

BỘ GIÁO DỤC & ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN HOÀNG PHƯƠNG

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

Chuyên ngành: Dị ứng và Miễn dịch

Mã số: 62720109

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2018**

Công trình được hoàn thành tại

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học

PGS.TS. NGUYỄN VĂN ĐOÀN

GS.TSKH NGUYỄN NĂNG AN

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận văn sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ Y học cấp trường tổ chức tại trường Đại học Y Hà Nội vào hồi .....

Luận văn có thể được tìm thấy tại

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện trường Đại học Y Hà Nội

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ  
LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

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

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ACT	Asthma Control Test ( <i>Test Kiểm soát Hen</i> )
BCAT	bạch cầu ái toan
BN	bệnh nhân
CNHH	chức năng hô hấp
D.pt	Dermatophagoides pteronyssinus
GINA	Global Initiative Asthma ( <i>Tổ chức toàn cầu phòng chống hen</i> )
GTLT	giá trị lý thuyết
HPQ	hen phế quản
ICS	inhaled corticosteroid ( <i>corticoid dạng hít</i> )
LS	lâm sàng
MBN	mạt bụi nhà
MDDH	miễn dịch đặc hiệu
SLIT	Sublingual Immunotherapy ( <i>Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu dưới lưỡi</i> )

## MỞ ĐẦU

### 1. Tính cấp thiết của đề tài

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

Từ năm 1998, GINA và tổ chức Dị ứng thế giới (WAO) đã phối hợp đề xuất chương trình toàn cầu phòng chống HPQ với bản hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HPQ được cập nhật và chỉnh sửa hàng năm. Bản hướng dẫn chẩn đoán và điều trị HPQ của GINA 2006 đã đề xuất phác đồ điều trị theo 5 bước dựa trên mức độ kiểm soát hen của người bệnh. Đây là một sự thay đổi căn bản trong chiến lược điều trị và quản lý HPQ so với các phiên bản trước đó. Phác đồ điều trị HPQ theo GINA 2006 đã được nhiều nước ứng dụng, trong

đó có Việt Nam. Cùng với phác đồ này, liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi (SLIT) cũng đã được WHO, WAO, Chương trình ARIA đánh giá cao và khuyến cáo sử dụng tại Đại hội các nhà dị ứng, HPQ học thế giới ngày 22-23/01/2009. Năm 2017, GINA cũng đã chính thức đề xuất việc sử dụng liệu pháp này ở các bệnh nhân HPQ do dị nguyên mạt bụi nhà không đạt được kiểm soát hen khi điều trị bằng corticoid dạng hít. Năm 2016, Bộ Y tế cũng đã chính thức ban hành hướng dẫn sử dụng Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi trong điều trị hen phế quản và các bệnh dị ứng.

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

1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của những bệnh nhân hen phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronissinus*.
2. Đánh giá hiệu quả điều trị hen phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronissinus* bằng liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi (SLIT), so sánh với điều trị theo phác đồ GINA 2006.

### 2. Những đóng góp mới của đề tài

Đây là một trong những công trình đầu tiên trong nước nghiên cứu về các đặc điểm về lâm sàng, cận lâm sàng và mức độ kiểm soát hen ở các bệnh nhân HPQ dị ứng do dị nguyên mạt bụi nhà D.pt. Kết quả thu được cho thấy, tất cả các bệnh nhân đều chưa đạt được kiểm soát hen, phần lớn bệnh nhân có mắc kèm các bệnh dị ứng khác, gặp nhiều nhất là viêm mũi dị ứng.

Đây là thử nghiệm lâm sàng đầu tiên ở Việt Nam so sánh hiệu quả điều trị hen phế quản do dị nguyên mạt bụi nhà D.pt giữa liệu

pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi và phác đồ điều trị theo 5 bước của GINA 2006. Kết quả nghiên cứu cho thấy, sự cải thiện các chỉ số lâm sàng và mức độ kiểm soát hen ở nhóm điều trị phác đồ GINA 2006 là tốt hơn trong 6 tháng đầu nhưng không khác biệt sau 12 tháng. Nghiên cứu cũng cho thấy sự biến thiên nồng độ của kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt sau điều trị bằng liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi.

### 3. Bộ cục của luận án

Luận án gồm 118 trang: Đặt vấn đề (2 trang), tổng quan tài liệu (33 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (22 trang), kết quả nghiên cứu (27 trang), bàn luận (31 trang), kết luận (2 trang) và kiến nghị (1 trang).

Toàn bộ luận án có 41 bảng, 23 hình, sơ đồ và biểu đồ.

Luận án có 93 tài liệu tham khảo (23 tiếng Việt và 70 tiếng Anh).

## Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Định nghĩa HPQ theo GINA 2006

HPQ là một rối loạn viêm mạn tính ở đường thở, có sự tham gia của nhiều loại tế bào và các yếu tố có nguồn gốc tế bào, liên quan với tình trạng tăng tính phản ứng đường thở và gây ra các cơn khò khè, khó thở, nặng ngực và ho tái diễn, đặc biệt vào nửa đêm và sáng sớm.

### 1.2. Tóm tắt những nội dung chính của GINA 2006

– Đề xuất một số khái niệm mới về HPQ: định nghĩa, phân độ kiểm soát hen, phác đồ điều trị HPQ theo 5 bước. Lấy kiểm soát hen làm trung tâm trong chiến lược quản lý bệnh.

– Cập nhật các số liệu về gánh nặng, độ lưu hành, tử vong và chi phí y tế cho bệnh HPQ.

**1.3. Tình hình nghiên cứu về dị ứng mạt bụi nhà (MBN):** MBN là nguồn dị nguyên quan trọng và rất phổ biến trên thế giới. 10 – 20%

dân số có mẫn cảm với MBN, 60 – 70% dị ứng đường thở gây ra do MBN. Loại mạt thường gặp trong các mẫu bụi là *D. pteronyssinus* và *D. farinae*, trong đó, 80% mẫu bụi phát hiện *D. Pteronyssinus*.

**1.4. Chẩn đoán HPQ:** Các biện pháp chính bao gồm: khai thác tiền sử dị ứng, thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm CLS (đo CNHH, thử nghiệm miễn dịch), có kết quả tốt sau điều trị.

### 1.5. Điều trị HPQ

**1.5.1. Điều trị đặc hiệu:** bao gồm:

- Tránh tiếp xúc với dị nguyên và các yếu tố kích phát cơn hen.
- Điều trị giảm mẫn cảm đặc hiệu: đường dưới da hoặc dưới lưỡi.

Liệu pháp MDĐH dưới lưỡi được GINA 2017 đề xuất sử dụng ở bệnh nhân HPQ do MBN vẫn có đợt cấp sau điều trị bằng ICS.

#### 1.5.1. Điều trị không đặc hiệu

- Điều trị cắt cơn hen: sử dụng các nhóm thuốc kích thích  $\beta_2$  tác dụng nhanh, kháng cholinergic, xanthin và corticoid toàn thân.
- Điều trị dự phòng hen: phác đồ điều trị theo bước của GINA 2006. Sử dụng các nhóm thuốc: ICS, LABA, theophyllin phóng thích chậm, kháng leukotrien.

## Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Gồm 120 bệnh nhân HPQ có test lấy da dương tính với dị nguyên MBN *D. pteronyssinus*, được khám và điều trị tại khoa Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, BV Bạch Mai từ 12/2010 đến 12/2012. Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm, mỗi nhóm 60 BN, điều trị trong 12 tháng bằng liệu pháp MDĐH đường dưới lưỡi với dị nguyên *D.pt* hoặc theo phác đồ của GINA 2006.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

- + Các bệnh nhân được chẩn đoán HPQ theo tiêu chuẩn của Viện Quốc Gia Tim Phổi và Huyết học Hoa kỳ (2007).
  - + HPQ bậc 2, 3 theo phân loại của GINA 2006.
  - + Có test lấy da với dị nguyên D.pt dương tính.
  - + Các xét nghiệm cơ bản trong giới hạn bình thường.
  - + Tuổi từ 15-50 tuổi.
  - + Tự nguyện tham gia nghiên cứu.
- Tiêu chuẩn loại trừ: HPQ bậc 1 và 4 theo phân loại của GINA; đang bị bệnh lý nhiễm khuẩn cấp đường hô hấp trên và dưới; có bệnh lý miễn dịch nghiêm trọng; bệnh ác tính; các bệnh toàn thân phối hợp; rối loạn tâm lý nghiêm trọng; bệnh vùng miệng mạn tính; trong vòng 2 tuần trước có dùng các thuốc kháng histamin, corticoid, cromoglycate, hoặc các bài thuốc đông y chữa dị ứng; phụ nữ có thai.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Phương pháp nghiên cứu:

- Mục tiêu 1: nghiên cứu mô tả
- Mục tiêu 2: thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.

### 2.2.2. Chọn mẫu

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

### 2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

#### 2.2.3.1. Tuyển chọn bệnh nhân tham gia nghiên cứu:

- Khám sàng lọc theo nhật ký sàng lọc đối tượng nghiên cứu.
- Lựa chọn vào danh sách nghiên cứu và gắn mã bệnh án.

2.2.3.2. *Thăm khám lâm sàng:* hỏi bệnh và khai thác tiền sử dị ứng (thời gian mắc HPQ, tuổi khởi phát bệnh, quá trình điều trị, các bệnh

dị ứng mắc kèm, TS gia đình mắc HPQ và các bệnh dị ứng), khám lâm sàng và điền thông tin vào mẫu bệnh án nghiên cứu.

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

2.2.3.4. *Đánh giá mức độ kiểm soát HPQ:* sử dụng công cụ ACT.

#### 2.2.3.5. Các xét nghiệm cận lâm sàng

- Test lấy da với dị nguyên D.pt
- Định lượng kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt trong huyết thanh: sử dụng kỹ thuật ELISA.
- Đo chức năng hô hấp: trên máy MICRO SPIRO HI-601.
- Tính tỷ lệ và số lượng BCAT trong máu ngoại vi.
- Chụp X.quang tim phổi thẳng, nghiêng

#### 2.2.3.6. Liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi

- Áp dụng phác đồ điều trị miễn dịch đặc hiệu của ARIA 2010, trong đó, sử dụng dị nguyên Staoral của hãng Stallergen (Pháp) đã được cấp phép của Bộ Y tế chính thức nhập khẩu về Việt Nam.

*Bảng 2.1. Phác đồ điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi*

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

- Theo dõi điều trị: trong vòng 30 phút kể từ sau khi nhỏ dưới lưỡi.
- Thời gian điều trị: liên tục trong 12 tháng.
- Các tai biến có thể gặp: thường là thoáng qua , ít khi phải ngừng điều trị: ngứa phù vùng hầu họng, mày đay, rối loạn tiêu hoá.

- Quá trình điều trị dừng lại khi: không có sự cải thiện về lâm sàng, xuất hiện các yếu tố chống chỉ định, xuất hiện các phản ứng phụ hoặc tương tác với các thuốc điều trị khác.

#### 2.2.3.7. Điều trị HPQ theo phác đồ của GINA 2006

- Điều trị theo phác đồ 5 bước dựa trên mức độ kiểm soát HPQ của GINA 2006

Bảng 2.2. Tiếp cận điều trị HPQ theo 5 bước

Mức độ kiểm soát hen	Biện pháp điều trị
Kiểm soát	Duy trì và hạ liều đến thấp nhất
Kiểm soát một phần	Cân nhắc tăng liều để đạt kiểm soát
Chưa kiểm soát	Tăng liều cho đến khi đạt kiểm soát
Cơn kịch phát	Điều trị cơn kịch phát

		Giảm liều		Tăng liều		
		Bước 1	Bước 2	Bước 3	Bước 4	Bước 5
Giáo dục sức khỏe về hen - Kiểm soát môi trường sống						
SABA theo nhu cầu	Kích thích $\beta_2$ TD nhanh theo nhu cầu					
Các thuốc dự phòng	Chọn 1	Chọn 1	Thêm 1 hoặc hơn	Thêm 1 hay 2		
	ICS liều thấp	ICS liều thấp + LABA	ICS liều vừa/cao + LABA	Corticoid uống liều thấp nhất		
	Thuốc kháng leukotrien	ICS liều vừa hay cao	Kháng leukotrien	Thuốc kháng IgE		
		ICS liều thấp + Thuốc kháng leukotrien	Theophylline phóng thích chậm			
		ICS liều thấp + Theophylline phóng thích chậm				

- Khởi đầu điều trị: fluticasone / salmeterol (Seretide) 25/250mcg xịt 2 nhát/ ngày chia sáng tối hoặc budesonide /formoterol (Symbicort turbuhaler) 4,5/160mcg hít 2 lần/ ngày chia sáng tối.

- Liều điều trị được điều chỉnh theo mức độ kiểm soát hen. Tăng bước điều trị nếu chưa đạt được kiểm soát hen. Khi kiểm soát hen duy trì được ít nhất 3 tháng có thể giảm bước điều trị.

#### 2.2.4. Các tiêu chuẩn đánh giá được sử dụng trong nghiên cứu

##### 2.2.4.1. Tiêu chuẩn đánh giá đợt cấp của HPQ

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

2.2.4.2. Tiêu chuẩn đánh giá mức độ kiểm soát HPQ: Dựa vào số điểm ACT:

- Kiểm soát: điểm ACT  $\geq 20$

- Chưa kiểm soát: điểm ACT  $\leq 19$ .

2.2.5. Sai số và cách khắc phục sai số: khắc phục các sai số bằng cách khai thác kỹ triệu chứng lâm sàng, tiền sử, kiểm tra và đánh giá lại tình trạng lâm sàng dựa trên các công cụ ACT, EQ-VAS, làm sạch số liệu trước khi xử lý.

2.2.6. Xử lý số liệu: Số liệu nghiên cứu được nhập trên phần mềm EXCEL 2007 và xử lý bằng phần mềm thống kê MEDCALC 14.0.

#### 2.2.9. Đạo đức của nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Dị ứng – MDLS BV Bạch mai với sự đồng ý của lãnh đạo đơn vị. Các bước nghiên cứu đều tuân thủ những qui định và nguyên tắc chung về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam. Tất cả các đối tượng nghiên cứu đều tự nguyện tham gia. Các số liệu thu được chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu và chăm sóc sức khỏe người bệnh, không vì các mục đích khác.

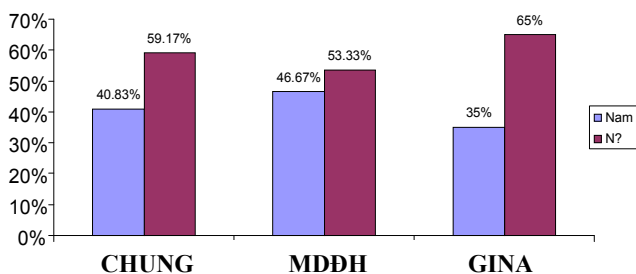
### Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi

Nhóm tuổi	Chung (n = 120)		Nhóm MDDH (n = 60)		Nhóm GINA (n = 60)		p
	n	%	n	%	n	%	
15 -20	10	8,33	5	8,33	5	8,33	<b>0,76</b>
21-30	28	23,33	14	23,33	14	23,33	
31-40	47	39,17	25	41,67	22	36,67	
41-50	35	29,17	16	26,67	19	31,67	
Trung bình	34,78± 9,22		34,18± 9,00		35,37± 9,47		

Các bệnh nhân nghiên cứu gặp nhiều nhất ở nhóm tuổi 31-40 (39,17%). Tuổi trung bình là 34,78± 9,22; không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị MDDH và GINA 2006 (p = 0,48).



Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính

Tỷ lệ bệnh nhân nữ ở nhóm điều trị MDDH và GINA 2006 lần lượt là 53,33% và 65%; đều cao hơn tỷ lệ bệnh nhân nam. Phân bố giới tính không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị với p = 0,26.

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

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

Thời gian mắc bệnh của các bệnh nhân LBĐHT gặp nhiều nhất trong khoảng 11 – 20 năm (41,67%). Thời gian mắc bệnh trung bình là 18,6 ± 10,56 (năm) và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị.

Bảng 3.3. Tuổi xuất hiện HPQ

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

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

Bảng 3.4. Tiền sử dị ứng cá nhân

Bệnh dị ứng mắc kèm	Chung (n=120)	MDDH (n = 60)	GINA (n = 60)	p
Dị ứng thức ăn	11,67%	15%	8,33%	0,56
Dị ứng thuốc	14,17%	16,67%	11,67%	
Mày đay	13,33%	15%	11,67%	
VKM dị ứng	9,17%	8,33%	10%	
VMDU	59,17%	58,33%	60%	
Có TS dị ứng cá nhân	68,33%	71,67%	65%	

Nhận xét: 68,33% số BN HPQ có TS dị ứng cá nhân, trong đó, VMDU thường gặp nhất (59,17%). Tỷ lệ bệnh nhân có TS dị ứng cá nhân không có sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị (p = 0,56).

Bảng 3.5. Các yếu tố kích phát cơn hen

Yếu tố kích phát cơn hen	Chung (n=120)	MDDH (n = 60)	GINA (n = 60)
Thay đổi thời tiết	79,17%	80%	78,33%
Gắng sức	52,50%	60%	45%
Nhiễm lạnh	50,83%	55%	46,67%
Viêm đường hô hấp	47,50%	43,33%	51,67%
Khói	19,17%	18,33%	20%
Bụi	15,83%	16,67%	15%

Các yếu tố kích phát cơn hen hay gặp nhất là thay đổi thời tiết (79,17%), gắng sức (52,5%) và nhiễm lạnh (50,83%). Các yếu tố có tỷ lệ gặp khá tương đồng giữa hai nhóm điều trị.

Bảng 3.6. Đặc điểm về chức năng hô hấp

Thông số	Chung (n = 120)	MDDH (n = 60)	GINA (n = 60)	p
FVC (%)	81,56 ± 14,44	77,09 ± 15,81	86,04 ± 11,40	0,003
FEV1 (%)	52,01 ± 10,43	50,06 ± 12,18	53,97 ± 7,97	0,08
FEV1/FVC (%)	64,55 ± 9,50	65,14 ± 10,38	61,98 ± 9,38	0,14
PEF (%)	42,65 ± 13,84	42,19 ± 14,35	43,11 ± 13,41	0,71

Trung bình của FEV1, FVC, PEF và FEV1/FVC lần lượt là 52,01; 81,56; 42,65 và 63,27 ± 9,49 (% so với GTLT). Trung bình của FVC ở nhóm GINA cao hơn nhóm MDDH (p = 0,003).

Bảng 3.7. Kết quả test lấy da với dị nguyên D.pt

Mức độ dương tính	Chung (n = 120)	MDDH (n = 60)	GINA (n = 60)	p
Nhẹ (+)	35%	40%	30%	0,84
Vừa (++)	33,33%	26,67%	40%	
Mạnh (+++)	25%	25%	25%	
Rất mạnh (++++)	6,67%	8,33%	5%	
Điểm test lấy da	2,03 ± 0,93	2,02 ± 1,00	2,05 ± 0,87	0,85

Phần lớn BN có test lấy da với dị nguyên D.pt dương tính mức độ nhẹ (35%) và vừa (33,33%). Điểm test lấy da trung bình không có sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị (p = 0,85).

Bảng 3.8. Nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với D.pt

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

Nồng độ IgE đặc hiệu với D.pt của nhóm BN nghiên cứu là 48,13 ± 25,88 (IU/ml) và không khác biệt giữa 2 nhóm điều trị (p = 0,3).



Bảng 3.9. Các chỉ số lâm sàng và mức độ kiểm soát hen phế quản

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

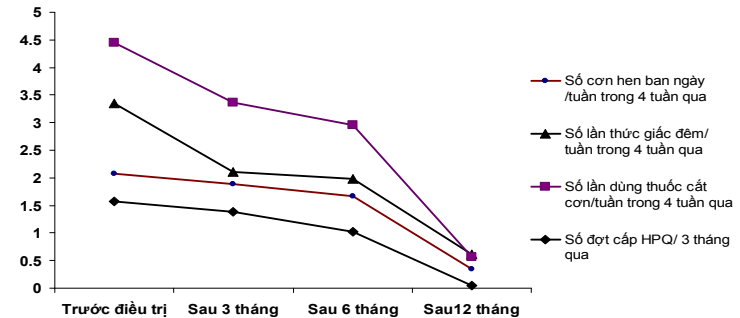
Tất cả các BN đều chưa được kiểm soát hen ở thời điểm đầu nghiên cứu, số điểm ACT trung bình là 15,11 ± 2,27. Các thông số lâm sàng đánh giá mức độ kiểm soát hen và điểm ACT trung bình đều không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị.

Bảng 3.10. Điểm EQ-VAS đánh giá chất lượng cuộc sống bằng

	Chung (n = 120)	MDĐH (n = 60)	GINA (n = 60)	p
Điểm EQ-VAS	81,08 ± 8,89	81,92 ± 9,79	80,25 ± 7,89	0,21

Điểm EQ-VAS của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 81,08 ± 8,89, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị với p = 0,21.

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



Biểu đồ 3.2. Thay đổi các chỉ số lâm sàng sau điều trị MDDH

Các chỉ số đều có xu hướng giảm dần. Số lần thức giấc đêm/ tuần và số lần dùng thuốc cắt cơn / tuần giảm có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng. Cả 4 thông số đều giảm có ý nghĩa thống kê sau 6 và 12 tháng.

Bảng 3.11. Thay đổi các thông số CNHH sau điều trị MDDH

Thông số	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng		Sau 12 tháng	
	Thay đổi	p	Thay đổi	p	Thay đổi	p
FVC (%)	1,84	0,09	4,30	0,002	14,74	<0,0001
FEV1 (%)	4,91	<0,0001	8,74	<0,0001	26,37	<0,0001
FEV1/FVC (%)	2,09	0,15	5,94	<0,0001	18,19	<0,0001
PEF (%)	3,80	0,005	6,85	0,0005	19,21	<0,0001

Các thông số CNHH đều có xu hướng tăng dần trong quá trình điều trị. FEV1 (%) và PEF (%) tăng có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng, FVC (%) và FEV1/FVC (%) tăng có ý nghĩa thống kê sau 6 tháng.

Bảng 3.12. Thay đổi điểm test lấy da và nồng độ IgE đặc hiệu với D.pt

Chỉ số	Trước ĐT	3 tháng	6 tháng	12 tháng
Điểm test lấy da	2,02 ± 1,00	1,92 ± 1,07 (p=0,18)	1,84 ± 0,99 (p=0,0002)	0,53 ± 0,75 (p<0,0001)
Nồng độ IgE	46,12 ± 29,2	49,84 ± 31,84 (p=0,02)	44,79 ± 31,46 (p=0,32)	11,28 ± 26,5 (p<0,0001)

Điểm test lấy da giảm dần trong quá trình điều trị, mức giảm có ý nghĩa sau 6 tháng ( $p=0,0002$ ) và 12 tháng ( $p<0,0001$ ). Nồng độ IgE đặc hiệu với D.pt đã tăng có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng ( $p=0,02$ ) nhưng giảm rõ rệt sau 12 tháng ( $p<0,0001$ ).

*Bảng 3.13. Thay đổi mức độ kiểm soát HPQ và điểm EQ-VAS*

Thông số	Trước ĐT	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 12 tháng
Tỷ lệ kiểm soát HPQ	0%	3,3% ( $p = 0,5$ )	20% ( $p = 0,0005$ )	86,67% ( $p < 0,0001$ )
Điểm ACT	$15,02 \pm 2,37$	$15,63 \pm 2,67$ ( $p = 0,14$ )	$17,03 \pm 3,05$ ( $p < 0,0001$ )	$22,45 \pm 2,37$ ( $p < 0,0001$ )
Điểm EQ-VAS	$81,92 \pm 9,79$	$83,27 \pm 8,73$ ( $p=0,36$ )	$81,42 \pm 10,62$ ( $p=0,59$ )	$91,67 \pm 6,62$ ( $p < 0,0001$ )

Tỷ lệ BN được kiểm soát HPQ và điểm ACT trung bình đều tăng dần và có ý nghĩa thống kê sau 6 tháng ( $p = 0,0005$  và  $p < 0,0001$ ). Điểm EQ-VAS tăng có ý nghĩa thống kê sau 12 tháng ( $p < 0,0001$ ).

*Bảng 3.14. Thay đổi số lượng BCAT trong máu sau điều trị MDĐH*

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

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

*Bảng 3.15. So sánh mức cải thiện các chỉ số LS giữa 2 liệu pháp*

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

Sau 3 tháng điều trị, số đợt cấp HPQ / 3 tháng qua ở nhóm điều trị MDĐH cao hơn so với nhóm điều trị theo GINA 2006 ( $p=0,04$ ). Sau 6 tháng, mức độ cải thiện số cơn hen ban ngày và số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen ở nhóm điều trị theo GINA đều cao hơn so với nhóm điều trị MDĐH ( $p=0,01$  và  $p=0,004$ ), số đợt cấp HPQ trong 3 tháng ở nhóm điều trị theo GINA cũng thấp hơn nhóm điều trị MDĐH ( $p < 0,001$ ). Sau 12 tháng, mức độ cải thiện cả 4 thông số lâm sàng đều không có sự khác biệt giữa nhóm điều trị theo GINA và nhóm điều trị MDĐH.

Bảng 3.16. So sánh mức độ cải thiện các thông số CNHH

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

Sau 6 tháng, mức cải thiện các thông số CNHH không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nhưng sau 12 tháng, mức cải thiện FVC ở nhóm điều trị MDDH cao hơn so với nhóm điều trị theo GINA ( $p=0,02$ ).

Bảng 3.17. So sánh sự cải thiện điểm test lấy da với dị nguyên D.pt

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

Sau 12 tháng, tỷ lệ BN có giảm điểm test lấy da và mức giảm điểm ở nhóm MDDH đều cao hơn so với nhóm điều trị theo GINA.

Bảng 3.18. So sánh sự thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu với D.pt

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

Tỷ lệ BN có giảm nồng độ IgE đặc hiệu với D.pt và mức giảm nồng độ IgE ở nhóm điều trị MDDH đều thấp hơn nhóm điều trị theo GINA sau 3 tháng nhưng lại cao hơn rõ rệt ở thời điểm 12 tháng.

Bảng 3.19. Sự cải thiện mức độ kiểm soát HPQ

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

Sau 6 tháng, mức cải thiện điểm ACT trung bình ở nhóm điều trị theo GINA cao hơn nhóm điều trị MDDH ( $p=0,001$ ), nhưng sau 12 tháng, tỷ lệ bệnh nhân đạt được kiểm soát HPQ và mức cải thiện điểm ACT đều không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị.

#### Chương 4: BÀN LUẬN

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

**4.1.1. Phân bố về giới:** nghiên cứu chỉ bao gồm các BN  $\geq 15$  tuổi với tỷ lệ nữ/ nam là 1,43; phản ánh đúng xu hướng phân bố giới tính của HPQ ở người trưởng thành.

**4.1.2. Về tiền sử dị ứng cá nhân:** tỷ lệ bệnh nhân HPQ có mắc kèm các bệnh dị ứng khác là 68,33%. Theo những nghiên cứu trước đây, tỷ lệ này dao động khá lớn trong khoảng 36-82%, có thể do sự khác biệt về phương pháp đánh giá và cách chọn mẫu nghiên cứu. Nghiên cứu về thực trạng hen phế quản ở Việt Nam giai đoạn 2010-2011 cho thấy 70,6% bệnh nhân hen có tiền sử dị ứng cá nhân.

**4.1.3. Về tuổi khởi phát bệnh:** HPQ thường khá sớm trong những năm đầu đời và kéo dài đến tuổi trưởng thành. Tuy nhiên, nghiên cứu này phát hiện 41,67% BN khởi bệnh trong độ tuổi  $\geq 16$ , chỉ có 21,67% bệnh nhân khởi bệnh trước 5 tuổi. Nguyên nhân có thể được giải thích một phần bởi diễn biến tự nhiên của bệnh.

**4.1.4. Các yếu tố kích phát cơn hen:** Các biểu hiện bệnh gặp nhiều nhất là rụng tóc - 53,1%; tổn thương thận - 45,3%; tổn thương da lupus cấp/ bán cấp - 38,3%; giảm bạch cầu - 38,2% và giảm bạch cầu - 62,2%. Những kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước, tuy nhiên, tỷ lệ viêm thanh mạc, tổn thương thần kinh và giảm tiểu cầu gặp khá thấp, nguyên nhân có thể do sự khác nhau trong cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu và sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng của LBĐHT giữa các chủng tộc.

**4.1.5. Đặc điểm về chức năng thông khí phổi:** trung bình của các thông số PEF, FEV1, FVC và FEV1/FVC lần lượt là 42,65; 52,01; 81,56 và 64,55 (% so với GTLT), phản ánh sự tắc nghẽn đường thở khá rõ rệt ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Do sự thiếu tương quan giữa các thông số CNHH với triệu chứng LS nên việc đánh giá mức độ kiểm soát hen nên đồng thời dựa vào nhiều công cụ.

**4.1.6. Các đặc điểm về kiểm soát HPQ:** sử dụng các bộ câu hỏi ACT với điểm cắt 19, 100% BN trong nghiên cứu chưa đạt được kiểm soát hen. Trong các nghiên cứu đã được công bố trước đây, tỷ lệ bệnh nhân hen chưa được kiểm soát ở nước ta hiện còn khá cao và có nhiều điểm tương đồng với tình trạng chung trong khu vực.

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

**4.2.1. Hiệu quả điều trị về lâm sàng và kiểm soát hen:** Các kết quả thu được cho thấy, các chỉ số LS như số cơn hen ban ngày trong 4 tuần qua, số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua, số lần dùng thuốc cắt cơn / tuần trong 4 tuần qua và số đợt cấp HPQ/ 3 tháng qua đều có xu hướng giảm dần trong quá trình điều trị. Sau 3 tháng đầu tiên, số lần thức giấc đêm/ tuần trong 4 tuần qua và số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen/ tuần trong 4 tuần qua đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, lần lượt với  $p < 0,0001$  và  $p = 0,0002$ . Sau 6 và 12 tháng điều trị, sự thay đổi là có ý nghĩa thống kê với cả 4 chỉ số đánh giá. Tỷ lệ bệnh nhân được kiểm soát HPQ và điểm ACT trung bình đều cải thiện không có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng điều trị nhưng mức cải thiện đã tăng dần và có ý nghĩa thống kê ở 6 tháng ( $p = 0,0005$  và  $p < 0,0001$ ) và sau 12 tháng ( $p < 0,0001$ ). Trung bình điểm chất lượng cuộc sống được đánh giá bằng công cụ EQ-VAS

thay đổi không có ý nghĩa thống kê sau 3 và 6 tháng nhưng đã tăng rõ rệt sau 12 tháng điều trị ( $p < 0,0001$ ). Hiệu quả điều trị có xu hướng tăng dần theo thời gian và rõ rệt nhất là ở thời điểm sau 12 tháng. Trong các nghiên cứu trước đây, liệu pháp miễn dịch đường dưới lưỡi đã chứng minh được hiệu quả trong điều trị các trường hợp HPQ dị ứng liên quan đến mạt bụi nhà ở cả những bệnh nhân được kiểm soát tốt theo phác đồ của GINA từ bước 1 đến bước 3 và các bệnh nhân không kiểm soát được bệnh theo phác đồ GINA ở các bước từ 2 đến 4. Bên cạnh đó, liệu pháp này cũng khẳng định được hiệu quả trong cả kiểm soát hen hiện tại và nguy cơ tương lai.

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

Về sự thay đổi các thông số CNHH: các thông số CNHH gồm FVC (%), FEV1 (%), FEV1/FVC (%) và PEF (%) đều có xu hướng tăng dần trong quá trình điều trị, trong đó, FEV1 (%) và PEF (%) tăng có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng. Sau 6 và 12 tháng điều trị, sự thay đổi là có ý nghĩa thống kê với cả 4 thông số. Hiệu quả cải thiện các thông số CNHH của liệu pháp MDDH với dị nguyên MBN ở BN HPQ thiếu tương đồng giữa các nghiên cứu trước đây.

Về sự thay đổi kết quả test lấy da với dị nguyên D.pt: tỷ lệ BN có test lấy da âm tính với D.pt đã tăng từ 0% ở trước điều trị lên 48,33% sau 12 tháng. Điểm test lấy da giảm có ý nghĩa thống kê sau 6 tháng ( $p = 0,0002$ ) và 12 tháng ( $p < 0,0001$ ). Điều này tương đồng với kết quả của nhiều nghiên cứu trước đây, theo đó, liệu pháp MDDH đường dưới lưỡi giúp làm giảm mức độ dương tính của test lấy da với dị nguyên MBN.

Về sự thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu với D.pt: nồng độ kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt tăng lên sau 3 tháng ( $p = 0,02$ ), sau đó, giảm dần và giảm có ý nghĩa ở 12 tháng ( $p < 0,0001$ ). Diễn

biến này phù hợp với những kết quả nghiên cứu trước đây về sự thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu với dị nguyên MBN sau điều trị MDDH.

### KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 120 BN HPQ do dị nguyên mạt bụi nhà D.pteronissinus (D.pt) được chia thành 2 nhóm điều trị bằng liệu pháp miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi với dị nguyên D.pt hoặc theo phác đồ của GINA 2006, chúng tôi xin đưa ra một số kết luận:

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

- Phân bố tuổi và giới: các bệnh nhân có tuổi trung bình là  $34,78 \pm 9,22$ , nữ chiếm 59,17%. Tuổi khởi phát HPQ trung bình là  $15,99 \pm 11,80$ .
- Tiền sử dị ứng: 68,33% bệnh nhân có tiền sử dị ứng cá nhân, trong đó, bệnh dị ứng kết hợp nhiều nhất là viêm mũi dị ứng (59,17%). Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử dị ứng và HPQ gia đình lần lượt là 41,67% và 22,5%.
- Các yếu tố kích phát cơn thường gặp nhất là thay đổi thời tiết (79,17%), gắng sức (52,5%) và nhiễm lạnh (50,83%).
- Các BN đều chưa được kiểm soát hen. Điểm ACT trung bình là  $15,11 \pm 2,27$ .
- Chức năng hô hấp: trung bình % so với GTLT của các thông số FEV<sub>1</sub>, FVC, PEF và FEV<sub>1</sub>/FVC lần lượt là  $52,01 \pm 10,43$ ;  $81,56 \pm 14,44$ ;  $42,65 \pm 13,84$  và  $63,27 \pm 9,49$ .
- 100% bệnh nhân có test lấy da với dị nguyên D.pt dương tính, gặp nhiều nhất là ở mức độ nhẹ (35%) và vừa (33,33%).
- 17,5% số bệnh nhân có tăng BCAT trong máu ngoại vi, số lượng BCAT trong máu ngoại vi trung bình là  $0,46 \pm 0,49$  G/L.
- Nồng độ IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt là  $48,13 \pm 25,88$  (IU/ml).

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

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

- Số cơn hen ban ngày, số lần thức giấc đêm, số lần sử dụng thuốc cắt cơn hen và số đợt cấp HPQ/ 3 tháng qua đều có xu hướng giảm dần. Sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với cả 4 chỉ số sau 6 tháng điều trị ( $p \leq 0,004$ ).
- Các thông số chức năng hô hấp FVC (%), FEV1 (%), FEV1/FVC (%) và PEF (%) đều có xu hướng tăng dần. Sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với cả 4 thông số sau 6 điều trị điều trị ( $p \leq 0,002$ ).
- Sau 12 tháng, 48,33% bệnh nhân có test lấy da với dị nguyên D.pt âm tính. Điểm test lấy da trung bình giảm từ  $2,02 \pm 1$  xuống  $0,53 \pm 0,75$  ( $p < 0,0001$ ).
- Nồng độ trung bình của kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt tăng lên sau 3 tháng điều trị ( $p=0,02$ ), sau đó, giảm nhẹ ở 6 tháng ( $p=0,32$ ) và giảm rõ rệt sau 12 tháng ( $p < 0,0001$ ).
- Tỷ lệ bệnh nhân được kiểm soát HPQ và điểm ACT trung bình đều tăng dần và bắt đầu có ý nghĩa thống kê ở 6 tháng, lần lượt với  $p = 0,0005$  và  $p < 0,0001$ .

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

- Sự cải thiện các chỉ số lâm sàng ở nhóm điều trị theo GINA 2006 tốt hơn so với nhóm điều trị liệu pháp MDĐH trong 6 tháng đầu tiên. Sau 12 tháng, sự cải thiện các chỉ số lâm sàng là không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ( $p > 0,05$ ).

- So với nhóm điều trị theo GINA, mức cải thiện FVC ở nhóm điều trị MDĐH là tương đương trong 6 tháng đầu nhưng cao hơn có ý nghĩa thống kê sau 12 tháng ( $p=0,02$ ). Mức cải thiện của các thông số FEV<sub>1</sub>, PEF và FEV<sub>1</sub>/FVC là không có sự khác biệt giữa 2 nhóm trong suốt quá trình điều trị.
- Thay đổi điểm test lấy da với dị nguyên D.pt sau 6 tháng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị. Sau 12 tháng, mức giảm điểm test lấy da ở nhóm điều trị MDĐH cao hơn có so với nhóm điều trị theo GINA với  $p < 0,000001$ .
- Sự thay đổi nồng độ IgE đặc hiệu với dị nguyên D.pt không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ở 6 tháng đầu, nhưng sau 12 tháng đã giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm điều trị MDĐH so với nhóm điều trị theo GINA ( $p < 0,000001$ ).
- Sau 6 tháng điều trị, mức cải thiện điểm ACT trung bình ở nhóm điều trị theo GINA cao hơn so với nhóm điều trị MDĐH ( $p=0,001$ ). Sau 12 tháng, tỷ lệ bệnh nhân đạt được kiểm soát HPQ và mức cải thiện điểm ACT trung bình đều không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

### **KIẾN NGHỊ**

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

MINISTRY  
OF EDUCATION & TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

**HA NOI MEDICAL UNIVERSITY**



**NGUYEN HOANG PHUONG**

**TREATMENT OF DERMATOPHAGOIDES  
PTERONYSSINUS ALLERGEN - INDUCED ASTHMA BY  
SPECIFIC SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY**

Subject : Allergy and Immunology  
Code: 62720109

**SUMMARY OF DOCTORAL THESIS**

**HA NOI - 2018**

Research completed in

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

Scientific supervisors

Assoc. Prof. Ph.D Nguyen Van Doan

Sc. Prof. PhD Nguyen Nang An

Scientific reviewer 1:

Scientific reviewer 2:

Scientific reviewer 3:

The thesis will be defended in front of The Council for  
Philosophy Doctor in Medicine at Hanoi Medical University  
At .

The thesis can be found at:

- The National Library
- Hanoi Medical University Library

#### **LIST OF PUBLISHED PAPERS RELATIVE TO THIS DISSERTATION**

4. Nguyen Hoang Phuong, Nguyen Van Doan, Nguyen Nang An (2016). Study on immune response in patients with bronchial asthma after specific sublingual immunotherapy caused by house dust mites allergen *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Journal of Medicine Practice* 1022, No. 9, p. 7 - 10.
5. Nguyen Hoang Phuong, Nguyen Van Doan, Nguyen Nang An (2016). Initial evaluation of clinical effectiveness in patients with bronchial asthma treated by specific sublingual immunotherapy due to house dust mites allergen: *Dr.pt (Dermatophagoides pteronyssinus)*. *Journal of Medicine Practice* 1027, No. 11, pp. 281 - 283.
6. Chu Chi Hieu, Nguyen Hoang Phuong (2012). Treatment of specific sublingual immunotherapy for allergy. *Journal of Clinical Medicine* No 65, P. 22-26.



## ABBREVIATIONS

ACT	Asthma Control Test
ARIA	Allergic Rhinitis and its impact on Asthma
D.pt	Dermatophagoides pteronyssinus
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	Inhaled corticosteroid
SLIT	Sublingual immunotherapy

## INTRODUCTION

### 1. The urgency of the topic

Bronchial asthma is one of the most prevalent chronic diseases in the world, which is socially significant, affecting the quality of life with serious consequences for patients, their families and society: health decline, disability, early death. In recent decades, according to the World Health Organization (WHO), the prevalence of bronchial asthma in adults is 5% and of children is 10-12%, prevalence of bronchial asthma has tend to increase rapidly, especially in children and in developing countries in the Asia-Pacific region.

Since 1998, GINA and the World Allergy Organization (WAO) have jointly proposed a Global Bronchial Asthma Prevention Program with updated and revised bronchial asthma guidelines. The GINA 2006 Guidelines for the Diagnosis and treatment of bronchial asthma have proposed a 5-steps treatment protocol based on the patient's asthma control. This is a radical change in treatment strategy and bronchial asthma management compared to previous versions. The treatment protocol of bronchial asthma according to GINA 2006 has been applied by many countries, including Vietnam. Along with this protocol, SLIT is also highly recommended by WHO, WAO, the ARIA Program, and recommended for use at the General Meeting of Allergists, World Asthma Day 22-23/01/2009. In 2017, GINA also

formally recommended the use of this therapy in patients with house dust mite allergy due to uncontrolled dust mites during inhaled corticosteroid therapy. In 2016, the Ministry of Health officially issued guidelines for the use of sublingual immunotherapy for bronchial asthma and allergic diseases

House dust mite allergen is defined as the cause of 60-70% of bronchial asthma cases. Therefore, this study was conducted to evaluate the efficacy of the treatment of bronchial asthma caused by house dust mites allergy *Der.pteronissinus* (D.pt) according to GINA 2006 and SLIT treatment for 2 purposes:

1. Clinical, subclinical clinical studies of patients with bronchial asthma caused by house dust mites allergen *Dermatophagoides pteronissinus*.
2. Evaluate the efficacy of house dust mite allergy *Dermatophagoides pteronissinus* by SLIT treatment, compared with treatment of GINA 2006.

### 3. New contributions of the topic:

This is one of the first studies in the country for the characteristic of clinical, subclinical, and the control of bronchial asthma patients caused by house dust mites allergen D.pt. As results, all patients did not achieve the control of asthma, mostly; patients had other allergic diseases, including allergic rhinitis.

This is the first clinical trial in Viet Nam comparing the effectiveness of treatment of bronchial asthma due to house dust mite allergen D.pt between SLIT treatment and 5-steps treatment regimen of GINA 2006. As results, the study showed that the improvement of clinical parameters and level of asthma control in the GINA 2006 treatment group was better in the first 6 months but not different after

12 months. The study also showed variability of D.pt specific antibody after treatment with sublingual immunotherapy.

#### **4. Outline of the thesis**

The thesis includes 118 pages: Preface (2 pages), overview (33 pages), Object and Methodology (22 pages), Study results (27 pages), Discussion (31 pages), conclusion (2 pages) and recommendation (1 page).

The whole thesis has 41 tables, 23 figures, diagrams and charts.

The thesis has 93 references (23 in Vietnamese and 70 in English).

### **Chapter 1. OVERVIEW**

#### **1.1 Definition of Bronchial Asthma according to GINA 2006**

Bronchial asthma is a chronic airway inflammation involving a wide variety of cell types and cell-derived factors, associated with increased respiratory response and wheezing, shortness of breath, severe chest pain and recurrent cough, especially at midnight and early morning.

#### **1.2. Summary of key contents of GINA 2006**

– Propose some new concepts of bronchial asthma: definition, asthma control, bronchial asthma treatment in 5 steps. Take control of asthma at the heart of disease management strategies.

– Update on burden, endemicity, mortality and medical costs for bronchial asthma.

#### **1.3. Research on house dust mite allergy:**

House dust mite is an important source of allergens and is very popular in the world. 10 - 20% of the population are susceptible to house dust mite, 60 to 70% of the airway allergy is caused by house dust mite. The dust mite types commonly found in the dust samples

are *D. pteronyssinus* and *D. farinae*, in which 80% of the dust samples are detected by *D. pteronyssinus*.

#### **1.4. Diagnosis of bronchial asthma:**

Main measures include: history of allergy, clinical examination and subclinical tests (spirometry, immunoassay), good results achieved after treatment.

#### **1.5. Treatment of bronchial asthma**

##### **1.5.1. Specific treatment: include:**

– Avoid contact with allergens and asthma triggers.

– Treatment of specific sublingual immunotherapy: subcutaneous or sublingual. SLIT is recommended for use in patients with bronchial asthma because of house dust mites still has acute phase after ICS treatment.

##### **1.5.1. Non-specific treatment**

– Treatment of asthma attack: use of  $\beta_2$  fast acting, anti-cholinergic, xanthin and systemic corticosteroids.

– Prophylaxis for asthma: GINA 2006 treatment regimen. Use of drug classes: ICS, LABA, slow release theophylline, leukotriene resistance.

### **Chapter 2. SUBJECTS AND METHODS**

#### **2.1. Research subjects:**

Including 120 positive bronchial asthma positive patients with *D. pteronyssinus* allergens were examined and treated at the Department of Allergy and clinical Immunology, Bach Mai Hospital from 12/2010 to 12/2012. Patients were randomly assigned to two groups of 60 patients each, treated for 12 months by SLIT with *D.pt* or by GINA 2006 protocol.

- Selection criteria:

- + Patients diagnosed with bronchial asthma according to National Institute of Cardiology and Hematology (2007)
- + Bronchial asthma levels 2 and 3 according to GINA 2006 classification
- + Have positive skin prick test with D.pt
- + Basic tests within normal limits
- + Age 15-50 years old
- + Volunteer.
- Exclusion criteria: Level 1 and 4 bronchial asthmas according to GINA classification; suffering from upper and lower respiratory tract infections; have serious immunological conditions; malignancy; systemic diseases; serious psychological disorder; chronic oral disease; In the past 2 weeks, antihistamines, corticosteroids, cromoglycates, or other antihistamines have been used; pregnant.

## 2.2. Methodology

### 2.2.1. Methodology:

- Objective 1: descriptive research
- Objective 2: Randomized controlled clinical trial.

### 2.2.2. Sampling

Select the template intentionally. The subjects who met the selection criteria were selected in a chronological manner, regardless of gender and level of bronchial asthma control.

### 2.2.3. Steps to implementation

#### 2.2.3.1. Selection of patients to participate in the study:

- Screen according to research journal screening subjects.
- Choose from a list of research and medical codes.

**2.2.3.2. Clinical examination:** Ask for and take history of allergies (duration of bronchial asthma, age of onset, treatment, allergies,

family history of bronchial asthma and allergies) Clinical examination and filling information into clinical trial samples.

2.2.3.3. *Assess the life quality of patients:* use the EQ-VAS scale.

2.2.3.4. *Evaluation of bronchial asthma control:* using the ACT tool.

#### 2.2.3.5. Laboratory tests

- Skin allergy test with D.pt
- Serum IgE antibody quantification to D.pt allergens: ELISA.
- Respiratory function: on MICRO SPIRO HI-601.
- Calculate the ratio and number of eosinophil in peripheral blood.
- Cardiopulmonary by pass, straight

#### 2.2.3.6. Sublingual immunotherapy

- Apply ARIA 2010 specific immunotherapy protocol, which uses Staoral allergen of Stallergen (France) which has been licensed by the Ministry of Health to be officially imported into Vietnam.

Table 2.1. Specific sublingual immunotherapy treatment

Begin (11 days)	
Date 1 - 6	Date 7 - 11
Dosage/date: 1 - 2 - 4 - 6 - 8 -10	Dosage/date: 1 - 2 - 4 - 6 - 8
Concentration: 10 IR/ml	Concentration: 300 IR/ ml
Maintaining (Concentration: 300 IR/ ml)	
8 dosages/time – 3 times / week or 4 dosages per day	
Duration: 12 months	

- Follow up treatment: within 30 minutes since drop under the tongue.
- Treatment duration: continuous for 12 months.
- Disorders may be encountered: usually transient, rarely stop treatment: pruritus throat, urticaria, gastrointestinal disorders.

- The course of treatment is stopped when there is no clinical improvement, contraindications and side effects appearance, or interactions with other medications.

#### 2.2.3.7. Treatment of bronchial asthma according to GINA 2006

5-step of bronchial asthma control based on the GINA 2006 protocol

Table 2.2. bronchial asthma treatment based on 5- steps protocol

Level of control	Treatment
Control	Maintain and lower the dose to loset
Controt a part	Increases the dose to gain control
Uncontrol	Increase the dose until control
Asthma attack	Treatment of Asthma attack

Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
lower dose	on asthma – enviroment cd			increase dose
SABA as demand	SABA as demand			
Prophylactic medications	Select 1 ICS low dose	Select 1 ICS lose dose + LABA	Add 1 or more ICS moderate/high + LABA	Add 1 or 2 Corticoid low dose
	Anti Leukotriene medications	ICS moderate or higher dose	Anti- Leukotrien	IgE Antibiotics
		ICS low dose + leukotrien	Theophylline slow release	
		ICS low dose + Theophylline low release		

- Initiation of treatment: fluticasone / salmeterol (Seretide) 25 / 250mcg spray 2 times per day in the morning and evening or budesonide / formoterol (Symbicort turbuhaler) 4.5 / 160mcg inhaled twice daily in the morning and evening.

- The treatment dose is adjusted according to the level of asthma control. Treatment course is increased if asthma control was not achieved. Controlling asthma for at least 3 months can reduce the course of treatment.

#### 2.2.4. Evaluation criteria used in the study

##### 2.2.4.1. Grade evaluation criteria of bronchial asthma:

Evaluation based on the definition of the American Breast Association and European Respiratory Society (ATS / ERS) with at least one criteria for moderate or severe bronchial asthma leading to a change in treatment.

##### 2.2.4.2. Criteria for assessing bronchial asthma level of control: Based on the ACT score:

- Control: ACT score  $\geq 20$

- Uncontrolled: ACT score  $\leq 19$ .

2.2.5. *Erros and Corrections*: correct errors by thoroughly investigating clinical signs, history, clinical status and reassessment based on ACT, EQ-VAS, cleaning data before processing.

2.2.6. *Data processing*: The research data was entered on the software EXCEL 2007 and processed by statistical software MEDCALC 14.0.

#### 2.2.9. The ethics of research:

- The study was conducted at the Allergy and clinical Immunology Department, Bach mai Hospital with the consent of the unit leaders. The research procedures are in full compliance with the principles and norms of ethics in biomedical research in Vietnam. All subjects were willing to participate. The data collected is for research and patient care purposes only and not for other purposes.

## CHAPTER 3. RESULTS

### 3.1. Clinical and subclinical features of patients with bronchial asthma due to house dust mites allergen *D. pteronissinus*

Table 3.1. Feature of age

Group	General (n = 120)		SLIT Group (n = 60)		GINA Group (n = 60)		p
	n	%	n	%	N	%	
15 -20	10	8,33	5	8,33	5	8,33	<b>0,76</b>
21-30	28	23,33	14	23,33	14	23,33	
31-40	47	39,17	25	41,67	22	36,67	
41-50	35	29,17	16	26,67	19	31,67	
Average	34,78± 9,22		34,18± 9,00		35,37± 9,47		

The study patients were most common in the age group of 31-40 (39.17%). The mean age was 34.78± 9.22; There was no difference between treatment groups with SLIT and GINA (p = 0.48).

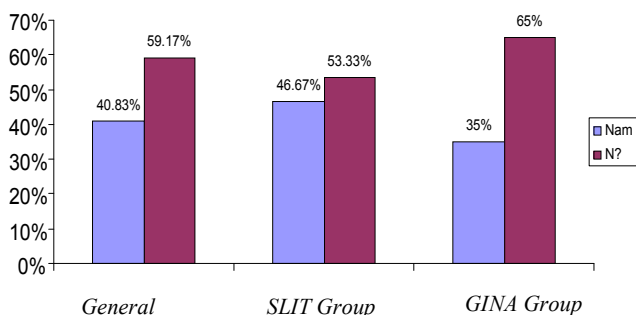


Chart 3.1 Sex distribution

The proportion of female patients in SLIT group and GINA 2006 is 53.33% and 65% respectively are higher than the proportion of male patients. Sex distribution was not different between two groups with p = 0.26.

Table 3.2. Distribution of patients according to the time of asthma

Time (year)	General (n = 120)		SLIT (n = 60)		GINA (n = 60)		p
	n	%	n	%	n	%	
≤ 5	15	12,5	10	16,67	5	8,33	<b>0,19</b>
6 – 10	11	9,17	6	10	5	8,33	
11 – 20	50	41,67	24	40	26	43,33	
21 – 30	24	20	11	18,33	13	21,67	
> 30	20	16,16	9	15	11	18,33	
Average	18,6 ± 10,56		17,2 ± 10,54		20 ± 10,46		<b>0,15</b>

The duration of the disease was highest in 11 - 20 years (41.67%). Mean duration of illness was 18.6 ± 10.56 (years) and there was no difference between treatment groups.

Table 3.3. Ages of asthma onset

Ages of asthma onset	General	Gender		p
		Male	Female	
≤5 ages	21,67%	21,67%	21,67%	<b>0,5</b>
6-15	36,67%	30%	43,33%	
16-25	15,83%	8,33%	23,33%	
26-35	20%	16,67%	23,33%	
36-50	5,83%	5%	6,67%	
Average	15,99 ± 11,80	16,06 ± 12,57	15,94 ± 11,33	<b>0,5</b>

The age onset of asthma is mainly in the age group of 6-15 (36.67%) and 26-35 (20%). Mean age of disease was 15.99 ± 11.80 and no difference between sex (p = 0.5).

Table 3.4. Personal allergy history

Allergy with	General (n=120)	SLIT (n = 60)	GINA (n = 60)	p
Food allergy	11,67%	15%	8,33%	0,56
Medicine allergy	14,17%	16,67%	11,67%	
Urticaria	13,33%	15%	11,67%	
Allergic conjunctivitis	9,17%	8,33%	10%	
Allergic rhinitis	59,17%	58,33%	60%	
Personal allergy history	68,33%	71,67%	65%	

68,33% of bronchial asthma patients have history allergy, in which, Allergic rhinitis is the most common (59,17%). The percentage of patients with history had no difference between treatment groups (p = 0.56).

Table 3.5. Factors triggering asthma attacks

Trigger factors	General (n=120)	SLIT (n = 60)	GINA (n = 60)
Weather change	79,17%	80%	78,33%
Exercise	52,50%	60%	45%
Cold	50,83%	55%	46,67%
Respiratory Infection	47,50%	43,33%	51,67%
Smoke	19,17%	18,33%	20%
Dust	15,83%	16,67%	15%

The most common triggers for asthma were weather changes (79.17%), exercise (52.5%) and cold (50.83%). Factors were fairly similar between the two treatment groups.

Table 3.6. Features of respiratory functions

Parameter	General (n = 120)	SLIT (n = 60)	GINA (n = 60)	p
FVC (%)	81,56 ± 14,44	77,09 ± 15,81	86,04 ± 11,40	0,003
FEV1 (%)	52,01 ± 10,43	50,06 ± 12,18	53,97 ± 7,97	0,08
FEV1/FVC (%)	64,55 ± 9,50	65,14 ± 10,38	61,98 ± 9,38	0,14
PEF (%)	42,65 ± 13,84	42,19 ± 14,35	43,11 ± 13,41	0,71

Mean FEV1, FVC, PEF and FEV1 / FVC were 52.01; 81.56; 42.65 and 63.27 ± 9.49 (% of the predicted value). The average FVC in the GINA group was higher than SLIT group (p = 0.003).

Table 3.7. test result of skin prick test with allergy D.pt

Positive level	General (n = 120)	SLIT (n = 60)	GINA (n = 60)	p
Mild (+)	35%	40%	30%	0,84
Moderate (++)	33,33%	26,67%	40%	
Severe (+++)	25%	25%	25%	
Very severe (++++)	6,67%	8,33%	5%	
Skin prick test score	2,03 ± 0,93	2,02 ± 1,00	2,05 ± 0,87	0,85

The majority of patients tested positive for mild (35%) and moderate (33.33%) allergies. There was no significant difference between the two groups (p = 0.85).

Table 3.8. IgE specific antibody concentration with D.pt

Concentration of IgE with D.pt (IU/ml)	General (n = 120)	SLIT (n = 60)	GINA (n = 60)	p
	48,13 ± 25,88	46,12 ± 29,20	50,13 ± 22,13	0,3

Specific IgE levels in the studied group were 48.13, 25.88 (IU / ml) and no difference between treatment groups (p = 0.3).

Table 3.9. Clinical parameter and level of asthma control

Parameter	General (n = 120)	SLIT (n = 60)	GINA (n = 60)	p
Number of asthma attack/ day/ week/4 weeks	2,00 ± 0,75	2,07 ± 0,82	1,95 ± 0,67	0,4
Number of wake-up nights/ week in past 4 weeks	3,54 ± 1,25	3,35 ± 1,34	3,73 ± 1,13	0,09
Number of using SABA / week in last 4 weeks	4,63 ± 1,60	4,45 ± 1,52	4,80 ± 1,68	0,23
Number of asthma attack in 3 months	1,52 ± 0,89	1,58 ± 0,93	1,45 ± 0,85	0,41
Asthma is controlled (%)	0	0	0	0,92
ACT Score (X±SD)	15,11 ± 2,27	15,01 ± 2,37	15,5 ± 2,18	0,66

All patients had no asthma control at baseline, with an average ACT score of  $15.11 \pm 2.27$ . Clinical parameters for asthma control and ACT scores were not significantly different between the two treatment groups.

Table 3.10. EQ-VAS evaluates the quality of life by

	General (n = 120)	SLIT (n = 60)	GINA (n = 60)	p
EQ-VAS	81,08 ± 8,89	81,92 ± 9,79	80,25 ± 7,89	0,21

The EQ-VAS score for the study group was  $81.08 \pm 8.89$ , with no difference between the two treatment groups with  $p = 0.21$ .

### 3.2 Evaluating the efficacy of D.pt-induced asthma treatment by sublingual immunotherapy, compared with GINA 2006.

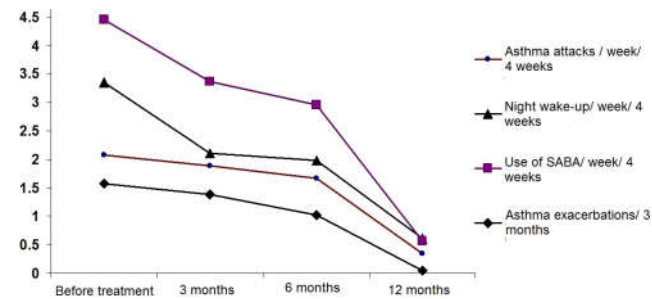


Chart 3.2: Change of clinical parameters

All indicators tend to decrease. The number of night waking per week and times of using withdrawal medication were statistically significant after 3 months. All 4 parameters were significantly reduced after 6 and 12 months.

Table 3.11. Changes of lung function parameters

Parameter	After 3 months		After 6 months		After 12 months	
	Change	p	Change	p	Change	p
FVC (%)	1,84	0,09	4,30	0,002	14,74	<0,0001
FEV1 (%)	4,91	<0,0001	8,74	<0,0001	26,37	<0,0001
FEV1/FVC (%)	2,09	0,15	5,94	<0,0001	18,19	<0,0001
PEF (%)	3,80	0,005	6,85	0,0005	19,21	<0,0001

The parameters of respiratory function tend to increase gradually during treatment. FEV1 (%) and PEF (%) increased significantly after 3 months, FVC (%) and FEV1 / FVC (%) increased significantly after 6 months.

Table 3.12. Change of skin prick test score và specific IgE of D.pt

Parameter	Before	3 months	6 months	12 months
Skin prick test score	2,02 ± 1,00	1,92 ± 1,07 (p=0,18)	1,84 ± 0,99 (p=0,0002)	0,53 ± 0,75 (p<0,0001)
Concentration of IgE	46,12 ± 29,2	49,84 ± 31,84 (p=0,02)	44,79 ± 31,46 (p=0,32)	11,28 ± 26,5 (p<0,0001)

Skin prick test score reduced significantly after 6 months ( $p = 0.0002$ ) and 12 months ( $p < 0.0001$ ). Concentrations of IgE specific to D.pt increased significantly after 3 months ( $p = 0.02$ ) but significantly decreased after 12 months ( $p < 0.0001$ ).

Table 3.13. Changing the level of asthma control and EQ-VAS score

Parameter	Before	3 months	6 months	12 months
Controlled asthma (%)	0%	3,3% ( $p = 0,5$ )	20% ( $p = 0,0005$ )	86,67% ( $p < 0,0001$ )
ACT csore	15,02 ± 2,37	15,63 ± 2,67 ( $p = 0,14$ )	17,03 ± 3,05 ( $p < 0,0001$ )	22,45 ± 2,37 ( $p < 0,0001$ )
EQ-VAS score	81,92 ± 9,79	83,27 ± 8,73 ( $p=0,36$ )	81,42 ± 10,62 ( $p=0,59$ )	91,67 ± 6,62 ( $p < 0,0001$ )

The percentage of patients undergoing asthma control and mean ACT score increased significantly after 6 months ( $p = 0.0005$  and  $p < 0.0001$ ). EQ-VAS scores were statistically significant at 12 months ( $p < 0.0001$ ).

Table 3.14. Changing the number of eosinophil in blood

Eosinophil in peripheral blood	Before	3 months	6 months	12 months
Increase eosinophil (%)	18,3%	20%	16,7%	18,3%
Average (G/l)	0,49 ± 0,49	0,44 ± 0,40 ( $p=0,04$ )	0,43 ± 0,39 ( $p=0,06$ )	0,45 ± 0,36 ( $p=0,28$ )

The proportion of patients with increased eosinophil changes not significantly during treatment. The mean of eosinophil in peripheral blood was decreased from  $0.49 \pm 0.49$  (G / l) to  $0.44 \pm 0.4$  (G / l) after 3 months of treatment ( $p = 0.04$ ). However, the change in eosinophil after 6 and 12 months was not statistically significant.

Table 3.15. Comparing the improvement of clinical parameters

Treatment Group		Lower asthma	Reduce the number of night wakings	Reduce the number of times using withdrawal drug	Number of asthma attack during past 3 months
After 03 months	SLIT	0,18 ± 1,05	1,25 ± 1,64	1,08 ± 2,09	1,38 ± 1,08
	GINA	0,1 ± 0,73	1,13 ± 1,28	1,10 ± 1,61	1,02 ± 0,79
	<i>P</i>	0,66	0,66	0,96	0,04
After 06 months	SLIT	0,4 ± 1,03	1,37 ± 1,34	1,5 ± 2,00	1,02 ± 0,80
	GINA	0,85 ± 0,86	1,83 ± 1,67	2,53 ± 1,88	0,48 ± 0,57
	<i>p</i>	0,01	0,054	0,004	<0,001
After 12 months	SLIT	1,72 ± 1,11	2,73 ± 1,48	3,88 ± 1,73	0,05 ± 0,22
	GINA	1,48 ± 0,83	2,92 ± 1,38	4,05 ± 1,84	0,1 ± 0,3
	<i>p</i>	0,19	0,48	0,61	0,30

After 3 months of treatment, the number of asthma attack/ 3 months was higher in the SLIT treatment group than in the GINA group ( $p = 0.04$ ). After 6 months, the level of asthma exacerbations in the GINA treatment group was higher than in the SLIT treatment group ( $p = 0.01$  and  $p = 0.004$ ), the number of asthma attack during 3 months treatment was lower in the GINA treatment group than in the SLIT treatment group ( $p < 0.001$ ). After 12 months, the improvement of all 4 clinical parameters was no difference between the GINA treatment group and the SLIT treatment group



Table 3.16. Comparison of improvement of the lung function parameters

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

After 6 months, the improvement of the lung function was no difference between the two groups, but after 12 months, the improvement of FVC in the SLIT group was higher than that of the GINA group ( $p = 0.02$ ).

Table 3.17. Comparison of improvement of skin prick test score with D.pt

Treatment Group		Reducing of skin prick test score	% of patient with reduced skin prick test score
After 03 months	SLIT	0,10 ± 0,58	28,33%
	GINA	0,14 ± 0,50	33,33%
	<i>P</i>	0,67	0,69
After 06 months	SLIT	0,18 ± 0,34	23,33%
	GINA	0,08 ± 0,55	23,33%
	<i>P</i>	0,27	0,83
After 12 months	SLIT	1,49 ± 0,65	98,33%
	GINA	0,13 ± 0,38	16,67%
	<i>P</i>	< 0,000001	< 0,001

After 12 months, the rate of patients with skin prick test reduction in the group was higher than that of the GINA group.

Table 3.18. Comparison the change of concentration of IgE with D.pt

Treatment Group		Changes of level of IgE with D.pt (IU/ml)	% patient has specific IgE reduction
After 03 months	SLIT	3,72 ± 12,17	33,33%
	GINA	-2,98 ± 10,19	61,67%
	<i>p</i>	0,01	0,003
After 06 months	SLIT	-1,33 ± 10,31	56,67%
	GINA	1,6 ± 14,75	51,67%
	<i>p</i>	0,21	0,71
After 12 months	SLIT	34,84 ± 29,51	90%
	GINA	1,80 ± 13,35	51,67%
	<i>p</i>	< 0,000001	< 0,001

% of patients with decreased concentration of IgE with D.pt and reduction in IgE levels in the SLIT group was lower than that of the GINA group after 3 months but significantly higher at 12 months

Table 3.19. The improvement of bronchial asthma control

Treatment Group		% asthma control	ACT improvement
After 03 months	SLIT	3,33%	0,62 ± 3,22
	GINA	10%	1,17 ± 2,29
	<i>p</i>	0,27	0,31
After 06 months	SLIT	20%	2,02 ± 3,21
	GINA	33,33%	3,9 ± 2,96
	<i>p</i>	0,15	0,001
After 12 months	SLIT	86,67%	7,43 ± 3,31
	GINA	85%	6,88 ± 2,98
	<i>P</i>	0,89	0,34

After 6 months, the average ACT improvement in the GINA treatment group was higher than the SLIT treatment group ( $p = 0.001$ ), but after 12 months, the proportion of patients achieving asthma control and ACT improvement scores were no difference between the two treatment groups.

#### Chapter 4: DISCUSSION

##### 4.1. Characteristics of patients with allergic asthma due to D.pt:

**4.1.1. Gender distribution:** the study included only patients aged  $\geq 15$  years with a female / male ratio of 1.43; accurately reflects the sexual orientation of bronchial asthma in adults.

**4.1.2. About the history of allergy to individuals:** the proportion of patients with bronchial asthma is associated with other allergies is 68.33%. According to previous studies, this rate fluctuated considerably in the range of 36-82%, possibly due to differences in methodology and sample selection. Research on the status of bronchial asthma in Vietnam for the period 2010-2011 shows that 70.6% of asthma patients have a history of asthma.

**4.1.3. About onset of disease:** bronchial asthma is usually quite early in the early years and extends into adulthood. However, the study found that 41.67% of patients had disease onset of age  $\geq 16$  years, only 21.67% of patients who became sick before age 5. Causes can be explained in part by the natural course of the disease.

**4.1.4. Factors triggering asthma:** The most common manifestations are hair loss - 53.1%; kidney injury - 45.3%; acute / subacute acute lupus erythematosus - 38.3%; leukopenia - 38.2% and reduction of complement - 62.2%. These results are quite similar to those of other authors at home and abroad, however, the rates of pericarditis, nerve damage and thrombocytopenia are relatively low, which may be due to

differences in the way selection of subjects and differences in clinical characteristics of SLE between races.

**4.1.5. Characteristics of respiratory function:** Mean PEF, FEV1, FVC and FEV1 / FVC parameters were 42.65; 52.01; 81.56 and 64.55%, respectively, reflecting significant obstructive airway obstruction in the study group. Due to the lack of correlation between respiratory function parameters and clinical symptoms, the assessment of asthma control should be based on multiple tools at the same time.

**4.1.6. Characteristics of bronchial asthma control:** use of ACT questionnaires with 19 cut points, 100% of patients in the study did not achieve asthma control. In the previously published studies, the proportion of uncontrol asthma patients in our country is still relatively high and has many similarities with the general situation in the region.

##### 4.2. Efficacy in treating bronchial asthma caused by Dermatophagoides pteronissinus specific subcutaneous immunotherapy:

**4.2.1. Clinical efficacy and asthma control:** Results showed that clinical indices such as the number of daytime asthma attacks in the last 4 weeks, the number of nighttime wakings per week in the last 4 weeks, the number of times cough medicine / week in the past 4 weeks and the number of bronchial asthma / 3 months have tended to decrease gradually during treatment. After the first 3 months, the number of wakes per week in the last 4 weeks and the number of usinh asthma withdrawal drugs / week in the past 4 weeks were statistically significantly lower than before treatment, respectively.  $<0.0001$  and  $p = 0.0002$  After 6 and 12 months of treatment, the change was statistically significant with all 4 indicators. The percentage of patients undergoing control of bronchial asthma and ACT scores improvement were not statistically significantly improved after 3 months of treatment but the improvement was statistically significant and increased at 6 months ( $p =$

0.0005 and  $p < 0.0001$ ) and after 12 months ( $p < 0.0001$ ). The quality of life measured by EQ-VAS did not change significantly after 3 and 6 months but significantly increased after 12 months ( $p < 0.0001$ ). The treatment effect tends to increase over time and is most pronounced at 12 months. In previous studies, sublingual immunotherapy has been shown to be effective in the treatment of house dust mite allergy-related bronchial asthma cases in well-controlled patients under the GINA regimen in steps 1 to 3 and patients with GINA-controlled disease are not controlled in steps 2 to 4. In addition, this therapy has been shown to be effective in both current asthma control and risk reduction

#### **4.2.2. Effectively improve the subclinical parameters**

*Regarding the change in the spirometry parameters:* parameters of FVC (%), FEV1 (%), FEV1 / FVC (%) and PEF (%) all tend to increase gradually during treatment. FEV1 (%) and PEF (%) increased significantly after 3 months. After 6 and 12 months of treatment, the change was statistically significant with all four parameters. The effect of improving respiratory function parameters of specific immunotherapy for house dust allergens in patients with bronchial asthma is not consistent among previous studies.

*About the change of skin prick test results with D.pt:* The rate of patients with negative skin tests with D.pt increased from 0% in the pre-treatment to 48.33% after 12 months. Screening scores were significantly reduced after 6 months ( $p = 0.0002$ ) and 12 months ( $p < 0.0001$ ). This is in line with the results of previous studies, which suggested that SLIT was associated with a decrease in the level of positive skin prick test results.

*On changes in specific IgE levels with D.pt:* IgE antibody specificity with D.pt. Allergens increased after 3 months ( $p = 0.02$ ), followed by significant decrease and decrease at 12 months ( $p < 0.0001$ ). This is

consistent with previous studies of changes in IgE levels specific to house dust mite after treatment of specific immunotherapy.

### **CONCLUSION**

In a study of 120 patients with *D. pteronissinus* (D.pt) allergy was divided into two groups of patients treated with sublingual immunotherapy with D.pt and GINA 2006, we give some conclusions:

1. **Characteristics of bronchial asthma due to house dust mite allergy D.pt:**
  - Age distribution and gender: patients with an average age of  $34.78 \pm 9.22$ , women accounted for 59.17%. The average onset of bronchial asthma is  $15.99 \pm 11.80$ .
  - History of allergy: 68.33% of patients had a history of allergy, in which allergic rhinitis was the most common allergy (59.17%). The percentage of patients with a history of allergy and familial asthma was 41.67% and 22.5%, respectively.
  - The most common triggers are weather changes (79.17%), exercise (52.5%) and cold (50.83%).
  - All patients have no control over asthma. The average ACT score is  $15.11 \pm 2.27$ .
  - Respiratory function: mean percentage of predicted value of FEV1, FVC, PEF and FEV1 / FVC parameters were  $52.01 \pm 10.43$ ;  $81.56 \pm 14.44$ ;  $42.65 \pm 13.84$  and  $63.27 \pm 9.49$ .
  - 100% of the patients had positive skin prick test with D.pt with most of mild (35%) and moderate (33.33%).
  - In 17.5% of patients with eosinophil increase in peripheral blood, the mean of eosinophil peripheral blood count was  $0.46 \pm 0.49$  G / L.

- Specific IgE levels for allergen D.pt are  $48.13 \pm 25.88$  (IU / ml).

## **2. Efficacy of treatment of D.pt-induced bronchial asthma by sublingual immunotherapy, compared with GINA 2006.**

### **2.1. Effective treatment of bronchial asthma due to D.pt allergy:**

- The number of nighttime asthma attacks, the number of nighttime wakings, the number of asthma attacks and the number of bronchial asthma / 3 months have all dropped. The change was statistically significant with all 4 indices after 6 months of treatment ( $p \leq 0.004$ ).
- Respiratory function parameters (%), FEV1 (%), FEV1 / FVC (%) and PEF (%) all tend to increase. The change was statistically significant with all 4 parameters after 6 treatment ( $p \leq 0.002$ ).
- After 12 months, 48,33% of patients tested negative with D.pt. The average skin prick score decreased from  $2.02 \pm 1$  to  $0.53 \pm 0.75$  ( $p < 0.0001$ ).
- The average concentration of IgE antibody specific to D.pt. was increased after 3 months of treatment ( $p = 0.02$ ), followed by a mild decrease at 6 months ( $p = 0.32$ ) after 12 months ( $p < 0.0001$ ).
- The proportion of patients undergoing control of bronchial asthma and ACT scores on average increased and started to be statistically significant at 6 months, with  $p = 0.0005$  and  $p < 0.0001$ , respectively.

### **2.2. Comparison of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of D.pt-induced bronchial asthma with GINA 2006**

- Improvement of clinical parameters in the GINA 2006 treatment group was better than that of the SLIT treatment group in the first 6 months. After 12 months, the improvement of clinical parameters was no difference between the two groups ( $p > 0.05$ ).

- Compared to the GINA treatment group, the improvement of FVC in the SLIT treatment group was similar in the first 6 months but higher than 12 months ( $p = 0.02$ ). Improvements in FEV1, PEF and FEV1 / FVC parameters were not significantly different between two treatment groups.
- Change of skin prick test score with D.pt. after 6 months was no difference between two treatment groups. After 12 months, the reduction of skin prick test score was higher in the SLIT treatment group than in the GINA group with  $p < 0.00001$ .
- The change in IgE specificity to D.pt was not significantly different between the two groups in the first 6 months, but after 12 months there was a statistically significant decrease in the treatment group with the SLIT treatment group. GINA ( $p < 0.000001$ ).
- After 6 months of treatment, the mean ACT score improvement in the GINA treatment group was higher than in the SLIT treatment group ( $p = 0.001$ ). After 12 months, the proportion of patients achieving bronchial asthma control and the mean ACT score improvement was no difference between the two groups.

### **RECOMMENDATIONS**

- Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides pteronyssinus has been shown to be effective in treating bronchial asthma, so it is important to extend this therapy. In clinical practice treatment of asthma to help bring long-term effectiveness and avoid the side effects caused by drugs in treating patients.
- More reliable studies are needed to evaluate the efficacy of sublingual immunotherapy for specific IgG4 antibody to house dust mite antigen as well as the safety of this therapy.