

# ĐÁNH GIÁ CẢI THIỆN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM MŨI DỊ ỨNG ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU ĐƯỜNG DƯỚI LƯỠI BẰNG DỊ NGUYÊN *DERMATOPHAGODES PTERONYSSINUS* (D.PT)

NGUYỄN TRỌNG TÀI - Đại học Y Hà Nội  
PHẠM QUANG HOÀI - Bệnh Viện Việt Nam Cu Ba Hà Nội  
VÕ THANH QUANG - Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương  
LƯƠNG XUÂN HIẾN - Đại học Y Thái Bình

## TÓM TẮT

Điều trị miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên là phương pháp điều trị duy nhất có thể thay đổi tiến triển tự nhiên của các bệnh dị ứng đường khí. Điều trị miễn dịch đường dưới lưỡi (SLIT) đặc biệt được ưa thích hơn do tính dễ sử dụng và độ an toàn.

Mục đích của nghiên cứu là đánh giá cải thiện lâm sàng của Điều trị miễn dịch đường dưới lưỡi đối với bệnh viêm mũi dị ứng (VMDU) do dị nguyên D.pt và chứng minh hiệu quả của nó bằng các phương pháp như Prick-test và sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng. 40 bệnh nhân được chẩn đoán VMDU và được điều trị bằng phương pháp miễn dịch đường dưới lưỡi đã tham gia vào nghiên cứu này và được theo dõi trước và sau điều trị trong 2 năm. Tiến hành so sánh thống kê dữ liệu thu được ở giai đoạn cuối của nghiên cứu. Tất cả các triệu chứng bao gồm: chảy nước mũi, hắt hơi, tắc mũi và ngứa mũi. Và các phát hiện lâm sàng bao gồm màu niêm mạc mũi thấp hơn, sung huyết niêm mạc mũi và chảy nước mũi, giảm đáng kể sau 2 năm điều trị miễn dịch đường dưới lưỡi ( $p < 0.001$ ). Có sự giảm đáng kể đường sần của test lấy da trước và sau điều trị. Có sự cải thiện đáng kể các triệu chứng lâm sàng, tốt và khá đạt 75%.

Các kết quả của chúng tôi chứng tỏ rằng điều trị trong vòng 2 năm bằng SLIT có hiệu quả và an toàn, làm giảm đáng kể các triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân mắc cảm với mạt bụi nhà.

Từ khoá; đường dưới lưỡi, viêm mũi dị ứng, dị nguyên D.pt.

## SUMMARY

Allergen specific Immunotherapy is believed to be only treatment method that can change natural history of airborne allergic diseases. Sublingual Immunotherapy (SLIT) is especially preferred due to its ease of use and safety.

The purpose of this study is the evaluation of clinical improvements in patients with allergic rhinitis caused by house dust mite (D.pt) allergen after using SLIT. And we demonstrate the efficacy of SLIT by using Prick test and clinical symptoms analysis. 40 patients diagnosed as allergic rhinitis and treated by SLIT were included in this study and were followed for 2 years. We compared statistically the data at the end of study. All symptoms consist of nasal discharge, sneezing, nasal obstruction and itching, as well as all clinical findings, including lower turbinate colour,

turbinate congestion, and nasal discharge, observed by the physician, were significantly decreased after SLIT for 2 years ( $p < 0.001$ ). The diameter of Synanthema in Prick test was reduced significantly when comparing the the results before and after the treatment. All symptoms were improved, good and very good treatment results were 75%.

The results demonstrated that 2 year-long SLIT is effective and safe and reduce significantly the clinical symptoms in the patients sensitive to house dust mite (D.pt)

Keywords: Sublingual Immunotherapy, house dust mite, allergic rhinitis.

## ĐẶT VẤN ĐỀ:

Viêm mũi dị ứng là bệnh rất phổ biến trong chuyên khoa Tai Mũi Họng và chuyên khoa Dị ứng ở các nước trên thế giới. Chiến lược điều trị Viêm mũi dị ứng phụ thuộc vào 4 nguyên lý cơ bản là tránh tiếp xúc với dị nguyên, điều trị thuốc, điều trị miễn dịch đặc hiệu và tuyên truyền giáo dục cho bệnh nhân.

Tất cả các thuốc điều trị dị ứng hiện có chỉ hướng tới cải thiện các triệu chứng của dị ứng mà không tác động đến những nguyên nhân gây ra hoặc ảnh hưởng đến xu hướng phát triển tự nhiên ngày càng xấu đi của bệnh.

Mục đích của điều trị miễn dịch đặc hiệu là làm cho bệnh nhân trở nên dung nạp đối với dị nguyên mà họ mắc cảm bằng cách cho tiếp xúc đều đặn với chính những dị nguyên đó. Miễn dịch liệu pháp bằng đường tiêm làm giảm đáng kể các triệu chứng và số lượng thuốc sử dụng nhưng việc ứng dụng phương pháp này đôi khi bị hạn chế do có một số tác dụng phụ có thể xảy ra. Bởi vậy miễn dịch liệu pháp bằng đường dưới lưỡi hiện đang thu hút các nhà lâm sàng.

## ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

40 bệnh nhân lứa tuổi từ 16 - 50 được chẩn đoán mắc bệnh Viêm mũi dị ứng do mạt bụi nhà *D.pteronysinus* qua khai thác bệnh sử, khám lâm sàng, test lấy da, xét nghiệm dịch mũi, xét nghiệm phản ứng phản hủy mastocyte. Tất cả các bệnh nhân đều có test lấy da dương tính với dị nguyên *D.pteronysinus*.

### 1. Phương pháp nghiên cứu

áp dụng phương pháp thử nghiệm lâm sàng theo nghiên cứu dọc, tiến cứu.

Thời gian nghiên cứu từ tháng tháng 10/2007 đến 05/2009.

- **Test lấy da** được coi như một xét nghiệm chuẩn để lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu, sau khi đã khám kỹ về lâm sàng:

Test da được thực hiện bằng cách đưa lên da 1 lượng nhỏ dị nguyên bôi nhụy *D.pteronyssinus* đậm đặc, sau đó lấy da qua dung dịch vào lớp biểu bì với lưỡi trích test lấy 1 mm. Đánh giá phản ứng da dựa trên quan hệ giữa đường kính ban sẩn của phản ứng da do dung dịch dị nguyên và so sánh với chất đối chứng dương (dung dịch histamine), đọc sau phản ứng 15 phút.

Đường kính ban sẩn gây ra do dị nguyên rộng hơn đối chứng histamine thì đọc là 4+, bằng đối chứng dương thì là 3+, bằng 2/3 đối chứng dương là 2+, và bằng 1/3 thì là 1+.

#### Điểm triệu chứng

Để đánh giá và so sánh thống kê, các triệu chứng như chảy nước mũi, hắt hơi, tắc mũi, và ngứa mũi, tất cả được đánh giá và mã hóa như sau: 0 = Không, 1 = ít, 2= thường gặp, 3= trầm trọng. Các nội dung được đánh giá đối với mỗi triệu chứng.

#### Các kết quả lâm sàng

Các kết quả lâm sàng như màu niêm mạc mũi

dưới, xung huyết niêm mạc mũi và chảy nước mũi được theo dõi bởi bác sỹ, được đánh giá và mã hóa như sau: 0= không, 1= ít, 2= thường gặp, 3= trầm trọng. Phân tích thống kê được thực hiện sử dụng dữ liệu ban đầu và cuối cùng thu được.

Số liệu nghiên cứu được xử lý toán thống kê theo chương trình STA-WIN.

#### - Điều trị miễn dịch liệu pháp đường nhỏ dưới lưỡi:

Nghiên cứu tiến cứu và thử nghiệm lâm sàng tự đối chứng

Bảng 1. Phác đồ và thời gian điều trị

Dị nguyên <i>D.pteronyssinus</i>			
Thì bắt đầu (24 ngày)			
Ngày 1- 4: 1 đến 10 giọt 1 IR/ml	Ngày 5- 8: 1 đến 10 giọt 10 IR/ml	Ngày 9-15: 1 đến 20 giọt 100 IR/ml	Ngày 16-24 : 5 đến 20 giọt 300 IR/ml
Thì duy trì (300 IR/ml)			
20 giọt /ngày trong vòng 4 tuần, sau đó 20 giọt 3 lần/ tuần trong vòng 24 tháng			

Liều lượng cần được điều chỉnh trên cơ sở tính phản ứng của mỗi bệnh nhân.

Bảng 2. Đánh giá hiệu quả điều trị về mặt lâm sàng

Tiêu chuẩn \ Mức độ	Tốt	Khá	Trung bình	Kém
1. Hắt hơi	Giảm 2 bậc (3 điểm)	Giảm 1 bậc và hết hẳn (2 điểm)	Giảm 1 bậc nhưng chưa hết hẳn (1 điểm)	Không giảm hoặc tăng (0 điểm)
2. Chảy mũi	Giảm 2 bậc (3 điểm)	Giảm 1 bậc và hết hẳn (2 điểm)	Giảm 1 bậc nhưng chưa hết hẳn (1 điểm)	Không giảm hoặc tăng (0 điểm)
3. Ngạt mũi	Giảm 2 bậc (3 điểm)	Giảm 1 bậc và hết hẳn (2 điểm)	Giảm 1 bậc nhưng chưa hết hẳn (1 điểm)	Không giảm hoặc tăng (0 điểm)
4. Ngứa mũi	Giảm 2 bậc (3 điểm)	Giảm 1 bậc và hết hẳn (2 điểm)	Giảm 1 bậc nhưng chưa hết hẳn (1 điểm)	Không giảm hoặc tăng (0 điểm)
5. Niêm mạc	Giảm 2 bậc (3 điểm)	Giảm 1 bậc và hết hẳn (2 điểm)	Giảm 1 bậc nhưng chưa hết hẳn (1 điểm)	Không giảm hoặc tăng (0 điểm)
6. Cuốn dưới	Giảm 2 bậc (3 điểm)	Giảm 1 bậc và hết hẳn (2 điểm)	Giảm 1 bậc nhưng chưa hết hẳn (1 điểm)	Không giảm hoặc tăng (0 điểm)
Hiệu quả về lâm sàng	14-18 điểm	9-13 điểm	4-8 điểm	0-3 điểm

## KẾT QUẢ

### 1. Kết quả thay đổi Test lấy da trước và sau điều trị miễn dịch đặc hiệu đường nhỏ dưới lưỡi

Trước điều trị, 100% bệnh nhân có test lấy da dương tính. Trong đó chủ yếu là mức độ (++) và (+++) chiếm 67,5%. Có 6 bệnh nhân mức độ (++++).

Sau 12 tháng điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có test lấy da dương tính giảm xuống rõ rệt chỉ còn 27,5%. Còn lại là âm tính 17,5%. Có bệnh nhân mức độ (+++) 2,5% và không có bệnh nhân nào ở mức (++++) nữa.

Như vậy sau điều trị, tỷ lệ dương tính của test lấy da

giảm rõ rệt. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

### 2. Tiến triển của các triệu chứng cơ năng

Sau đợt điều trị bằng phương pháp miễn dịch đặc hiệu với DN *D.pt*, các biểu hiện về lâm sàng đã có những thay đổi tích cực. Tiến triển về lâm sàng được chúng tôi theo dõi và đánh giá sau điều trị, đối chiếu với kết quả trước điều trị miễn dịch đặc hiệu.

Bảng 3. Tiến triển của các triệu chứng cơ năng sau điều trị

Triệu chứng / Đối tượng	Ngứa mũi (thường xuyên)	Hắt hơi (thường xuyên)	Chảy mũi trong từng cơn	Nóng rát trong mũi	Ngạt mũi thường xuyên	Ho, ngứa họng (thường xuyên)
Trước điều trị MDDH (n = 40)	38/40 (95%)	37/40 (92,5%)	37/40 (92,5%)	24/40 (60%)	21/40 (52,5%)	28/40 (70%)
Sau điều trị MDDH (n = 40)	21/40 (52,5%)	17/40 (42,5%)	18/40 (45%)	13/40 (32,5%)	17/40 (42,5%)	13/40 (32,5%)
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001

**Nhận xét:** Có sự thay đổi rõ rệt về triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị. Các triệu chứng như ngứa mũi thường xuyên, hắt hơi từng tràng, chảy mũi trong đã được cải thiện. Đa số các bệnh nhân đều trả lời có tiến triển tốt lên rõ rệt sau khi được điều trị giải mẫn cảm không phải dùng thuốc chống dị ứng thường xuyên như trước.

Biểu hiện ngạt tắc mũi biến chuyển ít. Có lẽ do cuốn mũi phì đại, diễn biến lâu ngày nên mức độ phục hồi chậm.

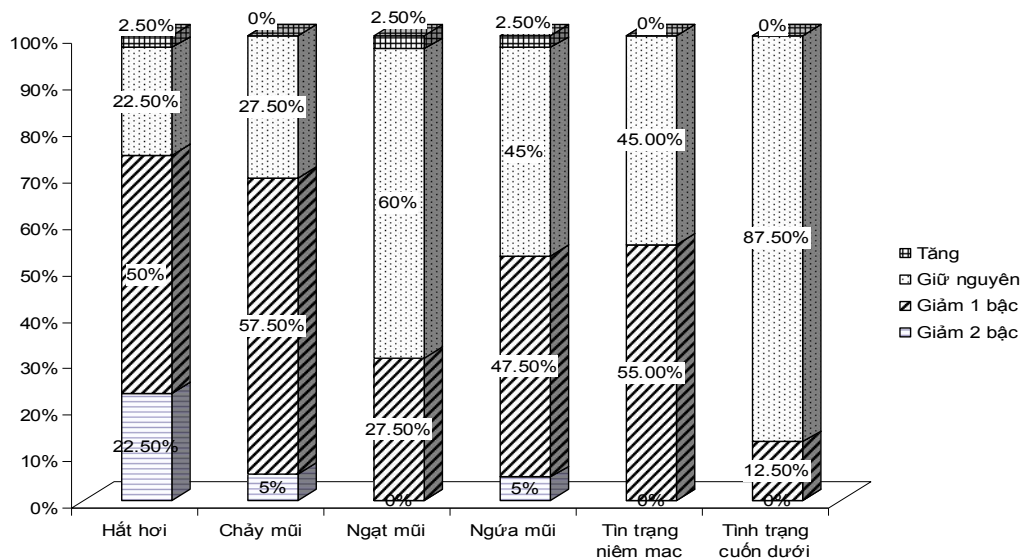
### 3. Tiến triển của các triệu chứng thực thể.

Bảng 4. Tiến triển của hình ảnh khám thực thể mũi sau điều trị

Đối tượng	Triệu chứng	Niêm mạc nhợt nhạt phù nề	Động dịch nhầy	Phì đại cuốn dưới	Polipe, thoái hóa niêm mạc cuốn
Trước ĐT (n = 40)		37/40 (92,5%)	26/40 (65%)	24/40 (60%)	7/40 (17,5%)
Sau ĐT (n = 40)		19/40 (47,5%)	16/40 (40%)	14/40 (35%)	5/40 (12,5%)
P		< 0,001	< 0,01	< 0,05	> 0,05

**Nhận xét:** Có sự thay đổi về màu sắc niêm mạc. Sự phù nề và tăng tiết dịch đã giảm rất rõ. Những trường hợp tổn thương niêm mạc mạn tính như polyp, phì đại cuốn dưới, thay đổi chưa nhiều.

### 4. So sánh các kết quả thay đổi mức độ một số triệu chứng lâm sàng



**Biểu đồ 2: Kết quả thay đổi mức độ một số triệu chứng lâm sàng**

**Nhận xét:**

- Sau điều trị, tất cả các triệu chứng lâm sàng đều giảm hơn so với trước điều trị. Tuy nhiên mức độ thay đổi của từng triệu chứng là không như nhau.

- Triệu chứng hắt hơi giảm nhiều nhất (73%), tình trạng quá phát cuốn dưới giảm ít nhất (12%)

- Các triệu chứng hắt hơi, chảy mũi, ngứa mũi và tình trạng niêm mạc mũi giảm tương đối như nhau, sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

- Tình trạng cuốn dưới và ngạt mũi giảm ít hơn so với các triệu chứng khác có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 5. Hiệu quả điều trị về mặt lâm sàng

Bảng 5. Hiệu quả chung về mặt lâm sàng

Mức độ	Tốt	Khá	Trung bình	Kém	Tổng số
Số bệnh nhân	11	19	5	5	40
Tỷ lệ %	27,5%	47,5%	12,5%	12,5%	100%

## BÀN LUẬN

### 1. Tiến triển của các triệu chứng cơ năng

Sau điều trị miễn dịch đặc hiệu, chúng tôi đều tiến hành điều trị diễn biến các biểu hiện lâm sàng và khám lại thực thể tỉ mỉ. Kết quả ban đầu cho thấy, các triệu chứng chủ quan ở bệnh nhân đã được cải thiện rõ rệt. Tam chứng ngứa mũi, hắt hơi, chảy mũi và biểu hiện nóng rát mũi, ho ngứa họng đã giảm rõ rệt cả về tỷ lệ ( $p < 0,001$ ) và cường độ của triệu chứng. Riêng biểu hiện ngạt mũi có giảm nhưng chưa ở mức có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ) do quá phát cuốn dưới lâu ngày, mức độ phục hồi không đáng kể. Sự tiến triển nhanh chóng được nhận thấy ở sau đợt điều trị, sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê.

Về khám thực thể sau điều trị, chúng tôi nhận thấy có rất nhiều bệnh nhân đã có thay đổi về hình thái, màu sắc niêm mạc mũi. Sự phù nề, ứ đọng dịch nhầy đã giảm mạnh. Riêng những trường hợp trước đây có thoái hóa niêm mạc hoặc dạng tổn thương mạn tính như polype, phì đại cuốn mũi dưới thì mức giảm không

hiệu, sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Trên 59% số bệnh nhân được hỏi đã không còn phải dùng thuốc chống dị ứng, khoảng 1/4 số bệnh nhân thỉnh thoảng còn phải dùng thuốc, 1/4 số bệnh nhân còn lại thấy bệnh chưa thuyên giảm.

Những kết quả khả quan ban đầu đã làm cho tinh thần bệnh nhân thoải mái và tăng thêm độ tin tưởng đối với phương pháp điều trị.

Sau đợt điều trị bằng phương pháp miễn dịch đặc hiệu với dị nguyên D.pt, các biểu hiện về lâm sàng đã có những thay đổi tích cực. Tiến triển về lâm sàng được chúng tôi theo dõi và đánh giá sau điều trị, đối chiếu với kết quả trước miễn dịch đặc hiệu. Toàn bộ kết quả thu được như sau (bảng 4.1). Thấy rằng có sự thay đổi rõ rệt về triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị. Các triệu chứng như ngứa mũi thường xuyên, hắt hơi từng tràng, chảy mũi trong đã được cải thiện. Đa số các bệnh nhân đều trả lời có tiến triển tốt lên rõ rệt sau khi được điều trị giải mẫn cảm không phải dùng thuốc chống dị ứng thường xuyên như trước.

Biểu hiện ngạt tắc mũi biến chuyển ít. Có lẽ do cuốn mũi phì đại, diễn biến lâu ngày nên mức độ phục hồi chậm.

## 2. Tiến triển của các triệu chứng thực thể

Chúng tôi nghiên cứu trên thăm khám nội soi để đánh giá triệu chứng thực thể cơ bản trong viêm mũi dị ứng là tình trạng niêm mạc mũi và tình trạng cuốn mũi, đặc biệt là cuốn dưới.

Các triệu chứng thực thể sau điều trị được thấy rằng có sự thay đổi về màu sắc niêm mạc. Sự phù nề và tăng tiết dịch đã giảm rất rõ. Những trường hợp tổn thương niêm mạc mạn tính như polyp, phì đại cuốn dưới, thay đổi chưa nhiều.

Các trường hợp tốt lên đều là những trường hợp trước điều trị chỉ quá phát nhẹ. Không có trường hợp nào quá phát nặng tốt lên sau điều trị. Đối chiếu các trường hợp quá phát nặng thấy tương ứng với ngạt mũi mức độ nặng và cũng không thay đổi ngạt mũi sau điều trị.

## 3. Đánh giá sự tiến triển của bệnh qua các test lấy da

Việc đánh giá hiệu quả của phương pháp miễn dịch đặc hiệu do dị nguyên D.pt sẽ không khách quan và chính xác nếu chỉ dựa vào tiến triển lâm sàng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành kiểm tra sự tiến triển của bệnh qua các test lấy da.

Trong các phương pháp chẩn đoán đặc hiệu, Test lấy da (prick test) là một phương pháp chẩn đoán đơn giản, dễ áp dụng nhưng có độ chính xác cao. Ngày nay, Test lấy da đang được sử dụng rộng rãi ở nhiều nước.

Sau khi kết thúc điều trị miễn dịch đặc hiệu, chúng tôi tiến hành xét nghiệm lần 2 cho toàn bộ các đối tượng để so sánh với kết quả trước điều trị. Biểu đồ 1 cho thấy sự thay đổi của Test lấy da trước và sau điều trị. Trước điều trị mức độ dương tính 1 (+) là 17,5%, 2

(+) 27,5%, 3 (+) 40% và 4 (+) 15%. Sau điều trị 12 tháng mức độ dương tính 4 (+) giảm hẳn là 0%, 3 (+) từ 40% còn 3%, 2 (+) 27,5% còn 30%, 1 (+) từ 17,5% lên 50%. Như vậy, hiệu quả điều trị MDLP bằng dị nguyên D.pt đã cho các kết quả khả quan, tỷ lệ dị ứng dương tính chủ yếu là 1 (+) chiếm 46%. Sau điều trị có 7/40 bệnh nhân có test lấy da âm tính với dị nguyên D.pt chiếm tỷ lệ 17,5%.

## 4. Hiệu quả lâm sàng của điều trị với dị nguyên D. pt là:

- Tốt: 27,5%. là những bệnh nhân trở về gần như bình thường
- Khá: 47,5%. là những bệnh nhân giảm nhiều các triệu chứng ban đầu
- Trung bình: 12,5%. Bệnh nhân có thuyên giảm nhưng ít.
- Kém: 12,5%. là những bệnh nhân trước và sau điều trị các triệu chứng gần như không thay đổi.

## KẾT LUẬN

Trong quá trình nghiên cứu dựa trên các kết quả về lâm sàng ở 40 bệnh nhân viêm mũi dị ứng do dị nguyên D.pteronyssinus cho thấy : 30 bệnh nhân cho kết quả tốt và khá chiếm 75%, 5 bệnh nhân trung bình chiếm 12,5% và 5 bệnh nhân không thấy tiến triển chiếm 12,5%, những bệnh nhân không tiến triển chúng tôi dừng lại không điều trị tiếp và chuyển sang điều trị bằng thuốc.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A.Maleta,b, A. Valeroa, M. Lluch-Pòreza, C. Pedemonteb, F. de la Torrec, (2000): "Sublingual immunotherapy with a Dermatophagoides pteronyssinus extract in mass units: assessment of efficacy,safety and degree of compliance". AllergoãCentre Clinic, Barcelona; bChildren's Hospital,Barcelona;cALK-Abellú, Madrid, Spain. *Allergol Immunol Clí*;15:145-150.
2. Andre C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H (2000): "Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults". International Archives of Allergy and Immunology, 121, 3: 229-34.
3. Berger WE, (2001): "Treatment update: allergic rhinitis". Allergy Asthma Proc. 22:191-8
4. Bousquet J, Lockety R, Malling HJ (1998): "Allergen immunotherapy therapeutic vaccines for allergic disease ". WHO Position Paper. Allergy (Suppl) ; 53:1-42.
5. Nguyễn Năng An và Cộng sự (1997): "Viêm mũi dị ứng, tình hình, nguyên nhân, ảnh hưởng của môi trường và những biện pháp phòng chống tại cộng đồng". Đề tài thuộc chương trình 01.08. Hà Nội.
6. Vũ Minh Thục, Phạm Văn Thúc, Phạm Quang Chinh (2004): "Đánh giá hiệu lực của dị nguyên mạt bụi nhà nuôi cấy D.pte kết quả điều trị giải mẫn cảm đặc hiệu bệnh viêm mũi dị ứng do bụi nhà". Tạp chí Tai-Mũi - Họng số 2. Tr 23-24.