

TƯƠNG QUAN GIỮA MỨC NITRIC OXIDE TRONG KHÍ THỞ RA VỚI MỘT VÀI ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ CÁC MỨC ĐỘ KIỂM SOÁT HEN Ở BỆNH NHÂN HEN PHẾ QUẢN NGƯỜI LỚN

Lê Quốc Gia¹, Phan Thu Phương^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hen phế quản là một bệnh viêm mạn tính đường hô hấp thường gặp và ngày càng gia tăng trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Mức nitric oxide trong khí thở ra (FeNO) được xem là chất chỉ điểm viêm trong hen. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng, FeNO có thể được dùng để hỗ trợ chẩn đoán cũng như kiểm soát hen phế quản. Chưa rõ FeNO có tương quan với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mức độ kiểm soát hen của bệnh nhân hay không. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên bệnh nhân đến khám và quản lý tại phòng khám quản lý bệnh phổi tắc nghẽn và hen phế quản – Bệnh viện Bạch Mai từ 10/2021 đến 06/2022. **Kết quả:** 109 bệnh nhân từ 22 - 85 tuổi (trung bình 56 tuổi), có 58,7% nữ và 41,3% nam tham gia nghiên cứu. Mức FeNO trung bình của bệnh nhân là $32,15 \pm 22,67$ ppb. FeNO có mối tương quan thuận và yếu với giá trị bạch cầu ái toan ($r=0,337, p<0,01$), tương quan nghịch và yếu ($r=-0,053, p=0,008$) với mức độ kiểm soát hen và không có liên quan với các đặc điểm lâm sàng của bệnh hen cũng như các chỉ số hô hấp ký. **Kết luận:** FeNO tương quan với số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi và tình trạng kiểm soát hen theo ACT.

Từ khóa: Hen phế quản, Nitric Oxide trong khí thở ra, FeNO, kiểm soát hen.

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN THE FRACTION OF EXHALED NITRIC OXIDE LEVEL WITH SOME CLINICAL, LABORATORY AND LEVELS OFF ASTHMA CONTROL IN ADULT PATIENTS

Background: Asthma is a common respiratory disease in adults that is increasing in the world as well as in Vietnam. The fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) level is considered a pointing marker in asthma. Many studies have shown that FeNO can be used to support to diagnosis and control of asthma in adults. However, it is not clear whether FeNO correlates with the clinical, laboratory, and level of asthma control of patients. **Methods:** A cross-sectional descriptive study on patients who came for examination and management at Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma Management Clinic at Bach Mai hospital from October 2021 to June 2022.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Lê Quốc Gia

Email: lequocgia1990@gmail.com

Ngày nhận bài: 30.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 24.10.2022

Ngày duyệt bài: 31.10.2022

Result: 109 adult asthmatic patients aged from 22 to 85 years old (mean 56 years old) participated in the study including 58.7% female and 41.3% male. The mean FeNO level of the patients is 32.15 ± 22.67 . The result shows that FeNO doesn't have a correlation with clinical asthma as well as spirometry. However, it has a positive correlation with the number of eosinophils and a negative correlation with the degree of asthma control. **Conclusion:** FeNO has an association with the number of eosinophils and asthma control status.

Keywords: Asthma, Fraction of exhaled nitric oxide, FeNO, asthma control.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản là một bệnh đặc trưng bởi tình trạng viêm mạn tính đường dẫn khí làm tăng phản ứng của phế quản thường xuyên với nhiều tác nhân kích thích, dẫn đến co thắt lan toả cơ trơn phế quản. Đây là bệnh hô hấp khá phổ biến và ngày càng gia tăng trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Việc chẩn đoán sớm để kịp thời điều trị và dự phòng cho bệnh nhân là vô cùng quan trọng để làm giảm gánh nặng bệnh tật và tử vong. Ngày nay, với sự phát triển của ngành sinh học phân tử đã giúp cho các thầy thuốc hiểu rõ hơn về cơ chế bệnh sinh, bệnh nguyên của hen phế quản là tình trạng viêm mạn tính đường thở. Tình trạng viêm này có thể được phát hiện bằng nhiều phương pháp cả xâm lấn và không xâm lấn. Đo nồng độ NO trong khí thở ra (FeNO) là phương pháp được áp dụng rộng rãi trên thế giới hiện nay để đánh giá tình trạng viêm đường thở. Đây là một phương pháp đơn giản, nhanh, không xâm lấn, có thể thực hiện lại nhiều lần và có giá trị trong hỗ trợ chẩn đoán cũng như kiểm soát hen phế quản. Chúng tôi muốn nghiên cứu xem FeNO có liên quan đến các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các mức độ kiểm soát hen theo ACT hay không. Từ đó để áp dụng FeNO trong chẩn đoán, quản lý và điều trị dự phòng hen phế quản.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang với 109 bệnh nhân hen đến khám và quản lý tại phòng quản lý hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, khoa Khám bệnh - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2021 đến hết tháng 08/2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định hen phế quản theo tiêu chuẩn của GINA 2020 và được đo FeNO

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu.
- Bệnh nhân không tham gia bất kỳ nghiên cứu nào khác.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân nhập viện điều trị nội trú trong vòng 1 tháng trước đó.
- Bệnh nhân mắc hội chứng chổng lấp hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (ACOS).
- Bệnh nhân có các bệnh lý kèm theo như: Ho ra máu, tràn khí màng phổi, COPD, bệnh tim bẩm sinh, suy tim nặng (phân loại NYHA III-IV), rối loạn tâm thần...

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu:

- Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng được thu thập bằng hình thức hỏi, thăm khám lâm sàng và thu thập các kết quả cận lâm sàng theo một bệnh án nghiên cứu nghiên cứu thống nhất.
- Hỏi bộ câu hỏi đánh giá kiểm soát hen (ATC).
- FeNO được đo bằng máy NIOXVERO của hãng MEDISOFT với lưu lượng 50 ml/s theo tiêu chuẩn đo FeNO của Hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS)

năm 2005.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu:

- Số liệu được nhập bằng phần mềm excel và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.
- Phép kiểm Student test được sử dụng để so sánh trung bình giữa 2 nhóm, kiểm định ANOVA để so sánh trung bình 3 nhóm trở lên đối với biến chuẩn. Phép kiểm so sánh trung vị Mann-Whitney U hay Kruskal Wallis cho 2 nhóm hay từ 3 nhóm trở lên đối với biến không chuẩn.
- Các giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 10/2021 đến hết tháng 08/2022 có tổng cộng 109 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu và phân tích. Tất cả bệnh nhân đều được đo FeNO với giá trị trung bình là 32,15 ppb ($\pm 22,67$ ppb). Mức FeNO thấp (< 25 ppb), trung bình (25-50 ppb) và cao (> 50 ppb) với tỷ lệ lần lượt là: 45,9%; 33,9% và 20,2%.

Sự liên quan giữa FeNO với các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân được trình bày trong bảng số 1 và với các chỉ số hô hấp ký được trình bày trong bảng số 2. Mỗi tương quan giữa FeNO với số lượng bạch cầu ái toan và liên quan với các mức độ kiểm soát hen được trình bày trong biểu đồ 1 và biểu đồ 2.

Bảng 1. So sánh trung bình FeNO giữa các phân nhóm bệnh nhân khác nhau

| Đặc điểm bệnh nhân | | n (%) | Mức FeNO Trung bình \pm SD | p |
|---|-----------|-----------|------------------------------|-------|
| Giới | Nam | 45 (41,3) | 31,64 \pm 19,40 | 0,868 |
| | Nữ | 64 (58,7) | 32,50 \pm 24,86 | |
| Tuổi | ≥ 50 | 75 (68,8) | 30,24 \pm 19,39 | 0,327 |
| | < 50 | 34 (31,2) | 36,35 \pm 28,51 | |
| Thời gian mắc hen | < 5 | 38 (34,9) | 32,29 \pm 20,04 | 0,915 |
| | 5 - 9 | 18 (16,5) | 37,67 \pm 34,62 | |
| | 10 - 19 | 22 (20,2) | 29,64 \pm 21,35 | |
| | ≥ 20 | 31 (28,4) | 30,55 \pm 18,20 | |
| Tiền sử dị ứng thức ăn và/hoặc thuốc | Có | 30 (45,9) | 37,57 \pm 29,72 | 0,335 |
| | Không | 79 (51,4) | 30,09 \pm 18,18 | |
| Tiền sử viêm mũi dị ứng | Có | 75 (68,8) | 33,89 \pm 19,68 | 0,124 |
| | Không | 34 (31,2) | 31,29 \pm 18,13 | |
| Tiền sử hút thuốc | Có | 36 (33,0) | 33,58 \pm 19,56 | 0,334 |
| | Không | 73 (67,0) | 31,44 \pm 24,16 | |
| Tiền sử gia đình có người mắc hen, dị ứng | Có | 49 (45,0) | 30,20 \pm 20,03 | 0,617 |
| | Không | 60 (55,0) | 33,73 \pm 24,67 | |

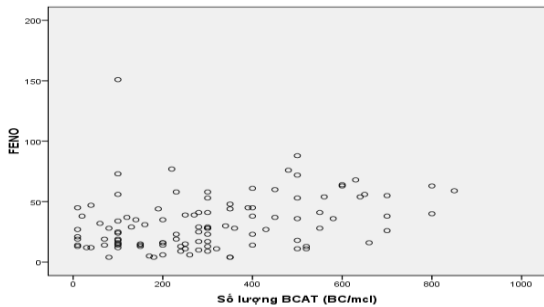
Nhận xét: FeNO hầu như không khác biệt giữa các bệnh nhân có đặc điểm dịch tễ và lâm sàng khác nhau trừ tiền sử viêm mũi dị ứng. Những bệnh nhân có tiền sử viêm mũi dị ứng có FeNO cao hơn so với nhóm không có tiền sử viêm mũi dị ứng ($p=0,024$).

Bảng 2. Hệ số tương quan giữa FeNO và

các chỉ số đo chức năng hô hấp

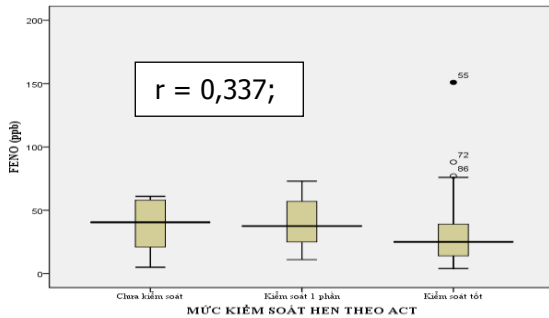
| Tham số | FeNO | |
|----------|---------|-------|
| | r | p |
| %FVC | 0,008 | 0,934 |
| %FEV1 | - 0,084 | 0,388 |
| %PEF | - 0,226 | 0,118 |
| FEV1/FVC | - 0,150 | 0,119 |

Nhận xét: Tất cả các chỉ số đo chức năng hô hấp đều không có mối tương quan với FeNO.



Biểu đồ 1. Biểu đồ phân tán mô tả mối tương quan giữa FeNO và số lượng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi

Nhận xét: FeNO và số lượng bạch cầu ái toan có tương quan thuận và yếu với $r = 0,337$ ($p < 0,001$).



Biểu đồ 2. Nồng độ FeNO theo các mức kiểm soát hen

Nhận xét: Nồng độ FeNO của các mức kiểm soát tốt, kiểm soát một phần và không kiểm soát theo ATC lần lượt là $37,67 (\pm 22,94)$; $39,70 (\pm 18,97)$ và $29,93 (\pm 23,25)$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Điểm chung. Trong khoảng thời gian nghiên cứu từ tháng 10 năm 2021 đến hết tháng 8 năm 2022, chúng tôi tiến hành hỏi bệnh, thăm khám và thu thập số liệu cận lâm sàng của 109 bệnh nhân đến khám, quản lý tại phòng khám quản lý bệnh phổi tắc nghẽn và hen phế quản tại khoa khám bệnh – Bệnh viện Bạch Mai.

Về giới: hen phế quản có thể gặp ở cả 2 giới nam và nữ với tỉ lệ nữ/nam: 1,3/1. Cụ thể là nữ có 65 bệnh nhân chiếm 56,5%; nam có 50 BN chiếm 43,5%. Sự khác biệt về giới có lẽ là do ảnh hưởng của nội tiết tố nữ tới sự hình thành và tiến triển của bệnh hen.

Về tuổi: Tuổi trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là $56,9 \pm 14,9$ dao động từ 22 tuổi đến 85 tuổi. Điều này có thể là do tuổi càng cao

làm cho hệ miễn dịch càng suy giảm nên các yếu tố nguy cơ có cơ hội làm bùng phát cơn hen hơn.

Về tiền sử mắc các bệnh dị ứng: có 18,3% BN có tiền sử dị ứng thức ăn, thời tiết; 12,2% BN dị ứng thuốc; 29,6% BN có tiền sử mề đay và đặc biệt có tới 80 BN trong tổng số 109 BN (69,9%) có viêm mũi dị ứng.

4.2. Liên quan giữa FeNO và một số đặc điểm dịch tễ của bệnh hen. Liên quan giữa FeNO và giới tính: Theo bảng 1, FeNO trung bình của của nam là $32,50 (\pm 24,86)$ cao hơn so với FeNO trung bình của nữ là $31,64 (\pm 19,40)$. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của Taylor và cộng sự¹ cho thấy nồng độ FeNO trung bình của nữ thấp hơn so với nam giới. Sở dĩ có sự chênh lệch như vậy là do có sự khác nhau về hormon giữa nam và nữ.

Về tuổi: Ở bệnh nhi, FeNO được xem là tăng lên theo tuổi nghĩa là tuổi càng lớn thì nồng độ FeNO càng tăng. Điều này có thể do diện tích đường thở tăng lên làm tăng giá trị FeNO. Tuy nhiên ở người trưởng thành, thì có nhiều nghiên cứu chứng minh là không có sự tương quan giữa FeNO và tuổi. Nghiên cứu của Mario Olivieri và cộng sự² cho thấy không có sự liên quan về giá trị của FeNO so với tuổi ở người lớn.

Về thời gian mắc hen: Theo nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mắc hen (dưới và trên 20 năm) không có liên quan đến giá trị nồng độ FeNO của BN ($p > 0,005$). Nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Nishimoto và cộng sự năm 2017 trên 41 BN và cho kết quả không có sự tương quan giữa FeNO và thời gian mắc hen³.

Về tiền sử dị ứng (thuốc và thức ăn): Nhiều nghiên cứu cho thấy tình trạng viêm theo hướng tăng bạch cầu ưa axit cao hơn ở nhóm bệnh nhân có tiền sử dị ứng so với nhóm không có dị ứng. Tuy nhiên một vài nghiên cứu lại không thấy có mối liên quan giữa 2 nhóm này. Theo Dương Quý Sỹ và cs nghiên cứu trên 2 nhóm đối tượng có viêm mũi dị ứng và không có viêm mũi dị ứng thì giá trị FeNO trung bình lần lượt là 10 ± 4 ppb và 12 ± 6 ppb, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê⁴ và phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Tiền sử hút thuốc lá: Nhiều nghiên cứu cho rằng, hút thuốc lá làm giảm giá trị của FeNO từ 40 – 60% so với người không hút, thậm chí là ở trẻ em có phơi nhiễm với khói thuốc lá cũng có FeNO thấp hơn so với trẻ không phơi nhiễm⁵. Tuy nhiên nghiên theo một nghiên cứu lớn của Toren và cộng sự tại Thụy Điển năm 2017 trên 3378 đối tượng chia thành 2 nhóm có và không hút thuốc nhận thấy không có sự khác biệt về

nồng độ FeNO giữa người có hút và không hút thuốc lá⁶. Kết quả này tương tự như với nghiên cứu của chúng tôi.

4.3. Tương quan giữa FeNO và các chỉ số đo chức năng hô hấp. Nồng độ FeNO và các chỉ số đo chức năng hô hấp đều có vai trò quan trọng trong chẩn đoán và điều trị dự phòng hen phế quản. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối tương quan giữa FeNO với các chỉ số % dự đoán FEV₁, FVC, PEF và tỷ số FEV₁/FVC. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Gemicioglu và cộng sự vào các năm 2014 trên 416 bệnh nhân hen đang được điều trị nhận thấy không tìm thấy được mối tương quan nào giữa FeNO và các chỉ số đo chức năng hô hấp⁷. Nghiên cứu của Senna và cộng sự chỉ ra không có mối tương quan giữa FeNO với % FEV₁ dự đoán.

4.4. Tương quan giữa FeNO và bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi. Mối liên quan giữa FeNO và bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi được thể hiện trong nhiều nghiên cứu. Nghiên cứu của Schleich và cộng sự năm 2010 trên 295 bệnh nhân hen, nhận thấy có mối tương quan giữa FeNO với bạch cầu ái toan trong máu⁸. Một nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2018 của tác giả Jie Gao cho thấy FeNO và bạch cầu ái toan trong máu có mối quan hệ thuận chiều với $r = 0,3647$, $p=0,0013$ ⁹. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có mối tương quan giữa 2 yếu tố này với điểm cắt số lượng bạch cầu ái toan là 300 BC/ μ l ($p=0,003$).

4.5. Tương quan giữa FeNO và kiểm soát hen theo ACT. Về trung bình FeNO khác nhau giữa 3 mức kiểm soát hen theo ACT thì nhiều nghiên cứu đã ghi nhận sự khác biệt này. Nghiên cứu của Papakosta¹⁰ năm 2011 trên 160 bệnh nhân hen ghi nhận mức FeNO trung bình của 3 nhóm hen có mức kiểm soát khác nhau lần lượt là: 20,52 ppb; 24,39 ppb và 34,78 ppb ($p=0,038$). Nghiên cứu của tác giả Yangui F¹¹ và cs (2021) ghi nhận giá trị FeNO trung bình cao hơn đáng kể ở bệnh nhân hen suyễn không kiểm soát ($42,1 \pm 30,8$ ppb) so với nhóm được kiểm soát (27 ± 19 ppb) với $p = 0,01$ và gần giống với kết quả của chúng tôi trong nghiên cứu này.

Tóm lại, hiện tại có nhiều nghiên cứu trái ngược nhau trong nghiên cứu về mối tương quan giữa FeNO với các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và các mức độ kiểm soát hen. Tuy nhiên, theo như nghiên cứu của chúng tôi, thì FeNO có liên quan với bạch cầu ái toan và mức kiểm soát hen dù mối tương quan là yếu do cỡ mẫu nhỏ và nghiên cứu này chỉ được thực hiện tại Bệnh viện

Bạch Mai nên không mang tính đại diện toàn bộ bệnh nhân hen tại Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

FeNO là chất chỉ điểm viêm trong hen và có liên quan với số lượng bạch cầu ái toan và các mức độ kiểm soát hen nhưng không liên quan với các đặc điểm dịch tễ và các chỉ số hô hấp kí ở bệnh nhân. Do vậy, có thể sử dụng FeNO trong quản lý và điều trị dự phòng hen phế quản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Taylor DR, Mandhane P, Greene JM, et al.** Factors affecting exhaled nitric oxide measurements: the effect of sex. *Respiratory research*. Nov 15 2007;8(1):82.
- Olivieri M, Talamini G, Corradi M, et al.** Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respiratory research*. Jun 30 2006;7(1):94.
- Nishimoto K, Karayama M, Inui N, et al.** Relationship between fraction of exhaled nitric oxide and airway morphology assessed by three-dimensional CT analysis in asthma. *Scientific reports*. Aug 31 2017;7(1):10187.
- Dương Quý Sỹ.** Đo oxit nito khí thở ra trong bệnh lý bộ máy hô hấp. Nhà xuất bản Y học. 2014.
- de la Riva-Velasco E, Krishnan S, Dozor AJ.** Relationship between exhaled nitric oxide and exposure to low-level environmental tobacco smoke in children with asthma on inhaled corticosteroids. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. Sep 2012;49(7):673-678.
- Torén K, Murgía N, Schiöler L, Bake B, Olin AC.** Reference values of fractional excretion of exhaled nitric oxide among non-smokers and current smokers. *BMC pulmonary medicine*. Aug 25 2017;17(1):118.
- Gemicioglu B, Musellim B, Dogan I, Guven K.** Fractional exhaled nitric oxide (FeNo) in different asthma phenotypes. *Allergy & rhinology (Providence, R.I.)*. Jan 2014;5(3):157-161.
- Schleich FN, Seidel L, Sele J, et al.** Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count $\geq 3\%$ in a cohort of unselected patients with asthma. *Thorax*. Dec 2010;65(12):1039-1044.
- Gao J, Wu F.** Association between fractional exhaled nitric oxide, sputum induction and peripheral blood eosinophil in uncontrolled asthma. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;14:21.
- Papakosta D, Latsios D, Manika K, Porpodis K, Kontakioti E, Gioulekas D.** Asthma control test is correlated to FEV₁ and nitric oxide in Greek asthmatic patients: influence of treatment. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. Nov 2011;48(9):901-906.
- Yangui F, Ayari R, Abouda M, Charfi MR.** The relationship between the fraction of exhaled nitric oxide and the level of asthma control. *La Tunisie medicale*. Jul 2019;97(7):891-897.