

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN TRẦN NGỌC HIẾU

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG KIỂM SOÁT HEN
Ở TRẺ EM HEN PHẾ QUẢN CÓ VIÊM MŨI DỊ ỨNG**

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 TRẦN NGỌC HIẾU

**NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG KIỂM SOÁT HEN
Ở TRẺ EM HEN PHẾ QUẢN CÓ VIÊM MŨI DỊ ỨNG**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 9720106

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Thị Diệu Thúy
2. TS. Lương Cao Đồng

HÀ NỘI - 2022

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Nguyễn Thị Diệu Thuý, TS. Lương Cao Đông – những người Thầy đã hết lòng truyền đạt kiến thức, hướng dẫn, và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và tiến hành nghiên cứu.

Tôi cũng xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới:

- Các Thầy Cô Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y Hà Nội. Thầy Cô đã nhiệt tình dạy bảo, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập.

- Đảng ủy, Ban Giám đốc cùng các Khoa, Phòng của Bệnh viện Nhi Trung ương, đặc biệt là Khoa Dị Ứng Miễn Dịch Khớp và Đảng ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Quân Y 103, Bộ môn - Khoa Nhi, Học viện Quân y đã tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi công tác, học tập, tiến hành nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội, đã giúp đỡ tôi trong thời gian học tập tại trường.

- Những bệnh nhân và người nhà bệnh nhân đã giúp tôi thực hiện nghiên cứu, cung cấp cho tôi những số liệu vô cùng quý giá để tôi hoàn thành luận án.

- Tôi chân thành cảm ơn TS. Vũ Tùng Sơn, TS. Đỗ Thị Hạnh, TS. Phí Thị Quỳnh Anh - những người anh, người chị, người bạn thân thiết đã giúp đỡ tôi rất nhiều trong quá trình hoàn thành luận án.

- Tôi vô cùng biết ơn cha mẹ, gia đình, những người thân, bạn bè, đồng nghiệp đã khích lệ, động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày 27 tháng 03 năm 2022

Tác giả luận án

Nguyễn Trần Ngọc Hiếu

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Trần Ngọc Hiếu - Nghiên cứu sinh khóa 35, Trường Đại học Y Hà Nội - Chuyên ngành Nhi khoa. Tôi xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Nguyễn Thị Diệu Thuý và TS. Lương Cao Đồng.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Tôi xin cam đoan các số liệu được sử dụng trong luận án này là 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 với những cam kết này

Hà Nội, ngày 27 tháng 03 năm 2022

Tác giả

Nguyễn Trần Ngọc Hiếu

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Đại cương về hen phế quản và viêm mũi dị ứng.....	3
1.1.1. Khái niệm hen phế quản và viêm mũi dị ứng.....	3
1.1.2. Dịch tễ hen phế quản và viêm mũi dị ứng.....	4
1.1.3. Yếu tố nguy cơ của hen phế quản và viêm mũi dị ứng.....	5
1.1.4. Mối liên quan về cơ chế bệnh sinh giữa hen phế quản với viêm mũi dị ứng...	6
1.1.5. Kiểm soát viêm mũi dị ứng giúp kiểm soát hen phế quản	12
1.2. Kiểu hình hen phế quản ở trẻ trên 5 tuổi và người lớn	13
1.3. Chẩn đoán hen phế quản và viêm mũi dị ứng	16
1.3.1. Chẩn đoán hen phế quản ở trẻ trên 5 tuổi.....	16
1.3.2. Chẩn đoán viêm mũi dị ứng.....	17
1.4. Điều trị hen phế quản có viêm mũi dị ứng.....	18
1.4.1. Mục tiêu điều trị hen có viêm mũi dị ứng	18
1.4.2. Phác đồ điều trị hen kèm viêm mũi dị ứng.....	19
1.4.3. Đánh giá mức độ kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng	21
1.5. Vai trò của oxid nitric trong hen phế quản và viêm mũi dị ứng	25
1.5.1. Sinh tổng hợp oxid nitric	25
1.5.2. Nguồn gốc oxid nitric mũi.....	26
1.5.3. Nguồn gốc oxid nitric phế quản.....	27
1.5.4. Vai trò của oxid nitric trong hen và viêm mũi dị ứng.....	27
1.5.5. Các phương pháp đo khí oxid nitric đường thở.....	31
1.6. Một số nghiên cứu về nồng độ oxid nitric và kiểm soát hen phế quản có viêm mũi dị ứng trên thế giới và Việt Nam.....	36
1.6.1. Các nghiên cứu trên thế giới.....	36
1.6.2. Các nghiên cứu ở Việt Nam.....	37

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 39

2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	39
2.1.1. Nhóm bệnh nhân hen phế quản có viêm mũi dị ứng	39
2.1.2. Nhóm tham chiếu	40
2.1.3. Địa điểm nghiên cứu	41
2.1.4. Thời gian nghiên cứu.....	41
2.2. Phương pháp nghiên cứu	41
2.2.1. Cỡ mẫu nghiên cứu	41
2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	43
2.3. Các phương pháp thu thập dữ liệu	45
2.3.1. Các thông tin chung và yếu tố liên quan	45
2.3.2. Các chỉ số cận lâm sàng.....	47
2.4. Xử lý số liệu.....	57
2.5. Đạo đức nghiên cứu.....	60

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 61

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	61
3.1.1. Đặc điểm chung.....	61
3.1.2. Đặc điểm dị ứng của trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng.....	64
3.2. Đặc điểm oxid nitric mũi của trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng ...	65
3.2.1. Nồng độ oxid nitric mũi ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng ..	65
3.2.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ oxid nitric mũi.....	68
3.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi và chức năng hô hấp. 69	
3.2.4. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với một số yếu tố dị ứng..	69
3.2.5. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với oxid nitric khí thở ra và sử dụng corticosteroid tại mũi	71
3.3. Kiểm soát hen ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng.....	72
3.3.1. Tình trạng kiểm soát hen theo thời gian.....	72

3.3.2. Kết quả kiểm soát hen ở trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng theo GINA, ACT và CARATkids	73
3.3.3. Kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng theo nồng độ oxid nitric khí thở ra	80
3.3.4. So sánh mức độ kiểm soát hen theo các thang điểm với kiểm soát hen theo nồng độ oxid nitric khí thở ra	82
3.4. Kiểu hình hen ở trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng.....	84
3.4.1. Phân nhóm kiểu hình hen theo tuổi khởi phát hen	84
3.4.2. Phân nhóm kiểu hình hen theo mức độ viêm mũi dị ứng	85
3.4.3. Phân nhóm kiểu hình hen theo nồng độ IgE máu.....	86
3.4.4. Phân nhóm kiểu hình hen theo số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi.....	87
3.4.5. Phân nhóm kiểu hình hen theo nồng độ oxid nitric khí thở ra.....	88
3.4.6. Phân nhóm kiểu hình hen theo nồng độ oxid nitric mũi	90
3.4.7. Phân nhóm kiểu hình hen theo chức năng hô hấp	91
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	93
4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.....	93
4.1.1. Tuổi và giới	93
4.1.2. Nơi cư trú	93
4.1.3. Tuổi khởi phát hen và thời điểm chẩn đoán hen.....	94
4.1.4. Mức độ nặng của hen và viêm mũi dị ứng	94
4.1.5. Đặc điểm dị ứng của trẻ HPQ có VMDU'	96
4.2. Đặc điểm oxid nitric mũi ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng .	97
4.2.1. Nồng độ oxid nitric mũi ở trẻ em.....	97
4.2.2. Một số yếu tố ảnh hưởng nồng độ oxid nitric mũi	100
4.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi và chức năng hô hấp....	101
4.2.4. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với một số yếu tố dị ứng ..	101
4.2.5. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với oxid nitric khí thở ra ...	103

4.3. Tình trạng kiểm soát hen ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng	104
4.3.1. Kết quả quá trình kiểm soát hen	104
4.3.2. Đánh giá kiểm soát hen theo GINA, ACT và CARATkids	105
4.3.3. Đánh giá kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng theo nồng độ oxid nitric khí thở ra	108
4.4. Kiểu hình của hen phế quản có viêm mũi dị ứng	111
4.4.1. Kiểu hình hen theo tuổi khởi phát hen	111
4.4.2. Kiểu hình hen theo mức độ nặng của viêm mũi dị ứng	112
4.4.3. Kiểu hình hen theo nồng độ IgE máu.....	113
4.4.4. Kiểu hình hen theo số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi.....	114
4.4.5. Kiểu hình hen theo nồng độ oxid nitric khí thở ra.....	116
4.4.6. Kiểu hình hen theo nồng độ oxid nitric mũi.....	119
4.4.7. Kiểu hình hen theo giá trị chức năng hô hấp.....	120
KẾT LUẬN.....	123
MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU.....	125
KIẾN NGHỊ.....	126
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC	

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ACQ	Asthma control questionnaire	Bộ câu hỏi đánh giá kiểm soát hen
ACT	Asthma Control Test	Test kiểm soát hen
AHR	Airway hyperresponsiveness	Tăng phản ứng đường thở
ALX/FPR2	Receptor for lipoxin A4	Thụ thể của lipoxin A4
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma	Viêm mũi dị ứng và ảnh hưởng lên hen phế quản
ATS	American Thoracic Society	Hiệp hội lồng ngực Mỹ
ASM	Airway smooth muscle	Cơ trơn đường thở
AUC	Area under the curve	Diện tích dưới đường cong
BC		Bạch cầu
BMI	Body mass index	Chỉ số khối cơ thể
CANO	Alveolar nitric oxide concentration	Nồng độ oxide nitric tại phế nang
CARAKids	Control allergic rhinitis and asthma test for children	Bộ câu hỏi kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng ở trẻ em
CNHH		Chức năng hô hấp
CRTH2	Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells	Phân tử tương đồng thụ thể hóa trị được biểu hiện trên tế bào TH2.
HĐDDĐHYHN		Hội đồng đạo đức Đại học Y Hà Nội
EA	Eosinophilic asthma	Hen tăng bạch cầu ái toan
ERS	European Respiratory Society	Hội Hô hấp Châu Âu
FEF	Forced expiratory flow	Lưu lượng thở ra gắng sức
FeNO	Fraction exhaled nitric oxide	Nồng độ oxid nitric khí thở ra
FEV1	Forced expiratory volume in one second	Thể tích thở ra tối đa trong giây đầu tiên

FVC	Forced vital capacity	Dung tích sống tối đa
FcεRI	High-affinity receptor for IgE	Thụ thể có ái lực cao với IgE
GATA3	GATA - binding protein 3	Protein liên kết GATA 3
GINA	Global initiative for asthma	Chương trình phòng chống hen toàn cầu
HDM	House dust mite	Mạt nhà
HPQ		Hen phế quản
ICS	Inhaled corticosteroids	Corticosteroid dạng hít
IgE	Immunoglobulin E	IgE
IL	Interleukin	Interleukin
ILC2s	Type 2 innate lymphoid cells	Tế bào lympho T nguồn chuyển dạng lympho T typ 2
ISAAC	The International Study of Asthma and Allergies in Childhood	Nghiên cứu Quốc tế về hen và dị ứng ở trẻ em
KS		Kiểm soát
LABA	Long Acting Beta Agonist	Thuốc chủ vận β2 tác dụng kéo dài
LTRA	Leukotriene receptor antagonist	Chất ức chế thụ thể của cysteinyl leukotriene
LTC4		
MGA	Mixed granulocytic asthma	Hen tăng cả bạch cầu ái toan và bạch cầu trung tính
NA	Neutrophilic asthma	Hen tăng bạch cầu đa nhân trung tính
NEA	Non-Eosinophil asthma	Hen không tăng bạch cầu ái toan
nNO	Nasal nitric oxide concentration	Nồng độ oxid nitric tại mũi
NOS	Nitric oxide synthase	Men tổng hợp oxid nitric

ppb	Part per billion	Phần tỷ
PEF	Peak expiratory flow	Lưu lượng đỉnh
PGA	Paucigranulocytic asthma	Hen không tăng bạch cầu ái toan và bạch cầu trung tính
PGD2	Prostaglandin D2	
ROC Curve	Receiver operating characteristic Curve	Đường cong đặc trưng hoạt động của bộ thu nhận
RORa	Retinoic acid receptor a	Thụ thể của retinoic a
RV	Residual volume	Thể tích khí cặn
SABA	Short acting beta 2 agonist	Thuốc chủ vận β_2 tác dụng nhanh
SARP	Severe asthma research program	Chương trình nghiên cứu hen phế quản nặng
TB		Tế bào
Th	T helper lymphocyte	Tế bào T hỗ trợ
Th2	T helper lymphocyte 2	Tế bào lympho Th2
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin	Thymic stromal lymphopoietin
TSLPR	Thymic stromal lymphopoietin receptor	Thụ thể của thymic stromal lymphopoietin
VKMDU'		Viêm kết mạc dị ứng
VMDU'		Viêm mũi dị ứng
WHO	World Health Organization	Tổ chức y tế thế giới

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Phân loại mức độ nặng của bệnh hen trước khi điều trị theo GINA 2007	17
Bảng 1.2. Đánh giá kiểm soát triệu chứng và nguy cơ tương lai theo hướng dẫn của GINA 2016.....	22
Bảng 2.1. Đánh giá mức độ kiểm soát hen theo GINA 2016	46
Bảng 3.1. Đặc điểm chung của các nhóm nghiên cứu.....	61
Bảng 3.2. Mức độ nặng của hen phế quản	62
Bảng 3.3. Ảnh hưởng của các yếu tố nhân trắc đến nồng độ oxid nitric mũi	68
Bảng 3.4. Liên quan giữa oxid nitric mũi và phơi nhiễm khói thuốc lá.....	68
Bảng 3.5. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi và chức năng hô hấp	69
Bảng 3.6. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi và kết quả test lẩy da.....	69
Bảng 3.7. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với nồng độ IgE máu.....	70
Bảng 3.8. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại biên.....	70
Bảng 3.9. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi và nồng độ oxid nitric khí thở ra	71
Bảng 3.10. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với sử dụng corticosteroid tại mũi.....	71
Bảng 3.11. Thay đổi của chức năng hô hấp trong quá trình điều trị dự phòng ở trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng.	73
Bảng 3.12. Điểm CARATkids xét theo mức độ viêm mũi dị ứng.....	75
Bảng 3.13. Mối tương quan giữa điểm CARATkids và mức độ kiểm soát hen của GINA theo thời gian điều trị dự phòng.....	76
Bảng 3.14. Sự phù hợp giữa bảng câu hỏi CARATkids và GINA ở thời điểm 1 tháng điều trị dự phòng.....	77

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa điểm CARATkids và mức độ kiểm soát hen theo ACT theo thời gian điều trị dự phòng	77
Bảng 3.16. So sánh mức độ kiểm soát hen theo nồng độ oxid nitric khí thở ra với GINA và ACT	82
Bảng 3.17. So sánh mức độ kiểm soát hen theo nồng độ oxid nitric khí thở ra với CARATkids	82
Bảng 3.18. Kiểu hình hen theo tuổi khởi phát hen	84
Bảng 3.19. Kiểu hình hen theo mức độ của VMDU'	85
Bảng 3.20. Kiểu hình hen theo nồng độ IgE máu	86
Bảng 3.21. Kiểu hình hen theo số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi... ..	87
Bảng 3.22. Kiểu hình hen theo nồng độ FeNO	88
Bảng 3.23. Kiểu hình hen theo nồng độ oxid nitric mũi.....	90
Bảng 3.24. Kiểu hình hen theo giá trị FEV1	91

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Mức độ nặng của viêm mũi dị ứng	62
Biểu đồ 3.2. Phân bố mức độ nặng của hen theo viêm mũi dị ứng.....	63
Biểu đồ 3.3. Tiền sử mắc các bệnh dị ứng khác.....	64
Biểu đồ 3.4. Đặc điểm test lẩy da với các dị nguyên hô hấp	64
Biểu đồ 3.5. Nồng độ oxid nitric mũi của các nhóm đối tượng nghiên cứu... 65	
Biểu đồ 3.6. Diện tích dưới đường cong ROC của oxid nitric mũi ở trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng.....	66
Biểu đồ 3.7. Nồng độ oxid nitric mũi theo mức độ nặng của viêm mũi dị ứng ...	67
Biểu đồ 3.8. Nồng độ oxid nitric mũi theo mức độ nặng của hen phế quản ..	67
Biểu đồ 3.9. Tần suất sử dụng SABA trong tháng ở trẻ HPQ có VMDU.....	72
Biểu đồ 3.10. Mức độ kiểm soát hen theo GINA.....	73
Biểu đồ 3.11. Mức độ kiểm soát hen theo ACT.....	74
Biểu đồ 3.12. Điểm CARATkids theo thời gian điều trị	74
Biểu đồ 3.13. Kiểm soát HPQ có VMDU theo CARATkids theo thời gian điều trị dự phòng.	75
Biểu đồ 3.14. Mối tương quan của điểm CARATkids với điểm ACT tại thời điểm 1 tháng điều trị dự phòng.	78
Biểu đồ 3.15. Điểm Cut-off của CARATkids ở nhóm hen không kiểm soát tại thời điểm sau 1 tháng điều trị.....	79
Biểu đồ 3.16. Thay đổi nồng độ oxid nitric khí thở ra theo thời gian điều trị	80
Biểu đồ 3.17. Thay đổi nồng độ oxid nitric mũi theo thời gian điều trị.....	81
Biểu đồ 3.18. Kiểm soát hen theo nồng độ FeNO theo thời gian điều trị	81
Biểu đồ 3.19. Sự thay đổi liều ICS hàng ngày trong quá trình điều trị	83

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Hai cơ chế viêm đường hô hấp có tăng bạch cầu ái toan	8
Hình 1.2. Sơ đồ về giả thuyết cơ chế gây tái cấu trúc đường thở	10
Hình 1.3. Mô hình biểu thị quan hệ giữa HPQ và VMDU	12
Hình 1.4. Sơ đồ biểu diễn sinh tổng hợp oxid nitric (NO) bằng việc chuyển L-arginine thành L-citrullin qua isoenzymes oxid nitric synthase (NOS).....	26
Hình 1.5. Nguồn gốc của oxid nitric tại phế quản.....	27
Hình 1.6. Tác động kép của oxid nitric trong bệnh lý học hen phế quản.....	28
Hình 1.7. Nguồn gốc và nguyên lý đo oxid nitric mũi	33
Hình 2.1. Đường cong lưu lượng thể tích	49
Hình 2.2. Phím đo FeNO.....	51
Hình 2.3. Lựa chọn lưu lượng đo FeNO	52
Hình 2.4. Màn hình chỉ thị lưu lượng thở ra trong quá trình đo	53
Hình 2.5. Màn hình kết quả	54
Hình 2.6. Chọn lưu lượng thở ra khi đo oxid nitric mũi.....	55
Hình 2.7. Màn hình đo oxid nitric mũi: Bệnh nhân hít vào thở ra liên tục đạt ngưỡng áp lực (mũi tên chỉ vào khu vực màu xanh lá cây)	56
Hình 2.8. Màn hình kết quả đo oxid nitric	56

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Phân loại viêm mũi dị ứng theo hướng dẫn của ARIA.....	18
Sơ đồ 1.2. Khuyến cáo điều trị hen ở trẻ trên 5 tuổi theo GINA 2016.....	19
Sơ đồ 1.3. Kiểm soát viêm mũi dị ứng theo ARIA ²	20
Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	59

ĐẶT VẤN ĐỀ

Những năm gần đây, các bệnh dị ứng như hen phế quản (HPQ) ngày càng gia tăng. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) có khoảng 300 triệu người mắc hen trên toàn thế giới; chiếm 6- 8% ở người lớn, 6- 12% trẻ dưới 15 tuổi và ước tính đến năm 2025 con số này sẽ tăng lên 400 triệu người¹. Đồng mắc với HPQ là viêm mũi dị ứng (VMDU) với tỷ lệ mắc dao động từ 15- 20% dân số². Tỷ lệ đồng mắc HPQ và VMDU ngày càng gia tăng không những ảnh hưởng đến sức khỏe cộng đồng mà còn là gánh nặng kinh tế cho bệnh nhân, gia đình người bệnh và toàn xã hội.

Hen phế quản và viêm mũi dị ứng là bệnh lý viêm đường thở mạn tính thường gặp nhất ở trẻ em. Theo Hiệp hội viêm mũi dị ứng và ảnh hưởng lên hen phế quản - ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) tỷ lệ HPQ có VMDU chiếm đến 80%. Ở những bệnh nhân HPQ có VMDU, các nghiên cứu đã khẳng định vai trò quan trọng của kiểm soát VMDU ảnh hưởng đến kết quả kiểm soát hen². Các nghiên cứu cho thấy VMDU làm nặng thêm HPQ và điều trị VMDU giúp cải thiện triệu chứng hen. Theo Thomas và cộng sự, VMDU làm tăng gấp đôi tần suất nhập viện và tăng số lần thăm khám trong 1 năm của bệnh nhân HPQ (4,3 lần so với 3,3 lần)³.

Kiểm soát hen là mục tiêu chính trong điều trị dự phòng HPQ. Có nhiều phương pháp khác nhau để đánh giá kiểm soát hen. Bộ câu hỏi kiểm soát hen - Asthma control test (ACT) hay được ứng dụng trên thực hành lâm sàng vì tính tiện lợi, dễ áp dụng trên cả người lớn và trẻ em. Tuy nhiên, bộ công cụ này chỉ đánh giá các triệu chứng HPQ mà không đánh giá được ảnh hưởng các bệnh đồng mắc lên kiểm soát hen, đặc biệt là VMDU⁴. Để giúp đánh giá kiểm soát HPQ ở người có bệnh đồng mắc VMDU, năm 2010, một nhóm các thầy thuốc chuyên ngành dị ứng, hô hấp, nhi khoa và bác sĩ gia đình ở Bồ Đào Nha đã xây dựng bộ câu hỏi đánh giá kiểm soát đồng thời cả hen và viêm mũi dị ứng ở trẻ em (Control allergic rhinitis and asthma test for children - CARATkids). Đến năm 2014, bộ câu hỏi này được hiệu chỉnh và công bố, gồm 13 câu hỏi⁵. Ở Việt

Nam, theo khuyến cáo của Hội Hô hấp và Hội Tai Mũi Họng thì bộ câu hỏi CARATkids nên được ứng dụng rộng rãi và cần có những nghiên cứu sâu hơn để đánh giá hiệu quả của bộ công cụ này trên trẻ em Việt Nam⁶.

Các bộ công cụ đánh giá kiểm soát hen tương đối dễ thực hiện nhưng kết quả khá chủ quan; phụ thuộc vào nhận thức, sự quan tâm đến bệnh tật của cha mẹ và trẻ mắc bệnh. Cả HPQ và VMDU đều là các bệnh viêm mạn tính đường thở và nồng độ oxid nitric đường thở phản ánh khách quan tình trạng viêm đường thở. Oxid nitric đường thở được tổng hợp bởi các loại tế bào viêm khác nhau tại đường hô hấp. Nồng độ oxid nitric ở đường hô hấp trên luôn cao hơn so với đường hô hấp dưới và nồng độ cao nhất của oxid nitric ở các xoang cạnh mũi⁷. Đo nồng độ khí oxid nitric tại mũi (nasal Nitric oxide-nNO) và oxid nitric khí thở ra (Fractional exhaled Nitric oxide - FeNO) là một phương pháp thăm dò không xâm nhập để đánh giá tình trạng viêm đường thở ở cả đường hô hấp trên và dưới. Nồng độ FeNO đã được Hội Lồng ngực Mỹ khuyến cáo với vai trò hỗ trợ cho chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng bệnh nhân hen dị ứng⁸. Các nghiên cứu cũng chỉ ra nồng độ nNO tăng lên trong VMDU, có hoặc không có HPQ. Đặc biệt, các nghiên cứu chỉ ra có mối tương quan nghịch giữa nồng độ nNO với độ nặng và kiểm soát HPQ ở người lớn⁹.

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về giá trị của bộ câu hỏi CARATkids cũng như mối tương quan của bộ câu hỏi này với nồng độ oxid nitric tại đường thở trên ở bệnh nhân HPQ còn chưa nhiều, đặc biệt trên đối tượng trẻ em HPQ có VMDU. Nhằm đánh giá mối tương quan giữa nồng độ nNO và tình trạng kiểm soát hen, chúng tôi tiến hành đề tài “**Nghiên cứu tình trạng kiểm soát hen ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng**” với các mục tiêu sau:

- 1. Xác định ngưỡng oxid nitric mũi ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng tại Bệnh viện Nhi trung ương giai đoạn 2016 - 2019.*
- 2. Đánh giá tình trạng kiểm soát hen ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng.*
- 3. Xác định kiểu hình hen ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đại cương về hen phế quản và viêm mũi dị ứng

1.1.1. Khái niệm hen phế quản và viêm mũi dị ứng

1.1.1.1. Khái niệm hen phế quản

Hen phế quản (HPQ) là một bệnh lý đa dạng. Hàng năm, chương trình phòng chống hen toàn cầu (GINA) đều cập nhật về định nghĩa, các thăm dò trong HPQ cũng như phác đồ điều trị và dự phòng.

GINA 2020¹⁰ định nghĩa HPQ là bệnh lý không đồng nhất, thường đặc trưng bởi tình trạng viêm mạn tính đường thở. Bệnh được xác định bởi tiền sử bệnh nhân có các triệu chứng hô hấp như khò khè, thở nhanh, nặng ngực, và ho thay đổi theo thời gian và cường độ, cùng với sự hạn chế luồng thông khí thở ra dao động.

Sự biểu hiện các triệu chứng lâm sàng và mức độ nặng của bệnh thay đổi ở từng bệnh nhân HPQ, thể hiện tính không đồng nhất của bệnh và gây khó khăn trong việc chẩn đoán, tiên lượng và điều trị HPQ, đặc biệt ở trẻ em.

1.1.1.2. Khái niệm viêm mũi dị ứng

Viêm mũi được định nghĩa là sự hiện diện của ít nhất một trong những triệu chứng như: tắc mũi, chảy nước mũi, hắt hơi, ngứa mũi và ngạt mũi. Các triệu chứng này kéo dài ít nhất hai hay nhiều ngày liên tiếp hoặc nhiều hơn một giờ trong hầu hết mọi ngày¹¹. Những triệu chứng kèm theo khác có thể là đau đầu, đau mắt, đau tai, ngứa họng và vòm họng, ngứa và rối loạn giấc ngủ¹².

Viêm mũi dị ứng (VMDU) được xác định khi các triệu chứng viêm kể trên khởi phát do một yếu tố gây dị ứng. Viêm mũi dị ứng quanh năm thường khởi phát do bụi, bào tử nấm mốc và lông động vật nuôi trong nhà, trong khi

viêm mũi dị ứng theo mùa thường do tiếp xúc với một lượng lớn phấn hoa, thay đổi tùy theo khu vực địa lý¹¹.

1.1.2. Dịch tễ hen phế quản và viêm mũi dị ứng

1.1.2.1. Dịch tễ học

Cho đến nay, nghiên cứu cắt ngang hợp tác toàn cầu lớn nhất về hen phế quản ở trẻ em là ISAAC (Nghiên cứu Quốc tế về Hen và dị ứng ở trẻ em). Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ khò khè ở trẻ em 5-7 tuổi dao động từ 4,1% đến 32,1% và 2,1% đến 32,2% ở thanh thiếu niên. Tỷ lệ khò khè cao nhất ở các nước phát triển như Anh, New Zealand, Úc, Canada, Mỹ và một số nước Mỹ Latinh nói tiếng Anh¹³, tỷ lệ thấp nhất ở các nước Châu Á như Ấn Độ, Đài Loan, Trung Quốc và Indonesia¹⁴.

Tương tự hen phế quản, viêm mũi dị ứng là một bệnh phổ biến trên toàn thế giới. Năm 2010, viêm mũi dị ứng được xếp là bệnh thường gặp đứng thứ năm tại Mỹ¹⁵. Ở Châu Á, tỷ lệ viêm mũi dị ứng thay đổi tùy theo từng nước, thấp nhất ở Hàn Quốc chiếm 1,14% dân số đến cao nhất là 32% ở các Tiểu vương quốc Ả Rập Thống nhất¹⁶.

Ở Việt Nam, tỉ lệ mắc HPQ khá cao và có chiều hướng ngày càng gia tăng. Theo Nguyễn Văn Đoàn và cộng sự (2011), khi tiến hành khảo sát tại 7 tỉnh thành, đại diện cho 7 vùng miền sinh thái và địa lý trong cả nước là Nam Định, Tuyên Quang, Nghệ An, Khánh Hòa, Bình Dương, Gia Lai và Tiền Giang nhận thấy: độ lưu hành hen phế quản ở người trưởng thành Việt Nam năm 2010 là 4,1%, trong đó, tỷ lệ mắc ở nam giới là 4,6% và nữ giới là 3,62%. Độ lưu hành hen cao nhất là ở Nghệ An (7.65%) và thấp nhất là ở Bình Dương (1.51%)¹⁷. Một nghiên cứu tại Hà Nội năm 2003 trên trẻ em từ 5-11 tuổi chỉ ra tỉ lệ trẻ đã từng khò khè là 24,9%; khò khè trong vòng 12 tháng qua là 14,9%; từng được chẩn đoán mắc HPQ là 12,1%, HPQ được chẩn đoán bởi bác sĩ là 13,9%¹⁸.

Tỷ lệ tử vong do HPQ không phụ thuộc vào độ lưu hành của bệnh, một số nước có tỉ lệ mắc thấp nhưng tỉ lệ tử vong lại cao như Nga, Uzbekistan, Albani. Tỷ lệ tử vong do hen cũng tăng lên rõ rệt, hàng năm trên thế giới có khoảng 20-25 nghìn người tử vong do hen. Theo GINA năm 2005, trung bình cứ 250 người tử vong thì có 1 người tử vong do hen¹⁹.

Tại Việt Nam, theo Nguyễn Văn Đoàn và cộng sự, tỷ lệ tử vong do HPQ là 4,9 trường hợp/100.000 dân. Hiện chưa có con số thống kê cụ thể về tỷ lệ tử vong do HPQ ở trẻ em¹⁷.

1.1.2.2. Mối liên quan về dịch tễ giữa hen phế quản và viêm mũi dị ứng

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy VMDU và HPQ thường tồn tại trên cùng một bệnh nhân. Những bệnh nhân VMDU mức độ trung bình- nặng dai dẳng có nguy cơ bị hen cao hơn những bệnh nhân VMDU nhẹ gián đoạn². Theo nghiên cứu của Leynaert và cộng sự, nguy cơ bị hen tăng từ 2% ở người không có VMDU lên 6,7% ở bệnh nhân VMDU với phấn hoa, 11,9% ở bệnh nhân VMDU với lông động vật và 18,8% ở bệnh nhân VMDU với cả lông động vật và phấn hoa²⁰.

Phần lớn bệnh nhân hen đều có các triệu chứng viêm mũi dị ứng. Viêm mũi là một yếu tố dị ứng độc lập trong nguy cơ mắc hen. Mặc dù vậy, kết quả quan sát ở một số nước đang phát triển có thể khác với các nước phát triển. Tỷ lệ đồng mắc bệnh viêm mũi dị ứng và hen trong cộng đồng nông thôn hoặc các nước có thu nhập thấp thường thấp hơn so với cộng đồng đô thị các nước phương Tây phát triển²¹. Tuy nhiên, ở một số nước đang phát triển khác như Việt Nam, Bangladesh hay Brazil tỷ lệ có các biểu hiện dị ứng lúc còn nhỏ và mối liên kết giữa VMDU với hen lại giống như ở các nước phát triển^{18, 22, 23}.

1.1.3. Yếu tố nguy cơ của hen phế quản và viêm mũi dị ứng

1.1.3.1. Yếu tố nguy cơ của hen phế quản

Có rất nhiều yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến phát triển bệnh hen ở trẻ em. Sự tương tác giữa kiểu gen và môi trường tác động lên quá trình đáp ứng

miễn dịch trong những năm đầu đời đóng vai trò then chốt trong sự phát triển bệnh hen ở trẻ em.

- **Giới:** Cagney và cộng sự nghiên cứu trên 2020 trẻ trong độ tuổi 5-14 tuổi ở miền Tây Sydney- Australia thấy rằng HPQ gặp nhiều ở nam hơn nữ, với tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1²⁴.

- **Chủng tộc:** Một số chủng tộc có khả năng mắc hen cao hơn các chủng tộc khác. Simon nghiên cứu tần suất mắc hen ở trẻ nhỏ tại Los Angeles từ năm 1999-2000 cho thấy tỷ lệ mắc hen cao nhất ở trẻ da đen (15,8%), trẻ em da trắng (7,3%), trẻ có nguồn gốc Châu Á (6%), trẻ có nguồn gốc Châu Mỹ La Tinh (3,9%) với $p < 0,001$ ²⁵.

- **Cơ địa dị ứng:** Cơ địa dị ứng là yếu tố tiên đoán cho sự tiến triển của bệnh hen. Trẻ có nguy cơ mắc hen thường có tiền sử bản thân hoặc gia đình mắc các bệnh dị ứng như chàm, viêm mũi dị ứng, tăng nồng độ IgE đặc hiệu với các tác nhân gây dị ứng²⁶.

1.1.3.2. Yếu tố nguy cơ viêm mũi dị ứng

Hen và viêm mũi dị ứng thường có chung các yếu tố nguy cơ gây bệnh. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã đưa ra bằng chứng về một số khác biệt về nguy cơ môi trường hay di truyền ở mỗi bệnh này. Điều này cho thấy mức độ đặc thù nhất định về kiểu hình bệnh. Các yếu tố như dị nguyên hay thuốc như aspirin có ảnh hưởng đến cả mũi và phế quản²⁷, vì thế ảnh hưởng lên cả HPQ và VMDU.

1.1.4. Mối liên quan về cơ chế bệnh sinh giữa hen phế quản với viêm mũi dị ứng

1.1.4.1. Cơ chế bệnh sinh hen phế quản

Hiện nay có rất nhiều ý kiến tranh luận về cơ chế bệnh sinh của HPQ, tuy nhiên hầu hết tác giả đều thống nhất HPQ là bệnh lý phức hợp được đặc trưng bởi tình trạng viêm mạn tính, tăng phản ứng và thay đổi cấu trúc đường thở; hậu quả làm tắc nghẽn sự lưu thông khí.

a) Viêm đường thở

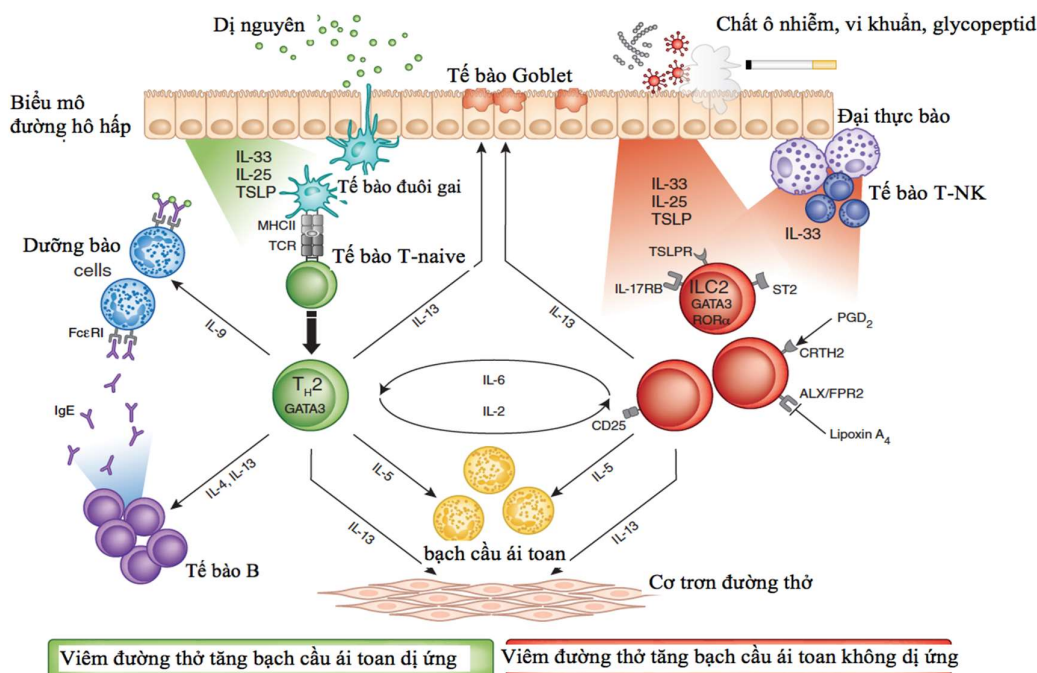
Viêm đường thở được biểu hiện ở cả hen dị ứng và không dị ứng, cũng như ở tất cả các mức độ hen. Các nghiên cứu xác định có ít nhất hai loại viêm đường thở trong bệnh hen phế quản là viêm tăng bạch cầu ái toan (hen tăng bạch cầu ái toan) và viêm không tăng bạch cầu ái toan (hen không tăng bạch cầu ái toan).

Hen tăng bạch cầu ái toan (Eosinophilic Asthma - EA) qua cơ chế dị ứng

Bạch cầu ái toan là tế bào viêm đặc trưng trong viêm đường thở của bệnh HPQ, nó sinh ra các cytokin tiền viêm khác nhau và các chất trung gian đóng vai trò quan trọng trong tiến triển của quá trình viêm. Đó là các protein hạt cơ bản, một số protein có tính chất hoạt động giống enzym. Bạch cầu ái toan cũng tạo ra các chemokin, cytokin, fibrogen, yếu tố tăng trưởng, các chất trung gian lipid [cystein, LTC(4)/D(4)/E(4)] đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh học của hen và các tình trạng viêm dị ứng²⁸.

Hen tăng bạch cầu ái toan (EA) không qua cơ chế dị ứng

Không phải tất cả mọi trường hợp hen tăng bạch cầu ái toan đều có cơ chế dị ứng. Ngày nay, người ta đã chứng minh được con đường dẫn đến hen tăng bạch cầu ái toan không qua cơ chế dị ứng. Các chất gây ô nhiễm không khí, vi khuẩn và glycolipid gây ra sự phóng thích các cytokin có nguồn gốc biểu mô, bao gồm IL-33, IL-25 và TSLP, kích hoạt tế bào lympho T nguồn chuyển dạng lympho T typ 2 (ILC2) thông qua các thụ thể tương ứng của chúng (IL-17RB, ST2 và TSLPR). Bên cạnh đó, các prostaglandin D2 (PGD2) và lipoxin gắn lên thụ thể của nó là CRTH2 và ALX / FPR2 trên bề mặt tế bào ILC2. Khi kích hoạt ILC2 làm sản xuất một lượng lớn IL-5 và IL-13, dẫn đến tăng bạch cầu ái toan, chất nhầy và tăng phản ứng đường thở²⁹.



Hình 1.1. Hai cơ chế viêm đường hô hấp có tăng bạch cầu ái toan

“Nguồn: Brusselle, G.G. et al., 2013²⁹”

Hen không tăng bạch cầu ái toan (Non- eosinophilic Asthma-NEA).

Kiểu hình hen không tăng bạch cầu ái toan đặc trưng bởi triệu chứng lâm sàng và tăng phản ứng đường thở xảy ra khi không xuất hiện bạch cầu ái toan tại đường thở. Schleich và cộng sự quan sát thấy chỉ có 46% bệnh nhân hen có viêm tăng bạch cầu ái toan và 18% viêm tăng bạch cầu trung tính, 14% tăng hỗn hợp các loại bạch cầu hạt và có đến 40% chỉ có vài tế bào bạch cầu hạt³⁰.

NEA có thể gặp trong tất cả các mức độ hen. Các tế bào được xem là có mặt trong NEA bao gồm bạch cầu trung tính và đại thực bào. Một phần ba trẻ em HPQ và hơn một nửa trẻ em dưới 12 tháng khò khè có tỷ lệ bạch cầu trung tính cao trên 10% trong dịch rửa phế quản, phản ánh tình trạng nặng của bệnh. Những trẻ lớn hen mức độ nặng, đáp ứng kém với corticosteroids có liên quan với tình trạng viêm không tăng bạch cầu ái toan. Nghiên cứu của Giudice và cộng sự cho thấy, số lượng bạch cầu trung tính có liên quan với

viêm đường thở ở trẻ bị hen dai dẳng nhẹ và trung bình, và cao hơn ở những trẻ hen kém đáp ứng điều trị bằng corticosteroids³¹.

b) Tăng phản ứng đường thở (AHR - airway hyperresponsiveness).

Tăng phản ứng đường thở được chấp nhận là một đặc tính của hen phế quản, AHR là một tiêu chuẩn trong chẩn đoán hen nhưng không phải tất cả bệnh nhân AHR đều bị hen. AHR có thể biểu hiện ở các bệnh khác như viêm mũi dị ứng, béo phì. Tỷ lệ AHR giảm khi tuổi tăng lên ở cả hai nhóm trẻ khỏe và trẻ bị hen. Tỷ lệ này thay đổi tùy thuộc quần thể, môi trường và cách đánh giá. Các yếu tố nguy cơ của AHR bao gồm chức năng phổi giảm, trẻ mắc các bệnh hô hấp sớm, cơ địa dị ứng và giới nữ³².

c) Thay đổi đáp ứng của cơ trơn đường thở (ASM - Airway smooth muscle)

Cơ trơn đường thở có vai trò quan trọng trong việc đáp ứng với các kích thích thông qua những con đường khác nhau. Sự thay đổi cấu trúc hoặc chức năng của cơ trơn đường thở gây ảnh hưởng đến sự đáp ứng của đường thở. Ở bệnh nhân HPQ, khi có các kích thích nhạy cảm sẽ làm co thắt cơ trơn đường thở quá mức, có thể do viêm mạn tính đường thở gây phì đại (tăng kích thước tế bào cơ) hoặc do tăng sản (tăng số lượng tế bào cơ) là nguyên nhân của AHR. Một số yếu tố gợi ý khác có thể làm thay đổi cơ trơn đường thở như các chất trung gian gây viêm, các yếu tố tăng trưởng, cytokin, protein cơ bản bên ngoài tế bào, yếu tố gen³³. Sự thay đổi sớm của cơ trơn đường thở có thể là yếu tố quan trọng trong tiên lượng phát triển bệnh hen ở trẻ em³⁴.

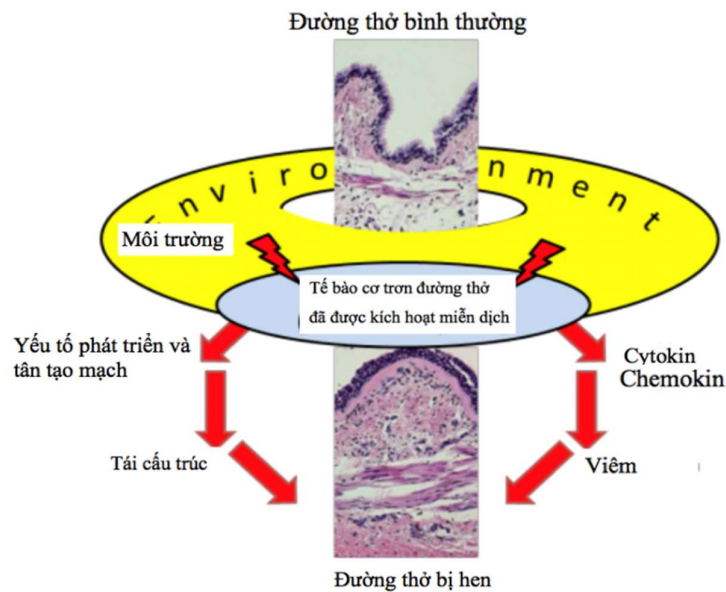
d) Tắc nghẽn đường thở

Trong HPQ, sự tắc nghẽn lưu thông khí có thể hồi phục hoặc không hồi phục, hen ở trẻ nhỏ thường hồi phục hoàn toàn, một số trẻ em hoặc người lớn mắc hen, sự tắc nghẽn lưu thông khí có thể không hồi phục hoặc chỉ hồi phục một phần³⁵.

Ở trẻ em bị hen, định kỳ đánh giá chức năng phổi là cần thiết để tối ưu hóa quản lý hen và kiểm soát mục tiêu cần đạt. Tác nghẽn phế quản có thể xuất hiện ở trẻ em hen không triệu chứng và cho thấy trẻ em bị tắc nghẽn đường thở mạn tính ít có khả năng cảm nhận khó thở hơn so với trẻ bị tắc nghẽn cấp tính. Trẻ có cảm nhận kém về tắc nghẽn phế quản có thể có nguy cơ xuất hiện các cơn hen cấp nặng và giảm chức năng phổi có liên quan đến tình trạng kiểm soát hen kém³⁶.

e) Tái tạo lại cấu trúc đường thở

Các thay đổi về tế bào học và mô học trong cấu trúc đường thở có thể giải thích tình trạng giảm chức năng phổi theo thời gian ở bệnh nhân hen. Sự tái tạo lại bao gồm tăng sản các tế bào goblet, xơ hóa lớp nội mô, tăng số lượng và kích thước của các vi mạch dưới lớp chất nhầy, tăng sản và phì đại lớp cơ trơn, phì đại các tuyến dưới lớp chất nhầy³⁷.



Hình 1.2. Sơ đồ về giả thuyết cơ chế gây tái cấu trúc đường thở

“Nguồn: Keglówich L. and Berger P., 2015³⁷”.

Sự tái tạo lại cấu trúc đường thở có thể xảy ra ở tất cả các mức độ của hen. Tăng sản các tế bào goblet và lắng đọng collagen nội mô cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân hen nhẹ. Người ta tìm thấy bằng chứng của sự thay đổi cấu trúc đường thở trong các mảnh sinh thiết (sự lắng đọng collagen trên lớp màng

đáy), hậu quả của nó bao gồm sự hẹp đường thở hồi phục không hoàn toàn, AHR, phù nề đường thở, tăng bài tiết chất nhầy gây ra các triệu chứng lâm sàng như ho, khó thở, khò khè, khạc đờm. Sự thay đổi này có thể là nguyên nhân góp phần gây cơn hen nặng và tử vong ở người bệnh hen phế quản³⁸.

1.1.4.2. Mối liên quan về cơ chế bệnh sinh giữa hen phế quản và viêm mũi dị ứng

Viêm mũi dị ứng và hen phế quản có chung cơ chế dị ứng typ 1 với sự tham gia của kháng thể IgE. IgE huyết thanh tăng có liên quan đến cả hen và VMDU và là yếu tố nguy cơ đối với bệnh hen³⁹.

Hen phế quản và viêm mũi dị ứng có chung yếu tố khởi phát là dị nguyên giống nhau. Niêm mạc mũi và phế quản có tính tương đồng vì vậy có tính phản ứng tương tự nhau. Cả hai bệnh đều là bệnh lý viêm đường thở, có cùng các tế bào viêm như tế bào mast, tương bào, lympho T..., và các chất trung gian gây viêm như histamin, cytokin, chemokin...được giải phóng ra do tiếp xúc với dị nguyên⁴⁰.

Các dị nguyên của VMDU và HPQ thường được chia làm hai nhóm: dị nguyên trong nhà (chủ yếu là mạt nhà - HMD: House dust mite; vật nuôi như chó, mèo; gián và nấm mốc) và ngoài trời (phấn hoa, cỏ hoặc tác nhân nghề nghiệp)⁴¹. Các nghiên cứu trước đây cho thấy các tác nhân dị ứng ngoài trời thường hay gây VMDU theo mùa và các tác nhân dị ứng trong nhà hay gây HPQ và VMDU quanh năm. Theo phân loại ARIA cho thấy hơn 50% bệnh nhân bị VMDU dai dẳng, và phần lớn bệnh nhân dị ứng với mạt nhà mắc VMDU gián đoạn - nhẹ⁴².

Hen và viêm mũi đều gây tắc nghẽn đường thở. Tuy nhiên trong VMDU, sự tắc nghẽn đường thở xảy ra do xung huyết làm tăng lượng máu trong mạch máu, thì trong hen là do phì đại và co thắt cơ trơn đường thở. Thực tế, trong niêm mạc mũi có một nguồn mạch máu lớn, trong khi đó ở phế quản có cơ trơn⁴³ với đặc tính co thắt và tái cấu trúc trong hen phế quản³³.

Bên cạnh đó, cần nhắc đến vai trò bảo vệ của mũi đối với phế quản. Dị nguyên, hít không khí lạnh gây phản xạ mũi- phế quản. Nghiên cứu của Pierse

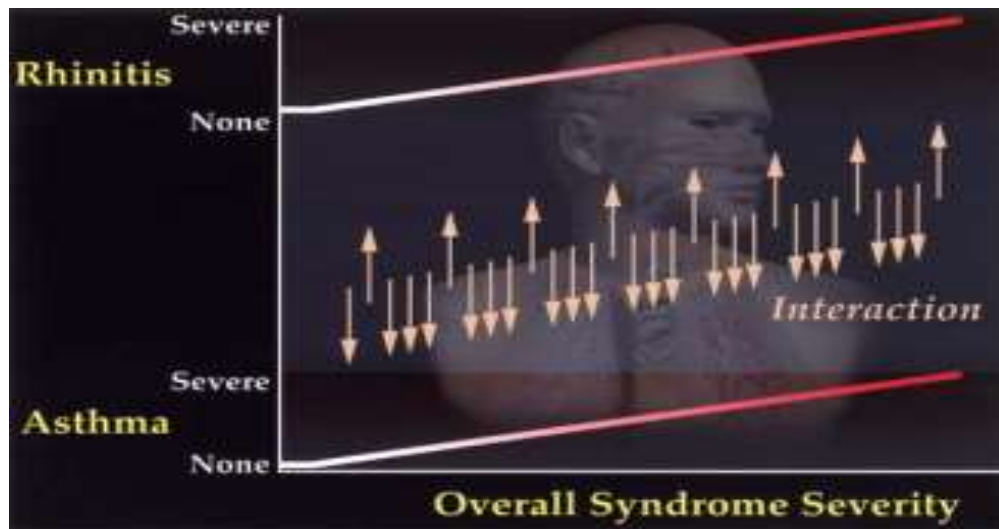
và cộng sự thấy rằng cứ tăng lên 1°C ở nhiệt độ phòng ngủ sẽ tăng chỉ số chức năng hô hấp tương ứng là 10,6% FEV1 vào buổi sáng và tăng 12,06% FEV1 vào buổi tối⁴⁴. Thở miệng do mũi bị ngạt gây khô và lạnh đường dẫn khí, làm dị nguyên và các chất ô nhiễm thâm nhập vào phổi dễ dàng hơn.

1.1.5. Kiểm soát viêm mũi dị ứng giúp kiểm soát hen phế quản

Trẻ em và người lớn bị hen có kèm VMDU thường phải nhập viện nhiều hơn và phải gánh chịu chi phí điều trị cao hơn so với những bệnh nhân chỉ mắc hen phế quản đơn thuần. Những bệnh nhân này có số ngày nghỉ học, nghỉ làm nhiều hơn và năng suất lao động cũng thấp hơn. Do đó điều trị tốt VMDU có thể góp phần kiểm soát tốt bệnh hen⁴⁵.

VMDU cũng làm ảnh hưởng nặng nề đến chất lượng cuộc sống của trẻ hen phế quản. Điểm trung bình chất lượng cuộc sống giảm rõ rệt ở nhóm HPQ kèm VMDU so với nhóm chỉ có hen hoặc VMDU đơn độc⁴⁶.

Một mô hình được đề xuất để biểu thị mối quan hệ giữa VMDU và HPQ. Nguyên tắc cơ bản là hai bệnh lý này được biểu hiện bằng cùng một triệu chứng ở hai phần của đường hô hấp và VMDU càng nặng thì HPQ sẽ càng nặng và ngược lại.



Hình 1.3. Mô hình biểu thị quan hệ giữa HPQ và VMDU

“Nguồn: Togias et al, 2003⁴⁷”.

1.2. Kiểu hình hen phế quản ở trẻ trên 5 tuổi và người lớn

Thuật ngữ kiểu hình (phenotype) (PNT) nhằm mô tả các đặc tính lâm sàng nhận thấy được, không liên quan một cách trực tiếp tới nền tảng sinh bệnh học (underlying pathophysiology). Trong khi thuật ngữ “endotype” được sử dụng để mô tả những phân nhóm bệnh được xác định bởi sự khác biệt trên cơ chế sinh bệnh học⁴⁸. Trong HPQ, kiểu hình hen mô tả các đặc điểm lâm sàng và hình thái viêm cũng như cách đáp ứng với điều trị. Do vậy, kiểu hình HPQ có thể liên quan tới các biểu hiện lâm sàng, tới các yếu tố kích phát cơn hen cấp và cách đáp ứng điều trị nhưng không nhất thiết liên quan tới bản chất bệnh học. Trong khi đó, endotype có liên quan tới phân loại bệnh dựa trên nền tảng tế bào, cơ chế phân tử và phản ứng của các tế bào cấu trúc⁴⁹.

Trong khoảng hai thập kỷ gần đây, có nhiều nghiên cứu về các kiểu hình hen ở trẻ em. Những nghiên cứu này xác định được kiểu hình hen trên cơ sở phân tích thống kê; đánh giá kết quả điều trị hen ở trẻ nhỏ được thiết lập trước đó; nghiên cứu các yếu tố nguy cơ của một số kiểu hình nhất định; xác định mối tương quan miễn dịch, sinh lý và di truyền của các kiểu hình khác nhau; và xác định các yếu tố nguy cơ gây hen nặng ở trẻ em.

Phân tích cụm (cluster) là kỹ thuật phân tách kiểu hình không giả định dựa trên các đặc điểm tương tự do người sử dụng thiết lập. Năm 2012, Just và cộng sự đã sử dụng phương pháp phân tích cụm để mô tả các kiểu hình khò khè ở trẻ thời thơ ấu. Nghiên cứu tiến hành trên 551 trẻ em dưới 36 tháng tuổi và phân loại gồm ba cụm: cụm khò khè nhẹ từng đợt do virus mang đặc trưng bệnh nhẹ và kết quả X quang lồng ngực bình thường, cụm khò khè không kiểm soát mang đặc trưng bệnh nặng mặc dù có sử dụng corticosteroid liều cao, cụm khò khè đa yếu tố khởi phát ngoài việc có nhiều yếu tố kích thích còn kết hợp bệnh chàm và có bằng chứng dị ứng khi xét nghiệm IgE đặc hiệu⁵⁰.

Phương pháp phân tích cụm từ Chương trình quản lý hen ở trẻ em thực hiện trên 1041 bệnh nhân hen từ nhẹ đến trung bình trong độ tuổi 5-12 tuổi, các tác giả chia thành năm kiểu hình hen dựa trên các yếu tố: tiền sử dị ứng, hạn chế luồng khí và tỷ lệ cơn kịch phát hen⁵¹. Có 5 kiểu hình là (1) Cơ địa dị ứng, sự tắc nghẽn đường thở và tỷ lệ cơn kịch phát thấp (LLL); (2) Hen dị ứng với mức độ tắc nghẽn thấp và tỷ lệ cơn kịch phát trung bình (HLL); (3) Hen dị ứng với mức độ tắc nghẽn cao và tỷ lệ cơn kịch phát trung bình (HHM); (4) Hen dị ứng mức độ vừa với mức độ tắc nghẽn cao và tỷ lệ cơn kịch phát cao (MHH) và (5) Hen dị ứng mức độ cao với mức độ tắc nghẽn cao và tỷ lệ cơn kịch phát cao (HHH). Mặc dù cỡ mẫu trong các cụm bệnh nặng còn nhỏ, nhưng điều này gợi ý từ kiểu hình có thể giúp cho bác sĩ lâm sàng định hướng điều trị dự phòng phù hợp cho từng bệnh nhân.

Năm 2020, GINA phân loại kiểu hình hen như sau¹⁰:

❖ **Hen dị ứng:** Đây là kiểu hình hen dễ nhận biết nhất, thường gặp ở lứa tuổi ấu thơ, có tiền sử bản thân hoặc gia đình mắc các bệnh dị ứng như: viêm da cơ địa, viêm mũi dị ứng, dị ứng thuốc, dị ứng thức ăn. Bệnh nhân được xét nghiệm đờm với tình trạng viêm đường thở có tăng bạch cầu ái toan. Kiểu hình hen dị ứng có đáp ứng tốt với điều trị bằng corticosteroids dạng hít (ICS).

❖ **Hen không dị ứng:** Thường gặp ở người lớn và không đi kèm tình trạng dị ứng. Xét nghiệm tế bào trong đờm có thể thấy bạch cầu trung tính, bạch cầu ái toan hoặc một số tế bào viêm. Những bệnh nhân này thường đáp ứng kém với điều trị bằng ICS.

❖ **Hen khởi phát muộn:** Thường gặp ở người lớn và giới nữ, có biểu hiện hen ngay ở những năm đầu của tuổi trưởng thành. Những bệnh nhân này thường không có biểu hiện dị ứng, cần sử dụng ICS liều cao hoặc không đáp ứng với điều trị bằng ICS.

❖ **Hen với hạn chế thông khí cố định:** Một số bệnh nhân có biểu hiện hen dai dẳng với giới hạn thông khí cố định, người ta cho rằng do hiện tượng tái cấu trúc tại đường thở.

❖ **Hen ở người béo phì:** Một số bệnh nhân béo phì có bệnh hen với các triệu chứng hô hấp nổi trội, ít có tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan.

Các kiểu hình hen nặng

Fainardi và Saglani nhấn mạnh tầm quan trọng của việc phân biệt bệnh nhân hen nặng ở trẻ em với bệnh nhân hen nặng ở người lớn. Các tác giả mô tả hen nặng ở trẻ có đặc điểm viêm đường hô hấp tăng bạch cầu ái toan, thường gặp ở trẻ trai và dị ứng nặng kèm mãn cảm với các dị nguyên trong không khí và có bằng chứng tái tạo đường thở. Bệnh nhân hen ở người trưởng thành nặng cũng chủ yếu là tăng bạch cầu ái toan, thường gặp ở nữ, có thể nhạy cảm với aspirin và polyp mũi, tắc nghẽn đường thở cố định và tái tạo đường thở mạnh hơn (tăng khối cơ trơn, hình thành mạch và tăng độ dày của màng đáy)⁵².

Một nghiên cứu tiến cứu ở Brazil theo dõi 61 trẻ em từ 6-18 tuổi được chẩn đoán mắc bệnh hen nặng không kiểm soát. Trong số trẻ đó, 10 trẻ bị chẩn đoán sai, 15 trẻ bị hen mức độ vừa và 36 trẻ bị hen mức độ nặng. Trong số 36 trẻ bị hen nặng, 20 trẻ bị kháng thuốc với điều trị bằng ICS. Nhận xét các đặc điểm lâm sàng thu được cho thấy trẻ em có mức FEV1 thấp và nồng độ oxid nitric khí thở ra cao giúp phân biệt một kiểu hình hen kháng thuốc⁵³.

Như vậy, kiểu hình hen ở trẻ nhỏ có thể biểu hiện theo một số cách khác nhau. Mục tiêu cuối cùng đối với việc phân loại này là đưa ra phương pháp điều trị tối ưu và tiên lượng tiến triển của bệnh. Với việc áp dụng cá thể hóa y học trong điều trị ngày nay, kiểu hình hen trở nên quan trọng hơn. Các dấu ấn sinh học dễ đo lường đóng vai trò rất quan trọng trong việc xác định kiểu hình và phân loại bệnh nhân, việc này dễ dàng thực hiện được hơn so với các xét nghiệm về di truyền. Nồng độ NO khí thở ra là một dấu ấn sinh học dễ thăm dò và có thể được sử dụng để phân loại kiểu hình HPQ ở trẻ em.

1.3. Chẩn đoán hen phế quản và viêm mũi dị ứng

1.3.1. Chẩn đoán hen phế quản ở trẻ trên 5 tuổi

Tiêu chuẩn chẩn đoán hen ở trẻ trên 5 tuổi theo GINA 2016⁵⁴

Triệu chứng điển hình là ho, khò khè, thở nhanh và nặng ngực.

- Bệnh nhân hen thường có nhiều hơn một trong số các triệu chứng trên
- Các triệu chứng thường thay đổi theo thời gian và khác nhau về cường độ.
- Các triệu chứng thường xảy ra và nặng lên vào ban đêm hoặc khi tỉnh giấc.
- Các yếu tố gây khởi phát cơn hen cấp là gắng sức, cười to, tiếp xúc với dị ứng, không khí lạnh.

- Triệu chứng của bệnh thường xảy ra và nặng hơn khi bị nhiễm virus.

Bằng chứng của sự giới hạn luồng khí thở ra

- Có ít nhất một lần trong suốt quá trình chẩn đoán bệnh có FEV1 thấp, chỉ số FEV1/FVC giảm.
- Có bằng chứng của thay đổi chức năng phổi so với người khỏe mạnh:
 - + FEV1 tăng trên 12% so với giá trị ban đầu sau dùng thuốc giãn phế quản.
 - + Thay đổi PEF ban ngày trung bình > 13%.
 - + FEV1 tăng > 12% so với giá trị ban đầu sau 4 tuần điều trị thuốc kháng viêm (không có nhiễm khuẩn đường hô hấp).
- Test phục hồi phế quản có thể nhắc lại khi có triệu chứng vào buổi sáng hoặc sau khi dùng thuốc giãn phế quản.

Tiền sử bản thân và gia đình

Tiền sử trẻ có các triệu chứng của đường hô hấp tái đi tái lại trước đó, trẻ có thể bị viêm mũi dị ứng hoặc chàm.

Tiền sử gia đình trẻ có người bị hen, cơ địa dị ứng làm tăng khả năng trẻ mắc hen phế quản. Tuy nhiên các dấu hiệu này không đặc hiệu cho hen và không phải gặp ở tất cả các kiểu hình hen. Những bệnh nhân mắc viêm mũi dị ứng hoặc viêm da cơ địa nên được hỏi chi tiết về các triệu chứng của đường hô hấp.

Khám lâm sàng

Khám lâm sàng bệnh nhân hen thường không phát hiện triệu chứng gì trừ khi bệnh nhân đang trong cơn hen cấp. Khò khè có thể không nghe thấy khi có cơn hen cấp nặng do lưu thông khí bị giảm nặng (phổi cứng) nhưng sẽ thấy các dấu hiệu thực thể của suy hô hấp. Nếu trẻ bị hen kéo dài, lồng ngực có thể bị biến dạng.

Bảng 1.1. Phân loại mức độ nặng của bệnh hen trước khi điều trị theo GINA 2007⁵⁵

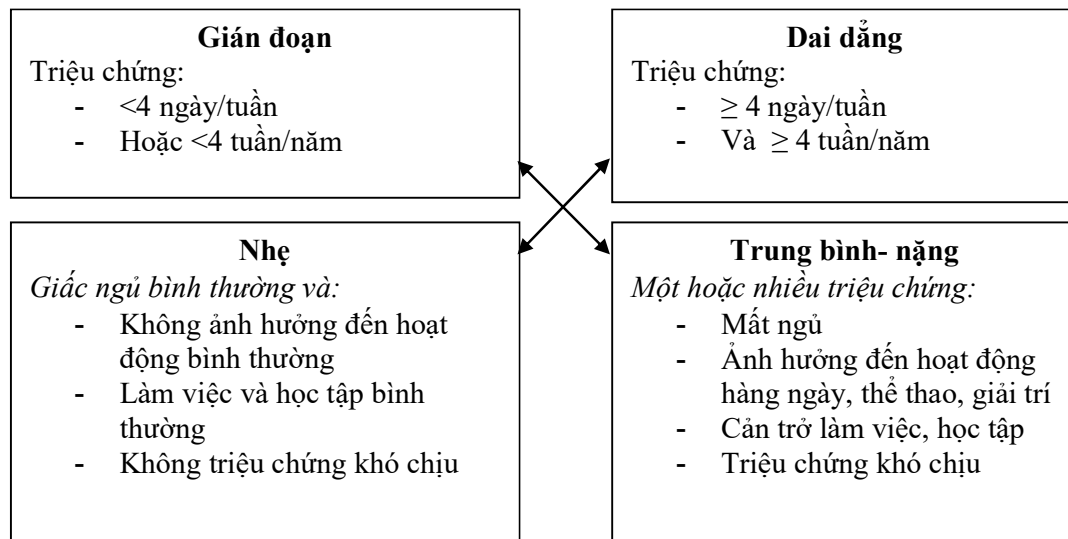
Bậc hen	Triệu chứng ban ngày	Triệu chứng ban đêm	Mức độ cơn hen ảnh hưởng hoạt động	Lưu lượng đỉnh (PEF)	Dao động PEF
I. Nhẹ, ngắt quãng	<1 lần/tuần	≤2lần/tháng	Không giới hạn hoạt động thể lực	>80%	≤ 20%
II. Nhẹ, dai dẳng	>1lần/tuần	>2lần/tháng	Có thể ảnh hưởng hoạt động thể lực	80%	20%-30%
III. Trung bình	Hàng ngày	>1lần/tuần	Ảnh hưởng hoạt động thể lực	60%-80%	>30%
IV. Nặng	Thường xuyên, liên tục	Thường có	Giới hạn hoạt động thể lực	≤60%	>30%

1.3.2. Chẩn đoán viêm mũi dị ứng

Chẩn đoán viêm mũi dị ứng theo ARIA 2008²

- Tiền sử dị ứng của bản thân và gia đình
- Triệu chứng cơ năng: Có ít nhất 2 trong các triệu chứng dưới đây (xảy ra thường xuyên, kéo dài ít nhất 1 giờ/ngày)
 - + Chảy nước mũi trong
 - + Hắt hơi hàng tràng
 - + Ngạt mũi
 - + Ngứa mũi
 - + Dị ứng ở kết mạc mắt như đỏ, ngứa mắt
- Triệu chứng thực thể
 - + Sàn khe mũi dưới và giữa có dịch nhày trong

- + Cuốn mũi phù nề, ướt nhất là cuốn mũi dưới
- + Niêm mạc mũi nhợt nhạt
- + Có thể có polyp mũi
- Cận lâm sàng
- + Test lấy da có thể dương tính với dị nguyên đường hô hấp
- + Định lượng IgE đặc hiệu
- + Test kích thích với dị nguyên đặc hiệu
- Phân loại mức độ nặng viêm mũi dị ứng



Sơ đồ 1.1. Phân loại viêm mũi dị ứng theo hướng dẫn của ARIA².

1.4. Điều trị hen phế quản có viêm mũi dị ứng

1.4.1. Mục tiêu điều trị hen có viêm mũi dị ứng

1.4.1.1. Kiểm soát triệu chứng hen hiện tại

- Triệu chứng hen vào ban ngày ≤ 2 lần/tuần
- Không thức giấc vì hen vào ban đêm
- Sử dụng thuốc cắt cơn ≤ 2 lần/tuần
- Không giới hạn hoạt động thể lực

1.4.1.2. Kiểm soát triệu chứng viêm mũi dị ứng hiện tại

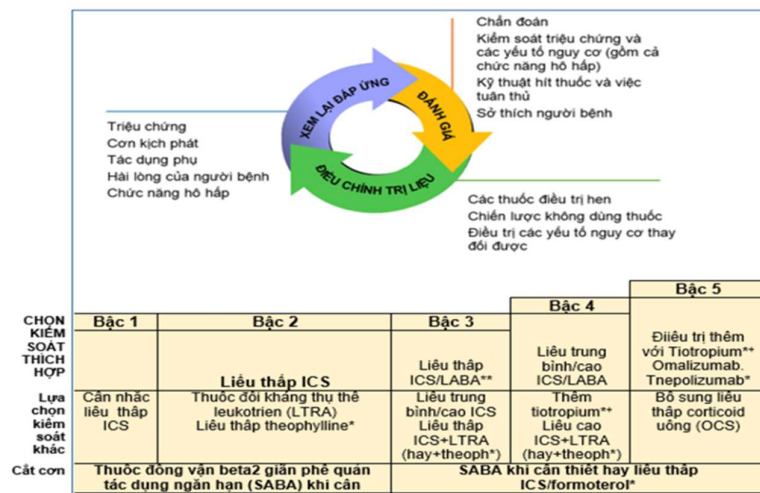
- Giác ngủ bình thường không bị ảnh hưởng
- Hoạt động bình thường hàng ngày như học tập và làm việc không bị giới hạn
- Tham gia được đầy đủ các hoạt động thể thao giải trí
- Triệu chứng viêm mũi dị ứng không gây khó chịu

1.4.1.3. Giảm nguy cơ trong tương lai của hen và viêm mũi dị ứng

- Không có cơn hen cấp
- Không có tắc nghẽn luồng khí cố định
- Tác dụng phụ do thuốc điều trị hen và viêm mũi dị ứng ở mức không có hoặc ở mức tối thiểu.

1.4.2. Phác đồ điều trị hen kèm viêm mũi dị ứng

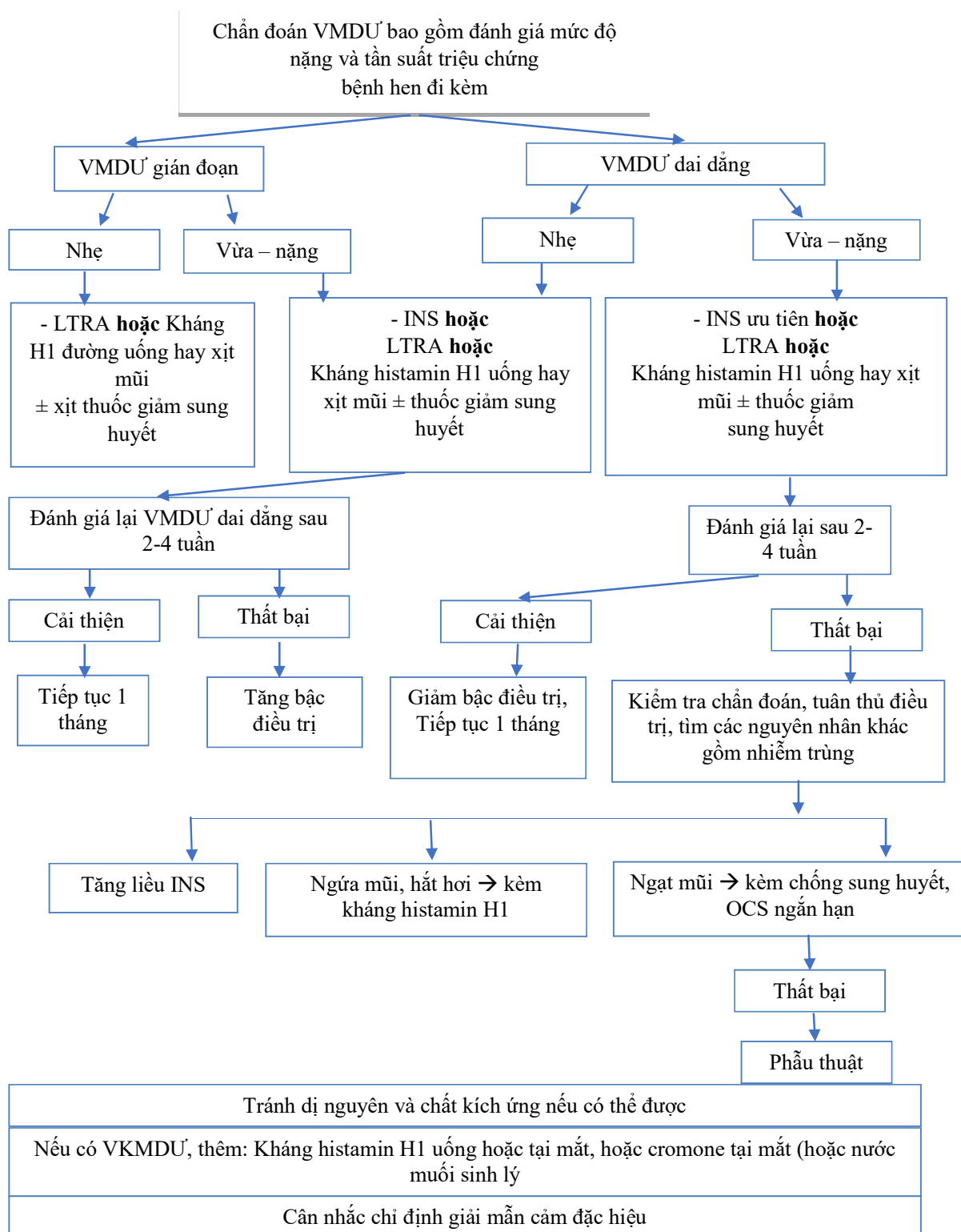
1.4.2.1. Phác đồ điều trị hen



Sơ đồ 1.2. Khuyến cáo điều trị hen ở trẻ trên 5 tuổi theo GINA 2016⁵⁴

ICS: corticosteroids dạng hít; LABA: kháng beta2 tác dụng kéo dài; SABA: kháng beta-2 tác dụng ngắn; LTRA: kháng thụ thể leukotriene; med: liều trung bình; OCS: corticosteroids uống. * không dùng cho trẻ <12 tuổi.** Đối với trẻ 6–11 tuổi, điều trị bậc 3 với ICS liều trung bình. # Liều thấp ICS/formoterol, budesonide/formoterol hoặc liều thấp beclometasone/formoterol duy trì và cắt cơn. Tiotropium dùng ống xịt phun sương là một lựa chọn điều trị thêm vào cho bệnh nhân có tiền sử cơn kịch phát.

1.4.2.2. Phác đồ điều trị viêm mũi dị ứng



Sơ đồ 1.3. Kiểm soát viêm mũi dị ứng theo ARIA²

1.4.2.3. Phác đồ điều trị đồng thời hen kèm viêm mũi dị ứng

- Là sự phối hợp đồng thời cả hai phác đồ điều trị hen và VMDU trong đó ưu tiên chỉ định các thuốc có khả năng kiểm soát đồng thời hen kèm VMDU như LTRA, omalizumab ...khi cần.

- Các khuyến cáo riêng biệt ngăn ngừa dị nguyên trong điều trị hen kèm VMDU gồm:

- Tránh khói thuốc lá: chủ động hoặc thụ động.
- Tránh thức ăn gây dị ứng.
- Đảm bảo có sẵn epinephrine tiêm khi có phản vệ.
- Tránh dùng các thuốc làm nặng bệnh hen.
- Hỏi về tiền sử hen trước kê đơn thuốc NSAIDs/chẹn beta.
- Tránh dị nguyên.

- Các khuyến cáo riêng biệt về các thuốc điều trị kiểm soát hen có VMDU gồm:

• Không dùng kháng histamin H1 uống để điều trị hen, nhưng vẫn dùng để điều trị triệu chứng VMDU (ngứa mũi, hắt hơi).

• Không dùng kháng histamin H1 uống kết hợp thuốc chống sung huyết để điều trị hen.

• Không dùng INS (corticosteroid tại mũi) điều trị hen, nhưng vẫn dùng để điều trị VMDU

• Nếu chỉ sử dụng một loại thuốc để điều trị kiểm soát hen, thì nên sử dụng corticosteroid dạng hít (ICS) hơn là LTRA uống. Tuy nhiên ở bệnh nhân không muốn/không thể sử dụng ICS hoặc bố mẹ bệnh nhi không muốn sử dụng ICS thì nên sử dụng LTRA đường uống để điều trị hen.

1.4.3. Đánh giá mức độ kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng

1.4.3.1. Đánh giá kiểm soát hen

Kiểm soát hen được hiểu bao gồm cả kiểm soát triệu chứng và kiểm soát các yếu tố gây bệnh nặng trong tương lai. Đánh giá kiểm soát triệu chứng bao gồm đánh giá triệu chứng ban ngày và ban đêm, việc sử dụng thuốc cắt cơn, hạn chế hoạt động. Các yếu tố đánh giá tiên lượng nặng trong tương lai được

xác định bởi số đợt kịch phát, giới hạn luồng khí cố định, tác dụng phụ của thuốc, hút thuốc lá và tăng bạch cầu ái toan trong máu. Nên thường xuyên đánh giá việc xịt thuốc cho bệnh nhân, hướng dẫn lại kỹ thuật xịt mỗi lần tái khám để đảm bảo thuốc được dùng đúng cách.

Hiện nay, có nhiều bộ công cụ đánh giá kiểm soát hen, kiểm soát hen theo triệu chứng lâm sàng và chức năng hô hấp như bảng câu hỏi kiểm soát hen - ACT, GINA; hay kiểm soát hen theo marker viêm của đường thở như FeNO. Mỗi bộ công cụ đều có ưu và nhược điểm riêng. Bộ công cụ ACT, GINA dễ thực hiện nhưng phụ thuộc nhiều vào cảm nhận chủ quan của trẻ và người chăm sóc. Trong khi đó đánh giá FeNO tuy khách quan, phản ánh được tình trạng viêm đường thở, nhưng lại có giá thành cao và chỉ thực hiện được ở các cơ sở chuyên sâu, cần sự phối hợp của trẻ khi thực hiện.

Đánh giá kiểm soát hen theo GINA

Bảng 1.2. Đánh giá kiểm soát triệu chứng và nguy cơ tương lai theo hướng dẫn của GINA 2016⁵⁴

Trong 4 tuần qua, bệnh nhân có		Kiểm soát hoàn toàn	Kiểm soát một phần	Không kiểm soát
Triệu chứng ban ngày > 2 lần/tuần?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>	Không có	Có 1- 2 đặc điểm	Có 3 - 4 đặc điểm
Bất kỳ đêm nào thức giấc do hen?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>			
Cần thuốc giảm triệu chứng > 2 lần/tuần?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>			
Giới hạn bất kỳ hoạt động nào do hen?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>			

Đánh giá kiểm soát hen theo ACT – Asthma control test⁵⁶

Test kiểm soát hen theo ACT cho trẻ ≥ 12 tuổi bao gồm 5 câu hỏi cho trẻ tự trả lời (phụ lục 1). Dựa vào tổng số điểm trong 5 câu hỏi phân loại mức độ kiểm soát hen:

- + Dưới 20 điểm: Hen chưa được kiểm soát
- + Từ 20-24 điểm: Hen được kiểm soát tốt
- + 25 điểm: Hen được kiểm soát hoàn toàn

Test c-ACT cho trẻ 4 - 11 tuổi có 4 câu hỏi cho trẻ và 3 câu hỏi dành cho bố mẹ hoặc người chăm sóc (phụ lục 1). Dựa vào tổng số điểm trong 7 câu hỏi để phân loại mức độ kiểm soát hen:

- + Dưới 20 điểm: Tình trạng hen của trẻ chưa được kiểm soát.
- + Từ 20- 27 điểm: Tình trạng hen của trẻ có thể đang được kiểm soát.

Đánh giá kiểm soát hen theo nồng độ oxid nitric khí thở ra của Hiệp hội Lồng ngực Hoa kỳ (American Thoracic Society - ATS)⁸

Trên bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định hen, chưa kiểm soát hen do chưa được điều trị corticosteroid dạng hít hoặc corticosteroid liều thấp.

+ FeNO cao làm tăng khả năng đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid (liều khởi đầu hoặc tăng liều) hoặc do khả năng tuân thủ điều trị kém.

+ FeNO bình thường hoặc thấp không thể loại bỏ việc điều trị thử bằng corticosteroid dạng hít.

Trên bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định hen đang điều trị bằng corticosteroid dạng hít.

+ FeNO cao ủng hộ việc duy trì tiếp tục liều ICS hiện tại nếu đang điều trị ở liều cao hoặc trung bình, nhưng không phải nhất thiết tăng liều trên những bệnh nhân đang điều trị ICS liều thấp.

+ FeNO trung bình hoặc thấp ủng hộ việc giảm liều ICS trên bệnh nhân đang điều trị ICS liều cao hoặc không ủng hộ việc tăng liều corticosteroid ở bệnh nhân đang điều trị ICS liều thấp.

Trên bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định hen nhưng vẫn không kiểm soát được hen với liều ICS tối đa

+ FeNO cao làm tăng khả năng có đáp ứng với điều trị kháng IgE.

Khuyến cáo kiểm soát hen theo nồng độ oxid nitric khí thở ra ở trẻ em tại Tây Ban Nha⁵⁷

+ Trẻ có biểu hiện ho, khò khè hoặc khó thở:

- FeNO < 20ppb: Cân nhắc chẩn đoán khác, ICS không hiệu quả.

- FeNO 20-35ppb: Phơi nhiễm tác nhân dị ứng hoặc liều ICS chưa phù hợp hoặc tuân thủ điều trị kém hoặc kháng corticosteroid.

- FeNO > 35ppb: Phơi nhiễm tác nhân dị ứng, tuân thủ kém hoặc kỹ thuật xịt thuốc chưa đúng hoặc liều ICS chưa phù hợp, có yếu tố nguy cơ của cơn hen nặng, hoặc kháng corticosteroid.

+ Trẻ không biểu hiện triệu chứng:

- FeNO < 20ppb: Liều ICS phù hợp, tuân thủ điều trị, có thể giảm liều ICS

- FeNO 20-35ppb: Liều ICS phù hợp, tuân thủ điều trị, theo dõi nồng độ FeNO

- FeNO > 35ppb: Ngưng điều trị hoặc giảm liều ICS có thể gây tái phát hen. Tuân thủ điều trị kém hoặc kỹ thuật xịt thuốc chưa đúng.

1.4.3.2. Đánh giá kiểm soát hen kèm viêm mũi dị ứng

Hen và VMDU là hai bệnh có cùng một cơ chế do viêm ảnh hưởng đến toàn bộ đường thở, vì vậy mục đích điều trị cần phải kiểm soát tốt cả hai bệnh. Do đó, ở bệnh nhân hen có VMDU cần phải có phác đồ điều trị phối hợp để kiểm soát tốt đồng thời cả hai bệnh. Thực tế trên thực hành lâm sàng có rất nhiều bộ công cụ đánh giá tình trạng kiểm soát hen. Tuy nhiên bộ công cụ giúp đánh giá đồng thời HPQ kèm VMDU còn chưa phổ biến, đặc biệt ở trẻ nhỏ.

Năm 2010, một nhóm các bác sỹ dị ứng, bác sỹ hô hấp, bác sỹ gia đình và bác sỹ nhi tại Bồ Đào Nha đã xây dựng bộ câu hỏi để đánh giá kiểm soát đồng thời cả hen và viêm mũi dị ứng cho trẻ em được gọi tắt là CARATkids

(Control allergic rhinitis and asthma test for children – CARATkids). Đến năm 2014, bộ câu hỏi được điều chỉnh bản cuối và được công bố, bao gồm 13 câu hỏi⁵. Cho đến nay, bộ câu hỏi kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng cho trẻ em (CARATkids) là bộ câu hỏi đầu tiên và duy nhất đánh giá sự kiểm soát đồng thời cả VMDU và HPQ ở trẻ em. Bộ câu hỏi CARAT kids đã được chấp nhận và ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng⁶. Theo nhóm nghiên cứu, chỉ số Cronbach's alpha của bộ câu hỏi là 0,8⁵⁸.

Bộ câu hỏi CARATkid gồm 13 câu hỏi, 8 câu hỏi cho trẻ và 5 câu hỏi cho người lớn, với 1 điểm được tính cho câu trả lời có^{5,6,58}. Bộ câu hỏi CARATkids được trình bày trong phụ lục 2.

Đánh giá kết quả:

+ ≤ 3 đ: Kiểm soát hen và VMDU tốt

+ 4-5đ: Kiểm soát không đủ

+ ≥ 6 đ: Kiểm soát hen và VMDU kém⁵⁹

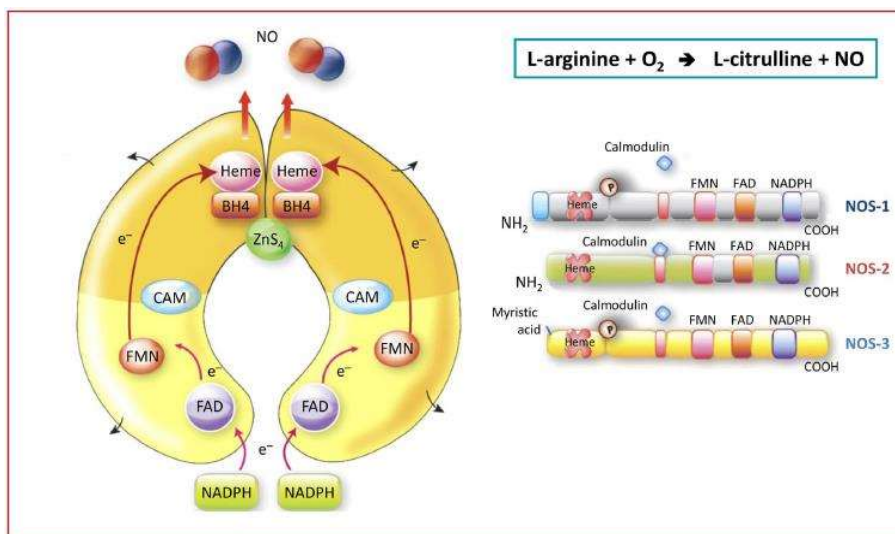
1.5. Vai trò của oxid nitric trong hen phế quản và viêm mũi dị ứng

1.5.1. Sinh tổng hợp oxid nitric

Oxid nitric được tạo ra trong quá trình chuyển hóa axit amin L-arginine thành L-citrulline bằng men tổng hợp oxid nitric synthase (NOS) sử dụng NG-hydroxyl-L-arginine làm trung gian ức chế hoạt động arginase⁶⁰. Sau khi được sản xuất ra trong tế bào, NO hòa tan khuếch tán qua lớp mô, đi vào lòng phế quản hoặc phế nang dưới dạng khí, lượng NO này sẽ hòa nhập vào luồng khí thở ra và có thể đo được với những lưu lượng khác nhau.

Có ba loại enzym NOS tham gia quá trình tổng hợp NO là: neuronal hay loại 1 (nNOS), đồng đẳng cảm ứng hay loại 2 (iNOS), và đồng đẳng nội mô hay loại 3 (eNOS). Trong đó nNOS và eNOS luôn tồn tại và sản xuất ra khí NO liên tục với số lượng ít được gọi là enzym NOS cơ bản. Enzym NOS cảm ứng hay iNOS có trong tế bào biểu mô đường hô hấp và một số tế bào viêm, được kích hoạt bởi các tín hiệu của phản ứng viêm, iNOS sản xuất ra NO với tốc độ chậm hơn nhưng có số lượng lớn. Sự hoạt động của iNOS làm tăng

nồng độ NO nội sinh nhiều lần so với mức cơ bản, vì vậy NO được xem là một chất chỉ điểm hiện tượng viêm của đường hô hấp⁶¹.



Hình 1.4. Sơ đồ biểu diễn sinh tổng hợp oxid nitric (NO) bằng việc chuyển L-arginine thành L-citrullin qua isoenzymes oxid nitric synthase (NOS)

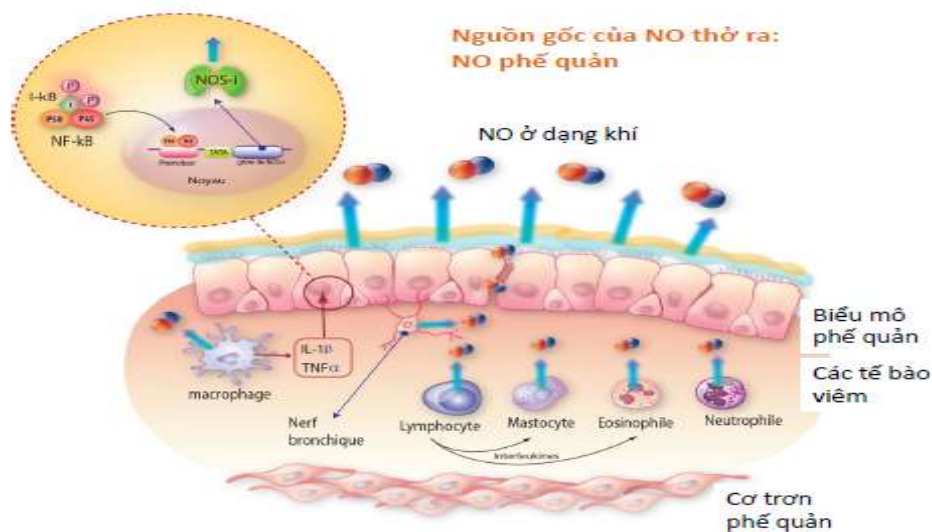
“Nguồn: Dinh-Xuan, A., et al., 2015⁶¹”.

1.5.2. Nguồn gốc oxid nitric mũi (nNO - nasal nitric oxide)

Đường thở trên là một hệ thống phức tạp các khoang lưu chuyển (tức là các hốc mũi, xoang hai bên mũi, tai giữa và mũi họng). Các nghiên cứu cho thấy NO được sản sinh trong mũi⁶² và các xoang hai bên mũi⁷. Mỗi vùng này có thể góp phần tạo ra nNO. Lưu lượng nNO bị ảnh hưởng bởi mức NO sản sinh tại đường hô hấp trên và bởi khả năng khuếch tán của NO từ các xoang hai bên mũi vào khoang mũi. Bên cạnh đó, nNO được tạo ra bởi biểu mô niêm mạc mũi và các tế bào viêm (bạch cầu ái toan) liên quan đến điều hòa tăng các enzyme oxid nitric cảm ứng (iNOS). Cách đo lưu lượng hoặc nồng độ nNO không đưa ra được bằng chứng về nguồn gốc của nNO (ví dụ từ khoang mũi và/hoặc các xoang hai bên mũi) cũng như quá trình sinh hóa để sản xuất ra nNO⁶³. Khoang mũi có một hệ mạch máu đặc biệt gây biến đổi dung tích khoang mũi và sự thay đổi lưu lượng và/hoặc khối lượng máu từ mũi về mặt lý thuyết có thể ảnh hưởng đến việc sản sinh và hấp thu nNO.

1.5.3. Nguồn gốc oxid nitric phế quản

Oxid nitric trong khí thở ra có nguồn gốc chủ yếu từ biểu mô khí, phế quản. NOS-2 là enzyme chủ yếu tham gia tổng hợp oxid nitric tại đường hô hấp. Khi có viêm đường thở, NOS-2 được kích hoạt bởi các tế bào biểu mô đường thở và các tế bào viêm như bạch cầu ái toan, đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính... làm tăng nồng độ oxid nitric nội sinh. Trong điều kiện sinh lý bình thường, biểu mô phế quản sản xuất khoảng 0,05 pico lít/giây (pl/s) oxid nitric trên diện tích 1cm². Khi có phản ứng viêm, biểu mô đường thở sản sinh khoảng 7,4 pico lít/giây trên diện tích 1cm². Hiện tượng tăng sinh oxid nitric có thể kéo dài từ 7-10 ngày.



Hình 1.5. Nguồn gốc của oxid nitric tại phế quản

“Nguồn: Dinh-Xuan, A., et al., 2015⁶¹”.

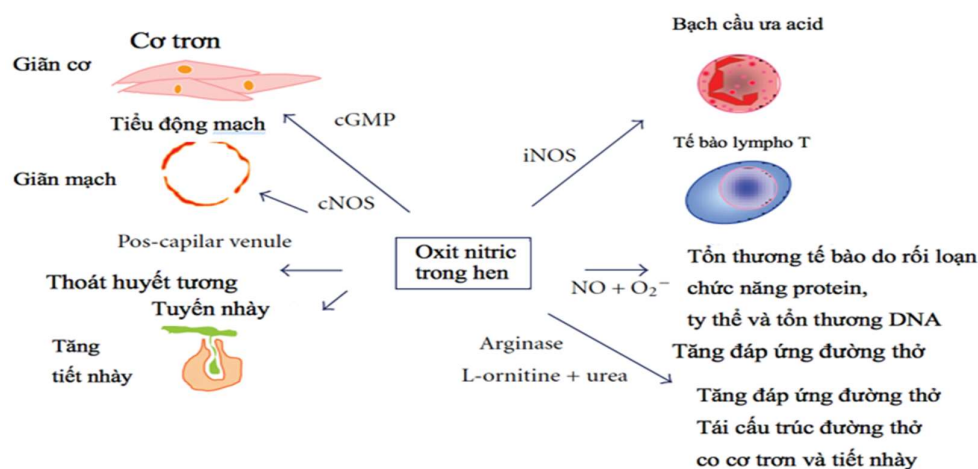
1.5.4. Vai trò của oxid nitric trong hen và viêm mũi dị ứng

1.5.4.1. Tác dụng của oxid nitric đối với đường thở

Oxid nitric đã được chứng minh có vai trò điều tiết mạnh trong hàng loạt chức năng của tổ chức và mô, được sản sinh ra trong quá trình viêm⁶⁴. Oxid nitric được sản sinh tại đường hô hấp trên có thể đóng vai trò bảo vệ cho toàn bộ đường hô hấp. Oxid nitric có hoạt độ kháng khuẩn và kháng virus đặc biệt là đối với Rhinovirus⁶⁵, cải thiện quá trình oxy hoá, giúp giãn phế quản và giảm đáp

ứng đường thở. Tuy nhiên, do có khả năng gây giãn mạch, oxid nitric có thể gây thoát quản trong huyết tương. Oxid nitric cũng có thể điều hòa các tuyến niêm mạc, tăng tiết chất nhầy.

Khi oxid nitric được sản sinh với số lượng lớn bởi tăng tiết iNOS trong các tình trạng bệnh lý sẽ gây ra hiện tượng hoá ứng động tế bào viêm, đặc biệt là hấp dẫn các bạch cầu ái toan và tế bào lympho T về phổi. Phản ứng của oxid nitric với các gốc anion superoxide làm tăng quá trình oxy hóa và có thể gây tổn thương tế bào do rối loạn chức năng protein hoặc giải phóng DNA và tăng phản ứng viêm tại đường hô hấp. Nhờ cạnh tranh chất nền, oxid nitric có thể kiểm soát arginase và gây tái tạo lại cấu trúc đường hô hấp, co thắt cơ trơn phế quản và tăng sản sinh chất nhầy.



Hình 1.6. Tác động kép của oxid nitric trong bệnh lý học hen phế quản

“Nguồn: Bogdan, C., 2015⁶⁶”.

1.5.4.2. Vai trò của oxid nitric khí thở ra trong chẩn đoán và kiểm soát hen

Nồng độ FeNO giúp đánh giá trực tiếp tình trạng viêm đường dẫn khí liên quan đến tăng bạch cầu ái toan. Đo oxid nitric trong khí thở ra có thể giúp chẩn đoán hen khi các triệu chứng lâm sàng không điển hình và đo chức năng hô hấp bình thường. Các giá trị của hô hấp ký chỉ đánh giá được khả năng thông khí của phổi, các chỉ số này thay đổi muộn khi đã có sự thay đổi cấu trúc đường thở. Sự thay đổi nồng độ FeNO biểu hiện sớm trong 1-2 tuần so

với sự thay đổi FEV1 sau nhiều tháng⁶⁷. Giá trị dự đoán của FeNO trong chẩn đoán hen là tương đương với các test kích thích phế quản (methacholine, gắng sức, adenosine-5'-monophosphate)⁶⁸.

Để kiểm soát hen, người ta sử dụng cả các phương pháp không dùng thuốc và dùng thuốc. Trong các thuốc sử dụng để kiểm soát hen, corticosteroids là thuốc điều trị chống viêm chủ yếu. Sử dụng corticosteroids dạng hít được khuyến cáo là điều trị nền trong hen dai dẳng, trong khi corticosteroids đường uống chỉ sử dụng khi cần thiết trong trường hợp hen nặng. Tuy nhiên, sự đáp ứng với corticosteroid có sự thay đổi lớn giữa các cá thể và ngay cả trong một cá thể, sự đáp ứng này thay đổi theo thời gian phụ thuộc diễn biến của bệnh hen và mức độ nặng của viêm đường thở. Khi đó cần sử dụng một công cụ mới để đánh giá và tiên lượng sự nhạy cảm với corticosteroids. Nhiều nghiên cứu thấy rằng với kiểu hình hen tăng bạch cầu ái toan thì FeNO giảm rõ rệt ở bệnh nhân hen sau sử dụng corticosteroids, đáp ứng của FeNO với thuốc chống viêm xảy ra rất nhanh sau 48 giờ đến 1 tuần, phụ thuộc vào liều thuốc điều trị. Khi quá trình viêm tại đường dẫn khí còn tồn tại, bệnh hen chưa được kiểm soát thì nồng độ FeNO còn ở giới hạn cao. Như vậy FeNO có thể đánh giá được mức độ nặng của quá trình viêm cũng như mức độ đáp ứng điều trị với corticosteroids ở bệnh nhân hen.

1.5.4.3. Vai trò của oxid nitric mũi trong chẩn đoán, kiểm soát viêm mũi dị ứng và hen

Cho đến nay giá trị của nNO trong chẩn đoán hen phế quản và viêm mũi dị ứng vẫn còn là vấn đề đang được nghiên cứu. Hầu hết các nghiên cứu đều thống nhất rằng nồng độ nNO tăng ở người có viêm mũi dị ứng, tuy nhiên mức tăng nNO thay đổi tùy theo từng nghiên cứu. Ở những bệnh nhân VMDU không có hen, bên cạnh sự tăng nNO, mức FeNO cũng tăng, phản ánh tình trạng viêm âm thầm của đường thở dưới. Các bệnh nhân viêm mũi dị ứng có hen phế quản hoặc không có hen phế quản có mức FeNO và nNO cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các bệnh nhân viêm mũi vậ mạch và so với

người bình thường. Có mối tương quan thuận giữa nồng độ nNO với điểm triệu chứng lâm sàng của viêm mũi dị ứng⁶⁹.

Về mặt giả thuyết, khí nNO biểu hiện tình trạng viêm của niêm mạc mũi xoang, do đó có thể thay đổi dưới tác dụng của các thuốc chống viêm. Tuy nhiên hiện vẫn còn nhiều tranh cãi về tác dụng của corticosteroids tại mũi lên nồng độ nNO. Một số tác giả nhận thấy không có sự giảm nồng độ nNO sau điều trị corticosteroids tại chỗ⁷⁰, trong khi đó một số nghiên cứu khác cho thấy nồng độ nNO giảm khi điều trị bằng corticosteroids tại chỗ⁷¹. Cho đến nay, vẫn chưa có sự thống nhất về vai trò của nNO trong kiểm soát viêm mũi dị ứng. Do nNO có hai nguồn gốc: sự sản xuất oxid nitric tại niêm mạc đường hô hấp trên và sự khuếch tán oxid nitric từ xoang cạnh mũi vào khoang mũi, nên chúng ta có thể đặt ra giả thiết là: Do quá trình điều trị viêm giảm làm giảm sung nề và tắc mũi, khi đó một lượng lớn oxid nitric được khuếch tán từ xoang cạnh mũi vào khoang mũi, làm cho nồng độ nNO không giảm. Tuy nhiên nếu tiếp tục được điều trị, thì mức nNO có thể tiếp tục giảm xuống theo mức độ viêm.

Trên cơ sở chống viêm, corticosteroids đường hít trong điều trị hen không chỉ làm giảm nồng độ FeNO mà còn làm giảm nồng độ nNO. Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu chỉ sử dụng FeNO làm giá trị đánh giá kết quả điều trị kiểm soát hen. Mặc dù vậy, một số nghiên cứu gần đây cho thấy, giá trị nNO có liên hệ chặt chẽ với kết quả kiểm soát hen, đặc biệt ở những người hen có kèm theo viêm mũi dị ứng. Các tác giả đề xuất xem nNO như một yếu tố tiên lượng kiểm soát hen kém. Nghiên cứu của Krantz nhận thấy mối liên quan giữa nồng độ nNO và liều corticosteroids đường hít. Những bệnh nhân điều trị budesonide >500 μ g/ngày có nồng độ nNO thấp hơn so với những người được điều trị liều <500 μ g/ngày. Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa những bệnh nhân được điều trị bằng kháng histamin và kháng leukotrien với những người không được điều trị. Nghiên cứu này cũng cho thấy những đối tượng kiểm soát hen kém với ACT < 15 có nồng độ nNO

thấp hơn so với nhóm kiểm soát hen với ACT >15 (619 ± 278 ppb, so với 807 ± 274 ppb, $p = 0,002$)⁹. Thêm vào đó, các nghiên cứu cũng tìm thấy mối tương quan nghịch giữa nồng độ nNO với độ nặng và kiểm soát HPQ ở người lớn, và bị ảnh hưởng bởi tình trạng viêm mũi xoang mạn tính⁷².

Trong các nghiên cứu này đều chưa thống nhất về điểm cut-off của nNO để chẩn đoán viêm mũi dị ứng ở người không mắc hen, cũng như ở cá thể mắc hen kèm VMDU. Theo khuyến cáo của ATS về sự thay đổi nồng độ nNO ở các trạng thái bệnh: “Có sự suy giảm mạnh về lượng oxid nitric mũi ở các hội chứng rối loạn vận động nhung mao và nồng độ oxid nitric mũi có thể trở thành xét nghiệm sàng lọc hữu ích đối với chứng rối loạn này. Tuy nhiên, những phát hiện về viêm mũi dị ứng lại không đồng nhất và vai trò của khí oxid nitric mũi trong việc quản lý tình trạng này hiện vẫn chưa được rõ”⁸. Việc sử dụng nồng độ nNO như thế nào trong chẩn đoán và kiểm soát các rối loạn hô hấp khác (viêm mũi dị ứng, viêm xoang, polyp mũi...) cần được nghiên cứu nhiều hơn⁷³.

1.5.5. Các phương pháp đo khí oxid nitric đường thở

1.5.5.1. Kỹ thuật đo khí oxid nitric đường thở

Hiện nay, có ba kỹ thuật khác nhau được sử dụng để đo oxid nitric khí thở ra là sử dụng cảm biến điện hóa, cảm biến phát quang hóa học và kỹ thuật quang phổ laser. Các thiết bị đầu tiên sử dụng cảm biến điện hóa được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt là Bedfont's NObreath® (Rochester, Anh) và Medisoft's Hypair FENO® (Sorinnes, Bỉ). Các thiết bị cầm tay có cảm biến điện hóa hiện nay thường có trên thị trường, như Aerocrine's Niox Mino® hoặc Niox Veri® (Aerocrine AB, Solna, Thụy Điển). Các thiết bị sử dụng công nghệ điện hóa có lợi thế về giá thành và kích thước, tạo ra các thiết bị nhỏ và giá thành thấp. Đo oxid nitric khí thở ra bằng cảm biến hóa phát quang là một kỹ thuật tiêu chuẩn, nhưng thiết bị sử dụng công nghệ này có kích thước tương đối lớn, điều kiện vận hành phức tạp và giá thành rất cao. Do đó, kỹ thuật này chỉ được sử dụng trong một số phòng thí nghiệm hạn chế, mặc dù có độ chính xác cao và thời gian phản hồi nhanh.

Gần đây, kỹ thuật quang phổ hấp thụ laser đã được đưa vào sử dụng tại một số phòng thí nghiệm. Kỹ thuật mới này có độ chính xác cao và cho phép đo đồng thời nhiều thành phần khí thở ra với chi phí thấp hơn so với kỹ thuật hóa phát quang⁷⁴.

1.5.5.2. Phương pháp đo oxid nitric khí thở ra

Khí thở ra trực tiếp phải tạo ra áp lực chống lại kháng lực vùng miệng (5 – 15 cmH₂O). Khí oxid nitric được sản xuất từ vùng mũi họng sẽ không lẫn vào oxid nitric có nguồn gốc từ đường thở dưới nhờ sự đóng của khẩu cái mềm trong thì thở ra.

Để đảm bảo lưu lượng khí thở ra hằng định: đối với FeNO, Hội nghị đồng thuận đã khuyến cáo lưu lượng thở ra là khoảng 50 ± 5 mL/giây, tuy nhiên vẫn có thể áp dụng các vận tốc lưu lượng khác tùy thuộc vào loại thông tin cần tìm kiếm (viêm ở phần xa nên được đánh giá với các vận tốc lưu lượng thở ra cao). Đối với nNO, tốc độ dòng khí được ATS khuyến cáo sử dụng là 0,25 - 3 L/phút, do tốc độ dòng khí này tạo mức bình ổn đều cho nồng độ khí oxid nitric ở hầu hết các đối tượng trong vòng 20-30 giây.

Thời gian thở ra: Đối với FeNO, bệnh nhân phải thở ra ít nhất là 6 giây đối với người lớn và 4 giây đối với trẻ < 12 tuổi. Phân suất oxid nitric đo được là giá trị trung bình trong giai đoạn bình nguyên kéo dài ít nhất 3 giây, sự chênh lệch giữa giá trị cao nhất và giá trị thấp nhất của giai đoạn bình nguyên này là không quá 10%. Đối với nNO, trẻ có thể hít thở bình thường bằng miệng tùy vào phương pháp đo⁸.

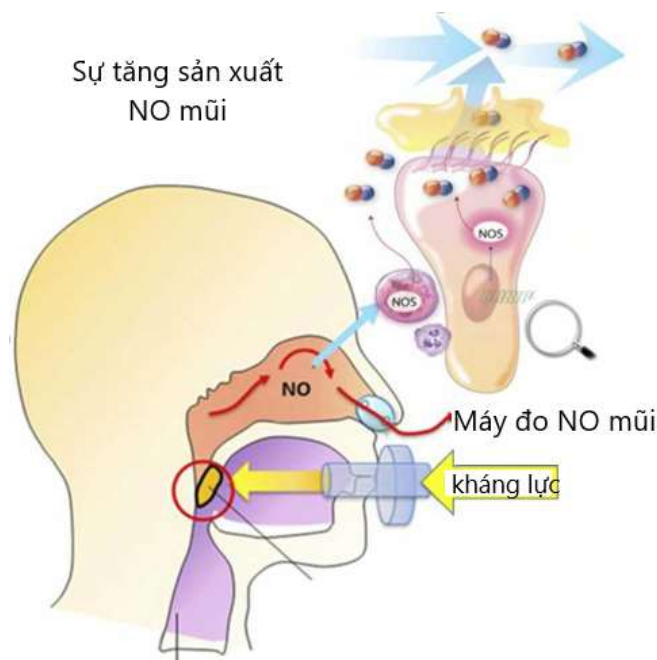
Nồng độ FeNO được tính bằng đơn vị ppb (parts per billion) = 1 phần tỷ đơn vị. Hiện tại có hai phương pháp đo FeNO là đo trực tuyến (online) và đo ngoại tuyến (offline). Mỗi phương pháp có ưu nhược điểm riêng.

- Đo FeNO trực tuyến: Luồng khí thở của bệnh nhân được đo ở thời gian thực qua một hệ thống kín. Yêu cầu trẻ hợp tác tốt, chỉ đo được ở trẻ lớn.
- Đo FeNO ngoại tuyến: Hơi thở của bệnh nhân được bảo quản trong túi kín để sau đó được phân tích. FeNO thu được là nồng độ riêng phần của NO

trong khí thở ra. Do đó kết quả đo này không chính xác bằng đo trực tuyến, tuy nhiên có ưu điểm là không cần sự hợp tác của trẻ, vì vậy có thể đo được ở trẻ nhỏ⁸.

1.5.5.3. Phương pháp đo nNO

Ngày nay, phương pháp đo nNO phổ biến là đưa ống thông vào khoang mũi qua lỗ mũi, hút luồng khí bên trong (5 mL/s) khi bệnh nhân nín thở (10 s) để phân tích trực tiếp nồng độ oxid nitric trong mũi. Một phương pháp khác là đo nNO trong quá trình tuần hoàn lưu lượng khí khi bệnh nhân vẫn thở bình thường qua một lỗ mũi, lỗ mũi còn lại được rút khí với tốc độ 5mL/s. Có thể đo nNO qua mặt nạ chụp mũi với một lần thở ra qua đường mũi với tốc độ lưu lượng khí cố định bằng các thiết bị cầm tay⁷⁴.



Hình 1.7. Nguồn gốc và nguyên lý đo oxid nitric mũi

“Nguồn: Duong-Quy, S., 2019⁷⁴”.

1.5.5.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả đo oxid nitric

a) Các yếu tố nhân trắc

- **Giới tính:** Các nghiên cứu khác nhau trên số lượng cá thể lớn của cùng một chủng tộc cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric khí thở ra và giới⁷⁵.

- **Tuổi:** Ở trẻ em, nồng độ oxid nitric khí thở ra tỷ lệ thuận với tuổi do sự thay đổi kích thước đường dẫn khí theo tuổi thông qua sự tăng chiều cao và diện tích bề mặt cơ thể⁷⁶.

- **Chiều cao:** Ở trẻ nhỏ chiều cao là biến số độc lập có mối liên quan chặt chẽ với nồng độ FeNO. Sự thay đổi chiều cao từ 120 cm đến 180 cm có thể làm tăng gấp đôi nồng độ FeNO từ 7 ppb đến 14 ppb. Mối liên quan này có thể do sự tăng khẩu kính và tiết diện của niêm mạc đường dẫn khí làm tăng mức độ hình thành và khuếch tán oxid nitric ở người có chiều cao lớn⁷⁷.

- **Cân nặng:** Một số nghiên cứu trên quần thể cho thấy mối liên quan tuyến tính thuận giữa cân nặng và FeNO, trong một số trường hợp khi giảm cân ở người béo phì cũng ghi nhận được sự giảm nồng độ FeNO⁷⁸.

b) Các yếu tố nội tại

- **Cơ địa dị ứng:** Cơ địa dị ứng thông qua IgE có liên quan đến nguy cơ tăng nồng độ FeNO từ 15-60%. Có sự khác biệt lớn về mức độ gia tăng FeNO ở người có cơ địa dị ứng. Người dị ứng với nhiều loại dị nguyên có nồng độ FeNO cao hơn người dị ứng ít loại dị nguyên⁷⁹. Điều này cũng xảy ra tương tự với nNO.

- **Khẩu kính đường dẫn khí:** Nghiệm pháp gây co thắt phế quản trong chẩn đoán xác định tình trạng tăng phản ứng phế quản cũng có thể làm giảm nồng độ FeNO ở người bình thường và người bị hen. Điều này gợi ý có mối liên quan giữa FeNO và khẩu kính phế quản, có thể do giảm diện tích bề mặt niêm mạc đường dẫn khí và làm giảm mức độ khuếch tán oxid nitric⁸⁰.

- **Dung tích mũi:** Những thay đổi về dung tích khoang mũi có thể ảnh hưởng đến nNO. Mặt khác, việc liên kết giữa khoang mũi với các xoang tạo

khí oxid nitric cũng có thể bị thay đổi. Bằng chứng liên quan giữa ảnh hưởng của dung tích mũi tới nồng độ nNO vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi⁸¹.

- **Nhịp sinh học:** Một số nghiên cứu không thấy có sự thay đổi FeNO trong ngày ở người khỏe mạnh và ở bệnh nhân hen. Một số nghiên cứu khác trên người bình thường thấy tăng FeNO khoảng 15% vào buổi chiều so với buổi sáng⁸². Tương tự, tác động của nhịp sinh học đến nNO đã được đề cập⁸³ nhưng không hằng định.

- **Gắng sức:** Nồng độ nNO giảm trong quá trình tập các bài thể dục nặng. Do đó cần thận trọng tránh tập thể dục trong vòng 1 giờ trước khi tiến hành đo nNO⁸⁴. Theo khuyến cáo, chỉ nên đo nồng độ oxid nitric sau khi ngưng gắng sức 1 giờ⁸⁵.

- **Nhiễm trùng:** Nhiễm virus đường hô hấp trên hoặc dưới đều làm tăng nồng độ FeNO ở bệnh nhân hen, chỉ nên đo FeNO khi tình trạng nhiễm virus hồi phục hoàn toàn⁸⁶.

c) Các yếu tố ngoại lai

- **Chế độ ăn:** Đồ ăn thức uống giàu nitrat (cải bó xôi, rau xà lách ...) sẽ làm tăng oxid nitric một cách có ý nghĩa. Người bệnh không nên sử dụng thức ăn, đồ uống giàu nitrat một ngày trước khi đo oxid nitric đường thở. Nếu đã sử dụng thức ăn giàu nitrat nên súc miệng bằng chlohexidine để hạn chế ảnh hưởng của nitrat. Nên đo FeNO sau ăn một giờ⁸⁷.

- **Hút thuốc lá:** Có sự suy giảm nhỏ về lượng khí nNO được quan sát thấy ở người hút thuốc lá. Người đang hút thuốc lá có thể làm giảm nồng độ FeNO từ 40-60%. Có mối liên quan giữa mức độ giảm FeNO và thời gian hút thuốc lá. FeNO tăng khoảng 10 phút ngay sau khi hút thuốc lá và trở về bình thường sau 30 phút. Cần tuyệt đối ngưng hút thuốc lá 1 giờ trước khi đo, cần biết rõ tiền sử hút thuốc lá chủ động hoặc thụ động của bệnh nhân⁸⁸.

- **Thuốc:** Thuốc đã được chứng minh là có ảnh hưởng tới nồng độ nNO và FeNO. Corticosteroid làm giảm nồng độ nNO và FeNO ở bệnh nhân hen và viêm mũi dị ứng. Bên cạnh đó, thuốc thông mũi làm giảm khoảng 15%

lượng oxid nitric sản sinh ra từ đường mũi⁸⁹, thuốc giãn mạch làm tăng nồng độ nNO⁹⁰ trong khi thuốc kháng histamin lại không ảnh hưởng⁸⁹.

1.6. Một số nghiên cứu về nồng độ oxid nitric và kiểm soát hen phế quản có viêm mũi dị ứng trên thế giới và Việt Nam.

1.6.1. Các nghiên cứu trên thế giới

Năm 2005, Struben và cộng sự nghiên cứu về giá trị của nNO ở trẻ 6-17 tuổi khỏe mạnh. Nghiên cứu được tiến hành trên 340 bệnh nhân (156 nam và 184 nữ). Kết quả cho thấy nồng độ nNO ở trẻ khỏe mạnh từ 6 - 17 tuổi là 449 ± 115 (ppb). Nồng độ nNO không liên quan đến giới tính, hút thuốc lá thụ động hay chỉ số khối cơ thể (BMI)⁹¹.

Năm 2012, Keong Jung Lee và cộng sự nghiên cứu trên 35 bệnh nhân viêm mũi dị ứng và 34 người khỏe mạnh cho thấy nồng độ nNO ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng là 389 ± 119 ppb và FeNO ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng là $64,8 \pm 55,9$ ppb cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (nNO = 276 ± 88 ppb và FeNO = $33,0 \pm 24,0$ ppb), trong đó nồng độ nNO ở nhóm VMDU' dai dẳng thấp hơn đáng kể so với nhóm viêm mũi dị ứng gián đoạn. Tác giả kết luận nNO có thể giảm khi triệu chứng viêm mũi dị ứng nặng và kéo dài⁹².

Năm 2014, Kumar và cộng sự nghiên cứu nồng độ nNO ở 25 trẻ HPQ, 25 trẻ HPQ có VMDU', 25 trẻ VMDU' và 15 trẻ khỏe mạnh. Kết quả cho thấy nồng độ nNO ở trẻ HPQ có VMDU' là $336,42 \pm 12$ ppb, cao hơn nhóm trẻ khỏe mạnh là $114,5 \pm 76$ ppb ($p < 0,05$). Nghiên cứu này cũng cho kết quả nNO ở nhóm HPQ không VMDU' là $100,58 \pm 111$ ppb, không khác biệt so với nhóm trẻ khỏe mạnh ($p > 0,05$)⁹³.

Năm 2017, Amaral và cộng sự nghiên cứu ứng dụng bảng câu hỏi CARATkids trong kiểm soát hen có VMDU' ở Brazil. Kết quả cho thấy chỉ số Cronbach alpha là 0,81. Điểm CARATkids ≤ 3 xác định hen và VMDU' kiểm soát tốt (độ nhạy 97% và độ đặc hiệu 67%) và CARATkids ≥ 6 xác định hen

và VMDU kiểm soát kém (độ nhạy 56% và độ đặc hiệu 96%). Điểm CARATkids và điểm ACT có mối tương quan nghịch biến chặt chẽ với hệ số tương quan là $r = -0,76$ (CI 95%, -0,86; -0,65)⁵⁹.

Năm 2020, Sabina và cộng sự nghiên cứu trên 179 đối tượng gồm 25 trẻ khỏe mạnh, 47 trẻ VMDU, 49 trẻ hen không VMDU và 58 trẻ hen có VMDU cho thấy nồng độ nNO ở bệnh nhân VMDU là $2322,3 \pm 447,24$ ppb và ở bệnh nhân VMDU có hen là $2397,3 \pm 423,25$ ppb, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trẻ mắc hen đơn thuần và ở nhóm chứng (nồng độ nNO tương ứng là $1017,4 \pm 396,85$ và $836,2 \pm 333,47$ ppb)⁹⁴.

Năm 2020, Batmaz và cộng sự nghiên cứu áp dụng bảng câu hỏi CARAkids ở Thổ Nhĩ Kỳ với chỉ số Cronbach alpha là 0,841, điểm giới hạn ≤ 5 của CARATKids có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu là 91,1% để xác định kiểm soát được 2 bệnh đồng thời theo cả GINA và ARIA⁹⁵.

1.6.2. Các nghiên cứu ở Việt Nam

Năm 2017, Dương Quý Sỹ và cộng sự, nghiên cứu trên 628 đối tượng bao gồm 217 người khỏe mạnh (98 trẻ em, 10 ± 4 tuổi; 119 người lớn, 50 ± 16 tuổi), 168 người có viêm mũi dị ứng đơn thuần (54 trẻ em, 10 ± 3 tuổi; 114 người lớn, 49 ± 15 tuổi) và 243 người mắc hen và viêm mũi dị ứng (115 trẻ em, 10 ± 3 tuổi; 128 người lớn, 51 ± 14 tuổi). Kết quả cho thấy nồng độ nNO cao hơn đáng kể ở những người có viêm mũi dị ứng và hen so với người khỏe mạnh (1614 ± 629 ppb và 1686 ± 614 ppb so với 582 ± 161 ppb; với $p < 0,001$ và $p < 0,001$). Ở những đối tượng viêm mũi dị ứng, điểm cut-off cho nNO giúp chẩn đoán mắc viêm mũi dị ứng là 775 ppb ở trẻ em và 799 ppb ở người lớn (độ nhạy: 92,68% và 92,63%; độ đặc hiệu: 91,67% và 95,00%, tương ứng). Ở những người mắc hen và viêm mũi dị ứng, điểm cut-off của nNO cao hơn, đặc biệt ở trẻ hen là 1458 ppb; với độ nhạy là 72,97% và độ đặc hiệu là 95,83%)⁹⁶.

Năm 2020, Dương Quý Sỹ và cộng sự nghiên cứu hiệu quả điều trị trên oxid nitric mũi ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng dai dẳng cho thấy, sau 6 tháng

điều trị, nồng độ nNO và triệu chứng lâm sàng cải thiện đáng kể. Nhóm bệnh nhân điều trị bằng corticoid tại mũi có mức nNO giảm thấp hơn so với nhóm điều trị bằng kháng histamin và kháng leukotrien (732 ± 298 ppb so với 985 ± 253 ppb, $p < 0,05$)⁹⁷.

Năm 2018, Phạm Khắc Tiệp nghiên cứu về ứng dụng thang điểm CARATkids trong kiểm soát hen và VMDU trên 76 trẻ em từ 6-12 tuổi tại Khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp, Bệnh viện Nhi trung ương. Kết quả cho thấy điểm CARATkids ở trẻ HPQ có VMDU ở trẻ HPQ có kiểm soát là $3 \pm 1,33$ so với $8,55 \pm 1,71$ ở trẻ HPQ không kiểm soát ($p < 0,05$), có mối tương quan nghịch biến giữa điểm ACT và điểm CARATkids ($r = -0,895$; $p < 0,001$)⁹⁸.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Nhóm bệnh nhân hen phế quản có viêm mũi dị ứng

- 124 bệnh nhân được chẩn đoán hen phế quản có viêm mũi dị ứng đến khám và điều trị tại Bệnh viện Nhi trung ương được mời tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân HPQ có VMDU: bệnh nhân được chẩn đoán hen phế quản theo GINA 2016⁵⁴ và viêm mũi dị ứng theo ARIA 2008²

❖ Bệnh nhân từ 6 đến 15 tuổi.

❖ Bệnh nhân HPQ được chẩn đoán lần đầu tiên.

❖ Bệnh nhân đã được chẩn đoán HPQ nhưng chưa điều trị dự phòng.

❖ Bệnh nhân HPQ bỏ thuốc điều trị dự phòng trên 3 tháng.

❖ Bệnh nhân có triệu chứng của viêm mũi dị ứng, đã được khám và chẩn đoán viêm mũi dị ứng trước đây hoặc hiện tại.

❖ Bệnh nhân không trong cơn hen cấp

❖ Bệnh nhân được tiến hành nghiên cứu dưới sự đồng ý và giám sát của cha mẹ hoặc người thường xuyên trực tiếp chăm sóc trẻ.

- Tiêu chuẩn loại trừ

❖ Bệnh nhân được phân loại hen bậc 1 không có chỉ định dùng thuốc điều trị dự phòng hen

❖ Bệnh nhân hen có kèm theo bệnh lý khác như: bệnh tim bẩm sinh, bệnh lý gan mật, thận tiết niệu, thần kinh, rối loạn nhận thức...

❖ Bệnh nhân không có khả năng hiểu và thực hiện được các hướng dẫn khi tham gia đo chức năng hô hấp và đo nồng độ NO đường thở.

2.1.2. Nhóm tham chiếu

Bệnh nhân hen phế quản không viêm mũi dị ứng:

- Mục đích chọn nhóm: sử dụng để tham chiếu và so sánh giá trị nNO ở trẻ HPQ không VMDU' so với trẻ HPQ có VMDU'.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân HPQ không VMDU': bệnh nhân được chẩn đoán hen phế quản theo GINA 2016⁵⁴

- + Bệnh nhân từ 6 đến 15 tuổi.
- + Bệnh nhân HPQ được chẩn đoán lần đầu tiên.
- + Bệnh nhân đã được chẩn đoán HPQ nhưng chưa điều trị dự phòng.
- + Bệnh nhân HPQ bỏ thuốc điều trị dự phòng trên 3 tháng.
- + Bệnh nhân không có triệu chứng của viêm mũi dị ứng, đã được khám và loại trừ viêm mũi dị ứng.

+ Bệnh nhân có khả năng hiểu và thực hiện được các hướng dẫn khi tham gia đo chức năng hô hấp và đo nồng độ oxid nitric khí thở ra.

- + Bệnh nhân không trong cơn hen cấp
- + Bệnh nhân được tiến hành nghiên cứu dưới sự đồng ý và giám sát của cha mẹ hoặc người thường xuyên trực tiếp chăm sóc trẻ.

- Tiêu chuẩn loại trừ

- + Bệnh nhân HPQ bậc 1 không dùng dùng thuốc dự phòng hen
- + Bệnh nhân HPQ có kèm theo bệnh lý khác như: bệnh tim bẩm sinh, bệnh lý gan mật, thận tiết niệu, thần kinh...

Nhóm trẻ khỏe mạnh:

- Mục đích chọn nhóm: tham chiếu giá trị nNO, FeNO, chức năng hô hấp so với trẻ khỏe mạnh

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

- + Tuổi: 6-15 tuổi
- + Trẻ hiện tại không có triệu chứng mũi xoang.

+ Những trẻ này hoàn toàn không có tiền sử ho khò khè, viêm mũi dị ứng hoặc các bệnh lý dị ứng khác; không mắc các bệnh lý toàn thân.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Trẻ không có khả năng hiểu và thực hiện được các hướng dẫn khi tham gia đo chức năng hô hấp và đo nồng độ oxid nitric.

+ Trẻ và gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.3. Địa điểm nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Miễn dịch- Dị ứng- Khớp, Bệnh viện Nhi trung ương.

2.1.4. Thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành từ 01/10/2016 đến 31/12/ 2019.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

- Mục tiêu 1: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- Mục tiêu 2: Nghiên cứu mô tả theo dõi dọc, so sánh trước và sau điều trị.

- Mục tiêu 3: Nghiên cứu mô tả.

Mỗi trẻ hen phế quản có hoặc không có viêm mũi dị ứng đều được mời tham gia nghiên cứu 4 lần:

Lần 1: tại thời điểm đầu tiên thăm khám (T0)

Lần 2: tái khám sau 1 tháng (T1)

Lần 3: tái khám sau 3 tháng (T3)

Lần 4: tái khám sau 6 tháng (T6)

Trẻ khỏe mạnh được mời tham gia nghiên cứu 1 lần (T0): trẻ được thăm khám và đo nồng độ oxid nitric đường thở và chức năng hô hấp.

2.2.1. Cơ mẫu nghiên cứu

- Áp dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện: tất cả các trẻ đủ tiêu chuẩn lựa chọn đến khám tại Khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp trong thời gian nghiên cứu được mời vào tham gia nghiên cứu.

Nhóm hen phế quản có viêm mũi dị ứng

- Cỡ mẫu cho mục tiêu 1: xác định nồng độ nNO dựa vào công thức:

Áp dụng công thức ước tính chỉ số trung bình:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{S^2}{(X \cdot \varepsilon)^2}$$

n: số bệnh nhân nghiên cứu.

Với khoảng tin cậy 0,95 ($\alpha = 0,05$). $Z^2_{1-\alpha/2} = 1,96$

ε : mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể, dao động từ 0,05-0,5 (0,2-0,3).

S: phương sai.

Theo nghiên cứu của Struben, giá trị của nNO ở trẻ 6-17 tuổi khỏe mạnh là 449 ± 115 (ppb)⁹¹.

$$n = 1,96^2 * \frac{115^2}{(449 \times 0,05)^2} = 101$$

- Cỡ mẫu cho mục tiêu 2 và 3: chọn cỡ mẫu thuận tiện.

- Ước tính chọn ít nhất 101 trẻ HPQ có VMDU tham gia nghiên cứu

Nhóm trẻ hen phế quản không viêm mũi dị ứng: Do tỷ lệ trẻ HPQ không VMDU thấp, chúng tôi chọn chủ đích 30 trẻ HPQ không VMDU từ 6 đến 15 tuổi (22 trẻ nam; 8 trẻ nữ) thỏa mãn tiêu chuẩn được mời tham gia nghiên cứu.

Nhóm trẻ khỏe mạnh: Chọn 30 trẻ khỏe mạnh có độ tuổi từ 6 tuổi đến 15 tuổi (19 trẻ nam; 11 trẻ nữ) được cha mẹ và trẻ đồng ý cho tham gia nghiên cứu. Đây là các trẻ đi khám sức khỏe định kỳ tại bệnh viện Nhi Trung ương.

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.2.1. Bước 1: Chọn bệnh nhân vào nghiên cứu (thời điểm T0)

Bệnh nhân đến khám tại phòng khám Bệnh viện Nhi trung ương được hỏi bệnh, khám lâm sàng, làm các xét nghiệm để chẩn đoán xác định hen phế quản (có và không có viêm mũi dị ứng kèm theo).

Bệnh nhân sau khi được chẩn đoán xác định bệnh hen phế quản, có hay không có viêm mũi dị ứng, không trong con hen cấp từ 6-15 tuổi được mời tham gia nghiên cứu*.

Các trẻ HPQ và cha mẹ được phỏng vấn đánh giá kiểm soát hen trước điều trị theo tiêu chuẩn GINA 2016 và bảng câu hỏi ACT

Các trẻ HPQ có VMDU và cha mẹ được phỏng vấn bảng câu hỏi CARATkids theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

Bệnh nhân được chỉ định các xét nghiệm công thức máu, IgE, đo chức năng hô hấp (CNHH), FeNO, nNO, test lấy da với dị nguyên hô hấp.

Những trẻ từ 6-15 tuổi không có triệu chứng mũi, không có tiền sử bản thân mắc các bệnh lý dị ứng đến khám sức khỏe tại bệnh viện Nhi Trung ương được mời vào nhóm tham chiếu khỏe mạnh.

Các trẻ này được đo CNHH và FeNO, nNO**.

2.2.2.1. Bước 2: Điều trị và đánh giá kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng

Bệnh nhân HPQ không VMDU được kiểm soát hen theo hướng dẫn của GINA 2016⁵⁴***:

- Hen bậc 2: dùng ICS liều thấp phối hợp SABA khi cần.
- Hen bậc 3: dùng ICS liều trung bình phối hợp SABA khi cần.

Bệnh nhân HPQ có VMDU được kiểm soát hen phế quản theo GINA 2016⁵⁴ và kiểm soát viêm mũi dị ứng theo hướng dẫn của ARIA 2008²***:

- Dự phòng viêm mũi dị ứng theo mức độ nặng của bệnh

- VMDU gián đoạn - nhẹ: thuốc kháng histamin H1 đường uống khi có triệu chứng.

- VMDU gián đoạn - trung bình/nặng: điều trị bằng LTRAs, nếu cần có thể thêm thuốc kháng histamin H1 đường uống.

- VMDU dai dẳng - nhẹ: điều trị bằng LTRAs, nếu cần có thể thêm thuốc kháng histamin H1 đường uống. Lựa chọn corticosteroid đường mũi liều thấp nếu trước đó trẻ đáp ứng kém với thuốc kháng histamin H1 và LTRAs.

- VMDU dai dẳng - trung bình/nặng: Điều trị bằng LTRAs kết hợp corticosteroid đường mũi liều thấp hoặc điều trị bằng corticosteroid đường mũi liều cao. Nếu các triệu chứng nghiêm trọng, thêm kháng histamin H1 uống lúc bắt đầu điều trị.

- Điều trị dự phòng hen theo hướng dẫn của GINA 2016⁵⁴ (trương tự bệnh nhân hen không viêm mũi dị ứng).

2.2.2.3. *Bước 3: Tái khám, đánh giá kiểm soát hen - viêm mũi dị ứng và điều chỉnh thuốc dự phòng*

- Thời điểm tái khám: sau 1 tháng điều trị dự phòng (T1),

- sau 3 tháng điều trị dự phòng (T3)

- sau 6 tháng điều trị dự phòng (T6).

- Khám lâm sàng, kiểm tra tuân thủ điều trị và cách xịt thuốc.

- Phỏng vấn bảng kiểm soát hen theo GINA, ACT và CARATkids (đối với trẻ HPQ có VMDU)

- Đo FeNO, nNO và CNHH

- Điều chỉnh thuốc dự phòng hen theo hướng dẫn của GINA 2016⁵⁴, điều chỉnh thuốc kiểm soát viêm mũi dị ứng theo ARIA 2008² ***:

Chú thích:

* *Chẩn đoán hen phế quản được tiến hành bởi bác sĩ khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp, chẩn đoán viêm mũi dị ứng được tiến hành bởi bác sĩ khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp và bác sĩ khoa Tai Mũi Họng, Bệnh viện Nhi trung ương.*

** *Nghiên cứu sinh trực tiếp tiến hành đo FeNO, nNO cho hầu hết các bệnh nhân, trong cả 4 lần thăm khám; tham gia đo chức năng hô hấp, làm test lấy da cho bệnh nhân cùng các bác sĩ và điều dưỡng khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp.*

*** *Các bệnh nhân được điều trị kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng bởi các bác sĩ chuyên khoa của khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp.*

2.2.2.4. *Bước 4: Nhập liệu và xử lý số liệu*

2.3. Các phương pháp thu thập dữ liệu

2.3.1. Các thông tin chung và yếu tố liên quan

Hỏi và khám lâm sàng để thu thập các thông tin sau:

- Tuổi.
- Giới: nam, nữ.
- Cân nặng, chiều cao.
- BMI theo tuổi và giới.
- Tuổi khởi phát khò khè
- Tuổi chẩn đoán xác định hen.
- Tình trạng phơi nhiễm khói thuốc lá.
- Tiền sử dị ứng cá nhân và gia đình.
- Mức độ kiểm soát hen theo GINA 2016⁵⁴

Bảng 2.1. Đánh giá mức độ kiểm soát hen theo GINA 2016

Trong 4 tuần qua, bệnh nhân có		Kiểm soát hoàn toàn	Kiểm soát một phần	Không kiểm soát
Triệu chứng ban ngày > 2 lần/tuần?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>	Không có	Có 1- 2 đặc điểm	Có 3 - 4 đặc điểm
Bất kỳ đêm nào thức giấc do hen?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>			
Cần thuốc giảm triệu chứng > 2 lần/tuần?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>			
Giới hạn bất kỳ hoạt động nào do hen?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>			

- Mức độ kiểm soát hen theo thang điểm ACT - Asthma control test⁵⁶

Test c-ACT cho trẻ 4 - 11 tuổi có 4 câu hỏi cho trẻ và 3 câu hỏi dành cho bố mẹ hoặc người chăm sóc (phụ lục 1). Dựa vào tổng số điểm trong 7 câu hỏi để phân loại mức độ kiểm soát hen:

- + Dưới 20 điểm: Tình trạng hen của trẻ chưa được kiểm soát.
- + Từ 20- 27 điểm: Tình trạng hen của trẻ có thể đang được kiểm soát.

Test kiểm soát hen theo ACT cho trẻ ≥ 12 tuổi bao gồm 5 câu hỏi cho trẻ tự trả lời (phụ lục 1). Dựa vào tổng số điểm trong 5 câu hỏi phân loại mức độ kiểm soát hen:

- + Dưới 20 điểm: Hen chưa được kiểm soát
- + Từ 20-24 điểm: Hen được kiểm soát tốt
- + 25 điểm: Hen kiểm soát hoàn toàn
- Điểm CARATkids đối với trẻ HPQ có VMDU⁵

Bộ câu hỏi CARATkid gồm 13 câu hỏi, 8 câu hỏi cho trẻ và 5 câu hỏi cho người lớn, với 1 điểm được tính cho câu trả lời có^{5, 6, 58} (phụ lục 2).

Đánh giá kết quả:

+ ≤ 3 đ: Kiểm soát hen và VMDU tốt

+ ≥ 6 đ: Kiểm soát hen và VMDU kém⁵⁹

2.3.2. Các chỉ số cận lâm sàng

2.3.2.1. Xét nghiệm công thức máu:

- Đếm số lượng bạch cầu bằng máy đếm tự động Sysmex XN-3000, sản xuất tại Nhật Bản, thực hiện tại khoa Huyết học Bệnh viện Nhi trung ương.

Số lượng bạch cầu ái toan (BCAT) tăng khi trên 300 BC/ μ l⁹⁹.

2.3.2.2. Xét nghiệm IgE toàn phần

- Định lượng IgE trong máu bằng kỹ thuật hóa phát quang trên máy Cobus 6000 do hãng Hitachi của Nhật Bản sản xuất, thực hiện tại khoa Sinh hóa Bệnh viện Nhi trung ương.

Nồng độ IgE ở người khỏe mạnh, không bị dị ứng tăng dần theo tuổi, cao nhất ở trẻ em lứa tuổi 10-15, rồi giảm dần ở tuổi trưởng thành¹⁰⁰. Theo khuyến cáo của hãng, giá trị IgE bình thường ở trẻ em: <200 IU/ml.

2.3.2.3. Test lấy da:

- Khi dị nguyên đặc hiệu thâm nhập vào tổ chức da, dị nguyên sẽ kết hợp với kháng thể IgE bám trên bề mặt tế bào mast ở mô dưới da, hình thành phức hợp kháng nguyên - kháng thể. Phức hợp này tác động trực tiếp lên bề mặt tế bào mast dẫn đến sự phân hủy tế bào này và giải phóng ra một số hóa chất trung gian, chủ yếu là histamin. Do tác dụng của histamin tác động lên mô dưới da gây phù nề, xung huyết, sản ngứa nơi thử test. Dựa vào mức độ xung huyết, sản đỏ và đặc biệt là đường kính của nốt sản để đánh giá kết quả thử test.

Cách tiến hành: Sử dụng chế phẩm dị nguyên do hãng Stallergenes - Pháp cung cấp, gồm các dị nguyên đặc hiệu hô hấp đã được chuẩn hóa ở nồng độ 166 IU/ml, các dị nguyên được mô tả ở bảng dưới đây

Nhóm dị nguyên	Dị nguyên
Mạt nhà	Dermatophagoides Pteronyssius
	Dermatophagoides Farinae
	Blomia tropicalis
Lông và biểu bì súc vật	Mèo
	Chó
	Gián

Chứng âm tính: Dung dịch Glycerol - Salin (50% Glycerol)

Chứng dương tính: Histamin 1mg/ml

Cách tiến hành và đọc kết quả: Dựa theo phương pháp thực hiện test lấy da của Stephan, 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 ≥ 3 mm hoặc $> 50\%$ so với chứng dương tính.

2.3.2.4. Đo chức năng hô hấp

- Sử dụng máy KOKO sản xuất tại Mỹ, thực hiện ở tất cả các bệnh nhân nghiên cứu tại phòng đo CNHH - Khoa Miễn dịch - Dị ứng – Khớp, Bệnh viện Nhi trung ương.

Chuẩn bị máy: Máy được định chuẩn và kiểm tra đầy đủ các điều kiện kỹ thuật cần thiết như: Độ ẩm, nhiệt độ phòng, test chuẩn trước khi đo.

Chuẩn bị bệnh nhân: bệnh nhân nghỉ ít nhất 15 phút trước khi đo, không sử dụng SABA trong vòng 4 giờ, không sử dụng LABA 24 giờ trước khi đo CNHH.

Giải thích và hướng dẫn bệnh nhân cách tiến hành đo:

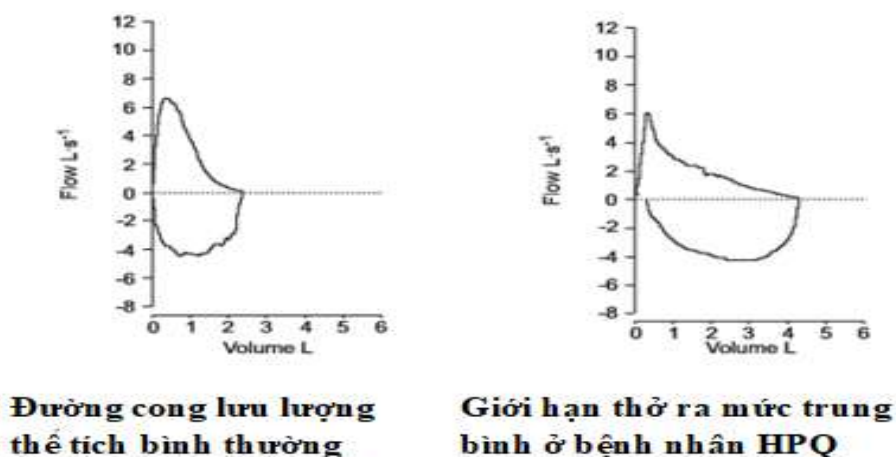
Cho bệnh nhân đo ở tư thế đứng thẳng, miệng ngậm chặt ống thở, kẹp mũi, sau đó đo dung tích thở chậm (SVC), và đo FVC dung tích phổi khi hít vào hết sức và thở ra hết sức. Bệnh nhân thở bình thường 1-2 nhịp rồi sau đó hít vào tối đa, sau đó thở ra nhanh, mạnh hết khả năng (FVC), đo như vậy 3 lần rồi 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 FEV1, FVC và tỷ số FEV1/FVC.

Thông khí phổi bình thường khi:

VC hoặc FVC > 80% chỉ số lý thuyết, FEV1/FVC > 70%.

Trong HPQ thường có rối loạn thông khí tắc nghẽn với hình dạng đường cong lưu lượng thể tích có dạng hẹp về phía trục hoành: FEV1 < 80%, FEV1/FVC ≤ 70%.



Hình 2.1. Đường cong lưu lượng thể tích

“Nguồn: Miller M. R., et al., 2005¹⁰¹”.

Phân chia mức độ rối loạn thông khí theo GINA 2019 gồm 3 mức độ như sau:

- Mức độ nhẹ: FEV1 > 80% số lý thuyết.
- Mức độ trung bình: FEV1: 60-80% số lý thuyết.

- Mức độ nặng: FEV1 < 60% số lý thuyết.
- Ở trẻ em: FEV1 < 90% là có ý nghĩa¹⁰².

2.3.2.5. Test phục hồi phế quản:

- Đánh giá khả năng đáp ứng giãn phế quản. Tất cả các bệnh nhân đo chức năng hô hấp đều được làm test phục hồi phế quản với Salbutamol (Ventolin).

Cách tiến hành:

- Đo FEV1 trước khi làm test.
- Cho bệnh nhân xịt Ventolin 100µg x 2 nhát qua đường miệng, mỗi nhát cách nhau 2 phút.
- Đợi 10- 15 phút.
- Đo lại FEV1 sau xịt Ventolin.

Đánh giá kết quả: Test được đánh giá là dương tính khi tăng FEV1 ≥ 12% và 200ml so với trước khi xịt Ventolin.

2.3.2.6. Đo nồng độ oxid nitric trong khí thở ra - FeNO (Fraction exhaled Nitric Oxide)

Sử dụng máy đo HYP AIR FeNO của hãng Medisoft, có thể đo được nồng độ oxid nitric đường thở cho trẻ em > 5 tuổi và người lớn, thực hiện tại Khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp, Bệnh viện Nhi trung ương.

Phương pháp đo oxid nitric khí thở ra

Sử dụng phương pháp đo FeNO trực tuyến: Luồng khí thở ra của bệnh nhân được đo ở một thời điểm qua một hệ thống kín.

Kỹ thuật đo oxid nitric khí thở ra

Chuẩn bị bệnh nhân:

Trước khi đo ít nhất 1 giờ, bệnh nhân cần:

Không vận động gắng sức

Không đo chức năng hô hấp, làm test kích thích phế quản, test hồi phục phế quản trước đo FeNO

Cách tiến hành:

Quy trình ban đầu – Nhập dữ liệu bệnh nhân

Bước 1: Thêm bệnh nhân

- Click vào phím ADD và điền thông tin của bệnh nhân
- Sau khi điền xong, bấm “OK”

Bước 2: Bảng thông tin bệnh nhân (thêm thông tin)

- Điền thông tin bệnh nhân (nếu cần thiết), chọn “Predicted Value”
- Xác nhận thông tin, bấm “OK”
- Quay trở lại màn hình nhập dữ liệu bệnh nhân

Đo và kiểm tra nồng độ oxid nitric khí thở ra

Bước 1: Đo giá trị oxid nitric

- Bấm phím đo NO.



Hình 2.2. Phím đo FeNO.

“Nguồn: Tài liệu hướng dẫn sử dụng máy đo FeNO – Hãng Medisoft, 2016”.

- Nhập cân nặng và chiều cao (bắt buộc) và các chỉ số khác (tùy chọn)



Hình 2.3. Lựa chọn lưu lượng đo FeNO

“Nguồn: Ảnh chụp tại Khoa Miễn dịch – Dị ứng – khớp, 2016”.

Bước 2: Lựa chọn lưu lượng thở ra (E) 50ml/s

Bước 3: Bắt đầu đo

- Bấm vào phím bắt đầu (D)

- Chờ khởi động

Bước 4: Thực hiện theo chỉ dẫn trên màn hình

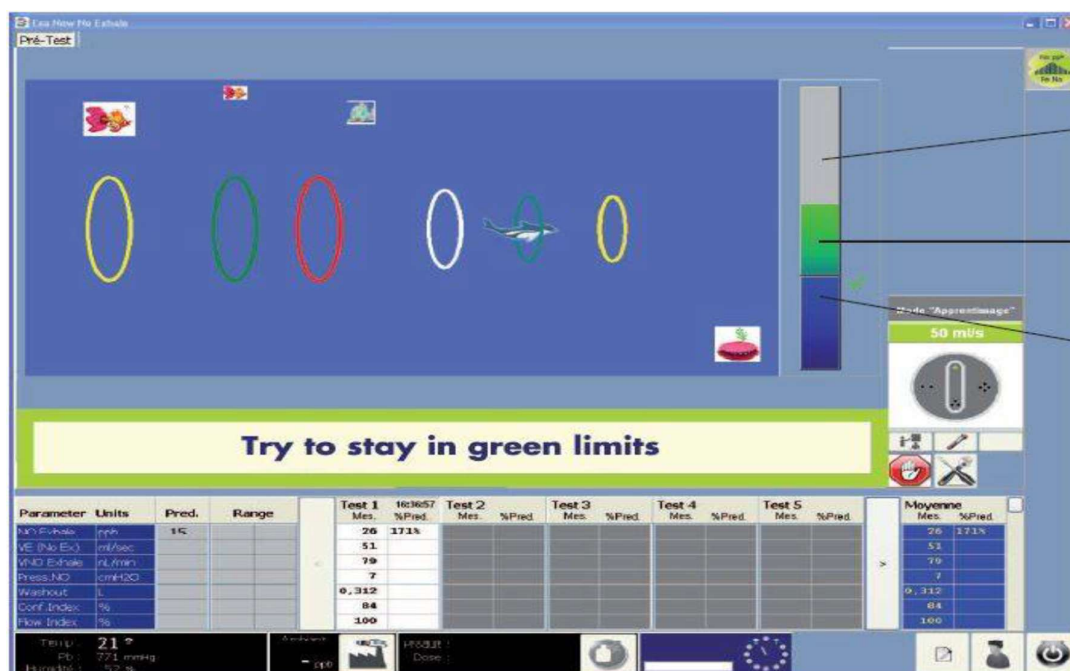
- Ngậm miệng vào ống thổi và thực hiện theo chỉ dẫn

Bước 5: Bắt đầu hít vào

- Yêu cầu bệnh nhân hít vào cho tới khi đạt ngưỡng áp lực từ 4 – 10 cmH₂O (mũi tên chỉ vào khu vực màu xanh lá cây).

Bước 6: Cuối chu kỳ hít vào, bệnh nhân thở ra hoàn toàn

- Yêu cầu bệnh nhân thở ra tại lưu lượng đã lựa chọn trong thời gian trên 10 giây (6 giây đối với trẻ em). Lưu lượng thở ra được kiểm soát bằng mũi tên trong khu vực màu xanh lá cây.



Hình 2.4. Màn hình chỉ thị lưu lượng thở ra trong quá trình đo
 “Nguồn: Tài liệu hướng dẫn sử dụng máy đo FeNO – Hãng Medisoft, 2016”.

Để kích thích bệnh nhân nhi và tăng cường sự hợp tác trong quá trình thở ra ở lưu lượng tham chiếu, chỉ thị lưu lượng được thể hiện bằng con cá voi bơi xuyên qua 06 vòng tròn.

Bước 7: Cuối chu kỳ thở ra

- Thang hiển thị màu xanh da trời: thể tích thở ra và màu xanh lá cây: thể tích mẫu

- Khi có hiển thị “Sample correctly taken” cho biết là quá trình kiểm tra đã kết thúc.

Bước 8: Khởi động phân tích khí NO

Đo lần 1: Đo không khí trong phòng

- Hiển thị nồng độ khí NO

- Thời gian đo mẫu khoảng 65 giây

- Phân tích kết thúc khi có hiển thị hoàn thành.

Đo lần 2: Kiểm tra thang đo mức độ tin cậy. Nếu dưới 60% thì đo lại



Hình 2.5. Màn hình kết quả

“Nguồn: Tài liệu hướng dẫn sử dụng máy đo FeNO – Hãng Medisoft, 2016”.

Các ngưỡng nồng độ oxid nitric khí thở ra ở trẻ em theo khuyến cáo của ATS¹⁰³:

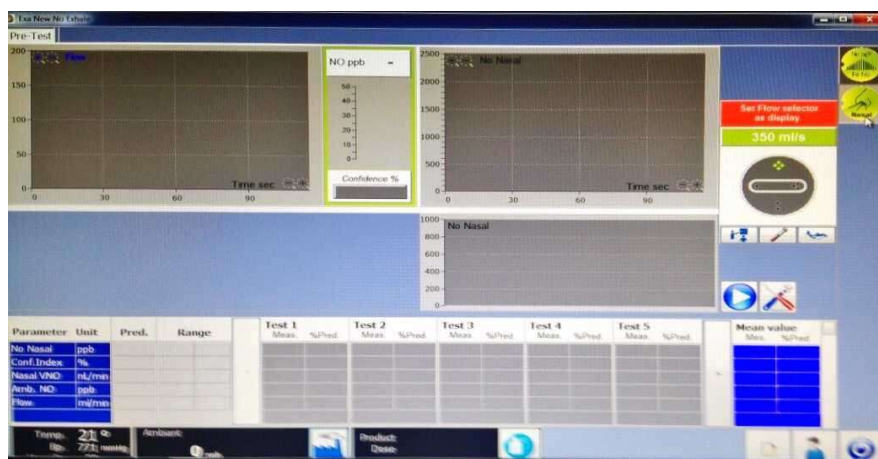
- ▶ FeNO <20 ppb: bình thường
- ▶ FeNO: 20-35 ppb: tăng mức độ trung bình.
- ▶ FeNO >35 ppb: tăng cao.

Phiên giải kết quả trên bệnh nhân hen

Kết quả FeNO	Phiên giải kết quả	
< 20 ppb	Không viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan	Hen tăng bạch cầu trung tính Có đáp ứng tốt với điều trị ICS? Có giảm liều ICS?
20-35 ppb	Viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan thể trung bình	Điều chỉnh liều ICS phụ thuộc vào các triệu chứng lâm sàng. Không cần thay đổi nếu tình trạng bệnh nhân ổn định
35-50 ppb	Viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan liên tục	Điều trị chưa đủ: - Đáp ứng kém - Thuốc chưa đủ liều - Việc thở vào khó khăn
>50 ppb	Viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan	Điều trị chưa đủ: - Đáp ứng kém - Thuốc chưa đủ liều - Việc thở vào khó khăn - Cần nhắc việc nặng lên của bệnh

Kỹ thuật đo oxid nitric mũi

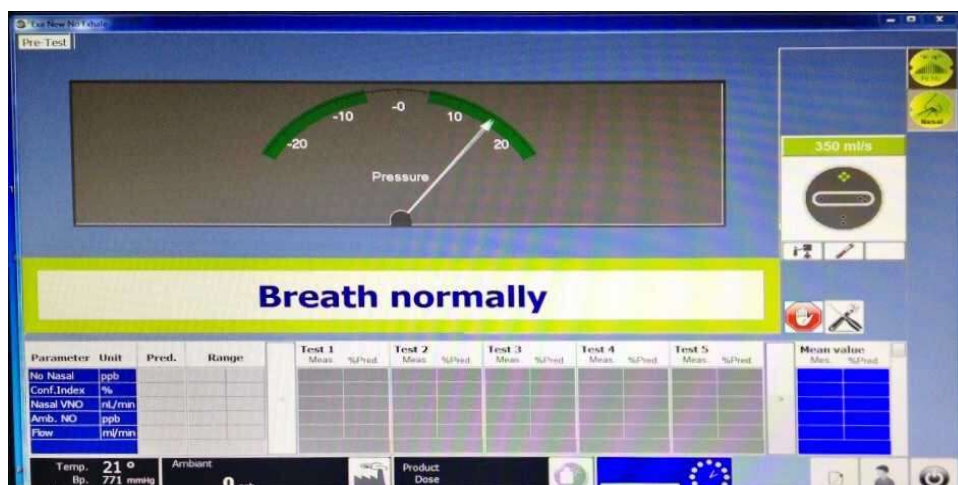
- Bệnh nhân ngồi tư thế thoải mái
- Chọn đo biểu tượng đo nNO và chọn lưu lượng thở ra là 350ml/s



Hình 2.6. Chọn lưu lượng thở ra khi đo oxid nitric mũi

“Nguồn: Ảnh chụp tại Khoa Miễn dịch – Dị ứng – khớp, 2016”.

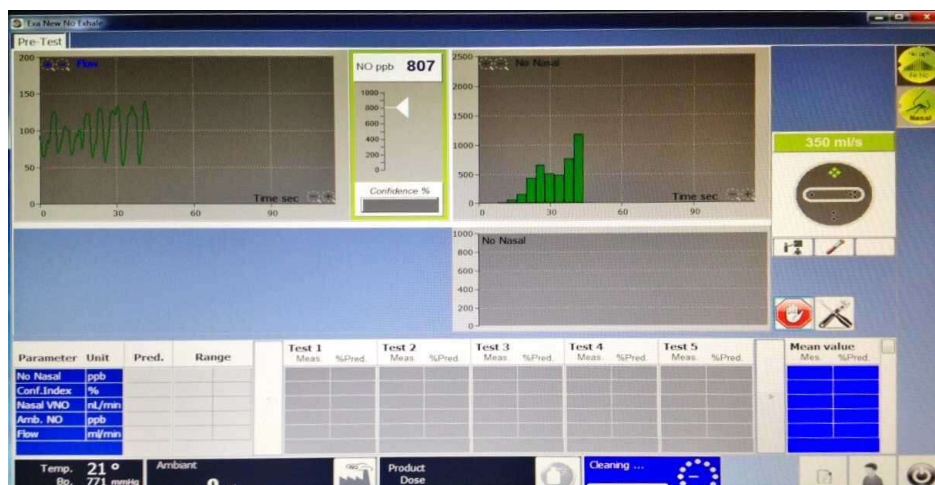
- Đặt đầu oliu vào bên mũi cần đo
- Hướng dẫn bệnh nhân ngậm ống đo và hít vào thở ra bằng miệng liên tục trong 30 giây



Hình 2.7. Màn hình đo oxid nitric mũi: Bệnh nhân hít vào thở ra liên tục đạt ngưỡng áp lực (mũi tên chỉ vào khu vực màu xanh lá cây)

“Nguồn: Ảnh chụp tại Khoa Miễn dịch – Dịch – khớp, 2016”.

- Phân tích kết thúc khi có hiển thị hoàn thành và màn hình kết quả



Hình 2.8. Màn hình kết quả đo oxid nitric

“Nguồn: Ảnh chụp tại Khoa Miễn dịch – Dịch – khớp, 2016”.

- Đo lần 2 với bên mũi còn lại, lấy giá trị trung bình của hai lần đo.

Phiên giải kết quả:

Xác định giá trị giới hạn của nNO để phân biệt bệnh nhân viêm mũi dị ứng đối với các cá thể khỏe mạnh phụ thuộc vào từng phòng thí nghiệm với phương pháp đo của họ¹⁰⁴.

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu sau khi được thu thập được mã hóa theo mẫu thống nhất nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0.

- Các kết quả được tính theo tỷ lệ phần trăm đối với biến rời rạc.
 - Biến định lượng: tính trị số trung bình /trung vị, phương sai/độ lệch chuẩn, tỷ lệ phần trăm. Trong đó tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn dưới dạng $X \pm SD$ với các biến định lượng khi có phân bố chuẩn. Tính trung vị (mean-max) với các biến định lượng khi phân bố không chuẩn.
 - So sánh giá trị trung bình giữa các biến định lượng bằng Student test. So sánh nhiều hơn hai giá trị trung bình bằng test ANOVA một chiều.
 - So sánh sự khác biệt giữa các biến định tính bằng test Chi-Square. So sánh nhiều hơn 2 tỷ lệ bằng test Chi-Square 2 phía.
 - Thực hiện kiểm định Mann-Whitney để so sánh hai trung vị, kiểm định Kruskal-Wallis để so sánh khi biến định lượng không tuân theo phân bố chuẩn.
 - So sánh ghép cặp trước và sau điều trị.
 - Hệ số tương quan r để tìm mối tương quan giữa các biến định lượng.
- Ý nghĩa của hệ số tương quan

Hệ số tương quan	Ý nghĩa
$\pm 0,01$ đến $\pm 0,1$	Mối tương quan quá thấp, không đáng kể
$\pm 0,2$ đến $\pm 0,3$	Mối tương quan thấp
$\pm 0,4$ đến $\pm 0,5$	Mối tương quan trung bình
$\pm 0,6$ đến $\pm 0,7$	Mối tương quan cao
$\pm 0,8$	Mối tương quan rất cao

Xác định giá trị của oxid nitric trong chẩn đoán, kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng dựa vào diện tích dưới đường cong ROC (AUC: area under the ROC curve).

Ý nghĩa diện tích dưới đường cong ROC

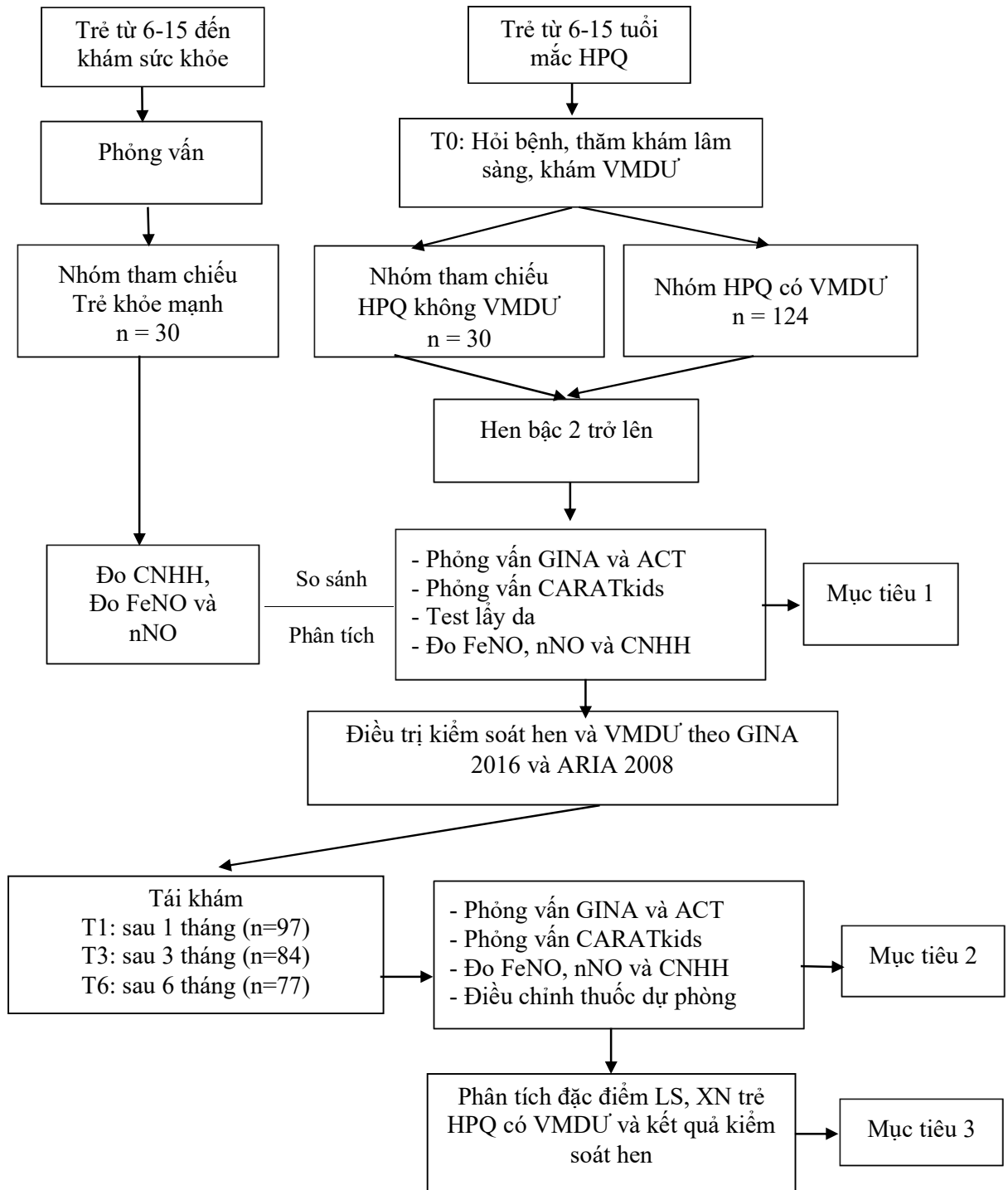
Diện tích dưới đường biểu diễn ROC	Ý nghĩa
> 0,9	Rất tốt
0,8 – 0,9	Tốt
0,7 – 0,8	Trung bình
0,6 – 0,7	Không tốt
0,5 – 0,6	Không có ý nghĩa

Đánh giá khả năng phù hợp chẩn đoán giữa hai phương pháp chẩn đoán dựa vào chỉ số Kappa:

Giá trị Kappa	Ý nghĩa
0 - 0,2	Phù hợp quá ít
0,2 - 0,4	Phù hợp thấp
0,4 - 0,6	Phù hợp vừa
0,6 - 0,8	Phù hợp khá
0,8 - 1,0	Phù hợp cao

- $p < 0,05$ là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.1. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.5. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội, quyết định số 101/HĐĐDDHYHN.

- Thông tin được thu thập bằng hình thức phỏng vấn và tiến hành các xét nghiệm thường quy không gây tác hại cho đối tượng tham gia.

- Thông tin thu thập được mã hoá và giữ hoàn toàn bí mật.

- 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 và có thể rút lui khỏi nghiên cứu bất kể lúc nào.

- Kết quả nghiên cứu có thể giúp cho các thầy thuốc lâm sàng nhận định kiểu hình bệnh và tiên lượng trong điều trị bệnh.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

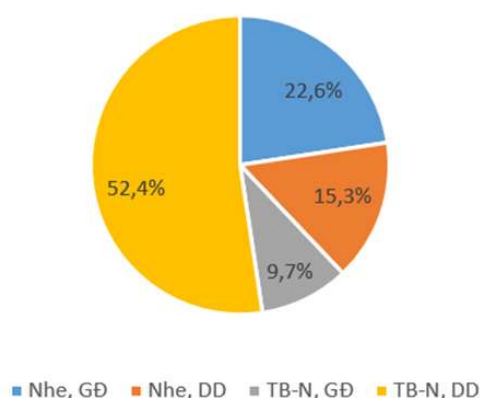
3.1.1. Đặc điểm chung

Trong thời gian nghiên cứu có 124 trẻ HPQ có VMDU, 30 trẻ HPQ không VMDU và 30 trẻ khỏe mạnh từ 6 - 15 tuổi đủ tiêu chuẩn được mời tham gia nghiên cứu.

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của các nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		HPQ có VMDU n = 124	HPQ không VMDU n = 30	Trẻ khỏe mạnh n = 30	p
Tuổi (TB±SD) (năm)		9,8 ± 1,8	8,8 ± 1,7	9,9 ± 1,9	0,01
Giới	Nam (n, %)	83 (66,9)	22 (73,3)	19 (63,3)	0,69
	Nữ (n, %)	41 (33,1)	8 (26,7)	11 (36,7)	
Nơi ở: Thành phố (%)		77 (67%)	17 (58,6%)	22 (73,3%)	0,6
Nông thôn (%)		34 (29,6%)	10 (34,5%)	8 (26,7%)	
Miền núi (%)		4 (3,5%)	2 (6,9%)	0 (0%)	
Tuổi khởi phát hen (năm)		5,3 ± 3,5	4,9 ± 2,9	-	0,66
Khởi phát hen < 5 tuổi (%)		63 (50,8)	18 (60,0)	-	0,42
Thời điểm chẩn đoán hen	Hen mới chẩn đoán	85 (68,5)	20 (66,7)	-	0,83
	Hen đã được chẩn đoán trước đây	39 (31,5)	10 (33,3)	-	

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm trẻ HPQ có VMDU là $9,8 \pm 1,8$ tuổi, tỷ lệ nam nhiều hơn nữ (nam/nữ = 2,02/1). Không có sự khác biệt về giới, nơi ở và tuổi khởi phát hen ở cả hai nhóm HPQ. Khoảng 2/3 trẻ là hen mới được chẩn đoán lần đầu.



Nhẹ, GD: Nhẹ, gián đoạn

Nhẹ, DD: Nhẹ, dai dẳng

TB-N, GD: Trung bình - nặng, gián đoạn

TB-N, DD: Trung bình - nặng, dai dẳng

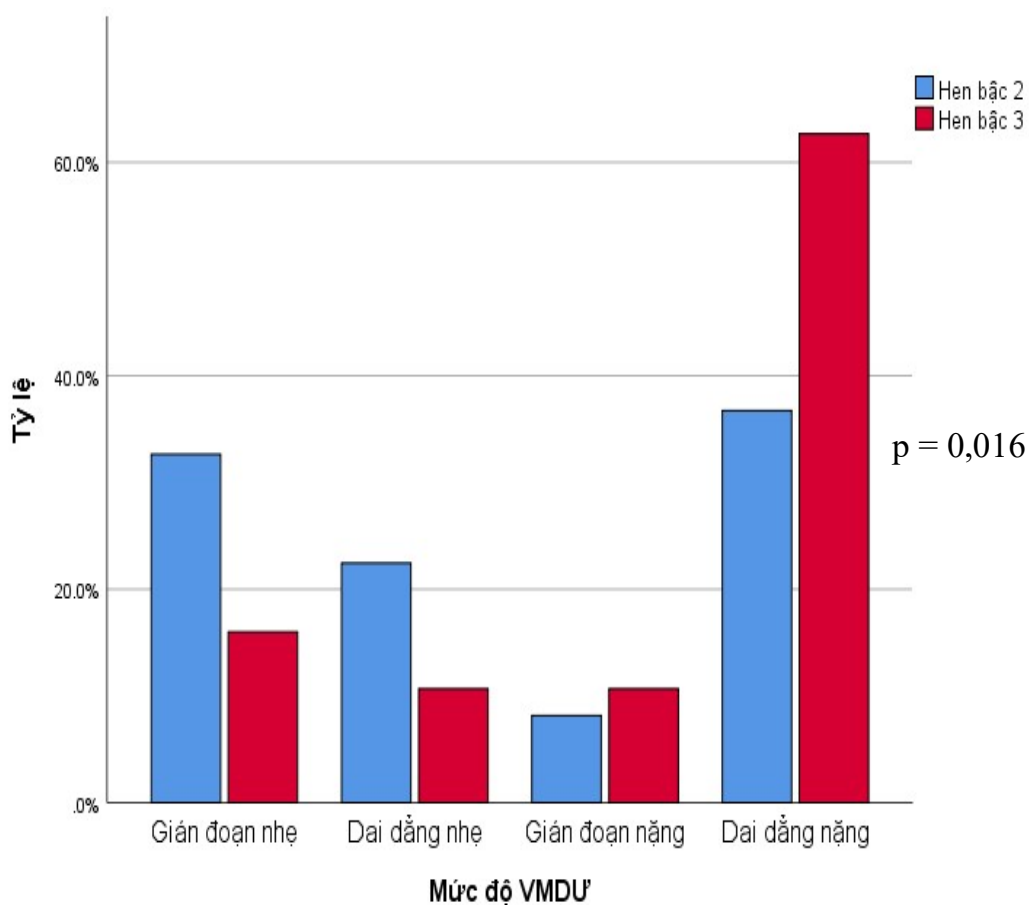
Biểu đồ 3.1. Mức độ nặng của viêm mũi dị ứng

Nhận xét: VMDU ở trẻ HPQ hay gặp ở mức độ trung bình - nặng, dai dẳng, chiếm tỷ lệ 52,4%.

Bảng 3.2. Mức độ nặng của hen phế quản

Đặc điểm		HPQ có VMDU n = 124	HPQ không VMDU n = 30	p
Phân loại mức độ nặng của hen	Hen bậc 2	49 (39,5%)	17 (56,6%)	0,103
	Hen bậc 3	75 (60,5%)	13 (43,3%)	
Số đợt kịch phát hen ($\bar{X} \pm SD$ đợt/năm)		$0,86 \pm 0,63$	$0,80 \pm 0,55$	0,59
Số lần sử dụng SABA trung bình trong tháng		$3,25 \pm 2,33$	$2,13 \pm 1,19$	0,012

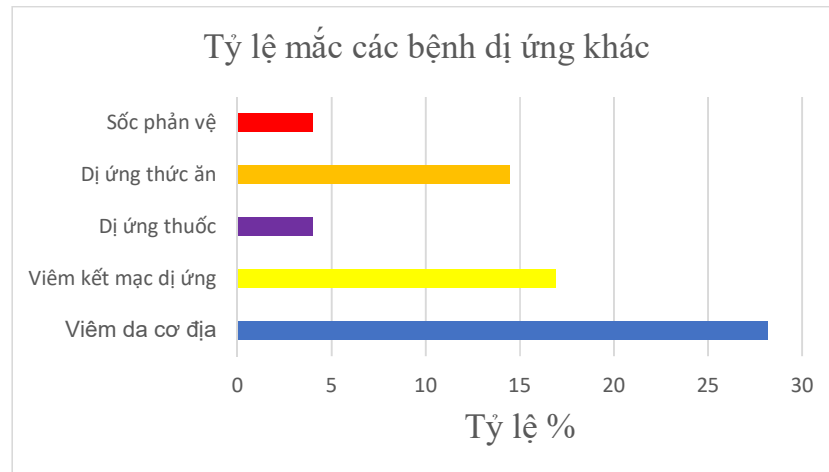
Nhận xét: HPQ chủ yếu là hen bậc 2 và bậc 3, không có hen bậc 4. Tỷ lệ hen bậc 3 ở nhóm có VMDU' cao hơn nhóm không VMDU', tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,103$). Không có sự khác biệt về số đợt kịch phát hen trong năm giữa nhóm trẻ có VMDU' với nhóm trẻ không VMDU'. Tuy nhiên số lần sử dụng SABA trung bình trong tháng ở trẻ HPQ có VMDU' là $3,25 \pm 2,33$ lần, cao hơn so với nhóm HPQ không VMDU' là $2,13 \pm 1,19$ ($p=0,012$).



Biểu đồ 3.2. Phân bố mức độ nặng của hen theo viêm mũi dị ứng

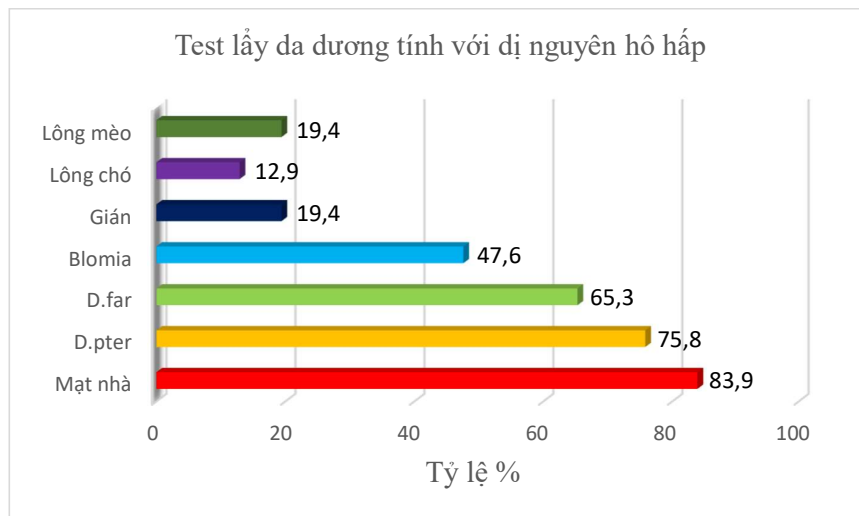
Nhận xét: Ở trẻ HPQ có VMDU', hen đồng mắc nhiều nhất ở nhóm VMDU' dai dẳng, nặng. Ở nhóm VMDU' dai dẳng, nặng có tỷ lệ hen bậc 3 cao nhất (62,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,016$.

3.1.2. Đặc điểm dị ứng của trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng



Biểu đồ 3.3. Tiền sử mắc các bệnh dị ứng khác

Nhận xét: Bên cạnh VMDU, các bệnh dị ứng kèm theo khác mà trẻ HPQ có thể mắc là viêm da cơ địa (28,2%), viêm kết mạc dị ứng (16,9%), dị ứng thức ăn (14,5%). Ít gặp hơn là các trường hợp dị ứng thuốc (4%) và sốc phản vệ (4%).

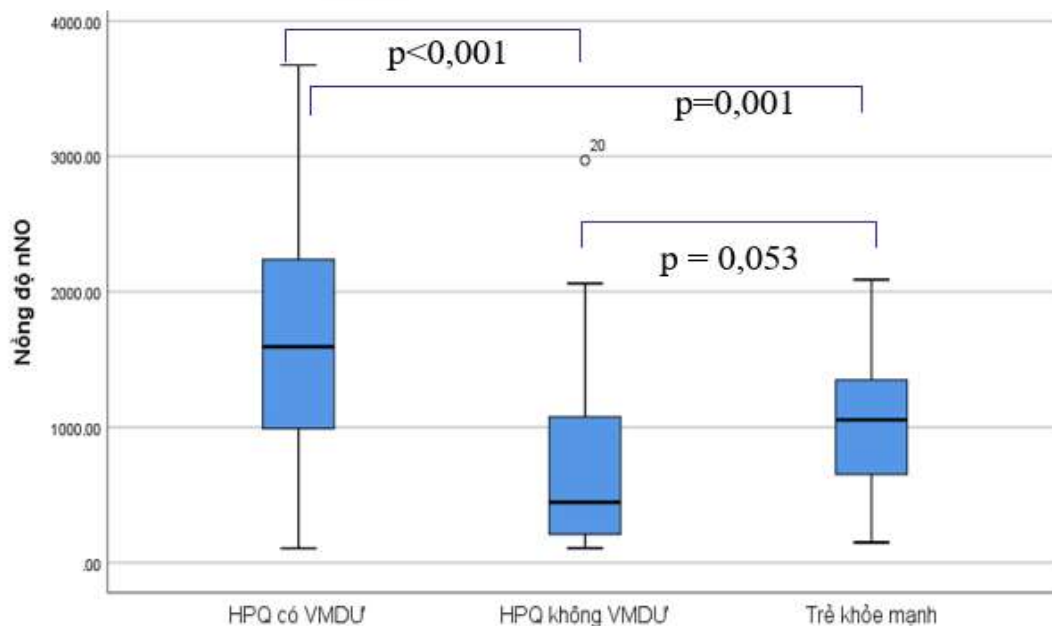


Biểu đồ 3.4. Đặc điểm test lấy da với các dị nguyên hô hấp

Nhận xét: Có 83,9% các trẻ bị dị ứng với mạt nhà, trong đó Dermatophagoides pteronyssinus chiếm 75,8%; Dermatophagoides farinae chiếm 65,3% và Blomia tropicalis chiếm 47,6%. Trẻ có thể dị ứng với gián, lông chó, lông mèo nhưng tỷ lệ thấp hơn.

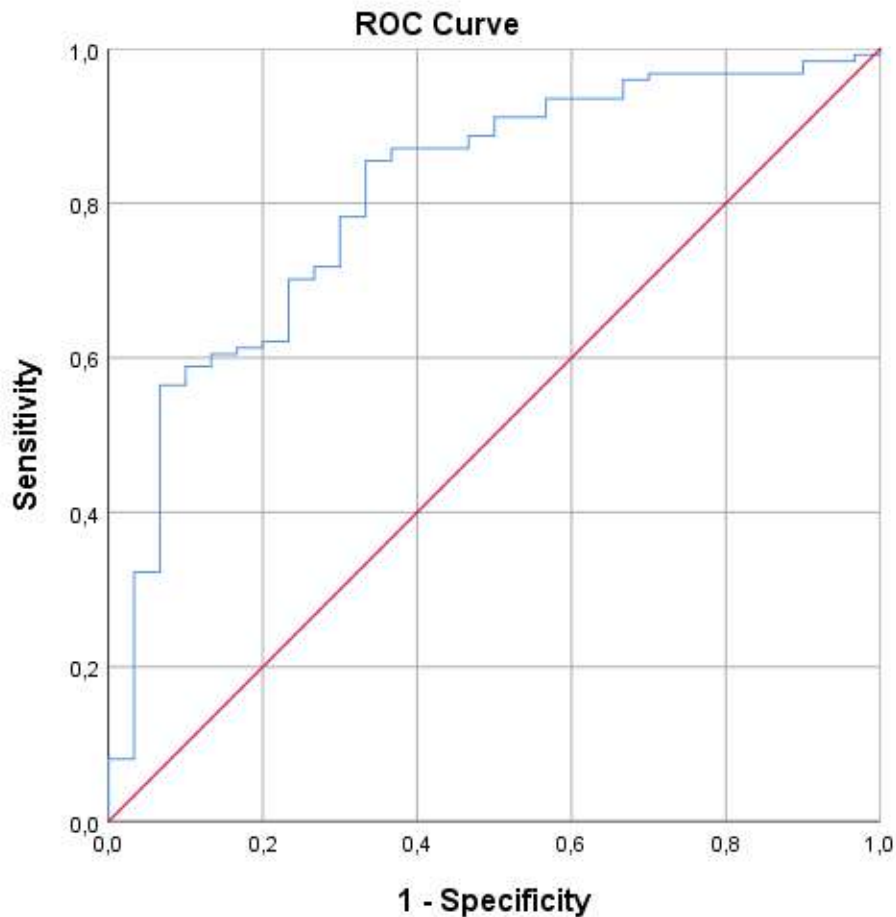
3.2. Đặc điểm oxid nitric mũi của trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng

3.2.1. Nồng độ oxid nitric mũi ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng



Biểu đồ 3.5. Nồng độ oxid nitric mũi của các nhóm đối tượng nghiên cứu

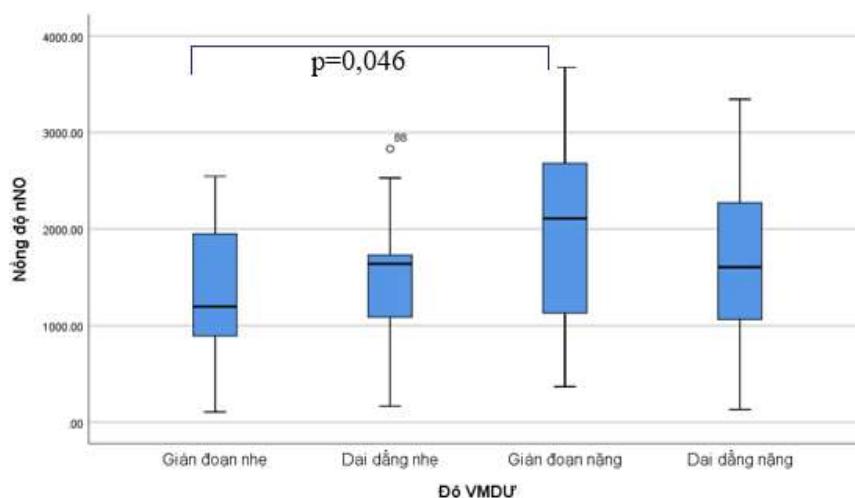
Nhận xét: Nồng độ nNO của trẻ HPQ có VMDU là 1594,5 (104 - 3674) ppb cao hơn so với nhóm HPQ không VMDU là 444,5 (105 - 2971) ppb ($p < 0,001$), và nhóm trẻ khỏe mạnh là 1055 (149 - 2090) ppb ($p = 0,001$). Nồng độ nNO ở nhóm trẻ khỏe mạnh cao hơn nhóm HPQ không có VMDU, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,053$.



Diện tích dưới đường cong nNO	95% khoảng tin cậy	Cut-off	p
0,81	0,724 – 0,896	605,5	< 0,001
Se = 85,5%; Sp = 66,7%			

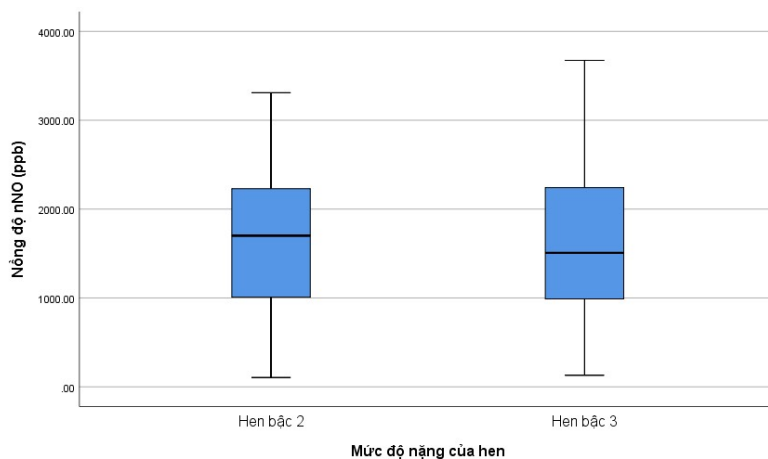
Biểu đồ 3.6. Diện tích dưới đường cong ROC của oxid nitric mũi ở trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng

Nhận xét: Giá trị chẩn đoán VMDU trên bệnh nhân HPQ với diện tích dưới đường cong ROC của nNO là 0,81; với ngưỡng nNO = 605,5 ppb thì độ nhạy là 85,5%, độ đặc hiệu là 66,7%, $p < 0,001$.



Biểu đồ 3.7. Nồng độ oxid nitric môi theo mức độ nặng của viêm mũi dị ứng

Nhận xét: Tất cả trẻ HPQ có VMDU đều có nồng độ nNO cao. Trong đó, nồng độ nNO cao nhất ở nhóm VMDU gián đoạn nặng là 2110 (367 - 3674) ppb và thấp nhất ở nhóm VMDU gián đoạn nhẹ là 1196 (104 - 2546) ppb, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,046$.



Biểu đồ 3.8. Nồng độ oxid nitric môi theo mức độ nặng của hen phế quản

Nhận xét: Nồng độ nNO ở nhóm hen bậc 2 là 1516 (104 – 3309) ppb, so với nồng độ nNO ở nhóm hen bậc 3 là 1324 (105 – 3674) ppb, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,99$.

3.2.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ oxid nitric mũi

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của các yếu tố nhân trắc đến nồng độ oxid nitric mũi

Yếu tố nhân trắc		Nồng độ nNO (ppb) Median (Min – Max)	p
Tuổi	6 - 12T (n=102)	1579 (104 – 3343)	0,47
	≥ 12T (n=22)	1853 (130 – 3674)	
Giới tính	Nam (n=83)	1676 (104 – 3309)	0,86
	Nữ (n=41)	1534 (218 – 3674)	
BMI	Thừa cân (n=38)	1699 (104 – 3309)	0,77
	Không thừa cân (n = 86)	1571 (130 – 3674)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về nồng độ nNO theo tuổi, giới và cân nặng ở trẻ HPQ có VMDU.

Bảng 3.4. Liên quan giữa oxid nitric mũi và phơi nhiễm khói thuốc lá

Phơi nhiễm khói thuốc lá		n	Có		Không		p
			n	%	n	%	
nNO	≥ 605 ppb	106	49	84,5	57	86,4	0,8
	< 605 ppb	18	9	15,5	9	13,6	
Tổng		124	58	100	66	100	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa nồng độ nNO và tình trạng phơi nhiễm khói thuốc lá.

3.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi và chức năng hô hấp

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi và chức năng hô hấp

Chức năng hô hấp		Nồng độ nNO (ppb) Median (Min – Max)	p
FEV1	$\geq 90\%$	1847 (104 – 3674)	0,01
	$< 90\%$	1465 (164 – 3102)	
FEV1/FVC	$\geq 80\%$	1621 (104 – 3674)	0,02
	$< 80\%$	814 (130 – 2685)	

Nhận xét: Nồng độ nNO ở nhóm có FEV1 $\geq 90\%$ là 1847 (104 – 3674) ppb, cao hơn nhóm có FEV1 $< 90\%$ là 1465 (164 – 3102) ppb, với p = 0,01. Nồng độ nNO ở nhóm có chỉ số FEV1/FVC $\geq 80\%$ là 1621 (104 – 3674) ppb, cao hơn nhóm có FEV1/FVC $< 80\%$ là 814 (130 – 2685) ppb với p = 0,02.

3.2.4. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với một số yếu tố dị ứng

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi và kết quả test lấy da

Yếu tố dị ứng		Nồng độ nNO (ppb) Median (Min – Max)	p
Test lấy da dương tính với dị nguyên hô hấp	0 loại (n=13) ¹	1453 (432 – 3017)	p _(1,2) = 0,28
	1 loại (n=22) ²	1730 (231 – 3105)	p _(1,3) = 0,69
	2 – 3 loại (n=59) ³	1619 (104 – 3674)	p _(2,3) = 0,31
	4 – 6 loại (30) ⁴	1433 (432 – 3017)	p _(2,4) = 0,42
			p _(3,4) = 0,77

Nhận xét: Không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ nNO và số lượng dị nguyên mũi cảm ở trẻ HPQ có VMDU.

Bảng 3.7. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với nồng độ IgE máu

IgE máu toàn phần		n	<200 IU/ml		≥200 IU/ml		p
			n	%	n	%	
nNO	≥ 605 ppb	104	13	76,5	91	86,7	0,27
	< 605 ppb	18	4	23,5	14	13,3	
Tổng		122	17	100	105	100	

Nhận xét: Trong 124 trẻ HPQ có VMDU có 122 trẻ làm xét nghiệm IgE toàn phần. Lấy nNO mũi bằng 605ppb là điểm phân biệt giữa VMDU và không VMDU. Trong nhóm trẻ có nNO ≥ 605ppb, nhóm có nồng độ IgE máu ≥ 200UI/ml là lệ 86,7 % cao hơn so với nhóm có nồng độ IgE < 200UI/ml là 76,5 %, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p = 0,27.

Bảng 3.8. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại biên

Bạch cầu ái toan (BCAT)		n	≤ 300 BC/μl		> 300 BC/ μl		p
			n	%	n	%	
nNO	≥ 605 ppb	104	16	69,6	88	88,9	0,044
	< 605 ppb	18	7	30,4	11	11,1	
Tổng		122	23	100	99	100	

Nhận xét: Trong 124 trẻ HPQ có VMDU có 122 trẻ làm xét nghiệm công thức máu. Ở nhóm trẻ có nNO ≥ 605 ppb, trẻ có BCAT trong máu ≥ 300 BC/ μl là 88,9%, cao hơn so với nhóm có BCAT trong máu < 300 BC/ μl là 69,6%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,044. Nồng độ oxid nitric mũi có mối liên quan với số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi.

3.2.5. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với oxid nitric khí thở ra và sử dụng corticosteroid tại mũi

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi và nồng độ oxid nitric khí thở ra

Nồng độ FeNO	Nồng độ nNO (ppb) Median (Min – Max)	p
< 20ppb	1099 (164 -3184)	< 0,001
≥ 20 ppb	1712 (104 – 3674)	

Nhận xét: Nồng độ nNO ở nhóm trẻ có FeNO < 20ppb là 1099 (164 -3184) ppb, thấp hơn so với nhóm có FeNO ≥ 20 ppb là 1712 (104 – 3674) ppb với p < 0,001. Nồng độ nNO và FeNO có mối liên quan chặt chẽ với nhau.

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với sử dụng corticosteroid tại mũi

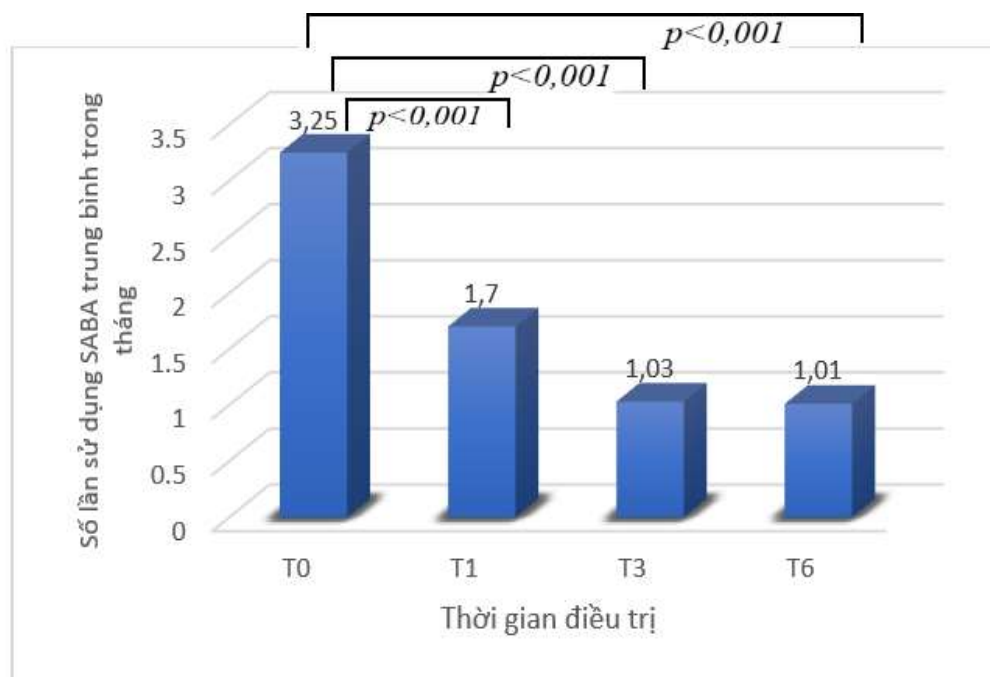
Sử dụng corticosteroid tại mũi		n	Có		Không		p
			n	%	n	%	
nNO	≥ 605 ppb	106	16	88,9	90	84,9	0,49
	< 605 ppb	18	2	11,1	16	15,1	
Tổng		124	18	100	106	100	

Nhận xét: Trước khi được theo dõi điều trị, có 18 trẻ đã dùng corticoid tại mũi. Kết quả cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ nNO với việc sử dụng corticosteroid tại mũi.

3.3. Kiểm soát hen ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng

3.3.1. Tình trạng kiểm soát hen theo thời gian

Tần suất sử dụng thuốc cắt cơn ở trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng



Biểu đồ 3.9. Tần suất sử dụng SABA trong tháng ở trẻ HPQ có VMDU

Nhận xét: Số lần sử dụng thuốc cắt cơn SABA trung bình trong tháng ở trẻ HPQ có VMDU giảm rõ rệt sau điều trị dự phòng HPQ. Nhu cầu sử dụng thuốc cắt cơn trung bình là 3,25 lần/tháng trước điều trị dự phòng, giảm xuống 1,7 lần/tháng sau 1 tháng điều trị dự phòng và còn 1 lần/tháng sau 6 tháng điều trị dự phòng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Thay đổi của chức năng hô hấp theo thời gian ở trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng

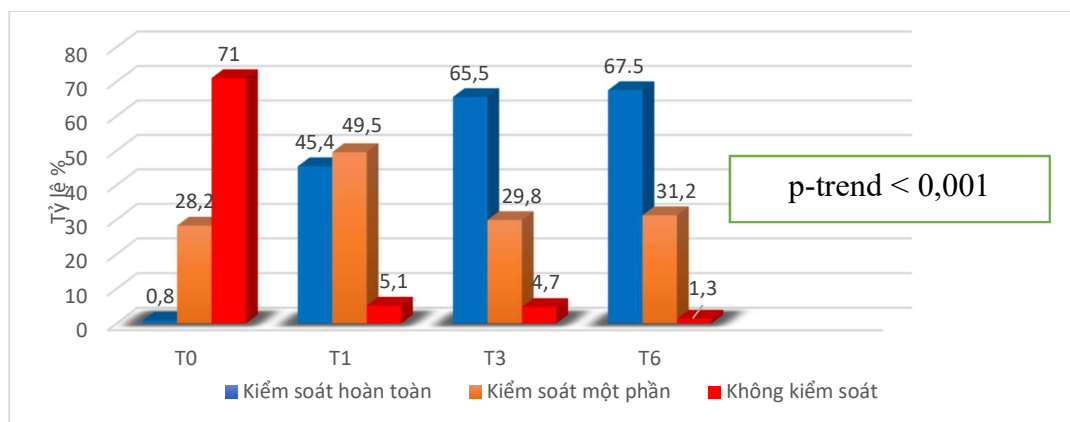
Bảng 3.11. Thay đổi của chức năng hô hấp trong quá trình điều trị dự phòng ở trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng.

Giá trị các tham số CNHH	Trước điều trị (n=124)	Sau 1 tháng điều trị (n=97)	Sau 3 tháng điều trị (n=84)	Sau 6 tháng điều trị (n=77)	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
FVC	92,2 ± 18,4	98,6 ± 12,3	97,5 ± 13,3	96,8 ± 11,4	0,057
FEV1	85,6 ± 16,0	94,9 ± 12,7	93,8 ± 13,9	92,2 ± 12,2	0,007
FEV1/FVC	93,2 ± 10,4	96,9 ± 7,9	97,2 ± 7,9	96,2 ± 10,1	< 0,001
FEF25-75	70,3 ± 19,4	82,6 ± 17,9	83,1 ± 21,2	83,3 ± 20,1	< 0,001
PEF	67,7 ± 16,3	76,1 ± 13,0	78,1 ± 16,6	78,1 ± 16,2	< 0,001

Nhận xét: Tất cả các chỉ số của CNHH đều cải thiện theo thời gian điều trị dự phòng.

3.3.2. Kết quả kiểm soát hen ở trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng theo GINA, ACT và CARATkids

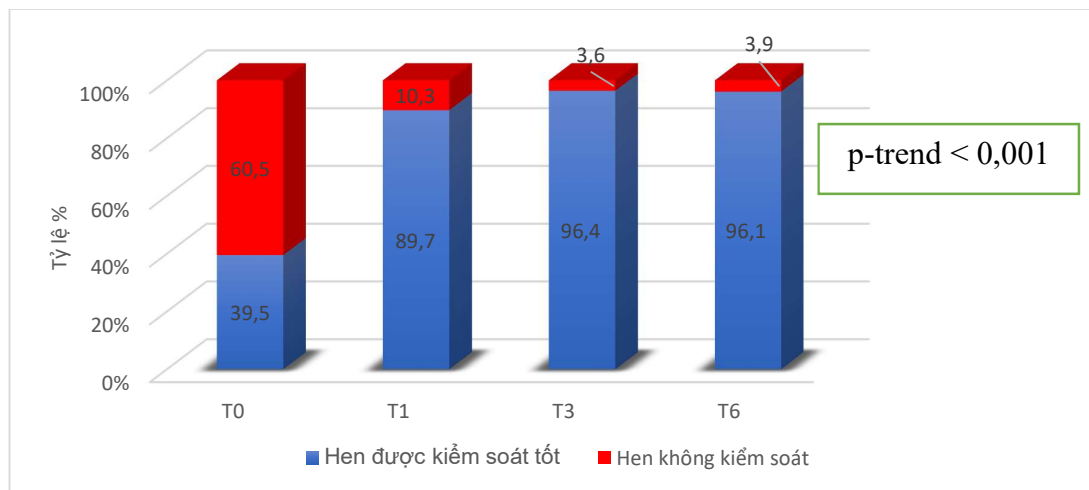
Đánh giá kiểm soát hen theo GINA



Biểu đồ 3.10. Mức độ kiểm soát hen theo GINA

Nhận xét: Theo GINA, số trẻ kiểm soát hen tăng dần theo thời gian điều trị dự phòng. Số trẻ hen kiểm soát hoàn toàn sau 1 tháng là 45,4 %; sau 3 tháng là 65,5 % và sau 6 tháng là 67,5 %, $p < 0,001$.

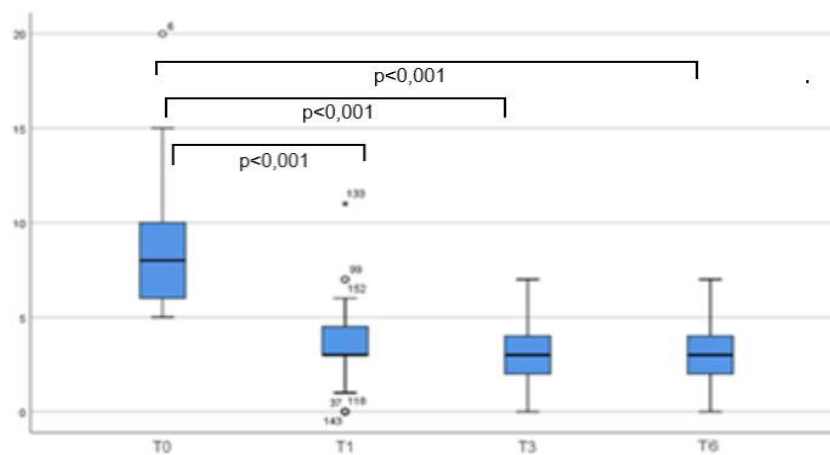
Đánh giá kiểm soát hen theo ACT



Biểu đồ 3.11. Mức độ kiểm soát hen theo ACT

Nhận xét: Theo thang điểm ACT, số trẻ kiểm soát hen tăng dần theo thời gian điều trị dự phòng. Tỷ lệ hen kiểm soát tốt sau 1 tháng là 89,7%, sau 3 tháng là 96,4% và sau 6 tháng là 96,1%, $p < 0,001$.

Đánh giá kiểm soát hen theo CARATkids



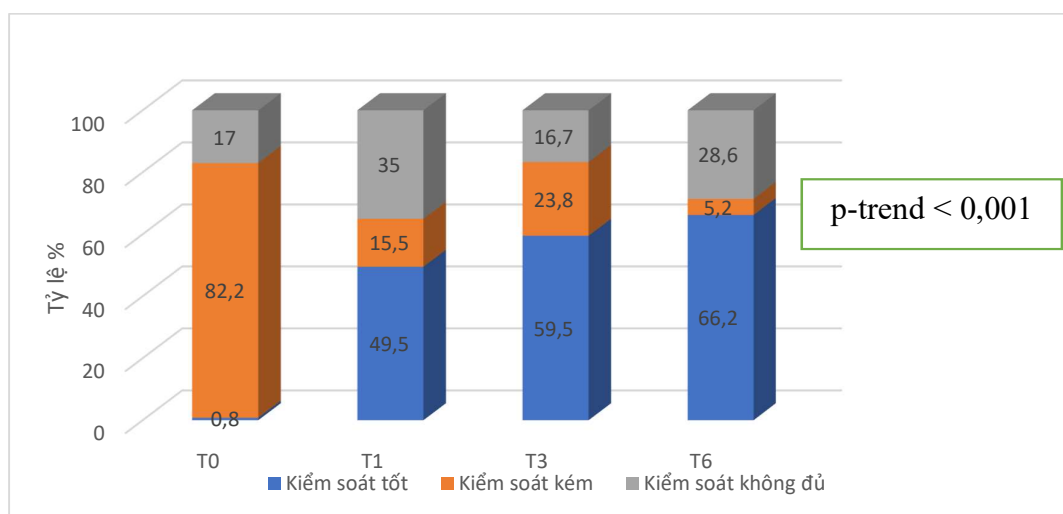
Biểu đồ 3.12. Điểm CARATkids theo thời gian điều trị

Nhận xét: Điểm CARATkids trung bình trước điều trị là $7,9 \pm 0,3$ điểm, giảm sau 1 tháng điều trị dự phòng là $3,42 \pm 0,27$ điểm, sau 3 tháng là $2,96 \pm 0,23$ điểm và sau 6 tháng là $3,01 \pm 0,21$ điểm ($p < 0,001$).

Bảng 3.12. Điểm CARATkids xét theo mức độ viêm mũi dị ứng

Mức độ Viêm mũi dị ứng	Điểm CARATkids			
	Trước điều trị (n=124)	Sau điều trị 1 tháng (n=97)	Sau điều trị 3 tháng (n=84)	Sau điều trị 6 tháng (n=77)
Trung bình – nặng	$8,87 \pm 2,55$	$3,69 \pm 1,88$	$3,25 \pm 1,96$	$2,94 \pm 1,57$
Nhẹ	$6,93 \pm 2,46$	$3,67 \pm 2,35$	$3,23 \pm 1,93$	$3,38 \pm 2,16$
p	< 0,001	0,52	0,95	0,63

Nhận xét: Trước điều trị, điểm CARATkids ở nhóm VMDU trung bình nặng là $8,87 \pm 2,55$ điểm cao hơn ở nhóm VMDU nhẹ là $6,93 \pm 2,46$ điểm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Sau điều trị, điểm CARATkids giữa hai nhóm là tương đương nhau.



Biểu đồ 3.13. Kiểm soát HPQ có VMDU theo CARATkids theo thời gian điều trị dự phòng.

Nhận xét: Với giá trị tham chiếu CARATkids ≤ 3 điểm: hen và viêm mũi dị ứng được kiểm soát tốt; CARATkids ≥ 6 điểm: hen và viêm mũi dị ứng kiểm soát kém; CARATkids từ 4 - 5 điểm: kiểm soát không đủ;

Kết quả cho thấy tỷ lệ kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng tốt tăng từ 49,5% sau 1 tháng điều trị lên 66,2% sau 6 tháng điều trị.

Tỷ lệ hen và viêm mũi dị ứng kiểm soát kém giảm từ 82,2% xuống 15,5% sau 1 tháng điều trị; 5,2% sau 6 tháng điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Mối liên quan giữa thang điểm CARATkids và kiểm soát hen theo GINA

Bảng 3.13. Mối tương quan giữa điểm CARATkids và mức độ kiểm soát hen của GINA theo thời gian điều trị dự phòng.

Mức độ KS Hen theo GINA	Điểm CARATkids			
	Trước điều trị (n=124)	Sau 1 tháng (n=97)	Sau 3 tháng (n=84)	Sau 6 tháng (n=77)
Kiểm soát hoàn toàn ($\bar{X} \pm SD$)	6,0	2,4 \pm 1,59	2,26 \pm 1,29	2,31 \pm 1,19
Kiểm soát 1 phần ($\bar{X} \pm SD$)	6,03 \pm 1,73	4,48 \pm 1,49	4,75 \pm 0,9	4,48 \pm 1,16
Không kiểm soát ($\bar{X} \pm SD$)	8,98 \pm 2,54	7,4 \pm 2,3	7,5 \pm 2,38	11,0
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Nhận xét: Điểm CARATkids có sự khác biệt ở cả 3 mức độ kiểm soát hen theo GINA ở cả 4 thời đánh giá ($p < 0,001$).

Bảng 3.14. Sự phù hợp giữa bảng câu hỏi CARATkids và GINA ở thời điểm 1 tháng điều trị dự phòng.

Kiểm soát hen	Kiểm soát hen theo GINA						KAPA p
	Hen KS tốt		Hen KS 1 phần		Hen không KS		
	n	%	n	%	n	%	
≤ 3	38	76	12	24	0	0,0	0,497 < 0,001
4-5	5	15,6	26	81,3	1	3,1	
≥ 6	1	6,7	10	66,6	4	26,7	

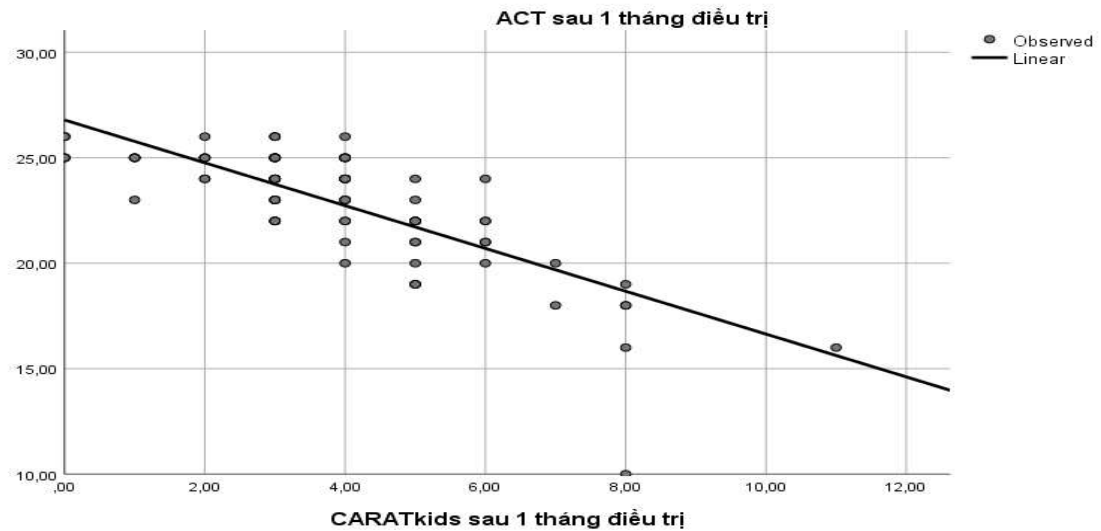
Nhận xét: Có sự phù hợp về mức độ kiểm soát hen giữa điểm CARATkids và GINA sau 1 tháng điều trị dự phòng ở mức độ trung bình với chỉ số Kappa là 0,497; $p < 0,001$.

Mối liên quan giữa thang điểm CARATkids và ACT

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa điểm CARATkids và mức độ kiểm soát hen theo ACT theo thời gian điều trị dự phòng

Mức độ KS Hen theo ACT	Điểm CARATkids			
	Trước điều trị (n=124)	Sau điều trị 1 tháng (n=97)	Sau điều trị 3 tháng (n=84)	Sau điều trị 6 tháng (n=77)
Không kiểm soát ($\bar{X} \pm SD$)	9,3 ± 2,1	7,3 ± 1,9	7,7 ± 2,9	7,3 ± 3,2
Có kiểm soát ($\bar{X} \pm SD$)	6,1 ± 1,6	3,3 ± 1,6	3,1 ± 1,7	2,9 ± 1,5
p	< 0,001	< 0,001	0,005	0,001

Nhận xét: Điểm CARATkids ở nhóm hen không kiểm soát cao hơn so với nhóm hen có kiểm soát theo ACT ở tất cả các thời điểm đánh giá ($p < 0,05$).

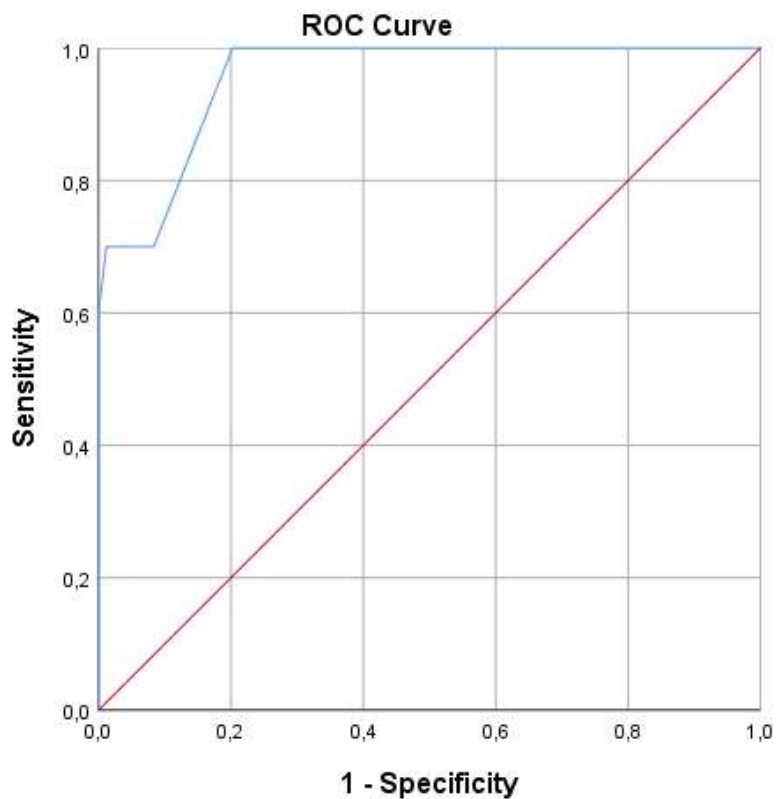


r	-0,74
p	< 0,001

Biểu đồ 3.14. Mối tương quan của điểm CARATkids với điểm ACT tại thời điểm 1 tháng điều trị dự phòng.

Nhận xét: Điểm CARATkids và điểm ACT có mối tương quan nghịch biến với nhau với hệ số tương quan là $r = - 0,74$ với $p < 0,001$.

Điểm cut-off của thang điểm CARATkids đánh giá kiểm soát hen ở thời điểm sau 1 tháng điều trị dự phòng



Diện tích dưới đường cong	95% khoảng tin cậy	Cut-off	p
0,957	0,908 – 1,0	4,5	< 0,001
Se = 100,0%; Sp = 79,8%			

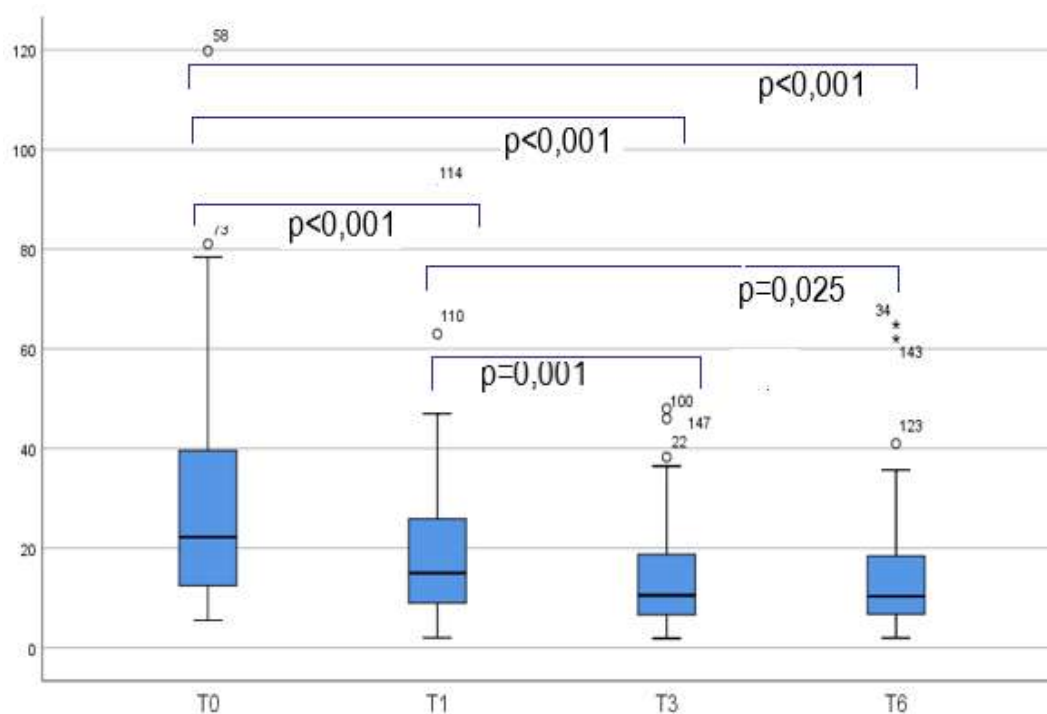
Biểu đồ 3.15. Điểm Cut-off của CARATkids ở nhóm hen không kiểm soát tại thời điểm sau 1 tháng điều trị

Nhận xét: Với CARATkids = 4,5 điểm, đây là giới hạn để xác định hen không kiểm soát ở bệnh nhân HPQ có VMDU, với diện tích dưới đường cong ROC là 0,957; thì độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu là 79,8%, $p < 0,001$.

3.3.3. Kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng theo nồng độ oxid nitric khí thở ra

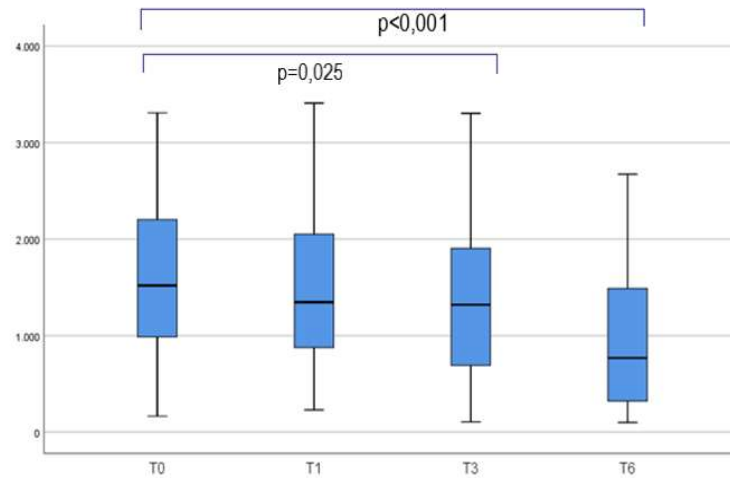
3.3.3.1. Sự thay đổi của nồng độ oxid nitric đường thở theo thời gian điều trị hen và viêm mũi dị ứng

Sự thay đổi nồng độ oxid nitric khí thở ra



Biểu đồ 3.16. Thay đổi nồng độ oxid nitric khí thở ra theo thời gian điều trị
Nhận xét: Nồng độ FeNO trung bình giảm sau điều trị 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng. Nồng độ FeNO trước điều trị là 29,8 ppb, sau 6 tháng điều trị dự phòng là 14,7 ppb, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

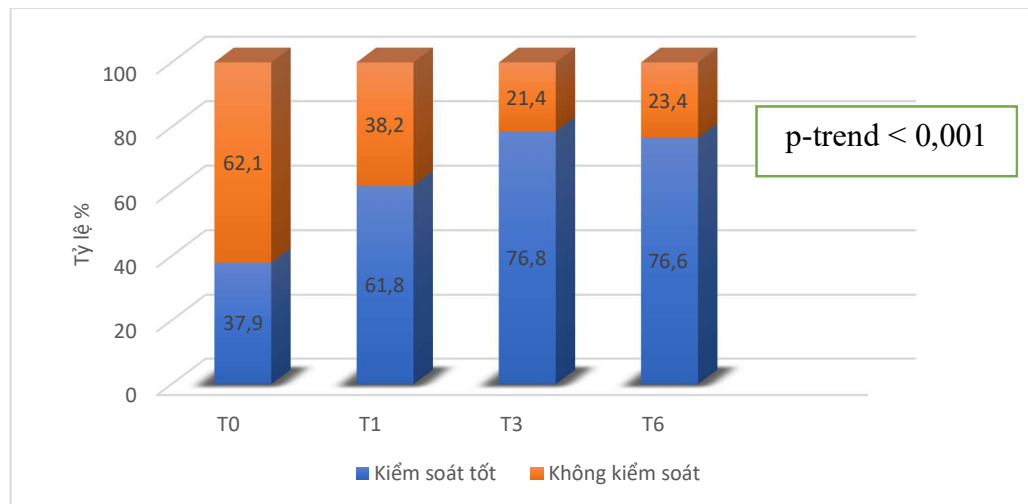
Sự thay đổi nồng độ oxid nitric mũi



Biểu đồ 3.17. Thay đổi nồng độ oxid nitric mũi theo thời gian điều trị

Nhận xét: Nồng độ nNO trung vị giảm từ 1592 (106 – 3302) ppb trước điều trị còn 769 (100 – 2673) ppb sau 6 tháng điều trị , với $p < 0,001$.

3.3.3.2. Đánh giá kiểm soát hen theo nồng độ oxid nitric khí thở ra



Biểu đồ 3.18. Kiểm soát hen theo nồng độ FeNO theo thời gian điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ hen kiểm soát hoàn toàn theo FeNO sau 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng điều trị tương ứng là 61,8%, 78,6% và 76,6% cao hơn so với trước điều trị là 37,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3.4. So sánh mức độ kiểm soát hen theo các thang điểm với kiểm soát hen theo nồng độ oxid nitric khí thở ra

Bảng 3.16. So sánh mức độ kiểm soát hen theo nồng độ oxid nitric khí thở ra với GINA và ACT

Công cụ đánh giá	Thời gian					
	Sau 3 tháng (n=84)			Sau 6 tháng (n=77)		
	Kiểm soát tốt		Liều ICS (μg) ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	Kiểm soát tốt		Liều ICS (μg) ($\bar{X} \pm \text{SD}$)
	n	(%)		n	(%)	
FeNO	66	78,6	280,4 \pm 122,2	59	76,6	241,1 \pm 117,5
GINA	55	65,5	249,0 \pm 105,7	52	67,5	217,6 \pm 107,4
ACT	81	96,4	288,6 \pm 125,2	74	96,1	250,0 \pm 123,3

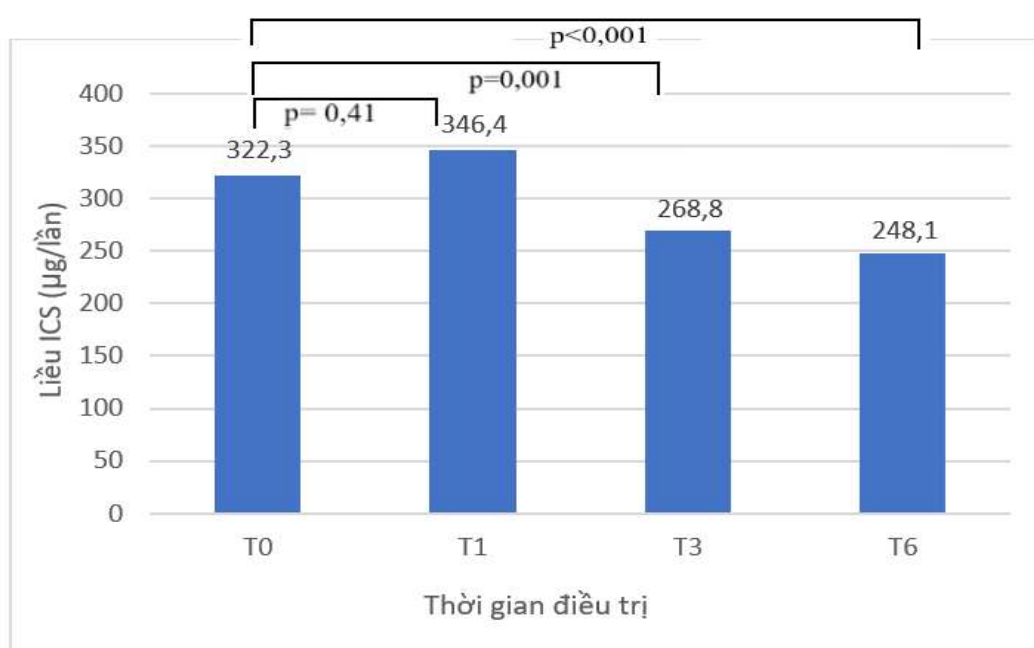
Nhận xét: Tỷ lệ hen kiểm soát hoàn toàn cao nhất theo thang điểm ACT và thấp nhất theo GINA ở cả 2 thời điểm sau 3 tháng và sau 6 tháng. Liều ICS trung bình ở nhóm hen kiểm soát hoàn toàn theo ACT cao hơn so với nhóm kiểm soát hen hoàn toàn theo GINA.

Bảng 3.17. So sánh mức độ kiểm soát hen theo nồng độ oxid nitric khí thở ra với CARATkids

Công cụ đánh giá	Thời gian					
	Sau 3 tháng (n=84)			Sau 6 tháng (n=77)		
	Kiểm soát tốt		Liều ICS (μg) ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	Kiểm soát tốt		Liều ICS (μg) ($\bar{X} \pm \text{SD}$)
	n	(%)		n	(%)	
FeNO	66	78,6	280,4 \pm 122,2	59	76,6	241,1 \pm 117,5
CARATkids (Cut-off=4,5)	63	75,0	263,0 \pm 117,9	63	81,8	233,9 \pm 123,9

Nhận xét: Khi lấy điểm Cut-off của CARATkid là 4,5 để đánh giá mức độ kiểm soát hen, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ kiểm soát hen tốt theo CARATkids sau 3 tháng điều trị là 75% và sau 6 tháng điều trị là 81,8%, tương đương với mức độ kiểm soát hen theo FeNO. Bên cạnh đó, liều ICS ở nhóm kiểm soát hen tốt theo FeNO cũng tương đương so với liều ICS theo nhóm kiểm soát hen tốt theo CARATkids.

Sự thay đổi liều ICS trong quá trình điều trị hen ở trẻ HPQ có VMDU



Biểu đồ 3.19. Sự thay đổi liều ICS hàng ngày trong quá trình điều trị

Nhận xét: Liều ICS trung bình hàng ngày khi bắt đầu điều trị của nhóm HPQ có VMDU là 322 ± 124 µg, không thay đổi sau 1 tháng điều trị ($p=0,41$). Liều ICS sau đó giảm dần ở tháng thứ 3 và duy trì ở tháng thứ 6. Sau 6 tháng điều trị, liều ICS trung bình hàng ngày là 248,1µg. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.

3.4. Kiểu hình hen ở trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng

3.4.1. Phân nhóm kiểu hình hen theo tuổi khởi phát hen

Bảng 3.18. Kiểu hình hen theo tuổi khởi phát hen

Đặc điểm	Tuổi khởi phát hen		p
	≤ 5 tuổi (n=61)	>5 tuổi (n=63)	
Tuổi (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	9,8 ± 1,8	9,9 ± 19	0,87
Giới (nam) (%)	42 (68,9 %)	41 (65,1 %)	0,95
FEV1 (%) ($\bar{X} \pm SD$)	86,9 ± 14,8	84,2 ± 17,2	0,39
FEV1/FVC (%) ($\bar{X} \pm SD$)	92,5 ± 10,6	94,0 ± 10,2	0,5
PEF (%) ($\bar{X} \pm SD$)	79,0 ± 16,3	77,4 ± 16,3	0,67
FeNO (ppb) (median)	31,26	22,91	0,38
nNO (ppb) (median)	1534,0	1689,0	0,29
IgE (IU/ml) (median)	782,9	951,4	0,43
Số lượng BCAT (BC/ μ l) (median)	610	630	0,89
CARATkids < 4,5 (%)	1 (1,6)	5 (7,9)	0,40
ACT ≥ 20 (%)	23 (37,7)	26 (42,3)	0,97
Liều ICS (μ g/ngày) ($\bar{X} \pm SD$)	332,8 ± 128,8	311,7 ± 119,1	0,35
Số bệnh nhân sau 6 tháng (n)	35	42	-
Liều ICS (μ g/ngày) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	246,0 ± 138,9	250,0 ± 134,5	0,88
SABA ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	0,54 ± 1,4	0,69 ± 1,3	0,63
FEV1 (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	92,3 ± 12,9	92,1 ± 11,8	0,96
FEV1/FVC (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	97,3 ± 7,4	95,2 ± 11,9	0,37
PEF (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	79,0 ± 16,3	77,4 ± 16,3	0,66
CARATkids < 4,5 (%) sau 6th	32 (91,4)	31 (73,8)	0,07
ACT ≥ 20 (%) sau 6th	34 (97,1)	40 (95,2)	1,0

Nhận xét: Phân loại kiểu hình dựa vào nhóm HPQ có VMDU khởi phát bệnh trước 5 tuổi và sau 5 tuổi cho thấy không có sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và liều ICS giữa nhóm hen khởi phát sớm và hen khởi phát muộn.

3.4.2. Phân nhóm kiểu hình hen theo mức độ viêm mũi dị ứng

Bảng 3.19. Kiểu hình hen theo mức độ của VMDU

Đặc điểm	Mức độ VMDU		p
	VMDU Nhẹ (n=47)	VMDU TB-Nặng (n=77)	
Tuổi (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	9,0 \pm 2,0	10,0 \pm 1,7	0,3
Tuổi khởi phát hen <5 tuổi (%)	28 (44,4)	35 (55,6)	0,1
Giới (nam) (%)	35 (42,2)	48 (57,8)	0,15
FEV1 (%) ($\bar{X} \pm SD$)	87,7 \pm 13,9	84,3 \pm 17,1	0,24
FEV1/FVC (%) ($\bar{X} \pm SD$)	93,1 \pm 9,5	93,3 \pm 10,9	0,89
PEF (%) ($\bar{X} \pm SD$)	69,1 \pm 15,7	66,8 \pm 16,7	0,44
FeNO (ppb) (median)	20,2	28,83	0,02
nNO (ppb) (median)	1508,0	1689,0	0,07
IgE (IU/ml) (median)	870,9	793,3	0,77
Số lượng BCAT (BC/ μ l) (median)	580	710	0,09
CARATkids < 4,5 (%)	7 (14,9)	1 (1,3)	0,025
ACT \geq 20 (%)	28 (59,6)	21 (27,3)	<0,001
Liều ICS (μ g/ngày) ($\bar{X} \pm SD$)	296,7 \pm 124,5	338,0 \pm 121,9	0,06
Số bệnh nhân sau 6 tháng (n)	27	50	-
Liều ICS (μ g/ngày) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	267,7 \pm 158,7	238,5 \pm 123,5	0,63
SABA ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	0,36 \pm 0,88	1,1 \pm 1,80	0,02
FEV1 (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	93,3 \pm 10,7	91,7 \pm 10,1	0,59
FEV1/FVC (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	95,0 \pm 10,2	96,7 \pm 10,1	0,44
PEF (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	79,6 \pm 18,2	77,4 \pm 15,2	0,58
CARATkids < 4,5 (%) sau 6th	22 (81,4)	41 (82,0)	1,0
ACT \geq 20 (%) sau 6th	25 (92,6)	49 (98,0)	0,28

Nhận xét: VMDU được chia làm 2 nhóm: VMDU nhẹ và VMDU trung bình - nặng. Nồng độ FeNO ở nhóm HPQ có mức độ VMDU trung bình - nặng cao hơn so với nhóm VMDU nhẹ, $p < 0,001$. Tỷ lệ kiểm soát hen tốt theo ACT và CARATkids thấp hơn ở nhóm hen có VMDU trung bình- nặng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nồng độ nNO, số lượng bạch cầu ái toan, liều ICS ở nhóm VMDU nhẹ có xu hướng thấp hơn ở nhóm VMDU trung

bình - nặng. Sau 6 tháng điều trị dự phòng, nhóm VMDU trung bình - nặng có số lần sử dụng SABA trung bình trong tháng cao hơn, tuy nhiên tình trạng kiểm soát hen là tương đương giữa 2 nhóm.

3.4.3. Phân nhóm kiểu hình hen theo nồng độ IgE máu

Bảng 3.20. Kiểu hình hen theo nồng độ IgE máu

Đặc điểm	IgE máu toàn phần		p
	< 200 IU/ml (n =17)	≥200 IU/ml (n =105)	
Tuổi (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	10,0 ± 1,9	9,8 ± 1,8	0,75
Tuổi khởi phát hen <5 tuổi (%)	10 (58,8)	52 (49,5)	0,60
Giới (nam) (%)	10 (58,8)	71 (67,6)	0,58
FEV1 (%) ($\bar{X} \pm SD$)	86,7 ± 14,1	85,2 ± 16,4	0,76
FEV1/FVC (%) ($\bar{X} \pm SD$)	96,0 ± 9,5	92,5 ± 10,3	0,24
PEF (%) ($\bar{X} \pm SD$)	69,6 ± 12,4	67,2 ± 17,0	0,58
FeNO (ppb) (median)	11,96	25,37	0,01
nNO (ppb) (median)	1219,0	1605,0	0,03
Số lượng BCAT (BC/μl) (median)	380	630	0,01
CARATkids < 4,5 (%)	2 (11,8)	4 (3,8)	0,16
ACT ≥ 20 (%)	6 (35,3)	43(41,0)	0,66
Liều ICS (μg/ngày) ($\bar{X} \pm SD$)	335,9 ± 134,8	319,7 ± 122,2	0,63
Số bệnh nhân sau 6th (n)	11	65	-
Liều ICS (μg/ngày) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	300,0 ± 146,7	241,7 ± 133,5	0,19
SABA ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	0,64 ± 1,4	0,63 ± 1,3	0,99
FEV1 ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	85,4 ± 16,5	93,3 ± 11,2	0,047
FEV1/FVC ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	73,6 ± 18,4	78,5 ± 15,8	0,07
PEF (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	73,6 ± 18,4	78,6 ± 15,8	0,35
CARATkids < 4,5 (%) sau 6th	6 (54,5)	54 (83,1)	0,08
ACT ≥ 20 (%) sau 6th	10 (90,9)	63 (96,9)	0,38

Nhận xét: Phân loại kiểu hình hen theo nồng độ IgE máu ở trẻ HPQ có VMDU cho thấy, trẻ có nồng độ IgE máu cao có nồng độ FeNO và nNO cao ($p = 0,01$ và $p = 0,03$), số lượng BCAT trong máu cao ($p = 0,01$). Tuy nhiên, liều ICS trung bình không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p = 0,19$). Không có sự khác biệt về tình trạng kiểm soát hen giữa hai nhóm trước và sau điều trị.

3.4.4. Phân nhóm kiểu hình hen theo số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi

Bảng 3.21. Kiểu hình hen theo số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi

Đặc điểm	Số lượng BCAT		p
	≤ 300 BC/ μ l n = 23	> 300 BC/ μ l n = 99	
Tuổi (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	8,8 \pm 2,0	10,1 \pm 1,7	0,001
Tuổi khởi phát hen <5 tuổi (%)	9 (39,1)	53 (53,5)	0,25
Giới (nam) (%)	17 (21,0)	64 (79,0)	0,39
FEV1 ($\bar{X} \pm SD$)	79,7 \pm 17,8	86,7 \pm 15,4	0,08
FEV1/FVC ($\bar{X} \pm SD$)	95,1 \pm 9,5	92,4 \pm 10,3	0,32
PEF (%) ($\bar{X} \pm SD$)	59,6 \pm 13,7	69,4 \pm 16,5	0,009
FeNO (ppb) (median)	12,89	25,37	0,01
nNO (ppb) (median)	1195	1619	0,04
IgE (IU/ml) (median)	870,9	839,0	0,28
CARATkids < 4,5 (%)	3 (13,0)	5 (5,1)	0,04
ACT ≥ 20 (%)	13 (56,5)	36 (36,4)	0,07
Liều ICS (μ g/ngày) ($\bar{X} \pm SD$)	317,9 \pm 126,3	321,6 \pm 121,8	0,96
Số bệnh nhân sau 6th (n)	14	62	-
Liều ICS (μ g/ngày) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	318,2 \pm 151,7	237,5 \pm 130,3	0,07
SABA ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	1,36 \pm 1,7	0,47 \pm 1,2	0,02
FEV1 ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	87,6 \pm 14,4	93,2 \pm 11,6	0,12
FEV1/FVC ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	93,5 \pm 14,0	96,7 \pm 9,1	0,29
PEF (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	72,0 \pm 17,2	79,2 \pm 15,7	0,13
CARATkids < 4,5 (%) sau 6th	11 (78,6)	50 (80,6)	0,68
ACT ≥ 20 (%) sau 6th	13 (92,9)	60 (96,8)	0,46

Nhận xét: Bạch cầu ái toan đặc trưng cho tình trạng dị ứng. Phân loại kiểu hình hen theo tỷ lệ BCAT trong máu ngoại vi được chia thành hai nhóm,

nhóm có BCAT bình thường (≤ 300 BC/ μ l) và nhóm có BCAT tăng (> 300 BC/ μ l). Nhóm có BCAT máu tăng có tuổi trung bình ($p = 0,001$), nồng độ FeNO ($p = 0,01$) và nNO ($p = 0,04$) cao hơn nhóm có BCAT bình thường. Trước điều trị dự phòng, tỷ lệ hen kiểm soát tốt theo CARATkids và ACT ở nhóm có BCAT máu bình thường cao hơn so với nhóm có BCAT máu cao ($p=0,04$). Sau điều trị dự phòng 6 tháng, nhóm có BCAT bình thường (≤ 300 BC/ μ l) có số lần sử dụng SABA trung bình trong tháng cao hơn ($p=0,02$), tuy nhiên không có sự khác biệt về kết quả dự phòng hen giữa hai nhóm.

3.4.5. Phân nhóm kiểu hình hen theo nồng độ oxid nitric khí thở ra

Bảng 3.22. Kiểu hình hen theo nồng độ FeNO

Đặc điểm	FeNO			p
	<20ppb	20-35ppb	>35ppb	
	n = 47	n=38	n=39	
Tuổi (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	9,6 \pm 2,0	9,9 \pm 1,8	10,1 \pm 1,6	0,3
Tuổi khởi phát hen <5 tuổi (%)	5,2 \pm 3,2	5,5 \pm 3,5	5,0 \pm 3,8	0,77
Giới (nam) (%)	38 (45,8)	21 (25,3)	24 (38,9)	0,03
FEV1 ($\bar{X} \pm SD$)	83,0 \pm 18,9	90,0 \pm 13,0	84,3 \pm 14,3	0,06
FEV1/FVC ($\bar{X} \pm SD$)	92,5 \pm 11,6	94,8 \pm 9,6	92,6 \pm 9,5	0,51
PEF (%) ($\bar{X} \pm SD$)	65,9 \pm 17,3	67,3 \pm 16,8	67,9 \pm 12,5	0,19
IgE máu (IU/ml) (median)	701,0	1318,0	839,0	0,02
Số lượng BCAT (BC/ μ l) (median)	490	640	630	0,01
nNO (ppb) (median)	1088,0	1729,5	1724,0	0,002
CARATkids < 4,5 (%)	5 (10,6)	2 (5,3)	0 (0)	0,06
ACT \geq 20 (%)	21 (44,7)	15 (39,5)	13 (33,3)	0,09
Liều ICS (μ g/ngày)	329,9 \pm	298,7 \pm	337,2	0,36

Đặc điểm	FeNO			p
	<20ppb	20-35ppb	>35ppb	
	n = 47	n=38	n=39	
($\bar{X} \pm SD$)	131,5	111,9	$\pm 126,0$	
Số bệnh nhân sau 6th (n)	32	22	23	-
Liều ICS ($\mu\text{g}/\text{ngày}$) (TB \pm SD) sau 6th	260,0 \pm 158,1	253,0 \pm 143,2	227,3 \pm 91,6	0,97
SABA ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	0,97 \pm 1,45	0,18 \pm 0,39	0,57 \pm 1,59	0,09
FEV1 (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	91,4 \pm 13,2	95,8 \pm 13,9	90,0 \pm 8,1	0,26
FEV1/FVC (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	95,0 \pm 10,3	95,2 \pm 10,4	98,7 \pm 9,4	0,35
PEF (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	72,7 \pm 14,1	84,4 \pm 20,6	79,7 \pm 11,7	0,026
CARATkids < 4,5 (%) sau 6th	25 (78,1)	19 (86,4)	19 (82,6)	0,74
ACT \geq 20 (%) sau 6th	31 (96,9)	21 (95,5)	22 (95,7)	1,0

Nhận xét: FeNO được chia làm 3 nhóm: FeNO không tăng (<20ppb), FeNO tăng (20 – 35ppb) và FeNO tăng cao (>35ppb). Phân loại kiểu hình hen theo nồng độ FeNO cho thấy, nhóm có nồng độ FeNO bình thường có nồng độ IgE máu thấp ($p = 0,02$), số lượng BC ái toan máu thấp ($p = 0,01$) và nồng độ nNO thấp ($p=0,002$) hơn hai nhóm có nồng độ FeNO tăng. Trước điều trị, tỷ lệ kiểm soát hen tốt theo ACT và CARATkids thấp nhất ở nhóm FeNO tăng cao (>35ppb) và cao nhất ở nhóm FeNO không tăng (<20ppb). Sau điều trị dự phòng, nhóm FeNO không tăng (<20ppb) có số lần sử dụng SABA trung bình trong tháng cao hơn, PEF thấp hơn, tuy nhiên tỷ lệ kiểm soát hen ở 3 nhóm là tương đương nhau.

3.4.6. Phân nhóm kiểu hình hen theo nồng độ oxid nitric mũi

Bảng 3.23. Kiểu hình hen theo nồng độ oxid nitric mũi

Đặc điểm	nNO		p
	<605 ppb (n=18)	≥605 ppb (n=106)	
Tuổi (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	9,5 ± 2,3	9,9 ± 1,7	0,39
Tuổi khởi phát hen <5 tuổi (%)	12 (66,7)	51 (48,1)	0,15
Giới (nam) (%)	14 (16,9)	69 (83,1)	0,29
FEV1 (%) ($\bar{X} \pm SD$)	80,6 ± 16,1	86,4 ± 15,9	0,19
FEV1/FVC (%) ($\bar{X} \pm SD$)	91,1 ± 9,8	93,6 ± 10,5	0,28
PEF (%) ($\bar{X} \pm SD$)	63,3 ± 16,2	68,4 ± 16,3	0,23
IgE máu (IU/ml) (median)	390,4	910,6	0,002
Số lượng BCAT (BC/μl) (median)	520	650	0,03
FeNO (median) ppb	11,63	25,25	0,009
CARATkids < 4,5 (%)	5 (27,8)	44 (41,5)	0,31
ACT ≥ 20 (%)	1 (5,6)	6 (5,7)	1,0
Liều ICS (μg/ngày) ($\bar{X} \pm SD$)	347,2 ± 125,4	318,0 ± 123,9	0,36
Số bệnh nhân sau 6th (n)	10	67	-
Liều ICS (μg/ngày) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	300,0 ± 158,1	239,9 ± 131,3	0,25
SABA ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	1,0 ± 1,33	0,57 ± 1,32	0,36
FEV1 ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	87,0 ± 14,3	93,0 ± 11,8	0,34
FEV1/FVC ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	92,3 ± 7,1	96,8 ± 10,4	0,04
PEF ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	68,4 ± 14,2	79,6 ± 16,1	0,06
CARATkids < 4,5 (%) sau 6th	9 (90,0)	54 (80,5)	0,68
ACT ≥ 20 (%) sau 6th	10 (100,0)	64 (95,5)	1,0

Nhận xét: Phân loại kiểu hình hen theo nNO cho thấy ở nhóm có nồng độ nNO < 605ppb có nồng độ FeNO (p = 0,009), số lượng BC ái toan (p = 0,03) và nồng độ IgE (p = 0,002) thấp hơn so với nhóm có nồng độ nNO ≥ 605ppb. Không có sự khác biệt về kết quả kiểm soát hen theo ACT và CARATkids giữa 2 nhóm trước điều trị cũng như sau 6 tháng kiểm soát hen. Tuy nhiên, chỉ số FEV1, FEV1/FVC và giá trị PEF cải thiện rõ rệt sau 6 tháng điều trị dự phòng.

3.4.7. Phân nhóm kiểu hình hen theo chức năng hô hấp

Bảng 3.24. Kiểu hình hen theo giá trị FEV1

Đặc điểm	FEV1			p
	<80 % (n=38)	80-90 % (n=37)	>90% (n=49)	
Tuổi (năm) ($\bar{X} \pm SD$)	9,8 ± 1,8	10,4 ± 1,8	9,6 ± 1,8	0,12
Tuổi khởi phát hen <5 tuổi (%)	19 (50,0)	18 (48,6)	26 (53,1)	0,92
Giới (nam) (%)	25 (65,8)	28 (75,7)	39 (79,6)	0,36
FVC (%) ($\bar{X} \pm SD$)	79,6 ± 25,2	91,8 ± 8,3	102,2 ± 9,7	<0,001
FEV1/FVC (%) ($\bar{X} \pm SD$)	86,5 ± 11,1	93,7 ± 8,3	98,0 ± 8,4	<0,001
PEF (%) ($\bar{X} \pm SD$)	54,3 ± 13,2	67,7 ± 12,3	77,9 ± 13,7	<0,001
FeNO (ppb) (median)	19,11	29,19	25,12	0,06
nNO (ppb) (median)	1470,5	1498,0	2016,0	0,03
IgE máu (IU/ml) (median)	1084,25	791,4	770,0	0,65
Số lượng BC ái toan (BC/ μ l) (median)	0,62	0,6	0,63	0,89
CARATkids < 4,5 (%)	2 (5,3)	2 (5,4)	3 (6,1)	0,98
ACT \geq 20 (%)	9 (23,7)	13 (35,1)	27 (55,1)	0,01
Liều ICS (μ g/ngày) ($\bar{X} \pm SD$)	390,5 ± 127,4	332,6 ± 124,5	262,0 ± 88,6	< 0,001
Số bệnh nhân sau 6th (n)	25	24	28	-
Liều ICS (μ g/ngày) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	277,2 ± 155,2	270,8 ± 125,9	201,4 ± 117,0	0,07
SABA ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	1,0 ± 1,4	0,7 ± 1,6	0,3 ± 1,0	0,04
FEV1 (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	88,5 ± 13,2	90,7 ± 12,7	96,9 ± 9,6	0,031
FEV1/FVC (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	93,6 ± 11,6	97,4 ± 9,5	97,5 ± 9,0	0,29
PEF (%) ($\bar{X} \pm SD$) sau 6th	72,9 ± 14,4	80,8 ± 17,5	80,5 ± 16,1	0,15
CARATkids < 4,5 (%) sau 6th	17 (68,0)	20 (83,3)	26 (92,9)	0,06
ACT \geq 20 (%) sau 6th	24 (96,0)	23 (95,8)	27 (96,4)	1,0

Nhận xét: FEV1 được chia thành 3 nhóm, nhóm có FEV1 bình thường (>90%), nhóm có FEV1 giảm nhẹ (80-90%) và nhóm có FEV1 giảm rõ (<80%). Nhóm có FEV1 giảm rõ có FeNO và nNO thấp nhất ($p = 0,06$ và $p = 0,03$), đồng thời nhóm này có nhu cầu điều trị bằng ICS cao hơn 2 nhóm còn lại ($p < 0,001$). Trước điều trị, tỷ lệ hen kiểm soát tốt theo ACT ở nhóm có FEV1 giảm rõ (<80%) thấp hơn so với hai nhóm còn lại ($p = 0,01$). Sau 6 tháng điều trị, nhóm FEV1 thấp có số lần dùng thuốc cắt cơn SABA trung bình cao hơn ($p = 0,04$) và chỉ số FEV1 thấp hơn ($p=0,031$) so với nhóm FEV1 bình thường trước điều trị. Liều ICS có xu hướng cao hơn ở nhóm có FEV1 thấp ($p = 0,07$); tỷ lệ kiểm soát hen tốt song hành với cải thiện chức năng hô hấp.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong thời gian nghiên cứu từ 01/10/2016 đến 31/12/2019 có 124 bệnh nhân HPQ có VMDU, 30 bệnh nhân HPQ không VMDU và 30 trẻ khỏe mạnh từ 6 -15 tuổi đủ tiêu chuẩn được mời tham gia nghiên cứu.

4.1.1. Tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ HPQ có VMDU có độ tuổi trung bình là $9,8 \pm 1,8$ tuổi và tỷ lệ nam/nữ là 2,02/1. Kết quả này phù hợp với tiến trình dị ứng, khi sự xuất hiện các bệnh dị ứng đường hô hấp thường khởi phát muộn. Theo Lê Thị Minh Hương nghiên cứu về một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng hen phế quản ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi trung ương, tỷ lệ trẻ nam mắc hen phế quản là 69,23%, và gặp nhiều ở lứa tuổi 6-11 tuổi, chiếm tỷ lệ 89,51%¹⁰⁵. Trong nghiên cứu này, với chủ đích bệnh nhân có thể đo được CNHH và oxid nitric khí thở ra nên chúng tôi chủ động chọn nhóm trẻ HPQ có tuổi trung bình cao hơn, là các trẻ trên 6 tuổi. Tương tự, nghiên cứu của Baptist và cộng sự về tầm quan trọng của dị ứng với mức oxid nitric khí thở ra ở trẻ Nam Mỹ gốc Phi cho thấy tuổi trung bình của nhóm trẻ hen là 11,5 tuổi, tỷ lệ trẻ nam: nữ là 1,95/1⁷⁹.

4.1.2. Nơi cư trú

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ HPQ có VMDU có 67 % sống ở thành phố; 29,6% sống ở nông thôn và 3,4% sống ở miền núi. Điều này gợi ý tỷ lệ hen cao ở thành phố, nơi có sự ô nhiễm cao hơn khu vực nông thôn và miền núi. Sự lưu hành của HPQ có liên quan mật thiết đến thời tiết và ô nhiễm môi trường. Tuy nhiên, tỷ lệ phát hiện và chẩn đoán được bệnh còn phụ thuộc

vào trình độ văn hóa và điều kiện kinh tế để bệnh nhân có thể tiếp cận được với y tế ở cấp độ cao hay không. Các nghiên cứu về dịch tễ đều cho thấy sự thay đổi của tỷ lệ mắc hen phế quản theo địa dư. Tần suất mắc hen khác nhau ở mỗi nước trên thế giới, có thể thay đổi từ 2% ở Tartu (Estonia) đến 11,9% ở Melbourne (Australia)¹⁰⁶. Theo Trần Thúy Hạnh, Nguyễn Văn Đoàn và cộng sự (2011), khi tiến hành khảo sát tại 7 tỉnh thành, đại diện cho 7 vùng miền sinh thái và địa lý trong cả nước là Nam Định, Tuyên Quang, Nghệ An, Khánh Hòa, Bình Dương, Gia Lai và Tiền Giang nhận thấy độ lưu hành HPQ ở Việt Nam là 3,9%, trong đó độ lưu hành hen cao nhất ở Nghệ An là 6,9% và thấp nhất ở Bình Dương là 1,5%¹⁷.

4.1.3. Tuổi khởi phát hen và thời điểm chẩn đoán hen

Tuổi khởi phát hen khác nhau ở từng cá thể mắc hen, đây là một đặc điểm lâm sàng giúp phân loại kiểu hình hen. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi khởi phát hen trung bình của nhóm HPQ có VMDU là $5,3 \pm 3,5$ tuổi, tương đương với nhóm HPQ không VMDU là $4,9 \pm 2,9$ tuổi ($p=0,66$). Nhóm HPQ có VMDU có số trẻ hen khởi phát sớm trước 5 tuổi là 50,8%, thấp hơn so với nhóm HPQ không có VMDU là 60%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Chang năm 2014 có 363/611 trẻ khởi phát hen trước 5 tuổi chiếm tỷ lệ 59,4%¹⁰⁷.

Có khoảng 2/3 số bệnh nhân là hen mới chẩn đoán, 1/3 số bệnh nhân đã được chẩn đoán hen trước đây nhưng tự bỏ điều trị dự phòng trên 3 tháng, hoặc đã được chẩn đoán hen nhưng chưa điều trị dự phòng. Điều này phản ánh thực trạng tuân thủ kiểm soát hen của trẻ em mắc hen tại Việt Nam.

4.1.4. Mức độ nặng của hen và viêm mũi dị ứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, VMDU ở trẻ HPQ chủ yếu là mức độ dai dẳng, trung bình - nặng, chiếm tỷ lệ 52,4%. Theo nghiên cứu của Togias

và cộng sự, ở trẻ HPQ, tỷ lệ VMDU dai dẳng chiếm ưu thế là 45,7%, bên cạnh đó nhóm VMDU theo mùa chiếm tỷ lệ 21,6%¹⁰⁸. Khi phân loại độ nặng của hen theo mức độ VMDU, nhóm VMDU dai dẳng, nặng có tỷ lệ hen bậc 3 cao nhất (62,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,016$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả của Keil và cộng sự, với những trẻ viêm mũi dị ứng ở thể dai dẳng - nặng có tỷ lệ khò khè cao hơn nhóm trẻ VMDU dai dẳng nhẹ hoặc gián đoạn¹⁰⁹.

Ngược lại với viêm mũi dị ứng, bệnh hen ở trẻ em chủ yếu là hen mức độ nhẹ và trung bình và không có hen nặng (hen bậc 2 và bậc 3). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu trước đây. Theo Lê Thị Minh Hương, tỷ lệ hen nhẹ và trung bình ở trẻ em chiếm ưu thế, lần lượt là 18,18% và 57,34%¹⁰⁵. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới, hen trẻ em chủ yếu là hen nhẹ. Theo Hiệp hội hen Australia, phân bố hen trẻ em thể nhẹ là 75%, trung bình là 20% và hen nặng dai dẳng chỉ chiếm 5%¹¹⁰.

Ở nhóm hen bậc 3, tỷ lệ trẻ có VMDU mức độ nặng chiếm tỷ lệ cao. Điều này cho thấy mối liên quan giữa mức độ nặng của hen và viêm mũi dị ứng, hen có xu hướng nặng hơn ở nhóm có viêm mũi dị ứng nặng. Theo các nghiên cứu trước đây, VMDU làm nặng thêm tình trạng hen và làm tăng chi phí điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số đợt kịch phát hen trong năm ở trẻ HPQ có VMDU là $0,86 \pm 0,63$ đợt/năm, không có sự khác biệt với nhóm trẻ HPQ không VMDU là $0,80 \pm 0,55$ đợt/năm ($p = 0,59$). Số lần sử dụng SABA trung bình trong tháng ở trẻ HPQ có VMDU là $3,25 \pm 2,33$ lần, cao hơn so với nhóm HPQ không VMDU là $2,13 \pm 1,19$ ($p = 0,012$). Thomas và cộng sự trong một nghiên cứu cộng đồng theo dõi 7643 trẻ HPQ không có VMDU và 1879 trẻ HPQ có VMDU từ 6 - 15 tuổi trong 12 tháng cho thấy trẻ HPQ có VMDU sử dụng thuốc cắt cơn trung bình trong tháng là $1 \pm 1,6$ lần,

cao hơn so với nhóm trẻ HPQ không có VMDU là $0,8 \pm 1,3$ lần ($p < 0,0001$), tỷ lệ nhập viện tăng từ 0,5% lên 1,4% và số lần khám bác sĩ tăng từ $3,4 \pm 3,2$ lần lên $4,4 \pm 4,2$ lần ở trẻ HPQ có kèm VMDU³.

4.1.5. Đặc điểm dị ứng của trẻ HPQ có VMDU

HPQ có VMDU là hen thuộc kiểu hình dị ứng. Cơ địa dị ứng được xem là một yếu tố dự báo cho sự tiến triển của bệnh hen ở trẻ em. Theo Leung và cộng sự (1994) nghiên cứu trên 662 trẻ 13 tuổi ở New Zealand được chẩn đoán hen và tăng phản ứng đường thở có cơ địa dị ứng, những trẻ em được chẩn đoán cơ địa dị ứng lúc 4 tuổi có khả năng mắc hen lúc 10 tuổi cao gấp 6,96 lần trẻ không có cơ địa dị ứng ($p < 0,001$)¹¹¹. Trẻ HPQ thường có tiền sử dị ứng như viêm da cơ địa, viêm mũi dị ứng, dị ứng thức ăn ...¹¹². Trong nghiên cứu của chúng tôi, bên cạnh VMDU, trẻ còn mắc một số bệnh dị ứng khác như: viêm da cơ địa chiếm 28,2%; viêm kết mạc mắt chiếm 16,9%; dị ứng thức ăn chiếm 14,5%. Louisa Owens và cộng sự nghiên cứu trên 253 bệnh nhân hen ở các lứa tuổi 1, 6, 11 và 24 tuổi về mối liên quan giữa tình trạng dị ứng và bệnh hen cho thấy, tỷ lệ mắc cảm dị ứng tăng lên từ 50% ở bệnh nhân hen 6 tuổi đến 100% ở bệnh nhân hen 24 tuổi. Nghiên cứu này cho thấy mối liên quan giữa hen và các bệnh dị ứng khác sẽ thay đổi theo tiến trình dị ứng từ thời thơ ấu đến tuổi trưởng thành¹¹³.

Bên cạnh việc khai thác tiền sử mắc các bệnh dị ứng, trẻ hen được làm test lấy da với một số dị nguyên hô hấp thường gặp. Khoảng 60% người lớn và 80% trẻ em hen có test lấy da dương tính với các dị nguyên đường hô hấp từ môi trường.

Trẻ hen dị ứng với các loại mạt nhà chiếm tỷ lệ cao nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 83,9% trẻ HPQ có VMDU có test lấy da dương tính với mạt nhà, trong đó D.pter gặp ở 75,8%; D.far gặp ở 65,3%; Blomia gặp ở 47,6

%; ngoài ra dị nguyên gián chiếm 19,4 %; lông chó là 12,9%; lông mèo là 19,4% . Kết quả này phù hợp với nghiên cứu Elham trên 100 trẻ hen từ 1-7 tuổi, tỷ lệ dị ứng với D.pter và D.far cao hơn so với các loại mạt nhà khác như *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, và *Acarus siro*¹¹⁴. Nghiên cứu của Sabina và cộng sự cũng cho thấy bệnh nhân hen có tỷ lệ dị ứng cao nhất với mạt nhà so với các loại dị nguyên khác⁹⁴. D.pter và D.far là hai dị nguyên chính có liên quan đến mức độ nặng của bệnh hen. Một số nghiên cứu cho thấy tăng số lượng dị nguyên mẫn cảm ở bệnh nhân hen làm tăng mức độ nặng của bệnh hen¹¹⁵.

4.2. Đặc điểm oxid nitric mũi ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng

Do nồng độ khí oxid nitric tại đường thở, bao gồm nNO và FeNO là một phương pháp không xâm lấn và dễ thực hiện để đánh giá mức độ viêm tại đường thở. Thông thường, để góp phần chẩn đoán và đánh giá tình trạng kiểm soát hen, người ta tiến hành đo nồng độ FeNO với lưu lượng 50ml/s⁸. Với phương pháp đo này, cần có sự phối hợp của trẻ ở động tác thở ra sao cho thật đều để tạo kháng lực vừa đủ vượt qua 12cmH₂O để đóng vòm khẩu cái, thời gian kéo dài 6s để máy đủ thời gian phân tích kết quả. Tuy nhiên để xác định nồng độ nNO, trẻ chỉ cần ngậm ống thở và hít vào thở ra bình thường bằng miệng liên tục trong 30s. Kỹ thuật đo này cần ít sự phối hợp của trẻ, dễ thực hiện. Hiện nay, nNO có thể đo được bằng thiết bị cầm tay, mở ra một triển vọng mới về việc áp dụng rộng rãi nó ở các cơ sở khám bệnh⁶⁹.

4.2.1. Nồng độ oxid nitric mũi ở trẻ em

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ nNO ở trẻ HPQ có VMDU có giá trị là 1594,5 (104 – 3674) ppb cao hơn so với nhóm trẻ HPQ không VMDU là 444,5 (105 – 2971) ppb và trẻ khỏe mạnh là 1055 (149 – 2090) ppb.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của các nghiên cứu khác trên thế giới. Theo Sabina và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 179 đối tượng gồm 25 trẻ khỏe mạnh, 47 trẻ VMDU, 49 trẻ hen không VMDU và 58 trẻ hen có VMDU cho thấy nồng độ nNO ở bệnh nhân VMDU là $2322,3 \pm 447,24$ ppb và ở bệnh nhân VMDU-hen là $2397,3 \pm 423,25$ ppb, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trẻ bị hen đơn thuần và ở nhóm chứng (nồng độ nNO tương ứng là $1017,4 \pm 396,85$ và $836,2 \pm 333,47$ ppb)⁹⁴. Tuy nhiên kết quả này cao hơn so với các tác giả khác trên thế giới, điều này có thể lý giải do sự khác biệt về chủng tộc, khí hậu, môi trường và tình trạng dị ứng. Theo Takeno và cộng sự, nghiên cứu trên 56 bệnh nhân viêm mũi dị ứng quanh năm, 18 bệnh nhân viêm mũi dị ứng kết hợp hen phế quản, 12 bệnh nhân viêm mũi vận mạch và 30 người khỏe mạnh cho thấy mức nNO trung bình là $48,6 \pm 20,0$ ppb ở người bình thường, $46 \pm 14,9$ ppb ở bệnh nhân viêm mũi vận mạch, $76,9 \pm 30,2$ ppb ở bệnh nhân VMDU không có HPQ và $102,7 \pm 47,0$ ppb ở bệnh nhân VMDU kèm HPQ. So với nhóm khỏe mạnh và nhóm viêm mũi vận mạch, cả bệnh nhân VMDU có HPQ và VMDU không HPQ đều có nồng độ nNO cao hơn đáng kể ($p < 0,05$)⁶⁹. Nghiên cứu của Kumar và cộng sự (2014) trên 25 trẻ HPQ, 25 trẻ HPQ có VMDU, 25 trẻ VMDU và 15 trẻ khỏe mạnh cho thấy nồng độ nNO ở trẻ HPQ có VMDU là $336,42 \pm 12$ ppb, cao hơn nhóm HPQ không VMDU là $100,58 \pm 111$ ppb và nhóm trẻ khỏe mạnh là $114,5 \pm 76$ ppb ($p < 0,05$). Nghiên cứu này cũng cho kết quả nNO ở nhóm khỏe mạnh cao hơn nNO ở nhóm HPQ không có VMDU, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)⁹³.

Các nghiên cứu trước đây đều cho thấy, nồng độ nNO cao hơn so với FeNO⁸. Trên thực tế, ở đường thở trên, nNO trong khí thở ra không chỉ được tạo ra từ xoang bằng cách khuếch tán chênh mà còn được tạo ra bởi biểu mô

niêm mạc mũi và các tế bào viêm (bạch cầu ái toan) liên quan đến điều hòa tăng các enzyme oxid nitric cảm ứng (iNOS). Do đó, ở bệnh nhân bị viêm mũi dị ứng, nNO có thể được sử dụng như một dấu hiệu sinh học về tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan vì có mối tương quan chặt chẽ với các triệu chứng lâm sàng và viêm đường hô hấp. Vì thế, nNO có thể được coi là một dấu ấn sinh học liên quan để chẩn đoán viêm mũi dị ứng và đánh giá mức độ nghiêm trọng của viêm mũi dị ứng. Tuy nhiên, cũng như khi đo FeNO trong HPQ, nồng độ nNO ở những đối tượng khỏe mạnh và ở những bệnh nhân bị viêm mũi dị ứng phải được chuẩn hóa và được định nghĩa rõ ràng khi xem xét sự biến đổi của nó khi có các yếu tố gây nhiễu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm cut-off của nNO chẩn đoán viêm mũi dị ứng ở trẻ hen phế quản là 605 ppb, với độ nhạy 85,5% và độ đặc hiệu 66,7%, diện tích dưới đường cong là 0,81 với $p < 0,001$. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Dương Quý Sỹ năm 2017. Theo nghiên cứu này, ở những đối tượng viêm mũi dị ứng, điểm cut-off cho nNO để chẩn đoán mắc viêm mũi dị ứng là 775 ppb ở trẻ em và 799 ppb ở người lớn (độ nhạy: 92,68% và 92,63%; độ đặc hiệu: 91,67% và 95,00%, tương ứng) và điểm cut-off của nNO ở trẻ HPQ có VMDU cao hơn là 1458 ppb; độ nhạy: 72,97% và độ đặc hiệu: 95,83%⁹⁶.

Hiện nay, cả ARIA và ATS chưa đưa ra khuyến cáo về ngưỡng nNO ở trẻ em VMDU có hoặc không có hen. Mức dao động lớn của nNO ở bệnh VMDU có thể phụ thuộc vào điều kiện địa lý, thời tiết, chủng tộc cũng như các yếu tố bệnh lý khác đi kèm. Do đó, khó có thể thống nhất được cut-off của nNO cho các đối tượng ở các khu vực khác nhau với các bệnh lý dị ứng khác nhau.

Để đánh giá liên quan giữa nồng độ nNO với mức độ nặng của VMDU, chúng tôi chia nhóm trẻ HPQ có VMDU thành 4 nhóm theo mức độ nặng của VMDU là gián đoạn, nhẹ (GD - nhẹ); dai dẳng, nhẹ (DD - nhẹ); gián đoạn,

trung bình - nặng (GD - TB, nặng) và dai dẳng, trung bình - nặng (DD, TB nặng). Kết quả cho thấy, nồng độ nNO cao nhất ở nhóm VMDU gián đoạn nặng là 2110 (367 - 3674) ppb và thấp nhất ở nhóm VMDU gián đoạn nhẹ là 1196 (104 - 2546) ppb. Bên cạnh đó, chúng tôi nhận thấy mức độ hen càng nặng thì nồng độ nNO càng thấp. Nồng độ nNO ở nhóm hen bậc 2 là 1516 (104 - 3309) ppb, cao hơn nồng độ nNO ở nhóm hen bậc 3 là 1324 (105 - 3574) ppb, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,99$. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự một số nghiên cứu khác trên thế giới. Theo Kranzt và cộng sự, nồng độ nNO ở nhóm VMDU dai dẳng thấp hơn so với nhóm VMDU gián đoạn (762 ± 279 ppb so với 845 ± 291 ppb, $p = 0,01$), tuy nhiên không có sự khác biệt giữa nhóm VMDU nhẹ với nhóm VMDU trung bình nặng. Nghiên cứu này không phân tích nồng độ nNO theo mức độ nặng của hen, tuy nhiên, nhóm tác giả nhận thấy nồng độ nNO ở nhóm hen nặng, có kiểm soát hen kém ($ACT < 15$) có nồng độ nNO thấp hơn nhóm kiểm soát hen tốt hơn ($ACT > 15$) (619 ± 278 ppb so với 807 ± 274 ppb, $p = 0,002$)⁹. Tương tự, Lee và cộng sự nhận thấy nồng độ nNO ở nhóm viêm mũi dị ứng dai dẳng là $364,7 \pm 129$ ppb, thấp hơn đáng kể so với nhóm viêm mũi dị ứng gián đoạn là $454,4 \pm 74,4$ ppb, với $p = 0,037$. Tác giả kết luận nNO có thể giảm khi triệu chứng viêm mũi dị ứng nặng và kéo dài⁹². Như vậy, nồng độ nNO có thể bị ảnh hưởng cả bởi mức độ nặng của VMDU và thời gian mắc VMDU cũng như mức độ nặng của bệnh hen. VMDU mức độ nặng làm nồng độ nNO cao, bên cạnh đó, VMDU kéo dài và hen nặng làm nồng độ nNO giảm.

4.2.2. Một số yếu tố ảnh hưởng nồng độ oxid nitric mũi

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến kết quả đo oxid nitric đường thở. Nồng độ NO có thể bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố nhân trắc và tình trạng phơi nhiễm khói thuốc lá. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ nNO

cũng không bị ảnh hưởng bởi giới, lứa tuổi, tình trạng dinh dưỡng. Nồng độ nNO cũng không bị ảnh hưởng bởi phơi nhiễm khói thuốc lá. Kết quả này cũng có thể do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ, trong khi đó chỉ số nNO dao động khá rộng, do đó chưa thể phát hiện được sự thay đổi của nồng độ nNO ở các nhóm bệnh nhân này.

4.2.3. *Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi và chức năng hô hấp*

Các nghiên cứu trước đây cho thấy có sự tăng phản ứng phế quản ở những trẻ viêm mũi dị ứng. Theo Qiuping Wang và cộng sự, tỷ lệ tăng phản ứng phế quản ở nhóm VMDU là 12,2%, cao hơn so với nhóm không VMDU là 6,1% và nhóm khỏe mạnh là 1,1% ($p < 0,01$)¹¹⁶. Như vậy, có thể có mối liên quan giữa nNO và kết quả đo chức năng hô hấp do cùng mối liên quan về tình trạng dị ứng chung của đường thở trên và dưới. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ nNO ở nhóm có CNHH bình thường ($FEV1 \geq 90\%$, $FEV1/FVC \geq 80\%$) cao hơn so với nhóm có CNHH giảm ($p = 0,01$ và $p = 0,02$). Heffler và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 82 bệnh nhân người lớn (42 nữ) cho thấy bệnh nhân hen có kiểm soát có nồng độ nNO là $705,1 \pm 405,2$ ppb cao hơn nNO ở bệnh nhân hen không kiểm soát là $481,6 \pm 390,6$ ppb với $p = 0,018$ ⁷². Mối liên quan nghịch đảo giữa nNO và bệnh hen ở nghiên cứu này có thể do tỷ lệ mắc viêm mũi xoang cấp tính hoặc mạn tính cao ở bệnh nhân hen người lớn, mặt khác, bệnh nhân hen không kiểm soát có thể thuộc nhóm hen không dị ứng và đáp ứng kém với ICS.

4.2.4. *Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với một số yếu tố dị ứng*

HPQ có VMDU thuộc kiểu hình hen dị ứng. Đây là kiểu hình phổ biến nhất ở trẻ HPQ. Cơ địa dị ứng được xác định bởi tình trạng tăng nồng độ IgE máu, tăng số lượng bạch cầu ái toan trong máu, test lấy da dương tính với các dị nguyên đường hô hấp¹¹⁷. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích tập

trung vào sự thay đổi của nNO theo các mức độ dị ứng khác nhau dựa trên nồng độ IgE và số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi.

Nồng độ nNO ở nhóm có test lấy da âm tính với dị nguyên đường hô hấp là 1453 (432 - 3017) ppb, dương tính với 1 loại dị nguyên là 1730 (231 - 3105) ppb, với 2-3 loại dị nguyên là 1619 (104 - 3674) ppb và trên 3 loại dị nguyên là 1433 (432 - 3017) ppb, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Gupta và cộng sự (2014). Các tác giả này cũng không tìm thấy mối liên quan nào giữa nồng độ nNO và số lượng test dị nguyên dương tính ở tất cả các nhóm nghiên cứu⁹³. Nghiên cứu trước đó của Moore Wendy và cộng sự (2007) cũng cho kết quả tương tự¹¹⁸. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Krantz và cộng sự, nồng độ nNO tăng liên quan tuyến tính thuận với số lượng dị nguyên dương tính ($p < 0,001$)⁹.

Trong 124 trẻ HPQ có VMDU có 122 trẻ làm xét nghiệm IgE toàn phần trong máu. Trong nhóm trẻ HPQ có VMDU có nồng độ IgE máu ≥ 200 UI/ml, nhóm trẻ có nNO ≥ 605 ppb chiếm 86,7 % cao hơn so với nhóm nNO < 605 ppb là 13,3%, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,27$. Như vậy, nghiên cứu không thấy có mối liên quan giữa nồng độ IgE máu và nồng độ nNO. Mối tương quan giữa nNO với IgE toàn phần hiện tại vẫn còn là một đề tài gây tranh cãi, khi mà một số nghiên cứu cho thấy có sự tương quan thuận giữa nNO và IgE^{9,119}, trong khi đó một số nghiên cứu khác lại cho rằng không có mối tương quan giữa giữa nNO và nồng độ IgE toàn phần^{92,120}.

Tương tự, trong nhóm trẻ HPQ có VMDU có BCAT trong máu > 300 BC/ μ l, số trẻ có nNO ≥ 605 ppb chiếm 88,9%, cao hơn so với nhóm có nNO < 605 ppb là 11,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,044$. Như vậy, nồng

độ oxid nitric mũi có mối liên quan với số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi. Tuy nhiên, các nghiên cứu về mối liên quan giữa bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi và nNO còn chưa có sự thống nhất. Trong nghiên cứu của Krantz và cộng sự, bạch cầu ái toan được chia thành 4 nhóm là bạch cầu ái toan ≤ 100 BC/ml, $> 100 - \leq 200$ BC/ml, > 200 BC/ml - ≤ 300 BC/ml và > 300 BC/ml. Nhóm nghiên cứu tìm thấy sự khác biệt đáng kể về nồng độ nNO giữa nhóm có bạch cầu ái toan ≤ 100 BC/ml với nhóm có bạch cầu ái toan > 300 BC/ml ($p=0,002$)⁹. Nghiên cứu của Suojalehto và cộng sự (2014) tiến hành trên 175 đối tượng gồm viêm mũi dị ứng ($n= 89$), viêm mũi không dị ứng ($n=44$) và nhóm khỏe mạnh ($n=42$), kết quả cho thấy có mối tương quan thuận giữa nNO và bạch cầu ái toan tại mũi ($p=0,03$)¹²¹. Ngược lại, Sabina và cộng sự không tìm thấy mối liên quan giữa nNO với phần trăm bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi⁹⁴. Như vậy, có mối liên quan phức tạp giữa tình trạng dị ứng và nồng độ nNO nên cần có những nghiên cứu sâu hơn, cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ vấn đề này.

4.2.5. Mối liên quan giữa nồng độ oxid nitric mũi với oxid nitric khí thở ra

Như chúng ta đã biết, hen và VMDU thường xuất hiện trên cùng một cá thể¹²². Khoảng 80% bệnh nhân hen mắc VMDU và 10 – 40% bệnh nhân VMDU mắc hen¹²³. Theo giả thuyết “một đường thở - một bệnh lý”, sự tăng lên của oxid nitric ở đường thở trên và dưới sẽ có mối liên quan thuận với nhau do sự tăng biểu hiện của iNOS làm tăng sản xuất oxid nitric. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kỹ thuật đo nNO khi miệng thở ra với áp lực 12cmH₂O giúp đóng màng hầu, không cho oxid nitric ở đường thở dưới lẫn vào oxid nitric ở đường thở trên. Do đó giúp hạn chế nhiễu trong phân tích mối liên quan giữa FeNO và nNO. Kết quả của chúng tôi cho thấy nồng độ nNO ở nhóm bệnh nhân hen và VMDU có FeNO < 20 ppb là 1099 (164 -3184) ppb thấp hơn so với nNO ở nhóm bệnh nhân hen và VMDU có FeNO ≥ 20 ppb là 1712 (104 – 3674) ppb, sự

khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$). Kết quả này một lần nữa khẳng định mối liên hệ mật thiết giữa hai chỉ số viêm đường thở trên và dưới.

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, có 18 bệnh nhân đã từng sử dụng corticosteroid tại mũi trước đó. Kết quả phân tích nồng độ nNO ở nhóm đã sử dụng corticosteroid mũi trước đó với nhóm chưa sử dụng không có sự khác biệt. Điều này có khả năng do cỡ mẫu nhỏ, bên cạnh đó việc điều trị corticosteroid mũi không liên tục cũng ảnh hưởng đến nồng độ nNO.

4.3. Tình trạng kiểm soát hen ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng

Việc đánh giá hiệu quả của kiểm soát hen dựa vào sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng (theo tiêu chuẩn của GINA, bảng câu hỏi ACT, bảng câu hỏi CARATkids), các chỉ số chức năng hô hấp, nồng độ FeNO, nNO và liều ICS trong quá trình điều trị. Như chúng ta đã biết, trẻ HPQ có VMDU thường có số lần nhập viện liên quan đến hen và phải gánh chịu mức chi phí thuốc chữa hen cao hơn so với trẻ chỉ mắc hen đơn thuần⁴⁵. Bên cạnh đó, tình trạng kiểm soát hen ở những trẻ có viêm mũi dị ứng kém hơn so với những trẻ không có viêm mũi dị ứng (OR 2,74, 95% CI: 1,28 - 5,91, $p = 0,0081$)¹²⁴. Do đó, kiểm soát tốt viêm mũi dị ứng cũng góp phần kiểm soát tốt bệnh hen.

4.3.1. Kết quả quá trình kiểm soát hen

SABA là thuốc đầu tay trong điều trị cơn hen cấp ở trẻ em. Số lần sử dụng SABA trong tháng phản ánh tình trạng kiểm soát hen. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lần sử dụng SABA trung bình trong tháng ở nhóm HPQ có VMDU giảm từ 3,25 lần còn $1,70 \pm 1,61$ lần sau 1 tháng điều trị, sau 3 tháng điều trị là $1,03 \pm 1,08$ lần và sau 6 tháng điều trị là $1,01 \pm 1,26$ lần ($p < 0,001$). Giảm số lần sử dụng SABA phản ánh tình trạng kiểm soát hen tốt. Hiện nay, giải pháp cắt cơn hen cấp là sử dụng thuốc chủ vận beta tác dụng nhanh kết hợp corticosteroid¹⁰².

Sự cải thiện về triệu chứng lâm sàng còn được chứng minh qua các chỉ số của chức năng hô hấp. Kết quả nghiên cứu chỉ ra giá trị FEV1 đo tại lần khám ban đầu thấp hơn so với sau 1 tháng và 3 tháng điều trị dự phòng với $p=0,007$. FEF25-75 là lưu lượng khí thở ra phản ánh sự tắc nghẽn tại các đường thở xa, giá trị này đo ở lần khám đầu tiên thấp hơn so với sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng điều trị dự phòng với $p<0,001$. Giá trị PEF cũng cải thiện rõ rệt so với trước khi trẻ được điều trị dự phòng 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 sau 6 tuần điều trị dự phòng, giá trị FEV1 và FVC tăng sau 3 tháng điều trị, PEF tăng rõ rệt sau 6 tháng điều trị, và có mối tương quan tuyến tính giữa điểm kiểm soát hen với giá trị FEV1, FVC và PEF ở trẻ HPQ¹²⁵.

4.3.2. Đánh giá kiểm soát hen theo GINA, ACT và CARATkids

Theo GINA, trước dự phòng, tỷ lệ hen kiểm soát hoàn toàn là 0,8%, kiểm soát một phần là 28,2% và hen không kiểm soát là 71%. Kết quả nghiên cứu cho thấy, số trẻ hen kiểm soát hoàn toàn sau 1 tháng là 45,4%; sau 3 tháng là 65,5% và sau 6 tháng là 67,5%. Một nghiên cứu cắt ngang của Licari và cộng sự năm 2020 trên 121 bệnh nhân (45 nữ, 76 nam) cho thấy tỷ lệ hen kiểm soát hoàn toàn theo GINA là 29%, kiểm soát một phần 47% và không kiểm soát là 24%¹²⁶. Có sự khác biệt này là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân hen mới mắc hoặc bỏ dự phòng, còn các đối tượng trong nghiên cứu của Licari và cộng sự là cả những bệnh nhân có thời gian dự phòng khác nhau. Bên cạnh đó, trong khi nhóm nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là hen nhẹ và trung bình, thì nhóm nghiên cứu của Licari có nhiều bệnh nhân hen nặng.

Theo ACT, tỷ lệ hen kiểm soát tốt sau sau 1 tháng là 89,7%, sau 3 tháng là 96,4% và sau 6 tháng là 96,1% cao hơn so với trước điều trị dự phòng là 39,5%.

Kết quả nghiên cứu của Scott và cộng sự (2011) cho thấy tỷ lệ hen kiểm soát tốt là 62,4%¹²⁷. Điểm ACT trung bình ở nhóm hen kiểm soát hoàn toàn là 24 điểm, hen kiểm soát một phần là 20 điểm và hen không kiểm soát là 16 điểm¹²⁶.

Đánh giá kiểm soát hen và VMDU' bằng thang điểm CARATkids cho thấy, điểm CARATkids trước kiểm soát là $7,9 \pm 0,3$ điểm, bắt đầu giảm sau 1 tháng điều trị dự phòng là $3,42 \pm 0,27$ điểm, sau 3 tháng là $2,96 \pm 0,23$ điểm và sau 6 tháng là $3,01 \pm 0,21$ điểm ($p < 0,001$). Ở các mức độ VMDU', điểm CARATkids có sự cải thiện rõ so với trước điều trị ($p < 0,001$). Điều đó có nghĩa là các phương pháp điều trị đã mang lại hiệu quả, làm giảm triệu chứng bệnh và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân HPQ có VMDU'. Kết quả nghiên cứu của Amaral và cộng sự về thang điểm CARATkids⁵⁹ nhận thấy tỷ lệ kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng tốt tăng từ 49,5% sau 1 tháng điều trị lên 66,2% sau 6 tháng điều trị. Tỷ lệ kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng kém giảm từ 15,5% sau 1 tháng điều trị còn 5,2% sau 6 tháng điều trị. Như vậy, tỷ lệ kiểm soát hen tốt theo cả GINA và CARATkids là tương đương nhau và thấp hơn so với tỷ lệ kiểm soát hen tốt theo thang điểm ACT.

Ưu điểm của việc đánh giá kiểm soát hen theo GINA là sẽ dựa vào sự thay đổi các giá trị của hô hấp ký, đây là thước đo khách quan giúp đánh giá chức năng của phổi. Cách đánh giá này giúp lượng giá được sự cải thiện chức năng hô hấp của trẻ HPQ trước và sau điều trị. Trong khi đó, đánh giá kiểm soát hen theo ACT thông qua việc phỏng vấn trẻ hen và người trực tiếp chăm sóc trẻ, kết quả đánh giá có thể bị ảnh hưởng bởi chủ quan của người phỏng vấn và người được phỏng vấn, không có công cụ để đánh giá chính xác mức độ kiểm soát hen. Do đó, kết quả kiểm soát hen theo ACT có thể khác hơn so với GINA. Ngoài ra, ở trẻ HPQ có VMDU' thì bảng câu hỏi ACT không đánh giá được mức độ kiểm soát VMDU' bên cạnh kiểm soát hen. Nhân viên y tế

khi đó sẽ phải sử dụng bảng câu hỏi để đánh giá mức độ viêm mũi riêng, ví dụ như bảng câu hỏi RCAT - Rhinitis Control Assessment Test (Bảng câu hỏi kiểm soát viêm mũi)^{128, 129}. Điều này gây mất thời gian hơn. Bảng câu hỏi CARATkids là một sự tổng hợp đánh giá cả hai nhóm triệu chứng của hen và viêm mũi dị ứng, giải quyết được vấn đề đánh giá kiểm soát đồng thời cả hai bệnh lý trên một cá thể. Mặc dù bảng câu hỏi CARATkids cũng dựa trên các triệu chứng lâm sàng và phụ thuộc chủ quan của người phỏng vấn và người được phỏng vấn, nhưng do có sự đánh giá tổng hợp cả hai bệnh, nên tỷ lệ kiểm soát tốt theo CARATkids thấp hơn so với ACT và gần với kết quả kiểm soát hen theo GINA hơn.

Mối liên quan giữa thang điểm CARATkids và kiểm soát hen theo GINA

Chúng tôi nhận thấy, điểm CARATkids ở 3 mức độ kiểm soát hen theo GINA có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ ở cả 4 thời điểm trước điều trị, sau điều trị 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng. Như vậy, thang điểm CARATkids có khả năng phân định tốt các mức độ kiểm soát hen. Phân tích chi tiết hơn về sự phù hợp giữa thang điểm CARATkids và GINA thông qua chỉ số Kappa, kết quả cho thấy chỉ số Kappa là 0,497 với $p < 0,001$. Như vậy hai thang đánh giá này phù hợp ở mức độ trung bình. Điều này có thể lý giải do GINA chỉ đánh giá kiểm soát triệu chứng hen, trong khi đó thang điểm CARATkids đánh giá kiểm soát cả hen và VMDU, do đó trong một số trường hợp hen kiểm soát hoàn toàn theo GINA, nhưng vẫn có điểm CARATkids cao do bệnh nhân chưa kiểm soát được VMDU.

Mối liên quan giữa thang điểm CARATkids và ACT

Tương tự, điểm CARATkids so với mức độ kiểm soát hen theo ACT ở cả 4 thời điểm, trước điều trị, sau điều trị 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Trong đó, điểm ở nhóm kiểm soát

tốt dao động quanh 3 điểm, điểm ở nhóm kiểm soát kém dao động quanh 7 điểm. Chúng tôi nhận thấy điểm CARATkids và điểm ACT có mối tương quan nghịch biến chặt chẽ với hệ số tương quan là $r = -0,74$ với $p < 0,001$. Kết quả này của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Amaral với $r = -0,76$ (CI 95%, -0,86; -0,65)⁵⁹.

Trong quá trình theo dõi kiểm soát hen, điểm ACT và CARATkids bắt đầu thay đổi rõ sau 1 tháng điều trị. Điều này nói lên hiệu quả lâm sàng bắt đầu thể hiện rõ sau 1 tháng điều trị kiểm soát hen. Mốc thời gian 1 tháng cũng phù hợp với mốc thời gian đánh giá kết quả kiểm soát viêm mũi dị ứng theo ARIA 2008². Do đó chúng tôi lấy mốc thời gian 1 tháng để tính điểm cut-off của thang điểm CARATkids dựa theo thang điểm ACT để đánh giá kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng. Kết quả cho thấy, để chẩn đoán hen không kiểm soát ở bệnh nhân HPQ có VMDU, diện tích dưới đường cong ROC của CARATkids là 0,957; với ngưỡng CARATkids = 4,5 điểm thì độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu là 79,8%. Với kết quả nghiên cứu này, điểm CARATkids < 5 xác định hen và VMDU được kiểm soát tốt và điểm CARATkids ≥ 5 xác định hen và VMDU kiểm soát kém. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự các nghiên cứu khác trên thế giới. Batmaz và cộng sự áp dụng bảng câu hỏi CARAKids ở Thổ Nhĩ Kỳ thì điểm giới hạn ≤ 5 của CARATKids có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu là 91,1% để xác định kiểm soát được đồng thời cả hen và VMDU theo cả GINA và ARIA¹³⁰.

4.3.3. Đánh giá kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng theo nồng độ oxid nitric khí thở ra

Cơ chế sinh bệnh học chính của hen là tình trạng viêm mạn tính đường thở liên quan đến tăng bạch cầu ái toan, đây là nền tảng cho việc điều trị và dự phòng hen. FeNO dưới 20 ppb là ngưỡng được khuyến cáo trong theo dõi

kiểm soát hen theo ATS⁸. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hen kiểm soát tốt xét theo FeNO sau 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng điều trị tương ứng là 61,8%, 78,6% và 76,6% cao hơn so trước điều trị là 37,9%. Trước điều trị, nồng độ FeNO của trẻ HPQ cao hơn 20ppb đều giảm tại các thời điểm theo dõi sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và thấp hơn so với lần thăm khám đầu ($p < 0,001$). Khi điều trị bằng ICS, tình trạng viêm đường thở được cải thiện, triệu chứng lâm sàng giảm đồng thời nồng độ FeNO giảm. Năm 2010, Cowan và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 165 người trong đó có 94 bệnh nhân hen tăng phản ứng đường thở và có đáp ứng với thuốc giãn phế quản. Nghiên cứu này nhằm đánh giá đáp ứng với corticosteroid giữa hai kiểu hình hen tăng bạch cầu ái toan (EA) và không tăng bạch cầu ái toan (NEA). Phân loại kiểu hình hen ở 94 bệnh nhân có 64% trường hợp tăng số lượng bạch cầu ái toan, 31% không biến đổi tế bào viêm tại đường thở và 2% hen tăng bạch cầu đa nhân trung tính. Sau điều trị bằng ICS thì nhóm bệnh nhân EA cải thiện về triệu chứng lâm sàng ($p < 0,01$), chất lượng cuộc sống ($p = 0,012$), tính mãn cảm đường thở ($p = 0,036$) và FeNO ($p = 0,007$) so với nhóm không tăng bạch cầu ái toan¹³¹. Visitsunthorn thử nghiệm lâm sàng cắt ngang trên 114 trẻ hen dị ứng trên 7 tuổi, trẻ hen nhẹ dai dẳng chiếm tỷ lệ 79,8%, số trẻ sử dụng ICS là 82,4%. Đánh giá kiểm soát hen theo GINA có 34,2% trẻ kiểm soát hoàn toàn; 44,7% kiểm soát một phần; 21,1% trẻ không kiểm soát. Không có sự khác biệt về nồng độ FeNO giữa nhóm trẻ HPQ có tình trạng kiểm soát hoàn toàn, kiểm soát một phần và không kiểm soát sau khi điều trị ICS [19.2 (95% CI 5.1-108.9), 24.9 (2.2-85.7), và 39.2 (2.4-192.3) ppb, ($p = 0.24$)]. Tuy nhiên ở 20 bệnh nhân chưa được điều trị ICS, nồng độ FeNO có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm hen có kiểm soát, kiểm soát một phần và không kiểm soát [31,8 (95%CI 11,1-108,9) ppb; 34,1 (5,3-81,8) ppb; và 92 (46,3-192,3) ppb; $p < 0,05$]. Như vậy, nồng độ

FeNO liên quan chủ yếu với tình trạng kiểm soát hen kém ở bệnh nhân hen không điều trị ICS¹³².

Nồng độ nNO biểu hiện tình trạng viêm của niêm mạc mũi xoang, do đó có thể thay đổi dưới tác dụng của các thuốc chống viêm, cũng như tác dụng của thuốc kháng thụ thể leukotrien. Các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng nNO có thể giảm sau điều bằng montelukast và corticosteroid tại chỗ, và hiệu quả này tăng lên đáng kể khi kết hợp cả hai thuốc^{133, 134}. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bên cạnh kiểm soát hen, trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng được điều trị kiểm soát đồng thời viêm mũi dị ứng theo hướng dẫn của ARIA². Kết quả sau điều trị cho thấy nồng độ nNO trung bình giảm dần từ 1592 (106 - 3302) ppb trước điều trị còn 769 (100 - 2673) ppb sau điều trị ($p < 0,001$).

So sánh mức độ kiểm soát hen theo GINA, ACT với FeNO, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn theo FeNO cao hơn so với tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn theo GINA và thấp hơn tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn theo ACT. Tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn theo CARATkids tương đương với tỷ lệ kiểm soát hen theo FeNO sau 3 tháng và 6 tháng điều trị dự phòng. Như vậy, đánh giá kiểm soát hen theo CARATkids phản ánh gần sát với mức độ viêm của đường thở theo FeNO ở trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng. Tỷ lệ kiểm soát hen theo ACT cao nhất vì thang điểm này chỉ đánh giá các biểu hiện về lâm sàng của bệnh hen, chưa đánh giá được sự kiểm soát viêm mũi dị ứng và cũng không phản ánh được tình trạng viêm của đường thở vẫn còn diễn ra mặc dù triệu chứng lâm sàng đã cải thiện. Kết quả nghiên cứu cũng phản ánh rằng triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân HPQ thay đổi sớm hơn so với các thay đổi về chức năng hô hấp và tình trạng viêm tại đường thở.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều ICS trung bình khi bắt đầu điều trị của nhóm HPQ có VMDU là $322 \pm 124 \mu\text{g}$. Liều ICS duy trì ở tháng thứ nhất

điều trị dự phòng là $346,4 \pm 129,2 \mu\text{g}$, sau đó giảm dần ở tháng thứ 3 là $268,8 \pm 121,9 \mu\text{g}$ và duy trì ở tháng thứ 6 là $248,1 \pm 135,6 \mu\text{g}$ ($p < 0,01$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới, một lần nữa khẳng định vai trò ảnh hưởng của VMDU lên hen phế quản. Halpern và cộng sự tiến hành một nghiên cứu lớn trên 34348 bệnh nhân HPQ có hoặc không có VMDU (bao gồm cả người lớn và trẻ em) để đánh giá ảnh hưởng của VMDU lên HPQ. Kết quả cho thấy nhóm HPQ có VMDU sử dụng SABA và ICS nhiều hơn, tỷ lệ nhập viện và chi phí điều trị cao hơn nhóm HPQ đơn độc¹³⁵.

4.4. Kiểu hình của hen phế quản có viêm mũi dị ứng

Khái niệm kiểu hình hen (phenotype - PNT) là một tập hợp mô tả các đặc điểm lâm sàng, tuổi khởi phát, cơ địa của bệnh nhân HPQ cũng như các marker liên quan đến cơ chế bệnh sinh của HPQ. Xác định kiểu hình hen giúp các thầy thuốc lâm sàng tiên lượng bệnh hen cũng như tiên lượng đáp ứng điều trị với corticosteroid. Trong khoảng hai thập kỷ trở lại đây, có nhiều nghiên cứu quan trọng về các kiểu hình hen ở trẻ em. Nghiên cứu này của chúng tôi tập trung vào mô tả kiểu hình hen ở nhóm trẻ HPQ có VMDU. Thực tế tất cả các trẻ HPQ có VMDU thuộc phân loại kiểu hình hen dị ứng.

4.4.1. Kiểu hình hen theo tuổi khởi phát hen

Phân kiểu hình hen theo tuổi khởi phát hen gồm nhóm trẻ khởi phát hen sớm (< 5 tuổi) và nhóm trẻ khởi phát hen muộn (≥ 5 tuổi). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng cũng như liều ICS và kết quả kiểm soát hen giữa nhóm trẻ HPQ có VMDU khởi phát sớm và khởi phát muộn. Tỷ lệ kiểm soát hen tốt theo CARATkids ở nhóm hen khởi phát sớm trước 5 tuổi là 91,4% cao hơn so với nhóm hen khởi phát muộn sau 5 tuổi là 73,8% ($p = 0,07$). Nghiên cứu của

Henderson, một bác sĩ thực hành ở London (2014) theo dõi các trẻ em hen trong 20 năm, ông nhận thấy có mối liên quan giữa mức độ nặng của triệu chứng hen giai đoạn đầu với tình trạng hen ở tuổi trưởng thành, tuy nhiên không có mối liên quan với tuổi khởi phát hen và tình trạng hen dai dẳng¹³⁶. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác cho rằng có mối liên quan giữa tuổi khởi phát và tiến triển của hen. Theo nghiên cứu của Robertson, quan sát tình trạng khò khè và mức độ nặng của hen lúc trẻ 7-10 tuổi và theo dõi bệnh nhân đến tuổi trung niên (42 tuổi). Kết quả cho thấy có trên 75% số trẻ hen khò khè lúc 7 tuổi có biểu hiện hen thường xuyên và dai dẳng ở tuổi trưởng thành. Đa số trẻ hen khởi phát lúc 7 tuổi tiến triển thành hen dai dẳng khó kiểm soát so với trẻ khởi phát hen sớm hơn trước đó¹³⁷.

4.4.2. Kiểu hình hen theo mức độ nặng của viêm mũi dị ứng

VMDU được chia làm hai nhóm: VMDU nhẹ và VMDU trung bình - nặng. Có sự khác biệt về nồng độ FeNO và tình trạng kiểm soát hen giữa hai nhóm có mức độ VMDU khác nhau. Nồng độ nNO, số lượng bạch cầu ái toan và liều ICS sử dụng hàng ngày ở nhóm VMDU nhẹ có xu hướng thấp hơn ở nhóm VMDU trung bình - nặng. Các nghiên cứu trước đây đều khẳng định vai trò ảnh hưởng của viêm mũi dị ứng tới độ nặng cũng như kết quả kiểm soát hen^{2,45}. Trong nghiên cứu này, nhóm hen có VMDU mức độ nhẹ có nồng độ FeNO là 20,2 ppb, thấp hơn nhóm HPQ có VMDU mức độ trung bình và nặng có nồng độ FeNO là 28,8 ppb. Tương tự, nồng độ nNO nhóm HPQ có VMDU mức độ trung bình và nặng là 1689,0 ppb, cao hơn nhóm HPQ có VMDU mức độ nhẹ là 1508,0 (p=0,07). Không có sự khác biệt về chức năng hô hấp giữa hai nhóm có VMDU nhẹ và VMDU trung bình nặng. Liều ICS hàng ngày khi bắt đầu điều trị của nhóm HPQ có VMDU nhẹ 296,7±124,5 µg/ngày, thấp hơn so với nhóm HPQ có VMDU trung bình và nặng là 338,0 ±

121,9 $\mu\text{g}/\text{ngày}$ ($p=0,06$). Một nghiên cứu về ảnh hưởng của độ nặng của VMDU và tiến triển của HPQ được báo cáo năm 2015. Các tác giả theo dõi 104 trẻ (51 nam, tuổi từ 7 - 13), chia thành ba nhóm VMDU trung bình đến nặng, gián đoạn (nhóm 1), VMDU nhẹ, dai dẳng (nhóm 2), VMDU trung bình đến nặng, dai dẳng (nhóm 3) theo phân độ VMDU của ARIA. Sau 5 năm theo dõi, có 19/104 (18,3%) trẻ tiến triển thành HPQ. Trong đó 5/74 (7%) trẻ nhóm 1 xuất hiện HPQ nhẹ gián đoạn, 8/24 (33%) trẻ nhóm 2 xuất hiện HPQ (7 trẻ mắc HPQ nhẹ gián đoạn và 1 trẻ mắc HPQ nhẹ dai dẳng), và 6/6 (100%) trẻ nhóm 3 xuất hiện HPQ (2 trẻ mắc HPQ nhẹ gián đoạn và 4 trẻ mắc HPQ nhẹ dai dẳng). Chức năng phổi cũng được đánh giá lại sau 5 năm và chưa thấy có sự thay đổi đáng kể¹³⁸. Phát hiện này nhấn mạnh giả thiết rằng VMDU kéo dài sẽ tiến triển thành HPQ, và chứng minh độ nặng của VMDU có ảnh hưởng đến độ nặng của HPQ. Như vậy, tình trạng VMDU ảnh hưởng đến đường thở dưới bởi hai cơ chế là viêm nhiễm niêm mạc đường thở và suy giảm chức năng phổi^{139,140}. Sau 6 tháng điều trị, liều ICS dự phòng duy trì ở mức độ trung bình, kết quả kiểm soát hen theo ACT đạt trên 90% và CARATkids đạt trên 80% ở cả hai nhóm VMDU nhẹ và nhóm VMDU trung bình – nặng.

4.4.3. Kiểu hình hen theo nồng độ IgE máu

Phân loại kiểu hình hen theo nồng độ IgE máu ở trẻ HPQ có VMDU cho thấy, trẻ có nồng độ IgE máu cao có nồng độ FeNO và nNO cao, số lượng bạch cầu ái toan trong máu cao. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về kết quả kiểm soát hen sau 6 tháng điều trị dự phòng giữa hai nhóm. Như vậy, nồng độ IgE cao thể hiện kiểu hình hen dị ứng và đáp ứng tốt với điều trị corticosteroid. Trong cơ chế sinh bệnh học của hen thì IgE đặc hiệu với dị nguyên là chất chỉ điểm sinh học đối với kiểu hình hen dị ứng, thông qua sự

hoạt hóa các tế bào Th2, các IL-4, IL-5, IL-13 được giải phóng. Phân tử IgE gắn với FcRI trên bề mặt các tế bào mast, bạch cầu ái kiềm, bạch cầu ái toan và lympho bào B; kích hoạt tế bào giải phóng các chất trung gian tiền viêm như tryptase, histamin, prostaglandin, leukotrienes và gây ra các triệu chứng dị ứng¹⁴¹. Các nghiên cứu chỉ ra nồng độ IgE máu có mối liên quan mật thiết với sự xuất hiện bệnh hen và mức độ nặng của hen ở người lớn, thanh thiếu niên cũng như trẻ em. Nồng độ IgE máu đặc hiệu với dị nguyên cũng liên quan đến tình trạng tăng phản ứng đường thở ở những bệnh nhân mặc dù không có tiền sử hen hoặc dị ứng trước đây¹⁴². Theo nghiên cứu của Garcia và cộng sự, có hai nhóm kiểu hình hen được xác định ở lứa tuổi 4 và 8; nhóm thứ nhất có tần suất hen, viêm mũi, và bệnh chàm thấp và nhóm thứ hai có tần suất các bệnh này cao được coi là một cụm bệnh đi kèm dị ứng. IgE đặc hiệu ở nhóm thứ hai cao hơn nhóm thứ nhất với tỷ lệ tương ứng là 31,2% so với 16,6% ở lứa tuổi 4 tuổi, và 71,7% so với 30% ở lứa tuổi 8 tuổi. Tuy nhiên, sự thêm vào hoặc loại bỏ IgE không làm thay đổi kiểu hình hen ở cả hai nhóm¹⁴³. Như vậy, tuy IgE không phải mang tính chất đặc trưng cho tất cả kiểu hình hen nhưng IgE được xem là đích cho liệu pháp điều trị corticosteroid¹¹⁷.

4.4.4. Kiểu hình hen theo số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi

Dựa vào sự phân lập các loại tế bào viêm tại đường thở, kiểu hình sinh lý bệnh của hen được chia thành 4 loại: hen tăng bạch cầu ái toan (EA), hen tăng bạch cầu trung tính (NA), hen dạng hỗn hợp tăng cả bạch cầu ái toan và trung tính (MGA), hen không tăng số lượng tế bào tại đường thở (PGA). Trong điều kiện hiện tại, nghiên cứu chưa phân lập được các tế bào viêm tại đường thở, do vậy bạch cầu ái toan máu là một chất chỉ điểm viêm giúp phân nhóm kiểu hình hen. Phân loại kiểu hình hen theo số lượng BCAT trong máu ngoại vi được

chia thành hai nhóm, nhóm có BCAT máu bình thường ($< 300 \text{ BC}/\mu\text{l}$) và nhóm có BCAT máu tăng ($\geq 300 \text{ BC}/\mu\text{l}$). Nồng độ FeNO, nNO và tỷ lệ bệnh nhân có IgE toàn phần trong máu cao ở nhóm có BCAT máu cao cao hơn nhóm có BCAT máu bình thường. Trước điều trị dự phòng, tỷ lệ hen kiểm soát kém ở nhóm có BCAT cao cao hơn so với nhóm có BCAT bình thường ($p = 0,04$). Liệu ICS sau 6 tháng điều trị không có sự khác giữa hai nhóm. Không có sự khác biệt về kiểm soát hen giữa hai nhóm sau 6 tháng điều trị. Trong nghiên cứu này, mức độ tăng BCAT chỉ phản ánh tình trạng dị ứng, tình trạng kiểm soát hen trước điều trị, chưa tìm thấy mối liên quan giữa mức độ tăng BCAT với liệu ICS và kết quả kiểm soát hen sau điều trị.

Zeiger tìm hiểu về mối liên quan giữa tình trạng hen nặng với số lượng bạch cầu ái toan trong máu. Nghiên cứu được tiến hành trên 261 bệnh nhân hen nặng không kiểm soát trên 12 tuổi, trong đó có 77 bệnh nhân có tăng số lượng bạch cầu ái toan trong máu trên $400 \text{ BC}/\text{mm}^3$ và 184 bệnh nhân có số lượng bạch cầu ái toan máu dưới $400 \text{ BC}/\text{mm}^3$. Nhóm bệnh nhân không tăng bạch cầu ái toan có trên hai đợt hen nặng kịch phát và trên 1 đợt hen nặng phải nhập viện thấp hơn so với nhóm tăng số lượng bạch cầu ái toan, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tác giả thấy rằng tăng số lượng bạch cầu ái toan trong máu được xem là một yếu tố nguy cơ dẫn đến cơn hen nặng kịch phát ở những bệnh nhân hen nặng không kiểm soát¹⁴⁴.

Trong một nghiên cứu về hen nặng của SARP (Severe Asthma Registry Program), dựa trên số lượng các tế bào viêm trong đờm và biểu hiện lâm sàng, bệnh nhân nghiên cứu được chia làm 4 kiểu hình hen như sau: hai kiểu hình hen khởi phát sớm, hen mức độ từ nhẹ đến trung bình, không tăng số lượng bạch cầu ái toan, hen được kiểm soát tốt, chức năng hô hấp trở về mức bình thường hoặc gần như mức bình thường sau dùng thuốc giãn phế quản.

Hai kiểu hình khác đặc trưng bởi sự có mặt của nhiều loại tế bào viêm hỗn hợp, nổi trội là bạch cầu trung tính trên 40% hoặc tăng bạch cầu trung tính trên 40% và tăng bạch cầu ái toan trên 2% (kiểu hình tăng hỗn hợp tế bào viêm), kiểu hình này có nhu cầu sử dụng ICS liều cao, phải sử dụng corticosteroid đường uống, có một nhóm có chức năng hô hấp kém, thường xuyên phải nhập viện do hen mặc dù đã điều trị dự phòng hen¹⁴⁵.

Số lượng bạch cầu ái toan máu là một chất chỉ điểm viêm có thể giúp bác sĩ lâm sàng phân loại kiểu hình hen và tiên lượng đáp ứng điều trị. Tuy nhiên trong nhóm hen dị ứng, sự thay đổi của BCAT chỉ phản ánh mức độ viêm.

4.4.5. Kiểu hình hen theo nồng độ oxid nitric khí thở ra

Chúng tôi chọn ngưỡng khuyến cáo của ATS của FeNO là FeNO không tăng (<20ppb), FeNO tăng vừa (20 - 35ppb) và FeNO tăng cao (>35ppb) để phân loại kiểu hình hen. Kết quả cho thấy, nhóm HPQ có nồng độ FeNO không tăng có nồng độ IgE máu thấp ($p = 0,02$), số lượng BC ái toan thấp ($p = 0,01$) và nồng độ nNO thấp ($p = 0,002$). Theo dõi kiểm soát hen và viêm mũi dị ứng sau 6 tháng cho thấy, nhóm hen có nồng độ FeNO thấp có nhu cầu sử dụng ICS cao hơn hai nhóm còn lại. Tuy nhiên không có sự khác biệt về kết quả kiểm soát hen sau 6 tháng điều trị dự phòng giữa ba nhóm.

Trong các nghiên cứu trên thế giới, các tác giả sử dụng các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khác nhau như trình trạng dị ứng, bạch cầu ái toan trong máu và tại đường thở, nồng độ IgE máu, chức năng hô hấp và nồng độ FeNO nhằm phân loại kiểu hình hen để từ đó lựa chọn phác đồ điều trị hen phù hợp cũng như tiên lượng điều trị. Ở trẻ HPQ, nhóm trẻ hen có nồng độ FeNO < 20 ppb thường gặp ở trẻ thừa cân béo phì, đây cũng là nhóm có số trẻ không kiểm soát hen chiếm tỷ lệ cao, chức năng hô hấp

thấp, nồng độ IgE thấp; đây là nhóm hen khởi phát sớm, với kiểu hình hen không tăng bạch cầu ái toan.

Nhóm trẻ hen có nồng độ FeNO \geq 35 ppb thường khởi phát hen muộn, tỷ lệ phơi nhiễm khói thuốc lá cao, có cơ địa dị ứng, chức năng hô hấp tốt, với nồng độ IgE cao, đây là kiểu hình hen tăng bạch cầu ái toan chưa điều trị dự phòng. Nhóm này đáp ứng tốt với ICS hơn nhóm hen không tăng bạch cầu ái toan.

Năm 2014, Just tiến hành nghiên cứu trên 125 trẻ hen với độ tuổi trung bình là 8,9 tuổi¹⁴⁶. Nhóm tác giả dựa vào kết quả test lấy da, chức năng hô hấp, nồng độ IgE máu, FeNO để đánh giá tính chất dị ứng và phân thành bốn nhóm kiểu hình hen như sau:

- ❖ **Cụm 1 (Hen dị ứng và hen mức độ nặng):** Có 20 trẻ hen mức độ vừa và nặng, nhóm trẻ này có cơn hen nặng phải nhập viện chiếm tỷ lệ cao là 35%, có nhiều yếu tố có thể gây khởi phát cơn hen cấp (dị ứng với mạt nhà 95%, phấn hoa 60%, lông chó mèo 70%) trẻ có kèm theo viêm da cơ địa 90%, giảm FEF25-75, nồng độ IgE toàn phần trong máu là 1123 kU/L, nồng độ FeNO khí thở ra là 67,3 ppb.
- ❖ **Cụm 2 (hen dị ứng phấn hoa và có cơn hen kịch phát):** Gồm 12 trẻ, số trẻ có cơn hen nặng kịch phát phải nhập viện chiếm 92%, đa số trẻ hen mức độ trung bình và nặng, hơn một nửa trẻ có dị ứng với nhiều dị nguyên đặc biệt là phấn hoa, dị ứng thức ăn chiếm 33%, FeNO là 56,5 ppb và nồng độ IgE máu toàn phần là 601 kU/L.
- ❖ **Cụm 3 (hen dị ứng và hen mức độ hen nhẹ):** số trẻ hen dị ứng chiếm tỷ lệ cao, nồng độ IgE máu là 581 kU/L, nồng độ FeNO là 55,5 ppb; FEF 25-75 trong giới hạn bình thường (92% trong giá trị dự đoán).

- ❖ **Cụm 4 (Hen dị ứng với mạt nhà và hen mức độ nhẹ):** Có 57 trẻ, dị ứng với mạt nhà chiếm 98% trường hợp. Hen mức độ nhẹ theo tiêu chuẩn của GINA. Số trẻ có cơn hen kịch phát phải nhập viện chiếm tỷ lệ thấp là 14%. Trẻ có viêm da cơ địa là 35%, dị ứng thức ăn là 4%. Nồng độ IgE máu là 622 kU/L, nồng độ FeNO là 46,6 ppb. Giá trị trung bình của FEF 25-75 là 82,7% so với giá trị dự đoán.

Kiểu hình hen ở nhóm Cluster 1 và 2 là nhóm hen nặng có tính chất dị ứng nặng, tăng nồng độ FeNO, tăng IgE máu. Đây được xem là kiểu hình T2 cao dựa theo sinh lý bệnh học của hen. Hen T2 cao đặc trưng bởi tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan, khi bị kích hoạt bởi các dị nguyên, virus, tình trạng ô nhiễm, các tế bào biểu mô phế quản bài tiết ra IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin. Sau đó sẽ tiếp tục giải phóng các cytokines IL-4, IL-5, IL-13 từ các tế bào Th2, các tế bào T cố định, các tế bào diệt tự nhiên, các tế bào gốc của bạch cầu ái toan và bạch cầu ưa kiềm, các tế bào lympho nguyên thủy type 2 (ILC2s) của hệ thống miễn dịch. Các cytokines type 2 huy động các bạch cầu ái toan, các tế bào mast, bạch cầu ưa kiềm tại đường thở, trực tiếp tổng hợp IgE gây tăng tiết đờm, xơ hóa dưới biểu mô đường thở, tái cấu trúc phế quản và tăng phản ứng phế quản; đây là kiểu hình dự báo đáp ứng tốt với liệu pháp điều trị bằng corticosteroid, các dấu ấn sinh học giúp xác định được liệu pháp sinh học điều trị đích là kháng IgE và kháng IL-5. Cho đến nay chưa có nhiều hiểu biết về cơ chế sinh bệnh học của kiểu hình hen T2 thấp, có thể có sự tham gia của các tế bào bạch cầu trung tính, hỗn hợp bạch cầu trung tính và bạch cầu ái toan, có vai trò của IL-8; IL-17A, IL-2,2 và các cytokine liên quan với tế bào T khác; kiểu hình này thường biểu hiện hen mức độ nặng, đáp ứng kém với điều trị corticosteroid hoặc kháng corticosteroid¹⁴⁷.

4.4.6. Kiểu hình hen theo nồng độ oxid nitric mũi

Phân nhóm kiểu hình hen của trẻ HPQ có VMDU theo nồng độ nNO < 605 ppb và nNO \geq 605 ppb, chúng tôi không thấy có sự khác biệt về tuổi khởi phát hen, giới, chỉ số BMI, tình trạng phơi nhiễm khói thuốc lá và chức năng hô hấp. Tuy nhiên có sự khác biệt về các chỉ số liên quan đến tình trạng dị ứng như FeNO, IgE và số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi. Đặc biệt, sau 6 tháng điều trị dự phòng hen và VMDU, chức năng hô hấp của nhóm có nNO < 605 ppb thấp hơn nhóm còn lại. Liều ICS của nhóm có nNO \geq 605ppb là $239,9 \pm 131,3$ $\mu\text{g}/\text{ngày}$, thấp hơn nhóm có nNO < 605 ppb là $300,0 \pm 158,1$ $\mu\text{g}/\text{ngày}$, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,25$. Tỷ lệ kiểm soát hen tốt theo ACT và CARATkids đều hơn 80% và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Nồng độ nNO phản ánh tình trạng viêm của đường thở trên, tăng ở bệnh nhân có VMDU và giảm sau khi điều trị bằng corticosteroid tại chỗ⁷¹. Bên cạnh đó, ở bệnh nhân hen có VMDU, nồng độ nNO còn liên quan đến kiểm soát hen và các tác giả trên thế giới đã đề xuất nNO như một yếu tố tiên lượng kiểm soát hen kém. Nghiên cứu của Krantz nhận thấy mối liên quan giữa nồng độ nNO và liều corticosteroid đường hít. Những bệnh nhân điều trị bằng budesonide >500 $\mu\text{g}/\text{ngày}$ có nồng độ nNO thấp hơn so với những người được điều trị liều <500 $\mu\text{g}/\text{ngày}$. Nghiên cứu này cũng cho thấy những đối tượng kiểm soát hen kém có ACT < 15 có mức nNO thấp hơn so với nhóm kiểm soát hen có ACT > 15 (619 ± 278 ppb, so với 807 ± 274 ppb, $p = 0,002$)⁹. Nghiên cứu của Heffler và cộng sự về mối liên quan giữa kiểm soát hen và nồng độ nNO ở người lớn cũng cho kết quả tương tự⁷². Hiện tại, các phân loại kiểu hình hen đa số sử dụng nồng độ FeNO, một vài nghiên cứu sử dụng nồng độ CANO

(Alveolar nitric oxide concentration - Nồng độ oxid nitric phế nang) để phân loại hen dị ứng và hen không dị ứng.

4.4.7. Kiểu hình hen theo giá trị chức năng hô hấp

Phế dung ký 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. Chức năng hô hấp giúp chẩn đoán hen với độ đặc hiệu là 100% thông qua chỉ số FEV1, FEV1/FVC, và gần đây là chỉ số FEF25-75%¹⁴⁸. Trẻ HPQ có chức năng hô hấp thấp hơn so với trẻ khỏe mạnh. Từ trước đến nay, FEV1 được sử dụng để đánh giá mức độ nặng của hen.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, FEV1 được chia thành 3 nhóm, nhóm có FEV1 bình thường (>90%), nhóm có FEV1 giảm nhẹ (80-90%) và nhóm có FEV1 giảm rõ (<80%). Nhóm có FEV1 giảm rõ có chức năng hô hấp thấp hơn hai nhóm còn lại. Kết quả này cho thấy các chỉ số của chức năng hô hấp có mối liên quan chặt chẽ với nhau và giúp phân biệt mức độ nặng của hen⁶⁷.

Nồng độ nNO ở nhóm có FEV1 bình thường cao hơn nhóm có FEV1 giảm. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự các nghiên cứu khác. Mặc dù không phân tích trực tiếp mối liên quan giữa CNHH và nồng độ nNO, nhưng một số nghiên cứu đã đưa ra kết luận nồng độ nNO càng thấp thì tỷ lệ kiểm soát hen càng kém⁹, hay nồng độ nNO tỷ lệ nghịch với điểm kiểm soát hen theo ACQ (Asthma Control Questionnaire - Bảng câu hỏi kiểm soát hen) ($R^2 = 0,253$, $p = 0,002$). Ở nhóm hen có kiểm soát theo ACQ, nồng độ nNO là $705,1 \pm 405,2$ ppb và FEV1 là $91,5 \pm 15,5\%$ cao hơn so với nhóm hen không kiểm soát có nồng độ nNO là $481,6 \pm 390,6$ ppb và FEV1 là $79,1 \pm 19,2\%$ ⁷².

Nhóm HPQ có FEV1 giảm nhẹ và bình thường là nhóm hen và VMDU mới phát hiện, chưa có sự thay đổi nhiều về CNHH. Nhóm FEV1 < 80% là nhóm hen và VMDU xuất hiện đã lâu, chưa được dự phòng hoặc bỏ dự phòng

có CNHH giảm rõ. Nhóm có FEV1 < 80% có nhu cầu sử dụng ICS cao hơn hai nhóm còn lại, và sau 6 tháng điều trị nhóm này có số lần yêu cầu thuốc cắt cơn SABA trung bình là $1,0 \pm 1,4$ lần, cao hơn nhóm có FEV1 giảm nhẹ và bình thường. Ngoài ra, chức năng hô hấp và tỷ lệ kiểm soát hen tốt theo CARATkids của nhóm FEV1 giảm rõ thấp hơn so với hai nhóm còn lại.

Stout tiến hành nghiên cứu trên nhóm trẻ hen từ 8-11 tuổi sống trong thành phố ở hai giai đoạn từ 1992-1994 (Nhóm thuần tập 1) và từ 1998-2001 (Nhóm thuần tập 2). Với những trẻ được chẩn đoán hen nhẹ ngắt quãng dựa vào lâm sàng, sau khi đo hô hấp kỹ để phân mức độ nặng của hen thì có 22,8% trẻ trong nhóm thuần tập 1 và 27,7% trẻ trong nhóm thuần tập 2 được chẩn đoán hen mức độ trung bình và nặng¹⁴⁹. Như vậy hô hấp kỹ có vai trò phân mức độ nặng của hen ở trẻ trên 5 tuổi chính xác hơn, khách quan hơn so với hỏi bệnh và thăm khám lâm sàng. Dựa vào hô hấp kỹ, chúng ta có thể phân biệt các mức độ nặng của hen và phân loại kiểu hình hen. Sự giảm giá trị FEV1 đồng thời với nồng độ FeNO có thể gợi ý giúp bác sỹ lâm sàng phân loại được một nhóm trẻ hen có kiểu hình hen không dị ứng có chức năng hô hấp giảm, đáp ứng kém với điều trị ICS hoặc ở những đối tượng đã được chẩn đoán hen nhưng bỏ dự phòng hoặc dùng thuốc không thường xuyên.

Ngày nay các nhà khoa học sử dụng cách tiếp cận mới để xác định kiểu hình sinh lý bệnh học hen phế quản (endotype). Kiểu hình được xác định thông qua các dấu ấn gen trên đường thở, mà trong HPQ thường gặp là endotype hen type 2. Trong kiểu hình này, các marker viêm phụ thuộc tế bào Th2 được đo bằng các phương pháp không xâm nhập thông qua mẫu đờm, khí thở ra, dịch rửa mũi, dịch rửa phế quản, nước tiểu, huyết thanh và máu¹⁵⁰. Sự kết hợp giữa kiểu hình lâm sàng và kiểu hình sinh lý bệnh học giúp bác sỹ lâm sàng định hướng thuốc điều trị trong quá trình theo dõi kiểm soát hen,

đặc biệt đối với các trường hợp hen nặng, cần điều trị bằng các chế phẩm sinh học. Theo Agache và cộng sự, phân loại đáp ứng miễn dịch thành hai loại chính là đáp ứng miễn dịch type 2 và đáp ứng miễn dịch không type 2, xác định được các yếu tố chỉ điểm viêm tăng tại mỗi thời điểm và tại các bệnh lý dị ứng khác nhau, từ đó giúp bác sỹ lâm sàng lựa chọn thuốc điều trị đích theo đúng cơ chế sinh lý bệnh học. Sự tăng số lượng bạch cầu ái toan trong máu dự đoán được đáp ứng điều trị với kháng thể kháng IL4/IL5, IL-13, kháng thể kháng IgE cũng như là chất đối kháng CRTH2¹⁵¹.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu và theo dõi dọc 124 trẻ hen phế quản có VMDU từ 6 - 15 tuổi tại Khoa Miễn dịch- Dị ứng- Khớp, Bệnh viện Nhi trung ương từ 01/10/2016 đến 31/12/ 2019, chúng tôi rút ra một số kết luận sau

1. Ngưỡng oxid nitric mũi ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng.

- Nồng độ nNO ở trẻ HPQ có VMDU cao hơn so với nhóm trẻ HPQ không VMDU và trẻ khỏe mạnh. Điểm cut-off của nNO chẩn đoán viêm mũi dị ứng ở trẻ hen phế quản là 605 ppb, với độ nhạy 85,5% và độ đặc hiệu 66,7%, diện tích dưới đường cong là 0,81 với $p < 0,001$.

- Nồng độ nNO cao nhất ở nhóm VMDU gián đoạn nặng và thấp nhất ở nhóm VMDU gián đoạn nhẹ. Mức độ hen càng nặng, chức năng hô hấp càng giảm thì nồng độ nNO càng thấp.

- Nồng độ nNO có mối liên quan thuận chặt chẽ với FeNO và các yếu tố dị ứng như bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi.

2. Tình trạng kiểm soát hen ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng

- Sau 6 tháng điều trị dự phòng, tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn ở trẻ HPQ có VMDU thấp nhất theo tiêu chuẩn GINA 2016 là 67,5 %, và cao nhất là theo tiêu chuẩn ACT là 96,1%.

- Thang điểm CARATkids có khả năng phân định tốt các mức độ kiểm soát hen. Với ngưỡng CARATkids = 4,5 diện tích dưới đường cong ROC là 0,957; thì độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu là 79,8% để phân định mức độ kiểm soát hen có VMDU ở trẻ em.

- Tỷ lệ kiểm soát hen theo CARATkids tương đương với tỷ lệ kiểm soát hen theo FeNO.

- Nồng độ FeNO và nNO đường thở giảm sau điều trị dự phòng hen và VMDU.

3. Kiểu hình hen ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng

- Trẻ hen phế quản có VMDU mức độ trung bình - nặng chiếm tỷ lệ cao nhất (62,1%) có nồng độ FeNO và nNO cao, tỷ lệ kiểm soát hen kém và nhu cầu liều ICS cao hơn nhóm HPQ có VMDU nhẹ.

- Trẻ HPQ có VMDU có mức nNO < 605ppb có nồng độ FeNO, IgE và số lượng BC ái toan trong máu ngoại vi và chức năng hô hấp sau 6 tháng điều trị thấp hơn nhóm có mức nNO \geq 605ppb.

- Trẻ HPQ có VMDU có FEV1 thấp rõ có nhu cầu sử dụng ICS cao. Sau 6 tháng điều trị, nhóm này có tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn thấp, nhu cầu sử dụng thuốc cắt cơn SABA cao.

- Các tham số bạch cầu ái toan máu, IgE máu, FeNO, nNO là các yếu tố chỉ điểm viêm giúp ích cho quá trình phân loại kiểu hình hen, tiên lượng được mức độ nặng của hen và dự báo khả năng đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid.

MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

- Do đặc điểm HPQ của trẻ em chủ yếu là hen dị ứng nên nhóm hen phế quản không kèm viêm mũi dị ứng thường ít. Số lượng cỡ mẫu hạn chế của nhóm hen không kèm VMDU' và trẻ khỏe mạnh làm khó phát hiện sự khác biệt các yếu tố viêm trong quá trình nghiên cứu cũng như tiên lượng điều trị.

- Do hạn chế trong thiết kế nghiên cứu nên chúng tôi chưa thiết kế theo dõi dọc được nhóm hen không có VMDU' ở trẻ em

- Đánh giá viêm trong hen phế quản cần đánh giá tại đường thở, tuy nhiên do vấn đề kỹ thuật nên chúng tôi dùng các chỉ số gián tiếp như bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi. Đồng thời trong nghiên cứu này chỉ làm được xét nghiệm IgE toàn phần, chưa làm được xét nghiệm IgE đặc hiệu là yếu tố đặc trưng quan trọng trong hen phế quản.

- Nồng độ nNO là yếu tố bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố và khoảng dao động khá rộng, vì thế kết quả nồng độ nNO trong nghiên cứu này có sự khác biệt so với nhiều nghiên cứu khác. Thực tế trên thế giới hiện nay vẫn chưa thống nhất được ngưỡng nNO trong chẩn đoán và theo dõi điều trị VMDU'.

KIẾN NGHỊ

Đo nồng độ NO khí thở ra (FeNO, nNO) là một phương pháp không xâm nhập, dễ thực hiện giúp đánh giá khách quan tình trạng viêm tại cả đường thở trên và dưới ở trẻ lớn mắc hen phế quản có viêm mũi dị ứng. Các cơ sở y tế chuyên sâu trong lĩnh vực miễn dịch dị ứng cần được trang bị máy đo nồng độ oxid nitric khí thở ra để chẩn đoán, theo dõi điều trị bệnh nhân HPQ.

Trên thực hành lâm sàng, nên phối hợp hỏi bệnh, khám lâm sàng với các thăm dò đặc hiệu như làm test lấy da với dị nguyên hô hấp, đo chức năng hô hấp và đo nồng độ oxid nitric đường thở giúp chẩn đoán, phân loại kiểu hình hen để từ đó lựa chọn loại thuốc điều trị và liều phù hợp với từng bệnh nhân hen. Cần cá thể hóa điều trị hen phế quản.

Nên phối hợp đánh giá kiểm soát hen và bệnh đồng mắc theo các bộ công cụ phù hợp như CARATkids trong quá trình theo dõi kiểm soát bệnh, đặc biệt đối với trẻ HPQ có VMDU.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Nguyễn Trần Ngọc Hiếu, Nguyễn Thị Diệu Thúy, Lương Cao Đồng (2020). Ứng dụng của bộ câu hỏi CARATkids trong kiểm soát hen ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 15(3), 63-67.
2. Nguyễn Trần Ngọc Hiếu, Lương Cao Đồng và Nguyễn Thị Diệu Thúy (2020). Vai trò của Nitric Oxide đường thở trong kiểm soát hen phế quản có viêm mũi dị ứng ở trẻ em. *Tạp chí Nghiên cứu Y học Trường đại học Y Hà Nội*, 131 (7), 141 - 147.
3. H. Nguyen - Tran - Ngoc, Th. Nguyen - Thi - Dieu, D. Luong - Cao et al (2021). Study of asthma control status in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *J Func Vent Pulm*, 37(12).13-19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Masoli M., Fabian D., Holt S. et al (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 59(5), 469-478.
2. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. A. et al (2008). Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy*, 63, 8-160.
3. Thomas M., Kocevar V. S., Zhang Q. et al (2005). Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics*, 115(1), 129-134.
4. Schatz M., Sorkness C. A. , Li J. T. et al (2006). Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*, 117(3), 549-556.
5. Borrego L. M., Fonseca J. A., Pereira A. M. e. al (2014). Development process and cognitive testing of CARATkids-Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for children. *BMC pediatrics*, 14(1), 1-9.
6. Ngô Quý Châu và Võ Thanh Quang (2016). *Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị hen kèm viêm mũi dị ứng*. Nhà Xuất Bản Y Học, Hà Nội.
7. Lundberg J. O. N., Szallasi T. F., Weitzberg E. et al (1995). High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nature medicine*, 1(4), 370-373.
8. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society (2005). ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*, 171(8), 912-930.
9. Krantz C., Janson C., Borres M. P. e. al (2014). Nasal nitric oxide is associated with exhaled NO, bronchial responsiveness and poor asthma control. *Journal of breath research*, 8(2), 026002.

10. Global Initiative for Asthma, (2020). Global strategy for asthma management and prevention. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf, [accessed 21st April 2020].
11. Scadding G. K., Kariyawasam H. H., Scadding G. et al (2017). BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clinical & Experimental Allergy*, 47(7), 856-889.
12. Meltzer E.O., Blaiss M. S., Naclerio R. M. et al (2012). Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys. in Allergy and asthma proceedings. *Allergy and Asthma Proceedings*, 33(5), S113-S141.
13. Asher M. I. and Weiland S. K. (1998). The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy*, 28(5), 52-66.
14. Asher M. I., Keil U., Anderson H. R. et al (1995). International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *European respiratory journal*, 8(3), 483-491.
15. Bernstein J. A. (2010). Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history. *Allergy & Asthma Proceedings*, 31(5), 365-369.
16. Chong, S.N. and Chew, F. T. (2018). Epidemiology of allergic rhinitis and associated risk factors in Asia. *World Allergy Organization Journal*, 11, 17.
17. Trần Thúy Hạnh, Nguyễn Văn Đoàn và cộng sự (2011). *Nghiên cứu thực trạng hen phế quản ở Việt Nam năm 2010 - 2011*. Đề tài cấp bộ, Bộ Y tế.
18. Nga N.N., Chai S. K., Bihn T.T. et al (2003). ISAAC-based asthma and atopic symptoms among Ha Noi school children. *Pediatric Allergy and Immunology*, 14(4): 272-279.

19. Bousquet J., Bousquet P. J., Godard P. et al (2005). The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ*, 83(7), 548-554.
20. Leynaert B., Neukirch C., Kony S. et al (2004). Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(1), 86-93.
21. Ait-Khaled N., Odhiambo J., Pearce N. et al (2007). Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13-to 14-year-old children in Africa: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy*, 62(3), 247-258.
22. Kabir M., Rahman F., Hassan M. Q. et al (2005). Asthma, atopic eczema and allergic rhino-conjunctivitis in school children. *Mymensingh medical journal: MMJ*, 14(1), 41-45.
23. Solé D., Camelo-Nunes I. C., Vana A. T. et al (2004). Prevalence of rhinitis and related-symptoms in schoolchildren from different cities in Brazil. *Allergologia et immunopathologia*, 32(1), 7-12.
24. MacIntyre C. R., Peat, J., McIntyre, P. B. et al (2005). Childhood asthma diagnosis and use of asthma medication. *Australian family physician*, 34(3), 193-196.
25. Simon P.A., Zeng Z., Wold C. M. et al (2003). Prevalence of childhood asthma and associated morbidity in Los Angeles County: impacts of race/ethnicity and income. *Journal of Asthma*, 40(5), 535-543.
26. Weinmayr G., Weiland S. K., Bjorksten B. et al (2007). Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 176(6), 565-574.
27. Szczeklik A. and Stevenson D. D. (2003). Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(5), 913-921.

28. Tang W., Smith S. G., Beaudin S. et al (2014). IL-25 and IL-25 receptor expression on eosinophils from subjects with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 163(1), 5-10.
29. Brusselle G.G., Maes T., and Bracke K. R. (2013). Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*, 19(8), 977-979.
30. Schleich F. N., Manise M., Sele J. et al (2013). Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med*, 13(1), 1-8.
31. Giudice M. M., Pedullà M., Brunese F. P. et al (2010). Neutrophilic Cells in Sputum of Allergic Asthmatic Children. *European Journal of Inflammation*, 8(3), 151-156.
32. Riiser A. (2016). Bronchial hyperresponsiveness in childhood: A narrative review. *World Journal of Respiriology*, 6(2), 63-68.
33. Doeing D. C. and J. Solway (2013). Airway smooth muscle in the pathophysiology and treatment of asthma. *Journal of applied physiology*, 114(7), 834-843.
34. O'Reilly R., Ullmann N., Irving S. et al (2013), Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(4),1024-1032.
35. Tepper R.S., Wise R. S., Covar R. et al (2012). Asthma outcomes: pulmonary physiology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(3), S65-S87.
36. Global Initiative for Asthma (2017). *Pocket guide for asthma management and prevention for adults and children older than 5 years*. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2017/02/wms-Main-pocket-guide_2017.pdf, [accessed 28th February 2017].

37. Keglwich L. and Borger P. (2015). The three A's in asthma—airway smooth muscle, airway remodeling & angiogenesis. *The open respiratory medicine journal*, 9, 70.
38. Chetta A., Zanini A., Foresi A. et al (2003). Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 167(5), 751-757.
39. Beeh K. M., Ksoll M., and Buhl R. (2000), Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *European Respiratory Journal*, 16(4), 609-614.
40. Girodet P. O., Nguyen D., Mancini J. D. et al (2016). Alternative macrophage activation is increased in asthma. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 55(4), 467-475.
41. Marogna M., Massolo A., Berra D. et al (2006). The type of sensitizing allergen can affect the evolution of respiratory allergy. *Allergy*, 61(10), 1209-1215.
42. Bauchau V. and Durham S. (2004). Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *European Respiratory Journal*, 24(5), 758-764.
43. Baroody F. M. and Canning B. (2003), Comparative anatomy of the nasal and tracheal/bronchial airways. Upper and lower respiratory disease. *Lung Biology and in Health and Diseases*, 181, 1-43.
44. Balogun R. A., Siracusa A., and Shusterman D. (2018). Occupational rhinitis and occupational asthma: Association or progression? *American journal of industrial medicine*, 61(4), 293-307.
45. Sazonov Kocevar V., Thomas III J., Jonsson L. et al (2005). Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy*, 60(3), 338-342.

46. Sritipsukho P., Satdhabudha A., and Nanthapisal S. (2015). Effect of allergic rhinitis and asthma on the quality of life in young Thai adolescents. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 33(3): p. 222-6.
47. Togias A. (2003). Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(6), 1171-1183.
48. Conrad L. A., Cabana M. D., and Rastogi D. (2021). Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. *Pediatric Research*, 90(1), 45-51.
49. Monica B. Reddy and Ronina A. Covar (2016). Asthma phenotypes in childhood. *Current opinion*, 16(2), 127-134.
50. Just J., Gouvis-Echraghi R., Couderc R. et al (2012). Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(1), 103-110.
51. Howrylak J. A., Fuhlbrigge A. L., Strunk R. C. et al. 2014., Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *Journal of allergy and clinical immunology*, 133(5), 1289-1300.
52. Fainardi, V. and S. Saglani (2015). The need to differentiate between adults and children when treating severe asthma. *Expert review of respiratory medicine*, 9(4), 419-428.
53. De Andrade W. C. C., Facury L. M. D. L. B., Ricci C. D. A. T. et al (2015). Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulmonary Medicine*, 15(1), 36.
54. Global Initiative for Asthma, (2016). *Pocket guide for asthma management and prevention for adults and children older than 5 years*. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf, [accessed 2nd August 2016].

55. Global Initiative for Asthma, (2007). *Global strategy for asthma management and prevention updated 2007*. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2007-GINA.pdf>, [accessed 2nd August 2016].
56. Glaxo Smith Kline. Asthma control test. [online] Available at: <https://www.asthmacontroltest.com/>, [accessed 15th August 2016].
57. Moral V. P., Mostaza S. A., Rodríguez C. A. et al (2016). Spanish guideline on the management of asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 26(Suppl 1), 1-92.
58. Linhares D. V., da Fonseca J. A. L., Borrego L. M. et al (2014). Validation of control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATKids)—a prospective multicenter study. *Pediatric Allergy and Immunology*, 25(2),173-179.
59. Amaral R., Carneiro A. C., Wandalsen G. et al (2017). Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for Children (CARATKids): Validation in Brazil and cutoff values. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 118(5), 551-556.
60. Maarsingh H., Zuidhof A. B., Bos I. S. T. et al (2008). Arginase inhibition protects against allergen-induced airway obstruction, hyperresponsiveness, and inflammation. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178(6), 565-573.
61. Dinh-Xuan A. T., Annesi-Maesano I., Berger P. et al (2015). Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from the French Speaking Respiratory Society. *Revue des maladies respiratoires*, 32(2), 193-215.

62. Olthoff A., Rohrbach S., Faber M. et al (2002). Neuronal nitric oxide synthase immunoreactivity in the nasal mucosa of patients with idiopathic and allergic rhinitis. *ORL*, 64(3), 180-185.
63. Haight J. S., Djupesland P. G., Qjan W. et al (1999). Does nasal nitric oxide come from the sinuses? *Journal of otolaryngology*, 28(4), 197-204.
64. Reynaert N.L., Ckless K., Wouter, E. F. et al (2005). Nitric oxide and redox signaling in allergic airway inflammation. *Antioxidants & redox signaling*, 7(1-2), 129-143.
65. Sanders S. P., Proud D., Permutt S. et al (2004). Role of nasal nitric oxide in the resolution of experimental rhinovirus infection. *Journal of allergy and clinical immunology*, 113(4), 697-702.
66. Bogdan C. (2015). Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update. *Trends in immunology*, 36(3), 161-178.
67. Smith A.D., Cowan J. O., Filsell S. et al (2004). Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests, 169(4): p. 473-478.
68. Berkman N., Avital A., Breuer R. et al (2005). Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax*, 60(5), 383-388.
69. Takeno S., Noda N., and Hirakawa K. (2012). Measurements of nasal fractional exhaled nitric oxide with a hand-held device in patients with allergic rhinitis: relation to cedar pollen dispersion and laser surgery. *Allergology International*, 61(1), 93-100.
70. Wilson A. M., Orr L. C., Sims E. J. et al (2001). Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 31(1), 61-68.

71. Yamada T., Yamamoto H., Kubo S. et al (2012). Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy & Asthma Proceedings*, 33(2), e9-e16.
72. Heffler E., Pizzimenti S., Badiu I. et al. (2013). Nasal nitric oxide is a marker of poor asthma control. *Journal of breath research*, 7(2), 1-5.
73. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(5), 602-615.
74. Duong-Quy S. (2019). Clinical utility of the exhaled nitric oxide (NO) measurement with portable devices in the management of allergic airway inflammation and asthma. *Journal of Asthma and Allergy*, 12, 331-341.
75. Olivieri M., Corradi M., and Malerba M. (2007) Gender and exhaled nitric oxide. *Chest*, 132(4), 1410.
76. Avital A., Uwyied K., Berkman N. et al (2003). Exhaled nitric oxide is age-dependent in asthma. *Pediatric pulmonology*, 36(5), 433-438.
77. Kovesi T., Kulka R., and Dales R. (2008). Exhaled nitric oxide concentration is affected by age, height, and race in healthy 9-to 12-year-old children. *Chest*, 133(1), 169-175.
78. Erkoçoğlu, M., Kaya A., Özcan C. et al (2013). The effect of obesity on the level of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma. *International archives of allergy and immunology*, 162(2), 156-162.
79. Baptist A. P., Li L., and Dichiaro C. A. (2015). The importance of atopy on exhaled nitric oxide levels in African American children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 114(5), 399-403.

80. Deykin A., Halpern O., Massaro A. F. et al (1998). Expired nitric oxide after bronchoprovocation and repeated spirometry in patients with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 157(3), 769-775.
81. Chatkin J. M., Djupesland, P. G., Qian, W. et al (1999). Nasal nitric oxide is independent of nasal cavity volume. *American journal of rhinology*, 13(3), 179-184.
82. Dương Quý Sỹ (2014). *Đo oxit nito khí thở ra trong bệnh lý bộ máy hô hấp: "Từ nguyên lý đến thực tiễn"*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
83. Palm, J., Graf P., Lundberg J. et al (2000). Characterization of exhaled nitric oxide: introducing a new reproducible method for nasal nitric oxide measurements. *European Respiratory Journal*, 16(2), 236-241.
84. Lundberg J., Rinder J., Weitzberg E. et al (1997). Heavy physical exercise decreases nitric oxide levels in the nasal airways in humans. *Acta physiologica scandinavica*, 159(1), 51-57.
85. Gabriele C., Pijnenburg M. W., Monti, F. et al (2005). The effect of spirometry and exercise on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Pediatric allergy and immunology*, 16(3), 243-247.
86. Kharitonov S., Yates D., and Barnes P. (1995). Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *European Respiratory Journal*, 8(2), 295-297.
87. Olin A.-C., Aldenbratt A., Ekman A. et al (2001). Increased nitric oxide in exhaled air after intake of a nitrate-rich meal. *Respiratory medicine*, 95(2), 153-158.
88. Hoyt J. C., Robbins R. A., Habib M. et al (2003). Cigarette smoke decreases inducible nitric oxide synthase in lung epithelial cells. *Experimental lung research*, 29(1), 17-28.

89. Rinder J. (1996). Effect of topical nasal decongestants, L-arginine and nitric oxide synthase inhibition, on nasal cavity nitric oxide levels and nasal cavity volume in man. *Am J Rhinol*, 10, 399-408.
90. Ferguson E. and Eccles R. (1997). Changes in nasal nitric oxide concentration associated with symptoms of common cold and treatment with a topical nasal decongestant. *Acta oto-laryngologica*, 117(4), 614-617.
91. Struben V., Wieringa M., Mantingh C. et al (2005). Nasal NO: normal values in children age 6 through to 17 years. *European Respiratory Journal*, 26(3), 453-457.
92. Lee K. J., Cho S. H., Lee S. H. et al (2012). Nasal and exhaled nitric oxide in allergic rhinitis. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*, 5(4), 228-233.
93. Gupta N., Goel N., and Kumar R. (2014). Correlation of exhaled nitric oxide, nasal nitric oxide and atopic status: A cross-sectional study in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Lung India*, 31, 342-347.
94. Galiniak S., Biesiadecki M., Aebisher D. et al (2020). Nasal nitric oxide in upper airways in children with asthma and allergic rhinitis. *Advances in Medical Sciences*, 65(1), 127-133.
95. Batmaz S. B., Tokgöz S. A., and Fonseca J. A. (2019). Validity and the reliability of the Turkish version of the control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATKids). *Journal of Asthma*, 56(11), 1231-1238.
96. Duong-Quy S., Vu-Minh T., Hua-Huy T. et al (2017). Study of nasal exhaled nitric oxide levels in diagnosis of allergic rhinitis in subjects with and without asthma. *Journal of asthma and allergy*, 10, 75.
97. Vo-Thi-Kim A., Van-Quang T., Nguyen-Thanh B., et al (2020). The effect of medical treatment on nasal exhaled nitric oxide (NO) in patients with persistent allergic rhinitis: A randomized control study. *Adv Med Sci*, 65(1), 182-188.

98. Phạm Khắc Tiệp, Nguyễn Thị Diệu Thúy (2018). Ứng dụng bộ câu hỏi CARATkids đánh giá kiểm soát hen phế quản kèm viêm mũi dị ứng ở bệnh nhân điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 1, 116-119.
99. Mäkelä M. J., Christensen H. N., Karlsson A. et al (2018). Health care resource utilization and characteristics of patients with eosinophilic asthma in secondary health care in Finland. *Eur Clin Respir J*, 5(1), 1458560.
100. Martins T. B., Bandhauer M. E., Bunker A. M. et al (2014). New childhood and adult reference intervals for total IgE. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133(2), 589-591.
101. Miller M. R., Hankinson J., Brusasco V. et al (2005). Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 26(2), 319-338.
102. Reddel H. K., FitzGerald J. M., Bateman E. D. et al (2019). GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respiratory Soc*, 53, 1901046.
103. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(5), 602-615.
104. Nesic V., Djordjevic V., Tomic-Spiric V. et al (2016). Measuring nasal nitric oxide in allergic rhinitis patients. *The Journal of Laryngology & Otology*, 130(11),1064-1071.
105. Lê Thị Minh Hương, Lê Thanh Hải (2013). Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng hen phế quản trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2011. *Y Học Thực Hành*, 870(5),119-121.

106. Executive Committee GEMA 2009 (2010). GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma). *J Investig Allergol Clin Immunol*, 20(1), 1-59.
107. Chang T. S., Lemanske Jr R. F., Mauger D. T. et al (2014). Childhood asthma clusters and response to therapy in clinical trials. *Journal of allergy and clinical immunology*, 133(2), 363-369.
108. Togias A., Gergen P. J., Hu J. W. et al (2019). Rhinitis in children and adolescents with asthma: Ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(3), 1003-1011.
109. Keil T., Bockelbrink A., Reich A. et al (2010). The natural history of allergic rhinitis in childhood. *Pediatric allergy and immunology*, 21(6), 962-969.
110. The International study of asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) (2011). The Global Asthma report 2011. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 1-73.
111. Leung R. C., Burdon J. G., Carlin J. B. et al (1994). Asthma, allergy and atopy in Asian immigrants in Melbourne. *Medical Journal of Australia*, 161(7), 418-425.
112. Weinmayr G., Weiland S. K., Bjorksten B. et al (2007). Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 176(6), 565-574.
113. Owens L., Laing I. A., Zhang G. et al (2018). Prevalence of allergic sensitization, hay fever, eczema, and asthma in a longitudinal birth cohort. *J Asthma Allergy*, 11, 173-180.

114. Hossny E., El-Sayed S. and Abdul-Rahman N. (2014). Sensitivity to five types of house dust mite in a group of allergic Egyptian children. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*, 27(3), 133-137.
115. Li J., Huang Y., Lin X. et al (2011). Influence of degree of specific allergic sensitivity on severity of rhinitis and asthma in Chinese allergic patients. *Respiratory Research*, 12(1), 1-8.
116. Wang Q., Ji J., Xie Y. et al. (2015). Lower airway inflammation and hyperresponsiveness in non-asthmatic patients with non-allergic rhinitis. *Journal of thoracic disease*, 7(10), 1756.
117. Froidure A., Mouthuy J., Durham S. R. et al (2016). Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J*, 47(1), 304-19.
118. Moore W.C., Bleecker E. R., Curran-Everett D. et al (2007). Characterization of the severe asthma phenotype by the national heart, lung, and blood institute's severe asthma research program. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(2), 405-413.
119. Olin A. C., Alving K., and Toren K. (2004). Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clinical & Experimental Allergy*, 34(2), 221-226.
120. Alexanderson C., Olin A. C., Dahlman-Höglund A. et al (2012). Nasal nitric oxide in a random sample of adults and its relationship to sensitization, cat allergen, rhinitis, and ambient nitric oxide. *American journal of rhinology & allergy*, 26(3), e99-e103.
121. Suojalehto H., Vehmas T., Lindström I. et al (2014). Nasal nitric oxide is dependent on sinus obstruction in allergic rhinitis. *The Laryngoscope*, 124(6), E213-E218.

122. Bousquet J., Schünemann H. J., Samolinski B. et al (2012). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130(5), 1049-1062.
123. Leynaert B., Neukirch F., Demoly P. et al (2000). Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 106(5), S201-S205.
124. de Groot E. P., Nijkamp A., Duiverman E. J. et al (2012). Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax*, 67(7), 582-587.
125. Anandi S., Tullu M. S., and Lahiri K. (2016). Evaluation of symptoms & spirometry in children treated for asthma. *The Indian journal of medical research*, 144(1), 124.
126. Licari A., Marseglia G., Tosca M. A. et al (2020). Asthma control in children and adolescents: a study in clinical practice. *Journal of Asthma*, 57(6), 645-647.
127. Scott L., Morphey T., Bollinger M. E. et al (2011). Achieving and maintaining asthma control in inner-city children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 128(1), 56-63.
128. Meltzer E. O., Schatz M., Nathan R. et al (2013). Reliability, validity, and responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in patients with rhinitis. *Journal of allergy and clinical immunology*, 131(2), 379-386.
129. Fernandes P. H., Matsumoto F., Solé D. et al (2016). Translation into Portuguese and validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) questionnaire. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 82, 674-679.
130. Batmaz S. B., Tokgöz S. A., and Fonseca J. A. (2019). Validity and the reliability of the Turkish version of the control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATKids). *Journal of Asthma*, 56(11), 1231-1238.

131. Cowan D. C., Cowan J. O., Palmay R. et al (2010). Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax*, 65(5), 384-390.
132. Visitsunthorn N., Prottasan P., Jirapongsananuruk O. et al (2014). Is fractional exhaled nitric oxide (FeNO) associated with asthma control in children?. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 32(3), 218.
133. Wang P. P., Wang G. X., Ge W. T. et al (2017). Nasal nitric oxide in allergic rhinitis in children and its relationship to severity and treatment. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 13(1), 1-7.
134. Chen H., Zhang L., Lou H. et al (2021). A randomized trial of comparing a combination of montelukast and budesonide with budesonide in allergic rhinitis. *The Laryngoscope*, 131(4), E1054-E1061.
135. Halpern M. T., Schmier J. K., Richner R. et al (2004). Allergic rhinitis: a potential cause of increased asthma medication use, costs, and morbidity. *Journal of Asthma*, 41(1), 117-126.
136. Henderson A. J. (2014). Childhood asthma phenotypes in the twenty-first century. *Breathe*, 10(2), 100-108.
137. Horak E., Lanigan A., Roberts M. et al (2003). Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *Bmj*, 326(7386), 422-423.
138. Di Cara G., Carelli A., Latini A. et al (2015). Severity of allergic rhinitis and asthma development in children. *World Allergy Organization Journal*, 8(1), 1-3.
139. Lambrecht B. N. and Hammad H. (2013). Asthma: the importance of dysregulated barrier immunity. *European journal of immunology*, 43(12), 3125-3137.
140. McMillan S. J. and Lloyd C. M. (2004). Prolonged allergen challenge in mice leads to persistent airway remodelling. *Clinical & Experimental Allergy*, 34(3), 497-507.

141. Stone K. D., Prussin C., and Metcalfe D. D. (2010). IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S73-S80.
142. Patelis A., Gunnbjörnsdóttir M., Malinovschi A. et al (2012). Population-based study of multiplexed IgE sensitization in relation to asthma, exhaled nitric oxide, and bronchial responsiveness. *Journal of allergy and clinical immunology*, 130(2), 397-402.
143. Garcia-Aymerich J., Benet M., Saeys Y. et al (2015). Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in the DALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster. *Allergy*, 70(8), 973-984.
144. Zeiger R. S., Schatz M., Dalal A. A., et al (2017). Blood eosinophil count and outcomes in severe uncontrolled asthma: a prospective study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 5(1), 144-153.
145. Moore W. C., Hastie A. T., Li X. et al (2014). Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *Journal of Allergy and clinical immunology*, 133(6), 1557-1563.
146. Just J., Saint-Pierre P., Gouvis-Echraghi R. et al (2014). Childhood allergic asthma is not a single phenotype. *The Journal of pediatrics*, 164(4), 815-820.
147. Licari A., Castagnoli R., Brambilla I. et al (2018). Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*, 31(2), 44-55.
148. Lawand S., Budihal V., and Karanjkar, M. (2020). Assessment of spirometry parameters in suspected asthmatic children-A clinical study. *Journal of Natural Remedies*, 21(3), 41-44.

149. Stout J. W., Visness C. M., Enright P., Lamm C. et al (2006). Classification of asthma severity in children: the contribution of pulmonary function testing. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 160(8), 844-850.
150. Siroux V., Basagaña X., Boudier A. et al (2011). Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *European Respiratory Journal*, 38(2), 310-317.
151. Agache I., and Akdis C. A. (2016). Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergology international*, 65(3), 243-252.

STT:.....

Mã số BA:.....

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU (lần đầu)

Ngày, tháng, năm 20...

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:.....SĐT:.....

Trình độ VH:Nghề nghiệp:

Họ và tên bố:.....SĐT:.....

Trình độ VH:Nghề nghiệp:

B. Tiền sử

Tiền sử bản thân

Sản khoa: Con thứ:..... Đẻ thường , Mô đẻ , Can thiệp

Đủ tháng Non tháng Cân nặng lúc sinh:kg

Tiêm phòng: Đầy đủ , Không

Bú sữa mẹ hoàn toàn trong 4-6 tháng đầu: có , không .

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

Ăn sữa công thức + sữa mẹ trong 4-6 tháng đầu: có , không .

Bệnh lý :

Tiền sử gia đình

	Hen	VMDU	Vxoang	VDCĐ	Mề đay	DU thuốc	DU thức ăn	Khác
Bố								
Mẹ								
Anh chị em								
Người khác								

B. Bệnh sử hen và viêm mũi dị ứng

Bệnh sử hen

Trẻ ho, khò khè lần đầu khi nào (tháng tuổi) -----

Số đợt khò khè trong trong 1 năm: _____
_____ tuổi

Chẩn đoán xác định hen lúc:

Đã được chẩn đoán hen: Bậc 1 , Bậc 2 , Bậc 3 , Bậc 4

Trong năm qua: HSCC: _____ lần Cấp cứu: _____ lần Nhập viện: _____ lần

Thời gian nằm viện: _____ ngày

Khò khè

- Ban đêm: Thức giấc về đêm
 Hàng đêm 1 lần/tuần 1 lần/tháng ≥ 2 lần/tuần ≥ 2 lần/tháng
 Ban ngày: Buổi sáng sớm
 Hàng ngày 1 lần/tuần 1 lần/tháng ≥ 2 lần/tuần ≥ 2 lần/tháng
 Đau ngực Nặng ngực (trẻ lớn)
 Số ngày ho trung bình/ đợt cấp Đợt ho > 10 ngày Đợt ho < 10 ngày
 Không có triệu chứng giữa các đợt Đôi khi còn tồn tại triệu chứng giữa các đợt

Tháng xuất hiện khò khè trong năm

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

Xuân Hè Thu Đông Thay đổi thời tiết

Yếu tố khởi phát hen

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"/> |
| Trẻ hít khói thuốc lá | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| Hít các loại khói khác: hương, nước hoa, sơn | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| Hít không khí ô nhiễm khi ra đường | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| Sau khi trẻ gắng sức | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| Sốt cao, chảy dịch mũi | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| Khi trẻ buồn, tức giận, sợ hãi | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| Ăn thức ăn dị ứng | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| Sau khi sử dụng thuốc | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |

Tên thuốc:.....

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
ICS				
Corticoid uống				
Corticoid TM				
SABA				
LABA				
Leucotrien				
Corticoid xịt mũi				
Kháng H1				
Thuốc co mạch				

Dùng thuốc theo CD của bác sĩ Có Không .

Tự ý tăng liều Có Không .

Tự ý giảm liều Có Không .

Bỏ thuốc Có Không .

Quên thuốc Có Không .

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

Trẻ có các bệnh lý dị ứng như:

Chàm , GERD , Dị ứng thuốc Dị ứng thức ăn

Bất dung nạp Aspirin Viêm mũi dị ứng

Bệnh sử VMDU

Lần đầu xuất hiện hắt hơi, sổ mũi, ngứa mũi (tháng tuổi):

Chẩn đoán VMDU năm: Tuổi

Triệu chứng tại mũi

Hắt hơi thành tràng Ngứa mũi Chảy nước mũi trong

Nói giọng mũi Ngạt mũi Khó thở Giảm khứu giác

Triệu chứng ngoài mũi?

Ngứa mắt Đỏ mắt Ho khan Ngứa họng Nhức đầu

Triệu chứng khác:

Ngủ ngáy Ngừng thở khi ngủ Ngủ gật, buồn ngủ ban ngày

Các yếu tố làm xuất hiện triệu chứng VMDU ở trẻ?

Thay đổi thời tiết Có Không

Hít bụi Có Không

Khói (thuốc lá, hương, nước hoa, sơn) Có Không

Tiếp xúc phấn hoa Có Không

Tiếp xúc chó mèo Có Không

Tiếp xúc lông vũ Có Không

Ăn thức ăn gây dị ứng Có Không

Dùng thuốc (nêu tên) Tên thuốc:

Thời điểm (tháng) xuất hiện VMDU?

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

Xuân Hè Thu Đông Thay đổi thời tiết

Phân loại VMDU

Gián đoạn < 4 ngày/ tuần và/hoặc < 4 tuần/năm

Dai dẳng > 4 ngày/ tuần và > 4 tuần/năm

Triệu chứng VMDU có gây các ảnh hưởng dưới đây với cháu không?

- Mất ngủ Có Không
Ảnh hưởng học tập Có Không
Ảnh hưởng hoạt động hàng ngày Có Không
Có cảm giác khó chịu do triệu chứng mũi Có Không

Phân độ: Nhẹ Giấc ngủ bình thường và không có các triệu chứng trên
Trung bình - nặng Có 1 hay nhiều triệu chứng trên

Các vấn đề liên quan đến thuốc lá

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

Trẻ có hút thuốc lá không? Có , không

Nơi ở của trẻ:

- Nhà ở 1. Thành thị 3. Nông thôn 2. Vùng núi
Quanh nhà có: 1. Nhà máy sản xuất 2. khu khai thác mỏ, quặng
Nhà có nuôi: chó , mèo chim, gia cầm
Nhà có dùng: Đệm Thảm Thú nhồi bông, áo lông vũ
Nhà sử dụng bếp than tổ ong

C. Khám lâm sàng

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:.....

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

Tiếng tim: bt , bất thường

Hô hấp: Lồng ngực: bt , nhô cao , xẹp

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

RRPN: rõ , giảm SpO2:.....

Ral ở phổi: ral âm , ral rít , ral ngáy , ral phé quản

Mũi họng: Niêm mạc: nhợt nhạt Đỏ Bình thường
 Cuống mũi: phù nề phì đại Bình thường
 Polyp mũi: Có Không
 Lệch vách ngăn: Có Không
 Dịch xuất tiết: Nhày trong Nhày đục Không có
 Amydal quá phát: Có Không
 Còn V.A : Có Không

Các bộ phận khác:.....

D. Cận lâm sàng

1. Tổng phân tích máu

Lần khám	BC	N	L	EO	HC	Hb	TC
1							

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

3. 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

4. Đo chức năng hô hấp và NNO, 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		
FENO mũi		
FENO phế quản		

E. Chẩn đoán

Đánh giá mức độ hen, kiểm soát hen theo GINA trong lần thăm khám đầu tiên

Đặc điểm: Trong 4 tuần qua, bệnh nhân có	Trả lời	Kiểm soát hoàn toàn	Kiểm soát một phần	Không kiểm soát
Triệu chứng ban ngày > 2 lần/tuần?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>	Không có	Có 1- 2 đặc điểm	Có 3 - 4 đặc điểm
Bất kỳ đêm nào thức giấc do hen?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>			
Cần thuốc giảm triệu chứng > 2 lần/tuần?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>			

Điểm ACT : (có bảng câu hỏi đính kèm)

Đánh giá kiểm soát hen kèm VMDU

Điểm CARAT : (có bảng câu hỏi đính kèm)

Yếu tố nguy cơ cho kết quả hen xấu

<i>Các yếu tố nguy cơ cho đợt hen cấp trong vài tháng tới</i>	<i>Yếu tố nguy cơ giới hạn luồng khí cố định</i>	<i>Yếu tố nguy cơ với tác dụng phụ của thuốc</i>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Triệu chứng hen không kiểm soát ○ Có ≥ 1 cơn kịch phát nặng/12 tháng ○ đã từng đặt NKQ or nằm HSCC ○ SABA > 200 liều/tháng ○ ICS ko đủ: ko đc kê, tuân thủ kém, kỹ thuật xịt ko đúng ○ FEV1 thấp < 60% ○ Phơi nhiễm: khói thuốc, ô nhiễm, dị nguyên ○ Bệnh kết hợp: viêm mũi xoang, dị ứng thức ăn, béo phì 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Thiếu điều trị ICS ○ Phơi nhiễm khói thuốc, hoá chất,... ○ FEV1 ban đầu thấp ○ Eosinophil cao trong máu và đờm 	<p>Hệ thống:</p> <p>Corticoid uống: Không Có:</p> <p>ICS liều cao: Không Có: Tại chỗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Xúc họng (or uống nước) sau xịt: ○Không ○Có • Lau da mặt và mắt khi sử dụng ICS phun sương hoặc qua mặt nạ: ○Không ○Có

STT:..... Mã số BA:.....

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU (khám lại)

Thăm khám lần

Ngày, tháng....., năm 20...

B. Hành chính

Họ và tên bệnh nhân:..... Tuổi:.....

Ngày sinh:.....

Giới: nam nữ

Địa chỉ:.....

Họ tên mẹ: ĐT:

B. Tình hình tuân thủ điều trị

Các thuốc đang sử dụng:

Flixotide 125:

Seretide 25/50:

Singulair 4/ 5/ 10mg:

Avamys 27,5 mcg:

Sterimar manganese:

Ventolin 50mcg/nhát:

Tuân thủ điều trị

Xịt thuốc đúng kỹ thuật Có Không

Bỏ thuốc Có Không .

Quên thuốc Có Không

Tự ý tăng liều Có Không .

Tự ý giảm liều Có Không .

Dùng thuốc theo CD của bác sĩ Có Không .

Sử dụng kháng sinh: Có Không . Tên thuốc:

Thăm khám bác sĩ: Có Không . Số lần:

Nhập viện do hen : Có Không . Thời gian: ngày

Cấp cứu do hen: Có Không .

Hồi sức cấp cứu do hen: Có Không .

Đánh giá mức độ hen, kiểm soát hen

Đặc điểm: Trong 4 tuần qua, bệnh nhân có	Trả lời	Kiểm soát hoàn toàn	Kiểm soát một phần	Không kiểm soát
Triệu chứng ban ngày > 2 lần/tuần?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>	Không có	Có 1- 2 đặc điểm	Có 3 - 4 đặc điểm
Bất kỳ đêm nào thức giấc do hen?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>			
Cần thuốc giảm triệu chứng > 2 lần/tuần?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>			
Giới hạn bất kỳ hoạt động nào do hen?	Có <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/>			

Hiện tại: Trẻ trong cơn hen Ngoài cơn hen

Mức độ hen: Bậc 1 Bậc 2 Bậc 3 Bậc 4 .

Độ nặng của hen:

Nhẹ: Kiểm soát tốt bằng điều trị bậc 1, 2 Có Không

Vừa: Kiểm soát bằng điều trị bậc 3 Có Không

Nặng: Yêu cầu điều trị bậc 4 Có Không

Yêu cầu điều trị bậc 5 Có Không

Không kiểm soát được bằng điều trị bậc 4, 5 Có Không

Điểm ACT: (Có bảng câu hỏi kèm theo)

Điểm CARAT: (Có bảng câu hỏi kèm theo)

Đánh giá yếu tố nguy cơ cho kết quả hen xấu

Các yếu tố nguy cơ cho đợt hen cấp trong vài tháng tới	Yếu tố nguy cơ giới hạn luồng khí cố định	Yếu tố nguy cơ với tác dụng phụ của thuốc
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Triệu chứng hen không kiểm soát <input type="radio"/> Có ≥ 1 cơn kịch phát nặng/12 tháng <input type="radio"/> đã từng đặt NKQ or nầm HSCC <input type="radio"/> SABA > 200 liều/tháng <input type="radio"/> ICS ko đủ: ko đc kê, tuân thủ kém, kỹ thuật xịt ko đúng <input type="radio"/> FEV1 thấp < 60% <input type="radio"/> Phơi nhiễm: khói thuốc, ô nhiễm, dị nguyên <input type="radio"/> Bệnh kết hợp: viêm mũi xoang, dị ứng thức ăn, béo phì 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Thiếu điều trị ICS <input type="radio"/> Phơi nhiễm khói thuốc, hoá chất,... <input type="radio"/> FEV1 ban đầu thấp <input type="radio"/> Eosinophil cao trong máu và đờm 	<p>Hệ thống:</p> <p>Corticoid uống: Không Có:</p> <p>ICS liều cao: Không Có: Tại chỗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Xúc họng (or uống nước) sau xịt: <input type="radio"/> Không <input type="radio"/> Có • Lau da mặt và mắt khi sử dụng ICS phun sương hoặc qua mặt nạ: <input type="radio"/> Không <input type="radio"/> Có

Chẩn đoán hen

<input type="radio"/> Trong cơn	<input type="radio"/> Ngoài cơn	<input type="radio"/> Bội nhiễm	
<input type="radio"/> Không kiểm soát	<input type="radio"/> Kiểm soát 1 phần	<input type="radio"/> Kiểm soát H. toàn	
<input type="radio"/> Có y.tổ nguy cơ	<input type="radio"/> Không y.tổ nguy cơ		
<input type="radio"/> Hen bậc 1	<input type="radio"/> Hen bậc 2	<input type="radio"/> Hen bậc 3	<input type="radio"/> Hen bậc 4

C. Khám lâm sàng

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:.....

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

Tiếng tim: bt , bất thường

Hô hấp: Lồng ngực: bt, nhô cao , xẹp

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

SpO2:..... RRPN: rõ , giảm

Ral ở phổi: ral ẩm , ral rít , ral ngáy, ral phé quản

Mũi họng: Niêm mạc: nhợt nhạt Đỏ Bình thường

Cuống mũi: phù nề phì đại Bình thường

Dịch xuất tiết: Nhày trong Nhày đục Không có

Các bộ phận khác:.....

D. Đo chức năng hô hấp và NNO, FENO

Chỉ số	Trước test phục hồi phế quản (2 nhát ventolin qua buồng đệm)	Sau test
FEV1		
FVC		
FEV1/FVC		
PEAK FLOW		
FENO mũi		
FENO phế quản		

F. ĐIỀU TRỊ

Cắt cơn: Ventolin: mỗi lầnnhát, ngày.....lần.

Dự phòng:

Bệnh kèm theo:

Kiểm soát yếu tố kích thích:.....

Kế hoạch hành động hen.....

Ngày khám lại

Phụ lục 1.

Bảng câu hỏi kiểm soát hen ACT - Asthma Control Test

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

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

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

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

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

Tổng điểm ACT:Điểm

ACT TEST CHO TRẺ > 11 tuổi

Để trẻ tự trả lời các câu hỏi sau đây

1. Trong 4 tuần qua, bệnh hen làm cho cháu phải nghỉ làm, nghỉ học hay phải nghỉ tại nhà? **Điểm**

Tất cả các ngày	Hầu hết các ngày	Một số ngày	Chỉ một ít ngày	Không ngày nào	
1	2	3	4	5	

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

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

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

≥ 4 đêm/tuần	2-3 đêm/tuần	1 đêm/tuần	1-2 lần/tháng	Không lần nào	
1	2	3	4	5	

4. Trong 4 tuần qua, bao lâu cháu phải sử dụng thuốc Ventolin hoặc khí dung để cắt cơn hen?

≥ 3 lần/này	1-2 lần/ngày	2-3 lần/tuần	1 lần/tuần	Không lần nào	
1	2	3	4	5	

5. 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	Kiểm soát kém	Kiểm soát 1 phần	Kiểm soát tốt	Kiểm soát hoàn toàn	
1	2	3	4	5	



Tổng điểm ACT: điểm

Phụ lục 2. Bộ câu hỏi CARATkids

Phiếu 1: Phiếu này được trẻ điền.

Hãy đánh dấu \checkmark vào ô trả lời mô tả đúng nhất cảm giác của cháu về biểu hiện hen/viêm mũi dị ứng trong 2 tuần qua

Do hen/viêm mũi dị ứng nên trong 2 tuần qua:

- | | | | |
|---|---|--------------------------------|-----------------------------------|
|  | 1. Cháu có bị ngẹt mũi ? | Có
<input type="checkbox"/> | Không
<input type="checkbox"/> |
|  | 2. Cháu có bị hắt hơi ? | Có
<input type="checkbox"/> | Không
<input type="checkbox"/> |
|  | 3. Cháu có chảy nước/nhảy mũi ? | Có
<input type="checkbox"/> | Không
<input type="checkbox"/> |
|  | 4. Cháu có bị hụt hơi ? | Có
<input type="checkbox"/> | Không
<input type="checkbox"/> |
|  | 5. Cháu có thở khô khè ? | Có
<input type="checkbox"/> | Không
<input type="checkbox"/> |
|  | 6. Cháu có ho ? | Có
<input type="checkbox"/> | Không
<input type="checkbox"/> |
|  | 7. Khi cười đùa , cháu có ho, thở khô khè hoặc tức ngực? | Có
<input type="checkbox"/> | Không
<input type="checkbox"/> |
|  | 8. Cháu bị mệt hoặc giảm hoạt động thể lực do hen/viêm mũi dị ứng? | Có
<input type="checkbox"/> | Không
<input type="checkbox"/> |

Tổng số câu trả lời Có

Phiếu 2: Phiếu này được bố, mẹ hoặc người chăm sóc trẻ điền

Hãy đánh dấu vào ô trả lời mô tả đúng nhất cảm giác của trẻ về biểu hiện hen/viêm mũi dị ứng trong 2 tuần qua

Trong vòng 2 tuần qua:



1. Trẻ có bị thức giấc về đêm do hen/viêm mũi dị ứng?

Có

Không



2. Trẻ có triệu chứng vào buổi sáng khi thức dậy do hen/viêm mũi dị ứng?

Có

Không



3. Trẻ phải nghỉ học hoặc không tham gia được các hoạt động ngoại khóa do hen/viêm mũi dị ứng?

Có

Không



4. Trẻ phải dùng thêm thuốc do hen/viêm mũi dị ứng xấu đi?

Có

Không



5. Trẻ phải đi khám do hen/viêm mũi dị ứng xấu đi?

Có

Không

Tổng số câu trả lời Có

Tổng cộng
(Trẻ + Bố mẹ)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59(5): 469-478.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy*. 2008; 63: 8-160.
3. Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, et al. Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics*. 2005; 115(1): 129-134.
4. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(3): 549-556.
5. Borrego LM, Fonseca JA, Pereira AM, et al. Development process and cognitive testing of CARATkids-Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for children. *BMC pediatrics*. 2014; 14(1): 1-9.
6. Ngô Quý Châu và Võ Thanh Quang. *Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị hen kèm viêm mũi dị ứng*. Hà Nội: Nhà Xuất Bản Y Học; 2016
7. Lundberg JON., Szallasi TF, Weitzberg E, et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nature medicine*. 1995; 1(4): 370-373.
8. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(8): 912-930.
9. Krantz C, Janson C, Borres MP, et al. Nasal nitric oxide is associated with exhaled NO, bronchial responsiveness and poor asthma control. *Journal of breath research*. 2014; 8(2): 026002.

10. GINA committees (2019-20). Global strategy for asthma management and prevention. *Global Initiative for Asthma*. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf. Accessed: April 21st, 2020.
11. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017). *Clinical & Experimental Allergy*. 2017; 47(7): 856-889.
12. Meltzer EO, Blaiss MS, Naclerio RM, et al. Burden of allergic rhinitis: allergies in America, Latin America, and Asia-Pacific adult surveys in Allergy and asthma proceedings. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2012; 33(5): S113-S141.
13. Asher MI and Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28(5): 52-66.
14. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *European respiratory journal*. 1995; 8(3): 483-491.
15. Bernstein JA. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history. *Allergy & Asthma Proceedings*. 2010; 31(5): 365-369.
16. Chong SN and Chew FT. Epidemiology of allergic rhinitis and associated risk factors in Asia. *World Allergy Organization Journal*. 2018; 11: 17.
17. Trần Thúy Hạnh, Nguyễn Văn Đoàn và cộng sự. Dịch tễ học và tình hình kiểm soát hen phế quản ở người trưởng thành Việt Nam. *Trung tâm đào tạo và chỉ đạo tuyến Bệnh viện Bạch Mai*. <https://bachmai.edu.vn/detail/5650/dich-te-hoc-va-tinh-hinh-kiem-soat--hen-phe-quan-o-nguoi-truong-thanh-viet-nam.html>. Ngày đăng: 22/5/2012. Ngày truy cập: 21/4/2020.
18. Nga NN, Chai SK, Bihn TT, et al. ISAAC-based asthma and atopic symptoms among Ha Noi school children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2003; 14(4): 272-279.

19. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, et al. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ*. 2005; 83(7): 548-554.
20. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 113(1): 86-93.
21. Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13-to 14-year-old children in Africa: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy*. 2007; 62(3): 247-258.
22. Kabir M, Rahman F, Hassan MQ, et al. Asthma, atopic eczema and allergic rhino-conjunctivitis in school children. *Mymensingh medical journal: MMJ*. 2005; 14(1): 41-45.
23. Solé D, Camelo-Nunes IC, Vana AT et al. Prevalence of rhinitis and related-symptoms in schoolchildren from different cities in Brazil. *Allergologia et immunopathologia*. 2004; 32(1): 7-12.
24. MacIntyre CR, Peat J, McIntyre PB, et al. Childhood asthma diagnosis and use of asthma medication. *Australian family physician*. 2005; 34(3): 193-196.
25. Simon PA, Zeng Z, Wold CM, et al. Prevalence of childhood asthma and associated morbidity in Los Angeles County: impacts of race/ethnicity and income. *Journal of Asthma*. 2003; 40(5): 535-543.
26. Weinmayr G, Weiland SK, Bjorksten B, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007; 176(6): 565-574.
27. Szczeklik A and Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003; 111(5): 913-921.

28. Tang W, Smith SG, Beaudin S, et al. IL-25 and IL-25 receptor expression on eosinophils from subjects with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014; 163(1): 5-10.
29. Brusselle GG, Maes T, and Bracke KR. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat Med*. 2013; 19(8): 977-979.
30. Schleich FN, Manise M, Sele J, et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med*. 2013; 13(1): 1-8.
31. Giudice MM, Pedullà M, Brunese FP, et al. Neutrophilic Cells in Sputum of Allergic Asthmatic Children. *European Journal of Inflammation*. 2010; 8(3): 151-156.
32. Riiser A. Bronchial hyperresponsiveness in childhood: A narrative review. *World Journal of Respiriology*. 2016; 6(2): 63-68.
33. Doeing DC and Solway J. Airway smooth muscle in the pathophysiology and treatment of asthma. *Journal of applied physiology*. 2013; 114(7): 834-843.
34. O'Reilly R, Ullmann N, Irving S, et al. Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 131(4): 1024-1032.
35. Tepper RS, Wise RS, Covar R, et al. Asthma outcomes: pulmonary physiology. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 129(3): S65-S87.
36. GINA committees. Pocket guide for asthma management and prevention for adults and children older than 5 years. *Global Initiative for Asthma*. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2017/02/wms-Main-pocket-guide_2017.pdf. Accessed: February 28th, 2017.

37. Keglwich L and Borger P. The three A's in asthma—airway smooth muscle, airway remodeling & angiogenesis. *The open respiratory medicine journal*. 2015; 9: 70.
38. Chetta A, Zanini A, Foresi A, et al. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003; 167(5): 751-757.
39. Beeh KM, Ksoll M, and Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *European Respiratory Journal*. 2000; 16(4): 609-614.
40. Girodet PO, Nguyen D, Mancini JD, et al. Alternative macrophage activation is increased in asthma. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2016; 55(4): 467-475.
41. Marogna M, Massolo A, Berra D, et al. The type of sensitizing allergen can affect the evolution of respiratory allergy. *Allergy*. 2006; 61(10): 1209-1215.
42. Bauchau V and Durham S. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *European Respiratory Journal*. 2004; 24(5): 758-764.
43. Baroody FM and Canning B. Comparative anatomy of the nasal and tracheal/bronchial airways. Upper and lower respiratory disease. *Lung Biology and in Health and Diseases*. 2003; 181: 1-43.
44. Balogun RA, Siracusa A, and Shusterman D. Occupational rhinitis and occupational asthma: Association or progression? *American journal of industrial medicine*. 2018; 61(4): 293-307.
45. Sazonov KV, Thomas III J, Jonsson L, et al. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy*. 2005; 60(3): 338-342.
46. Sritipsukho P, Satdhabudha A, and Nanthapaisal S. Effect of allergic rhinitis and asthma on the quality of life in young Thai adolescents. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2015; 33(3): 222-226.

47. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003; 111(6), 1171-1183.
48. Conrad LA, Cabana MD and Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. *Pediatric Research*. 2021; 90(1): 45-51.
49. Reddy M and Ronina A Covar. Asthma phenotypes in childhood. *Current opinion*. 2016; 16(2): 127-134.
50. Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, et al. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 130(1): 103-110.
51. Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, et al. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2014; 133(5): 1289-1300.
52. Fainardi V and Saglani S. The need to differentiate between adults and children when treating severe asthma. *Expert review of respiratory medicine*. 2015; 9(4): 419-428.
53. De Andrade WCC, Facury LMDLB, Ricci CDAT, et al. Phenotypes of severe asthma among children and adolescents in Brazil: a prospective study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2015; 15(1): 36.
54. GINA committees. Pocket guide for asthma management and prevention for adults and children older than 5 years. *Global Initiative for Asthma*. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf. Accessed: August 2nd, 2016.
55. GINA committees. Global strategy for asthma management and prevention updated 2007. *Global Initiative for Asthma*. Available at:

<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2007-GINA.pdf>. Accessed: August 2nd, 2016.

56. Glaxo Smith Kline. Asthma control test. Available at: <https://www.asthmacontroltest.com/>. Accessed: August 15th, 2016.
57. Moral V, Mostaza SA, Rodríguez CA, et al. Spanish guideline on the management of asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016; 26(Suppl 1): 1-92.
58. Linhares DV, da Fonseca JAL, Borrego LM, et al. Validation of control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATKids)—a prospective multicenter study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014; 25(2): 173-179.
59. Amaral R, Carneiro AC, Wandalsen G, et al. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for Children (CARATKids): Validation in Brazil and cutoff values. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118(5): 551-556.
60. Maarsingh H, Zuidhof AB, Bos IST, et al. Arginase inhibition protects against allergen-induced airway obstruction, hyperresponsiveness, and inflammation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008; 178(6): 565-573.
61. Dinh-Xuan AT, Annesi-Maesano I, Berger P, et al. Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from the French Speaking Respiratory Society. *Revue des maladies respiratoires*. 2015; 32(2): 193-215.
62. Olthoff A, Rohrbach S, Faber M, et al. Neuronal nitric oxide synthase immunoreactivity in the nasal mucosa of patients with idiopathic and allergic rhinitis. *ORL*. 2002; 64(3): 180-185.
63. Haight J, Djupesland PG, Qjan W, et al. Does nasal nitric oxide come from the sinuses? *Journal of otolaryngology*. 1999; 28(4): 197-204.
64. Reynaert NL, Ckless K, Wouter EF, et al. Nitric oxide and redox signaling in allergic airway inflammation. *Antioxidants & redox signaling*. 2005; 7(1-2): 129-143.

65. Sanders SP, Proud D, Permutt S, et al. Role of nasal nitric oxide in the resolution of experimental rhinovirus infection. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004; 113(4): 697-702.
66. Bogdan C. Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update. *Trends in immunology*. 2015; 36(3): 161-178.
67. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *AJRCCM*. 2004; 169(4): 473-478.
68. Berkman N, Avital A, Breuer R, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax*. 2005; 60(5): 383-388.
69. Takeno S, Noda N, and Hirakawa K. Measurements of nasal fractional exhaled nitric oxide with a hand-held device in patients with allergic rhinitis: relation to cedar pollen dispersion and laser surgery. *Allergology International*. 2012; 61(1): 93-100.
70. Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, et al. Effects of monotherapy with intranasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2001; 31(1): 61-68.
71. Yamada T, Yamamoto H, Kubo S, et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy & Asthma Proceedings*. 2012; 33(2): e9-e16.
72. Heffler E, Pizzimenti S, Badiu I, et al. Nasal nitric oxide is a marker of poor asthma control. *Journal of breath research*. 2013; 7(2): 1-5.
73. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011; 184(5): 602-615.

74. Duong-Quy S. Clinical utility of the exhaled nitric oxide (NO) measurement with portable devices in the management of allergic airway inflammation and asthma. *Journal of Asthma and Allergy*. 2019; 12: 331-341.
75. Olivieri M, Corradi M and Malerba M. Gender and exhaled nitric oxide. *Chest*. 2007; 132(4): 1410.
76. Avital A, Uwyied K, Berkman N, et al. Exhaled nitric oxide is age-dependent in asthma. *Pediatric pulmonology*. 2003; 36(5): 433-438.
77. Kovesi T, Kulka and Dales R. Exhaled nitric oxide concentration is affected by age, height, and race in healthy 9-to 12-year-old children. *Chest*. 2008; 133(1): 169-175.
78. Erkoçoğlu M, Kaya A, Özcan C et al. The effect of obesity on the level of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma. *International archives of allergy and immunology*. 2013; 162(2): 156-162.
79. Baptist AP, Li L, and Dichiaro CA. The importance of atopy on exhaled nitric oxide levels in African American children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2015; 114(5): 399-403.
80. Deykin A, Halpern O, Massaro AF et al. Expired nitric oxide after bronchoprovocation and repeated spirometry in patients with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998; 157(3): 769-775.
81. Chatkin JM, Djupesland PG, Qian W et al. Nasal nitric oxide is independent of nasal cavity volume. *American journal of rhinology*. 1999; 13(3): 179-184.
82. Dương Quý Sỹ. *Đo oxit nito khí thở ra trong bệnh lý bộ máy hô hấp: "Từ nguyên lý đến thực tiễn"*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học. 2014
83. Palm J, Graf P, Lundberg J, et al. Characterization of exhaled nitric oxide: introducing a new reproducible method for nasal nitric oxide measurements. *European Respiratory Journal*. 2000; 16(2): 236-241.

84. Lundberg J, Rinder J, Weitzberg E, et al. Heavy physical exercise decreases nitric oxide levels in the nasal airways in humans. *Acta physiologica scandinavica*. 1997; 159(1): 51-57.
85. Gabriele C, Pijnenburg MW, Monti F, et al. The effect of spirometry and exercise on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Pediatric allergy and immunology*. 2005; 16(3): 243-247.
86. Kharitonov S, Yates D and Barnes P. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *European Respiratory Journal*. 1995; 8(2): 295-297.
87. Olin A-C, Aldenbratt A, Ekman A, et al. Increased nitric oxide in exhaled air after intake of a nitrate-rich meal. *Respiratory medicine*. 2001; 95(2): 153-158.
88. Hoyt JC, Robbins RA, Habib M, et al 2003. Cigarette smoke decreases inducible nitric oxide synthase in lung epithelial cells. *Experimental lung research*. 2001; 29(1): 17-28.
89. Rinder J. Effect of topical nasal decongestants, L-arginine and nitric oxide synthase inhibition, on nasal cavity nitric oxide levels and nasal cavity volume in man. *Am J Rhinol*. 1996; 10: 399-408.
90. Ferguson E and Eccles R. Changes in nasal nitric oxide concentration associated with symptoms of common cold and treatment with a topical nasal decongestant. *Acta oto-laryngologica*. 1997; 117(4): 614-617.
91. Struben V, Wieringa M, Mantingh C, et al. Nasal NO: normal values in children age 6 through to 17 years. *European Respiratory Journal*. 2005; 26(3): 453-457.
92. Lee KJ, Cho SH, Lee SH, et al. Nasal and exhaled nitric oxide in allergic rhinitis. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2012; 5(4): 228-233.
93. Gupta N, Goel N, and Kumar R. Correlation of exhaled nitric oxide, nasal nitric oxide and atopic status: A cross-sectional study in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Lung India*. 2014; 31: 342-347.

94. Galiniak S, Biesiadecki M, Aebischer D, et al. Nasal nitric oxide in upper airways in children with asthma and allergic rhinitis. *Advances in Medical Sciences*. 2020; 65(1): 127-133.
95. Batmaz SB, Tokgöz SA, and Fonseca JA. Validity and the reliability of the Turkish version of the control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATKids). *Journal of Asthma*. 2019; 56(11): 1231-1238.
96. Duong-Quy S, Vu-Minh T, Hua-Huy T, et al. Study of nasal exhaled nitric oxide levels in diagnosis of allergic rhinitis in subjects with and without asthma. *Journal of asthma and allergy*. 2017; 10: 75.
97. Vo-Thi-Kim A, Van-Quang T, Nguyen-Thanh B, et al. The effect of medical treatment on nasal exhaled nitric oxide (NO) in patients with persistent allergic rhinitis: A randomized control study. *Adv Med Sci*, 2020; 65(1): 182-188.
98. Phạm Khắc Tiệp, Nguyễn Thị Diệu Thúy. Ứng dụng bộ câu hỏi CARATkids đánh giá kiểm soát hen phế quản kèm viêm mũi dị ứng ở bệnh nhân điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2018; 1: 116-119.
99. Mäkelä MJ, Christensen HN, Karlsson A, et al. Health care resource utilization and characteristics of patients with eosinophilic asthma in secondary health care in Finland. *Eur Clin Respir J*. 2018; 5(1): 1458560.
100. Martins TB, Bandhauer ME, Bunker AM, et al. New childhood and adult reference intervals for total IgE. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133(2): 589-591.
101. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 2005; 26(2): 319-338.
102. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respiratory Soc*. 2019; 53: 1901046.

103. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011; 184(5): 602-615.
104. Nestic V, Djordjevic V, Tomic-Spiric V, et al. Measuring nasal nitric oxide in allergic rhinitis patients. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2016; 130(11):1064-1071.
105. Lê Thị Minh Hương, Lê Thanh Hải. Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng hen phế quản trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương, năm 2011. *Y Học Thực Hành*. 2013; 870(5):119-121.
106. Executive Committee GEMA 2009. GEMA 2009 (Spanish guideline on the management of asthma). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20(1): 1-59.
107. Chang TS, Lemanske JrRF, Mauger DT, et al. Childhood asthma clusters and response to therapy in clinical trials. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2014; 133(2): 363-369.
108. Togias A, Gergen PJ, Hu JW, et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: Ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 143(3): 1003-1011.
109. Keil T, Bockelbrink A, Reich A, et al. The natural history of allergic rhinitis in childhood. *Pediatric allergy and immunology*. 2010; 21(6): 962-969.
110. The International study of asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). The Global Asthma report 2011. *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. 2011; 1-73.
111. Leung RC, Burdon JG, Carlin JB, et al. Asthma, allergy and atopy in Asian immigrants in Melbourne. *Medical Journal of Australia*. 1994; 161(7): 418-425.

112. Weinmayr G, Weiland SK, Bjorksten B, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007; 176(6): 565-574.
113. Owens L, Laing IA, Zhang G, et al. Prevalence of allergic sensitization, hay fever, eczema, and asthma in a longitudinal birth cohort. *J Asthma Allergy*. 2018; 11: 173-180.
114. Hossny E, El-Sayed S and Abdul-Rahman N. Sensitivity to five types of house dust mite in a group of allergic Egyptian children. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*. 2014; 27(3): 133-137.
115. Li J, Huang Y, Lin X, et al. Influence of degree of specific allergic sensitivity on severity of rhinitis and asthma in Chinese allergic patients. *Respiratory Research*. 2011; 12(1): 1-8.
116. Wang Q, Ji J, Xie Y et al. Lower airway inflammation and hyperresponsiveness in non-asthmatic patients with non-allergic rhinitis. *Journal of thoracic disease*. 2015; 7(10): 1756.
117. Froidure A, Mouthuy J, Durham SR, et al. Asthma phenotypes and IgE responses. *Eur Respir J*. 2016; 47(1): 304-19.
118. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the national heart, lung, and blood institute's severe asthma research program. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 119(2): 405-413.
119. Olin AC, Alving K, and Toren K. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004; 34(2): 221-226.
120. Alexanderson C, Olin AC, Dahlman-Höglund A, et al. Nasal nitric oxide in a random sample of adults and its relationship to sensitization, cat allergen, rhinitis, and ambient nitric oxide. *American journal of rhinology & allergy*. 2012; 26(3): e99-e103.

121. Suojalehto H, Vehmas T, Lindström I, et al. Nasal nitric oxide is dependent on sinus obstruction in allergic rhinitis. *The Laryngoscope*. 2014; 124(6): E213-E218.
122. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 130(5), 1049-1062.
123. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, et al. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 106(5): S201-S205.
124. de Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, et al. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax*. 2012; 67(7): 582-587.
125. Anandi S, Tullu MS, and Lahiri K. Evaluation of symptoms & spirometry in children treated for asthma. *The Indian journal of medical research*. 2016; 144(1): 124.
126. Licari A, Marseglia G, Tosca MA, et al. Asthma control in children and adolescents: a study in clinical practice. *Journal of Asthma*. 2020; 57(6): 645-647.
127. Scott L, Morphey T, Bollinger ME, et al. Achieving and maintaining asthma control in inner-city children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 128(1): 56-63.
128. Meltzer EO, Schatz M, Nathan R, et al. Reliability, validity, and responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in patients with rhinitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2013; 131(2): 379-386.
129. Fernandes PH, Matsumoto F, Solé D, et al. Translation into Portuguese and validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) questionnaire. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2016; 82: 674-679.

130. Batmaz SB, Tokgöz SA, and Fonseca JA. Validity and the reliability of the Turkish version of the control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATKids). *Journal of Asthma*. 2019; 56(11): 1231-1238.
131. Cowan DC, Cowan JO, Palmay R, et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax*. 2010; 65(5): 384-390.
132. Visitsunthorn N, Prottasan P, Jirapongsananuruk O, et al. Is fractional exhaled nitric oxide (FeNO) associated with asthma control in children?. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2014; 32(3): 218.
133. Wang PP, Wang GX, Ge WT, et al. Nasal nitric oxide in allergic rhinitis in children and its relationship to severity and treatment. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2017; 13(1): 1-7.
134. Chen H, Zhang L, Lou H, et al. A randomized trial of comparing a combination of montelukast and budesonide with budesonide in allergic rhinitis. *The Laryngoscope*. 2021; 131(4): E1054-E1061.
135. Halpern MT, Schmier JK, Richner R, et al. Allergic rhinitis: a potential cause of increased asthma medication use, costs, and morbidity. *Journal of Asthma*. 2004; 41(1): 117-126.
136. Henderson AJ. Childhood asthma phenotypes in the twenty-first century. *Breathe*. 2014; 10(2): 100-108.
137. Horak E, Lanigan A, Roberts M, et al. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *Bmj*. 2003 326(7386): 422-423.
138. Di Cara G, Carelli A, Latini A, et al. Severity of allergic rhinitis and asthma development in children. *World Allergy Organization Journal*. 2015; 8(1): 1-3.
139. Lambrecht BN and Hammad H. Asthma: the importance of dysregulated barrier immunity. *European journal of immunology*. 2013; 43(12): 3125-3137.

140. McMillan SJ and Lloyd CM. Prolonged allergen challenge in mice leads to persistent airway remodelling. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004; 34(3): 497-507.
141. Stone KD, Prussin C, and Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 125(2): S73-S80.
142. Patelis A, Gunnbjörnsdóttir M, Malinovski A, et al. Population-based study of multiplexed IgE sensitization in relation to asthma, exhaled nitric oxide, and bronchial responsiveness. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2012; 130(2): 397-402.
143. Garcia-Aymerich J, Benet M, Saeys Y et al. Phenotyping asthma, rhinitis and eczema in the DALL population-based birth cohorts: an allergic comorbidity cluster. *Allergy*. 2015; 70(8): 973-984.
144. Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, et al. Blood eosinophil count and outcomes in severe uncontrolled asthma: a prospective study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017; 5(1): 144-153.
145. Moore WC, Hastie AT, Li X, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *Journal of Allergy and clinical immunology*. 2014; 133(6): 1557-1563.
146. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, et al. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. *The Journal of pediatrics*. 2014; 164(4): 815-820.
147. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, et al. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*. 2018; 31(2): 44-55.
148. Lawand S, Budihal V, and Karanjkar M. Assessment of spirometry parameters in suspected asthmatic children-A clinical study. *Journal of Natural Remedies*. 2020; 21(3): 41-44.

149. Stout JW, Visness CM, Enright P, Lamm C, et al. Classification of asthma severity in children: the contribution of pulmonary function testing. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006; 160(8): 844-850.
150. Siroux V, Basagaña X, Boudier A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *European Respiratory Journal*. 2011; 38(2): 310-317.
151. Agache I, and Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergology international*. 2016; 65(3): 243-252.