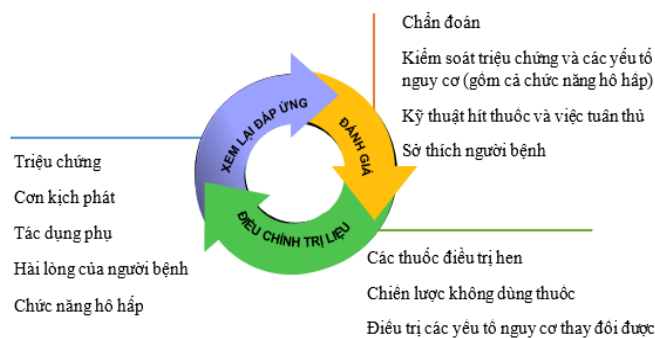
Bậc 2 (Hen nhẹ, dai dẳng): Chỉ dùng một loại thuốc dự phòng cơn nếu cần, đó là sử dụng ICS, hoặc cromone, hoặc Leucotrien.

Bậc 3 (Hen vừa, dai dẳng): phối hợp ICS, với một trong các loại thuốc khác như LABA dạng hít hoặc theophylline phóng thích chậm hoặc leucotrien.

Bậc 4 (Hen nặng, dai dẳng): dùng liều cao ICS phối hợp với LABA dạng hít, cộng với 1 trong 2 loại thuốc khác nhau như theophylline phóng thích chậm hoặc leucotrien.

1.3.2.2. Điều trị kiểm soát HPQ ở trẻ em

Tuân theo một chu trình chặt chẽ và liên tục gồm đánh giá, điều chỉnh việc điều trị và xem lại đáp ứng (Hình 10).



Hình 1.4. Chu trình xử trí hen dựa trên sự kiểm soát [163]

Điều trị dự phòng hàng ngày nên được bắt đầu ngay khi bệnh nhân được chẩn đoán xác định HPQ. Cần đánh 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.

Sơ đồ điều trị kiểm soát hen (Theo GINA 2009) [164]

MỨC ĐỘ KIỂM SOÁT	HÀNH ĐỘNG ĐIỀU TRỊ
Kiểm soát tốt	Duy trì và tìm bậc kiểm soát thấp nhất
Kiểm soát một phần	Xét tăng bậc để đạt được kiểm soát
Chưa kiểm soát được	Tăng bậc cho đến khi kiểm soát
Đợt kịch phát	Điều trị đợt kịch phát

Các bước điều trị dự phòng

Bước 1	Bước 2	Bước 3	Bước 4	Bước 5
Giáo dục sức khỏe về Hen				
Kiểm soát môi trường				
Cường β_2 tác dụng nhanh (khi có cơn)	Cường β_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 β_2 tác dụng dài	ICS liều trung bình hoặc cao cùng với cường β_2 tác dụng dài	Glucocorticoid steroid dạng uống (liều thấp nhất)
	Kháng Leukotrien	ICS liều trung bình hoặc cao	Kháng Leukotrien	Liệu pháp kháng IgE
		ICS liều thấp cùng kháng Leukotrien	Theophyllin phóng thích chậm	
		ICS liều thấp cùng Theophyllin phóng thích chậm		

1.4. Đặc điểm ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ em hen phế quản

1.4.1. *Mối liên quan giữa ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ và hen phế quản ở trẻ em*

OSAS và Hen có nhiều yếu tố nguy cơ chung, tác động 2 chiều và làm ảnh hưởng đến nhau:

OSAS- béo phì- hen: Có vẻ như mối liên hệ giữa bệnh HPQ và OSAS làm trầm trọng thêm hình ảnh lâm sàng của hen, OSAS có thể kích thích tăng cân, đóng một vai trò quan trọng trong mức độ hen[165]. OSAS ảnh hưởng đến sự ổn định lipid, viêm hệ thống và liên quan đến chứng béo phì, ảnh hưởng đến sự điều chỉnh đường huyết, tác động vào sự nhạy cảm với insulin, nhưng không phụ thuộc vào BMI [166].

OSAS- viêm toàn thân- hen: OSAS có ảnh hưởng xấu đến ngưỡng lipid và thúc đẩy phản ứng viêm, chứng minh bằng sự gia tăng có thể đảo ngược protein C-reactive (CRP)[166]. Nghiên cứu cho thấy mức triglyceride giảm sau khi phẫu thuật cắt amidan – nạo VA (AT), mặc dù chỉ trong nhóm trẻ béo phì. Ở cả hai nhóm, nồng độ apoB huyết thanh giảm đáng kể sau khi thực hiện AT, và hiệu quả cao hơn một chút trong nhóm trẻ không béo phì. Tương tự, nồng độ CRP trong huyết thanh trẻ OSAS, giảm tương ứng với chỉ số AHI sau phẫu thuật AT, giảm đáng kể hơn trong nhóm trẻ không béo phì. Bằng cách giảm bão hòa oxy máu, tăng áp lực đường thở, và phân mảnh giấc ngủ; OSAS có thể gây ra hoặc làm nặng thêm tình trạng viêm vùng hầu họng thông qua các tác động lên hoạt tính tăng phản ứng, stress oxít hóa, hoặc cả hai[167].

TNF- α được coi là một dấu ấn sinh học của OSA. Vgontzas đã chứng minh rằng sự ức chế TNF- α có thể làm giảm mức độ nghiêm trọng của OSAS [168]. Gozal lưu ý rằng trẻ có OSAS từ mức độ trung bình đến nặng có nồng độ TNF- α tăng cao trong những giờ đầu của buổi sáng và trẻ có phì đại VA-amidan giảm TNF- α sau khi điều trị phẫu thuật[79]. TNF- α là một cytokine

tiền viêm mạn có vai trò quan trọng trong sự hình thành bệnh hen do cản trở sự co thắt cơ trơn đường hô hấp[169].

OSAS- leptin- hen: Nồng độ leptin máu tỉ lệ thuận với lượng mô mỡ; do đó, trẻ em béo phì và người lớn có tăng mức độ leptin máu[170]. Nồng độ leptin máu ở trẻ béo phì cao hơn ở trẻ không béo phì (trung bình là 18,1 ng / ml so với 2,8 ng / ml)[171]. Ngoài ra, trẻ em bị hen cũng có khả năng tăng mức leptin cao gấp đôi so với những trẻ không bị hen, nồng độ leptin tương ứng là 3,53 ng / ml và 2,26 ng / ml [172].

OSAS- trào ngược dạ dày- hen: Sự gia tăng đáng kể áp suất âm tính do tắc nghẽn đường thở trên có thể dẫn đến sự di chuyển ngược của các chất chứa trong dạ dày gây trào ngược dạ dày thực quản (Gastrooesophageal reflux; GER)[173].

Bệnh nhân có GER có nhiều đợt OSAS hơn những người không có triệu chứng GER. GER gây ra bởi OSAS có thể đóng một vai trò quan trọng trong các triệu chứng hen[165]. Kiljander nghiên cứu 90 bệnh nhân hen và báo cáo rằng 32 (36%) có chẩn đoán GER [174].

Tuy nhiên, tỷ lệ này có thể lên tới 84% như trong nghiên cứu của Sontag trên 62 bệnh nhân bị hen và GER; trong đó có 24 người dùng thuốc kháng acid (nhóm chứng), 22 bệnh nhân dùng ranitidine (150 mg) và 16 bệnh nhân được làm phẫu thuật. Những người được điều trị phẫu thuật cho thấy giảm ngay lập tức cơn ho và khó thở. Sau 2 năm, đã có sự cải thiện về hen ở 74,5% bệnh nhân được điều trị phẫu thuật, tỷ lệ cải thiện về hen là 9,1% ở nhóm dùng ranitidin, và 4,2% ở nhóm điều trị thuốc kháng axit. Trong nhóm bệnh nhân đã trải qua điều trị phẫu thuật, điểm triệu chứng hen tăng 43%, trong khi ở nhóm dùng ranitidine và nhóm chứng, điểm triệu chứng hen tăng ít hơn 10% [175].

OSAS- đường hô hấp trên- hen: Xu hướng hiện tại là coi mũi và phế quản là những bộ phận của đường thở. Viêm mũi được coi là một yếu tố nguy

cơ độc lập đối với bệnh hen. Tỷ lệ bệnh nhân hen có triệu chứng viêm mũi có thể lên đến 100% [176]. Kiely thấy sau bốn tuần điều trị bằng corticosteroid (fluticasone propionate), chỉ số AHI thấp hơn trong nhóm bệnh nhân sử dụng fluticasone so với nhóm chứng [177]. Kheirandish-Gozal dùng budesonide xịt mũi trong 6 tuần ở trẻ bị OSAS mức độ nhẹ và ghi nhận sự cải thiện đáng kể các biến số liên quan đến OSAS, 54,1% trẻ đã đạt đến ngưỡng bình thường và cũng có sự giảm kích thước VA. Việc ngưng dùng corticosteroid mũi không ảnh hưởng đến kết quả điều trị [144].

Ở trẻ em bị OSAS, các vị trí tắc nghẽn trên đường thở phổ biến nhất là: VA (57%), vòm miệng mềm (29%) và amidan (14%) [178]. Donnelly và cộng sự nghiên cứu đường thở trên bằng cách sử dụng hình ảnh cộng hưởng từ và phát hiện thấy hiện tượng xẹp của hầu họng ở 81% trẻ có OSAS, không phát hiện thấy hiện tượng xẹp trong nhóm chứng (trẻ khỏe mạnh)[179]. Tuy nhiên, OSAS vẫn còn dai dẳng ở 45% số trẻ em được phẫu thuật AT[149]. Do đó, phì đại VA- amidan chỉ là một trong những nguyên nhân gây ra OSAS ở trẻ em. Các yếu tố kích hoạt khác như nhiễm khuẩn và viêm mô tuyến nên được đánh giá đầy đủ hơn.

OSAS và ảnh hưởng đến kiểm soát HPQ

OSAS có thể đóng góp vào sự giảm kiểm soát của hen nếu không được điều trị, đặc biệt là triệu chứng hen về đêm. Ở bệnh nhi bị hen, OSAS cần được phát hiện bất cứ khi nào kiểm soát hen không hoàn toàn hoặc kiểm soát một phần, mặc dù trẻ đã được điều trị và dự phòng hen theo phác đồ[180].

OSAS có thể làm nặng thêm bệnh hen theo nhiều cách khác nhau: Làm tăng tình trạng trào ngược dạ dày- thực quản; Làm gia tăng tỷ lệ tăng cân và béo phì; Làm giới hạn dòng khí thở ra; Làm tăng tình trạng viêm toàn thân và tại đường hô hấp [180].

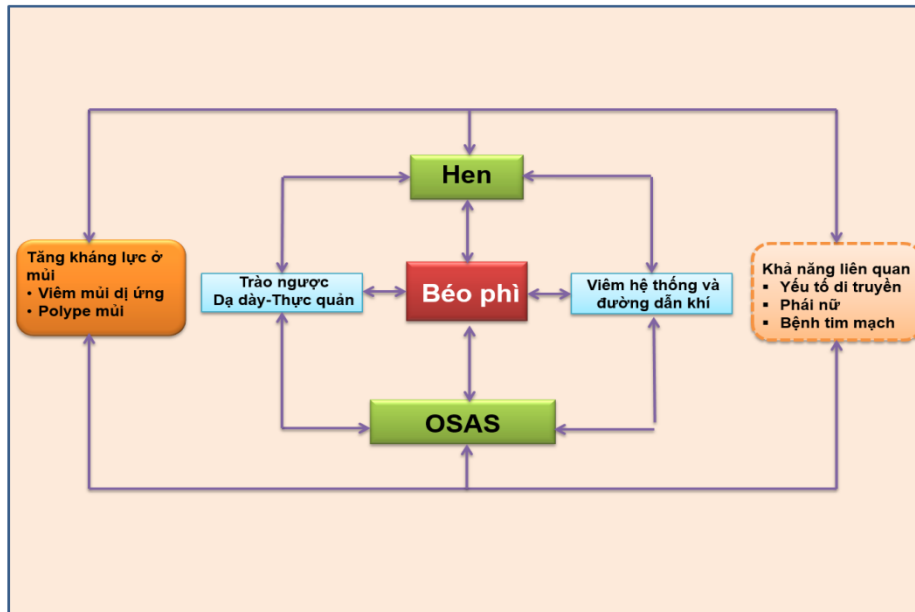
OSAS làm gia tăng hiện tượng viêm thông qua các cytokine gây viêm (IL-4, IL-12...) lưu hành trong máu được kích thích bởi các gốc oxít hóa, được sinh ra bởi tình trạng giảm oxy máu cách khoảng về đêm. Do vậy sẽ làm nặng thêm tình trạng viêm trong hen và triệu chứng hen. Những hóa chất gây viêm sinh ra do OSAS có thể làm tăng cân, béo phì và sẽ làm cho bệnh hen nặng hơn [180].

Tỷ lệ cao của OSAS ở bệnh nhân hen xuất hiện có liên quan đến béo phì. Cottrell và CS đã tiến hành 1 nghiên cứu cắt ngang gồm 17.994 trẻ (trong độ tuổi từ 4-12) 14% bệnh nhân được chẩn đoán hen. Tỷ lệ hen tương ứng từng nhóm BMI. Tỷ lệ mắc hen cao ở nhóm trẻ béo phì và thậm chí cao hơn ở nhóm trẻ bệnh béo phì. Nó gợi ý rằng ngoài một ngưỡng nào đó của bệnh béo phì, yếu tố chuyển hóa trở thành một yếu tố tham gia vào sinh lý bệnh viêm đường hô hấp trên, cũng như là phản ứng quá mức của phế quản, có thể ảnh hưởng tới biểu hiện lâm sàng của hen.

Dường như liên quan giữa hen và OSAS làm xấu đi hình ảnh lâm sàng của bệnh hen. OSAS liên quan đến béo phì, đóng một vai trò đáng kể trong độ nặng của hen. OSAS cản trở sự cân bằng nội mô của lipid và gây viêm hệ thống. OSAS khi kết hợp với béo phì ảnh hưởng đến sự điều chỉnh đường huyết, cản trở độ nhạy với Insulin, không phụ thuộc vào BMI [181]. Komakula và CS tìm thấy có mối quan hệ kết hợp giữa BMI, mức Leptin và mức Adiponectin với giảm sút nồng độ khí thở ra oxít nitrit ở bệnh nhân hen [182].

Ngoài ra việc giảm dòng khí thở ra khi ngủ do OSAS sẽ gây giảm oxy máu và làm cho cơ trơn phế quản dễ bị co thắt hơn do những đợt ngưng thở giảm thở và làm cho triệu chứng của bệnh hen sẽ nặng hơn về đêm. Thực tế là về đêm SaO₂ thấp hơn đáng kể ở những bệnh nhân hen nặng so với bệnh nhân hen được kiểm soát. Tỷ lệ cao của OSAS ở bệnh nhân bị hen nặng đã khẳng định rằng việc nhận biết và điều trị OSAS đóng một vai trò quan trọng trong cải thiện, kiểm soát hen. Khoảng 63% trẻ em hen nặng có OSAS [183].

Mặc dù mối quan hệ giữa OSAS và hen là phổ biến, nhưng rất phức tạp, vì vậy chúng ta cần phải tiếp tục nghiên cứu. OSAS có thể đóng góp vào sự thiếu kiểm soát của hen nếu không được điều trị, đặc biệt là triệu chứng hen về đêm.



Hình 1.5. Liên quan sinh bệnh học OSAS và HPQ.

1.4.2. Điều trị OSAS ở trẻ bị HPQ

Thuốc chống viêm kháng Leucotriene

Leukotrienes (LTs) là một nhóm các chất trung gian hóa học có bản chất là các acid béo được Samuelsson và cộng sự phát hiện vào năm 1979. Đây là sản phẩm của quá trình chuyển hóa acid arachidonic theo con đường 5-Lipoxygenase trên màng của bạch cầu ái toan, tế bào mast và lympho bào. Các leukotrienes sẽ gắn và hoạt hóa các receptor đặc hiệu, khởi động chuỗi phản ứng dẫn đến co cơ, tăng tính thấm thành mạch. LTs, đặc biệt LTB4 đóng vai trò chủ yếu trong khởi phát miễn dịch bởi khả năng ngưng tập bạch cầu để giết và thực bào vi khuẩn. Sau đó sinh ra các chemokine và cytokines [184],[185],[186].

LTs được sản xuất rất nhiều ở bệnh nhân hen phế quản so với người bình thường. Những nghiên cứu gần đây cho thấy sự hiện diện của leukotrienes và LT receptor ở mô amidan của trẻ em bị OSAS. Bởi vậy, các

thuốc đối kháng leukotrien, được sử dụng để điều trị hen phế quản và viêm mũi dị ứng và hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ [185],[187].

Có 2 cơ chế làm giảm bớt các hoạt tính của các leukotrienes là ức chế tổng hợp leukotrienes hoặc cạnh tranh vị trí gắn của chúng trên các receptor tế bào, và chủ yếu tác động trên receptor Cys-LT1. Các thuốc kháng leukotrienes như montelukast, zafirlukast, pranlukast tác dụng bằng cách cạnh tranh gắn vào các phân tử cysLT1 nên làm mất tác dụng của LTs, tác dụng làm cải thiện các triệu chứng viêm mạn tính của đường hô hấp [188].

Montelukast là chất đối kháng thụ thể leukotrienes có hiệu quả, an toàn, dung nạp tốt, và Cơ quan Quản lý Dược -Thực phẩm Hoa Kỳ đã phê duyệt để điều trị dự phòng viêm trong bệnh hen và viêm mũi dị ứng ở trẻ em từ 1 tuổi trở lên và còn được sử dụng để điều trị cho trẻ em có hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn ở mức độ nhẹ [188]. Hơn nữa, nó không gây ra sự kháng thuốc trong các nghiên cứu dài hạn [147]. Tác dụng phụ có thể là các vấn đề về hành vi và các bất thường về tâm thần kinh, tuy nhiên các tác dụng phụ này rất ít khi xảy ra [189].

Goldbart và CS tiến hành một nghiên cứu đối chứng mù đôi, giả dược để đánh giá hiệu quả điều trị Montelukast trên trẻ bị OSAS [190]. Trẻ em từ 2 -10 tuổi bị OSAS mức độ nhẹ và trung bình (AHI từ 1 - 10/ giờ trên PSG) được chọn ngẫu nhiên để dùng Montelukast hoặc giả dược trong 12 tuần. Trong nhóm sử dụng Montelukast, chỉ số AHI cải thiện đáng kể có ý nghĩa từ 3,7 xuống 1,9/giờ, trong khi không có sự thay đổi về chỉ số AHI trung bình trong nhóm dùng giả dược (3,5 đến 3,7/giờ). Kích thước amidan trên phim chụp X -quang cổ cũng giảm đáng kể ở nhóm dùng Montelukast. Nghiên cứu này cho thấy Montelukast đường uống 4 mg cho trẻ em từ 2 đến 6 tuổi và 5 mg cho trẻ từ 6 đến 14 tuổi, dùng trong 12 tuần ở trẻ bị OSA, làm giảm đáng kể mức độ nghiêm trọng của rối loạn hô hấp về đêm, làm giảm kích thước mô amidan và cải thiện đáng kể các triệu chứng trong giấc ngủ. Hơn nữa, điều trị không liên quan đến bất kỳ phản ứng phụ nào và được dung nạp tốt. Những phát hiện này được lặp lại, trong một

ngiên cứu mù đôi, cho thấy Montelukast trong 16 tuần làm giảm đáng kể mức độ nặng của chứng ngưng thở tắc nghẽn ở trẻ 2-10 tuổi [191].

Corticosteroid dạng xịt tại mũi

Một số nghiên cứu đã chứng minh sự cải thiện mức độ nặng của OSAS ở trẻ được điều trị bằng corticoid dạng xịt [144],[145],[146]. Các tác giả đã định rằng corticosteroid dạng xịt làm giảm gánh nặng bệnh tật của OSAS bằng cách giảm sự đề kháng và giảm viêm niêm mạc đường hô hấp trên. Ngoài ra, corticosteroid dạng xịt cũng kiểm soát các triệu chứng của viêm mũi dị ứng, một tình trạng đồng bệnh phổ biến ở trẻ bị OSAS.

Phối hợp thuốc kháng Leucotriene và Corticosteroid xịt mũi

Sự kết hợp giữa Montelukast và Corticosteroid dạng xịt tại chỗ cũng có hiệu quả điều trị OSAS ở trẻ em. Trong một nghiên cứu hồi cứu 752 trẻ có OSAS mức độ nhẹ được điều trị kết hợp với Corticosteroid dạng xịt và Montelukast trong 12 tuần, hơn 80% trẻ cải thiện các triệu chứng lâm sàng [192]. Hơn nữa, 62% trong số 445 trẻ này đã bình thường các thông số trên PSG (chỉ số AHI < 1/giờ). Sử dụng kết hợp Montelukast và Budesonase xịt mũi trong 12 tuần ở trẻ em bị OSAS sót lại sau phẫu thuật AT cũng dẫn đến cải thiện đáng kể chỉ số AHI, độ bão hòa oxy và chỉ số hô hấp; trong khi không có thay đổi đáng kể xảy ra trong nhóm chứng. Tuy nhiên, nghiên cứu không có kết quả theo dõi kéo dài lâu hơn 12 tuần sau khi ngưng dùng thuốc [193].

Một liệu trình điều trị Singulair 4mg mỗi ngày cho trẻ dưới 6 tuổi và Singulair 5mg mỗi ngày cho trẻ từ 6 tuổi trở lên trong 12 tuần cũng có hiệu quả làm thuyên giảm và góp phần kiểm soát bệnh hen ở bệnh nhân hen với OSAS và hen không được kiểm soát [2],[190].

Giảm cân

Tỷ lệ OSAS ở trẻ em béo phì dao động từ 13% - 66%, cao hơn đáng kể so với tỷ lệ hiện mắc của OSAS ở trẻ bình thường. Trẻ béo phì cũng có nguy cơ bị tắc nghẽn liên tục sau khi thực hiện AT và vẫn có nguy cơ tiếp

tục gia tăng trọng lượng cơ thể đặc biệt là những trẻ có tiền sử gia đình bị OSAS, các bất thường về mặt giải phẫu khác của đường thở trên[194]. Vì vậy liệu pháp giảm cân được khuyến cáo cho tất cả trẻ em béo phì bị OSAS.

Phẫu thuật cắt amidan - nạo VA

Thường được thực hiện như là phương pháp điều trị đầu tiên trong OSAS ở trẻ em và thường được cho là thành công trong hầu hết các trường hợp [100]. Tuy nhiên ở trẻ em bị OSAS và HPQ, có amidan – VA quá phát chưa có chỉ định phẫu thuật thì việc điều trị nội khoa với thuốc chống viêm kháng Leucotriene và tối ưu hóa điều trị HPQ giúp cải thiện tình trạng bệnh.

Thở máy áp lực dương (Positive airway pressure – PAP)

Điều trị bằng áp lực dương có vai trò làm cho đường hô hấp trên mở liên tục, từ đó ngăn ngừa tắc nghẽn của đường hô hấp bằng cách sử dụng một máy nén khí gắn với mặt nạ qua ống nối để tạo ra một luồng khí có mức áp lực cao hơn áp lực của khí quyển trong đường hô hấp trên.

Mặc dù liệu pháp PAP có hiệu quả trong điều trị OSAS ở trẻ em[195], việc sử dụng rộng rãi bị hạn chế do sự tuân thủ kém. Việc theo dõi chặt chẽ là cần thiết để xác định các vấn đề và cải thiện tuân thủ PAP. Bệnh nhân cần được đánh giá lại 30 ngày sau khi bắt đầu điều trị PAP. Dữ liệu khách quan về sự tuân thủ cần được thu thập bằng cách tải xuống dữ liệu sử dụng từ chính thiết bị [196]. Liệu pháp hành vi, có thể cải thiện sự tuân thủ ở một số bệnh nhân nhi khoa [197].

Kiểm soát môi trường sống trẻ em bị OSAS-HPQ

Trẻ bị OSAS-HPQ có tỷ lệ bị dị ứng cao. Tất cả trẻ em bị OSAS và HPQ nên tránh khói thuốc lá, các chất ô nhiễm trong nhà khác và các chất gây dị ứng trong nhà vì chúng có thể gây tắc nghẽn mũi và tăng sức đề kháng đường hô hấp trên. Điều trị viêm mũi dị ứng có thể có hiệu quả nhưng phải phối hợp điều trị đặc hiệu với kiểm soát và tránh tiếp xúc các chất gây ô nhiễm, các chất gây dị ứng trong nhà[198].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân trên 5 tuổi được chẩn đoán xác định hen phế quản được khám và điều trị tại khoa Miễn dịch – Dị ứng – Khớp Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 12/2015 đến hết tháng 12/2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu

- Bệnh nhân trên 5 tuổi được chẩn đoán HPQ theo tiêu chuẩn GINA 2014 [199].
- Bệnh nhân ngoài cơn hen cấp.
- Bệnh nhân và người nhà đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang trong cơn hen cấp
- Bệnh nhân và người nhà không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán hen phế quản

2.1.3.1. Chẩn đoán hen phế quản ở bệnh nhân trên 5 tuổi (Theo GINA 2014)

* Lâm sàng

- Bệnh nhân có những đợt ho, khò khè, khó thở, nặng ngực tái đi tái lại.
- Triệu chứng xuất hiện hoặc nặng hơn về đêm và sáng sớm, làm người bệnh thức giấc.
- Triệu chứng xuất hiện hoặc nặng hơn theo mùa.
- Triệu chứng xuất hiện hoặc xấu đi khi tiếp xúc với dị nguyên hoặc các yếu tố nguy cơ như: hóa chất, bụi nhà, khói thuốc, nhiễm siêu vi trùng đường hô hấp...
- Bệnh nhân có cơ địa chàm, dị ứng hoặc tiền sử gia đình có người mắc hen hoặc các bệnh dị ứng khác.
- Các triệu chứng được cải thiện khi sử dụng thuốc giãn phế quản.

*Cận lâm sàng:

+ Đo chức năng hô hấp bằng máy phế dung kế Quark PFT1 do hãng Comed của Ý sản xuất có phần mềm lưu giữ, tự động tính kết quả so với chuẩn và vẽ đồ thị trên máy vi tính có biểu hiện rối loạn thông khí tắc nghẽn: $FEV1 \leq 80\%$ giá trị dự đoán, $FEV1/VC \leq 80\%$.

+ Test phục hồi phế quản (+)

Đo chức năng thông khí trước và sau khi dùng Ventoline dưới dạng phun hít với liều 200 μ g; sau 10 phút nếu FEV1 tăng lên 12% (hoặc trên 200ml) thì test phục hồi phế quản dương tính, điều đó chứng tỏ bệnh nhân có rối loạn thông khí tắc nghẽn.

+ Đo nồng độ NO khí thở ra bằng máy NOBreath

+ Công thức máu: bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan (thường tăng trên 5%).

+ Tăng IgE toàn phần trong máu: gặp ở 50% người lớn và 80% trẻ em bị hen, có giá trị trong chẩn đoán, theo dõi và điều trị hen.

*Phân loại độ nặng của bệnh HPQ theo GINA:

Bảng 2.1. Phân bậc hen theo mức độ nặng nhẹ HPQ[200]

Các mức độ	Triệu chứng hàng ngày	Con cấp	Triệu chứng về đêm	FEV1 hoặc PEF (% theo dự tính)	Dao động FEV1 hoặc PEF
HPQ BẬC 1 (Hen nhẹ ngắt quãng – Intermittent)	< 1lần/tuần	Nhẹ	≤ 2 lần/tháng	$\geq 80\%$	<20%
HPQ BẬC 2 (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	$\geq 80\%$	20-30%
HPQ BẬC 3 (Hen vừa dai dẳng – Moderate Persistent)	Hàng ngày	Có thể ảnh hưởng đến hoạt động và giấc ngủ	>1 lần/tuần	60%-80%	>30%
HPQ BẬC 4 (Hen nặng dai dẳng – Severe Persistent)	Hàng ngày	Thường xuyên Hạn chế hoạt động thể lực	Thường xuyên	<60%	>30%

2.1.3.2. Đánh giá mức độ kiểm soát hen

* Đánh giá mức độ kiểm soát hen theo GINA

Bảng 2.2. Phân loại hen theo mức độ kiểm soát hen[201]

	Kiểm soát hoàn toàn: Tất cả đặc điểm	Kiểm soát một phần: ≥ 1 đặc điểm trong 1 tuần bất kỳ	Chưa được kiểm soát
Triệu chứng ban ngày	≤ 2 lần/ tuần	> 2 lần/ tuần	≥ 3 đặc điểm trong mức kiểm soát 1 phần trong một tuần bất kỳ
Hạn chế hoạt động	Không	Một phần	
Triệu chứng về đêm/ thức giấc	Không	Một phần	
Đòi hỏi điều trị	≤ 2 lần/ tuần	> 2 lần/ tuần	
Chức năng phổi (FEV1)	Bình thường	$< 80\%$ giá trị lý thuyết	
Cơn hen cấp	Không	≥ 1 lần/năm	1 lần/tuần

*Đánh giá mức độ kiểm soát hen theo ACT:

Bộ câu hỏi trắc nghiệm kiểm soát hen ACT(Asthma Control Test) (Phụ lục 2) [202]

Cách tính điểm:

- ≤ 20 điểm: Hen chưa được kiểm soát
- 20 – 24 điểm: Hen được kiểm soát 1 phần
- 25 – 27 điểm: Hen được kiểm soát hoàn toàn

2.1.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng ngưng thở khi ngủ ở trẻ em

- Chẩn đoán hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ dựa vào máy đo đa ký hô hấp với chỉ số ngưng thở- giảm thở: AHI ≥ 1 lần/h [139].

* Chỉ số ngưng thở - giảm thở (apnea- hyponea index- AHI): Là số lượng cơn ngưng thở và giảm thở trong 1 giờ ngủ. Nó có thể được tính toán dựa trên kết quả ghi của máy đa ký hô hấp.

AHI= số cơn ngưng thở + số cơn giảm thở / thời gian của giấc ngủ (phút) x 60.

Dựa vào chỉ số AHI để chẩn đoán và phân loại mức độ nặng OSAS.

- AHI<1: không có hội chứng ngừng thở do tắc nghẽn.
- Độ nhẹ : $1 \leq \text{AHI} < 5$
- Độ trung bình: $5 \leq \text{AHI} < 10$
- Độ nặng: $\text{AHI} \geq 10$

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1 và 2: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Mục tiêu 3: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

2.2.2. Cách tính cỡ mẫu:

Mục tiêu 1: Thuận tiện, dự kiến lấy khoảng 139 bệnh nhân.

Mục tiêu 2: Chọn mẫu có chủ đích là những bệnh nhân HPQ bị ngưng thở tắc nghẽn: 99 bệnh nhân ($\text{AHI} \geq 1$), cỡ mẫu ≥ 30 bệnh nhân đảm bảo ý nghĩa thống kê.

Mục tiêu 3: Chọn mẫu có chủ đích là những bệnh nhân HPQ bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ điều trị theo phác đồ dự phòng hen của GINA và Singulair 4mg - 5mg -10mg / ngày x 12 tuần. Đánh giá kết quả sau 3 tháng và 6 tháng điều trị.

2.2.3. Quy trình nghiên cứu

- Bệnh nhân HPQ đến khám tại phòng khám khoa Miễn dịch – Dị ứng – Khớp bệnh viện Nhi Trung Ương 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. 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_{ENO} , đo chức năng hô hấp, làm nghiệm pháp phục hồi phế quản.

- Bệnh nhân được chẩn đoán HPQ, phân loại độ nặng của bệnh theo GINA chia mức độ nặng của hen thành 4 bậc. Phân loại này được sử dụng để xác định cách thức điều trị dự phòng hen cho bệnh nhân.

- Bệnh nhân được đo đa ký hô hấp khi ngủ vào buổi tối bằng máy Apnea-Link tại nhà hoặc tại phòng đa ký. Phân chia mức độ nặng hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ theo chỉ số AHI.

- Can thiệp điều trị: Sau khi được đo đa ký giấc ngủ bệnh nhân được chia thành 2 nhóm, được điều trị theo phác đồ và theo dõi theo lộ trình 3 tháng, 6 tháng:

- Nhóm bệnh nhân HPQ không bị OSAS: điều trị dự phòng HPQ cho bệnh nhân theo phác đồ của GINA.
- Nhóm bệnh nhân HPQ bị OSAS: điều trị dự phòng HPQ cho bệnh nhân theo phác đồ của GINA kết hợp uống Singulair trong 12 tuần: 1 liều duy nhất vào buổi tối, 4mg/ ngày ở trẻ dưới 6 tuổi, 5mg/ ngày ở trẻ từ 6-10 tuổi và 10mg/ ngày ở trẻ trên 10 tuổi

Điều trị dự phòng HPO theo phác đồ của GINA [200]

- + 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 2.3: Liều corticosteroid dự phòng trong hen phế quản theo GINA [200]

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.

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.
- + Đánh giá các triệu chứng ban ngày và về đêm của OSAS.
- + Đánh giá sự tuân thủ và dung nạp sử dụng Singulair của bệnh nhân HPQ bị OSAS có dùng Singulair phối hợp.

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.
 - + Tiếp tục duy trì Singulair uống đủ 12 tuần cho bệnh nhân HPQ bị OSAS.
- *Khám lại lần 2 (sau 3 tháng)*: Đánh giá tình trạng kiểm soát hen của bệnh nhân theo GINA và ACT, đo chức năng hô hấp, đo F_ENO và phân tích, đo đa ký hô hấp lần 2 kiểm tra.

- + Đánh giá mức độ đáp ứng với điều trị: bảng kiểm ACT.
- + Số lần và thời gian phải dùng thêm thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh; Kiểm tra sự tuân thủ điều trị và cách dùng, liều lượng thuốc của bệnh nhân.
- + Đánh giá các triệu chứng ban ngày và ban đêm của OSAS.
- + Đánh giá sự tuân thủ và dung nạp sử dụng Singulair của bệnh nhân HPQ bị OSAS.

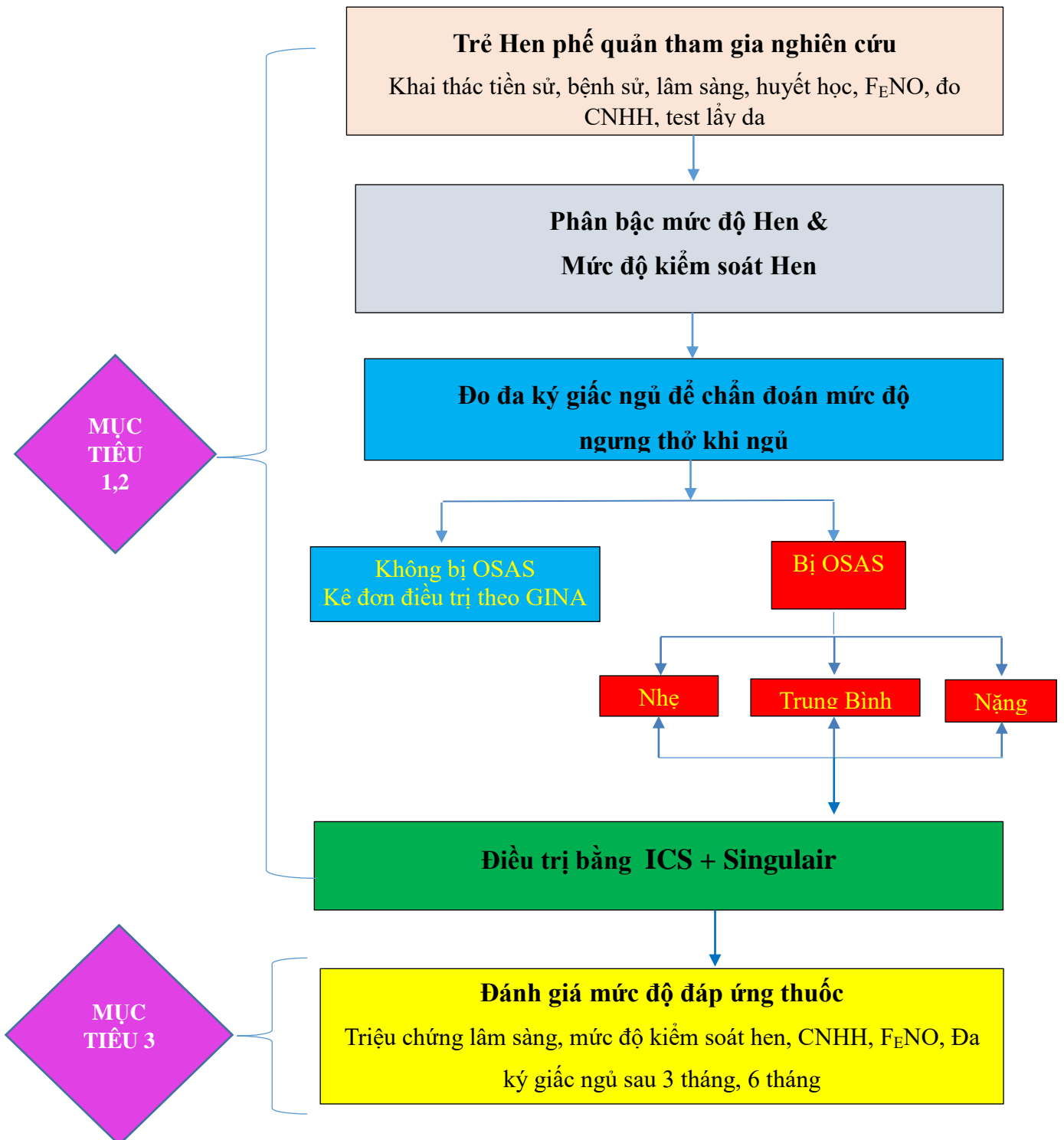
Tư vấn điều trị tiếp sau khám lại lần 2:

- + Nếu HPQ kiểm soát: duy trì điều trị. Nếu HPQ không kiểm soát: tăng một bậc điều trị theo GINA.
- *Khám lại lần 3 (sau 6 tháng)*: Đánh giá tình trạng kiểm soát hen của bệnh nhân theo GINA và ACT, đo chức năng hô hấp, đo F_ENO và phân tích, đo đa ký hô hấp lần 3.

- + Đánh giá mức độ đáp ứng với điều trị; Số lần và thời gian phải dùng thêm thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh; Kiểm tra sự tuân thủ điều trị và cách dùng, liều lượng thuốc của bệnh nhân.
- + Đánh giá các triệu chứng ban ngày và về đêm của OSAS

Tư vấn điều trị tiếp sau khám lại lần 3:

- + Nếu HPQ kiểm soát: duy trì điều trị. Nếu HPQ không kiểm soát: tăng một bậc điều trị theo GINA. Kết hợp theo dõi và đo đa ký hô hấp cho những bệnh nhân còn bị OSAS sau điều trị



Ghi chú: CNHH – Chức năng hô hấp

Sơ đồ nghiên cứu

2.2.4. Đánh giá kết quả điều trị

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 lần 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 điều trị: Dựa vào 3 tiêu chí:

TIÊU CHÍ 1: Đánh giá đáp ứng thuốc dựa vào mức độ kiểm soát hen theo GINA [183]:

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.

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) [202] (Phụ lục 2):

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 thuyên giảm các triệu chứng ban ngày và ban đêm của OSA và chỉ số ngưng thở-giảm thở (AHI trung bình) giảm sau điều trị.

2.2.5. Các biến số nghiên cứu

Mục tiêu 1

- Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu
 - Tuổi: tuổi bệnh nhân tính bằng năm và được làm tròn theo quy định của tổ chức y tế thế giới.
 - Giới : nam và nữ

- Chiều cao: cm
 - Cân nặng: Kg
 - Chỉ số khối cơ thể BMI (Body Mass Index): Là tỷ lệ giữa cân nặng chia cho bình phương chiều cao của bệnh nhân, đơn vị là kg/m^2
- Tần suất mắc OSAS ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu
- Chỉ số ngưng thở - giảm thở khi ngủ : AHI (Apnea-hypopnea index): Là số lượng cơn ngưng thở và giảm thở trong 1 giờ ngủ. Nó có thể được tính toán dựa trên kết quả ghi của máy đa ký hô hấp.
- $\text{AHI} = \text{số cơn ngưng thở} + \text{số cơn giảm thở} / \text{thời gian của giấc ngủ (phút)} \times 60$. Dựa vào chỉ số AHI để chẩn đoán và phân loại mức độ OSAS .
- + $\text{AHI} < 1$: không có hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn.
 - + Độ nhẹ : $1 \leq \text{AHI} < 5$
 - + Độ trung bình: $5 \leq \text{AHI} < 10$
 - + Độ nặng: $\text{AHI} \geq 10$

Mục tiêu 2:

- Đặc điểm nhân chắc học của nhóm bệnh nhân HPQ bị OSAS: Tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI (như mục tiêu 1)
- Tiền sử bệnh HPQ và bệnh dị ứng:
 - Tiền sử điều trị bệnh HPQ: chưa điều trị dự phòng hen hoặc đã từng dự phòng hen nhưng bỏ trị.
 - Độ nặng của bệnh nhân: bậc 1, bậc 2, bậc 3, bậc 4.
 - Mức độ kiểm soát HPQ: Không kiểm soát, kiểm soát 1 phần hay kiểm soát hoàn toàn.
 - Xác định bệnh nhân trong cơn hay ngoài cơn hen cấp.
 - Điểm ACT
 - Phơi nhiễm với khói thuốc lá (trong gia đình có người hút thuốc lá).
 - Gia đình có tiền sử hen

- 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 (viêm mũi dị ứng, viêm xoang, dị ứng thức ăn, dị ứng thuốc, dị ứng thời tiết, sốc phản vệ).
- Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân HPQ bị OSAS:
- Đặc điểm triệu chứng OSAS về đêm: Hỏi cha mẹ hoặc người ở cùng trẻ theo bộ câu hỏi giấc ngủ trẻ em (PSQ: Pediatric Sleep Questionnaire) (Phụ lục 3)[203] để đánh giá các triệu chứng: ngủ ngáy, khó ngủ, khó thở khi ngủ, thức giấc về đêm, ngủ không yên giấc, đổ mồ hôi đêm, đái dầm.
 - Đặc điểm triệu chứng OSAS ban ngày: Hỏi cha mẹ hoặc người ở cùng trẻ theo bộ câu hỏi giấc ngủ trẻ em (PSQ: Pediatric Sleep Questionnaire) (Phụ lục 3)[203] để đánh giá các triệu chứng: hành vi bất thường, cáu gắt, hay kích động, buồn ngủ ban ngày. Để xác định triệu chứng buồn ngủ ban ngày ở trẻ em (trẻ có ngủ gật trong một số tình huống) chúng tôi đã sử dụng thang điểm EPWOTH cải tiến cho trẻ em (Phụ lục 4)
- Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân HPQ bị OSAS:
- Số lượng bạch cầu, Bạch cầu ái toan trong máu, nồng độ IgE toàn phần, CRP, test lấy da.
 - Chức năng hô hấp: FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF, FEF₂₅₋₇₅. Test phục hồi phế quản.
 - Nồng độ F_ENO phế quản, F_ENO mũi.
 - Đa ký hô hấp khi ngủ của bệnh nhân:
 - + Mức độ nặng của OSAS theo chỉ số AHI: con/giờ
 - Độ nhẹ : $1 \leq \text{AHI} < 5$
 - Độ trung bình: $5 \leq \text{AHI} < 10$
 - Độ nặng: $\text{AHI} \geq 10$

- + Các chỉ số của khác trên đa ký hô hấp khi ngủ: con/ giờ.
 - OAI: chỉ số ngừng thở tắc nghẽn.
 - CAI: chỉ số ngừng thở trung ương.
 - MAI: chỉ số ngừng thở hỗn hợp.
 - ODI: chỉ số oxy.
 - Độ bão hòa oxy qua da (SpO₂, %): trung bình, thấp nhất.
 - Số cơn giảm bão hòa Oxy thấp nhất: Trung bình
 - Số cơn ngáy: lần

Mục tiêu 3:

- Thay đổi các triệu chứng lâm sàng sau 3 tháng và 6 tháng điều trị.

Sự thay đổi các biến mức độ hen và độ kiểm soát hen theo GINA, điểm ACT, các triệu chứng ban đêm và ban ngày, chức năng hô hấp và đa ký hô hấp của bệnh nhân HPQ bị OSAS (như mục tiêu 2) sau điều trị 3 tháng và 6 tháng so với ban đầu.

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 (phụ lục 1) và các bộ câu hỏi: Bộ câu hỏi giấc ngủ trẻ em (phụ lục 3) Bộ câu hỏi Epworth (phụ lục 4).

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

bệnh nhân 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, mề đay, dị ứng thuốc, dị ứng thức ăn. Hỏi tiền sử dị ứng của bệnh nhân, chia làm 2 nhóm: nhóm bệnh nhân đã và đang bị chàm, mề 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.
- + Bệnh nhân 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

- Các triệu chứng ban đêm: Hỏi cha mẹ hoặc người chăm sóc trẻ các triệu chứng xuất hiện trong giấc ngủ:

- + Ngáy ngủ: Trẻ có ngáy ngủ không, ngáy to, ngáy thường xuyên.
- + Khó đi vào giấc ngủ: Trẻ thường ngủ muộn (sau 22 giờ), trằn trọc, không ngủ ngay sau khi vào giường, trẻ phải được xem tivi, chơi điện tử, máy tính, điện thoại, sách báo, nhắn tin trước khi ngủ.

- + Khó thở khi ngủ: Trẻ thở mạnh, hoặc thở “nặng nề”, phải gắng sức để thở hoặc người ngủ cùng bị tỉnh giấc bởi tiếng thở của trẻ trong lúc ngủ.
 - + Chứng kiến được cơn ngưng thở của trẻ: Cha mẹ thấy trẻ bị ngừng thở, phải lắc trẻ đang ngủ để giúp trẻ thở hoặc tỉnh giấc để thở.
 - + Ngủ không yên giấc: Trẻ thường xoay nhiều tư thế trong giấc ngủ, thường xuyên tỉnh giấc trong khi ngủ. Buổi sáng khó đánh thức, tỉnh giấc trong trạng thái mệt mỏi, thậm trí đau đầu khi tỉnh giấc vào buổi sáng.
 - + Đổ mồ hôi trộm: Trẻ bị vã mồ hôi hoặc ướt quần áo ngủ do mồ hôi.
 - + Tiêu đêm: Trẻ lớn thường phải dậy từ 2-4 lần /đêm để đi tiêu.
- Các triệu chứng ban ngày:
- + Trẻ có hành vi bất thường: Thường không tập trung, hay gây ra các lỗi, không làm theo đúng lời dạy, không hoàn thành được bài tập về nhà, việc nhà hoặc nhiệm vụ được giao. Thường xuyên đánh mất các vật dụng cần thiết. Tự nhiên làm các hành động không phù hợp với hoàn cảnh xung quanh. Hiếu động quá mức, hay làm phiền người khác.
 - + Trẻ hay cáu gắt: Thường xuyên nói to, dễ nổi nóng với mọi người. Từ chối, không thích hoặc miễn cưỡng thậm chí chống đối lại thực hiện nhiệm vụ hoặc hoạt động đòi hỏi duy trì nỗ lực về trí óc.
 - + Kích động: Chân tay hay vặn vẹo không yên khi ngồi, chạy vòng quanh hoặc leo trèo lung tung trong tình huống không phù hợp. Nói quá nhiều, buột miệng nói ra đáp án trước khi nghe hết câu hỏi, sốt ruột không đợi đến lượt.
 - + Giảm nhận thức: Hay quên trong các hoạt động hàng ngày, nhận thức chậm, kết quả học tập kém.
 - + Trẻ buồn ngủ ban ngày: Trẻ cảm thấy hay buồn ngủ vào ban ngày, trẻ bị giáo viên hoặc người chăm sóc nói trẻ buồn ngủ vào ban

ngày, trẻ có thể ngủ gật khi tập trung làm các việc khác như đang ngồi đọc, xem tivi, làm bài tập ở nhà hoặc ngồi trên ô tô 1 giờ mà không dừng xe.

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 bệnh nhân được tính theo đơn vị kg/m². 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)

$$\text{BMI} = \text{khối lượng cơ thể(kg)} / \text{chiều cao}^2(\text{ m}^2)$$

- Xác định bệnh nhân trong cơn hay ngoài cơn hen: Đánh giá lồng ngực: bình thường, hình thùng hay nhô kiểu 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 [204].

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 ≥ 200 UI/mL [205].

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 $\geq 3 \times 3$ mm.

2.3.2.4. Đo chức năng hô hấp

Đo chức năng hô hấp được thực hiện ở các bệnh nhi nghiên cứu (ngoài cơn hay trong cơn 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 (thể 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_1 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 FEV₁ 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 FEV₁ \geq 12% so với trước khi hít Ventolin.

2.3.2.5. Đo nồng độ oxit nitrit trong hơi thở ra - F_ENO (Fraction exhaled Nitric Oxide)

Đo F_ENO 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:

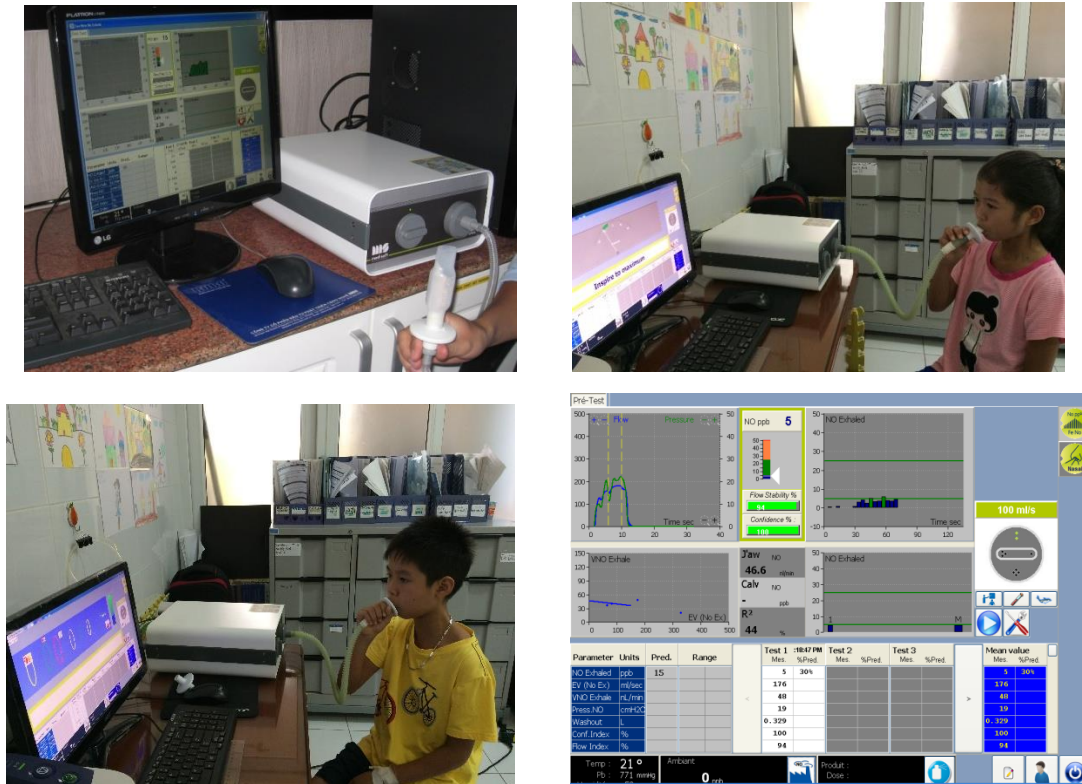
- Không vận động gắng sức
- Không nghiệm pháp kích thích phế quản hoặc hồi phục phế quản trước đó
- Không dùng SABA dạng hít, corticoid hay kháng leukotriene ít nhất 24 giờ trước khi đo F_ENO.

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_ENO không quá 10%. Nếu chênh > 10%, đo lại lần 3.



Hình 2.1: Các bước đo FENO với máy đo đa lưu lượng Hypair

Chỉ số đánh giá theo hướng dẫn thực hành lâm sàng Hội lồng ngực Mỹ [206]:

- $F_{E}NO < 20$ 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 độc 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. Đo đa ký hô hấp khi ngủ

Đa ký hô hấp (ventilatory polygraphy) là kỹ thuật thăm dò cho phép chẩn đoán hội chứng ngưng thở khi ngủ, có giá trị rất tốt trong sàng lọc người bệnh.

Đa ký hô hấp có thể được thực hiện ở phòng khám ngoại trú hoặc trong bệnh viện, hoặc nhà riêng. Kỹ thuật này đơn giản hơn, ít tốn kém hơn so với đa ký giấc ngủ. Các phép đo thông thường bao gồm: Lưu lượng khí thở. Các gắng sức hô hấp. Độ bão hòa oxy máu. Nhịp tim, điện tâm đồ.

Chỉ định:*Trong chẩn đoán bệnh*

- Nghi ngờ hội chứng ngưng thở khi ngủ:
 - Ngáy to khi ngủ.
 - Có cơn ngưng thở khi ngủ do người nhà người bệnh kể lại.
 - Ngủ phải thức giấc nhiều lần trong đêm.
 - Buồn ngủ ban ngày.
 - Đau đầu, mệt mỏi khi thức dậy vào buổi sáng.
- Người bệnh COPD, hen phế quản, suy hô hấp mạn tính, biến chứng tâm phế mạn, nghi ngờ có giảm oxy máu khi ngủ, cơn ngưng thở hoặc thở yếu khi ngủ.
- Người bệnh bị suy tim, tăng huyết áp, béo phì, viêm amidan mạn tính quá phát, bất thường hàm mặt.
- Người bệnh có rối loạn hô hấp khi ngủ kết hợp với rối loạn cơ hô hấp, cơ thành ngực, bệnh lý thần kinh - cơ.
- Rối loạn hô hấp khi ngủ ở người bệnh ngủ ngáy có chỉ định phẫu thuật.

Theo dõi hiệu quả điều trị

- Đánh giá hiệu quả của phương pháp thở CPAP trong điều trị hội chứng ngưng thở khi ngủ.
- Đối chiếu kết quả đo đa ký hô hấp với diễn biến lâm sàng định kỳ cho những người bệnh hội chứng ngưng thở khi ngủ.

Chống chỉ định

Đa ký hô hấp và đa ký giấc ngủ là kỹ thuật không xâm nhập, có thể thực hiện trên tất cả các đối tượng người bệnh và không gây tai biến cho người bệnh.

Đa ký hô hấp được thực hiện bằng máy ApneaLink Plus (ResMed, Mỹ)

Thiết bị tầm soát Ngưng thở khi ngủ tại nhà, là một thiết bị cầm tay rất đơn giản, chi phí thấp, rất dễ sử dụng, có thể ghi lại đến 4 kênh thông tin chính xác:

- Gắng sức hô hấp
- Nhịp tim
- Độ bão hòa oxy máu
- Luồng hơi thở

Các bước đo đa ký hô hấp cho bệnh nhân (phụ lục 5)

Khi tiến hành đo đa ký giấc ngủ chúng tôi nhận thấy đa ký hô hấp là phương pháp đánh giá OSAS có thể sử dụng hiệu quả với trẻ em, dễ thực hiện, trẻ dễ chấp nhận hơn so với đa ký giấc ngủ do có ít thiết bị đo gắn trên người trẻ. Kỹ thuật này cho biết chỉ số ngưng thở, giảm thở, tự động chẩn đoán phân biệt ngưng thở tắc nghẽn, trung ương hay hỗn hợp, ngoài ra cũng đánh giá được chỉ số mạch, độ bão hòa oxy trung bình, chỉ số bão hòa oxy thấp nhất trong khi ngủ. Tuy nhiên đa ký hô hấp không ghi điện não nên không đánh giá được cấu trúc giấc ngủ, không tính toán được chính xác tổng thời gian ngủ, số lần thức giấc... của trẻ. Sự thức ngủ của trẻ hoàn toàn phụ thuộc vào theo dõi nhận định của người ghi đa ký. Để đo được tổng thời gian ngủ của trẻ một cách tương đối chính xác và giảm thiểu tối đa các biến cố trong khi đo cần:

- Test máy:

+ Trước khi thực hiện quy trình đo cần kiểm tra các điện cực có được gắn chính xác không? Có đủ năng lượng pin dùng cho cả đêm để hoàn tất quy trình đo không. Với mỗi bệnh nhi chúng tôi dùng pin mới, loại AA++, đảm bảo đủ năng lượng để máy chạy ít nhất 8 giờ/ đêm.

+ Nhấn nút bật trên thân máy, giữ khoảng 10 giây. Khi nghe tiếng bip, đèn hiệu mặt trước máy sẽ sáng.

- Khi bắt đầu đo.

+ Tắt các thiết bị di động và điện tử xung quanh trẻ.

+ Khi trẻ bắt đầu ngủ, nhấn nút bật trên máy. Đèn tín hiệu hiện màu xanh lá tức là máy đang hoạt động.

+ Theo dõi trẻ trong đêm: Cần quan sát đèn tín hiệu và các điện cực. Nếu đèn tín hiệu tắt giữa chừng có thể do dùng loại pin không đảm bảo. Nếu đèn tín hiệu chuyển màu đỏ, cần kiểm tra lại các điện cực xem có bị tuột không. Nếu bị tuột điện cực, khi gắn lại đèn sẽ chuyển về màu xanh.

+ Kinh nghiệm của chúng tôi khi đo ở trẻ em. Đo ở trẻ em khó gấp nhiều lần đo ở người lớn. Do trẻ không hợp tác, hay giật điện cực, trẻ càng nhỏ càng khó khăn. Mặt khác, trẻ bị hội chứng ngừng thở khi ngủ thường hay tỉnh giấc, xoay trở liên tục trong đêm nên dễ tuột điện cực, lại không được phép dùng an thần để gây ngủ vì kết quả sẽ bị sai lệch...

Bởi vậy đòi hỏi sự nỗ lực, hợp tác từ người nhà như bố mẹ trẻ hoặc ông bà, thay phiên nhau canh trẻ suốt đêm, kịp thời phát hiện các biến cố khi xảy ra, nhằm đảm bảo kết quả đo tốt nhất. Chúng tôi có thể đo nhiều đêm đối với 1 bệnh nhân để đảm bảo kết quả tốt nhất.



Hình 2.2: Đo đa ký hô hấp với máy đo ApneLink Plus

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 IBM-SPSS 22.0 (Chicago, USA).

Trình bày số liệu là biến số nghiên cứu

- Biến định tính: trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%).
- Biến định lượng: trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn (SD) khi biến phân bố chuẩn; dạng trung vị và kháng min – max khi biến phân bố không chuẩn. Kiểm tra sự phân bố chuẩn của biến bằng test Skewness – Kurtosis test.

So sánh số liệu giữa các nhóm nghiên cứu

- 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 Walis 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.

Phân tích tương quan và hồi quy

- 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 logistic tìm yếu tố liên quan đến đáp ứng thuốc.

- Tính tỷ suất chênh OR (odd ratio) bằng phần mềm Medcalc. Các phép kiểm định, so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 9/2015 đến hết tháng 12/2018

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này không gây bất kỳ nguy hại gì cho bệnh nhân và gia đình. Bệnh nhân và gia đình bệnh nhân được giải thích trước, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Những bệnh nhân không tham gia nghiên cứu không bị phân biệt đối xử trong quá trình điều trị và theo dõi bệnh

Tất cả các thông tin liên quan đến bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được giữ bí mật.

Các số liệu được thu thập trung thực, các kết quả được xử lý và phân tích theo phương pháp khoa học.

Đề tài đã được thông qua hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số 187/HĐĐĐĐHYHN.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Trong thời gian 40 tháng nghiên cứu có:

- 139 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu (Mục tiêu 1).
- 99 bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (Mục tiêu 2).
- 92 bệnh nhân theo dõi được đáp ứng qua 3 tháng và 53 bệnh nhân theo dõi được đáp ứng qua 6 tháng (Mục tiêu 3).

3.1.1. Đặc điểm nhân trắc học của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm nhân trắc học của bệnh nhân nghiên cứu.

Đặc điểm bệnh nhân	N = 139
Giới nam (nữ), %	73,4 (26,6)
Tuổi, năm (trung bình \pm SD)	9,3 \pm 2,1
Chiều cao, cm (trung bình \pm SD)	130 \pm 10
Cân nặng, kg (trung bình \pm SD)	31,2 \pm 8,7
BMI, kg/m ² (trung bình \pm SD)	17,4 \pm 2,9

Nhận xét

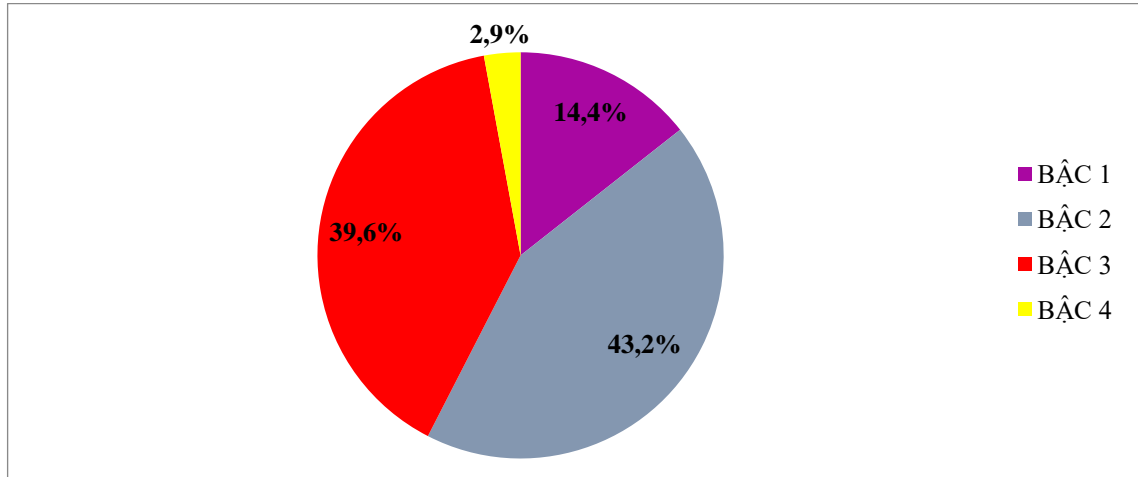
- Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 9,3 tuổi, thấp nhất là 5 tuổi và cao nhất là 15 tuổi.

- Giới: Nam gặp nhiều hơn nữ với tỷ lệ 73,4% so với 26,6%. Tỷ lệ nam/nữ là 2,8/1.

- Bệnh nhân có chiều cao và cân nặng trung bình là 130 cm và 31,2kg với BMI trung bình 17,4 kg/m². Không có bệnh nhân nào bị béo phì.

3.1.2. Đặc điểm mức độ nặng và mức độ kiểm soát hen trong nghiên cứu

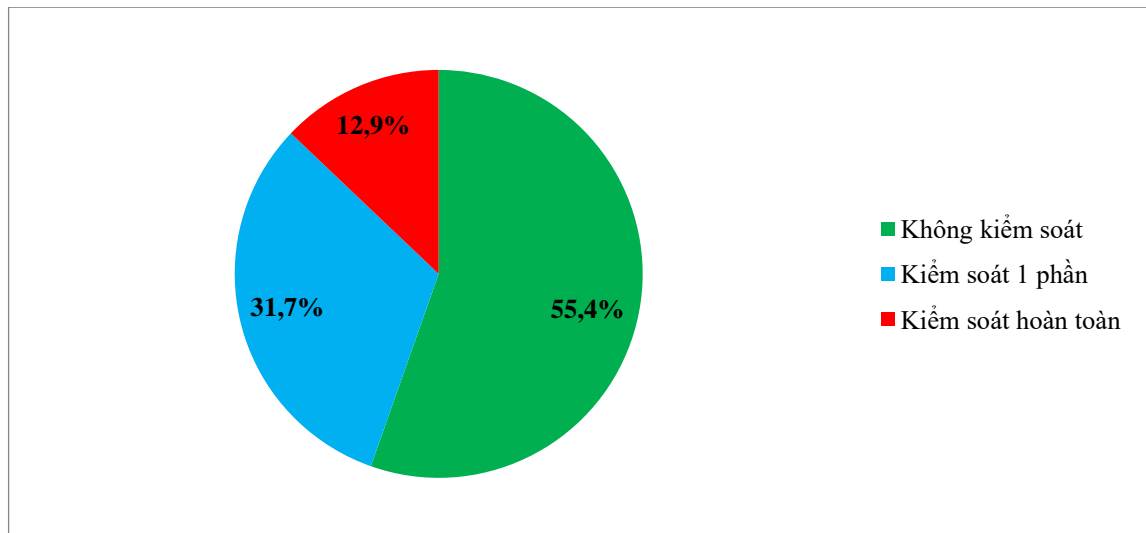
3.1.2.1. Mức độ hen phế quản



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm mức độ hen của bệnh nhân nghiên cứu.

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân hen ở bậc 2 và bậc 3 khá cao chiếm tỷ lệ 43,2% và 39,6%. Bên cạnh đó mức độ hen nặng bậc 4 chiếm tỷ lệ 2,9%, hen bậc 1 chiếm 14,4%.

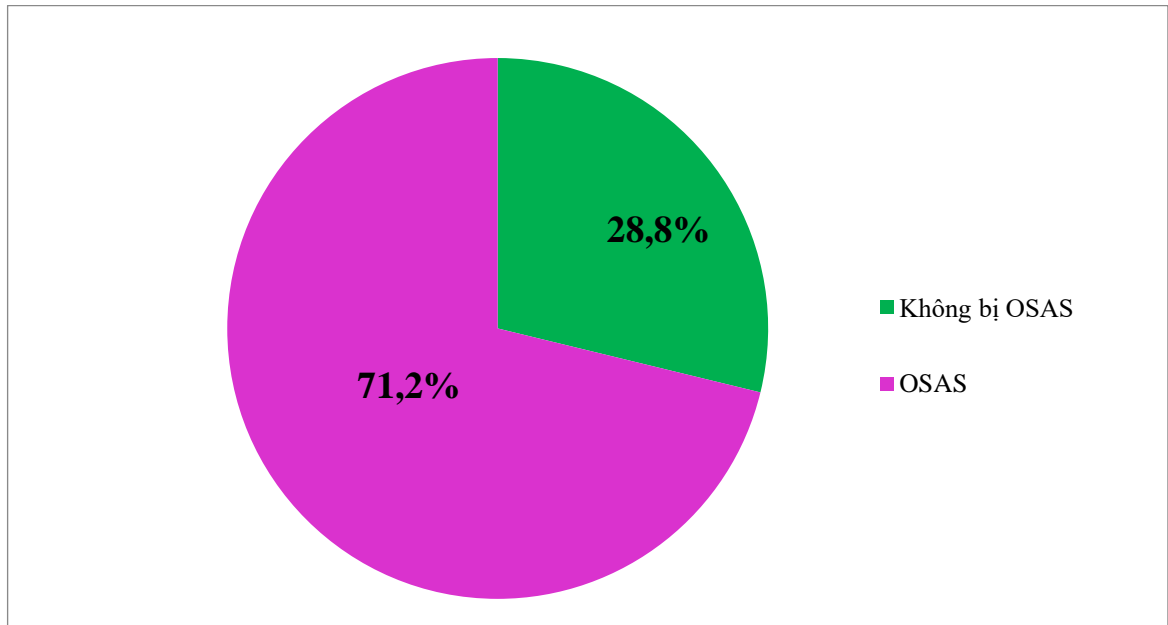
3.1.2.2. Mức độ kiểm soát Hen phế quản



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm mức độ kiểm soát hen của bệnh nhân HPQ.

Nhận xét: Mức độ không kiểm soát và kiểm soát hen một phần chiếm tỷ lệ khá cao trong nhóm nghiên cứu là 55,4% và 31,7%. Chỉ có 12,9% bệnh nhân kiểm soát hen hoàn toàn.

3.2. Tỷ lệ mắc ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ hen phế quản



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ mắc OSAS ở bệnh nhân HPQ.

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy, trong 139 đối tượng tham gia nghiên cứu thì có 40 bệnh nhân HPQ không bị mắc OSAS, 99 bệnh nhân HPQ bị OSAS. Tỷ lệ mắc hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân hen phế quản khá cao chiếm 71,2%.

3.3. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân hen phế quản bị và không bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

3.3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân hen phế quản bị và không bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

Bảng 3.2. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân HPQ bị OSAS và không bị OSAS

Đặc điểm	Trẻ HPQ không bị OSAS (n = 40)	Trẻ HPQ bị OSAS (n = 99)	p
Tuổi, <i>năm</i> (trung bình \pm SD) <i>Min-Max</i>	9,38 \pm 0,38 (5 – 15)	9,26 \pm 0,19 (6 -15)	0,775
Giới			
Nam (%)	70,0	74,7	0,570
Nữ (%)	30,0	25,3	
Chiều cao, <i>cm</i> (trung bình \pm SD)	133,8 \pm 2,3	132,8 \pm 1,13	0,716
Cân nặng, <i>kg</i> (trung bình \pm SD)	31,7 \pm 1,53	31,1 \pm 0,85	0,670
BMI, <i>kg/m²</i>	17,3 \pm 3.1	17,3 \pm 2,8	0,861

Nhận xét: Các bệnh nhân hen phế quản bị và không bị hội chứng OSAS tham gia nghiên cứu không có sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê các đặc điểm về tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI

3.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh nhân hen phế quản bị và không bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

Bảng 3.3. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh nhân HPQ bị OSAS và không bị OSAS

Đặc điểm	Trẻ HPQ không bị OSAS (n = 40)	Trẻ HPQ bị OSAS (n = 99)	p
Điểm ACT test	20.7 ± 3.8	19.0 ± 3.4	0.14
Bạch cầu, số lượng $\times 10^3/mm^3$	10.9 ± 3.2	9.6 ± 2.9	0.66
BC Trung tính, %	51.9 ± 1.2	52.4 ± 1.5	0.32
BC Lympho, %	33.5 ± 1.3	33.1 ± 1.3	0.26
BC Ái toan, %	6.4 ± 5.2	6.4 ± 5.0	0.74
IgE, UI/mL	894.3 ± 8.8 (1.5 - 3659.0)	1052 ± 1.3 (39.1 – 6217)	0.78
CRP, mg/L, trung vị (Min-Max)	3.2 (0 - 18.3)	3.8 (0 - 58.5)	0.23

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê các đặc về chỉ số SPO₂, Bạch cầu, bạch cầu trung tính, lympho, ái toan, chỉ số IgE và CRP và điểm ACT giữa 2 nhóm bệnh nhân. Tuy nhiên, điểm trung bình ACT test của nhóm trẻ HPQ bị OSAS thấp hơn nhóm trẻ không bị OSAS và thấp < 20 điểm (giá trị ngưỡng).

3.3.3. Đặc điểm chức năng hô hấp nhóm bệnh nhân hen phế quản bị và không bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

Bảng 3.4. Đặc điểm chức năng hô hấp nhóm bệnh nhân HPQ bị OSAS và không bị OSAS

Đặc điểm	Trẻ HPQ không bị OSAS (n = 40)	Trẻ HPQ bị OSAS (n = 99)	p
FEV1 (Trung bình) Min-Max	88.6 ± 15.9 (55 – 121)	85.1 ± 16.1 (48 – 123)	0.15
FVC (Trung bình) Min-Max	94.1 ± 15.5 (59 – 139)	92.1 ± 15 (53 – 124)	0.11
FEV1/FVC (Trung bình) Min-Max	95.2 ± 7.5 (82 – 111)	92.3 ± 12.6 (86 – 112)	0.25
PEAK FLOW (Trung bình) Min-Max	69.9 ± 12.9 (45 – 95)	68.9 ± 17.4 (40 – 120)	0.12
FENO phế quản (Trung bình) Min-Max	19.9 ± 15.3 (2 – 68)	22.1 ± 20.4 (1 – 113)	0.58
CaNO (Trung bình) Min-Max	5.4 ± 4.7 (1 – 20)	7.4 ± 6.9 (1 – 33)	0.23
FENO mũi (Trung bình) Min-Max	1420.8 ± 981.6 (60 – 3242)	1505.9 ± 951.6 (54 – 3430)	0.18

Nhận xét:

- Kết quả về đặc điểm chức năng hô hấp cho thấy nồng độ chất chỉ điểm viêm phế quản ở nhóm HPQ bị OSA cao hơn giá trị bình thường (<20ppb), trong khi nhóm HPQ không bị OSAS lại có giá trị thấp hơn bình thường. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

- Các đặc điểm chức năng hô hấp khác cũng không có sự khác biệt nào có ý nghĩa giữa 2 nhóm bệnh nhân hen phế quản bị và không bị OSAS.

3.4. Đặc điểm bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

3.4.1. Đặc điểm về đa ký hô hấp nhóm bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

Bảng 3.5. Đặc điểm về đa ký hô hấp nhóm bệnh nhân HPQ bị OSAS

Đặc điểm (N=99)	Trung Bình	MIN	MAX
Chỉ số ngưng thở (Apnea index -AI), <i>lần/giờ</i>	1,9	0	13
UAI, <i>lần/giờ</i>	0,2	0	2
OAI, <i>lần/giờ</i>	1,5	0	13
CAI, <i>lần/giờ</i>	0,3	0	3
Chỉ số giảm thở (Hypopnea index -HI), <i>lần/giờ</i>	2,9	0	15
ODI, <i>lần/giờ</i>	2,9	0	14
AHI, <i>lần/giờ</i>	4,8	1	21
Độ bão hòa O ₂ (%)			
• Trung bình	96,0	87	98
• Thấp nhất	78,48	40	96
Số lần ngáy, <i>lần</i>	179,8	13	1615
Số cơn giảm bão hòa O ₂ , <i>lần</i>	15,4	0	97

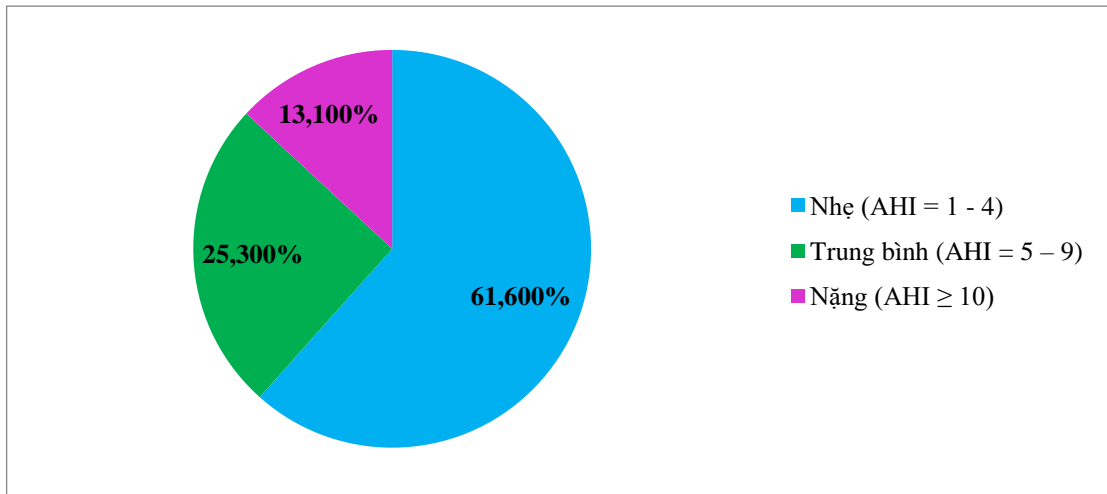
Nhận xét:

- Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số ngưng thở (Apnea index-AI) trung bình là 1,9 lần/giờ (0 - 13 lần/giờ), chỉ số giảm thở (Hypopnea index-HI) trung bình là 2.9 lần/giờ (0 - 15 lần/giờ), chỉ số ngưng thở - giảm thở (AHI: apnea hypopnea index) là 4,8 lần/giờ (1 – 21) lần/giờ, tương ứng với mức độ OSAS nhẹ.

- Độ bão hòa oxy trung bình là 96%

- Số lần ngáy trung bình là 179,8 lần và số cơn giảm bão hòa O₂ là 15,4 lần.

3.4.2. Mức độ nặng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân hen phế quản



Biểu đồ 3.4. Mức độ nặng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân HPQ

Nhận xét: Có 61,6% bệnh nhân HPQ bị OSAS mức độ nhẹ (AHI = 1 - 4), 25,3% bị OSAS mức độ trung bình (AHI = 5 - 9) và 13,1% bị OSAS ở mức độ nặng (AHI ≥ 10)

3.4.3. Đặc điểm bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ phân bố theo nhóm tuổi

Bảng 3.6. Phân bố bệnh nhân HPQ bị OSAS theo nhóm tuổi.

Nhóm tuổi	Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)
< 6 tuổi	5	5,1
6-10 tuổi	69	69,6
11-15 tuổi	25	25,3
Tổng	99	100

Nhận xét: Nhóm tuổi 6 -10 tuổi là nhóm tuổi bị OSAS cao nhất chiếm tỷ lệ 69,7%. Nhóm tuổi < 6 tuổi nguy cơ mắc OSAS thấp nhất chiếm tỷ lệ 5,1%. Nhóm tuổi từ 11 – 15 tuổi có nguy cơ mắc OSAS khoảng 25,3%

3.4.4. Đặc điểm bệnh lý liên quan và dị ứng ở gia đình bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

Bảng 3.7. Đặc điểm bệnh lý liên quan bệnh nhân HPQ bị OSAS

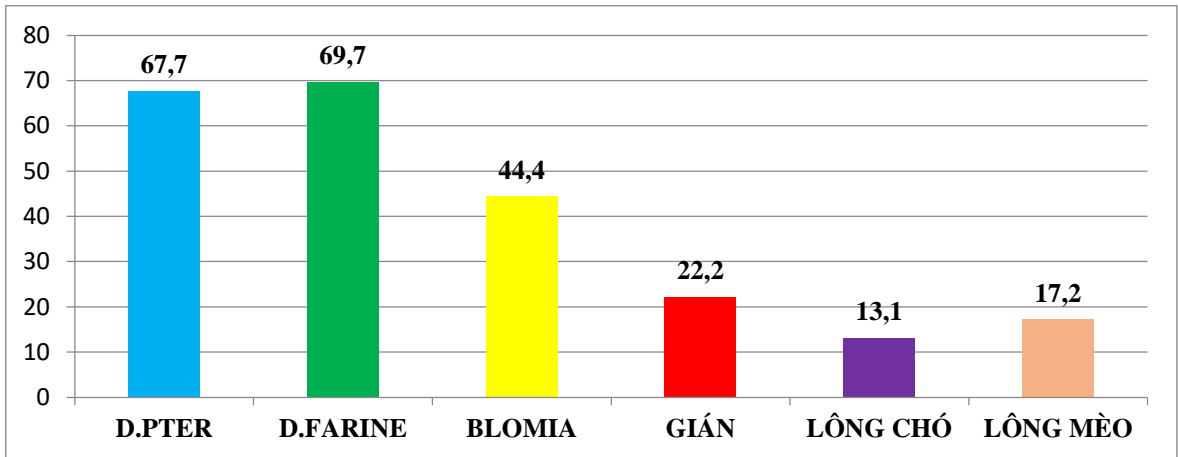
Các thông số	n	Tỷ lệ (%)
Grerd (Trào ngược dạ dày – thực quản)	14	14,14
Viêm mũi dị ứng	85	85,86
Chàm	34	34,34
Viêm kết mạc dị ứng	42	42,42
Dị ứng thuốc	3	3,03
Dị ứng thức ăn	13	13,13
Sốc phản vệ	0	0,00

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 85,86% bệnh nhân bị viêm mũi dị ứng chiếm tỷ lệ cao nhất, 42,42% bệnh nhân bị viêm kết mạc, 24,34% bệnh nhân bị chàm, 14,14% bệnh nhân bị trào ngược dạ dày – thực quản và 13,13% bệnh nhân bị dị ứng với thức ăn.

Bảng 3.8. Đặc điểm dị ứng ở gia đình bệnh nhân HPQ bị OSAS

Các thông số	n	Tỷ lệ (%)
Cơ địa dị ứng	91	91,9
Gia đình có tiền sử hen	33	33,3
Gia đình có tiền sử viêm mũi dị ứng	54	54,5
Gia đình có tiền sử viêm xoang	40	40,4
Gia đình có tiền sử dị ứng thức ăn	4	4,0
Gia đình có tiền sử dị ứng thuốc	9	9,1
Gia đình có tiền sử dị ứng thời tiết	15	15,2
Gia đình có tiền sử sốc phản vệ	0	0,0

Nhận xét: Có đến 91,9% bệnh nhân có tiền sử gia đình bị dị ứng, 54,5% bệnh nhân có tiền sử gia đình bị viêm mũi dị ứng, 40,4% bệnh nhân có tiền sử gia đình bị viêm xoang, 33,3% bệnh nhân có tiền sử gia đình bị hen phế quản, 15,2% bệnh nhân có tiền sử gia đình bị dị ứng thời tiết.



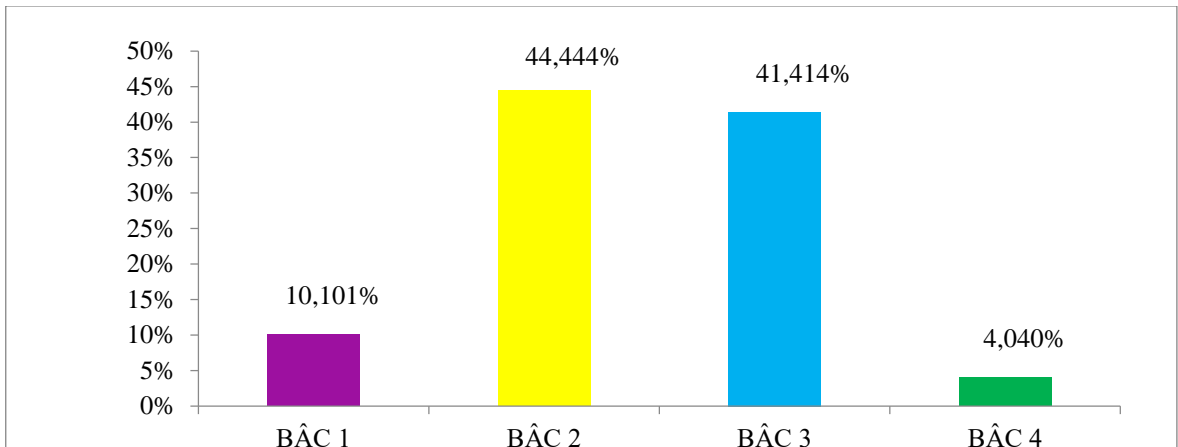
Biểu đồ 3.5. Đặc điểm về test dị ứng da bệnh nhân HPQ bị OSAS

Nhận xét:

- Test dị ứng da dương tính với ít nhất một dị nguyên, có đến 69,7% bệnh nhân dương tính cao nhất với dị ứng nguyên *D.farinae*, *D.pteronyssius*, tương ứng là 67,7% và sau đó là *Blomia* 44,4%.

- 22,2% bệnh nhân HPQ bị OSAS dị ứng với gián, 13,1% với lông chó và 17,2% với lông mèo.

3.4.5. Bậc hen của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ



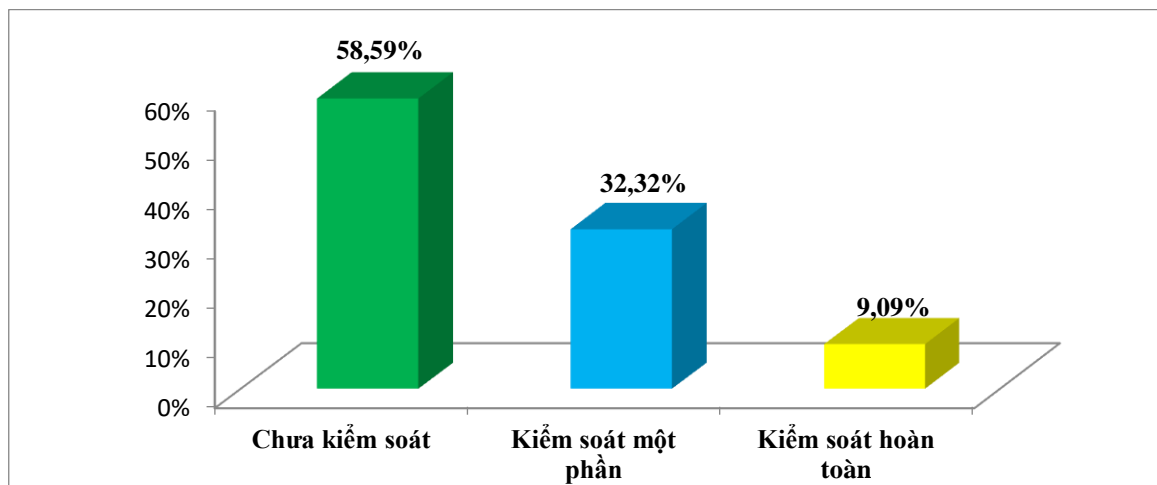
Biểu đồ 3.6. Bậc hen của bệnh nhân HPQ bị OSAS.

Nhận xét:

- 10,10% bệnh nhân HPQ bậc 1 (nhẹ cách khoảng), 44,44 % bệnh nhân HPQ bậc 2 (nhẹ dai dẳng) và 41,41% là hen bậc 3 (vừa dai dẳng).

- 4,04% bệnh nhân HPQ là hen bậc 4 (nặng).

3.4.6. Tình trạng kiểm soát hen của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ



Biểu đồ 3.7. Kiểm soát hen của bệnh nhân HPQ bị OSAS.

Nhận xét: 58,59% bệnh nhân HPQ là hen chưa kiểm soát được và 32,32% bệnh nhân hen mới chỉ kiểm soát một phần và bệnh nhân hen được kiểm soát hoàn toàn chiếm một tỷ lệ rất thấp (9,09%).

3.4.7. Đặc điểm dự phòng thuốc hen của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

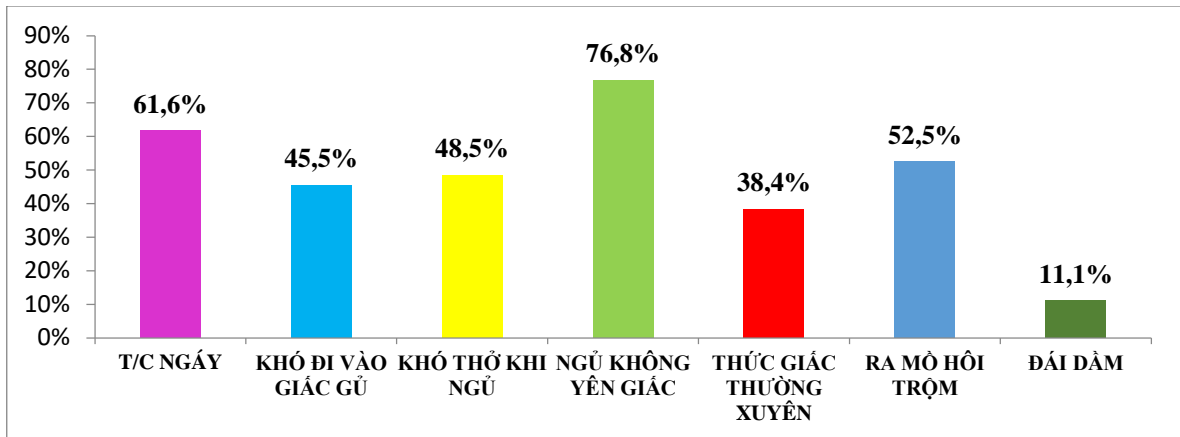
Bảng 3.9. Dự phòng thuốc hen của bệnh nhân HPQ bị OSAS.

Dự phòng thuốc HPQ	Số lượng (N = 99)	Tỷ lệ (%)
Đã được dự phòng	30	30,3
Không được dự phòng	8	8,1
Đang dự phòng	49	49,5
Tự bỏ thuốc dự phòng	12	12,1
Tổng	99	100

Nhận xét: 49,5% bệnh nhân HPQ đang được dự phòng, 30,3% đã được dự phòng, 12,1% bệnh nhân tự ý bỏ dự phòng và có 8,1% không được dự phòng hen.

3.4.8. Đặc điểm về triệu chứng ban đêm và ban ngày của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

3.4.8.1. Đặc điểm về triệu chứng ban đêm của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ



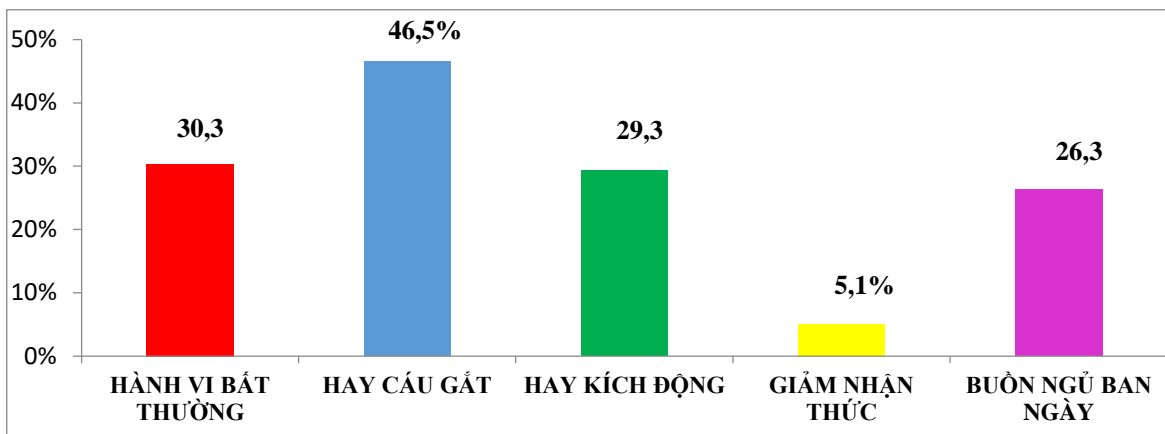
Biểu đồ 3.8. Đặc điểm về triệu chứng ban đêm của bệnh nhân HPQ bị OSAS

Nhận xét:

- 76,8% bệnh nhân có triệu chứng ngủ không yên giấc, 61,6% có triệu chứng ngưng ngày và 52,5% ra mồ hôi trộm vào ban đêm.

- 48,5% có khó thở khi ngủ. 11,1% bệnh nhân có triệu chứng đái dầm.

3.4.8.2. Đặc điểm về triệu chứng ban ngày của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ



Biểu đồ 3.9. Đặc điểm về triệu chứng ban ngày của bệnh nhân HPQ bị OSAS

Nhận xét: 46,5% bệnh nhân hay cáu gắt, 30,3% bệnh nhân có hành vi bất thường, 29,3% hay kích động và 26,3% hay buồn ngủ ban ngày và 5,1% bệnh nhân có giảm nhận thức.

3.4.9. Đặc điểm chức năng hô hấp của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ.

Bảng 3.10. Kết quả chức năng hô hấp của bệnh nhân HPQ bị OSAS.

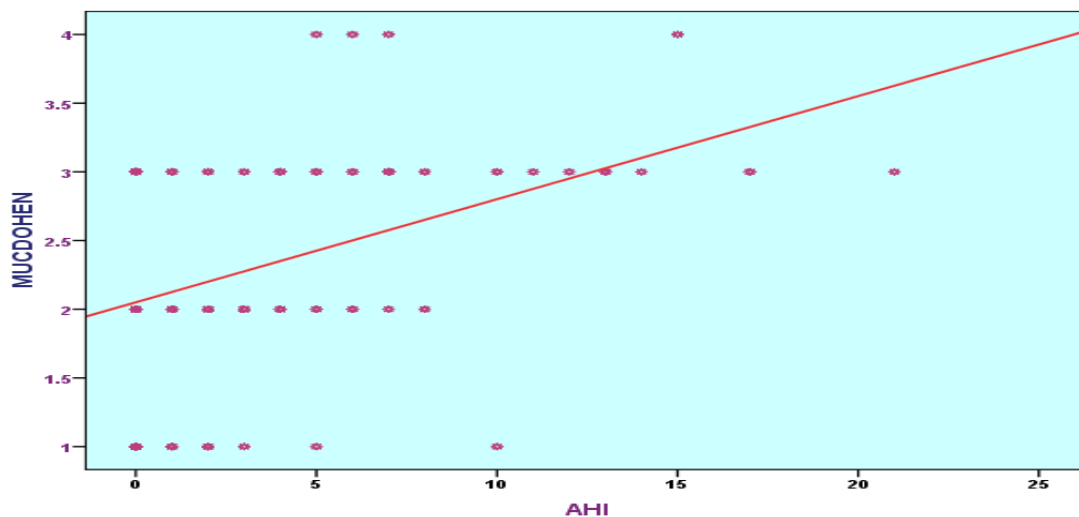
Chức năng hô hấp	FVC (%)	FEV1 (%)	FEV1/FVC (%)	PEAK FLOW (%)
% (trung bình \pm SD)	92,1 \pm 1,5	85,1 \pm 1,61	92,3 \pm 1,27	68,8 \pm 1,75
\geq 80%, N (%)	25,3 (25)	31,3 (31)	10,1 (10)	76,8 (76)
< 80%, N (%)	74,7 (74)	68,7 (68)	89,9 (89)	23,2 (23)

Nhận xét:

- 31,3% bệnh nhân HPQ bị OSAS có FEV1 \geq 80%, 68,7% bệnh nhân hen bị OSAS có FEV1 < 80%.

- 76,8% bệnh nhân có peak flow (lưu lượng đỉnh) \geq 80% và 23,2% có peak flow < 80%.

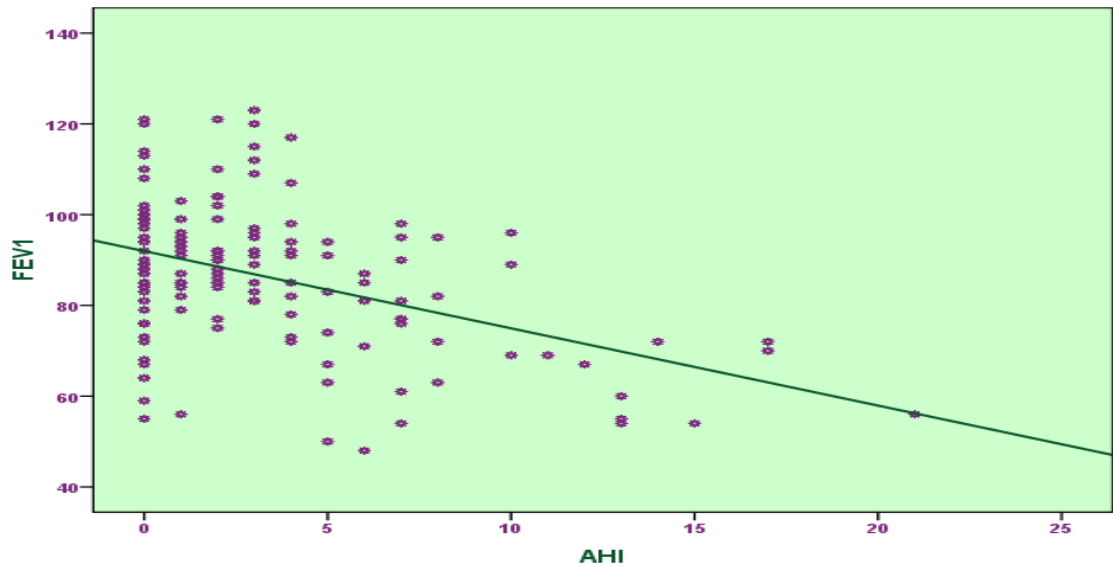
3.4.10. Mối tương quan giữa mức độ nặng hen phế quản với chỉ số AHI khi ngủ



Hình 3.1. Mối tương quan giữa mức độ nặng HPQ với chỉ số AHI khi ngủ.

Nhận xét: Không có mối tương quan có ý nghĩa giữa mức độ nặng HPQ với chỉ số ngưng thở - giảm thở (AHI) với $p > 0,05$.

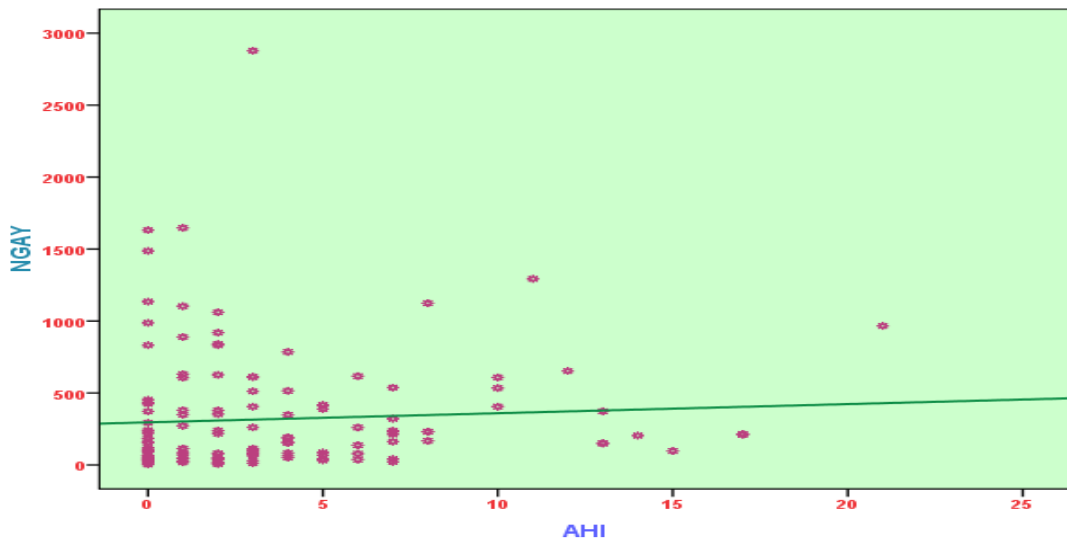
3.4.11. Mối tương quan giữa chỉ số FEV1 với chỉ số AHI khi ngủ



Hình 3.2. Mối tương quan giữa chỉ số FEV1 với chỉ số AHI khi ngủ

Nhận xét: Không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số FEV1 với chỉ số ngưng thở - giảm thở (AHI) khi ngủ với $p > 0,05$

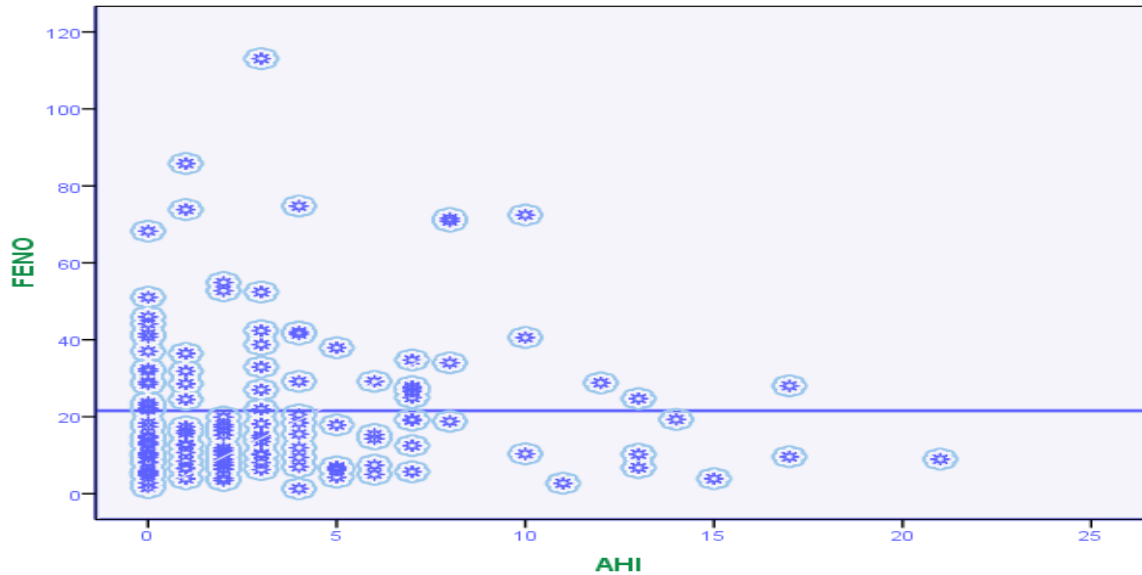
3.4.12. Mối tương quan giữa BMI với chỉ số ngáy ở bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ



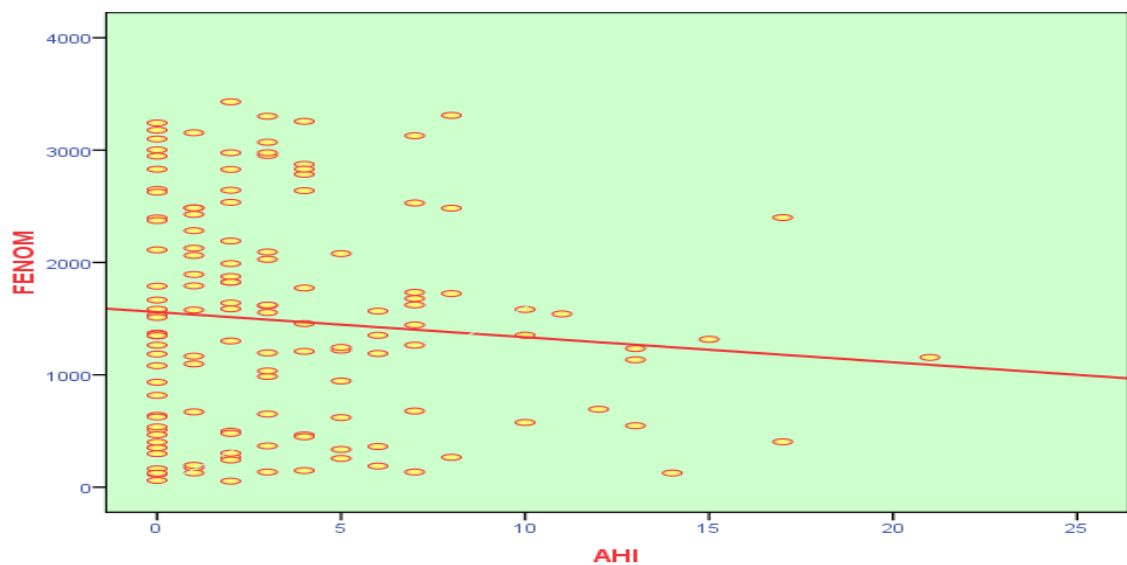
Hình 3.3. Tương quan giữa BMI với chỉ số ngáy ở bệnh nhân HPQ bị OSAS

Nhận xét: Có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số khối cơ thể BMI với chỉ số ngáy với $R = 0,189$ và $p = 0,027$ ($p < 0,05$).

3.4.13. Mối tương quan giữa chỉ số FENO phế quản và FENO mũi với chỉ số AHI khi ngủ



Hình 3.4. Mối tương quan giữa chỉ số FENO phế quản với chỉ số AHI.



Hình 3.5. Mối tương quan giữa chỉ số FENO mũi với chỉ số AHI.

Nhận xét: Có mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số FENO phế quản và FENO mũi với chỉ số ngưng thở (AHI) lần lượt với $R = 0,046$ và $p = 0,00$ ($p < 0,05$) và $R = 0,037$ và $p = 0,00$ ($p < 0,05$).

3.5. Đánh giá chỉ số nguy cơ nguy cơ tương đối bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

3.5.1. Các triệu chứng về đêm của bệnh nhân hen phế quản có nguy cơ bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

Bảng 3.11. Đặc điểm về triệu chứng ban đêm ở nhóm trẻ HPQ không bị OSAS và bị OSAS

Các thông số	Trẻ HPQ không bị OSAS (N=40) (%)	Trẻ HPQ bị OSAS (N=99)(%)
Triệu chứng ngáy	30,0	61,62
Khó đi vào giấc ngủ	25,0	45,45
Khó thở khi ngủ	40,0	48,48
Ngủ không yên giấc	57,5	76,77
Thức giấc thường xuyên	30,0	38,38
Đỏ mề hôi trộm	47,5	71,72
Đái dầm	12,5	11,11

Nhận xét: Nhóm trẻ hen phế quản bị OSAS có các triệu chứng về ban đêm như ngáy, khó đi vào giấc ngủ, khó thở khi ngủ, ngủ không yên giấc, thức giấc thường xuyên, đỏ mề hôi trộm chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm trẻ hen phế quản nhưng không bị OSAS. Tuy nhiên ở triệu chứng đái dầm thì nhóm trẻ không bị OSAS chiếm tỷ lệ 12,5% còn nhóm bị OSAS chiếm tỷ lệ 11,11%, nhóm không bị OSAS có tỷ lệ cao hơn nhóm bị OSAS nhưng không đáng kể.

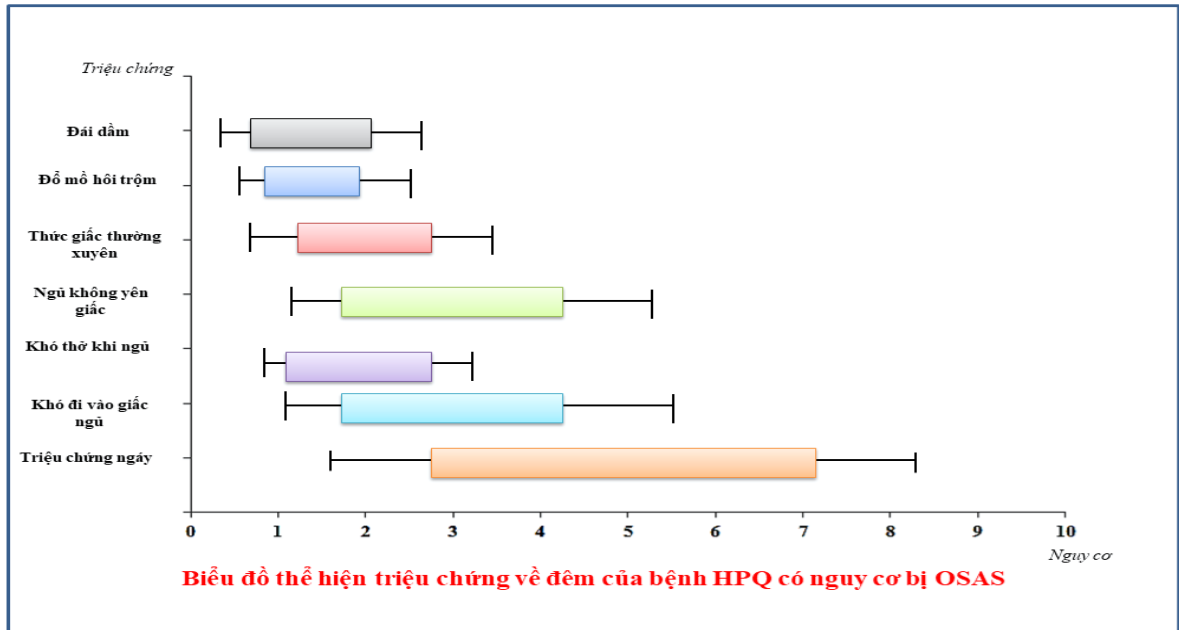
Bảng 3.12. Triệu chứng về đêm có nguy cơ bị OSAS của bệnh nhân HPQ

Triệu chứng	Giá trị nguy cơ tương đối (Khoảng tin cậy 95%)	p
Triệu chứng ngáy	3,75 (1,7 – 8,23)	0,01
Khó đi vào giấc ngủ	2,50 (1,1 – 5,67)	0,028
Khó thở khi ngủ	1,41 (0,67 – 2,98)	0,365
Ngủ không yên giấc	2,44 (1,12 – 5,34)	0,025
Thức giấc thường xuyên	1,45 (0,67 – 3,20)	0,352
Đỏ mề hôi trộm	1,22 (0,59 – 2,55)	0,592
Đái dầm	0,88 (0,29 – 2,7)	0,816

Nhận xét:

- Triệu chứng ngáy khi ngủ ở bệnh nhân HPQ có nguy cơ tương đối (relative risk: RR) bị OSAS cao gấp 3,75 lần so với bệnh nhân HPQ không bị OSAS ($p = 0,01$); triệu chứng khó đi vào giấc ngủ và ngủ không yên giấc ở bệnh nhân HPQ có nguy cơ tương đối bị OSAS cao gấp 2,50 và 2,44 lần so với bệnh nhân HPQ không bị OSAS ($p = 0,028$ và $p = 0,025$).

- Các triệu chứng khó thở khi ngủ, thức giấc thường xuyên, đỏ mề hôi trộm ở bệnh nhân HPQ làm tăng nguy cơ OSAS không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.10. Các triệu chứng ban đêm của bệnh nhân HPQ có nguy cơ bị OSAS

3.5.2. Các triệu chứng ban ngày của bệnh nhân hen phế quản có nguy cơ bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

Bảng 3.13. Đặc điểm về triệu chứng ban ngày ở nhóm trẻ HPQ không bị và bị OSAS

Các thông số	Trẻ HPQ không bị OSAS (N=40) (%)	Trẻ HPQ bị OSAS (N=99)(%)
Hành vi bất thường	12,50	30,30
Hay cáu gắt	32,50	46,46
Kích động	22,50	29,29
Giảm nhận thức	0,00	5,05
Buồn ngủ ban ngày	12,50	26,26

Nhận xét: Nhóm trẻ hen phế quản bị OSAS có các triệu chứng về ban ngày như có các hành vi bất thường, hay cáu gắt, dễ bị kích động, suy giảm nhận thức, và hay buồn ngủ vào ban ngày chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm trẻ hen phế quản nhưng không bị OSAS.

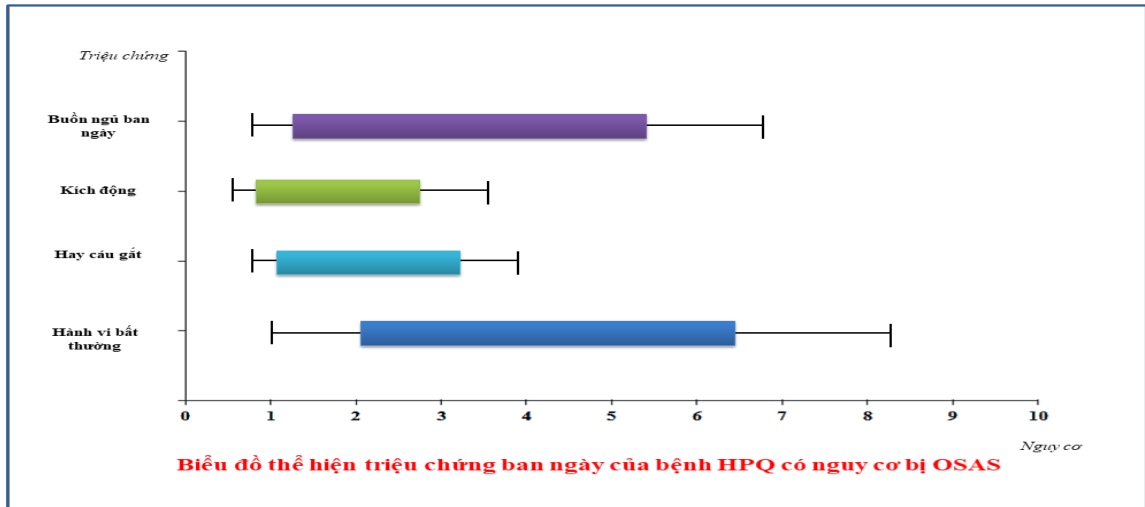
Bảng 3.14. Triệu chứng ban ngày có nguy cơ bị OSAS của bệnh nhân HPQ

Triệu chứng	Giá trị nguy cơ tương đối (Khoảng tin cậy 95%)	p
Hành vi bất thường	3,04 (1,09 – 8,53)	0,034
Hay cáu gắt	1,80 (0,83 – 3,90)	0,134
Kích động	1,46 (0,6 – 3,37)	0,417
Buồn ngủ ban ngày	2,5 (0,89 – 7,04)	0,085

Nhận xét:

- Triệu chứng hành vi bất thường ở bệnh nhân HPQ có nguy cơ tương đối bị OSAS cao gấp 3,04 lần so với bệnh nhân HPQ không bị OSAS ($p = 0,034$).

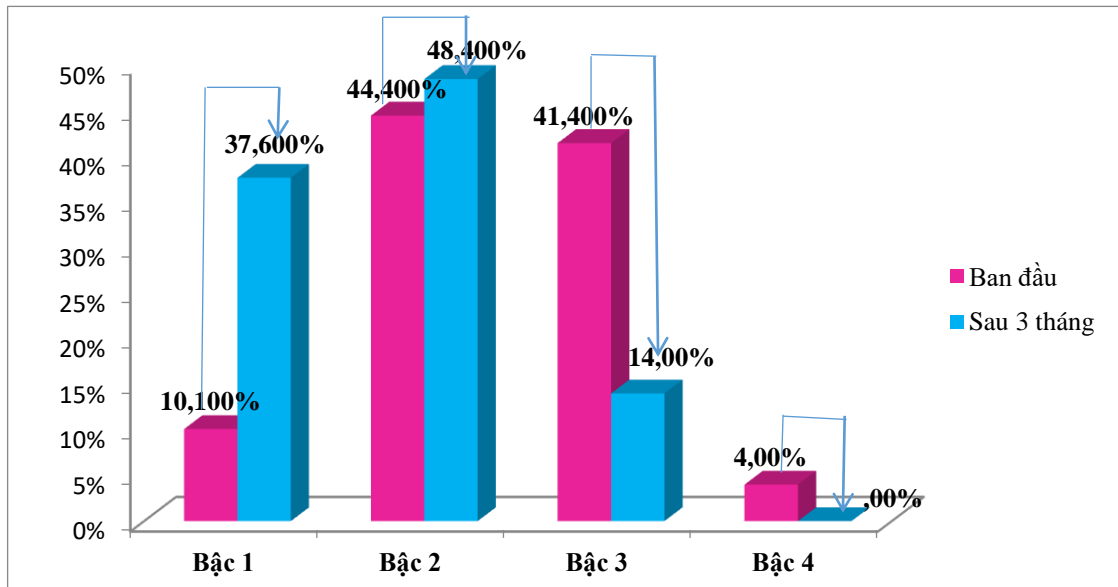
- Các triệu chứng hay cáu gắt, kích động, buồn ngủ ban ngày ở bệnh nhân HPQ làm tăng nguy cơ OSAS không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 3.11. Các triệu chứng ban đêm của bệnh nhân HPQ có nguy cơ bị OSAS

3.6. Đặc điểm bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ sau 3 tháng điều trị bằng Singulair phối hợp điều trị nền hen

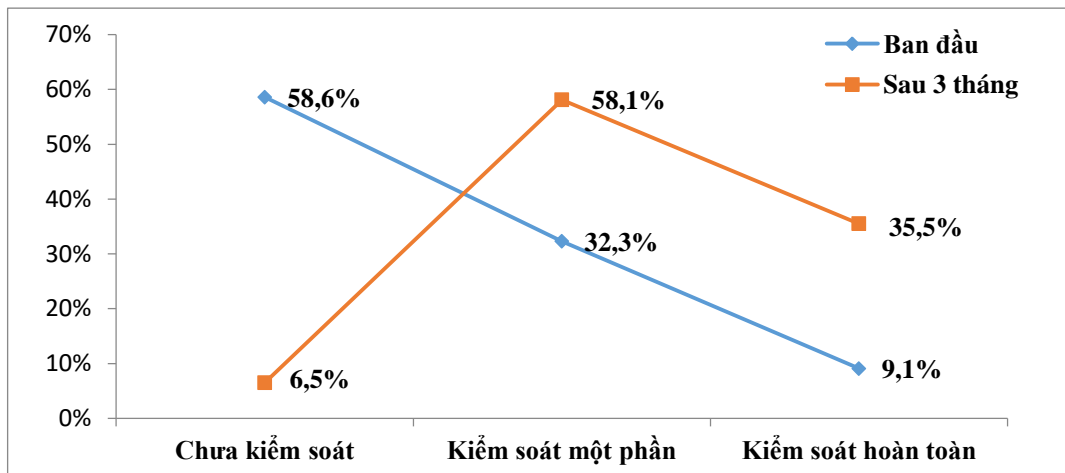
3.6.1. Đặc điểm về mức độ nặng hen phế quản sau 3 tháng điều trị



Biểu đồ 3.12. Diễn biến mức độ nặng HPQ sau 3 tháng điều trị.

Nhận xét: Sau 3 tháng điều trị Bậc của hen thay đổi một cách rõ rệt ở bậc 1 tăng lên 37,6% so với 10,1% lúc ban đầu và bậc 3 đã giảm xuống từ 41,4% còn 14%. Riêng bậc 4 sau 3 tháng điều trị thì không còn (0,0%).

3.6.2. Đặc điểm về mức độ kiểm soát hen phế quản sau 3 tháng điều trị



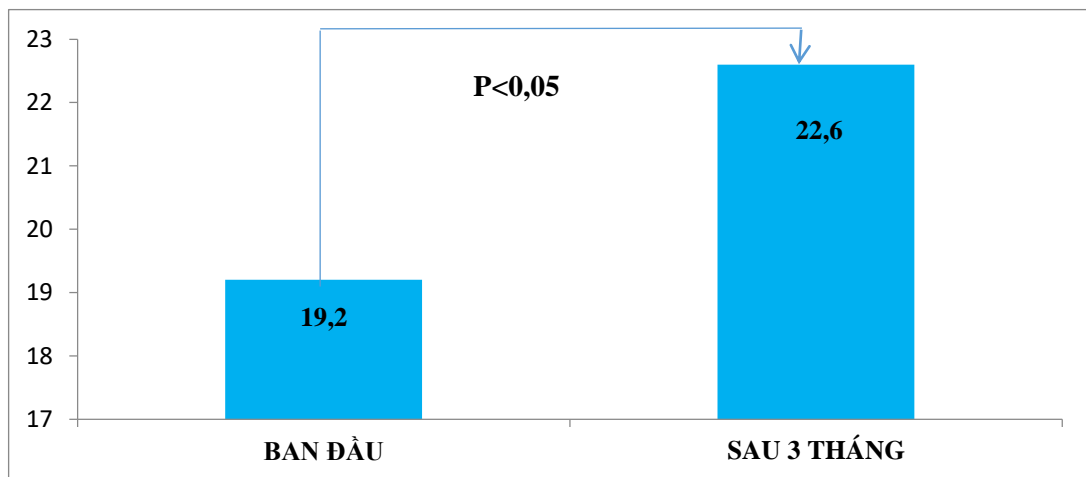
Biểu đồ 3.13. Diễn biến mức độ kiểm soát HPQ sau 3 tháng điều trị.

Nhận xét:

- Sau 3 tháng điều trị thì mức độ kiểm soát hen một phần đã tăng lên từ 32,3% đến 58,1% và mức độ kiểm soát hen hoàn toàn cũng tăng lên đáng kể từ 9,1% lúc ban đầu đến 35,5%.

- 58,1% bệnh nhân HPQ có hen kiểm soát một phần sau 3 tháng điều trị.

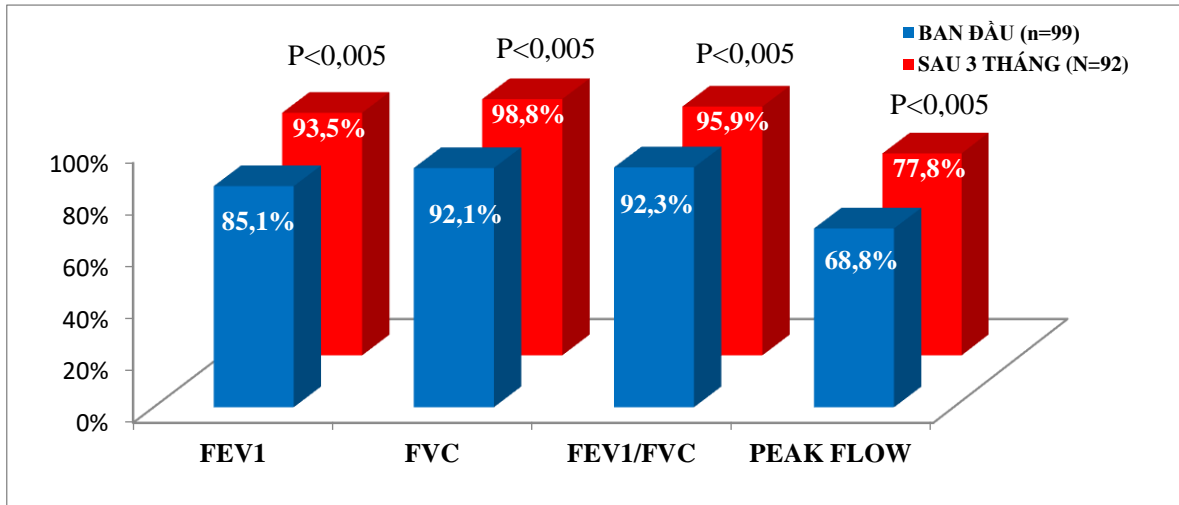
3.6.3. Thay đổi điểm kiểm soát hen ACT sau 3 tháng



Biểu đồ 3.14. Thay đổi điểm kiểm soát hen ACT sau 3 tháng điều trị.

Nhận xét: Điểm ACT cũng tăng lên từ 19,2 điểm đến 22,6 điểm sau 3 tháng điều trị với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.6.4. Đặc điểm chức năng hô hấp bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ sau 3 tháng



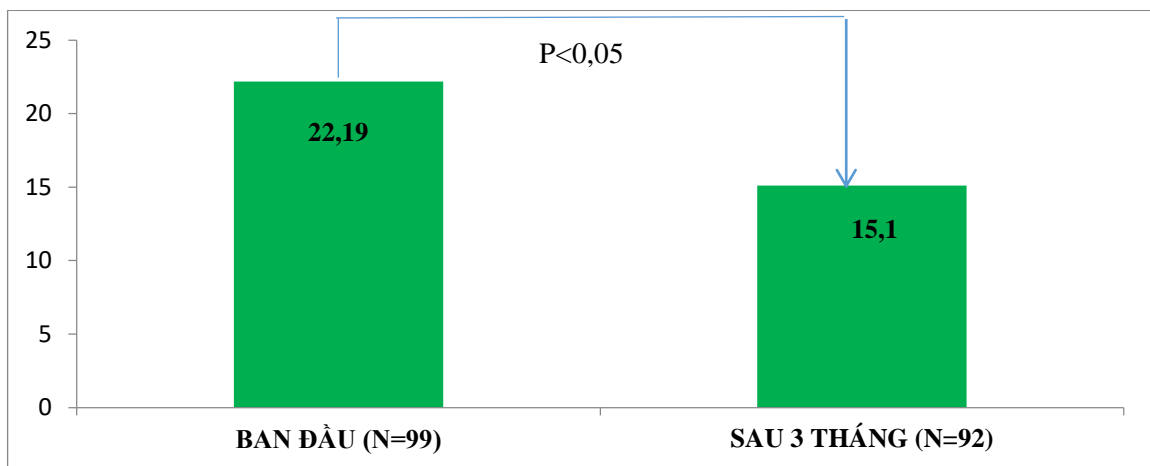
Biểu đồ 3.15. Thay đổi chức năng hô hấp sau 3 tháng điều trị

Nhận xét

- Có sự cải thiện về chức năng hô hấp một cách rõ rệt với tất cả các chỉ số về đánh giá chức năng hô hấp đều tăng lên, đặc biệt là chỉ số FEV1 ban đầu là 85,1% và sau 3 tháng điều trị đã tăng lên 93,5%.

- Lưu lượng đỉnh (peak flow) tăng từ 68,8% lúc ban đầu lên 77,8% sau 3 tháng điều trị ($P < 0.005$).

3.6.5. Thay đổi F_{ENO} ở phế quản sau 3 tháng điều trị

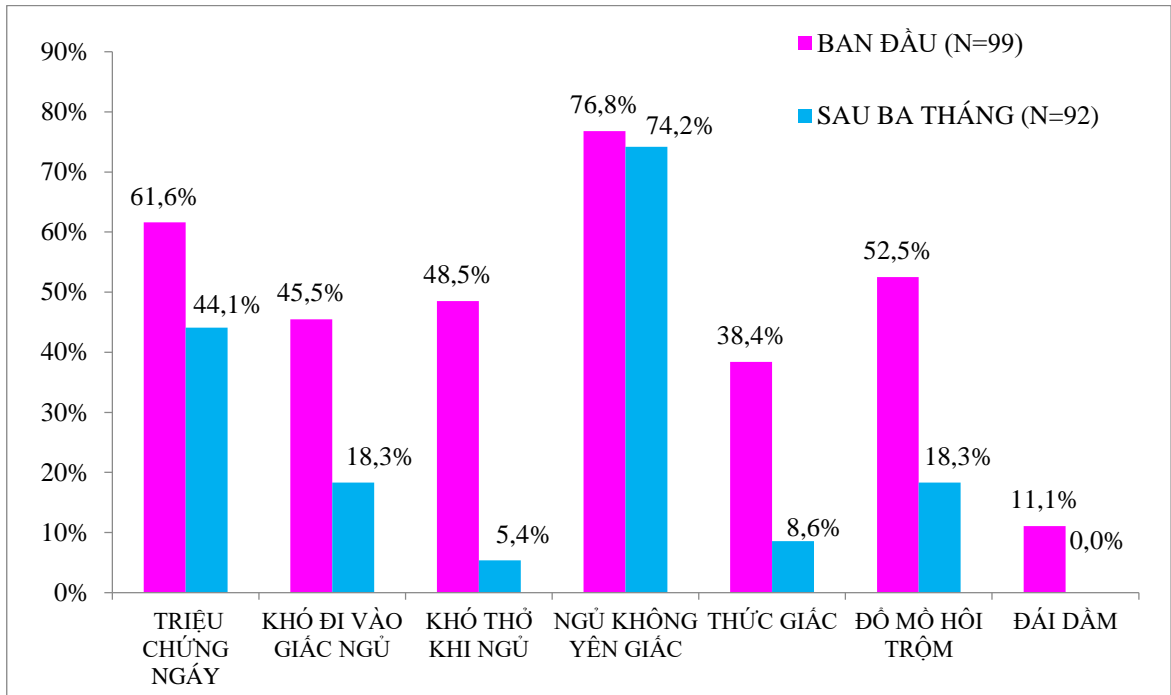


Biểu đồ 3.16. Thay đổi F_{ENO} phế quản sau 3 tháng điều trị.

Nhận xét: Nồng độ oxit nitrit (F_{ENO}), chất chỉ điểm viêm phế quản, giảm dần từ 22,19ppb lúc đầu còn 15,1ppb sau 3 tháng điều trị với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.6.6. Đặc điểm liên quan đến ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân hen phế quản sau 3 tháng điều trị

3.6.6.1. Triệu chứng ban đêm ở bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ sau 3 tháng điều trị

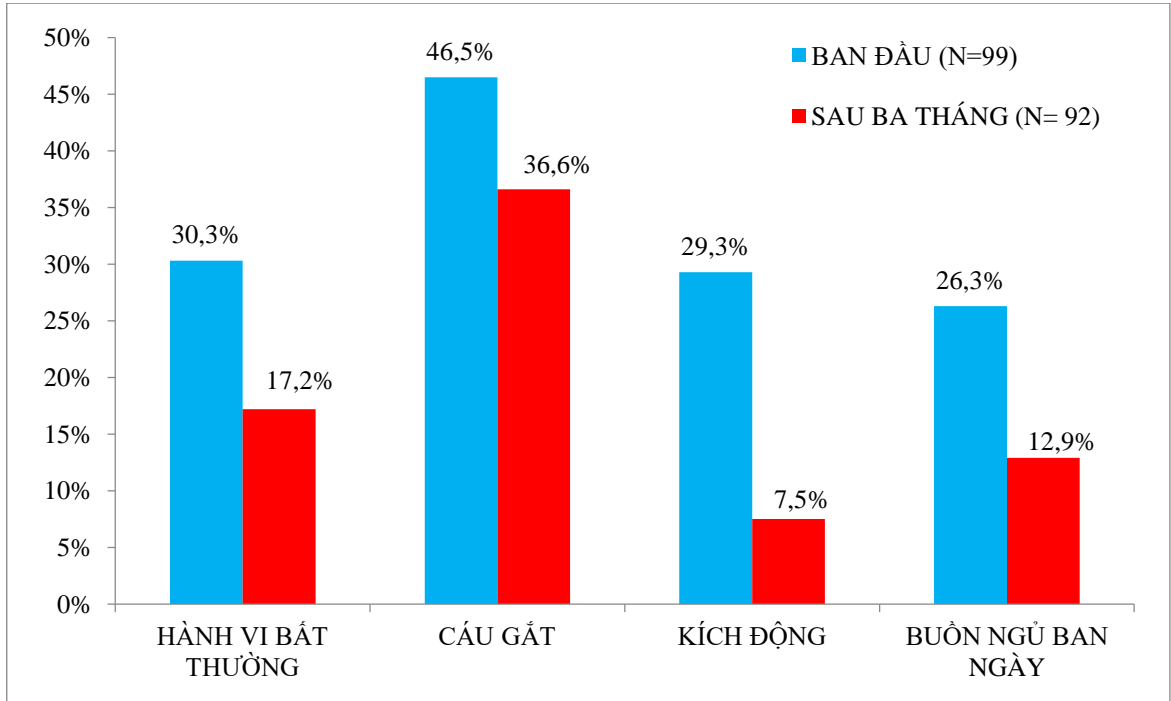


Biểu đồ 3.17. Đặc điểm triệu chứng ban đêm sau 3 tháng điều trị.

Nhận xét:

- Tất cả các triệu chứng vào ban đêm của giấc ngủ đều được cải thiện sau 3 tháng điều trị, nhất là triệu chứng khó thở khi ngủ giảm từ 48,5% xuống còn 5,4%.
- Triệu chứng ngáy giảm từ 61,6% xuống còn 44,1%; thức giấc khi ngủ giảm từ 38,4% xuống 8,6%.
- Đổ mồ hôi trộm giảm từ 52,5% xuống 18,3%; đái dầm giảm từ 11,1% xuống 0%.

3.6.6.2. Triệu chứng ban ngày của bệnh nhân ở bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ sau 3 tháng điều trị



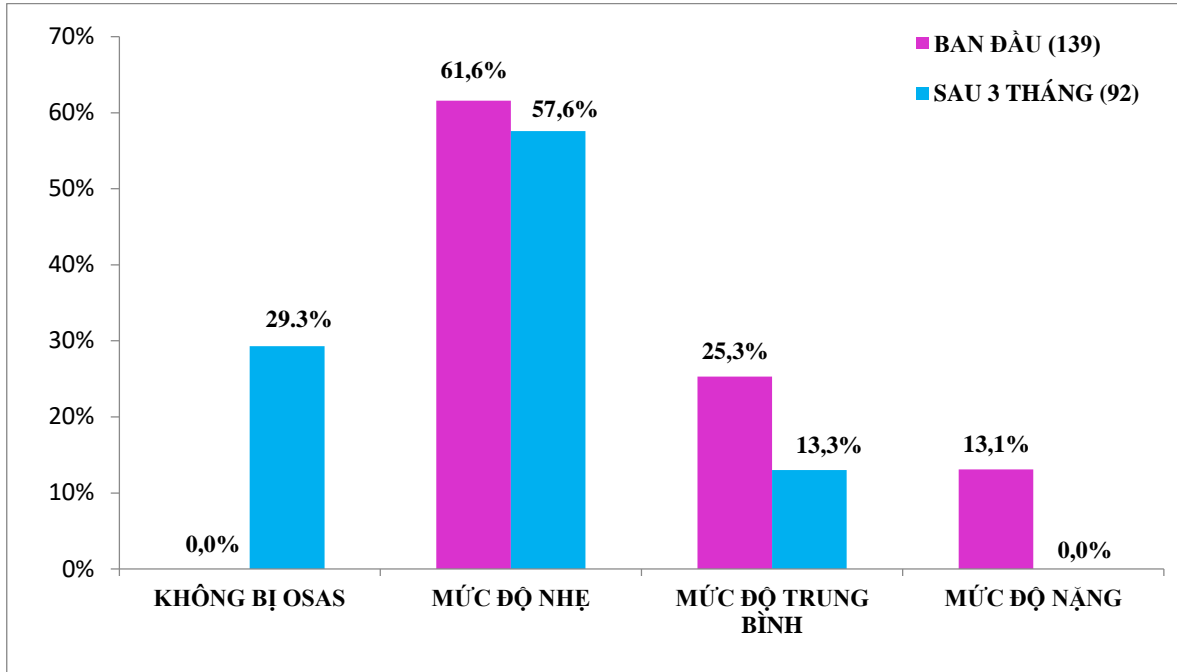
Biểu đồ 3.18. Đặc điểm triệu chứng ban ngày sau 3 tháng điều trị

Nhận xét:

- Tất cả các triệu chứng vào ban ngày đều được cải thiện rất rõ sau 3 tháng điều trị: hành vi bất thường của bệnh nhân giảm từ 30,3% xuống chỉ còn 17,2%; sự kích động của bệnh nhân giảm từ 29,3% xuống chỉ còn 7,5%.

- Triệu chứng buồn ngủ ban ngày giảm từ 26,3% xuống 12,9%.

3.6.6.3. Thay đổi mức độ nặng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ sau 3 tháng điều trị



Biểu đồ 3.19. Thay đổi mức độ nặng OSAS sau 3 tháng điều trị

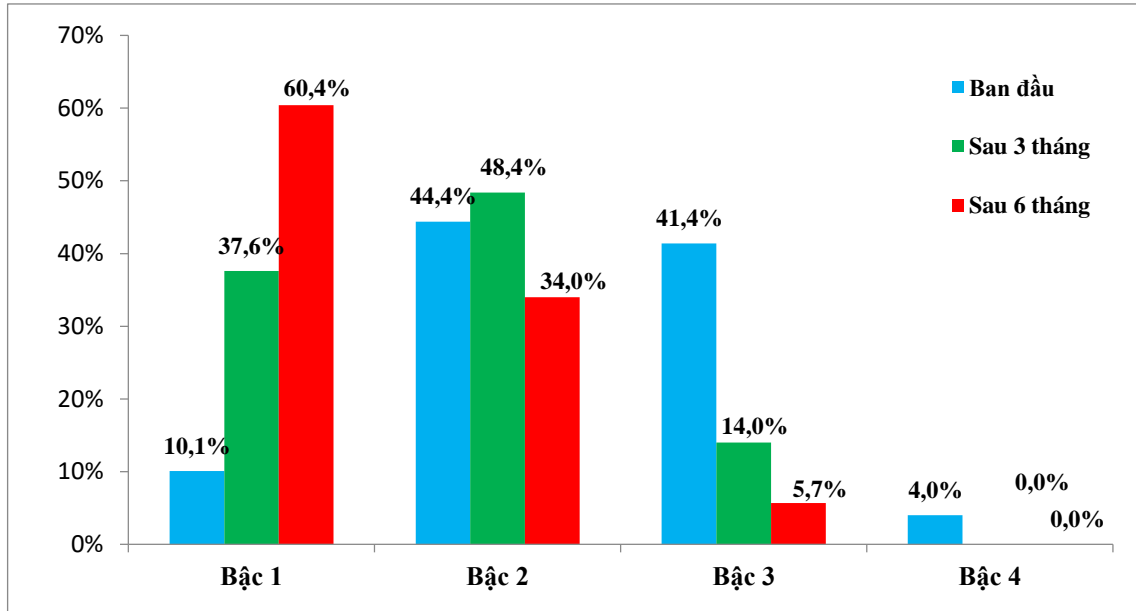
Nhận xét:

- Sau 3 tháng điều trị có 29,3% bệnh nhân HPQ không bị OSAS; số bệnh nhân HPQ mắc hội chứng OSAS mức độ nặng lúc ban đầu là 13,1% sau 3 tháng điều trị thì không còn bệnh nhân hen nào mắc OSAS mức độ nặng.

- Sau 3 tháng điều trị, số bệnh nhân HPQ bị OSAS mức độ trung bình giảm từ 25,3% xuống còn 13,0%.

3.7. Đặc điểm bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ sau 6 tháng điều trị bằng Singulair phối hợp điều trị nền hen

3.7.1. Đặc điểm về mức độ nặng hen phế quản sau 6 tháng điều trị



Biểu đồ 3.20. Diễn biến về mức độ nặng HPQ sau 6 tháng điều trị.

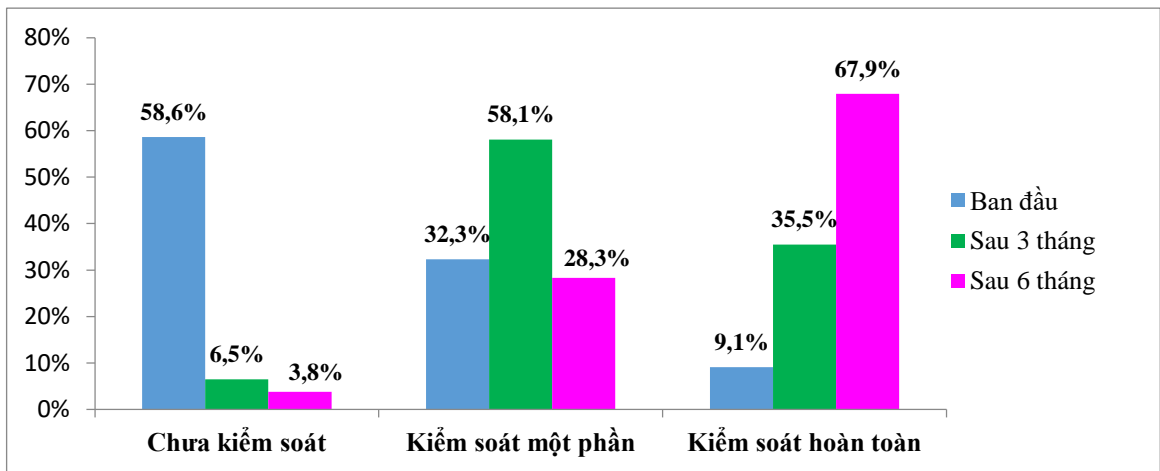
Nhận xét:

- Sau 6 tháng số bệnh nhân hen bậc 1 tăng lên 60,4% so với ban đầu là 10,1% và số bệnh nhân hen bậc 3 đã giảm đi từ 41,4% xuống còn 5,7%.

- Sau 6 tháng bệnh nhân HPQ bậc 2 giảm xuống còn 34,0% so với 48,4% sau 3 tháng và 44,4% lúc ban đầu.

- Sau 6 tháng không có bệnh nhân HPQ nặng.

3.7.2. Đặc điểm về mức độ kiểm soát HPQ sau 6 tháng



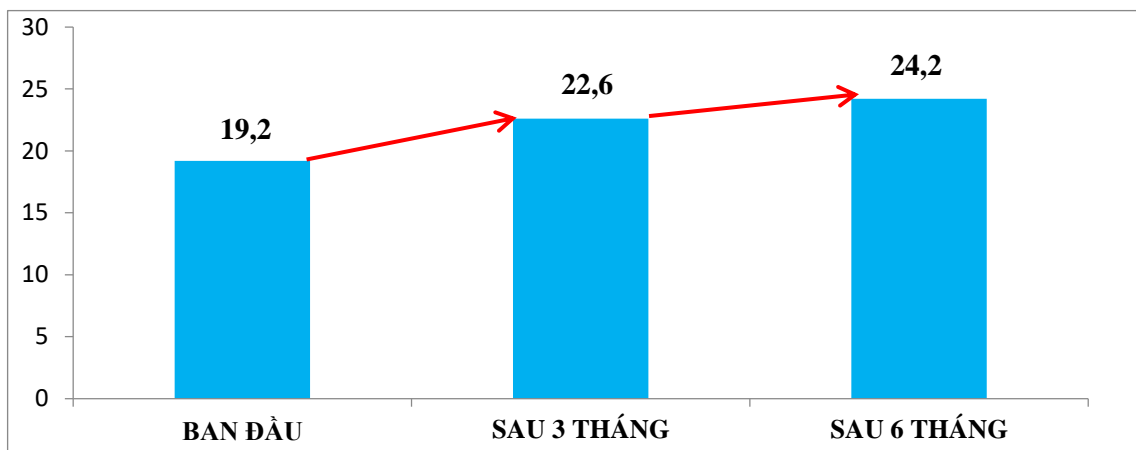
Biểu đồ 3.21. Diễn biến mức độ kiểm soát hen phế quản sau 6 tháng điều trị

Nhận xét:

- Sau 6 tháng điều trị mức độ hen chưa kiểm soát giảm từ 58,6% lúc ban đầu xuống còn 3,8%.

- Mức độ kiểm soát hen hoàn toàn từ 9,1% lúc ban đầu tăng lên 35,5% sau 3 tháng và tăng lên đến 67,9% sau 6 tháng.

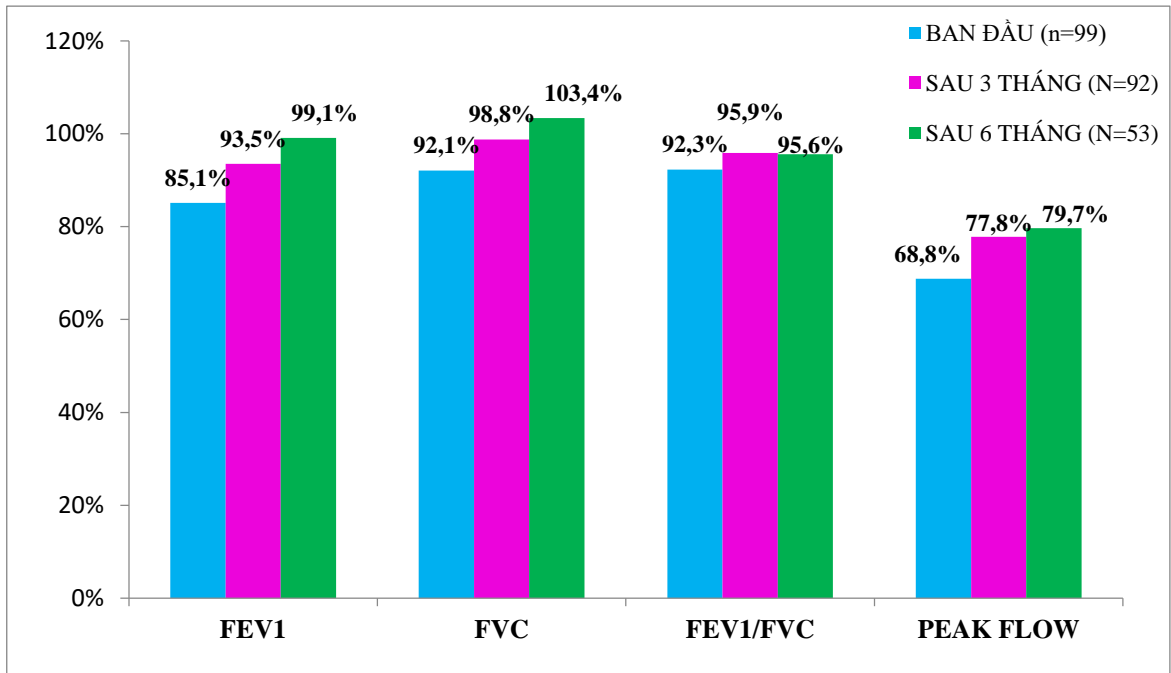
3.7.3. Thay đổi điểm kiểm soát hen ACT sau 6 tháng



Biểu đồ 3.22. Diễn biến mức độ kiểm soát theo ACT sau 6 tháng điều trị

Nhận xét: Điểm ACT tăng lên từ 19,2 đến 22,6 điểm sau 3 tháng và 24,2 điểm sau 6 tháng điều trị.

3.7.4. Đặc điểm chức năng hô hấp sau 6 tháng

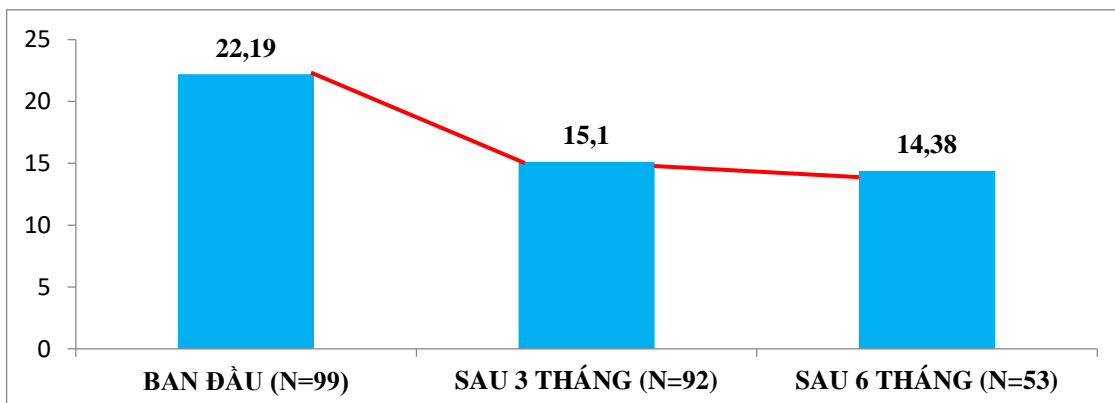


Biểu đồ 3.23. Thay đổi chức năng hô hấp sau 6 tháng điều trị.

Nhận xét:

- Chỉ số FEV1 sau 6 tháng điều trị đã tăng lên đạt ngưỡng 99,1% gần như là chỉ số bình thường.
- Chỉ số FVC cũng tăng từ 92% lúc ban đầu lên 99% sau 3 tháng và 103% sau 6 tháng điều trị.
- Chỉ số FEV1/FVC cũng cải thiện rõ rệt tăng từ 92% lên 96% sau 3 và 6 tháng điều trị.
- Lưu lượng đỉnh (peak flow) tăng từ 68,8% lúc ban đầu lên 77,8% sau 3 tháng và 79,7% sau 6 tháng điều trị.

3.7.5. Đặc điểm FENO phế quản sau 6 tháng điều trị

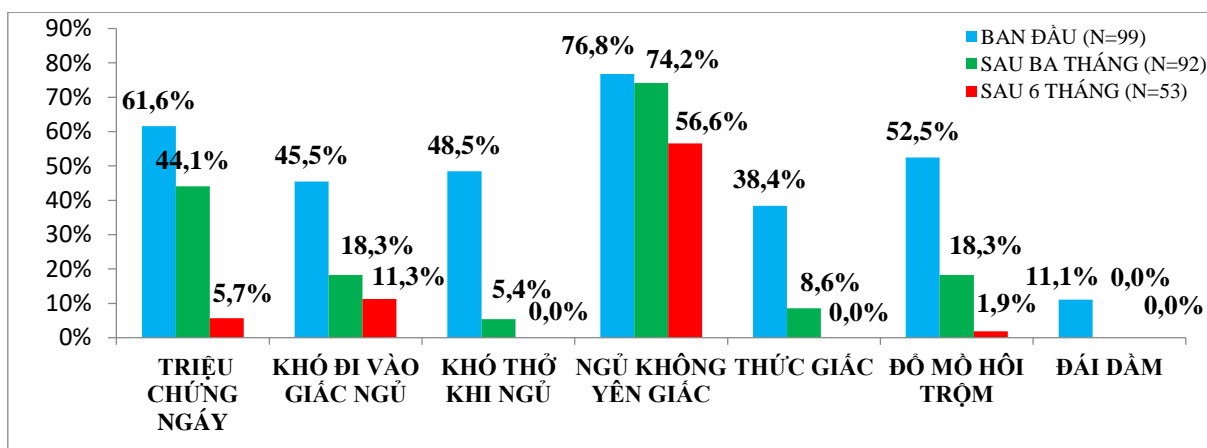


Biểu đồ 3.24. Đặc điểm FENO phế quản sau 6 tháng điều trị

Nhận xét: Nồng độ oxit nitrit khí thở ra (FENO) lúc ban đầu là 22.19ppb cao hơn so với ngưỡng bình thường, sau 3 tháng nồng độ chất điểm viêm FENO đã giảm xuống giảm dần từ 22,19ppb lúc đầu còn 15,1ppb và sau 6 tháng nồng độ chất chỉ điểm viêm FENO ở phế quản ổn định ở mức bình thường là 14,38ppb.

3.7.6. Đặc điểm liên quan đến ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở bệnh nhân hen phế quản sau 6 tháng điều trị

3.7.6.1. Triệu chứng ban đêm ở bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ sau 6 tháng



Biểu đồ 3.25. Thay đổi về triệu chứng ban đêm sau 6 tháng điều trị.

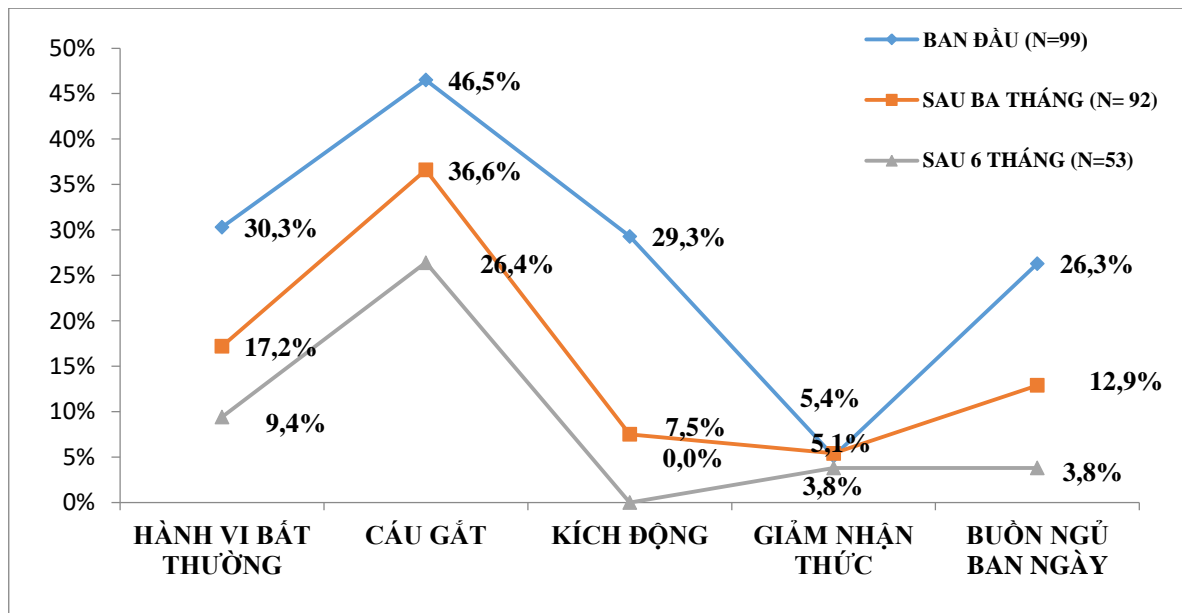
Nhận xét:

- Triệu chứng khó thở và thức giấc thường xuyên đã giảm từ 48,5% lúc ban đầu xuống còn 5,4% sau 3 tháng và 0% sau 6 tháng điều trị.

- Triệu chứng giảm từ 61,6% lúc ban đầu xuống 44,1% sau 3 tháng và 5,7% sau 6 tháng.

- Thức giấc trong khi ngủ giảm từ 38,4% lúc ban đầu xuống còn 8,6% sau 3 tháng và 1,9% sau 6 tháng.

3.7.6.2. Triệu chứng ban ngày ở bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ sau 6 tháng



Biểu đồ 3.26. Đặc điểm triệu chứng ban ngày sau 6 tháng điều trị.

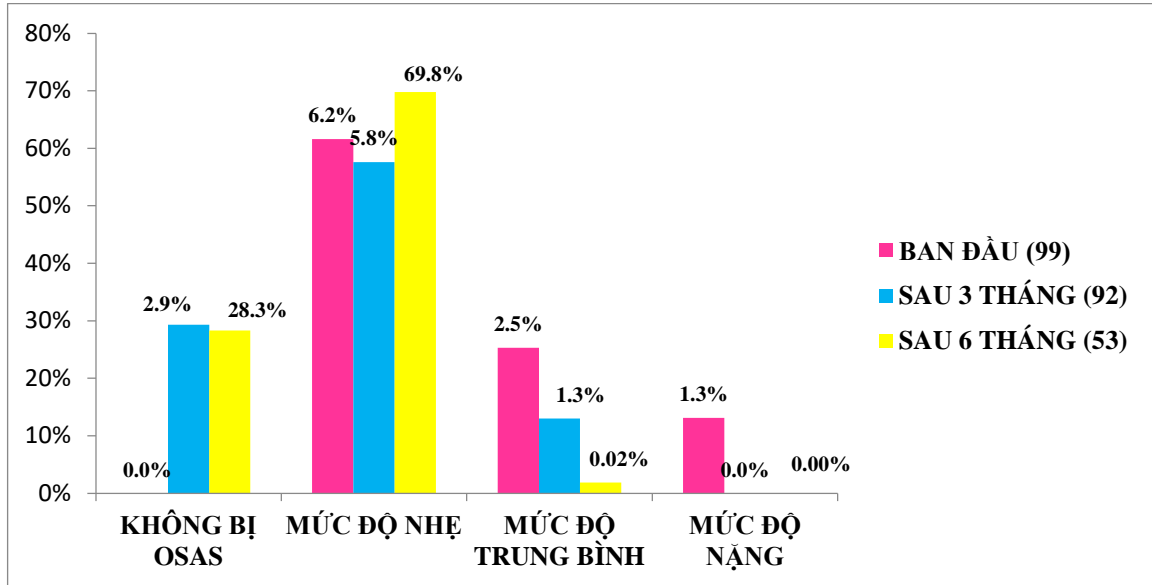
Nhận xét :

- Sau 6 tháng điều trị triệu chứng kích động giảm từ 29,3% lúc ban đầu xuống 0%.

- Triệu chứng buồn ngủ vào ban ngày đã giảm từ 26,3% lúc ban đầu xuống còn 3,8%.

- Triệu chứng hành vi bất thường giảm từ 30,3% lúc ban đầu xuống còn 9,4% sau 6 tháng.

3.7.6.3. Sự thay đổi mức độ nặng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ sau 6 tháng điều trị



Biểu đồ 3.27. Sự thay đổi mức độ nặng OSAS sau 6 tháng

Nhận xét:

- Mức độ OSAS nặng đã không còn sau khi điều trị HPQ sau 3 tháng và sau 6 tháng.
- Mức độ OSAS trung bình đã giảm từ 25,3% lúc ban đầu xuống còn 13,0% sau 3 tháng và 1,9% sau 6 tháng.
- Sau 6 tháng mức độ nhẹ của OSAS đã tăng lên từ 62% lên 70%
- Từ 0% bệnh nhân không mắc OSAS sau 3 tháng đã tăng lên 29% và sau 6 tháng đã tăng lên 28%.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân HPQ trong nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm nhân trắc học trẻ HPQ trong nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 139 bệnh nhân là trẻ bị hen phế quản tham gia nghiên cứu, trong đó bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 73,4% cao hơn so với bệnh nhân nữ 2,8 lần; độ tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 9,3 tuổi (thấp nhất là 5 tuổi và cao nhất là 15 tuổi) với BMI trung bình là 17,4 kg/m² (**Bảng 3.1**). Sự khác biệt về giới tính trong HPQ ở trẻ em cũng đã được mô tả và hiểu biết rõ hơn trong những năm gần đây. Trong những năm đầu đời, giới nam có nguy cơ bị HPQ cao hơn nữ giới và tỷ lệ trẻ nam bị hen gấp đôi trẻ gái [207]. Điều này có lẽ liên quan đến các đặc điểm khác biệt về hình thể học và sự phát triển của bộ máy hô hấp (phổi và đường dẫn khí) theo giới tính, sự thay đổi về nội tiết tố ở hai giới theo các giai đoạn phát triển sinh lý. Ngoài ra, các yếu tố liên quan đến dị ứng như nồng độ IgE trong máu và tỷ lệ mắc các bệnh dị ứng đi kèm ở trẻ trai thường cao hơn so với trẻ gái [208]. Từ những yếu tố cơ địa, giải phẫu học và nội tiết trên đây đã giải thích lý do vì sao tỷ lệ mắc HPQ ở trẻ trai lại cao hơn trẻ gái.

4.1.2. Đặc điểm mức độ nặng và mức độ kiểm soát hen phế quản trong nghiên cứu

Trong 139 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi gặp chủ yếu là HPQ nhẹ dai dẳng và trung bình (43,2% và 39,6%). Trong khi đó, HPQ thể nhẹ ngắt quãng chiếm tỷ lệ rất thấp 14,4% và các bệnh nhân HPQ nặng chiếm tỷ lệ 2,9%. Tỷ lệ này tương tự như số liệu mô tả trong nghiên cứu được thực hiện

trên 386 trẻ HPQ chỉ có 2,8% hen nặng, còn lại là hen thể nhẹ dai dẳng và trung bình [209]. Điều này có thể do sự tiến bộ về khả năng chẩn đoán, điều trị và kiểm soát cơn hen ở tuyến cơ sở trong những năm gần đây đã tốt hơn rất nhiều, nhưng cũng có thể do đặc điểm HPQ ở trẻ em thì hen nặng và hen khó trị chiếm tỷ lệ rất thấp [210].

Về mức độ kiểm soát HPQ, chúng tôi cũng ghi nhận thấy 55,4% bệnh nhi đến khám vẫn có cơn hen cấp chưa được kiểm soát, rất nhiều trong số bệnh nhân này trước đây đã từng được điều trị dự phòng nhưng đã tự ý bỏ điều trị với nhiều lý do như sợ tác dụng phụ của thuốc, do bố mẹ tự nhận thấy bệnh đã khỏi bệnh hoặc chưa nhận thức đầy đủ về bệnh cũng như dự phòng HPQ, 31,7% bệnh nhân đã được dự phòng hen nhưng không thường xuyên hiện tại chỉ kiểm soát được một phần và chỉ có 12,9% bệnh nhân đã được điều trị dự phòng HPQ và đang kiểm soát hen hoàn toàn. Như vậy để kiểm soát được HPQ tốt thì cần phối hợp chặt chẽ nhiều yếu tố, bao gồm hiểu biết về bệnh, sự tuân thủ điều trị, sự phối hợp và thấu hiểu giữa thầy thuốc, bệnh nhân và gia đình.

4.2. Tỷ lệ trẻ HPQ bị OSAS của nhóm nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trong 139 đối tượng tham gia nghiên cứu thì tỷ lệ mắc hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (OSAS) ở bệnh nhi HPQ là rất cao chiếm tỷ lệ đến 71,2% (**Biểu đồ 3.3**). Tần suất OSAS cao ở bệnh nhân HPQ có thể do bởi OSAS và HPQ là hai bệnh đồng mắc, cả hai bệnh cùng có chung các yếu tố nguy cơ như viêm mũi dị ứng làm tắc nghẽn đường hô hấp trên và các biểu hiện của triệu chứng vì cùng liên quan đến giới hạn dòng khí thở và tăng cường gắng sức hô hấp, do hậu quả sự hẹp đường thở trong khi ngủ gây nên [82]

Ở trẻ em không bị HPQ, tần suất OSAS chiếm tỷ lệ 1% -5% và xảy ra ở mọi lứa tuổi với tỷ lệ mắc cao nhất ở 2-8 tuổi với tỷ lệ 8-12% [40],[41],[42],[43],[44]. So với trẻ em không bị HPQ, tần suất OSAS cao hơn ở trẻ HPQ cho thấy đây là bệnh đồng mắc chiếm tần suất cao cần đặc biệt lưu ý vì có thể làm cho HPQ khó kiểm soát hơn. Ở những bệnh nhân HPQ, OSAS đóng vai trò như một cơ chế góp phần làm tình trạng hen nặng nề hơn [83]. vì tắc nghẽn đường dẫn khí trong hen về đêm có liên quan đến rối loạn về phân bố giấc ngủ, khó ngủ, mất ngủ, thức dậy sớm và buồn ngủ ban ngày [84].

Tăng áp lực ổ bụng do gắng sức hô hấp trong OSAS góp phần vào trào ngược dạ dày thực quản, tăng tính phản ứng của phế quản và viêm niêm mạc phế quản [85]. Bệnh nhân có bệnh hen khó kiểm soát có thể do những cơn ngưng thở - giảm thở trong OSAS và đi kèm với tình trạng giảm bão hòa oxy máu cách khoảng, đặc biệt là trong giai đoạn giấc ngủ với chuyển động mắt nhanh [83]. Nghiên cứu trước đây của Teodorescu và cộng đã cho thấy rằng những người bị OSAS có nguy cơ mắc bệnh hen không kiểm soát cao gấp 3,6 lần người bị hen không bị OSAS [86].

4.3. Đặc điểm nhóm bệnh nhân HPQ có OSAS và không có OSAS

4.3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân HPQ có OSAS và không có OSAS

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm trẻ HPQ không có OSAS và nhóm trẻ HPQ có OSAS không có sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm như tuổi, giới, chiều cao, cân nặng, BMI và chỉ số SpO₂ (**Bảng 3.2**). Kết quả này cho thấy rằng không có sự khác biệt về đặc điểm nhân trắc học giữa trẻ HPQ bị OSAS và trẻ HPQ không bị OSAS. Do vậy, về mặt lâm sàng không thể sử dụng các chỉ số về nhân trắc học tiên đoán trẻ HPQ bị OSAS hay không.

Các chỉ số về nhân trắc học ở trẻ em thường không được sử dụng trong chẩn đoán OSAS, ngoại trừ ở một số trẻ em có những bất thường bẩm sinh về

cấu trúc sọ mặt. Các yếu tố giải phẫu liên quan đến các bất thường vùng sọ mặt như: hàm dưới nhỏ, cằm lẹm, lưỡi lớn, tăng khối lượng mỡ vùng họng và tăng sinh các mô lympho đường thở trên, đặc biệt là phì đại VA – amidan ở trẻ em.

Những yếu tố giải phẫu học làm giảm đáng kể kích thước đường hô hấp trên và những cơ chế làm tăng khả năng xẹp đường hô hấp trên [6],[48],[49]. Như đã trình bày trong phần tổng quan, những bất thường về giải phẫu có thể giải thích tại sao trẻ em có nguy cơ cao về OSAS bao gồm những trẻ có hội chứng bất thường sọ mặt (hội chứng Down, hội chứng Crouzon, hội chứng Apert và hội chứng Pierre-Robin) [69], chứng bại não, rối loạn thần kinh cơ, bệnh hồng cầu lưỡi liềm, viêm mũi dị ứng, hen phế quản, sọ nhỏ, bất sản sụn. Tuy nhiên, yếu tố nguy cơ chính cho sự phát triển OSAS ở trẻ nhỏ là phì đại VA – amidan [41],[70]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ em bị HPQ tham gia nghiên cứu không có phì đại VA -amidand hoặc không có các bất thường về sọ mặt đi kèm. Các bệnh nhân HPQ có và không có OSAS tham gia nghiên cứu đều không có sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê các đặc điểm về nhân trắc học (**Bảng 3.2**). Do vậy chỉ có thể dựa vào các triệu chứng lâm sàng đặc trưng của OSAS vào ban đêm, ban ngày và chỉ số AHI để chẩn đoán OSAS ở trẻ em bị HPQ.

4.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh nhân HPQ có OSAS và không có OSAS

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy các đặc điểm cận lâm sàng như đặc điểm về điểm ACT test, bạch cầu ái toan và các chỉ số IgE, CRP cũng không có sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm HPQ có OSAS và nhóm HPQ có OSAS (**Bảng 3.3**). Điều này cho thấy không có sự khác biệt về những đặc điểm cận lâm sàng liên quan đến hen phế quản ở trẻ

HPQ bị OSAS và không bị OSAS. Tuy nhiên kết quả này cho thấy rằng ở trẻ em bị HPQ, bạch cầu ái toan và nồng độ IgE toàn phần đều tăng (6,6% và 994,7 UI/mL) (**Bảng 3.3**) cũng tương tự với các nghiên cứu công bố trước đây [211],[212]. Điểm ACT test của nhóm bệnh nhân HPQ bị OSAS thấp hơn giá trị ngưỡng (< 20) tương ứng với nhóm bệnh nhân hen chưa được kiểm soát, trong khi điểm ACT test của nhóm bệnh nhân HPQ không bị OSAS lại cao hơn giá trị ngưỡng tương ứng với nhóm HPQ kiểm soát. Điều này cho thấy tỷ lệ bệnh nhân HPQ bị OSAS cao hơn trong nhóm trẻ HPQ chưa được kiểm soát.

4.3.3. Đặc điểm về chức năng hô hấp và đo F_{ENO} nhóm bệnh nhân HPQ có OSAS và không có OSAS

Kết quả về đặc điểm chức năng hô hấp cho thấy cũng không có sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh nhân hen phế quản bị OSAS và bệnh nhân hen phế quản không bị OSAS (**Bảng 3.4**). Một trong những thăm dò cận lâm sàng chủ yếu ở trẻ em và người lớn bị HPQ là đo chức năng hô hấp (phế dung ký hay hô hấp ký), đây là một phương pháp dùng để đánh giá chức năng hô hấp được sử dụng phổ biến trong chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh lý hô hấp ở người lớn và trẻ em. Phế dung ký giúp chẩn đoán hen với độ đặc hiệu tương đối cao thông qua chỉ số FEV₁, FEV₁/FVC, Peak Flow (lưu lượng đỉnh) và giúp phân loại được mức độ nặng của bệnh HPQ. Chức năng hô hấp của bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi giảm nhẹ với FEV₁ bằng 86,11% (**Bảng 3.4**). Kết quả này thấp hơn so các chỉ số tương ứng trong nghiên cứu trước đó (FEV₁ > 90%), điều này là do mặc dù không có sự khác nhau về tuổi, chiều cao so với các nghiên cứu trước đó đã được công bố nhưng FEV₁ thấp hơn có thể do chúng tôi có nhiều bệnh nhân hen trung bình hơn là hen thể nhẹ [213],[214].

Việc 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 [215]. $F_{E}NO$ có mối liên quan chặt chẽ với bạch cầu ái toan trong máu, bạch cầu ái toan trong đờm, trong dịch rửa phế quản hay trong sinh thiết phổi [216], [217]. 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 và đáp ứng tốt với thuốc corticoid hít [218].

Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ $F_{E}NO$ của trẻ là $21,55 \pm 19,0$ ppb cao hơn nhóm trẻ bình thường theo khuyến cáo (bình thường $F_{E}NO < 20$ ppb ở trẻ không bị HPQ) (**Bảng 3.4**), kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây của Nguyễn Thị Bích Hạnh và cộng sự tại Bệnh viện Nhi Trung ương [219].

Nghiên cứu của Ngô Thị Huyền Trang cho thấy nồng độ $F_{E}NO$ của trẻ HPQ chẩn đoán lần đầu tiên là 22,27 ppb, của trẻ HPQ bỏ điều trị dự phòng là 24,14 ppb so với nhóm trẻ tham chiếu khỏe mạnh là 7,48 ppb [220]. Kết quả đo $F_{E}NO$ cho thấy dù rằng nồng độ $F_{E}NO$ ở trẻ em bị OSAS cao hơn so với trẻ HPQ không bị OSAS nhưng không có sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh nhân hen phế quản có và không có OSAS (**Bảng 3.4**).

4.4. Đặc điểm trẻ hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

4.4.1. Đặc điểm về đa ký hô hấp của bệnh nhân hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số ngưng thở (Apnea index-AI) trung bình là 1,9 lần/giờ, chỉ số giảm thở (Hypopnea index-HI) trung bình là 2,9 lần/giờ, chỉ số ngưng thở - giảm thở (AHI : apnea -hypopnea index) trung bình là 4,8 lần/giờ, tương ứng với mức độ nhẹ của OSAS (**Bảng 3.5**). Bệnh

nhân HPQ bị OSAS mức độ nhẹ chiếm tỷ lệ cao nhất 61,6% , có 25,3% bệnh nhân HPQ bị OSAS mức độ trung bình và 13,1% bệnh nhân HPQ bị OSAS mức độ nặng (**Biểu đồ 3.4**). Trẻ HPQ bị OSAS cao nhất ở nhóm tuổi 6 -10 tuổi chiếm tỷ lệ 69,7%. Vì triệu chứng lâm sàng của OSAS thường không đặc hiệu nên việc đo đa ký hô hấp là cần thiết để chẩn đoán OSAS ở trẻ em. Biểu hiện lâm sàng của trẻ em bị OSAS thường rất không điển hình, đòi hỏi sự quan tâm và nhận biết tốt các triệu chứng của bố mẹ và người chăm sóc trẻ.

Vì các triệu chứng của OSAS thường tinh tế ở trẻ em và được nhận biết bởi người khác không phải bản thân trẻ. Vì vậy, trước khi đo đa ký hô hấp khi ngủ cần phải khai thác kỹ bệnh sử cần được thực hiện gồm các thông tin chi tiết các triệu chứng vào ban đêm và ban ngày cũng như các bệnh lý liên quan OSAS như khiếm khuyết về nhận thức, hành vi bất thường, buồn ngủ, chậm lớn.

Đa ký hô hấp khi ngủ thường được khuyến cáo ở trẻ em có triệu chứng gợi ý của OSAS như là ngáy khi ngủ và có cơn ngưng thở khi ngủ. Đặc biệt ở trẻ em bị HPQ có cơn ngưng thở hoặc thở khò khè khi ngủ thì việc đo đa ký hô hấp khi ngủ là rất cần thiết. Ngáy ngủ và có cơn ngưng thở trong khi ngủ là những than phiền phổ biến nhất của các bậc cha mẹ của trẻ em bị OSAS. Cha mẹ trẻ báo cáo các triệu chứng này trong > 96% các trường hợp [126]. Tuy nhiên chỉ riêng bệnh sử ngủ ngáy không thể phân biệt giữa trẻ em bị OSAS với chứng ngáy đơn thuần ở trẻ nhỏ và do vậy cần phải đo đa ký hô hấp khi ngủ cho trẻ [127].

Các rối loạn về giấc ngủ vì hậu quả của cơn hen về đêm đã được báo cáo ở trẻ em bị HPQ [217], nhưng rất ít tài liệu mô tả các đặc điểm đa ký giấc ngủ (PSG) hoặc đa ký hô hấp trong bệnh HPQ. Các bệnh về đường hô hấp mãn tính như HPQ ảnh hưởng rất nhiều đến trẻ em ở các nước đang phát triển, tình trạng viêm mãn tính trong HPQ cùng với bệnh đồng mắc thường gặp như viêm mũi dị ứng được coi là các yếu tố nguy cơ cho sự phát triển OSAS ở trẻ hen [65].

Trước đây, OSAS và HPQ được coi là chẩn đoán của hai bệnh riêng biệt, nhưng hiện nay một số tác giả lại cho rằng chúng có thể thực sự có liên quan. Thật vậy, OSAS ở người bị hen đã được quan tâm và nghiên cứu trong một vài năm gần đây và cho thấy OSAS là bệnh đồng mắc và thường gặp hơn ở bệnh nhân hen. Một phân tích gộp cho thấy tỷ lệ OSAS ở trẻ HPQ ước tính khoảng 63%, nguy cơ OSAS và rối loạn hô hấp khi ngủ ở bệnh nhân hen cao gấp 3,7 và 1,7 lần so với người không mắc bệnh hen. Sự phổ biến của OSAS cao hơn tỷ lệ rối loạn hô hấp khi ngủ ở bệnh nhân hen cho thấy sự tồn tại mối quan hệ giữa OSAS và bệnh HPQ dẫn đến một kiểu hình lâm sàng nặng hơn cho cả 2 bệnh [66].

Một nghiên cứu khác trên 85 trẻ HPQ cho thấy có 65,9% trẻ bị OSAS [67]. Bệnh hen và OSA có thể cùng tồn tại để gây ra một hội chứng chồng lấp, trong đó mối quan hệ hai chiều có thể ảnh hưởng xấu đến nhau [221],[222]. Sinh lý bệnh của những rối loạn này có thể trùng lặp, vì cả hai đều bị ảnh hưởng bởi hiện tượng viêm, yếu tố thần kinh và các yếu tố giải phẫu như béo phì [223]. Các triệu chứng làm giảm chất lượng giấc ngủ của trẻ HPQ vào ban đêm như là ngáy, khó thở khi ngủ, cơn ngưng thở khi ngủ, ngủ không yên giấc, thức giấc thường xuyên, khó đi vào giấc ngủ, đổ mồ hôi trộm và đái dầm là dấu hiệu gợi ý của OSAS ở trẻ em và cũng được công nhận là những than phiền phổ biến của cha mẹ hoặc người chăm sóc về trẻ em bị HPQ. Ngoài ra, HPQ nặng và khó kiểm soát mặc dù đã được điều trị bằng corticosteroid đường uống cũng có thể làm tăng nguy cơ OSAS [223].

Fulvio Braido và cộng sự đã công bố gần 80% bệnh nhân hen bị kèm theo viêm mũi dị ứng và viêm mũi có liên quan với tăng nguy cơ có thể gây ra OSAS ở bệnh nhân HPQ [217]. Về cơ chế bệnh sinh, khi ngủ khoang mũi hoạt động như đường dẫn khí chính yếu; khi mũi viêm gây xung huyết niêm

mạc, phù nề, hẹp mũi gây hẹp đường hô hấp trên. Sự kích thích của hiện tượng viêm mãn tính niêm mạc có thể dẫn đến phản xạ co thắt phế quản thông qua phản xạ đối giao cảm mũi-phế quản. Bên cạnh đó việc thay thế thở bằng miệng khi mũi bị tắc nghẽn dẫn đến không khí bị khô đi vào đường hô hấp dễ gây ra cơn hen. Bệnh nhân HPQ kèm theo viêm mũi dị ứng bị OSAS cao hơn nhóm không bị viêm mũi dị ứng. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có 83,5% (116/139) trẻ HPQ bị viêm mũi dị ứng và tỷ lệ bệnh nhân viêm mũi dị ứng bị OSAS ở các bệnh nhân hen là 85,86%, 42,42% bệnh nhân vị viêm kết mạc mắt, 24,34% bệnh nhân bị chàm, 13,13% bệnh nhân bị dị ứng với thức ăn (**Bảng 3.7**).

Ngoài ra, trẻ em bị HPQ trong nghiên cứu chúng tôi đều có đặc điểm về dị ứng hô hấp thực hiện qua test lấy da điển hình so với các nghiên cứu được công bố trước đây. Trong nghiên cứu của chúng tôi, test lấy da dương tính với ít nhất một dị nguyên gặp ở 76,3% bệnh nhân, phù hợp với nghiên cứu của Mahut và cộng sự (tỷ lệ test dương tính với dị nguyên là 84%) [224]. Trong các dị ứng nguyên hô hấp, gặp nhiều nhất là *D.farinae* chiếm 69,7% tiếp đến là *D.pteronyssius* chiếm tỷ lệ 67,7% (**Biểu đồ 5**). Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của Dương Quý Sỹ và Phan Quang Đoàn được đề cập đến bên trên. *D. Pteronyssinus* là loài sinh vật phổ biến và thấy nhiều ở nhà bệnh nhân bị HPQ, viêm mũi dị ứng [224],[225]. Dị ứng với biểu bì lông súc vật như chó, mèo gặp với tỉ lệ không cao lần lượt là 13,1% và 17,2%. 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.

Yếu tố dị ứng là một đặc điểm chuyên biệt của phân loại kiểu hình HPQ, ngoài ra đây cũng là một yếu tố gây khởi phát cơn hen do các dị ứng hô hấp, dị ứng thức ăn hay dị ứng thuốc. Thật vậy, HPQ là một bệnh

có yếu tố gia đình với những đặc điểm về di truyền học chuyên biệt liên quan đến dị ứng. Vì thế, trẻ em bị HPQ 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 sống. Nghiên cứu tần suất và đặc điểm HPQ tại Đà Lạt của Dương Quý Sỹ và cộng sự cho thấy 52,3% bệnh nhân HPQ có yếu tố dị ứng cơ địa [226]. Trong một nghiên cứu về tỷ lệ HPQ ở một số vùng dân cư Hà nội, bệnh nhân hen có tiền sử gia đình dị ứng chiếm tới 42,8% [155]. Phan Quang Đoàn và cộng sự đã báo cáo rằng có tới 46,7% bệnh nhân HPQ có tiền sử dị ứng gia đình [224]. [227]. Nghiên cứu gần đây của Nguyễn Thị Bích Hạnh và cộng sự cho thấy 61,9% trẻ HPQ có tiền sử gia đình bị dị ứng cơ địa [219]. Những báo cáo về HPQ ở trẻ em cho thấy đa số các 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, dị ứng thức ăn, dị ứng thuốc. Đặc biệt là HPQ và viêm mũi dị ứng có mối liên quan chặt chẽ với nhau vì cùng có chung sinh bệnh học và đường hô hấp; 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 [228]. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác đã cho thấy có sự liên quan chặt chẽ giữa cơ địa dị ứng và HPQ ở trẻ em [229].

Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các kết quả nghiên cứu trước đó. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ trẻ HPQ bị OSAS có cơ địa dị ứng rất cao, trẻ bị viêm mũi dị ứng là bệnh đồng mắc gặp nhiều nhất chiếm tỷ lệ 85,86%. Ngoài ra về tiền sử gia đình, có đến 54,5% gia đình bệnh nhân HPQ bị OSAS có tiền sử bị viêm mũi dị ứng. Theo nghiên cứu đoàn hệ trước đây, bệnh dị ứng là yếu tố nguy cơ

chủ yếu dẫn đến HPQ kéo dài [230]. 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.

Ngoài viêm mũi dị ứng, OSAS và bệnh HPQ có cùng các yếu tố nguy cơ khác như chàm, viêm kết mạc dị ứng, trào ngược dạ dày thực quản [173],[174],[175]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 42,42% trẻ HPQ bị OSAS có bệnh lý đi kèm là viêm kết mạc dị ứng, 34,34% bị chàm. Tình trạng dị ứng của trẻ sẽ gây khó khăn hơn trong việc điều trị (**Bảng 3.7**) OSAS có thể làm nặng thêm bệnh hen do làm gia tăng trào ngược dạ dày-thực quản (GERD) do làm giảm trương lực cơ vòng tâm vị, mặt khác còn do tăng gắng sức hô hấp sau các cơn ngưng thở xảy ra liên tục trong khi ngủ. Guda và cộng sự cho rằng bệnh nhân với GERD có nhiều đợt OSAS hơn là những người không có triệu chứng GERD. GERD gây ra OSAS có thể đóng vai trò quan trọng gây triệu chứng khò khè trong hen [220]. Nghiên cứu của chúng tôi trong 139 trẻ HPQ có 17 trẻ bị GERD được chẩn đoán thì tới 14 trẻ HPQ bị GERD có OSAS.

Bên cạnh đó các yếu tố về tiền sử gia đình trẻ có mắc một số bệnh dị ứng hay không cũng được đặt ra. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có đến 91,9% gia đình của trẻ HPQ bị OSAS có cơ địa dị ứng, 54,5% gia đình trẻ có tiền sử viêm mũi dị ứng, 40,4% gia đình của trẻ có tiền sử bị viêm xoang và 33,3% gia đình trẻ có tiền sử bị hen phế quản (**Bảng 3.8**), điều này cho

thấy yếu tố dị ứng của trẻ HPQ bị OSAS có liên quan đến yếu tố dị ứng của gia đình. Theo một nghiên cứu của Phó giáo sư Lê Thị Minh Hương khảo sát tại Hà Nội, Hải Phòng và TP HCM năm 2014 cho thấy, tỷ lệ viêm da dị ứng ở trẻ em dưới 5 tuổi là 14,19%. Trên thế giới hiện có khoảng 300 triệu người mắc hen, 400 triệu người mắc viêm mũi dị ứng, 220-520 triệu người mắc dị ứng thức ăn, viêm da dị ứng tăng gấp 2-3 lần. Dị ứng có liên quan đến tiền căn gia đình, nếu trẻ có bố mẹ đã mắc các chứng bệnh dị ứng thì nguy cơ dị ứng rất cao. Nếu bố hoặc mẹ mắc dị ứng, nguy cơ dị ứng của trẻ là 20-40%. Nếu cả bố và mẹ bị dị ứng hoặc một trong bố mẹ bị dị ứng và một anh chị em ruột bị dị ứng, thì nguy cơ dị ứng của trẻ là 40-50%. Nếu bố và mẹ bị dị ứng cùng một bệnh thì nguy cơ dị ứng của trẻ là 50-80%. Trẻ có cả bố và mẹ bị dị ứng và một anh chị em bị dị ứng, nguy cơ dị ứng là 85%.

Ngoài ra, các thay đổi về cytokine và chemokin, những thay đổi về giải phẫu bệnh học cũng xuất hiện ở cả OSAS và HPQ [176]. Các bất thường của mũi họng và đường dẫn khí dưới có thể cùng tồn tại do đáp ứng của đường hô hấp với các kích thích dị ứng hoặc viêm [174]. Thiếu ngủ, phù nề đường hô hấp trên mãn tính và viêm kết hợp với OSAS có thể làm trầm trọng hơn các triệu chứng hen về đêm [176],[177]. Viêm đường hô hấp trên và tình trạng thiếu oxy ngắt quãng do tắc nghẽn khi ngủ có thể ảnh hưởng đến biểu hiện và mức độ nghiêm trọng của bệnh đường hô hấp dưới như hen HPQ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi về đặc điểm đa ký giấc ngủ đáng lưu ý nhất là chỉ số ngưng thở - giảm thở AHI trung bình ở trẻ hen bị OSAS là 4,84 lần / giờ (> 1); độ bão hòa oxy máu trung bình 96,38% và thấp nhất là 85% (**Bảng 3.5**) và tần suất mắc OSAS ở trẻ hen là 71,2% (**Biểu đồ 3.3**). Nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu của Hayashi và cộng

sự [231] tuy nhiên tần suất mắc OSAS ở trẻ hen trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều có thể là do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ và đối tượng nghiên cứu có tỷ lệ hen chưa kiểm soát cao.

4.4.2. Đặc điểm về triệu chứng ban ngày và ban đêm của trẻ HPQ bị OSAS

Có rất nhiều biểu hiện lâm sàng tương tự giữa OSAS và HPQ: giảm chất lượng giấc ngủ vào ban đêm như là ngáy, khó thở khi ngủ, cơn ngưng thở, ngủ không yên giấc, thức giấc thường xuyên, khó đi vào giấc ngủ, đổ mồ hôi trộm và đái dầm. Các triệu chứng khác là hậu quả của OSAS xảy ra ban ngày gồm có giảm độ tập trung, giảm sự chú ý, suy giảm trí nhớ, thay đổi tính tình (kích động, trầm uất) [40],[41]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ HPQ có các triệu chứng ban đêm như: ngáy (61,6%), khó đi vào giấc ngủ (45,5%), ngủ không yên giấc (76,8%), thức giấc thường xuyên (34,8%), thường gặp ở nhóm trẻ bị OSAS hơn nhóm không bị OSAS (**Biểu đồ 3.8**). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về triệu chứng ban ngày (hành vi bất thường, cáu gắt, kích động, buồn ngủ ban ngày) giữa 2 nhóm trẻ. Tuy nhiên có 5,05% trẻ bị giảm nhận thức trong nhóm trẻ HPQ bị OSAS nặng trong khi các nhóm trẻ khác không có triệu chứng này (**Biểu đồ 3.9**).

Trẻ em mắc OSAS thường có biểu hiện ngáy trong lúc ngủ, khó thở hoặc có thể không ngủ được và thường xuyên thức giấc. Điều này làm chất lượng giấc ngủ của trẻ không tốt, không có tác dụng giúp cơ thể trẻ nghỉ ngơi và hồi phục. Với trẻ lớn, nguy cơ này ngày càng tăng cao là nguyên nhân dẫn đến rối loạn hành vi cá nhân, chậm phát triển, rối loạn ứng xử và nhân cách, ảnh hưởng đến việc học tập và các vấn đề sức khỏe trẻ như tình trạng tăng huyết áp. Trong nghiên cứu của chúng tôi những triệu chứng ban ngày của trẻ HPQ bị OSAS có 46,5% trẻ hay cáu gắt, 30,3% trẻ có hành vi bất thường,

29,3% hay kích động và 26,3% hay buồn ngủ ban ngày (**Biểu đồ 3.9**). Tỷ lệ trẻ hay cáu gắt, có hành vi bất thường và hay kích động chiếm tỷ lệ tương đối cao và điều này cho thấy thật sự rất nguy hại nếu những trẻ này không điều trị kịp thời. Ngoài ra về đêm, những trẻ này lại có triệu chứng ngáy chiếm tỷ lệ rất cao 61,6%, 76,8% trẻ có triệu chứng ngủ không yên giấc, 53,5% trẻ bị ra mồ hôi trộm khi ngủ, 48,5% trẻ bị khó thở khi ngủ, 45,5% trẻ khó đi vào giấc ngủ, 38,4% trẻ bị thức giấc thường xuyên và khoảng 11,1% trẻ có biểu hiện đái dầm khi ngủ (**Biểu đồ 3.8**).

4.4.3. Đặc điểm về mối tương quan giữa mức độ HPQ với chỉ số ngưng thở - giảm thở AHI

Bệnh hen và OSA có thể cùng tồn tại để gây ra một hội chứng chồng lấp, trong đó mối quan hệ hai chiều có thể ảnh hưởng xấu đến nhau. Sinh lý bệnh của những rối loạn này có thể trùng lặp, vì cả hai đều bị ảnh hưởng bởi viêm, yếu tố thần kinh, và các yếu tố giải phẫu như béo phì [165]. Các triệu chứng gây giảm chất lượng giấc ngủ vào ban đêm: Ngáy, khó thở khi ngủ, ngưng thở, ngủ không yên giấc, thức giấc thường xuyên, khó đi vào giấc ngủ, đổ mồ hôi trộm và đái dầm là dấu hiệu của OSA ở trẻ em và cũng được công nhận là những than phiền phổ biến của trẻ em bị HPQ. Bệnh HPQ khó kiểm soát mặc dù đã được điều trị bằng corticosteroid đường uống có thể làm tăng nguy cơ OSA [165].

Như vậy, OSAS và HPQ có tác động cơ học 2 chiều, cụ thể là bệnh nhân hen có dung tích cặn chức năng trong khi ngủ bị giảm do hiện tượng tăng kháng trở trong đường hô hấp, gây giảm trương lực đường hô hấp trên, gây xẹp đường hô hấp trên trong khi ngủ. Ngược lại việc giảm dòng khí thở ra khi ngủ do OSAS sẽ gây giảm oxy máu và làm cho cơ trơn phế quản dễ bị co thắt

hơn do những đợt ngưng thở - giảm thở và làm khởi phát hay nặng thêm bệnh hen. Julien và cộng sự đã tìm thấy mối tương quan giữa mức độ nặng của hen với chỉ số ngưng thở - giảm thở (AHI); bệnh nhân hen nặng có AHI là 23,6 lần/giờ, bệnh nhân hen vừa có AHI 19,5 lần/giờ và những người hen nhẹ có AHI là 9,9 lần/giờ ($p < 0,001$). Khi nghiên cứu OSAS ở những người có AHI > 15 lần/giờ các tác giả thấy rằng 23 (88%) trong số 26 bệnh nhân hen nặng, 15/26 (58%) bệnh nhân hen trung bình và 8/26 (31%) bệnh nhân kiểm soát được hen đã được chẩn đoán OSAS [232].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối tương quan nào có ý nghĩa giữa mức độ nặng HPQ với chỉ số AHI khi ngủ (**Hình 3.1**). Kết quả này khác so với các nghiên cứu ở trên có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ và đối tượng nghiên cứu có tỷ lệ hen chưa kiểm soát cao. Điều này có nghĩa là độ nặng hay nhẹ của HPQ không có liên quan gì đến độ nặng hay nhẹ của hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ.

4.4.4. Đặc điểm về mối tương quan giữa chỉ số FEV1 với chỉ số ngưng thở - giảm thở

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy cũng không có mối tương quan có ý nghĩa giữa chỉ số FEV1 với chỉ số AHI khi ngủ (**Hình 3.2**). Điều này cũng cho thấy mức độ tắc nghẽn của đường hô hấp dưới (phế quản) không có liên quan gì đến mức độ nặng hay nhẹ của OSAS ở trẻ HPQ bị SAOS. Do vậy đo chức năng hô hấp đơn thuần qua phế dung ký không giúp tầm soát hay nghi ngờ bệnh nhân bị OSAS vì kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa rối loạn thông khí tắc nghẽn và chỉ số AHI, hay độ nặng của OSAS. Điều này được giải thích bởi cơ chế sinh bệnh của OSAS là do tắc nghẽn đường hô hấp trên là chủ yếu.

Thật vậy, ở trẻ em và người lớn bị OSAS, đường hô hấp trên, đặc biệt là phần từ khẩu cái cứng đến hầu có khả năng thay đổi hình dạng là đặc điểm của nguy cơ tiềm tàng gây hẹp hoặc tắc đường hô hấp trên khi ngủ. Hầu là vị trí tắc nghẽn chính ở bệnh nhân bị OSAS là người trưởng thành vì đây là nơi có thể có sự phì đại của các cấu trúc mô liên kết, nhất là ở những người béo phì. Tuy nhiên ở trẻ em sự tắc nghẽn đường hô hấp trên tại vùng hầu họng thường do bởi sự phì đại của các tổ chức mô lympho và các tuyến hạnh nhân (amidan hoặc VA). Ngoài ra, những bất thường về cấu trúc của vùng sọ mặt (chứng cằm lẹm) ở trẻ em cũng có thể là nguyên nhân gây OSAS. Tuy nhiên phần giải phẫu khu vực hầu họng ở đường hô hấp trên có xu hướng gây hẹp đường hô hấp trên là yếu tố đầu tiên được đề cập đến trong cơ chế bệnh sinh OSAS. Các đặc điểm về hình thái sọ mặt ảnh hưởng đến cấu trúc đường hô hấp trên và là điều kiện thuận lợi dẫn đến tắc nghẽn đường hô hấp trên khi ngủ và đóng vai trò quan trọng trong mức độ ngưng thở [37]. Đây là một đặc điểm hay gặp ở người Châu Á bị OSAS. Tuy nhiên, nguyên nhân gây OSAS thường rất phức tạp vì cơ chế bệnh sinh của tắc nghẽn đường hô hấp trên trong khi ngủ gồm nhiều yếu tố, bao gồm yếu tố hình thể, trương lực cơ đường hô hấp và hoạt động điều khiển hô hấp của hệ thần kinh trung ương [38].

Trong nghiên cứu chúng tôi, không có trẻ HPQ nào bị amidan quá phát điều này có thể là do sự phân loại bệnh từ ngoài phòng khám, những bệnh nhân này đã được đến khám tại phòng khám tai-mũi-họng, như vậy các bệnh nhân này đều khách quan bị loại ra khỏi nghiên cứu và phù hợp với mục tiêu nghiên cứu là nhằm đánh giá tỷ lệ trẻ HPQ bị OSAS không do tắc nghẽn cơ học đường thở. Đặc biệt ở trẻ em từ 3 đến 8 tuổi, kích thước VA và amidan

lớn nhất liên quan đến kích cỡ đường thở trên, làm cho đường hô hấp trên hẹp lại và gây nguy cơ OSAS do tắc nghẽn cơ học. Sự gia tăng kích thước của các tuyến hạnh nhân có tương quan với tỷ lệ cao tần suất của OSAS ở trẻ em [70]; dù rằng có một số trẻ bị phì đại VA - amidan nhưng không bị OSAS hoặc thậm chí không ngáy trong khi ngủ.

4.4.5. Đặc điểm về mối tương quan giữa chỉ số khối cơ thể BMI với chỉ số ngáy

Bệnh béo phì đã trở thành một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với OSAS ở trẻ em. Một nghiên cứu trước đây cho thấy với mỗi ngưỡng tăng trong chỉ số BMI của $1\text{kg}/\text{m}^2$ so với BMI trung bình so với tuổi và giới tính, nguy cơ OSA tăng lên 12% [170]. Nghiên cứu này cũng nhấn mạnh vai trò của phì đại VA - amidan ở trẻ béo phì và 45% trẻ béo phì bị OSAS cũng có bằng chứng về phì đại VA - amidan. Sự tương tác giữa béo phì và OSAS có thể được giải thích là do sự thu hẹp đường thở bởi sự lắng đọng chất béo của các cấu trúc đường hô hấp trên làm cho vùng hầu họng xẹp lại [170]. Ngoài ra béo phì làm ảnh hưởng hoạt động của phổi và sự di động cơ hoành do chất béo nội tạng ảnh hưởng đến khoang trong lồng ngực, đặc biệt là tư thế nằm ngửa, dẫn đến dự trữ oxy thấp hơn và tăng công thở trong khi ngủ, giảm thể tích phổi và đường thở, hơn nữa có thể làm tăng nguy cơ xẹp đường thở và ngưng thở do tắc nghẽn [170].

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số khối cơ thể BMI với chỉ số ngáy của trẻ (**Hình 3.3**). Điều này cho thấy những trẻ có chỉ số khối càng cao thì số lần ngáy trong đêm cao. Hay nói cách khác những trẻ có nguy cơ mập phì thì khi ngủ trẻ sẽ có triệu chứng ngáy nhiều hơn những trẻ có cân nặng bình thường. Do vậy trẻ HPQ có BMI cao sẽ có nguy cơ bị OSAS cao hơn trẻ HPQ có BMI thấp. Ở trẻ em bị HPQ, có mối liên hệ giữa bệnh HPQ và OSAS và làm nặng thêm bệnh cảnh

lâm sàng của hen; ngoài ra, OSAS có thể kích thích tăng cân, đóng một vai trò quan trọng trong mức độ kiểm soát hen [165]. Nghiên cứu trước đây cho thấy rằng, OSAS ảnh hưởng đến sự ổn định lipid và viêm hệ thống và liên quan đến chứng béo phì ảnh hưởng đến sự điều chỉnh đường huyết, tác động vào sự nhạy cảm với insulin, nhưng không phụ thuộc vào BMI [166]. Do vậy việc gia tăng chỉ số BMI trên mức bình thường theo tuổi làm tăng nguy cơ bị OSAS vì làm tăng chỉ số AHI.

4.4.6. Mối tương quan giữa chỉ số FENO mũi và FENO phế quản với chỉ số AHI

Vấn đề phù nề niêm mạc mũi do viêm mũi dị ứng, làm tăng khả năng đề kháng của mũi, cũng có thể làm trầm trọng thêm hoặc gây rối loạn giấc ngủ ở trẻ em và thanh thiếu niên [50],[144]. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng mũi tắc nghẽn do dị ứng liên quan đến việc tăng gấp 1,8 lần nguy cơ phát triển OSAS nghiêm trọng, mặc dù không có mối quan hệ tuyến tính giữa giảm luồng không khí và rối loạn hô hấp trong giấc ngủ [178]. Viêm mũi dị ứng cũng là một yếu tố nguy cơ tăng cao AHI [179]. Ngoài ra, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng tắc nghẽn mũi có thể là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với OSAS [87],[149]. Trong bệnh viêm mũi dị ứng, việc chẩn đoán có thể dựa vào các chất chỉ điểm viêm thông qua nghiên cứu dịch ở mũi hoặc qua sinh thiết niêm mạc mũi. Tuy nhiên đây là những thăm dò phức tạp và chỉ thực hiện được ở những nơi có phương tiện kỹ thuật tiên tiến. Những nghiên cứu gần đây về đo FENO mũi đã cho thấy rất hữu ích trong chẩn đoán viêm mũi dị ứng bằng phương pháp thăm dò không xâm lấn.

Một số số cơ chế không tách rời nhau giải thích mối liên hệ giữa viêm mũi dị ứng và OSAS được mô tả làm tăng sức đề kháng đường thở. Mặc dù

các vị trí gây tắc nghẽn chính cho OSAS là nằm ở vùng hầu họng nhưng sức đề kháng mũi đã cũng được chứng minh là đóng góp tới 50% kháng lực đường thở trên. Khi có sự gia tăng kháng lực ở mũi, gây ra sự gia tăng chênh lệch áp suất giữa không gian vùng hầu họng (áp suất âm) và khí quyển (áp suất dương) gây ra xẹp đường thở. Mặt khác tắc mũi gây thở bằng miệng sẽ làm giảm luồng thông khí so với thở mũi. Và kéo dài thở miệng liên quan với tắc nghẽn mũi đã được chứng minh là gây ra hội chứng mặt dài ở trẻ em [88]. Sự tăng kháng lực thụ động của mô mềm ở mặt và cổ khiến cho cơ bắt đầu phát triển thêm về phía trước làm tăng nguy cơ OSAS ở nhóm trẻ này [57].

Ở trẻ em viêm mũi dị ứng và bị HPQ, hiện nay được xem như là cùng chung một cơ chế sinh bệnh ở hai vị trí khác nhau và mũi và phế quản đều là những bộ phận của đường hô hấp. Viêm mũi dị ứng được coi là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với bệnh hen. Tỷ lệ bệnh nhân HPQ có triệu chứng viêm mũi dị ứng có thể lên đến trên 80% và có mối liên quan đến OSAS [176]. Nghiên cứu trước đây cho thấy rằng sau điều trị bằng corticosteroid xịt mũi, chỉ số AHI thấp hơn trong nhóm bệnh nhân điều trị so với nhóm chứng [177]. Dùng budesonide xịt mũi trong 6 tuần ở trẻ bị OSAS mức độ nhẹ có sự cải thiện đáng kể các triệu chứng liên quan đến OSAS và trên 50% trẻ đạt được tình trạng bình thường và việc ngưng dùng corticosteroid mũi không ảnh hưởng đến kết quả điều trị [144].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số FENO phế quản và FENO ở mũi với chỉ số ngưng thở - giảm thở khi ngủ (**Hình 3.4**)(**Hình 3.5**). Có nghĩa là chỉ số FENO phế quản và mũi càng cao thì chỉ số AHI càng cao. Ở trẻ HPQ, chỉ số FENO phế quản cao là chỉ điểm cho tình trạng viêm dị ứng do tăng bạch cầu ái toan

chưa được kiểm soát tốt bằng ICS hoặc cần phải tăng liều ICS. Tuy nhiên, nếu triệu chứng lâm sàng HPQ được kiểm soát thông qua thang điểm ACT nhưng FENO phế quản tăng là dấu chỉ điểm sinh học cho việc nghi ngờ bệnh nhân bị OSAS. Do vậy, ở trẻ viêm mũi dị ứng và HPQ kiểm soát tốt mà nồng độ chất chỉ điểm viêm ở phế quản và mũi còn rất cao thì có thể tầm soát các triệu chứng OSAS thông qua thăm khám lâm sàng và đo đa ký hô hấp hoặc đa ký giấc ngủ. Chỉ số FENO mũi và phế quản từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy hai chỉ số này có mối tương quan thuận có ý nghĩa với độ nặng OSAS. Do vậy việc điều trị nhằm làm giảm mức độ của FENO phế quản và mũi sẽ góp phần làm giảm mức độ của chỉ ngưng thở - giảm thở khi ngủ.

4.5. Đặc điểm về đánh giá chỉ số nguy cơ bị OSAS ở trẻ HPQ

4.5.1. Các triệu chứng về đêm của trẻ bị HPQ có nguy cơ bị OSAS

Việc đánh giá các triệu chứng về đêm của trẻ bị HPQ có nguy cơ bị OSAS rất quan trọng vì giúp tầm soát trẻ có nguy cơ bị OSAS. Các triệu chứng về đêm thường gặp là ngáy và có cơn ngưng thở trong khi ngủ. Những dấu hiệu này là những phần nản phổ biến nhất của các bậc cha mẹ của trẻ em bị OSAS và các triệu chứng này thường gặp trong > 96% các trường hợp [233]. Tuy nhiên cần phân biệt bệnh sử ngủ ngáy ở trẻ không bị OSAS với trẻ ngủ ngáy kèm ngưng thở hay OSAS, vì một số trẻ có chứng ngáy đơn thuần khi ngủ [234]. Ngoài ra, ở trẻ em bị HPQ có ngủ ngáy cần phải phân biệt giữa tiếng ngáy với tiếng khò khè của HPQ khi ngủ. Do vậy việc ghi nhận tiếng trẻ thở khi ngủ đôi khi là cần thiết và giúp thầy thuốc xem xét là ngủ ngáy hay thở khò khè khi ngủ thông qua việc thu âm tiếng thở của trẻ khi ngủ bằng các dụng cụ đơn giản như điện thoại di động.

Tuy nhiên, trẻ em bị OSAS thường ngáy to và liên tục và kèm theo các đợt ngưng thở khác với khò khè thường xuyên trong cơn hen và không có cơn ngưng thở. Bố mẹ trẻ bị OSAS thường mô tả trẻ có cơn ngừng thở kèm với cơn thở rút lõm, thở mạnh với tăng gắng sức hô hấp và bụng phồng lên và sự di chuyển ngược chiều của lồng ngực, những đợt khó thở hay giảm thở này có thể được chấm dứt bởi cơn thở dồn dập của trẻ làm trẻ phải thay đổi tư thế hay thức giấc thường xuyên. Ngoài ra, những nghiên cứu trước đây đã cho thấy rằng trẻ bị OSAS rất bồn chồn trong đêm, ngủ không yên giấc, thường xuyên thay đổi vị trí ngủ, đôi khi ngửa cổ để làm thông thoáng đường thở; một số trẻ bị OSAS nặng có thể thích ngủ ngồi thẳng hay tựa vào gối, hoặc nằm sấp; những triệu chứng về đêm thường gặp khác bao gồm ra mồ hôi trộm và đái dầm.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng triệu chứng ngáy khi ngủ ở bệnh nhân HPQ có nguy cơ tương đối bị OSAS cao gấp gần 4 lần (**Bảng 3.12**) so với bệnh nhân HPQ không bị OSAS ($p = 0,01$), đây là một đặc điểm rất quan trọng giúp tầm soát OSAS ở trẻ HPQ và phù hợp với các báo cáo trước đó. Trẻ HPQ ngủ ngáy trong đêm có thể được xem như là yếu tố nguy cơ cho OSAS. Nghiên cứu cũng cho thấy rằng trẻ HPQ có một số triệu chứng khi ngủ như: trẻ khó đi vào giấc ngủ và ngủ không yên giấc có nguy cơ bị OSAS; ở những trẻ này nguy cơ tương đối bị OSAS cao gấp 2,5 lần so với trẻ HPQ không bị OSAS (**Bảng 3.12**). Tuy nhiên một số dấu hiệu khác như khó thở khi ngủ, thức giấc thường xuyên, đổ mồ hôi trộm ở trẻ HPQ không làm tăng nguy cơ bị OSAS có ý nghĩa thống kê. Điều này được giải thích có thể do trẻ bị HPQ không bị OSA cũng có các triệu chứng tương tự; đặc biệt khó thở khi ngủ cũng là một trong những đặc điểm của HPQ về đêm.

4.5.2. Các triệu chứng ban ngày của bệnh nhân HPQ có nguy cơ bị OSAS

Ở trẻ em bị OSAS nặng, tình trạng buồn ngủ ban ngày đã được chứng minh có tương quan với mức độ nặng của OSAS. Tuy nhiên, buồn ngủ ban ngày thường ít gặp ở trẻ em OSAS do trẻ em thường hiếu động [235]. Việc đánh giá mức độ buồn ngủ ban ngày ở trẻ em thường rất khó vì các bảng câu hỏi tầm soát thường được xây dựng cho người trưởng thành. Tuy vậy, có sự khác biệt đáng kể khi đánh giá mức độ buồn ngủ ở trẻ em bằng thang đo Epworth ở trẻ bị OSAS so với trẻ bình thường, mặc dù các tiêu chuẩn này không được coi là bất thường theo tiêu chuẩn người lớn [235],[236]. Sự khác biệt này do bởi ngưỡng ngưng thở ở trẻ em khác với người lớn.

Các bất thường về tâm thần kinh và những biểu hiện bất thường hành vi cũng là những biểu hiện phổ biến ở trẻ bị OSAS. Các biểu hiện hành vi của trẻ có OSAS có thể rất giống với những người có rối loạn tăng động giảm chú ý [233]. Cả hai bệnh có thể xuất hiện với các triệu chứng hiếu động thái quá, thiếu ngủ và kết quả học tập kém. Các triệu chứng này, đặc biệt là kết quả học tập, đã được chứng minh là có thể cải thiện được khi OSAS được điều trị [118]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng triệu chứng hành vi bất thường ở trẻ HPQ có nguy cơ tương đối bị OSAS cao hơn gấp 3 lần so với trẻ bị HPQ không bị OSAS (**Bảng 3.14**). Do vậy đây là một trong những đặc điểm giúp tầm soát và đánh giá nguy cơ bị OSAS ở trẻ HPQ. Tuy nhiên đặc điểm này cần được khuyến cáo cho bố mẹ để nhận biết và báo cáo với thầy thuốc vì thông thường trẻ bị HPQ rất ít khi có bất thường hành vi vì triệu chứng chính yếu là cơn hen và ngoài cơn hen trẻ vẫn sinh hoạt và học tập bình thường. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy rằng các triệu chứng hay cáu gắt, kích động, buồn ngủ ban ngày ở trẻ HPQ làm tăng nguy cơ OSAS không

có ý nghĩa thống kê (**Bảng 3.14**). Đây là một đặc điểm rất quan trọng giúp không nhầm lẫn giữa trẻ HPQ có và không có OSAS. Thật vậy, triệu chứng buồn ngủ ban ngày còn gặp ở trẻ HPQ không bị OSAS vì có thể giấc ngủ của trẻ về đêm bị rối loạn do các triệu chứng của cơn hen và đặc biệt nhất là hen chưa kiểm soát được hoàn toàn.

4.6. Đánh giá hiệu quả sau 3 tháng điều trị bằng Singularir

4.6.1. Đặc điểm về mức độ và độ kiểm soát của HPQ, điểm ACT

Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 3 tháng điều trị Bạc của hen thay đổi một cách rõ rệt ở bậc 1 tăng lên 37,6% so với 10,1% lúc ban đầu và bậc 3 đã giảm xuống từ 41,4% còn 14%. Riêng bậc 4 sau 3 tháng điều trị thì không còn nữa (**Biểu đồ 3.12**). Bên cạnh đó mức độ kiểm soát hen cũng thay đổi một cách rõ rệt như sau mức độ kiểm soát hen một phần đã tăng lên từ 32,3% đến 58,1% và mức độ kiểm soát hen hoàn toàn cũng tăng lên đáng kể từ 9,1% lúc ban đầu đến 35,5% (**Biểu đồ 3.13**). Điểm ACT cũng tăng lên từ 19,2 điểm đến 22,6 điểm sau 3 tháng điều trị với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ (**Biểu đồ 3.14**).

4.6.2. Đặc điểm về chức năng hô hấp, FENO phế quản

Hô hấp ký là phương pháp thăm dò chức năng hô hấp được sử dụng phổ biến trên toàn thế giới. FEV1 là một chỉ số quan trọng trong quá trình chẩn đoán và kiểm soát hen theo hướng dẫn của GINA. Từ năm 2011, ATS bắt đầu khuyến cáo sử dụng nồng độ FENO trong chẩn đoán và kiểm soát hen ở người lớn và trẻ em [218]. Độ đặc hiệu của FEV1 trong chẩn đoán hen là 100% so với FENO dao động từ 76-91% tùy theo từng nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự cải thiện về chức năng hô hấp một cách rõ rệt tất cả các chỉ số về đánh giá chức năng hô hấp đều

tăng lên, đặc biệt là chỉ số FEV1 ban đầu là 85,1% và sau 3 tháng điều trị đã tăng lên 93,5% (**Biểu đồ 3.15**). Bên cạnh đó chỉ số FENO ở phế quản cũng giảm đi rõ rệt sau 3 tháng điều trị từ 22,19ppb lúc đầu còn 15,1ppb (**Biểu đồ 3.16**). Có thể kết luận được rằng sau 3 tháng điều trị thì rối loạn thông khí ở đường dẫn khí có sự cải thiện có ý nghĩa (FEV1 tăng lên) và nồng độ chất chỉ điểm viêm ở phế quản giảm đi có ý nghĩa. Điều này cũng tiên lượng được rằng chỉ số ngưng thở và giảm thở cũng sẽ thay đổi theo chiều hướng có cải thiện vì có mối tương quan giữa FENO phế quản và chỉ số AHI lúc ban đầu ở bệnh nhân nghiên cứu.

4.6.3. Đặc điểm về triệu chứng OSAS và đa ký hô hấp sau 3 tháng điều trị

Kết quả nghiên cứu sau 3 tháng điều trị nền HPQ bằng ICS và kháng leucotriene (Singulair) cho thấy có sự cải thiện có hiệu quả các triệu chứng OSAS ở trẻ HPQ. Tất cả các triệu chứng vào ban đêm và ban ngày của giấc ngủ đều được cải thiện sau 3 tháng điều trị, nhất là triệu chứng khó thở khi ngủ giảm từ 48,5% xuống còn 5,4%; ngoài ra triệu chứng khác của OSAS ở trẻ em như ngáy cũng có cải thiện có ý nghĩa (**Biểu đồ 3.17**). Ngáy và có cơn ngưng thở trong khi ngủ là những than phiền phổ biến nhất của các bậc cha mẹ của trẻ em bị OSAS. Kết quả các nghiên cứu trước đây báo cáo các triệu chứng này trong gặp trên 90% các trường hợp [126]. Tuy nhiên chỉ riêng bệnh sử ngủ ngáy không thể phân biệt giữa trẻ em bị OSAS với chứng ngáy đơn thuần ở trẻ nhỏ [127] và nhất là ở trẻ HPQ có khò khè khi ngủ. Các triệu chứng như thức giấc khi ngủ, đổ mồ hôi trộm giảm và đái dầm đều giảm có ý nghĩa sau 3 tháng (**Biểu đồ 3.17**). Đây là những triệu chứng thường gặp ở trẻ em bị OSAS. Trẻ bị OSAS còn có thể rất bồn chồn trong đêm, ngủ không yên giấc, thường xuyên thay đổi vị trí ngủ, ngứa cổ để làm thông thoáng đường thở; thậm

chí trẻ béo phì bị OSAS nặng có thể thích ngủ ngồi thẳng hay tựa vào gối. Những dấu hiệu trẻ em bị OSAS được ghi nhận trong đêm phổ biến khác đồ mồ hôi trộm và đái dầm cũng đã được báo cáo [6].

Bên cạnh các triệu chứng về đêm, trẻ em bị OSAS cũng thường có các triệu chứng ban ngày liên quan đến OSAS. Tuy nhiên các triệu chứng ở trẻ em bị OSAS thường là không điển hình vào ban ngày, một số trẻ bị OSAS nặng có biểu hiện tình trạng buồn ngủ ban ngày. Buồn ngủ ban ngày ở trẻ em bị OSAS đã được chứng minh có tương quan với mức độ nặng của OSAS đánh giá bởi chỉ số AHI. Tuy nhiên, khác với các biểu hiện ở người lớn, buồn ngủ ban ngày thường ít gặp ở trẻ em OSAS [128]. Trẻ em bị OSAS có sự bất thường có ý nghĩa khi đánh giá độ buồn ngủ ban ngày bằng thanh đo Epworth so với trẻ bình thường và các mức độ đánh giá khác với tiêu chuẩn của người trưởng thành bị OSAS [128],[129].

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy rằng, triệu chứng buồn ngủ ban ngày đã cải thiện một cách có ý nghĩa sau 3 tháng và giảm từ 26,3% xuống 12,9%; các triệu chứng khác vào ban ngày như hành vi bất thường của bệnh nhân giảm từ 30,3% xuống chỉ còn 17,2% và sự kích thích tăng động của bệnh nhân giảm từ 29,3% xuống chỉ còn 7,5% (**Biểu đồ 3.18**). Các bất thường về tính khí và biểu hiện bất thường hành vi cũng là những biểu hiện phổ biến ở trẻ em bị OSAS và được cho là hậu quả của sự gián đoạn giấc ngủ lặp đi lặp lại và những đợt thiếu oxy không liên tục do ngưng thở hoặc giảm thở ảnh hưởng đến chức năng thần kinh trung ương như trí nhớ, kiểm soát hành vi, phân tích, tổ chức và tự điều chỉnh do rối loạn giấc ngủ. Đặc biệt là các biểu hiện hành vi của trẻ bị OSAS có thể rất giống với những người có rối loạn tăng động giảm chú ý và đã được báo cáo [126]. Hậu quả là trẻ có các triệu

chứng hiệu động thái quá, thiếu ngủ và kết quả học tập kém; các triệu chứng này và nhất là kết quả học tập giảm sút, đã được chứng minh là có thể cải thiện được khi OSAS được điều trị [97].

Kết quả đo đa ký hô hấp sau 3 tháng cho thấy có sự cải thiện có ý nghĩa mức độ nặng của OSAS ở trẻ HPQ nghiên cứu. Sau 3 tháng điều trị ICS phối hợp với Singulair, chỉ số AHI đã được cải thiện có ý nghĩa. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy sau 3 tháng điều trị có tới 29,3% trẻ hen khỏi hoàn toàn OSAS, đáng chú ý số trẻ HPQ bị OSAS mức độ nặng lúc ban đầu là 13,1% sau 3 tháng điều trị thì đã giảm và chuyển sang mức độ nhẹ hơn, không còn trẻ hen nào mắc hội chứng OSAS mức độ nặng; ngoài ra sau 3 tháng điều trị, số bệnh nhân HPQ bị OSAS mức độ trung bình cũng giảm xuống có ý nghĩa (**Bảng 3.19**). Kết quả nghiên cứu đã khẳng định rằng việc điều trị nền HPQ bằng ICS phối hợp với thuốc kháng leucotriene vừa có tác dụng kiểm soát hen, vừa có tác dụng làm cải thiện OSAS.

4.7. Đặc điểm diễn biến của trẻ HPQ bị OSAS sau 6 tháng điều trị

4.7.1. Đặc điểm về mức độ nặng, mức độ kiểm soát HPQ và điểm ACT

Kết quả cho thấy sau 6 tháng số trẻ hen bậc 1 tăng lên 60,4% so với ban đầu là 10,1% và đáng chú ý hơn số trẻ hen bậc 3 đã giảm đi một cách rõ rệt từ 41,4% xuống còn 5,7% (**Biểu đồ 3.20**). Ngoài ra, sau 6 tháng điều trị, bệnh nhân HPQ bậc 2 giảm xuống còn 34,0% so với 48,4% sau 3 tháng và 44,4% lúc ban đầu; đặc biệt sau 6 tháng không có bệnh nhân HPQ nặng (**Biểu đồ 3.20**). Kết quả của chúng tôi cho thấy rằng việc điều trị HPQ bằng ICS và Singulair giúp cải thiện mức độ nặng của HPQ và việc phối hợp điều trị ICS + Singulair đã được khuyến cáo theo GINA. Singulair là thuốc thường được lựa chọn điều trị HPQ ở trẻ em có kèm viêm mũi dị ứng vì có tác dụng cải thiện cho cùng 2 bệnh.

Ngoài ra mức độ kiểm soát hen cũng thay đổi một cách tích cực sau 6 tháng điều trị mức độ hen chưa kiểm soát giảm từ 58,6% lúc ban đầu đã giảm xuống còn 3,8%, đáng chú ý là mức độ kiểm soát hen hoàn toàn tăng lên từ 9,1% lúc ban đầu lên đến 67,9% (**Biểu đồ 3.21**). Đồng thời điểm ACT tăng lên 22,6 điểm sau 3 tháng và 24,2 điểm sau 6 tháng điều trị (**Biểu đồ 3.22**).

Trong điều trị kiểm soát HPQ, việc điều trị dự phòng hàng ngày nên được bắt đầu ngay khi bệnh nhân được chẩn đoán xác định HPQ và cần đánh giá mức độ nặng của hen để xác định bậc điều trị ban đầu cho phù hợp với bệnh nhân. Trong quá trình điều trị, thầy thuốc lâm sàng thường xuyên đánh giá tình trạng kiểm soát hen của bệnh nhân để có các bước tăng hay giảm bậc hen cho hợp lý và dùng 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. Thuốc chọn lựa hàng đầu trong điều trị HPQ ở trẻ em hiện nay là ICS; nếu không kiểm soát tốt có thể phối hợp với thuốc kháng leucotriene.

4.7.2. Đặc điểm về chức năng hô hấp và FENO

Sự cải thiện về triệu chứng lâm sàng còn được chứng minh qua các chỉ số của chức năng hô hấp, như giá trị FEV1 đo tại lần khám ban đầu thấp hơn so với sau 1 tháng và 3 tháng điều trị dự phòng với $p < 0,05$. Giá trị lưu lượng đỉnh (PEF) cũng cải thiện rõ rệt so với trước khi trẻ được điều trị hen. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Anandi trên 32 trẻ hen từ 6-12 tuổi, triệu chứng lâm sàng được cải thiện, giá trị FEV1 và FVC tăng sau 3 tháng điều trị, PEF tăng rõ rệt sau 6 tháng điều trị [237] (**Biểu đồ 3.23**). Như vậy việc kiểm soát hen tốt giúp cải thiện chức năng hô hấp của trẻ, đặc biệt giảm tắc nghẽn các đường thở xa, giảm nguy cơ có cơn hen nặng kịch phát.

Một trong những đặc điểm quan trọng trong cơ chế sinh lý bệnh học của hen là tình trạng viêm mạn tính liên quan đến tăng số lượng bạch cầu ái toan tại đường dẫn khí, đây là nền tảng cho việc điều trị và dự phòng hen [114]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ FENO của các trẻ hen đều dưới 20 ppb tại các thời điểm theo dõi sau 3 tháng, 6 tháng và thấp hơn so với lần đầu thăm khám ($p < 0,05$) (**Biểu đồ 3.24**). FENO dưới 20 ppb là ngưỡng được khuyến cáo trong theo dõi kiểm soát hen theo ATS [217].

4.7.3. Đặc điểm triệu chứng OSAS và đa ký hô hấp sau 6 tháng điều trị

Kết quả nghiên cứu sau 6 tháng điều trị nền HPQ bằng ICS và kháng leucotriene (Singulair) cho thấy có sự cải thiện có hiệu quả các triệu chứng OSAS ở trẻ HPQ trong nghiên cứu. Các triệu chứng về đêm và ban ngày tiếp tục được cải thiện sau 6 tháng điều trị như là khó thở khi ngủ và ngủ ngáy (**Biểu đồ 3.25**)(**Biểu đồ 3.26**). Đặc biệt là triệu chứng ngáy và có cơn ngưng thở trong khi ngủ là thường gặp ở trẻ em bị OSAS [126],[127]. Tất cả các triệu chứng vào ban đêm và ban ngày của giấc ngủ đều được cải thiện sau 6 tháng điều trị, nhất là triệu chứng khó thở khi ngủ và thức giấc thường xuyên không còn nữa; các triệu chứng như đổ mồ hôi trộm giảm và đái dầm đều giảm có ý nghĩa sau 6 tháng. Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy rằng, triệu chứng buồn ngủ ban ngày đã cải thiện một cách có ý nghĩa sau 3 tháng và sau 6 tháng. Các triệu chứng khác vào ban ngày như hành vi bất thường của bệnh nhân giảm từ 30,3% lúc ban đầu xuống còn 9,4% sau 6 tháng; mức độ buồn ngủ vào ban ngày giảm xuống chỉ còn 3,8% (**Biểu đồ 3.26**).

Kết quả đo đa ký hô hấp sau 6 tháng cho thấy có sự tiếp tục cải thiện có ý nghĩa mức độ nặng của OSAS ở trẻ HPQ nghiên cứu. Sau 6 tháng điều trị ICS phối hợp với Singulair, chỉ số AHI trung bình đã được cải thiện có ý

nghĩa, từ 4,8 lần / giờ lúc ban đầu xuống còn 2,08 lần / giờ sau 3 tháng và còn 1,74 lần / giờ sau 6 tháng điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau 6 tháng điều trị mức độ nặng của hội chứng ngưng thở khi ngủ giảm đi một cách đáng kể, mức độ nặng đã khỏi hẳn sau 3 tháng trước đó, còn mức độ trung bình chỉ còn 1,9% sau 6 tháng. Mức độ nhẹ tăng lên 69,8% và có đến 28,3% hết hẳn hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (**Biểu đồ 3.27**).

Kết quả nghiên cứu sau 6 tháng giúp khẳng định lại rằng việc điều trị nền HPQ bằng ICS phối hợp với thuốc kháng leucotriene vừa có tác dụng kiểm soát hen sau 3 tháng và sau 6 tháng, vừa có tác dụng làm cải thiện triệu chứng OSAS và mức độ nặng của OSAS trong suốt thời gian điều trị.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 139 bệnh nhân hen phế quản là trẻ em, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

1. Tần suất mắc hội chứng ngưng thở khi ngủ ở trẻ hen phế quản

- Tần suất mắc hội chứng ngưng thở khi ngủ ở trẻ hen là 71,2%

2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ hen phế quản bị ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

- Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 9,3 tuổi (thấp nhất là 5 tuổi và cao nhất là 15 tuổi) với BMI trung bình là 17,4 kg/m², trong đó bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 73,4 % cao hơn so với bệnh nhân nữ 2,8 lần.

- Các triệu chứng ban đêm và ban ngày thường gặp của trẻ HPQ bị OSAS là: ngủ ngáy, khó đi vào giấc ngủ, ngủ không yên giấc, thức giấc thường xuyên, trẻ hay cáu gắt, có hành vi bất thường, hay kích động và hay buồn ngủ ban ngày. Đặc biệt triệu chứng ngáy khi ngủ ở bệnh nhân HPQ có nguy cơ tương đối bị OSAS cao gấp gần 4 lần so với bệnh nhân HPQ không bị OSAS (p = 0,01).

- Chỉ số ngưng thở - giảm thở AHI trung bình ở trẻ hen bị OSAS là 4,84 lần / giờ. Bệnh nhân HPQ bị OSAS mức độ nhẹ 61,6%, mức độ trung bình 25,3% và mức độ nặng 13,1%. Độ bão hòa oxy máu thấp nhất trung bình 78,48%.

- Có mối tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa các đặc điểm: Chỉ số khối cơ thể BMI với chỉ số ngáy; Chỉ số FENO phế quản, FENO mũi với chỉ số ngưng thở - giảm thở khi ngủ.

- Chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các đặc điểm: Mức độ hen phế quản, chỉ số FEV1 với chỉ số ngưng thở - giảm thở khi ngủ.

3. Mức độ cải thiện hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ và kết quả điều trị hen của trẻ hen phế quản bị ngưng thở khi ngủ bằng thuốc kháng Leukotriene

Sau điều trị bằng Singulair trong 12 tuần và điều trị dự phòng bệnh nền hen đánh giá kết quả tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng cho thấy vừa có tác dụng kiểm soát hen vừa có tác dụng làm cải thiện triệu chứng OSAS và mức độ nặng của OSAS trong suốt thời gian điều trị.

- Tỷ lệ các triệu chứng ban đêm và ban ngày của OSAS được giảm đáng kể, có những triệu chứng hết hẳn sau điều trị.

- Mức độ nặng OSAS giảm rõ rệt: mức độ nặng đã khỏi hẳn sau 3 tháng, mức độ trung bình chỉ còn 1,9% sau 6 tháng. Mức độ nhẹ tăng lên 69,8% và 28,3% bệnh nhân hết hẳn hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

- Hiệu quả kiểm soát hen được thể hiện qua mức độ nặng của hen giảm, kiểm soát hen tăng lên tăng điểm ACT, tăng các chỉ số chức năng hô hấp như FEV1, FVC. Chất chỉ điểm viêm FENO phế quản và mũi giảm.

KIẾN NGHỊ

Cần sàng lọc OSA trên bệnh nhân hen phế quản có các triệu chứng ngáy ngủ, hen phế quản kết hợp viêm mũi dị ứng và trào ngược dạ dày – thực quản.

Cần có thêm các nghiên cứu với thời gian dài trên một năm để đánh giá hiệu quả điều trị hội chứng ngưng thở trên trẻ hen phế quản bằng Singular.

Cần có thêm những nghiên cứu về rối loạn hành vi, tâm thần kinh ở trẻ bị HPQ và OSA

Cần khuyến cáo chọn lựa điều trị trẻ HPQ mắc OSAS bằng thuốc kháng Leukotriene

Cần tầm soát trẻ HPQ có ngủ ngáy và ngưng thở khi ngủ trong cộng đồng để có điều trị thích hợp.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Nguyen Hoang Yen, Nguyen Thị Dieu Thuy, Duong Quy Sy (2017). Study of the clinical and functional characteristics of asthmatic children with obstructive sleep apnea. *Journal of Asthma and allergy*, 10: 285–292.
2. Nguyen Hoang Yen, Nguyen Thi Binh (2018). Laboratory techniques for diagnosis of obstructive sleep apnea (OSA) in children. *Journal of Functional ventilation and pulmonology*, 27(9); 3-10.
3. Nguyen Hoang Yen, Nguyen Thị Dieu Thuy, Duong Quy Sy (2020). Medical treatment of obstructive sleep apnea in asthmatic children. *Journal of Functional ventilation and pulmonology*. 33(11): 12-18.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Marcus C.L, et al (2012). Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, **130**(3), 714-55.
2. Franklin K.A and Lindberg E (2015). Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*, **7**(8), 1311-22.
3. Bixler E.O, et al (2009). Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep*, **32**(6), 731-6.
4. Li A.M, et al (2010). Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study. *Thorax*, **65**(11), 991-7.
5. Rosen C.L, et al (2003). Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr*, **142**(4), 383-9.
6. Muzumdar H and Arens R (2008). Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, **5**(2), 263-73.
7. Hunter S.J and Gozal D (2016). Effect of Sleep-disordered Breathing Severity on Cognitive Performance Measures in a Large Community Cohort of Young School-aged Children. *Am J Respir Crit Care Med.*, **194**(6), 739-47.
8. Salles C, Terse-Ramos R, Souza-Machado A (2013). Obstructive sleep apnea and asthma. *J Bras Pneumol*, **39**(5), 604-12.
9. Abdul Razak M.R and Chirakalwasan N (2016). Obstructive sleep apnea and asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol*, **34**(4), 265-271.
10. Sanchez T, Castro-Rodriguez J.A, Brockmann P.E (2106). Sleep-disordered breathing in children with asthma: a systematic review on the impact of treatment. *J Asthma Allergy*, **9**, 83-91.

11. Guilleminault C, et al (1976). Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*, **58**(1), 23-30.
12. Hudgel D.W and Shucard D.W (1979). Coexistence of sleep apnea and asthma resulting in severe sleep hypoxemia. *Jama*, **242**(25), 2789-90.
13. Larsson L.G, et al (2001). Symptoms related to obstructive sleep apnoea are common in subjects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population. *Respir Med*, **95**(5), 423-9.
14. Ekici A, et al (2005). Association of asthma-related symptoms with snoring and apnea and effect on health-related quality of life. *Chest*, **128**(5), 3358-63.
15. Gozal D, Capdevila O.S, and Kheirandish-Gozal L(2008). Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med*, **177**(10), 1142-9.
16. Julien J.Y, et al (2009). Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **124**(2), 371-6.
17. Teodorescu M, et al (2010). Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest*, **138**(3), 543-50.
18. Kheirandish-Gozal L, et al (2011). Obstructive sleep apnea in poorly controlled asthmatic children: effect of adenotonsillectomy. *Pediatr Pulmonol*, **46**(9), 913-8.
19. Aurora R.N, et al (2011). Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *Sleep*, **34**(3), 379-88.
20. Ma A.L, et al (2012). Risk factors for post-operative complications in Chinese children with tonsillectomy and adenoidectomy for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, **16**(3), 909-11.

21. Goldbart A.D, Greenberg-Dotan S and Tal A(2012). Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*, **130**(3) e575-80.
22. Nguyễn Xuân Bích Huyền (2009). *Nhận xét ban đầu về hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn tại Bệnh viện Chợ Rẫy*. Thời sự y học. **41**, 3-5.
23. Nguyễn Xuân Bích Huyền (2010). *Quản lý bệnh nhân hội chứng ngưng thở lúc ngủ tắc nghẽn nặng ở Việt Nam*. Bệnh lý giấc ngủ. Vol. 1.171-173.
24. Nguyễn Thanh Bình (2012). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, đa ký giấc ngủ và hiệu quả của thở áp lực dương liên tục trong điều trị hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn khi ngủ*. Luận án tiến sỹ. Trường đại học Y Hà Nội.
25. Dương Quý Sỹ (2013). *Nghiên cứu đặc điểm hội chứng ngưng thở khi ngủ trên bệnh nhân cao huyết áp*. Y học Việt Nam. Tập 407, **Số 1**.
26. Dương Quý Sỹ (2014). *Nghiên cứu đặc điểm hội chứng ngưng thở khi ngủ ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính*. Y học Việt Nam. Tập 408. Số 3.
27. Dương Quý Sỹ (2015). *Nghiên cứu Nồng độ oxit nitơ ở phế nang (CANO) ở người bị hội chứng ngưng thở khi ngủ*. Tạp chí Lao & Bệnh Phổi ; Tập 6, số 1,
28. Y. Nguyen-Hoang, T. Nguyen-Thi-Dieu và S. Duong-Quy (2017). Study of the clinical and functional characteristics of asthmatic children with obstructive sleep apnea. *J Asthma Allergy*, 10, 285-292.
29. Nguyễn Thị Vân, Nguyễn Thị Diệu Thúy và Nguyễn Thị Bình (2018). *Nghiên cứu tình trạng ngừng thở khi ngủ ở trẻ hen phế quản tại bệnh viện nhi trung ương*, Luận văn chuyên khoa 2. Đại học Y Hà Nội.
30. Phạm Khuê (1999). Rối loạn giấc ngủ người cao tuổi. *Bài giảng Lão khoa*. Nhà xuất bản Y học. 199-207.

31. Muzumdar H and Arens R (2013). Physiological effects of obstructive sleep apnea syndrome in childhood. *Respir Physiol Neurobiol*, **188**(3), 370-82.
32. Strollo P.J, Sanders M.H (1993). Significance and treatment of nonapneic snoring. *Sleep*, 16(5), 403-8.
33. Guilleminault C, et al (1982). Children and nocturnal snoring: evaluation of the effects of sleep related respiratory resistive load and daytime functioning. *Eur J Pediatr*, 139(3), 165-71.
34. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **153**(2): p. 866-78.
35. Melendres M.C, et al (2004). Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*, **114**(3), 768-75.
36. Andreou G, et al (2002). Cognitive status in Down syndrome individuals with sleep disordered breathing deficits (SDB). *Brain Cogn*, **50**(1), 145-9.
37. Dempsey J.A, et al (2010). Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev*, **90**(1), 47-112.
38. Eckert D.J and Malhotra A (2008). Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*, **5**(2), 144-53.
39. <https://www.google.com.vn/search?q=cấu+trúc+đường+hô+hấp+trên>.
40. Li A.M, et al (2010). Prevalence and risk factors of habitual snoring in primary school children. *Chest*, **138**(3), 519-27.
41. Arens R. and Marcus C.L (2004). Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep*, 27(5) 997-1019.

42. Vogler R.C, Ii F.J and Pilgram T.K (2000). Age-specific size of the normal adenoid pad on magnetic resonance imaging. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, **25**(5), 392-5.
43. Fujioka M, Young L.W and Girdany B.R (1979). Radiographic evaluation of adenoidal size in children: adenoidal-nasopharyngeal ratio. *AJR Am J Roentgenol*, **133**(3), 401-4.
44. Arens R, et al (2001). Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, **164**(4), 698-703.
45. Gilmartin G.S, et al (2008). Ventilatory, hemodynamic, sympathetic nervous system, and vascular reactivity changes after recurrent nocturnal sustained hypoxia in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **295**(2), H778-85.
46. Fletcher E.C (2000). Hypertension in patients with sleep apnoea, a combined effect? *Thorax*, **55**(9), 726-8.
47. Gami A.S, et al (2004). Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*, **110**(4), 364-7.
48. Chan, S.J, Chae K.Y (2010). Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. *Korean J Pediatr*, **53**(10), 863-71.
49. Tan H.L, Gozal D, Kheirandish-Gozal L (2016). The Status of Pediatric Obstructive Sleep Apnea in 2015: Progress? YES!! More Questions? Definitely YES!! *Current Sleep Medicine Reports*, **2**(1), 20-30.
50. Dayyat E, et al (2009). Obstructive sleep apnea in children: relative contributions of body mass index and adenotonsillar hypertrophy. *Chest*, **136**(1), 137-144.

51. Nandalike K, et al (2013). Adenotonsillectomy in obese children with obstructive sleep apnea syndrome: magnetic resonance imaging findings and considerations. *Sleep*, **36**(6), 841-7.
52. Arens R, et al (2011). Upper airway structure and body fat composition in obese children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, **183**(6), 782-7.
53. Parikh S.R, et al (2013). Deep cervical lymph node hypertrophy: a new paradigm in the understanding of pediatric obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*, **123**(8), 2043-9.
54. Arens R, et al (2010). Rhino-sinus involvement in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Pulmonol*, 45(10), 993-8.
55. Deegan P.C and McNicholas W.T (1995). Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 8(7), 1161-78.
56. Bacon W.H, et al (1988). Craniofacial characteristics in patients with obstructive sleep apneas syndrome. *Cleft Palate J*, 25(4), 374-8.
57. Shott S.R, et al (2006). Obstructive sleep apnea: Should all children with Down syndrome be tested?. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 132(4), 432-6.
58. Raynes-Greenow C.H, et al (2012). Sleep apnea in early childhood associated with preterm birth but not small for gestational age: a population-based record linkage study. *Sleep*, 35(11), 1475-80.
59. Tapia I.E, et al (2016). Perinatal Risk Factors Associated with the Obstructive Sleep Apnea Syndrome in School-Aged Children Born Preterm. *Sleep*, **39**(4), 737-42.
60. Ovchinsky A, et al (2002). The familial aggregation of pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **128**(7), 815-8.

61. Redline S, et al (1995). The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, **151**(3 Pt 1), 682-7.
62. Friberg D, et al (2009). Sibling risk of pediatric obstructive sleep apnea syndrome and adenotonsillar hypertrophy. *Sleep*, 32(8), 1077-83.
63. Redline S, et al (1999). Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med*, **159**(5 Pt 1), 1527-32.
64. Stores G, et al (1998). Sleep and psychological disturbance in nocturnal asthma. *Arch Dis Child*, **78**(5), 413-9.
65. Li L, et al (2015). Sleep-disordered breathing and asthma: evidence from a large multicentric epidemiological study in China. *Respir Res*, **16**(1), 56.
66. Nguyen-Hoang Y, Nguyen-Thi-Dieu T, and Duong-Quy S (2017). Study of the clinical and functional characteristics of asthmatic children with obstructive sleep apnea. *J Asthma Allergy*, **10**, 285-292.
67. Kalpaklioglu A.F, Kavut A.B, and Ekici M (2009). Allergic and nonallergic rhinitis: the threat for obstructive sleep apnea. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **103**(1), 20-5.
68. Lofaso F, et al (2000). Nasal obstruction as a risk factor for sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*, **16**(4), 639-43.
69. Tauman R. and D. Gozal D (2011). Obstructive sleep apnea syndrome in children. *Expert Rev Respir Med*, **5**(3), 425-40.
70. Benninge M, Walner D (2007). Obstructive sleep-disordered breathing in children. *Clin Cornerstone*, **9 Suppl 1**, S6-12.
71. Arens R, et al (2001). Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, **164**(4), 698-703.

72. Kim J, et al (2009). Increased cellular proliferation and inflammatory cytokines in tonsils derived from children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res*, **66**(4), 423-8.
73. Serpero L.D, et al (2009). A mixed cell culture model for assessment of proliferation in tonsillar tissues from children with obstructive sleep apnea or recurrent tonsillitis. *Laryngoscope*, **119**(5), 1005-10.
74. Marcus C.L, et al (1994). Upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* (1985), **77**(2), 918-24.
75. Schwartz A.R. and Smith P.L (2013). CrossTalk proposal: the human upper airway does behave like a Starling resistor during sleep. *J Physiol*, **591**(9), 2229-32.
76. Arens R. and Muzumdar H (2010). Childhood obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* (1985), **108**(2), 436-44.
77. Gozal, D (2009). Sleep, sleep disorders and inflammation in children. *Sleep Med*, **10 Suppl 1**, S12-6.
78. Tauman R, L.M. O'Brien L.M, and Gozal D (2007). Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*, **11**(2), 77-84.
79. Gozal D, et al (2010). Sleep measures and morning plasma TNF-alpha levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep*, **33**(3), 319-25.
80. Tam C.S, et al (2006). Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health*, **42**(5), 277-82.
81. Kheirandish-Gozal L. and Gozal D (2013). Genotype-phenotype interactions in pediatric obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*, **189**(2), 338-43.
82. Ekici A, et al (2005). Association of asthma-related symptoms with snoring and apnea and effect on health-related quality of life. *Chest*, **128**(5), 3358-63.

83. Gutierrez M.J, et al (2013). Nocturnal phenotypical features of obstructive sleep apnea (OSA) in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol*, **48**(6), 592-600.
84. Shigemitsu H. and K. Afshar K (2007). Nocturnal asthma. *Curr Opin Pulm Med*, **13**(1), 49-55.
85. Lewis D.A (2001). Sleep in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*, **7**(2),105-12.
86. Teodorescu, M (2010). et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest*, **138**(3), 543-50.
87. Chervin R.D, et al (1997). Symptoms of sleep disorders, inattention, and hyperactivity in children. *Sleep*, **20**(12), 1185-92.
88. Owens J, et al (2000). Neuropsychological and Behavioral Correlates of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: A Preliminary Study. *Sleep Breath*, **4**(2), 67-78.
89. Chervin R.D, et al (2002). Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing. *Pediatrics*, **109**(3), 449-56.
90. Gottlieb D.J, et al (2003). Symptoms of sleep-disordered breathing in 5-year-old children are associated with sleepiness and problem behaviors. *Pediatrics*, **112**(4), 870-7.
91. Clinical practice guideline (2000). Diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics*, **105**(5), 1158-70.
92. Ali N.J, Pitson D, and Stradling J.R (1996). *Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning*. *Eur J Pediatr*, **155**(1), 56-62.
93. Beebe D.W. and Gozal D (2002). Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res*, **11**(1), 1-16.

94. Dahl R.E (1996). The impact of inadequate sleep on children's daytime cognitive function. *Semin Pediatr Neurol*, **3**(1), 44-50.
95. Urschitz M.S, et al (2004). Habitual snoring, intermittent hypoxia, and impaired behavior in primary school children. *Pediatrics*, **114**(4), 1041-8.
96. Montgomery-Downs H.E, Crabtree V.M, and Gozal D (2005). Cognition, sleep and respiration in at-risk children treated for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, **25**(2), 336-42.
97. Chervin R.D, et al (2006). Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics*, **117**(4), e769-78.
98. Friedman B.C, et al (2003). Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, **26**(8), 999-1005.
99. Avior G, et al (2004). The effect of tonsillectomy and adenoidectomy on inattention and impulsivity as measured by the Test of Variables of Attention (TOVA) in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **131**(4), 367-71.
100. Clinical practice guideline (2002). Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, **109**(4), 704-12.
101. Tal A, et al (1988). Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol*, **4**(3), 139-43.
102. Kraiczi H, et al (2001). Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling : association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest*, **119**(4), 1085-91.
103. Kwok K.L, Ng D.K, and Cheung Y.F (2003). BP and arterial distensibility in children with primary snoring. *Chest*, **123**(5), 1561-6.
104. Amin R.S, et al (2005). Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol*, **95**(6), 801-4.

105. Gozal D, et al (2008). Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, **9**(3), 254-9.
106. Gozal D, et al (2007). Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation*, **116**(20), 2307-14.
107. Gozal D, Lipton A.J, and K.L. Jones K.L (2002). Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*, **25**(1), 59-65.
108. Gozal D, et al (2010). Neurocognitive and endothelial dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics*, **126**(5), e1161-7.
109. Bar A, et al (1999). The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr*, **135**(1), 76-80.
110. Bonuck K.A, K. Freeman K and Henderson J (2009). Growth and growth biomarker changes after adenotonsillectomy: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*, **94**(2), 83-91.
111. Kang J.M, et al (2008). Changes in serum levels of IGF-1 and in growth following adenotonsillectomy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, **72**(7), 1065-9.
112. Kiris M, et al (2010). Changes in serum IGF-1 and IGFBP-3 levels and growth in children following adenoidectomy, tonsillectomy or adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, **74**(5), 528-31.
113. Punjabi N.M, et al (2002). Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*, **165**(5), 677-82.
114. Ip M.S, et al (2002). Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*, **165**(5), 670-6.

115. Tauman R, et al (2005). Obesity rather than severity of sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipidemia in snoring children. *Pediatrics*, **116**(1), e66-73.
116. Kaditis A.G, et al (2005). Obstructive sleep-disordered breathing and fasting insulin levels in nonobese children. *Pediatr Pulmonol*, **40**(6), 515-23.
117. de la Eva, R.C, et al (2002). Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr*, **40**(6), 654-9.
118. Waters K.A, et al (2006). Follow-up on metabolic markers in children treated for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, **174**(4), 455-60.
119. Redline S, et al (2007). Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*, **176**(4), 401-8.
120. Kheirandish-Gozal L, et al (2008). Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea. *Chest*, **133**(1), 92-9.
121. Lee C.H, et al (2015). Quality of life after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: short-term and long-term results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, **79**(2), 210-5.
122. Goldstein N.A, et al (2002). Child behavior and quality of life before and after tonsillectomy and adenoidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **128**(7), 770-5.
123. Friedlander S.L, et al (2003). Decreased quality of life associated with obesity in school-aged children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **157**(12), 1206-11.
124. Powell S.M, Tremlett M, and Bosman D.A (2011). Quality of life of children with sleep-disordered breathing treated with adenotonsillectomy. *J Laryngol Otol*, **125**(2), 193-8.

125. Tarasiuk A, et al (2007). Elevated morbidity and health care use in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, **175**(1), 55-61.
126. Brouillette R, et al (1984). A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr*, **105**(1), 10-4.
127. Carroll J.L, et al (1995). Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest*, **108**(3), 610-8.
128. Gozal D, Wang M, and Pope Jr D.W (2001). Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics*, **108**(3), 693-7.
129. Melendres M.C, et al (2004). Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*, **114**(3), 768-75.
130. Andreou G, et al (2002). Cognitive status in Down syndrome individuals with sleep disordered breathing deficits (SDB). *Brain Cogn*, **50**(1), 145-9.
131. Marcus C.L, et al (1994). Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr*, **125**(4), 556-62.
132. Amin R.S, et al (2002). Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, **165**(10), 1395-9.
133. Abad J, et al (2016). Automatic Video Analysis for Obstructive Sleep Apnea Diagnosis. *Sleep*, **39**(8), 1507-15.
134. Brouillett R.T, et al (2000). Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics*, **105**(2), 405-12.
135. Arens R, et al (2001). Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, **164**(4), 698-703.

136. De Luca Canto G, et al (2015). Biomarkers associated with obstructive sleep apnea: A scoping review. *Sleep Med Rev*, 23, 28-45.
137. Kheirandish-Gozal L, et al (2013). Urinary neurotransmitters are selectively altered in children with obstructive sleep apnea and predict cognitive morbidity. *Chest*, 143(6), 1576-1583.
138. Kaditis A.G, et al (2014). Variants in C-reactive protein and IL-6 genes and susceptibility to obstructive sleep apnea in children: a candidate-gene association study in European American and Southeast European populations. *Sleep Med*, 15(2), 228-35.
139. Duong-Quy S, et al (2016). Study of Exhaled Nitric Oxide in Subjects with Suspected Obstructive Sleep Apnea: A Pilot Study in Vietnam. *Pulm Med*, 3050918.
140. Aurora R.N, Zak R.S, Karippot A và cộng sự (2011). Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *American Academy of Sleep, Medicine*, 34 (3), 379-388.
141. Capdevila O.S, et al (2008). Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes. *Proc Am Thorac Soc*, 5(2), 274-82.
142. Rubinstein B.J and Baldassari C.M (2015). An Update on the Management of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Current Treatment Options in Pediatrics*, 1(3), 211-223.
143. Verhulst S.L, et al (2009). The effect of weight loss on sleep-disordered breathing in obese teenagers. *Obesity (Silver Spring)*, 17(6), 1178-83.
144. Al-Ghamdi S.A, et al (1997). Do systemic corticosteroids effectively treat obstructive sleep apnea secondary to adenotonsillar hypertrophy? *Laryngoscope*, 107(10), 1382-7.
145. Kheirandish-Gozal L, et al (2009). Corticosteroids suppress in vitro tonsillar proliferation in children with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 33(5), 1077-84.

146. Brouillette R.T, et al (2001). Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr*, **138**(6), 838-44.
147. Kheirandish-Gozal L. and Gozal D (2008). Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, **122**(1), e149-55.
148. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020829s05_1_020830s052_021409s028lbl.pdf.
149. Tsaoussoglou M, et al (2012). Cysteinyl leukotriene receptors in tonsillar B- and T-lymphocytes from children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, **13**(7), 879-85.
150. Guilleminault C, et al (2007). Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **136**(2), 169-75
151. Tauman R, et al (2006). Persistence of obstructive sleep apnea syndrome in children after adenotonsillectomy. *J Pediatr*, **149**(6), 803-8.
152. Brietzke S.E and Gallagher D (2006). The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **134**(6), 979-84.
153. Bhattacharjee R, et al (2010). Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med*, **182**(5), 676-83.
154. Friedman M, et al (2009). Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **140**(6), 800-8.

155. Kakkar R.K and Berry R.B (2007). Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*, **132**(3), 1057-72.
156. Lê Văn Khang, Phan Quang Đoàn, Nguyễn Năng An (1998). *Bước đầu phát hiện tỷ lệ hen phế quản trong một số vùng dân cư Hà Nội. Công trình NCKH, Bệnh viện Bạch mai 1997-1998*, 124-129.
157. Nguyễn Năng An (1998), *Hen phế quản*, Chuyên đề dị ứng học, Nhà xuất bản Y học, tập 1, 50-67
158. Trần Quy (2009), *Hen phế quản*, Bài giảng Nhi khoa, Tập 1, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 403-415.
159. NHLBI/WHO Workshop Report (2002). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. p176.
160. Nguyễn Năng An (2000). Một thành tựu chủ yếu trong nghiên cứu cơ chế và điều trị Hen phế quản. *Công trình NCKH Bệnh Viện Bạch Mai 1999-2000*, tập I, 466-470
161. Horne R, Compliance, Adherence, and Concordance (2006). Implications for Asthma Treatment. *Chest*, 130, 65-72.
162. Bùi Thị Hạnh Duyên (2009). Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân hen được kiểm soát hoàn toàn từ bậc 4 về bậc 1 tại phòng khám hô hấp bệnh viện y dược TP.HCM. *Y Học TP. Hồ Chí Minh* Tập 13, Phụ bản của Số 1, 2009, 1-6.
163. GINA (2006). Pocket guide for asthma management and prevention in children.
164. Dương Quý Sỹ - Người dịch (2016). Sổ tay hướng dẫn xử trí và dự phòng hen phế quản. *GINA*.
165. GINA (2009). Pocket guide for asthma management and prevention in children.
166. Alkhalil M, Schulman E, and J. Getsy J (2009). Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: what are the links? *J Clin Sleep Med*, **5**(1), 71-8.

167. Gozal D, Capdevila O.S and Kheirandish-Gozal L (2008). Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med*, **177**(10), 1142-9.
168. Mehra R. and Redline S (2008). Sleep apnea: a proinflammatory disorder that coaggregates with obesity. *J Allergy Clin Immunol*, **121**(5), 1096-102.
169. Vgontzas A.N, et al (2004). Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*, **89**(9), 4409-13.
170. Baessler A, et al (2013). Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers - a meta-analysis. *J Inflamm (Lond)*, **10**, 13.
171. Sanner B.M, et al (2004). Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, **23**(4), 601-4.
172. Mai X.M, Bottcher M.F, Leijon I (2004). Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol*, **15**(6), 523-30.
173. Guler N, et al (2004). Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*, **114**(2), 254-9.
174. Orr W.C, et al (2009). The effect of acid suppression on upper airway anatomy and obstruction in patients with sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Sleep Med*, **5**(4), 330-4.
175. Kiljander T.O and Laitinen J.O (2004). The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. *Chest*, **126**(5), 1490-4.

176. Sontag S.J, et al (2003). Asthmatics with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol*, **98**(5), 987-99.
177. Linneberg A, et al (2002). The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy*, **57**(11), 1048-52.
178. Kiely J.L, Nolan P, McNicholas W.T (2004). Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax*, **59**(1), 50-5.
179. Isono S, et al (1998). Comparison of static mechanical properties of the passive pharynx between normal children and children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*, **157**(4 Pt 1), 1204-12.
180. Donnelly L.F, Casper K.A, Chen B (2002). Correlation on cine MR imaging of size of adenoid and palatine tonsils with degree of upper airway motion in asymptomatic sedated children. *AJR Am J Roentgenol*, **179**(2), 503-8.
181. Cristina Salles, Regina Terse-Ramos (2013). Obstructive sleep apnea and asthma". *Jornal Brasileirode Pneumol*, 39(5), 604-612.
182. Verhulst S.L, et al (2008). The prevalence, anatomical correlates and treatment of sleep-disordered breathing in obese children and adolescents. *Sleep Med Rev*, **12**(5), 339-46.
183. Spruyt K, et al (2010). Dietary and physical activity patterns in children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr*, **156**(5), 724-30, 730.e1-730.e3.
184. Ma A.L, et al (2012). Risk factors for post-operative complications in Chinese children with tonsillectomy and adenoidectomy for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*, **16**(3), 909-11.

185. Hallstrada TS và Henderson WR (2010). An update on the role of leukotrienes in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 10, 60-66.
186. Busse W và Kraft M (2005). Cysteinyl Leukotriene in Allergic Inflammation. *Chest*, 1312-1326.
187. Krawiec M.E và Jarjour N.J (2002). Leukotriene Receptor Anagonist. Sermimars in respiratory and critical care medicine, 23 (4), 300-410.
188. Ohnishi H, Miyahara N, Gelfand E.W và cộng sự (2008). The role of leukotriene B(4) in allergic diseases. *Allergol Int*, 57 (4), 291-298.
189. Polosa R và et al (2007). Critical appraisal of antileukotrienes use in asthma management. *Cur Opin Pulm Med*, 24-30.
190. Schumock G.T, et al (2011). Association between leukotriene-modifying agents and suicide: what is the evidence? *Drug Saf*, 34(7), 533-44.
191. Goldbart A.D, Greenberg-Dotan S and Tal A (2012). Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*, 130(3), e575-80.
192. Kheirandish-Gozal L, Bandla H.P and Gozal D (2016). Montelukast for Children with Obstructive Sleep Apnea: Results of a Double-Blind, Randomized. *Placebo-Controlled Trial*. 13(10), 1736-1741.
193. Kheirandish-Gozal L, et al (2014). Antiinflammatory therapy outcomes for mild OSA in children. *Chest*, 146(1), 88-95.
194. Kheirandish L, Goldbart A.D, Gozal D (2006). Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics*, 117(1), e61-6.
195. Kudoh F and Sanai A (1996). Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on obese children with sleep-associated breathing disorders. *Acta Otolaryngol Suppl*, 523, 216-8.

196. Marcus C.L, et al (2012). Effects of positive airway pressure therapy on neurobehavioral outcomes in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, **185**(9), 998-1003.
197. Marcus C.L, et al (2006). Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics*, **117**(3), e442-51.
198. Rains J.C (1995). Treatment of obstructive sleep apnea in pediatric patients. Behavioral intervention for compliance with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Pediatr (Phila)*, **34**(10), 535-41.
199. Ahn Y.M (2010). Treatment of obstructive sleep apnea in children. *Korean J Pediatr*, **53**(10), 872-9.
200. Global initiative for asthma (2014). [http://www .benhviennhi .org.vn/upload/ files/GINA 2014.pdf](http://www.benhviennhi.org.vn/upload/files/GINA_2014.pdf)
201. Bateman E.D, Hurd S.S, Barnes P.J et al (2008). Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*, **31**(1), 143-178.
202. Global initiative for asthma (2013). <[https://www slideshare.net/ marco parra370/ gina- pocket-2013](https://www.slideshare.net/marco-parra370/gina-pocket-2013)>.
203. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, et al (2000). Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med*, **1**(1), 21-32.
204. Nguyễn Công Khanh (2008). *Huyết học lâm sàng nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
205. Amarasekera M (2011). Immunoglobulin E in health and disease. *Asia Pacific Allergy*, **1**(1), 12-15.
206. GINA – Severe Asthma and Difficult to Treat Asthma 2019
207. Horwood L.J, Fergusson D.M, Shannon F.T (1985). Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics*, **75**(5), 859-868.

208. Johnson C.C, Peterson E.L, Ownby D.R (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.
209. Koster E.S, Raaijmakers J.A, Koppelman G.H et al (2009). Pharmacogenetics of anti-inflammatory treatment in children with asthma: rationale and design of the PACMAN cohort. *Pharmacogenomics*, 10(8), 1351-1361.
210. GINA – Severe Asthma and Difficult to Treat Asthma 2019 (1999). The Childhood Asthma Management Program (CAMP): design, rationale, and methods. Childhood Asthma Management Program Research Group. *Control Clin Trials*, 20(1), 91-120.
211. 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.
212. Raby B.A, 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.
213. 213. (1999). The Childhood Asthma Management Program (CAMP): design, rationale, and methods. Childhood Asthma Management Program Research Group. *Control Clin Trials*, 20(1), 91-120.
214. 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.
215. Duong-Quy S. Clinical Utility Of The Exhaled Nitric Oxide (NO) Measurement With Portable Devices In The Management Of Allergic Airway Inflammation And Asthma. *J Asthma Allergy*. 2019 Oct 7;12:331-341.

216. Strunk R.C, Szeffler S.J, Phillips B.R 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.
217. Fulvio Braido. "Sleep Apnea Risk in Subjects With Asthma With or Without Comorbid Rhinitis". 2014 Dec;59(12):1851-6.
218. Dweik R.A, Boggs P.B, Erzurum S.C 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.
219. Nguyen-Thi-Bich H, Duong-Thi-Ly H, Thom VT, Pham-Thi-Hong N, Dinh LD, Le-Thi-Minh H, Craig TJ, Duong-Quy S. 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. *J Asthma Allergy*. 2016 Sep 14;9:163-170.
- Raby B.A, 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.
220. 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).
221. Larsson L.G, et al(2001). Symptoms related to obstructive sleep apnoea are common in subjects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population. *Respir Med*, **95**(5), 423-9.
222. Prasad B, Nyenhuis S.M, and Weaver T.E (2014). Obstructive sleep apnea and asthma: associations and treatment implications. *Sleep Med Rev*, **18**(2), 165-71.

223. Stepanski E, et al (1999). Sleep-disordered breathing in a predominantly African-American pediatric population. *J Sleep Res*, 8(1), 65-70.
224. Mahut B, Peyrard S, Delclaux C (2011). Exhaled nitric oxide and clinical phenotypes of childhood asthma. *Respiratory Research*, 12(1), 65-65.
225. 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.
226. Sy DQ, Thanh Binh MH, Quoc NT, Hung NV, Quynh Nhu DT, Bao NQ, Khiết LQ, Hai TD, Raffard M, Aelony Y, Homasson JP (2007). Prevalence of asthma and asthma-like symptoms in Dalat Highlands, Vietnam. *Singapore Med J*, 48(4), 294-303.
227. Phan Quang Đoàn, Tôn Kim Long (2006), Độ lưu hành hen phế quản trong học sinh một số trường học ở Hà Nội và tình hình sử dụng Seretide dự phòng hen trong các đối tượng này, *Tạp chí Y Học thực hành*, số 6, 15-17
228. 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.
229. 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.
230. Martinez F.D, Wright A.L, Taussig L.M 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.
231. Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas W.M 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

232. Julien JY, Martin JG, Ernst P, Olivenstein R, Hamid Q, Lemière C, et al. "Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma". *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):371-6.
233. Gilmartin G.S, et al (2008). Ventilatory, hemodynamic, sympathetic nervous system, and vascular reactivity changes after recurrent nocturnal sustained hypoxia in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **295**(2), H778-85.
234. Chauncey J.B and Aldrich M.S (1990). Preliminary findings in the treatment of obstructive sleep apnea with transtracheal oxygen. *Sleep*, **13**(2), 167-74.
235. Pereira K.D, Roebuck J.C, and Howell L (2005). The effect of body position on sleep apnea in children younger than 3 years. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **131**(11), 1014-6.
236. Dayyat, E, et al (2007). Nocturnal body position in sleeping children with and without obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol*, **42**(4), 374-9.
237. Anandi S, Tullu M and Lahiri K (2016). Evaluation of symptoms & spirometry in children treated for asthma, *Indian Journal of Medical Research*, 144(1), pp. 124-127.

PHỤ LỤC 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU OSAS Ở TRẺ HPQ

STT:.....

Mã số BA:.....

A. HÀNH CHÍNH

Họ và tên bệnh nhân:..... Tuổi:.....

Ngày sinh:.....

Giới: nam nữ

Dân tộc: kinh , dân tộc khác

Địa chỉ:.....

Họ và tên mẹ:.....SDT:.....

Nghề nghiệp của mẹ:.....

Họ và tên bố:.....SDT:.....

Nghề nghiệp của bố:.....

Bệnh nhân nhập viện : Ngày nhập viện:.....

Bệnh nhân khám bệnh : Ngày khám bệnh:.....

Chẩn đoán hen phế quản: Lần đầu tiên Đã được dự phòng hen

B. TIỀN SỬ

1. Tiền sử bản thân

Sản khoa: Con thứ mấy:.....

Đẻ thường , Mổ đẻ , Can thiệp

Đủ tháng , Đẻ non Cân nặng lúc sinh:.....kg.

Tiêm phòng: Đầy đủ , Không

Dinh dưỡng:

Bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu: có , không .

Ăn sữa công thức hoàn toàn từ sau sinh: có , không .

Bú mẹ + Sữa công thức có , không .

Bệnh lý toàn thân:.....

2. Tiền sử hen và bệnh dị ứng

Trong 12 tháng qua trẻ có các triệu chứng như sau không

Khò khè có không

Khò khè khi gắng sức có không

Ho về đêm có không

Thức giấc về đêm có không

Nặng ngực có không

Khó thở có không

Hắt hơi, chảy mũi, ngạt mũi mặc dù trẻ không bị lạnh hoặc không bị cúm? có không

Bao nhiêu ngày khò khè trong vòng 1 tuần (trong 4 tuần gần đây)?

< 2 ngày/tuần , ≥ 2 ngày/tuần . Số ngày:.....

Bao nhiêu lần thức giấc đêm do hen trong 1 tháng?

< 2 đêm/tháng , ≥ 2 đêm/tháng . Số đêm:.....

Bao nhiêu đợt khò khè trong vòng 1 năm?

< 3 đợt/năm , ≥ 3 đợt/năm . Số đợt:.....

Đã được chẩn đoán hen:

Bậc 1 , Bậc 2 , Bậc 3 , Bậc 4

Kiểm soát hoàn toàn , KS một phần , Chưa KS

Lần đầu xuất hiện khò khè khi nào?.....tuổi.

Chẩn đoán hen lúc:.....tuổi.

Trẻ phải nhập viện do hen Số lần nhập viện:.....

HSCC:.....lần. Cấp cứu:.....lần

Trẻ phải nghỉ học do hen có , không .

Số ngày nghỉ học trong năm:.....

Số đợt nghỉ học trong năm:.....đợt/năm

Tháng xuất hiện khò khè thở rít trong năm

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

Thường xuất hiện ho khò khè thở rít khi:

Thay đổi thời tiết	có <input type="checkbox"/>	không <input type="checkbox"/>
Hít phấn hoa	có <input type="checkbox"/>	không <input type="checkbox"/>
Ăn thức ăn dị ứng	có <input type="checkbox"/>	không <input type="checkbox"/>
Trẻ hít khói thuốc lá	có <input type="checkbox"/>	không <input type="checkbox"/>
Sau khi trẻ gắng sức	có <input type="checkbox"/>	không <input type="checkbox"/>
Viêm đường hô hấp trên.	có <input type="checkbox"/>	không <input type="checkbox"/>
Viêm đường hô hấp dưới	có <input type="checkbox"/>	không <input type="checkbox"/>
Khi trẻ buồn, tức giận, sợ hãi.	có <input type="checkbox"/>	không <input type="checkbox"/>
Hít không khí ô nhiễm khi ra đường phố	có <input type="checkbox"/>	không <input type="checkbox"/>

Các thuốc trẻ sử dụng trước lần thăm khám đầu tiên

Tên thuốc sử dụng	Liều lượng	Thời gian sử dụng	Sử dụng hàng ngày	Sử dụng ngắt quãng	Theo CD của bs	Tự ý tăng liều	Tự ý giảm liều
ICS							
Corticoid uống							
Corticoid TM							
SABA							
LABA							
Kháng Leu							

Thuốc	Sử dụng trong 1 đến 12 tháng qua	Sử dụng trong 7 ngày đến 1 tháng qua	Sử dụng trong 7 ngày qua
ICS			
Kháng leucotrien			
Solumedrol			
Medrol			
Prednisolon			
Khí dung Ven+Pul			
Kháng sinh uống			
Kháng sinh TMC			

Trẻ có sử dụng thuốc khác để điều trị hen? Có , không

Tên thuốc:.....

Trẻ có các bệnh lý dị ứng như:

Chàm có , không

GERD có , không

Viêm mũi dị ứng có , không

Viêm kết mạc dị ứng: có , không

Dị ứng thuốc: có Tên thuốc:.....

Không

Dị ứng thức ăn: có Tên thức ăn:.....

Không

Sốc phản vệ có , không

Trẻ sống cùng căn hộ với người hút thuốc lá lúc dưới 12 tháng tuổi?

Có , không

Người hút thuốc lá: bố , mẹ ,

Người hút thuốc lá thường xuyên hút thuốc trong nhà ?

Có , không

Người hút thuốc lá thường xuyên hút thuốc bên ngoài nhà ?

Có , không

Số lượng thuốc lá hút mỗi ngày:.....bao/ngày

Trẻ có hút thuốc lá không? Có , không

Nơi ở của trẻ:

Nhà ở thành thị , Nhà ở vùng núi cao

Nhà ở vùng nông thôn ,

Quanh nhà có nhà máy sản xuất

Quanh nhà có khu khai thác mỏ, quặng

Nhà có nuôi chó , mèo .

Nhà dùng đệm thường xuyên , Nhà có thảm

Nhà có nhiều loại thú nhồi bông ; Nhà sử dụng bếp than, củi

3. Tiền sử gia đình

Tiền sử bệnh	Bố	Mẹ	Anh chị em ruột	Ông (bà)
Hen phế quản				
Viêm mũi dị ứng				
Viêm xoang				
Eczema				
Dị ứng thuốc				
Dị ứng thức ăn				
Dị ứng thời tiết				
Sốc phản vệ				

C. Khám lần 1: (ngày....., tháng....., năm.....)

1. Toàn trạng: Tỉnh, tiếp xúc tốt

Nhiệt độ:.....°C

Màu sắc da:.....

Niêm mạc: hồng , nhợt

Hạch ngoại biên: có , không

Cân nặng:.....kg, Chiều cao:.....cm

Chỉ số BMI:.....

2. Tim mạch: Tần số tim:.....lần/phút Nhanh , Chậm , Bt

Tiếng tim: bt , bất thường

3. Hô hấp:

Lồng ngực: bt , biến dạng , ngực gà , lõm xương ức

Nhịp thở:.....lần/phút Nhanh , Chậm , bt

SpO2:.....

RRPN: rõ , giảm

Rale ở phổi: Có rale , Bình thường

4. Tai mũi họng: Viêm họng: có , không

Viêm Amydal, VA có , không

Viêm niêm mạc mũi, chảy mũi: có , không

	Trong 7 ngày đến 1 tháng qua	Trong 7 ngày qua
Viêm mũi dị ứng		

5. Triệu chứng lâm sàng của ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ bị hen phế quản

Triệu chứng ban đêm:

- Ngáy Có Không
- Khó thở khi ngủ Có Không
- Chứng kiến được cơn ngưng thở của trẻ Có Không
- Ngủ không yên giấc Có Không
- Thức giấc thường xuyên Có Không
- Đổ mồ hôi trộm Có Không
- Đái dầm Có Không

Triệu chứng ban ngày

- Trẻ có hành vi bất thường: Có Không
- Cáu gắt Có Không
- Kích động Có Không
- Trẻ có giảm nhận thức không? Có Không
- Kết quả học tập của trẻ.....
- Trẻ có buồn ngủ ban ngày không? Có Không

Trẻ có ngủ gật trong các tình huống sau (Nếu trẻ không thực hiện các hoạt động này, hãy tưởng tượng những hoạt động này sẽ ảnh hưởng đến trẻ như thế nào):

- Trẻ ngồi đọc sách Có Không
- Xem tivi Có Không
- Ngồi trên ô tô 1 giờ mà không dừng xe. Có Không
- Làm bài tập ở nhà Có Không

Đánh giá mức độ hen trong lần thăm khám đầu tiên

Bậc hen	Triệu chứng ban ngày	Triệu chứng ban đêm	Ảnh hưởng hoạt động	FEV1	Dao động FEV1
<input type="checkbox"/> Nhẹ, ngắt quãng	<1 lần/tuần	≤ 2 lần/tháng	Không giới hạn hoạt động thể lực	> 80%	≤ 20%
<input type="checkbox"/> Nhẹ, dai dẳng	>1 lần/tuần	>2 lần/tháng	Có thể ảnh hưởng hoạt động thể lực	80%	20-30%
<input type="checkbox"/> Trung bình	Hàng ngày	> 1 lần/tuần	Ảnh hưởng hoạt động thể lực	60-80%	> 30%
<input type="checkbox"/> Nặng	Thường xuyên, liên tục	Thường có	Giới hạn hoạt động thể lực	≤ 60%	> 30%

Chẩn đoán hen lần 1:

Trong cơn <input type="checkbox"/>	Ngoài cơn <input type="checkbox"/>	Bội nhiễm <input type="checkbox"/>	Hen bậc 1 <input type="checkbox"/>
Kiểm soát hoàn toàn <input type="checkbox"/>	Kiểm soát một phần <input type="checkbox"/>	Không kiểm soát <input type="checkbox"/>	Hen bậc 2 <input type="checkbox"/>
Có yếu tố nguy cơ <input type="checkbox"/>	Không có yếu tố nguy cơ <input type="checkbox"/>	Hen bậc 4 <input type="checkbox"/>	Hen bậc 3 <input type="checkbox"/>

6. Cận lâm sàng

6.1. Tổng phân tích máu

Lần khám	Bạch cầu	Trung tính	Lympho	Ái toan	Hồng cầu	Hb	TC
1							

6.2. Chỉ số AHI:

6.3. Nồng độ Ig E máu:.....Bình thường, cao .

6.4. Test lấy da:

Dị nguyên	Kết quả	Dị nguyên	Kết quả
Chứng dươngmm	Chứng âmmm
D.ptermm	D.farinemm
Blomiamm	Giánmm
Chómm	Mèomm
Nấm Aspegilusmm	Phấn hoamm

6.5. Đo chức năng hô hấp và FENO lần đầu

Chỉ số	Trước test phục hồi phế quản (2 nhát ventolin qua buồng đệm)	Sau test
FEV1		
FVC		
FEV1/FVC		
PEAK flow		
<i>FENO Phế quản</i>		
<i>CANO</i>		

6.6. Điểm ACT test:.....

D. Thăm khám lần 2 sau 3 tháng đầu (Ngày..., tháng..., năm.....)

1. Đánh giá lâm sàng

Chiều cao:.....cm. Cân nặng:.....kg, BMI:.....

Toàn trạng: tỉnh . Nhiệt độ:.....

Tình trạng nhiễm trùng: có , không

Tình trạng hô hấp: Nhịp thở:.....lần/phút. SpO2:.....%

Suy hô hấp , độ 1 , độ 2 , độ 3

Không suy hô hấp

Phổi ral rít , ngáy , ảm , thô , bt

Tuần hoàn: Nhịp tim:.....lần/phút, bình thường , nhanh , chậm

2. Tai mũi họng: Viêm họng: có , không

Viêm Amydal, VA có , không

Viêm niêm mạc mũi, chảy mũi: có , không

	Trong 7 ngày đến 1 tháng qua	Trong 7 ngày qua
Viêm mũi dị ứng		
Cơn hen cấp		

3. Triệu chứng lâm sàng của ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ bị hen phế quản

Triệu chứng ban đêm:

Ngáy

Có Không

- Khó thở khi ngủ Có Không
- Chứng kiến được cơn ngưng thở của trẻ Có Không
- Ngủ không yên giấc Có Không
- Thức giấc thường xuyên Có Không
- Đổ mồ hôi trộm Có Không
- Đái dầm Có Không

Triệu chứng ban ngày

- Trẻ có hành vi bất thường: Có Không
- Cáu gắt Có Không
- Kích động Có Không
- Trẻ có giảm nhận thức không? Có Không

Kết quả học tập của trẻ.....

- Trẻ có buồn ngủ ban ngày không? Có Không

Trẻ có ngủ gật trong các tình huống sau (Nếu trẻ không thực hiện các hoạt động này, hãy tưởng tượng những hoạt động này sẽ ảnh hưởng đến trẻ như thế nào):

- Trẻ ngồi đọc sách Có Không
- Xem tivi Có Không
- Ngồi trên ô tô 1 giờ mà không dùng xe. Có Không
- Làm bài tập ở nhà Có Không

4. Thuốc đã sử dụng trong 3 tháng qua:

Tên thuốc sử dụng	Liều lượng	Thời gian sử dụng	Sử dụng hàng ngày	Sử dụng ngắt quãng	Theo CD của bs	Tự ý tăng liều	Tự ý giảm liều
ICS							
Corticoid uống							
Corticoid TM							
SABA							
LABA							
Kháng Leucotrien							

Thuốc	Sử dụng trong 7 ngày đến 1 tháng qua	Sử dụng trong vòng 7 ngày qua
ICS		
Kháng Leucotrien		

Số lần trẻ phải đến thăm khám bác sỹ do HPQ trong 3 tháng qua:.....

Số lần trẻ phải nhập viện điều trị do HPQ trong 3 tháng qua:.....

Số ngày trẻ phải nghỉ học để điều trị HPQ trong 3 tháng qua:.....

5. Đánh giá mức độ nặng của hen sau 3 tháng dự phòng

Bậc hen	Triệu chứng ban ngày	Triệu chứng ban đêm	Ảnh hưởng hoạt động	FEV1	Dao động FEV1
<input type="checkbox"/> Nhẹ, ngắt quãng	<1 lần/tuần	≤ 2 lần/tháng	Không giới hạn hoạt động thể lực	> 80%	≤ 20%
<input type="checkbox"/> Nhẹ, dai dẳng	>1 lần/tuần	>2 lần/tháng	Có thể ảnh hưởng hoạt động thể lực	80%	20-30%
<input type="checkbox"/> Trung bình	Hàng ngày	> 1 lần/tuần	Ảnh hưởng hoạt động thể lực	60-80%	> 30%
<input type="checkbox"/> Nặng	Thường xuyên, liên tục	Thường có	Giới hạn hoạt động thể lực	≤ 60%	> 30%

Chẩn đoán HPQ: Bậc 1 , Bậc 2 , Bậc 3 , Bậc 4 .

Kiểm soát hen: Hoàn toàn , KS một phần , Chưa kiểm soát

6. Đánh giá mức độ kiểm soát hen sau 3 tháng dự phòng

Đặc điểm	Kiểm soát hoàn toàn: bao gồm các đặc điểm dưới đây	Kiểm soát một phần: ≥ 1 đặc điểm trong 1 tuần bất kỳ	Chưa được kiểm soát
Triệu chứng ban ngày	< 2 lần/tuần <input type="checkbox"/>	> 2 lần/tuần <input type="checkbox"/>	≥ 3 đặc điểm trong mức kiểm soát một phần ở 1 tuần bất kỳ.
Hạn chế hoạt động	Không <input type="checkbox"/>	Có <input type="checkbox"/>	
Thức giấc về đêm	Không <input type="checkbox"/>	Có <input type="checkbox"/>	
Nhu cầu dùng thuốc cắt cơn	< 2 lần/tuần <input type="checkbox"/>	> 2 lần /tuần <input type="checkbox"/>	
Lưu lượng đỉnh	Bình thường <input type="checkbox"/>	80% giá trị tốt nhất của bệnh nhân <input type="checkbox"/>	
Đợt kịch phát hen	Không <input type="checkbox"/>	≥ 1 lần/năm <input type="checkbox"/>	

7. Chỉ số AHI:

8. Đo chức năng hô hấp và FENO sau 3 tháng theo dõi

FEV1	
FEV1/FVC	
PEF	
FENO	
CANO	

9. Điểm ACT:.....điểm

E. Thăm khám lần 3 sau 6 tháng (.....Ngày,tháng,năm)

1. Đánh giá lâm sàng:

Chiều cao:.....cm. Cân nặng:.....kg, BMI:.....

Toàn trạng: tỉnh , li bì

Tình trạng nhiễm trùng: có , không

Hô hấp: Nhịp thở:.....lần/phút. SpO₂:.....

Suy hô hấp , độ 1 , độ 2 , độ 3

Không suy hô hấp

Rale phổi Có rale , không có rale

Tuần hoàn: Nhịp tim:.....lần/phút, bt , nhanh , chậm

Tai mũi họng: Viêm họng: có , không

Viêm Amydal, VA có , không

Viêm niêm mạc mũi, chảy mũi: có , không

	Trong 7 ngày đến 1 tháng qua	Trong 7 ngày qua
Viêm mũi dị ứng		
Cơn hen cấp		

Thuốc đã sử dụng trong 3 tháng qua:

Tên thuốc sử dụng	Liều lượng	Thời gian sử dụng	Sử dụng hàng ngày	Sử dụng ngắt quãng	Theo CD của bs	Tự ý tăng liều	Tự ý giảm liều
ICS							
Corticoid uống							
Corticoid TM							
SABA							
LABA							
Kháng Leucotrien							

Thuốc	Sử dụng trong 7 ngày đến 1 tháng qua	Sử dụng trong vòng 7 ngày qua
ICS		
Kháng Leucotrien		

Số lần trẻ phải đến thăm khám bác sỹ do HPQ trong 3 tháng qua:.....

Số lần trẻ phải nhập viện điều trị do HPQ trong 3 tháng qua:.....

Số ngày trẻ phải nghỉ học để điều trị HPQ trong 3 tháng qua:.....

2. Phân loại mức độ nặng của hen sau 6 tháng

Bậc hen	Triệu chứng ban ngày	Triệu chứng ban đêm	Ảnh hưởng hoạt động	FEV1	Dao động PEAK
<input type="checkbox"/> Nhẹ, ngắt quãng	<1 lần/tuần	≤ 2 lần/tháng	Không giới hạn hoạt động thể lực	> 80%	≤ 20%
<input type="checkbox"/> Nhẹ, dai dẳng	>1 lần/tuần	>2 lần/tháng	Có thể ảnh hưởng hoạt động thể lực	80%	20-30%
<input type="checkbox"/> Trung bình	Hàng ngày	> 1 lần/tuần	Ảnh hưởng hoạt động thể lực	60-80%	> 30%
<input type="checkbox"/> Nặng	Thường xuyên, liên tục	Thường có	Giới hạn hoạt động thể lực	≤ 60%	> 30%

3. Đánh giá mức độ kiểm soát sau 6 tháng

Đặc điểm	Kiểm soát hoàn toàn: bao gồm các đặc điểm dưới đây	Kiểm soát một phần: ≥1 đặc điểm trong 1 tuần bất kỳ	Chưa được kiểm soát
Triệu chứng ban ngày	<2 lần/tuần <input type="checkbox"/>	>2 lần/tuần <input type="checkbox"/>	≥3 đặc điểm trong mức kiểm soát một phần ở 1 tuần bất kỳ.
Hạn chế hoạt động	Không <input type="checkbox"/>	Có <input type="checkbox"/>	
Thức giấc về đêm	Không <input type="checkbox"/>	Có <input type="checkbox"/>	
Nhu cầu dùng thuốc cắt cơn	<2 lần/tuần <input type="checkbox"/>	>2 lần /tuần <input type="checkbox"/>	
Lưu lượng đỉnh	Bình thường <input type="checkbox"/>	80% giá trị tốt nhất của bệnh nhân <input type="checkbox"/>	
Đợt kịch phát hen	Không <input type="checkbox"/>	≥ 1 lần/năm <input type="checkbox"/>	

Chẩn đoán HPQ: Bậc 1 , Bậc 2 , Bậc 3 , Bậc 4 .

Kiểm soát hen: Hoàn toàn , KS một phần , Chưa kiểm soát

4. Chỉ số AHI.....

5. Đo chức năng hô hấp và nồng độ FENO sau 6 tháng theo dõi

FEV1	
FEV1/FVC	
PEF	
FENO	
CANO	

6. Điểm ACT test:.....điểm

PHỤ LỤC 2

BỘ CÂU HỎI TRẮC NGHIỆM CHO TRẺ EM HEN PHẾ QUẢN

ACT TEST CHO TRẺ > 11 tuổi

Để trẻ tự trả lời các câu hỏi sau đây

1. Trong 4 tuần qua, bệnh hen làm ảnh hưởng cháu trong việc học và vui chơi ở mức độ nào?

Liên tục 1	Rất thường xuyên 2	Thỉnh thoảng 3	Hiếm khi 4	Không lần nào 5	Tổng
----------------------	------------------------------	--------------------------	----------------------	---------------------------	------

2. Trong 4 tuần qua, bao lâu cháu bị khó thở một lần

Hơn 1 lần/ngày 1	1 lần/ngày 2	3-6 lần/tuần 3	1 hoặc 2 lần/tuần 4	Không lần nào 5	
----------------------------	------------------------	--------------------------	-------------------------------	---------------------------	--

3. Trong 4 tuần qua, bao lâu cháu bị thức giấc ban đêm vì hen (ho, khó thở, khò khè, đau ngực)?

≥ 4 đêm/tuần 1	2-3 đêm/tuần 2	1 đêm/tuần 3	1-2 lần/ 4 tuần 4	Không lần nào 5	
≥ 3 lần/ngày 1	1-2 lần/ngày 2	2-3 lần/tuần 3	1 lần/tuần hoặc ít hơn 4	Không lần nào 5	

4. Cháu tự thấy việc kiểm soát hen của cháu trong 4 tuần qua, cháu sẽ xếp như thế nào?

Không được kiểm soát chút nào 1	Kiểm soát kém 2	Kiểm soát 1 phần 3	Kiểm soát tốt 4	Kiểm soát hoàn toàn 5	
---	---------------------------	------------------------------	---------------------------	---------------------------------	--

ACT TEST CHO TRẺ 4-11 tuổi

Trẻ tự trả lời những câu hỏi sau

1. Hôm nay bệnh hen của cháu như thế nào?

Điểm

Rất xấu 0	Xấu 1	Tốt 2	Rất tốt 3	
---------------------	-----------------	-----------------	---------------------	--

2. Khi cháu chạy, vận động hoặc chơi thể thao thì bệnh hen gây khó khăn cho cháu như thế nào?

Bệnh hen là một trở ngại lớn cháu không làm được việc theo ý mình 0	Bệnh hen là một trở ngại đối với cháu, cháu không thích nó 1	Bệnh hen là một trở ngại đối với cháu nhưng cháu không sao 2	Bệnh hen không là trở ngại gì đối với cháu 3	
---	--	--	--	--

3. Cháu có bị ho do hen không?

Có, tất cả thời gian 0	Có, hầu hết thgian 1	Có, một ít thời gian 2	Không lúc nào 3	
----------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	---------------------------	--

4. Cháu có bị thức giấc ban đêm vì cơn hen không?

Có, tất cả thời gian 0	Có, hầu hết thgian 1	Có, một ít thời gian 2	Không lúc nào 3	
----------------------------------	--------------------------------	----------------------------------	---------------------------	--

Bố, mẹ trả lời các câu hỏi sau:

1. Trong 4 tuần qua, trung bình có bao nhiêu ngày trong tháng, con bạn có bất kỳ triệu chứng hen ban ngày?

Hàng ngày 0	19-24 ng/th 1	11-18 ng/th 2	4-11 ng/th 3	1-3 ng/th 4	Không lúc nào 5	
-----------------------	-------------------------	-------------------------	------------------------	-----------------------	---------------------------	--

2. Trong 4 tuần qua, trung bình bao nhiêu ngày trong tháng con bạn khò khè ban ngày

Hàng ngày 0	19-24 ng/th 1	11-18 ng/th 2	4-11 ng/th 3	1-3 ng/th 4	Không lúc nào 5	
-----------------------	-------------------------	-------------------------	------------------------	-----------------------	---------------------------	--

3. Trong 4 tuần qua, trung bình bao nhiêu ngày trong tháng con bạn bị thức giấc trong đêm

Hàng ngày 0	19-24 ng/th 1	11-18 ng/th 2	4-11 ng/th 3	1-3 ng/th 4	Không lúc nào 5	
-----------------------	-------------------------	-------------------------	------------------------	-----------------------	---------------------------	--

Tổng điểm ACT:.....

Cách tính điểm:

- ≤ 20 điểm: Hen chưa được kiểm soát
- 20 – 24 điểm: Hen được kiểm soát 1 phần
- 25 – 27 điểm: Hen được kiểm soát hoàn toàn

PHỤ LỤC 3

BỘ CÂU HỎI GIÁC NGỦ Ở TRẺ EM (PSQ: Pediatric Sleep Questionnaire)

Hãy mô tả vấn đề xuất hiện trong lúc trẻ ngủ

Các thuốc đang điều trị

Tiền sử bệnh của trẻ:

Dị ứng với?

Cân nặng lúc sinh:

Thói quen ngủ

Giờ đi ngủ ngày thường: Giờ đi ngủ ngày cuối tuần:

Giờ thức giấc ngày thường: Giờ thức giấc ngày cuối tuần:

Số lần ngủ ngắn trong ngày (ngủ trưa, ngủ chiều...):

Thời gian ngủ ngắn trung bình: Số lần thức giấc trong đêm:

Tổng thời gian ngủ trong 24 giờ: ...

Thời gian ngủ thông thường: Thời gian mất ngủ:

Xem TV, chơi điện tử, máy tính, điện thoại, sách báo, nhắn tin trước ngủ:
có/không

Cà phê: có/không Mô tả môi trường ngủ:

Tư thế ngủ thường gặp:

Sử dụng “Liệu pháp áp lực dương đường thở” (CPAP/BiPAP):

Luôn luôn (4) Thường xuyên (3) thỉnh thoảng (2) Hiếm khi (1) Không bao giờ (0)

Hãy khoanh tròn vào ý đúng dưới đây.

A. Trong lúc ngủ, trẻ có bao giờ...

A1. Ngủ ngáy? (4) (3) (2) (1) (0)

A2. Ngáy khoảng một nửa thời gian ngủ? (4) (3) (2) (1) (0)

A3. Ngáy thường xuyên? (4) (3) (2) (1) (0)

A4. Ngáy to? (4) (3) (2) (1) (0)

A5. Thở mạnh hoặc thở “nặng nề”? (4) (3) (2) (1) (0)

A6. Phải gắng sức để thở? (4) (3) (2) (1) (0)

Anh/chị (bố mẹ của trẻ) có bao giờ...

A7. Nhìn thấy trẻ thao thức, khó ngủ trong lúc ngủ vào buổi đêm?

(4) (3) (2) (1) (0)

A8. Bị tỉnh giấc bởi tiếng thở của trẻ trong lúc ngủ? (4) (3) (2) (1) (0)

A9 Phải lắc trẻ đang ngủ để giúp trẻ thở/tỉnh giấc để thở? (4) (3) (2) (1) (0)

A11 Nhìn thấy trẻ tỉnh giấc với một tiếng khịt mũi? (4) (3) (2) (1) (0)

A12 Thấy con của mình bị ngừng thở trong lúc ngủ? (4) (3) (2) (1) (0)

A15 Thấy trẻ thường xuyên bị vã mồ hôi, hoặc ướt quần áo ngủ do mồ hôi?

(4) (3) (2) (1) (0)

A17 Trong đêm trẻ có thường xuyên phải dậy đi tiểu tiện? (4) (3) (2) (1) (0)

A21 Thấy trẻ thường xuyên ngủ mở miệng? (4) (3) (2) (1) (0)

A22 Mũi của trẻ có thường xuyên bị nghẹt trong đêm? (4) (3) (2) (1) (0)

A23 Trẻ có bị bất kỳ dị ứng nào làm ảnh hưởng đến khả năng thở qua mũi?

(4) (3) (2) (1) (0)

Con của bạn...

A24 có xu hướng thở qua miệng vào ban ngày? (4) (3) (2) (1) (0)

A25 có miệng khô khi tỉnh giấc vào sáng sớm? (4) (3) (2) (1) (0)

A27 có bao giờ than phiền do bị đau dạ dày trong đêm? (4) (3) (2) (1) (0)

A29 bị rát cổ họng vào ban đêm? (4) (3) (2) (1) (0)

A30 nghiến răng trong đêm? (4) (3) (2) (1) (0)

A32 bị đái dầm? (4) (3) (2) (1) (0)

Con của bạn...

B1 tỉnh giấc trong trạng thái mệt mỏi vào buổi sáng? (4) (3) (2) (1) (0)

B2 cảm thấy buồn ngủ trong ngày? (4) (3) (2) (1) (0)

B3 than phiền rằng cháu cảm thấy buồn ngủ trong ngày? (4) (3) (2) (1) (0)

B4 có bị giáo viên hay một người hướng dẫn nào đó nói rằng con bạn buồn ngủ vào ban ngày? (4) (3) (2) (1) (0)

B5 có ngủ ngắn (ngủ trưa) trong ngày? (4) (3) (2) (1) (0)

B6 có khó đánh thức lúc buổi sáng? (4) (3) (2) (1) (0)

B7 có bị đau đầu khi tỉnh giấc buổi sáng? (4) (3) (2) (1) (0)

B9 bị dừng/chậm phát triển ở bất kỳ thời điểm nào từ khi sinh?
(4) (3) (2) (1) (0)

B22 bị thừa cân? (4) (3) (2) (1) (0)

Con của bạn có bị

C1 thất bại khi cần tập trung vào chi tiết hoặc gây ra các lỗi bất cẩn khi làm bài tập về nhà, việc nhà hoặc các hoạt động khác? (4) (3) (2) (1) (0)

C2 thường xuyên gặp khó khăn khi phải duy trì tập trung làm một việc hoặc chơi trò chơi nào đó? (4) (3) (2) (1) (0)

C3 có vẻ như không tập trung khi người khác đang nói chuyện trực tiếp?
(4) (3) (2) (1) (0)

C4 không theo đúng lời dạy và không hoàn thành được bài tập về nhà, việc nhà hoặc nhiệm vụ được giao? (4) (3) (2) (1) (0)

C5 gặp khó khăn khi tổ chức thực hiện các việc được giao và các hoạt động khác?

(4) (3) (2) (1) (0)

C6 từ chối, không thích hoặc miễn cưỡng thực hiện nhiệm vụ hoặc hoạt động đòi hỏi duy trì nỗ lực về trí óc? (VD như việc nhà hoặc bài tập về nhà)?

(4) (3) (2) (1) (0)

C7 đánh mất các vật dụng cần thiết để thực hiện nhiệm vụ hoặc hoạt động (ví dụ: đồ chơi, công việc ở trường, bút chì, sách hoặc dụng cụ học tập)

(4) (3) (2) (1) (0)

C8 Dễ bị sao nhãng bởi tác động bên ngoài? (4) (3) (2) (1) (0)

C9 hay quên trong các hoạt động hàng ngày? (4) (3) (2) (1) (0)

C10 chân tay vụng vọ không yên khi ngồi? (4) (3) (2) (1) (0)

C11 rời khỏi chỗ ngồi trong lớp hoặc bất kỳ chỗ nào? (4) (3) (2) (1) (0)

C12 chạy vòng quanh hoặc leo trèo lung tung trong tình huống không phù hợp? (4) (3) (2) (1) (0)

C13 gặp khó khăn trong khi chơi hoặc gắn kết với các hoạt động với mục đích thư giãn? (4) (3) (2) (1) (0)

C14 hiếu động và thường tưởng tượng mình đang lái xe? (4) (3) (2) (1) (0)

C15 nói quá nhiều (4) (3) (2) (1) (0)

C16 Buột miệng nói ra đáp án trước khi hoàn thành câu hỏi.

(4) (3) (2) (1) (0)

C17 sốt ruột không thể đợi đến lượt mình (4) (3) (2) (1) (0)

C18 có làm phiền người khác hay không? (VD: nói leo trong lúc người khác nói chuyện hoặc chơi trò chơi. (4) (3) (2) (1) (0)

PHỤ LỤC 4
THANG ĐIỂM EPWOTH CẢI TIẾN CHO TRẺ EM

Có khả năng trẻ sẽ ngủ gật hoặc ngủ trong các tình huống sau? Nếu trẻ không thực hiện các hoạt động này, hãy tưởng tượng các hoạt động này sẽ ảnh hưởng đến trẻ như thế nào?

Tình huống	Điểm			
	0	1	2	3
1. Ngồi và đọc sách	0	1	2	3
2. Xem tivi	0	1	2	3
3. Ngồi không hoạt động ở nơi công cộng	0	1	2	3
4. Ngồi trên ô tô 1 giờ mà không dừng xe	0	1	2	3
5. Nằm nghỉ ngơi vào buổi chiều khi hoàn cảnh cho phép	0	1	2	3
6. Ngồi và nói chuyện với ai đó	0	1	2	3
7. Ngồi lặng lẽ sau bữa trưa	0	1	2	3
8. Làm bài tập ở nhà hoặc làm bài kiểm tra	0	1	2	3
	Tổng điểm:			

0= Không bao giờ ngủ gật

1= Khả năng ngủ gật thấp


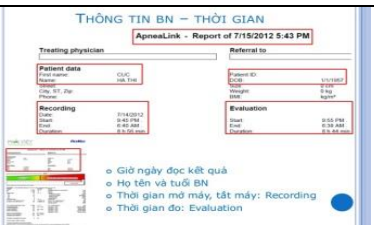




2= Khả năng ngủ gật trung bình

3= Khả năng ngủ gật cao

Tổng điểm ≥ 10 : Trẻ bị buồn ngủ ban ngày.

PHỤ LỤC 5

CÁC BƯỚC ĐO ĐA KÝ HÔ HẤP

CÁC BƯỚC THỰC HIỆN	NỘI DUNG	GHI CHÚ	MINH HỌA
BƯỚC 1	CHUẨN BỊ MÁY - Pin - SPO2 - Dây canula - Dây đai ngực - Keo dán	Pin sạc phải đầy	 <p>Sử dụng pin sạc 2700 mAh</p>
BƯỚC 2	CÀI ĐẶT MÁY - Mở phần mềm apnelink - Nhập thông tin bệnh nhân	Nhập đầy đủ Họ, tên, ngày tháng năm sinh, Địa chỉ, chiều cao và cân nặng của bệnh nhân	 <p>THÔNG TIN BN – THỜI GIAN ApneaLink - Report of 7/15/2012 5:43 PM</p> <p>Treating physician: [Field] Patient data: [Field] Recording: [Field] Evaluation: [Field]</p> <p> <input type="checkbox"/> Giờ ngày đọc kết quả <input type="checkbox"/> Họ tên và tuổi BN <input type="checkbox"/> Thời gian mở máy; tắt máy; Recording <input type="checkbox"/> Thời gian đo; Evaluation </p>
BƯỚC 3	CHUẨN BỊ BỆNH NHÂN - Tại Lap - Hoặc tại nhà	- BN phải có người nhà ngủ cùng - Hướng dẫn BN mặc đồ thoải mái	
BƯỚC 4	GẮN MÁY - Gắn dây đeo ngực - SPO2 - Canula - Bật nguồn máy	- Gắn dây đeo ngực vừa sát vào vùng ngực của BN (Chặt sẽ gây khó thở cho BN, rộng thì sẽ không ghi lại chuyển động của lồng ngực) - Gắn dây canula cẩn thận (dùng keo dán) tránh bị rớt - Hướng dẫn người nhà BN để ý đèn nguồn của máy (nếu tắt phải bật lại nguồn)	  
BƯỚC 5	XUẤT KẾT QUẢ - Kết nối máy vào phần mềm - Tải dữ liệu về - Đọc kết quả	- Điều chỉnh chế độ đọc (3s) - Kết luận kết quả trả cho BN	