

THAY ĐỔI CƠ NĂNG VÀ THỰC THỂ Ở BỆNH NHÂN VIÊM MŨI DỊ ỨNG ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU ĐƯỜNG DƯỚI LƯỠI BẰNG DỊ NGUYÊN *DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS*

HUỲNH QUANG THUẬN, NGUYỄN ĐẶNG DŨNG
Học viện quân y
NGUYỄN ĐÌNH PHÚC - *Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương*

TÓM TẮT

Nghiên cứu dịch tễ học gần đây cho thấy 20 % dân số thế giới và 40% trẻ em bị viêm mũi dị ứng, khoảng 40 triệu người Mỹ viêm mũi dị ứng (16 % dân số) ; ở Anh là 26% dân số; ở Việt Nam tỷ lệ viêm mũi dị ứng là 12,5%. Nguyên nhân chủ yếu là do mật bụi nhà *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D.pte*). Miễn dịch đặc hiệu là phương pháp điều trị hiệu quả đúng cơ chế bệnh sinh của viêm mũi dị ứng.

Đối tượng và phương pháp: 45 bệnh nhân viêm mũi dị ứng do mật bụi nhà *D.pte* được điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi và đánh giá sự thay đổi các triệu chứng cơ năng và thực thể.

Kết quả và bàn luận: sau 24 tháng điều trị, các triệu chứng cơ năng như hắt hơi, chảy mũi, ngạt mũi, giảm người giảm nhiều cả về mức độ và số trường hợp so với trước điều trị, các triệu chứng thực thể: tình trạng niêm mạc mũi trở về bình thường cao (53,49%), tình trạng cuốn mũi dưới ít thay đổi sau điều trị.

Kết luận: điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi làm giảm tình trạng phá hủy tế bào mast, hạn chế các mediator viêm ... dẫn đến các triệu chứng cơ năng và thực thể đều thuyên giảm. Điều này cho thấy việc điều trị miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên *D.pte* cũng cho kết quả khả quan.

Từ khóa: viêm mũi dị ứng, giảm miễn cảm đặc hiệu, *Dermatophagoides pteronyssinus*

SUMMARY

Epidemiological research has found that 20% of world population and 40% of children with allergic rhinitis, about 40 million Americans with allergic rhinitis (16% of the population) in Britain is 26% of the population; in Vietnam allergic rhinitis ratio was 12.5%. The main reason is because the house dust mites *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D.pt*). Specific immune therapy is the true effectiveness of the pathogenesis of allergic rhinitis.

Subjects and Methods: 45 patients with allergic rhinitis due to house dust mite be sublingual specific immunotherapy and evaluate the change of symptoms and functional entity.

Results and discussion: after 24 months of treatment, the functional symptoms such as sneezing, runny nose, stuffy nose, reduced smell greatly reduced both the level and number of cases compared to previous treatment, symptoms entity: nasal mucosa status returned to normal high (53.49%), the condition under his nose little change after treatment.

Conclusion: Specific immunotherapy sublingual reduce the destruction of mast cells, limiting the inflammatory mediator... leading to symptoms and functional entities are relieved. This suggests that the specific immune therapy with allergens *D.pt* also positive results.

Keywords: allergy rhinitis, Specific immunotherapy, *Dermatophagoides pteronyssinus*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghiên cứu dịch tễ học gần đây cho thấy 20 % dân số thế giới và 40% trẻ em bị viêm mũi dị ứng, khoảng 40 triệu người Mỹ viêm mũi dị ứng (16 % dân số) ; ở Anh là 26% dân số. Ở nước ta tỷ lệ viêm mũi dị ứng 12,5%. Những chi phí trực tiếp (y tế) hay gián tiếp (do mất ngày công lao động, học tập) do viêm mũi dị ứng gây ra hàng năm ở Mỹ lên đến trên 4,5 tỷ USD. Có rất nhiều nguyên nhân gây dị ứng đường hô hấp như bụi nhà, phấn hoa, thực phẩm, hóa mỹ phẩm ..., trong đó hạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronyssinus* được xác định là nguyên nhân chủ yếu gây viêm mũi dị ứng.

Điều trị bệnh dị ứng có bằng sử dụng chính dị nguyên gây dị ứng để điều trị được gọi là phương pháp "giảm miễn cảm" hoặc "liệu pháp miễn dịch". Nhiều tác giả đều công nhận miễn dịch liệu pháp là phương pháp điều trị theo đúng cơ chế bệnh sinh, làm thay đổi tiến triển tự nhiên của bệnh dị ứng, có hiệu quả. Trong đó miễn dịch liệu pháp đường dưới lưỡi có hiệu quả tốt và hạn chế được những tác dụng phụ của đường tiêm.

Xuất phát từ vấn đề trên, chúng tôi tiến hành: Đánh giá thay đổi cơ năng và thực thể ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng được điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi bằng dị nguyên *Dermatophagoides pteronyssinus*.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Những 45 bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm mũi dị ứng do *D.pteronyssinus* được điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi.

* Địa điểm thực hiện: Khoa Dị ứng Miễn dịch Lâm sàng, Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng.

* Thời gian: từ 03/2008 đến 12/2011

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp theo dõi dọc, tự đối chứng.

2. Phương pháp và kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu

2.1. Phác đồ điều trị

Thuốc sử dụng vào buổi sáng lúc đói. Liều sử dụng có được bằng cách nhỏ trực tiếp vào dưới lưỡi và để yên trong vòng 2 phút trước khi nuốt.

Bảng 1. Phác đồ điều trị LPMD đường dưới lưỡi với *D.pt*

Thi tấn công (25 ngày)			
Ngày 1 – 4 1 - 3 - 4 - 6 giọt	Ngày 5 – 8 1 - 3 - 6 - 10 giọt	Ngày 9 – 16 1 - 2 - 4 - 6 - 8 - 12 - 16 - 20 giọt	Ngày 17 – 25 5 - 6 - 8 - 10 - 12-14 - 16 – 18 - 20 giọt
1 IR/ml	10 IR/ml	100 IR/ml	300 IR/ml
Thi duy trì (300 IR/ml)			
Điều trị duy trì, liều ổn định: Một khi đã đạt được, liều tối đa được sử dụng hàng ngày nhỏ 16 - 20 giọt nồng độ 300 IR/ml			

2.2. Đánh giá thay đổi các triệu chứng cơ năng và thực thể.

Thời điểm đánh giá là sau 2 năm điều trị liên tục.

Dựa vào mức độ tiến triển của các triệu chứng lâm sàng:

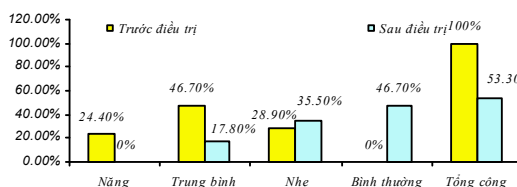
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu.

Trên 45 bệnh nhân VMDU với *D.pt* (có 18 nữ và 27 nam), chúng tôi gặp nhiều nhất ở nhóm 16-29 tuổi chiếm 53,3%, tiếp đến là nhóm 40-49 tuổi chiếm 31,3%, 30-39 tuổi chiếm 13,3% và nhóm ít nhất 50-55 tuổi chiếm 2,3%.

2. Các triệu chứng cơ năng.

a. Triệu chứng ngứa mũi

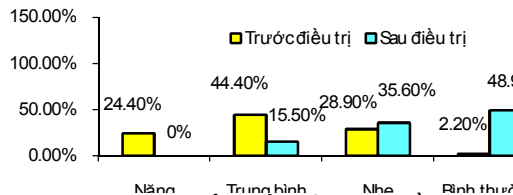


Hình 1. Triệu chứng ngứa mũi trước và sau điều trị

Sau điều trị, có 21 bệnh nhân không còn biểu hiện ngứa mũi, mức độ nặng không có bệnh nhân nào, mức độ trung bình còn 17,8%.

Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

b. Triệu chứng giảm ngủ

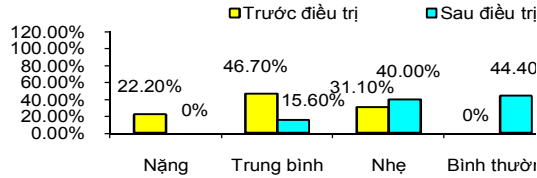


Hình 2. Triệu chứng giảm ngủ trước và sau điều trị

Sau điều trị, số bệnh nhân giảm ngửi chỉ còn 51,1%.

Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

c. Triệu chứng hắt hơi



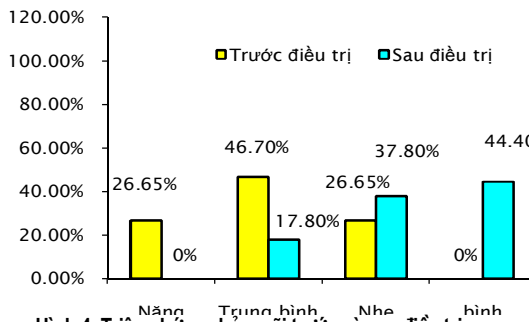
Hình 3. Triệu chứng hắt hơi trước và sau điều trị

Trước điều trị, 100% số bệnh nhân bị hắt hơi ở các mức độ, trong đó đa số bệnh nhân hắt hơi ở mức độ nặng và trung bình chiếm 68,9 %.

Sau điều trị, mức độ hắt hơi nặng không có trường hợp nào, mức độ hắt hơi trung bình chiếm 15,6%. Có 44,4% bệnh nhân không còn biểu hiện hắt hơi.

Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

d. Triệu chứng chảy nước mũi



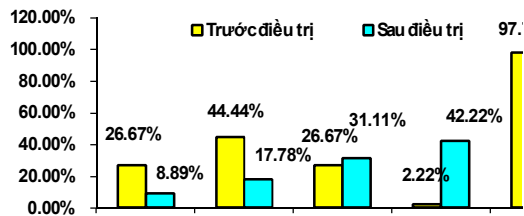
Hình 4. Triệu chứng chảy mũi trước và sau điều trị

Trước điều trị, 100% các bệnh nhân có triệu chứng chảy mũi chủ yếu ở mức độ trung bình và nặng: 73,35%; mức độ chảy mũi trung bình gặp nhiều nhất, chiếm 46,7%.

Sau điều trị chỉ còn 55,6% có biểu hiện chảy nước mũi; mức độ nặng không còn bệnh nhân nào, chủ yếu là mức độ nhẹ chiếm 37,8%.

Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

e. Triệu chứng ngạt mũi



Hình 5. Triệu chứng ngạt mũi trước và sau điều trị

Trước điều trị có 1 bệnh nhân không có biểu hiện ngạt mũi chiếm tỷ lệ 2,22%; Chủ yếu ngạt mũi ở mức độ trung bình chiếm 44,44%.

Sau điều trị có 19 bệnh nhân (42,2%) không có biểu hiện ngạt mũi; đa số các bệnh nhân đều có sự cải thiện triệu chứng ngạt mũi; Có 4 bệnh nhân vẫn còn ngạt mũi mức độ nặng.

Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

3. Các triệu chứng thực thể.

a. Tình trạng niêm mạc mũi

Bảng 1. Triệu chứng của niêm mạc mũi trước và sau điều trị

Thời điểm	Trước điều trị		Sau điều trị	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Niêm mạc mũi				
Nặng	11	24,44	0	0
Trung bình	20	44,44	8	17,78
Nhẹ	12	26,68	17	37,78
Không	2	4,44	20	44,44
Tổng	45	100	45	100

So sánh thấy khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

b. Tình trạng cuốn mũi dưới

Bảng 2. Tình trạng cuốn dưới trước và sau điều trị

Thời điểm	Trước điều trị		Sau điều trị	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
Cuốn mũi dưới				
Nặng	11	24,44	5	11,11
Trung bình	20	44,44	6	13,33
Nhẹ	12	26,68	13	28,89
Không	2	4,44	21	46,67
Tổng	45	100	45	100

Trước điều trị có 95,56% số bệnh nhân có cuốn mũi dưới quá phát, trong đó mức độ quá phát trung bình là nhiều nhất (44,44%).

Sau điều trị 54,33% cuốn mũi bị quá phát ở các mức độ, trong đó vẫn còn 5 trường hợp quá phát mức độ nặng.

Sự khác biệt trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

BÀN LUẬN

Theo P.B.Boggs (2000) 80% người bị VMDU đã có triệu chứng đầu tiên của bệnh xuất hiện trước 20 tuổi và có nhiều người xuất hiện trước 10 tuổi. Nghiên cứu của Noel Rodriguez, David P.Skoner cho thấy triệu chứng VMDU xuất hiện trước tuổi 20 chiếm 80% các trường hợp, ở tuổi 2-3 chiếm 20% và khoảng 40% ở trẻ dưới 6 tuổi.

Nghiên cứu của Đoàn Thị Thanh Hà (2002) có kết quả tuổi trung bình nhóm viêm mũi dị ứng là $28,87 \pm 10,99$. Nghiên cứu của Nguyễn Nhật Linh có tuổi trung bình của bệnh nhân viêm mũi dị ứng là $27,5 \pm 9,8$.

Điều đó cho thấy lứa tuổi mắc bệnh VMDU là rất sớm. VMDU có chiều hướng bắt đầu từ lúc còn trẻ và qua nhiều năm sau càng trở nên xấu hơn rồi giảm đi vào lúc tuổi già.

1. Các triệu chứng cơ năng

Các triệu chứng ngạt mũi, chảy mũi, hắt hơi, ngứa mũi là do cơ chế bệnh sinh của VMDU quanh năm đã được chứng minh rõ ràng. VMDU gồm 2 pha: pha nhanh (15- 20phút) và pha chậm (2- 48 giờ). Pha

nhánh xảy ra do hoạt động của các chất trung gian hoá học (chủ yếu là histamin) giải phóng từ sự thoát hạt của các tế bào mast có gắn dị nguyên và IgE trên bề mặt. Kết quả của hiện tượng đó là xuất hiện các triệu chứng hắt hơi, ngứa mũi, ngạt mũi, chảy mũi. Pha chậm của đáp ứng dị ứng là do sự thâm nhiễm các tế bào viêm như eosinophil, basophil...tại niêm mạc mũi. Các tế bào này giải phóng ra kinin, leucotrien, histamin và một loạt các chất trung gian khác khiến cho triệu chứng viêm thêm dai dẳng. Sự thâm nhiễm các tế bào trên vào biểu mô mũi từ máu tuần hoàn là do các phân tử kết dính VCAM-1 và E-selectin xuất hiện ở nội mô thành mạch được điều tiết bởi cytokin. Phản xạ thần kinh cũng đóng một vai trò trong đáp ứng dị ứng bằng chất trung gian dẫn truyền thần kinh và một phần hoạt hoá lymphoT.

Tắc ngạt mũi là do viêm dị ứng gây dẫn mạch phù nề và bị ảnh hưởng bởi tư thế do yếu tố thần kinh phó giao cảm tại mũi hoặc bị nặng hơn do yếu tố tâm lý. Triệu chứng ngạt mũi hai bên liên tục, không hoàn toàn là hay gặp nhất. Chảy mũi có thể có hoặc không kèm theo cơn hắt hơi. BN thường chảy dịch trong do viêm dị ứng làm tăng tính thấm thành mạch và tăng hoạt động của các tuyến tiết nhầy ở niêm mạc mũi.

Ngứa mũi, hắt hơi thành tràng thường gặp ở VMDU do phấn hoa và giai đoạn đầu của VMDU quanh năm do hạt bụi nhà qua cơ chế đặc hiệu và không đặc hiệu (kích thích thần kinh cảm giác tới từ dây thần kinh tam thoa qua thần kinh mắt và thần kinh hàm trên). Ở BN VMDU do hạt bụi nhà, thường số lượng dị nguyên tiếp xúc đều đều và không quá lớn, đột ngột như VMDU theo mùa nên triệu chứng ngứa mũi, hắt hơi không nổi trội. Tóm lại, VMDU do hạt bụi nhà thường đầy đủ cả 3 triệu chứng, nổi bật nhất là ngạt mũi. Bệnh nặng lên khi có đợt nhiễm khuẩn.

2. Các triệu chứng thực thể.

Chúng tôi đánh giá tình trạng của niêm mạc mũi bằng nội soi cho phép thấy rõ ràng và cụ thể hơn các biến đổi của niêm mạc mũi. Các BN đến khám trong giai đoạn cấp và bán cấp, niêm mạc thường cương tụ, xung huyết phù nề xuất tiết dịch trong. Trường hợp bội nhiễm, niêm mạc đỏ nề và xuất tiết dịch nhầy, đôi khi có mủ chảy ra từ khe giữa. Cuốn mũi dưới thường có tổn thương rõ nhất. Những BN viêm mãn tính lâu năm, cuốn mũi dưới thường quá phát, niêm mạc nhợt màu có khi sần sùi. Chúng tôi thấy rất hiếm có BN có niêm mạc mũi màu tím nhạt hoặc trắng nhợt như các tài liệu kinh điển đã mô tả về VMDU mà phần lớn niêm mạc chỉ hơi nhợt màu hoặc hồng nhạt. Đa số BN VMDU do hạt bụi nhà có hình ảnh niêm mạc mũi không khác nhiều so với các thể viêm mũi mãn tính khác, chỉ khi kỹ tiến sử dụng và làm các xét nghiệm dị ứng đặc hiệu kết hợp mới khẳng định được chẩn đoán.

Kết quả nghiên cứu cho thấy tất cả các bệnh nhân trước điều trị đều có tình trạng niêm mạc phù nề ở các mức độ, không có bệnh nhân nào có tình trạng niêm mạc mũi bình thường. Trong đó mức độ phù nề trung bình là cao nhất (44,44%). Sau điều trị 44,44 % số trường hợp tình trạng niêm mạc mũi đã trở về bình

thường, mức độ niêm mạc mũi phù nề nhiều, sưng ướm không còn sau điều trị. Chủ yếu còn phù nề mức độ nhẹ (37,78%). Kết quả này tương đương với Vũ Minh Thục, Phạm Văn Thúc và cộng sự khi điều trị MDĐH đường nhỏ dưới lưỡi bằng dị nguyên lông vũ.

Theo đánh giá của chúng tôi sự quá phát, thoái hoá của niêm mạc cuốn mũi không nằm trong bệnh cảnh của phản ứng dị ứng tại mũi mà được coi là hậu quả chung của một quá trình bệnh lý kéo dài tại đây. Do thời gian bị bệnh khá lâu, có bệnh nhân bị bệnh tới hàng chục năm, kết hợp sự thiếu hiểu biết về thuốc co mạch (bệnh nhân thường tự nhỏ mũi các loại thuốc co mạch trong một thời gian dài mà không hề có sự hướng dẫn của bác sĩ) đã gây ra sự tổn thương niêm mạc mũi, quá phát cuốn mũi rất khó hồi phục, còn gọi là viêm mũi do thuốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi còn 5 bệnh nhân (chiếm 11,11%) có cuốn mũi dưới quá phát nặng, hiện nay không đáp ứng với thuốc co mạch. Đây cũng chính là 5 bệnh nhân nặng không cải thiện sau điều trị. Các trường hợp này nên chăng phải áp dụng chỉnh hình cuốn dưới để đảm bảo sự thông khí qua mũi giúp giảm bớt nguy cơ bệnh mũi xoang cũng như các bệnh tai mũi họng khác và viêm nhiễm đường hô hấp dưới.

Sau 2 năm nghiên cứu trên 45 bệnh nhân viêm mũi dị ứng do được điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi bằng dị nguyên *Dermatophagoides pteronyssinus* cho thấy:

- Các triệu chứng cơ năng như hắt hơi, chảy mũi, ngạt mũi, giảm ngủ giảm nhiều cả về mức độ và số trường hợp so với trước điều trị.

- Các triệu chứng thực thể Sau điều trị tình trạng niêm mạc mũi trở về bình thường cao: 53,49%. Tình trạng cuốn mũi dưới ít thay đổi sau điều trị.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đương nghiên cứu của Vũ Minh Thục, Phạm Văn Thúc, Đoàn Thị Thanh Hà, Nguyễn Nhật Linh, Võ Thanh Quang và Wilson.D.R.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thấy sau điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi làm giảm tình trạng phá hủy tế bào mast, hạn chế các mediator viêm ... dẫn đến các triệu chứng cơ năng và thực thể đều thuyên giảm. Điều này cho thấy việc điều trị miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên *D.ptc* cũng cho kết quả khả quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Boggs. P.B. (2000), *Viêm mũi dị ứng*, Tài liệu dịch tiếng Việt, Nxb Y học, Hà Nội.
2. Đoàn Thị Thanh Hà (2002), *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị miễn dịch viêm mũi dị ứng do dị nguyên bụi nhà*. Luận án Tiến sĩ Y học, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội.
3. Nguyễn Nhật Linh (2001), *Bước đầu đánh giá kết quả điều trị giảm mẫn cảm đặc hiệu trong viêm mũi dị ứng bằng dị nguyên hạt bụi nhà*, luận án Thạc sĩ Y học, Hà Nội.
4. Phạm Văn Thúc, Vũ Minh Thục, Nguyễn Trọng Tài, Nguyễn Văn Yên, Huỳnh Quang Thuận, Vũ Thị

Tường Vân, Đoàn Mai Phương (2011), *Miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên*, tập 2, Nxb Y học.

5. Võ Thanh Quang (2010), "Hiệu quả điều trị miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng do dị nguyên lông vũ", *Tạp chí Y Dược học quân sự*, tháng 6/2010.

6. David P.Skoner (2001), *Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnosis*, *J Allergy Clin Immunol*, 108: S2-8.

7. Noel Rodriguez-Perez, Jose A Sacre-Hazouri, Maria d'J Ambriz-Moreno (2011), *Allergic rhinitis-clinical*

pathophysiology, diagnosis and treatment, *US Respiratory disease*, 7 (1), pp.53-58.

8. Paul Potter (2010), "Sublingual Immunotherapy in allergic rhinitis and asthma", *Allergy Frontiers: Therapy and Prevention*, Springer, pp. 217-226.

9. Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.R. (2005), "Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis", *Allergy*, 60, pp. 4-12.

10. William Storms (2007), "Allergic rhinitis-induced nasal congestion: its impact on sleep quality", *Primary Care Respiratory Journal*, 17(1), pp. 7-18.