

# VAI TRÒ CỦA NITRIC OXIDE ĐƯỜNG THỞ TRONG KIỂM SOÁT HEN PHẾ QUẢN CÓ VIÊM MŨI DỊ ỨNG Ở TRẺ EM

Nguyễn Trần Ngọc Hiếu<sup>1</sup>, Lương Cao Đồng<sup>1</sup> và Nguyễn Thị Diệu Thúy<sup>2,✉</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân Y 103, Học viện Quân y

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Kiểm soát hen là mục tiêu chính trong điều trị dự phòng hen phế quản. Nồng độ nitric oxide (NO) tại đường thở là chỉ số khách quan giúp đánh giá cả tình trạng viêm và tình trạng kiểm soát hen. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá vai trò NO đường thở trong kiểm soát hen phế quản có viêm mũi dị ứng (viêm mũi dị ứng) ở trẻ em. Nghiên cứu được thực hiện trên 82 trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng từ 6 - 15 tuổi. Các trẻ được thăm khám, đánh giá tình trạng kiểm soát hen dựa vào bộ câu hỏi ACT (Asthma control test), đo nồng độ NO tại đường thở (FeNO: NO phế quản và nNO: NO tại mũi). Kết quả nghiên cứu sau 3 tháng điều trị dự phòng cho thấy điểm ACT trước điều trị là  $18,5 \pm 3,2$ , thấp hơn sau điều trị là  $23,4 \pm 2,1$  ( $p < 0,05$ ). Nồng độ nNO trước điều trị là  $1605$  ( $104 - 3674$ ) ppb và sau điều trị là  $1035$  ( $162 - 3404$ ) ppb. Nồng độ FeNO trước điều trị là  $26$  ( $2,4 - 119,8$ ) ppb cao hơn so với sau điều trị là  $18,1$  ( $5,12 - 70,55$ ) ppb, ( $p < 0,05$ ). Cần phối hợp các phương pháp bao gồm bộ câu hỏi và các yếu tố viêm tại đường thở để đánh giá khách quan tình trạng kiểm soát hen.

**Từ khóa:** Hen phế quản, viêm mũi dị ứng, trẻ em, nNO, FeNO

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản và viêm mũi dị ứng là bệnh lý viêm đường thở thường gặp nhất ở trẻ em. Theo Hiệp hội Viêm mũi Dị ứng và ảnh hưởng lên Hen phế quản - ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) tỷ lệ hen phế quản có viêm mũi dị ứng chiếm đến 80%. Ở những bệnh nhân hen phế quản kèm viêm mũi dị ứng, các nghiên cứu đã khẳng định vai trò quan trọng của kiểm soát viêm mũi dị ứng ảnh hưởng đến kết quả kiểm soát hen.<sup>1</sup>

Khí nitric oxide (NO) đường thở được tổng hợp bởi các loại tế bào khác nhau như đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính, các nguyên bào sợi, tế bào nội mô mạch máu, cơ trơn phế quản và mạch máu, tế bào biểu mô đường hô hấp.<sup>2</sup> Niêm mạc mũi đóng vai trò quan trọng

trong bảo vệ phổi chống lại các tác nhân có hại xâm nhập xuống đường hô hấp dưới. Tại hệ hô hấp, NO được sản xuất đều đặn, thường xuyên, có tác dụng điều hòa tuần hoàn khí phế quản, giảm tiết dịch đường thở và kích thích hoạt động của lông mao phế quản, làm giảm các trung gian gây độc từ các gốc oxy hóa như  $H_2O_2$ , alkylhydroperoxide, superoxide.<sup>3</sup> Nồng độ NO ở đường hô hấp trên luôn cao hơn so với đường hô hấp dưới, và nồng độ cao nhất của NO thường thấy ở các xoang cạnh mũi.<sup>1</sup>

Đo nồng độ khí nitric oxide tại mũi (nasal Nitric oxide - nNO) và nitric oxide khí thở ra (Fractional exhaled Nitric oxide - FeNO) là một phương pháp thăm dò không xâm nhập hiện nay để đánh giá tình trạng viêm đường thở ở cả đường hô hấp trên và dưới. Nhiều báo cáo cho thấy nồng độ nNO tăng lên trong viêm mũi dị ứng, có hoặc không có hen phế quản. Mặt khác, các nghiên cứu chỉ ra có mối tương quan nghịch giữa nồng độ nNO với độ nặng và

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Diệu Thúy,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email:nguyendieuthuyhmu@gmail.com

Ngày nhận: 10/03/2020

Ngày được chấp nhận: 14/07/2020

kiểm soát hen phế quản ở người lớn, và bị ảnh hưởng bởi tình trạng viêm mũi xoang mạn tính.<sup>4</sup> Theo Takeno và cộng sự, các bệnh nhân viêm mũi dị ứng có hoặc không kết hợp hen phế quản có nồng độ FeNO và nNO cao hơn có ý nghĩa so với các bệnh nhân viêm mũi vận mạch và người bình thường khỏe mạnh. Có mối tương quan thuận giữa nồng độ nNO với điểm triệu chứng lâm sàng của viêm mũi dị ứng.<sup>5</sup>

Gần đây, đo nồng độ FeNO được xem là một phương pháp thăm dò chức năng hô hấp không xâm nhập và là một chỉ số quan trọng để đánh giá tình trạng kiểm soát hen.<sup>6</sup> Nồng độ FeNO đã được Hội Lồng ngực Mỹ (ATS) khuyến cáo với vai trò hỗ trợ cho chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng bệnh nhân hen dị ứng. Tuy nhiên vai trò của nNO trong tiên lượng tình trạng dị ứng vẫn còn nhiều tranh cãi.<sup>7</sup> Kiểm soát hen có vai trò quan trọng trong thực hành lâm sàng Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: Đánh giá vai trò của nồng độ nitric oxide đường thở trong kiểm soát hen ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Các trẻ em từ 5 - 16 tuổi được chẩn đoán hen phế quản có viêm mũi dị ứng

Hen phế quản được chẩn đoán theo tiêu chuẩn GINA 2016<sup>8</sup> và viêm mũi dị ứng được chẩn đoán theo ARIA 2008.<sup>1</sup>

Trẻ ngoài cơn hen cấp

Trẻ tuân thủ điều trị theo phác đồ dự phòng hen được bác sĩ chuyên khoa chỉ định.

Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp Bệnh viện Nhi Trung ương từ 10/2016 đến 7/2018.

### 2. Phương pháp

*Phương pháp:* Nghiên cứu theo dõi dọc một

loạt ca bệnh trên 82 trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng.

*Chọn mẫu thuận tiện.*

Phương pháp: Mỗi trẻ được mời tham gia nghiên cứu ở 3 thời điểm khác nhau: lần 1 (thăm khám ban đầu - T0), lần 2 và lần 3 (sau 1 tháng - T1 và 3 tháng - T3 điều trị dự phòng).

Mỗi lần khám trẻ đều được đo chức năng hô hấp bằng máy đo chức năng hô hấp của HypAir và đo nồng độ FeNO, nNO bằng máy ExpAir của hãng Medisoft. Đánh giá kiểm soát hen phế quản và viêm mũi dị ứng theo nồng độ nitric oxide đường thở, bộ câu hỏi kiểm soát hen ở trẻ em (Asthma control score - ACT).

Kỹ thuật đo nồng độ NO trong khí thở ra: Nguyên lý hoạt động của máy là sử dụng công nghệ điện hóa. Lưu lượng thở ra theo khuyến cáo của Hội Lồng ngực Mỹ ở mức 50 ml/giây khi đo FeNO và mức 350ml/giây khi đo nNO theo khuyến cáo của nhà sản xuất. Các lần đo được lặp lại sau một khoảng nghỉ ngắn cho đến khi 2 giá trị được chấp nhận dựa vào tiêu chuẩn là sự khác biệt không quá  $\pm 2,5$  ppb. Trung bình có 3 lần đo được thực hiện cho mỗi đối tượng tham gia nghiên cứu. Giá trị trung bình của hai lần đo đúng cách được ghi nhận để phân tích theo hướng dẫn của ATS.<sup>7</sup> Bảng trắc nghiệm ACT gồm 5 câu hỏi cho trẻ > 11 tuổi và bảng gồm 7 câu hỏi cho trẻ từ 4 - 11 tuổi. Đánh giá: ACT  $\leq 19$  điểm: hen chưa kiểm soát, ACT từ 20 - 24 điểm: hen có kiểm soát, ACT =25 điểm: Hen kiểm soát hoàn toàn.<sup>9</sup>

Các trẻ được điều trị dự phòng hen theo khuyến cáo GINA 2016<sup>8</sup> và viêm mũi dị ứng theo ARIA 2008.<sup>1</sup>

### 2. Xử lý số liệu

Số liệu được phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0 với  $p < 0,05$  là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được thông qua Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội số 101/HĐĐĐĐHYHN ngày 30/5/2017.

## III. KẾT QUẢ

**Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu**

	Đặc điểm chung	Số lượng	Tỷ lệ%
Tuổi	6 - 11 tuổi	72	87,8
	12 - 15 tuổi	10	12,2
	Trung bình: $9,5 \pm 1,7$ (6 - 14)		
Giới	Nam	47	57,3
	Nữ	35	42,7
Độ nặng của hen	Nhẹ	29	35,4
	Trung bình	47	57,3
	Nặng	6	7,3
Mức độ viêm mũi dị ứng theo ARIA 2008	DD - TB,N	49	59,8
	DD - Nhẹ	3	3,7
	GĐ - TB,N	6	7,2
	GĐ - Nhẹ	24	29,3

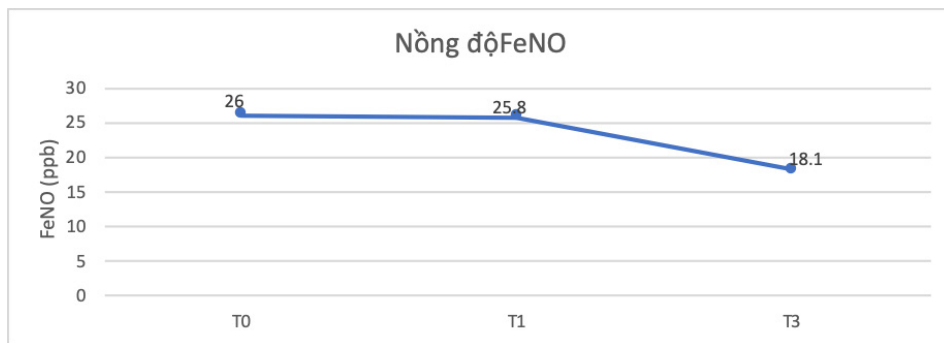
Độ tuổi bệnh nhân tham gia nghiên cứu chủ yếu từ 5 - 12 tuổi (87,8%). Tỷ lệ nam/ nữ ở trẻ em hen phế quản có viêm mũi dị ứng là 1,34/1. Hen phế quản chủ yếu mức độ nhẹ (35,4%) và trung bình (57,3%). Tuy nhiên viêm mũi dị ứng chủ yếu ở phân loại dai dẳng – trung bình, nặng. (Bảng 1)

### Nồng độ nNO và FeNO ở bệnh nhân hen phế quản có viêm mũi dị ứng trước và sau điều trị



**Biểu đồ 1. Nồng độ nNO trước và sau điều trị dự phòng**

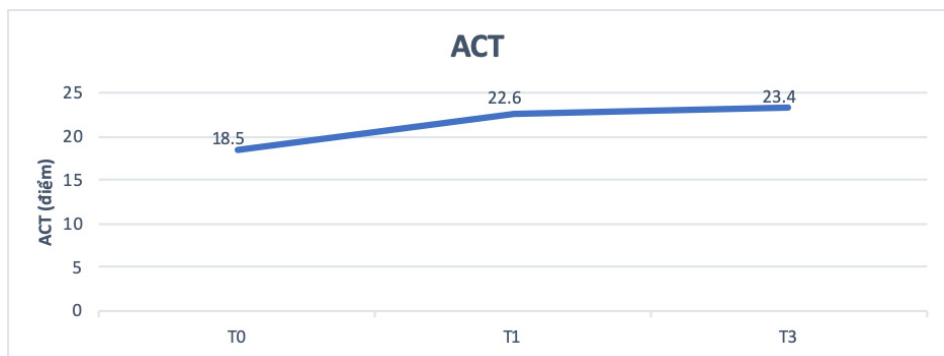
Nồng độ nNO giảm dần theo thời gian điều trị, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. (Biểu đồ 1)



**Biểu đồ 2. Nồng độ FeNO trước và sau điều trị dự phòng**

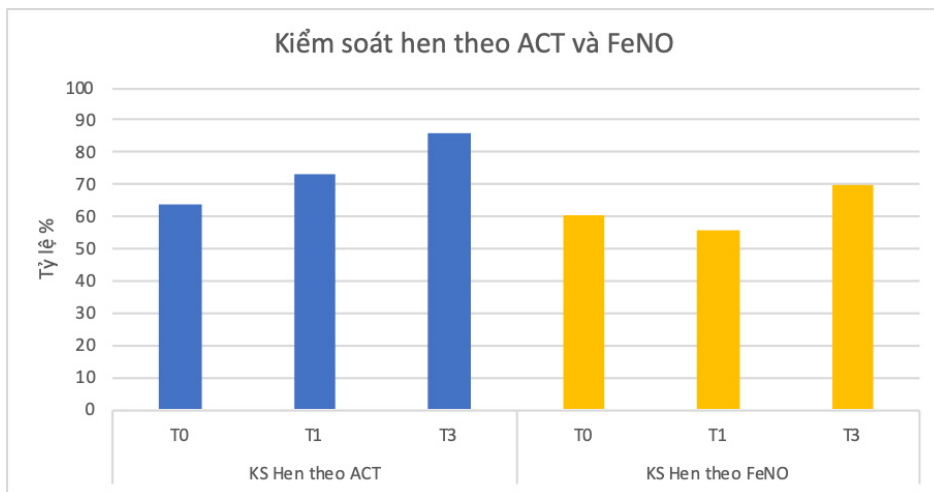
Nồng độ FeNO giảm sau 3 tháng điều trị dự phòng (26ppb so với 18,1ppb), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). (Biểu đồ 2)

**Đánh giá kiểm soát hen ở bệnh nhân hen phế quản có viêm mũi dị ứng dựa vào FeNO, ACT**



**Biểu đồ 3. Điểm kiểm soát hen theo ACT trước và sau điều trị**

Điểm ACT tăng lên theo thời gian điều trị dự phòng ( $18,5 \pm 3,2$  điểm so với  $23,4 \pm 2,1$  điểm,  $p < 0,05$ ). (Biểu đồ 3)



**Biểu đồ 4. Mức độ kiểm soát hen theo ACT và FeNO trước và sau điều trị**

Đánh giá kiểm soát hen theo ACT cho thấy tình trạng kiểm soát hen tăng dần theo thời gian điều trị (63,7% tại thời điểm ban đầu tăng lên 72,9% sau 1 tháng điều trị và 86% sau 3 tháng điều trị). Tuy nhiên đánh giá kiểm soát hen theo FeNO không thấy có sự khác biệt theo thời gian điều trị dự phòng. (Biểu đồ 4)

#### IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 82 trẻ hen phế quản có viêm mũi dị ứng nhận thấy tuổi trung bình của trẻ tham gia nghiên cứu là  $9,5 \pm 1,7$  tuổi, với tỷ lệ nam/nữ là 1,34/1. Kết quả về tỷ lệ mắc hen phế quản theo giới là tương tự với các nghiên cứu trước đây.<sup>10</sup>

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ chủ yếu là hen mức độ nhẹ và trung bình, chỉ có 7,3% hen nặng. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới, hen trẻ em chủ yếu là hen nhẹ.

Ngược lại, viêm mũi dị ứng trong nghiên cứu này chủ yếu là dai dẳng, mức độ trung bình – nặng, chiếm 59,8%. Theo nghiên cứu của Togias và cộng sự ở trẻ hen phế quản, tỷ lệ viêm mũi dị ứng dai dẳng chiếm ưu thế (45,7%), bên cạnh đó nhóm viêm mũi dị ứng theo mùa chiếm 21,6%.<sup>11</sup>

Đo nồng độ khí NO tại đường thở, bao gồm nNO và FeNO là một phương pháp không xâm lấn và dễ thực hiện để đánh giá mức độ viêm tại đường thở. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ nNO trước điều trị dự phòng là 1605 (212 - 3343) ppb, cao hơn so với chỉ số tham chiếu ở người bình thường là 834ppb theo nghiên cứu của Dương Quý Sỹ.<sup>12</sup> Tương tự, nồng độ FeNO là 26 (2,4 – 119,8) ppb, cao hơn so với chỉ số tham chiếu là 20 theo hướng dẫn của ATS.<sup>7</sup> Như vậy nồng độ NO đường thở trên và dưới đều cao ở các bệnh nhân hen phế quản có viêm mũi dị ứng so với người khỏe mạnh.

Sau điều trị dự phòng 3 tháng, nồng độ nNO giảm còn 1035 (162 - 3404) ppb, tuy nhiên sự

khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn, hoặc do việc kiểm soát viêm mũi dị ứng chưa thực sự tốt. Theo nghiên cứu của Yamada, nồng độ nNO giảm sau điều trị bằng corticosteroid tại chỗ.<sup>13</sup>

Tương tự, nồng độ FeNO giảm còn 18,1(5,12 – 70,55) ppb sau 3 tháng điều trị dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây.<sup>14</sup> Nồng độ FeNO giảm thể hiện quá trình viêm đường thở giảm và thuốc điều trị hen đạt hiệu quả. Giảm nồng độ FeNO sau điều trị dự phòng bằng Corticosteroids biểu hiện kiểu hình hen tăng bạch cầu ái toan.

Kiểm soát hen là tiêu chí đánh giá điều trị dự phòng hen có hiệu quả. Trên thực hành lâm sàng, thang điểm ACT thường được sử dụng để đánh giá tình trạng kiểm soát hen. Thang điểm này là một bộ câu hỏi nhằm đánh giá các triệu chứng hen có thể ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày của trẻ. Tổng số điểm trên 20 chứng tỏ hen có kiểm soát.<sup>9</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 3 tháng điều trị, điểm ACT tăng từ  $18,5 \pm 3,2$  lên  $23,4 \pm 2,1$ ; ( $p < 0,05$ ). Điều này chứng tỏ tăng khả năng kiểm soát hen theo thời gian điều trị dự phòng. Theo khuyến cáo của ATS, nồng độ FeNO dưới 20ppb biểu hiện hen không tăng bạch cầu ái toan hoặc hen tăng bạch cầu ái toan có kiểm soát.<sup>7</sup> Tuy nhiên, khi đánh giá tình trạng kiểm soát hen theo nồng độ FeNO tại đường thở, nghiên cứu chỉ ra tình trạng kiểm soát hen trước khi điều trị dự phòng là 60,2%, sau 1 tháng dự phòng là 55,9% và sau 3 tháng điều trị dự phòng là 69,8%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu chỉ ra không có sự thống nhất giữa hai tiêu chí xác định tình trạng kiểm soát hen. Đánh giá kiểm soát hen theo thang điểm ACT là một đánh giá chủ quan, hoàn toàn phụ thuộc vào cảm nhận của bệnh nhân và người nhà. Mặt khác, nồng độ FeNO tại đường thở là một chỉ số khách quan không những giúp đánh giá tình

trạng kiểm soát hen mà còn đánh giá tình trạng viêm tại đường thở. Nồng độ FeNO còn cao sau 3 tháng điều trị dự phòng hen cho thấy hen phế quản là bệnh viêm mạn tính, mặc dù triệu chứng lâm sàng đã cải thiện theo thang điểm ACT nhưng bệnh nhân vẫn cần tiếp tục điều trị dự phòng vì tình trạng viêm vẫn tồn tại. Cần phối hợp nhiều phương pháp khác nhau trong theo dõi cả kiểm soát hen và tình trạng viêm tại đường thở.

## V. KẾT LUẬN

Nồng độ NO tại đường thở phản ánh tình trạng viêm đường thở và tăng cao ở nhóm hen có viêm mũi dị ứng. Đánh giá kiểm soát hen cần phối hợp cả triệu chứng lâm sàng và các chỉ số viêm tại đường thở.

### Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới tập thể bác sĩ, điều dưỡng Khoa Dị ứng - Miễn dịch - Khớp, Bệnh viện Nhi Trung ương đã tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp đỡ trong quá trình tiến hành đề tài.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ARIA - WHO. Allergic rhinitis and its impact on asthma update 2008 (in collaboration with the WHO, GA<sup>2</sup>LEN and AllerGEN). *Allergy*. 2008; 63(suppl 86): 8 - 160.
2. Hamid Q, Springall DR, Riveros - Moreno V et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *The Lancet* .1993; 342 (8886 - 8887) 1510 - 1513.
3. Lundberg JON, Farkas - Szallasi T, Weizberg E et al. High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nature medicine*. 1995;1(4) : 370 - 373.
4. Heffler E, Pizzimenti S, Badiu I et al. Nasal nitric oxide is a marker of poor asthma control. *Journal of breath research*. 2013; 7(2): 026009.
5. Takeno S, Noda N, and Hirakawa K.

Measurements of nasal fractional exhaled nitric oxide with a hand - held device in patients with allergic rhinitis: relation to cedar pollen dispersion and laser surgery. *Allergology International*. 2012; 61(1): 93 - 100.

6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated. 2018; Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

7. American Thoracic Society. European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* . 2005; 171: 912 - 930.

8. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for asthma management and prevention (for children 5 years and younger) updated 2016; Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

9. Schatz M, Sorkness CA, Li JT et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *JACI*. 2016; 117(3): 549 - 556.

10. Lê Thị Minh Hương, Lê Thanh Hải. Một số đặc điểm dịch tễ học lâm sàng hen phế quản trẻ em tại bệnh viện nhi Trung ương, năm 2011. *Y Học Thực Hành*. 2013; 870(5) :119 - 121.

11. Togias A, Gergen PJ, Hu JW et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: Ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *JACI* . 2019; 143(3): 1003 - 1011.

12. Sy Duong Quy, Thuc Vu Minh. Thong Hua Huy et al. Study of nasal exhaled nitric oxide levels in diagnosis of allergic rhinitis in subjects with and without asthma. *Journal of asthma and allergy*. 2017; 10: 75.

13. Yamada T, Yamamoto H, Kubo S et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray

for nasal symptoms, quality of life, rhinitis - disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy & Asthma Proceedings*. 2012; 33 (2): 9–16.

14. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP et al.

Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *New England Journal of Medicine* 2005; 352 (21): 2163 - 2173.

## Summary

### ROLE OF AIRWAY NITRIC OXIDE FOR ASTHMA CONTROL IN CHILDREN WITH ASTHMA COMBINED ALLERGIC RHINITIS

Asthma control is the primary goal of prophylactic treatment in asthma. Airway Nitric oxide (NO) concentration is an objective indicator to assess both airway inflammation and asthma control. The objective of this study was to assess the role of airway NO for controlling asthma in childhood asthma with allergic rhinitis. We examined 82 asthmatic children with allergic rhinitis from 6 to 15 years old. The children were examined and assessed for asthma controls based on the ACT (Asthma control test), measuring airway NO levels (FeNO: bronchial NO and nNO: nasal NO). After 3 months of prophylactic treatment, ACT score were  $18.5 \pm 3.2$  compared to  $23.4 \pm 2.1$  at the initial visit ( $< 0.05$ ). nNO concentration at pre-treatment visit was 1605 (104 - 3674) ppb compared to 1035 ppb (162 - 3404) ppb after 3 months of treatment. FeNO concentration before treatment was 26 ppb (2,4- 119,8) higher than 18.1 ppb (5.12 - 70.55) after treatment, ( $p < 0.05$ ). Conclusion: A combination of questionnaires and airway inflammatory markers should be coordinated to assess asthma control.

**Keywords:** childhood asthma, allergic rhinitis, children, nasal nitric oxide, fractional exhaled nitric oxide