

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y THÁI BÌNH

VŨ TRUNG KIÊN

**THỰC TRẠNG VIÊM MŨI DỊ ỨNG CỦA HỌC SINH TRUNG HỌC CƠ SỞ
THÀNH PHỐ THÁI BÌNH, HẢI PHÒNG VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ
MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU BẰNG DỊ NGUYÊN
DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÁI BÌNH- 2013

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y THÁI BÌNH

VŨ TRUNG KIÊN

**THỰC TRẠNG VIÊM MŨI DỊ ỨNG CỦA HỌC SINH TRUNG HỌC CƠ SỞ
THÀNH PHỐ THÁI BÌNH, HẢI PHÒNG VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ
MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU BẰNG DỊ NGUYÊN
DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS**

***CHUYÊN NGÀNH* : Y TẾ CÔNG CỘNG**

***MÃ SỐ* : 62.72.03.01**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn: 1. PGS.TS. Phạm Kiên Hữu

2. PGS.TS. Phạm Văn Trọng

THÁI BÌNH- 2013

LỜI CẢM ƠN

Sau thời gian học Nghiên cứu sinh tại Trường Đại học Y Thái Bình, được sự giúp đỡ của Nhà trường và các Phòng, Ban, Bộ môn của Trường nay tôi đã hoàn thành chương trình học tập.

Tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý Đào tạo sau đại học, Khoa Y tế công cộng, trường Đại học Y Thái Bình đã tạo điều kiện cho tôi được thực hiện và hoàn thành luận án Tiến sỹ này.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới **PGS. TS. Phạm Kiên Hữu và PGS. TS. Phạm Văn Trọng**, những người Thầy- những Nhà khoa học đã trực tiếp hướng dẫn tôi nghiên cứu và học tập, hoàn thành luận án Tiến sỹ này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến tập thể Bộ môn Tai Mũi Họng, Bộ môn Sinh lý bệnh, Trường Đại học Y Thái Bình, khoa MD-DU Lâm sàng, Viện Y học biển Hải Phòng, bệnh viện Đại học Y Hải Phòng và khoa MD-DU Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi có thể thực hiện đề tài này.

Tôi vô cùng biết ơn sự động viên, giúp đỡ của gia đình, bạn bè và các bạn đồng nghiệp trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thiện bản luận án này.

Thái Bình, ngày 18 tháng 3 năm 2013

Vũ Trung Kiên

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong Luận án này là hoàn toàn trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu nào khác.

Thái Bình, ngày 18 tháng 3 năm 2013

Tác giả luận án

Vũ Trung Kiên

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (Hội nghị về viêm mũi dị ứng và tác động của nó đối với bệnh hen)
BC	Bạch cầu
BN	Bệnh nhân
CD	Lớp biệt hoá (Cluster of Differentiation)
CLCS	Chất lượng cuộc sống
CS	Cộng sự
CSHQ	Chỉ số hiệu quả
DƯ	Dị ứng
DN	Dị nguyên
DNBN	Dị nguyên bụi nhà
DNLV	Dị nguyên lông vũ
D.ptc	Dermatophagoides pteronyssinus
ĐTĐ	Đại thực bào
EAACI	European Academy of Allergology and Clinical Immunology (Viện Miễn dịch Lâm sàng và Dị ứng Châu Âu)
ELISA	Ezyme-Linked Immuno Sorbent Assay (Xét nghiệm miễn dịch hấp phụ gắn men)
GMCDH	Giảm mẫn cảm đặc hiệu
HP	Hải Phòng
HPQ	Hen phế quản
HRQOL	Chất lượng cuộc sống liên quan sức khỏe
IFN γ	γ -interferon
IgE	Immunoglobulin E
IgG	Immunoglobulin G

IgM	Immunoglobulin M
IL-2	Interleukin-2
IR	Index of Reaction (Chỉ số phản ứng)
ISAAC	The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Nghiên cứu quốc tế về hen và các bệnh dị ứng ở trẻ em)
KLPT	Khối lượng phân tử
KN	Kháng nguyên
KT	Kháng thể
MBN	Mạt bụi nhà
MD	Miễn dịch
MDLS	Miễn dịch lâm sàng
NĐT	Nội độc tố (Endotoxins)
PNU	Protein Nitrogen Unit (Đơn vị nitơ protein)
QMC	Quá mẫn chậm
QMTT	Quá mẫn tức thì
RAST	Radio Allergosorbent Test (Test hấp thu miễn dịch phóng xạ)
RQLQ	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (Bộ câu hỏi điều tra chất lượng cuộc sống)
SCIT	Subcutaneous immunotherapy (Miễn dịch đặc hiệu đường tiêm dưới da)
SL	Số lượng
SLIT	Sublingual immunotherapy (Miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi)
TB	Thái Bình
T _{CD3} , T _{CD4} , T _{CD8}	Các tiểu quần thể tế bào lympho T
Th1	Tế bào lympho T hỗ trợ 1 (T-helper 1)

Th2	Tế bào lympho T hỗ trợ 2 (T-helper 2)
THCS	Trung học cơ sở
TLMD	Trị liệu miễn dịch
TMH	Tai Mũi Họng
TNF α	Tumor necrosis factor α (Yếu tố hoại tử u α)
TNU	Total Nitrogen Unit (Đơn vị nitơ toàn phần)
Ts	T suppressor (Tế bào lympho T ức chế)
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule -1
VMDU	Viêm mũi dị ứng
VMVM	Viêm mũi vậ mạch
VKM	Viêm kết mạc
WAO	World Allergy Organization (Tổ chức dị ứng thế giới)
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)

MỤC LỤC

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC BẢNG

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: 4TỔNG QUAN.....	4
1.1. VIÊM MŨI DỊ ỨNG	4
1.1.1. Định nghĩa.....	4
1.1.2. Dịch tế học bệnh viêm mũi dị ứng.....	4
1.1.3. Lịch sử nghiên cứu hiện tượng dị ứng và VMDU'	10
1.1.4. Đáp ứng miễn dịch trong viêm mũi dị ứng.....	11
1.1.5 Mạt bụi nhà và viêm mũi dị ứng	13
1.1.6. Điều trị viêm mũi dị ứng.....	21
1.2. TRỊ LIỆU MIỄN DỊCH	24
1.2.1. Định nghĩa trị liệu miễn dịch	24
1.2.2. Lịch sử nghiên cứu.....	24
1.2.3. Cơ chế miễn dịch.	26
1.2.4. Trị liệu miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên.....	30
1.3. VIÊM MŨI DỊ ỨNG VÀ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG.	36
1.3.1. Viêm mũi dị ứng và chất lượng cuộc sống (CLCS)	36
1.3.2. Các công cụ đánh giá CLCS	37
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG & PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.1. ĐỊA ĐIỂM, THỜI GIAN, CÁC GIAI ĐOẠN VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	41
2.1.1. Địa điểm và các giai đoạn nghiên cứu	41
2.1.2. Thời lượng nghiên cứu.....	42

2.1.3. Đối tượng nghiên cứu	42
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	44
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	44
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	45
2.2.3. Phương pháp chọn mẫu:	46
2.2.4. Các biến số, chỉ số và phương pháp thu thập số liệu	48
2.2.5. Các kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu	52
2.3. VẬT LIỆU, MÁY MÓC VÀ TRANG THIẾT BỊ NGHIÊN CỨU	67
2.3.1. Vật liệu nghiên cứu	67
2.3.2. Máy móc và trang thiết bị nghiên cứu	68
2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU	68
2.5. XỬ LÝ SAI SỐ	68
2.6. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	69
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	70
3.1. TỶ LỆ MẮC VMDU Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	70
3.2. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ	78
3.3. SỰ THAY ĐỔI CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG	93
CHƯƠNG 4:	103
BÀN LUẬN	103
4.1. THỰC TRẠNG MẮC VMDU Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	103
4.1.1 Đặc điểm chung về VMDU của học sinh phổ thông cơ sở	103
4.1.2. Tình hình mắc bệnh VMDU theo tuổi, giới, địa dư	104
4.1.3. Liên quan của VMDU có với tiền sử dị ứng bản thân và gia đình	108
4.1.4. Tình trạng VMDU theo một số căn nguyên và yếu tố khác	110
4.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TRỊ LIỆU MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU ĐƯỜNG DƯỚI LƯỠI VỚI DN D.PTE	112
4.2.1 .Hiệu quả điều trị về mặt lâm sàng.	112
4.2.2. Hiệu quả điều trị về mặt cận lâm sàng	117

4.2.3. Hiệu quả điều trị	126
4.3. SỰ THAY ĐỔI CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG.....	129
4.3.1. Sự thay đổi dấu hiệu lâm sàng.....	129
4.3.2. Kết quả giảm sử dụng thuốc	132
KẾT LUẬN	133
KIẾN NGHỊ.....	135
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo địa bàn và giới.....	70
Bảng 3.2: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi.....	70
Bảng 3.3: Phân bố đối tượng nghiên cứu theo Khu vực	71
Bảng 3.4: Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng qua khám lâm sàng theo giới.....	71
Bảng 3.5: Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng qua khám lâm sàng theo tuổi.....	72
Bảng 3.6: Tỷ lệ học sinh mắc VMDU qua khám lâm sàng theo khu vực	73
Bảng 3.7: Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng phản ứng dương tính với từng loại dị nguyên theo địa bàn	74
Bảng 3.8: Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng phản ứng dương tính với từng loại dị nguyên theo khu vực.....	74
Bảng 3.9: Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng phản ứng dương tính phối hợp nhiều loại dị nguyên theo khu vực	75
Bảng 3.10: Mối liên quan giữa dị dạng vách ngăn mũi với VMDU'.....	77
Bảng 3.11: Mối liên quan giữa dị dạng cuốn mũi với VMDU'	77
Bảng 3.12: Mối liên quan giữa tiền sử bản thân mắc các bệnh dị ứng với VMDU' .	76
Bảng 3.13: Mối liên quan giữa tiền sử gia đình mắc các bệnh dị ứng với VMDU' ..	76
Bảng 3.14: Triệu chứng ngứa mũi trước và sau điều trị	78
Bảng 3.15: Triệu chứng hắt hơi trước và sau điều trị	79
Bảng 3.16: Triệu chứng chảy mũi trước và sau điều trị.....	80
Bảng 3.17: Triệu chứng ngạt mũi trước và sau điều trị	81
Bảng 3.18: Mức độ thay đổi của niêm mạc mũi	82
Bảng 3.19: Mức độ thay đổi của tình trạng cuốn dưới	83
Bảng 3.20: Hiệu quả lâm sàng sau TLMD.....	84
Bảng 3.21: Test lấy da trước và sau điều trị.....	85
Bảng 3.22: Test kích thích mũi trước và sau điều trị	86

Bảng 3.23: Các mức độ tiêu bạch cầu đặc hiệu trước và sau điều trị	87
Bảng 3.24: Phản ứng phân hủy TB Mastocyte trước và sau điều trị	88
Bảng 3.25: Thay đổi hàm lượng IgE toàn phần trước và sau điều trị	89
Bảng 3.26: Thay đổi hàm lượng IgG toàn phần trước và sau điều trị	90
Bảng 3.27: Mức độ sử dụng thuốc không đặc hiệu (n = 47).....	91
Bảng 3.28: Hiệu quả điều trị chung của TLMD	92
Bảng 3.29: Khái quát chung các chỉ số CLCS (n = 47).....	101

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ các triệu chứng viêm mũi dị ứng xuất hiện theo các tháng trong năm (n=527).....	73
Biểu đồ 3.2. Hiệu quả điều trị về triệu chứng ngứa mũi.....	79
Biểu đồ 3.3. Hiệu quả điều trị về triệu chứng hắt hơi.....	80
Biểu đồ 3.4. Hiệu quả điều trị về triệu chứng chảy mũi	81
Biểu đồ 3.5. Hiệu quả điều trị về triệu chứng ngạt mũi.....	82
Biểu đồ 3.6. Tình trạng niêm mạc mũi trước và sau điều trị	83
Biểu đồ 3.7. Tình trạng cuốn mũi dưới trước và sau điều trị.....	84
Biểu đồ 3.8. Hiệu quả lâm sàng sau TLMD	85
Biểu đồ 3.9. Hàm lượng IgE toàn phần trước và sau điều trị	89
Biểu đồ 3.10. Hàm lượng IgG toàn phần trước và sau điều trị.....	90
Biểu đồ 3.11. Hiệu quả điều trị chung của TLMD	92
Biểu đồ 3.12. Sự thay đổi CLCS liên quan hoạt động.....	94
Biểu đồ 3.13. Sự thay đổi CLCS liên quan triệu chứng mũi	95
Biểu đồ 3.14. Sự thay đổi CLCS liên quan triệu chứng mắt	97
Biểu đồ 3.15. Sự ảnh hưởng lên CLCS do các vấn đề thực hành.....	98
Biểu đồ 3.16. Sự ảnh hưởng của triệu chứng ngoài mắt/mũi lên CLCS	99
Biểu đồ 3.17. Sự ảnh hưởng của rối loạn cảm xúc lên CLCS	101

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mũi dị ứng (VMDU) là một trong những bệnh thường gặp ở chuyên khoa Tai Mũi Họng và Dị ứng trên thế giới cũng như ở nước ta. Theo một thống kê ở 10 nước Châu Âu năm 2004 tỉ lệ mắc VMDU dao động từ 12 - 34% [49]. Bệnh có xu hướng ngày càng gia tăng do môi trường ngày càng ô nhiễm nhất là ô nhiễm khói bụi - một nguyên nhân gây dị ứng. Bệnh có chiều hướng gia tăng vì mức độ ô nhiễm môi trường ngày một tăng, khí hậu ngày càng kém thuận lợi, nhất là khi đất nước ta đang thực hiện công nghiệp hoá và hiện đại hoá.

Một số 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 ở khu vực Hà Nội là 5%, ở Cần Thơ là 5,7% . Bệnh gặp ở người lớn và trẻ em, ở trẻ em tỷ lệ thậm chí còn cao hơn [13], [24].

Học sinh trung học cơ sở, từ 11- 14 tuổi là thời kỳ đang phát triển về tâm sinh lý, VMDU ảnh hưởng nhiều tới sự phát triển của trẻ. Theo một nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Chúc và cộng sự năm 2008, trong lứa tuổi học sinh phổ thông trung học, tỷ lệ VMDU là 19,3%. Tuy nhiên với tình hình VMDU đang gia tăng như hiện nay cần có nghiên cứu mang tính đại diện cho cộng đồng và có được phương pháp điều trị nhằm làm giảm tỷ lệ bệnh là rất cần thiết [9].

VMDU ảnh hưởng rất nhiều đến cuộc sống cá nhân và xã hội. Chất lượng cuộc sống cá nhân bị ảnh hưởng nặng nề: nhức đầu, mất ngủ làm giảm tập trung, giảm năng suất lao động; hắt hơi, chảy mũi làm cho giao tiếp xã hội bị hạn chế, khiến bệnh nhân mặc cảm, thay đổi hành vi, tính tình và tự cô lập, có trường hợp trở nên trầm cảm ... [43], [46], [61].

Với một tỉ lệ mắc cao trong cộng đồng, VMDU đòi hỏi một chi phí điều trị rất lớn và ngày càng tăng. Đó là một gánh nặng rất lớn đối với hệ thống y tế. Ở Mỹ, tổng chi phí cho quản lý VMDU năm 1994 là 1,2 tỷ USD, đến năm 1996 chỉ tính riêng tiền thuốc đã là 3 tỷ USD cộng với 4 tỷ USD những chi phí gián tiếp [49].

Trong các dị nguyên gây VMDU thì dị nguyên bụi nhà là chủ yếu vì là căn nguyên của 75-80% trường hợp - theo một số tác giả Tây Âu, và là 85% số bệnh nhân đến khám và điều trị tại khoa Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng (DU-MDLS), thuộc Viện TMH Trung Ương.

Dị nguyên trong dị ứng đường hô hấp nói chung và trong VMDU nói riêng có nhiều loại: bụi bông, lông vũ, phấn hoa... Nhưng mạt bụi nhà là nguyên nhân phổ biến nhất đặc biệt là loài *Dermatophagoides pteronyssinus*. Theo các tác giả nước ngoài thì 75 - 80% bệnh nhân bị dị ứng đường hô hấp trên có mẫn cảm với mạt bụi nhà. Còn ở Việt Nam, tỷ lệ này là 50 - 85% [14].

Chiến lược điều trị viêm mũi dị ứng và hen phụ thuộc vào 4 nguyên lý cơ bản là tránh tiếp xúc với dị nguyên, điều trị thuốc, trị liệu miễn dịch đặc hiệu (SIT), và tuyên truyền giáo dục cho bệnh nhân.

Tất cả các thuốc điều trị dị ứng hiện có chỉ hướng tới kiểm soát 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 [26].

Mục đích của trị liệu miễn dịch (SIT) là làm cho bệnh nhân trở nên dung nạp đối với dị nguyên mà họ mẫn cảm bằng cách cho tiếp xúc đều đặn với chính những dị nguyên đó. Đầu tiên, dị nguyên được sử dụng với những liều tăng dần, sau đó sử dụng liều duy trì trong một thời gian dài từ 3 đến 5 năm. Theo các chuyên gia của Tổ chức y tế thế giới (WHO), SIT là " phương pháp điều trị duy nhất làm thay đổi sự tiến triển tự nhiên của bệnh dị ứng" [26].

Trong điều trị theo SIT truyền thống, dị nguyên được đưa vào cơ thể theo đường tiêm dưới da (SCIT), nhưng gần đây hơn y học thế giới đã phát triển một phương pháp mới đơn giản hơn là trị liệu miễn dịch đường dưới lưỡi (SLIT) vừa hiệu quả lại vừa an toàn, cụ thể là đối với bệnh viêm mũi dị ứng và hen và có thể sử dụng đối với cả trẻ em lẫn người lớn [33].

Ở Việt Nam, những nghiên cứu về thực trạng VMDU còn rất ít, đặc biệt là chưa có một nghiên cứu nào được thực hiện một cách đầy đủ và hệ thống về vấn đề VMDU cũng như đề ra giải pháp điều trị ở lứa tuổi trẻ em. Vấn đề trị liệu miễn dịch đường tiêm đã được áp dụng từ những năm 1980, đường dưới lưỡi được áp dụng từ năm 2005, hiệu quả cũng đã được một số nghiên cứu đánh giá cả về chỉ tiêu lâm sàng lẫn các chỉ tiêu cận lâm sàng, cải thiện chất lượng cuộc sống, nhưng các nghiên cứu chỉ tập trung trên lứa tuổi người lớn [19], [21], [23].

Từ tình hình trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm những mục tiêu sau:

1. Mô tả thực trạng bệnh viêm mũi dị ứng và một số yếu tố liên quan ở học sinh trung học cơ sở thành phố Thái Bình và Hải Phòng năm 2010 - 2012.

2. Đánh giá hiệu quả trị liệu miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng bằng dị nguyên *Dermatophagoides pteronyssinus*.

3. Đánh giá cải thiện chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng được trị liệu miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. VIÊM MŨI DỊ ỨNG

1.1.1. Định nghĩa

VMDU là tình trạng viêm niêm mạc mũi biểu hiện bởi các triệu chứng chảy mũi, hắt hơi, tắc mũi, ngứa mũi do phản ứng viêm qua trung gian IgE gây ra khi tiếp xúc với dị nguyên, các triệu chứng có thể mất đi tự nhiên hoặc do điều trị. Thường kèm theo tình trạng viêm kết mạc dị ứng (đặc trưng bởi ngứa, chảy nước mắt, đỏ mắt, thậm chí sưng nề mắt) (theo ARIA 2008) [47].

1.1.2. Dịch tễ học bệnh viêm mũi dị ứng

VMDU là bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất trong các loại viêm mũi, nó cũng là một trong những dạng dị ứng phổ biến nhất trong các rối loạn về dị ứng. Ở Việt Nam, theo nhiều nghiên cứu khác nhau, tỷ lệ VMDU chiếm từ 10 -18% dân số. Tại hội nghị quốc tế về dị ứng ở Stockholm tháng 6 - 1994, các tác giả cho biết tỷ lệ mắc dị ứng từ 10 -19%. Ở Mỹ, thường xuyên có 20% dân số bị mắc chứng VMDU [31].

Với tỷ lệ mắc bệnh cao, dịch tễ học của VMDU đang được quan tâm rất nhiều. Song sự nắm bắt về dịch tễ học của VMDU trên thực tế rất rời rạc vì những thông tin chăm sóc sức khỏe ban đầu đều khó tìm và ít nhiều đều bị thiếu hụt. Trong khi đó, những nghiên cứu rộng rãi ở cộng đồng đôi khi do nhiều lý do, đã không làm test dị ứng. Vì vậy, việc chẩn đoán phân biệt VMDU và viêm mũi không dị ứng thường khó.

Theo một nghiên cứu tổng kết cho thấy: Ngày càng nhiều trẻ bị VMDU. Khoảng 20% dân số trên toàn cầu đang chịu ảnh hưởng của bệnh VMDU. Ở Việt Nam tỉ lệ mắc căn bệnh này ở mức cao với khoảng 12,3% dân số và đang có xu hướng gia tăng bởi ô nhiễm môi trường, chuyển mùa

cộng với sự xuất hiện những kháng nguyên lạ. Bệnh tăng theo ô nhiễm môi trường [18].

Tại khoa Hô hấp của BV Nhi đồng I mỗi ngày có hơn 500 trẻ đến khám các bệnh hô hấp, tai mũi họng, một nửa trong số đó được phát hiện bị viêm mũi dị ứng. Không chỉ trẻ em, tại các khoa Tai mũi họng của BV Nguyễn Tri Phương, Bệnh viện Nhân dân 115 hay BV Tai Mũi họng TP HCM, lượng bệnh nhân lớn tuổi bị VMDU đến khám ngày càng gia tăng [18].

Tại BV Tai Mũi Họng TP HCM mỗi ngày tiếp nhận trên 200 bệnh nhân đến khám liên quan đến viêm mũi, viêm xoang [18].

Theo Võ Thanh Quang (2011): Lượng bệnh nhân VMDU đến khám tại Bệnh viện Tai Mũi Họng T.U ngày càng gia tăng và mức độ của bệnh ngày càng khó kiểm soát hơn. Bệnh đang có xu hướng gia tăng với nguyên nhân chính là do sự ô nhiễm không khí tăng lên và môi trường sống thay đổi. Phan Dư Lê Lợi (2011) cho biết, ngoài tình trạng ô nhiễm không khí do khói bụi khiến VMDU, lượng bệnh nhân bị căn bệnh này đến khám gia tăng vào những thời điểm thời tiết chuyển mùa với những thay đổi thất thường. Viêm mũi dị ứng bắt nguồn từ những nguyên nhân di truyền, dị ứng với các dị nguyên là phấn hoa, mùi vị, bụi, nấm, hóa chất, lông thú... hay lệch lạc cấu trúc vách ngăn mũi. Khi tiếp xúc với các dị nguyên, cơ thể sẽ giải phóng histamin gây viêm và tiết dịch ở niêm mạc hốc mũi, khoang họng, kết mạc mắt gây ra các triệu chứng dị ứng như ngứa mũi, hắt hơi liên tục [18].

Bệnh không nghiêm trọng đến tính mạng nhưng theo các chuyên gia tai mũi họng, bệnh gây ra rất nhiều phiền toái, ảnh hưởng nhiều đến sức khỏe, giấc ngủ, học hành, công việc của người bệnh. Nó cũng là một trong số các nguyên nhân chính dẫn đến viêm xoang mạn tính.

Việc điều trị VMDU hiện nay theo các bác sĩ tai mũi họng thường gặp nhiều khó khăn, do triệu chứng viêm mũi hết trong thời gian nhất định, sau đó sẽ lại tái phát khi tiếp xúc với các tác nhân gây dị ứng [18].

Cũng theo Phan Dư Lê Lợi (2011): triệu chứng rõ ràng nhất của viêm mũi dị ứng là ngứa mũi, hắt hơi thành tràng dài, không thể kiểm soát được. Khi hắt hơi nhiều thì sẽ kéo theo cảm giác đau đầu do các cơ phải co thắt [18]. Còn theo Võ Thanh Quang (2011) hiện tại chúng ta chỉ có thể đưa ra một số lưu ý giúp người bệnh giảm bớt, hạn chế bệnh như: Tránh tiếp xúc với các tác nhân gây kích thích dị ứng, đặc biệt phải giữ ấm cho cơ thể nhất là khi về sáng hoặc mùa lạnh... Khi ra đường hay làm việc trong môi trường ô nhiễm phải đeo khẩu trang; Nghỉ ngơi, sinh hoạt điều độ, chế độ dinh dưỡng hợp lý để tăng cường sức đề kháng cho cơ thể và giữ vệ sinh vật nuôi trong nhà. Đối với việc điều trị viêm mũi dị ứng có nhiều loại thuốc điều trị dạng xịt. Tuy nhiên sẽ không có nhiều hiệu quả điều trị dứt điểm khi người bệnh chủ quan với bệnh, nhìn nhận về các triệu chứng của căn bệnh chưa đầy đủ, sử dụng thuốc chưa hợp lý hoặc tự ý bỏ thuốc mà không có chỉ định của bác sĩ [18]. Theo Namhee Kwon, Giám đốc Y khoa hô hấp - Dị ứng của hãng GSK khu vực châu Á Thái Bình Dương, cho biết, ngoài việc cải thiện, tìm kiếm một phương thuốc hiệu quả, tiên tiến, hiện các bệnh viện cũng áp dụng phương pháp miễn dịch liệu pháp giảm miễn cảm để chống lại các yếu tố gây dị ứng. Tuy nhiên ở Việt Nam phương pháp này còn mới mẻ [18].

Tần suất VMDU ở trẻ em vẫn chưa được biết một cách chắc chắn; các báo cáo đưa ra tỷ lệ phát bệnh từ 0,5% - 20%. Tỷ lệ phát bệnh thấp hơn ở những trẻ rất nhỏ và tăng dần lên theo tuổi. Dưới 2,9% trẻ 4 tuổi hoặc trẻ hơn được báo cáo là có viêm mũi dị ứng. Trong tất cả các nhóm tuổi, tỷ lệ phát bệnh viêm mũi dị ứng thường được đưa ra từ 8% - 10% cộng đồng chung ở Mỹ. Phần lớn nghiên cứu ở các quần thể sinh viên đại học đưa ra các thông số

cao hơn đáng kể so với tỷ lệ trên, và dao động trong khoảng 12% - 21%. Một nghiên cứu học sinh lớp 12 đã phát hiện mức độ lưu hành bệnh là 21% đối với viêm mũi dị ứng theo mùa và khoảng 9% Bệnh Nhi viêm mũi dị ứng quanh năm [3], [91], [93], [102].

Trên thế giới

Trong mấy thập kỷ gần đây, những nghiên cứu trong cộng đồng ở nhiều nơi trên thế giới cho thấy sự gia tăng nhanh chóng của VMDU nói riêng và bệnh dị ứng hô hấp nói chung. Trước hết, Nghiên cứu quốc tế về hen và các bệnh dị ứng ở trẻ em (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC) đã công bố dữ liệu chương trình nghiên cứu dịch tễ VMDU trên trẻ em trong độ tuổi đến trường giai đoạn 2002 – 2003, nghiên cứu cho thấy ở Anh, tỷ lệ VMDU ở trẻ 13 - 14 tuổi là 15,3% và tỷ lệ này ở trẻ 6 - 7 tuổi là 10,1%, tăng 0,3% so với giai đoạn 1992 - 1996 [68]. Trong một cuộc khảo sát gần đây của Anh năm 2012 cho thấy, tỷ lệ "sốt cỏ" (Hay fever) là 18% [115], còn theo ISAAC điều tra tại Vương quốc Anh (2012) tỷ lệ VMDU ở người lớn là 29%. Cũng trong năm 2012, tỷ lệ VMDU ở trẻ em từ 3-5 tuổi ở Bắc Kinh là 48%, nguyên nhân gây dị ứng phổ biến nhất là phấn hoa (55,7%), tiếp theo là *Dermatophagoides farina* (39,4%) và *Dermatophagoides pteronyssinus* (38,6%) [117]. Ngoài ra, tuy số liệu không đủ song người ta cũng thấy được tỷ lệ VMDU ngày một tăng dần ở các nước đang phát triển và công nghiệp hóa [118]. Ở một số nước châu Á như Hồng Kông, Thái Lan có một số nghiên cứu đưa ra tỷ lệ VMDU vào khoảng 40% [31], [95], [118].

Bắt đầu từ năm 1991, Nghiên cứu quốc tế về hen và các bệnh dị ứng ở trẻ em (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood - ISAAC) đã tiến hành chương trình nghiên cứu nguyên nhân dị ứng ở trẻ em trên các quần thể khác nhau chia làm 3 giai đoạn (1992 - 1996; 1998 -2004;

2000-2003) [68]. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng, VMDU ở trẻ độ tuổi 6-7 trên thế giới là khoảng 14,9% và độ tuổi 13-14 tuổi VMDU chiếm 39,7%. Các quốc gia có tỷ lệ trẻ mắc VMDU thấp như: Indonexia, Anbani, Romani, Georgia và Hy Lạp. Trong khi đó các nước có tỷ lệ rất cao là Australia, New Zealand và Vương quốc Anh. Cùng trong giai đoạn này, Theo điều tra quốc gia cho thấy VMDU ở người lớn chiếm 5,9 % tại Pháp và 29% tại Vương quốc Anh trong đó viêm mũi mạn tính ở người lớn phổ biến hơn ở trẻ em [120].

Năm 2006 - 2007, Masafumi Sakashita và cộng sự đã nghiên cứu VMDU ở Nhật Bản đã chỉ ra tỷ lệ VMDU ở người trưởng thành (20 - 49 tuổi) là 44,2% và không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi [90].

Năm 2012, tỷ lệ VMDU ở trẻ em từ 3 - 5 tuổi ở Bắc Kinh là 48% (khu vực thành thị là 53,2% và khu vực ngoại thành chiếm 43,4%). Trong số trẻ mắc VMDU, tỷ lệ VMDU ngắt quãng là 67,1%, VMDU dai dẳng là 32,9%. 41,5% trường hợp VMDU với các triệu chứng nặng và vừa [117].

Trong nước

Là một đất nước nhiệt đới, tỉ lệ bệnh nhân bị VMDU quanh năm ở Việt Nam khá cao. Ô nhiễm môi trường và sự xuất hiện của những dị nguyên mới đóng vai trò tác nhân quan trọng [104]. Dù chưa có số liệu thống kê cụ thể nhưng số trẻ em bị VMDU có xu hướng ngày càng tăng cao tại thành phố và phát triển nhanh trong những năm gần đây.

Ở Việt Nam từ năm 1969 VMDU đã được đề cập đến trong chẩn đoán và điều trị. Tuy nhiên thời kỳ này, chủ yếu dừng ở mức độ chẩn đoán lâm sàng và điều trị triệu chứng. Những năm sau đó, hàng loạt các công trình nghiên cứu về VMDU của các tác giả Nguyễn Năng An, Nguyễn Văn Hương Vũ Minh Thục, Phan Quang Đoàn, Phạm Văn Thức, Trịnh Mạnh Hùng ... đã góp phần làm rõ thêm về nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh, đưa ra các phương pháp chẩn đoán và TLMD [11], [15], [25],[28].

Khoảng 20% dân số trên toàn cầu đang chịu ảnh hưởng của căn bệnh VMDU. Ở Việt Nam tỉ lệ mắc căn bệnh này ở mức cao với khoảng 12,3% dân số và đang có xu hướng gia tăng bởi ô nhiễm môi trường, chuyển mùa cộng với sự xuất hiện những kháng nguyên lạ [18].

Theo nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hải và Phạm Thị Minh Hồng tại thành phố Cần Thơ năm 2007, tỷ lệ trẻ em 13 - 14 tuổi được chẩn đoán VMDU là 5,7%. Cũng theo tác giả nghiên cứu, tỷ lệ này thấp hơn so với các thành phố khác trong cả nước [13].

Theo Phan Dư Lê Lợi (2011) ngoài tình trạng ô nhiễm không khí do khói bụi khiến viêm mũi dị ứng, lượng bệnh nhân bị căn bệnh này đến khám gia tăng vào những thời điểm thời tiết chuyển mùa với những thay đổi thất thường [18].

Viêm mũi dị ứng bắt nguồn từ những nguyên nhân di truyền, dị ứng với các dị nguyên là phấn hoa, mùi vị, bụi, nấm, hóa chất, lông thú...hay lệch lạc cấu trúc vách ngăn mũi. Khi tiếp xúc với các dị nguyên, cơ thể sẽ giải phóng histamin gây viêm và tiết dịch ở niêm mạc hốc mũi, khoang họng, kết mạc mắt gây ra các triệu chứng dị ứng như ngứa mũi, hắt hơi liên tục. Bệnh không nghiêm trọng đến tính mạng nhưng theo các chuyên gia tai mũi họng, bệnh gây ra rất nhiều phiền toái, ảnh hưởng nhiều đến sức khỏe, giấc ngủ, học hành, công việc của người bệnh. Nó cũng là một trong số các nguyên nhân chính dẫn đến viêm xoang mạn tính [18].

Bước vào thế kỷ XXI, hiện trạng môi trường xây dựng ở nước ta không mấy lạc quan. Đó là mâu thuẫn giữa tốc độ đô thị hóa với sự lạc hậu về cơ sở hạ tầng đô thị; là sự chậm đổi mới công nghệ sản xuất; là sự xen lẫn trong đô thị những công trình công nghiệp cũ và khu dân cư đã quá tải về dân số; hệ thống thu gom, xử lý chất thải rắn còn rất yếu kém. Môi trường nông thôn cũng không mấy sáng sủa với số dân gần 80% dân số cả nước: Khả năng cấp

nước sạch, các điều kiện sinh thái, sử dụng phân bón và thuốc trừ sâu quá mức, không hợp lý gây ảnh hưởng đến vệ sinh môi trường và sức khỏe cộng đồng. Đó là chưa kể đến những yếu tố tiêu cực phát sinh từ sản xuất hàng hóa trong các làng nghề, mà không có các biện pháp về vệ sinh môi trường thích hợp. Đã đến lúc chúng ta phải khẳng định về hiện trạng đáng lo ngại nói chung của môi trường, để có các biện pháp hữu hiệu nhằm cải thiện môi trường đô thị và môi trường nông thôn qua đó góp phần làm giảm tỷ lệ VMDU ở học sinh nói chung và học sinh một số tỉnh miền biển vùng Đông Bắc nước ta như Hải Phòng và Thái Bình [20].

1.1.3. Lịch sử nghiên cứu hiện tượng dị ứng và VMDU

VMDU được Bostock ở bệnh viện Guy, London mô tả lần đầu tiên 1819 dưới tên gọi chính thức là viêm mũi mùa (Hayfever) và sau này khi tìm được nguyên nhân được gọi là sốt cỏ khô [69], [98], [100].

Năm 1872, Morrill Wyman ở trường y khoa Harvard lần đầu tiên nhận thấy phấn hoa cỏ lưỡi chó là nguyên nhân gây bệnh viêm mũi mùa thu. Còn thuật ngữ dị ứng (allergy) được Clamens von Pirquet, một bác sỹ nhi khoa người Áo, lần đầu tiên sử dụng vào năm 1906 để chỉ sự thay đổi các đáp ứng của cơ thể với bất kỳ một yếu tố lạ nào của môi trường; về sau từ “dị ứng” được dùng để chỉ các phản ứng miễn dịch mang tính bệnh lý do dị nguyên gây ra. Năm 1921, Prausnitz và Kustcher chứng minh sự có mặt trong huyết thanh và tác dụng của “yếu tố truyền mẫn cảm da” mà họ gọi là reagin [69], [98], [100].

Năm 1932, S. Lecuven là người đầu tiên nêu vai trò của mạt bụi nhà đối với bệnh dị ứng đường thở và điều đó đã được R.Voorhost (1964) chứng minh: mạt bụi nhà *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Der.pt*) và *Dermatophagoides farinae* (*Der.far*) là nguyên nhân gây VMDU và hen phế quản [53], [69].

H.Appaix và CS (1977) cho thấy ở bệnh nhân VMDU, IgE ở dịch nhầy mũi cao hơn ở người bệnh thường, còn các IgA, IgG, IgM thì tương đương [21], [30], [79], [106].

Ở Việt Nam, từ năm 1969, hàng loạt các công trình nghiên cứu về VMDU của Nguyễn Văn Hương và cộng sự (1976-1992); Nguyễn Năng An, Vũ Minh Thực, Phạm Văn Thức, Phan Quang Đoàn, Trịnh Mạnh Hùng ..(1983-2000) [3], [4], [14], [16], [21], [30], đã góp phần tìm hiểu nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh, các phương pháp chẩn đoán và trị liệu miễn dịch đặc hiệu bệnh viêm mũi dị ứng, hen phế quản bằng đường tiêm. Gần đây các nghiên cứu đánh giá hiệu quả và sự an toàn của TLMD đường dưới lưỡi đang được tiến hành.

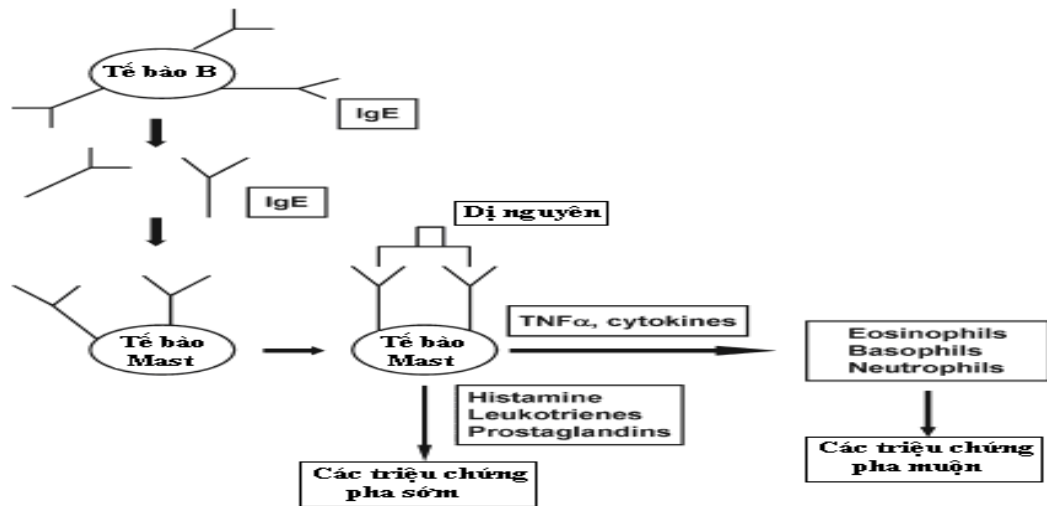
1.1.4. Đáp ứng miễn dịch trong viêm mũi dị ứng

Các triệu chứng của viêm mũi dị ứng là do tình trạng viêm gây ra bởi các đáp ứng miễn dịch qua trung gian IgE đối với dị nguyên đường hô hấp. Đáp ứng miễn dịch bao gồm sự giải phóng các chất trung gian gây viêm, hoạt hóa và tập hợp các tế bào viêm tới niêm mạc mũi .

Các dị nguyên lần đầu tiếp xúc sẽ bị các tế bào trình diện kháng nguyên thực bào và trình diện kháng nguyên cho các tế bào lympho tạo thành một dòng lympho nhờ có khả năng tổng hợp IgE đặc hiệu với dị nguyên này. Quá trình này được gọi là *hiện tượng mẫn cảm (sensitizing phenomenon)*. Khi bệnh nhân bị mẫn cảm, nếu tiếp xúc lại với dị nguyên, sự kết hợp dị nguyên với IgE trên các tế bào nhớ sẽ khởi phát một loạt các quá trình mà kết quả là tạo ra các triệu chứng của viêm mũi dị ứng. Đáp ứng miễn dịch này được chia làm 2 pha: Pha sớm và pha muộn [77].

Pha sớm, hoặc tức thì: Đáp ứng bắt đầu trong vài phút sau khi tiếp xúc với dị nguyên. Các tế bào B sản xuất IgE đặc hiệu dị nguyên. IgE đặc hiệu dị nguyên liên kết với các tế bào mast ở niêm mạc mũi. Dị nguyên hít vào liên

kết với IgE đặc hiệu trên tế bào mast, giải phóng các chất trung gian hoá học. Các chất trung gian này tạo ra (1) các triệu chứng pha sớm (chảy mũi, hắt hơi, ngứa, và tắc mũi) và (2) tập trung các tế bào eosinophil, basophils và neutrophil cho đáp ứng pha muộn. TNF - Tumor necrosis factor (nhân tố hoại tử u).



Hình 1.1. Sinh lý bệnh của Viêm mũi dị ứng. [27]

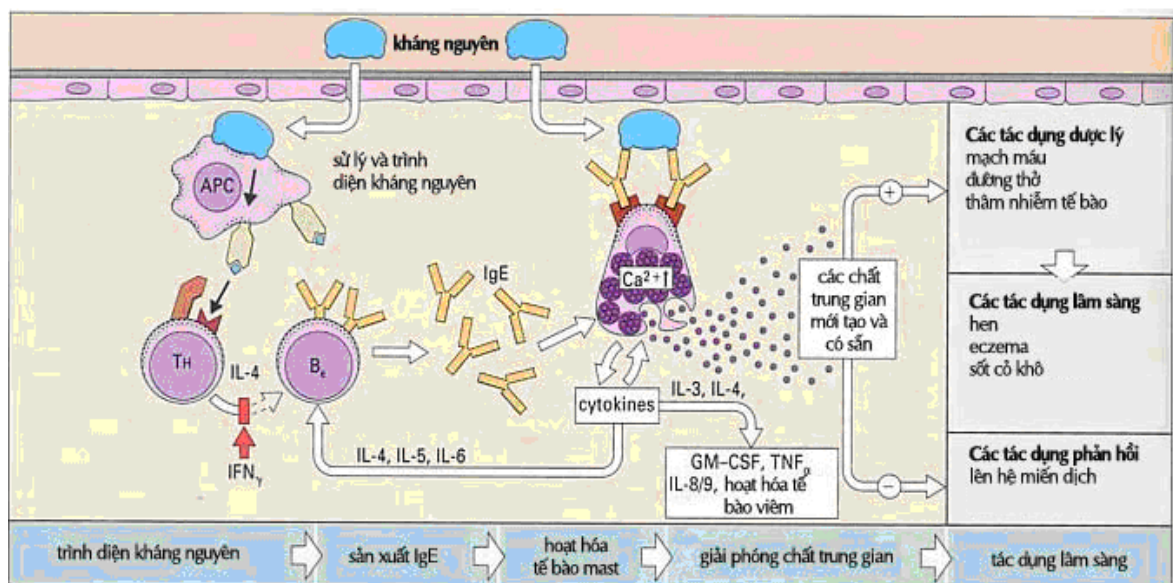
Trong đáp ứng pha muộn: Sự xung huyết mũi trở nên nổi bật hơn. Các chất trung gian từ tế bào mast làm tăng bộc lộ các phân tử kết dính trên tế bào nội mạc, thu hút các bạch cầu trong máu (bao gồm eosinophils, neutrophil, basophils, macrophage) tập trung vào niêm mạc mũi. Các tế bào leucocytes viêm này duy trì lâu hơn phản ứng viêm mũi. Trong đó eosinophils giữ vai trò quan trọng nhất, giải phóng một loạt các trung gian viêm bao gồm cationic protein, eosinophil peroxidase, protein cơ bản chính và các cysteinyl leukotriene. Chúng cũng giải phóng ra các cytokine gây viêm như IL-4, IL-5, IL-13, nhân tố kích thích tạo colony granyocyte-macrophage, nhân tố hoạt hóa tiểu huyết cầu, và nhân tố hoại tử u.

Các đợt viêm mũi dị ứng cấp phức tạp, phản ánh sự tác động qua lại giữa các tế bào viêm và các chất trung gian hóa học. Các đợt này dẫn đến quá trình viêm mạn tính và sẽ tạo ra một hiệu quả tăng thêm (ví dụ như sau khi tiếp xúc lặp lại, lượng dị nguyên cần thiết để tạo ra một đáp ứng dị ứng sẽ giảm xuống).

1.1.5 Mạt bụi nhà và viêm mũi dị ứng

Khi bệnh nhân hút bụi, quét, làm sạch bụi nhà vệ sinh nhà cửa (hoặc có mặt trong lúc đó) mà bị chảy nước mũi, ngứa mũi và hắt hơi từng hồi, thì có thể họ đã dị ứng với một chất nào đó trong bụi nhà. Thành phần chính xác nào gây ra dị ứng có thể được khẳng định bằng phản ứng thử dị ứng tiến hành trên da, hoặc bằng phản ứng huyết thanh của chính bệnh nhân đó [28],[29],[44].

Những triệu chứng của VMDU do bụi nhà thường xuất hiện cả khi ở trong hoặc ngoài nhà, ở trong nhà thường tệ hơn ngoài trời, và càng ở lâu trong nhà thì càng bị nặng hơn. Thường thì các triệu chứng dị ứng với bụi biểu hiện rõ nhất vào lúc sáng, khi ngủ dậy. Ngủ trên giường bần hoặc đệm bần có thể góp phần làm xuất hiện các triệu chứng, cũng như nằm ngủ dưới quạt trần hay quạt quay đi quay lại một cách giao động khiến cho bụi trong nhà bay quanh quẩn trong không khí khi đi ngủ. Những triệu chứng do một chất nào đó trong bụi nhà gây ra sẽ giảm đi hoặc sẽ mất đi khi đi nghỉ, và sẽ trở nên tồi tệ khi hết kỳ nghỉ trở về nhà [28], [29], [44].



Hình 1.2. Vai trò của dị nguyên MBN trong cơ chế bệnh lý [26].

1.1.5.1. Lịch sử nghiên cứu mạt bụi nhà.

Mạt bụi nhà (tiếng Anh - house dust mites, tiếng Pháp - les acarions) được nhà da liễu Scheremetevsky (Nga) phát hiện năm 1876, Bogdanov (Nga 1894) mô tả dưới tên *Dermatophagoides scheremetewskji* [69], [98], [100].

Năm 1925, Varekamp đã chỉ ra vai trò của MBN trong việc gây bệnh dị ứng nhưng chưa khẳng định được tính KN chủ yếu của chúng trong thành phần của bụi nhà [69], [98].

Năm 1964, Voorhorst và cộng sự nhận thấy rằng mạt *Dermatophagoides* có mặt trong bụi nhà là nguyên nhân gây HPQ và VMDU [53], [69].

Hàng loạt các công trình nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới đã chứng minh chính MBN, đặc biệt là loài *D.pteronyssinus* - thành phần quan trọng nhất của bụi nhà quyết định hoạt tính KN của nó và cho rằng dị nguyên bụi nhà chỉ mang tính KN khi có mạt trong bụi [30, 53, 69].

Vũ Minh Thục đã thông báo rằng *D.pteronyssinus* và *Glycyphagus domesticus* là 2 loài mạt phổ biến ở nước ta có vai trò trong việc gây bệnh dị ứng như HPQ và các bệnh dị ứng khác [21], [30].

1.1.5.2. Mạt bụi nhà với bệnh dị ứng đường hô hấp

MBN là nguồn DN quan trọng và rất phổ biến trên thế giới. Mẫn cảm dị ứng với MBN chiếm 10 - 20% dân số, nhưng biên độ dao động rất lớn, từ 8 - 40%. Theo Dutau, MBN chiếm 60 - 70% nguyên nhân gây dị ứng đường hô hấp và tỉ lệ mẫn cảm tăng lên theo tuổi: 11,4% dưới 2 tuổi; 25% từ 2 đến 6 tuổi; 59,1% trên 6 tuổi; 70% trên 16 tuổi. Loại mạt thường gặp trong các mẫu bụi là *D.pteronyssinus* và *D. farinae*, bản chất dị nguyên của chúng là enzym proteaza [1], [14], [28], [29], [44], [45].

Mức độ mẫn cảm với MBN thường cao, do đó các dịch chiết mạt thậm chí ở nồng độ thăm dò 10^{-7} g có thể gây phản ứng tại chỗ lẫn các phản ứng

toàn thân và phản ứng ổ có biểu hiện. Tuy nhiên, cần phải nhận thấy rằng bụi nhà khác nhau có thể khác nhau về độ bão hòa mạt. Khi phân tích gần 300 mẫu bụi từ các căn hộ bệnh nhân HPQ, mạt được phát hiện ở 30,6% số mẫu bụi. Mạt xâm nhập cơ thể bằng con đường hít. Người ta phát hiện chúng ở da, đôi khi ở trong nước tiểu và chỗ ẩm ướt [45], [71].

Đối với bụi nhà, MBN chiếm hơn 70% tính dị ứng nguyên. Vì vậy người ta đặt vấn đề xem xét lại thuật ngữ “dị ứng với bụi nhà”.

Theo Pepys và cộng sự, tần số phát hiện *D.pteronyssinus* trong các mẫu bụi nhà là hơn 80%.

Nhiều nhà nghiên cứu đã phát hiện thành phần khu hệ mạt nhà ở và tỉ lệ dị ứng do MBN ở các khu vực khác nhau và nhận thấy rằng *D.pteronyssinus* là loài mạt có hoạt tính gây dị ứng cao phổ biến nhất, chiếm từ 70 - 98% tổng số mạt phát hiện được. Thành phần hệ MBN phụ thuộc nhiều yếu tố khác nhau, chẳng hạn như mùa, vị trí địa lý, đặc điểm khí hậu, điều kiện xã hội và sinh hoạt [1], [29], [83], [84].

Một số nghiên cứu nhận thấy rằng, phụ thuộc vào điều kiện sống của bệnh nhân hoặc các đặc điểm nghề nghiệp của họ mà có những phản ứng dị ứng khác nhau với các loài mạt khác nhau.

MBN là nguyên nhân gây các bệnh HPQ, viêm mũi, viêm kết mạc dị ứng. Ngoài ra, chúng còn là căn nguyên của bệnh mày đay mạn tính, viêm da dị ứng. Nhiều nhà nghiên cứu đã xác nhận mối liên hệ của các bệnh dị ứng kể trên với mạt *D.pteronyssinus* .

Tỉ lệ mạt trong bụi nhà là yếu tố bệnh căn của HPQ và các bệnh khác, dao động lớn và phụ thuộc vào điều kiện địa lý-khí hậu. Ở nước có khí hậu duyên hải ẩm, sự mẫn cảm với DN *D.pteronyssinus* chiếm 70 – 100% số trường hợp bệnh nhân HPQ dị ứng. Ở nước có khí hậu lục địa khô, tỉ lệ này thấp hơn và dao động từ 14,1 đến 43,2% [1], [28], [29], [32], [44].

Tovey và cộng sự đã chứng minh các mẫu phân mạt cũng là một nguồn DN bụi nhà quan trọng. Kanchurin và cộng sự nhận thấy về hoạt tính, phân mạt không khác so với các chế phẩm từ cơ thể mạt. Việc sử dụng ức chế RAST của Stewart và cộng sự đã cho thấy hoạt tính tiềm tàng của dịch chiết mạt nguyên vẹn cao hơn 3 lần so với dịch chiết từ vỏ cuticul của chúng hoặc từ môi trường nuôi cấy chúng [44], [53], [87].

Ở các nước khác nhau, có 14 - 100% số bệnh nhân dị ứng cho thử nghiệm da dương tính với DN mạt *Dermatophagoides* sp. do đó ở các nước trên thế giới, đang tiến hành nghiên cứu vấn đề dị ứng với MBN [76].

Sự miễn cảm với DN mạt xảy ra chủ yếu bằng đường mũi. Khi giữ đồ trải giường, quét dọn phòng, các DN mạt lọt vào đường hô hấp. Lúc này những thành phần mạt khô và bị hủy hoại bay lên và được hít vào cùng với không khí. Hoạt tính của DN mạt tỉ lệ thuận với thành phần mạt trong nó. Khi giảm hoặc loại trừ được MBN khỏi môi trường chung quanh bệnh nhân, tính phản ứng của phế quản giảm, mức KT đặc hiệu IgE giảm, IgG tăng, tình trạng của bệnh nhân được cải thiện [1], [98], [99].

Tính đặc hiệu DN của các loại bụi khác nhau là một vấn đề rất quan trọng. Ado cho rằng bụi nhà có tính chất DN đặc hiệu.

Có tác giả cho rằng có thể sử dụng các DNBN nguồn gốc khác nhau để chẩn đoán dị ứng với bụi nhà. Tác giả đã dùng DN từ bụi phân lập ở nước họ (Mỹ) để nghiên cứu dị ứng đối với bụi ở bệnh nhân của nước khác (Đức). Kết quả cho thấy 69,1% số trường hợp có kết quả thử nghiệm da dương tính với các DN này. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có ý kiến thống nhất về khả năng sử dụng DNBN chuẩn để phát hiện bệnh dị ứng ở các nước. Vấn đề này rất quan trọng đối với dị ứng học thực hành, đặc biệt, nếu chú ý đến ý kiến của Ado cho rằng bụi có tính đặc hiệu đối với từng bệnh nhân. Khi nghiên cứu

tính chất DN của bụi có nguồn gốc khác nhau, Ado và cộng sự nhận thấy ý nghĩa của “bụi cá nhân” trong bệnh sinh HPQ.

Nhiều tác giả cho rằng ngoài con đường hít còn có thể có con đường tổn thương do tiếp xúc với mặt *D.pteronyssinus*. Chẳng hạn, các nhà nghiên cứu Nhật Bản chỉ ra rằng giống mặt *Dermatophagoides* có thể đóng vai trò bệnh sinh của mày đay. Các tác giả đã tiến hành thử nghiệm dưới da với DN *D.pteronyssinus* và *D. farinae* ở 138 bệnh nhân mày đay mạn tính. Đã phát hiện phản ứng dương tính với *D.pteronyssinus* ở 37 bệnh nhân (26,8%), còn với *D. farinae* – ở 68 bệnh nhân (40,3%). Titova và cộng sự, Kanchurin, Vaitsekauskaite đã chỉ ra vai trò của mặt trong bệnh căn mày đay, chứng minh sự mẫn cảm với *D.pteronyssinus* ở những bệnh nhân mày đay bằng các thử nghiệm da và phản ứng phân hủy tế bào mast gián tiếp.

Đã có những tài liệu nói về vai trò bệnh căn của MBN trong các bệnh da dị ứng của người như viêm da dị ứng và viêm da thần kinh.

Kể từ khi Voorhorst R (1964) chỉ ra vai trò của MBN trong việc phát sinh HPQ dị ứng, đến nay nhờ tạo ra được các KT đơn dòng người ta đã đo được số lượng DN trong môi trường sống, mức độ DN có thể gây mẫn cảm cũng như mức độ DN dẫn đến xuất hiện triệu chứng bệnh lý.

Các hạt phân của mặt chứa phần lớn DN *Der p* I, có kích thước trung bình 20 μm , trong đó 4% *Der p* I có kích thước dưới 5 μm có thể được hít thẳng vào phổi. DNBN có hoạt tính enzym, do đó làm tăng tính thấm của hàng rào biểu mô đường hô hấp. Các phần tử DN này có nhiều trong bụi của vải bọc nệm giường, chăn, gối, thảm... Khi quét dọn hoặc giữ các đồ đạc trên, chúng lơ lửng trong không khí khoảng 20 – 30 phút. Đối với DN có kích cỡ lớn sẽ bị giữ lại ở niêm mạc mũi, còn DN có kích cỡ nhỏ đi thẳng vào phổi. Tại các nơi đó, DN sẽ gây nên bệnh cảnh lâm sàng.

Phần lớn các báo cáo đều cho thấy mức độ DNBN gây mẫn cảm là 2 $\mu\text{g/g}$ bụi mịn (tương đương số hạt hơn 100 con/g) và mức độ gây xuất hiện triệu chứng bệnh lý là 10 $\mu\text{g/g}$ bụi mịn (tương đương hơn 500 con/g).

Theo Platts-Mills và cộng sự, liều 2 $\mu\text{g/g}$ bụi mịn của *Der p I* gây mẫn cảm, còn Dreborg chỉ ra liều 10 $\mu\text{g/g}$ bụi mịn gây cơn hen cấp ở người mẫn cảm. Nghiên cứu của Sporile và cộng sự ở Anh cho thấy nồng độ DN mặt trong bụi nhà của những đứa trẻ bị hen cao hơn nồng độ DN ở nhà những đứa trẻ khỏe mạnh. Trẻ sơ sinh nếu sớm tiếp xúc với môi trường có nồng độ hơn 10 $\mu\text{g Der p I/g}$ bụi sẽ xuất hiện bệnh hen trong 10 năm đầu.

Mức độ biểu hiện bệnh cảnh lâm sàng của cá nhân có cơ địa mẫn cảm (atopy) tiếp xúc với môi trường có DN phụ thuộc vào các yếu tố:

+ ***Độ mẫn cảm của từng cá nhân.*** Liều lượng chung gây mẫn cảm và biểu hiện dị ứng là 2 - 10 $\mu\text{g/g}$, một vài nghiên cứu cho thấy với liều DN mặt từ 1 - 2 $\mu\text{g/g}$ đã gây mẫn cảm ở một số trẻ nhỏ. Ở môi trường có nồng độ DN thấp chỉ có cơ địa rất mẫn cảm mới thể hiện, môi trường có mức độ DN cao thì ngay cả người có cơ địa mẫn cảm yếu có thể bộc lộ triệu chứng của bệnh.

+ ***Thời gian tiếp xúc.*** Với liều DN thấp nhưng nếu tiếp xúc hàng ngày, thường xuyên cũng làm xuất hiện triệu chứng ở người mẫn cảm. Nghiên cứu của Ihre và cộng sự cho thấy nếu hít hàng ngày trong 1 tuần với liều DN rất thấp (dưới 1 mg/ngày hoặc dưới 1 pg/phút) sẽ tăng phản ứng phế quản.

Mức độ DN mặt trong không khí thay đổi theo mùa và ảnh hưởng bởi sự thông khí, nhiệt độ, độ ẩm nên mức độ mẫn cảm và triệu chứng của bệnh cũng thay đổi theo.

Ở nước ta, theo Nguyễn Năng An, Nguyễn Văn Hương, Vũ Minh Thực, dị nguyên mặt bụi nhà chiếm vị trí lớn trong bệnh căn HPQ, Viêm mũi dị ứng và nhiều bệnh dị ứng khác. Các nghiên cứu trong nước đã chú ý tới vai trò mặt thuộc họ Pyroglyphidae, trong đó *D.pteronyssinus* - một loài MBN

thường gặp ở nước ta có ý nghĩa to lớn. Có thể là do độ ẩm không khí cao gần như quanh năm, số ngày sương mù nhiều, nhiệt độ trung bình hàng năm tương đối cao đã tạo điều kiện thuận lợi cho mạt phát triển ở nước ta và làm cho vấn đề dị ứng với MBN ngày càng trở nên quan trọng [2], [33].

1.1.5.3. Dị nguyên MBN trong cơ chế bệnh lý VMDU' (quá mẫn typI)

Thành phần gây dị ứng trong bụi nhà

Một cuộc tranh cãi đã nổ ra trong nhiều năm tại nhiều phòng thí nghiệm trên thế giới là chỉ một chất kháng nguyên đặc biệt duy nhất có trong bụi nhà gây ra dị ứng, hoặc triệu chứng do dị ứng gây ra có thể quy cho một trong những chất đã được thừa nhận là có trong bụi đáng nghi ngờ nhất, đó là những con mạt trong bụi nhà. Tuy nhiên, mọi thành phần trong bụi nhà đều có thể là nguyên nhân của những triệu chứng, các loại côn trùng khác và phân của chúng, nhất là con gián, cũng như những mảnh vụn ở lông, da của các con vật nuôi trong nhà (chó và mèo). Thật là không may vì nhiều người có cơ địa dị ứng lại thường dễ bị cảm ứng với nhiều thành phần trong bụi nhà của họ. Họ có thể phản ứng với mạt bụi nhà, bào tử nấm, phấn hoa và nước tiểu của mèo [28], [98].

Thành phần nào của mạt bụi nhà gây ra dị ứng:

Người bị dị ứng với hạt tròn phân mạt. Một con mạt sản ra một lượng phân khoảng 200 lần trọng lượng cơ thể nó, hạt tròn phân mạt chứa tiềm năng gây dị ứng cao chỉ có trong thời gian ngắn ngủi của cuộc đời nó. Khi thải ra ngoài, được không khí mang đi khi các vật dùng như thảm đệm, các đồ đạc.v.v.. bị xáo lộn. Với kích thước siêu nhỏ (phải nhìn qua kính hiển vi mới thấy) những tiểu thể trên rất dễ hít vào mũi và phổi, ở đó nó làm khởi phát triệu chứng dị ứng, mật độ quần thể bọ sống trong nhà quyết định mức độ vấn đề mà bạn phải đương đầu với những tiểu thể phân chúng. Mặc dù xác những con bọ chết có thể được không khí mang đi, nhưng chúng không góp gì đáng kể cho việc bị dị ứng với MBN [98], [99].

Cơ chế bệnh lý

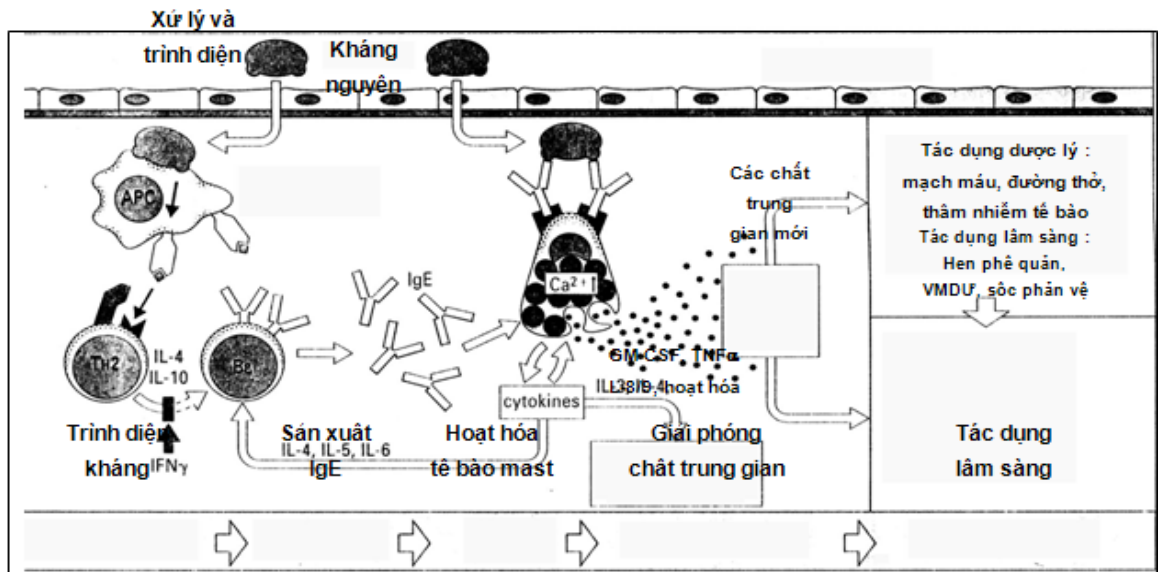
+ ***Giai đoạn mẫn cảm:*** DN lần đầu tiên xâm nhập vào cơ thể mẫn cảm tạo ra các kháng thể IgE đặc hiệu với DN (chưa có biểu hiện lâm sàng).

+ ***Giai đoạn tức thì:*** Xảy ra trong 10 - 15 phút khi cơ thể tiếp xúc lại với DN đã gây mẫn cảm. Các triệu chứng như hen, ngạt mũi... là do kết quả gắn kết giữa IgE và DN làm hoạt hóa tế bào mast ở niêm mạc mũi. Các chất trung gian hóa học giải phóng ra từ các hạt trong tế bào như histamin, tryptaza. Các chất trung gian mới hình thành có nguồn gốc từ màng tế bào như leucotrien, prostaglandin. Các chất trung gian có nguồn gốc lipid như yếu tố hoạt hóa tiểu cầu cũng xuất hiện. Các chất này gây giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch dẫn đến phù nề, ngạt mũi. Các tuyến nhầy mũi tăng tiết. Các dây thần kinh hướng tâm bị kích thích làm ngứa mũi, hắt hơi. Các chất trung gian, đặc biệt là histamin, kích thích sợi thần kinh hướng tâm và sợi trục giải phóng các neuropeptit tại chỗ (chất P và tachykinin). Những chất này lại kích thích tế bào mast thoát hạt. Ngoài ra, DN làm lympho bào T (CD4+Th0) hoạt hóa thành lympho T (CD4+Th2).

+ ***Giai đoạn muộn:*** Xảy ra từ 2 - 48 giờ. Đáp ứng tế bào chiếm ưu thế do sự tương tác giữa các tế bào dưới ảnh hưởng của các cytokin. Tính chất đặc trưng của HPQ, VMDU... là sự tích tụ tại chỗ các tế bào viêm như lympho TCD4, eosinophil, basophil, norophil. Trong đó, eosinophil giải phóng ra một lượng rất lớn các protein cơ bản gây độc tế bào biểu mô đường hô hấp và sự có mặt của các ion kích thích tế bào mast thoát hạt.

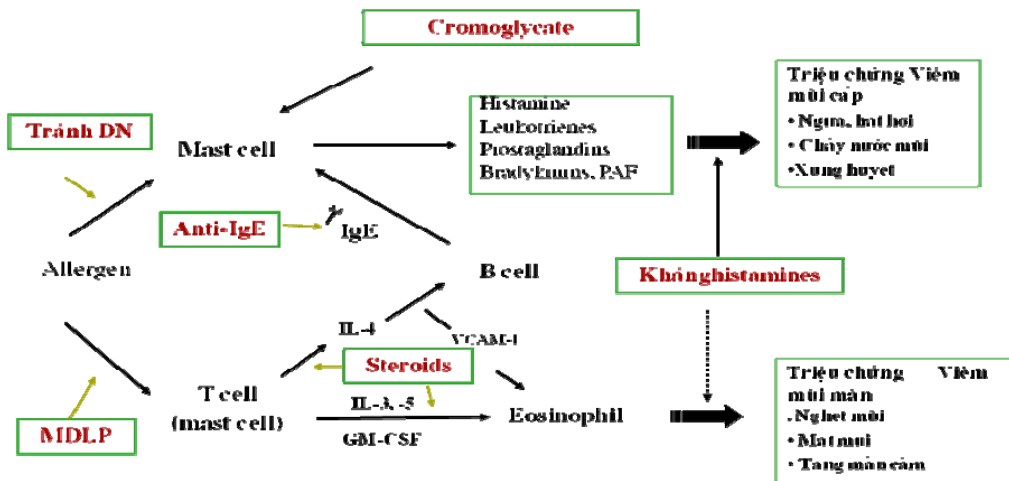
Các biểu hiện trên đều do các cytokin điều biến. Ngoài các tế bào lympho T, cytokin còn tiết ra từ các tế bào mast, basophil, đại thực bào và tế bào biểu mô. IL-4 kích thích lympho B tăng sản xuất IgE, tăng bộc lộ các phân tử kết dính (ICAM) ở thành mạch để thu hút eosinophil đến mô tổ chức, chuyển lympho Th0 thành lympho Th2, bộc lộ các thụ thể IgE có ái lực thấp

(CD23), ức chế tạo thành IFN γ , kích thích tế bào mono biệt hóa thành tế bào trình diện kháng nguyên. IL-13 kích thích lympho B sản xuất IgE, phức hợp thụ thể IgE có ái lực thấp (CD23), hoạt hóa tế bào nội mô bộc lộ phân tử kết dính để thu hút các tế bào viêm tới tổ chức. IL-5 có đặc tính chọn lọc đối với eosinophil, gồm kích thích biệt hóa và trưởng thành của các eosinophil từ tủy xương, hoạt hóa các eosinophil và làm tăng thời gian sống của nó ở tổ chức.



Hình 1.3. Vai trò của dị nguyên trong cơ chế bệnh lý [26].

1.1.6. Điều trị viêm mũi dị ứng



Hình 1.4. Cơ chế và các phương pháp điều trị viêm mũi dị ứng.

* Nguồn: theo Scadding G.K et al. (2008)[100]

Tìm hiểu và tránh các dị nguyên gây dị ứng, dùng thuốc kháng histamine để hạn chế tác dụng của các chất trung gian hóa học, Corticoid tác động làm giảm huy động các tế bào viêm, kháng IgE làm IgE không bám được vào tế bào mast, Cromoglycate làm bền vững tế bào mast, miễn dịch liệu pháp làm thay đổi diễn biến của phản ứng dị ứng.

1.1.6.1. Giáo dục bệnh nhân

Do VMDU là bệnh lý kết hợp của nhiều yếu tố nên bệnh nhân cần phải hiểu biết để tham gia và tuân thủ cách điều trị, tự bản thân họ biết cách phòng tránh dị nguyên hoặc tự làm giảm nồng độ dị nguyên trong môi trường sống. Bệnh nhân nên biết thời điểm nào dùng thuốc là hợp lý, tăng cường thể dục liệu pháp, chế độ sinh hoạt để tăng cường sức đề kháng [33].

1.1.6.2. Điều trị không đặc hiệu.

Thuốc kháng Histamine.

Kháng Histamine là thuốc chính để điều trị viêm mũi dị ứng nhẹ và ngắt quãng. Thuốc kháng histamine làm giảm cơ bản các triệu chứng ngứa mũi, chảy nước mắt, chảy nước mũi và hắt hơi. Tuy nhiên, tác dụng phụ đáng kể là ảnh hưởng đến cảm giác, sự tập trung liên tục, chức năng nhớ, khả năng xử lý thông tin [10].

Thuốc chống xung huyết.

Các thuốc chống xung huyết hay các nhân tố co mạch có ở các dạng uống và xịt mũi. Các thuốc này làm giảm sự tắc mũi nhưng không có hiệu quả đáng kể đối với các triệu chứng khác của viêm mũi. Các tác dụng phụ đáng kể như nóng nảy, mất ngủ, tính dễ bị kích thích, đau đầu, tăng huyết áp, tim đập nhanh và mạch đập nhanh. Các thuốc này bị cấm dùng ở các bệnh nhân bị bệnh cao huyết áp nặng và bệnh mạch vành và các bệnh nhân bị bệnh tăng nhãn áp [10].

Thuốc corticoid xịt mũi .

Do hoạt tính kháng viêm rộng của corticoid xịt mũi nên chúng có hiệu quả cao trong điều trị viêm mũi dị ứng. Corticoid xịt mũi làm cải thiện các triệu chứng như hắt hơi, ngứa mũi, chảy mũi và xung huyết mũi. Tác dụng phụ thường thấy là chảy máu cam, xảy ra ở 10% bệnh nhân [10].

Thuốc kháng cholinergics.

Kháng cholinergic hiệu quả trong điều trị chảy nước mũi do quá trình tiết tuyến mũi phụ thuộc vào cholinergic. Tuy nhiên, chúng cũng có một ít hiệu quả đối với xung huyết mũi, ngứa mũi và hắt hơi. Tác dụng phụ là kích thích mũi, đóng vảy và thỉnh thoảng có chảy máu cam nhẹ [10].

Chất ổn định tế bào Mast (Cromolyn).

Cromolyn là chất làm ổn định tế bào mast trong mũi, kìm hãm sự phân hủy của các tế bào mast miễn cảm. Cromolyn chỉ hiệu quả hơn nếu được dùng trước khi tiếp xúc với dị nguyên, ví dụ khi điều trị trước mùa dị ứng. Cromolyn cần dùng liều 4 lần/ngày, cho nên bệnh nhân không ưa dùng [27].

Chất kháng thụ thể Leukotriene.

Các chỉ định chủ yếu cho sử dụng thuốc này là ở các bệnh nhân không thể dùng corticosteroid xịt mũi hoặc antihistamine hoặc có thể dùng như một thuốc bổ sung cho các bệnh nhân viêm mũi dị ứng không kiểm soát được với corticosteroid xịt mũi [27].

1.1.6.3. Phòng tránh dị nguyên

Phòng tránh dị nguyên được khuyến dùng như là một phương pháp điều trị ban đầu đối với viêm mũi dị ứng. Tránh các dị nguyên trong nhà bao gồm thay đổi môi trường sống để làm giảm sự tiếp xúc với mạt bụi, lông động vật nuôi và nấm mốc. Tuy nhiên, phòng tránh hoàn toàn thì khó và có thể chỉ tránh được 1 phần, đặc biệt trong các trường hợp như phấn hoa từ thực vật, cỏ, cỏ dại và nấm mốc [27], [100].

1.1.6.4. Trị liệu miễn dịch đặc hiệu

Là phương pháp duy nhất làm thay đổi bản chất của bệnh.

1.2. TRỊ LIỆU MIỄN DỊCH

1.2.1. Định nghĩa trị liệu miễn dịch

Trị liệu miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên hay vaccine chống dị ứng là phương pháp cho chủ thể dị ứng hấp thụ với liều tăng dần dị nguyên (hoặc chất chiết của dị nguyên hay vaccin) nhằm đạt được giảm mẫn cảm, tức là giảm các triệu chứng khi phơi nhiễm tự nhiên trở lại với chính dị nguyên đó (Theo WAO Position Paper 2009) [111]

Trong khi các biện pháp điều trị được chỉ có tác dụng điều trị triệu chứng thì TLMD đặc hiệu là phương pháp duy nhất điều trị tận gốc căn nguyên gây dị ứng, đồng thời bệnh nhân không phải chấp nhận nguy cơ tác dụng không mong muốn như khi điều trị được (đặc biệt là Corticoid và các dẫn xuất của Ephedrin). Sự an toàn của TLMD được nhiều nghiên cứu chỉ ra, theo thống kê của tổ chức dị ứng thế giới năm 2008 thì tỉ lệ tác dụng phụ là rất thấp 2,9/1000 liều, với chủ yếu là các biểu hiện nhẹ tại chỗ [111]. Chính vì vậy TLMD ngày càng được lựa chọn nhiều hơn để điều trị các bệnh dị ứng nhất là VMDU và HPQ.

Hiện nay TLMD đặc hiệu áp dụng chủ yếu với 2 đường đưa dị nguyên vào cơ thể là đường dưới da (SCIT) và dưới lưỡi (SLIT). TLMD đường dưới lưỡi hiệu quả điều trị không khác so với SCIT nhưng ít tác dụng phụ hơn, nếu có thường là biểu hiện tại chỗ và nhẹ, đồng thời thuận tiện hơn đối với bệnh nhân. Vì vậy TLMD đường dưới lưỡi có xu hướng được áp dụng rộng rãi hơn SCIT.

1.2.2. Lịch sử nghiên cứu

Lịch sử của TLMD bắt đầu từ những năm đầu của thế kỷ XX, dựa trên nền tảng ý tưởng sử dụng vaccin chống lại tác nhân nhiễm khuẩn. Leonard Noon đã thành công khi sử dụng vaccin chống lại các chất độc đường khí, và vaccin được đưa vào cơ thể là qua đường dưới da [35], [111]. Dù nền tảng lý

thuyết còn chưa rõ ràng nhưng TLMD đã có hiệu quả làm giảm triệu chứng trong bệnh sốt mùa. Chính vì vậy nó nhanh chóng được sử dụng rộng rãi, và đường dưới da trở thành chuẩn trong thực hành về sau.

Ý tưởng về các con đường hấp thụ dị nguyên khác cũng lần lượt được đưa ra và áp dụng: đó là *đường phế quản* trong những năm 1950, *đường tại chỗ* trong những năm 1970. Tất cả đều nhằm mục đích tìm ra con đường dung nạp dị nguyên an toàn hơn và tiện ích hơn [111].

Đường uống được nghiên cứu qua những thử nghiệm lâm sàng suốt những năm 1980, tuy nhiên hiệu quả còn tranh cãi, cũng như có một vài báo cáo về tác dụng phụ trầm trọng ở đường tiêu hóa. Năm 1986, khi Hội đồng an toàn y học Anh thông báo về một vài ca tử vong do SCIT thì TLMD *đường không tiêm* được đẩy mạnh nghiên cứu trở lại. Cũng trong năm 1986 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đầu tiên của TLMD đường dưới lưỡi được công bố, nghiên cứu này tiến hành với liều thấp dị nguyên, dựa trên ý tưởng tồn tại bơm hấp thụ dị nguyên ở niêm mạc miệng giống như với Nitroglycerin hoặc Nifedipin. Sau đó rất nhiều nghiên cứu về TLMD đường dưới lưỡi được tiến hành [49], [111].

Đến năm 1993 và 1998, lần lượt Viện Miễn dịch Lâm sàng và Dị ứng Châu Âu (EAACI) và Tổ chức y tế thế giới (WHO) công bố tài liệu hướng dẫn về TLMD đường dưới lưỡi và đồng thời TLMD đường dưới lưỡi là con đường khác ngoài đường tiêm để dung nạp dị nguyên ở người trưởng thành. Đến năm 2000, ARIA công bố tài liệu hướng dẫn về TLMD, trong đó lần đầu tiên TLMD đường dưới lưỡi được chấp nhận áp dụng ở trẻ em. Trong lần công bố sách hướng dẫn tiếp theo năm 2008 ARIA tiếp tục khẳng định điều đó [34], [36], [49], [111].

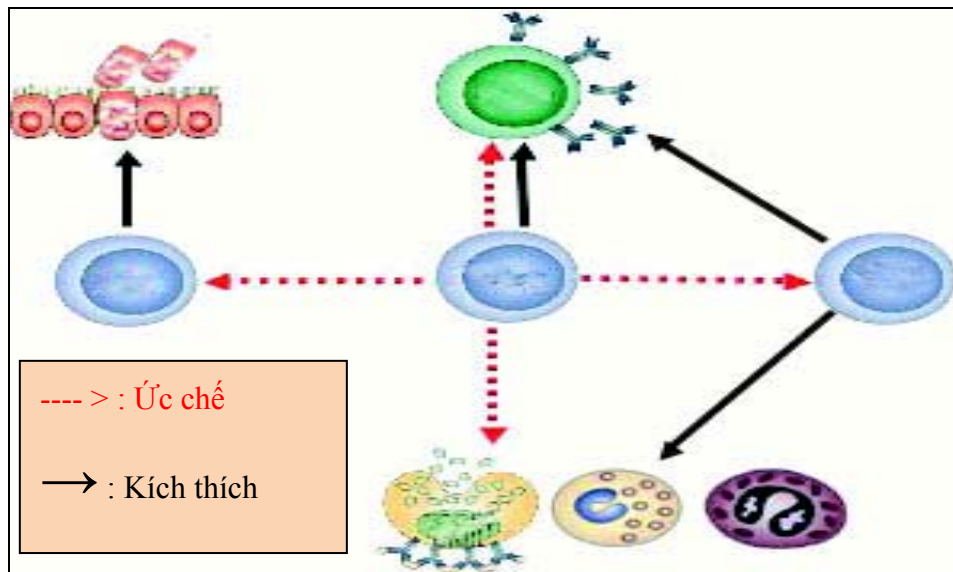
Ở Việt Nam, từ những năm 1980 TLMD đường tiêm đã được nghiên cứu và áp dụng điều trị với dị nguyên được sản xuất trong nước, đạt hiệu quả

cao. Đó là các nghiên cứu của Nguyễn Năng An, Nguyễn Văn Hương, Vũ Minh Thục, Phan Quang Đoàn. TLMD đường dưới lưỡi bắt đầu được áp dụng từ năm 2005 và vẫn đang trong quá trình nghiên cứu nhằm áp dụng rộng rãi trong thực tiễn [14], [21], [30].

1.2.3. Cơ chế miễn dịch.

1.2.3.1. Cơ chế của trị liệu miễn dịch

- ***Khía cạnh miễn dịch tế bào:*** Tái thiết lập cân bằng giữa Treg / Th2 (Taylor 2006). Các nghiên cứu gần đây chỉ ra TLMD tạo được *sự dung nạp tế bào T ở ngoại vi* ngay từ pha sớm [79], [106]. Các nghiên cứu trên bạch cầu đơn nhân trong máu ngoại vi chỉ ra rằng, trong mẫu nuôi cấy ở nhóm được điều trị hoặc nhóm kích thích bằng dị nguyên có sự tăng rõ rệt của Treg so với nhóm không được điều trị hoặc không được kích thích bằng dị nguyên [113]. Vai trò của các tế bào Treg là tiết các cytokine (IL-10, TGF- β , CTLA-4, PD-1, GITR), trong đó vai trò quan trọng nhất là IL-10 (chủ yếu do Tr1 tiết) và TGF- β (chủ yếu do Th3 tiết) [54], [79], [106], [109], [113]. Các cytokine này tác động lên các tế bào hiệu ứng. *Với lympho B*, các cytokine ức chế sự tổng hợp và giải phóng IgE, đồng thời kích thích sự tổng hợp IgG (đặc biệt là IgG4). *Với T helper*, các cytokin này cản trở sự biệt hóa từ Th0 thành Th1 và Th2, ức chế sự tổng hợp các trung gian viêm từ Th1 và Th2.



Hình 1.5. Cơ chế dung nạp miễn dịch [26]

Những nghiên cứu gần đây ngày càng làm sáng tỏ vai trò của IL-10 và TGF- β . Cũng như cơ chế dung nạp miễn dịch của các tế bào T ở ngoại vi thông qua cơ chế tác động của các cytokine này. Vai trò của chúng được trình bày trong bảng:

Bảng 1.1: Cơ chế tác động của IL-10 và TGF- β [27]

<u>IL -10</u>	<u>TGF - β</u>
-Ức chế IgE đặc hiệu kháng nguyên	-Ức chế IgE đặc hiệu kháng nguyên
-Tăng tổng hợp IgG4 đặc hiệu kháng nguyên	-Kích thích sản xuất IgA đặc hiệu kháng nguyên
-Cản trở cơ chế kích thích theo đường B7/CB2c	-Ức chế Th và Th2 đặc hiệu kháng nguyên
-Ức chế sự trưởng thành của tế bào nhánh, kéo theo giảm biểu hiện phức hợp MHC lớp 2	-Điều hòa xuống sự biểu hiện Fc ϵ RI trên tế bào Langerhans và sự biểu hiện các Ligand đồng kích thích.
-Giảm giải phóng các chất tiền viêm từ tế bào Mast.	-Kết hợp với sự biểu hiện CTLA-4 trên tế bào T

- **Miễn dịch dịch thể:** Ở giai đoạn sớm của TLMD không quan sát thấy sự dung nạp các tế bào B [79].

IgE: Ở pha sớm của TLMD, có sự tăng thoáng qua của IgE điều này có thể giải thích là do sự giải phóng IgE từ bề mặt tế bào mast và bạch cầu ái kiềm vào máu gây hiện tượng tăng giả IgE. Đến giai đoạn sau, khi phơi nhiễm trở lại với dị nguyên (nhất là trong mùa phấn hoa) TLMD có tác dụng cản trở sự tăng IgE do sự kích thích của dị nguyên, nhờ đó ngăn cản sự biểu hiện triệu chứng. Tuy nhiên không có mối tương quan giữa cải thiện triệu chứng lâm sàng và mức độ giảm IgE trong huyết thanh [37], [42], [111], [116].

IgG: Từ đầu những năm 1930, Cooke và cộng sự đã chỉ ra TLMD có tác dụng tạo ra kháng thể ức chế. Sau này Lichtenstein và cộng sự cho rằng kháng thể ức chế đó thuộc lớp IgG. Các IgG mà đặc biệt là IgG4 thu tóm các dị nguyên trước khi chúng gắn được với các tế bào hiệu ứng, chúng còn cạnh tranh với IgE tại vị trí gắn trên bề mặt tế bào hiệu ứng, từ đó ngăn cản hoạt hóa tế bào mast và các basophil. Ngoài ra IgG4 còn có vai trò ngăn cản sự trình diện IgE bề mặt của các tế bào nhớ khi tiếp xúc với dị nguyên [37], [79], [111].

IgA: TLMD cũng đã được chứng minh có tác dụng tăng tổng hợp IgA, nồng độ cao IgA trong huyết thanh không có tác dụng ngăn cản sự gắn của IgE với dị nguyên trên bề mặt các tế bào hiệu ứng, nhưng nó có vai trò giải phóng IL-10 từ các monocyts, cytokin có vai trò hết sức quan trọng đã trình bày ở trên. Sự tăng IgA tiết ở mô còn có tác dụng giảm phản ứng viêm tại chỗ [111].

- **Các tế bào hiệu ứng khác:** Các tế bào hiệu ứng như (basophil, eosinophil, neutrophil) và các cytokin do chúng tiết ra giữ vai trò quan trọng trong cơ chế biểu hiện lâm sàng của bệnh dị ứng. Nghiên cứu hiệu quả của TLMD trong

VMDU theo mùa với phần hoa cỏ chim chỉ ra: sự giảm số lượng neutrophil và hoạt độ eosinophil (biểu hiện qua sự giảm nồng độ ECP – eosinophil cationic protein và nồng độ các trung gian hóa học khác của eosinophil) tương ứng với sự cải thiện lâm sàng (Rak 1988 và Hakansson 1997).

Kết quả sinh thiết cũng chỉ ra có sự giảm thâm nhập eosinophil và mastocyt vào niêm mạc mũi và phế quản.

Ngoài ra, TLMD còn có tác dụng làm giảm nồng độ huyết thanh cũng như sự tổng hợp Endothelin-1 trong thực nghiệm. Đây là yếu tố gây co thắt cơ trơn phế quản trẻ bị HPQ dị ứng với mạt bụi nhà (Creticos 1983 và Chen WY 1995).

1.2.3.2. Cơ chế dung nạp trong trị liệu miễn dịch đường dưới lưỡi

Ngoài những cơ chế chung giống như đường dưới da. TLMD đường dưới lưỡi còn có những cơ chế dung nạp riêng dựa trên đặc điểm mô học tại chỗ.

Niêm mạc miệng được coi như một nơi có khả năng dung nạp miễn dịch tự nhiên. Dù tiếp xúc liên tục với các vi khuẩn và yếu tố ngoại lai nhưng niêm mạc miệng vẫn được giữ ở tình trạng không bị viêm. Nhờ sự xuất hiện của hệ thống các tế bào đuôi gai (DC: dendritic cell) có khả năng tiết IL-10 và TGF- β đã giúp cho niêm mạc miệng duy trì được tình trạng dung nạp tự nhiên như vậy. Ngoài ra thì IgA tiết cũng có vai trò như một chất chống viêm bảo vệ tại chỗ [79], [111]

Nghiên cứu sự thay đổi của DC trong quá trình áp dụng TLMD đường dưới lưỡi trên trẻ em bị HPQ hoặc VMDU với mạt bụi nhà, Angelini và cộng sự (2000) [38] chỉ ra có sự thay đổi rõ rệt chức năng tế bào DC sau điều trị TLMD đường dưới lưỡi 12 tháng, thông qua sự giảm biểu hiện CD-86, và tăng tổng hợp IL-10.

Thực nghiệm trên chuột: Các tế bào DC phân lập từ tủy xương chuột không có IL-10 cho tương tác với IL-10 và với dị nguyên. Các tế bào này sau

khi truyền sang chuột lành có khả năng làm tăng số lượng tế bào $CD4^+IL-10^+T$ ở chuột nhận khi thử thách với dị nguyên [109]. Cũng theo nghiên cứu này, khi thử thách với dị nguyên dịch rửa phế quản chuột được truyền $IL-10^+DC$ có số lượng eosinophil và IL-5, IL-13 (cytokine của Th2) thấp hơn so với dịch rửa của chuột được truyền $IL-10^-DC$. Từ đó có thể kết luận *DC có vai trò biệt hóa naive T thành Treg*, cũng như có vai trò ức chế Th2 [109].

Ngược lại, Treg cũng có vai trò gây kích thích các DC dung nạp với dị nguyên (Theo Khoa D.Nguyen và cộng sự, 2009) [81]. Trong đó các tế bào DC khi nuôi cấy cùng các tế bào Treg giảm biểu hiện HLA-DR cũng như CD-80, giảm khả năng kích thích tăng sinh effector-T.

Như vậy cả DC và Treg tác động lẫn nhau trong cơ chế dung nạp miễn dịch của TLMD đường dưới lưỡi.

1.2.4. Trị liệu miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên

Trị liệu miễn dịch đặc hiệu (specific immunotherapy- SIT) được sử dụng lâm sàng từ 1 thế kỷ nay và hiệu quả của nó (giảm triệu chứng và giảm nhu cầu sử dụng thuốc kiểm soát triệu chứng) đã được chứng tỏ một cách rõ ràng trong dị ứng hô hấp bởi nhiều nghiên cứu [100].

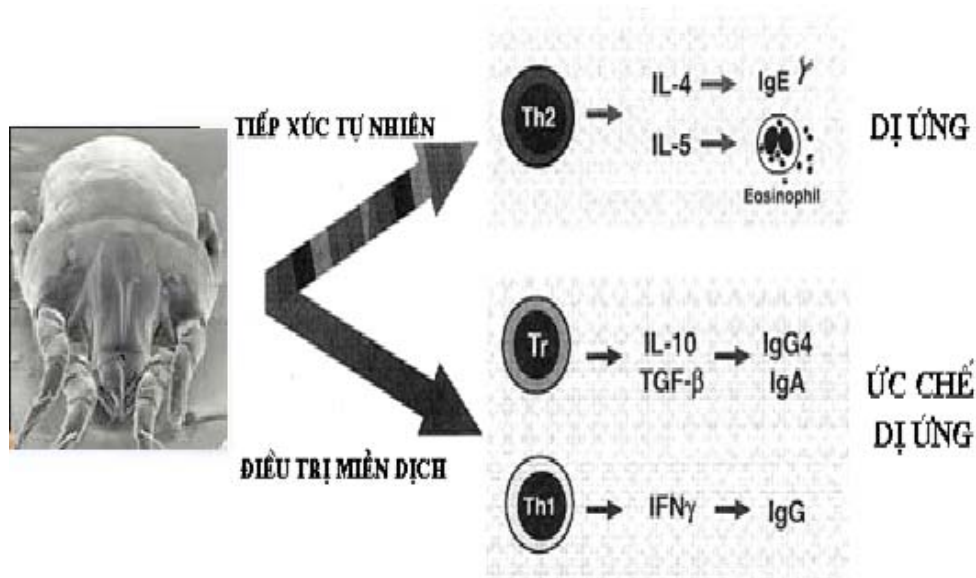
Cơ sở miễn dịch

Những đối tượng dị ứng có sự mất cân bằng giữa các lympho bào Th1 và Th2 theo hướng tăng lympho bào Th2. Nói cách khác, do cơ sở di truyền và do các yếu tố môi trường, những đối tượng có cơ địa dị ứng sản xuất một lượng lớn hơn các cytokin “dị ứng” (như IL-4 và IL-5) so với những đối tượng không dị ứng. Các cytokin này gây ra sự hoạt hóa bạch cầu ái toan và gây ra sự chuyển isotyp sang sản xuất IgE. Có một số tiểu quần thể tế bào T thể hiện chức năng điều tiết gọi là Treg (T regulator). Tồn tại hai loại Treg chính: một loại đại diện bởi Treg bẩm sinh, ức chế đáp ứng chống lại chính cơ thể và loại tế bào Treg thích ứng, kiểm soát và điều chỉnh đáp ứng chống lại

các chất ngoại lai, bao gồm cả các dị nguyên. Về phenotyp bề mặt, các tế bào Treg được chia thành các tiểu quần thể Th3, Tr1, CD4+CD25+, CD8+CD25+CD28-, phụ thuộc Qa-CD8+, CD4-CD8-Treg và TCRgdTreg, mặc dù sự khác biệt chức năng giữa các phenotyp này vẫn còn chưa được mô tả một cách rõ ràng. Hiện nay CD4+CD25+Treg được coi là có liên quan nhiều nhất với phản ứng dị ứng. Hoạt tính chức năng của các lympho bào Th1 và Th2 dường như được kiểm soát bởi các tế bào CD4+CD25+Treg này, thông qua sự tổng hợp IL-10 và TGF- β . Thực tế, IL-10 ức chế một cách tích cực các dòng tế bào T đặc hiệu dị nguyên, làm tăng sự tổng hợp IgG4 và làm giảm thời gian sống và sự hoạt hóa bạch cầu ái toan. Mặt khác, TGF- β làm tăng sự sản xuất IgA. Do vậy, ở những đối tượng bình thường, các tế bào Treg gây ra trạng thái dung nạp miễn dịch, và sự dung nạp này bị phá vỡ trong hai bệnh: tự miễn dịch và bệnh dị ứng. Những đối tượng không dị ứng có thể có đáp ứng miễn dịch với các dị nguyên, nhưng đáp ứng này thể hiện bằng các kháng thể không hại IgG và IgA, ngược lại những đối tượng dị ứng đáp ứng bằng kháng thể IgE. Về khía cạnh này thì trị liệu miễn dịch đặc hiệu là một biện pháp duy nhất hiện nay có thể làm chuyển hướng đáp ứng miễn dịch theo hướng phenotyp Th1 [78], [100].

Cơ chế của TLMD đặc hiệu: TLMD đặc hiệu làm thay đổi đáp ứng miễn dịch bằng cách tăng cường con đường Th1 và hoạt hóa hệ thống điều tiết. Hoạt hóa hệ thống điều tiết chủ yếu là do sản xuất IL-10 và TGF- β , liên quan đến sự sản xuất IgA và IgG thay vì sản xuất IgE, tăng các dưới lớp IgG, đặc biệt là IgG4. Các tác động này bao gồm khả năng ức chế sự kết hợp các phức hợp dị nguyên-IgE vào tế bào B, phong bế trình diện dị nguyên và hoạt hóa lympho bào T đặc hiệu dị nguyên, ngăn chặn sự hoạt hóa phụ thuộc dị nguyên-IgE của các bạch cầu ái kiềm. Tác động này của IgG có thể được giải

thích bằng sự cạnh tranh với phức hợp IgE-dị nguyên hoặc bằng tác động thông qua thụ thể IgG [78], [100].



Hình 1.6 Tác dụng của trị liệu miễn dịch lên các tế bào T

Trị liệu miễn dịch thay đổi sự cân bằng giữa các đáp ứng Th2/Th1 theo hướng tạo thuận lợi đáp ứng Th1. Điều trị miễn dịch đã chứng tỏ tăng sản xuất IL-10 và tế bào T sản xuất IL-10 là những tế bào điều tiết T. IL-10 ức chế trực tiếp sự hoạt hóa bạch cầu viêm, bao gồm tế bào T, tế bào mast và bạch cầu ái toan. Ngoài ra, IL-10 tạo thuận cho sự sản xuất IgG4 là kháng thể phong bế các cơ chế hoạt hóa phụ thuộc IgE các tế bào hiệu ứng.

* Nguồn: Richard F. Locke et al.(2008) [100]

Trị liệu miễn dịch dị nguyên đường dưới da (Subcutaneous immunotherapy - SCIT) thường được bắt đầu theo kinh nghiệm với liều thấp, tăng lên từ từ và đạt được liều duy trì đủ nhưng vẫn an toàn. TLMD đường dưới da ức chế đáp ứng sớm và muộn do dị nguyên trong mũi, da và phổi. Các sinh thiết lấy từ da và niêm mạc mũi cho thấy giảm số lượng tế bào viêm, kể cả tế bào mast, bạch cầu ái kiềm, bạch cầu ái toan. Sau 6 - 8 tuần điều trị TLMD đường dưới da thấy tăng IgG đặc hiệu dị nguyên, đặc biệt là IgG4, tăng sản xuất kháng thể IgA, những kháng thể này phong bế các cơ chế hiệu ứng IgE và kích thích tế

bào monocyte sản xuất IL-10. Những phản ứng dịch thể này phản ánh sự điều biến đáp ứng tế bào T đặc hiệu dị nguyên (Hình 1.2) [26], [78].

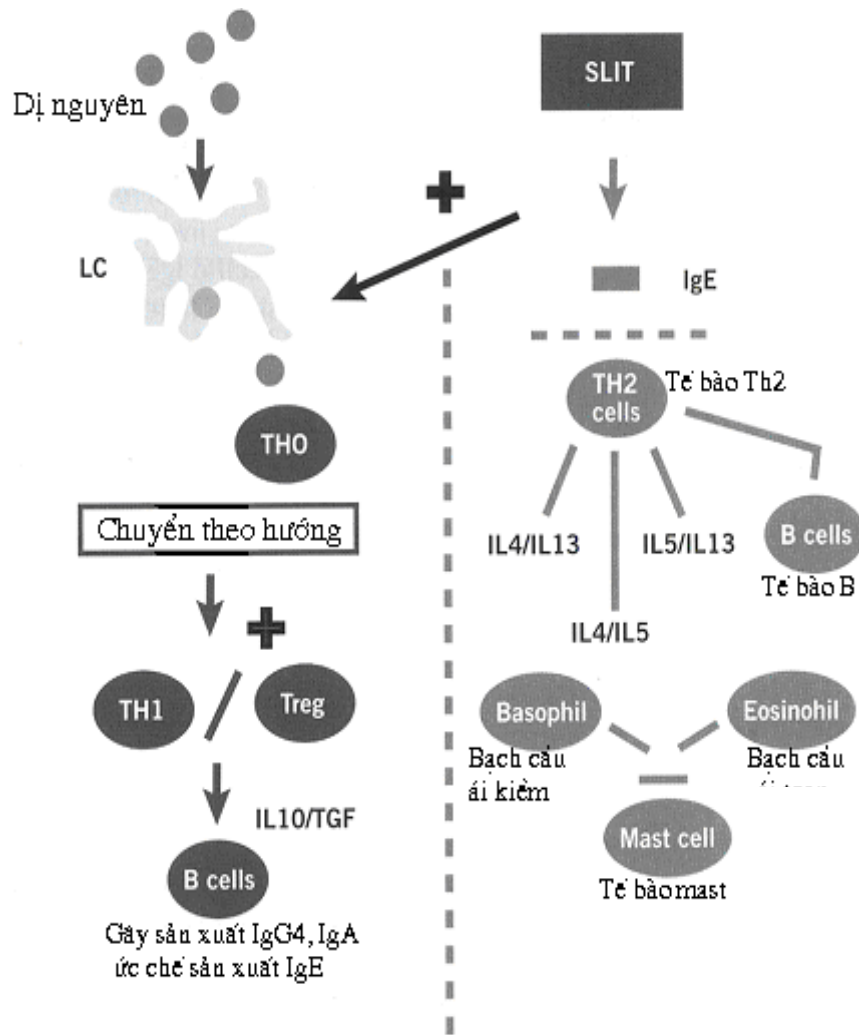
Hiệu quả điều trị cao của TLMD đường dưới da trong điều trị dị ứng nói chung và VMDU nói riêng được rất nhiều tác giả trong và ngoài nước đề cập đến. Tuy nhiên, trong quá trình điều trị thấy một số bất cập của TLMD đường dưới da [26]:

- Bắt buộc phải điều trị tại cơ sở y tế.
- Bệnh nhân phải chấp hành tốt lịch trình điều trị.
- Bệnh nhân cần được tiêm và theo dõi tại cơ sở điều trị ít nhất 30 phút sau khi tiêm.
- Đôi khi có phản ứng phụ thậm chí gây sốc phản vệ.

Vì vậy, ngoài đường TLMD đường dưới da cần tìm một đường đưa thuốc vào cơ thể an toàn, thuận tiện cho bệnh nhân hơn mà vẫn phải có kết quả điều trị tốt.

Trị liệu miễn dịch đường dưới lưỡi (Sublingual immunotherapy-SLIT)

Đề xuất đặt dị nguyên dưới lưỡi và giữ ở đó trong vòng vài phút đã được các nhà nghiên cứu Anh đưa ra năm 1986. Các nhà nghiên cứu này đã sử dụng các liều dị nguyên thấp (hầu như ở dạng vi lượng) của một chiết xuất dị nguyên trong một thử nghiệm mù kép và đã thu được các kết quả tích cực. Phương pháp này đã được một nhóm nghiên cứu Italia kiểm tra lại vào năm 1990 bằng cách sử dụng các liều cao hơn nhiều nhưng vẫn không cao tới mức để đạt được kết quả tối ưu. Kể từ đó tất cả các nghiên cứu đều sử dụng TLMD đường dưới lưỡi. Có thể nói rằng TLMD đường dưới lưỡi đã đạt được các mục tiêu chính: hiệu quả điều trị và tính an toàn [96].



Hình 1.7. Cơ chế tác động của SLIT

Chuyển hướng miễn dịch sang tế bào Treg sản xuất IL-10 và TGF – β là đáp ứng chung của hệ miễn dịch với trị liệu miễn dịch đặc hiệu theo con đường niêm mạc

**Nguồn: Giovanni Pasalacqua et al. (2007)[96]*

Cơ chế tác dụng của TLMD đường dưới lưỡi: Các cơ chế tác động của TLMD đường dưới lưỡi không giống với những cơ chế tác động của trị liệu miễn dịch tiêm. Mặc dù cả hai đường dẫn thuốc đều tạo ra tác dụng tương tự lên viêm dị ứng ở các cơ quan đích, nhưng “mô” là nơi mà trị liệu miễn dịch tương tác với hệ miễn dịch lại khác nhau. Niêm mạc miệng có tổ chức đặc trưng các tế bào trình diện kháng nguyên (APC) và tế bào có tua (DC). Do vậy khả năng kích thích miễn dịch và sự dung nạp miễn dịch cũng khác biệt.

Ví dụ, các tế bào DC của mô lympho niêm mạc miệng nếu bị kích thích trong các điều kiện giống nhau sẽ sản xuất IL-10, trong khi đó các tế bào DC ngoại biên ở lách lại sản xuất IL-12. Ngoài ra, các tế bào Langerhans (LC) lại rất khác biệt trong niêm mạc miệng so với mô dưới da, do niêm mạc miệng và mô xung quanh hạch lymphô là một vi môi trường định hướng miễn dịch. Trong quá trình TLMD đường dưới lưỡi, tế bào Langerhans bên trong niêm mạc miệng bắt dị nguyên sau đó chúng trưởng thành và di cư đến các hạch lympho gần đó, các hạch Lympho này tạo điều kiện thuận lợi cho sự sản xuất các kháng thể IgG và tạo ra các lympho bào có hoạt tính ức chế phản ứng dị ứng [96], [100].

Về lĩnh vực an toàn, một đánh giá tổng quan tất cả nghiên cứu đã công bố về TLMD đường dưới lưỡi và kết luận rằng phản ứng phản vệ chưa bao giờ xảy ra. Các tác giả cũng đã kiểm tra một thực tế rất gây ngạc nhiên: tần suất phản ứng, hầu như là cục bộ và tồn tại trong thời gian ngắn, xảy ra sau TLMD đường dưới lưỡi lại cao hơn đáng kể ($p < 0,01$) ở các liều dị nguyên thấp so với các liều dị nguyên cao. Sự bất thường rõ rệt này theo các tác giả có thể được giải thích bởi khả năng là các liều dị nguyên thấp tương tác với IgE của niêm mạc miệng một cách hiệu quả hơn so với các liều cao; các liều thấp dường như tạo lại phản ứng tự nhiên tương tự diễn ra trong phản ứng gọi là dị ứng miệng [33], [73], [96].

Nhiều nghiên cứu đã không cho thấy chống chỉ định điều trị TLMD đường dưới lưỡi ở trẻ em dưới 5 tuổi. Ngày nay chúng ta biết rằng phương pháp điều trị TLMD đường dưới lưỡi dung nạp rất tốt ở trẻ em nhỏ. Hiện nay, các báo cáo về phản ứng hệ thống trầm trọng do dùng TLMD đường dưới lưỡi rất hiếm gặp. Mặc dù có không nhiều nghiên cứu so sánh trực tiếp, nhưng hiện nay người ta tin rằng TLMD đường dưới lưỡi có hiệu quả ngang bằng, nhưng an toàn hơn TLMD đường dưới da [59], [96], [78], [100].

Lợi ích của trị liệu miễn dịch

Trị liệu miễn dịch là phương pháp duy nhất có thể đem lại khả năng làm thuyên giảm lâu dài, vĩnh viễn phần lớn hoặc tất cả các triệu chứng dị ứng bằng cách tác động trực tiếp lên hệ miễn dịch. Hiện nay, hiệu quả trị liệu miễn dịch cho phép không phải kéo dài suốt cuộc đời, 80%-90% bệnh nhân điều trị đúng cách có thể ngừng trị liệu miễn dịch sau 3-5 năm mà vẫn duy trì được tình trạng thoải mái [33].

1.3. VIÊM MŨI DỊ ỨNG VÀ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG.

Ngày nay nghiên cứu VMDU không chỉ dừng lại ở việc đánh giá các triệu chứng cổ điển như: hắt hơi, chảy nước mũi, tắc mũi, ngứa mũi mà còn đánh giá ảnh hưởng của bệnh lên cuộc sống hàng ngày. Những ảnh hưởng lên chất lượng cuộc sống, công việc, học tập thường gặp ở những người bị VMDU vừa và nặng [111].

1.3.1. Viêm mũi dị ứng và chất lượng cuộc sống (CLCS)

* VMDU được nghiên cứu từ lâu, nhưng nghiên cứu về ảnh hưởng của nó lên CLCS chỉ mới được tiến hành từ thập kỉ 90 của thế kỉ XX cùng với sự ra đời của bộ câu hỏi CLCS của Juniper và Guyatt.

CLCS khi đối chiếu với tình trạng sức khỏe của từng cá nhân được gọi là Chất lượng cuộc sống liên quan sức khỏe (HRQOL). Nó được định nghĩa là sự tác động lên các chức năng sống của bệnh nhân do bệnh hoặc do các biện pháp điều trị [61].

* VMDU làm giảm rất nhiều các chức năng đời sống bao gồm chức năng thể chất, chức năng tâm thần, cảm xúc, hành vi, giấc ngủ, lao động sản xuất, học tập và các chức năng xã hội khác. Tuy nhiên trong khi HPQ ảnh hưởng nhiều hơn đến khía cạnh thể chất thì VMDU ảnh hưởng nhiều đến khía cạnh tâm thần. Trong các nghiên cứu về ảnh hưởng của VMDU và HPQ lên CLCS đều chỉ ra sự khác biệt này: ở nhóm bị cả HPQ và VMDU điểm CLCS

ở lĩnh vực thể chất thấp thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm VMDU đơn thuần; trong khi điểm CLCS lĩnh vực tâm thần ở nhóm bị cả VMDU và HPQ thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm HPQ đơn thuần [43], [61], [80], [108].

* Một số nghiên cứu chỉ ra CLCS ở bệnh nhân VMDU bị ảnh hưởng bởi một vài yếu tố khác, Kalpaklıoğlu và Leynaert kết luận: những bệnh nhân thuộc giới nữ, thời gian bị bệnh càng dài, chỉ số BMI càng cao ($>25 \text{ kg/m}^2$) thì CLCS càng bị ảnh hưởng nhiều [43], [80]. Tuy nhiên ảnh hưởng của yếu tố giới tính và chỉ số BMI chưa có nhiều nghiên cứu chứng minh.

* Về mối tương quan giữa CLCS và triệu chứng dị ứng mũi hàng ngày: Theo Tineke de Graaf (1996), sự tương quan chỉ ở mức độ trung bình nhưng có ý nghĩa thống kê, triệu chứng càng nặng thì CLCS càng giảm. Khi so sánh với CLCS với từng triệu chứng thì thấy CLCS tương quan với hắt hơi và ngứa mũi nhiều hơn so với sung huyết và chảy mũi. Dường như hắt hơi và ngứa mũi ảnh hưởng nhiều hơn tới cuộc sống hàng ngày [108].

* Trong một nghiên cứu khác, Robert G (2005) chỉ ra mức độ giảm CLCS tương quan cao với mức độ phơi nhiễm dị nguyên một tuần trước khi đánh giá [101].

* Về hiệu quả cải thiện CLCS khi điều trị. Các nghiên cứu đều thống nhất các phương pháp điều trị được cũng như miễn dịch đặc hiệu đều có hiệu quả cải thiện CLCS. Trong đó miễn dịch đặc hiệu cải thiện CLCS tốt hơn so với các phương pháp khác [48], [103].

1.3.2. Các công cụ đánh giá CLCS

Để đánh giá CLCS hiện nay tồn tại 2 nhóm công cụ. Đó là nhóm các câu hỏi chung cho tất cả các bệnh và nhóm câu hỏi đặc hiệu cho VMDU.

1.3.2.1. Bộ câu hỏi CLCS chung (Generic QOL questionnaires)

Bộ câu hỏi này đánh giá các chức năng về thể chất, tinh thần và tâm thần trong tất cả các tình trạng sức khỏe không quan tâm bệnh nền là gì và có thể được áp dụng chung cho quần thể [107].

Ưu điểm của những bộ câu hỏi chung là cho phép so sánh CLCS liên quan sức khỏe ở các bệnh khác nhau như: VMDU, HPQ, Tăng huyết áp, đái tháo đường...[86], [107]

Tuy nhiên bất lợi của nhóm này là nó chứa cả những mục không liên quan đến bệnh, xa hơn chúng không đủ thông tin để đánh giá các mức độ CLCS trong một bệnh cụ thể [49], [107].

Thuộc nhóm này gồm có: Sickness Impact Profile (SIP), The Nottingham Profile, The Medical Outcome Survey Short-Form 36 (SF-36), EQ-5D (EuroQol), 5D (Dimension). Trong đó SF-36 được sử dụng rộng rãi nhất trong VMDU hàng năm và VMDU theo mùa. Trong một vài nghiên cứu gần đây 5D được chỉ ra có một số ưu điểm [47], [49], [64], [86], [107].

1.3.2.2. Bộ câu hỏi CLCS đặc hiệu VMDU

Trong các bệnh dị ứng, bộ câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống thường là đặc hiệu cho cơ quan bị bệnh. Công cụ đặc hiệu được thiết kế bằng cách hỏi bệnh nhân những gì họ cảm thấy khó chịu xuất phát từ bệnh của họ: viêm mũi hay viêm kết mạc; cả về tần số cũng như mức độ của những vấn đề mà họ gặp phải. Các câu hỏi tập trung vào những vấn đề liên quan trực tiếp đến bệnh. Ưu điểm của nhóm này là đánh giá được sự biến đổi cụ thể từng khía cạnh liên quan đến bệnh. Nhược điểm của các bộ câu hỏi này là không đánh giá CLCS liên quan giữa các bệnh khác nhau giống như nhóm trên [49], [86], [107].

Bộ câu hỏi được sử dụng thông dụng nhất là Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ), và Rhinitis Quality of Life Questionnaire của Juniper và Guyaat, được áp dụng lần đầu tiên năm 1991.

Chúng được áp dụng cho VMDU hàng năm dai dẳng cũng như ngắt quãng, ở người trưởng thành, và là bộ câu hỏi thích hợp với nhiều nền văn hóa cũng như ngôn ngữ khác nhau. Chính vì vậy RQLQ là bộ câu hỏi thông dụng nhất, được WAO khuyến cáo sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng chuẩn về giải mã cảm đối với các bệnh dị ứng đường hô hấp [52]. Bộ câu hỏi này gồm 28 câu hỏi thuộc 7 lĩnh vực: hoạt động; triệu chứng mũi; mắt; triệu chứng ngoài mũi và mắt; ảnh hưởng lên giấc ngủ; các vấn đề thực hành; và các vấn đề về cảm xúc, mỗi câu hỏi được đánh giá theo thang điểm từ 0→6, điểm càng cao mức độ ảnh hưởng càng nặng [49], [107].

Sau này Juniper phát triển thêm phiên bản chuẩn hóa RQLQs, với việc đưa thêm vào bộ câu hỏi 3 hoạt động chung nhất bị ảnh hưởng, có giá trị đánh giá điểm hoạt động thấp hơn phiên bản cũ [62]. Tương tự với phiên bản đánh giá VMDU về đêm (Nocturnal RQLQ) cũng có hiệu quả hơn trong việc đánh giá sự ảnh hưởng lên giấc ngủ [64]. Tuy nhiên cả 2 phiên bản này đều tương quan chặt chẽ với phiên bản đầu tiên. Với việc được áp dụng rộng rãi trong các nghiên cứu, Juniper còn phát triển thêm các bản thu gọn (RQLQ mini) và bản điện tử nhằm tạo thuận tiện cho cả bệnh nhân và người nghiên cứu đánh giá điểm CLCS cũng như thu thập số liệu [67].

Ngoài ra còn có các bộ câu hỏi khác như: Chỉ số bất lực trong viêm mũi xoang (The Rhinosinusitis Disability Index: RSDI), The Gamble, The Rating Scale (The Feeling Thermometer) [62], [67]. Đối với trẻ nhỏ, Juniper phát triển bộ câu hỏi The Pediatric Allergic Disease Quality of life Questionnaire (PADQLQ) [49]

***Một số vấn đề mới:** Với những trường hợp bị đồng thời cả VMDU và HPQ, các nghiên cứu chỉ ra VMDU chủ yếu ảnh hưởng đến CLCS trong khi HPQ lại tác động nhiều đến chức năng thể chất, vì vậy có thể áp dụng đồng thời 2 bộ câu hỏi cho HPQ và VMDU, hoặc sử dụng bộ câu hỏi chung (SF-

36). Baiardini đưa ra bộ câu hỏi RHINASTHMA để đánh giá CLCS ở những bệnh nhân này [41], [49].

Một số nghiên cứu gần đây chỉ ra khi đánh giá CLCS ở bệnh nhân VMDU mỗi bộ câu hỏi không bao quát hết những vấn đề bệnh nhân gặp phải, vì vậy đề xuất sử dụng đồng thời cả bộ công cụ chung (SF-36) và công cụ đặc hiệu (RQLQ) [86], [107].

Tỉ lệ mắc VMDU trong cộng đồng ngày càng tăng, vấn đề chi phí điều trị trở nên nóng hổi. Rất nhiều nghiên cứu được tiến hành để đánh giá mối quan hệ giữa hiệu quả và giá thành. HRQOL được đưa vào để đánh giá hiệu quả điều trị. Công cụ dùng để đánh giá thường là bộ câu hỏi chung. Gần đây một bộ câu hỏi đặc hiệu, Multiattribute Rhinitis Symptom Utility Index, được phát triển cho các thử nghiệm so sánh tương quan chi phí - hiệu quả của các phương pháp điều trị thuốc [49].

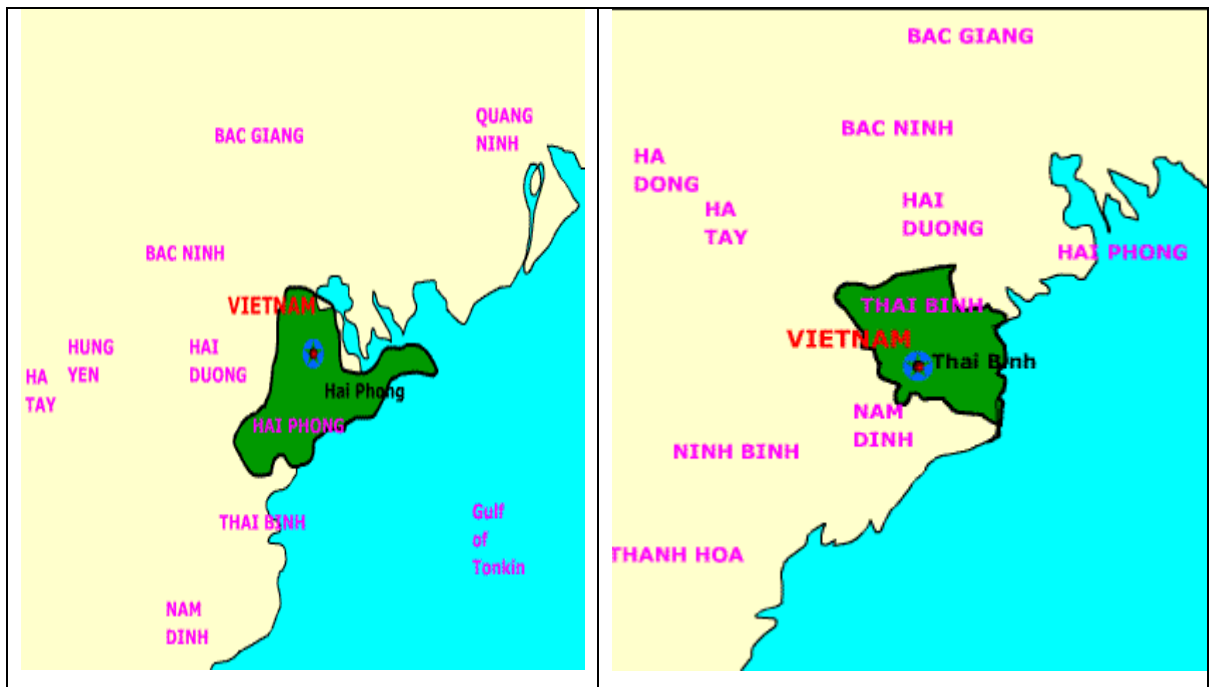
CHƯƠNG 2:

ĐỐI TƯỢNG & PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỊA ĐIỂM, THỜI GIAN, CÁC GIAI ĐOẠN VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Địa điểm và các giai đoạn nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Thành phố Hải Phòng và Thái Bình miền Bắc Việt Nam.



Hình 2.1. Bản đồ hành chính Thành phố Hải Phòng và Tỉnh Thái Bình

Nghiên cứu được thực hiện qua 2 giai đoạn:

- Giai đoạn 1: Thực hiện tại cộng đồng nhằm xác định thực trạng và một số yếu tố liên quan của bệnh VMDU trên học sinh THCS tại Thái Bình và Hải Phòng. Cụ thể: Nghiên cứu được thực hiện tại các trường THCS tại Thành phố Thái Bình và Hải Phòng: với đặc điểm có thể chia thành 2 nhóm trường thu nhận học sinh ở 2 khu vực sinh thái khác nhau:

+ Nhóm trường nội thành: học sinh của các phường nội thành sống trong môi trường ô nhiễm đô thị (xây dựng, giao thông...) là chính.

+ Nhóm trường ngoại thành: học sinh của các xã ngoại thành sống trong môi trường ô nhiễm do canh tác: trồng trọt (lúa, rau, màu), chăn nuôi (gia súc, gia cầm) nhiều hơn.

Giai đoạn này tiến hành tại cộng đồng thực địa (Thành phố Thái Bình và Hải Phòng) từ tháng 1/2010 đến tháng 12/2012 (12 tháng).

- Giai đoạn 2: Nghiên cứu can thiệp điều trị tại cộng đồng và xét nghiệm tại bệnh viện Đại học Y Hải Phòng nhằm đánh giá hiệu quả trị liệu miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi ở bệnh nhân VMDU' và tình trạng cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Giai đoạn này được thực hiện tại thành phố Hải Phòng từ tháng 1/2011 đến hết tháng 12/2012 (24 tháng). Cụ thể: Tại khoa DU' - MDLS Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng.

2.1.2. Thời lượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 1/2010 đến tháng 12/2012.

Bao gồm 2 giai đoạn (2.1.1).

2.1.3. Đối tượng nghiên cứu

+ Đối tượng của nghiên cứu tại cộng đồng là: các học sinh 11 – 14 tuổi ở các trường THCS tại Thành phố Thái Bình, Hải Phòng đã chọn được khám và phỏng vấn chia thành 2 nhóm:

- Nhóm nghiên cứu: gồm những đối tượng bị VMDU'.
- Nhóm so sánh: gồm những đối tượng không bị VMDU' cùng trường, lớp, tuổi giới nhưng khác gia đình.

+ Đối tượng nghiên cứu tại bệnh viện: là những học sinh được chẩn đoán bị VMDU' do dị nguyên *D.pteronyssinus* đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn (2.1.3.1) và không vi phạm những tiêu chuẩn loại trừ (2.1.3.2).

▪ **Nhóm 1:** Những bệnh nhân được nghi ngờ là VMDU' sẽ được thử Prick-Test với bộ dị nguyên và các xét nghiệm miễn dịch để sàng lọc các

bệnh nhân VMDU, và các bệnh nhân VMDU do dị nguyên mạt bụi nhà *D.pteronyssinus*

▪ **Nhóm 2:** Chọn bệnh nhân VMDU trong số những bệnh nhân có Prisk-Test dương tính với dị nguyên *D.pteronyssinus* để trị liệu miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi bằng dị nguyên *D.pteronyssinus* trong thời gian 24 tháng.

2.1.3.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

*** Tiêu chuẩn chọn đối tượng cho nghiên cứu tại cộng đồng:**

Những học sinh THCS của các trường được chọn thuộc địa bàn nghiên cứu sẽ được chọn nghiên cứu nếu thỏa mãn các điều kiện sau:

- Đang học tại các trường THCS được chọn tại thời điểm điều tra.
- Cư trú tại địa bàn thuộc thành phố Thái Bình, Hải Phòng.

*** Tiêu chuẩn chọn đối tượng cho nghiên cứu tại bệnh viện:**

- + Tuổi: 11- 14 tuổi, không phân biệt giới.
- + Được chẩn đoán là VMDU và:
 - Các triệu chứng của VMDU phải có tiền sử từ 2 năm trở lên.
 - Có test lấy da dương tính với dị nguyên *D.pteronyssinus* .
 - Các xét nghiệm cơ bản trong giới hạn bình thường, các xét nghiệm sinh hóa về chức năng gan và thận bình thường.
 - Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu và đủ điều kiện điều trị ngoại trú tối thiểu 2 năm.

2.1.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ

(áp dụng chung cho các đối tượng ở cả 2 giai đoạn nghiên cứu)

- Không có đầy đủ các triệu chứng của VMDU.
- Đang bị bệnh lý nhiễm khuẩn cấp ở mũi xoang: như viêm mũi mủ, viêm xoang mủ, "cảm cúm"...
- Đang bị bệnh lý nhiễm khuẩn cấp ở đường hô hấp dưới: viêm phế quản, viêm phổi...

- Bệnh nhân mắc các bệnh toàn thân phối hợp: bệnh tim mạch, viêm gan, viêm thận, bệnh hệ thống...

- Đang điều trị trong vòng 2 tuần trước đó bằng các thuốc kháng histamin, corticoid (tại chỗ và toàn thân), thuốc làm bền vững màng tế bào (cromoglycate...), thuốc kích thích beta₂-adrenergic (Salbutamol...); hoặc các bài thuốc đông y chữa dị ứng nói chung. nếu các bệnh nhân này sau khi dùng thuốc trên 2 tuần sẽ được chọn vào nhóm nghiên cứu nếu có đủ tiêu chuẩn lựa chọn.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thực hiện theo hai thiết kế nghiên cứu liên tiếp nhau là nghiên cứu mô tả với cuộc điều tra cắt ngang tại cộng đồng và nghiên cứu can thiệp.

* Nghiên cứu mô tả có so sánh: tiến hành cuộc điều tra cắt ngang tại 4 trường trung học cơ sở thuộc hai tỉnh/ thành phố là Thái Bình và Hải Phòng. Cuộc điều tra ngang được tiến hành với hai mục đích:

- Xác định thực trạng bệnh VMDU ở học sinh THCS bao gồm: tỷ lệ VMDU theo tuổi, giới, theo vùng sinh thái (nội, ngoại thành) và theo thời gian xuất hiện bệnh. Xác định tỷ lệ học sinh THCS phản ứng với các dị nguyên: bụi nhà (*D.ptn*), bụi bông và lông vũ.

- Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến bệnh VMDU ở học sinh THCS. Các yếu tố được tiến hành thăm dò, xác định sự liên quan là: dị hình vách ngăn, dị hình cuốn mũi, tiền sử dị ứng cá nhân, tiền sử dị ứng của gia đình.

* Thiết kế nghiên cứu can thiệp: sử dụng phương pháp nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tự đối chứng trước và sau can thiệp nhằm đánh giá hiệu

quả trị liệu miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi ở bệnh nhân VMDU với dị nguyên *D.pteronysinus* (tại Hải Phòng). Từ cuộc điều tra cắt ngang, tiến hành lựa chọn những đối tượng đưa vào nghiên cứu can thiệp. Đối tượng là những học sinh có biểu hiện VMDU điển hình do dị nguyên *D.pteronysinus* đáp ứng đủ tiêu chuẩn chọn mẫu và không vi phạm những tiêu chuẩn loại trừ.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Giai đoạn 1: *Cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả cắt ngang:*

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n = cỡ mẫu

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (hệ số tin cậy 5%)

$p = 0,2$ Theo nghiên cứu trước [9]

d = sai số tương đối, được lấy là 0,05

Từ các dữ kiện trên, cỡ mẫu được tính cho nghiên cứu là 245, cho 4 khu vực (nội, ngoại thành của 2 thành phố HP-TB), có $n = 245 \times 4 = 980$.

Muốn đảm bảo hiệu quả thiết kế (DE), nhân 2 cỡ mẫu tính được, có:

$$n = 2 \times 980 = 1960$$

Thực tế cỡ mẫu đề tài đã điều tra là >2000 (cho mỗi thành phố là >1000).

Giai đoạn 2: *Cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp:*

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \cdot \sqrt{2 \cdot p \cdot (1-p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_1 \cdot (1-p_1) + p_2 \cdot (1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó:

$$n = n_1 = n_2$$

(n_1 và n_2 : cỡ mẫu của nhóm can thiệp và nhóm chứng, tuy nhiên ở đây tiến hành can thiệp tự đôi chứng).

$$p = (p_1 + p_2)^2/2 = 2p_1/2 = p_1$$

($p_1 = 0,399$ theo nghiên cứu của Phùng Chí Thiện và Phạm Văn Thức) [25]

Từ các dữ kiện trên, cỡ mẫu cho nghiên cứu thử nghiệm được tính là 44 (cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp thực nghiệm). Trên thực tế, trong nghiên cứu này, lúc đầu có 60 bệnh nhân tham gia TLMD, nhưng sau 24 tháng điều trị và theo dõi, còn 47 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu và không vi phạm các tiêu chuẩn loại trừ.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu:

* *Nghiên cứu tại cộng đồng: Chọn mẫu nhiều giai đoạn.*

- **Giai đoạn 1:** Chọn tỉnh: trong số các tỉnh thuộc châu thổ sông Hồng, chúng tôi chủ động chọn hai tỉnh/ thành phố vào nghiên cứu là Hải Phòng và Thái Bình với hai lý do: đây là hai tỉnh/thành phố này mang những nét đặc thù của vùng đồng bằng sông Hồng và cũng là hai tỉnh có những điều kiện thuận lợi để đề tài thực hiện.

- **Giai đoạn 2:** Chọn trường (có chủ đích): mỗi tỉnh/thành phố chọn hai trường THCS, 01 trường đại diện cho nội thành và 01 trường đại diện cho khu vực ngoại thành.

Nhóm các trường nội thành: Trường THCS Trần Phú (Thái Bình), Trường THCS Dư Hàng Kênh, quận Lê Chân (Hải Phòng).

Nhóm các trường ngoại thành: Trường THCS Vũ Chính (Thái Bình), Trường THCS An Hòa, huyện An Dương (Hải Phòng)..

- **Giai đoạn 3:** Chọn đối tượng tại các trường nghiên cứu (mẫu toàn bộ)

Tại các trường được chọn, lập danh sách các lớp. Các Trường THCS trong thành phố có 4 khối học sinh, mỗi khối có 4 - 6 lớp, mỗi lớp có 40 - 45 học sinh. Vậy trung bình mỗi khối có khoảng 270 học sinh. Như vậy số học sinh của mỗi trường khoảng trên 1000. Để đảm bảo về tính đạo đức trong nghiên cứu, chúng tôi tiến hành điều tra toàn bộ số học sinh có trong mỗi trường.

Quy trình tiến hành :

- Phỏng vấn và khám

+ Phụ huynh của đối tượng: được điều tra (lấy ý kiến) theo bộ câu hỏi tự điền được chuẩn bị trước.

+ Với đối tượng là học sinh: cũng được phỏng vấn trực tiếp theo bộ phiếu điều tra VMDU được chuẩn bị trước và được khám lâm sàng, nội soi tai mũi họng bởi các bác sĩ TMH. Bộ phiếu này được xây dựng dựa vào mục tiêu của nghiên cứu và có tham khảo ý kiến của các chuyên gia Tai Mũi Họng và Y tế công cộng.

- Làm test lấy da cho tất cả các đối tượng được chẩn đoán bị VMDU với 3 dị nguyên : *D.pteronyssinus* , bụi bông, lông vũ để xác định nguyên nhân của viêm mũi dị ứng.

* *Nghiên cứu can thiệp tại cộng đồng và tại bệnh viện:*

Thực hiện tại Hải Phòng; Chọn ngẫu nhiên đơn những đối tượng được chẩn đoán bị VMDU đủ tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu (2.1.3.1), không phạm tiêu chuẩn loại trừ (2.1.3.2), cho đủ cỡ mẫu nghiên cứu tính toán ($n = 47$).

- Làm phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu, phản ứng phân hủy Mastocyte, định lượng IgE huyết thanh toàn phần, IgG huyết thanh toàn phần cho các đối tượng trước và sau điều trị đặc hiệu bằng đường dưới lưỡi.

- Phỏng vấn các đối tượng được can thiệp về chất lượng cuộc sống trước và sau điều trị.

2.2.4. Các biến số, chỉ số và phương pháp thu thập số liệu

Nội dung nghiên cứu	Biến số nghiên cứu	Chỉ số nghiên cứu	PP thu thập thông tin
Mục tiêu 1: <i>Mô tả thực trạng bệnh viêm mũi dị ứng và một số yếu tố liên quan ở học sinh trung học cơ sở thành phố Thái Bình và Hải Phòng năm 2010 - 2012.</i>	Giới	Tỷ lệ % HS mắc VMDU theo giới	Phỏng vấn bằng bộ câu hỏi
	Tuổi	Tỷ lệ % HS mắc VMDU theo tuổi	
	Khu vực	Tỷ lệ % HS mắc VMDU theo khu vực	
	Khám lâm sàng	Tỷ lệ % HS có biểu hiện lâm sàng của VMDU	Khám lâm sàng
	Xét nghiệm	Tỷ lệ % HS có chỉ số cận lâm sàng của VMDU	Xét nghiệm cận lâm sàng
	Dị dạng vách	Tỷ lệ % HS có dị dạng	Khám lâm

	ngăn	vách ngăn	sàng
	Dị dạng cuốn mũi	Tỷ lệ % HS có dị dạng cuốn mũi	Khám lâm sàng
	Tiền sử bản thân	Tỷ lệ % HS có tiền sử bản thân mắc VMDU	Phỏng vấn bằng bộ câu hỏi
	Tiền sử gia đình	Tỷ lệ % HS có tiền sử gia đình VMDU	Phỏng vấn bằng bộ câu hỏi
<p>Mục tiêu 2: <i>Đánh giá hiệu quả trị liệu miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng bằng dị nguyên <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>.</i></p>	Triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị	<p>Tỷ lệ % xuất hiện triệu chứng ngứa mũi trước và sau điều trị.</p> <p>Tỷ lệ % xuất hiện triệu chứng hắt hơi trước và sau điều trị.</p> <p>Tỷ lệ % xuất hiện triệu chứng chảy mũi trước và sau điều trị.</p> <p>Tỷ lệ % xuất hiện triệu chứng ngạt mũi trước và sau điều trị.</p>	Khám lâm sàng
	Triệu chứng thực thể trước và sau điều trị	Tỷ lệ % xuất hiện triệu chứng thay đổi tình trạng niêm mạc mũi trước và sau điều trị.	

		Tỷ lệ % xuất hiện thay đổi triệu chứng cuốn mũi dưới trước và sau điều trị.	
	Thay đổi cận lâm sàng trước và sau điều trị		
	- Test in vivo	<p>Tỷ lệ % các mức độ biểu hiện kết quả test lấy da trước và sau điều trị.</p> <p>Tỷ lệ % các mức độ biểu hiện kết quả test kích thích mũi trước và sau điều trị.</p>	Xét nghiệm cận lâm sàng
	- Test invitro	<p>Tỷ lệ % các mức độ biểu hiện kết quả phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu trước và sau điều trị.</p> <p>Tỷ lệ % các mức độ biểu hiện kết quả phản ứng phân hủy tế bào Mastocyte trước và sau điều trị.</p> <p>Tỷ lệ % thay đổi hàm lượng IgE trước và</p>	

		<p>sau điều trị.</p> <p>Tỷ lệ % thay đổi làm lượng IgG trước và sau điều trị.</p>	
<p>Mục tiêu 3:</p> <p><i>Đánh giá cải thiện chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng được trị liệu miễn dịch đặc hiệu đường dưới lưỡi.</i></p>	Hoạt động	Tỷ lệ % HS thay đổi CLCS liên quan đến hoạt động sau điều trị.	<p>Phỏng vấn bằng bộ câu hỏi</p>
	Triệu chứng mũi	Tỷ lệ % HS thay đổi CLCS liên quan đến triệu chứng mũi sau điều trị.	
	Triệu chứng mắt	Tỷ lệ % HS thay đổi CLCS liên quan đến triệu chứng mắt sau điều trị.	
	Vấn đề thực hành	Tỷ lệ % HS thay đổi CLCS do các vấn đề thực hành sau điều trị.	
	Triệu chứng ngoài mũi/mắt	Tỷ lệ % HS thay đổi CLCS liên quan đến triệu chứng ngoài mũi/mắt sau điều trị.	
	Rối loạn cảm xúc	Tỷ lệ % HS thay đổi CLCS liên quan đến rối loạn cảm xúc sau điều trị.	

Quy trình thu thập số liệu trong thời gian nghiên cứu

Các biến số và chỉ số nghiên cứu trên được thu thập theo 2 giai đoạn (2.1.1 và 2.1.2). Trong đó:

Giai đoạn 1: điều tra tại cộng đồng thực địa của 2 thành phố Thái Bình và Hải Phòng.

Giai đoạn 2: Sau khi có kết quả của giai đoạn 1, tiến hành giai đoạn 2 (can thiệp) thực hiện tại Hải Phòng.

2.2.5. Các kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu

2.2.5.1. Khai thác tiền sử dị ứng:

Căn cứ vào mẫu 25b của WHO về hỏi tiền sử dị ứng [27]

* Tiền sử dị ứng gia đình:

Bố	Nếu có	2 điểm
Mẹ	Nếu có	2 điểm
Anh chị em ruột	Nếu có	2 điểm
Họ bên bố	Nếu có	1 điểm
Họ bên mẹ	Nếu có	1 điểm

* Tiền sử dị ứng bản thân, có các bệnh tái diễn:

Chàm, dị ứng, eczema	Nếu có	2 điểm
Viêm mũi dị ứng	Nếu có	2 điểm
Hen phế quản	Nếu có	2 điểm
Mề đay, sẩn ngứa	Nếu có	1 điểm
Dị ứng thuốc	Nếu có	1 điểm
Dị ứng thức ăn	Nếu có	1 điểm
Phù Quink	Nếu có	1 điểm

Tiền sử được nghi ngờ là có dị ứng rõ khi có tổng điểm từ 8 điểm trở lên.

2.2.5.2. Khám lâm sàng:

Chẩn đoán viêm mũi dị ứng dựa vào:

- Bảng câu hỏi đánh giá triệu chứng mũi của bệnh đường hô hấp (phần mũi) được copy từ bộ câu hỏi của Institute of Occupational Medicine trong British Journal of Industrial Medicine 1988 [39].

* Cơ năng: có các biểu hiện thường gặp:

Ngứa mũi thường xuyên	Nếu có	2 điểm
Hắt hơi thường xuyên	Nếu có	2 điểm
Chảy mũi trong	Nếu có	2 điểm
Ngạt mũi từng đợt	Nếu có	1 điểm
Đỏ ngứa mắt từng đợt	Nếu có	1 điểm
Phản ứng mũi (khi tiếp xúc)	Nếu có	4 điểm

* Thực thể: Khám bằng đèn Clar và nội soi mũi họng

Niêm mạc mũi nhợt nhạt	2 điểm
Phù nề các cuốn và niêm mạc mũi	2 điểm
Polype mũi	1 điểm
Động nhiều dịch nhày mũi	1 điểm
Cuốn dưới quá phát	1 điểm
Viêm họng, Amygdale mạn tính	1 điểm

Lâm sàng nghi có biểu hiện của viêm mũi dị ứng khi có tổng điểm từ 8 điểm trở lên

Từ việc khai thác tiền sử, khám lâm sàng có tính điểm, những bệnh nhân VMDU được lựa chọn là những bệnh nhân có tổng số điểm từ 2 tiêu chí này đạt từ 16 trở lên.

Đánh giá mức độ các triệu chứng: theo thang phân loại quốc tế TNSS (Total Nasal Symptom Score)

Triệu chứng cơ năng: 4 mức độ

Bảng 2.1. Triệu chứng cơ năng

Mức độ Triệu chứng	Nặng	Trung bình	Nhẹ	Không
Ngứa mũi	Liên tục, mức độ nhiều	ít, không thường xuyên	Thỉnh thoảng	Không có biểu hiện
Hắt hơi	Liên tục, thành tràng	Từng lúc	ít khi	Không có biểu hiện
Chảy mũi	Liên tục, thành dòng	Từng lúc	ít khi	Không có biểu hiện
Ngạt mũi	Liên tục, thường xuyên hàng ngày	Từng lúc, từng bên	Hiếm khi	Không có biểu hiện

Triệu chứng thực thể: 3 mức độ

Bảng 2.2. Triệu chứng thực thể

Mức độ Triệu chứng	Nặng	Trung bình	Không
Trạng thái niêm mạc mũi	Nhọt nhạt, phù nề, sưng ứ đọng	Nhọt nhạt, phù nề nhẹ	Bình thường
Tình trạng cuốn dưới	Quá phát nhiều, không hoặc ít đáp ứng với thuốc co mạch	Quá phát nhẹ, còn đáp ứng với thuốc co mạch	Bình thường

Những học sinh đạt 16 điểm trở lên được chọn, sẽ được khám đa khoa toàn thể để nhằm loại trừ các bệnh chuyên khoa khác. Từ đó chọn ra được nhóm bệnh nhân nghiên cứu giai đoạn 2.

2.2.5.3. Các xét nghiệm được áp dụng

+ Các test in vivo:

*Test lấy da (Prick test) với *D.pteronyssinus* .

- **Nguyên lý:** Đây là phương pháp phát hiện sự mẫn cảm của cơ thể bằng cách đưa dị nguyên qua da. Tại đó dị nguyên sẽ kết hợp với kháng thể trong huyết thanh của bệnh nhân (nếu có) gây 1 phản ứng viêm tại chỗ tạo nên 1 số nốt sần trên da và 1 vùng xung quanh viêm quanh đó. Dựa vào kích thích, đặc điểm của nốt sần và phản ứng viêm tại chỗ đó mà ta có thể đánh giá sự mẫn cảm của người bệnh.

- Tiến hành:

+ Bước 1: Sát khuẩn da mặt trước cẳng tay bằng cồn 70°.

+ Bước 2: Nhỏ dị nguyên.

Vài phút sau khi sát trùng, nhỏ lần lượt trên da ở các vị trí khác nhau của một cẳng tay (các giọt cách nhau 3 - 4 cm):

- Một giọt chứng dương (dung dịch Histamin 0,01%)
- Một giọt chứng âm (dung dịch đệm pha dị nguyên).
- Một giọt dị nguyên *D.pteronyssinus* .

+ Bước 3: Lấy da

Dùng kim lấy da chuẩn của hãng Stallergenes SA - France xuyên qua giữa giọt dung dịch, qua lớp thượng bì với 1 góc 45° rồi lấy nhẹ: không để chảy máu tại vết lấy, dùng kim riêng cho mỗi giọt dung dịch.

+ Bước 4: Khoảng 3 - 5 phút sau dùng bông thấm nhẹ hết các giọt dung dịch.

+ Bước 5: Đọc kết quả sau 15 - 20 phút theo mức độ sau (Sullivan T.J 1981):

Bảng 2.3. Đánh giá mức phản ứng của test lấy da

Mức độ	Ký hiệu	Biểu hiện
Âm tính	-	Giống chứng âm
Nghi ngờ	±	Đường kính nổi sẩn < 3 mm
Dương tính nhẹ	+	Đường kính nổi sẩn 3- 5 mm, ngứa, có ban đỏ.
Dương tính vừa	++	Đường kính nổi sẩn 6- 8 mm, ngứa, có ban đỏ.
Dương tính mạnh	+++	Đường kính nổi sẩn 9- 12 mm, có chân giả
Dương tính rất mạnh	++++	Đường kính nổi sẩn > 12 mm, có nhiều chân giả

Với dị nguyên bụi bông và lông vũ cũng tiến hành tương tự.

*** Test kích thích mũi (Nasal provocation test).**

Nguyên lý: Nhỏ dung dịch dị nguyên bụi nhà (*D.pteronyssinus*) vào mũi để tái tạo lại bệnh cảnh lâm sàng. Nếu bệnh nhân xuất hiện triệu chứng của cơn viêm mũi dị ứng thì test được coi là dương tính.

Tiến hành: Bệnh nhân được loại trừ đợt viêm cấp. Nhỏ vào mỗi bên mũi 2-3 giọt nước muối sinh lý làm chứng, nếu không có phản ứng gì thì sau 15 phút bắt đầu nhỏ 3 giọt dung dịch DNLV vào mỗi bên mũi, nồng độ tăng dần từ 1000, 2000, 5000 đến 10000 PNU/ml. Nhận định kết quả sau 20 phút.

Đánh giá kết quả.

- Test dương tính: Bệnh nhân có ít nhất 2 triệu chứng cơ năng, hoặc đánh giá khách quan qua độ thông khí của mũi qua gương Glazel trước và sau khi làm test và tình trạng niêm mạc hốc mũi và cuốn dưới: xung huyết, phù nề, tăng xuất tiết. Ghi lại nồng độ thấp nhất gây cơn dị ứng.

- Test âm tính: Bệnh nhân không có biểu hiện trên khi thử đến nồng độ 10000 PNU/ml.

Bảng 2.4. Đánh giá mức độ của test kích thích mũi

Mức độ	Biểu hiện
(++++)	Đáp ứng ở nồng độ 1000 PNU/ml
(+++)	Đáp ứng ở nồng độ 2000 PNU/ml
(++)	Đáp ứng ở nồng độ 5000 PNU/ml
(+)	Đáp ứng ở nồng độ 10000 PNU/ml
(-)	Không đáp ứng ở nồng độ 10000 PNU/ml

+ Các test in vitro

***Phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu**

Trong các phản ứng dị ứng, phức hợp dị nguyên - kháng thể không những chỉ làm phân huỷ tế bào mastocyte, mà còn phá huỷ tế bào bạch cầu hạt. Vì vậy, nhiều tác giả đã nghiên cứu và sử dụng phản ứng này để góp phần trong chẩn đoán đặc hiệu bệnh dị ứng.

Nguyên lý: Phức hợp DN-kháng thể gắn ở màng tế bào bạch cầu hạt khi có tác động của bổ thể sẽ làm phân huỷ bạch cầu hạt.

Phương tiện - dụng cụ: (theo phương pháp X.M. Tilova. 1971).

Tiến hành:

- Bước 1: Lấy 2 ống nghiệm: ống thử (a) và ống chứng (b). Cho vào như sau:

DỊCH THÍ NGHIỆM	ỐNG THỬ (A)	ỐNG CHỨNG (B)
Citrate natri 3,8%	0,05 ml	0,05 ml
Máu bệnh nhân	0,1 ml	0,1 ml
NaCl 0,9%	-	0,05 ml
Dị nguyên <i>D.pte</i>	0,05 ml	-

- Bước 2: Để cả hai ống nghiệm ở tủ ấm 37⁰C trong 2 giờ, cứ 15 phút lắc nhẹ một lần.
- Bước 3: Dùng micropipette hút ở ống thử và ống chứng, mỗi ống 0,02ml, cho sang hai ống nghiệm khác đã đánh dấu (a', b') rồi thêm vào mỗi ống 0,4ml dung dịch axit acetic 3% để phá vỡ hồng cầu.

Tính chỉ số bạch cầu (CSBC) đặc hiệu theo công thức:

$$\text{CSBC} = \frac{B_k - B_o}{B_k} \times 100\%$$

B_k : Số bạch cầu đếm được ở ống chứng.

B_o : Số bạch cầu đếm được ở ống thử.

Phản ứng được coi là dương tính khi chỉ số tiêu bạch cầu đặc hiệu từ 10% trở lên. Có thể chia thành từng mức độ phản ứng như sau:

Dương tính 1 (+) nếu chỉ số tiêu bạch cầu từ 10% - 20%.

Dương tính 2 (+) nếu chỉ số tiêu bạch cầu từ 21% - 30%.

Dương tính 3 (+) nếu chỉ số tiêu bạch cầu từ 31% - 40%.

Dương tính 4 (+) nếu chỉ số tiêu bạch cầu trên 40%.

* Phản ứng phân hủy mastocyte

- **Nguyên lý:** IgE trong huyết thanh người thử sẽ gắn chặt vào thụ thể trên tế bào mast trong ống nghiệm. Khi thêm dị nguyên đặc hiệu vào thì sự kết hợp dị nguyên và IgE đặc hiệu gây ra phản ứng kích hoạt làm vỡ tế bào mast. Phản ứng phân hủy mastocyte được tiến hành phổ biến nhất ở trung tâm chẩn đoán và điều trị bệnh dị ứng đường hô hấp ở nước ta hiện nay. Đây là phương pháp đơn giản ít tốn kém lại có độ nhạy và độ đặc hiệu khá cao từ 72% - 78%.

- **Tiến hành:** với dị nguyên bụi nhà (*D.pteronysinus*)

+ Bước 1: Gây mê chuột bằng ether, vệ sinh vùng bụng chuột.

+ Bước 2: Cắt động mạch chuột cho chảy hết máu.

+ Bước 3: Tiêm 10ml dung dịch NaCl 0,9% vào ổ bụng chuột, day ổ bụng trong 3-5 phút rồi mở bụng chuột, hút hết dịch đã bơm vào ổ bụng chuột rồi cho vào ống nghiệm đầy tròn.

+ Bước 4: Ly tâm ống nghiệm trong vòng 5 phút với tốc độ 1000 vòng/phút. Bỏ phần dịch nổi, hoàn thành dịch treo bằng 1ml NaCl 0,9%.

+ Bước 5: Lấy 3 ống nghiệm đánh số 1, 2, 3. Nhỏ lần lượt vào mỗi ống các dung dịch sau:

Dịch thí nghiệm	ống 1 (Thí nghiệm)	ống 2 (Đị nguyên)	ống 3 (Huyết thanh)
Dịch treo tế bào	50 µl	50 µl	50 µl
<i>D.pteronysinus</i>	50 µl	50 µl	-
Huyết thanh bệnh nhân	50 µl	-	50 µl

+ Bước 6: Tất cả ủ ấm 37°C/15 phút. Nhuộm tế bào bằng Xanh Toludine

Bước 7: Đọc kết quả theo bảng sau:

Bảng 2.5. Phản ứng phân hủy Mastocyte

Mức độ	Ký hiệu	Biểu hiện
Âm tính	-	Tỷ lệ tế bào vỡ $\leq 10\%$
Dương tính nhẹ	+	Tỷ lệ tế bào vỡ 11 - 20%
Dương tính vừa	++	Tỷ lệ tế bào vỡ 21 - 30%
Dương tính mạnh	+++	Tỷ lệ tế bào vỡ 31 - 40%
Dương tính rất mạnh	++++	Tỷ lệ tế bào vỡ $> 40\%$

Tính số lượng bạch cầu ái toan trong máu

Số lượng bạch cầu ái toan trong công thức bạch cầu phần nào nói lên khả năng dị ứng của cá thể đó. Nó không có tính đặc hiệu vì có thể tăng trong nhiều trường hợp khác như nhiễm ký sinh trùng [6],[8].

*** Định lượng IgE trong huyết thanh**

Kỹ thuật ELISA xác định nồng độ IgE trong huyết thanh dựa trên nguyên lý bánh kẹp (SANDWICH) như sau: các phiến nhựa đã gắn kháng thể đơn dòng kháng IgE sau khi ủ với huyết thanh bệnh nhân hoặc các chuẩn (standard) sẽ tạo thành phức hợp anti-IgE+IgE. Phức hợp trên sẽ gắn với kháng thể kháng IgE gắn men (kháng thể kháng IgE của người đã gắn men peroxidase) tạo thành phức hợp anti-IgE+IgE+anti-IgE*. Phức hợp này sẽ hiện màu khi ủ với cơ chất TBM và mức độ đậm nhạt của màu cơ chất tỷ lệ thuận với nồng độ IgE trong huyết thanh. Nồng độ IgE của các bệnh nhân sẽ được tính toán khi so sánh với đường cong chuẩn bằng phần mềm máy tính TCWIN2.

Kỹ thuật được tiến hành tại khoa DU-MDLS bệnh viện Đại học Y Hải Phòng. Kết quả được tính ra đơn vị IU/ml.

*** Định lượng IgG trong huyết thanh.**

Nguyên lý: kháng thể trong huyết thanh cần định lượng đóng vai trò như một kháng nguyên sẽ kết hợp với các kháng kháng thể tạo thành phức hợp miễn dịch KN-KT. Sự kết hợp này tạo thành kết tủa lơ lửng một thời gian và người ta đo được bằng phương pháp đo độ đục. Nồng độ kháng thể tỷ lệ thuận với độ đục và được đối chiếu với một dung dịch chuẩn của kháng thể có nồng độ biết trước.

Tiến hành: xác định đường chuẩn với từng dung dịch chuẩn của IgG. Mỗi dung dịch chuẩn lại có 5 dung dịch ở các nồng độ khác nhau. Tiến hành đo các mẫu huyết thanh của bệnh nhân và máy tự động tính kết quả.

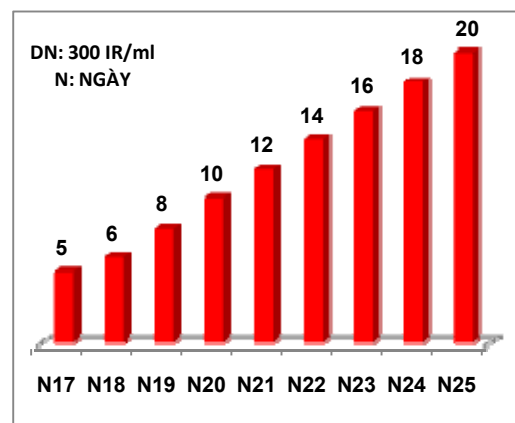
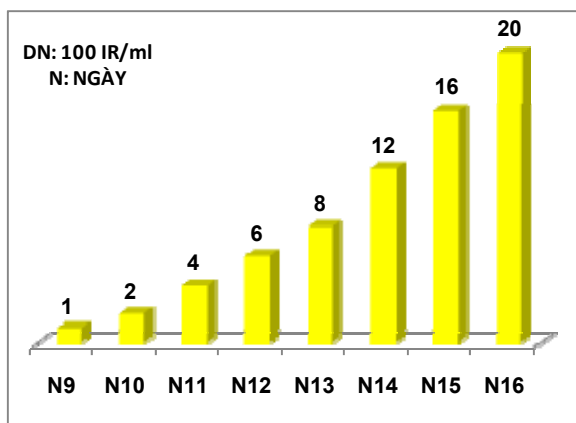
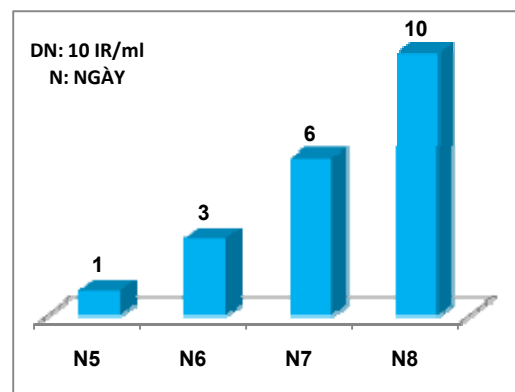
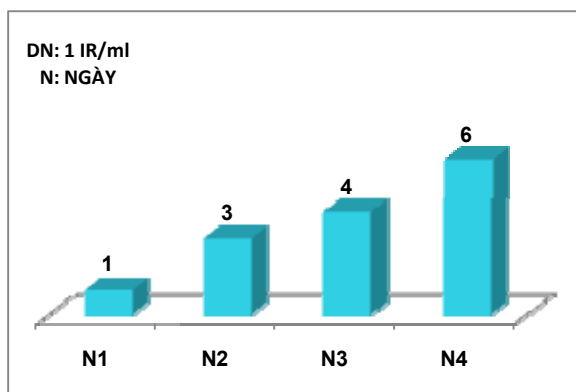
Kỹ thuật được tiến hành tại Khoa DU-MDLS bệnh viện Đại học Y Hải Phòng. Kết quả được tính ra đơn vị mg%

2.2.5.4. Trị liệu miễn dịch đường dưới lưỡi

Cách thức tiến hành và thời gian điều trị

Liều lượng không biến đổi theo tuổi nhưng có điều chỉnh trên cơ sở tính phản ứng của mỗi bệnh nhân. Phác đồ điều trị gồm 2 thì:

Thì bắt đầu: *Thì bắt đầu nhanh* (điều trị bắt đầu tăng liều): thuốc sử dụng vào buổi sáng lúc đói. Liều sử dụng có được bằng cách bóp vào bộ phận bơm, thuốc được nhỏ trực tiếp vào dưới lưỡi bằng công tơ hút và để yên trong vòng 2 phút trước khi nuốt. Thuốc được sử dụng theo kiểu tăng liều hàng ngày từ ngày thứ 1 cho đến ngày thứ 26 với số giọt của từng loại nồng độ di nguyên *D.ptc* theo hình 2.2.



Hình 2.2. Thì bắt đầu

Thì duy trì: từ ngày thứ 26 cho đến 24 tháng

Điều trị duy trì, liều ổn định: Trong nghiên cứu này sử dụng liều 20 giọt/ngày tương ứng 300 IR, 3 ngày/tuần. Đây là liều đã chứng tỏ được trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng là nồng độ thích hợp nhất để nhanh chóng đạt được liều tích lũy hiệu quả.

Trong quá trình điều trị bệnh nhân được khám định kỳ 3 tháng 1 lần. Những trường hợp bị cấp tính hoặc có bội nhiễm được khám miễn phí và hướng dẫn sử dụng các thuốc điều trị không đặc hiệu một cách hợp lý và hiệu quả.

Bảng 2.6. Quy trình điều trị VMDU bằng TLMD đường dưới lưỡi

DỊ NGUYỄN <i>DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS</i>			
Thì bắt đầu (25 ngày)			
Ngày 1- 4 1-3- 4- 6 giọt <i>1 IR/ ml</i>	Ngày 5- 8 1- 3- 6-10 giọt <i>10 IR/ml</i>	Ngày 9- 16 1-2-4-6-8-12-16- 20 giọt <i>100 IR/ml</i>	Ngày 17-25 5-6-8-10-12-14-16- 18-20 giọt <i>300 IR/ ml</i>
Thì duy trì (300 IR/ml)			
20 giọt/ngày. 3 ngày/tuần			



Hình 2.3: Cách nhỏ dị nguyên dưới lưỡi

2.2.5.5. Đánh giá hiệu quả điều trị: Đánh giá sau 24 tháng điều trị.

Đánh giá hiệu quả lâm sàng: dựa vào mức độ tiến triển của các triệu chứng lâm sàng:

- 4 triệu chứng cơ năng: hắt hơi, chảy mũi, ngạt mũi, ngứa mũi.
- 2 triệu chứng thực thể: tình trạng niêm mạc mũi và tình trạng cuốn dưới.

Sự thay đổi triệu chứng cơ năng căn cứ vào hỏi trực tiếp đối tượng, sự thay đổi triệu chứng thực thể căn cứ vào kết quả khám bằng nội soi. Tùy theo mức độ thay đổi mà cho điểm theo bảng sau:

Bảng 2.7. Đánh giá hiệu quả điều trị về mắt lâm sàng

Mức độ Tiêu chuẩn	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

Đánh giá sự thay đổi một số chỉ số cận lâm sàng

Tất cả các xét nghiệm cận lâm sàng được làm lại sau 24 tháng điều trị và so sánh với trước khi điều trị, dựa vào mức độ thay đổi để đánh giá hiệu quả điều trị về mặt chỉ số cận lâm sàng như sau:

Bảng 2.8. Đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên chỉ số cận lâm sàng

Mức độ Tiêu chuẩn	Tốt	Khá	Trung bình	Kém
1. Test lấy da	Giảm 3 dấu cộng (3 điểm)	Giảm 2 dấu cộng (2 điểm)	Giảm 1 dấu cộng (1 điểm)	Không giảm hoặc tăng (0 điểm)
2. Test kích thích mũi	Giảm 3 dấu cộng (3 điểm)	Giảm 2 dấu cộng (2 điểm)	Giảm 1 dấu cộng (1 điểm)	Không giảm hoặc tăng (0 điểm)
3. Phản ứng phân hủy Mastocyte	Giảm 3 dấu cộng (3 điểm)	Giảm 2 dấu cộng (2 điểm)	Giảm 1 dấu cộng (1 điểm)	Không giảm hoặc tăng (0 điểm)
4. Hàm lượng IgE	Giảm > 20% (3 điểm)	Giảm 10-20% (2 điểm)	Giảm < 10% (1 điểm)	Tăng lên (0 điểm)
5. Hàm lượng IgG	Tăng > 20% (3 điểm)	Tăng 10-20% (2 điểm)	Tăng < 10% (1 điểm)	Giảm xuống (0 điểm)

Đánh giá kết quả chung TLMD đặc hiệu đường dưới lưỡi sau 24 tháng

Dựa vào tất cả các tiêu chuẩn nói trên: 6 tiêu chuẩn về lâm sàng (gồm hắt hơi, chảy mũi, ngạt mũi, ngứa mũi, tình trạng niêm mạc mũi và tình trạng cuốn dưới), 5 tiêu chuẩn về cận lâm sàng (gồm test lấy da, test kích thích mũi, phản ứng phân hủy mastocyte, hàm lượng IgE và hàm lượng IgG toàn phần huyết thanh). Sau khi đã so sánh mức độ thay đổi từng tiêu chuẩn trước và sau khi điều trị, chúng tôi cho điểm như trên. Căn cứ vào số điểm mà mỗi đối tượng nghiên cứu đạt được rút ra kết quả chung trị liệu miễn dịch đặc hiệu dưới lưỡi như sau:

Bảng 2.9. Đánh giá kết quả chung TLMD đường dưới lưỡi

Mức độ	Tốt	Khá	Trung bình	Kém
Kết quả chung	28-36 điểm	19-27 điểm	10-18 điểm	0-9 điểm

2.2.5.6. Đánh giá CLCS: được đánh giá ở các thời điểm bắt đầu nghiên cứu, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng và 24 tháng. Bệnh nhân được hỏi về những tác động của TLMD đường dưới lưỡi đối với các triệu chứng của VMDU trong vòng 1 tuần trước đó lên cuộc sống của họ. Sử dụng bộ câu hỏi RQLQ của Juniper để đánh giá (phụ lục 4). Điểm CLCS được tính theo điểm trung bình của mỗi mục và điểm trung bình chung.

2.2.5.7. Đánh giá nhu cầu sử dụng thuốc: được đánh giá song song với điểm CLCS. Trong quá trình nghiên cứu bệnh nhân bệnh nhân chỉ được sử dụng 2 loại thuốc khi cần là Kháng H1 thế hệ 2 khi có triệu chứng mức độ trung bình ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt, và Corticoid dạng xịt mũi khi triệu chứng ở mức độ nặng. Thang điểm nhu cầu sử dụng thuốc như sau:

Bảng 2.10. Cách tính điểm nhu cầu sử dụng thuốc

Thuốc sử dụng	Điểm (0-7đ)
1. Không dùng thuốc gì	0
2. Kháng Histamin	
<2 lần/tuần	1
>= 2 lần/tuần	2
Hàng ngày	3
3. Corticoid dạng xịt	4

2.3. VẬT LIỆU, MÁY MÓC VÀ TRANG THIẾT BỊ NGHIÊN CỨU

2.3.1. Vật liệu nghiên cứu

Dị nguyên:

Dị nguyên *D.Pteronyssinus*: chúng tôi sử dụng Dị nguyên *Dermatophagoides pteronyssinus* của Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương (đây là dị nguyên đã được tiêu chuẩn hóa và đánh giá về độ độc, độ an toàn của Viện Kiểm định Quốc gia Vaccin và sinh phẩm y tế) sử dụng trong chẩn đoán và điều trị đặc hiệu bệnh VMDU do *D.Pteronyssinus* bằng đường tiêm từ nhiều năm qua. Các DN *D.Pteronyssinus* sử dụng có nồng độ 100 và 300 IR (để TLMD) và các nồng độ 1000, 2000, 5000 đến 10000 PNU/ml (để làm test kích thích mũi).

Dị nguyên bụi bông và dị nguyên lông vũ cũng của Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương.

2.3.2. Máy móc và trang thiết bị nghiên cứu

Máy nội soi ánh sáng lạnh và các optic 0⁰ và 30⁰ của Karl Storz kết nối với máy vi tính để chụp và lưu trữ ảnh khám nội soi.

Hệ thống la-bo phục vụ cho các xét nghiệm in vitro được sử dụng nhờ sự giúp đỡ của các trung tâm nghiên cứu ở trung ương và địa phương như khoa Miễn dịch - dị nguyên của Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương, Bộ môn Tai Mũi Họng Đại học Y Thái Bình và Bộ môn Tai Mũi Họng Đại học Y Hải Phòng.

2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Sử dụng những số liệu hợp lệ (làm sạch số liệu) để nhập liệu.
- Xử lý số liệu bằng chương trình SPSS 12.0 và EPI Info 6.04.
- Các số liệu được tính ra trị số trung bình hay tỷ lệ %.
- So sánh các trị số trung bình bằng thuật toán T-student.
- So sánh 2 hay nhiều tỷ lệ % bằng thuật toán χ^2 .
- Dùng OR, CI, p để xác định mối liên quan giữa VMDU với yếu tố nguy cơ.
- Dùng chỉ số *hiệu quả* để đánh giá hiệu quả can thiệp.

2.5. XỬ LÝ SAI SỐ

Để hạn chế tối đa các sai số, chúng tôi xử lý như sau:

- Tập huấn tốt các kỹ năng phỏng vấn, thu thập thông tin cho nhóm nghiên cứu do chuyên gia y tế công cộng hướng dẫn.
- Chỉ một nhóm nghiên cứu duy nhất tiến hành ở từng cơ sở nghiên cứu.
- Máy móc, dụng cụ, hóa chất và các vật liệu nghiên cứu khác được chuẩn hóa theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế và tiêu chuẩn quốc tế.

2.6. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu được sự chấp thuận của Bệnh viện Tai Mũi Họng trung ương, Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng, Bộ môn Tai Mũi Họng và Trường Đại học Y Thái Bình.

- Nghiên cứu được thông qua Hội đồng y đức của Trường Đại học Y Thái Bình

- Các BN tham gia nghiên cứu đều được giải thích rõ về bệnh của mình và chấp nhận hợp tác.

- Nghiên cứu có sự tham gia tự nguyện của các bệnh nhân, bệnh nhân hiểu rõ mục đích của nghiên cứu, đồng ý tham gia vào nghiên cứu và có quyền dừng bất cứ lúc nào với bất cứ lý do gì và không có sự ép buộc nào. Nghiên cứu cũng có sự đồng ý của các cơ sở nghiên cứu.

- Đối tượng nghiên cứu (các học sinh THCS) khi tham gia nghiên cứu được hưởng những lợi ích về mặt tài chính và chăm sóc sức khỏe của đề tài (như tư vấn, chăm sóc và điều trị). Các đối tượng nghiên cứu cũng được đảm bảo không xảy ra rủi ro nào về sức khỏe.

- Sau khi có kết quả nghiên cứu, sẽ có phản hồi cho cơ sở nghiên cứu và cho bệnh nhân. Trường hợp cần điều trị tiếp bệnh nhân sẽ được điều trị tiếp, trường hợp không cần điều trị tiếp bệnh nhân sẽ được tư vấn sức khỏe về lĩnh vực liên quan đến nghiên cứu.

- Các BN đều được giữ bí mật về các thông tin cá nhân và liên quan. Các kết quả nghiên cứu liên quan đến cá nhân sẽ được tôn trọng, đảm bảo không bị tiết lộ.

- Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích bảo vệ và nâng cao sức khỏe bệnh nhân, ngoài ra không có mục đích nào khác.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. TỶ LỆ MẮC VMDU Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Thông tin chung về đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo địa bàn và giới

Địa bàn	Thái Bình (1)		Hải Phòng (2)		Chung		p _{1,2}
	SL	%	SL	%	SL	%	
Nam	517	47,9	596	51,6	1113	49,8	> 0,05
Nữ	564	52,1	560	48,4	1124	50,2	> 0,05
Tổng	1081	48,3	1156	51,7	2237	100	

Bảng 3.1 cho thấy: Trong tổng số 2237 đối tượng tham gia nghiên cứu được phân bố đều giữa 2 tỉnh Hải Phòng chiếm 51,7% và Thái Bình chiếm 48,3%. Không có sự khác biệt giữa nam và nữ (nam chiếm 49,8%, nữ chiếm 50,2%) $p > 0,05$.

Bảng 3.2. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi

Tuổi	Thái Bình (1)		Hải Phòng (2)		Tổng		p _{1,2}
	SL	%	SL	%	SL	%	
11	340	31,5	300	25,9	640	28,6	< 0,05
12	205	18,9	262	22,7	467	20,9	< 0,05
13	276	25,5	300	25,9	576	25,7	> 0,05
14	260	24,1	294	25,5	554	24,8	> 0,05
Chung	1081	48,3	1156	51,7	2237	100	

Phân bố đối tượng nghiên cứu theo tuổi kết quả bảng 3.2 cho thấy: Nhóm 11 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 28,6%, nhóm 12 tuổi chiếm 20,9%, nhóm 13 tuổi chiếm 25,7% và nhóm 14 tuổi chiếm 24,8%. Ở các độ tuổi có sự khác biệt, và theo địa dư cũng có sự khác biệt

Bảng 3.3. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo khu vực

Khu vực	Thái Bình (1)		Hải Phòng (2)		Tổng		p1,2
	SL	%	SL	%	SL	%	
Nội thành	543	50,3	560	48,4	1103	49,3	> 0,05
Ngoại thành	538	49,7	596	51,6	1134	50,7	> 0,05
Chung	1081	48,3	1156	51,7	2237	100	

Bảng 3.3 cho thấy: Có 49,3% đối tượng nghiên cứu ở khu vực nội thành và 50,7% đối tượng nghiên cứu ở khu vực ngoại thành.

3.1.2. Thực trạng mắc VMDU của học sinh THCS thành phố Thái Bình và Hải Phòng

Bảng 3.4. Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng qua khám lâm sàng theo giới

Giới	Thái Bình		Hải Phòng		Tổng	
	SL	%	SL	%	SL	%
Nam (1)	98	19,0	122	20,5	220	19,8
Nữ (2)	151	26,8	156	27,9	307	27,3
Chung	249	23,0	278	24,0	527	23,6
p1,2	<0,05		<0,05		<0,05	

Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng qua khám lâm sàng kết quả bảng 3.4 cho thấy: Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng là 23,6% trong đó học sinh nữ mắc viêm mũi dị ứng chiếm 27,3% cao hơn học sinh nam (chiếm 19,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.5. Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng qua khám lâm sàng theo tuổi

Tuổi	Thái Bình (1)		Hải Phòng (2)		Tổng		p _{1,2}
	SL	%	SL	%	SL	%	
11 (3)	97	28,5	111	37,0 ^(*)	208	32,5	< 0,05
12	36	17,6	44	16,8	80	17,1	> 0,05
13 (4)	48	17,4	58	19,3	106	18,4	> 0,05
14	68	26,2	65	22,1	133	24,0	> 0,05
Chung	249	23,0	278	24,0	527	23,6	
p _{3,4}	< 0,05		< 0,05		< 0,05		

Ghi chú: (*) là $p < 0,05$

Bảng 3.5 cho thấy: Tại Thái Bình có 23,0% học sinh bị viêm mũi dị ứng qua khám lâm sàng, trong đó nhóm 11 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 28,5%, thấp nhất là nhóm 13 tuổi chiếm 17,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

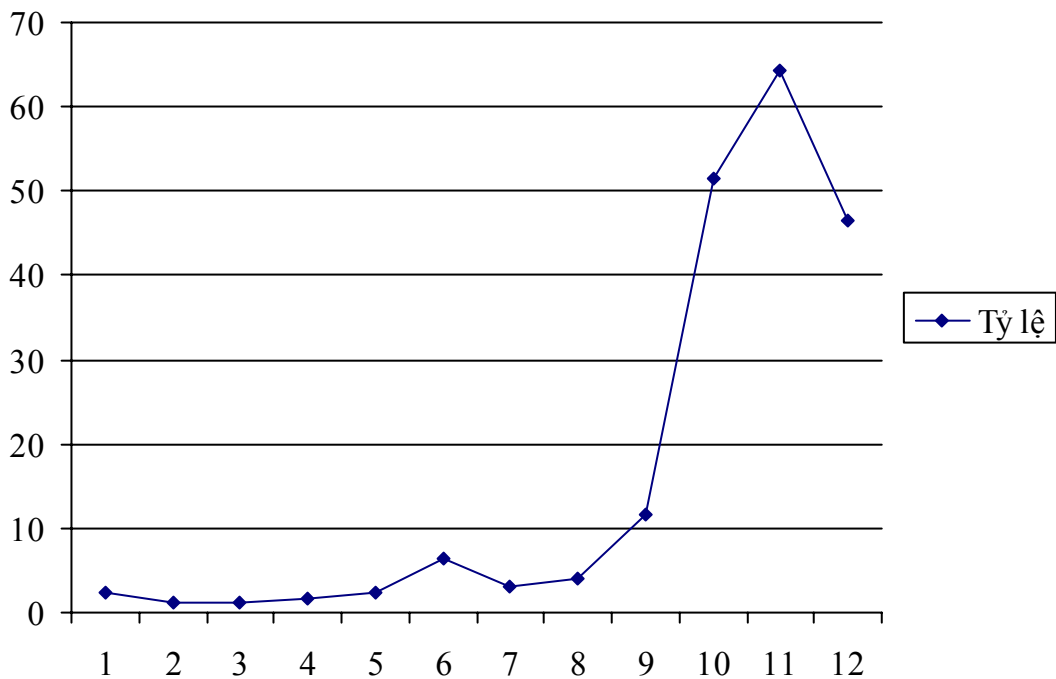
Tỷ lệ học sinh viêm mũi dị ứng ở Hải Phòng là 24,0%, trong đó nhóm 11 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 37,0%, thấp nhất là nhóm 13 tuổi chiếm 19,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng ở nhóm 11 tuổi là 32,5%, trong đó học sinh ở Thái Bình mắc viêm mũi dị ứng chiếm 28,5% thấp hơn học sinh ở Hải Phòng (37,0%) sự khác biệt với $p < 0,05$.

Bảng 3.6. Tỷ lệ học sinh mắc VMDU qua khám lâm sàng theo khu vực

Khu vực	Thái Bình (1)		Hải Phòng (2)		Tổng		p _{1,2}
	SL	%	SL	%	SL	%	
Nội thành (3)	144	26,5	159	28,4	303	27,5	> 0,05
Ngoại thành (4)	105	19,5	119	20,0	224	19,8	> 0,05
Chung	249	23,0	278	24,0	527	23,6	
p _{3,4}	<0,05		<0,01		<0,01		

Bảng 3.6 cho thấy: Tỷ lệ học sinh viêm mũi dị ứng qua khám lâm sàng ở khu vực nội thành là 27,5% cao hơn khu vực ngoại thành là 19,8%, ($p < 0,01$).

**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ các triệu chứng viêm mũi dị ứng xuất hiện theo các tháng trong năm (n=527)**

Nhận xét: Các triệu chứng VMDU xuất hiện nhiều vào các tháng 10, 11, 12.

Bảng 3.7. Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng phản ứng dương tính với từng loại dị nguyên theo địa bàn

Loại dị nguyên	Thái Bình (n = 249)		Hải Phòng (n = 278)		Tổng (n = 527)	
	SL	%	SL	%	SL	%
Bụi nhà	48	19,3	60	21,6	108	20,5
Bụi bông	61	24,5	69	24,8	130	24,7
Lông vũ	28	11,2	34	12,2	62	11,8
Chung	137	26,3	163	30,9	300	56,9

Về tỷ lệ học sinh viêm mũi dị ứng phản ứng dương tính với các loại dị nguyên, kết quả bảng 3.7 cho thấy: Trong số học sinh viêm mũi dị ứng qua khám lâm sàng có 56.9% phản ứng dương tính với các loại dị nguyên, trong đó số học sinh dương tính với bụi bông chiếm tỷ lệ cao nhất 24,7%, bụi nhà là 20,5% và lông vũ là 11,8%. ($p < 0,01$).

Bảng 3.8. Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng phản ứng dương tính với từng loại dị nguyên theo khu vực

Loại dị nguyên	Nội thành (1) (n = 303)		Ngoại thành (2) (n = 224)		p _{1,2}
	SL	%	SL	%	
Bụi nhà (3)	33	10,9	75	33,5	<0,01
Bụi bông (4)	76	25,1	54	24,1	>0,05
Lông vũ (5)	37	12,2	25	11,2	>0,05
Chung	146	27,7	154	29,2	>0,05
p _{3,4}	<0,01		<0,01		

Bảng 3.8 cho thấy: Tỷ lệ học sinh viêm mũi dị ứng phản ứng dương tính với các loại dị nguyên khu vực nội thành là 27,7% thấp hơn khu vực ngoại thành là 29,2% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Học sinh khu vực nội thành phản ứng dương tính với bụi bông chiếm tỷ lệ cao nhất (25,1%), học sinh khu vực ngoại thành phản ứng dương tính với bụi nhà chiếm tỷ lệ cao nhất (33,5%).

Bảng 3.9. Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng phản ứng dương tính phối hợp nhiều loại dị nguyên theo khu vực

Loại dị nguyên	Nội thành (n = 303)		Ngoại thành (n = 224)		Tổng (n = 527)	
	SL	%	SL	%	SL	%
1 loại (1)	90	29,7	69	30,8	159	30,2
2 loại (2)	56	18,5	70	31,3	126	23,9
3 loại (3)	0	-	15	6,7	15	2,8
Chung	146	27,7	154	29,2	300	56,9
p1,3	<0,01		<0,01		<0,01	

Bảng 3.9 cho thấy: Học sinh chủ yếu dương tính với 1 loại dị nguyên chiếm 30,2%, phản ứng dương tính với 2 loại dị nguyên là 23,9%, chỉ có 2,8% dương tính với 3 loại dị nguyên. ($p < 0,01$)

3.1.3. Một số yếu tố liên quan đến VMDU

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa tiền sử bản thân mắc các bệnh dị ứng với VMDU

Tiền sử bản thân	n	VMDU		Không VMDU		OR	p
		SL	%	SL	%		
Có	784	374	47,7	410	52,3	7,75 (6,19- 9,70)	<0,01
Không	1453	153	10,5	1300	89,5		

Mối liên quan giữa tiền sử bản thân mắc các bệnh dị ứng với bệnh viêm mũi dị ứng kết quả bảng 3.12 cho thấy: Những người có tiền sử bản thân mắc các bệnh dị ứng thì bị viêm mũi dị ứng là 47,7%, OR = 7,75 (CI 6,19- 9,70) và $p < 0,01$.

Bảng 3.11. Mối liên quan giữa tiền sử gia đình mắc các bệnh dị ứng với VMDU

Tiền sử gia đình	n	VMDU		Không VMDU		OR	p
		SL	%	SL	%		
Có	898	371	41,3	527	58,7	5,34 (4,29-6,65)	<0,01
Không	1339	156	11,7	1183	88,3		

Kết quả bảng 3.13 cho thấy: Những người có tiền sử gia đình mắc các bệnh dị ứng thì có 41,3% mắc viêm mũi dị ứng, trong khi đó những người không có tiền sử gia đình mắc các bệnh dị ứng thì tỷ lệ mắc viêm mũi dị ứng chỉ có 11,7%. Sự khác biệt với OR= 5,34 (CI 4,29- 6,65), $p < 0,01$

Bảng 3.12. Mối liên quan giữa dị dạng vách ngăn mũi với VMDU'

Dị dạng vách ngăn mũi	n	VMDU'		Không VMDU'		OR	p
		SL	%	SL	%		
Có	278	147	52,9	131	47,1	4,66 (3,56-6,10)	<0,01
Không	1959	380	19,4	1579	80,6		

Mối liên quan giữa dị dạng vách ngăn mũi với viêm mũi dị ứng kết quả bảng 3.10 cho thấy: Những học sinh có dị dạng vách ngăn mũi thì tỷ lệ viêm mũi dị ứng là 52,9%, với OR = 4,66, (CI 3,56- 6,10) những học sinh không có dị dạng vách ngăn mũi. ($p < 0,01$)

Bảng 3.13. Mối liên quan giữa dị dạng cuốn mũi với VMDU'

Dị dạng cuốn mũi	n	VMDU'		Không VMDU'		OR	p
		SL	%	SL	%		
Có	376	296	78,2	80	21,8	26,11 (19,49-35,01)	<0,01
Không	1861	231	12,4	1630	87,6		

Kết quả bảng 3.11 cho thấy: Những học sinh có dị dạng cuốn mũi thì tỷ lệ viêm mũi dị ứng là 78,2%, trong khi đó những học sinh không dị dạng cuốn mũi thì tỷ lệ viêm mũi dị ứng là 12,4%. Sự khác biệt rõ rệt với OR= 26,11 (CI 19,49-35,01) và $p < 0,01$

3.2. ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Hiệu quả điều trị về mặt lâm sàng.

3.2.1.1. Các triệu chứng cơ năng.

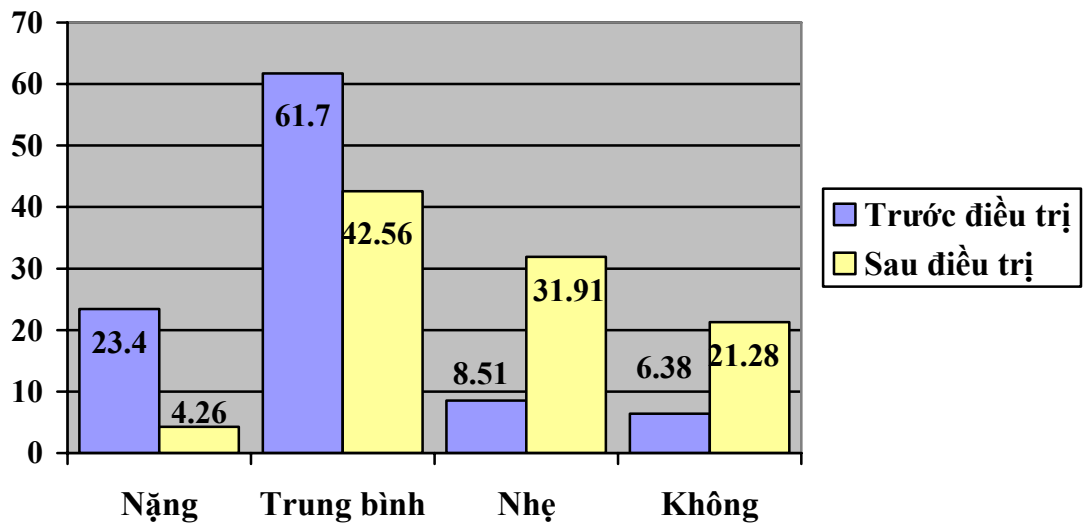
Bảng 3.10. Triệu chứng ngứa mũi trước và sau điều trị

Thời điểm Ngứa mũi	Trước điều trị		Sau điều trị		CSHQ
	SL	%	SL	%	
Nặng	11	23,40	2	4,26	0,817
Trung bình	29	61,70	20	42,56	0,310
Nhẹ	4	8,51	15	31,91	-2,749
Không	3	6,38	10	21,28	-2,335
Tổng	47	100	47	100	

Nhận xét:

- Các trường hợp không ngứa mũi tăng từ 6,38% trước điều trị, lên 21,28% sau điều trị.

- Sau điều trị mức độ ngứa mũi nặng và trung bình chỉ còn ở 46,82 % số bệnh nhân, giảm đi rõ rệt so với trước điều trị (85,10 %) ($p < 0,01$).



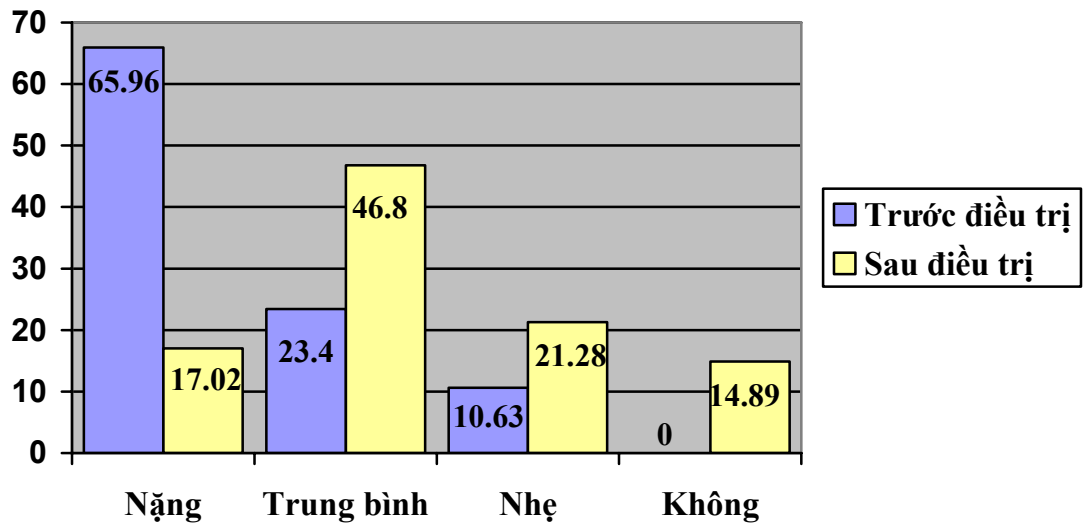
Biểu đồ 3.2. Hiệu quả điều trị về triệu chứng ngứa mũi

Bảng 3.11. Triệu chứng hắt hơi trước và sau điều trị

Thời điểm	Trước điều trị		Sau điều trị		CSHQ
	SL	%	SL	%	
Hắt hơi					
Nặng	31	65,96	8	17,02	0,741
Trung bình	11	23,40	22	46,80	-1,00
Nhẹ	5	10,63	10	21,28	-1,00
Không	0	0	7	14,89	0
Tổng	47	100	47	100	

Nhận xét: Sau điều trị, mức độ hắt hơi nặng ở bệnh nhân giảm còn 17,02 %, trong đó giảm nhiều so với trước điều trị (65,96 %), $p < 0,01$.

- Có 14,89% số trường hợp không còn hắt hơi sau khi điều trị.



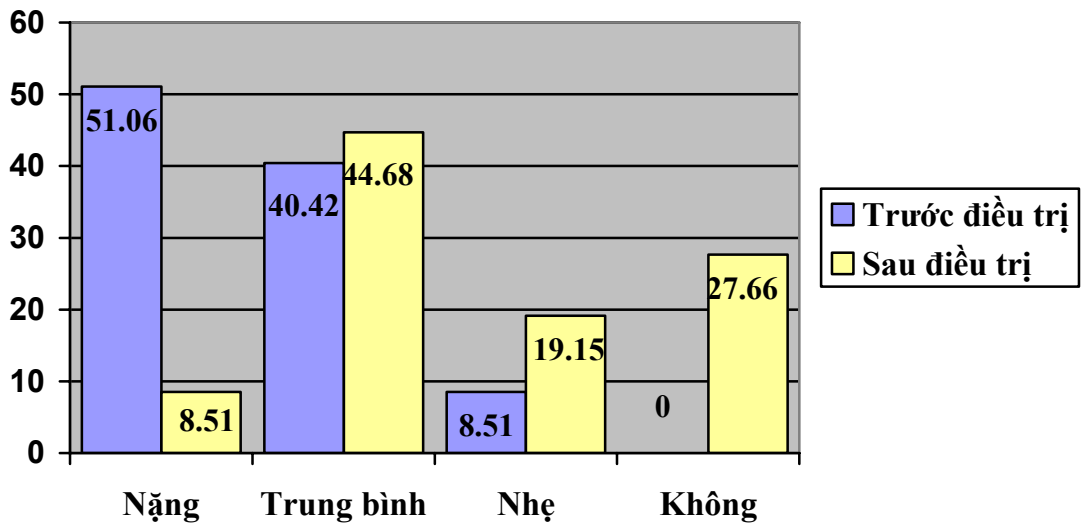
Biểu đồ 3.3. Hiệu quả điều trị về triệu chứng hắt hơi

Bảng 3.12. Triệu chứng chảy mũi trước và sau điều trị

Thời điểm	Trước điều trị		Sau điều trị		CSHQ
	SL	%	SL	%	
Chảy mũi					
Nặng	24	51,06	4	8,51	0,83
Trung bình	19	40,42	21	44,68	-0,10
Nhẹ	4	8,51	9	19,15	-1,25
Không	0	0	13	27,66	0
Tổng	47	100	47	100	100

Sau điều trị số bệnh nhân chảy mũi nặng là 8,51 % giảm hơn so với trước điều trị là 51,06 % ($p < 0,01$).

Có 27,66 % số bệnh nhân không còn chảy mũi sau điều trị.



Biểu đồ 3.4. Hiệu quả điều trị về triệu chứng chảy mũi

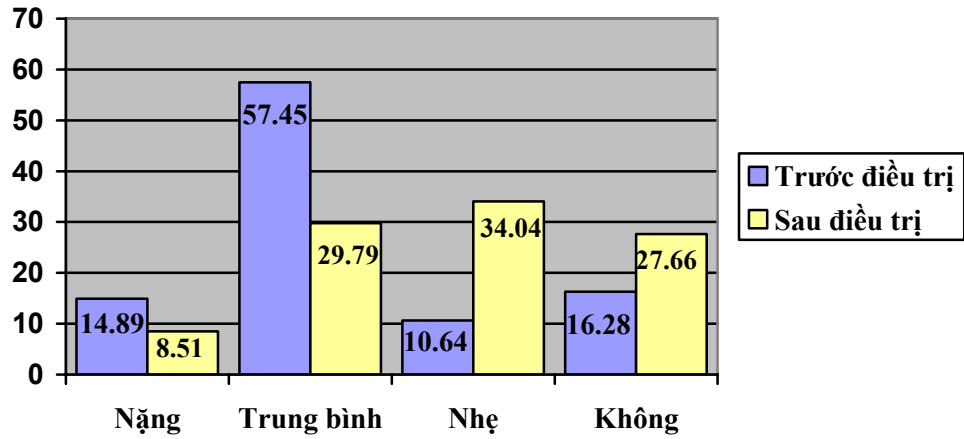
Bảng 3.13. Triệu chứng ngạt mũi trước và sau điều trị

Thời điểm	Trước điều trị		Sau điều trị		CSHQ
	SL	%	SL	%	
Ngạt mũi					
Nặng	7	14,89	4	8,51	0,43
Trung bình	27	57,45	14	29,79	0,48
Nhẹ	5	10,64	16	34,04	-2,19
Không	8	16,28	13	27,66	-0,69
Tổng	47	100	47	100	100

- Sau điều trị số BN có biểu hiện ngạt mũi giảm xuống còn 72,34%, thấp hơn so với trước điều trị. $p < 0,01$.

- Số bệnh nhân giảm ngạt mũi chủ yếu nằm ở nhóm ngạt mức độ trung bình và nhẹ. Vẫn còn 8,51% số bệnh nhân ngạt nặng không hề giảm triệu chứng ngạt mũi sau điều trị. Sau khi thăm khám đối chiếu tình trạng hốc mũi thì thấy các bệnh nhân này đều có cuốn dưới quá phát ở mức độ nặng, không

còn khả năng co hồi khi đặt thuốc co mạch.



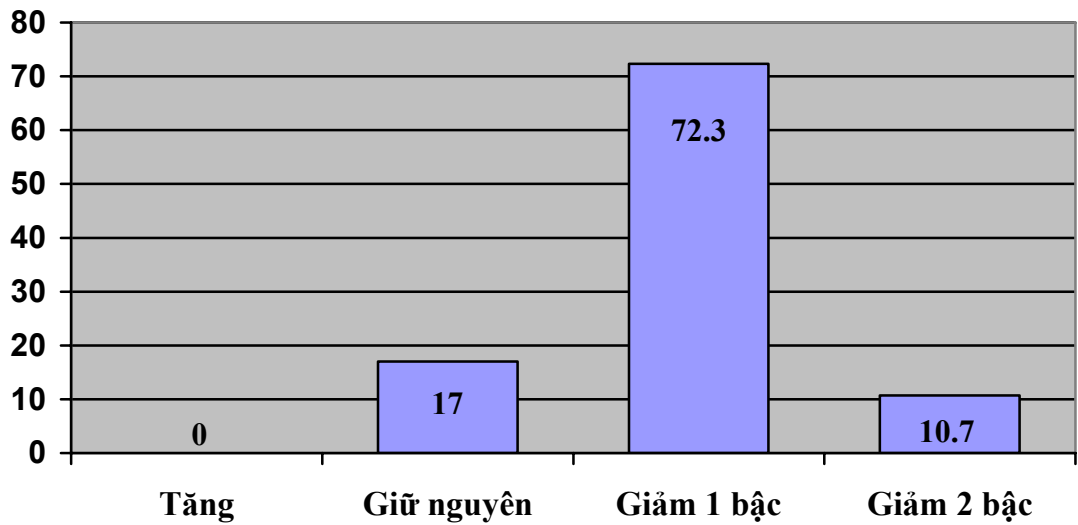
Biểu đồ 3.5. Hiệu quả điều trị về triệu chứng ngạt mũi

3.2.1.2. Các triệu chứng thực thể.

Bảng 3.14. Mức độ thay đổi của niêm mạc mũi

Mức độ	SL	%
Tăng	0	0
Giữ nguyên	8	17,0
Giảm 1 bậc	34	72,3
Giảm 2 bậc	5	10,7
Tổng	47	100

- Không có bệnh nhân nào phù nề niêm mạc mũi tăng lên.
- Số bệnh nhân có niêm mạc mũi không thay đổi 17,0%.
- Tỷ lệ bệnh nhân sau điều trị có giảm phù nề niêm mạc mũi là 83%, trong đó đa số là giảm 1 bậc chảy mũi (72,3%).



Biểu đồ 3.6. Tình trạng niêm mạc mũi trước và sau điều trị

- Sau điều trị chỉ còn 46,8 % số bệnh nhân còn tình trạng niêm mạc mũi phù nề và chủ yếu là phù nề nhẹ, nhợt màu.

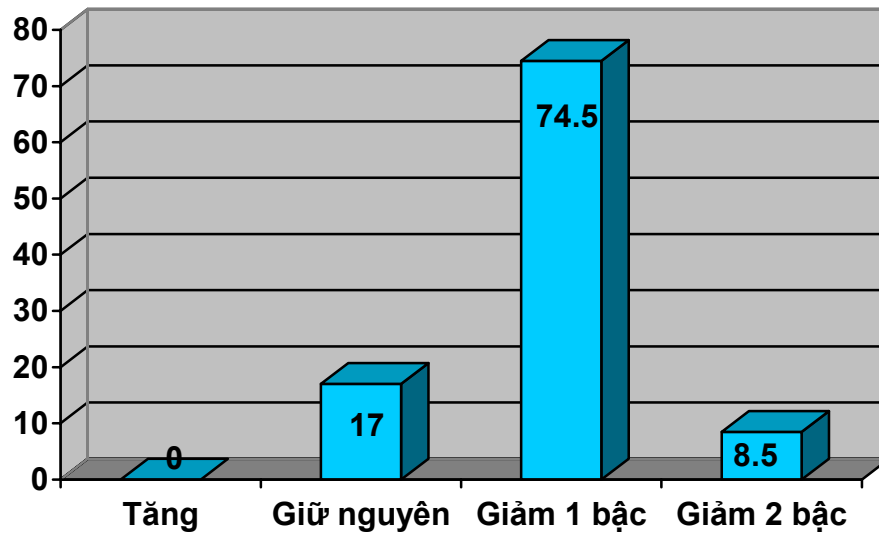
- Có tới 53,2 % số trường hợp niêm mạc mũi chuyển về bình thường sau điều trị. $p < 0,01$.

Bảng 3.15. Mức độ thay đổi của tình trạng cuốn dưới

Mức độ	SL	%
Tăng	0	0
Giữ nguyên	8	17,0
Giảm 1 bậc	35	74,5
Giảm 2 bậc	4	8,5
Tổng	47	100

- Không có bệnh nhân nào có cuốn dưới quá phát tăng.

- Tỷ lệ bệnh nhân sau điều trị đa số là giảm 1 bậc (74,5%).



Biểu đồ 3.7. Tình trạng cuốn mũi dưới trước và sau điều trị

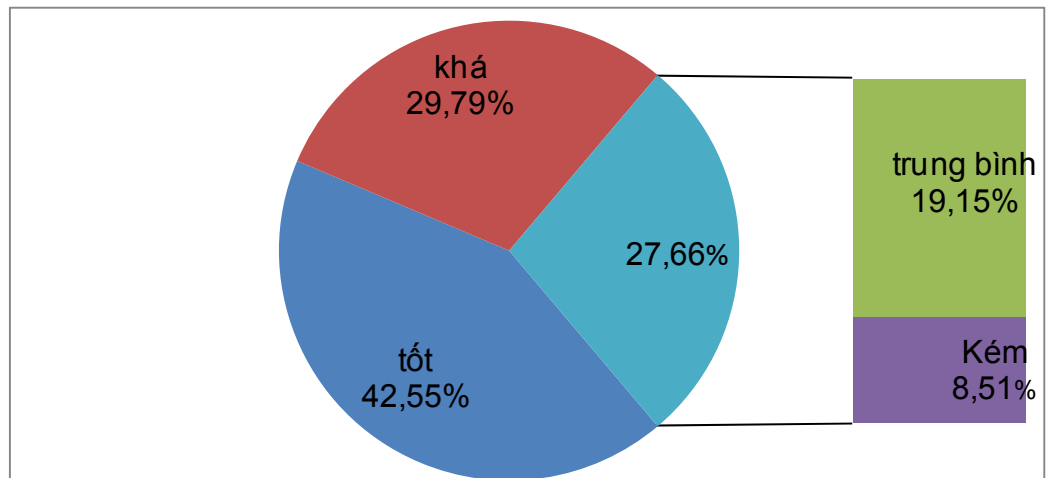
- Sau điều trị có 6,38% số trường hợp cuốn mũi dưới không cải thiện, đây cũng chính là 3 bệnh nhân ngạt mũi mức độ nặng không cải thiện.
- Tình trạng cuốn mũi dưới thay đổi rất ít sau điều trị ($p > 0,05$).

Bảng 3.16. Hiệu quả lâm sàng sau trị liệu miễn dịch

Mức độ	Thời điểm	Sau điều trị	
		SL	%
Tốt		20	42,55
Khá		14	29,79
Trung bình		9	19,15
Kém		4	8,51
Tổng		47	100

Có tới 72,34 % số bệnh nhân có hiệu quả tốt và khá.

Còn 8,51% số bệnh nhân sau điều trị gần như không thay đổi, chủ yếu là dấu hiệu ngạt mũi liên tục và tình trạng cuốn mũi dưới không có hồi khi đặt thuốc co mạch.



Biểu đồ 3.8. Hiệu quả lâm sàng sau trị liệu miễn dịch

3.2.2. Hiệu quả điều trị về mặt cận lâm sàng

3.2.2.1. Các test in vivo

Bảng 3.17. Test lấy da trước và sau điều trị

Mức độ		Trước điều trị ¹		Sau điều trị ²		p
		SL	%	SL	%	
Dương tính	(+)	6	12,76	19	40,43	p _{1,2} <0,01
	(++)	14	29,78	13	27,66	
	(+++)	18	38,29	3	6,38	
	(++++)	9	19,15	0	0	
Âm tính		0	0	12	25,53	
Tổng		47	100	47	100	

Nhận xét:

Sau điều trị, mức độ âm tính với DN *D.ptc* là 25,53% so với trước điều trị (0 %). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Các mức độ dương tính cũng chuyển về (+) và (++) , chiếm 6,38%.

Mức độ dương tính (+++) giảm từ 38,29 % xuống còn 4,65% sau điều trị. Không còn BN nào dương tính ở mức độ (+++).

Bảng 3.18. Test kích thích mũi trước và sau điều trị

Mức độ	Trước điều trị ¹		Sau điều trị ²		p
	SL	%	SL	%	
(-)	0	0	9	19,14	p _{1,2} <0,01
(+)	4	8,51	30	63,83	
(++)	23	48,93	8	17,02	
(+++)	20	42,55	0	0	
Tổng	47	100	47	100	

- Trước điều trị 100% bệnh nhân cho kết quả dương tính chủ yếu là (++) và (+++): 91,48%.

- Sau điều trị, có 19,14% cho kết quả (-). Trong các mức độ dương tính chủ yếu bệnh nhân ở nhóm (+): 63,83%; không còn bệnh nhân nào (+++). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p<0,01.

3.2.2.2. Các test in vitro

Bảng 3.19. Các mức độ tiêu bạch cầu đặc hiệu trước và sau điều trị

Mức độ		Trước điều trị ¹		Sau điều trị ²		p
		SL	%	SL	%	
Dương tính	(+)	15	31,91	22	46,80	p _{1,2} <0,01
	(++)	11	23,40	9	19,15	
	(+++)	13	27,66	2	4,25	
	(++++)	8	17,02	0	0	
Âm tính		0	0	14	29,78	
Tổng		47	100	47	100	

- Sau điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có phản ứng âm tính cao hơn so với trước điều trị (từ 0% lên 29,78 %), có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

- Mức độ dương tính của phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu có xu hướng giảm dần về (+) đến (++) chiếm 65,95%, chỉ còn 4,25 % ở mức (+++).

Bảng 3.20. Phản ứng phân hủy Mastocyte trước và sau điều trị

Mức độ		Trước điều trị ¹		Sau điều trị ²		p
		SL	%	SL	%	
Dương tính	(+)	14	29,78	23	48,93	p _{1,2} <0,01
	(++)	12	25,53	8	17,02	
	(+++)	13	27,66	3	6,38	
	(++++)	8	17,02	0	0	
Âm tính		0	0	13	27,66	
Tổng		47	100	47	100	

Nhận xét:

- Sau điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có phản ứng âm tính là 27,66%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Các mức độ dương tính chủ yếu gặp là (+) và (++) (chiếm 65,95 %).

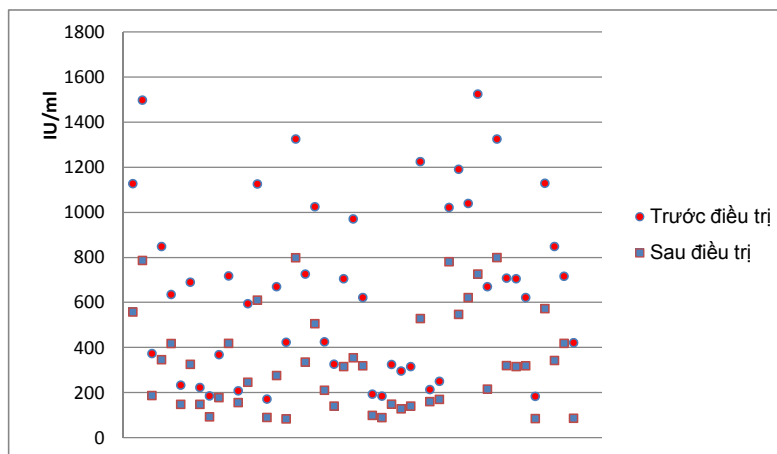
**Bảng 3.21. Thay đổi hàm lượng IgE huyết thanh trước và sau điều trị
(đơn vị: IU/ml)**

Mức độ	Thấp nhất	Cao nhất	\bar{X}	SD
Trước điều trị (n = 47)	171,7	1525,6	667,04	392,50
Sau điều trị (n = 47)	83,5	799,8	333,53	219,18
chỉ số trung bình CSHQ	0,5%	0,4%	0,5%	
$p < 0,01$				

Nhận xét:

- Hàm lượng IgE toàn phần trung bình ở bệnh nhân giảm đi rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$.

- Có tới gần 40% số bệnh nhân có hàm lượng IgE toàn phần thấp hơn mức 200 IU/ml.



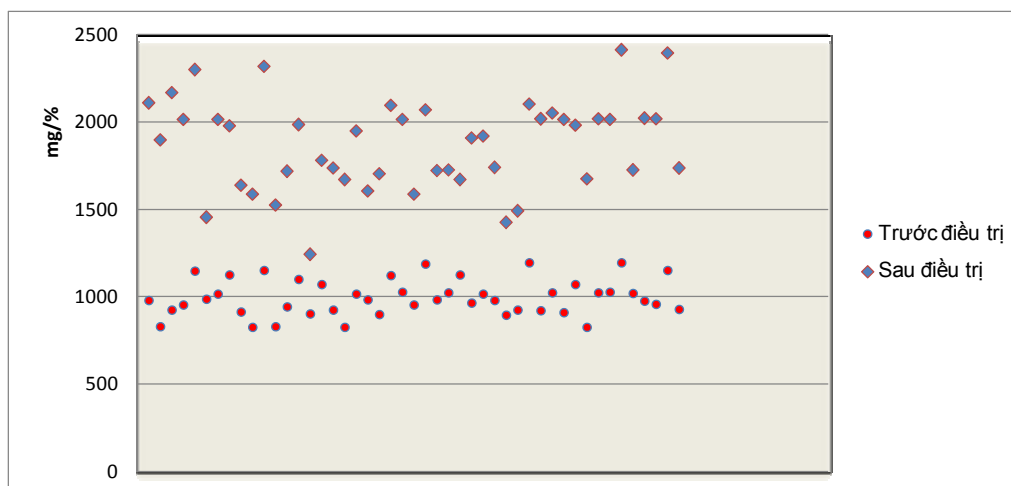
Biểu đồ 3.9. Hàm lượng IgE huyết thanh trước và sau điều trị

**Bảng 3.22. Thay đổi hàm lượng IgG huyết thanh trước và sau điều trị
(đơn vị mg%)**

Mức độ	Thấp nhất	Cao nhất	\bar{X}	SD
Trước điều trị (n = 47)	825	1194	923	149
Sau điều trị (n = 47)	1243	2412	1347	153
$p < 0,01$ - 0,88				
Theo chỉ số trung bình CSHQ				

Nhận xét:

- Sau điều trị tất cả các bệnh nhân đều có hàm lượng IgG tăng rõ rệt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$.
- Tất cả các BN sau điều trị đều có hàm lượng IgG toàn phần lớn hơn 1200 mg%.



Biểu đồ 3.10. Hàm lượng IgG huyết thanh trước và sau điều trị

Bảng 3.23. Mức độ sử dụng thuốc không đặc hiệu (n = 47)

Mức độ sử dụng thuốc	Thời điểm đánh giá					
	6 tháng		12 tháng		24 tháng	
	SL	%	SL	%	SL	%
Tăng lên	0	0	0	0	0	0
Như cũ	0	0	0	0	0	0
Giảm	17	36,17	24	51,06	30	63,83

$$CSHQ = 0,44\% - 0,81\%$$

Nhận xét:

Sau 6 tháng, 12 tháng và 24 tháng TLMD đường dưới lưỡi bằng DN D.pte mức độ sử dụng các thuốc điều trị không đặc hiệu đều giảm. Không có trường hợp nào phải dùng thuốc tăng lên hoặc phải dùng như cũ.

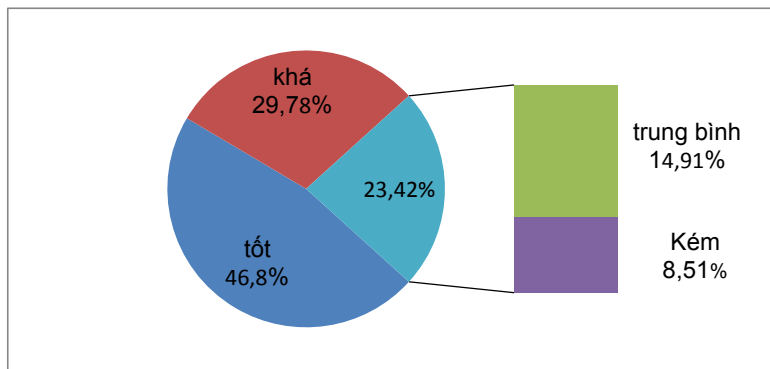
Bảng 3.24. Hiệu quả điều trị chung của trị liệu miễn dịch

Thời điểm Mức độ	Sau điều trị	
	SL	%
Tốt	22	46,80
Khá	14	29,78
Trung bình	7	14,91
Kém	4	8,51
Tổng	47	100

Nhận xét:

Sau điều trị có tới 76,58 % số bệnh nhân có hiệu quả tốt và khá.

Còn 8,51 % số bệnh nhân có hiệu quả điều trị kém, chủ yếu là dấu hiệu ngạt mũi liên tục và tình trạng cuốn mũi dưới không co hồi khi đặt thuốc co mạch, làm bệnh nhân phải thở bằng miệng nên thường xuyên kèm theo viêm họng, thanh quản.

**Biểu đồ 3.11. Hiệu quả điều trị chung của trị liệu miễn dịch**

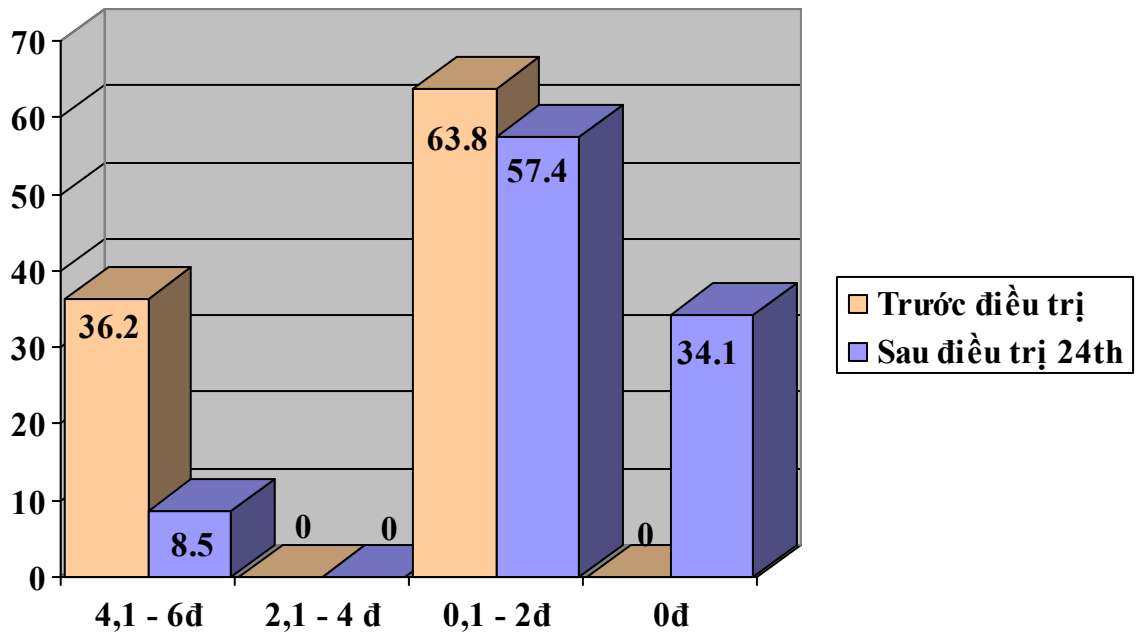
3.3. SỰ THAY ĐỔI CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG

3.3.1. Sự thay đổi điểm CLCS liên quan hoạt động (học tập, đọc sách...)

Bảng 3.29. Sự thay đổi CLCS liên quan hoạt động

Mức độ ảnh hưởng của VMDU'	Trước điều trị ¹		Sau điều trị ²		p
	SL	%	SL	%	
Rất nhiều (4,1 - 6đ)	17	36,2	4	8,5	p _{1,2} <0,01
Nhiều (2,1 - 4đ)	0	0	0	0	
Nhẹ (0,1 - 2đ)	30	63,8	27	57,4	
Không ảnh hưởng (0đ)	0	0	16	34,1	
Tổng	47	100	47	100	

Trước điều trị 100% đều bị giới hạn hoạt động, tuy nhiên chủ yếu ở mức nhẹ (63,8 %). Các hoạt động hay bị ảnh hưởng thường là: Học tập, đọc sách, chơi thể thao, tham gia hoạt động xã hội, làm việc nhà. Sau 24 tháng điều trị có 34,1% không còn thấy bị giới hạn hoạt động bởi ảnh hưởng của các triệu chứng VMDU', p < 0,01.



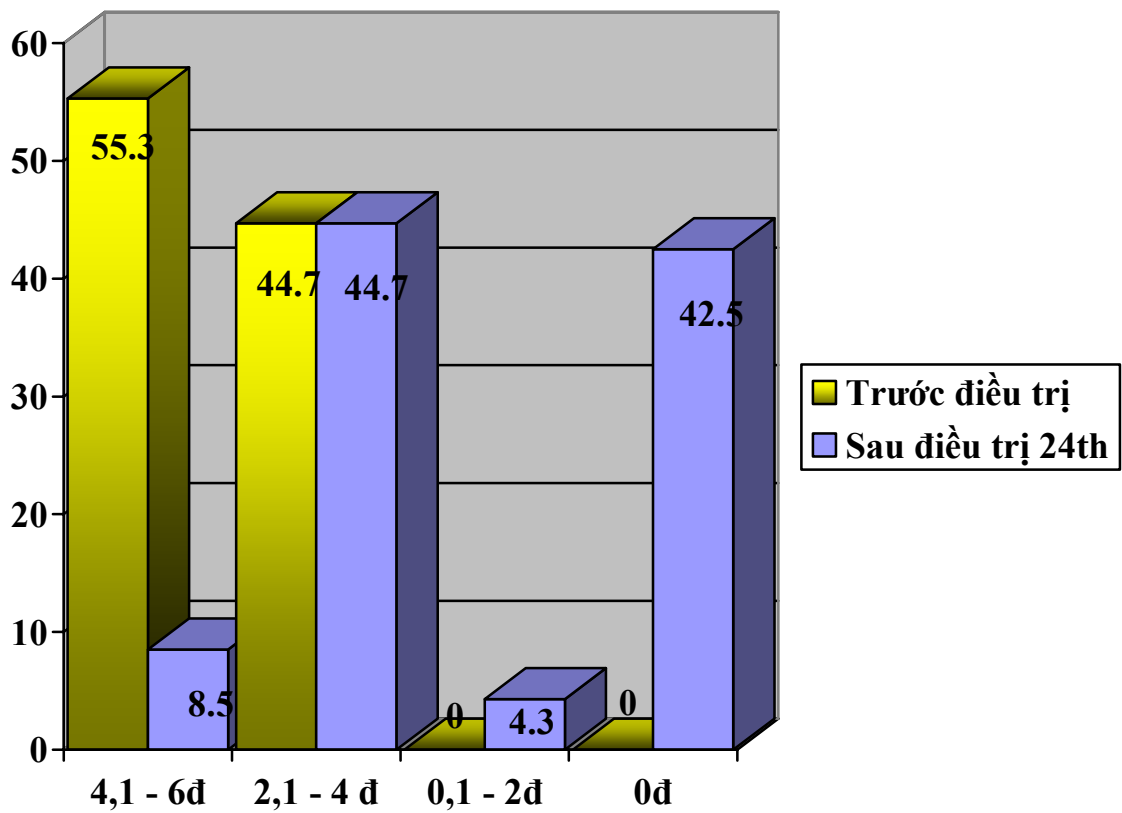
Biểu đồ 3.12. Sự thay đổi CLCS liên quan hoạt động

3.3.2. Sự thay đổi CLCS liên quan triệu chứng mũi (ngẹt mũi, hắt hơi...)

Bảng 3.30 . Sự thay đổi CLCS liên quan triệu chứng mũi

Mức độ ảnh hưởng của VMDU'	Trước điều trị ¹		Sau điều trị ²		p
	SL	%	SL	%	
Rất nhiều (4,1 – 6đ)	26	55,3	4	8,5	p _{1,2} <0,01
Nhiều (2,1 – 4đ)	21	44,7	21	44,7	
Nhẹ (0,1 – 2đ)	0	0	2	4,3	
Không ảnh hưởng (0đ)	0	0	20	42,5	
Tổng	47	100	47	100	

100% bệnh nhân đều cảm thấy các triệu chứng mũi ảnh hưởng lên cuộc sống. Mức độ ảnh hưởng chủ yếu ở mức rất nhiều và trầm trọng (55,3%). Sau 24 tháng điều trị mức độ ảnh hưởng của triệu chứng viêm mũi giảm rõ rệt theo cảm nhận của bệnh nhân với 42,5% không còn thấy bị ảnh hưởng, và chỉ còn 8,5% cảm thấy bị ảnh hưởng rất nhiều.



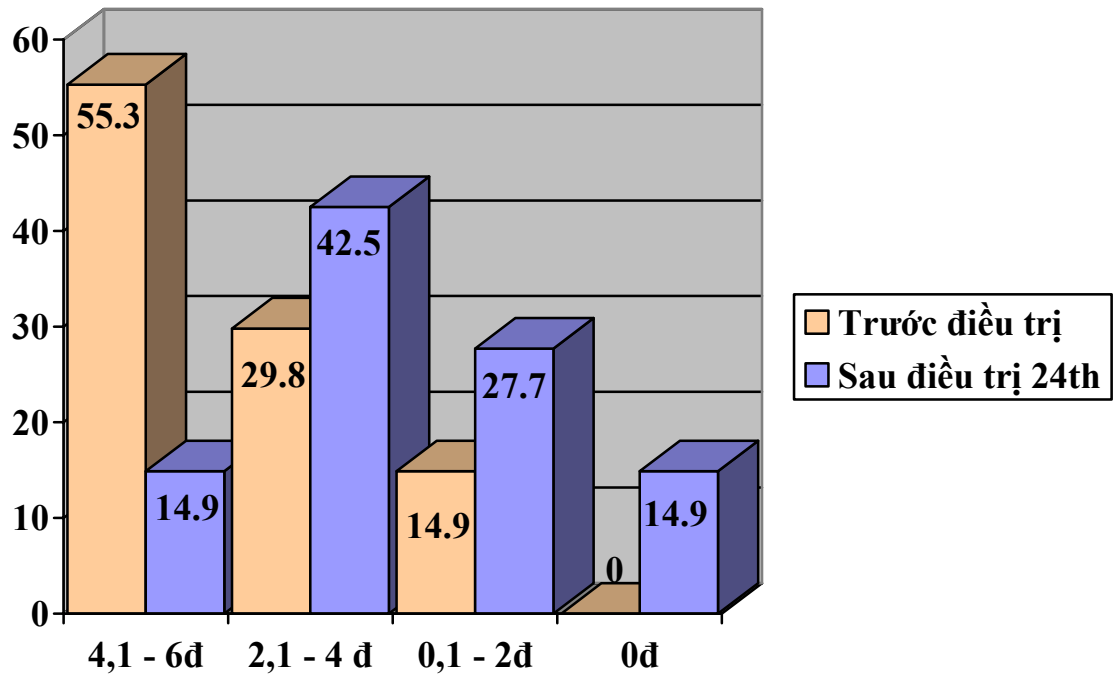
Biểu đồ 3.13. Sự thay đổi CLCS liên quan triệu chứng mũi

3.3.3. Sự thay đổi CLCS liên quan triệu chứng mắt (ngứa mắt, đau mắt...)

Bảng 3.31. Sự thay đổi CLCS liên quan triệu chứng mắt

Mức độ ảnh hưởng của VMDU'	Trước điều trị ¹		Sau điều trị ²		p
	SL	%	SL	%	
Rất nhiều (4,1 – 6đ)	26	55,3	7	14,9	p _{1,2} <0,01
Nhiều (2,1 – 4đ)	14	29,8	20	42,5	
Nhẹ (0,1 – 2đ)	7	14,9	13	27,7	
Không ảnh hưởng (0đ)	0	0	7	14,9	
Tổng	47	100	47	100	

Trước điều trị 100% bệnh nhân thấy khó chịu ở mắt, trong đó 55,3% bệnh nhân rất khó chịu với những triệu chứng mắt. Sau điều trị 14,9% bệnh nhân không bị ảnh hưởng bởi các triệu chứng mắt. Mức độ ảnh hưởng trước và sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.



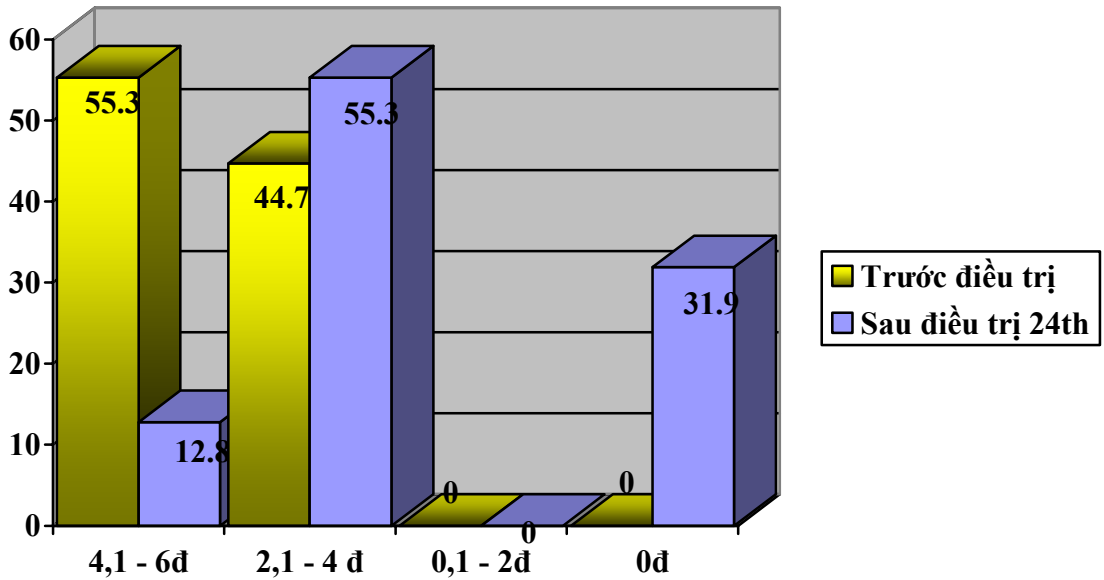
Biểu đồ 3.14. Sự thay đổi CLCS liên quan triệu chứng mắt

3.3.4. Sự ảnh hưởng lên CLCS do các vấn đề thực hành

Bảng 3.32 . Sự thay đổi CLCS liên quan vấn đề thực hành

Mức độ ảnh hưởng của VMDU ¹	Trước điều trị ¹		Sau điều trị ²		p
	SL	%	SL	%	
Rất nhiều (4,1 – 6đ)	26	55,3	6	12,8	p _{1,2} <0,01
Nhiều (2,1 – 4đ)	21	44,7	26	55,3	
Nhẹ (0,1 – 2đ)	0	0	0	0	
Không ảnh hưởng (0đ)	0	0	15	31,9	
Tổng	47	100	47	100	

Hầu hết các vấn đề nảy sinh do triệu chứng như hỉ mũi, lau mũi, lau nước mắt đều ảnh hưởng tới CLCS của bệnh nhân ở mức nhiều và rất nhiều, $p < 0,01$.



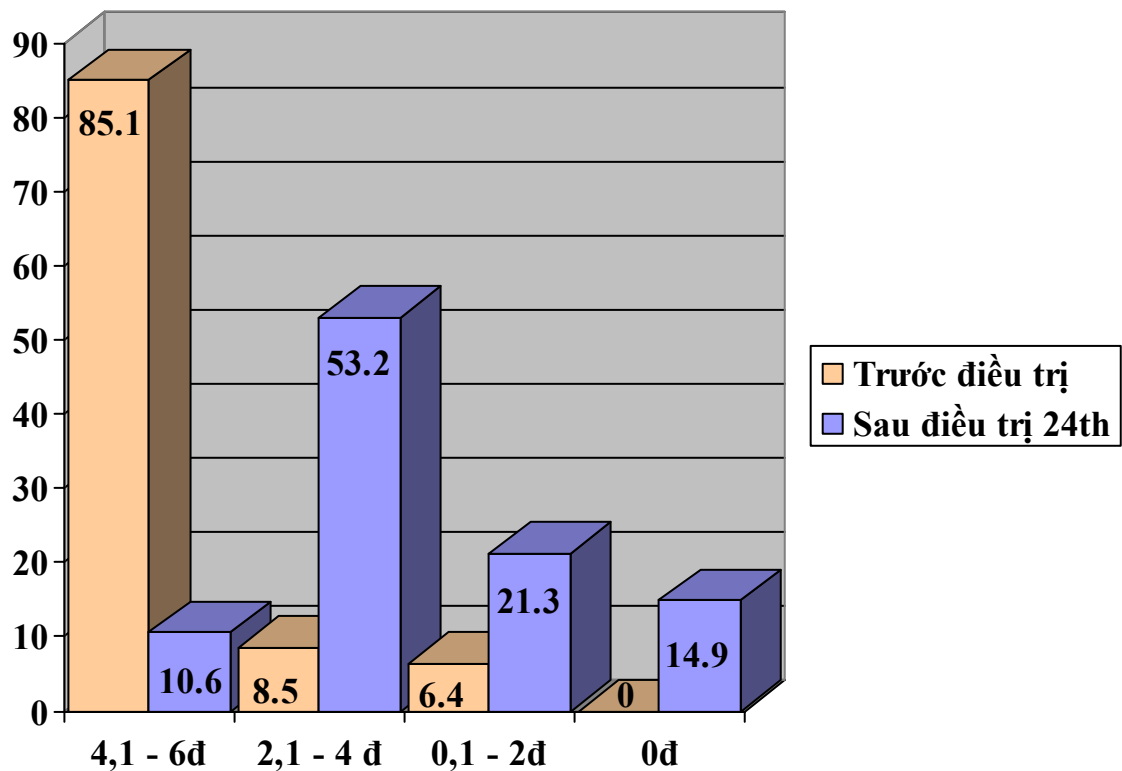
Biểu đồ 3.15. Sự ảnh hưởng lên CLCS do các vấn đề thực hành

3.3.5. Sự ảnh hưởng của triệu chứng ngoài mũi/mắt lên CLCS

Bảng 3.33 . Sự ảnh hưởng của triệu chứng ngoài mắt/mũi lên CLCS

Mức độ ảnh hưởng của VMDU'	Trước điều trị ¹		Sau điều trị ²		p
	SL	%	SL	%	
Rất nhiều (4,1 – 6đ)	40	85,1	5	10,6	p _{1,2} <0,01
Nhiều (2,1 – 4đ)	4	8,5	25	53,2	
Nhẹ (0,1 – 2đ)	3	6,4	10	21,3	
Không ảnh hưởng (0đ)	0	0	7	14,9	
Tổng	47	100	47	100	

Các triệu chứng ngoài mũi và mắt gồm có: mệt mỏi, khát, giảm năng suất học tập và làm việc, khó chịu, kém tập trung, đau đầu, suy giảm thể lực. Kết quả cho thấy ban đầu 100% bệnh nhân có biểu hiện các triệu chứng này và hầu hết đều ở mức rất trầm trọng. Sau điều trị sự biểu hiện các triệu chứng này giảm đáng kể với $p < 0,01$. Trong đó 14,9% bệnh nhân không còn có triệu chứng khó chịu toàn thân, tỉ lệ có triệu chứng toàn thân ảnh hưởng trầm trọng giảm xuống chỉ còn 10,6%.



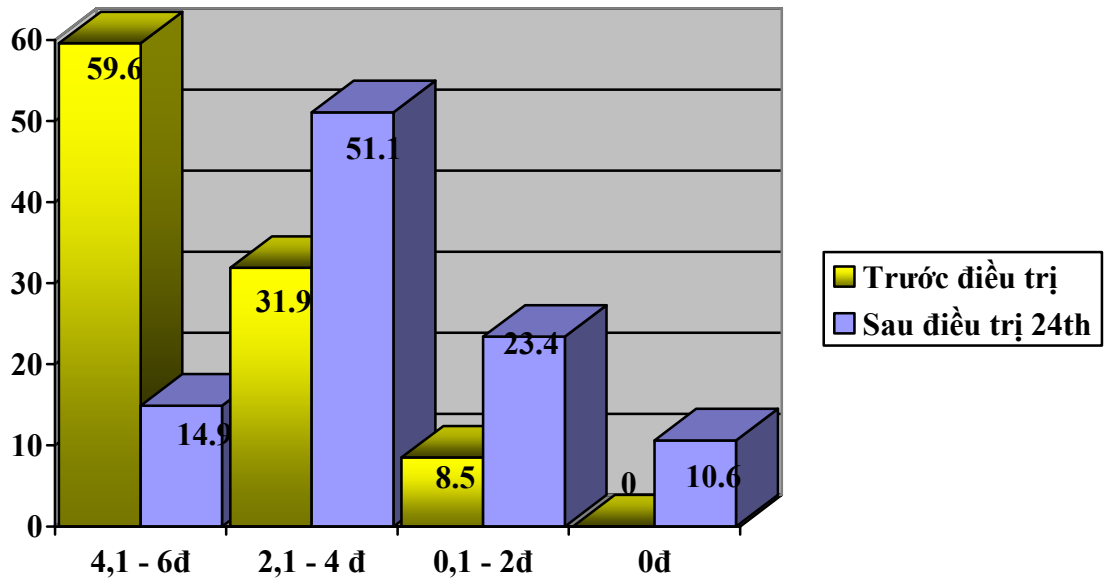
Biểu đồ 3.16. Sự ảnh hưởng của triệu chứng ngoài mắt/mũi lên CLCS

3.3.6. Sự ảnh hưởng của rối loạn cảm xúc lên (nản, lo lắng...)

Bảng 3.34 . Sự ảnh hưởng của rối loạn cảm xúc lên CLCS

Mức độ ảnh hưởng của VMDU'	Trước điều trị ¹		Sau điều trị ²		p
	SL	%	SL	%	
Rất nhiều (4,1 – 6đ)	28	59,6	7	14,9	p _{1,2} <0,01
Nhiều (2,1 – 4đ)	15	31,9	24	51,1	
Nhẹ (0,1 – 2đ)	4	8,5	11	23,4	
Không ảnh hưởng (0đ)	0	0	5	10,6	
Tổng	47	100	47	100	

Các triệu chứng cảm xúc gồm: Nản, lo lắng, thiếu kiên nhẫn, cáu gắt. Hầu hết bệnh nhân đều có biểu hiện ảnh hưởng lên cảm xúc ở mức rất nhiều. Rất lo lắng về bệnh của mình và hay cáu gắt bực mình khi có triệu chứng bệnh. Chủ yếu là do hắt hơi và ngứa mũi nhiều. Sau điều trị triệu chứng lo lắng, cáu gắt được cải thiện nhiều; 10,6% bệnh nhân không còn biểu hiện lo lắng ảnh hưởng bệnh nữa.



Biểu đồ 3.17. Sự ảnh hưởng của rối loạn cảm xúc lên CLCS

3.3.7. Khái quát chung các chỉ số CLCS

Bảng 3.35. Khái quát chung các chỉ số CLCS (n = 47)

Chỉ số CLCS	Trước ĐT $\bar{x} \pm SD$	Sau ĐT $\bar{x} \pm SD$	% thay đổi	p
Điểm CLCS TB chung	4,4 ± 1,4	2,4 ± 2,0	45 %	p<0,01
Hoạt động	2,8 ± 1,8	1,4 ± 1,2	50 %	
Các triệu chứng mũi	4,6 ± 1,4	2,6 ± 2,0	43%	
Các triệu chứng mắt	4,0 ± 1,6	2,4 ± 2,0	40 %	
Các vấn đề thực hành	4,6 ± 1,0	2,0 ± 2,0	57%	
Các TC ngoài mũi/mắt	5,0 ± 0,8	2,8 ± 2,0	44 %	
Cảm xúc	4,4 ± 1,4	2,6 ± 2,0	41 %	

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân viêm mũi dị ứng bị ảnh hưởng ở tất cả các khía cạnh được đánh giá. Hầu hết đều bị ảnh hưởng ở mức độ nhiều (4đ) và

rất nhiều (5đ). Các hoạt động hàng ngày bị ảnh hưởng ít hơn cả.

Các hoạt động hay bị ảnh hưởng thường là: Học tập, đọc sách, chơi thể thao, tham gia hoạt động xã hội, làm việc nhà. Hầu hết các vấn đề nảy sinh do triệu chứng như hỉ mũi, lau mũi, lau nước mắt đều ảnh hưởng tới CLCS bệnh nhân ở mức nhiều và rất nhiều. 100% bệnh nhân đều cảm thấy các triệu chứng mũi ảnh hưởng lên cuộc sống, khó chịu ở mắt. Hầu hết bệnh nhân đều có biểu hiện: nản, lo lắng, thiếu kiên nhẫn, cáu giận, mệt mỏi, khát, giảm năng suất học tập, khó chịu, kém tập trung, đau đầu, suy giảm thể lực khi có triệu chứng bệnh. Sau điều trị CLCS cải thiện với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ở tất cả các khía cạnh cũng như điểm trung bình chung.

CHƯƠNG 4:

BÀN LUẬN

4.1. THỰC TRẠNG MẮC VMDU Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1 Đặc điểm chung về VMDU của học sinh phổ thông cơ sở

Học sinh trung học cơ sở, từ 11 - 14 tuổi là thời kỳ đang phát triển về tâm sinh lý, VMDU ảnh hưởng nhiều tới sự phát triển của trẻ. Theo một nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Chúc và cộng sự, trong lứa tuổi học sinh phổ thông trung học, tỷ lệ VMDU là 19,3% [9]. Nghiên cứu quốc tế về hen và các bệnh dị ứng ở trẻ em (ISAAC) đã tiến hành chương trình nghiên cứu nguyên nhân dị ứng ở trẻ em trên các quần thể khác nhau chia làm 3 giai đoạn (1992 - 1996; 1998 - 2004; 2000 - 2003) [68]. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng, VMDU trên thế giới ở độ tuổi 13-14 tuổi VMDU chiếm 39,7%. Các quốc gia có tỷ lệ trẻ mắc VMDU thấp như: Indonexia, Anbani, Romani, Georgia và Hy Lạp. Trong khi đó các nước có tỷ lệ rất cao là Australia, New Zealan và Vương quốc Anh. Cùng trong giai đoạn này, Theo điều tra quốc gia cho thấy VMDU mạn tính ở người lớn phổ biến hơn ở trẻ em [120]. Chương trình nghiên cứu dịch tễ VMDU trên trẻ em trong độ tuổi đến trường giai đoạn 2002 - 2003 của ISAAC, nghiên cứu cho thấy rằng ở Anh, tỷ lệ VMDU ở trẻ 13 - 14 tuổi là 15,3% và tỷ lệ này ở trẻ 6-7 tuổi là 10,1%, tăng 0,3% so với giai đoạn 1992 - 1996 [68].

Như trên đã đề cập, viêm mũi dị ứng là một trong những bệnh rất thường gặp của đường hô hấp. Hiện nay, viêm mũi dị ứng đang ngày một gia tăng cả ở các nước phát triển và đang phát triển (10 - 15% dân số). Đây cũng là nguyên nhân làm giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh, tăng thời gian nghỉ học của học sinh, làm tăng chi phí cho nền y tế.

Dị nguyên trong dị ứng đường hô hấp nói chung và trong VMDU nói riêng có nhiều loại: bụi bông, lông vũ, phấn hoa, bụi gỗ, mạt bụi nhà.... Trong đó phổ biến nhất là mạt bụi nhà, bụi bông và lông vũ. Học sinh trung học cơ sở, từ 11 - 14 tuổi là thời kỳ đang phát triển về tâm sinh lý, VMDU ảnh hưởng nhiều tới sự phát triển của trẻ.

Tỷ lệ VMDU trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Nguyễn Thanh Hải và Phạm Thị Minh Hồng tại thành phố Cần Thơ năm 2007, tỷ lệ trẻ em 13 - 14 tuổi được chẩn đoán VMDU là 5,7%. Cũng theo tác giả nghiên cứu, tỷ lệ này thấp hơn so với các thành phố khác trong cả nước [13].

Tỷ lệ VMDU trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Chức và cộng sự tại cùng địa bàn nghiên cứu, và cùng lứa tuổi học sinh phổ thông trung học, tỷ lệ VMDU là 19,3% [9]. Tuy nhiên nghiên cứu này đã thực hiện cách đây năm năm, việc thực hiện chẩn đoán đặc hiệu với ít loại dị nguyên. Như vậy, tỷ lệ VMDU của học sinh THCS tăng hơn so với năm năm trước.

4.1.2. Tình hình mắc bệnh VMDU theo tuổi, giới, địa dư

4.1.2.1. Tuổi

Kết quả bảng 3.5 cho thấy: Tại Thái Bình có 23,0% học sinh bị viêm mũi dị ứng qua khám lâm sàng, trong đó nhóm 11 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 8,5%, thấp nhất là nhóm 13 tuổi chiếm 17,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Tỷ lệ học sinh viêm mũi dị ứng ở Hải Phòng là 24,0%, trong đó nhóm 11 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 37,0%, thấp nhất là nhóm 13 tuổi chiếm 19,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng ở nhóm 11 tuổi là 32,5%, trong đó học sinh ở Thái Bình mắc viêm mũi dị ứng chiếm 28,5% thấp hơn học sinh ở Hải Phòng (37,0%) sự khác biệt với $p < 0,05$.

Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Chức và cộng sự [9], nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hải và Phạm Thị Minh Hồng [13] không thấy sự khác biệt về lứa tuổi trong VMDU trẻ em. Nhưng nếu so sánh tỷ lệ mắc VMDU ở lứa tuổi 11 (28,8%) và các lứa tuổi còn lại (20,4%) thì sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, như vậy tỷ lệ VMDU giảm dần theo lứa tuổi. Theo chúng tôi, từ lứa tuổi 12, 13, 14, trẻ bắt đầu dậy thì, yếu tố nội tiết cũng là một trong những nguyên nhân gây nên bệnh VMDU, đặc biệt ở học sinh THCS.

4.1.2.2 Giới

Tìm hiểu tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng qua khám lâm sàng kết quả bảng 3.4 cho thấy: Tỷ lệ học sinh mắc viêm mũi dị ứng là 23,6% trong đó học sinh nữ mắc viêm mũi dị ứng chiếm 27,3% cao hơn học sinh nam (chiếm 19,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này khác với nghiên cứu của David P.Skoner, Đoàn Thị Thanh Hà, Nguyễn Nhật Linh, Vũ Thị Minh Thục và cộng sự [12], [19], [30] trên các bệnh nhân viêm mũi dị ứng cho thấy không có sự khác biệt giữa nam và nữ trên lứa tuổi người lớn. Điều này có thể lý giải do đây là lứa tuổi nhỏ, các trẻ em nam thường hiếu động và thường tiếp xúc với môi trường bên ngoài hơn các học sinh nữ nên sự miễn cảm lớn hơn ở trẻ em nữ. Tuy nhiên đây mới là nghiên cứu ban đầu chưa thử nghiệm với số lượng lớn để kết luận chính xác nghiên cứu cần phải tiếp tục với cỡ mẫu lớn hơn.

4.1.2.3 Địa dư, mùa và phản ứng dương tính với các loại dị nguyên

Khi nghiên cứu về các triệu chứng viêm mũi dị ứng xuất hiện theo các tháng trong năm (với cỡ mẫu là 249 ở TB và 278 ở HP), chúng tôi thấy các triệu chứng VMDU xuất hiện nhiều vào các tháng 10, 11, 12. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Chức và cộng sự là các triệu chứng VMDU xuất hiện nhiều vào mùa đông [9]. Theo chúng tôi,

thời tiết lạnh và khô của các tháng 10,11,12 làm niêm mạc mũi phù nề, tăng tiết. Mặt khác, theo các kết quả nghiên cứu, lượng hạt bụi nhà tăng cao vào các tháng 10,11,12 (1712 con/ gram bụi nhà). đây là loại dị nguyên hay gặp gây VMDU ở Việt Nam .

Kết quả bảng 3.6 cho thấy: Tỷ lệ học sinh viêm mũi dị ứng qua khám lâm sàng ở khu vực nội thành là 27,5% cao hơn khu vực ngoại thành là 19,8%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tỷ lệ mắc VMDU sống ở nội thành là 26,5% tại TB và 28,4% tại HP. Tỷ lệ mắc VMDU ở ngoại thành là 19,5% ở TB và 20,0% ở HP. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoài An, Vũ Minh Thục, Phạm Văn Thúc, Vũ Văn Sản [25], [32], nhưng cao hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Chức và cộng sự cùng địa bàn nghiên cứu cách đây 4 năm [9]. Theo chúng tôi, cuộc sống càng hiện đại, đô thị hóa càng tăng thì càng xuất hiện nhiều dị nguyên, bệnh dị ứng nói chung và VMDU ngày càng tăng là hợp lý. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài: Glove, Cinkotai, Mraur X [88], tỷ lệ VMDU dao động từ 10% - 34,7%. Tỷ lệ VMDU ở đối tượng sống ở nội thành cao hơn ở ngoại thành, theo chúng tôi, sự ô nhiễm không khí cũng như nhịp sống căng thẳng, tình trạng mất vệ sinh an toàn thực phẩm ở vùng nội thành cao hơn vùng ngoại thành nên có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh giữa hai vùng dân cư. Kết quả này phù hợp với một nghiên cứu của Vũ Minh Thục: tỷ lệ VMDU ở cộng đồng dân cư Hà Nội là 29,05% [32].

Tìm hiểu về tỷ lệ học sinh viêm mũi dị ứng phản ứng dương tính với các loại dị nguyên kết quả bảng 3.7 cho thấy: Trong số học sinh viêm mũi dị ứng qua khám lâm sàng có 56,9% phản ứng dương tính với các loại dị nguyên, trong đó số học sinh dương tính với bụi bông chiếm tỷ lệ cao nhất 24,7%, bụi nhà là 20,5% và lông vũ là 11,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,01$. Kết

quả bảng 3.9 cho thấy: Học sinh chủ yếu dương tính với 1 loại dị nguyên chiếm 30,2%, phản ứng dương tính với 2 loại dị nguyên là 23,9%, chỉ có 2,8% dương tính với 3 loại dị nguyên. Sự khác biệt với $p < 0,01$

Kết quả này không phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Chức và cộng sự với hai loại dị nguyên là bụi bông và bụi nhà: kết quả dương tính với dị nguyên bụi nhà cao hơn nhiều dị nguyên bụi bông. Theo chúng tôi, dị nguyên bụi nhà là loại dị nguyên gây VMDU' quanh năm, còn dị nguyên bụi bông và lông vũ thuộc loại dị nguyên gây VMDU' nghề nghiệp (gây VMDU' cho công nhân các xí nghiệp may, chế biến lông vũ). Với sự phát triển của xã hội, các sản phẩm tiêu dùng sử dụng hàng ngày được chế biến từ sợi bông, lông vũ càng được sử dụng nhiều trong cộng đồng góp phần làm tỷ lệ dương tính với hai loại dị nguyên trên tăng, và trên một đối tượng có thể phản ứng với nhiều loại dị nguyên .

Tỷ lệ đối tượng dương tính với dị nguyên bụi nhà ở ngoại thành (43,8% - TB và 47,5% - Hải Phòng) cao hơn ở nội thành (23,4% - Thái Bình và 21,7% - Hải Phòng). Tỷ lệ đối tượng dương tính với dị nguyên bụi bông ở ngoại thành (34,3% - Thái Bình và 36,3% - Hải Phòng) thấp hơn ở nội thành (48,4% - Thái Bình và 53% - Hải Phòng). Tỷ lệ đối tượng dương tính với dị nguyên lông vũ ở ngoại thành (21,9% - Thái Bình và 16,2% - Hải Phòng) thấp hơn ở nội thành (28,1% - Thái Bình và 25,3% - Hải Phòng). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Có lẽ, nhà ở ngoại thành ẩm thấp, là điều kiện thuận lợi cho mạt bụi nhà phát triển nên tỷ lệ dương tính với dị nguyên bụi nhà cao hơn nội thành . Ở nội thành sử dụng nhiều sản phẩm từ bông và lông vũ như chăn, ga, gối đệm, quần áo... nên tỷ lệ dương tính với dị nguyên bụi bông và lông vũ cao hơn ngoại thành.

4.1.3. Liên quan của VMDU có với tiền sử dị ứng bản thân và gia đình

Để chẩn đoán một bệnh nhân bị dị ứng, việc khai thác tiền sử dị ứng là điều rất quan trọng không thể thiếu. Biểu hiện lâm sàng của VMDU và viêm mũi vụn mạch khá giống nhau nên tiền sử dị ứng rõ ràng sẽ góp phần không nhỏ trong quyết định chẩn đoán VMDU.

Khai thác tiền sử dị ứng không những giúp thầy thuốc nhận định được một cơ địa có thể là atopi hay không, mà còn giúp hướng tới xác định một loại hoặc một nhóm dị nguyên nghi ngờ, các ảnh hưởng của môi trường xung quanh, từ đó có thể chỉ định một cách đúng đắn cho những xét nghiệm miễn dịch dị ứng cần thiết để chẩn đoán xác định dị ứng cũng như dị nguyên.

Thường thì chỉ riêng việc khai thác tốt tiền sử dị ứng cũng phần nào xác định được căn nguyên gây bệnh. Nếu thầy thuốc áp dụng việc hỏi tiền sử một cách khéo léo, tạo điều kiện cho bệnh nhân kể ra hết được các dữ kiện liên quan tới cũng đã đạt được kết quả khá mỹ mãn.

4.1.3.1. Tiền sử bản thân

Theo Nguyễn Năng An, 43,24% Bệnh nhân VMDU trong tiền sử mắc các bệnh như hen phế quản, mày đay, eczema, dị ứng thuốc, dị ứng thức ăn [4]. Nghiên cứu của Đoàn Thị Thanh Hà [12] cho thấy 60% bệnh nhân VMDU có tiền sử dị ứng cá nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân có tiền sử dị ứng cá nhân (68,9% - Thái Bình và 73,0% - Hải Phòng) cao hơn số bệnh nhân không có tiền sử dị ứng cá nhân (31,3% - Thái Bình và 27,0% - Hải Phòng). Viêm kết mạc, viêm mũi mạn tính và mày đay hay gặp nhất trong tiền sử dị ứng cá nhân. Chúng tôi thấy có yếu tố cơ địa dị ứng trong tiền sử bệnh phù hợp với các tác giả khác.

Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Hương (65%), Vũ Minh Thục và Đoàn Thị Thanh Hà (60%), Vũ Cao

Thiện (70%), Nguyễn Nhật Linh (70,59%). Điều này có thể được giải thích do các chất trung gian hóa học được giải phóng trong phản ứng quá mẫn sẽ tới các cơ quan đích gây ra các bệnh khác nhau: VMDU, hen phế quản, viêm kết mạc, mày đay... nên bệnh nhân bị VMDU dễ bị các bệnh dị ứng khác [12], [16], [19].

4.1.3.2. Tiền sử gia đình

VMDU là bệnh của hệ thống miễn dịch có tính chất di truyền, vì vậy phát hiện tiền sử dị ứng gia đình có ý nghĩa rất quan trọng. Nó là điều kiện cần thiết để hướng tới việc chẩn đoán xác định bệnh dị ứng. Song, điều khó khăn là yếu tố này phụ thuộc vào lời kể của bệnh nhân là chính. Thầy thuốc ít khi hỏi được trực tiếp từng thành viên trong các gia đình nên độ tin cậy không cao [10].

Mặt khác, chúng ta biết rằng: Dị ứng = di truyền + tiếp xúc, cho nên dù có tiền sử dị ứng gia đình rõ, nhưng bệnh dị ứng của cá nhân có xảy ra hay không và ở mức độ nào thì còn phải phụ thuộc nhiều yếu tố. VMDU là một bệnh do rối loạn đáp ứng miễn dịch của cơ thể khi tiếp xúc với dị nguyên có trong môi trường sống, sự rối loạn này thể hiện ở các mức độ khác nhau và ở các vị trí khác nhau trong cơ thể. Như vậy, khi cơ thể miễn cảm tiếp nhận đầy đủ lượng dị nguyên gây kích thích sẽ gây bệnh. Vì vậy, song song với khai thác tiền sử gia đình thì khai thác tiền sử dị ứng cá nhân việc rất quan trọng, nhất là với các bệnh dị ứng có tính chất nghề nghiệp. Nếu đã có cơ địa dị ứng với bụi trong sản xuất như bụi lông vũ, bụi bông, hoặc với nhiều loại bụi khác thì sẽ có khả năng mắc bệnh nặng hơn khi phải vào làm việc ở môi trường có bụi này [3], [5], [10].

Kết quả nghiên cứu cho thấy yếu tố gen di truyền đóng vai trò quan trọng đối với bệnh dị ứng nói chung và VMDU nói riêng. Có khoảng 70% các cặp song sinh cùng trứng bị các bệnh dị ứng chung, 40% các cặp song sinh

khác trứng có cùng 1 loại dị ứng. Nghiên cứu của Vazquez – Nava - F (2000) [110] trên 58 bệnh nhân VMDU cho thấy 56,8% số bệnh nhân có tiền sử dị ứng gia đình. Theo P.B Boggs [5], nếu cả bố mẹ đều có cơ địa dị ứng thì tỷ lệ con sẽ bị dị ứng là 50% - 75%; nếu chỉ có bố hoặc mẹ thì tỷ lệ con mắc là 25%-50%; khoảng 10% đứa trẻ mắc bệnh khi cả bố và mẹ không có tiền sử dị ứng. Theo nghiên cứu của Vũ Thị Minh Thục, Phạm Văn Thúc, Ngô Thanh Bình [26] thấy có xấp xỉ 60% trong tổng số 215 bệnh nhân viêm mũi dị ứng do dị nguyên lông vũ có tiền sử dị ứng cá nhân rõ rệt, trong đó phần lớn là bị mày đay (43,26%) và viêm kết mạc mùa xuân (24,19%). Đặc biệt có 22,33% số bệnh nhân mắc 2 bệnh dị ứng chưa kể VMDU. Nghiên cứu của Đoàn Thanh Hà [12] có gần 2/3 số bệnh nhân có tiền sử gia đình(64,65%) cụ thể là 36,28 % số bệnh nhân có bố hoặc mẹ mắc bệnh dị ứng; 15,35 % có cả bố và mẹ bị bệnh dị ứng; 32,56 % có anh chị em ruột và 28,84 % có con cái mắc bệnh dị ứng. Kết quả nghiên cứu của các tác giả Trịnh Mạnh Hùng cho kết quả là 45%, của Nguyễn Nhật Linh là 70,59% [14], [19]

Nghiên cứu này cho thấy: Những người có tiền sử gia đình mắc các bệnh dị ứng thì có 41,3% mắc viêm mũi dị ứng, trong khi đó những người không có tiền sử gia đình mắc các bệnh dị ứng thì tỷ lệ mắc viêm mũi dị ứng chỉ có 11,7%. Sự khác biệt với $OR= 5,34$; $p<0,01$.

Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả nêu trên. Điều đó chứng tỏ nếu cả bố và mẹ cùng mắc bệnh dị ứng thì con cái dễ bị mắc bệnh hơn. Như vậy, khai thác TSDU gia đình có thể tiên đoán được phần nào khả năng mắc bệnh của người bệnh.

4.1.4. Tình trạng VMDU theo một số căn nguyên và yếu tố khác

Ngoài tình trạng ô nhiễm không khí do khói bụi khiến viêm mũi dị ứng, lượng bệnh nhân bị căn bệnh này đến khám gia tăng vào những thời điểm thời tiết chuyển mùa với những thay đổi thất thường. Viêm mũi dị ứng bắt nguồn

từ những nguyên nhân di truyền, dị ứng với các dị nguyên là phấn hoa, mùi vị, bụi, nấm, hóa chất, lông thú... hay lệch lạc cấu trúc vách ngăn mũi [18].

Tìm hiểu mối liên quan giữa dị dạng vách ngăn mũi với viêm mũi dị ứng, trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.12): Những học sinh có dị dạng vách ngăn mũi thì tỷ lệ viêm mũi dị ứng là 52,9% cao gấp 4,66 lần những học sinh không có dị dạng vách ngăn mũi. Sự khác biệt với $p < 0,01$.

Bảng 3.13 cho thấy: Những học sinh có dị dạng cuốn mũi thì tỷ lệ viêm mũi dị ứng là 78,2%, trong khi đó những học sinh không dị dạng cuốn mũi thì tỷ lệ viêm mũi dị ứng là 12,4%. Sự khác biệt với $OR = 26,11$ và $p < 0,01$.

Theo chúng tôi, dị hình của cuốn và vách ngăn gây thay đổi sự lưu thông của dòng không khí trong hốc mũi, là gai kích thích, làm sự miễn cảm của niêm mạc mũi với các kích thích tăng lên. Sự kích thích cơ học và sự thay đổi dòng khí cơ học của dị hình cuốn và vách ngăn làm giảm khả năng loại bỏ các tiểu hạt (bản chất một số là dị nguyên) có trong không khí làm cho bệnh nhân dễ bị kích thích gây VMDU.

Theo Vũ Công Trực: Hiện nay, số người bị vẹo vách ngăn chiếm một tỷ lệ không nhỏ trong dân số Việt Nam, nguyên nhân thường do bẩm sinh hoặc mắc phải (chấn thương...). Trường hợp bị vẹo vách ngăn nhưng chưa ảnh hưởng tới hoạt động sinh lý của mũi thì bên cạnh việc điều trị bằng thuốc, người bệnh cần giữ vệ sinh mũi thật tốt để tránh biến chứng. Khi đã có biến chứng viêm mũi dị ứng, bệnh nhân cần phải phẫu thuật để chỉnh lại phần vách ngăn mũi.

4.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU ĐƯỜNG DƯỚI LƯỖI VỚI DN D.PTE

4.2.1 .Hiệu quả điều trị về mặt lâm sàng.

4.2.1.1. Các triệu chứng cơ năng

Khảo sát kỹ lưỡng tiền sử bệnh là căn cứ để phân biệt đây là một VMDU thực sự hay chỉ là đợt cấp của viêm mũi do lạnh [10], [25]. Triệu chứng điển hình của VMDU quanh năm là tắc nghẹt mũi, các triệu chứng hắt hơi thành tràng, chảy mũi và ngứa mũi đi kèm theo nhưng không nổi trội như trong VMDU theo mùa (do phấn hoa). VMDU quanh năm nhất thiết phải có từ hai triệu chứng trở lên (trong số các triệu chứng hắt hơi, ngứa mũi, chảy mũi, nghẹt mũi), biểu hiện hơn một giờ mỗi ngày ngoài đợt nhiễm vi rút. Nghiên cứu của Vũ Thị Minh Thục, Phạm Văn Thức thì 100% đều có tam chứng hắt hơi, chảy mũi, nghẹt mũi [26].

Các triệu chứng nghẹt 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 nhanh 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, nghẹt mũi, chảy mũi. Pha chậm của đáp ứng dị ứng là do sự thâm nhiễm các tế bào viêm như eosinphil, 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 [10], [33], [72], [74].

Tắc nghẹt 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 nghẹt 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 phản hoa và giai đoạn đầu của VMDU quanh năm do mật 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 bệnh nhân VMDU do mật 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 mật bụi nhà thường đầy đủ cả 3 triệu chứng, nổi bật nhất là nghẹt mũi, bệnh nặng lên khi có đợt nhiễm khuẩn.

Triệu chứng ngứa mũi

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trước điều trị 93,62% bệnh nhân có biểu hiện ngứa mũi; đa số bệnh nhân có triệu chứng ngứa mũi ở mức độ trung bình và nặng, chiếm 85,10%.

Sau điều trị, các bệnh nhân có triệu chứng ngứa mũi ở mức độ trung bình và nặng đều giảm, chỉ còn 46,82 %. Đặc biệt là có 21,28% số BN không còn biểu hiện ngứa mũi khi tiếp xúc với DN *D.pte*. Như vậy, sau điều trị triệu chứng ngứa mũi ở nhóm BN được điều trị có sự cải thiện rõ rệt về số lượng cũng như mức độ ngứa mũi. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Vũ Thị Minh Thục, Phạm Văn Thúc và cộng sự [33] nghiên cứu trên bệnh nhân viêm mũi dị ứng do dị nguyên lông vũ thấy mức độ ngứa mũi nặng và trung bình trước điều trị 89,04 %; sau 24 tháng điều trị chỉ còn ở 49,84 % và có 20,93% số BN không còn biểu hiện ngứa mũi. Kết quả nghiên cứu

chúng tôi tương đương nghiên cứu của Đoàn Thị Thanh Hà, Nguyễn Nhật Linh và Wilson.D.R [12], [19], [114].

Triệu chứng hắt hơi

Trước điều trị, 100% số bệnh nhân bị hắt hơi ở các mức độ, trong đó đa số bệnh nhân bị triệu chứng hắt hơi ở mức độ nặng, chiếm 65,96 %.

Sau điều trị, số bệnh nhân bị hắt hơi giảm còn 85,11%, trong đó mức độ nặng giảm nhiều chỉ còn 17,02 %. Phân tích mức độ thay đổi ở từng trường hợp chúng tôi thấy có sự thay đổi rõ rệt về mức độ hắt hơi ở nhóm bệnh nhân TLMD, trong đó các bệnh nhân sau điều trị chủ yếu là giảm 1 bậc và 2 bậc về mức độ hắt hơi, chiếm 85,11%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Phan Quang Đoàn [10], Vũ Minh Thục và Nguyễn Nhật Linh [19] với tỷ lệ giảm triệu chứng hắt hơi sau TLMD với *D.pte* là 81 - 85% , kết quả này thấp hơn Marcuci F, Marogona M với triệu chứng hắt hơi giảm khoảng 85 - 92% sau điều trị bằng đường dưới lưỡi [50], [88], [89], [110].

Triệu chứng chảy mũi

Trước điều trị, 100% các bệnh nhân có triệu chứng chảy mũi chủ yếu ở mức độ trung bình và nặng (có 43 trong tổng số 47 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 91,48%), trong đó mức độ chảy mũi nặng gặp cao nhất 51,06%.

Sau điều trị, có 27,66% số bệnh nhân không còn chảy mũi, mức độ chảy mũi nặng cũng giảm rõ rệt, chỉ còn 8,51% Phân tích từng ca cho thấy mức độ giảm của triệu chứng chảy mũi chúng tôi thấy đa số là giảm 2 bậc chảy mũi là ở mức độ trung bình và không có bệnh nhân nào chảy mũi tăng lên.

Như vậy sau TLMD đường dưới lưỡi làm giảm tình trạng viêm bởi vậy giảm sự tiết dịch biểu hiện bằng tỷ lệ giảm triệu chứng chảy mũi ở BN cả về số trường hợp cũng như mức độ chảy mũi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước: Imleat và Vũ Minh Thục [17], Nguyễn Trọng Tài và Vũ Minh Thục [21], Marogna M [88, 89].

Triệu chứng ngạt mũi

Trước điều trị, có 57,45 % số bệnh nhân ngạt mũi ở mức độ trung bình. Số bệnh nhân có triệu chứng ở mức độ nhẹ và không ngạt mũi là 26,92%.

Sau điều trị, mức độ nhẹ và không ngạt mũi tăng lên là 61,79%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p < 0,01$). Nghiên cứu đối chiếu trên từng trường hợp, chúng tôi thấy mức độ ngạt mũi giảm 1 bậc chiếm tỷ lệ cao nhất. Kết quả này phù hợp với Imleat [17], Nguyễn Nhật Linh [19]. Một số tác giả nước ngoài khác: Pajino G [94], Pebagos M [97], Bozek [50] cũng đưa ra những kết quả tương tự sau TLMD đường dưới lưỡi.

Như vậy, sau điều trị hầu hết các triệu chứng cơ năng đều thuyên giảm đặc biệt là các dấu hiệu ngứa mũi, hắt hơi và chảy mũi. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với hầu hết các nghiên cứu của các tác giả khác khi nghiên cứu VMDU do các loại dị nguyên. Điều này cho thấy việc TLMD bằng DN *D.pte* cũng cho kết quả khả quan.

4.2.1.2. Mức độ cải thiện các triệu chứng thực thể.

Chúng tôi nghiên cứu trên thăm khám nội soi để đánh giá 2 triệu chứng thực thể cơ bản trong viêm mũi dị ứng là tình trạng niêm mạc mũi và tình trạng cuốn mũi dưới.

Tình trạng niêm mạc mũi

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 chủ yếu là ở mức độ phù nề nhẹ, nhợt màu chiếm (68,08%).

Sau điều trị có 53,19 % số trường hợp tình trạng niêm mạc mũi đã trở về bình thường, mức độ niêm mạc mũi phù nề nhiều, sưng ướm cũng giảm từ 31,91 % trước điều trị xuống còn 17,02% sau điều trị. Phân tích từng trường hợp thay đổi cho thấy không có trường hợp nào phù nề niêm mạc mũi tăng lên và mức độ cải thiện chủ yếu ở mức độ giảm 1 bậc (72,34%). Kết quả này

của chúng tôi cao hơn so với kết quả của Vũ Văn Sản khi TLMD đường niêm dưới da bằng dị nguyên bụi bông. Các tác giả khác như Nguyễn Trọng Tài, Imleat, Vũ Minh Thục, Phạm Văn Thức cũng công bố các kết quả tương tự [17], [25], [30],

Tình trạng cuốn mũi dưới

Trước điều trị, chỉ có 46,8% số bệnh nhân có cuốn mũi dưới quá phát, trong đó chủ yếu ở mức độ quá phát nhẹ (31,9%).

Sau điều trị vẫn còn 19,14% số trường hợp cuốn mũi dưới quá phát ở các mức độ. Như vậy cuốn mũi dưới ít thay đổi sau TLMD. Phân tích từng trường hợp chúng tôi nhận thấy không có trường hợp nào cuốn dưới quá phát tăng lên và mức độ cải thiện cuốn mũi dưới chủ yếu là giảm 1 bậc 74,47%. Theo chúng tôi sự quá phát, thoái hoá của niêm mạc cuốn mũi không nằm trong bệnh cảnh của phản ứng dị ứng (kiểu reagin) tại mũi mà được coi là hậu quả chung của một quá trình bệnh lý kéo dài tại đây. Do 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 rất khó hồi phục, còn gọi là viêm mũi do thuốc. Nhận định này của chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả khác như: Imleat [17], Nguyễn Trọng Tài [21], Vũ Minh Thục [10], Phạm Văn Thức [25], Calderon và cộng sự [51].

Sau điều trị trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi còn 3 bệnh nhân, chiếm 6,38%, có cuốn mũi dưới quá phát nặng không đáp ứng với thuốc co mạch. Đây cũng chính là 3 bệnh nhân ngạt mũi 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.

4.2.1.3. Hiệu quả chung lâm sàng sau điều trị

Tổng hợp tất cả các mức độ thay đổi của các triệu chứng trong nghiên cứu này có kết quả nghiên cứu hiệu quả chung về lâm sàng của phương pháp điều trị là: tốt 42,55%; khá 29,79%; trung bình 19,15% và kém 8,51%. Hơn nữa, trong số bệnh nhân của chúng tôi không có trường hợp nào xảy ra tai biến trong quá trình điều trị. Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả khác như Vũ Minh Thục [32], Phạm Văn Thúc [25], Nguyễn Trọng Tài [21], S.J.Mun [92] và cao hơn kết quả của các tác giả khác như: Phùng Chí Thiện và Phạm Văn Thúc [23]... Điều này cho thấy sự an toàn trong điều trị VMDU bằng dị nguyên đặc hiệu nói chung và DN *D.ptc* nói riêng. Những kết quả khả quan về lâm sàng đã làm cho tinh thần bệnh nhân thoải mái và tăng thêm độ tin tưởng đối với phương pháp điều trị.

4.2.2. Hiệu quả điều trị về mặt cận lâm sàng.

4.2.2.1. Các test in vivo

a. Test lấy da

Test lấy da là xét nghiệm cơ bản và được thực hiện đầu tiên để chẩn đoán dị ứng. Kết quả của test lấy da là một căn cứ quan trọng cho kế hoạch chẩn đoán và điều trị đặc hiệu bệnh dị ứng. Dị nguyên được đưa qua da bằng một kim chích chuẩn (đầu nhọn của kim chỉ dài 1mm không gây tổn thương lớp hạ bì) không gây chảy máu. Nếu các tế bào mast ở dưới da của BN mang trên bề mặt chúng các IgE đặc hiệu với dị nguyên này thì các tế bào sẽ thoát hạt gây ra phản ứng sẩn ngứa trong 10 -15 phút sau. Đây là test rất chính xác và có độ nhạy cao nếu thực hiện đúng tiêu chuẩn[2].

Việc thực hiện test luôn kèm theo chứng âm và chứng dương để tham khảo. Dương tính giả có thể thấy ở chứng âm khi có tổn thương da tại chỗ hoặc phản ứng vận mạch không đặc hiệu. Âm tính giả có thể thấy ở chứng dương khi người bệnh sử dụng một số thuốc hoặc chiết xuất dị nguyên bị biến

chất hay da bị mất nước. Khi không có phản ứng ở chứng âm thì một nốt sần nhỏ đường kính trung bình từ 3mm trở lên kết hợp với quầng đỏ và ngứa được coi là đáp ứng miễn dịch dương tính.

Kết quả nghiên cứu của Trịnh Mạnh Hùng [14] cho thấy trên 60% BN hen phế quản có test lấy da dương tính (+), 30% BN có mức dương tính (++), dưới 10% BN ở mức dương tính (+++) và (++++) với bụi nhà. Nghiên cứu của Nguyễn Nhật Linh [19] trên 128 bệnh nhân VMDU có 66,41% cho test lấy da dương tính với bụi nhà, trong đó tỷ lệ test lấy da dương tính mức (+) và (++) chiếm đa số (50,78%). Nghiên cứu của Trần Doãn Trung Cang và cộng sự [7] trên 160 bệnh nhân viêm mũi xoang mạn tính cho thấy 90% bệnh nhân có test da dương tính với dị nguyên *D.ptc*.

Trong nghiên cứu này, trước điều trị 100% bệnh nhân có test lấy da dương tính. Trong đó mức độ (+++) nhiều nhất chiếm 38,29%; thấp nhất là mức độ (+) chiếm 12,76%. Sau 24 tháng điều trị bệnh nhân có test lấy da dương tính chỉ còn ở mức độ (+) và (++) chiếm 68,09%; mức độ dương tính (+++) giảm từ 38,29 % xuống còn 6,38%. Không còn BN nào dương tính ở mức độ (++++). Như vậy sau điều trị, có sự thay đổi rõ rệt về kết quả test lấy da cả về số trường hợp dương tính cũng như các mức độ dương tính, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Kết quả này tương đương với kết quả của Vũ Thị Minh Thục, Phạm Văn Thức và cộng sự [31] khi điều trị VMDU với lông vũ bằng đường dưới lưỡi.

Theo một số tác giả thì test lấy da có xu hướng thay thế các test da khác vì có độ đặc hiệu cao và dễ thực hiện. Nghiên cứu của Nguyễn Nhật Linh(2001) [19] thấy hiệu quả điều trị VMDU là 66% nếu chọn BN theo kết quả test lấy da dương tính, còn nếu chọn BN theo test nội bì dương tính thì kết quả điều trị là 47%. Trong nghiên cứu chúng tôi không thử test nội bì với các dị nguyên mặc dù phương pháp này còn phổ biến ở nước ta. Tiến hành

test lấy da, chúng tôi không gặp một tai biến nhỏ nào xảy ra bởi vì đây là phương pháp chẩn đoán đặc hiệu có độ an toàn, đơn giản và chính xác cao.

b. Test kích thích mũi

Test kích thích mũi là phương pháp rất nhạy cảm và có giá trị trong chẩn đoán dị ứng đặc hiệu. Tuy nhiên, đối với bệnh viêm mũi mạn tính, phương pháp này dùng nhiều trong nghiên cứu hoặc để chẩn đoán bệnh dị ứng nghề nghiệp hơn là dùng hàng ngày. Đa số các tác giả đều cho rằng nếu test kích thích mũi làm đúng qui cách sẽ cho kết quả tuyệt vời và phù hợp với test lấy da. Test kích thích mũi là đưa dị nguyên vào mũi rồi phân tích một cách khách quan các hậu quả xảy ra qua sự quan sát và các phép đo. Ghi chép các phản ứng của niêm mạc mũi như hắt hơi từng tràng, chảy mũi, ngạt mũi khi có dị nguyên cho thấy sự có mặt của các kháng thể dị ứng làm thay đổi niêm dịch mũi. Nghiên cứu đánh giá các chỉ số lâm sàng là phương pháp đơn giản nhất của test kích thích mũi nhưng ít khách quan hơn vì các biểu hiện đó có thể gặp khi không có sự kích thích của dị nguyên và chỉ xuất hiện trong vài phút. BN viêm mũi nói chung dễ xuất hiện các triệu chứng khi có thay đổi về nhiệt độ, độ ẩm, chất kích thích và tâm sinh lý. Tất cả các yếu tố này kích thích cơ chế không đặc hiệu gây hắt hơi, chảy mũi, ngạt mũi. Điều kiện thực hiện test càng chặt chẽ càng loại bớt các kích thích không đặc hiệu này.

Để đảm bảo tính khách quan và giá trị của test kích thích mũi, điều kiện trước khi thử test phải đảm bảo các yêu cầu sau:

- BN trong giai đoạn ổn định về lâm sàng: hố mũi thông thoáng, niêm mạc mũi ở tình trạng ổn định khi khám.
- BN không dùng các thuốc điều trị dị ứng: dùng ít nhất trước 3 ngày đối với corticoid xịt tại chỗ, thuốc co mạch; dùng ít nhất trước 15 ngày đối với các thuốc kháng histamin.
- Thực hiện test trong phòng yên tĩnh, có nhiệt độ và độ ẩm thích hợp. BN

được giải thích để tránh yếu tố tâm lý lo lắng, căng thẳng và nghỉ ngơi 30 phút trước khi thử test.

Nghiên cứu của Nguyễn Nhật Linh [19] về sự tương quan giữa test lấy da và test kích thích mũi cho thấy độ nhạy cảm của test là 84,27%, độ đặc hiệu là 85,3%, sự phù hợp là 84,55%. Nghiên cứu của Đoàn Thị Thanh Hà [12] cho thấy 30 bệnh nhân VMDU trước điều trị có 86,7% test kích thích mũi dương tính, sau điều trị còn 16,7% có test kích thích dương tính.

Khi điều trị VMDU bằng MDLP có thể dùng test kích thích mũi để đánh giá hiệu quả chữa bệnh. Sau điều trị, phản ứng của niêm mạc mũi với dị nguyên giảm đi rõ rệt. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị 100% bệnh nhân có test kích thích mũi dương tính, chủ yếu là (++) và (+++): 91,48%; nhóm (+) thấp nhất chỉ có 8,51% (4 bệnh nhân). Sau điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có test dương tính ở các nhóm (++) và (+++) đều giảm. Không còn bệnh nhân nào dương tính ở mức (+++) và (++++)). Số bệnh nhân có test kích thích mũi âm tính sau khi điều trị là 19,14%. Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả của các tác giả trong nước.

4.2.3.2. Các test in vitro

a. Phản ứng phân hủy mastocyte.

Đây là phương pháp gián tiếp định lượng IgE đặc hiệu. Phản ứng tiến hành đơn giản, ít tốn kém và còn giá trị để chẩn đoán bệnh dị ứng nói chung và VMDU nói riêng.

Ở các nước tiên tiến, phương pháp này rất hiếm được sử dụng. Thay vào đó là các phương pháp định lượng trực tiếp kháng thể IgE đặc hiệu trong huyết thanh BN. Ở nước ta, điều kiện trang thiết bị không cho phép nên phản ứng phân hủy mastocyte vẫn là một phương pháp chẩn đoán dị ứng và đánh giá hiệu quả trị liệu miễn dịch ở các cơ sở trị liệu miễn dịch dị ứng.

Kết quả của chúng tôi sau 24 tháng TLMD, phản ứng phân hủy

mastocyte ở các bệnh nhân VMDU do dị nguyên *D.ptc* được tiến hành trước lúc điều trị và cho tỷ lệ dương tính 100%, sau điều trị chỉ còn 72,34% dương tính ở các mức độ đồng thời các mức độ dương tính chủ yếu gặp là (+) và (++) (chiếm 65,95 %). Phân tích trên từng bệnh nhân trước và sau điều trị thấy có sự giảm rõ rệt với $p < 0,01$.

Nghiên cứu của Trịnh Mạnh Hùng (2000) [14] cho thấy độ đặc hiệu của phản ứng phân huỷ mastocyte là 72%, độ nhạy là 75,78%. Kết quả của Đoàn Thị Thanh Hà [12] là 72/80 BN (90%) có kết quả dương tính, trong đó dương tính độ một chiếm tới 62,5%. Theo các tác giả thì tỷ lệ thoát hạt trên 10% (đã trừ chứng dị nguyên và chứng huyết thanh) được xem là dương tính, tuy nhiên trong những trường hợp nghi vấn cần làm lại xét nghiệm vì có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ tế bào thoát hạt dẫn đến kết quả sai lệch, đặc biệt trong trường hợp tỷ lệ phân huỷ mastocyte thấp dưới 20%. Hơn nữa, việc đánh giá kết quả bằng đơn vị tỷ lệ phần trăm không thực sự tính được cường độ của phản ứng. Trong tương lai các phương pháp định lượng kháng thể đặc hiệu trực tiếp sẽ thay thế các phương pháp định lượng gián tiếp.

b. Phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu.

Trước điều trị 100% bệnh nhân có phản ứng tiêu bạch cầu dương tính ở các mức độ khác nhau.

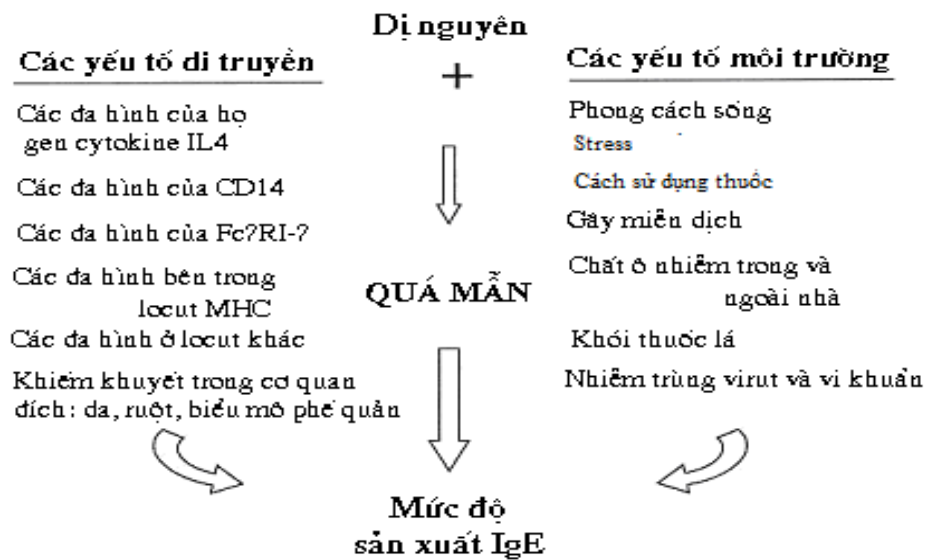
Sau 24 tháng TLMD, không còn bệnh nhân nào có phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu ở mức độ (++++). Có 14 bệnh nhân (29,76%) có mức độ tiêu huỷ bạch cầu về âm tính. Mức độ dương tính của phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu có xu hướng giảm dần về (+) đến (++) chiếm 65,95%, chỉ còn 4,25 % ở mức (+++).

Kết quả của nghiên cứu chỉ số tiêu bạch cầu đặc hiệu và phân huỷ TB mastocyte là tương đương với kết quả nghiên cứu của Vũ Minh Thực, Phạm Văn Thúc và cộng sự [26], [31].

c. Thay đổi nồng độ IgE huyết thanh

Do vai trò của kháng thể IgE gắn liền với bệnh lý dị ứng tít I (theo phân loại của Gell và Coombs 1962) gồm các bệnh như VMDU, hen phế quản, viêm da dị ứng nên việc định lượng IgE là cần thiết. Tuy nhiên, nồng độ IgE thay đổi giữa người dị ứng với một dị nguyên và người dị ứng với nhiều dị nguyên.

Nồng độ IgE ở bệnh nhân dị ứng chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố.



Hình 4.1. Các yếu tố môi trường và di truyền liên quan đáp ứng IgE với dị nguyên

* Nguồn: theo Richard F. Lockey, Dennis K.Ledford (2008)[100]

Nghiên cứu của Trương Thị Thanh Tâm [22] trên 47 người bình thường khỏe mạnh có nồng độ IgE huyết thanh trung bình là 187 ± 206 IU/ml; trên 47 trường hợp viêm mũi xoang dị ứng có chỉ định phẫu thuật có nồng độ IgE là 373 ± 383 IU/ml. Kết quả định lượng của Vũ Thị Minh Thục, Phạm Văn Thức và cộng sự [33] trên 30 người bình thường là 350 ± 142 ng/ml (1 IU = 2,4 ng); trên 43 bệnh nhân viêm mũi dị ứng do lông vũ là $583,46 \pm 389$ IU/ml. Điều đó cho thấy kết quả định lượng IgE không tương đương giữa các nhóm nghiên cứu.

So sánh sự thay đổi nồng độ IgE huyết thanh trước và sau điều trị MDLP đã được một số báo cáo đề cập. Đáp ứng điều hoà tổng hợp IgE là đặc trưng của bệnh VMDU. Do đó, những thay đổi về đáp ứng miễn dịch do hiệu quả của MDLP mang lại đã có tác động lên cơ chế tổng hợp IgE [12], [26], [75], [100]. Theo một số tác giả trị liệu miễn dịch dị nguyên đặc hiệu có tác dụng cải thiện triệu chứng lâm sàng và làm thay đổi đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu ở bệnh nhân VMDU. Giảm tổng hợp IgE đối với bệnh dị ứng là một đáp ứng tốt vì giảm hiện tượng viêm dị ứng do IgE gây nên. Hiệu quả của MDLP thể hiện rõ nhất trên sự thay đổi của IgE đặc hiệu huyết thanh [12], [26], [100], [119].

Nghiên cứu trên 30 bệnh nhân được trị liệu miễn dịch liệu pháp đường tiêm bằng dị nguyên bụi nhà của Đoàn Thị Thanh Hà [52] cho nồng độ IgE huyết thanh trước điều trị là $475,51 \pm 312,30$ IU/ml, sau điều trị là $311,98 \pm 227,23$ IU/ml. Nghiên cứu trên hơn 60 bệnh nhân được trị liệu miễn dịch liệu pháp bằng dị nguyên bụi bông đường tiêm của Phạm Văn Thúc, Vũ Minh Thục và cộng sự [26] cho nồng độ IgE huyết thanh trước điều trị là 1136 ± 444 ng/ml, sau 9 tháng điều trị là 626 ± 274 ng/ml. Nghiên cứu trên 43 bệnh nhân được trị liệu miễn dịch liệu pháp bằng dị nguyên lông vũ đường nhỏ dưới lưỡi của Vũ Thị Minh Thục, Phạm Văn Thúc và cộng sự [26] cho nồng độ IgE huyết thanh trước điều trị là $583,46 \pm 389$ IU/ml, sau 24 tháng điều trị là $298,03 \pm 225,09$ IU/ml.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị: giá trị của IgE huyết thanh thấp nhất là 171,7 IU/ml; cao nhất là 1525,6 IU/ml; sau điều trị: giá trị thấp nhất của IgE huyết thanh là 83,5 IU/ml, cao nhất là 799,8 IU/ml.

Để có đánh giá khách quan, chúng tôi đã tiến hành phân tích sự thay đổi nồng độ IgE huyết thanh trên từng bệnh nhân trước và sau điều trị nhằm đánh giá đúng hiệu quả của phương pháp điều trị. Phân tích thấy có sự thay đổi rõ rệt trên tất cả các bệnh nhân ở thời điểm trước và sau điều trị 24 tháng với độ tin cậy trên 99%.

d. Thay đổi nồng độ IgG huyết thanh

Sự thay đổi nồng độ IgG huyết thanh là một chỉ tiêu nghiên cứu của MDLP. Kháng thể IgG được coi là kháng thể bảo vệ thay thế cho kháng thể dị ứng IgE. Ngày nay, việc nghiên cứu các kháng thể đặc hiệu cho thấy vai trò của MDLP đối với dị nguyên gây bệnh dị ứng.

Một số nghiên cứu về IgG trong huyết thanh trước và sau điều trị MDLP chỉ ra mối liên quan giữa cải thiện triệu chứng lâm sàng và tăng nồng độ IgG huyết thanh sau điều trị. Nồng độ IgG huyết thanh đặc hiệu mà cụ thể là IgG4 đặc hiệu là một tiêu chuẩn để đánh giá hiệu quả của MDLP. Hàm lượng các kháng thể thuộc lớp IgG tăng sau điều trị đi đôi với hiệu quả tốt của MDLP. Một số tác giả nghiên cứu sự biến đổi của các nhóm IgG, IgG1 và IgG4 đặc hiệu trước và sau MDLP cho thấy không phải tất cả các kháng thể này đều tăng khi điều trị có hiệu quả mà chỉ một hoặc hai trong số đó tăng lên [26], [96], [100]. Cơ chế của MDLP cho thấy có tăng kháng thể IgG phong bế. Sự tăng sinh các kháng thể thuộc lớp IgG này có tác dụng bảo vệ cơ thể: ngăn chặn không cho IgE gắn vào các tế bào mast và basophil do đó không gây ra hiện tượng thoát hạt của tế bào. Vì vậy tăng tổng hợp IgG là một phần trong đáp ứng có lợi do MDLP mang lại [12], [26], [96], [100].

Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng không những TLMD làm tăng nồng độ IgG₄ trong huyết thanh (là loại khoáng thể có khả năng tranh chấp với IgE tại các thụ thể của tế bào mastocyte và bạch cầu basophil), mà nó còn làm giảm sản xuất IgE thông qua việc điều hoà hoạt động của các dưới nhóm Th1 và Th2. TLMD có tác dụng chuyển Th0 thành Th1, chuyển Th2 thành Th0 [78], [85], [96], [100]. Tanaka-A. và Ohashi-Y thấy rằng TLMD ức chế cả Th1 và Th2, nhưng sự ức chế đáp ứng của Th2 là cơ chế quan trọng hơn, có liên quan đến hiệu quả lâm sàng của TLMD đối với VMDU' quanh năm.

Ohashi - Y, Nakai - Y và cộng sự đã tìm hiểu tiến trình tự nhiên của

IgG4 và IgE ở những bệnh nhân VMDU mà không được điều trị (theo dõi 8 năm). Các tác giả này thấy rằng, những bệnh nhân VMDU mà không được điều trị thì không có sự thay đổi đáng kể của nồng độ IgE huyết thanh đặc hiệu và IgG4 trong suốt thời gian theo dõi. Từ đó, các tác giả nhận định rằng: sự giảm nồng độ IgE huyết thanh và tăng IgG₄ sau TLMD rõ ràng là kết quả của sự điều biến miễn dịch của cơ thể người bệnh bởi TLMD.

Nghiên cứu của Đoàn Thị Thanh Hà [12] trước khi điều trị các BN có nồng độ IgG huyết thanh trung bình là $1128,12 \pm 138,70$ mg/dl, sau điều trị nồng độ IgG huyết thanh tăng lên là $1637,56 \pm 236,93$ mg/dl ($p < 0,01$).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 24 tháng TLMD bằng DN *D.pte* nồng độ 300 IR/ml cho thấy: trước điều trị nồng độ IgG huyết thanh thấp nhất là 825mg%; cao nhất là 1194mg%; sau điều trị: Giá trị thấp nhất của nồng độ IgG huyết thanh là 1243 mg%, cao nhất là 2412 mg% .

Phân tích thấy có sự thay đổi rõ rệt trên tất cả các bệnh nhân ở thời điểm trước và sau điều trị 24 tháng, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$;

Điều đó chứng tỏ sau TLMD bằng DN *D.pte*, các bệnh nhân VMDU đã tăng lượng kháng thể bảo vệ. Kết quả của nghiên cứu này là tương đương kết quả điều trị của Võ Thanh Quang cũng như kết quả của Ngô Thanh Bình và Vũ Thị Minh Thục, Phạm Văn Thức [33] khi điều trị VMDU bằng dị nguyên bụi nhà theo đường tiêm dưới da và lông vũ theo đường nhỏ dưới lưỡi.

Sự tăng lên của nồng độ IgG cùng với sự giảm xuống của IgE sau điều trị so với trước điều trị chứng tỏ đáp ứng miễn dịch thay đổi, thể hiện bằng chỗ các test lấy da, test kích thích mũi, giảm hẳn mức độ dương tính. Tất cả những thay đổi này phù hợp với việc các triệu chứng lâm sàng tốt lên sau điều trị.

4.2.3. Hiệu quả điều trị.

Theo cơ chế của VMDU thì sự hình thành các triệu chứng lâm sàng hắt hơi, chảy mũi, ngứa mũi, niêm mạc mũi nhợt nhạt là do sự tác động của các chất trung gian hoá học như histamine, prostaglandin... và các cytokin được giải phóng từ các tế bào mastocyte và tác động đến niêm mạc mũi gây nên. Sau TLMD đường dưới lưỡi, sự thay đổi IgE và IgG tương đồng với sự biến đổi các test lấy da, test kích thích mũi và phản ứng phân huỷ mastocyte là bằng chứng khách quan chứng tỏ đáp ứng miễn dịch đã thay đổi. Và chính sự biến đổi này kéo theo sự tiến triển rất tốt của các triệu chứng hắt hơi, chảy mũi, ngứa mũi và tình trạng niêm mạc thấy được trên lâm sàng. Tuy nhiên đối với triệu chứng ngạt mũi và tình trạng cuốn dưới, đa phần các tác giả cho rằng ngoài cơ chế phù nề xung huyết do quá trình giải phóng các chất trung gian hoá học gây viêm, còn do một nguyên nhân quan trọng là sự quá phát của niêm mạc mũi trong quá trình điều trị sai lầm với các thuốc nhỏ mũi co mạch.

Việc đánh giá kết quả cuối cùng được dựa trên các tiêu chuẩn về lâm sàng và cận lâm sàng thu được trong quá trình nghiên cứu cho thấy:

Tỷ lệ tốt là 46,8% và khá là 29,78% (tổng số là 76,58%); tỷ lệ trung bình là 14,89%; tỷ lệ kém là 8,51%. Như vậy, tỷ lệ thành công của TLMD đường dưới lưỡi bằng DN *D.ptc* là 76,58%.

Kết quả của Imleat [17], Nguyễn Nhật Linh [19], Đoàn Thị Thanh Hà [12] khi điều trị VMDU với *D.ptc* cũng có kết quả xấp xỉ 80% thành công. Của Nguyễn Năng An, Phan Quang Đoàn ở bệnh nhân hen phế quản là 70% [3] Điều này có thể giải thích là do thời gian điều trị của nghiên cứu sinh kéo dài hơn nên cho hiệu quả tốt hơn.

Nhiều công trình nghiên cứu của các tác giả Việt Nam và nước ngoài trong những năm gần đây về TLMD ở bệnh dị ứng cho thấy tỷ lệ kết quả đạt

ở mức khá tốt đến rất tốt đạt từ 60-82%, dù thời gian tiến hành có thể ở mức độ khác nhau và với các loại dị nguyên khác nhau (**Bảng 4.1-Trích dẫn từ [21]**).

Bảng 4.1. Kết quả điều trị TLMD của các tác giả trong và ngoài nước

Tác giả	Năm	Dị nguyên	Thời gian điều trị	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ tốt và khá
Romanski B	1992	phấn hoa	18 tuần	56	33,92%
Ohkawa C	1994	bụi nhà	1 năm	96	66,7%
Marioha S	1993	bụi nhà	1 năm	38	70%
Rossi G	1994	bụi nhà	1-2 năm	148	86%
Kimura	1993	mạt bụi nhà	1 năm	111	80%
Marioha	1993	bụi nhà	1 năm	38	70%
Ohkawa	1994	bụi nhà	1 năm	96	66,7%
Vũ Minh Thục	1990	bụi nhà	3 năm	146	89,7%
Nguyễn Năng An Phan Quang Đoàn	1995	bụi nhà	3 tháng	33	69,7%
Nguyễn Văn Hương	1991	bụi nhà	1 năm	590	81%
Trịnh Minh Hùng Nguyễn Năng An	1996	bụi nhà	1 năm	40	67,5%
Nguyễn Nhật Linh Vũ Minh Thục Ngô Ngọc Liên	2001	bụi nhà	6 tháng	20	61,54%
Đoàn Thị Thanh Hà Vũ Minh Thục	2002	bụi nhà	6 tháng	30	63,3%
Vũ Minh Thục Phạm Văn Thúc Phạm Quang Chinh	2003	mạt bụi nhà	6 tháng	35	69,5%

Lê Đình Hưng Vũ Minh Thục Ngô Ngọc Liên	2004	mặt bụi nhà (<i>D.pte</i>)	6 tháng	33	72,7%
Nguyễn Trọng Tài Vũ Thị Minh Thục Ngô Ngọc Liên và cộng sự	2010	<i>D.pte</i>	24 tháng	120	83,3%
Ngô Thanh Bình Vũ Thị Minh Thục Phạm Văn Thúc và cộng sự	2010	DNLV	24 tháng	43	79,07%

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ tốt và khá là tương đương trong khi giá thành giảm chỉ còn 1/3 so với DN *D.pte* ngoại nhập và sau 24 tháng điều trị bước đầu chúng tôi không nhận thấy trường hợp nào có tai biến phải dừng điều trị. Hơn nữa đường dùng của chúng tôi là đường dưới lưỡi nên không gây khó khăn cho bệnh nhân trong quá trình điều trị lâu dài kể cả trong những trường hợp bệnh nhân phải đi xa 1-2 tuần. Chỉ sau 2 tuần được hướng dẫn cặn kẽ về cách sử dụng thuốc bệnh nhân đã tự điều trị tại cộng đồng mà không cần phải đến cơ sở y tế như trong các trường hợp điều trị bằng đường tiêm. Điều này càng khẳng định điều trị VMDU do DN *D.pte* bằng TLMD đường dưới lưỡi với DN *D.pte* nồng độ 300 IR/ml là an toàn và hiệu quả cả về mặt điều trị và kinh tế như một sô tác giả trong và ngoài nước đã khuyến cáo [31], [60], [111].

4.3. SỰ THAY ĐỔI CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG.

4.3.1. Sự thay đổi dấu hiệu lâm sàng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, sau 2 năm điều trị TLMD đường dưới lưỡi, CLCS cải thiện ở tất cả các lĩnh vực cũng như điểm trung bình chung, sự khác biệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và $p < 0,01$ tùy từng mục. Theo Smalling (1999) CLCS cải thiện 30% so với trước điều trị được coi là biện pháp điều trị có hiệu quả. Trong nghiên cứu này, điểm CLCS cải thiện trung bình 45%. Đối chiếu với các nghiên cứu của của nhiều tác giả khác trên thế giới: Alain Didier (Pháp, 2007) chỉ ra điểm CLCS cải thiện 20% so với giả dược ở bệnh nhân VMDU với phân hoa; Ciprandi (Italy, 2010) điều trị giải mãn cảm ở BN đa mãn cảm chỉ ra điểm CLCS cải thiện ở tất cả các mục với $p < 0,01$; Okobu (Nhật, 2008) trị liệu miễn dịch cho bệnh nhân VMDU với phân hoa tuyệt tưng chỉ ra sự cải thiện các mục CLCS với $p < 0,05$; Sabina Rak (Anh, 2006) điều trị TLMD ở bệnh nhân VMDU do dị nguyên phân hoa với các liều dị nguyên khác nhau, kết quả cải thiện CLCS so với nhóm chứng phụ thuộc liều, dao động từ 17% tới 26%; và một số nghiên cứu khác cho kết quả cải thiện điểm CLCS so với giả dược trong khoảng từ 20% đến 30%, hoặc với $p < 0,01$ và $0,05$ [40], [56], [59], [82], [103], [105].

VMDU làm giảm CLCS ở cả 6 khía cạnh được đánh giá trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong đó CLCS bị ảnh hưởng nhiều nhất ở lĩnh vực các triệu chứng ngoài mũi/mắt với các dấu hiệu về sức khỏe tinh thần (5 điểm); và lĩnh vực hoạt động là ít bị ảnh hưởng nhất (2,8 điểm). Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy VMDU gây ra cho bệnh nhân cảm giác mệt mỏi, khó chịu, giảm tập trung, đau đầu, dễ cáu gắt, dễ tức giận hơn và ở những người bị bệnh lâu năm họ còn có cảm giác lo lắng về bệnh. Nghiên cứu của Trần Doãn Trung Cang và cộng sự [7] về chất lượng cuộc sống trên 48 bệnh nhân có biểu hiện

viêm mũi xoang mạn tính có hen phế quản đi kèm thấy 41,67% có vấn đề về giấc ngủ, có 22,92 % giảm hoạt động thể thao, thư giãn có 22,92 %, cảm giác khó chịu có ở 62,5% và 43,75% giảm khả năng làm việc.

Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới trước đây chỉ ra rằng: VMDU ảnh hưởng lên CLCS chủ yếu ở các khía cạnh sức khỏe tinh thần, khác với HPQ chủ yếu ảnh hưởng lên khía cạnh sức khỏe thể chất [43], [61], [80], [108].

Bàn về mối tương quan giữa mức độ triệu chứng và mức độ suy giảm CLCS. Một số tác giả chỉ ra rằng giữa điểm CLCS và điểm triệu chứng mũi có mối tương quan ở mức trung bình ($r < 0,05$) nhưng có ý nghĩa thống kê. Trong đó CLCS tương quan nhiều hơn với triệu chứng hắt hơi và ngứa mũi. Chúng tôi nhận thấy, ở thời điểm bắt đầu điều trị hầu hết BN biểu hiện các triệu chứng nặng (chủ yếu là hắt hơi và chảy mũi) và tương ứng là tình trạng CLCS bị suy giảm rất nhiều với điểm CLCS trung bình là 4,4. Sau hai năm mức độ biểu hiện triệu chứng giảm đi rõ rệt, đồng thời điểm CLCS cũng cải thiện có ý nghĩa còn 2,4. Mặc dù không tính được hệ số tương quan do không đánh giá BN ở nhiều thời điểm nhưng với những kết quả như trên gợi ý một sự tương quan tuyến tính giữa điểm CLCS và mức độ biểu hiện triệu chứng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, sau 2 năm điều trị TLMD đường dưới lưỡi, CLCS cải thiện ở tất cả các lĩnh vực cũng như điểm trung bình chung, sự khác biệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Nếu CLCS cải thiện 30% so với trước điều trị được coi là biện pháp điều trị có hiệu quả, thì trong nghiên cứu của chúng tôi điểm CLCS cải thiện trung bình 45%. Đối chiếu với các nghiên cứu của của nhiều tác giả khác trên thế giới: Alain Didier [34] cho biết CLCS cải thiện 20 % so với “giả dược” ở bệnh nhân VMDU với phân hoa; Ciprandi [56] điều trị giải mẫn cảm ở BN đa

mẫn cảm thì điểm CLCS cải thiện ở tất cả các mục với $p < 0,01$; Kimihiro Okobu [82] trị liệu miễn dịch cho bệnh nhân VMDU với phấn hoa tuyết tùng có sự cải thiện các mục CLCS với $p < 0,05$; Sabina Rak điều trị TLMD ở bệnh nhân VMDU với phấn hoa với các liều dị nguyên khác nhau cho kết quả cải thiện CLCS phụ thuộc liều từ 17% tới 26% so với nhóm chứng; và một số nghiên cứu khác cho kết quả cải thiện điểm CLCS trong khoảng từ 20% đến 30% so với giả dược, hoặc với $p < 0,01$ và $0,05$ [40], [56], [59], [82], [103], [105].

Đôi chiếu các điều kiện tiến hành điều trị cũng như phương pháp đánh giá kết quả chúng tôi thấy rằng sự khác biệt về kết quả của chúng tôi có thể do các lí do sau: *Thứ nhất*, trong các nghiên cứu trên, đối tượng bệnh nhân đều là VMDU theo mùa với phấn hoa, mà TLMD lại bắt đầu điều trị trước mùa hoa ít nhất là 8 tuần, vì vậy thời điểm đánh giá ban đầu hầu như BN không có triệu chứng hoặc biểu hiện nhẹ nên CLCS ở lúc bắt đầu nghiên cứu không bị ảnh hưởng nhiều. *Thứ hai*, do kết quả đánh giá đều là so với nhóm chứng khỏe mạnh, khác với so sánh tình trạng CLCS ở thời điểm khởi đầu của chính bệnh nhân. Vì vậy sự cải thiện điểm CLCS thấp hơn là hợp lý. *Thứ ba* do công cụ để đánh giá CLCS khác nhau, hầu hết sử dụng Bảng CLCS của Juniper, kết hợp sử dụng bảng SF - 36, hoặc các bảng CLCS đặc thù quốc gia, vì vậy đây cũng là nguyên nhân tạo nên khác biệt.

So sánh sự cải thiện CLCS ở bệnh nhân điều trị bằng kháng Histamin, hoặc Corticoid, hoặc phối hợp. Ciprandi [57] đánh giá cải thiện CLCS ở bệnh nhân VMDU khi điều trị bằng Corticoid xịt mũi thu được kết quả cải thiện điểm CLCS có ý nghĩa ở 5/7 mục CLCS theo RQLQ, tuy nhiên có biểu hiện tác dụng phụ ở 15% BN. Còn Ciebiada [55] phối hợp Loratadin với Montelukast thu được sự cải thiện ở cả 7 mục CLCS theo RQLQ. Sabina Rak chỉ ra TLMD cải thiện CLCS tốt hơn so với điều trị thuốc đơn thuần. Các nghiên cứu thu được kết quả tốt về hiệu quả cải thiện CLCS. Tuy nhiên hiệu quả không bằng với TLMD, đồng thời bệnh nhân phải chấp nhận nguy cơ tác

dụng phụ. Hơn nữa điều trị thuốc không giải quyết được tận gốc nguyên nhân gây bệnh. Chính vì vậy TLMD vẫn là lựa chọn ưu tiên hơn để điều trị VMDU [55], [57], [103], [112].

4.3.2. Kết quả giảm sử dụng thuốc

Các bệnh nhân được hỏi để đánh giá sự sử dụng thuốc của họ như: anti-histamine, steroid trong mũi theo 3 dạng: “tăng thêm”, “tương tự” và “giảm” khi so sánh thời gian trước và sau điều trị 24 tháng. Quan sát 47 bệnh nhân được điều trị đường dưới lưỡi đã cho thấy có 63,83% giảm lượng thuốc sử dụng sau 24 tháng. Trong nghiên cứu của Nguyễn Trọng Tài (2010) sau 12 tháng có 51,66% giảm sử dụng thuốc. Theo Ferres (Tây Ban Nha, 2010) khi giải mẫn cảm bằng dị nguyên mặt bụi nhà, nhu cầu sử dụng thuốc giảm có ý nghĩa từ 6 tháng cho tới cuối nghiên cứu với $p < 0,01$ [70]. Nhiều nghiên cứu giải mẫn cảm với dị nguyên phấn hoa cũng chỉ ra hiệu quả giảm sử dụng thuốc như: Sabina Rak (2006) chỉ ra điểm thuốc ở nhóm nghiên cứu thấp hơn giả dược từ 32% đến 41%; R.Dahl (2006) có kết quả giảm điểm thuốc 38% so với giả dược; Calderon (2007) giảm điểm thuốc từ 17 - 22% so với giả dược. Nghiên cứu của chúng tôi đạt được hiệu quả giảm nhu cầu sử dụng thuốc giống như các nghiên cứu trước đây [51], [58], [103]. Điều này cho thấy sự lựa chọn trị liệu miễn dịch là sự lựa chọn đúng đắn và là nền tảng trong công việc của các nhà dị ứng học. Trị liệu miễn dịch đặc hiệu dị nguyên là phương pháp duy nhất có thể làm thay đổi nguồn gốc tự nhiên của bệnh. Điều này đã được chứng minh bằng dữ liệu nghiên cứu của các nhà khoa học Việt Nam và thế giới trong thời gian dài.

Miễn dịch trị liệu đường dưới lưỡi ngày nay đã được khuyến khích sử dụng, đặc biệt ở châu Âu. Nó có mục đích chính là giảm nguy cơ tác dụng phụ có hại nặng, và làm cho điều trị trở nên dễ chấp nhận hơn đối với bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hiệu quả lâm sàng (cải thiện triệu chứng; cải thiện CLCS và giảm nhu cầu sử dụng thuốc) cùng với sự thay đổi các chỉ số miễn dịch đã cho thấy hiệu quả điều trị rất tốt.

KẾT LUẬN

1. THỰC TRẠNG VMDU' CỦA HỌC SINH THCS THÀNH PHỐ THÁI BÌNH VÀ HẢI PHÒNG

1.1. VMDU' của học sinh THCS thành phố Thái Bình và Hải Phòng

- Tỷ lệ mắc VMDU' ở học sinh THCS thành phố Thái Bình và Hải Phòng là 23,6%. Trong đó nội thành là 27,5%, ngoại thành là 19,8%. Nữ mắc (27,3%) cao hơn nam (19,8%).
- Lứa tuổi 11 có tỷ lệ mắc bệnh cao (32,5%) hơn các lứa tuổi khác.
- Bệnh xuất hiện theo mùa, tăng cao vào các tháng 10, 11, 12.
- Test lấy da dương tính trên bệnh nhân là 56,9%, theo thứ tự: dị nguyên bụi bông, bụi nhà, lông vũ.
- Nguyên nhân VMDU' do dị nguyên mạt bụi nhà của học sinh ngoại thành cao hơn học sinh nội thành.

1.2 Xác định một số yếu tố liên quan đến tình trạng VMDU' của học sinh THCS

- Có mối liên quan chặt chẽ giữa VMDU' với dị dạng vách ngăn mũi (OR=4,66. CI = 95% và $p < 0,01$).
- Có mối liên quan chặt chẽ giữa VMDU' với dị dạng cuốn mũi (OR=26,11. CI=95% và $p < 0,01$).
- Có mối liên quan chặt chẽ giữa VMDU' với tiền sử bản thân mắc các bệnh dị ứng (OR=7,75. CI = 95% và $p < 0,01$) và một số yếu tố liên quan khác (giới, tuổi, vùng cư trú, test lấy da và nguyên nhân gây VMDU' ($p < 0,01 - 0,05$)).

2. HIỆU QUẢ SAU 24 THÁNG TLMD ĐƯỜNG DƯỚI LƯỠI.

2.1. Hiệu quả lâm sàng.

- Các triệu chứng cơ năng giảm nhiều cả về mức độ và số trường hợp so với trước điều trị.

- Tình trạng niêm mạc mũi trở về bình thường cao: 53,2%.
- Tình trạng cuốn mũi dưới ít thay đổi sau điều trị.
- Hiệu quả lâm sàng tốt và khá sau điều trị chiếm tỷ lệ cao: 72,34%.
- Mức độ sử dụng thuốc điều trị không đặc hiệu giảm nhiều: 63,83%.

2.2. Hiệu quả về cận lâm sàng.

- Test lấy da cho kết quả âm tính cao: 25,53%; không còn mức độ (++++).
- Tỷ lệ âm tính của test kích thích mũi tăng lên đáng kể: 19,14% âm tính, không còn mức độ (+++).
- Phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu và phân huỷ mastocyte giảm nhiều cả về số trường hợp dương tính và mức độ dương tính.
- Các chỉ số nồng độ IgE và IgG trong huyết thanh cũng biến đổi sau quá trình điều trị: Nồng độ IgE trong huyết thanh giảm, nồng độ IgG trong huyết thanh tăng lên.

2.3. Hiệu quả chung sau điều trị:

- Sau 24 tháng trị liệu miễn dịch đường dưới lưỡi bằng DN *D.pte* tỷ lệ điều trị thành công ở mức cao: 76,58%, trong đó:

Tốt: 46,8%.

Khá: 29,78%.

3. SỰ THAY ĐỔI CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG.

- CLCS của bệnh nhân cải thiện ở tất cả các khía cạnh đánh giá như: các hoạt động, triệu chứng mũi, triệu chứng mắt, triệu chứng mệt mỏi, khó chịu, kém tập trung các vấn đề thực hành, các triệu chứng ngoài mũi/mắt...điểm chất lượng cuộc sống trung bình giảm 45% ($p < 0,01$).
- Điểm trung bình chung: Trước điều trị: $4,4 \pm 1,4$; Sau điều trị: $2,4 \pm 2,0$ ($p < 0,01$)

KIẾN NGHỊ

Từ các kết quả nghiên cứu thu được, chúng tôi đề nghị:

- 1.** Nên áp dụng trị liệu miễn dịch rộng rãi hơn trong điều trị viêm mũi dị ứng.
- 2.** Các trường hợp ngạt mũi nặng và cuốn dưới quá phát nặng không co hồi khi đặt thuốc co mạch cần được theo dõi trước khi trị liệu miễn dịch nhằm đảm bảo chức năng thông khí của mũi và tránh các biến chứng.
- 3.** Tiếp tục các nghiên cứu về chất lượng cuộc sống trong viêm mũi dị ứng để có đánh giá toàn diện hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu Tiếng Việt

1. **Đỗ AD** (1986). *Dị ứng học đại cương*. Người dịch: TSKH Nguyễn Năng An, TS Trương Đình Kiệt. NXB Mir, Matxcova. tr. 74-85.
2. **Nguyễn Năng An và CS** (2005). *Bài giảng dị ứng miễn dịch lâm sàng*. Nxb Y học
3. **Nguyễn Năng An và Phan Quang Đoàn** (1997). "Điều chế và tiêu chuẩn hóa dị nguyên bụi nhà, dị nguyên bụi bông góp phần chẩn đoán điều trị đặc hiệu hen phế quản". *Đề tài cấp bộ y tế*. tr. 50 - 58.
4. **Nguyễn Năng An, Lê Văn Khang, Phan Quang Đoàn, Nguyễn Văn Đoàn, Phi Thái Hà** (1999). "Viêm mũi dị ứng, tình hình, nguyên nhân, ảnh hưởng môi trường và những biện pháp phòng chống tại cộng đồng". *Đề tài thuộc chương trình 01.08, Hà Nội*.
5. **Boggs. P.B.** (2000). *Viêm mũi dị ứng*. *Tài liệu dịch tiếng Việt* Nxb Y học, Hà Nội.
6. **Lương Sĩ Cần** (1998). *Viêm mũi dị ứng*. *Tập bài giảng Tai Mũi Họng* NXB Y học Hà nội. tr. tr 2-9
7. **Trần Doãn Trung Cang, Nguyễn Thị Ngọc Dung, Lê Thị Tuyết Lan** (2009). "Khảo sát tỷ lệ bệnh Hen kèm theo ở bệnh nhân viêm mũi xoang mạn có biểu hiện dị ứng và skin prick test dương tính". *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. tr. 256-263.
8. **Đào Văn Chinh và Nguyễn Quốc Tuấn** (1998). "Dị ứng học lâm sàng", NXB Y học: Hà nội.
9. **Nguyễn Ngọc Chức và cộng sự** (2008). "Thực trạng viêm mũi dị ứng và hen phế quản của học sinh trung học cơ sở thành phố Thái Bình". *Đề tài khoa học công nghệ cấp tỉnh*.

10. **Phan Quang Đoàn** (2010). "Các bệnh dị ứng và tự miễn thường gặp". *Nxb Y học, Hà Nội*
11. **Phan Quang Đoàn, Vũ Minh Thục, Nguyễn Thị Vân** (1999). "Bệnh dị ứng trong công nhân dệt 8-3 Hà nội". *Y học thực hành*. tr. 8-10.
12. **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*. tr. 74 - 81.
13. **Nguyễn Thanh Hải và Phạm Thị Minh Hồng** (2007). "Khảo sát tỷ lệ mắc bệnh hen phế quản, viêm mũi dị ứng và chàm ở trẻ em 13 - 14 tuổi tại thành phố Cần Thơ, năm 2007". *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 13(Supplement of No 1) tr. 64 - 68.
14. **Trịnh Mạnh Hùng** (2000). "Một số kết quả bước đầu chẩn đoán và điều trị đặc hiệu hen phế quản do bụi nhà". *Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội*. tr. 91 - 94.
15. **Nguyễn Văn Hương** (1991). *Góp phần nghiên cứu nguyên nhân, chẩn đoán và điều trị viêm mũi dị ứng*. *Luận án PTS Y học*. Đại học Y Hà Nội.
16. **Nguyễn Văn Hương và Nguyễn Văn Sửu** (1993). "Điều chế kiểm định, ứng dụng dị nguyên bụi nhà trong lâm sàng". *Viện Tai mũi họng Trung ương*. tr. 1 - 21.
17. **Imleat và Vũ Minh Thục** (2006). "Đánh giá hiệu quả điều trị MDDH trong VMDU do dị nguyên Dermatophagoides pteronyssinus bằng đường dưới lưỡi". *Luận văn thạc sĩ y học*. Đại học Y Hà Nội.
18. **Ngọc Lâm** (2011). "Gia tăng bệnh viêm mũi dị ứng". 25/12/2011 Available from:<http://www.tienphong.vn/Suc-Khoe/559308/Gia-tang-benh-viem-mui-di-ung-tpp.html>.

19. **Nguyễn Nhật Linh** (2001). "Bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị Giải mẫn cảm đặc hiệu trong viêm mũi dị ứng bằng dị nguyên mật bụi nhà". *Luận văn thạc sỹ y học*. tr. 24 - 45.
20. **Đào Ngọc Phong, Nguyễn Huy Côn, Vũ Minh Thục, Trần Quốc Kham** (2012). *Sinh thái - môi trường - nhà ở trong xây dựng đô thị và nông thôn*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
21. **Nguyễn Trọng Tài** (2010). "Nghiên cứu điều trị giải mẫn cảm đặc hiệu bằng đường dưới lưỡi ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng do dị nguyên *Dermatophagoides pteronyssinus*". *Luận án tiến sỹ*.
22. **Trương Thị Thanh Tâm** (2010). *Xác định nồng độ IgE toàn phần, interleukin 4, bạch cầu ưa acid trong máu ở bệnh nhân viêm mũi xoang dị ứng có chỉ định phẫu thuật*. Luận án tiến sỹ y học, 2010.
23. **Phùng Chí Thiện và Phạm Văn Thức** (2009). "So sánh sự thay đổi lâm sàng và một số chỉ tiêu miễn dịch ở bệnh nhân HPQ điều trị miễn dịch đặc hiệu đường trong da và đường dưới lưỡi". 2/10/2011. <http://www.hpmu.edu.vn/yhaiphong/vn/home/InfoDetail.jsp?area=1&cat=325&ID=568>.
24. **Huỳnh Quang Thuận** (2012). *Nghiên cứu chuẩn hoá dị nguyên *Dematophagoides pteronyssinus* và ứng dụng trong chẩn đoán, điều trị miễn dịch đặc hiệu viêm mũi dị ứng*. Luận án tiến sỹ y học, Học Viện Quân Y.
25. **Phạm Văn Thức, Vũ Văn Sản, Trương Thị An** (1999). *Những kết quả bước đầu của phương pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu trong VMDU do bụi nhà và bụi lông vũ*. Hội nghị giảng dạy và nghiên cứu Miễn dịch học hàng năm lần IX Báo cáo khoa học, Hà Nội.

26. **Phạm Văn Thức, Vũ Minh Thục, Nguyễn Trọng Tài, Nguyễn Văn Yên, Vũ Thị Tường Vân, Đoàn Mai Phương** (2011). *Miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên*. 2 Nxb Y học.
27. **Phạm Văn Thức, Vũ Minh Thục, Nguyễn Trọng Tài, Nguyễn Văn Yên, Vũ Thị Tường Vân, Đoàn Mai Phương** (2011). *Miễn dịch đặc hiệu bằng dị nguyên*. 1 Nxb Y học
28. **Vũ Minh Thục** (1990). "Vai trò của dị nguyên bụi nhà trong các bệnh dị ứng", in *Luận án PTS Y Học Đại học tổng hợp Y số II Maxcova*.
29. **Vũ Minh Thục** (1995). *Hen Phế quản Atopy*. Luận văn Tiến sỹ Y học, Mockba.
30. **Vũ Minh Thục** (2003). "Điều chế, tiêu chuẩn hóa dị nguyên mạt bụi nhà Dermatophagoides pteronyssinus, ứng dụng trong lâm sàng". *Đề tài cấp bộ y tế*. tr. 6 - 29.
31. **Vũ Minh Thục** (2009). "Nghiên cứu điều chế, tiêu chuẩn hoá dị nguyên lông vũ ở những người tiếp xúc với gia cầm trong ngành chăn nuôi thú y". *Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Thành phố Hà Nội*. mã số: 01C-08/06-2007-2.
32. **Vũ Minh Thục và cs** (2004). "Đánh giá hiệu quả điều trị miễn dịch đặc hiệu đường tiêm ở bệnh nhân Viêm mũi dị ứng do dị nguyên mạt bụi nhà D.pteronyssinus". *Đề tài cấp bộ*.
33. **Vũ Minh Thục, Lương Xuân Hiến, Võ Thanh Quang, Phạm Văn Thức, CS** (2010). "Mạt bụi nhà Dermatophagoides pteronyssinus, lý luận và thực hành". *Nhà xuất bản y học*.

Tài liệu tiếng Pháp

34. **Didier.A** (2009). "L'avenir de la désensibilisation (immunothérapie spécifique)". *Xème Journée Toulousaine de Pneumologie-Allergologie Pédiatrique*.
35. **Lise-Marie.V** (2007). "La désensibilisation allergique par voie sublinguale". *La Revue de la Médecine Générale*. 242: pp. 152 - 156.
36. **Rancé.F, Didier A, Tunon de Lara M** (2008). "Prise en charge des maladies respiratoires allergiques". *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 48: pp. 561 - 563.

Tài liệu tiếng anh

37. **Aberer. W, Hawranek.T, Reider.N, Schuster.C, Sturm.G, Kränke.B** (2007). "Immunoglobulin E and G Antibody Profiles to Grass Pollen Allergens During a Short Course of Sublingual Immunotherapy". *J Investig Allergol Clin Immunol*. 17(3): pp. 131-136.
38. **Angelini.F, et al.** (2011). "Dendritic cells modification during sublingual immunotherapy in children with allergic symptoms to house dust mites". *World J Pediatr*,. 17(1): pp. 24-30.
39. **Anne Cockcroft** (1988). "Pulmonary function tests. A guide for the student and house officer". *British Journal of Industrial Medicine*. 45(7): pp. 504.
40. **Anthony J. F, FAAAAI FRCP, Richard J. Powell, Christopher J.Corrigan** (2006). "Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 117: pp. 319 - 25.
41. **Baiardini.I, et al.** (2003). "Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma". *Allergy*. 58: pp. 289-294.

42. **Baron-Bodo.V, et al.** (2012). "Absence of IgE neosensitization in house dust mite allergic patients following sublingual immunotherapy". *Clin Exp Allergy*. 42(10): pp. 1510-8.
43. **Bénédicte L, catherine N, Renata L, Jean B, Francoise** (2000). "Quality of Life in Allergic Rhinitis and Asthma". *Am J Respir Crit Care Med*. 162: pp. 1391-1396.
44. **Biliotti G., Romagnani S., Riccis M** (1975). "Mites and house dust allergy IV. Antigens and allergens of *Dermatophagoides pteronyssinus* extract". *Clin. Allergy*. 1: pp. 69-77.
45. **Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ, eds** (1998). "Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases". *World Health Organization position paper*. 102: pp.558.
46. **Bousquet.J, Bullinger.M, Fayol.C, Marquis.P, Valentin.B, Burtind.B** (1994). "Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 94: pp. 182-188.
47. **Bousquet.J, et al.** (2006). "Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN)". *Allergy*. 61: pp. 1086-1096.
48. **Bousquet.J, et al.** (1996). "Improvement of quality of life by treatment with cetirizine in patients with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 98: pp. 309-16.
49. **Bousquet.J, N. Khaltaev, A. A. Cruz, J. Denburg, W. J. Fokkens, et al** (2008). "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN* and AllerGen**)". *Allergy*.p. 63.

50. **Bozek.A, Ignasiak B, Filipowska B, Jarzab J** (2013). "House dust mite sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with allergic rhinitis". *Clin Exp Allergy*. 43(2): pp. 242-8.
51. **Calderon.A, Birk.O, Andersen.S, Durham.S.D** (2007). "Prolonged preseasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy". *Allergy*. 62: pp. 958 - 961.
52. **Canonica.G.W, et al.** (2007). "Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce". *Allergy*. 62: pp. 317-324.
53. **Carrswell.S** (1999). "House dust mite". *J.Allergy Clin Immunol*. 11(2): pp. 43-48.
54. **Cheng.X, Lou W, Wang C, Zhang W, Han D, Zhang L** (2012). "FOXP3-marked IL-17a-producing regulatory T cells are increased in patients with allergic rhinitis". *Acta Otolaryngol*. 132(12): pp. 1311-7.
55. **Ciebiada.M, Ciebiada M.G, Kmiecik T, DuBuske L.M, Gorski P** (2008). "Quality of Life in Patients With Persistent Allergic Rhinitis Treated With Montelukast Alone or in Combination With Levocetirizine or Desloratadine". *J Investig Allergol Clin Immunol*. 18(5): pp. 343-349.
56. **Ciprandi.G, et al.** (2010). "Sublingual Immunotherapy in Polysensitized Patients: Effect on Quality of Life". *J Investig Allergol Clin Immunol*. 20(4): pp. 274 - 279.
57. **Ciprandi.G, Canonica.W. G., Grosclaude.M, Ostinelli.J, Brazzola.G. G, Bousquet.J** (2002). "Effects of budesonide and

fluticasone propionate in a placebo-controlled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis". *Allergy*. 57: pp. 586 - 591.

58. **Dahl.R, Stender.A, Rak.S** (2006). "Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis". *Allergy*. 61: pp. 185- 190.
59. **Didier.A, et al.** (2007). "Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 120(6): pp.1338-45.
60. **Durham.S.R, et al.** (2010). "Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 125(1): pp. 131-8.e1-7.
61. **Eli.O.M** (2001). "Quality of life in adults and children with allergic rhinitis". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 108: pp. 45-53.
62. **Elizabeth F. J, Ann K.T, Penelope J. F, Jeremy N. R** (1999). "Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 104: pp. 364-369.
63. **Elizabeth F. J, Gordon H. G, Jerry D** (1994). "Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: Development and testing of a questionnaire for clinical trials". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 93(2): pp. 413-423.
64. **Elizabeth F. J, Thomas R, Eli O. M** (2003). "A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 111 pp.(484-490).

65. **Elizabeth F. J, Thompson, Robert** (2002). "Can the standard gamble and rating scale be used to measure quality of life in rhinoconjunctivitis? Comparison with the RQLQ and SF-36". *Allergy*. 57: pp. 201-206.
66. **Elizabeth F. J, William C. H, Natalie B. R, Ann K. Th, Derek R. K** (1998). "Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 101: pp. 163-170.
67. **Elizabeth.F.J, B. Riis, B. A. Juniper** (2007). "Development and validation of an electronic version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire". *Allergy*.pp. 62(1091-1093).
68. **Ellwood.P, Asher.M.I, Beasley.R, Clayton.T.O, Stewart.A.W** (2005). "The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods". *Int J Tuberc Lung Dis*. 9(1): pp.10-6.
69. **Fain, Guerin, Hart** (1990). "Mites and allergic diseases""". *J.Allergy*. 23: pp. 427-435.
70. **Ferrés.J, Justiciab J.L, Garcíaa M.P, Muñoz-Tuduríc M, Alvàb V** (2010). "Efficacy of high-dose sublingual immunotherapy in children allergic to house dust mites in real-life clinical practice". *Allergol Immunopathol*. 119: pp.1-6.
71. **Fornadley J.** (1998). "Allergy immunotherapy". *Allergy management for the otolaryngologist*. 31(1): pp.111-27.
72. **Genc.S, et al.** (2012). "The decreased CD4+CD25+ FoxP3+ T cells in nonstimulated allergic rhinitis patients sensitized to house dust mites". *J Asthma*. 49(6): pp. 569-74.
73. **Gioacchino.D.M, et al.** (2012). "Dose-dependent clinical and immunological efficacy of sublingual immunotherapy with mite

- monomeric allergoid". *Int J Immunopathol Pharmacol*. 25(3): pp. 671-9.
74. **Groger.M, et al.** (2012). "Mediators and cytokines in persistent allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome". *Int Arch Allergy Immunol*. 159(2): pp. 171-8.
75. **Hervas.D, Pons J, Mila J, Matamoros N, Hervas J.A, Garcia-Marcos L** (2012). "Specific IgE Levels to Dermatophagoides pteronyssinus Are Associated with Meteorological Factors". *Int Arch Allergy Immunol*. 160(4): pp. 383-386.
76. **Jeong.K.Y, Park J. W, Hong C. S** (2012). "House dust mite allergy in Korea: the most important inhalant allergen in current and future". *Allergy Asthma Immunol Res*. 4(6): pp. 313-25.
77. **Joshua.A. Boyce, Fred Finkelman, William T. Shearer, Donata, Vercelli** (2007). "Mechanisms of allergen-specific immunotherapy". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 119: pp. 780-789.
78. **Jutel.M và Akdis.C.A** (2011). "Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy". *Allergy*. (66): pp. 725-732.
79. **Jutel.M, Akdis.M, Blaser.K, Akdis.C.A** (2006). "Mechanisms of allergen specific immunotherapy – T-cell tolerance and more". *Allergy*. 61: pp. 796-807.
80. **Kalpakiöglu và Baççioöglu.A** (2008). "Evaluation of Quality of Life: Impact of Allergic Rhinitis on Asthma". *J Investig Allergol Clin Immunol*. 18(3): pp. 168-173.
81. **Khoa D. Nguyen, Christopher Vanichsarn, Kari C. Nadeau** (2009). "Impaired IL-10–dependent Induction of Tolerogenic Dendritic Cells by CD41CD25hiCD127lo/2 Natural Regulatory T Cells in Human

- Allergic Asthma". *American Journal of Respiratory and critical care medicine*. 180: pp. 823-832.
82. **Kimihiro.O, et al.** (2008). "A Randomized Double-Blind Comparative Study of Sublingual Immunotherapy for Cedar Pollinosis". *Allergology International*. 57: pp. 265 - 275.
 83. **Kumar S, Tamura K, Nei M** (2004). "MEGA3: Integrated Software for Molecular Evolutionary Genetics Analysis and Sequence Alignment". *Briefings in Bioinformatics*. 5: pp. 150-163.
 84. **Kuroiwa T, et al.** (2006). "Structure, function and evolution of the mitochondrial division apparatus". *Biochim. Biophys. Acta*. 1763(5-6): pp. 510-521.
 85. **Lai.X, et al.** (2013). "Specific IgG4 Production during House Dust Mite Immunotherapy among Age, Gender and Allergic Disease Populations". *Int Arch Allergy Immunol*. 160(1): pp. 37-46.
 86. **Leong, Yeak , Saurejen , Mok , Earnest JK, Chee NW** (2005). "Why generic and disease-specific quality of life instruments should be used together for the evaluation of patient with persistent rhinitis". *Clin Exp Allergy*. 35(3): pp. 288-298.
 87. **Lind P., Weeke B., Lowenstein H.** (1984). "A reference allergen preparation of the house dust mite *D. pteronyssinus*, produced from whole mite culture; A part of the DAS 76 study; Comparison with allergen preparation from other raw materials". *J. Allergy*. 39: pp. 259.
 88. **Marcucci F, Sensi L, Frati F, et al.** (2003). "Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites". *J. Allergy*. 58: pp. 657-62.

89. **Marogna.M, et al.** (2010). "The clinical efficacy of a sublingual monomeric allergoid at different maintenance doses: a randomized controlled trial". *Int J Immunopathol Pharmacol.* 23(3): pp. 937-45.
90. **Masafumi.S, et al.** (2009). "Prevalence of Allergic Rhinitis and Sensitization to Common Aeroallergens in a Japanese Population". *Allergy and Immunology.* 151(3): pp. 255-261.
91. **Morris DL** (1999). "WHO position paper on oral (sublingual) immunotherapy (letter)". *Ann Allergy, Asthma, Immunol.* 83(5): pp. 423-4.
92. **Mun.S. J, et al.** (2012). "Efficacy and safety of a once-daily sublingual immunotherapy without escalation regimen in house dust mite-induced allergic rhinitis". *Int Forum Allergy Rhinol.*
93. **Munis A.K.M** (1995). "Environmental factors influencing the level of indoor allergens". *Pediatric Allergic Immunol.* 6. Suppl 17: pp. 13-21.
94. **Pajino G, Vita D, Caminiti D** (2003). "Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to Parietaria pollen treated with inhaled fluticasone propionate". *Clin Exp Allergy.* (33): pp. 1641-47.
95. **Park.I. H, Hong S. M, Lee H.M** (2012). "Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in Asian children". *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 76(12): pp. 1761-66.
96. **Pasalacqua.G, Valovirta.E, Weissenbruch.Van.R, Frati.F, Incorvaia.C, Puccinelli.P** (2007). "Sulingual specific immunotherapy". *Sinergie S.r.l.*
97. **Pebagos M, Compalati E, Tarantini F, et al** (2006). "Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in

- children. Meta analysis of randomized controlled trials". *Ann Allergy Immune*. 97: pp. 141-8.
98. **Platts-Mills T.A.E., Vervloet D., Thomas W.R., et al** (1997). "Indoor allergens and asthma: Report of a third international workshop". *J. Allergy Clin. Immunol.* 100: pp. 1501-24.
99. **Ree.H. I., Jeon.S. H., Lee. I. Y., Hong.C. S., Lee.D. K.** (1997). "Fauna and geographical distribution of house dust mites in Korea". *Korean J. Parasitol.* 35: pp. 9-17.
100. **Richard.F.L và Dennis K. L** (2008). "Allergens and Allergen Immunotherapy". *Publisher Informa Health Care*.
101. **Robert G, Hurley C, Lack G, Mylonopoulou** (2005). "Impairment in quality of life is directly related to the level of allergen exposure and allergic airway inflammation". *Clin Exp Allergy.* 35(10): pp. 1295-300.
102. **Rondon.C, et al.** (2012). "Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis". *Allergy.* 67(10): pp. 1282-8.
103. **Sabina.R, William H. Y, Martin R. P, Stephen R. D** (2007). "Once-daily sublingual allergen-specific immunotherapy improves quality of life in patients with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: A double-blind, randomised study". *Qual Life Res.* 16(2): pp. 191-201.
104. **Sanchez-Borges.M, Fernandez-Caldas E, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F** (2012). "Mite hypersensitivity in patients with rhinitis and rhinosinusitis living in a tropical environment". *Allergol Immunopathol (Madr)*.
105. **Stephen.R.D, William H. Y, Martin R. P, Niels J, Sabina R** (2006). "Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: A randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL.* 117, pp. 802-809.

106. **Taylor.A, Verhagen.J, Blaser.K, Akdis.M, A.Akdis.M** (2006). "Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor- β : the role of T regulatory cells". *Immunology*. 117: pp. 433-442.
107. **Terreehorst.I, Duivenvoorden.H.J, Tempels-Pavlica.Z, Oosting.A.J** (2004). "Comparison of a generic and a rhinitis-specific quality-of-life instrument in patients with house dust mite allergy: relationship between the SF-36 and Rhinitis QOL questionnaire". *Clinical and Experimental Allergy*,. 34(1): pp. 1673-77.
108. **Tineke de G, Susane K, Ingrid M.G, Roy Gerth van W** (1996). "The relationships between nasal hyperreactivity, quality of life, and nasal symptoms in patients with perennial allergic rhinitis". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 98: pp. 508-13.
109. **Toshiyuki.K, et al.** (2007). "IL-10–treated dendritic cells decrease airway hyperresponsiveness and airway inflammation in mice". *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 119: pp. 1241-50.
110. **Vázquez N. F, Beltrán G. J, Sánchez N. HR, Garduño E. J.** (1999). "Medical history: diagnostic tool for allergic rhinitis". *Rev Alerg Mex*. 46(6): pp. 155-60.
111. **Walter.C.G, et al.** (2009). "Sub-Lingual Immunotherapy -(World Allergy Organization Position Paper 2009)". *WAO Journal*. pp. 236-239, 242-243, 258-260.
112. **Wang.C. S, et al.** (2012). "[Long-term efficacy of Dermatophagoides pteronyssinus immunotherapy in patients with allergic rhinitis: a 3-year prospective study]". *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 47(10): pp. 804-8.

113. **Wang.W, Xiang L, Liu Y.G, Wang Y.H, Shen K.L** (2010). "Effect of house dust mite immunotherapy on interleukin-10- secreting regulatory T cells in asthmatic children". *Chinese Medical Journal*. 123(15): pp. 2099-2014.
114. **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
115. **www.bsaci.org** (2012). "Allergy in Children". 18/10/2012. Available from:<http://www.bsaci.org/resources/allergy-in-children>
116. **Ye.Y.M, Lee S.K, Kim S.H, Nahm D.H, Suh C.H, Park H.S** (2006). "Changes of Serum Cytokines After the Long Term Immunotherapy with Japanese Hop Pollen Extracts". *J Korean Med Sci*. 21: pp. 805-810.
117. **Zhang .Y.M, et al.** (2013). "Prevalence and associated risk factors of allergic rhinitis in preschool children in Beijing". *Laryngoscope*. 123(1): pp. 28-35.
118. **Zhang.N. N, et al.** (2012). "[Investigation of skin prick test on 2707 patients with allergic rhinitis in Wuhan area]". *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 47(8): p. 680-2.
119. **Zinkeviciene.A, Girkontaite I, Citavicius D** (2012). "Specific immunoglobulin E antibodies to saprophytic yeasts in sera of atopic patients allergic to house dust mites". *J Investig Allergol Clin Immunol*. 22(6): pp. 412-8.
120. **WAO** (2012). "Allergic Rhinitis". 12/9/2012 Available from:http://www.worldallergy.org/public/allergic_diseases_center/rhinitis/rhinitis.php#epidemiology.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Bệnh án mẫu

Phụ lục 2: Bệnh án nghiên cứu VMDU

Phụ lục 3: Phiếu điều tra VMDU

Phụ lục 4: Bảng đánh giá CLCS cho bệnh nhân VMDU

Phụ lục 5: Mẫu khai thác tiền sử dị ứng của ISAAC

Phụ lục 6: Các kết quả xét nghiệm

PHỤ LỤC 1:

BỆNH ÁN MẪU

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y THÁI BÌNH

Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt nam

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Mẫu bệnh án nghiên cứu bệnh viêm mũi dị ứng

I - Hành chính:

Họ và tên:.....

Sinh ngày..... tháng..... năm..... Giới tính: Nam ✍️ nữ ✍️

Nghề nghiệp:

* Hiện nay: Từ năm nào:.....

* Trước kia (nghề gì làm lâu nhất):

Địa chỉ cơ quan:.....

..... Điện thoại:.....

Địa chỉ nhà riêng:

..... Điện thoại:.....

Chẩn đoán:

Ngày bắt đầu điều trị:..... Ngày ngừng điều trị

II - Hỏi bệnh:

1. Lý do vào viện: (Nếu có nhiều triệu chứng thì ghi theo thứ tự 1, 2, 3...)

Ngứa mũi ✍ Hắt hơi ✍ Chảy nước mũi ✍ Ngạt mũi ✍ Khó thở ✍
Ho ✍ VMDU có là tiền triệu của cơn hen không?

- Triệu chứng kèm theo: Sốt ✍ Ngứa họng, tai, mắt ✍ Nhức đầu ✍ Khịt khạc
đờm

Triệu chứng khác ✍:.....

2. Lịch sử bệnh:

2.1. Đợt viêm mũi đầu tiên và cơn hen đầu tiên

-Cách đây.....hoặc từ tháng.....năm.....

-Tuổi mắc VMDU

-Tuổi mắc HPQ

-Xuất hiện: Tự nhiên ✍ Sau khi thay đổi nghề ✍ Sau khi mắc bệnh
nhiễm trùng ✍ Sau khi thay đổi chỗ ở ✍ Không nhớ rõ ✍

-ở đâu: nhà ✍ nơi làm việc ✍ chỗ khác ✍không nhớ ✍

-Vào lúc nào: ngày ✍ đêm ✍

-Thời gian bệnh kéo dài:..... Hết bệnh là do: Tự khỏi ✍ Dùng thuốc ✍

-Đã được chẩn đoán VMDU và HPQ ở cơ sở nào

-Thuốc đã dùng:.....

2.2. Đặc điểm của các đợt VMDU và HPQ:

- Khởi đầu: Đột ngột ✍ Từ từ ✍ Không nhớ rõ ✍

-VMDU có là tiền triệu của cơn hen không?

- Triệu chứng chính: ghi theo thứ tự 1, 2, 3... tương ứng từ *nặng* đến *nhẹ*
Ngứa mũi ✍ Hắt hơi ✍ Ngạt mũi ✍ Chảy nước mũi ✍ Khó thở ✍ Ho ✍

- Triệu chứng kèm theo: Sốt ✍ Ngứa họng, tai, mắt... ✍ Nhức đầu ✍ Khịt
khạc đờm

-Triệu chứng khác ✎:.....

- Thời gian đợt bệnh kéo dài:.....ngày. Không nhớ rõ ✎

- Các triệu chứng trên xuất hiện:

> Ban ngày ✎ Ban đêm ✎ Cả ngày và đêm ✎

> Các yếu tố thuận lợi : môi trường sống, điều kiện sinh hoạt và làm việc, thay đổi thời tiết, gắng sức, viêm đường hô hấp(mũi xoang, họng..) ✎

> Do dùng thuốc ✎ Tên thuốc

> Khi tiếp xúc với: Gỗ ✎ Cỏ ✎ Ngũ cốc ✎ Hoa ✎ Bụi nhà ✎ Khói thuốc lá

Lông súc vật ✎ Thuốc trừ sâu ✎ Hít phải hoá chất ✎

> Khi buồn, lo, căng thẳng ✎ Có thai ✎ Kinh nguyệt ✎

> Sau khi ăn uống : tôm , cua, cá, ốc... ✎ lạc ✎ đường, sữa , trứng... ✎

- Xuất hiện: quanh năm ✎ theo mùa ✎.

- Các tháng bị nặng nhất: Đánh dấu 3 tháng bị nặng nhất

Tháng	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

2.3. Triệu chứng hiện tại:

* Mũi:

Hắt hơi: thành tràng ✎ (số lượng: cái) rải rác ✎ không bị ✎

Chảy mũi: nước trong ✎ nhày dính ✎ dịch đục ✎

liên tục kéo dài ✎ từng lúc ✎ không bị ✎

Ngạt mũi: liên tục kéo dài ✎ từng lúc ✎ không bị ✎

T/chứng nổi bật: Hắt hơi ✎ Chảy mũi ✎ Ngạt mũi ✎ Giảm khứu giác ✎

* P/quản, phổi: Khó thở ✍ Ho khan ✍ Ho cơn rũ rượi ✍ Ho khạc đờm ✍

3. Tiền sử:

3.1. Cá nhân:

3.1.1- Các bệnh đã mắc dưới đây: Viêm họng mt ✍ Viêm phế quản ✍
Viêm amidan ✍ Viêm thanh quản ✍ Dị ứng thời tiết ✍ Viêm phổi ✍
Viêm mũi xoang ✍ Sẩn ngứa, mề đay ✍ Chàm sơ sinh ✍ Eczema ✍
Sốt mùa ✍ Ho, khó thở khi gắng sức ✍ Phù mắt, viêm da, chàm khi tiếp
xúc với hoá chất .

3.1.2- Các bệnh khác: Đái đường ✍, Huyết áp cao ✍

Bệnh khác..... Năm nào.....

3.1.3- Chấn thương, Phẫu thuật.....

..... Năm nào.....

3.1.4- Dị ứng thuốc: Tên thuốc

.....

3.1.5- Dị ứng thức ăn: tôm, cua, ốc , lạc, trứng, sữa... ✍

3.1.6- Dị ứng hoá chất: Sơn ✍ Kem bôi mặt ✍ Khói ✍



Có liên quan nghề nghiệp ✍ Chất khác ✍

3.1.7- Điều kiện sinh hoạt:

* Môi trường sống: Trong phòng ngủ có : đệm hoặc gối cũ ✍ gối bằng lông
chim, vịt , len ✍

* bệnh nhân có thường xuyên tiếp xúc với: khói than ✍ bụi ✍ khói thuốc lá
✍ chó ✍ mèo ✍ chim ✍ gia súc khác.....

* Nhà ở của bệnh nhân ở: thành phố ✍, nông thôn ✍, khu công nghiệp ✍,
mới ✍, cũ ✍, ẩm thấp ✍

* Tinh thần: ảnh hưởng của cảm xúc âm tính: buồn, lo , căng thẳng 

3.2- Gia đình: Có ai bị mắc các bệnh nêu ra ở phần tiền sử cá nhân:

Bố  Mẹ  Anh chị em ruột  Con  Ông bà  Họ hàng khác 

3.3- Các thuốc đã sử dụng từ trước, cách đây bao lâu

.....

III - Khám lâm sàng:

1- Tình trạng toàn thân:

2- Khám chuyên khoa:

2.1- Mũi:

* Dịch tiết :

* Khe giữa :

* Cuốn giữa :

* Cuốn dưới :

* Vách ngăn :

* Polyp mũi :

2.2- Họng:

* Niêm mạc :

* Amidan :

2.3 Khám phổi :

3- Các cơ quan khác: (Tim mạch, Tiêu hoá, Tiết niệu, Nội tiết, thần kinh...)

VI: Các thăm dò cận lâm sàng

1. Test lấy da:

2. Test kích thích mũi

3. Tỷ lệ % tế bào bạch cầu ái toan trong máu
4. Phản ứng phân huỷ mastocyte
5. Định lượng IgE toàn phần trong huyết thanh.
6. Định lượng IgG toàn phần trong huyết thanh.
7. Các xét nghiệm khác.

Ngày tháng năm 20

BS làm bệnh án

PHỤ LỤC 2

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU VMDU

Mã số: DT

Họ và tên:..... Năm sinh: 19.....Nam/Nữ

Địa dư: 1. Nội thành 2. Ngoại thành

Trường:.....Lớp.....

Địa chỉ:..... Điện thoại.....

Ngày vào viện:Ngày ra viện.....

1. Lý do vào viện:

2. Lịch sử bệnh:

2.1. Đợt viêm mũi đầu tiên

C211. Thời gian xuất hiện khi học lớp mấy

C212. Có xuất hiện cùng với

1. Mắc bệnh nhiễm trùng 2. Khi thay đổi chỗ ở

C213. Đợt viêm mũi xuất hiện ở đâu

1. Khi ở trường 2. Khi ở nhà

C214. Đợt viêm mũi xuất hiện lúc nào

1. Ngày 2. Đêm

C215. Các triệu chứng kèm theo của đợt viêm mũi đầu tiên:

1. Ho 2. Sốt
3. Nhức đầu 4. Khó thở .

C216. Thời gian kéo dài..... ngày

C217. Thuốc đã dùng.....

2.2. Đặc điểm của đợt viêm mũi:

C221. Khởi đầu: 1. Đột ngột 2. Từ từ .

C222. Triệu chứng chính:

1. Ngứa mũi 2. Hắt hơi 3. Ngạt mũi 4. Chảy mũi

C223. Triệu chứng kèm theo:

1. Ho
2. Sốt
3. Ngứa họng
4. Nhức đầu
5. Khó thở
6. Khịt khạc đờm

C224. Thời gian bệnh kéo dài..... ngày

C225. Các triệu chứng trên xuất hiện vào lúc:

1. Ban ngày
2. Đêm
3. Ở trường
4. Ngoài phố
5. Ở nhà
6. Ở phòng ngủ
7. Khi thức giấc
8. Khi ngủ
9. Khi rũ chăn
10. Quét dọn nhà
11. Mở cửa sổ
12. Thời tiết khô
chiều
13. Âm thấp
14. Âm thấp
15. Nhiệt độ thay
đổi
16. Thời tiết thay
đổi

C226. Khi tiếp xúc với:

1. Cỏ
2. Hoa
3. Bụi nhà
4. Khói thuốc lá
5. Lông súc vật
6. Lông vũ
7. Hít phải hóa
chất
8. khi buồn, lo,
căng thẳng
9. Có thai
10. Kinh nguyệt
11. sau khi ăn
tôm cua, cá, ốc

C227. Xuất hiện:

1. Quanh năm
2. Theo mùa

C228. Các tháng bị nặng trong năm:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

2.3. Triệu chứng hiện tại:

C231. Mũi

C2311. Hắt hơi:

1. Thành tràng, liên tục nhiều cái
2. Rải rác, không thường xuyên

C2312. Chảy mũi:

- | | | |
|--------------------|-------------|------------|
| 1.Nước trong | 2.Nhày dính | 3.Dịch đục |
| 4.Liên tục kéo dài | 5.Từng lúc | |

C2313. Ngạt mũi:

- | | |
|--------------------|------------|
| 1.Liên tục kéo dài | 2.Từng lúc |
|--------------------|------------|

C2314. Triệu chứng nổi bật:

- | | | |
|-----------|-------------|-------------|
| 1.Hắt hơi | 2. Ngạt mũi | 3. Giảm ngủ |
|-----------|-------------|-------------|

C2315. Họng:

- | | |
|------------------|------------------|
| 1. Khô ngứa họng | 2. Khịt khạc đờm |
|------------------|------------------|

C2316. Phổi, phế quản:

- | | | |
|------------|--------------|------------|
| 1. Ho khan | 2. Ho có đờm | 3. Khó thở |
|------------|--------------|------------|

3.Tiền sử:

3.1.Cá nhân:

C311. Các bệnh đã mắc dưới đây

- | | | |
|------------------|------------------|---------------------|
| 1. Viêm họng mạn | 2. Viêm amidan | 3. Viêm thanh quản |
| 4. Viêm tai | 5. Viêm phế quản | 6. Viêm phổi |
| 7. Eczema | 8. Chàm sơ sinh | 9. Viêm kết mạc mắt |
| 10. Sẩn ngứa | 11. Mày đay | |

C312. Các bệnh khác

C313. Chấn thương, phẫu thuật.....

C314. Dị ứng thuốc: Tên thuốc:.....

C315. Dị ứng thức ăn: Loại thức ăn:.....

C316. Dị ứng hóa chất: Tên hóa chất:.....

C317. Điều kiện sinh hoạt:

C3171.Nhà ở của bệnh nhân:

- | | |
|------------------------|-----------------------|
| 1. Thành phố | 2. Nông thôn |
| 3. Khu công nghiệp mới | 4. Khu công nghiệp cũ |
| 5. Tầng một | 6. Sát mặt đất |

7. Âm thấp

8. Thông khi kém

C3172. Phòng ngủ có:

1. Trãi thảm 2. Đệm giường gồi vải 3. Chăn gồi lông vũ

C318. Người bệnh thường xuyên tiếp xúc với:

1. Khói 2. Bụi 3. Khói thuốc lá
4. Chó, mèo 5. Chim, gia cầm 6. Gia súc

3.2. Gia đình:

C321. Có ai bị mắc bệnh như đã nêu trong phần tiền sử cá nhân?

1. Bố hoặc mẹ 2. Bố và mẹ 3. Anh chị em ruột
4. Con cái 5. Ông, bà 6. Họ hàng

3.3. Các thuốc đã dùng từ trước

C331. Thuốc đã dùng.....

C332. Cách đây bao nhiêu lâu:.....

4. Khám lâm sàng:

4.1. Tình trạng toàn thân:

C411. Mạch.....

C412. Nhiệt độ

C413. Huyết áp.....

4.2. Khám chuyên khoa:

C421. Niêm mạc mũi:

1. Nhợt màu 2. Xung huyết

C422. Dịch tiết

1. Trong 2. Nhầy 3. Đặc 4. Lẫn máu

C423. Khe giữa

1. Có dịch 2. Phù nề 3. Thoái hóa

C424. Cuốn giữa

1. Đảo chiều 2. Xoang hơi 3. Thoái hóa đuôi 4. TH toàn bộ

C425. Cuốn dưới

1. Cường tụ 2. Xơ hóa 3. Quá phát 4. Quá phát đuôi

C426. Đáp ứng của cuồn dưới với Ephdrine

1. Co hồi tốt 2. Co hồi chậm 3. Không co hồi

C427. Vách ngăn:

1. Vẹo 2. Gai 3. Mào 4. Dây chân

C428. Polyp mũi

1. Độ 1 2. Độ 2 3. Độ 3

C429. Họng:

1. Niêm mạc nhợt 2. Niêm mạc đỏ 3. Nhiều TC Lympho

C4210. Amydan

1. Quá phát 2. Teo 3. Hốc

C4211.Tai :

1. Màng nhĩ thủng 2. Màng nhĩ lõm 3. Viêm tai thanh dịch

4.3. Các cơ quan khác:

C431. Phổi

1. Ran rít, ran ngáy 2. Ran ẩm 3. Ran nổ

C432. Mắt

1. Viêm kết mạc 2. Cận 3. Viễn

4.4. Kết quả cận lâm sàng:

Các thông số	Trước điều trị
Test lấy da	
Test kích thích mũi	
Phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu	
Phản ứng phân hủy Mastocyte	
Định lượng IgE toàn phần huyết thanh	
Định lượng IgE đặc hiệu huyết thanh	
Định lượng IgG toàn phần huyết thanh	

5. Khám sau điều trị 6 tháng:

5.1. Tình trạng toàn thân:

C511. Mạch.....

C512. Nhiệt độ

C513. Huyết áp.....

5.2. Khám chuyên khoa:

C521. Niêm mạc mũi:

1. Nhợt màu 2. Xung huyết

C522. Dịch tiết

1. Trong 2. Nhầy 3. Đặc 4. Lẫn máu

C523. Khe giữa

1. Có dịch 2. Phù nề 3. Thoái hóa

C524. Cuốn giữa

1. Đảo chiều 2. Xoang hơi 3. Thoái hóa đuôi 4. TH toàn bộ

C525. Cuốn dưới

1. Cương tụ 2. Xơ hóa 3. Quá phát 4. Quá phát đuôi

C526. Đáp ứng của cuốn dưới với Ephdrine

1. Co hồi tốt 2. Co hồi chậm 3. Không co hồi

C527. Vách ngăn:

1. Vẹo 2. Gai 3. Mào 4. Dây chân

C528. Polyp mũi

1. Độ 1 2. Độ 2 3. Độ 3

C529. Họng:

1. Niêm mạc nhợt 2. Niêm mạc đỏ 3. Nhiều TC Lympho

C5210. Amydan

1. Quá phát 2. Teo 3. Hốc

C5211. Tai :

1. Màng nhĩ thủng 2. Màng nhĩ lõm 3. Viêm tai thanh dịch

5.3. Các cơ quan khác:

C531. Phổi

1. Ran rít, ran ngáy 2. Ran ẩm 3. Ran nổ

C532. Mắt

1. Viêm kết mạc 2. Cận 3. Viễn

7. Kết quả khám, điều trị thuốc không đặc hiệu:

Ngày:...../...../20.....

Biểu hiện:

.....

.....

Thuốc:

.....

.....

Ngày:...../...../20.....

Biểu hiện:

.....

.....

Thuốc:

.....

Ngày:...../...../20.....

Biểu hiện:

.....

.....

Thuốc:

.....

Ngày..... tháng..... năm 20.....

Bác sỹ làm bệnh án

PHỤ LỤC 3
PHIẾU ĐIỀU TRA VIÊM MŨI DỊ ỨNG

Mã số: PV.....

I. Thông tin chung:

Họ và tên:..... Năm sinh: 19.....Nam/Nữ

Địa dư: 1. Nội thành 2. Ngoại thành

Trường:.....Lớp.....

Địa chỉ:..... Điện thoại.....

II. Khai thác tiền sử dị ứng:

C21. Người bệnh có bị

- | | | |
|-----------------------|------------|-------------------|
| 1. Chàm sơ sinh | 2. Eczema | 3. Hen phế quản |
| 4. Viêm mũi quanh năm | 5. Sốt mùa | 6. Viêm kết mạc |
| 7. Dị ứng thuốc | 8. Mày đay | 9. Dị ứng thức ăn |

C22. Các triệu chứng mũi

1. Ngứa mũi 2. Hắt hơi 3. Ngạt mũi 4. Chảy mũi:

C23. Các triệu chứng có thể xuất hiện

1. Quanh năm 2. Theo mùa

C23. Các tháng bị nặng nhất:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

C24. Các triệu chứng thường xảy ra nhất khi:

1. Trong nhà 2. Ngoài đường 3. ở trường 4. Thay đổi thời tiết

C25. Nhà của người bệnh:

1. Nông thôn 2. Thành phố 3. Nhà cũ 4. Nhà mới
5. Một tầng 6. Âm thấp 7. Thông khí kém

C26. Các triệu chứng trên xuất hiện vào lúc:

1. Ban ngày 2. Đêm 3. Trên giường 4. Khi thức
5. Khi ngủ 6. Khi rũ chăn chiếu 7. Quét dọn nhà

C27. Trong phòng ngủ có:

1. Trái thảm
2. Đệm, gối bằng vải
3. Đệm, gối lông chim
4. Trái chiếu cói

C28. Người bệnh thường xuyên tiếp xúc với:

1. Bụi khi dọn nhà
2. Bụi khi xếp sách vở
3. Các bụi khác

C29. Các triệu chứng xuất hiện khi tiếp xúc với:

1. Bụi nhà
2. Cỏ
3. Lông vũ
4. Cây cối
5. Các chất khác

C210. Các triệu chứng xuất hiện khi ăn uống:

1. Tôm cua cá ốc
2. Sữa
3. Trứng
4. Nhộng tằm

C211. Xuất hiện:

1. Ngay sau khi ăn
2. Sau vài ngày

C212. Các thuốc gây dị ứng:

Tên thuốc (nếu có):

C213. Viêm da, chàm, phù mắt khi tiếp xúc với hóa chất:

1. Không
2. Có

C214. Nổi mào đay:

1. Không
2. Có
3. Khi nóng
4. Khi lạnh

III. Khám lâm sàng:

3.1. Tình trạng toàn thân:

C311. Mạch.....

C312. Nhiệt độ

C313. Huyết áp.....

4.2. Khám chuyên khoa:

C321. Niêm mạc mũi:

1. Nhợt màu
2. Xung huyết

C322. Dịch tiết

1. Trong
2. Nhầy
3. Đặc
4. Lẫn máu

C323. Khe giữa

1. Có dịch
2. Phù nề
3. Thoái hóa

C324. Cuốn giữa

1. Đảo chiều 2. Xoang hơi 3. Thoái hóa đuôi 4. TH toàn bộ

C325. Cuốn dưới

1. Cương tụ 2. Xơ hóa 3. Quá phát 4. Quá phát đuôi

C326. Đáp ứng của cuốn dưới với Ephdrine

1. Co hồi tốt 2. Co hồi chậm 3. Không co hồi

C327. Vách ngăn:

1. Vẹo 2. Gai 3. Mào 4. Dây chân

C328. Polyp mũi

1. Độ 1 2. Độ 2 3. Độ 3

C329. Họng:

1. Niêm mạc nhạt 2. Niêm mạc đỏ 3. Nhiều TC Lympho

C3210. Amydan

1. Quá phát 2. Teo 3. Hốc

C3211. Tai :

1. Màng nhĩ thủng 2. Màng nhĩ lõm 3. Viêm tai thanh dịch

3.3. Các cơ quan khác:

C331. Phổi

1. Ran rít, ran ngáy 2. Ran ẩm 3. Ran nổ

C332. Mắt

1. Viêm kết mạc 2. Cận 3. Viễn

IV. Kết quả test lấy da:

C41. Kết quả

1. Âm tính 2. Dương tính

C42. Mức độ dương tính:

1. (+) 2. (++) 3. (+++) 4. (++++)

Người điều tra

Phụ lục 4

BẢNG ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CHO BỆNH NHÂN VIÊM MŨI DỊ ỨNG

Bạn hãy nghĩ đến những ảnh hưởng của các triệu chứng tại mũi/mắt đến cuộc sống của mình. Chúng tôi đặc biệt chú ý đến những hoạt động mà bạn vẫn thường làm mà bị giới hạn bởi các triệu chứng tại mũi mắt. Bạn coi chúng bị giới hạn khi bạn ít làm hơn, hoặc làm với hiệu quả kém hơn, hay giảm hứng thú khi thực hiện hoạt động. Đó là những hoạt động bạn vẫn làm hàng ngày hoặc quan trọng, hoặc là bạn thực hiện thường xuyên trong suốt thời gian nghiên cứu.

Dưới đây là danh sách các hoạt động dùng để đánh giá, hãy chọn ra 3 hoạt động bị hạn chế nhất trong tuần qua:

1. Đạp xe	9. Sử dụng máy tính
2. Đọc sách	10. Chơi thể thao
3. Làm việc nhà	11. Tham gia các hoạt động xã hội
4. Làm bài tập	12. Đi bộ
5. Làm vườn/ ruộng	13. Ăn uống
6. Mua bán	14. Nói chuyện
7. Xem tivi	
8. Các hoạt động ngoài trời	

1. HOẠT ĐỘNG

Tên hoạt động	Không ảnh hưởng	Đôi lúc ảnh hưởng	Ảnh hưởng ít	Ảnh hưởng vừa	Ảnh hưởng nhiều	Ảnh hưởng rất nhiều	Ảnh hưởng trầm trọng	Không thực hiện được
	0	1	2	3	4	5	6	9
1.								
2.								
3.								

2. CÁC VẤN ĐỀ THỰC HÀNH:

Bạn bị ảnh hưởng như thế nào bởi mỗi triệu chứng sau trong suốt tuần trước như thể là hậu quả của những triệu chứng tại mũi/mắt?

	Không ảnh hưởng	Đôi lúc ảnh hưởng	Ảnh hưởng ít	Ảnh hưởng vừa	Ảnh hưởng nhiều	Ảnh hưởng rất nhiều	Ảnh hưởng trầm trọng
	0	1	2	3	4	5	6
14. Bất tiện khi mang khăn lau							
15. Bất tiện khi lau mũi/ mắt							
16. Bất tiện khi hít mũi							

3. CÁC TRIỆU CHỨNG TẠI MŨI

Bạn bị ảnh hưởng như thế nào bởi mỗi triệu chứng sau trong suốt tuần trước?

	Không ảnh hưởng	Đôi lúc ảnh hưởng	Ảnh hưởng ít	Ảnh hưởng vừa	Ảnh hưởng nhiều	Ảnh hưởng rất nhiều	Ảnh hưởng trầm trọng
	0	1	2	3	4	5	6
17. Nghẹt mũi							
18. Chảy nước mũi							
19. Hắt hơi							
20. Chảy nước mũi sau							

4. CÁC TRIỆU CHỨNG TẠI MẮT

Bạn bị ảnh hưởng như thế nào bởi mỗi triệu chứng sau trong suốt tuần trước?

	Không ảnh hưởng	Đôi lúc ảnh hưởng	Ảnh hưởng ít	Ảnh hưởng vừa	Ảnh hưởng nhiều	Ảnh hưởng rất nhiều	Ảnh hưởng trầm trọng
	0	1	2	3	4	5	6
21. Ngứa mắt							
22. Chảy nước mắt							
23. Đau mắt							
24. Sung mắt							

PHỤ LỤC 5

MẪU KHAI THÁC TIỀN SỬ DỊ ỨNG CỦA ISAAC – 1994

(International study of allergy and asthma childhood – 1994)

Khai thác tiền sử dị ứng có tính điểm

1. Tiền sử dị ứng gia đình:

Bố	Nếu có	2 điểm
Mẹ	Nếu có	2 điểm
Anh chị em ruột	Nếu có	2 điểm
Họ bên Bố	Nếu có	1 điểm
Họ bên Mẹ	Nếu có	1 điểm

2. Tiền sử dị ứng bản thân, có các bệnh tái diễn:

Chàm dị ứng, eczema	Nếu có	2 điểm
Viêm mũi dị ứng	Nếu có	2 điểm
Hen phế quản	Nếu có	2 điểm
Mày đay sần ngứa	Nếu có	1 điểm
Dị ứng thuốc	Nếu có	1 điểm
Dị ứng thức ăn	Nếu có	1 điểm
Phù Quink(phù mắt, môi)	Nếu có	1 điểm

3. Khó thở và ho khi chơi hoặc khi gắng sức: 3 điểm

4. IgE toàn phần tăng (qua test da dương tính): 1 điểm

5. Tăng bạch cầu ái toan trong máu: 1 điểm

6. Đáp ứng nhanh với thuốc kích thích β_2 : 4 điểm

Bệnh nhân được chẩn đoán có tiền sử dị ứng khi tổng số điểm > 8