

GIÁ TRỊ CỦA CÁC TEST CƠ THẤT PHẾ QUẢN VÀ ĐO NỒNG ĐỘ KHÍ NO TRONG HƠI THỞ RA TRONG HEN

Nguyễn Ngọc Huyền Mi Trần Thị Diễm Trang** Nguyễn Thị Vân***
Đinh Xuân Anh Tuấn*****

TÓM TẮT

Tăng tính đáp ứng và viêm đường thở được công nhận là 2 cơ chế then chốt trong hen. Chẩn đoán hen được dựa trên sự tương ứng giữa các triệu chứng lâm sàng với hiện tượng tắc nghẽn đường thở có hồi phục thể hiện qua hô hấp ký. Test gây co thắt phế quản nhằm đánh giá sự tồn tại của tính tăng đáp ứng phế quản để hỗ trợ chẩn đoán hen ở những người có triệu chứng lâm sàng gợi ý. Test này còn hữu ích trong thực hành lâm sàng khi hô hấp ký bình thường và test hồi phục sử dụng liều đồng vận β_2 chuẩn không tìm thấy sự hồi phục hoặc giãn phế quản có ý nghĩa. Test co thắt phế quản có 2 loại “trực tiếp” và “gián tiếp”, tùy vào cơ chế của tác nhân kích thích co thắt phế quản.

Hiện tượng viêm mạn tính đi kèm với tính tăng đáp ứng đường thở gây ra các đợt khò khè tái diễn, đau ngực và ho trong hen. Nitric oxide (NO) được phát hiện trong khí thở ra của người, và sự tăng nồng độ NO trong khí thở ra được tìm thấy ở những bệnh nhân hen, kể cả ở thể bệnh nhẹ. Mức độ tăng của NO trong khí thở ra song hành với quá trình viêm đường thở trong hen và tùy thuộc vào điều trị của thuốc kháng viêm như corticosteroid làm giảm có ý nghĩa eNO. Có một mối tương quan mạnh mẽ giữa chỉ số viêm nhạy-steroid này với tính mất cảm đường thở với test kích thích phế quản gián tiếp hơn là test trực tiếp.

Để hiểu ứng dụng lâm sàng của các test co thắt phế quản (trực tiếp và gián tiếp) cũng như đo NO trong khí thở ra trong chẩn đoán hen và theo dõi điều trị hen thì cần hiểu tường tận về cơ chế sinh lý bệnh hen cũng như cơ chế hoạt động của cả 2 loại test này.

ABSTRACT

Airway hyperresponsiveness (AHR) and airway inflammation are recognised as major characteristics of asthma. A diagnosis of asthma is made on the basis of compatible clinical symptoms and signs together with the presence of reversible airway obstruction as shown by pulmonary function testing. Bronchial provocation tests (BPTs) are used

to assess the presence of AHR to assist in making a clinical diagnosis of asthma in individuals with symptoms and signs that suggest asthma. Bronchial provocation tests are useful in a clinical setting if spirometry is normal and a reversibility test using a standard dose of β_2 -agonist does not demonstrate significant reversibility or bronchodilatation. BPTs can be either “direct” or “indirect,” referring to the mechanism by which a stimulus mediates bronchoconstriction.

The chronic inflammation is associated with AHR that leads to recurrent episodes of wheezing, chest tightness, and coughing. Nitric oxide (NO) is detectable in the exhaled air of humans. An increase in the concentration of exhaled nitric oxide (eNO) has been found in asthmatic patients including those with mild disease. Levels of eNO parallel the inflammatory process in the asthmatic airway and treatment with anti-inflammatory drugs such as corticosteroids results in a marked reduction in these levels. There is a stronger relationship between this indice of steroid-sensitive inflammation and airway sensitivity to indirect compared to direct stimuli.

To comprehend the clinical utility of direct or indirect stimuli BPTs and eNO in either diagnosis of asthma or monitoring of therapeutic intervention requires an understanding of the underlying pathophysiology of asthma and mechanisms of action of both methods.

KHÁI NIỆM VỀ HEN

Hen là một bệnh viêm mạn tính đường thở do nhiều tế bào và các thành phần tế bào tham gia. Viêm đường thở mạn tính kết hợp với tăng đáp ứng đường thở dẫn đến những đợt thở rít, khó thở, tức ngực, ho tái diễn; các triệu chứng thường xảy ra về đêm hoặc sáng sớm; những đợt này thường kết hợp với tắc nghẽn đường thở lan toả và hồi phục tự phát hoặc sau điều trị.¹

Cơ chế bệnh sinh của hen

Cơ chế bệnh sinh của hen rất phức tạp. Có nhiều cơ chế bệnh sinh của hen nhưng viêm đường thở là cơ chế quan trọng nhất.

Cơ chế viêm đường thở

Viêm đường thở là cơ chế chủ yếu, quan

* BS Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch,

** ThS BS Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch

*** PGS TS Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội

**** GS TS Bệnh viện Cochin, Đại Học Y Paris Descartes

trọng nhất trong bệnh sinh của hen. Viêm đường thở là biểu hiện chung cho tất cả các thể hen với nhiều tế bào và hóa chất trung gian tham gia vào quá trình này.

Quá trình viêm đường thở trong hen xảy ra 3 giai đoạn:

+ **Viêm cấp tính:** gồm 2 pha đáp ứng: pha đáp ứng sớm xảy ra 5 - 15 phút sau kích thích của dị nguyên; tham gia vào pha này chủ yếu là tế bào mast, tế bào trình diện kháng nguyên và đại thực bào. Các trung gian hóa học viêm chủ yếu là histamine, IgE, tryptase, leucotriene B₄, C₄, D₄, F₄, prostaglandin D₂, interleukin 1, 2, 3, 4, 5, 6 và kinin. Pha đáp ứng muộn xảy ra 6 - 12 giờ sau kích thích của dị nguyên, kéo dài 60 phút đến 12 giờ với sự tham gia của các tế bào E, Th₂, N và đại thực bào, trong đó hoạt hóa tế bào E là quan trọng nhất; các trung gian hóa học chủ yếu là protein cơ bản, neurokinin, lecotriene C₄, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu, interleukin 5, 8 và interferon γ . Hậu quả của viêm cấp tính: gây phù niêm mạc, co thắt cơ trơn phế quản, tăng giải phóng các trung gian hóa học viêm thứ phát và tăng tính đáp ứng của phế quản.

+ **Viêm mạn tính:** là hậu quả của quá trình viêm cấp tính kéo dài và tái diễn. Quá trình viêm mạn tính liên quan tới tất cả các tế bào viêm trong đường thở nhưng chủ yếu là vai trò của các tế bào Th₂, E và biểu mô phế quản. Các trung gian hóa học viêm chủ yếu là protein cơ bản, các protease, interleukin 2, 4, 5, interferon γ , yếu tố hoạt hóa tiểu cầu leucotriene C₄, các yếu tố tăng trưởng, các phân tử kết dính và các gốc tự do. Hậu quả của viêm mạn tính: gây rối loạn quá trình chết theo chương trình của các tế bào, tái cấu trúc đường thở và tăng tính phản ứng phế quản bền vững.²

+ **Tái cấu trúc đường thở:** là hiện tượng tổn thương và hồi phục lại đường thở bệnh nhân (BN) hen. Quá trình này xảy ra ở mọi giai đoạn của bệnh và tiến triển từ từ tùy theo từng BN. Đặc điểm tái cấu trúc đường thở: dày thành phế quản, dày màng nền, xơ hóa dưới biểu mô, tăng khối cơ trơn đường thở, tăng tiết nhày đường thở, biến đổi mạch máu của đường thở. Cơ chế của tái cấu trúc đường thở: các yếu tố ảnh hưởng đến tái tạo lại đường thở: dùng glucocorticoid muộn, tuổi trẻ (trẻ em xuất hiện tái tạo lại đường thở sớm), phát hiện và điều trị bệnh muộn. Vai

trò của các tế bào và trung gian hóa học viêm trong quá trình tái cấu trúc đường thở: thâm nhiễm và tồn tại lâu dài các tế bào viêm (tế bào E và lympho Th₂), tác động của các yếu tố tăng trưởng và cytokine. Hậu quả của tái cấu trúc đường thở: gây tắc nghẽn đường thở không hồi phục và tăng tính đáp ứng phế quản bền vững làm bệnh trở nên dai dẳng và mạn tính.³

Cơ chế tăng tính đáp ứng

- Tăng tính đáp ứng phế quản là hiện tượng đáp ứng quá mức của đường thở đối với các yếu tố kích thích nội sinh và ngoại sinh, gây nên co thắt phế quản.

- Có 2 nhóm nguyên nhân gây tăng tính đáp ứng phế quản:

+ Trực tiếp: kích thích trực tiếp lên cơ trơn phế quản (histamine).

+ Gián tiếp: do tác động của các trung gian hóa học viêm.

- Cơ chế tăng đáp ứng phế quản rất phức tạp và có rất nhiều yếu tố tham gia vào, như di truyền, môi trường, viêm đường thở, trong đó viêm đường thở đóng vai trò then chốt.

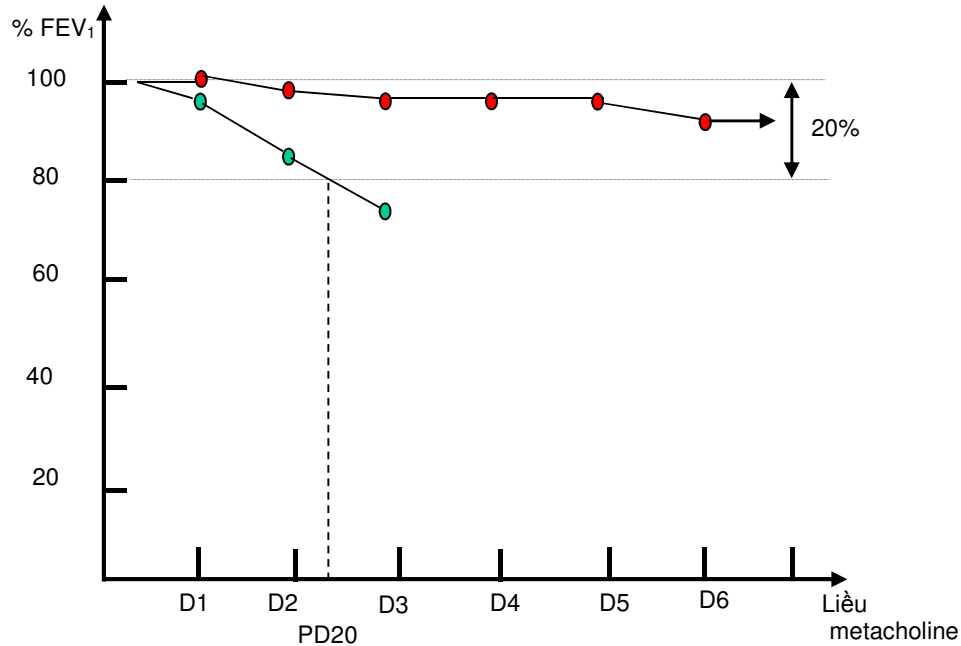
Test gây co thắt phế quản

Tăng phản ứng đường thở được định nghĩa là sự đáp ứng quá mức của phế quản đối với một liều lượng kích thích rất nhỏ, vốn không gây hiệu ứng nào trên người bình thường.⁴

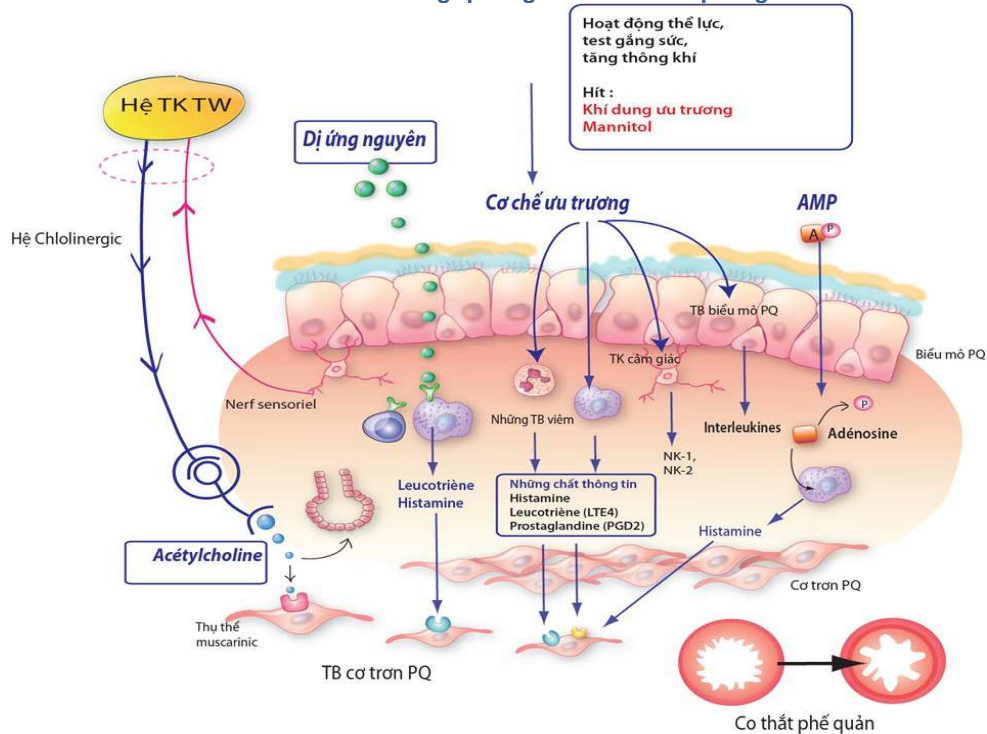
Tăng phản ứng đường thở là một đặc điểm bệnh lý quan trọng trong hen, vì thế test phản ứng đường thở rất hữu ích và được sử dụng phổ biến trên thế giới trong chẩn đoán hen, nhất là ở những BN có tồn tại viêm đường hô hấp, nhưng chức năng hô hấp hiện tại còn bình thường.

Có hai loại test co thắt phế quản, đó là test gián tiếp và test trực tiếp, mỗi loại dựa vào cơ chế riêng để gây co thắt cơ trơn phế quản làm giảm lưu lượng thông khí.

Nguyên tắc của test co thắt phế quản: Đầu tiên, ta đo khả năng thông khí cơ bản của BN thông qua hô hấp ký (xác định các chỉ số FEV₁, FEV₁/FVC,...). Bước tiếp theo, sử dụng một yếu tố kích thích từ bên ngoài, với cường độ tăng dần (ví dụ cho BN hít một chất hóa học với liều lượng tăng dần), ứng với mỗi cấp độ kích thích (hay liều), đánh giá lại toàn bộ chỉ số hô hấp ký. Tổng hợp thông tin lại, ta có thể xây dựng được một biểu đồ tương quan giữa Liều và Đáp ứng (sự thay đổi về khả năng thông khí, thường là



Hình 1: Biểu đồ tương quan giữa Liều và Đáp ứng



Hình 2: Cơ chế gây co thắt phế quản

FEV₁). Căn cứ vào tương quan này, có thể kết luận BN có tăng phản ứng đường thở hay không. **Loại test trực tiếp** nghĩa là tác nhân kích thích tác động trực tiếp lên chính tế bào cơ trơn, loại tác nhân này có thể là histamin, carbachol

hay methacholine (2 chất sau đồng dạng với acetylcholine). Histamine kích hoạt thụ thể H₁, Methacholine kích hoạt thụ thể M₃ muscarinic

của tế bào cơ trơn, và gây co cơ trơn, dẫn tới giảm khẩu kính phế quản, từ đó gây giảm FEV₁. Test tăng tính phản ứng phế quản không đặc hiệu bằng Metacholine là một kỹ thuật được sử dụng thường xuyên.

Loại test gián tiếp: Các tác nhân kích thích phế quản gián tiếp gây co thắt phế quản bằng một hoặc nhiều đường trung gian, hầu hết liên quan đến sự tiết các hóa chất trung gian bởi các tế bào viêm và giải phóng chất trung gian thần kinh từ những neuron cảm giác. Vì thế, loại test gián tiếp được ưa thích hơn, vì chúng rất gần với cơ chế sinh lý bệnh.

Có rất nhiều test gây co thắt phế quản gián tiếp, ví dụ: cho BN hít không khí khô, không khí lạnh, khí dung không đẳng trương (mannitol), cho BN hoạt động thể lực (Các loại test này nhằm tới mục đích làm thay đổi tính thấm thấu của bề mặt biểu mô đường hô hấp).

VAI TRÒ CỦA TEST GÂY CO THẮT PHẾ QUẢN TRONG HEN:

Chẩn đoán hen:

Test methacholine âm tính cho phép loại trừ chẩn đoán hen. Ngược lại, test dương tính với nồng độ methacholin thấp (< 1 mg/mL) có tính đặc hiệu và giá trị tiên đoán dương cao để chẩn đoán hen. Kết quả trung gian không đủ để xác định chẩn đoán hen. Để chẩn đoán hen, giá trị tiên đoán dương nếu chúng ta dựa vào triệu chứng lâm sàng cao hơn khi chúng ta dùng mức độ tăng phản ứng phế quản.⁵

Cần nhấn mạnh rằng BN được tiến hành làm test phải có triệu chứng lâm sàng; một kết quả âm tính không thể loại trừ hen theo mùa. Tóm lại, test trực tiếp, như test methacholine, có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu thấp; chúng đặc biệt hữu ích trong việc loại trừ hen khi kết quả âm tính.⁵

Test gián tiếp dương tính phản ánh tình trạng viêm tiên triễn.⁶ Các yếu tố kích thích gián tiếp rất đặc hiệu nhưng có độ nhạy tương đối thấp so với methacholine. Do đó, chúng rất hữu ích để xác nhận có bệnh. Trái ngược với các test trực tiếp, kết quả có thể âm tính trong tắc nghẽn phế quản không do hen, như trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Test gián tiếp có mối tương quan với viêm đường hô hấp do tăng bạch cầu ái toan và cải thiện khi BN tránh tiếp xúc

với dị ứng nguyên hoặc điều trị corticosteroid hít (ICS).

Điều trị hen:

Kiểm soát hen được đánh giá bởi giảm các triệu chứng lâm sàng và chức năng hô hấp khi BN được điều trị chủ yếu bằng ICS. Việc theo dõi mức độ phản ứng phế quản đã được đề xuất trong quản lý hen, nhưng vẫn còn nhiều tranh cãi.⁷

Nếu sử dụng test methacholine điều chỉnh liều ICS, liều ICS sẽ cao hơn thông thường.⁸ Điều này được giải thích bởi test methacholine phản ánh hiện tượng tái cấu trúc đường thở hơn là đánh giá tình trạng viêm.

Ngược lại, nếu sử dụng test gián tiếp, tính tăng phản ứng phế quản giảm khi BN được điều trị với ICS, trong khi đó số lượng bạch cầu ái toan và tế bào mast cũng giảm. Tính tăng phản ứng phế quản có thể xuất hiện trở lại khi ngừng ICS. Thêm vào đó, sự tăng co thắt phế quản với mannitol là dấu hiệu dự báo cơn hen.⁹

Nếu mức độ phản ứng phế quản được sử dụng để theo dõi hen thì có thể lựa chọn test gián tiếp, ví dụ như test mannitol hơn là test methacholine, để điều chỉnh liều điều trị. Test gây co thắt phế quản gián tiếp sẽ giúp cho bệnh nhân đạt được sự kiểm soát hen tối ưu với liều ICS tối thiểu, theo khuyến cáo của GINA.¹

TỔNG QUAN VỀ NITRIC OXIDE

Nitric oxide (NO) được tạo thành từ phản ứng hóa học giữa L-arginine và phân tử oxy dưới tác dụng của men tổng hợp NO (Nitric oxide synthases – NOS).

NO luôn hiện diện trong hơi thở ra ở một mức độ thấp nhờ men NOS cảm ứng (NOS-2) thường xuyên hiện diện trong biểu mô phế quản do hậu quả của việc tiếp xúc thường xuyên với các tác nhân môi trường bên ngoài. Sự tăng tổng hợp NO đã được chứng minh là có liên quan đến sinh bệnh học của nhiều bệnh lý hô hấp, trong đó có hen, do đó, đo nồng độ NO trong khí thở ra đã trở thành một phương pháp định lượng tình trạng viêm đường hô hấp không xâm lấn đang được sử dụng ngày càng rộng rãi tại các trung tâm y khoa lớn trên thế giới.

Đo phân suất nồng độ khí NO trong khí thở ra (FeNO) là một phương pháp định lượng giúp đánh giá tình trạng viêm đường hô hấp, đồng

thời cũng là một test không xâm lấn, đơn giản và an toàn. Do đó, đo FeNO đóng vai trò như là một công cụ bổ sung cho các test đánh giá chức năng hô hấp, đặc biệt là đánh giá tình trạng viêm, trong các bệnh viêm hô hấp mạn tính, trong đó có hen. Trong quá trình dị ứng (có hoặc không kèm hen), sự sản xuất NO đường dẫn khí tăng lên, giải thích cho sự tăng lên của FeNO. Trong hen, FeNO tương quan với viêm đường hô hấp có bạch cầu ái toan. Việc phân tích mối tương quan giữa vận tốc lưu lượng dòng khí thở ra với nồng độ NO cho phép phân biệt nguồn gốc tạo ra NO từ phế quản và từ phế nang.

CÁC NGHIÊN CỨU VÀ CÁC KHUYẾN CÁO TRÊN THẾ GIỚI VỀ PHÉP ĐO FENO TRONG BỆNH HEN

Trên thế giới, trong vài thập kỷ gần đây, đã có rất nhiều nghiên cứu ứng dụng FeNO trong chẩn đoán viêm phế quản – phổi trong các bệnh lý hô hấp nói chung và hen nói riêng.

Theo tạp chí Cochrane

Hai bài phân tích gộp tổng quan rất quan trọng được xuất bản vào tháng 11/2016 đã phân tích rất chi tiết dựa trên các chứng cứ y học mới nhất về lượng giá lợi ích của NO khí thở ra trong điều trị hen ở người lớn¹⁰ và trẻ em.¹¹ Hai bài phân tích gộp này dựa trên 16 nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm (trong đó có 7 nghiên cứu ở người lớn và 9 nơi trẻ em) với tổng cỡ mẫu 2875 đối tượng (1546 người lớn và 1329 trẻ em) đã kết luận rằng đo FeNO cho phép điều trị hen theo diễn tiến bệnh hiệu quả hơn và giảm rõ rệt tần suất cơn kịch phát ở cả BN người lớn¹⁰ và trẻ em.¹¹ Tuy nhiên, do không có những ưu điểm rõ rệt trong việc kiểm soát triệu chứng hàng ngày, nên test này được khuyến cáo chỉ sử dụng trên các đối tượng có nguy cơ cao bị cơn kịch phát.

Khuyến cáo của GINA

Trong khi các phiên bản trước đây kết luận rằng thiếu bằng chứng để khuyến cáo phép đo NO trong chẩn đoán và theo dõi hen, phiên bản mới nhất của GINA (năm 2017)¹ khuyến cáo nên xem nồng độ NO khí thở ra cao (hơn 300% giá trị dự đoán và/hoặc 50 ppb) như một dấu hiệu độc lập về nguy cơ cơn hen kịch phát¹² và là dấu hiệu đáp ứng với liệu pháp ICS ở BN hen dị ứng.¹³ Ngược lại, các giá trị bình thường hoặc thấp của NO khí thở ra không loại trừ hen theo các tiêu chí của GINA.¹

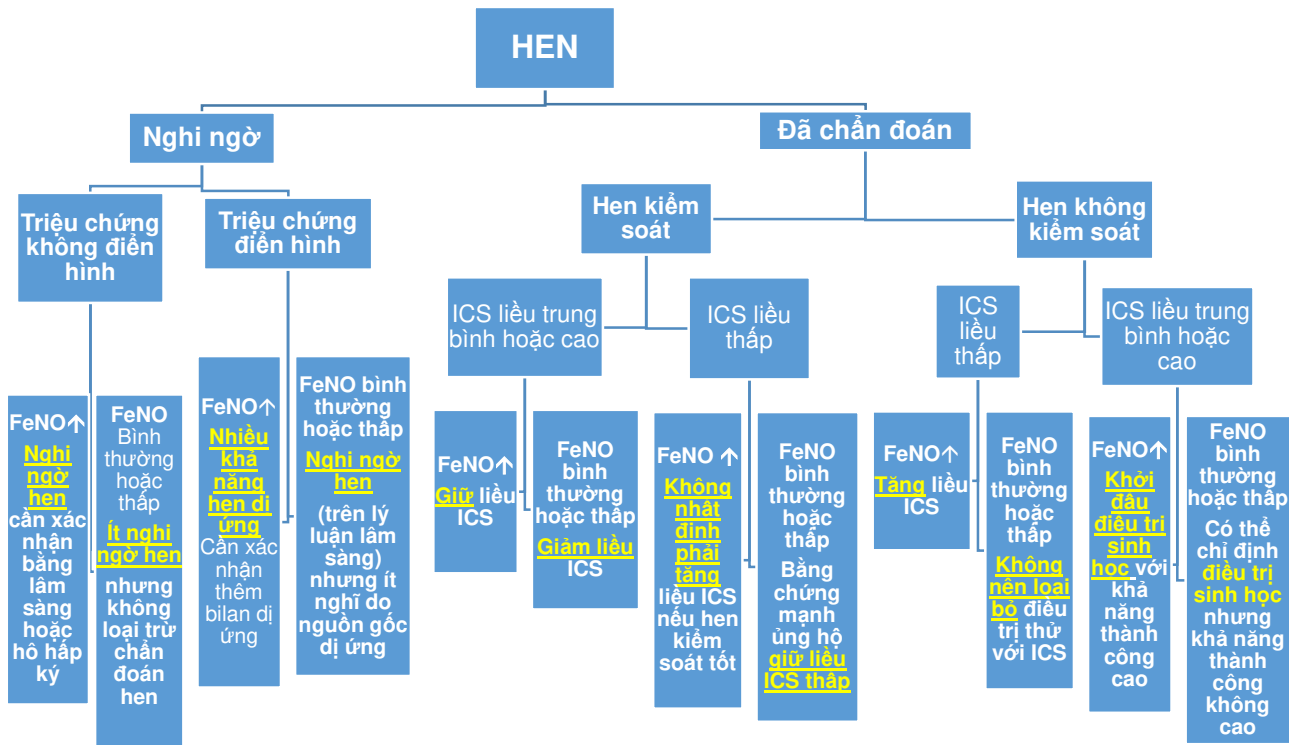
Các khuyến cáo tầm quốc gia

Có rất nhiều các khuyến cáo quốc gia, đặc biệt tại Pháp, năm 2015, Hội Phổi các nước nói tiếng Pháp đã xuất bản khuyến nghị chi tiết về vai trò của đo FeNO trong đánh giá viêm phế quản ở bệnh hen.¹⁴ Khuyến cáo này nhấn mạnh: (1) đặc điểm không xâm lấn của test; (2) sự tiện dụng; (3) kết quả nhanh chóng, (4) mối liên hệ chặt chẽ về mức độ sản xuất NO và mức độ viêm tỳ 2; (5) mối tương quan nghịch giữa sự sản xuất NO và hiệu quả kháng viêm của glucocorticoide. Bên cạnh đó, các khuyến cáo của 15 Hội Y khoa Tây Ban Nha (năm 2016)¹⁵ và Hội Dị ứng Nhật Bản (năm 2017)¹⁶ đều đã đề nghị test này trong chẩn đoán và theo dõi hen¹⁵ cũng như phát hiện và định lượng mức độ viêm tỳ 2 trên BN hen.¹⁶

Tất cả đều thống nhất rằng nồng độ phân suất NO khí thở ra là một dấu ấn viêm, đặc biệt là viêm tỳ 2. Tuy chưa có những bằng chứng chính thức về mức độ viêm và lượng NO được tổng hợp, nhưng giả thiết về mối tương quan trực tiếp giữa nồng độ NO khí thở ra và viêm là hợp lý, đặc biệt khi hiểu rõ về đặc điểm sinh học của NO. Thực vậy, rất hợp lý khi khuyến cáo GINA cũng cho rằng nồng độ NO khí thở ra càng cao thì hiện tượng viêm phế quản càng nhiều và khả năng xảy ra cơn hen kịch phát càng cao.¹ Tương tự, nồng độ NO khí thở ra càng cao ở những BN chưa phòng ngừa bằng ICS giúp tiên đoán hiệu quả của ICS trên đối tượng này càng cao.¹ Hơn nữa, ở những BN hen nặng không đáp ứng với corticoid, chỉ số NO cao cũng tiên lượng khả năng cao đáp ứng với các trị liệu sinh học mới và đắt tiền (kháng thể đơn dòng chống IgE hay interleukin 4, 5, 13). Cuối cùng, sự tồn tại kéo dài chỉ số NO cao giúp phát hiện sự kém tuân thủ điều trị – yếu tố làm xấu thêm hen nặng.¹⁷

Ứng dụng FeNO trong chẩn đoán theo dõi hen (theo Hội Phổi tiếng Pháp) (Hình 3)

Về việc chẩn đoán và theo dõi hen (phòng ngừa hay không với ICS), không nên mong chờ test FeNO hơn những gì mà test này có thể mang lại đó là đánh giá không xâm lấn viêm tỳ 2. Xét độc lập, đo NO có hiệu suất tốt hơn (độ nhạy và độ đặc hiệu) so với các phương pháp thăm dò chức năng hô hấp khác (FEV₁, lưu



Hình 3: Sơ đồ ứng dụng FeNO trong chẩn đoán và theo dõi hen

lượng đỉnh và/hoặc test methacholine). Độ nhạy và độ đặc hiệu của đo FeNO tương đương với xét nghiệm định lượng bạch cầu ái toan trong đàm nhưng với lợi thế là đơn giản hơn và ít xâm lấn hơn so với xét nghiệm này. Đã có nhiều nghiên cứu trước đây nhằm so sánh riêng lẻ FeNO với tất cả các phương pháp còn lại (khám lâm sàng, bảng câu hỏi kiểm soát hen, đo FEV₁) thì không có ý nghĩa, vì không có một phương pháp riêng lẻ nào có thể thay thế tất cả các phương pháp còn lại. Mặt khác, các nghiên cứu đánh giá sự đóng góp của NO vào những phương pháp sẵn có (so sánh đánh giá dựa trên FeNO + các phương pháp khác với đánh giá không sử dụng FeNO) đã cho thấy lợi ích của FeNO.^{10,11}

Mối tương quan giữa FeNO và các test cơ thắt phế quản

Phần cuối của bài tổng quan này đề cập về mối liên quan giữa 2 đặc tính “chìa khóa” của hen: viêm đường thở, mà FeNO đại diện, với tính tăng đáp ứng đường dẫn khí, được đánh giá qua test cơ thắt phế quản. Các kết quả nghiên cứu báo cáo cho đến nay vẫn còn nhiều tranh cãi.

Cơ chế cơ bản của tăng đáp ứng đường thở

với mannitol và methacholine có thể liên quan đến viêm đường dẫn khí thông qua các quá trình khác nhau.^{18,19} Các chemokine độc tế bào, như protein cation eosinophil, có thể làm tăng khả năng tiếp cận của methacholine vào các tế bào cơ trơn thông qua màng đáy.²⁰ Ngoài ra, đáp ứng với methacholine được chứng minh là phụ thuộc một phần vào đường kính đường thở; đặc biệt, tăng đáp ứng đường thở với methacholine đã được ghi nhận ở những người không hen mà có đường thở nhỏ, như trẻ em và BN COPD.²¹ Trong khi đó, mannitol là một kích thích thẩm thấu gây giải phóng các chất viêm trung gian từ các tế bào viêm trong niêm mạc phế quản, từ đó làm hẹp đường thở; do đó test cơ thắt phế quản với mannitol phụ thuộc rất nhiều vào sự có mặt của các tế bào viêm trong đường thở.^{22,23}

Nhiều nghiên cứu trên hen người lớn đã xác định mối quan hệ giữa test cơ thắt phế quản và FeNO; cụ thể, FeNO thể hiện mối tương quan với test gián tiếp mạnh hơn so với test trực tiếp.²⁴⁻²⁷ Ngoài ra, trong số những người lớn bị hen, FeNO tương quan đáng kể với test gián tiếp ở cơ địa dị ứng, nhưng không thấy ở người không dị ứng.²⁶ Tương tự, ở trẻ bị hen dị ứng,

một số nghiên cứu trước đây cho thấy sự tăng FeNO có tương quan chặt chẽ với sự co thắt phế quản do gắng sức,²⁴ và một vài báo cáo gần đây cho thấy có mối liên hệ rõ rệt giữa FeNO với test co thắt phế quản với Adenosine 5'-monophosphate²⁸ và với mannitol²⁹ hơn so với methacholine ở trẻ hen chưa dùng steroid.

Tính tăng đáp ứng phế quản với mannitol tương quan mạnh hơn với viêm đường dẫn khí tăng bạch cầu ái toan và cải thiện nhanh chóng khi điều trị bằng ICS.²⁷ Trên đối tượng trẻ em, mối liên quan giữa FeNO và tăng đáp ứng phế quản với mannitol đã được quan sát thấy ở nhóm chưa dùng steroid, nhưng không ở nhóm đã dùng steroid.²⁹ Tương tự, ở BN hen người lớn²⁵ và người trẻ tuổi²⁶ chưa dùng steroid, tương quan giữa FeNO với test gián tiếp mạnh mẽ hơn so với test trực tiếp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- GINA. *GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2017; Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
- Wadsworth, S.J., D.D. Sin, and D.R. Dorscheid, *Clinical update on the use of biomarkers of airway inflammation in the management of asthma*. Journal of Asthma and Allergy, 2011. 4: p. 77-86.
- James, A., *Airway remodeling in asthma*. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2005. 11(1): p. 1-6.
- Aubier, M. and R. Pariente, *Pneumologie*, in *Pneumologie*. 1996, Medecine Sciences Flammarion. p. 731-740.
- Cockcroft, D.W., et al., *Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students*. J Allergy Clin Immunol, 1992. 89(1 Pt 1): p. 23-30.
- Joos, G.F., et al., *Indirect airway challenges*. Eur Respir J, 2003. 21(6): p. 1050-68.
- Taylor, D.R., et al., *A new perspective on concepts of asthma severity and control*. Eur Respir J, 2008. 32(3): p. 545-54.
- Sont, J.K., et al., *Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. 159(4 Pt 1): p. 1043-51.
- Leuppi, J.D., et al., *Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 163(2): p. 406-12.
- Petsky, H.L., et al., *Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 9: p. CD011440.
- Petsky, H.L., K.M. Kew, and A.B. Chang, *Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 11: p. CD011439.
- Zeiger, R.S., et al., *Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids*. J Allergy Clin Immunol, 2011. 128(2): p. 412-4.
- Dweik, R.A., 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): p. 602-15.
- Dinh-Xuan, A.T., et al., *Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from the French Speaking Respiratory Society*. Rev Mal Respir, 2015. 32(2): p. 193-215.
- Plaza Moral, V., et al., *Spanish Guideline on the Management of Asthma*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2016. 26 Suppl 1:p.1-92.
- Ichinose, M., et al., *Japanese guidelines for adult asthma 2017*. Allergol Int, 2017. 66(2): p. 163-189.
- McNicholl, D.M., et al., *The Utility of Fractional Exhaled Nitric Oxide Suppression in the Identification of Nonadherence in Difficult Asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. 186(11): p. 1102-1108.
- Anderson, S.D., *Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance*. Chest, 2010. 138(2 Suppl): p. 25S-30S.
- Cockcroft, D.W., *Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance*. Chest, 2010. 138(2 Suppl): p. 18S-24S.
- Möller, G.M., et al., *Eosinophils in the bronchial mucosa in relation to methacholine dose-response curves in atopic asthma*. Journal of Applied Physiology, 1999. 86(4): p. 1352-1356.
- Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing—1999*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2000. 161(1): p. 309-329.
- Brannan, J.D., et al., *Evidence of mast cell activation and leukotriene release after mannitol inhalation*. Eur Respir J, 2003. 22(3): p. 491-6.
- Brannan, J.D., et al., *Inhibition of mast cell PGD2 release protects against mannitol-induced airway narrowing*. Eur Respir J, 2006. 27(5): p. 944-50.
- Grzelewski, T., et al., *Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) may predict exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in school-children with atopic asthma*. Nitric Oxide, 2012. 27(2): p.82-7.
- Porsbjerg, C., et al., *Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients*. Clin Exp Allergy, 2008. 38(1): p. 43-50.
- Rouhos, A., et al., *Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in young male conscripts: association only in atopics*. Allergy, 2005. 60(12): p. 1493-1498.
- Sverrild, A., et al., *Airway hyperresponsiveness to mannitol and methacholine and exhaled nitric oxide: a random-sample population study*. J Allergy Clin Immunol, 2010. 126(5): p. 952-8.
- Perzanowski, M.S. and Y. Yoo, *Exhaled Nitric Oxide and Airway Hyperresponsiveness to Adenosine 5'-monophosphate and Methacholine in Children with Asthma*. International Archives of Allergy and Immunology, 2015. 166(2): p. 107-113.
- Park, Y.A., et al., *Airway hyperresponsiveness to mannitol and methacholine and exhaled nitric oxide in children with asthma*. J Asthma, 2017. 54(6): p. 644-651.

Người phản biện: PGS TS TRẦN VĂN NGỌC, email: tranvanngocdhyd@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 02/01/2018

Ngày phản biện: 02/03/2018

Ngày đăng báo: 22/03/2018