

GIÁ TRỊ OXIT NITRIC KHÍ THỞ RA TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI ĐIỀU TRỊ HEN PHẾ QUẢN Ở TRẺ EM

Nguyễn Thị Diệu Thúy^{1, ✉}, Nguyễn Hữu Lĩnh², Nguyễn Thị Bình¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện Nông nghiệp

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm nhận xét giá trị của FeNO trong chẩn đoán và theo dõi điều trị hen phế quản ở trẻ em. Đây là nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc trong 6 tháng trên trẻ từ 6 - 15 tuổi được chẩn đoán xác định hen phế quản lần đầu. Mỗi trẻ được mời tham gia nghiên cứu 3 thời điểm (lần đầu, lần 2 sau lần đầu 3 tháng và lần 3 sau lần đầu 6 tháng). Mỗi lần thăm khám trẻ được hỏi bệnh, khám lâm sàng, đo chức năng hô hấp và nồng độ FeNO. Kết quả cho thấy có 50 hen phế quản và 30 trẻ khỏe mạnh đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Nồng độ FeNO của trẻ hen phế quản cao hơn trẻ khỏe mạnh (23,43ppb so với 8,75ppn, $p < 0,05$). Nồng độ FeNO giảm có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng và 6 tháng điều trị dự phòng (23,43ppb so với 14,5ppb và 14,63ppb, $p < 0,05$). FeNO phản ánh tình trạng kiểm soát hen theo thời gian. Kết luận: Đo NO đường thở là một phương pháp không xâm nhập giúp đánh giá tình trạng viêm đường thở cũng như theo dõi điều trị hen phế quản ở trẻ em.

Từ khóa: Hen phế quản, Nồng độ FeNO, trẻ em

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản là một bệnh lý đa dạng đặc trưng bởi viêm đường thở mạn tính. hen phế quản được biểu hiện bởi tiền sử có các triệu chứng hô hấp như khô khè, khó thở, nặng ngực và ho, các triệu chứng này thay đổi theo thời gian và cường độ, cùng với sự giới hạn luồng khí thở ra dao động.¹

Trong hệ thống hô hấp, khí Oxit nitric (NO) điều hòa trương lực mạch máu và trương lực phế quản, phối hợp các tế bào biểu mô lông rung và hoạt động như một chất dẫn truyền thần kinh đối với tế bào thần kinh giao cảm và phó giao cảm trong thành phế quản.² Phân tử NO này có thể được phát hiện trong khí thở ra (Fractional exhaled Nitric Oxide - FeNO) và nó thay đổi tùy theo tình trạng sức khỏe và bệnh tật.

Các nghiên cứu chỉ ra rằng nồng độ FeNO

tăng cao trong khí thở ra ở bệnh nhân hen phế quản mặc dù không có bất thường về chức năng hô hấp. Đo FeNO giúp chẩn đoán hen phế quản với độ nhạy 80 - 90%, độ đặc hiệu > 90%, giá trị chẩn đoán của FeNO tốt nhất khi kết hợp thêm với thăm dò chức năng hô hấp và test kích thích phế quản.³

Ngày nay, đo FeNO giúp theo dõi điều trị hen đã tạo ra một bước tiến mới trong việc chăm sóc toàn diện bệnh nhân hen và được đưa vào các khuyến cáo. Ở trẻ em, nồng độ FeNO bình thường dưới 20 ppb, người lớn bình thường dưới 25 ppb.⁴ Lợi ích quan trọng nhất của đo FeNO là giúp bác sĩ theo dõi khách quan hiệu quả của việc điều trị bằng thuốc chống viêm. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh sự giảm nồng độ FeNO ở bệnh nhân hen sau điều trị dự phòng bằng thuốc chống viêm, đáp ứng này xảy ra rất nhanh và phụ thuộc vào liều điều trị. Nồng độ FeNO giảm một cách có ý nghĩa có thể xảy ra sau 48 giờ đến 1 tuần khi điều trị bằng corticosteroïd dạng hít (ICS) hoặc đường toàn thân, đáp ứng này xảy ra nhanh

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Diệu Thúy,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyendieuthuyhmu@gmail.com

Ngày nhận: 05/04/2020

Ngày được chấp nhận: 28/07/2020

và tỷ lệ nghịch với liều thuốc sử dụng. Dựa vào nồng độ FeNO có thể điều chỉnh liều ICS dự phòng đã được chứng minh trong nghiên cứu của Jartti và cộng sự.⁵

Thuốc kháng leucotriene (montelukast) có tác dụng làm giảm nồng độ FeNO ở bệnh nhân hen. Nghiên cứu của Montuschi và cộng sự cho thấy, montelukast làm giảm nồng độ FeNO > 60% sau 4 tuần điều trị.⁶ Hiệu quả của montelukast làm giảm FeNO xảy ra trước khi có biểu hiện về cải thiện lâm sàng và chức năng hô hấp.⁷

Như vậy, đo nồng độ FeNO là phương pháp giúp đánh giá mức độ viêm tại đường thở, đáp ứng điều trị với thuốc chống viêm trong hen phế quản.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 7 năm 2018 đến tháng 6 năm 2019.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân hen phế quản

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định hen phế quản theo GINA 2018.¹
- Bệnh nhân từ 6 - 15 tuổi được chẩn đoán hen phế quản lần đầu.
- Bệnh nhân không trong cơn hen cấp
- Bệnh nhân được tiến hành nghiên cứu với sự đồng ý và giám sát của cha mẹ hoặc người trực tiếp chăm sóc trẻ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không thể làm đúng các hướng dẫn khi tham gia đo chức năng hô hấp hoặc đo FeNO.
- Bệnh nhân hen phế quản có kèm theo bệnh lý khác như: bệnh tim bẩm sinh, bệnh lý gan mật, thận tiết niệu, thần kinh, bệnh nhân đang có cơn hen cấp...

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm tham chiếu

- Trẻ khỏe mạnh từ 6 - 15 tuổi 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.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc một loạt ca bệnh

Cỡ mẫu nghiên cứu

Nhóm hen phế quản: Chọn mẫu thuận tiện tất cả các bệnh nhân đến khám tại phòng khám khoa Miễn dịch - Dị ứng - Khớp có đủ tiêu chuẩn đều được mời tham gia nghiên cứu

Nhóm tham chiếu: 30 trẻ là người nhà của các cán bộ Bệnh viện Nhi Trung ương và các trẻ khỏe mạnh đến kiểm tra sức khỏe đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

3. Xử lý số liệu

Nhóm hen phế quản: Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu sẽ được đánh giá 3 lần, lần 1 là thời điểm thăm khám đầu tiên, lần 2 sau lần 1 là 3 tháng và lần 3 sau lần 2 là 3 tháng.

Mỗi lần thăm khám trẻ đều được đo chức năng hô hấp, nồng độ FeNO

Trẻ được điều trị theo phác đồ dự phòng hen phế quản ở trẻ em trên 5 tuổi theo GINA 2018¹

Nhóm tham chiếu: trẻ tham gia nghiên cứu 1 lần, trẻ được đo chức năng hô hấp và đo nồng độ FeNO.

Do ở Việt nam chưa có nghiên cứu về nồng độ FeNO ở trẻ khỏe mạnh nên chúng tôi chọn nhóm tham chiếu cùng lứa tuổi để so sánh với nồng độ FeNO ở trẻ hen phế quản.

3. Xử lý số liệu

Thông tin thu được từ bệnh án nghiên cứu sẽ được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0, với $p < 0,05$ là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

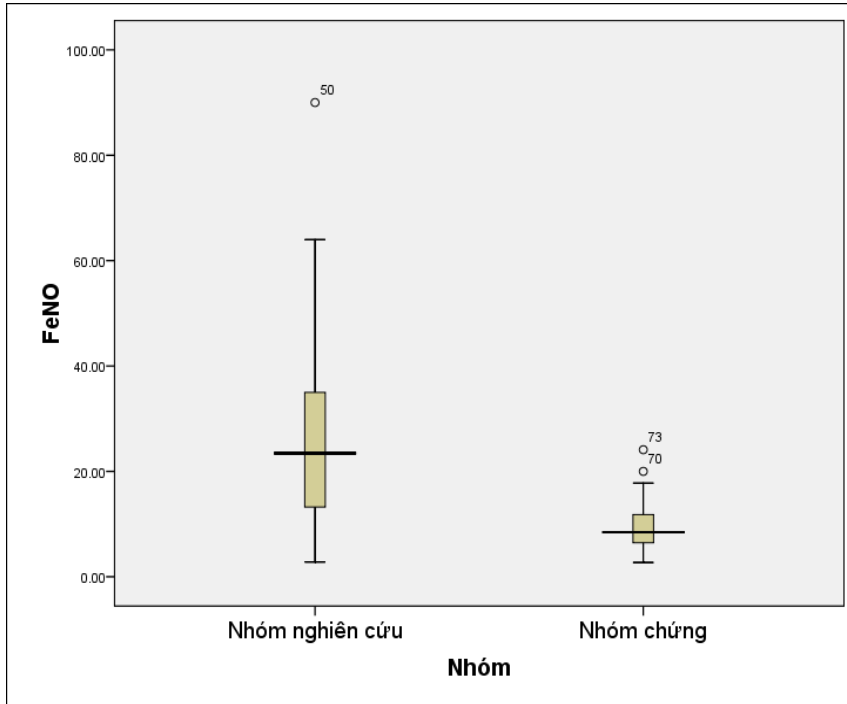
4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến quy trình điều trị thông thường của bệnh nhân.

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Nhi Trung ương số 2006/BVNTW - VNCSKTE.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 7/2018 đến tháng 6/2019 có 50 trẻ hen phế quản và 30 trẻ khỏe mạnh đủ tiêu chuẩn được mời tham gia nghiên cứu



Biểu đồ 1. Nồng độ FeNO của các bệnh nhân trong nghiên cứu

Nồng độ FeNO ở nhóm tham chiếu là 8,45 ppb thấp hơn so với nhóm hen phế quản là 23,43 ppb, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Bảng 1. Đặc điểm của nhóm trẻ hen phế quản và nhóm trẻ tham chiếu

Đặc điểm	Nhóm trẻ HPQ (n = 50)	Nhóm tham chiếu (n = 30)	p
Tuổi	9,7 ± 1,9	10,0 ± 2,1	0,46
Giới			
Nam	38 (76%)	18 (60%)	
Nữ	12 (24%)	12 (40%)	
Chiều cao (cm)	135,3 ± 12,1	132,9 ± 9,0	0,37
Cân nặng (kg)	32,7 ± 11,1	31,4 ± 5,8	0,52
FEV1(%)	77,9 ± 11,3	98,3 ± 11,3	< 0,0001
FEV1/FVC	77,9 ± 11,3	98,3 ± 11,3	< 0,0001

Nhóm trẻ khỏe mạnh và nhóm trẻ HPQ tương đồng về tuổi, giới, chiều cao, cân nặng. Tuy nhiên nhóm trẻ HPQ có FEV1 và FEV1/FVC thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trẻ khỏe mạnh.

Bảng 2. Mối tương quan giữa FeNO với chức năng hô hấp ở lần khám thứ 2 và thứ 3

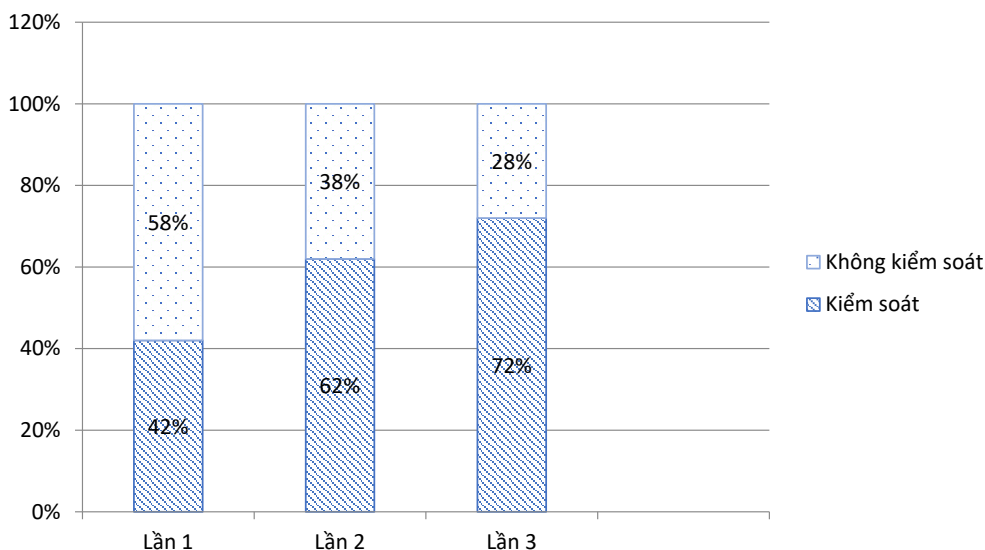
Lần	Các chỉ số			
	FEV1		FEV1/FVC	
	r	p	r	p
FeNO lần 2	0,092	0,525	0,169	0,239
FeNO lần 3	0,169	0,241	0,172	0,233

Không có mối tương quan giữa FeNO và các chỉ số FEV1, FEV1/FVC ở các lần khám thứ hai và thứ ba.

Bảng 3. Giá trị FeNO ở trẻ em HPQ theo thời gian điều trị dự phòng

Lần đo	Lần 1	Lần 2	Lần 3
	Median (tứ phân vị)	Median (tứ phân vị)	Median (tứ phân vị)
Nồng độ FeNO	23,43 (13,04 – 35,12)	14,50 (8,48 – 33,12)	14,63 (2,13 – 89,18)
p	p12 = 0,045; p23 = 0,054; p13 < 0,001		

Nồng độ FeNO giảm sau khi điều trị thuốc dự phòng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 2. Mức độ kiểm soát hen theo FeNO

Nồng độ FeNO < 20ppb được coi là hen được kiểm soát. Tỷ lệ kiểm soát hen theo FeNO tăng dần qua các lần khám. Từ 42% được kiểm soát ở lần khám đầu tiên, tăng lên 62% ở lần khám thứ hai và 72% ở lần khám thứ ba.

IV. BÀN LUẬN

FeNO là kỹ thuật không xâm nhập nhằm đánh giá tình trạng viêm tại đường thở. Tuy nhiên kỹ thuật này đòi hỏi phải tuân thủ và phối hợp theo quy trình nên thường chỉ thực hiện được ở trẻ lớn, có khả năng phối hợp được. Đo FeNO được sử dụng để chẩn đoán và theo dõi bệnh nhân hen, dù hiện tại triệu chứng lâm sàng đã được kiểm soát, nhưng có bằng chứng sinh học về tình trạng viêm đường thở dai dẳng. Giá trị FeNO cao đồng nghĩa với sự tồn tại và trạng thái hoạt hóa của các tế bào viêm (bạch cầu ái toan, dưỡng bào, lympho T), các cytokine gây viêm tại đường thở.⁸

Nghiên cứu của Berkman và các cộng sự chỉ ra nồng độ FeNO tăng cao trong khí thở ra của bệnh nhân hen mặc dù bệnh nhân không có bất thường về chức năng hô hấp, đo FeNO giúp phát hiện và chẩn đoán hen với độ nhạy 80 - 90%, độ đặc hiệu > 90%, giá trị chẩn đoán của FeNO tốt nhất khi kết hợp thêm với thăm dò chức năng hô hấp và nghiệm pháp gây tăng phản ứng phế quản.³

Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ FeNO của các bệnh nhân được chẩn đoán hen ban đầu là 23,43 ppb, cao hơn so với mức FeNO là 8,45 ppb ở nhóm không mắc hen ($p < 0,0001$).

Theo hướng dẫn của Hội Lồng ngực Mỹ⁴ nếu mức FeNO thấp hơn 20 ppb ở trẻ em ít có khả năng có tình trạng viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan và đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid. Nếu nồng độ FeNO lớn hơn 35 ppb ở trẻ em rất có thể có viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan và đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid. Đối với mức FeNO từ 20 – 35 ppb ở trẻ em nên được đánh giá một cách cẩn thận, kết hợp với các triệu chứng lâm sàng. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chấp nhận 20 ppb là điểm cut - off của FeNO mặc dù giá trị này còn phụ thuộc vào tuổi của trẻ.

So sánh giữa hai nhóm trẻ hen phế quản và trẻ khỏe mạnh cho thấy hai nhóm tương đồng về chỉ số nhân trắc. Tuy nhiên chức năng hô hấp của trẻ hen phế quản thấp hơn trẻ khỏe mạnh. Đo chức năng hô hấp là một công cụ rất hữu ích trong chẩn đoán hen ở lứa tuổi học đường và trẻ lớn. Hướng dẫn chẩn đoán hen của GINA 2018 cũng đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán hen ở trẻ trên 5 tuổi và người lớn, với $FEV_1 < 80\%$ giá trị dự đoán, tỷ số FEV_1/FVC giảm.¹

Mối tương quan giữa FeNO và chức năng hô hấp

Nồng độ FeNO và các chỉ số chức năng hô hấp có vai trò quan trọng trong chẩn đoán và điều trị hen phế quản. Kết quả nghiên cứu tại miền Bắc Trung Quốc trên 300 trẻ khỏe mạnh, tuổi từ 6 - 14 tuổi cho thấy không có mối tương quan giữa nồng độ FeNO với FEV_1 % dự đoán, tỷ số FEV_1/FVC và lưu lượng đỉnh (PEF).⁹ Sachs - Olsen và cộng sự chỉ ra không có mối liên quan giữa FeNO với FEV_1 % dự đoán.¹⁰

Kết quả nghiên cứu cũng có thể giải thích do nồng độ FeNO phản ánh tình trạng viêm đường thở có độ nhạy cao hơn nên biến đổi sớm hơn biến đổi chức năng hô hấp. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không tìm thấy mối tương quan giữa nồng độ FeNO với các giá trị của chức năng hô hấp (FEV_1 %, FEV_1/FVC).

Vai trò của nồng độ FeNO trong kiểm soát hen phế quản

So với các kỹ thuật thăm dò chức năng hô hấp cổ điển như đo lưu lượng đỉnh, phế dung kí, kỹ thuật đo FeNO cho phép đánh giá trực tiếp mức độ viêm của đường dẫn khí liên quan đến tăng bạch cầu ái toan – yếu tố sinh bệnh học quan trọng của bệnh hen, trong khi các phương pháp thăm dò khác chỉ đánh giá được những thay đổi về khả năng thông khí, là hệ quả của hiện tượng viêm.¹¹

FeNO được biết đến với vai trò theo dõi, đánh giá mức độ kiểm soát hen. Theo khuyến cáo việc chỉnh liều corticosteroid dự phòng dựa vào mức độ kiểm soát hen trong đó thang điểm đánh giá chính là mức độ ổn định của bệnh, từ đó đánh giá hiệu quả của điều trị dự phòng.³ Sự thay đổi nồng độ FeNO có tương quan với mức độ kiểm soát hen khi chỉ số này giảm từ 40% trở lên so với chỉ số ban đầu tương đương với hen đang được kiểm soát tốt.¹² Tuy nhiên, cải thiện kiểm soát hen thể hiện rõ ràng hơn khi nồng độ FeNO ban đầu ở mức cao (> 30ppb).¹²

Ngược lại, mất kiểm soát hen có liên quan có ý nghĩa với sự tăng $\geq 30\%$ giá trị FeNO giữa hai lần đo trên bệnh nhân hen không kèm viêm mũi dị ứng và gia tăng tối thiểu 40% với bệnh nhân hen kèm viêm mũi dị ứng.¹³

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ FeNO ở lần đầu tiên (chưa điều trị dự phòng) cao hơn một cách có ý nghĩa so với lần thứ 2 và lần thứ 3 (đã điều trị dự phòng), tương ứng với việc điều trị dự phòng làm cải thiện tình trạng viêm tại đường thở và giảm nồng độ FeNO.

Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa FeNO với mức kiểm soát hen. Nghiên cứu của Soto - Ramos trên 161 trẻ hen phế quản tại Mexico cho thấy FeNO < 20 ppb liên quan đến hen kiểm soát tốt hơn.¹⁴ Trong nghiên cứu của Kosticas trên 274 trẻ mắc hen phế quản cho thấy FeNO >30 ppb tiên đoán hen không kiểm soát.¹⁵ Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra tình trạng kiểm soát hen tăng dần theo thời gian điều trị dự phòng.

V. KẾT LUẬN

Đo FeNO đường thở là một phương pháp không xâm nhập giúp chẩn đoán tình trạng viêm đường thở cũng như theo dõi điều trị hen phế quản ở trẻ em.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn các bác sỹ, điều dưỡng và gia đình các bệnh nhân hen phế quản tại khoa Miễn dịch, Dị ứng, Khớp Bệnh viện Nhi Trung ương đã giúp đỡ trong quá trình thực hiện đề tài này.

TÀI LIỆU THAM K.HẢO

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018.
2. Gaston B, Drazen JM., Loscalzo J, et al. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149 (2),538 - 51.
3. Berkman N, Avital A, Breuer R. et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax.* 2005; 60(5),383 - 388.
4. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184(5),602 - 15.
5. Jartti T, Wendelin-Saarenhovi M, Heinonen I, et al. Childhood asthma management guided by repeated FeNO measurements: a meta - analysis. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2012; 13(3),178 - 183.
6. Montuschi P, Mondino C, Koch P, et al. Effects of montelukast treatment and withdrawal on fractional exhaled nitric oxide and lung function in children with asthma. *Chest.* 2007; 132(6),1876 - 81.
7. Berkman N, Avital A, Bardach E, et al. The effect of montelukast on bronchial provocation tests and exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Isr Med Assoc J.* 2003; 5(11),778 - 81.
8. Malmberg L, Pelkonen A, Haahtela T, et

al. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax*.2003; 58(6),494 - 499.

9. Zhang H, Shu L, Cai X, et al. Gender and age affect the levels of exhaled nitric oxide in healthy children. *Exp Ther Med*. 2013;5(4) 1174 - 1178.

10. Sachs - Olsen C, Lodrup Carlsen KC, Mowinckel P, et al. Diagnostic value of exhaled nitric oxide in childhood asthma and allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21(1),e213 - 21.

11. Baraldi E, de Jongste JC. et al. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *European Respiratory Journal*, 2002; 20(1),223 - 237.

12. Michils A, Baldassarre S. and Van

Muylem A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients. *Eur Respir J*. 2008; 31(3),539 - 46.

13. Perez - de - Llano LA, Carballada F, Castro AO, et al. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult - to - treat asthma. *Eur Respir J* 2010; 35(6),1221 - 7.

14. Soto - Ramos M, Gochicoa - Rangel L, Hinojos - Gallardo LC, et al. Multidimensional evaluation of asthma control. Clinical applications in treatment decision making. *Neumol Cir Torax*. 2013;72(1) 52 - 61.

15. Kostikas k, Papaioannou AI, Tanou K, et al. Exhaled NO and exhaled breath condensate pH in the evaluation of asthma control. *Respiratory Medicine*. 2011; 105(4) 526 - 532.

Summary

VALUES OF EXHALED NITRIC OXIDE FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHILDREN WITH ASTHMA

The objective of this study was to evaluate the value of FeNO for the diagnosis and treatment of children with asthma. This was a prospective, longitudinal study for 6 months of children aged between 6-15 years old who were diagnosed the first time with asthma. Each child was invited to participate in 3 visits (initial visit, 2nd visit after 3 months and 3rd visit after 6 months). At each visit, patient completed the asthmatic questionnaires, clinical examinations and pulmonary function tests were performed and FeNO level was measured. 50 asthmatic children and 30 healthy children were eligible to participate in this study. The concentrations of FeNO of children with asthma was higher than that of healthy children (23.43ppb compared to 8.75ppn, $p < 0.05$). FeNO concentrations decreased significantly after 3 months and 6 months of using prophylaxis (23.43ppb compared to 14.5ppb and 14.63ppb, respectively; $p < 0.05$). FeNO level reflected the asthma control over time. Conclusion: FeNO measurement is a non-invasive method to assess airway inflammation and the effectiveness of treatment in children with asthma.

Keywords: Asthma, FeNO, children