

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



**ĐỖ THỊ HẠNH**

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ KIỂM SOÁT HEN  
BẰNG OXIDE NITRIC KHÍ THỞ RA Ở TRẺ EM TRÊN 5 TUỔI  
TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2019**

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

*Người hướng dẫn khoa học:*

**PGS.TS. NGUYỄN THỊ DIỆU THUY**

**Phản biện 1 :**

**Phản biện 2 :**

**Phản biện 3 :**

Luận án được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá luận án cấp trường tại  
Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi ..... giờ, ngày ..... tháng ..... năm 2019

**Có thể tìm hiểu luận án:**

Thư viện Đại học Y Hà Nội  
Thư viện Quốc gia

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU  
CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Đỗ Thị Hạnh, Nguyễn Thị Diệu Thúy (2018), Kiểm soát hen ở trẻ hen phế quản điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1, 178-181
2. Đỗ Thị Hạnh, Nguyễn Thị Diệu Thúy (2018). Kiểu hình hen phế quản ở trẻ trên 5 tuổi. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 1, 168-171
3. Do Thi Hanh, Nguyen Thi Dieu Thuy. Duong Quy Sy (2017). The study of correlation between bronchial and alveolar NO level and clinical and biological characteristics of children with asthma. Conference “4th International Workshop on Lung Health, Asthma and COPD: new paradigms in preventing exacerbations in respiratory diseases”. *Budapest –Hungary*.
4. Đỗ Thị Hạnh, Nguyễn Thị Diệu Thúy, Bùi Công Thắng, Phạm Quốc Khương (2019). Kiểu hình hen phế quản ở trẻ trên 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí nghiên cứu và thực hành nhi khoa (Tạp chí chuyên ngành của Bệnh viện Nhi Trung ương)*, số 1, 41-48.

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

Với sự phát triển của ngành sinh học phân tử, các nhà khoa học đã hiểu rõ hơn về cơ chế sinh bệnh học của hen. Có nhiều chất chỉ điểm sinh học được phát hiện giúp đánh giá tình trạng viêm tại đường dẫn khí, giúp ích cho việc chẩn đoán, phân loại kiểu hình hen, theo dõi điều trị hen. Một trong những chất chỉ điểm sinh học của hiện tượng viêm có liên quan đến tăng bạch cầu ái toan là nồng độ NO trong khí thở ra (FeNO). NO khí thở ra bao gồm NO ở phế quản (FeNO) và NO phế nang (CANO)

HPQ là bệnh không chỉ tổn thương ở đường dẫn khí gần (khí phế quản lớn) mà ở cả đường dẫn khí xa (tiểu phế quản, phế nang). Những trường hợp hen mức độ nặng, hiện tượng viêm xảy ra tại các đường dẫn khí nhỏ thường kèm theo tình trạng hen chưa được kiểm soát. Tuy nhiên, vai trò của CANO trong chẩn đoán và kiểm soát hen ở trẻ em cũng như mối liên quan giữa CANO và kiểu hình HPQ ở trẻ em chưa được tiến hành nghiên cứu ở Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: **Nghiên cứu hiệu quả kiểm soát hen bằng oxit nitric khí thở ra ở trẻ trên 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương** với ba mục tiêu như sau:

1. *Xác định kiểu hình hen ở trẻ em trên 5 tuổi tại bệnh viện Nhi trung ương.*
2. *Nhận xét mối tương quan giữa nồng độ NO khí thở ra (FeNO, CANO) với một số đặc điểm cận lâm sàng (FEV1, số lượng bạch cầu ái toan trong máu, nồng độ IgE máu).*
3. *Đánh giá vai trò của NO khí thở ra trong theo dõi kiểm soát hen ở trẻ trên 5 tuổi.*

### TÍNH CẤP THIẾT CỦA LUẬN ÁN:

Hen phế quản là bệnh ngày càng phổ biến trên toàn thế giới, đặc biệt ở trẻ em. Việc chẩn đoán và kiểm soát hen ở trẻ em còn gặp nhiều khó khăn do hen có kiểu hình đa dạng và mức độ hen khác nhau ở từng cá thể. Sử dụng các chất chỉ điểm viêm trong chẩn đoán và kiểm soát hen là một bước tiến mới khi ngành sinh học phân tử phát triển. NO khí thở ra là một chất chỉ điểm viêm phản ánh tình trạng viêm đường thở, giúp phân loại kiểu hình hen, theo dõi điều trị hen.

### Những đóng góp mới của luận án:

- Đây là nghiên cứu đầu tiên sử dụng FeNO, CANO trong đánh giá phân loại kiểu hình hen, theo dõi điều trị hen ở trẻ trên 5 tuổi tại Việt Nam.

Đặc biệt sử dụng kỹ thuật đo CANO là nồng độ NO tại phế nang giúp đánh giá tình trạng viêm tại đường thở xa.

- Đây là một kỹ thuật không xâm nhập, không gây đau cho trẻ, kết quả đo giúp bác sỹ phân loại được kiểu hình hen, từ đó lựa chọn thuốc sử dụng phù hợp với từng bệnh nhân.

### **Bố cục của luận án:**

Luận án có 116 trang, bao gồm: Đặt vấn đề (2 trang); Chương 1: Tổng quan (37 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (18 trang), Chương 3: Kết quả nghiên cứu (27 trang), Chương 4: Bàn luận (29 trang), Kết luận (2 trang), Khuyến nghị (1 trang).

Trong luận án có 22 bảng, 27 biểu đồ, 10 hình và 1 sơ đồ.

Ngoài ra còn có: 136 tài liệu tham khảo, trong đó có 6 tài liệu tiếng Việt, 130 tài liệu tiếng Anh

## **CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN**

### **1.1. Sinh tổng hợp oxit nitric**

Phân tử NO nội sinh có nguồn gốc từ phản ứng giữa Oxy và Nitơ của acid amin L-Arginin dưới tác dụng của enzym NO synthase (NOS). 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.

Có ba loại enzym NOS trong phế quản phổi tham gia quá trình tổng hợp NO là: NOS-1, NOS-2, NOS-3. Trong đó NOS-1 và NOS-3 luôn tồn tại và sản xuất ra NO liên tục với số lượng ít được gọi là enzym NOS cơ bản. Loại NOS-2 được gọi là NOS cảm ứng hay iNOS, có trong tế bào biểu mô đường hô hấp và một số tế bào viêm, NOS-2 sản xuất ra NO với tốc độ chậm hơn nhưng có số lượng lớn.

### **1.2. Nguồn gốc của NO tại phế quản**

NO trong khí thở có nguồn gốc chủ yếu từ biểu mô khí, phế quản. Khi có viêm đường thở, NOS-2 được kích hoạt bởi các tế bào biểu mô đường thở và các tế bào viêm làm tăng nồng độ NO nội sinh. Trong điều kiện sinh lý bình thường, biểu mô phế quản sản xuất khoảng 0,05 pico lít/giây (pl/s) NO trên diện tích 1 cm<sup>2</sup>. Khi có phản ứng viêm, biểu mô đường thở sản sinh khoảng 7,4 pico lít/giây trên diện tích 1 cm<sup>2</sup>. Hiện tượng tăng sinh NO có thể kéo dài từ 7-10 ngày.

### **1.3. Nguồn gốc của NO tại phế nang**

Phế nang là nơi chiếm diện tích lớn nhất toàn bộ cấu trúc của phổi. NO phế nang là kết quả cuối cùng của sự cân bằng giữa ba nguồn: NO sinh

ra từ biểu mô phế nang, NO khuếch tán ngược từ phế quản xuống phế nang, NO khuếch tán từ hệ tuần hoàn phổi.

#### **1.4. Khuyến cáo kiểm soát hen theo nồng độ FeNO của ATS**

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 corticoid dạng hít.

+ FeNO cao ủng hộ việc duy trì tiếp tục liều ICS hiện tại nếu đang ở 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.

#### **1.5. Khuyến cáo chẩn đoán và theo dõi kiểm soát hen theo nồng độ FeNO ở trẻ em tại Tây Ban Nha**

Dựa vào nồng độ FeNO và triệu chứng lâm sàng để xác định chẩn đoán hen và theo dõi quá trình kiểm soát hen của trẻ.

	<b>FeNO&lt;20ppb</b>	<b>FeNO 20-35ppb</b>	<b>FeNO&gt;35ppb</b>	<b>Mục đích</b>
Biểu hiện triệu chứng $\geq 6$ tuần	Không chẩn đoán hen tăng bạch cầu ái toan, cân nhắc các chẩn đoán khác, điều trị ICS không hiệu quả	Đánh giá các triệu chứng lâm sàng, tiếp tục theo dõi nồng độ FeNO	Tình trạng viêm tăng bạch cầu ái toan, có hiệu quả khi sử dụng ICS	Chẩn đoán hen
Có biểu hiện ho, khô khè hoặc khó thở	Cân nhắc chẩn đoán khác, ICS không hiệu quả	Phơi nhiễm tác nhân dị ứng hoặc liều ICS chưa phù hợp hoặc tuân thủ điều trị kém hoặc kháng corticosteroid.	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.	Kiểm soát hen
Không	Liều ICS phù hợp,	Liều ICS phù	Ngưng điều trị hoặc giảm	

	FeNO<20ppb	FeNO 20-35ppb	FeNO>35ppb	Mục đích
biểu hiện triệu chứng.	tuân thủ điều trị, có thể giảm liều ICS.	hợp, tuân thủ điều trị, theo dõi nồng độ FeNO.	liều ICS có thể gây tái phát hen. Tuân thủ điều trị kém hoặc kỹ thuật xịt thuốc chưa đúng	

## CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán hen phế quản trên 5 tuổi đến khám tại Bệnh viện nhi Trung ương được mời tham gia nghiên cứu.

### 2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- ❖ Bệnh nhân được chẩn đoán hen phế quản theo GINA 2015.
- ❖ Bệnh nhân hen được chẩn đoán lần đầu tiên.
- ❖ Bệnh nhân chưa điều trị dự phòng hoặc bỏ thuốc trên 3 tháng
- ❖ Bệnh nhân thực hiện được các hướng dẫn khi đo CNHH và đo nồng độ NO khí thở ra.
- ❖ Bệnh nhân không trong cơn hen cấp.

### 2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân HPQ có một trong các tiêu chuẩn sau không được đưa vào nghiên cứu.

- ❖ Bệnh nhân hen có kèm theo bệnh lý khác như: bệnh tim bẩm sinh, bệnh lý gan mật, thận tiết niệu, thần kinh, GERD
- ❖ Bệnh nhân hoặc gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2.4. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.4.1. Thiết kế nghiên cứu:

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

Mục tiêu 3: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả, đánh giá trước sau điều trị ICS dựa theo giá trị CNHH và FeNO, CANO.

#### 2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

##### ❖ Trẻ hen phế quản:

Cỡ mẫu cho mục tiêu 1 và 2 theo giá trị của nồng độ CANO từ nghiên cứu trước dựa vào công thức:

Áp dụng công thức ước tính chỉ số trung bình:

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

n: số bệnh nhân nghiên cứu.

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

$\epsilon$  : 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).

X: Giá trị CANO dự đoán cho bệnh nhân HPQ là  $5,3 \pm 4,9$  (ppb).

S: phương sai là 4,9 ppb

$$n = 1,96^2 * \frac{4,9^2}{(5,3 \times 0,2)^2} = 82 \text{ (bệnh nhân hen)}$$

❖ **Nhóm tham chiếu:**

Chọn có chủ đích 30 trẻ khỏe mạnh có độ tuổi từ 6 tuổi đến 14 tuổi được cha mẹ đồng ý cho tham gia nghiên cứu. 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. Tiền sử gia đình không có bố mẹ hay anh chị em ruột mắc hen phế quản.

Các trẻ được đo CNHH, đo NO khí thở ra (FeNO, CANO) một lần.

**2.4.3. Quy trình nghiên cứu**

- Trẻ trên 5 tuổi nghi ngờ chẩn đoán hen, được hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng, đo CNHH, đo FeNO, CANO, test lấy da với dị nguyên hô hấp, xét nghiệm công thức máu, IgE máu.

- Chẩn đoán xác định hen. Phân loại kiểu hình hen. Điều trị hen theo phác đồ GINA 2015 và nồng độ FeNO.

- Theo dõi trẻ sau 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 6 tháng: đánh giá mức độ kiểm soát hen theo ACT, theo GINA, theo GINA+FeNO.

**2.5. 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.

- Biến định lượng: tính trị số trung bình /trung vị, phương sai/độ lệch chuẩn, tỷ lệ phần trăm.

- So sánh giá trị trung bình giữa các biến định lượng bằng Student test. So sánh sự khác biệt giữa các biến định tính bằng test Chi-Square.

- Thực hiện kiểm định Mann-Whitney, Kruskal-Wallis để so sánh trung vị giữa các nhóm khi biến định lượng không 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.

**2.6. Đạo đức nghiên cứu**



- Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội.

### CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

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

Trong thời gian nghiên cứu có 109 trẻ HPQ và 30 trẻ khỏe mạnh từ 6 – 17 tuổi đủ tiêu chuẩn được mời tham gia nghiên cứu.

**Bảng 3.1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm	Bệnh nhân hen (n=109)	Nhóm tham chiếu (n=30)	p
Tuổi (TB±SD) (năm)	10±1,8	10±2,1	0,42
Giới (nam) (%)	63,3	60	0,74
Nơi ở : Thành phố (%)	53,2	36,7	0,14
Nông thôn (%)	44	63,3	
Miền núi (%)	2,8	0	
Chiều cao (TB±SD) (cm)	133±11	135±12,3	0,27
Cân nặng (TB±SD) (kg)	31±9	30±7	0,6
Tuổi khởi phát hen (median) (năm)	5 (<1 tuổi-13 tuổi)		
Phơi nhiễm khói thuốc lá (%)	55	31	0,02
Số đợt kịch phát hen (median) (đợt/năm)	0 (0-5)	0	

Nhận xét: Nhóm trẻ HPQ và nhóm trẻ khỏe mạnh không có sự khác biệt về độ tuổi, giới, chiều cao, cân nặng. Trẻ hen có phơi nhiễm khói thuốc lá nhiều hơn so với nhóm trẻ khỏe mạnh. Trẻ nam mắc hen chiếm tỷ lệ là 63,3% cao hơn nhóm trẻ nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1,7:1.

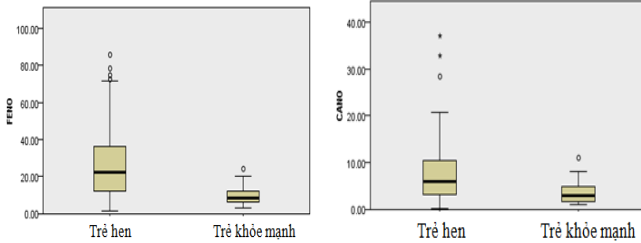
#### Đặc điểm về chức năng hô hấp

**Bảng 3.2: Đặc điểm chức năng hô hấp của đối tượng nghiên cứu.**

Giá trị các tham số chức năng hô hấp	Bệnh nhân hen, n=109	Nhóm tham chiếu, n=30	P
FVC (TB±SD)	93±15	100±13	0,024
FEV1 (TB±SD)	86±15	99±14	0,001
FEV1/FVC(TB±SD)	93±9	100±6	0,001
FEF25-75 (TB±SD)	71±22	94±17	0,001
PEF (TB±SD)	67±14	73±13	0,073

Nhận xét: Tất cả các tham số về chức năng hô hấp ở trẻ HPQ đều thấp hơn so với trẻ khỏe mạnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

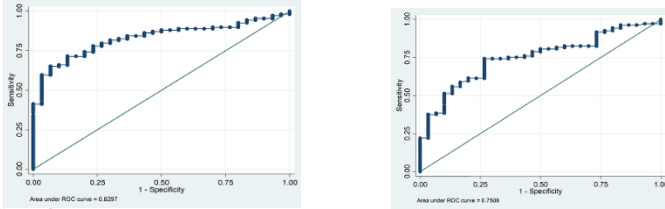
### Đặc điểm oxit nitric khí thở ra của nhóm bệnh nhân nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Nồng độ oxit nitric khí thở ra của trẻ HPQ và trẻ khỏe mạnh

Nhận xét: Nồng độ FeNO của nhóm trẻ hen là 22,45(1,18-85,81) ppb cao hơn so với nhóm trẻ khỏe mạnh là 8,4(2,7-24,1) ppb ( $p=0,0001$ ); nồng độ CANO của nhóm trẻ hen là 5,9(0,02-37,08) ppb cao hơn so với nhóm trẻ khỏe mạnh là 2,8(0,98-10,98) ppb ( $p=0,0001$ ).

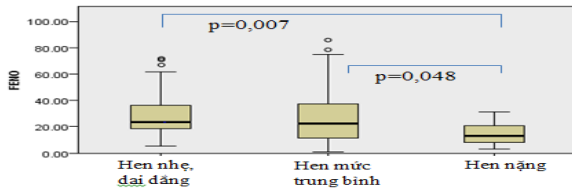
#### Diện tích dưới đường cong ROC của FeNO và CANO



Biểu đồ 3.2: Diện tích dưới đường cong ROC của FeNO, CANO

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của FeNO là 0,83; với ngưỡng FeNO = 18,2 ppb thì độ nhạy là 65%, độ đặc hiệu là 93,3%. Diện tích dưới đường cong của CANO là 0,75; với ngưỡng CANO = 3,5 ppb thì độ nhạy là 74,3%, độ đặc hiệu là 73,3%.

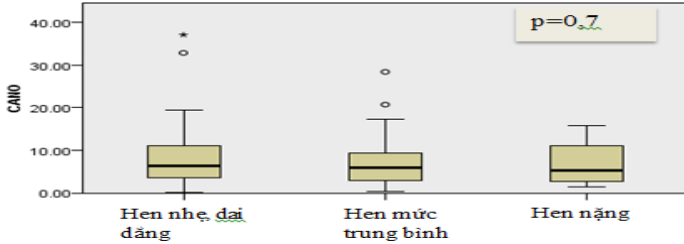
#### Nồng độ oxit nitric khí thở ra theo mức độ nặng của hen



Biểu đồ 3.3: Nồng độ FeNO theo mức độ nặng của hen

Nhận xét: Nồng độ FeNO ở nhóm trẻ hen nhẹ dai dẳng là 23,7 (5,57-71,78) ppb; nhóm hen mức độ trung bình là 22,5(1,18-85,8) ppb; nhóm

hen nặng là 13,2(3,37-31,34) ppb. Nhóm trẻ hen nặng có nồng độ FeNO thấp hơn so với nhóm hen nhẹ dai dẳng với  $p=0,007$  và nhóm trẻ hen mức độ trung bình với  $p=0,048$ .



Biểu đồ 3.4: Nồng độ CANO theo mức độ nặng bệnh hen

Nhận xét: Nồng độ CANO giảm dần theo mức độ nặng của hen. CANO của nhóm trẻ hen nhẹ dai dẳng là 6,4(0,05-37,08) ppb, nhóm hen mức độ trung bình là 5,9(0,37-28,39) ppb; nhóm hen mức độ nặng là 5,37 (1,39-15,82) ppb, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,7$ ).

**Bảng 3.3: Liên quan giữa nồng độ Oxit nitric với số lượng bạch cầu ái toan trong máu**

Số lượng bạch cầu ái toan trong máu		n	<300 bc/ $\mu$ l		$\geq$ 300 bc/ $\mu$ l		P
			n	%	N	%	
FeNO	<20 ppb	41	14	73,7	27	32,5	0,001
	$\geq$ 20 ppb	61	5	26,3	56	67,5	
Tổng		102	19	100	83	100	
CANO	<4ppb	32	10	52,6	22	26,5	0,027
	$\geq$ 4 ppb	70	9	47,4	61	73,5	
Tổng		102	19	100	93	100	

Nhận xét: Nhóm trẻ hen có FeNO  $\geq$  20 ppb và bạch cầu ái toan trong máu  $\geq$ 300 bc/ $\mu$ l chiếm 67,5% so với 32,5% ở nhóm FeNO<20 ppb, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,001$ . Tương tự, nhóm trẻ hen có CANO  $\geq$  4 ppb có bạch cầu ái toan  $\geq$ 300 bc/ $\mu$ l chiếm tỷ lệ 73,5% so với 26,5% ở nhóm có bạch cầu ái toan < 300 bc/ $\mu$ l, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,027$ .

**Bảng 3.4: Liên quan giữa nồng độ Oxit nitric với nồng độ IgE máu**

IgE máu toàn phần		N	<200 IU/ml		≥200 IU/ml		P
			n	%	N	%	
FeNO (n=101)	<20 ppb	41	14	85,7	27	33,3%	0,001
	≥ 20 ppb	60	3	14,3	57	66,7%	
Tổng		101	17	100	84	100	
CANO (n=101)	<4ppb	31	8	47,1	23	26,4	0,021
	≥ 4 ppb	70	9	52,9	61	73,6	
Tổng		101	17	100	84	100	

Nhận xét: Trong các trẻ HPQ có nồng độ IgE ≥ 200 IU/ml, số trẻ có FeNO ≥ 20 ppb chiếm tỷ lệ 66,7% cao hơn so với nhóm trẻ có nồng độ FeNO <20 ppb là 33,3% (p =0,001). Tương tự trong nhóm này, trẻ có nồng độ CANO ≥ 4ppb là 73,6% so với 26,4% ở nhóm trẻ có nồng độ CANO < 4ppb (p =0,021).

### 3.2. Phân bố các nhóm kiểu hình hen

#### Phân nhóm kiểu hình hen theo số lượng bạch cầu ái toan trong máu

Bảng 3.5. Kiểu hình hen theo số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi

Đặc điểm	Số lượng bạch cầu ái toan trong máu (bc/μl)				P
	<300 n=19	300-500 n=20	500-1000 n=44	>1000 n=19	
Tuổi khởi phát hen (<5 tuổi) (%)	47,4%	60%	47,7%	52,6%	0,81
Giới (nam) (%)	63,2%	60%	61,4%	73,7%	0,79
BMI (Thừa cân) (%)	31,6%	25%	29,5%	10,5%	0,6
Số đợt kịch phát hen/năm (TB±SD)	1±0,9	1±1,8	1±1,1	1±1,9	0,57
ACT <20 (%)	89,5%	95%	72,7%	84,2%	0,13
FEV1(TB±SD)	82±16	88±12	90±16	85±15	0,3
FEV1/FVC(TB±SD)	92±8	95±7	93±10	95±8	0,6
PEF(TB±SD)	61±16	65±14	70±14	70±12	0,11
FeNO (ppb)(median)	12,9 (1,33-34,13)	23,5 (5,52-74,74)	24,2 (2,7-85,81)	24,37 (0,05-37,08)	0,006
CANO(ppb) (median)	3,1(0,37-16,18)	5,84 (1,9-28,39)	6,9(1,26-18,17)	6,09 (0,05-37,08)	0,048
Liều ICS (mcg/ngày) (TB±SD)	278±168	270±162	284±135	293±147	0,26

Nhận xét: Số lượng bạch cầu ái toan tăng song hành với nồng độ FeNO và CANO tại đường thở. Không có sự khác biệt về chức năng hô hấp, điểm kiểm soát hen ACT cũng như liều ICS dự phòng giữa các nhóm.

### Phân nhóm kiểu hình hen theo nồng độ FeNO

Bảng 3.6. Kiểu hình hen phế quản theo nồng độ FeNO

Đặc điểm	FeNO			P
	<20ppb	20-35ppb	>35ppb	
N	44	36	29	
Tuổi (năm) (TB±SD)	9±1,8	9±1,6	10±1,9	0,016
Tuổi khởi phát hen (năm) (TB±SD)	5±3	5±2,7	6±3,3	0,18
Giới (nam) (%)	61,4%	69,4%	58,6%	0,63
BMI (Thừa cân) (%)	29,5%	27,8%	13,8%	0,22
Phơi nhiễm khói thuốc lá (%)	56,8%	50%	58,6%	0,75
Số đợt kịch phát hen (số đợt/năm) (TB±SD)	1±1,4	1±1,3	1±1,6	0,61
Cơ địa dị ứng (%)	90,9%	91,7%	100%	0,25
ACT (<20) (%)	90,9%	75%	79,3%	0,15
FEV1 (% giá trị dự đoán) (TB±SD)	85±18	85±16	90±11	0,45
FEV1/FVC (% giá trị dự đoán) (TB±SD)	92±10	94±7	94±9	0,73
IgE máu (IU/ml) (median)	553 (52,6-2488)	1013 (178-6217)	790 (175-3876)	0,025
Số lượng bạch cầu ái toan trong máu (bc/μl) (median)	437 (38-1495)	622 (8-3529)	690 (339-1969)	0,052
CANO (ppb) (median)	4,2 (0,37-19,53)	5,9 (0,05-16,31)	11,24 (3,14-37,08)	0,001
Liều ICS (mcg/ngày) (TB±SD)	284±169	294±134	322±124	0,6

Nhận xét: Nhóm có nồng độ FeNO thấp có điểm kiểm soát hen kém nhất, với 90,9% là hen không kiểm soát hen. Nhóm có nồng độ FeNO cao song hành với tăng nồng độ CANO tại đường thở và nhóm này có nhu cầu sử dụng ICS cao hơn các nhóm khác.

### Phân nhóm kiểu hình hen theo nồng độ CANO

**Bảng 3.7. Kiểu hình hen phế quản theo nồng độ CANO**

Đặc điểm	CANO		P
	<4 ppb (n=33)	≥4ppb (n=76)	
Tuổi (năm) (TB±SD)	9±1,7	10±1,8	0,14
Tuổi khởi phát hen <5 tuổi (%)	54,5	47,4	0,49
Giới (nam) (%)	69,7	60,5	0,36
BMI thừa cân (%)	30,3	22,4	0,58
Phơi nhiễm khói thuốc lá (%)	54,5	55,3	0,94
Số đợt kịch phát hen/năm (TB±SD)	1±1,6	1±1,3	0,4
FEV1 (% giá trị dự đoán) (TB±SD)	87±14	86±16	0,64
FEV1/FVC (% giá trị dự đoán) (TB±SD)	94±8	93±10	0,51
ACT (<20) (%)	81,8	82,9	0,89
FeNO (median) ppb	11,89 (1,18-57,41)	26,65 (5,03-85,81)	<b>0,0001</b>
Liều ICS (mcg/ngày) (TB±SD)	258±135	314±148	0,067

Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa nhóm có nồng độ CANO bình thường và nhóm có nồng độ CANO cao. Nồng độ CANO tăng song hành với nồng độ FeNO. Nhóm có nồng độ CANO cao đòi hỏi sử dụng ICS liều cao hơn nhóm có nồng độ CANO bình thường.

### Phân nhóm kiểu hình hen theo nồng độ IgE máu

**Bảng 3.8: Kiểu hình hen phế quản theo nồng độ IgE máu**

Đặc điểm	IgE máu toàn phần		P
	< 200 IU/ml (n =14)	≥200 IU/ml (n =87)	
Tuổi (TB±SD)	9±1,7	10±1,8	0,2
Tuổi khởi phát hen <5 tuổi (%)	64,3%	48,3%	0,26
Giới (nam) (%)	64,3%	60,9%	0,81
Cơ địa dị ứng (%)	71,4%	96,6%	0,001
Số đợt kịch phát hen trong 1 tháng	1±1,5	1±1,4	0,95
BMI thừa cân (%)	35,7	21,8	0,36
ACT <20 (%)	100%	79,3%	0,06
FEV1 (TB±SD)	85±11	86±16	0,92
FEV1/FVC (TB±SD)	93±7	93±10	0,94
FeNO ≥20ppb (%)	14,3%	66,7%	<b>0,001</b>
CANO ≥4 ppb (%)	42,9%	73,6%	0,021
Số lượng bạch cầu ái toan trong máu >300 BC/μl (%)	71,4%	84,1%	0,25
Liều ICS (mcg/ngày) (TB±SD)	211±133	310±142	0,016

Nhận xét: Trẻ HPQ có nồng độ IgE tăng có tăng nồng độ oxit nitric tại đường thở, nhu cầu sử dụng ICS dạng hít cao hơn nhóm HPQ không tăng IgE máu. Tuy nhiên nhóm không tăng nồng độ IgE máu 100% bệnh nhân không kiểm soát hen.

### 3.3. Mối liên quan giữa nồng độ NO đường thở (FeNO và CANO) với một số đặc điểm cận lâm sàng

+ Nồng độ FeNO có mối tương quan đồng biến với nồng độ CANO ( $r=0,65$ ;  $p=0,0001$ ).

+ Nồng độ FeNO có mối tương quan đồng biến với FEV1 ( $r=0,19$ ;  $p=0,04$ ).

+ Nồng độ CANO không có mối tương quan với FEV1 ( $r=0,05$ ;  $p=0,57$ ).

+ Nồng độ FeNO không có mối tương quan với số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi ( $r=0,14$ ;  $p=0,15$ ).

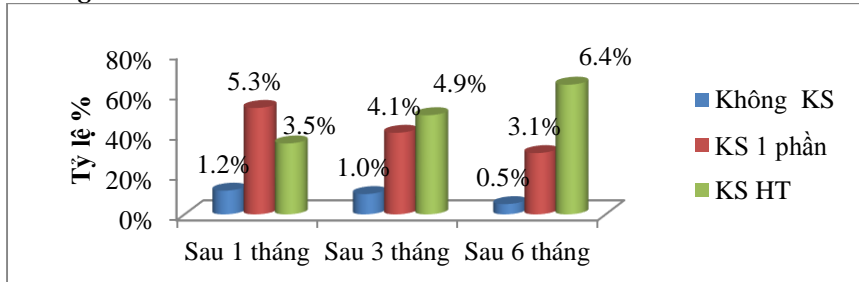
+ Nồng độ CANO không có mối tương quan với số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi ( $r=0,13$ ;  $p=0,19$ ).

+ Nồng độ FeNO không có mối tương quan với nồng độ IgE trong máu ngoại vi ( $r=0,068$ ;  $p=0,49$ ).

+ Nồng độ CANO không có mối tương quan với nồng độ IgE trong máu ngoại vi ( $r=0,13$ ;  $p=0,18$ ).

### 3.4. Đánh giá kiểm soát hen

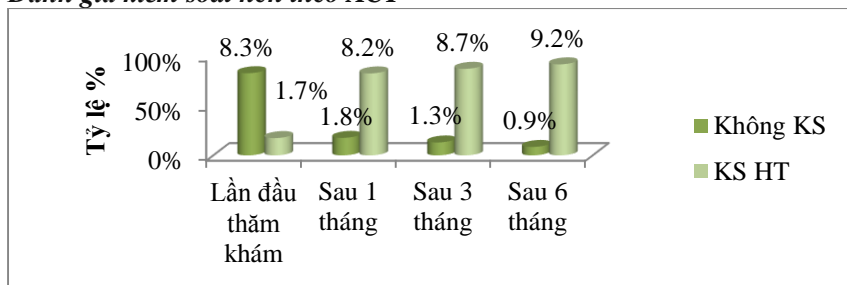
#### Đánh giá kiểm soát hen theo GINA



Biểu đồ 3.5: Đánh giá kiểm soát hen theo GINA

Nhận xét: Theo GINA, số trẻ hen kiểm soát hoàn toàn sau 1 tháng là 35,3%; sau 3 tháng là 49,3% và sau 6 tháng là 64,4%.

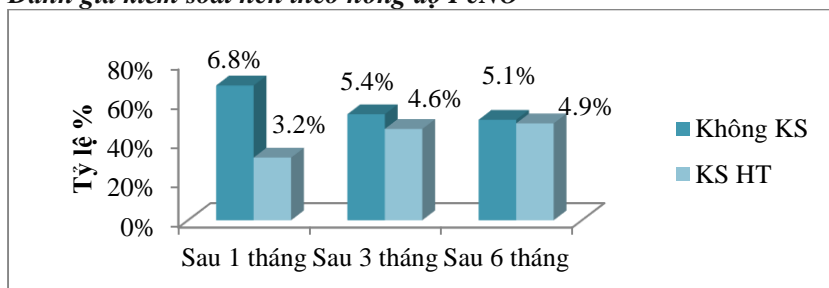
### Đánh giá kiểm soát hen theo ACT



Biểu đồ 3.6: Mức độ kiểm soát hen theo ACT trong quá trình theo dõi điều trị dự phòng

Nhận xét: Đánh giá kiểm soát hen theo ACT, số trẻ kiểm soát hen sau 1 tháng là 82,4%, sau 3 tháng là 87% và sau 6 tháng là 91,5%. Tình trạng kiểm soát hen hoàn toàn tăng dần theo thời gian với  $p < 0,05$ .

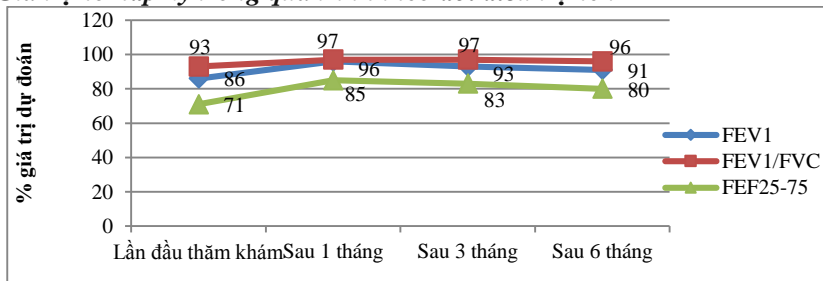
### Đánh giá kiểm soát hen theo nồng độ FeNO



Biểu đồ 3.7: Mức độ kiểm soát hen theo nồng độ FeNO

Nhận xét: Đánh giá kiểm soát hen theo nồng độ FeNO theo khuyến cáo của ATS, số trẻ được kiểm soát hen sau 1 tháng là 31,8%, sau 3 tháng là 46,3%, sau 6 tháng là 49,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$

### Giá trị hô hấp ký trong quá trình theo dõi điều trị hen

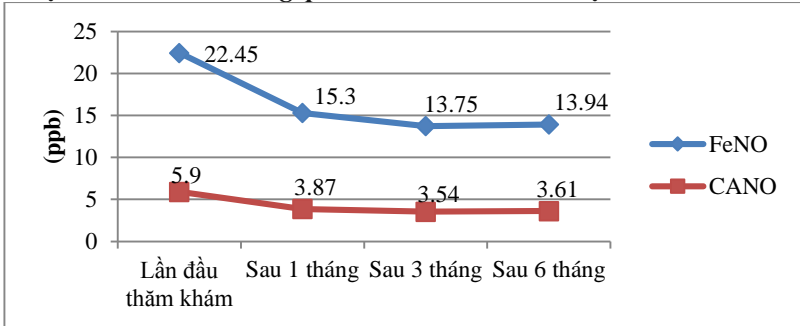




**Biểu đồ 38: Sự thay đổi các giá trị của chức năng hô hấp trong quá trình theo dõi điều trị hen**

Nhận xét: Giá trị FEV1, FVC/FEV1, FEF25-75 sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng điều trị cao hơn so với lần thăm khám đầu tiên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,0001$

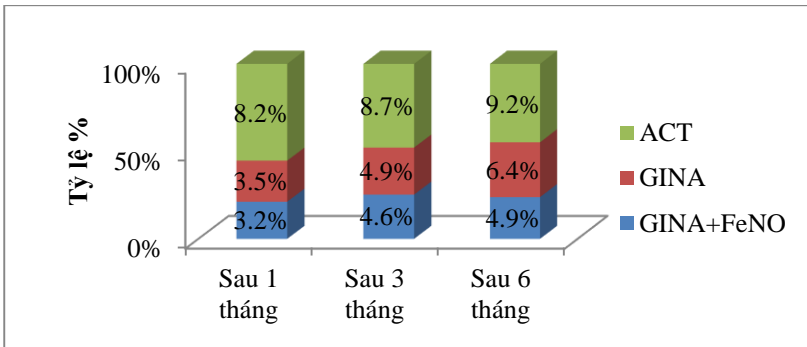
**Giá trị NO khí thở ra trong quá trình theo dõi điều trị hen**



**Biểu đồ 3.9: Sự thay đổi nồng độ Oxit nitric trong quá trình dự phòng hen**

Nhận xét: Nồng độ FeNO giảm có ý nghĩa sau điều trị dự phòng. Sau 1 tháng, nồng độ FeNO là 15,3ppb ( $p=0,035$ ); sau 3 tháng là 13,75 ppb ( $p=0,007$ ); sau 6 tháng là 13,94 ppb ( $p=0,004$ ). Nồng độ CANO giảm dần sau 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng điều trị, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p>0,05$ .

**So sánh mức độ kiểm soát hen hoàn toàn theo GINA, ACT, GINA+FeNO**



**Biểu đồ 3.10: So sánh mức độ kiểm soát hen theo GINA, ACT, GINA+FeNO**

Nhận xét: Số trẻ kiểm soát hen hoàn toàn sau 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng điều trị theo ACT cao hơn so với đánh giá kiểm soát hen theo GINA và theo GINA+ FeNO.

Bảng 3.9: Đánh giá tỷ lệ kiểm soát hen hoàn toàn theo thời gian theo phân nhóm FeNO

		FeNO (ppb)			P
		<20 (n=44)	20-35 (n=36)	>35(n=29)	
Sau 3 tháng	KSHT (%)	60,7	43,5	38,9	0,28
	Liều ICS (TB±SD)	219±155	245±166	264±154	0,63
Sau 6 tháng	KSHT (%)	63,2%	48%	93,3%	0,015
	Liều ICS (TB±SD)	242±154	234±147	163±104	0,21

Nhận xét: Nhóm trẻ hen có FeNO<20ppb kiểm soát hoàn toàn sau 3 tháng chiếm tỷ lệ cao hơn hai nhóm còn lại, liều ICS không thuyên giảm sau 6 tháng điều trị. Nhóm FeNO từ 20-35 ppb có số trẻ hen kiểm soát hoàn toàn và liều ICS không có sự khác biệt sau 3, 6 tháng điều trị. Nhóm FeNO>35 ppb có số trẻ hen kiểm soát hoàn toàn chiếm tỷ lệ cao nhất là 93,3% và liều ICS thuyên giảm rõ rệt sau 6 tháng điều trị.

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

### 4.1. Giá trị oxide nitric khí thở ra

#### *Nồng độ FeNO, CANO của trẻ hen phế quản và trẻ khỏe mạnh*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ FeNO ở trẻ hen phế quản có giá trị là 22,45(1,18-85,81) ppb cao hơn so với nhóm trẻ khỏe mạnh là 8,4(2,7-24,1) ppb. Nồng độ CANO ở trẻ hen là 5,9(0,02-37,08) ppb cao hơn so với ở nhóm trẻ khỏe mạnh là 2,8(0,98-10,98) ppb. Lưu lượng J'awNO ở trẻ hen là 56,9 (1,8-200,2) ppb cao hơn so với trẻ khỏe mạnh là 18,7(2,2-53,2) ppb. Sự khác biệt về giá trị FeNO, CANO, J'awNO ở nhóm trẻ hen so với trẻ khỏe mạnh có ý nghĩa thống kê với p=0,0001. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới. Franklin nghiên cứu trên 155 trẻ hen từ 6-18 tuổi nhận thấy nồng độ FeNO ở trẻ hen là 16,4 ppb (95%CI, 11-24,6) cao hơn so với trẻ không mắc hen là 11 ppb (CI 9,4-12,9; p=0,03). Nghiên cứu của Puckett trên 179 trẻ hen từ 6-11 tuổi và 21 trẻ khỏe mạnh cho thấy nồng độ FeNO của trẻ hen là 19,6 (3,7-186) ppb cao hơn so với nhóm trẻ khỏe mạnh là 8,5 (2,2-15,3) ppp; nồng độ CANO của trẻ hen là 1,3 (0,1-13,4) ppb, trẻ khỏe mạnh là 1,5(0,1-2,2) ppb; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,0001.

Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra diện tích dưới đường cong ROC của FeNO là 0,83; với điểm cut-off của FeNO=18,2 ppb thì độ nhạy của FeNO trong chẩn đoán hen là 65% và độ đặc hiệu là 93,3%; với điểm cut-off của CANO = 3,5 ppb thì độ nhạy là 74,3% và độ đặc hiệu là 73,3%. So với giá trị của đo chức năng hô hấp trong chẩn đoán hen, các nghiên cứu nhận thấy FEV1 và FEV1/FVC có độ nhạy là 29% và độ đặc hiệu là 100%; PEF có độ nhạy là 0% và độ đặc hiệu là 100%. Diện tích dưới đường cong ROC trong chẩn đoán hen của FeNO và tỷ lệ % bạch cầu ái toan trong đờm lần lượt là 0,906 và 0,921 cao hơn so với diện tích dưới đường cong của FEV1 là 0,606. Độ nhạy của FeNO là 80%; độ đặc hiệu là 92%; giá trị dự đoán âm tính là 86%; giá trị dự đoán dương tính là 89% tại điểm cắt là 19 ppb. FeNO và CANO có thể được xem là một trong những công cụ sử dụng trong chẩn đoán sớm bệnh hen ở trẻ em trên 5 tuổi và người trưởng thành.

Theo khuyến cáo của ATS, hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen ở trẻ em của Tây Ban Nha, điểm cut off của FeNO=20 ppb là ngưỡng sử dụng trong chẩn đoán hen. Hiện chưa có khuyến cáo về ngưỡng CANO ở trẻ em.

#### ***Nồng độ FeNO, CANO của trẻ hen theo số lượng bạch cầu ái toan trong máu và IgE máu***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ FeNO và CANO có sự khác biệt giữa nhóm trẻ hen có số lượng bạch cầu ái toan máu bình thường ( $<300$  bc/ $\mu$ l) và bạch cầu ái toan máu tăng ( $\geq 300$  bc/ $\mu$ l); giữa nhóm trẻ hen có nồng độ IgE máu bình thường ( $< 200$  IU/ml) và nồng độ IgE máu tăng ( $\geq 200$  IU/ml). Kiểu hình hen dị ứng với biểu hiện tăng đồng thời bạch cầu ái toan máu, nồng độ IgE máu, FeNO là kiểu hình chiếm ưu thế so với các nhóm kiểu hình hen không dị ứng. Với những trẻ hen có tăng bạch cầu ái toan, tăng nồng độ FeNO đáp ứng tốt ngay sau khi điều trị bằng ICS dự báo kiểu hình hen dị ứng thường gặp. Tuy nhiên có một số trường hợp tăng số lượng bạch cầu ái toan máu, tăng nồng độ FeNO kéo dài, giá trị FEV1 $<80\%$ , số lần phải nhập viện vì cơn hen nặng không thuyên giảm sau điều trị bởi ICS/LABA, corticosteroid đường uống được gọi là kiểu hình hen dị ứng nặng tăng bạch cầu ái toan. Năm 2019, Sánchez-Jareño báo cáo một trường hợp hen dị ứng nặng tăng bạch cầu ái toan, bệnh nhân có tình trạng tăng nồng độ FeNO  $>90$  ppb, tăng số lượng bạch cầu ái toan máu  $>1000$  bc/ $\text{mm}^3$ , ACT  $<15$  điểm trong nhiều năm điều trị bằng ICS/LABA, kháng leukotriene, Tiotropium, corticosteroid đường uống. Số lượng bạch cầu ái toan máu giảm còn 50 bc/ $\text{mm}^3$ , ACT 19 điểm, FeNO là 98 ppb sau điều trị bằng Mepolizumab trong 4 tuần. Như vậy nồng độ FeNO cũng như số lượng bạch cầu ái toan máu, nồng độ IgE máu là những chất chỉ

điểm viêm cần được theo dõi trong quá trình chẩn đoán và điều trị bệnh nhân hen phế quản.

#### **4.2. Kiểu hình hen phế quản**

##### ***Phân nhóm kiểu hình hen theo số lượng bạch cầu ái toan trong máu***

Dựa vào sự phân lập các loại tế bào viêm 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, chúng tôi 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 chúng tôi phân nhóm kiểu hình hen.

Phân loại kiểu hình hen theo số lượng bạch cầu ái toan máu cho thấy ở nhóm trẻ hen có số lượng bạch cầu ái toan máu  $<300$   $bc/\mu l$ : có số trẻ thừa cân béo phì chiếm tỷ lệ cao là 31,6%; giá trị FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC thấp hơn các nhóm còn lại; nồng độ FeNO, CANO thấp hơn 3 nhóm còn lại với  $p < 0,05$ . Đây là nhóm hen có nhiều trẻ thừa cân, đa số trẻ hen không kiểm soát; chức năng hô hấp kém, nồng độ FeNO, CANO thấp; dự báo khả năng trẻ đáp ứng kém với điều trị ICS, hen dai dẳng, khó kiểm soát. Nhóm trẻ hen có số lượng bạch cầu ái toan trong máu từ 300-500  $bc/\mu l$ : khởi phát hen sớm, đa số trẻ hen chưa kiểm soát, chức năng hô hấp trong giới hạn bình thường, có tăng nồng độ FeNO và CANO; đây là nhóm hen ít diễn biến nặng, cơ địa dị ứng, có thể đáp ứng với ICS. Nhóm trẻ hen có bạch cầu ái toan từ 500-1000  $bc/\mu l$ : khởi phát hen muộn chiếm đa số, có nhiều trẻ thừa cân béo phì, số trẻ chưa kiểm soát hen ít hơn so với các nhóm còn lại, chức năng hô hấp trong giới hạn bình thường, có tăng nồng độ FeNO và CANO; đây là nhóm trẻ hen có kiểu hình tăng bạch cầu ái toan, dự báo có đáp ứng với điều trị ICS. Nhóm trẻ hen có bạch cầu ái toan máu trên 1000  $bc/\mu l$  khởi phát hen sớm, giới nam chiếm ưu thế, đa số trẻ có cân nặng bình thường, phần lớn trẻ không kiểm soát hen, chức năng hô hấp bình thường, tăng cao nồng độ FeNO và CANO. Những trẻ này thường được chẩn đoán hen lần đầu và chưa bao giờ dùng thuốc dự phòng.

Sau 3 tháng điều trị, nhóm HPQ có bạch cầu ái toan máu thấp có tỷ lệ kiểm soát hen cao hơn so với 3 nhóm còn lại; tuy nhiên không có sự khác biệt về liều ICS trung bình giữa các nhóm.

Sau 6 tháng điều trị, tỷ lệ kiểm soát hen ở 4 nhóm là tương đương nhau. Tuy nhiên nhu cầu sử dụng thuốc dự phòng ở nhóm có bạch cầu ái toan máu cao trên 1000  $bc/\mu l$  là cao hơn có ý nghĩa so với các nhóm còn lại. Nhóm bạch cầu ái toan máu cao thường có kiểu hình hen tăng

bạch cầu ái toan, đây là nhóm có tình trạng kiểm soát hen kém nhất, là kiểu hình hen dị ứng mức độ nặng.

Cho đến nay vai trò của bạch cầu ái toan máu vẫn là vấn đề được các nhà khoa học quan tâm và tiếp tục nghiên cứu.

Vậy số lượng bạch cầu ái toan máu là một chất chỉ điểm viêm có thể giúp bác sỹ lâm sàng phân loại kiểu hình hen và tiên lượng đáp ứng điều trị.

### ***Phân nhóm kiểu hình hen theo nồng độ FeNO***

Phân kiểu hình hen theo nồng độ FeNO theo ngưỡng khuyến cáo của ATS. 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 kém, nồng độ CANO thấp; đây là nhóm hen khởi phát muộn, 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 CANO cao, đây là kiểu hình hen tăng bạch cầu ái toan chưa điều trị dự phòng.

Nhóm trẻ hen có nồng độ FeNO > 35 ppb hay còn gọi là nhóm có kiểu hình hen dị ứng có tỷ lệ trẻ hen không kiểm soát cao nhất so với hai nhóm còn lại, tuy nhiên đây là nhóm đáp ứng tốt với điều trị dự phòng bằng ICS và có thể giảm liều điều trị sau 6 tháng.

Trong các nghiên cứu khác nhau, các tác giả sử dụng các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khác nhau như tình 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 thuốc điều trị hen phù hợp cũng như tiên lượng điều trị. Just tiến hành nghiên cứu trên 125 trẻ hen với độ tuổi trung bình là 8,9 tuổi. Tác giả dựa vào kết quả test lấy da, chức năng hô hấp, IgE máu, FeNO để đánh giá tính chất dị ứng và phân thành 4 nhóm kiểu hình hen là 4 cluster, nhóm Cluster 1 và 2 là nhóm hen nặng có tính chất dị ứng nặng, tăng nồng độ FeNO, tăng IgE máu.

Theo khuyến cáo của ATS, NHLBI/NAEPP và hiệp hội lồng ngực Anh, sự tăng nồng độ FeNO phản ánh tình trạng viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan. Đo FeNO là một kỹ thuật không xâm nhập, cho kết quả nhanh, một số loại máy có thể sử dụng cho trẻ ở lứa tuổi học đường và trẻ nhỏ, do vậy FeNO được xem là công cụ giúp bác sỹ lâm sàng đánh giá tình trạng viêm đường thở và phân loại kiểu hình hen.

### ***Phân nhóm kiểu hình hen theo nồng độ CANO***

Phân nhóm kiểu hình hen theo nồng độ CANO < 4 ppb và CANO  $\geq$  4 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, chức năng hô hấp. Nhóm có nồng độ CANO  $\geq$  4 ppb có nồng độ FeNO và liều ICS sử dụng cao hơn so với nhóm có nồng độ CANO < 4 ppb. Kiểu hình hen có nồng độ CANO tăng cao thường phản ánh tình trạng hen dị ứng mức độ nặng. Theo Van Veen nghiên cứu trên 17 bệnh nhân hen người lớn mức độ nhẹ đến trung bình và 14 bệnh nhân hen mức độ nặng thấy rằng, những bệnh nhân hen nặng có mối liên quan chặt chẽ giữa CANO với %RV/TLC giá trị dự đoán, %FRC giá trị dự đoán, dN<sub>2</sub>, CC/TLC; những bệnh nhân hen phụ thuộc corticoid đường uống có nồng độ CANO là 2,7 ppb cao hơn so với các bệnh nhân hen nặng không phụ thuộc corticoid đường uống (0,6ppb) và cao hơn so với nhóm bệnh nhân hen mức độ hen nhẹ-trung bình (0,3 ppb). Nhóm trẻ hen không tăng nồng độ CANO có tỷ lệ trẻ hen kiểm soát hen hoàn toàn sau 3 và 6 tháng thấp hơn so với nhóm hen có tăng nồng độ CANO. Liều ICS dự phòng ở nhóm hen không tăng CANO sau 3 tháng và 6 tháng điều trị cao hơn so với nhóm tăng CANO. Như vậy CANO thấp thể hiện kiểu hình hen không tăng bạch cầu ái toan hoặc kiểu hình hen tăng bạch cầu trung tính, nhóm trẻ hen này khó kiểm soát, đáp ứng kém với điều trị bằng ICS. Nồng độ NO tại phế nang có vai trò dự báo tình trạng kiểm soát hen và đáp ứng với điều trị với ICS. Mỗi bệnh nhân hen là một cá thể riêng biệt, mức độ nặng của hen phụ thuộc vào mức độ viêm tại đường thở và cơ chế sinh lý bệnh học viêm tại đường thở. Nhóm CANO không tăng trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ kiểm soát hen thấp hơn sau điều trị và liều ICS cao hơn là nhóm hen không tăng bạch cầu ái toan hay còn gọi là kiểu hình hen không dị ứng, nhóm tăng CANO trong nghiên cứu của Puckett là nhóm kiểu hình hen tăng bạch cầu ái toan tại đường thở tuy nhiên mức độ viêm đường thở ở những bệnh nhân này diễn biến nặng dai dẳng trên toàn bộ các đường thở lớn và đường thở nhỏ, do vậy cả hai nhóm kiểu hình hen này đều khó kiểm soát hen và có nhu cầu sử dụng ICS liều cao hơn so các nhóm còn lại.

Hen không tăng bạch cầu ái toan là một kiểu hình hen đặc biệt. Trong chương trình nghiên cứu về hen nặng (Severe asthma research program) đã xác định tình trạng viêm tăng bạch cầu đa nhân trung tính tại đường thở thường gây kiểu hình hen nặng. Sự chiếm ưu thế của bạch cầu đa nhân trung tính trong đờm, dịch rửa phế quản ở người lớn bị hen nặng so với mức độ nhẹ và trung bình dự báo bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị bằng ICS. Phân loại theo kiểu hình sinh lý bệnh của hen đã giúp xác định được đáp ứng điều trị của bệnh nhân với ICS trong hen tăng bạch cầu ái toan,

đáp ứng với kháng sinh, chất chống oxy hóa trong hen không tăng bạch cầu ái toan, đáp ứng với điều trị đích trong hen nặng, hen kháng thuốc.

### **4.3. Mối tương quan giữa nồng độ Oxide nitric tại đường thở và một số đặc điểm cận lâm sàng**

#### ***Mối tương quan giữa Oxi de nitric tại đường thở với FEV1***

Hô hấp ký là phương pháp thăm dò chức năng hô hấp được dùng phổ biến trên toàn thế giới. FEV1 là một chỉ số quan trọng sử dụng trong quá trình chẩn đoán và kiểm soát hen theo hướng dẫn của GINA. Từ năm 2011, ATS bắt đầu khuyến cáo sử dụng nồng độ FeNO trong chẩn đoán và kiểm soát hen ở người lớn. Năm 2016 đã có khuyến cáo sử dụng nồng độ FeNO trong kiểm soát hen ở trẻ em tại Tây Ban Nha. Độ đặc hiệu của FEV1 trong chẩn đoán hen là 100% so với FeNO dao động từ 76-91% tùy theo từng nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng FeNO và FEV1 trong quá trình theo dõi kiểm soát hen trên 109 trẻ hen chưa điều trị cho thấy nồng độ FeNO có mối tương quan thuận nhưng yếu với FEV1 với  $r=0,2$  và  $p=0,036$ . Ở một kiểu hình đặc biệt, nồng độ FeNO và giá trị FEV1 giảm dần theo mức độ nặng của hen. Các trẻ hen mức độ trung bình và nặng có xu hướng không tăng nồng độ FeNO, đây là nhóm trẻ hen có kiểu hình không tăng bạch cầu ái toan, dự báo mức độ hen nặng và đáp ứng kém với điều trị bằng ICS. Kết quả của chúng tôi khác biệt so với Salviano nghiên cứu trên 90 trẻ hen từ 7-17 tuổi, các trẻ này được đánh giá mức độ hen, đo hô hấp ký và nồng độ FeNO, bệnh nhân được chia thành hai nhóm: nhóm 1 có điều trị ICS, nhóm 2 không điều trị ICS. Tác giả kết luận giá trị FEV1 có mối tương quan thuận với mức độ nặng của hen, FeNO không có mối liên quan với mức độ kiểm soát hen và giá trị FEV1, FeNO phản ánh sớm quá trình viêm nhưng không biểu hiện sự thay đổi chức năng hô hấp muộn.

Bên cạnh đó, CANO thể hiện quá trình viêm tăng bạch cầu ái toan tại đường thở xa là các tiêu phế quản tận và phế nang. Ở người khỏe mạnh không có cơ địa dị ứng thì có thể không đo được nồng độ CANO, tăng CANO chỉ phản ánh quá trình viêm đang tiến triển tại các đường thở xa, không giúp đánh giá mức độ tắc nghẽn đường thở. Trong nghiên cứu của chúng tôi CANO ở nhóm trẻ hen mức độ trung bình và nặng cao hơn so với nhóm trẻ hen nhẹ dai dẳng ( $p>0,05$ ); CANO không có mối tương quan với chỉ số FEV1 ( $r=0,054$  ;  $p=0,57$ ). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Matsumoto trên bệnh nhân hen người lớn, CANO không có mối tương quan với các giá trị hô hấp ký trước và sau dùng thuốc giãn phế quản. Như vậy tình trạng viêm tại đường thở xa ít ảnh hưởng đến chức năng hô hấp ở bệnh nhân hen. FEV1 đánh giá sự tắc nghẽn của đường thở, FEV1 không

thay đổi ở những trường hợp hen nhẹ, FEV1 thay đổi rõ rệt ở hen mức độ trung bình và nặng, những bệnh nhân hen nặng dai dẳng khó kiểm soát có tái cấu trúc đường thở thường giảm FEV1 khó hồi phục.

***Mối tương quan giữa Oxit nitric đường thở với số lượng bạch cầu ái toan trong máu, IgE máu***

Sự tăng nồng độ NO khí thở ra phản ảnh quá trình viêm tăng bạch cầu ái toan tại đường thở, đây là tế bào tập trung nhiều nhất tại đường thở ở bệnh nhân hen có kiểu hình hen dị ứng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không thấy có mối tương quan giữa nồng độ FeNO, CANO với số lượng bạch cầu ái toan trong máu. Theo nghiên cứu của Warker thì ở bệnh nhân hen trẻ em, FeNO có mối liên quan chặt chẽ với số lượng bạch cầu ái toan tại đường thở với  $r=0,78$ ;  $p<0,001$  mà không có sự tương quan với các loại tế bào khác trong dịch rửa phế quản. Nair tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân hen nặng người lớn có sử dụng prednisolon và Mepolizumab thấy rằng nồng độ FeNO không có mối tương quan với số lượng bạch cầu ái toan trong đờm. Oliviero theo dõi 83 trẻ hen nhẹ dị ứng với hai loại mặt nhà là Dp và Df thì nồng độ IgE máu toàn phần và

IgE đặc hiệu với dị nguyên đều có mối liên quan với số lượng bạch cầu ái toan trong máu và nồng độ FeNO. Với những bệnh nhân hen nặng có nhu cầu sử dụng prednisolon đường uống và kháng IgE có kiểu hình hen không dị ứng hoặc hạn chế thông khí cố định, diễn biến bệnh dai dẳng và đáp ứng kém với ICS thì tính chất viêm tại đường thở là không tăng bạch cầu ái toan mà tăng bạch cầu trung tính. Với nhóm kiểu hình hen dị ứng mức độ hen nhẹ, đáp ứng tốt với ICS thì các tế bào viêm tại đường thở chủ yếu là bạch cầu ái toan. Trong điều kiện hiện tại ở Việt Nam, chúng tôi chưa phân lập được các loại tế bào viêm tại đường thở cũng như sinh thiết biểu mô phế quản ở trẻ hen, do vậy bạch cầu ái toan trong máu và nồng độ IgE máu là chất chỉ điểm viêm giúp chúng tôi xác định tính chất dị ứng của trẻ hen.

**4.4. Đánh giá tình trạng kiểm soát hen**

***Đánh giá quá trình theo dõi kiểm soát hen theo khuyến cáo của GINA và FeNO***

Sau 3 tháng điều trị dự phòng, số lần sử dụng SABA của trẻ hen giảm từ  $2\pm 0,31$  lần/tháng xuống còn  $1\pm 0,15$  lần/tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,0001$ . Sau 6 tháng điều trị số lần sử dụng SABA là  $1\pm 0,43$ ; sự khác biệt so với lần đầu có ý nghĩa thống kê với  $p=0,014$ . Số trẻ hen kiểm soát hoàn toàn sau 1 tháng điều trị là 35,3%; sau 3 tháng điều trị là 49,3%; sau 6 tháng điều trị là 64,6%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê sau mỗi đợt tái khám so với lần khám đầu tiên với  $p<0,05$ .



Đánh giá kiểm soát hen theo thang điểm ACT cho thấy điểm ACT trung bình của trẻ hen sau 1 tháng điều trị là  $23 \pm 2,5$ ; sau 3 tháng điều trị là  $23 \pm 2,5$ ; sau 6 tháng điều trị là  $24 \pm 2,5$  cao hơn so với lần thăm khám đầu tiên là  $18 \pm 3,3$ . Sự khác biệt giữa lần đầu và sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng điều trị có ý nghĩa thống kê với  $p=0,0001$ .

Liều ICS trung bình của trẻ hen cũng giảm dần theo thời gian điều trị. Liều ICS hàng ngày tại lần thăm khám đầu tiên là  $297 \pm 146$  mcg, sau 1 tháng là  $301 \pm 146$  mcg; sau 3 tháng là  $262 \pm 139$  mcg; sau 6 tháng là  $219 \pm 141$  mcg. Như vậy nhu cầu sử dụng ICS dự phòng giảm dần theo thời gian điều trị.

Sự cải thiện về triệu chứng lâm sàng còn được chứng minh qua các chỉ số của chức năng hô hấp, như giá trị FEV1 đo tại lần khám ban đầu thấp hơn so với sau 1 tháng và 3 tháng điều trị dự phòng với  $p < 0,05$ . 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 với  $p < 0,05$ . Giá trị PEF cũng cải thiện rõ rệt so với trước khi trẻ được điều trị hen.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Anandi trên 32 trẻ hen từ 6-12 tuổi, triệu chứng lâm sàng được cải thiện sau 6 tuần điều trị, giá trị FEV1 và FVC tăng sau 3 tháng điều trị, PEF tăng rõ rệt sau 6 tháng điều trị, có mối tương quan tuyến tính giữa điểm kiểm soát hen với giá trị FEV1, FVC và PEF ở trẻ HPQ. Như vậy việc kiểm soát hen tốt giúp cải thiện chức năng hô hấp của trẻ, đặc biệt giảm tắc nghẽn các đường thở xa, giảm nguy cơ có cơn hen nặng kịch phát.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ FeNO của các trẻ hen đều dưới 20 ppb tại các thời điểm theo dõi sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và thấp hơn so với lần đầu thăm khám ( $p < 0,05$ ). FeNO dưới 20 ppb là ngưỡng được khuyến cáo trong theo dõi kiểm soát hen theo ATS. Với kiểu hình hen tăng bạch cầu ái toan, khi trẻ sử dụng ICS thì quá trình viêm đường thở được kiểm soát, triệu chứng hen thuyên giảm cùng với giảm nồng độ FeNO.

Tăng nồng độ CANO thể hiện quá trình viêm tại các đường dẫn khí xa. Nồng độ CANO sau 1 tháng điều trị là  $3,9$  ( $0,05-43,31$ ) ppb; sau 3 tháng điều trị là  $3,54$  ( $0,17-51,56$ ) ppb; sau 6 tháng điều trị là  $3,61$  ( $0,03-33,2$ ) ppb thấp hơn so với lần khám ban đầu là  $5,9$  ( $0,05-37,08$ ) ppb với  $p < 0,05$ . Như vậy quá trình viêm tại đường dẫn khí nhỏ có thuyên giảm trong quá trình điều trị, tuy nhiên kết quả phụ thuộc khả năng hít sâu của trẻ và sự khuếch tán cơ học của ICS vào các đường dẫn khí nhỏ. Sự không thuyên giảm hoặc thuyên giảm chậm nồng độ CANO thể hiện quá trình

viêm đường thở chưa được kiểm soát hoàn toàn. Vì vậy bác sỹ cần cân nhắc trong việc giảm liều ICS trong quá trình theo dõi kiểm soát hen.

So sánh mức độ kiểm soát hen theo khuyến cáo của GINA, ACT và nồng độ FeNO, chúng tôi thấy sau 1 tháng điều trị thì mức độ kiểm soát hen hoàn toàn theo ACT là 82,4% cao hơn so với mức độ kiểm soát hen theo GINA là 35,3%; theo FeNO là 31,8%. Sau 3 tháng điều trị thì số trẻ hen kiểm soát hoàn toàn theo thang điểm ACT là 87% cao hơn theo GINA là 49,3%; theo FeNO là 46,3%. Sau 6 tháng điều trị thì số trẻ có mức độ kiểm soát hen hoàn toàn theo ACT là 91,5% cao hơn so với theo tiêu chuẩn của GINA là 64,4%; theo FeNO là 49,1%. Đánh giá kiểm soát hen theo ACT là 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. 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 giúp đánh giá chức năng của phổi. Cách đánh giá này giúp lượng giá được sự cải thiện chức năng hô hấp của trẻ hen trước và sau điều trị. So với đo chức năng hô hấp, nồng độ FeNO cũng là một công cụ có thể giúp lượng giá được tình trạng kiểm soát hen, sự giảm nồng độ FeNO cũng như CANO trong quá trình điều trị hen so với khi chưa điều trị thể hiện tình trạng viêm đường thở đã được kiểm soát. Sự tăng nồng độ FeNO bất thường trong quá trình điều trị có thể giúp bác sỹ nghi ngờ việc sử dụng thuốc của bệnh nhân hen không thường xuyên hoặc bệnh nhân có thể có nguy cơ khởi phát cơn hen nặng. Đây cũng là một công cụ để đánh giá sự tuân thủ điều trị của trẻ hen phế quản. Sử dụng GINA+FeNO trong theo dõi kiểm soát hen giúp đánh giá đúng mức độ kiểm soát hen cũng như tình trạng viêm đường thở, giúp bác sỹ có quyết định tăng hay giảm liều ICS phù hợp với từng cá thể mắc hen.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu và theo dõi dọc 109 trẻ hen phế quản từ 5 - 17 tuổi tại khoa Miễn dịch- Dị ứng- Khớp, Bệnh viện Nhi Trung Ương từ tháng 1/1/2016 đến tháng 31/12/2018, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### 1. Phân bố kiểu hình hen ở trẻ em trên 5 tuổi

- Hen trẻ em trên 5 tuổi chủ yếu là kiểu hình hen dị ứng.
- Trẻ hen có bạch cầu ái toan máu bình thường hay gặp nhóm thừa cân béo phì, chức năng hô hấp thấp, nồng độ FeNO, CANO thấp. Phân nhóm kiểu hình hen theo số lượng bạch cầu ái toan có sự khác biệt về giá trị của nồng độ FeNO, CANO, giúp dự đoán đáp ứng điều trị với corticosteroid.

- Nhóm trẻ hen có nồng độ FeNO cao >35 ppb, thường BMI trong giới hạn bình thường, cơ địa dị ứng, chức năng hô hấp trong giới hạn bình thường, nhu cầu sử dụng liều ICS cao hơn so với các nhóm khác.

- Nhóm trẻ hen tăng IgE máu khởi phát hen muộn, có cơ địa dị ứng, BMI trong giới hạn bình thường, nồng độ FeNO và CANO tăng; số lượng bạch cầu ái toan trong máu tăng, có nhu cầu sử dụng liều ICS cao hơn so với nhóm không tăng IgE

- Các tham số bạch cầu ái toan máu, IgE máu, FeNO, CANO là các chất 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.

## **2. Mối liên quan giữa Oxit nitric đường thở và các đặc điểm cận lâm sàng**

- FeNO có mối tương quan tuyến tính thuận với CANO và tương quan yếu với FEV1.

- FeNO và CANO không có mối tương quan với số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi và nồng độ IgE máu.

- CANO phản ánh quá trình viêm tại đường thở xa và không có mối liên quan với FEV1.

## **3. Vai trò của Oxit nitric đường thở trong kiểm soát hen**

- Giá trị NO đường thở giảm dần theo thời gian điều trị dự phòng hen.

- Tỷ lệ kiểm soát hen đánh giá theo nồng độ FeNO thấp hơn so với đánh giá theo thang điểm ACT hoặc GINA.

- Phối hợp các thang điểm đánh giá kiểm soát hen (FeNO +GINA) giúp lựa chọn liều ICS dự phòng tối ưu cho trẻ hen phế quản.

## **KIẾN NGHỊ**

Đo nồng độ NO khí thở ra (FeNO, CANO) là một phương pháp không xâm nhập, dễ thực hiện giúp đánh giá khách quan tình trạng viêm tại đường thở ở trẻ lớn mắc hen phế quản. Trên thực hành lâm sàng, nên phối hợp hỏi bệnh, khám lâm sàng, xét nghiệm bạch cầu ái toan máu, nồng độ IgE máu, làm test lấy da với dị nguyên hô hấp, đo chức năng hô hấp và đo nồng độ NO khí thở ra trong quá trình chẩn đoán, phân loại kiểu hình hen, từ đó lựa chọn thuốc điều trị và liều phù hợp với từng bệnh nhân hen.

Nên phối hợp hướng dẫn của GINA và nồng độ FeNO trong quá trình đánh giá kiểm soát hen để xác định tình trạng viêm tại đường thở và để xuất điều trị tăng hoặc giảm bậc hen phù hợp.

Các cơ sở y tế chuyên sâu trong lĩnh vực miễn dịch dị ứng cần được trang bị máy đo nồng độ NO khí thở ra để góp phần chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh nhân hen phế quản.

Subjects of the study: Includes 109 children with asthma who have not been treated from 6-15 years of age.

Research methods: Prospective, descriptive, pre-study studies after ICS treatment based on values of spirometry and FeNO, CANO.

### **Main results and conclusions:**

Based on the study of 109 bronchial asthma patients at the National Hospital of Paediatrics, we draw the following conclusions:

#### **1. Distribution of asthma phenotypes**

-Asthma in children over 5 years old is mainly the type of allergic asthma.

Children with eosinophilia < 300 cells/  $\mu$ l often have obesity, low respiratory function, low concentration of FeNO, CANO. The asthmatic subtype according to the number of eosinophils has a difference in the value of FeNO, CANO, prognostic response to corticosteroids.

-Asthma children with high FeNO levels > 35 ppb, usually BMI in normal range, allergies, respiratory function was normal, using ICS dose is higher than other groups

-The group of children with asthma had late onset, increased blood IgE, allergy, BMI was normal, increasing concentrations of FeNO and CANO; the number of eosinophils in the blood was increased, there was a need to use higher ICS doses than the non-IgE increase group

- The values of eosinophilia, blood IgE, FeNO, CANO are inflammatory markers that help to classify of asthma phenotypes, predict the severity of asthma and the ability to respond to treatment with corticosteroids.

#### **2. Relationship between exhaled nitric oxide and paraclinical characteristics**

- FeNO had a positive linear correlation with CANO and a weak correlation with FEV1.
- FeNO and CANO had no correlation with number of eosinophils in peripheral blood and IgE.
- CANO reflected distal airway inflammation and had no association with FEV1.

### **3. The role of exhaled nitric oxide in asthma control**

- The value of exhaled NO decreased with the treatment of asthma prevention.
- The rate of controlling asthma according to FeNO level was lower than that of ACT or GINA.
- Combination of asthma control evaluation points (FeNO + GINA) to help select optimal prophylaxis for asthma children.