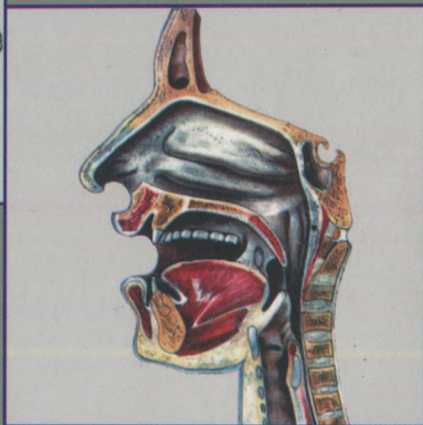


TS. VŨ VĂN SẢN

# VIÊM MŨI DỊ ỨNG và VIÊM MŨI VẬN MẠCH



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

TS. VŨ VĂN SẢN

**VIÊM MŨI DỊ ỨNG  
VÀ VIÊM MŨI VẬN MẠCH**

*(Tái bản lần thứ nhất có sửa chữa)*

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC  
HÀ NỘI – 2010**



## Lời nói đầu

Bạn đọc thân mến !

Các bạn đang có trong tay một cuốn sách tuy nhỏ bé song vô cùng hữu ích. Cuốn sách này giúp bạn hiểu cận kề, sâu xa hơn về một dạng bệnh thường gặp trong cộng đồng: bệnh viêm mũi, nó giúp bạn tìm ra hướng giải quyết cơ bản một loại bệnh mà trong tâm trí nhiều người vẫn cho rằng dai dẳng khó chữa.

Bệnh viêm mũi, nếu như từ nửa thế kỷ về trước, ít người quan tâm, thì trong vài thập kỷ gần đây, nó thành một vấn đề nổi cộm trong y học bởi sự gia tăng nhanh chóng về tỷ lệ mắc, sự đa dạng về bệnh cảnh lâm sàng.

Bệnh viêm mũi gắn liền với sự ô nhiễm môi trường. Là cửa ngõ đường hô hấp, mũi thường xuyên phải tiếp xúc với mọi yếu tố lẫn trong không khí thở, vì vậy, không khí càng ô nhiễm, bệnh mũi càng có nguy cơ xuất hiện nhiều hơn.

Nói tới viêm mũi, phải nghĩ ngay tới hai dạng bệnh điển hình là *viêm mũi dị ứng* và *viêm mũi vụn mạc*. Đây là hai dạng bệnh khác nhau, song biểu hiện lâm sàng lại khá giống nhau, nếu như không xem xét kỹ lưỡng, nhiều thầy thuốc sẽ dễ dàng kết luận ngay là *viêm mũi dị ứng* cho tất cả các trường hợp chảy mũi, hắt hơi, ngạt mũi..., vì vậy mà đưa ra hướng giải quyết không thoả đáng, kết quả điều trị sẽ không như mong muốn.

Nếu như *viêm mũi dị ứng* là phản ứng của niêm mạc mũi qua trung gian là kháng thể dị ứng IgE, thì *viêm mũi vụn mạc* lại là biểu hiện do mất thăng bằng hệ thần kinh thực vật tại niêm mạc mũi nói riêng và mất thăng bằng thần kinh thực vật toàn thân nói chung.

Vì vậy giải quyết bệnh *viêm mũi dị ứng* là phát hiện dị nguyên để loại trừ hoặc hạn chế tác dụng của chúng, còn đối với *viêm mũi vận mạch* lại là vấn đề làm thế nào để lập lại sự cân bằng thần kinh thực vật toàn trạng và tại niêm mạc mũi.

Cuốn sách nhỏ này còn giúp các bạn bổ sung thêm cho mình những kiến thức cần thiết để chẩn đoán xác định *viêm mũi dị ứng* và *viêm mũi vận mạch*. Ngoài ra bạn còn có thêm những kiến thức bổ ích trong vấn đề điều trị cụ thể từng dạng bệnh viêm mũi. Đồng thời, bằng những dẫn chứng cụ thể từ các số liệu nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước, bạn đọc sẽ có thêm tầm nhìn khái quát về hướng điều trị, nghiên cứu về bệnh viêm mũi hiện nay.

Một số kiến thức cơ sở về miễn dịch học, góp phần giải thích cơ chế bệnh sinh và giúp chẩn đoán phân biệt từng dạng bệnh cũng được cập nhật trong cuốn sách này.

Tôi xin bày tỏ lòng cảm ơn chân thành tới các nhà khoa học: GS.TS. Lương Sỹ Cần; GS. TS. Ngô Ngọc Liên; PGS. TS. Phạm Khánh Hoà; PGS. TSKH. Vũ Minh Thục; PGS. TS. Phạm Văn Thúc đã có những ý kiến quý báu giúp tôi trong quá trình biên soạn cuốn sách.

Tuy nhiên với khả năng cập nhật còn hạn chế, kinh nghiệm ít ỏi, cuốn sách chắc sẽ không tránh khỏi những thiếu sót. Rất mong bạn đọc quan tâm và góp ý.

Xin trân trọng cảm ơn!

*Tác giả*

*Tiến sĩ VŨ VĂN SÂN*

**Chủ nhiệm Bộ môn Tai mũi họng,  
Trường Đại học Y Hải Phòng**

# Mục lục

	<i>Trang</i>
<i>Lời nói đầu</i>	3
<b>Phần 1: NHỮNG KHÁI NIỆM CƠ BẢN VỀ BỆNH MŨI</b>	<b>7</b>
Một số khái niệm và thuật ngữ	7
Dịch tế học	12
Cấu trúc và hoạt động của niêm mạc mũi	19
<b>Phần 2: VIÊM MŨI KHÔNG NHIỄM TRÙNG</b>	<b>26</b>
Viêm mũi dị ứng	26
Viêm mũi không dị ứng	54
<b>Phần 3: CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM MŨI KHÔNG NHIỄM TRÙNG</b>	
	<b>66</b>
Các phương pháp chẩn đoán viêm mũi dị ứng in vivo	66
Các phương pháp chẩn đoán viêm mũi dị ứng in vitro	75
Các tế bào tham gia các phản ứng dị ứng	85
Điều trị viêm mũi dị ứng bằng giảm mẫn cảm đặc hiệu	96
Điều trị không đặc hiệu viêm mũi dị ứng và viêm mũi vận mạch: điều trị bằng thuốc	119
Điều trị ngoại khoa đối với viêm mũi dị ứng và viêm mũi vận mạch	145
<i>Tài liệu tham khảo</i>	155



## Phần 1

# **NHỮNG KHÁI NIỆM CƠ BẢN VỀ BỆNH MŨI**

## **MỘT SỐ KHÁI NIỆM VÀ THUẬT NGỮ**

### **1. Viêm mũi hay bệnh mũi?**

Đã từ lâu, thuật ngữ "viêm mũi" (*Rhinitis*) được dùng để đề cập tới quá trình viêm của niêm mạc mũi. Tuy nhiên, biểu hiện kinh điển về viêm nhiễm của một tổ chức là sưng nóng đỏ đau trong trường hợp này lại không hữu dụng cho chẩn đoán. Trên lâm sàng khi chẩn đoán viêm mũi, người ta phải dựa vào các biểu hiện của phản ứng mũi như chảy mũi, ngứa mũi, hắt hơi, ngạt tắc mũi... Vấn đề là nhiều khi những biểu hiện trên có thể xảy ra mà không có viêm nhiễm ở tổ chức, nên một số tác giả đề nghị dùng thuật ngữ "bệnh mũi" (*Rhinopathy*). Thuật ngữ này đúng là chuẩn xác hơn song trên thực tế lại không được dùng.

### **2. Bình thường hay bệnh lý?**

Chúng ta đã biết việc định nghĩa hen phế quản trước đây từng gây tranh cãi trong nhiều năm giữa các nhà hô hấp và dị ứng học. Do vậy cũng chẳng có gì ngạc nhiên khi việc xác định và phân loại bệnh viêm mũi bao gồm cả các tiêu chuẩn về bệnh nguyên (*nh nhiễm trùng, dị ứng*) còn gây những phức tạp nhiều hơn nữa. Thêm vào đó, rất khó phân biệt rõ ràng giữa trạng thái bình thường và bệnh lý. Bởi vì mọi người đều thỉnh thoảng có những triệu chứng viêm mũi, nhưng điều đó không có nghĩa nhất thiết là họ mắc bệnh viêm mũi.



Vì những lý do trên, chỉ tiêu về số lượng các triệu chứng, thời lượng biểu hiện là cần thiết để phân biệt rõ ràng giữa trạng thái bình thường hay bệnh lý. Song hiện tại vẫn chưa có cuộc điều tra dịch tễ nào sử dụng những tiêu chuẩn chẩn đoán nghiêm ngặt để cho phép ta xác định được những ranh giới bình thường và bất thường.

Người thầy thuốc đa khoa có thể được hướng dẫn bằng cách hỏi bệnh nhân xem anh ta có biểu hiện bệnh như thế nào trong một ngày, bao nhiêu lần ngứa mũi, chảy mũi và hắt hơi v.v... Chắc chắn nhất là ghi vào phiếu theo dõi triệu chứng.

### 3. Viêm mũi nhiễm trùng và không nhiễm trùng

Viêm mũi được phân thành hai nhóm chính: Viêm mũi nhiễm trùng và viêm mũi không nhiễm trùng. Mỗi nhóm lại gồm một số thể bệnh riêng. Thông thường, việc chẩn đoán viêm mũi mũi (*nhễm trùng*) được dựa trên những triệu chứng mũi, tính chất của mũi cùng với sự phối hợp các triệu chứng của đường hô hấp dưới và toàn thân có sốt, ớn lạnh. Song đôi khi vẫn có thể bị lẫn lộn với viêm mũi không nhiễm trùng. Do những thói quen về lâm sàng thường ngày nên việc chẩn đoán bệnh do virus hay vi khuẩn thường không được các thầy thuốc dựa trên sự nhận dạng vi khuẩn đặc hiệu. Sự phân biệt giữa viêm mũi nhiễm trùng (*có mũi*) hay không nhiễm trùng (*không có mũi*) lại thường dựa trên những đặc điểm nhìn đại thể của dịch mũi (*đặc vàng, trắng nhờ hay là trong và loãng*) hoặc đôi khi soi kính hiển vi tìm bạch cầu đa nhân trung tính .

### 4. Dị ứng hay không dị ứng?

Việc chẩn đoán dị ứng hô hấp thường phải được thống nhất dựa trên sự hội đủ các yếu tố: khai thác tiền sử dị ứng, khám lâm sàng và kết quả của test dị ứng. Tất nhiên là không kể trường hợp dị ứng thức ăn vì đây vấn đề vẫn còn đang được tranh luận.

Trong viêm mũi dị ứng, hai dạng điển hình thường gặp nhất là *viêm mũi dị ứng theo mùa* và *viêm mũi dị ứng quanh năm*. Tuy nhiên, việc phân biệt hai dạng bệnh này đôi khi cũng khá phức tạp.

*Viêm mũi dị ứng theo mùa* là một thuật ngữ được chấp nhận cho những trường hợp sốt cỏ khô hoặc dị ứng phấn hoa vì hoa cỏ thường nở theo mùa nhất định trong một năm. Nhưng viêm mũi dị ứng phấn hoa đôi khi cũng có thể thấy quanh năm ở vùng nhiệt đới có nhiều loại cây cỏ đa dạng. Còn *viêm mũi dị ứng quanh năm* thường là dị ứng với nấm mốc hoặc bụi nhà, bọ nhà. Tuy nhiên ở dạng này cũng có thể thấy các triệu chứng tăng theo mùa ở những vùng ôn đới.

Đối với viêm mũi không dị ứng, dạng viêm mũi vận mạch thực sự chiếm đa số. Viêm mũi vận mạch vì thế được coi như một đại diện chính của viêm mũi không dị ứng.

Thuật ngữ "*Viêm mũi vận mạch*" vốn dĩ được sử dụng cho viêm mũi không nhiễm trùng, viêm mũi không dị ứng vì một thuật ngữ dương tính được ưa dùng hơn một thuật ngữ âm tính kép. *Viêm mũi không dị ứng*, nếu là một thuật ngữ chẩn đoán thì không rõ ràng, vì viêm mũi nhiễm trùng cũng có thể là "*không dị ứng*". Một số tác giả còn đề nghị là hai từ "*Viêm mũi vận mạch*" và *viêm mũi quanh năm không dị ứng* nên được sử dụng đồng nghĩa cho viêm mũi mạn tính không mưng mủ mà không rõ nguyên nhân.

## **5. Các phân nhóm khác nhau của viêm mũi không dị ứng**

### **5.1. Phân nhóm eosinophilic và Non - eosinophilic**

Viêm mũi không dị ứng quanh năm là thể loại phức tạp, bao gồm ít nhất hai phân nhóm. Một phân nhóm đặc trưng bởi sự tăng tiết bạch cầu ưa acid (*Eosinophilic*). Loại này thường sinh ra polyp mũi, viêm xoang quá phát niêm mạc, hen phế quản

thực sự, không dung nạp acid acetylsalicylic và đáp ứng tốt với thuốc kháng histamin và nhất là steroid. Những đặc tính này thường không có đối với phân nhóm còn lại. Hầu hết các nhà lâm sàng đều không soi kính hiển vi dịch mũi tìm bạch cầu ưa acid và không hiểu với đánh giá vi thể. Hơn nữa, sự đặc hiệu, tính nhạy cảm và ổn định của các xét nghiệm lại không được phân tích hoàn hảo.

Ít nhất có 3 xét nghiệm được xem là cần thiết cho việc chẩn đoán đặc hiệu bệnh này. Do vậy, dù rằng việc phân loại bệnh nhân có viêm mũi không dị ứng thành hai phân nhóm eosinophilic và Non- eosinophilic là không hợp lý cho chẩn đoán lâm sàng, nhưng nó quan trọng để nhận ra rằng: viêm mũi không dị ứng quanh năm không phải là một bệnh thuần nhất trong nghiên cứu cũng như trong khám lâm sàng. Những bệnh nhân này có thể có nhiều kiểu đáp ứng khác nhau trong điều trị.

## **5.2. Viêm mũi do thuốc**

◆ Viêm mũi do dùng thuốc (Rhinitis medicamentosa), có thể chỉ do nhỏ thuốc tại chỗ. Bệnh phát triển sau khi dùng thuốc co mạch mũi kéo dài. Ngoài ra viêm mũi còn có thể do dùng thuốc hạ huyết áp, an thần có tác dụng đối kháng với  $\alpha$ - adrenoceptor. Thuốc tránh thai và kháng giáp cũng có thể gây ngạt mũi.

## **5.3. Một số thể viêm mũi khác**

Viêm mũi do thai nghén cũng là tình trạng nằm trong số này, thường là hậu quả của thay đổi nội tiết. Một số trường hợp có ngạt mũi kéo dài và triệu chứng viêm xoang, các biểu hiện này sẽ mất sau khi sinh nở.

Viêm mũi kích thích: Khái niệm dành cho những phản ứng mũi đối với các tác nhân kích thích không có tính chất dị nguyên như mùi hơi lạ, không khí lạnh, gặp nhiều ở những người làm công tác văn phòng, trong phòng kín máy lạnh.

## 6. Chẩn đoán phân biệt viêm mũi với một số bệnh khác ở mũi

Một số bệnh ở mũi không nằm trong khái niệm trên cần được phân biệt. Hẹp tịt bẩm sinh của mũi sau cùng là nguyên nhân ngạt mũi một bên kèm chảy mũi ở trẻ nhỏ. Ở tuổi này, dị vật mũi còn gặp nhiều hơn. VA cũng là nguyên nhân gây thở miệng. Vẹo vách ngăn (*dạng chữ S*) cũng là nguyên nhân gây ngạt khá rõ.

Còn ngạt mũi ở người lớn ít khi do vẹo vách ngăn, trừ khi bệnh nhân bị chấn thương, gãy, sập xương mũi, song dấu sao sự phù nề niêm mạc khi viêm mũi cũng có thể làm cho vẹo vách ngăn có dấu hiệu lâm sàng.

Các khối u ác tính ở mũi xoang và bệnh u hạt Wegener cũng thường bắt đầu với các triệu chứng không đặc hiệu. Vì vậy chẩn đoán ban đầu là viêm mũi vận mạch hoặc viêm mũi nhiễm trùng ở những ca này không phải là không thường xuyên xảy ra. Chụp X quang xoang và soi mũi sẽ gợi ý cho chẩn đoán đúng. Soi mũi là thủ thuật đơn giản, bắt buộc phải làm với những bệnh nhân có triệu chứng một bên, có nhầy mũi máu và đau. Nếu nghi ngờ phải soi nhiều lần và dùng ống soi mềm tốt hơn nếu có nghi ngờ bệnh ác tính.

## 7. Các biện pháp thực tế để chẩn đoán viêm mũi

Vì viêm mũi có bệnh cảnh lâm sàng đa dạng nên việc chẩn đoán xác định thể loại có vai trò đặc biệt quan trọng, giúp thầy thuốc đưa ra quyết định điều trị đúng đắn.

Trước hết, loại *trừ những bệnh khác* và những *cấu trúc bất thường*, sau đó *phân biệt giữa bệnh nhiễm trùng và không nhiễm trùng*. Tách riêng nhóm bệnh nhân *dị ứng* và *không dị ứng* trên cơ sở hỏi tiền sử, làm test da, IgE, RAST. Chia những bệnh nhân không dị ứng thành dưới nhóm Eosinophilic và Non - Eosinophilic dựa theo đáp ứng của biện pháp soi kính hiển vi dịch phết mũi và được trị liệu.

Nếu biện pháp soi kính hiển vi dịch phết mũi không thực hiện được, thì biện pháp kế tiếp là dùng thuốc và bám theo dõi triệu chứng chi tiết.

Bệnh sử, nhất là khi có bảng ghi triệu chứng hàng ngày theo dõi trong 2 tuần sẽ cho thấy đặc điểm của bệnh nhân dựa trên những triệu chứng nổi bật "*ngứa mũi*" "*hắt hơi*", "*chảy mũi*", "*tắc mũi*" đòi hỏi những biện pháp khác nhau và đáp ứng thuốc cũng khác nhau.

## DỊCH TỄ HỌC

### 1. Giới thiệu

Dịch tễ học của viêm mũi dị ứng được quan tâm bởi nhiều lý do:

- Tỷ lệ mắc cao và sự đa dạng hoá với những yếu tố căn nguyên khác nhau, những liên quan này có thể được điều tra kỹ hơn bằng những phương pháp khác.
- Giúp hiểu được vai trò tác động của hệ thống y tế ở nhiều mức độ.
- Chiến lược khảo sát và điều trị sẽ được điều chỉnh tốt hơn về tầm cỡ. Đánh giá được đầy đủ sự phát triển theo lịch sử tự nhiên của bệnh.
- Việc mô tả thoả đáng dịch tễ học về viêm mũi dị ứng trên quan điểm phục vụ sức khoẻ cộng đồng chỉ có thể được thực hiện bằng thu gom số liệu về tần số xuất hiện bệnh trong cộng đồng cũng như qua công tác chăm sóc sức khoẻ ban đầu.

Cho đến nay, sự hiểu biết về dịch tễ học của viêm mũi dị ứng thực ra còn rời rạc vì cả những số liệu trong dân cư và

thông tin từ mức chăm sóc sức khỏe ban đầu đều khó tìm, ít nhiều thiếu hụt, khó có thể so sánh. Hơn nữa, những chỉ tiêu nghiêm ngặt để xác định viêm mũi lại không có, cho nên sự phân biệt giữa trạng thái bình thường và bệnh lý hiện tại đều dựa vào bản thân người bệnh. Cũng như vậy, sự phân biệt giữa viêm mũi nhiễm trùng và không nhiễm trùng thường phải dựa vào bệnh sử. Và một tồn tại nữa là những nghiên cứu rộng rãi trong cộng đồng đôi khi vì những lý do nào đó đã không làm test dị ứng. Vì vậy, phân biệt giữa viêm mũi dị ứng và viêm mũi không dị ứng thường không chắc chắn.

Mục đích chính của mỗi cuộc điều tra là phải mô tả dịch tễ học của viêm mũi dị ứng và không dị ứng, viêm mũi nhiễm trùng và không nhiễm trùng trong cộng đồng và trong những bệnh nhân được hỏi bệnh dựa trên nghiên cứu mang tính dịch tễ học cơ bản.

## **2. Một số thuật ngữ xác định**

Tỷ lệ mắc mới của bệnh (*incidence rate*) được xác định bằng số ca mới mắc trong 1 năm tính trên 100 người. Tỷ lệ phân bố bệnh trong 1 năm (*prevalence rate*) là số ca bệnh hiện đang mắc trong thời kỳ 1 năm trên 100 người. Tỷ lệ bệnh tích lũy (*cumulative prevalence rate*) là tất cả số người đã từng mắc bệnh tính trên 100 người.

## **3. Giới thiệu sơ lược một số nghiên cứu về dịch tễ học**

### **3.1. Những nghiên cứu ở trong nước**

Các thống kê dịch tễ học gần đây ở trong nước cho thấy, nhiều địa phương trong cả nước, viêm mũi dị ứng chiếm tỷ lệ từ 10 - 20 % dân số (Theo Nguyễn Văn Hương, Phạm Văn Thức và một số tác giả khác). Khu vực Hà Nội: khoảng 30 % (Nguyễn Năng An và cộng sự), tương ứng với 2,5% - 3,5% tổng số người bệnh đến khám bệnh ở mọi chuyên khoa và chiếm một phần đáng kể trong kinh phí dành cho y tế.

### 3.2. Những nghiên cứu ở nước ngoài

Một nghiên cứu ở toàn bộ cộng đồng Techumseh - Michigan của Broder I, Higgins MW và cộng sự năm 1974 gồm 10.000 người cho thấy tỷ lệ mắc mới của bệnh viêm mũi dị ứng là 0,5% (2% trong 4 năm). Tỷ lệ phân bố bệnh là 7,5% ở đàn ông, 8,2% ở phụ nữ, và tỷ lệ tích lũy vào khoảng 10% tính cho cả hai giới.

Trong một nghiên cứu khá rộng ở Thụy Điển, Edfors-Lubs tìm thấy tỷ lệ tích lũy của bệnh viêm mũi dị ứng là 15% ở nam giới, 14% ở phụ nữ. Nghiên cứu này có thể là đại diện cho toàn dân Thụy Điển ở tuổi 42 trở lên. Vì tuổi trung bình tương đối cao thì sẽ có thể trông đợi một tỷ lệ bệnh tích lũy cao. Tuy vậy số liệu của các báo cáo thường thấp hơn con số thực tế vì người già có xu hướng quên những bệnh tật thời trẻ của mình.

Một nghiên cứu theo hướng cộng đồng ở Đan Mạch gồm 2.000 người lớn được lựa chọn ngẫu nhiên (>15 tuổi), thực hiện năm 1978, dùng bảng điều tra phỏng vấn về bệnh "sốt cỏ và bệnh giống như sốt cỏ" (sốt cỏ là từ cỏ dùng chỉ một trong các dạng viêm mũi dị ứng - TG) tỷ lệ mắc mới là 1%, tỷ lệ phân bố bệnh lưu hành trong một năm là 7%, tỷ lệ tích lũy 9%.

Các tác giả ở Anh nghiên cứu tỷ lệ mắc bệnh trong cả nước 1955 - 1956, tỷ lệ phân bố bệnh "sốt cỏ" lưu hành trong một năm là 5%, năm 1970 - 1971 là 10,6%. Như vậy có thể thấy ở Anh số người được khám có viêm mũi dị ứng đã tăng gấp đôi từ 1955 - 1971.

Những số liệu này có thể so sánh với số liệu ở Mỹ, Đan Mạch hoặc số liệu khác ở các nước thuộc bán đảo Scandinavie.

Một số kết quả nghiên cứu khác ở các nước Đông Nam Á: viêm mũi dị ứng ở Thái Lan: 38,63 %; Singapore: 39,58%; Indonesia: 41,45%. Như vậy có thể nhận thấy tỷ lệ mắc viêm mũi dị ứng khá chênh lệch giữa các vùng trên thế giới. Các nước đang phát triển có tỷ lệ mắc cao hơn so với các nước phát triển. Điều này dễ hiểu vì môi trường sống ở các nước đang phát triển có độ ô nhiễm cao hơn.

Tuy nhiên, còn nhiều yếu tố khác có ảnh hưởng tới các kết quả nghiên cứu nêu trên. Ví dụ như theo phân tích của một số tác giả nước ngoài thì dữ kiện về tỷ lệ bệnh trong thực tế phụ thuộc nhiều vào hệ thống nhập tin và việc trả tiền. Hệ thống chăm sóc sức khoẻ ban đầu của Anh và Đan Mạch đã được miễn phí trong công tác này bởi vậy có thể so sánh giữa hai nước này.

#### 4. Tuổi và giới trong viêm mũi dị ứng

Những nghiên cứu trước đây của nhiều tác giả khác nhau đều thấy rằng tỷ lệ mắc viêm mũi dị ứng ở thanh thiếu niên cao hơn ở người trung tuổi và người già. Bệnh này thường khởi phát từ lứa tuổi 5-10. Đạt tỷ lệ cao nhất ở độ tuổi 20. (Viner AS, Jackman N-1976; Pedersen PA, Weeke ER-1981). Điều này quan hệ chặt chẽ tới hàm lượng IgE trong máu của lứa tuổi này. Các kết quả xét nghiệm cho thấy rằng hàm lượng IgE trong máu đạt cao nhất ở lứa tuổi 9-16.

Về giới tính, nói chung tỷ lệ mắc viêm mũi dị ứng ở nam giới cao hơn nữ giới một chút, ở trẻ em và người trẻ tuổi thì nam thường bị mắc gấp đôi nữ, nguyên do của sự khác nhau về giới này chưa rõ nhưng lượng IgE trong máu của bé trai thường cao hơn ở bé gái ngay từ lúc sơ sinh.

Một số nghiên cứu ở châu Âu bao gồm cả test dị ứng cho sinh viên thấy tỷ lệ phân bố bệnh trong 1 năm tới 20%. Tỷ lệ rất cao này có thể giải thích là:

- Sự sử dụng bảng tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau giữa sinh viên và dân thường.
- Tỷ lệ phân bố cao hơn ở lứa tuổi này .
- Tỷ lệ phân bố bệnh trong nhóm "sống tập thể" cao hơn và tỷ lệ nam/nữ ở sinh viên cao hơn so với trong dân chúng ở cộng đồng. Hơn nữa trong cộng đồng chỉ có 1/3 tới 1/2 số người bệnh đi khám bệnh vì "Viêm mũi dị ứng".



## 5. Hen phế quản và viêm mũi dị ứng trên cùng một bệnh nhân

Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để đánh giá sự xảy ra đồng thời của hen phế quản và viêm mũi.

Một báo cáo từ Nhật Bản nêu rằng 78% bệnh nhân hen ngoại sinh có triệu chứng của mũi. Điều tra thực tiễn cho một khu vực tại London, 19% trong số 314 ca hen phế quản cũng mắc viêm mũi dị ứng. Ở Scotland trong số 121 trẻ em hen phế quản tuổi từ 10 đến 15 thì viêm mũi dị ứng chiếm 29%. Nghiên cứu trên nhóm sinh viên có 2 báo cáo nêu rằng "*Viêm mũi dị ứng*" xảy ra ở 56% và 57% người hen phế quản. Đó là những minh chứng cho sự phân bố cao của viêm mũi dị ứng trong hen phế quản, đặc biệt cao hơn trong tuổi sinh viên. Ở Đan Mạch nghiên cứu 3.000 bệnh nhân hen phế quản trong cùng 1 năm có tới 28% bị viêm mũi dị ứng. Việc xảy ra hai bệnh trên cùng một bệnh nhân với tỷ lệ cao vẫn còn là vấn đề phải nghiên cứu.

Những nghiên cứu về tỷ lệ mắc hen phế quản trong số bệnh nhân viêm mũi dị ứng ít được thực hiện hơn. Tuy nhiên, một số tác giả như Arsdel PP, Motulsky AG khi tiến hành nghiên cứu với các đối tượng là sinh viên đại học thì có 19% bệnh nhân viêm mũi dị ứng có mắc hen phế quản.

Nghiên cứu của Pedersen PA và Weeke ER ở Đan Mạch cũng cho thấy: trong số 4.400 bệnh nhân viêm mũi dị ứng thì 17% có hen phế quản.

Theo dõi về thứ tự xuất hiện của hai bệnh nói trên, trong một nghiên cứu thấy 43% có viêm mũi dị ứng xuất hiện trước, 21% hen phế quản có trước, đồng thời cả hai là 36%. Trong số 42 sinh viên, có 64% bị viêm mũi trước tiên, 14% hen phế quản trước và 21% cả hai bệnh đồng thời (Mathews KP, Maternowski CJ).

Trong một nghiên cứu 78 học sinh phổ thông tuổi 13 đến 17 mắc cả hai bệnh thì 23% có viêm mũi dị ứng trước (từ hơn 1 năm), 41% có hen phế quản trước và 36% thấy cả hai bệnh xuất hiện đồng thời (Arsdel PP, Motulsky AG).

Trong một nghiên cứu thực tiễn cộng đồng khác thì 25% trong số 922 bệnh nhân bị hai bệnh hen và viêm mũi dị ứng có sự khởi đầu bệnh đồng thời trong cùng 1 năm, số còn lại thì trên 75% có khởi phát một bệnh trong thời gian 2 năm của bệnh kia. (Pedersen PA, Weeke ER - 1983).

Sự khởi phát đồng thời hai bệnh hen phế quản và viêm mũi dị ứng là xu hướng của căn nguyên thông thường. Thời khoảng ngắn ngủi giữa sự khởi phát của hai bệnh trong cùng một cá thể chỉ rõ rằng: cả hai đều là biểu thị của phản ứng đồng thời của đường thở.

Những kết quả trên đây cho thấy mối liên quan gần của hai loại bệnh.

## **6. Ảnh hưởng của sự khác nhau về xã hội, kinh tế và địa lý**

Những nghiên cứu thực tiễn cộng đồng ở Mỹ và một số nước Bắc Âu cho thấy tỷ lệ viêm mũi dị ứng ở thành phố cao hơn ở nông thôn. Tỷ lệ mắc ở các nước chậm phát triển thấp hơn ở các nước công nghiệp cũng phản ánh được hiện tượng này. Đáng tiếc hiện nay những số liệu về dịch tễ học trên khía cạnh này cũng không có sẵn để so sánh.

Những lý do của sự khác nhau nêu trên hiện vẫn chưa rõ. Có thể giải thích là do sự khác nhau về thói quen ăn uống sinh hoạt, về không khí thở, do các yếu tố môi trường như ô nhiễm không khí, nhiễm ký sinh vật.

Người ta thường công bố rằng viêm mũi cấp xảy ra nhiều hơn cho người ở tầng lớp xã hội cao so với tầng lớp thấp và xảy ra nhiều hơn ở người làm công tác nghiên cứu so với các nhóm người khác. Một số minh chứng ủng hộ cho tuyên bố trên như nghiên cứu của Barbee và cộng sự đã cho thấy sự liên quan thuận chiều giữa tỷ lệ test bì dương tính và mức thu nhập cũng như giáo dục. Có lẽ đây là điều liên quan tới một dạng viêm mũi dị ứng riêng biệt xuất hiện trong những năm gần đây gọi là *viêm mũi dị ứng văn phòng*, sẽ được trình bày ở chương sau.

## 7. Khoảng thời gian bị bệnh

Nhiều tác giả có xu hướng tìm hiểu xem khoảng thời gian thường xuyên bị viêm mũi dị ứng trong một đời người là bao lâu. Song cho đến nay vẫn chưa có báo cáo nào làm ở mức đủ rộng để thuyết phục. Nghiên cứu tổng thể ở Anh năm 1978 cho rằng "*Viêm mũi dị ứng*" đặc biệt là viêm mũi phấn hoa có thời khoảng kéo dài trung bình là 6 năm. Đối với vấn đề này, những bệnh nhân mắc viêm mũi dị ứng quanh năm hầu như khó xác định được hơn so với những bệnh nhân mắc theo mùa.

## 8. Liên quan của bệnh với tháng sinh

Một số nghiên cứu như của Suonimi I, Bjorksten F (1981) đặt vấn đề rằng tháng sinh có ý nghĩa nhất định đối với sự phát triển của bệnh viêm mũi dị ứng. Trong số các bệnh nhân viêm mũi dị ứng, số người sinh vào tháng 3 và tháng 4 mắc nhiều hơn và sinh vào tháng 7 thì tỷ lệ mắc ít hơn.

Nghiên cứu ở Phần Lan, những bệnh nhân bị dị ứng với phấn hoa thì phần lớn sinh vào tháng 2 và tháng 3, còn bệnh nhân dị ứng hoa cỏ thì sinh vào tháng 4 và tháng 5.

Cũng theo nghiên cứu như của Suonimi I., Bjorksten F: Ước chừng nguy cơ phát triển dị ứng phấn hoa cỏ có thể giảm đi 37% nếu mọi người đều sinh vào giai đoạn từ tháng 8 đến tháng giêng. Nguy cơ tăng bệnh viêm mũi dị ứng sẽ là gấp đôi với những người sinh vào mùa xuân. Điều đáng chú ý là tiếp xúc với phấn hoa trong vài tháng đầu lúc mới sinh sẽ làm tăng nguy cơ bị dị ứng phấn hoa tới hàng chục năm sau. Có thể là do dị nguyên tiếp xúc ở giai đoạn thiếu hụt hàm lượng IgA ở trẻ em đã dẫn tới sự miễn cảm của các lymphocyt sản xuất IgE đặc hiệu, tái kích thích nhiều năm sau và là khởi nguồn bệnh cảnh trên lâm sàng.

Như vậy có thể nhìn nhận một điều là những người sinh vào những tháng đầu năm có xu hướng dễ mắc viêm mũi dị ứng hơn những người sinh vào các tháng cuối năm.

# CẤU TRÚC VÀ HOẠT ĐỘNG CỦA NIÊM MẠC MŨI

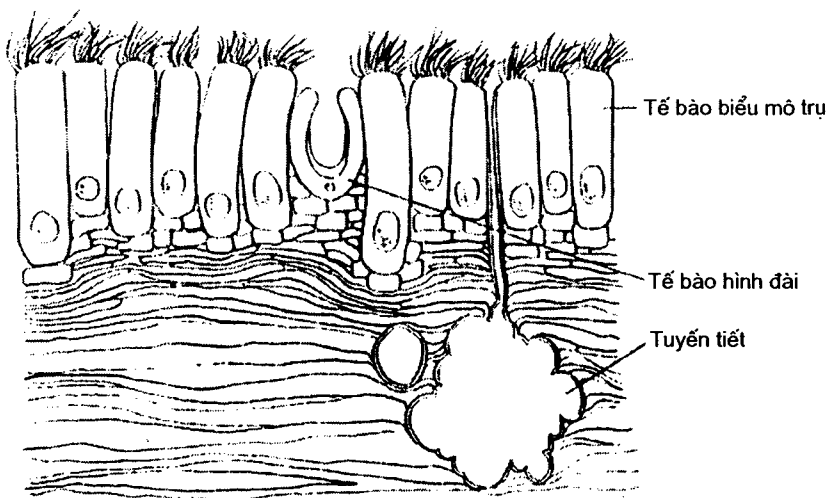
Sự hiểu biết về tổ chức học và hoạt động sinh lý của niêm mạc mũi giúp cho các thầy thuốc giải thích được một phần cơ chế đáp ứng của mũi trong các phản ứng dị ứng, qua đó đề ra những biện pháp thiết thực trong công tác khám và chữa bệnh hàng ngày. Với cấu trúc biểu mô đặc biệt, được trang bị một hệ thống mạch máu và thần kinh tự chủ phong phú, lại được cung cấp một hệ thống đáp ứng miễn dịch tại chỗ khá hoàn chỉnh. Mũi thực sự là hàng rào, cửa ngõ trong vai trò bảo vệ cơ thể.

## 1. Vài nét về cấu trúc mô học của niêm mạc mũi

### 1.1. Biểu mô

Niêm mạc mũi (không kể phần tiền đình hốc mũi) là niêm mạc hô hấp có biểu mô trụ giả tầng, gồm nhiều tế bào có lông chuyển động. Gồm 4 loại tế bào:

– Tế bào trụ có lông chuyển: chiếm khoảng 80% số lượng tế bào biểu mô đường hô hấp trên, giữ vai trò quan trọng trong hoạt động của biểu mô. Mỗi tế bào có 50-200 lông chuyển và 200-400 vi nhung mao. Mỗi lông chuyển dài từ 4-6  $\mu\text{m}$ , đường kính 0,2-0,3  $\mu\text{m}$ . Các lông chuyển đập với tần số 10-12 lần/giây ở nhiệt độ 37°C. Hoạt động của lông chuyển không nhờ điều khiển của hệ thần kinh mà do sự thay đổi của các men hoạt hoá ATP là men Dynein. Người ta đã xác định nếu thiếu men Dynein, hoạt động của các lông chuyển sẽ giảm hẳn và chức năng dẫn lưu vì thế bị đình trệ.



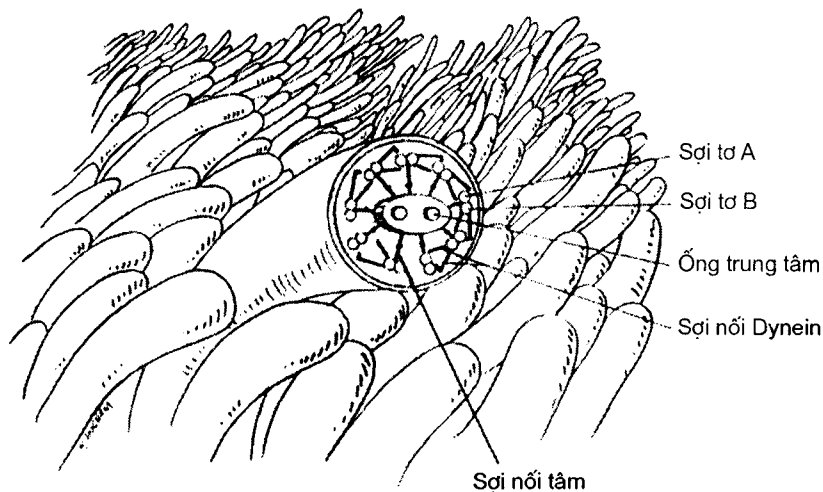
**Hình 1.1: Cấu trúc vi thể biểu mô niêm mạc mũi**

- Tế bào không có lông chuyển: trên mặt có nhiều vi nhung mao, mỗi vi nhung mao dài  $2\mu\text{m}$ , đường kính  $0,1\mu\text{m}$ . Các lông mao này có nhiệm vụ cân bằng dịch quanh các lông chuyển, giữ độ ẩm cho mũi xoang.

- Tế bào hình dài: nằm xen kẽ giữa các tế bào trụ, đứng riêng hoặc tập trung thành từng đám. Tế bào này có bộ máy Golgi và trung bào lưới phát triển, nó bài tiết chất nhầy mucin trực tiếp qua màng tế bào, đổ lên mặt trên của niêm mạc. Mật độ của tế bào này ở mũi xoang rất thay đổi. Ở mũi, mật độ tế bào này tăng từ trước ra sau, tăng nhiều ở vùng ít hay kém thông khí. Do vậy, mật độ ở trong xoang cao hơn trong mũi nhiều, nó giữ vai trò chủ yếu trong việc tiết dịch nhầy ở mũi và xoang.

- Tế bào đáy (hay tế bào thay thế): các tế bào lông có thể bị thoái hoá, bong ra (sinh lý hay bệnh lý), vì thế nó cần được thay

thể bằng các tế bào đáy. Các tế bào này nằm trên màng đáy, hình chữ nhật hoặc tam giác, khi lớp biểu mô ở trên bong ra thì các tế bào này đi lên bề mặt niêm mạc, biệt hoá để trở thành tế bào trụ có lông chuyển hoặc tế bào khác để thay thế.



Hình 1.2: Siêu cấu trúc vi nhung mao

## 1.2. Tổ chức liên kết dưới biểu mô

Nằm giữa biểu mô và cốt mạc, tạo nên mô liên kết lỏng lẻo, gồm nhiều thành phần đảm nhiệm chức năng sinh lý quan trọng của mũi.

### 1.2.1. Các tế bào

Gồm những lympho bào thâm nhập lan tràn ở lớp dưới biểu mô, có vai trò đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Các tương bào (plasmocyte) số lượng ít, nhưng ở trạng thái viêm sẽ tăng lên để tăng cường tạo globulin miễn dịch.

Các đại thực bào, dưỡng bào, bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu ưa acid có số lượng thường xuyên thay đổi, có xu hướng di chuyển về phía mặt trên của niêm mạc mũi.

### **1.2.2. Các tuyến tiết**

Đều nằm ở lớp dưới biểu mô, rải rác từ bề mặt lớp biểu mô đến tận lớp mạch máu. Các tuyến này tiết ra dịch nhầy rồi tập trung vào các ống đổ ra lớp biểu mô. Mật độ các tuyến tiết giảm dần từ cửa mũi trước ra cửa mũi sau.

Các tuyến tiết hoạt động dưới sự điều khiển của thần kinh phó giao cảm.

### **1.3. Lớp dịch nhầy**

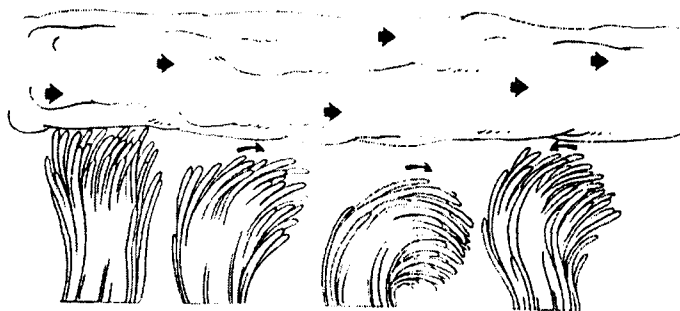
Tạo thành một màng mỏng khoảng 10 $\mu$ m bao phủ bề mặt niêm mạc mũi, nơi diễn ra các trao đổi chuyển hoá và các hoạt động sinh học. Lớp dịch nhầy đóng vai trò quan trọng trong hoạt động dẫn lưu. Những vật lạ, bụi, vi khuẩn hoặc virus sẽ được bắt giữ lại bởi dịch nhầy. Các lông chuyển hoạt động sẽ chuyển dần lớp dịch nhầy từ trước ra sau mũi và xuống họng.

## **2. Sơ lược về hoạt động sinh lý của niêm mạc mũi**

### **2.1. Hoạt động của hệ thống lông nhầy**

- Lọc khí: không khí hít vào mũi không sạch, thường lẫn các hạt nhỏ, khí độc, vi khuẩn, virus... Các hạt nhỏ này được giữ lại trong lớp dịch nhầy của mũi.

- Dẫn lưu: dịch nhầy được luân chuyển từ trước ra sau rồi xuống họng nhờ hoạt động của hệ thống lông chuyển theo hai pha: đập nhanh và đập chậm. Hoạt động này làm cho dịch nhầy được luân chuyển nhịp nhàng với tốc độ trung bình từ 3-4 mm/giây. Nếu sự dẫn lưu này không đảm bảo sẽ dẫn đến tình trạng bệnh lý ở mũi xoang.



Hình 1.3: Cơ chế chuyển dịch của dịch nhầy niêm mạc mũi

## 2.2. Chức năng của các tuyến tiết

Sự hoạt động điều hoà của các tuyến tiết đảm bảo niêm mạc mũi luôn trơn láng, đủ độ ẩm ướt và hoạt động thanh lọc khí diễn ra bình thường. Sự tiết nhầy chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố. Những chất tiết cholin và alpha adrenalin cùng một số chất trung gian hoá học khác như: histamin, prostaglandin, leucotrien D<sub>4</sub> tăng kích thích bài tiết. Sự cân bằng giữa tiết dịch và tiết nhầy quá mức cũng do nhiều cơ chế phức tạp điều khiển.

## 2.3. Chức năng miễn dịch ở mũi

Chức năng miễn dịch ở mũi thể hiện bằng cả hai đường: miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể.

### 2.3.1. Miễn dịch dịch thể ở mũi

Các globulin miễn dịch có trong dịch tiết của mũi có vai trò quan trọng trong việc chống vi khuẩn và virus thâm nhập theo đường thở.

\* *IgA tiết*: IgA ở dịch mũi được gắn với một mảnh dịch tiết nên gọi là IgA tiết. Nó khác IgA huyết thanh cả về cấu trúc phân tử và tính kháng nguyên do có hai phân tử kết hợp với nhau bằng cầu nối J. Hoạt động của IgA tiết ở mũi là:



- Kết vón các vi khuẩn, không cho vi khuẩn bám vào niêm mạc nên vi khuẩn dễ bị đẩy trôi đi hoặc bị đại thực bào.
- Ngăn vi khuẩn không xâm nhập được qua biểu mô do việc ức chế men glucosyl transferase của vi khuẩn.
- Trung hoà vi khuẩn.
- Ức chế sinh sản của vi khuẩn.
- Chống nấm, ngăn ngừa được phản ứng dị ứng.

\* *IgM tiết*: Vai trò chưa rõ ràng, người ta cũng cho rằng IgM tiết có khả năng kết vón vi khuẩn, hoạt hoá trực tiếp bổ thể. Khi niêm mạc bị viêm, IgM tiết hoạt động mạnh lên nhiều và có thể thay thế một phần lượng IgA giảm sút.

### **2.3.2. Miễn dịch tế bào ở mũi**

Các lympho bào trên bề mặt niêm mạc có khả năng tổng hợp các MIF (Migration Inhibition Factor) là các yếu tố ức chế di tản. Ngoài ra, các đại thực bào, dưỡng bào, bạch cầu ưa base, bạch cầu ưa acid luôn tồn tại ở niêm mạc mũi với những hoạt động khác nhau trong đáp ứng miễn dịch ở mũi.

### **2.4. Chức năng vận mạch**

Chức năng vận mạch được chi phối bởi hệ thần kinh tự chủ ở mũi. Kích thích giao cảm gây co mạch ở niêm mạc. Còn kích thích phó giao cảm gây ra cả giãn mạch mũi cũng như tăng tiết dịch ở các tuyến dưới niêm mạc.

Hệ giao cảm có chất trung gian hoá học là no adrenalin phân bố dày đặc quanh các mạch máu, và rất ít ở các tuyến tiết.

Hệ phó giao cảm, chất trung gian hoá học là acetylcholin phân bố ở cả quanh các mạch máu và các tuyến tiết.

Ngoài ra, gần đây còn phát hiện ở niêm mạc mũi một hệ thống thần kinh ức chế chống tiết cả no adrenalin và acetylcholin

với chất trung gian là VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) và PHM (Peptide Histidin Methionine). Các chất này được phân bố ở khắp các mạch máu và tuyến tiết dưới niêm mạc.

Chức năng vận mạch không những chỉ chi phối hoạt động của hệ mao mạch và tuyến tiết, mà còn chi phối cả toàn bộ hệ thống xoang mạch (hồ máu) ở dưới niêm mạc, gây sự co hồi hoặc giãn nở của niêm mạc cuốn mũi. Những rối loạn về chức năng vận mạch gây nên tình trạng phù nề, ngạt tắc mũi và tăng tiết dịch nhầy, là những triệu chứng chủ yếu của cả viêm mũi dị ứng cũng như viêm mũi vận mạch.

## Phần 2

# VIÊM MŨI KHÔNG NHIỄM TRÙNG

## VIÊM MŨI DỊ ỨNG

### 1. Phân loại - tính phổ biến của viêm mũi dị ứng

Viêm mũi dị ứng (VMDU) là bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất trong các loại viêm mũi, nó cũng là 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 10-20% dân số. Hội nghị 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. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu ở nhiều nước khác nhau trên thế giới cũng cho thấy tỷ lệ mắc VMDU rất cao, nhất là ở các nước đang phát triển.

Viêm mũi dị ứng là kết quả của phản ứng dị ứng qua trung gian IgE, dẫn đến đến phản ứng viêm của niêm mạc mũi, với các triệu chứng như: hắt hơi, ngứa mũi, chảy nước mũi và ngạt mũi.

Có 3 loại VMDU được xếp dựa theo 3 loại nguyên nhân:

- Viêm mũi dị ứng theo mùa, trước đây còn gọi là "sốt cỏ" (hay fever) mà ngày nay điển hình là viêm mũi phấn hoa.
- Viêm mũi dị ứng quanh năm (chủ yếu do bụi nhà, bọ nhà).
- Viêm mũi dị ứng nghề nghiệp.

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 chưa đáp ứng được bao nhiêu. Vì nhiều lý do khác nhau, những thông tin từ các chương trình chăm sóc sức khỏe ban đầu đều không đề cập nhiều cho bệnh mũi. Có lẽ bản thân những người dân ở các cộng đồng không quan tâm nhiều đến các dạng bệnh mà họ cho rằng không nguy hiểm đến sinh mạng. Việc thu thập số liệu vì vậy ít nhiều đều bị thiếu hụt. Đồng thời cũng phải thấy là những nghiên cứu rộng rãi ở cộng đồng đôi khi vì những điều kiện về kinh phí, về phương tiện giao thông và một số lý do khác, thực tế đã không làm test dị ứng. Vì vậy, việc phân biệt giữa viêm mũi dị ứng và viêm mũi không dị ứng thường không chắc chắn.

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. Đặc biệt là đối với các nước đang trong quá trình công nghiệp hoá, hiện đại hoá, có sự ô nhiễm môi trường ngày một tăng nhanh.

## 2. Tóm tắt cơ chế dị ứng mũi

Những công trình nghiên cứu trong mấy thập kỷ gần đây đều đưa ra nhận định rằng: *Viêm mũi dị ứng là bệnh di truyền - miễn dịch.*

Do khiếm khuyết của hệ thống miễn dịch nên dẫn tới mất cân bằng các dòng lympho  $Th_1/Th_2$  (từ tế bào mẹ  $Th_0$ ) nghiêng về  $Th_2$ . Từ đó mất cân bằng điều hoà tổng hợp IgE, tức là mất cân bằng giữa lympho T hỗ trợ và lympho T ức chế, dẫn đến khả năng tạo kháng thể IgE tăng cao, khả năng này sẽ được di truyền qua các thế hệ sau.

VMDU nằm trong nhóm dị ứng tức thì theo cách phân chia cổ điển. Kháng thể đóng vai trò chủ đạo là IgE.

Nếu một người đã được di truyền khả năng tạo ra kháng thể IgE với một dị nguyên thì khi tiếp xúc lần với lượng dị nguyên đó, cơ thể của người đó sẽ tạo ra những kháng thể IgE để phản

ứng lại. Khi được tạo thành, đa số lượng IgE này sẽ gắn kết với các tế bào mastocyt (dưỡng bào) và các tế bào ái kiềm ở niêm mạc mũi, và chờ đến khi tiếp xúc lần hai, lượng IgE này sẽ kết hợp với dị nguyên. Sự kết hợp này sẽ khởi đầu cho một chuỗi các sự kiện, dẫn đến hậu quả là sự giải phóng các chất trung gian hoá học vào niêm mạc mũi. Những chất trung gian hoá học này (điển hình là histamin, leucotrien, prostaglandin, acid hydrolaxes ...) gây giãn mạch, sung huyết, tăng tính thấm thành mạch ... làm sưng, phù nề niêm mạc mũi. Ngoài ra, các chất trung gian hoá học còn kích thích thần kinh ở mũi, kích thích các tế bào sinh chất nhầy. Một số chất trung gian khác còn thu hút, tập trung các tế bào gây viêm tới niêm mạc mũi như: bạch cầu trung tính, đại thực bào, bạch cầu ưa acid, tiểu cầu. Những tế bào này lại góp phần làm hình thành những chất trung gian của riêng chúng, từ đó gây ra phản ứng viêm tiếp diễn. Tất cả những hiện tượng này tạo ra bệnh cảnh của VMDU điển hình như: ngứa mũi, hắt hơi, chảy nước mũi, sung huyết đỏ, ngạt mũi.

Chính ngay từ khi tiếp xúc lần đầu với dị nguyên, IgE đặc hiệu được sản xuất rồi gắn lên các dưỡng bào và các tế bào ái kiềm ở niêm mạc mũi thì khi đó bệnh nhân đã được gọi là "bị mẫn cảm" với dị nguyên đó. Nghĩa là chỉ cần tiếp xúc lại lần hai là sẽ có phản ứng dị ứng. Mỗi chất trung gian hoá học được giải phóng sẽ phát huy tác dụng riêng bằng cách tương tác với thụ thể ở trên một tế bào chuyên biệt ở niêm mạc mũi (Ví dụ: histamin gắn với các thụ thể là  $H_1$  và  $H_2$ . Nếu tổ chức không chứa các thụ thể này thì không bị histamin ảnh hưởng tới).

**Bảng 2.1:** Tác dụng của một số chất trung gian hoá học

Chất trung gian hoá học	Triệu chứng gây ra
Histamin	Ngạt mũi, chảy nước mũi, hắt hơi, ngứa mũi, ngứa họng, ngứa mắt, ngứa tai
Prostaglandin $D_2$	Viêm mũi, phù nề, sung huyết
Leucotrien	Chảy nước mũi, ngạt mũi, viêm

Nói chung, VMDU cũng như các bệnh dị ứng khác, là hậu quả của sự kết hợp giữa dị nguyên và kháng thể dị ứng IgE.

### **3. Vai trò sinh học của IgE trong viêm mũi dị ứng**

#### **3.1. Khái niệm về IgE và Atopy**

– Kháng thể IgE là các Reagin của người được Ishizaka và cộng sự tìm ra năm 1967. Đến năm 1971, Johansson mô tả globulin này trong máu bệnh nhân u tuỷ.

Theo cách phân loại các phản ứng dị ứng của Gell và Coombs thì IgE là cơ sở của phản ứng tăng mẫn cảm tức thì (Type 1). Trong nhóm tăng mẫn cảm tức thì của IgE bao gồm tất cả những hiện tượng phản vệ thực nghiệm được mô tả bởi Richet và Porier (1902) và những hiện tượng lâm sàng quan sát thấy ở người bị sốc phản vệ cùng với những bệnh dị ứng ở đường thở, đường tiêu hoá, da, mắt.

– Atopy là thuật ngữ được Coca đưa ra đầu tiên năm 1923 để chỉ ra những bệnh dị ứng liên quan đến yếu tố gia đình (gen di truyền).

Theo định nghĩa của G. Pepys thì Atopy là một đáp ứng không bình thường của một cơ thể tạo ra quá mức IgE chống lại dị nguyên trong môi trường như bụi nhà, phấn hoa... Như vậy, Atopy được hiểu như là một biểu hiện lâm sàng của sự tăng mẫn cảm ở một cơ thể đối với một chất lạ (dị nguyên) có sự tăng quá mức lượng IgE thể hiện ở một số khía cạnh:

- + Có IgE toàn bộ trong huyết thanh cao hơn bình thường (trong 80% trường hợp).
- + Có IgE đặc hiệu đối với dị nguyên của môi trường.
- + Có các test da dương tính với chính các dị nguyên này.
- + Có tiền sử dị ứng gia đình.

Vấn đề ở đây là cơ địa mẫn cảm. Nghiên cứu của tác giả người Pháp Jean P cùng cộng sự năm 1998 trên 228 đứa trẻ có cơ địa mẫn cảm thấy tăng IgE toàn phần và IgE đặc hiệu trong huyết thanh. Nhưng cơ chế di truyền rất phức tạp, nó phụ thuộc vào gen đáp ứng miễn dịch, vào gen mã hoá để tổng hợp IgE, vào gen mã hoá đối với dị nguyên mẫn cảm. Chẩn đoán cơ địa mẫn cảm là việc rất quan trọng nhằm theo dõi và tiên lượng các bệnh dị ứng như: viêm mũi dị ứng, hen phế quản, eczema ...

Biểu hiện dị ứng thay đổi theo tuổi. Trẻ sơ sinh xuất hiện dị ứng nhằm chống lại các dị nguyên do ăn uống như sữa. Atopy thường gặp dưới dạng eczema. Eczema biến mất khi trẻ khoảng 4-5 tuổi, nhưng đứa trẻ này khi lớn lên lại dễ mắc các bệnh dị ứng đường thở. Người lớn, dị ứng nhìn chung rõ nét hơn, thể hiện ở những đợt cấp hoặc mẫn cảm với nhiều dị nguyên. Trên lâm sàng hay gặp nhất là viêm mũi dị ứng quanh năm, viêm mũi dị ứng theo mùa, hen phế quản, viêm da dị ứng, chướng mề đay, dị ứng thức ăn...

Những năm gần đây, nghiên cứu về cytokin, đặc biệt là vai trò của chúng trong đáp ứng miễn dịch tức thì (Type 1) cho thấy mấu chốt của vấn đề là sự biệt hoá của các lympho T thành  $Th_1$  hay  $Th_2$ . Người có tạng Atopy (còn gọi là người có cơ địa dị ứng) khi đáp ứng với một dị nguyên trong môi trường thì có thiên hướng chuyển  $Th_0$  thành  $Th_2$ . Trái lại, ở người không có tạng Atopy khi đáp ứng với cùng một dị nguyên có xu hướng chuyển  $Th_0$  thành  $Th_1$ . Lympho  $Th_1$  tiết ra cytokin IL2, IFN  $\gamma$  là những chất ức chế lympho B tổng hợp IgE, trong khi  $Th_2$  tạo ra IL4, IL5 là các cytokin kích thích phản ứng viêm dị ứng do kích thích tăng tổng hợp IgE, tăng hoạt động của các tế bào mastocyt, thu hút eosinophil đến tổ chức.

Như vậy, có thể định nghĩa Atopy là biểu hiện bệnh ở những tạng có cơ địa tăng đáp ứng chuyển thành  $Th_2$  đối với dị nguyên của môi trường. Định nghĩa này không chỉ giới hạn ở hiện tượng tăng tạo thành IgE mà còn bao hàm toàn bộ phản ứng ngay khi có sự hiện diện của dị nguyên.

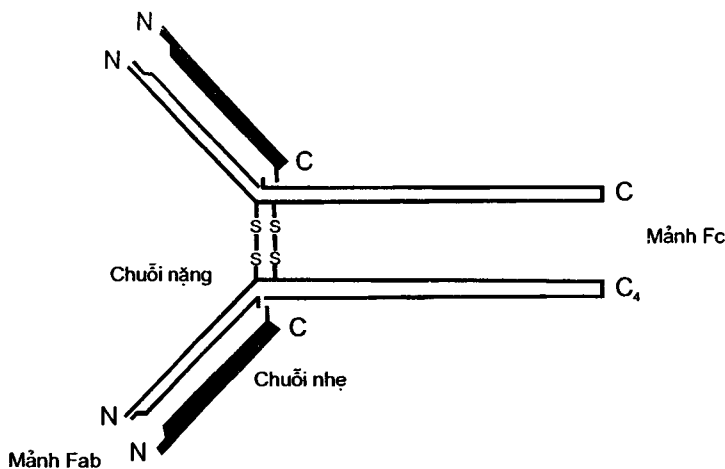
### 3.2. Đặc điểm - cấu trúc của IgE

IgE là những glucoprotein gồm 4 chuỗi: 2 chuỗi nặng epsilon ( $\epsilon$ ) và 2 chuỗi nhẹ kappa (hoặc lamda) được nối với nhau bằng liên kết disulfid. Mỗi một chuỗi đều có một vùng ổn định và một vùng thay đổi.

IgE có khoảng 110 acid amin. Xử lý IgE bằng mecaptan cho thấy nó chứa 20% chuỗi nhẹ và khoảng 80% chuỗi nặng có hydratcarbon.

IgE được chia thành hai vùng chức năng: vùng Fc là nơi gắn với thụ cảm thể trên màng tế bào, còn vùng Fab là nơi liên kết với kháng nguyên.

- Mỗi mảnh Fab có một chuỗi nhẹ liên kết đồng hoá trị với phần tận cùng của chuỗi nặng epsilon.



Sơ đồ 2.1: Cấu trúc của IgE

- Mảnh Fc là một Dime có vùng tận cùng C của hai chuỗi  $\epsilon$  liên kết bởi hai cầu disulfua ở C  $\epsilon$  2.



Phân tử lượng tương đối của IgE là 190.000 - 200.000. Phân tử lượng tương đối của chuỗi nặng là  $72.500 \pm 2.400$ , của chuỗi nhẹ là 22.600. Hằng số lắng là 8s. IgE kết tủa trong môi trường trung tính bằng sulfat amoni (pH = 7).

Papain phân giải IgE cũng như các globulin miễn dịch khác thành 3 đoạn: 2 đoạn Fab và 1 đoạn Fc.

IgE tương đối bền vững hơn các globulin miễn dịch khác và sau 1 giờ tiêu hoá 35% protein còn lại không bị phân giải. Dưới ảnh hưởng của pepsin 75% IgE bị phân giải thành các đoạn có hằng số lắng là 6,2.

Dun nóng tới  $56^{\circ}\text{C}$  trong thời gian 2-4 giờ IgE mất hết các tính chất của nó và không phản ứng với kháng nguyên.

IgE không hoạt hoá bổ thể, không qua được nhau thai.

IgE đặc hiệu với từng dị nguyên.

### **3.3. Phân bố - chuyển hoá**

IgE tại chỗ được tổng hợp ở tổ chức lympho của vòng Waldayer trong mũi họng và các hạch lympho dọc theo cổ. Các tế bào mastocyt mang IgE đặc hiệu di cư đến niêm mạc mũi .

Tổng hợp IgE bắt đầu từ tuần thứ 11 của bào thai. Người bình thường, IgE tăng từ khi sinh (từ 0-1 kU/l) đến tuổi dậy thì rồi bắt đầu giảm ở tuổi 30 và còn giảm ở tuổi già.

#### **3.3.1. Phân bố**

Trong huyết thanh của người IgE có nồng độ rất thấp (từ 100ng đến 1 $\mu\text{g/ml}$ ).

IgE có trong dịch tiết của bệnh nhân VMDU. Những nghiên cứu của các tác giả như Mogi, Huggins, Small đã cho nhận xét rằng có sự tương xứng giữa IgE đặc hiệu trong dịch mũi và IgE đặc hiệu ở huyết thanh nhưng có thể không có IgE đặc hiệu ở huyết thanh mà lại có IgE đặc hiệu tại chỗ.

IgE còn gắn trên bề mặt của một số tế bào nhờ các thụ thể đặc hiệu: tế bào mastocyt, tiểu cầu, basophil, neutrophil ... Các tế bào khác nhau chứa từ 30.000- 90.000 thụ thể đối với IgE (K. Ishizaka, T. Ishizaka 1974).

Người ta phân biệt hai loại thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào để gắn mảnh Fc của IgE là:

- Fc  $\epsilon$  RI: thụ thể có ái lực cao ở tế bào mastocyt, basophil.
- Fc  $\epsilon$  RII: thụ thể có ái lực thấp có ở tế bào NK, macrophage, eosinophil, tiểu cầu, lympho B, lympho T.

Chính nhờ gắn vào thụ thể này mà IgE mới thể hiện bản tính sinh học của nó khi kết hợp với kháng nguyên đặc hiệu. Chúng làm tế bào trở nên hoạt động và tham gia vào quá trình viêm dị ứng.

### 3.3.2. Chuyển hoá

Người bình thường, thời gian bán huỷ của IgE rất ngắn, trong huyết tương khoảng 2-3 ngày. Tuy nhiên, thời gian này kéo dài hơn khi IgE liên kết với thụ thể có ái lực mạnh (Fc  $\epsilon$  RI) tồn tại nhiều tuần thậm chí nhiều tháng.

### 3.4. Tổng hợp IgE

Đáp ứng tổng hợp IgE cũng tương tự như đáp ứng tổng hợp các kháng thể khác: cùng các tế bào và các phân tử tham gia.

Kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể bị các tế bào bắt và "xử lý" thành các mảnh peptid và trình lên bề mặt tế bào. Các tế bào này gọi là các tế bào trình diện kháng nguyên, gồm có: macrophage, tế bào sợi, tế bào Langerhans ở da, lympho B... Nhờ có sự phát tín hiệu từ các tế bào trình diện kháng nguyên và sự có mặt các phân tử phù hợp ở tổ chức lớp II (MHC) mà xảy ra sự tương tác giữa các tế bào trình diện kháng nguyên và lympho T. Kết quả lympho T được hoạt hoá đã kích thích lympho B biệt hoá thành plasmocyt để tạo ra IgE. Quá trình này cũng chung cho việc tạo các lớp kháng thể khác (IgA, IgG, IgM, IgD).

Theo các nghiên cứu của T. Kishimoto, K. Ishizaka, Z. Ovary, D. Katz và A. Sehon thì đáp ứng tổng hợp IgE cũng tuân theo cùng cơ chế điều tiết như tổng hợp các kháng thể khác, nghĩa là có sự cân bằng giữa lympho T hỗ trợ và lympho T ức chế.

Năm 1986, Mosmann và cộng sự đã báo cáo về hai lớp dưới nhóm lympho T là Th<sub>1</sub> và Th<sub>2</sub>, đồng thời mô tả các cytokin mà chúng tiết ra. Cụ thể là Th<sub>1</sub> tiết ra IL2 và IFN $\gamma$ , TNF  $\beta$  ; Còn Th<sub>2</sub> tiết ra IL4, IL5, IL6, IL10, IL13. Cả Th<sub>1</sub> và Th<sub>2</sub> đều tiết ra IL3 và GM-CSF.

Các nghiên cứu sau này đã chứng minh rằng Th<sub>1</sub> tiết ra IL2 và IFN $\gamma$  ức chế lympho B tổng hợp IgE. Trái lại, Th<sub>2</sub> với các cytokin của nó, đặc biệt là IL4 và IL13 kích thích lympho B tạo ra IgE.

Tóm lại, IgE được tổng hợp trên cơ sở của hai tín hiệu: tương tác giữa lympho B và lympho T; từ cytokin mà đặc biệt là vai trò của IL4 đã được khẳng định.

### **3.5. Điều hoà tổng hợp IgE**

Có ba kiểu điều tiết tổng hợp IgE tương ứng với ba giai đoạn liên tiếp phản ánh quá trình tổng hợp miễn dịch đặc biệt này.

#### **3.5.1. Cơ chế điều tiết liên quan đến nhận biết kháng nguyên**

Nửa đầu những năm 70, việc nghiên cứu kháng nguyên đặc hiệu cho thấy có sự tương tác dưới nhóm tế bào lympho T. Vấn đề đặt ra là liệu T<sub>h</sub> và Ts có điều tiết chung cho IgE hay còn cho cả các Ig khác ?

Đã có rất nhiều công trình nghiên cứu về vấn đề này. Điển hình là các công trình của T. Kishimoto và K. Ishizaka đã chứng minh rằng nếu kích thích liều kháng nguyên mạnh sẽ cảm ứng T<sub>h</sub> kích thích lympho B tiết ra IgG, còn nếu với liều kháng nguyên yếu sẽ cảm ứng T<sub>h</sub> kích thích lympho B tiết ra IgE.

Nghiên cứu của T. Tada và M. Taniguchi vào năm 1971 cho thấy rằng nếu điều trị ức chế miễn dịch trung bình (chiếu tia xạ, cắt bỏ tuyến ức ở người lớn, dùng cyclophosphamid) sẽ kéo dài đáp ứng IgE nhưng không làm thay đổi đáp ứng IgG.

### 3.5.2. Cơ chế liên quan đến nhận biết Isotyp

Nửa sau những năm 70, các kết quả thực nghiệm của K. Ishizaka đã giải thích cơ chế điều tiết qua khả năng nhận biết Isotyp của các tế bào lympho  $T_h$  và  $T_s$ .

- Đối với các lymphocyt có thụ thể đối với IgE có nhiều nghiên cứu như:

+ H. Metzger cho thấy IgE gắn vào tế bào mastocyt và basophil bằng các thụ thể có ái lực mạnh ( $Fc \epsilon RI$ ).

+ André Capron và cộng sự (1975) mô tả các tế bào macrophage, lympho B, T, eosinophil, tiểu cầu có các thụ thể ái lực yếu với IgE ( $Fc \epsilon RII$ ).

- Các tế bào lympho giải phóng ra các phân tử có khả năng liên kết chọn lọc với IgE. Các tế bào lympho có thụ thể ( $Fc \epsilon RII$ ) tiết ra lymphokin có cảm ứng với IgE gọi là IgE - Binding factor (IgE - BF). Yếu tố này có khả năng điều biến một đáp ứng IgE thứ phát.

- IgE,  $Fc \epsilon R$  và IgE - BF tạo thành một vòng điều tiết Isootyp. Vòng điều tiết này chịu ảnh hưởng của môi trường tế bào xung quanh.

- Vòng điều tiết kháng thể IgE cùng với vòng điều tiết của các kháng thể khác tạo thành một mạng lưới điều tiết kháng thể đan xen lẫn nhau, cho nên khi kích thích một trong những vòng điều tiết do một kháng thể không những chỉ làm tăng bậc lộ thụ thể tương ứng mà còn làm tăng thụ cảm của lympho T với kháng thể đó nhưng lại làm giảm bậc lộ thụ thể của các kháng thể khác.

### 3.5.3. Cơ chế tiết phụ thuộc Interleukin

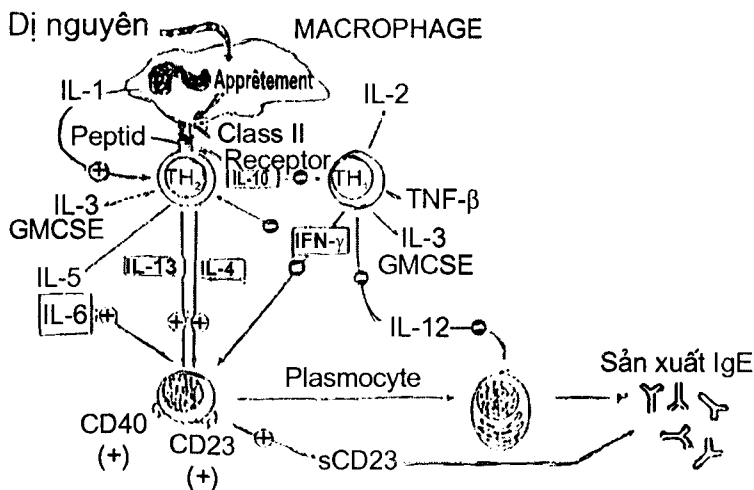
- Nửa sau những năm 70, D. Katz mô tả cặp lymphokin có tác dụng lên tổng hợp IgE là "Suppressor Factor of Allergy" (SFA) và "Enhancing Factor of Allergy" (EFA).

- J. Urban và K. Ihsizaka (1977 - 1980) mô tả lymphokin tác động lên lympho B dẫn đến biệt hoá thành tương bào làm cơ sở cho việc tổng hợp IgE.

- Các nghiên cứu của những năm 1987 - 1988 chỉ ra rằng hai lymphokin IL4 và IFN  $\gamma$  là hai lymphokin đặc biệt điều tiết IgE và IL5 điều tiết Isotyp nói chung.

Ba cơ chế điều tiết trên đây phối hợp chặt chẽ với nhau, không có cơ chế nào điều tiết riêng biệt hoặc nổi trội. Chúng phối hợp và đan xen lẫn nhau để điều hoà tổng hợp IgE.

Dưới ánh sáng của miễn dịch học ngày nay cho phép người ta hiểu một cách khái quát việc điều tiết tổng hợp IgE phụ thuộc vào các tế bào dưới nhóm của lympho T là Th<sub>2</sub> và Th<sub>1</sub> mà các cytokin tương ứng làm tăng hay giảm tổng hợp IgE (Hình 2.1).



Hình 2.1. Điều hoà tổng hợp IgE

### 3.6. Vai trò của IgE trong phản ứng dị ứng

Phản ứng dị ứng được chia làm 3 giai đoạn:

- Giai đoạn mẫn cảm: khi lần đầu tiên dị nguyên xâm nhập vào cơ thể mẫn cảm (Atopy) tạo ra các IgE đặc hiệu với dị nguyên. Ở giai đoạn này mặc dù trong cơ thể đã có kháng thể IgE đặc hiệu, song chưa có biểu hiện triệu chứng lâm sàng.

- Giai đoạn phản ứng tức thì (10-15 phút): xảy ra khi cơ thể tiếp xúc lại với dị nguyên đã mẫn cảm từ trước đó, được thực hiện theo hai cách:

+ Kháng nguyên sẽ cặp với hai kháng thể IgE ở trên bề mặt tế bào mastocyt tổ chức và basophil trong máu. Kháng nguyên kích thích biến đổi màng tế bào làm calci vào trong tế bào, tế bào giảm hạt, hoạt hoá phospholipid của màng. Một chục phân tử IgE bao quanh là đủ để tế bào mastocyt thoát hạt. Kết quả của hiện tượng sinh học này là giải phóng những chất trung gian chứa trong các hạt như: histamin, heparin, protease ... Các chất này gây ra hiện tượng giãn mạch, tăng tính thấm thành mạch, co thắt phế quản ... Thể hiện ra các triệu chứng lâm sàng của phản ứng tức thì.

+ Kháng nguyên cố định trên bề mặt tế bào lympho không hoạt động. Nhờ sự hoạt động của các tế bào trình diện kháng nguyên như macrophage hoặc tế bào biểu mô, các tế bào này hấp thụ kháng nguyên rồi trình diện chúng tương ứng với các thụ thể kháng nguyên ở trên bề mặt các lympho T. Lympho  $T_{(CD4^{+}) Th0}$  hoạt hoá thành lympho  $T_{(CD4^{+}) Th2}$  đặc hiệu của phản ứng dị ứng. Ở người bình thường lympho  $T_{(CD4^{+}) Th1}$  ức chế hoạt động của  $Th_2$  bằng IL10, còn ở người dị ứng không có sự kiểm soát này. Hơn nữa là, tế bào trình diện kháng nguyên của những người này có khả năng tăng sự trình diện.

- Giai đoạn phản ứng muộn (2-48 giờ): đáp ứng tế bào chiếm ưu thế do sự tương tác giữa các tế bào dưới ảnh hưởng của các cytokin. IgE tham gia hoạt động trên các tế bào nhờ các

thụ thể ái lực yếu ( $Fc \varepsilon$  RII). Hiện tượng viêm ở giai đoạn này là do các chất trung gian hoá học mới hình thành (leucotrien, prostaglandin ...) sự giải phóng các yếu tố hoá ứng động làm tập trung các tế bào viêm đến tổ chức như: eosinophil, tiểu cầu ..., hoạt động của các phân tử kết dính (ICAM). Về phương diện tổ chức học thấy có sự thâm thấu các tế bào ở niêm mạc, phù nề và tổn thương tổ chức tại chỗ. Các hiện tượng miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào chiếm hầu hết trong các biểu hiện dị ứng.

#### **4. Những đặc tính cơ bản của phản ứng dị ứng ở mũi**

Peter B. Boggs (Mỹ), M. Okuda (Nhật) và một số tác giả khác khi nghiên cứu những đặc tính của cơn dị ứng mũi đã đưa ra một số nhận xét như sau:

##### **4.1. Phản ứng theo nhiều giai đoạn**

Hầu hết các phản ứng dị ứng đều xảy ra trải qua nhiều pha, lần lượt theo thứ tự là:

Pha 1: giai đoạn phản ứng sớm (nhANH).

Pha 2: giai đoạn im lặng.

Pha 3: giai đoạn phản ứng chậm.

Pha 4: giai đoạn phản ứng quá mức.

Pha 5: giai đoạn phản ứng muộn.

Mỗi giai đoạn thường xảy ra trong một quãng thời gian cụ thể. Tuy nhiên, trong thực tế, vì nhiều lý do khác nhau chưa rõ, thì không phải là mọi phản ứng dị ứng mũi đều phải lần lượt trải qua tất cả các giai đoạn, mà có những giai đoạn bị bỏ qua.

##### **4.1.1. Giai đoạn phản ứng nhanh**

Rất thường gặp, chỉ vài giây sau khi tiếp xúc với dị nguyên là sẽ xuất hiện. Khởi đầu bằng hắt hơi từng tràng, chảy nước mũi trong, ngứa mũi, hỌng, niêm mạc mũi sung huyết. Các triệu chứng dồn dập tiến triển ở đỉnh cao rồi nhanh chóng thuyên giảm và mất đi, khoảng thời gian có thể lâu tới 2 giờ.

#### 4.1.2. Giai đoạn im lặng

Tiếp theo sau giai đoạn phản ứng nhanh. Ở giai đoạn này không có triệu chứng nào xuất hiện, do các chất trung gian ở giai đoạn phản ứng nhanh đã cạn kiệt, còn chất trung gian hoá học của phản ứng chậm thì vẫn đang trong quá trình được tạo ra.

#### 4.1.3. Giai đoạn phản ứng chậm

Bắt đầu từ khoảng 4-6 giờ sau khi tiếp xúc với dị nguyên. Tuy nhiên, không phải phản ứng chậm nào cũng nhất thiết phải có phản ứng nhanh xảy ra trước đó. Các triệu chứng cũng giống ở phản ứng nhanh, song có điều xảy ra từ từ, khi đạt đến đỉnh cao gây khó chịu hơn và tồn tại dai dẳng hơn. Phản ứng chậm chủ yếu là do các chất trung gian hoá học của tế bào ái kiềm sinh ra. Những chất trung gian này lôi kéo các tế bào ái toan, trung tính, đại thực bào đến để gây viêm, những tế bào gây viêm này lại giải phóng những chất trung gian của riêng chúng vào niêm mạc mũi. Như vậy, cả hai loại chất trung gian trên sẽ đồng thời gây tái diễn lại phản ứng dị ứng và phản ứng viêm tại mũi.

#### 4.1.4. Giai đoạn phản ứng quá mức

Một điều đáng chú ý là sau khi xảy ra phản ứng chậm thì niêm mạc mũi trở nên phản ứng mạnh hơn, dễ bị kích thích hơn, điều đó được gọi là phản ứng quá mức. Sự phản ứng này được coi là có sự phối hợp của hai yếu tố: hiệu ứng môi và sự tăng cảm ở mũi (mũi dễ bị cảm ứng).

#### 4.1.5. Giai đoạn phản ứng muộn

Thường xảy ra muộn, từ 24-96 giờ sau cơn phản ứng nhanh. Một số tác giả cho rằng đó có thể đây là một phản ứng độc lập, có thể cũng xuất hiện ngay từ lúc có phản ứng nhanh. Tuy nhiên còn nhiều vấn đề chưa rõ ràng.



## **4.2. Hiệu ứng mới**

Các nhà dị ứng học thường quan sát thấy ở những bệnh nhân đã dị ứng phấn hoa lúc đầu mùa, thì ở cuối mùa hoa, dù lượng phấn hoa trong không khí (pollen count) còn rất ít cũng đủ gây một phản ứng dị ứng mũi mạnh hơn cả lúc đang rộ mùa hoa, đó là những bệnh nhân bị ảnh hưởng môi hay "hiệu ứng môi". Những người này cũng nhận thấy họ đã phản ứng lại nhiều hơn cả với những dị nguyên khác như bụi, bọ, côn trùng dù tiếp xúc ở mức ít.

## **4.3. Tăng cảm ứng ở mũi**

Thuật ngữ này nói về một hiện tượng mà cả thầy thuốc và bệnh nhân đều quan sát thấy. Đó là khi bệnh nhân bị các triệu chứng dị ứng kéo dài thì họ thấy lo âu, phiền toái nhiều hơn và mũi trở nên dễ bị cảm ứng hơn, thậm chí cơn xảy ra ngay sau khi có kích thích không đặc hiệu, không phải dị nguyên như: khói, hơi lạ, bột, chất khí dung, thời tiết thay đổi, hoá chất ... Vì vậy, ngoài việc tránh tiếp xúc với dị nguyên, vấn đề tránh các chất kích thích mũi cũng luôn được đặt ra.

Trong thực tế, sự tăng cảm ứng ở mũi đều có thể xảy ra cho cả viêm mũi dị ứng và viêm mũi không dị ứng, nhưng có lẽ dễ nhận thấy ở viêm mũi không dị ứng hơn.

## **5. Các thể viêm mũi dị ứng thường gặp**

### **5.1. Viêm mũi dị ứng theo mùa**

Bệnh nhân bị VMDU xảy ra ở một mùa nhất định trong năm (thường là mùa xuân và mùa hè). Gần như là quy luật, những bệnh nhân này biết trước là bệnh lại xảy ra ở cùng thời điểm của năm tiếp theo và có thể biết được thời điểm khỏi bệnh. Dị nguyên điển hình của loại bệnh này là phấn hoa của cỏ, cây. Vì vậy, người ta còn gọi VMDU theo mùa là viêm mũi phấn hoa, hoặc "sốt cỏ".

Điều khá ngạc nhiên là VMDU theo mùa lại được biết đến như là bệnh của thời kỳ hiện đại, nó hầu như không được biết đến từ khoảng nửa thế kỷ trước đây. Mặc dù cũng đã được nhắc tới trong một số cuốn sách đạo Hồi từ thế kỷ thứ IX, hoặc trong tác phẩm văn học ở châu Âu thế kỷ thứ XVI (R. Davies) một cách thoáng qua, nhưng mãi đến thế kỷ XIX bệnh viêm mũi theo mùa mới được mô tả đầy đủ.

Có thể điểm qua một số mốc lịch sử như sau:

- Đầu thế kỷ XIX John Bostock mô tả bệnh chảy nước mũi mùa hè hay gọi là *Catarrhus activus*.

- Năm 1893, Charles Blackley cho ra đời cuốn sách nhan đề "*Experimental researches on the cause and nature of catarrhus activus*" khẳng định phấn hoa cỏ chính là nguyên nhân gây "sốt cỏ".

- Đầu thế kỷ XX, căn bệnh "sốt cỏ" (Hay Fever) đã trở thành bệnh thường gặp, nhiều tới mức tờ tạp chí "*General Practitioner*" đã đăng lại cuốn sách nói về "Hay Fever" (sốt cỏ) của tác giả William Liloyd ở London.

Từ đó tới nay, cùng với sự thay đổi môi trường sống theo hướng công nghiệp hoá, cùng với sự phát triển nhanh chóng của các ngành khoa học kỹ thuật, tỷ lệ VMDU theo mùa gia tăng nhanh chóng. Nhiều nghiên cứu ở mức độ rộng lớn cho thấy tỷ lệ phân bố của bệnh này ở các nước công nghiệp phát triển dao động ở mức 10 - 20% dân số, và ở các nước đang phát triển thì tỷ lệ còn cao hơn nữa.

#### 5.1.1. Nguyên nhân của bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa

Dị nguyên gây VMDU theo mùa chủ yếu là phấn hoa của các loại cỏ cây thâm nhập cùng không khí vào mũi. Ngoài ra còn phải kể tới một số loại nấm mốc, hoặc sự thay đổi chỗ ở theo mùa của một số nhóm dân cư cũng là căn nguyên của VMDU theo mùa.

Theo Niels Mygind và Bent Weeke thì mùa giao phấn chủ yếu ở vùng nhiệt đới là mùa xuân, mùa hè, và để có thể gây được cơn dị ứng ở mũi phải có đủ 4 yêu cầu cơ bản sau:

- Phấn hoa phải được tạo ra với số lượng rất lớn.
- Tiến trình giao phấn phải nhờ gió chứ không phải do các côn trùng.
- Phấn hoa phải có tính chất của một dị nguyên, tức là kích thích hệ thống miễn dịch ở người để sinh ra phản ứng dị ứng.
- Con người phải có sự tiếp xúc với phấn hoa ở mức đủ độ gây ra bệnh dị ứng.

Như vậy có nghĩa là tỷ lệ mắc VMDU theo mùa phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau như: cộng đồng dân cư, thảm thực vật, khí hậu, thời tiết ...

### 5.1.2. Chẩn đoán viêm mũi dị ứng theo mùa

Chẩn đoán VMDU theo mùa khá dễ dàng do tính chất đặc thù của nó là cơn phản ứng mũi điển hình xảy ra trong những thời vụ nhất định. Thường bản thân người bệnh hoặc người nhà của bệnh nhân cũng đã nắm khá rõ đặc điểm này nên việc khai thác bệnh sử không mấy khó khăn. VMDU theo mùa có đặc điểm khá thuần nhất: hắt hơi từng tràng, ngứa mũi, chảy nước mũi trong và loãng. Nó khác hẳn với viêm mũi nhiễm trùng về phần lớn các triệu chứng cơ năng và thực thể bởi trong viêm mũi nhiễm trùng thì các biểu hiện chủ đạo là: đau mũi, đau họng, chảy nước mũi xanh hoặc vàng, có phối hợp với biểu hiện nhiễm khuẩn, toàn thân mệt mỏi. Mặt khác, VMDU theo mùa ít khi phối hợp với các thể khác như viêm xoang, viêm họng, mà sự phối hợp này thường xảy ra ở VMDU quanh năm. Đây cũng là đặc điểm khác biệt của hai thể VMDU này .

Thông thường, VMDU theo mùa xảy ra vào khoảng tháng 4 đến tháng 8, cao điểm là khoảng tháng 6 và tháng 7. Trong thời vụ này nếu người bệnh có những biểu hiện hắt hơi, ngứa mũi, chảy nước mũi, ngứa mũi, thì phải nghĩ tới VMDU phấn hoa.

.. Để chẩn đoán VMDU theo mùa, cần phải qua các bước sau:

*Bước thứ nhất:* phải hỏi kỹ tiền sử dị ứng, thời điểm xảy ra cơn, địa điểm sống, sự liên quan của môi trường sống ... Ở nhiều nước, người ta đã khảo sát và lập được lịch ra hoa của thực vật ở từng vùng nên thầy thuốc dễ nhận định hơn. Tuy vậy, ở những nơi có nhiều loại cỏ cây ra hoa cùng một lúc thì việc xác định loại phấn hoa gì gây dị ứng lại khó khăn hơn.

*Bước thứ hai:* phải tiến hành khám lâm sàng tỉ mỉ, đánh giá tình trạng mũi họng, phát hiện các bệnh dị ứng đi kèm và các bệnh khác nếu có. Nói chung, phải có bảng ghi chép, đánh dấu những diễn biến lâm sàng ở mũi, họng theo từng thời kỳ. Thông thường trong lúc có cơn dị ứng mũi, niêm mạc mũi sung huyết đỏ, phù nề, sần mũi và các khe cuốn ứ đầy dịch mũi trong. Khi hết cơn tình trạng niêm mạc mũi tương đối ổn định. Những trường hợp niêm mạc mũi nhợt nhạt, thoái hoá hoặc phì đại cuốn mũi là trường hợp có phối hợp với viêm mũi do dùng thuốc, hoặc VMDU quanh năm, diễn biến kéo dài không được điều trị.

*Bước thứ ba:* phải tiến hành làm các test dị ứng khi tìm ra dị nguyên nghi ngờ. Các test *in vivo* như test bì, test kích thích mũi thường được áp dụng phổ biến vì đơn giản. Nếu đủ điều kiện, cần làm thêm một số test *in vitro* (RAST, ELISA), xét nghiệm tế bào trong dịch tiết ở mũi.

## **5.2. Viêm mũi dị ứng quanh năm**

VMDU quanh năm là bệnh thường gặp nhất trong các thể VMDU, nó có thể đứng riêng hoặc phối hợp với các bệnh dị ứng khác như hen phế quản, viêm xoang dị ứng. Đặc điểm của VMDU quanh năm là diễn biến không theo quy luật thời gian nào, cơn dị ứng mũi có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào trong năm và thường xuyên xảy ra.

### **5.2.1. Nguyên nhân**

Nếu như VMDU theo mùa chủ yếu do phấn hoa, rất dễ nhận ra, thì VMDU quanh năm có rất nhiều nguyên nhân, đôi khi khó xác định.

Thường gặp nhất là dị ứng do bụi nhà, bọ nhà. Bụi nhà là sự tổng hợp của rất nhiều chất hỗn hợp của môi trường sống. Nó bao gồm các mảnh nhỏ, khô của thực phẩm, mảnh vụn hữu cơ, vô cơ, bào tử nấm, xác côn trùng, lông tóc, vảy da, chất thải của vật nuôi trong nhà ... và phổ biến nhất trong đó là bọ nhà (Acarien) sống lẫn trong bụi nhà, chăn, ga, gối, đệm.

Ngoài ra, nguyên nhân gây VMDU quanh năm còn có thể là thực phẩm hàng ngày, hoặc đôi khi là thuốc uống, nấm mốc. Những nguyên nhân này thường gây bệnh lẻ tẻ nên đôi khi khó xác định nguyên nhân nếu không điều tra tỉ mỉ.

**\* Bọ nhà:**

Thuộc lớp phụ của loài nhện, có kích thước rất nhỏ, chỉ nhìn thấy dưới kính hiển vi. Có hai loại điển hình là *Dermatophagoides pteronyssinus* và *Dermatophagoides farima*. Chúng luôn tồn tại trong nhà, chủ yếu ở chăn, ga, gối, đệm, thảm, đồ chơi nhồi lông ... Ba điều kiện cho sự tồn tại của bụi nhà là: thức ăn, độ ẩm thích hợp và sự an toàn, đều luôn có trong nhà. Thức ăn của bọ nhà là mảnh vụn nhỏ li ti của da người bong ra, của vật nuôi. Đời sống hiện đại, nhà kín, nhiều đồ đệm, lông, thảm trải kín nhà là chỗ ẩn náu rất tốt cho bọ nhà, cơ sở cho bệnh dị ứng phát triển. Vì người ta chủ yếu dị ứng với phân của bọ nhà và xác chết của bọ (một con bọ nhà sinh ra một lượng phân bọ bằng 200 lần trọng lượng cơ thể của nó). Những vật kích thích siêu nhỏ này bay lẫn trong không khí vào mũi.

**\* Nấm mốc (mốc meo).**

Một thành viên nhỏ bé của loài nấm. Vì không có diệp lục nên nấm mốc phải sống ký sinh vào các động vật, thực vật khác để lấy chất dinh dưỡng. Nấm mốc gây dị ứng do những bào tử nấm siêu nhỏ bay theo gió, giống như phấn hoa. Song khác với phấn hoa là nấm mốc không có mặt theo từng mùa, mà chúng luôn tồn tại và có tính chất giới hạn đặc thù theo địa phương.

Nấm mốc có thể phát triển được ở mọi nơi. Ở trong nhà có thể thấy nấm mốc ở sàn nhà, tường nhà, giường đệm, gối, tầng hầm, trần thức ăn, nhà vệ sinh, tủ sách... Ở ngoài trời thì nấm mốc ở khắp nơi miễn là đủ độ ẩm, nhiệt độ, ánh sáng phù hợp (cây cối mục thối, đồng lá, đồng phân hữu cơ, nhà kho, bãi xe ...)

Nấm mốc không những gây dị ứng qua đường thở mà còn qua đường ăn nếu người ta ăn phải thực phẩm có nấm mốc.

#### *\* Vật nuôi trong nhà. \**

Chó, mèo, chim nuôi trong nhà cũng là nguồn cung cấp dị nguyên gây VMDU quanh năm. Chất gây dị ứng ở đây là protein có trong những mảnh vụn của lông, da, phân, nước tiểu, nước bọt của vật nuôi. Những người bị dị ứng với vật nuôi này chỉ bước vào trong nhà có vật nuôi độ vài phút là cơn hắt hơi sổ mũi xuất hiện. Nếu thành viên trong gia đình bị bệnh dị ứng với vật nuôi thì chỉ còn cách đuổi vật nuôi ra khỏi nhà là tốt nhất. Nhưng ngay cả khi đuổi vật nuôi đi thì cũng phải nhiều tháng sau mới hết bệnh dị ứng do còn tồn tại những tàn tích của vật nuôi như lông, phân, nước tiểu...

#### *5.2.2. Chẩn đoán viêm mũi dị ứng quanh năm*

Khó khăn hơn so với chẩn đoán VMDU theo mùa do không có tính thời vụ điển hình, mức độ lúc nặng, lúc nhẹ khác nhau và đôi khi còn kết hợp với một số thể viêm mũi khác.

Việc khai thác tiền sử tỉ mỉ có vai trò quan trọng. Ví dụ bệnh nhân thường bị cơn dị ứng xảy ra khi ở trong nhà hơn là ra ngoài, đặc biệt lúc quét nhà, làm vệ sinh nhà cửa, rũ chăn chiếu lúc sáng dậy, hoặc tối đi ngủ lúc chui vào chăn là hắt hơi, hoặc lúc lục tìm một cuốn sách, một đồ vật để lâu không dùng đến, lúc phẩy bụi ở bàn ghế, đồ đạc, hoặc lúc chơi với chó, mèo nuôi trong nhà ...

Những biểu hiện dị ứng mũi xảy ra ở bất kỳ mùa nào, không phụ thuộc vào thời tiết khí hậu, càng ở lâu trong nhà càng bị nặng hơn. Rõ nhất là sau khi đi nghỉ ở đâu đó một thời gian, khi về nhà lại xuất hiện.

Khám lâm sàng, tình trạng niêm mạc mũi thường xấu hơn VMDU theo mùa, niêm mạc thường phù nề, nhợt nhạt, đôi khi kèm theo quá phát cuốn mũi dưới. Vì ở dạng này, bệnh nhân bị tăng mẫn cảm ở mũi, dễ bị kích thích kéo theo cả những phản ứng không đặc hiệu. Rồi tình trạng tự nhỏ thuốc mũi tràn lan dẫn đến thoái hoá niêm mạc mũi. Như vậy, ngoài các biểu hiện ngứa mũi, chảy nước mũi trong, hắt hơi thì tình trạng ngạt mũi kèm theo đã tăng lên rất nhiều so với VMDU theo mùa.

Khi đã nghĩ đến VMDU quanh năm qua việc hỏi bệnh và khám, phải tiến hành làm các test dị ứng để xác định cụ thể dị nguyên gây bệnh. So với chẩn đoán VMDU phấn hoa thì việc này phức tạp hơn nhiều vì số dị nguyên nghi ngờ rộng hơn. Cho nên, việc hỏi kỹ tiền sử bệnh càng chu đáo bao nhiêu thì càng có khả năng khu trú được dị nguyên bấy nhiêu.

## **6. Viêm mũi dị ứng nghề nghiệp**

Viêm mũi dị ứng do nghề nghiệp là cụm từ dùng để nói về những phản ứng dị ứng mũi xảy ra do sự tiếp xúc với một chất hoặc tác nhân ở nơi làm việc.

Viêm mũi dị ứng nghề nghiệp nói riêng, bệnh hô hấp nghề nghiệp nói chung tuy được nghiên cứu muộn hơn so với các thể viêm mũi khác, nhưng ngày nay đang trở thành vấn đề nổi cộm trong công tác bảo vệ sức khoẻ cộng đồng. VMDU nghề nghiệp có thể ảnh hưởng đến cả một tập thể lớn. Tác hại thường xuyên và kéo dài của bụi nghề nghiệp thường dẫn đến những tổn thương mạn tính khó hồi phục.

Ở những quốc gia đang phát triển, tốc độ công nghiệp hoá ngày càng tăng, các nhà máy, xí nghiệp xuất hiện ngày càng nhiều, số lượng người lao động tập trung trong những nơi này lên đến hàng triệu. Lượng bụi, khói, chất ô nhiễm khác sinh ra từ các nhà máy, xí nghiệp nói trên không những gây tác hại trực tiếp cho người lao động, mà còn ảnh hưởng tới cả những cộng đồng dân cư xung quanh.

Một điều dễ dàng nhận thấy là những năm gần đây, các nước có nền công nghiệp phát triển (hay còn gọi là những quốc gia giàu có) đang có xu hướng chuyển các ngành sản xuất gây ô nhiễm sang các nước nghèo hơn, sản phẩm làm ra sẽ được đưa đi tiêu thụ khắp thế giới mà không cần quay lại chính quốc. Như vậy, họ vừa tận dụng được lực lượng lao động dồi dào, giá nhân công rẻ của các nước khác, vừa tránh được ô nhiễm môi trường. Song, các nước nghèo hơn thì cho đây là cơ hội để phát triển kinh tế, phát triển công nghiệp, đồng thời giải quyết được tình trạng dư thừa sức lao động. Vấn đề còn lại là làm thế nào để giảm thiểu ô nhiễm môi trường và bệnh nghề nghiệp. Việt Nam ta đang là một trong các quốc gia nằm trong tình trạng này. Cùng với sự phát triển mạnh mẽ của nền kinh tế, chúng ta cũng đã nhận thấy sự bùng nổ các dạng bệnh do ô nhiễm môi trường sinh ra. Đặc biệt trong đó là các bệnh do nghề nghiệp.

Hiện nay ở nước ta mới chỉ có một số ít công trình nghiên cứu khoa học về bệnh nghề nghiệp nói chung là mang tính chất hệ thống. Đặc biệt là các nghiên cứu về bệnh phổi nghề nghiệp như bệnh bụi phổi, bệnh bụi silic, bệnh bụi amian. Còn những nghiên cứu về VMDU nghề nghiệp vẫn đang ở mức hạn chế.

## **6.1. Phân loại viêm mũi dị ứng nghề nghiệp**

Hiện nay, dựa theo vị trí làm việc, người ta chia VMDU nghề nghiệp thành hai dạng: viêm mũi nghề nghiệp văn phòng và viêm mũi nghề nghiệp ngoài khu vực văn phòng (viêm mũi nghề nghiệp công xưởng).

### **6.1.1. Viêm mũi văn phòng**

Theo quan điểm của nhiều nhà chuyên môn thì viêm mũi văn phòng là một dạng VMDU nghề nghiệp, được gây nên bởi một tác nhân gì đó trong môi trường văn phòng.



Người ta đề cập đến nhiều yếu tố căn nguyên như: sự thông gió không thoả đáng, mùi hoá chất, khói thuốc lá, thuốc diệt côn trùng, mùi của đồ sơn, đồ nhựa, thảm trải phòng, bụi, bọ trong phòng và nấm mốc.

Tác giả Peter. B. Boggs thống kê tại Hoa Kỳ những nguyên nhân gây viêm mũi văn phòng sau (bảng 2.2).

**Bảng 2.2:** Nguồn gốc một số dị nguyên

Chất gây dị ứng	Nguồn gốc
- Dị nguyên	- Bọ nhà, phân gián, bào tử nấm mốc.
- Khí CO và khói	- Khói thuốc lá, các chất khí, lò sưởi, thiết bị sưởi ấm, ổ ga thoát nước.
- Formaldehyd.	- Thảm, hàng vải, sợi, thuỷ tinh, gỗ dán.
- Khí NO <sub>2</sub>	- Các chất khí, thiết bị làm nóng không khí lò sưởi.
- Tiểu hạt trong không khí.	- Không khí từ ngoài bay vào, từ phòng bên cạnh sang, khói thuốc lá.
- Hợp chất hữu cơ bay hơi.	- Hơi khí thoát ra từ sơn, bột màu, chất tẩy rửa, hồ dán, các chất keo, băng dính, máy photocopy, thuốc diệt côn trùng ...

Thực ra, viêm mũi văn phòng luôn bao gồm cả VMDU thực sự và viêm mũi vận mạch (VMVM), những yếu tố kích thích không phải dị nguyên, sự thông khí kém, môi trường máy lạnh... đều có thể dẫn tới những phản ứng vận mạch với biểu hiện lâm sàng giống như VMDU. Vài thập kỷ gần đây, các văn phòng làm việc ngày càng được xây dựng khép kín hơn, gần như ngăn cách hẳn với môi trường tự nhiên bằng những tấm kính, màn che. Vì thông khí kém nên các phân tử gây ô nhiễm như khói thuốc, mùi hoá chất, các bụi khác trong phòng không thoát ra được, thêm vào đó thỉnh thoảng lại có sự rò rỉ gas, rồi mùi sơn, mốc, thảm mới ... tất cả sẽ tạo nên một môi trường có hại sức khoẻ cho công chức. Người ta thường gọi đó là "Hội chứng toà nhà kín".

Việc giải quyết những hội chứng này không có gì quá khó khăn. Thường chỉ cần áp dụng các biện pháp thông gió tốt, sắp xếp đồ đạc thoáng gọn và thích hợp với nhân viên làm trong văn phòng đó. Hơn nữa, số lượng nhân viên làm trong các văn phòng cũng không lớn đến nỗi trở thành vấn đề trong y tế.

Tuy vậy, viêm mũi nghề nghiệp ở văn phòng vẫn chưa phải là vấn đề bức xúc. Bởi đối tượng mắc bệnh dạng này không nhiều. Điều quan trọng cần đặt ra ở đây là vấn đề viêm mũi nghề nghiệp ngoài khu vực văn phòng hay viêm mũi nghề nghiệp ở công xưởng.

### 6.1.2. Viêm mũi dị ứng nghề nghiệp ở công xưởng

Là một dạng VMDU nghề nghiệp điển hình. Dị nguyên ở đây chính là bụi nghề nghiệp. Có hai yếu tố cơ bản tạo ra nét đặc thù của VMDU nghề nghiệp là:

- Nồng độ dị nguyên (bụi nghề nghiệp) tập trung cao trong môi trường sản xuất.
- Sự "sống tập trung" của người lao động, tức là mật độ người rất cao trong một môi trường dày đặc dị nguyên.

Mũi lại là cửa ngõ đầu tiên của đường hô hấp nên các bệnh nghề nghiệp của đường hô hấp dễ xảy ra ở mũi. Hơn nữa, những bụi có kích thước lớn thường được ngăn chặn, bắt giữ lại ở niêm mạc mũi là chính. Vì vậy, tỷ lệ những người mắc VMDU nghề nghiệp bao giờ cũng cao hơn so với các bệnh dị ứng nghề nghiệp ở phổi. Có thể kể ra hàng loạt những nghề nghiệp gây nên VMDU theo một số tác giả như: P.B. Boggs; M. Wener; A.G. Licatrep.

**Bảng 2.3: Một số nghề nghiệp có liên quan đến bệnh viêm mũi dị ứng**

Nghề nghiệp	Chất gây viêm mũi dị ứng
<ul style="list-style-type: none"> <li>- thợ sơn</li> <li>- Công nhân dệt.</li> <li>- Công nhân may mặc.</li> <li>- Nghề chế biến gỗ, nghề mộc.</li> <li>- Công nhân da giấy.</li> <li>- Chăn nuôi gia súc, gia cầm.</li> <li>- Chế biến bột, bán bánh mì.</li> <li>- Nghề nuôi ong.</li> <li>- Nghề hoá trang.</li> <li>- Công nhân xi măng, sản xuất tấm lợp.</li> <li>- Nông dân.</li> <li>- Công nhân sản xuất bia, rượu.</li> <li>- Công nhân tiếp xúc với thuốc diệt côn trùng.</li> <li>- Trồng coi thư viện.</li> <li>- thợ hàn.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sơn, thuốc vẽ</li> <li>- Bụi bông, len, đay, gai.</li> <li>- Bụi bông, hổ, phẩm.</li> <li>- Bụi gỗ.</li> <li>- Vẩy da, mảnh da, lông, keo, hoá chất.</li> <li>- Bụi bông, nước tiểu, vẩy da, máu</li> <li>- Bột, bụi ngũ cốc, côn trùng.</li> <li>- Bụi vàng, phấn hoa, nọc ong đốt.</li> <li>- Thuốc nhuộm, formalin.</li> <li>- Bụi crôm, amian, cobalt.</li> <li>- Bụi ngũ cốc, bột đậu, động vật.</li> <li>- Men, nấm mốc.</li> <li>- Chất phosphat hữu cơ.</li> <li>- Bụi nhà thư viện, nấm mốc.</li> <li>- Khói, bụi kim loại.</li> </ul>

## 6.2. Chẩn đoán viêm mũi dị ứng nghề nghiệp

So với chẩn đoán VMDU theo mùa và VMDU quanh năm thì chẩn đoán VMDU nghề nghiệp có phần dễ dàng hơn vì vấn đề khai thác tiền sử để tìm dị nguyên khá thuận lợi.

### 6.2.1. Khai thác tiền sử dị ứng

Ngoài việc thu thập tiền sử dị ứng bản thân và gia đình theo các mẫu có sẵn, một số vấn đề chính có tính chất gợi mở rõ rệt hơn nữa như:

- Bệnh thể hiện rõ hơn khi đến làm việc tại công xưởng.
- Các triệu chứng giảm bớt khi hết giờ làm việc, trở về nhà.
- Tiến triển nặng hơn về cuối tuần, đầu tuần đỡ hơn.

- Khi dừng công việc một thời gian dài để đi nghỉ, hoặc trong các kỳ nghỉ phép thấy bệnh đỡ, không thấy các triệu chứng xuất hiện.

- Hơn một phần ba đồng nghiệp cũng bị mắc các triệu chứng tương tự.

### *6.2.2. Biểu hiện lâm sàng của viêm mũi dị ứng nghề nghiệp*

- Các triệu chứng chủ quan của VMDU nghề nghiệp cũng giống như VMDU do các nguyên nhân khác mà trước tiên là tam chứng: ngứa mũi, chảy mũi, hắt hơi. Tuy nhiên, nhiều tác giả nghiên cứu thấy hầu hết bệnh nhân có cảm giác nóng rát ở niêm mạc mũi. Ngạt mũi thường diễn và cảm giác khô, rát ở họng kèm theo. Một số bệnh nhân còn nhức đầu, ho khạc đờm quánh.

- Khám mũi thấy tình trạng niêm mạc giống như VMDU quanh năm: có biểu hiện phù nề niêm mạc, màu sắc niêm mạc nhợt nhạt, phì đại cuốn mũi dưới. Ngoài ra, VMDU nghề nghiệp còn kèm theo một số biểu hiện dị ứng khác như: viêm kết mạc, viêm họng, mày đay, sẩn ngứa, hoặc hen phế quản ... tuy ở các mức khác nhau.

### *6.2.3. Vai trò của các test in vivo trong chẩn đoán VMDU nghề nghiệp*

Trong số các xét nghiệm, việc làm các test bì để chẩn đoán VMDU nghề nghiệp sẽ thuận lợi nếu có được dị nguyên chiết suất ngay từ nguồn bụi sản xuất ở môi trường nghiên cứu. Những trường hợp các test bì không phù hợp với biểu hiện lâm sàng và tiền sử dị ứng cần làm test kích thích. Người ta nhấn mạnh vai trò của test kích thích trong chẩn đoán VMDU nghề nghiệp vì đường xâm nhập của dị nguyên thử với bụi sản xuất tự nhiên là giống nhau. Test kích thích sẽ tái tạo lại bệnh cảnh lâm sàng ở cơ quan đích giống như trong thực tế. Một số tác giả cho rằng nồng độ dị nguyên làm test kích thích mũi trong chẩn đoán VMDU nghề nghiệp cần phải cao hơn nồng độ dị nguyên trong chẩn đoán viêm mũi do nguyên nhân khác. Bởi vì do quá

trình tiếp xúc lâu ngày niêm mạc mũi đã dung nạp được một phần nào đó lượng dị nguyên nên ngưỡng kích thích sẽ tăng lên một chút.

Cũng cần phải nhớ rằng, đôi khi test kích thích mũi không cho kết quả dương tính cũng không có nghĩa là bệnh nhân không dị ứng với bụi nghề nghiệp đó, vì dị nguyên được điều chế ở dạng dịch chiết suất sẽ không giống như bụi tự nhiên ở trong môi trường lao động. (Hiện nay cũng chưa có nghiên cứu nào so sánh về kết quả tác động của hai dạng dị nguyên này trên bệnh nhân VMDU nghề nghiệp). Các test kích thích mũi để chẩn đoán viêm mũi dị ứng nghề nghiệp chủ yếu được áp dụng ở dạng test nhỏ giọt, test xông, test hít.

Tác giả M. Okuda ở Nhật Bản lại sử dụng các đĩa giấy đường kính 5mm có thấm dị nguyên khô đặt áp vào niêm mạc cuốn dưới. Bent Weeke ở Đan Mạch và một số tác giả khác thường dùng bình phun Vibiss phun vào hốc mũi, dung dịch dị nguyên được phun sẽ ở dạng sương mù.

Các tác giả trên thế giới đều khẳng định vai trò quan trọng của test kích thích mũi dù tỷ lệ dương tính của test này không phải lúc nào cũng cao. Một số tác giả còn dùng test này để tiên lượng kết quả của các test bì và nồng độ IgE. Trong nghiên cứu về VMDU do các nguyên nhân nghề nghiệp, Passali. D, Mezzedimi C.(1999) cũng cho rằng test kích thích mũi đặc hiệu là một trong những test quan trọng nhất trong chẩn đoán viêm mũi nghề nghiệp. Test kích thích cũng là cơ sở để các nhà nghiên cứu đánh giá điều trị bằng miễn dịch liệu pháp, nhất là trong điều trị VMDU nghề nghiệp.

#### **6.2.4. Vai trò của các test invitro trong chẩn đoán viêm mũi dị ứng nghề nghiệp**

Cũng như trong chẩn đoán VMDU do các nguyên nhân khác, các test invitro như: định lượng IgE toàn phần, IgE đặc hiệu, phân huỷ mastocyt, tiêu bạch cầu đặc hiệu ... thường được các tác giả áp

dụng. Kết quả dương tính của những test này (khẳng định sự có mặt của kháng thể dị ứng đặc hiệu) phối hợp với các test in vivo, khám lâm sàng và tiền sử dị ứng để đưa ra chẩn đoán xác định. Đáng tiếc là hiện nay vẫn chưa có những nghiên cứu cụ thể so sánh sự thay đổi miễn dịch giữa VMDU nghề nghiệp và VMDU do nguyên nhân khác (phấn hoa, bụi nhà).

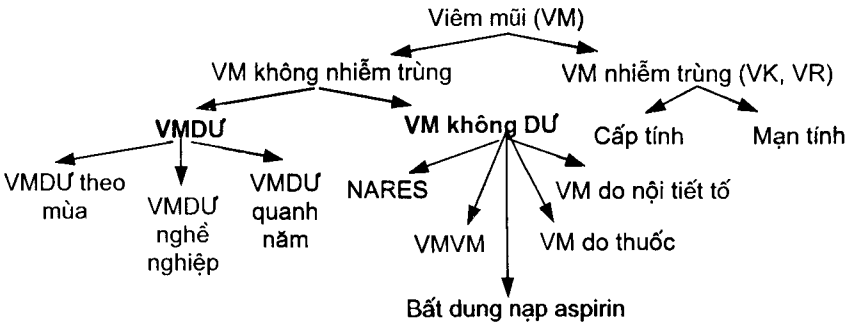
Cũng cần nói thêm rằng mức dao động của hàm lượng IgE trong các bệnh dị ứng là rất rộng, đôi khi có sự gối kê lên nhau giữa hàm lượng của người bình thường và của người dị ứng. Bản thân hàm lượng IgE huyết thanh không phải lúc nào cũng tương ứng với biểu hiện lâm sàng, và IgE cũng có thể tăng cao trong một số bệnh khác như nhiễm ký sinh trùng ... Song dù sao nếu có IgE tăng cao ở người có bệnh dị ứng thì đây là mối quan hệ rất có cơ sở.

Những năm gần đây, nhiều công trình nghiên cứu về vai trò của các Interleukin trong điều hoà sản xuất IgE, về sự thay đổi của các dưới nhóm lympho  $T_{CD3}$ ,  $T_{CD4}$ ,  $T_{CD8}$  cùng những thay đổi tỷ lệ giữa chúng ở bệnh nhân dị ứng càng khẳng định thêm vai trò quan trọng của các test invitro.

# VIÊM MŨI KHÔNG DỊ ỨNG

## 1. Giới thiệu

Chúng ta vẫn biết rằng viêm mũi được chia thành rất nhiều dạng, có thể khái quát như sau:



NARES: Hội chứng viêm mũi không dị ứng tăng bạch cầu ưa eosin

Với rất nhiều dạng viêm mũi nói trên, mà bệnh cảnh lâm sàng tương đối giống nhau như trên thì việc xác định có phải là VMDU hay không, và VMDU do nguyên nhân nào là điều vô cùng quan trọng cho chỉ định điều trị, đặc biệt là điều trị có tính chất đặc hiệu. Nếu không, người bệnh sẽ rất vất vả, mất thời gian, tốn kém tiền vì chữa bệnh không đúng hướng. Bởi vậy, trước một bệnh nhân có biểu hiện phản ứng ở mũi, việc khám và chẩn đoán bệnh phải theo một quy trình nghiêm túc. Tối thiểu phải có được kết quả khai thác tiền sử dị ứng, kết hợp với khám lâm sàng và làm test da. Cần phải xem xét bệnh dị ứng trong sự phối hợp với nghiên cứu môi trường, điều kiện sống và làm việc, tập quán sinh hoạt của cộng đồng... Có như vậy, các thầy thuốc mới cải thiện được kết quả trong công tác phòng và trị các thể bệnh viêm mũi.

Trong hàng loạt các dạng viêm mũi đã nêu thì hiện nay, nói tới viêm mũi, người ta thường đề cập tới hai dạng điển hình nhất, bao trùm nhất, đó là viêm mũi dị ứng và viêm mũi vụn mạch (VMDU và VMVM). Hai dạng này không những chiếm tỷ lệ rất cao (hầu hết các thể viêm mũi, mà điều đặc biệt là bệnh cảnh lâm sàng rất giống nhau với tam chứng kinh điển là hắt hơi, chảy mũi và nghẹt mũi, tiến triển từng cơn với thời kỳ ổn định ngắn.

- Cả hai đều là dạng viêm mũi không nhiễm trùng, song bệnh sinh lại hoàn toàn khác nhau. VMDU bản chất là phản ứng giữa dị nguyên và kháng thể, có vai trò mật thiết của IgE, trong khi VMVM lại có bản chất là phản ứng của thần kinh vụn mạch ở mũi với các yếu tố bất lợi khác nhau có liên quan tới điều kiện khí hậu (nóng, lạnh, dòng khí lạ, thay đổi khí áp v.v...). Bệnh này gặp chủ yếu ở người có rối loạn thần kinh thực vật toàn thân, trong đó thấy rõ tính bất ổn định và tính dễ kích thích niêm mạc mũi, do vậy mà tăng phản ứng ở dạng từng cơn cấp tính.

Chính vì có những đặc điểm về bệnh cảnh lâm sàng giống nhau, các thầy thuốc nếu không khám xét điều tra tỉ mỉ sẽ dễ nhầm lẫn giữa hai dạng bệnh này. Từ việc chẩn đoán không chính xác sẽ dẫn tới điều trị không kết quả.

Ngoài ra, trên lâm sàng, chúng ta còn gặp một số dạng bệnh cảnh khác giống viêm mũi dị ứng nhưng bản chất không phải dị ứng như hội chứng viêm mũi không dị ứng do tăng bạch cầu ái toan (NARES); viêm mũi do nội tiết tố; viêm mũi do dùng thuốc v.v... Tuy nhiên, tỷ lệ những bệnh này thường ít hơn nhiều so với hai dạng trên, được gọi chung là viêm mũi không dị ứng.

Những năm đầu của thập kỷ 80, các tác giả như N.Mygind; A.Anggard; H.M.Druce; B.Weeke v.v... đã chia các thể loại viêm mũi thành ba nhóm cơ bản:

1. Viêm mũi nhiễm trùng hay còn gọi là viêm mũi mủ (purulent rhinitis).
2. Viêm mũi dị ứng (Allergic rhinitis).



- Viêm mũi dị ứng theo mùa ("seasonal allergic rhinitis", hoặc "hay fever" hoặc "pollinosis").

- Viêm mũi dị ứng quanh năm (Perennial allergic rhinitis).

3. Viêm mũi không dị ứng hay viêm mũi vận mạch (perennial non - allergic = vasomotor rhinitis).

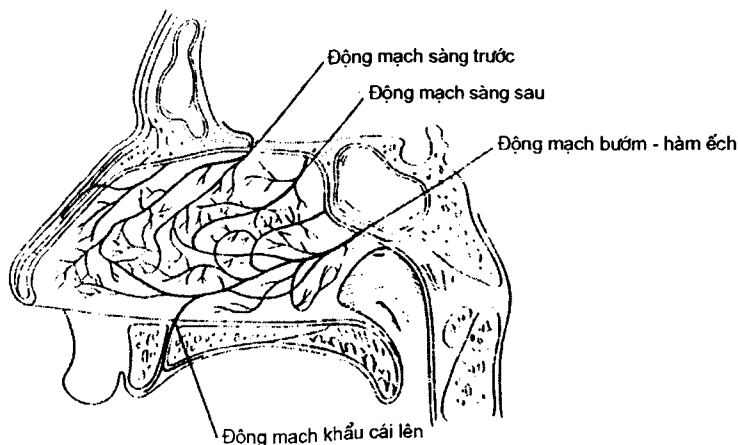
Trong đó nhóm viêm mũi nhiễm trùng có bệnh cảnh lâm sàng khác hẳn.

Nguyên nhân gây dạng viêm mũi này có thể là vi khuẩn hoặc virus. Dạng này dễ có xu hướng biến chứng thành viêm xoang mũi.

Vấn đề đặt ra là trong nhóm viêm mũi không nhiễm trùng, phải phân biệt rõ được viêm mũi dị ứng và viêm mũi vận mạch để từ đó có xu hướng điều trị thích hợp, đạt hiệu quả có tính chất thuyết phục.

## 2. Vài nét về chức năng vận mạch ở mũi

### 2.1. Sự phân bố hệ mạch máu và thần kinh ở niêm mạc mũi



Hình 2.2: Cấp máu ở vách ngăn mũi

\* **Hệ mạch máu:** Niêm mạc mũi rất phát triển để đảm nhiệm các chức năng sinh lý phức tạp của mũi. Người ta chia hệ mạch niêm mạc mũi làm ba loại theo phương diện chức năng:

- Các mạch tới: gồm các động mạch lớn, nhỏ điều hoà dòng máu tới, cung cấp máu cho màng lưới mao mạch hạ niêm mạc và quanh các tuyến.

- Mao mạch: nơi thực hiện việc trao đổi oxy máu tới các mô.

- Các mạch chứa: gồm toàn bộ các xoang hang, chứa máu tĩnh mạch (mạng mao mạch dồn về các tĩnh mạch nhỏ rồi đổ dồn vào các xoang chứa). Từ đây máu tĩnh mạch được dẫn về các tĩnh mạch lớn, thành của các tĩnh mạch này đặc biệt có các sợi cơ vòng như những "van", làm cho máu dồn theo một chiều.

#### \* **Hệ thần kinh tự chủ**

- Hệ thần kinh tự chủ rất phong phú, phân bố khắp niêm mạc mũi, điều khiển hoạt động lưu thông mạch máu ở mũi cũng như việc chế tiết của các tuyến.

- Hệ thần kinh tự chủ niêm mạc mũi gồm các sợi giao cảm và phó giao cảm.

+ Các sợi giao cảm: Chia làm hai đoạn:

- Đoạn trước hạch (sợi trước hạch): xuất phát từ sừng trước của các đốt sống tuỷ  $C_6$  đến  $D_2$  và tận hết ở hạch giao cảm cổ trên (superior cervical sympathetic ganglion) trong bao động mạch cảnh.
- Đoạn sau hạch (sợi sau hạch): một số sợi liên kết với các sợi phó giao cảm từ dây đá nông lớn và tạo thành dây vidien. Một số sợi đi cùng dây thần kinh số  $V_2$  tạo sự tiếp nối giữa hạch cảnh và hạch Gasser (hạch dây V). Các dây giao cảm hậu hạch này chạy xuyên qua hạch bướm - hàm ếch để chi phối cho niêm mạc mũi một cách trực tiếp.

#### + Các sợi phó giao cảm:

Xuất phát từ nhân lệt ty ở sán não thất IV, phía sau-trong của nhân mặt, theo đường đi của dây đá nông lớn, khi thoát khỏi xương đá thì hợp với dây đá sâu, rồi nhận các nhánh giao cảm đi từ hạch giao cảm cổ trên ra để tạo thành dây thần kinh Vidien, lướt qua lỗ rách trước, vào ống Vidien, ra khỏi ống rồi đến hạch bướm - hàm ếch (tại hạch này các sợi giao cảm và phó giao cảm cho các nhánh nối sang nhau). Đoạn trên dây gọi là sợi trước hạch.

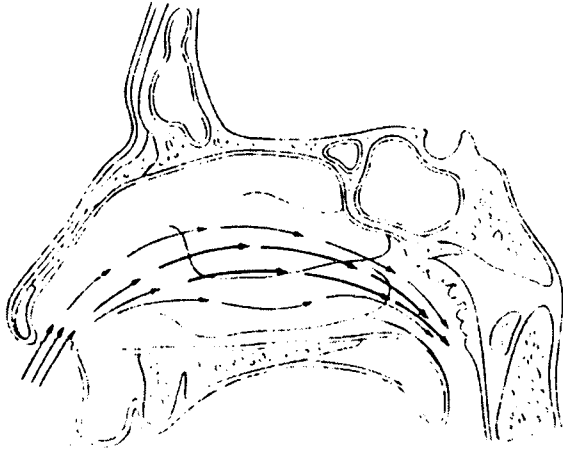
Còn các sợi sau hạch thì từ hạch bướm - hàm ếch cũng đi tới chi phối trực tiếp cho niêm mạc mũi.

### **2.2. Hoạt động, chức năng của vận mạch mũi**

- Kích thích giao cảm gây co mạch ở niêm mạc mũi, trong khi đó kích thích phó giao cảm lại gây ra cả giãn mạch mũi cũng như tăng tiết dịch ở tuyến nhầy dưới niêm mạc. Những cơ chế chính xác về sự chi phối vận mạch của giao cảm và phó giao cảm vẫn còn đang được tiếp tục nghiên cứu.

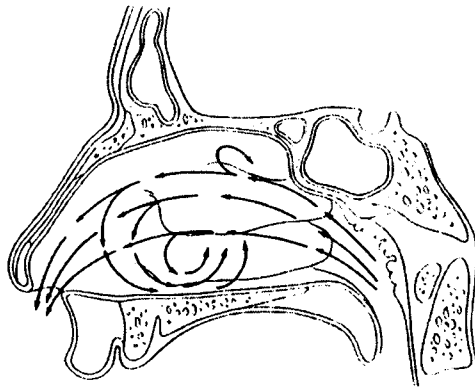
- Hệ giao cảm có chất trung gian hoá học là noadrenalin phân bố dày đặc quanh mạch máu, nhưng lại rất ít có ở các tuyến. Hệ phó giao cảm, chất trung gian là acetylcholin phân bố cả ở quanh mạch máu và các tuyến tiết.

- Toàn bộ hệ thống mao mạch và cả hệ thống các hồ máu dưới niêm mạc mũi đều nằm dưới sự điều khiển của hệ thần kinh thực vật nói trên. Sự co giãn hệ mạch sẽ gây ra sự cương nở hoặc co hồi niêm mạc và các cuốn mũi, ảnh hưởng trực tiếp đến độ thông thoáng ở hốc mũi. Việc điều hoà hệ mạch mũi đồng thời cũng đảm bảo được chức năng làm ẩm và sưởi ấm luồng không khí qua mũi. Một khi có rối loạn các chức năng trên, hoặc mũi bị bịt tắc, không khí hít vào bằng đường miệng sẽ không được làm sạch, làm ẩm và sưởi ấm, dễ gây viêm nhiễm đường hô hấp.



**Hình 2.3:** Lộ trình dòng khí hít vào

Hoạt động tiết nhầy ở mũi cũng chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố, ngoài acetylcholin và adrenalin còn nhiều chất trung gian hoá học khác (như histamin, prostaglandin, leucotrien D<sub>4</sub>) cũng kích thích xuất tiết.



**Hình 2.4:** Lộ trình dòng khí thở ra

Nhảy mũi đóng nhiều vai trò quan trọng trong việc bảo vệ mũi như giữ ẩm, bắt bụi, thải trừ v.v... Những rối loạn của hoạt động vận mạch sẽ gây tình trạng phù nề, ngạt tắc mũi và tăng tiết dịch nhầy (sẽ đề cập ở phần viêm mũi vận mạch).

### **3. Một số đặc điểm phân biệt giữa viêm mũi vận mạch và viêm mũi dị ứng**

Viêm mũi dị ứng (Allergic rhinitis) và viêm mũi vận mạch (Vasomotor rhinitis) rất giống nhau về biểu hiện lâm sàng, đến nỗi nhiều thầy thuốc nếu không hỏi kỹ tiền sử bệnh và khám xét tỉ mỉ, sẽ dễ dàng kết luận là "Viêm mũi dị ứng" với tất cả các trường hợp chảy mũi, hắt hơi, ngạt mũi.

#### **3.1. Vài nét về nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của viêm mũi vận mạch**

Trong các công trình nghiên cứu của mình, tác giả Likhachev và cộng sự đưa ra kết luận rằng viêm mũi vận mạch (VMVM) gặp chủ yếu ở người có rối loạn thần kinh thực vật toàn thân, trong đó còn có sự biểu hiện rõ ràng của tính bất ổn định và tính dễ kích thích của niêm mạc mũi, đặc biệt là với các phản ứng vận mạch .

Cơ sở của bệnh là tăng tính phản ứng của cơ thể, do tăng tính phản ứng nên các cơ có dạng phản xạ dưới tác động của các yếu tố khác nhau như sự thay đổi về thời tiết, khí hậu, các yếu tố lý, hoá, hơi lạ, mùi lạ ... Có thể nêu ra một số dạng nguyên nhân cụ thể sau:

##### **3.1.1. Viêm mũi do lạnh**

Khí hậu lạnh hoặc do sự thay đổi thời tiết đột ngột không những gây kích thích niêm mạc mũi, mà còn gây rối loạn thăng bằng thần kinh thực vật toàn thân. Người bệnh thường gọi một cách mơ hồ bệnh này là "Dị ứng thời tiết".

### 3.1.2. Viêm mũi do rối loạn nội tiết tố

Những thay đổi về nội tiết tố cũng thường là nguyên nhân gây rối loạn vận mạch mũi. Điển hình là ở những người thiếu năng tuyến giáp (hoặc suy giáp) và những người phụ nữ trong thời kỳ thai nghén hoặc dùng thuốc tránh thai.

### 3.1.3. Viêm mũi do thuốc

Chủ yếu đề cập đến vấn đề lạm dụng hoặc sử dụng quá liều lượng thuốc tại chỗ (nhỏ mũi, phun mũi, đặt thuốc mũi), đặc biệt là các thuốc cường giao cảm. Nhiều tác giả cho rằng việc dùng tại chỗ liên tục từ 7-14 ngày là bắt đầu gây tác hại. Điển hình là các dạng thuốc co mạch thuộc hai nhóm lớn: amin và Imidazol. Dạng amin chủ yếu là nhóm epinephrin (Adrenalin) và phenylephrin. Dạng Imidazol như xylometazolin và oxymetazolin. Việc dùng thuốc này tại chỗ sẽ làm co thắt hệ thống mạch máu ở niêm mạc mũi do kích thích các  $\alpha$  receptor ở các mạch máu, như vậy sẽ làm co hồi niêm mạc mũi, giảm ngạt tắc mũi. Vấn đề là khi sử dụng nhiều lần sẽ có sự "mệt mỏi" của các receptor, từ đó dẫn tới sự sung huyết và ứ máu phản ứng. Bệnh nhân phải sử dụng thường xuyên hơn và ngược lại, thời gian sung huyết, ứ máu sẽ kéo dài, bệnh nhân ngạt mũi lâu hơn. Đồng thời tổ chức liên kết quanh các xoang mạch cũng bị tăng sinh, gây sự phì đại cuốn mũi. Những trường hợp này làm cuốn mũi xù xì, nhợt nhạt.

Ngoài ra, một số trường hợp dùng thuốc toàn thân (uống hoặc tiêm) cũng có thể gây phản ứng dạng viêm mũi vận mạch như các thuốc trị huyết áp, thuốc trị trứng cá Accutane ...

### 3.1.4. Viêm mũi kích thích

Do hậu quả của việc tiếp xúc với các chất kích thích vào niêm mạc mũi như hơi lạ, khói, hơi hoá chất, mùi khó chịu do thông khí kém, các loại hương liệu ... Nhiều tác giả có ý định gọi

dạng viêm mũi này là nhóm viêm mũi dị ứng như kiểu viêm mũi dị ứng văn phòng. Tuy nhiên các chỉ tiêu để chẩn đoán VMDU lại không đủ.

### *3.1.5. Viêm mũi không dị ứng có tăng bạch cầu ưa eosin (NARES)*

Gần đây Murlakey đã đề nghị tách riêng bệnh này ra khỏi bệnh viêm mũi vận mạch nói chung do nét riêng của nó. Bệnh này cũng thường gặp và chiếm khoảng một phần ba số bệnh nhân viêm mũi vận mạch. Việc chẩn đoán xác định bệnh này rất quan trọng vì khi được điều trị bằng corticoid tại chỗ sẽ mang lại hiệu quả rất cao.

Điểm đặc biệt của bệnh này là trong nước mũi bệnh nhân lúc nào cũng có nhiều bạch cầu ưa eosin mà không liên quan gì đến lượng tế bào này trong máu. Việc chẩn đoán phải dựa chủ yếu vào sự có mặt của bạch cầu ưa eosin trong nước mũi, còn các chỉ tiêu khác thì bình thường như:

- Test dị ứng da: âm tính.
- Lượng IgE đặc hiệu không thấy.
- IgE toàn thân bình thường.

Dùng corticoid tại chỗ có kết quả rất tốt, dù đôi khi ở một số bệnh nhân phải dùng lại vài lần.

### *3.1.6. Viêm mũi do phản ứng với aspirin (bất dung nạp aspirin)*

Ở một số người, cơ thể không chịu được aspirin nên biểu hiện bằng phản ứng ở mũi, gây ra tam chứng mũi điển hình, phù nề, sung huyết niêm mạc mũi. Ngày nay, người ta cho rằng cơ chế bệnh sinh là do sự biến đổi chuyển hoá của acid arachidonic. Một số chất ức chế men cyclo-oxygenase có phản ứng chéo với aspirin. Việc chẩn đoán dễ dàng nếu thấy bệnh khởi phát sau khi dùng aspirin, song đôi khi vẫn nhầm lẫn, lúc đó phải làm test kích thích.

### **3.2. Chẩn đoán viêm mũi vận mạch**

Về nguyên tắc, VMVM không phải là VMDU. Vì vậy các vấn đề liên quan đến dị ứng phải được loại trừ.

– Việc hỏi tiền sử bệnh nhân đóng vai trò rất quan trọng. Hầu hết thấy thuốc không khai thác được mối liên quan giữa triệu chứng bệnh và dị nguyên như bụi nhà, phấn hoa, bụi nghề nghiệp... mà thấy rõ bệnh liên quan chủ yếu đến sự thay đổi thời tiết, khí hậu, liên quan đến thể lực bệnh nhân hoặc một số chất kích thích.

– Tiền sử gia đình cũng không hé mở cho thấy có cơ địa dị ứng di truyền và đa số bệnh chỉ gặp ở người từ trưởng thành trở lên.

– Biểu hiện lâm sàng tuy giống VMDU, nhưng triệu chứng làm bệnh nhân khó chịu nhất là ngạt tắc mũi và khịt nhầy mũi xuống họng chứ không phải là ngứa mũi và hắt hơi từng tràng.

– Triệu chứng ngạt mũi ngày càng thường xuyên hơn làm bệnh nhân luôn thấy mệt mỏi, khó chịu, lo lắng, tinh thần suy sụp, càng gây rối loạn thần kinh thực vật hơn, tạo ra vòng luẩn quẩn.

– Niêm mạc mũi phần lớn là sung huyết, phù nề, phì đại các cuốn mũi. Tuy theo mức độ phì đại, thoái hoá cuốn mũi dưới mà thuốc nhỏ mũi còn có thể tác dụng ít nhiều hoặc giảm hẳn tác dụng.

– Các xét nghiệm in vivo và in vitro về dị ứng cho kết quả âm tính sẽ khẳng định thêm tính chất không dị ứng của thể viêm mũi này. Tuy nhiên chỉ cần làm với những trường hợp còn nghi ngờ. Nhiều trường hợp VMVM được khẳng định chỉ dựa vào khai thác tiền sử và khám lâm sàng.

### **3.3. Vấn đề chẩn đoán phân biệt giữa VMDU và VMVM**

Với những biểu hiện lâm sàng giống nhau nên rất dễ nhầm lẫn giữa hai thể viêm mũi này, việc phân định chẩn đoán rất quan trọng, nhằm mục đích chung là:



- Xác định bản chất viêm mũi này là dị ứng hay không dị ứng.
- Nguyên nhân gây bệnh là gì.

Việc chẩn đoán VMDU cũng như VMVM đều phải đi qua các bước sau:

- Khai thác tiền sử bệnh.
- Khám lâm sàng.
- Tiến hành làm các test in vivo và test in vitro.

**Bảng 2.4:** So sánh một số đặc điểm của các dạng viêm mũi không nhiễm trùng

Đặc điểm so sánh	Viêm mũi dị ứng	NARES	Viêm mũi vận mạch
* Tuổi mắc bệnh	5 → 35 tuổi	5 → 60 tuổi	Người lớn
* Triệu chứng			
- Chảy nước mũi	++++ (nhiều)	++	Ít, chủ yếu khịt
- Hắt hơi	++++	++	xuống họng
- Ngứa mũi	++++	++	Hiếm
- Ngạt mũi	Ít, tùy trường hợp	Hiếm	Hiếm
- Mất ngủ	Hiếm	Hiếm	+++ Tùy trường hợp
* Khám mũi			
- Cuốn mũi phù nề, quá phát	Thỉnh thoảng	Hiếm	++++
- Dịch xuất tiết	Nước trong	Nước trong	Nhầy quánh
- Polyp mũi	Hiếm	Hiếm	Hiếm
- Phản ứng quá mức không đặc hiệu	++++	++++	++++
* Xét nghiệm dịch mũi			
- BC ưa eosin	Từ (+) → (+++)	++++	0
- BC trung tính	Hiếm	Hiếm	Luôn luôn (+)

Rất nhiều tác giả đã công bố những nghiên cứu so sánh về bệnh cảnh của hai dạng viêm mũi này. Có thể tóm lược theo bảng so sánh sau của Nguyễn Đình Bảng và một số tác giả nước ngoài về bệnh cảnh lâm sàng (bảng 2.4).

Ngoài ra, việc khai thác tiền sử bản thân và gia đình của bệnh nhân cũng cho thấy có sự khác nhau rõ rệt. Bệnh nhân VMDU luôn luôn có biểu hiện của tiền sử dị ứng rõ ràng. Ngoài mắc VMDU, bệnh nhân còn có thể mắc thêm một số bệnh dị ứng khác như viêm kết mạc dị ứng, mày đay, sẩn ngứa, hen phế quản... ở những bệnh nhân VMVM, những biểu hiện trên không có hoặc chỉ đôi khi có sự phối hợp ở mức độ nào đó.

Một nghiên cứu sơ bộ năm 1997 của các tác giả Vũ Văn Sản, Phạm Văn Thúc về so sánh đặc điểm của 80 bệnh nhân VMDU và 76 bệnh nhân VMVM cũng có những kết quả tương tự.

**Bảng 2.5: So sánh kết quả một số đặc điểm của VMDU và VMVM**

Đặc điểm so sánh	Viêm mũi vận mạch (%)	Viêm mũi dị ứng (%)
* Triệu chứng		
- Ngạt tắc mũi	95	28
- Hắt hơi	32	88
- Ngứa mũi	27,5	88
- Niêm mạc mũi nhợt nhạt	17,5	85,5
- Niêm mạc mũi đỏ tím	82,5	14,5
- Phì đại cuốn dưới	97,5	35,8
* Yếu tố ảnh hưởng		
- Trời lạnh	97,5	42,26
- Thay đổi thời tiết	93,7	48,6
- Bụi	15	95
* Tiền sử dị ứng	(-)	(+)
* Test dị ứng	(-)	(+)

## Phần 3

# CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM MŨI KHÔNG NHIỄM TRÙNG

## CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN VIÊM MŨI DỊ ỨNG IN VIVO

### 1. Cơ sở khoa học của các test dị ứng

#### 1.1. Vì sao phải làm test dị ứng?

Cơ chế bệnh sinh của các bệnh dị ứng hiện đã được giải thích khá rõ, nó chính là cơ sở cho nguyên lý test dị ứng. Trong việc chữa trị bệnh dị ứng thì việc né tránh khỏi dị nguyên hoặc áp dụng miễn dịch liệu pháp là biện pháp hữu hiệu nhất có thể cải thiện được bệnh và có thể các bệnh dị ứng mới sẽ được phòng ngừa. Việc phát hiện dị nguyên và một cơ địa mẫn cảm phải dựa vào test dị ứng. Phần lớn bệnh nhân có viêm mũi nhất là trẻ em sẽ có một hoặc vài test dị ứng dương tính.

Nguyên cơ một sự mẫn cảm mới là vấn đề ở bệnh nhân có cơ địa dị ứng, và test dị ứng sẽ đặc biệt được chỉ định cho bệnh nhân sống trong môi trường có chứa những nguồn dị nguyên biết trước (VD: vật nuôi, phấn hoa...).

#### 1.2. Khi nào chỉ định làm test dị ứng?

Chỉ định test dị ứng phụ thuộc vào ba tiêu chuẩn sau có đầy đủ không:

Triệu chứng ở mũi không thuộc dạng nhiễm trùng có mũ .

Các triệu chứng mũi là vấn đề chủ yếu đối với bệnh nhân.

Những biểu hiện dị ứng được nghi ngờ dựa vào tiền sử và khám (soi mũi được chỉ định cho mọi bệnh nhân viêm mũi quanh năm).

## **2. Những test in vivo thông dụng**

### **2.1. Các test bì**

#### **2.1.1. Nguyên lý chung của các test bì**

Khi đưa một lượng nhỏ dị nguyên vào da bệnh nhân theo các đường khác nhau (lấy da, tiêm trong da) dị nguyên này sẽ kết hợp với kháng thể reagin (IgE) đang bám trên mặt các tế bào mastocyt ở tổ chức dưới da. Phức hợp kháng nguyên-kháng thể này tác động trực tiếp làm phân huỷ tế bào mastocyt, giải phóng ra các chất trung gian hoá học mà chủ yếu là histamin, gây phù nề, sung huyết, ngứa ... ở nơi thử test. Người ta dựa vào kích thước của sẩn nổi lên và sự sung huyết tại chỗ để đánh giá kết quả.

Test bì là nghiệm pháp đơn giản, dễ làm, rẻ tiền và nhạy cảm. Nếu thực hiện chuẩn xác sẽ mang lại kết quả cao. Hiện nay có hai dạng thường được áp dụng nhất là test lấy da và test nội bì (tiêm trong da). Theo ý kiến của nhiều chuyên gia thì test nội bì nhạy cảm hơn test lấy da nhưng tỷ lệ dương tính giả cao hơn. Hạn chế của test bì nói chung là có thể gây sốc phản vệ (nhất là test nội bì) nên cần có sự theo dõi sát sao và phải có bác sĩ thành thạo với phương tiện chống sốc đầy đủ. Hơn nữa, theo một số tác giả, có tới 20% người khoẻ mạnh cũng có test bì dương tính (Demoly P. và Bousquet J.). Vì vậy, khi đưa ra chẩn đoán xác định và hướng điều trị cần phải có sự phối hợp nhiều yếu tố.

Một số thuốc có thể làm thay đổi kết quả của test bì:

- Kháng histamin H1.

- Corticoid
- Theophylin.
- Các thuốc an thần, thuốc ngủ.
- Dopamin

2.1.2. *Chỉ định thực hiện test bì:* Được áp dụng cho tất cả bệnh nhân dị ứng hô hấp sau khi đã ngừng các thuốc: corticoid, kháng histamin từ 5-7 ngày.

### 2.1.3. *Chống chỉ định*

- Khi bệnh nhân đang trong tình trạng bị dị ứng cấp tính.
- Bệnh nhân thấp khớp đang tiến triển.
- Đang có lao phổi tiến triển.
- Đang có bệnh tim mạch, gan, thận ở giai đoạn mất bù.
- Bệnh tâm thần nặng.
- Phụ nữ đang mang thai.

*Chú ý: không nên thử đồng thời với nhiều loại dị nguyên cùng một lúc để tránh gây hậu quả nhiều và tai biến có thể xảy ra do tác dụng phối hợp của dị nguyên.*

### 2.1.4. *Test lấy da (Pick test)*

Được tiến hành theo kỹ thuật của T.J Sullivan (1981):

Làm sạch mặt da vùng trước cẳng tay bằng cồn 70<sup>o</sup>, để khô, rồi lần lượt nhỏ lên mặt da ở các vị trí cách nhau 3-4 cm, mỗi chỗ một giọt các dung dịch chứng và thử:

- NaCl 0,9%;
- Histamin 0,01%;
- Dung dịch dị nguyên cần thử ở nồng độ 1000 PNU/ml

Dùng kim xuyên qua giọt dung dịch cắm nhẹ vào mặt da qua lớp thượng bì (không chảy máu) tạo một góc 45° rồi lấy nhẹ lên (mỗi giọt dùng một kim lấy da riêng), đợi 3-5 phút sau dùng bông thấm ở ria giọt dung dịch cho khô hết. Thông thường sau khi lấy da khoảng một phút, có thể nhìn thấy ở giữa giọt nước một chấm đỏ bằng đầu danh ghim, hoặc một tia máu rất nhỏ ở giữa giọt nước trông sợi khói bay. Đọc kết quả sau 15-20 phút.

Mức độ phản ứng được đánh giá theo bảng 3.1.

**Bảng 3.1:** Đánh giá mức phản ứng của test lấy da

Biểu hiện	Ký hiệu	Đường kính sẩn	Biểu hiện khác
Âm tính	-	1 mm	Giống chứng âm.
Nghi ngờ	±	< 3 mm	Ngứa nhẹ chỗ tiêm.
Dương tính nhẹ	+	3 - 5 mm	Ngứa, có ban đỏ.
Dương tính vừa	++	6 - 8 mm	Ngứa, ban đỏ, sung huyết rộng.
Dương tính mạnh	+++	9 - 12 mm	Giống (++) , có thêm chân giả.
Dương tính rất mạnh	++++	> 12 mm	Ngứa, ban đỏ, sung huyết rộng, nhiều chân giả.

#### 2.1.5. Test nội bì (Intradermal test)

Được tiến hành theo kỹ thuật của T.J Sullivan 1981.

- Sát trùng mặt trước da cẳng tay bằng cồn 70°, để khô rồi lần lượt tiêm trong da 0,02 ml ba loại dung dịch: NaCl 0,9%, histamin 0,01% và dị nguyên bụi bông nồng độ 1000 PNU/ml vào ba vị trí cách nhau 3-4 cm.

- Đọc kết quả phản ứng sau 15-20 phút và phản ứng chậm sau 24 giờ.

- Đánh giá mức độ phản ứng dựa theo bảng 3.2.

**Bảng 3.2: Đánh giá kết quả phản ứng của test nội bì**

<b>Biểu hiện</b>	<b>Ký hiệu</b>	<b>Đường kính sẩn</b>	<b>Biểu hiện khác</b>
Âm tính	–		Giống chứng âm
Nghi ngờ	±	<5mm	
Dương tính nhẹ	+	5-7 mm	Ban đỏ nhẹ, ngứa nhẹ
Dương tính vừa	++	8 - 12 mm	Ban đỏ, ngứa
Dương tính mạnh	+++	12 - 15 mm	Ban đỏ rộng, chân giả
Dương tính rất mạnh	++++	> 15 mm	Thêm nhiều chân giả

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

### **2.2.1. Nguyên lý**

Test kích thích mũi nhằm tái tạo bệnh cảnh lâm sàng ở cơ quan đích khi tiếp xúc với dị nguyên nghi ngờ. Người ta đưa một lượng nhỏ dị nguyên cần nghiên cứu vào niêm mạc mũi và theo dõi, nếu thấy ở bệnh nhân có xuất hiện các phản ứng như hắt hơi, chảy mũi, nóng rát mũi, ngạt mũi ... thì test được coi là dương tính. Test này đặc biệt hay được áp dụng trong chẩn đoán VMDU nghề nghiệp.

Hiện nay có rất nhiều tác giả áp dụng các biện pháp khác nhau để đưa dị nguyên vào hốc mũi:

- Phương pháp hít .
- Phương pháp xông hơi.
- Dùng bình phun Willbiss.
- Nhỏ giọt.
- Đặt đĩa giấy thấm dị nguyên áp vào niêm mạc mũi.

### **2.2.2. Phương pháp**

Các biện pháp thực hiện test kích thích mũi đều không đến nỗi phức tạp lắm, nhưng về nhận định kết quả, nhiều tác giả cho rằng test này tương đối mang tính chủ quan. Đôi khi các triệu chứng có thể bị đánh giá quá mức hoặc bỏ sót.

Hiện nay, có nhiều cách đánh giá kết quả như:

- Đánh giá các triệu chứng lâm sàng chủ quan và khách quan.
- Đo lượng dịch tiết ở mũi.
- Đo độ thông khí mũi bằng Rhinomanométrie.

Tuỳ điều kiện thực tế cho phép, thông dụng nhất vẫn là đánh giá các triệu chứng lâm sàng và đo độ thông khí mũi hoặc đo số lượng dịch tiết ra ở mũi.

Việc đánh giá các triệu chứng lâm sàng phụ thuộc chủ yếu vào cảm nhận của bệnh nhân và nhận định của thầy thuốc. Đối với các cơ sở chưa được trang bị phương tiện đầy đủ, việc đo thông khí mũi có thể thực hiện bằng gương Glazel khi đánh giá độ mờ của hơi nước trên mặt gương.

### 2.2.3. Tiến hành

Chúng tôi xin giới thiệu biện pháp thử test kích thích mũi thông dụng nhất của B. Weeke và M. Okuda: Biện pháp nhỏ giọt dị nguyên vào cuốn dưới mũi, sau đó đánh giá các triệu chứng ở từng thời điểm quy định.

Bệnh nhân được đặt nằm ở tư thế thoải mái, nghỉ ngơi 10-15 phút. Và lần lượt tiến hành các bước:

- Kiểm tra hốc mũi trước khi làm test xem có ở trạng thái bình thường không.

- Nhỏ vào mỗi bên mũi 3 giọt dung môi dị nguyên (chúng) để xem có phản ứng không đặc hiệu không.

- Sau 30 phút nếu bình thường, bắt đầu nhỏ 3 giọt dung dịch dị nguyên thử vào mỗi bên mũi, nồng độ 1000 PNU/ml (và có thể tăng dần nồng độ dị nguyên lên 5000, rồi lên tới 10.000 PNU/ml nếu những lần trước đó không thấy đáp ứng.). Kết quả được đánh giá sau 5 phút, 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ.



#### 2.2.4. Đánh giá kết quả.

- Các triệu chứng chủ quan được bệnh nhân trả lời trên phiếu theo dõi, về thời gian và sự xuất hiện các triệu chứng như ngứa mũi, chảy nước mũi, hắt hơi, nóng rát mũi, ngạt mũi.

- Các triệu chứng khách quan được đánh giá dựa vào khám và quan sát tình trạng niêm mạc hốc mũi: sung huyết, phù nề, tăng xuất tiết. Độ thông khí được đánh giá lại bằng gương thử Glazel (quan sát độ mờ của hơi nước ở mặt gương) hoặc bằng khí áp kế mũi Rhinomanométrie.

*Chú ý:* Test kích thích mũi tuy không khó thực hiện nhưng đôi khi vẫn có những phản ứng cần đề phòng để cấp cứu như đối với các test bì. Phải có túi thuốc cấp cứu sốc hoặc loại trừ các phản ứng không mong đợi. Ngoài ra, trước khi làm test 5-7 ngày, bệnh nhân cũng không được dùng các thuốc corticoid hoặc kháng histamin.

#### 2.2.5. Chỉ định và chống chỉ định làm test kích thích mũi

Giống như khi làm test bì (Xem phần các test bì). Tình trạng của niêm mạc mũi phải đang ở lúc ổn định, không viêm cấp, không có phản ứng dị ứng.

#### 2.2.6. Giá trị của test kích thích mũi

Hầu hết các tác giả trong và ngoài nước khi nghiên cứu bệnh dị ứng đường thở, nhất là do nghề nghiệp đều đặc biệt quan tâm đến test kích thích. Trước tiên phải thấy rằng đường xâm nhập của dị nguyên thủ và bụi nghề nghiệp là như nhau. Test kích thích sẽ tái tạo lại bệnh cảnh lâm sàng ở cơ quan đích một cách trung thực. Đặc biệt là những trường hợp không có sự phù hợp giữa lâm sàng, các test bì và tiền sử tiếp xúc thì test kích thích trở thành rất cần thiết.

Nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới đều có nhận định rằng: mức độ dương tính của test kích thích mũi đối với

từng loại viêm mũi dị ứng rất khác nhau. Với VMDU do nghề nghiệp thì tỷ lệ này thường không cao. Một số tác giả nước ngoài khi làm test kích thích mũi với bệnh nhân viêm mũi dị ứng do nghề nghiệp (VMDUNN), như Hytonen M. và Sala E. (Phân Lan, 1996): chỉ thấy kết quả dương tính ở 45%; Stanaland B.E., Fernandez và cộng sự(America, 1996): 63%; Codina R. và cộng sự(Argentina, 2000): 59,4% .

Tuy nhiên, một số nghiên cứu của các tác giả khác khi làm test kích thích mũi ở bệnh nhân viêm mũi do các nguyên nhân khác nhau thì tỷ lệ đáp ứng dương tính khá cao như của Tasman-A.J., Witzel A., Simon B. và cộng sự(1999): 94%; Cavanaugh B. và cộng sự(1998): 69,1%)... Các tác giả nghiên cứu ở trong nước như Nguyễn Văn Hương và cộng sự (1991) làm test kích thích mũi với dị nguyên bụi nhà thấy đáp ứng dương tính đạt đạt 86%.

Như vậy, từ một số nghiên cứu nêu trên, chúng ta có thể nhận định sơ bộ rằng độ nhạy của test kích thích mũi trong VMDUNN kém hơn so với trong VMDU do các nguyên nhân khác. Điều này chỉ có thể giải thích rằng những công nhân làm một nghề nào đó sau nhiều năm tiếp xúc với bụi sản xuất sẽ có sự dung nạp dị nguyên ở một mức độ nhất định, hoặc cũng có thể gọi đó là sự giảm mẫn cảm tự nhiên do hoạt động của hệ miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu ở niêm mạc mũi. Vì vậy, niêm mạc mũi đã dần dần kém nhạy cảm hơn. Cũng chính vì lý do này mà các tác giả trên thế giới khi làm test kích thích mũi ở bệnh nhân VMDU do nghề nghiệp đều phải dùng dung dịch dị nguyên có nồng độ cao tương đương như nồng độ dị nguyên làm test lấy da hoặc cao hơn nữa.

Trên thế giới các tác giả thường nghiên cứu mối quan hệ giữa các test bì và test kích thích để có thể tiên lượng được tỷ lệ dương tính của test kích thích mũi hoặc phế quản từ các test bì. Bronsky E.A. và Ellis E.F nghiên cứu trên 344 bệnh nhân. Khi so sánh kết quả của test bì và test kích thích thấy đối với toàn

bộ những bệnh nhân có cỡ sẩn lấy da > 4 mm thì test kích thích dương tính đạt từ 49% - 100% tùy theo loại dị nguyên. Ngược lại nếu sẩn lấy da < 4 mm và sẩn nội bì ≤ 5 mm thì không thấy có test kích thích dương tính. Likewise và Hobday thấy 78% trong số 84 bệnh nhân có sẩn lấy da > 4mm là có test kích thích dương tính, trong khi chỉ có 44% kích thích dương tính khi sẩn nội bì ≥ 5mm và sẩn lấy da ≤ 4 mm. Holman J.G. và cộng sự với 500 test kích thích phế quản cũng thấy từ 55% - 95% bệnh nhân với sẩn lấy da dương tính là có đáp ứng với test kích thích, và chỉ 7,5% - 19% số bệnh nhân sẩn lấy da âm tính có đáp ứng với test kích thích .

Như vậy các tác giả thường phối hợp kết quả của test bì để tiên lượng tỷ lệ test kích thích mũi hoặc phế quản. Vì trong thực tế, khi nghiên cứu về bệnh dị ứng nghề nghiệp đường hô hấp, đôi khi đáp ứng của các test bì không phù hợp với triệu chứng lâm sàng, trong khi đó test kích thích bằng cách đưa trực tiếp dị nguyên vào cơ quan đích, có thể gây bộc lộ triệu chứng lâm sàng giống như bệnh thực sự.

Tuy nhiên cũng cần thấy rằng dị nguyên làm test kích thích dù sao cũng là một dạng dịch chiết xuất, nó không hoàn toàn giống như bụi sản xuất trong tự nhiên nên kết quả của test kích thích không phải lúc nào cũng đạt như mong muốn.

Với kết quả thu được trong nhiều nghiên cứu khác nhau, các nhà nghiên cứu có thể suy đoán được kết quả của test kích thích từ các test bì, trên cơ sở này có chỉ định phù hợp cho việc làm test kích thích trên bệnh nhân VMDUNN. Vì dù sao, so với test bì, test kích thích khó làm hơn, kỹ thuật phức tạp, thời gian theo dõi lâu, nhiều khả năng xảy ra tai biến, cần phải có sự chuẩn bị kỹ càng và chỉ định phù hợp.

Cũng phải nói thêm rằng, đối với test kích thích mũi, mặc dù có vai trò quan trọng trong đánh giá quan hệ nhân quả giữa dị nguyên và triệu chứng lâm sàng. Song cũng có những nhược

điểm, như có thể gây khó chịu hoặc phản ứng cho người bệnh (vì vậy phải luôn có bộ xử lý cấp cứu sốc khi làm test kích thích mũi) và hiện nay vẫn chưa có một phương pháp chuẩn mực nào để áp dụng cho loại test này. Các tác giả như Okuda M. ở Nhật, Eccles R. ở Anh cho biết rằng các tác giả ở mỗi nước áp dụng các phương pháp thử khác nhau, cả về nồng độ dị nguyên, dạng chế phẩm dị nguyên (bột hay dung dịch), cách đưa dị nguyên vào mũi: (nhỏ giọt, phun, đặt đĩa giấy)... và cách đánh giá mức độ, triệu chứng của phản ứng mũi cũng đa dạng (đo lượng dịch tiết ở mũi, hắt hơi, ngạt mũi, thay đổi màu sắc niêm mạc, nồng độ các chất trung gian, tế bào ái kiềm trong dịch mũi.v.v...). Các tác giả này cũng nhận xét rằng việc chỉ đo sức cản mũi đơn thuần để đánh giá phản ứng mũi là hoàn toàn không thoả đáng, bởi có nhiều dạng phản ứng ở mũi mà bệnh nhân chỉ phản nản chủ yếu vì hắt hơi, chảy mũi mà không ngạt mũi. Một số khác lại chỉ thấy ngạt, nóng rát mũi v.v...Song, mặc dù còn những nhược điểm nhất định, test kích thích mũi vẫn được đánh giá rất cao và đặc biệt hữu dụng trong chẩn đoán các bệnh dị ứng do dị nguyên nghề nghiệp.

## **CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN VIÊM MŨI DỊ ỨNG IN VITRO**

Cùng với các phương pháp chẩn đoán in vivo, các phương pháp in vitro có một vai trò rất quan trọng trong việc phát hiện sự miễn cảm có sẵn trong cơ thể. Điều đặc biệt hơn nữa, đây là phương pháp được tiến hành trong ống nghiệm nên sự an toàn của cơ thể được bảo đảm.

Các phương pháp in vitro là các phương pháp miễn dịch nên cần phải hiểu rằng chúng chỉ có vai trò phát hiện tình trạng

mẫn cảm của cơ thể. Nghĩa là chúng chỉ chứng minh rằng cơ thể này đã có lần tiếp xúc với dị nguyên này, chứ không chứng minh được rõ ràng là chính dị nguyên này là thủ phạm gây bệnh dị ứng hiện có. Vì điều hiển nhiên trong thực tế là một cơ thể có thể mẫn cảm với một hoặc nhiều dị nguyên nào đó nhưng có thể vẫn chưa có biểu hiện lâm sàng. Để có biểu hiện ấy phải cần một số điều kiện khác nữa.

Một vấn đề khác cũng cần nói rõ là phải áp dụng đồng thời nhiều test in vitro mới cho phép nhận định chính xác các typ phản ứng dị ứng.

Để phát hiện dị ứng typ 1, còn gọi là dị ứng tức thì, do reagin, người ta thường áp dụng một số phương pháp sau.

### **1. Các phương pháp gián tiếp xác định kháng thể dị ứng**

- Phản ứng phân huỷ mastocyt, nguyên lý dựa trên sự thay đổi hình thái học của mastocyt chuột cống trắng dưới tác dụng của phản ứng dị nguyên-kháng thể.

- Phản ứng basophil (Phản ứng Shelley), nguyên lý dựa trên tổn thương bạch cầu ưa base của người hoặc thỏ dưới tác dụng của phản ứng dị nguyên-kháng thể.

- Phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu: Tiêu bạch cầu người dưới tác dụng của phản ứng dị nguyên-kháng thể, có sự hoạt hoá của bổ thể.

- Phản ứng ngưng kết hồng cầu thụ động (Boyden) : Làm ngưng kết hồng cầu được gắn với dị nguyên bằng huyết thanh của bệnh nhân dị ứng.

- Phản ứng chuyển dạng lympho: Chuyển dạng lympho bào máu thành các tương bào khi có dị nguyên đặc hiệu.

Và một vài phương pháp khác.

Dưới đây xin giới thiệu vài phản ứng được coi là có hiệu quả nhất.

## **1.1. Phản ứng phân huỷ tế bào mastocyt**

*\* Nguyên lý:*

Dựa vào sự biến đổi hình thái học của tế bào mastocyt dưới tác dụng của dị nguyên và kháng thể IgE trong huyết thanh bệnh nhân. Sau khi đã miễn cảm, nếu dị nguyên lại xâm nhập vào cơ thể thì sẽ có sự kết hợp dị nguyên với kháng thể đặc hiệu gắn trên màng tế bào mastocyt. Phức hợp này làm cho tế bào mastocyt bị phân huỷ.

*\* Phương tiện - nguyên vật liệu.*

- Dị nguyên, nồng độ 10.000 PNU/ml.
- Dung dịch nước muối sinh lý NaCl 0,9%.
- Huyết thanh bệnh nhân.
- Dung dịch nhuộm tế bào xanh toludin 0,1%; formaldehyd 10%; ethanol 50%.
- Ether gây mê chuột.(Chuột cống trắng 200g, hoặc chuột nhắt trắng).

*\* Dụng cụ:*

- Bàn và dụng cụ mổ chuột, bông, cồn, kim, bơm tiêm.
- Ống nghiệm nhỏ, lam kính, buồng đếm bạch cầu.
- Kính hiển vi thường, máy li tâm, tủ ấm 37°C.

*\* Tiến hành:*

- Gây mê chuột bằng ether, vệ sinh vùng bụng chuột.
- Cắt động mạch cho chảy hết máu.
- Tiêm 10 ml dung dịch NaCl 0,9% (37°C) vào ổ bụng chuột, day ổ bụng 3-5 phút.
- Sau đó mổ bụng chuột, hút hết dịch đã bơm vào ổ bụng chuột, cho vào ống nghiệm đầy tròn.
- Li tâm tốc độ 1000 vòng/phút trong 5 phút.

– Bỏ phần dịch nổi, hoàn thành dịch treo bằng 1ml NaCl 0,9%.

Lấy 3 ống nghiệm đánh số 1, 2, 3. Nhỏ lần lượt vào mỗi ống 0,05 ml các dung dịch sau:

**Bảng 3.3:** Quy trình xét nghiệm phân huỷ tế bào mastocyt

Dịch thí nghiệm	Ống1 (ống thí nghiệm)	Ống2 (chứng dị nguyên)	Ống3 (chứng huyết thanh)
Dịch treo tế bào mast	50 µl	50 µl	50 µl
Dị nguyên	50 µl	50 µl	–
Huyết thanh bệnh nhân	50 µl	–	50 µl

Tất cả ủ ấm 37°C trong 15 phút. Nhuộm tế bào bằng xanh toludin và đọc kết quả.

*Đọc kết quả:* Dựa vào tỷ lệ tế bào vỡ, người ta chia kết quả theo các mức độ sau (bảng 3.4).

**Bảng 3.4:** Đọc kết quả phản ứng phân huỷ mastocyt

Mức độ	Ký hiệu	Biểu hiện
Âm tính	-	Tỷ lệ tế bào vỡ ≤ 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%

## 1.2. 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 mastocyt, 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. Thường sử dụng là các tác giả X.M. Tilova; A.A. Polner; T.L. Xerova.

*\* Nguyên lý.*

Phức hợp dị nguyên - 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)

- Citrat natri 3,8%.
- Dung dịch muối sinh lý NaCl 0,9%.
- Dung dịch heparin chống đông.
- Acid acetic 3%.
- Dung dịch tím gentian 1%.
- Dung dịch dị nguyên 10.000PNU/ml.
- Máu bệnh nhân 0,2 - 0,3 ml.
- Ống nghiệm Widal, lam kính, micropipette.
- Bồng đếm Goriep, ống hút pha loãng bạch cầu.
- Máy li tâm, tủ ấm 37°C, kính hiển vi thường.

*\* Tiến hành.*

- Bước 1: Lấy hai ống nghiệm: ống thử (a) và ống chứng (b). Cho vào như sau (bảng 3.5).

**Bảng 3.5:** Quy trình xét nghiệm của phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu

Dịch thí nghiệm	Ống thử (a)	Ống chứng (b)
Citrat 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	0,05 ml	-

- Bước 2: Để cả hai ống nghiệm ở tủ ấm 37°C trong 2 giờ, cứ 15 phút lắc nhẹ một lần.



- Bước 3: Dùng micropipette hút ở ống thử và ống chứng, mỗi ống 0,02 ml, cho sang hai ống nghiệm khác đã đánh dấu (a', b'), rồi thêm vào mỗi ống 0,4 ml dung dịch acid acetic 3% để phá vỡ hồng cầu.

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

$$\text{CSBC} = \frac{B_k - B_0}{B_k} \times 100\%$$

$B_k$  : Số bạch cầu đếm được ở ống chứng.

$B_0$  : Số bạch cầu đếm được ở ống thí nghiệm.

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%.

## 2. Các phương pháp trực tiếp định lượng kháng thể dị ứng

### 2.1. Định lượng IgE toàn phần

Thường được tiến hành theo phương pháp ELISA

\* *Nguyên lý*: Gồm ba bước được minh họa theo sơ đồ sau:

- *Bước 1*: Gắn kháng thể IgE (kháng kháng thể IgE được gắn sẵn ở thành ống).

Cho huyết thanh bệnh nhân VMDU vào ống nghiệm đã có gắn sẵn kháng IgE, kháng IgE này sẽ kết hợp đặc hiệu với IgE ở huyết thanh bệnh nhân. Sau đó rửa bỏ phần thừa.

- *Bước 2:* Cho kháng kháng thể đánh dấu enzym (Conjugate) vào ống nghiệm, nó sẽ kết hợp với IgE tạo thành phức hợp: Kháng IgE - IgE - Kháng kháng thể đánh dấu enzym, (bánh sandwich). Rửa bỏ chất thừa .

- *Bước 3:* Cho cơ chất của enzym vào, enzym sẽ biến cơ chất thành sản phẩm màu và định lượng được bằng quang phổ kế.

*\* Đánh giá kết quả:*

Phần mềm của máy sẽ cho kết quả lượng IgE toàn phần

So sánh với IgE toàn phần của người bình thường, ta sẽ có nhận định sơ bộ về tình trạng dị ứng của người bệnh. Nồng độ IgE toàn phần được tính theo đơn vị IU/ml. (1 IU=2,4ng).

IgE là kháng thể gây các bệnh dị ứng. Ở người bình thường nồng độ của nó dao động trong khoảng 0 - 135 IU/ml theo tài liệu của Sanofi và một số tài liệu khác, tương đương 0-325ng/ml. Khi mắc các bệnh dị ứng, hàm lượng có thể tăng tới hàng chục, thậm chí hàng trăm lần . Song mức dao động của IgE ở mỗi cá thể bị dị ứng cũng khá lớn, đôi khi có sự gối kể lên nhau giữa hàm lượng IgE của người bình thường và của người bị dị ứng làm các nhà lâm sàng lúng túng trong việc chẩn đoán. Mặt khác, bản thân hàm lượng huyết thanh không phải luôn luôn tương ứng với biểu hiện lâm sàng. Có những bệnh nhân có mẫn cảm với dị nguyên mà chưa biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Ở một số bệnh khác (nhiễm ký sinh trùng), mặc dù không thấy biểu hiện bệnh dị ứng, nhưng cũng có hàm lượng IgE huyết thanh tăng cao. Tuy nhiên theo các nhà nghiên cứu, với đại đa số các trường hợp, hàm lượng IgE tăng cao là một biểu hiện quan trọng trong chẩn đoán bệnh dị ứng. Và với mỗi loại bệnh dị ứng khác nhau, hàm lượng IgE cũng ở những mức độ khác nhau.

Dưới đây là kết quả nồng độ IgE ở những bệnh nhân viêm mũi dị ứng trong một số nghiên cứu của các tác giả trong nước trong thời gian gần đây (bảng 3.6).

**Bảng 3.6: Kết quả xét nghiệm định lượng IgE toàn phần của một số tác giả**

Tác giả	Đối tượng nghiên cứu	Hàm lượng IgE toàn phần
Vũ Văn Sản	73 công nhân dệt thảm VMDUNN	(1136 ± 444)ng/ml
Trịnh Mạnh Hùng	35 bệnh nhân VMDU bụi nhà	1163,5ng/ml (484,79IU)
Phạm Văn Thức và cộng sự	108 bệnh nhân hen phế quản ở Hải Phòng	2543 ± 1587 ng/ml
	76 bệnh nhân VMDU do các nguyên nhân khác nhau	2426 ± 1349 ng/ml
	61 bệnh nhân mày đay sẩn ngứa	2524 ± 1551 ng/ml

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đình Bảng và một số tác giả khác cũng cho thấy rằng hàm lượng IgE toàn phần của bệnh nhân VMDU thường thấp hơn IgE ở những người hen phế quản và chàm dị ứng.

Xem xét diễn biến của hàm lượng IgE toàn phần theo lứa tuổi, nhiều tác giả khi nghiên cứu hàm lượng IgE theo tuổi cho biết rằng ngoại trừ nồng độ IgE cao nhất ở tuổi từ 6 - 16, thì IgE sẽ giảm dần theo lứa tuổi.

Như vậy, chúng ta thấy rõ vai trò của xét nghiệm IgE trong chẩn đoán các bệnh dị ứng là rất quan trọng, tuy cần phải có những xét nghiệm phối hợp mới có thể đưa ra kết luận chính xác.

## **2.2. Định lượng IgE đặc hiệu**

Kinh điển nhất là RAST (Radioallergo sorbent test) do Vaid đề xuất năm 1967. Tóm tắt phương pháp này là: ủ huyết thanh cần nghiên cứu với dị nguyên đã được gắn trên đĩa giấy. Tiếp đó rửa sạch dị nguyên rồi cho thêm vào đĩa giấy kháng huyết

thanh chống IgE được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ  $I_{125}$ . Số lượng chất phóng xạ đánh dấu trong huyết thanh tỷ lệ thuận với số lượng IgE cần tìm.

### 2.3. Định lượng và tính tỷ lệ tế bào lympho $T_{CD4}$ $T_{CD8}$ $T_{CD3}$

Hai quần thể dưới nhóm lớn nhất của lympho T là  $T_{CD4}$  (còn gọi là T hỗ trợ:  $T_h$ ) và  $T_{CD8}$  (còn gọi là T ức chế:  $T_s$ ) hiện được các nhà nghiên cứu quan tâm nhiều hơn cả khi nghiên cứu về đáp ứng miễn dịch trong các bệnh dị ứng.

$T_{CD4}$  có chức năng chủ yếu là kích thích đáp ứng miễn dịch, còn  $T_{CD8}$  có chức năng ức chế. Hai quần thể này luôn có sự tương tác trong điều hoà miễn dịch. Nhiều nghiên cứu gần đây thấy rằng trong quá trình điều hoà tổng hợp IgE, cơ chế ức chế luôn chiếm ưu thế, nhờ vậy mà cơ thể ổn định trong việc sản xuất IgE. Nếu cơ chế kìm hãm này bị phá huỷ sẽ dẫn tới tăng sản xuất IgE. Với các bệnh nhân dị ứng, người ta thấy tế bào  $T_h$  trở nên chiếm ưu thế, trong khi  $T_s$  bị suy giảm cả số lượng lẫn chất lượng.

Một số nghiên cứu đã chứng minh được ưu thế hoạt động của  $T_{CD4}$  ở những bệnh nhân dị ứng. Ví dụ như nghiên cứu của Till - S., Dickason -R. và cộng sự (1997), khi xem xét về mối quan hệ giữa  $IL_5$  (do  $T_{CD4}$  sản xuất) với bệnh dị ứng đã kết luận rằng sự tăng  $IL_5$  là đặc điểm dễ thấy của tế bào lympho  $T_{CD4}$  trong máu ngoại vi của các bệnh nhân dị ứng.

Nghiên cứu của Series I.M. và Yang P. năm 1995 và 1996 đều cho thấy tỷ lệ  $T_{CD4}/T_{CD8}$  ở người dị ứng tăng lên chủ yếu là do số lượng  $T_{CD4}$  tăng.

Theo một số tác giả, ở bệnh nhân VMDU nói chung, số lượng  $T_{CD4}$  thường tăng cao, còn  $T_{CD8}$  và  $T_{CD3}$  thay đổi không đáng kể. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu của Lê Văn Don, Phạm Thu Hà (2000) và cộng sự về sốt rét ác tính, viêm gan do virus B và của Phùng Quốc Đại (2000) khi nghiên cứu đáp ứng

miễn dịch trong bệnh bỏng và một số nghiên cứu khác thì số lượng cả ba dòng này đều giảm thấp, biểu hiện sự suy giảm của đáp ứng miễn dịch.

Ngày nay, nhiều nghiên cứu nối tiếp càng khẳng định các tế bào lympho  $T_{CD4}$   $T_{CD8}$   $T_{CD3}$  có vai trò đặc biệt quan trọng trong điều hoà tổng hợp IgE. Sự biến đổi về số lượng và tỷ lệ các tế bào lympho  $T_{CD4}$   $T_{CD8}$   $T_{CD3}$  thể hiện sự rối loạn về điều hoà miễn dịch trong VMDU. Các tác giả nghiên cứu về khía cạnh này đã áp dụng các phương pháp khác nhau tùy từng điều kiện cho phép như phương pháp miễn dịch huỳnh quang trực tiếp, sử dụng máy FACS COUNT. Dưới đây là phương pháp thường được áp dụng trong việc tính số lượng dưới nhóm lympho T.

*\* Nguyên lý:*

Dựa trên nguyên lý miễn dịch huỳnh quang trực tiếp. Các tế bào  $T_{CD4}$   $T_{CD8}$   $T_{CD3}$  sau khi ủ với kháng thể anti  $T_{CD4}$ , anti  $T_{CD8}$ , anti  $T_{CD3}$  (các kháng thể đơn clôn) đã gắn huỳnh quang với các màu tương ứng, được đi qua một kim phun cực nhỏ, dưới tác động của chùm tia laser các tế bào sẽ phát sáng. Các detector nhận biết, đếm và xử lý để cho kết quả.

*\* Đọc kết quả:*

- Đọc kỹ kết quả trong vòng 24 giờ trên máy FACS COUNT. Trước khi đọc phải trộn đều mẫu trong 5 giây. Đọc theo thứ tự các ống control (zero, low, medium, high) trước, sau đó đọc các mẫu theo thứ tự ghi trên các cặp xét nghiệm.

Sau khi đọc xong các ống  $T_{CD4}$ ,  $T_{CD3}$  và  $T_{CD8}$ ,  $T_{CD3}$  máy tính sẽ tính toán bao gồm các thông số  $T_{CD4}$ ,  $T_{CD8}$ ,  $T_{CD3}$ ,  $T_{CD4}/T_{CD8}$ ,  $T_{CD4}/T_{CD3}$ ,  $T_{CD8}/T_{CD3}$ . Để đảm bảo tính chính xác của xét nghiệm, trước khi cho kết quả, máy thực hiện quy trình tự kiểm tra đối với mẫu xét nghiệm bằng cách so sánh số lượng  $T_{CD3}$  ở hai ống. Nếu sự khác biệt < 4% thì máy sẽ cho kết quả. Nếu sự khác biệt > 4% máy sẽ huỷ kết quả, báo lỗi kỹ thuật và yêu cầu xét nghiệm lại.

# CÁC TẾ BÀO THAM GIA CÁC PHẢN ỨNG DỊ ỨNG

Có nhiều tế bào tham gia các phản ứng dị ứng. Ngoài các tế bào như lympho T và B, đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, bạch cầu đa nhân trung tính..., chúng tôi xin nhấn mạnh vai trò của một số tế bào dưới đây. Những tế bào này đóng vai trò chủ chốt trong việc sản sinh các chất trung gian hoá học cho phản ứng dị ứng.

## 1. Mastocyt

### 1.1. Đặc điểm cấu tạo

Mastocyt là tế bào đóng vai trò quan trọng trong phản ứng dị ứng tức thì. Chúng tồn tại chủ yếu ở niêm mạc và tổ chức liên kết của cơ thể. Có khả năng tổng hợp và giải phóng các chất trung gian hoá học (mediators) như histamin, heparin, leucotrien, serotonin...

Mastocyt được mô tả lần đầu vào năm 1878 bởi Erlick và sau đó là Ungar (1884). Mastocyt là một tế bào đơn nhân, nhân hình bầu dục, giàu cromatin và có rất nhiều hạt nhỏ, đường kính tế bào khoảng 20  $\mu\text{m}$ . Ở động vật, nhất là ở chuột cống trắng, mastocyt rất giống với mastocyt của người, tuy nhiên đường kính tế bào nhỏ hơn, khoảng 10 - 15  $\mu\text{m}$  và không mang tính đặc hiệu loài. Các tế bào này chứa khoảng 250 - 300 hạt. Trong các hạt chứa nhiều thành phần, trong đó khoảng 60% protein, 30% heparin, 10% histamin, ngoài ra còn có bradykinin, leucotrien, S.R.S.A (Slow reacting substance of anaphylaxis), prostaglandin và một lượng rất ít serotonin. Trong hạt còn có ATP, phospholipid, catecholamin, protease, hexozaminidase,  $\beta$ glucuronidase v.v... Trên bề mặt tế bào có rất nhiều receptor dành cho Fc của IgE, IgG, IgM, hệ thống  $C_{3b}$  của

bổ thể,  $\beta$ -adrenergic. Các IgE gắn trên bề mặt mastocyt bằng nhiều hình thái khác nhau: mono, dimer và polymer, trong quá trình gắn này không có sự phân huỷ tế bào. Tế bào chỉ bị phân huỷ khi kháng thể IgE gắn ở dạng dimer và polymer với dị nguyên đặc hiệu, còn kháng thể gắn ở dạng mono thì không xảy ra sự phân huỷ khi kết hợp với dị nguyên. Trên bề mặt tế bào có từ  $10^5$  đến  $10^6$  receptor dành cho IgE với tính đặc hiệu cao. Ngoài ra còn có các receptor đối với các lớp kháng thể IgG bảo đảm mối liên hệ của tế bào với các lớp kháng thể này. Tuy nhiên sự phân huỷ tế bào chỉ xảy ra khi có sự kết hợp của dị nguyên với kháng thể thuộc lớp IgG1 và IgG3.

Ở người mastocyt có nhiều ở niêm mạc đường hô hấp, tiêu hoá và tiết niệu, niêm mạc tử cung, nội mạc các mạch máu lớn và nhỏ, các tổ chức liên kết, da, có ít ở tim, tuyến thượng thận v.v... ở niêm mạc phế quản, phổi, đường hô hấp và giữa các phế nang có khoảng  $(1-7) 10^6$  mastocyt trong 1 gam tổ chức, còn ở da số lượng này là  $10^5$  tế bào trong  $1\text{mm}^3$ .

Ở chuột cống trắng và một số động vật khác, mastocyt có nhiều dịch treo phúc mạc ruột, tổ chức liên kết, quanh các mạch máu. Trong phản ứng gián tiếp phân huỷ mastocyt người ta thường dùng mastocyt của chuột cống trắng.

Mastocyt ở các cơ quan khác nhau có khả năng tổng hợp các chất có hoạt tính sinh học, khả năng phân huỷ với sự giải phóng các chất có hoạt tính sinh học khác nhau.

Về nguồn gốc của mastocyt vẫn chưa có ý kiến thống nhất. Tiên thân của tế bào này có thể từ thymocyt, các tế bào não, eosinophil, lymphocyt... Lượng histamin trong  $10^6$  tế bào mastocyt là  $15-20\mu\text{g}$ ,  $70-90\mu\text{g}$  heparin và  $1\mu\text{g}$  serotonin.

## **1.2. Vai trò sinh học của mastocyt**

Có khá nhiều vai trò sinh học mà mastocyt tham gia, cả phương diện được coi là tích cực hoặc tiêu cực.

Trước hết, mastocyt là kho chứa các chất trung gian hoá học, các chất này tham gia vào hàng loạt quá trình sinh bệnh học. Mastocyt được xem là đóng vai trò quan trọng trong sự phát sinh các phản ứng miễn cảm tức thì.

Mastocyt tham gia trong thành phần miễn dịch cố định u (Sự tồn tại của chúng trong các khối u đã được Erlick xác định năm 1879). Sự tham gia của tế bào này vào quá trình miễn dịch chống u được xác định bởi khả năng sản sinh các độc tố đối với tế bào u.

Mastocyt còn là thành phần quan trọng của hệ thống chống đông do chứa nhiều heparin.

### **1.3. Sự phân huỷ của tế bào mastocyt**

Sự phân huỷ mastocyt là quá trình tiết các mediator mà không kèm theo sự tổn thương và tiêu huỷ tế bào. Sự phân huỷ xảy ra với việc giải phóng các mediator khi hình thành trên màng tế bào phức hợp miễn dịch từ 2 phân tử kháng thể và một phân tử kháng nguyên. Sự phân huỷ có thể xảy ra bởi các yếu tố miễn dịch và không miễn dịch.

Yếu tố miễn dịch xảy ra khi có sự liên kết kháng nguyên với kháng thể IgE, IgG. Còn yếu tố không miễn dịch bao gồm Con-A, Dextran, chất 48/80 (sản phẩm ngưng kết của n-metorifeniletinamin), C<sub>3a</sub>, C<sub>4a</sub>, c<sub>5a</sub>, ATP, polymyxin B, v.v...

Sự giải phóng các mediator từ mastocyt là một quá trình chủ động và đòi hỏi năng lượng. Những điều kiện cần thiết là: sự có mặt ion calci, pH thích hợp từ 7,5 đến 7,9; nhiệt độ 37°C. Các tế bào sẽ mất khả năng hoạt động khi nhiệt độ lên đến 45°C. Ngoài ra sự giải phóng mediator còn cần có sự tham gia của enzym esterase.

Adrenalin ức chế sự giải phóng histamin và các chất trung gian hoá học khác. Các kháng histamin H<sub>2</sub> thì phong bế sự giải



phóng histamin khỏi tế bào, nhưng tự chúng không làm bài xuất và không ức chế sự bài xuất histamin dưới ảnh hưởng của dị nguyên.

Các thuốc nhóm xanthin (theophylin, diaphylin...) có ảnh hưởng đến phosphodiesterase bào tương và có tác dụng ức chế sự phân huỷ AMP vòng nên cũng ức chế việc giải phóng các chất trung gian hoá học (mediators) kèm theo những thay đổi sinh hoá và hình thái tế bào. Những thay đổi cơ bản về sinh hoá là sự tăng hoạt tính esterase, actomiozin, kinase, sự hình thành các kênh ion  $Ca^{++}$  qua màng tế bào, sự trao đổi phospholipid, sự tổng hợp acid arachidonic, những thay đổi trong AMP vòng.

Những nghiên cứu gần đây về vai trò của AMP vòng đối với sự giải phóng các chất trung gian hoá học trong phản vệ đã làm sáng tỏ nhiều hơn về cơ chế này. Các chất hoá học adenyliclaza và các chất ức chế phosphodiesterase làm tích lũy AMP vòng trong tế bào, và dibutyryl ngoại sinh của AMP vòng đã ức chế sự giải phóng histamin và các chất trung gian khác.

Ngoài ra, sự bài tiết histamin khỏi mastocyt đã miễn cảm IgE dưới ảnh hưởng của dị nguyên sẽ bị phong bế bởi chất kháng histamin vì làm tăng lượng AMP vòng.

Các mediator của mastocyt được chia ra làm hai nhóm chính:

Nhóm 1 là các mediator được giải phóng dễ dàng trong điều kiện sinh lý bao gồm histamin, yếu tố hoá hướng động eosinophil và neutrophil, serotonin.

Nhóm 2 là các mediator trong điều kiện sinh lý gắn nhẹ nhàng với các hạt và được giải phóng dưới tác động của các chất phù hợp: heparin, kimotrypsin, arylsulfatase B, prostaglandin, chất tác dụng chậm của phản vệ S.R.S.A (Slow reacting substance of anaphylaxis), yếu tố hoạt hoá tiểu cầu PAF (Platelet activating Factor). Bradykinin, leucotriens v.v ...

## **2. Basophil**

Giống như các mastocyt trong mô, các basophil trong máu cũng tham gia phản ứng dị ứng

### **2.1. Đặc điểm cấu tạo**

Trong máu ngoại vi basophil chiếm tỷ lệ rất thấp (0 - 1%). Trên bề mặt tế bào này cũng có các receptor dành cho Fc của IgE, IgG (cụ thể là IgG1, IgG2) và C3a của hệ thống bổ thể. Có giả thuyết cho rằng trên bề mặt basophil còn có receptor dành cho glucocorticosteroid. Ở trạng thái tự do tế bào có từ 10.000 - 40.000 phân tử IgE gắn receptor.

Trong các hạt của basophil chứa một lượng lớn histamin, heparin, acid hyaluronic, S.R.S.A., leucotrien, bradykinin, yếu tố hoá hướng động eosinophil, neutrophil.

### **2.2. Vai trò sinh học của basophil**

Basophil là kho chứa các amin hoạt mạch trong máu ngoại vi. Sự di chuyển của tế bào này đến các ổ viêm dị ứng dẫn đến sự tăng cao nồng độ các mediator tại chỗ. Basophil có vai trò quan trọng trong việc phát sinh các phản ứng dị ứng typ nhanh. Sự thâm nhiễm basophil là biểu hiện các hình thái khác của mẫn cảm typ chậm. Basophil còn đóng vai trò chủ yếu trong miễn dịch đối với các tổn thương ở da, phổi, dạ dày và cơ.

Trong các bệnh dị ứng có nhiều thay đổi về số lượng basophil, chẳng hạn có sự tăng tế bào này trong máu ngoại vi khi bị viêm mũi dị ứng phấn hoa, hoặc giảm số lượng tế bào sau khi hết khó thở trong hen phế quản.

Phản ứng đặc hiệu của các basophil trong máu bệnh nhân dị ứng phấn hoa được xác định bằng sự tham gia của các chất phản ứng trong đó. Cụ thể người ta thấy rằng:

- Phản ứng của basophil không cần sự tham gia của bố thể. Còn các kháng thể gây phản ứng đặc hiệu của basophil thì không chịu nhiệt.

- Các kháng thể dị ứng ở người trong bệnh dị ứng phấn hoa được phát hiện bằng phản ứng với basophil thì có tương quan dương tính đáng tin cậy với mức các chất phản ứng.

Basophil được dùng để phát hiện dị ứng typ nhanh in vitro với phản ứng trực tiếp phân huỷ basophil. Người ta cũng dùng basophil của động vật (thỏ, chuột) để phát hiện kháng thể dị ứng trong huyết thanh bệnh nhân bằng phản ứng gián tiếp phân huỷ basophil (phản ứng Shelley).

### **2.3. Quá trình phân huỷ basophil**

Sự tiết các chất chứa trong hạt của basophil là quá trình hoạt động tích cực phụ thuộc năng lượng với sự tham gia của ion calci và sự giãn nở hệ thống mao quản, xảy ra theo hai con đường:

- Miễn dịch: tác động của dị nguyên và kháng thể dị ứng.
- Không miễn dịch: tác động của các chất tự do, dextran, chất 48/80, các chất sinh học có hoạt tính: prostaglandin, catecholamin v.v ...

Cơ chế điều hoà tiết mediator của basophil cũng là AMP vòng.

Về mặt siêu cấu trúc tế bào, người ta đã chứng minh rằng phân huỷ basophil là sự tạo ra khoảng trống giữa các hạt và màng ngoại vi ngày càng tăng. Các hạt to lên, sau đó các màng ngoại vi hoà nhập vào nhau. Có tài liệu lại cho rằng sự phân huỷ basophil các hạt hoà nhập với màng bào tương.

## **3. Bạch cầu ưa eosin**

### **3.1. Một số đặc điểm**

Mối quan hệ giữa tình trạng dị ứng và sự tăng bạch cầu ưa eosin (eosinophilia) là vấn đề quan trọng. Đã có rất nhiều

những ý kiến khác nhau về mối quan hệ này. Storm Van Leeuwen (1928) và một số tác giả khác đã không thấy mối tương quan thuận chiều giữa triệu chứng nặng của bệnh dị ứng với sự tăng bạch cầu ưa eosin. Baage (1935) thấy chỉ có 10% bệnh nhân dị ứng là có tăng bạch cầu eosinophil.

Các tác giả Arnoldson và Helander đã đưa ra số liệu về tỷ lệ tăng eosinophil trong các bệnh dị ứng khác nhau (bảng 3.7).

**Bảng 3.7:** Tỷ lệ tăng bạch cầu ưa eosin với một số bệnh dị ứng

Bệnh	Số ca bệnh	Số có tăng eosinophil	Tỷ lệ %
Hen phế quản	244	147	60
Sốt dị ứng phấn hoa	43	33	77
Dị ứng ngoài mùa phấn hoa	20	0	0
Viêm mũi vụn mạch	108	40	37
Mày đay và phù Quincke	72	10	14
Viêm phổi Leffler	9	9	100
Tổng cộng	496	289	48

Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy có thể có liên quan giữa IgE và eosinophilia.

Tế bào eosinophil được nhận dạng bằng nhân có hai thùy và các hạt tương bào nhuộm mầu đỏ tươi của eosin. Trong tế bào có chứa các enzym (Aryl sulfatase, histaminase, phospholipase D), các chất này khử hoạt tính của các chất trung gian được giải phóng từ tế bào mastocyt. Kim hãm quá trình viêm do các tế bào mastocyt gây ra dường như là một chức năng của eosinophil trong bệnh dị ứng. Song tế bào này còn chứa chất gây độc tế bào khá mạnh, có vai trò quan trọng trong phòng ngừa ký sinh trùng, và chất này góp phần gây hại cho tổ chức trong các bệnh dị ứng. Như vậy các ý kiến hiện nay cho thấy một chức năng kép của eosinophil.

Mặc dù chức năng rõ ràng của eosinophil trong bệnh sinh của bệnh dị ứng vẫn chưa được xác định, nhưng sự tăng tế bào này là biểu hiện quan trọng cho chẩn đoán, nó như là dấu hiệu có giá trị đối với các phản ứng dị ứng và giống dị ứng từ mấy thập kỷ nay.

### **3.2. Chứng tăng bạch cầu ưa eosin ở dịch tiết mũi (*Secretion eosinophilia*)**

Việc đánh giá dịch tiết mũi bằng soi kính hiển vi là một test kinh điển trong chẩn đoán viêm mũi. Eosinophilia dịch tiết mũi được coi như là chất chỉ điểm của viêm mũi không nhiễm trùng, của viêm mũi dị ứng và viêm mũi vận mạch trong khi sự tăng lên của số lượng tế bào neutrophil lại thấy trong trường hợp nhiễm trùng.

#### **3.2.1. Lấy mẫu xét nghiệm chuẩn**

Dịch tiết mũi dễ dàng lấy được bằng cách bảo bệnh nhân xì mũi ra một tấm plastic, hoặc dùng que tăm bông quẹt từ hốc mũi ra. Dịch này sau đó được phết lên phiến kính, làm khô ở không khí hoặc sấy ấm, (không hơi lửa). Eosinophil và neutrophil dễ dàng được nhìn thấy bằng phương pháp thông thường hoặc phương pháp nhuộm mầu nhanh. Nếu dịch mũi được lấy bằng kỹ thuật hoàn hảo, thì mẫu dịch thường chứa cả các tế bào trụ và các tế bào Goblet.

#### **3.2.2. Đánh giá trên kính hiển vi**

Việc đánh giá dịch tiết mũi bằng soi kính có thể khó khăn. Các tế bào thường không tản ra bằng phẳng đều đặn trên lam kính, mà ở dạng từng bó, từng búi với độ dày mỏng xen kẽ của dịch nhầy và các lớp tế bào. Có hai phương pháp được áp dụng: Một là đếm và tính phần trăm các tế bào eosinophil trong tổng số các tế bào hạt. Phương pháp thứ hai là định lượng các tế bào eosinophil và neutrophil trên toàn bộ mẫu xét nghiệm, phương pháp này theo nhiều tác giả có tính chất cập nhật hơn.

### 3.2.3. Những yếu tố xác định

Mặc dù chứng tăng bạch cầu ưa eosin (eosinophilia) thấy trong dịch tiết mũi có tính chất đặc trưng cao ở bệnh nhân viêm mũi không nhiễm trùng, song các kết quả thay đổi phụ thuộc nhiều vào các yếu tố khác nhau như có các bệnh nhiễm trùng mũi kèm theo, tiếp xúc với dị nguyên, mức nặng của các triệu chứng, kỹ thuật lấy mẫu v.v... Như vậy, việc khám nhiều lần là điều cần thiết đối với việc chẩn đoán bệnh cho bệnh nhân.

Viêm mũi nhiễm khuẩn có thể ảnh hưởng tới biểu hiện của các tế bào eosinophil ở dịch mũi trong thời gian nhiễm khuẩn. Sự hiện diện của eosinophilia thường xuyên trước đó sẽ bị biến mất trong dịch mũi khoảng vài tuần, sau đó lại tái xuất hiện.

Một sự khác biệt có ý nghĩa cũng đã được báo cáo về tỷ lệ phần trăm của tế bào ưa eosin giữa hai hốc mũi. Trong thời gian 5 tháng, dịch quẹt mũi ở 412 bệnh nhân viêm mũi đã được phân tích và trong số 242 mẫu có eosinophilia ở dịch mũi, thì 65 bệnh nhân (27%) chỉ có tế bào ưa eosin ở một bên mũi (Malmberg, 1979).

Eosinophilia dịch mũi là dấu hiệu của viêm mũi triệu chứng, tiến triển. Đối với bệnh nhân viêm mũi dị ứng phấn hoa ngoài giai đoạn triệu chứng, thì eosinophilia xuất hiện sau khi kích thích bằng dị nguyên khoảng 1 - 2 giờ và tồn tại 1 - 2 ngày.

Mức độ nặng nhẹ của triệu chứng mũi hình như có ảnh hưởng tới mức độ và cường độ của chứng tăng bạch cầu ưa eosin trong dịch mũi. Điều này có thể thấy qua nghiên cứu của Murray A.B. năm 1971 trong một thử nghiệm thuốc ở lâm sàng. Tác giả đã so sánh hiệu quả của việc điều trị bằng beclomethason dipropionat đối với lượng tế bào ưa eosin trong dịch mũi ở một số bệnh dị ứng (bảng 3.8).

Cũng theo nghiên cứu của tác giả này và các cộng sự thì ở những bệnh nhân viêm mũi dị ứng theo mùa thường không thấy có tăng eosinophil dịch mũi khi làm xét nghiệm ngoài mùa

(không có triệu chứng), dù những bệnh nhân này khi vào mùa dị ứng và có triệu chứng mũi thì lại thấy tăng eosinophil trong dịch mũi. Eosinophilia dịch tiết mũi còn biểu hiện ở đại đa số bệnh nhân viêm mũi quanh năm không dị ứng và cả ở những bệnh nhân polyp mũi (Jacobs RL, Boswell RN, 1981), chứng tăng eosinophil dịch mũi có thể dùng làm tiêu chí để phân nhóm cho bệnh nhân viêm mũi quanh năm.

**Bảng 3.8:** Đánh giá kết quả điều trị một số bệnh viêm mũi dị ứng qua xét nghiệm eosinophil dịch mũi

Bệnh	Điều trị	Eosinophil				P
		-	+	++	+++	
VMDU theo mùa	Trước điều trị	3	8	3	2	< 0,01
	Sau điều trị	10	6	0	0	
Placebo	Trước điều trị	2	4	5	6	> 0,05
	Sau điều trị	2	3	8	4	
VMDU quanh năm	Trước điều trị	5	11	19	9	< 0,001
	Sau điều trị	18	19	6	1	
Placebo	Trước điều trị	9	16	11	6	> 0,05
	Sau điều trị	6	19	13	4	

Mối liên quan dương tính giữa eosinophilia dịch mũi và các triệu chứng mũi cũng đã được nghiên cứu tại cộng đồng bởi Malmberg H. và cộng sự ở Helsinki năm 1979. Trong số 634 sinh viên và học sinh được khám, có 129 em có tiền sử viêm mũi dị ứng. Tăng eosinophil dịch mũi còn có liên quan rõ rệt tới các đợt tiến triển của viêm mũi, được ghi nhận lại từ lời khai chủ quan của bệnh nhân và khám, soi mũi. Các tác giả này đưa ra một kết quả sau đây (bảng 3.9).

**Bảng 3.9:** So sánh kết quả của sự tăng eosinophil dịch mũi trong viêm mũi dị ứng cấp

Soi kính dịch mũi	Triệu chứng của dị ứng mũi cấp	
	Có	Không
Tăng eosinophil (n = 54)	50	4
Không tăng eosinophils (n = 61)	13	48
P < 0,001 không tính 14 ca nghi ngờ		

Một nghiên cứu khác, trong tổng số 152 ca có tăng eosinophil dịch mũi, 132 trường hợp được soi mũi thấy có dịch nhầy loãng ở mũi. Tác giả cũng thấy có mối quan hệ dương tính giữa sự phù nề niêm mạc và tăng bạch cầu eosinophil.

**Bảng 3.10:** Mối quan hệ giữa bạch cầu ưa eosin và sự phù nề niêm mạc mũi

Soi kính dịch mũi	Tiết dịch		Phù nề niêm mạc mũi	
	+	-	+	-
Tăng eosinophil	132	20	79	73
Không tăng eosinophil	286	150	137	299
P < 0,001				

Ở những nghiên cứu cộng đồng khác, Malmberg H., Matheson và cộng cho thấy sự tăng bạch cầu ưa eosin dịch mũi được thấy ở 30% trẻ nhỏ, 20% ở sinh viên, 6% ở người có tuổi. Phần lớn trẻ nhỏ đều không có triệu chứng, 60% học sinh phổ thông có tăng bạch cầu ưa eosin dịch mũi không phân nản gì về triệu chứng viêm mũi, 30% sinh viên có tăng bạch cầu ưa eosin dịch mũi cũng không có triệu chứng và cũng như vậy với hầu hết người lớn tuổi có tăng bạch cầu ưa eosin dịch mũi. Theo ý kiến của nhiều nhà nghiên cứu thì chúng tăng eosinophil dịch mũi mà không gây triệu chứng cũng có thể là yếu tố dự đoán trước nguy cơ biểu hiện bệnh trên lâm sàng sau này.



### **3.3. Tăng bạch cầu ưa eosin ở tổ chức**

Tăng bạch cầu ưa eosin ở tổ chức (Tissue eosinophilia) có liên quan mật thiết với eosinophilia ở dịch tiết mũi. Đây cũng là một test ưa dùng trong khám viêm mũi. Những phát hiện của tăng bạch cầu ưa eosin tổ chức thường giới hạn ở việc soi kính hiển vi tổ chức polyp mũi.

### **3.4. Tăng bạch cầu ưa eosin trong máu (Blood eosinophilia)**

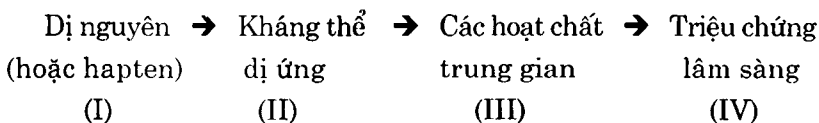
Theo nghiên cứu của các tác giả như Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN thì chỉ có một chút quan hệ giữa tăng eosinophil máu và eosinophil dịch mũi. Nếu so với bệnh nhân hen phế quản thì chỉ có rất ít bệnh nhân viêm mũi dị ứng là có tăng eosinophil máu, như vậy đối với bệnh nhân viêm mũi dị ứng đơn thuần thì tăng eosinophil máu chỉ có giá trị hạn chế trong chẩn đoán. Đếm tế bào máu sẽ cho thông tin về mức độ rối loạn tổ chức và mức nặng nhẹ của viêm nhiễm, còn tăng eosinophil máu ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng sẽ cho dự đoán khả năng có cả bệnh dị ứng ở đường hô hấp dưới.

Trong những bệnh nhân viêm mũi, eosinophil hiếm khi chiếm trên 10% tổng số bạch cầu lưu hành trong máu. Vì tỷ lệ phần trăm thấp như vậy nên để phục vụ chẩn đoán viêm mũi dị ứng, test tin tưởng nhất là đếm chỉ riêng tế bào eosinophil chứ không cần thiết phải là đếm các tế bào máu khác.

## **ĐIỀU TRỊ VIÊM MŨI DỊ ỨNG BẰNG GIẢM MÃN CẢM ĐẶC HIỆU**

### **1. Khái quát**

Phương hướng điều trị bệnh VMDU hiện nay được dựa theo cơ chế của bệnh. Cơ chế này tuy rất phức tạp, nhưng có thể tóm tắt theo sơ đồ 3.1.



### Sơ đồ 3.1. Các giai đoạn của quá trình dị ứng

Các phương pháp điều trị được chia làm hai nhóm: Các phương pháp đặc hiệu (giai đoạn I,II) và không đặc hiệu (giai đoạn III, IV).

– Các phương pháp điều trị không đặc hiệu nhằm mục đích vô hiệu hoá các hoạt chất trung gian (giai đoạn III), xử lý những rối loạn chức năng, tổn thương tổ chức, các triệu chứng dị ứng (giai đoạn IV) bằng nhiều loại thuốc khác nhau. Phương pháp này chủ yếu là dùng :

- Các thuốc kháng histamin, kết hợp với corticoid
- Các thuốc ức chế miễn dịch
- Các liệu pháp kết hợp đông y và tây y
- Các biện pháp vật lý trị liệu, khí hậu liệu pháp, thể dục liệu pháp...

Tuy nhiên, phương pháp không đặc hiệu này được đánh giá là tổn công sức, tốn thời gian, tốn thuốc men, hiệu quả ngắn ngủi.

– Các phương pháp điều trị đặc hiệu bao gồm các biện pháp như tránh xa dị nguyên, miễn dịch liệu pháp, gen liệu pháp thường được đề cập đến. Nhưng tránh xa dị nguyên bằng cách thay đổi chỗ ở, đổi nghề, đổi tập quán sống v.v...là điều không phải dễ thực hiện. Phương pháp được nhiều tác giả cho là tốt nhất hiện nay là áp dụng miễn dịch liệu pháp (MDLP), mà một trong các biện pháp thường được áp dụng là phương pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu(GMCDH).

## 2. Giới thiệu phương pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu

Giảm mẫn cảm đặc hiệu (GMCDH), một trong những biện pháp hữu dụng nhất của miễn dịch liệu pháp (MDLP) đã được

áp dụng trên lâm sàng từ rất sớm. Theo công bố từ năm 1911, hai bác sĩ người Anh là Noon và Freeman đã dùng dịch chiết xuất từ phấn hoa để điều trị cho những bệnh nhân bị "sốt cỏ" (Hayfever) với liều lượng tăng dần. Kết quả thu được rất tốt, tình trạng bệnh được cải thiện rõ rệt. Do vậy tác giả giải thích cơ chế là do xuất hiện "kháng độc tố" chống lại một cách đặc hiệu các độc tố của phấn hoa cỏ. Đặc biệt từ năm 1918, công trình của Cooke cũng đã đề xướng các kỹ thuật và cơ chế hoạt động của phương pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu.

Những năm sau đó, phương pháp điều trị này trở nên phổ biến. Dị ứng với vết đốt của côn trùng, viêm mũi dị ứng rồi hen phế quản ... đều lần lượt được áp dụng chỉ định của một phương pháp ngày càng hoàn thiện: phương pháp GMCDH.

Lần theo lịch sử, phương pháp phát triển trước hết ở Mỹ rồi du nhập vào Pháp năm 1948 nhờ Jacques Schlafer, Người đã ngót nửa thế kỷ cần mẫn tạo ra những hy vọng bên cạnh những thất vọng, những sự cố vù và cả những lời chỉ trích. Dù sao, chỉ có bà là người duy nhất còn đứng vững sau hàng loạt cuộc tranh luận, những trận bút chiến hiện còn dai dẳng đến bây giờ.

Nếu như GMCDH chỉ thu được hiệu quả mơ hồ trong thời kỳ mà việc điều trị những bệnh dị ứng hết sức hạn chế, thì tất nhiên phương pháp này sẽ rất nhanh rơi vào quên lãng. Song cho đến nay, phương pháp này đã có tiến bộ rõ rệt, song song với hiệu quả của các thuốc điều trị ngày càng được biết rộng rãi. Hiện nay, người ta đã hiểu rằng phương pháp này trong tương lai sẽ tiếp tục hoàn thiện, và thành công sẽ phụ thuộc chủ yếu vào việc tôn trọng các chỉ định và thể thức tiến hành. Để từ đó sẽ hệ thống hoá thành những quy tắc chặt chẽ.

Ở Việt Nam, từ những năm 70, GMCDH đã được nghiên cứu và áp dụng điều trị với các dị nguyên được điều chế trong nước, đem lại hiệu quả cao. Đó là nghiên cứu của Nguyễn Văn Hường, Nguyễn Năng An. Tuy thời gian theo dõi còn ngắn song đã khẳng định vị trí quan trọng của phương pháp đặc hiệu này.

### **3. Vài nét về quá trình phát hiện kháng thể bao vây**

#### **3.1. Lịch sử**

Năm 1921, Prausnitz và Kustner đã thực hiện phương pháp truyền mẫn cảm thụ động, nghĩa là lấy huyết thanh người bệnh dị ứng tiêm vào da người lành. Sau đó tiêm dị nguyên nghiên cứu vào chính chỗ đã tiêm huyết thanh thì tại nơi tiêm xuất hiện phản ứng đỏ và sưng. Mãi tới năm 1966 Ishizaka mới phát hiện ra lớp kháng thể IgE và gọi là Reagin vì nó là yếu tố chính trong huyết thanh bệnh nhân dị ứng đã gây ra phản ứng sưng đỏ ở trên. Năm 1935 Cook, và năm 1940 Loveless đã phát hiện ra trong huyết thanh của những người mới khỏi bệnh dị ứng phấn hoa và các bệnh dị ứng khác có chứa một kháng thể đặc biệt liên kết với dị nguyên nhưng không gây ra những phản ứng dị ứng da. Kháng thể này được các tác giả gọi là "kháng thể bao vây" (Blocking antibody) hay kháng thể ức chế. Chúng có tác dụng ức chế phản ứng đỏ và sưng trong thử nghiệm Prausnit-Kustner. Cho tới năm 1968 Lichtenstein đã chứng minh được kháng thể bao vây thuộc lớp IgG<sub>4</sub>.

#### **3.2. Đặc điểm của kháng thể bao vây IgG<sub>4</sub>**

Các kháng thể bao vây chịu nhiệt, qua được nhau thai, chúng không tạo ra sự kết tủa dị nguyên và cũng không có khả năng tạo ra phản vệ thụ động ở chuột lang hoặc cố định bổ thể.

Các kháng thể bao vây có ái lực cao với dị nguyên, nên nó ngăn cản được sự kết hợp dị nguyên với IgE, do đó ngăn ngừa được phản ứng dị ứng.

Khi tiêm vào da, kháng thể bao vây biến rất nhanh. Chúng không bị phá huỷ ở 56°C, nên ở nhiệt độ này có thể tách chúng ra khỏi reagin (với nhiệt độ này, các reagin trong huyết thanh bị phá huỷ). Tóm lại, các kháng thể bao vây có đặc tính sinh học sau:

- Chịu nhiệt.

- Qua được nhau thai.
- Hằng số lắng 7s.
- Ái tế bào, cản trở phản ứng của dị nguyên với reagin trong da.
- Có khả năng tranh chấp receptor với kháng thể IgE trên màng tế bào mastocyt và basophil.
- Thành phần hoá học chủ yếu là  $\gamma_2$  globulin.
- Bản chất là IgG<sub>4</sub>.

#### **4. Cơ chế đáp ứng miễn dịch khi điều trị bằng giảm mẫn cảm đặc hiệu**

Hiện nay, người ta vẫn chưa thể biết rõ hết cơ chế vận hành của GMCDH. Song nhiều tác giả, bằng các phương pháp hiện đại, đã chứng minh được rằng có một số biến đổi miễn dịch trong quá trình điều trị bằng GMCDH như sau:

##### **4.1. Sự gia tăng các kháng thể phong bế thuộc lớp IgG**

Từ nửa thế kỷ trước đây, người ta thấy khi truyền máu của người đã được giảm mẫn cảm đặc hiệu với phấn hoa sang cho người bị mẫn cảm chưa được điều trị thì sẽ cải thiện tạm thời các triệu chứng lâm sàng. Lúc đó cơ chế vẫn chưa rõ. Mãi tới năm 1968 mới chứng minh là trong huyết thanh người cho máu đó có kháng thể lớp IgG.

Bình thường, trước khi giảm mẫn cảm đặc hiệu, lượng kháng thể IgG đã có sẵn trong máu tương xứng với lượng dị nguyên. Khi được giảm mẫn cảm đặc hiệu, số lượng IgG sẽ tăng lên một cách rõ rệt. Cũng ở trạng thái bình thường, dưới lớp IgG<sub>4</sub> chỉ chiếm 5% tổng số các IgG, nhưng sau giảm mẫn cảm đặc hiệu, dưới lớp IgG<sub>4</sub> có thể tăng tới 20% hoặc 30%. IgG<sub>4</sub> - receptor xuất hiện nhiều trên bề mặt các mastocyt và eosinophil.

Khi giảm mẫn cảm đặc hiệu với dị nguyên phấn hoa, bụi nhà, nọc ong, và một số dị nguyên đường hô hấp, thì IgG đặc hiệu sẽ tăng dần, bắt đầu sau 2-4 tuần từ khi điều trị (2 tuần/mũi). Ngoài ra, còn có sự tăng tổng hợp IgG đặc hiệu, tăng IgG<sub>1</sub>. Các tác giả còn cho rằng, IgG<sub>1</sub> có thể tăng hơn 10 lần so với IgG<sub>4</sub>, nhưng nó thường tăng vào tháng thứ 6 sau quá trình điều trị.

Sự thay đổi của dưới lớp IgG<sub>4</sub> và IgG<sub>1</sub> không phải luôn luôn song hành. Canonica G.W., Passlaequa G. (1998) và nhiều tác giả khác khi tiến hành giảm mẫn cảm đặc hiệu thường nhận thấy: các kết quả lâm sàng khá tương xứng với sự tăng lên của IgG toàn phần, của IgG<sub>1</sub> và IgG<sub>4</sub>. Sự tăng lên bắt đầu từ vài tháng sau khi tiêm và kéo dài 2-3 năm sau khi tiêm liều dị nguyên cao nhất, sau đó sẽ giảm dần dần nhưng vẫn còn ở mức cao. Tuy nhiên, theo các nhà miễn dịch học, việc định lượng IgG đặc hiệu cũng không phải là cơ sở chắc chắn để đánh giá hiệu quả của giảm mẫn cảm đặc hiệu, tức là khó có thể coi cơ chế chính của giảm mẫn cảm đặc hiệu chỉ đơn thuần là kích thích tổng hợp IgG.

#### **4.2. Ước chế tổng hợp IgE**

Định lượng IgE đặc hiệu một cách đều đặn trong suốt quá trình điều trị bằng giảm mẫn cảm đặc hiệu, các tác giả thấy lúc đầu IgE tăng một chút và kéo dài trong thời gian ngắn, sau đó IgE đặc hiệu sẽ giảm dần xuống thấp hơn ban đầu, và thấp nhất là khoảng sau 8 tháng được điều trị bằng phương pháp này.

#### **4.3. Sự tranh chấp vị trí gắn trên bề mặt tế bào mastocyt và basophil giữa IgE và IgG**

Sau khi tiến hành GMCĐH, Rocklin (1983) và một số tác giả khác nhận thấy IgE đặc hiệu không những giảm về số lượng, mà còn giảm về cả hiệu lực kháng thể đối với dị nguyên. Do kháng thể IgG đặc hiệu có thể chiếm chỗ hoàn toàn trên bề mặt mastocyt và basophil, và IgG còn kết hợp với dị nguyên lưu

hành, làm giảm lượng dị nguyên kết hợp với IgE đặc hiệu trên mặt các tế bào nói trên. Kết quả là các tế bào này ít bị phân huỷ. Như vậy, sẽ dẫn tới khả năng giảm hoặc làm mất các triệu chứng lâm sàng của bệnh dị ứng.

#### **4.4. Một số thay đổi khác về miễn dịch**

– Sau giảm mẫn cảm đặc hiệu, sẽ dẫn đến giảm đáp ứng của tế bào lympho mẫn cảm với dị nguyên.

– Có sự tăng sinh của lympho T ức chế đặc hiệu. Các tế bào này không có trước khi giảm mẫn cảm đặc hiệu, nó thường xuất hiện vào tháng thứ 6 trở đi kể từ khi bắt đầu tiêm. Đây được xem là cơ chế quan trọng. Người ta thấy rằng, trong quá trình điều hoà tổng hợp IgE, cơ chế ức chế chiếm ưu thế hơn nhờ các T - suppressor, ở những người bị bệnh dị ứng thì khả năng ức chế sự tổng hợp IgE thấp hơn người bình thường. Nói cách khác, ở những bệnh nhân dị ứng, sự hoạt động của các tế bào T ức chế bị suy giảm, trong khi các tế bào T hỗ trợ lại chiếm ưu thế. Khả năng kìm hãm sự sản xuất IgE bị giảm là cơ chế dẫn tới bệnh dị ứng và sự tạo thành các nồng độ cao IgE đủ để dẫn tới biểu hiện các triệu chứng khi có dị nguyên gây mẫn cảm.

Sau giảm mẫn cảm đặc hiệu người ta thấy có một số thay đổi chỉ số miễn dịch như:

– Số lượng lymphoT ức chế tăng cao góp phần kìm hãm và điều hoà sự sản xuất IgE.

– Có sự thay đổi cân bằng giữa các quần thể lympho bào T, Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> nghiêng về Th<sub>1</sub>.

– Giảm dòng Th<sub>2</sub>/Th<sub>0</sub> đặc hiệu dị nguyên.

Đầu những năm 90, khái niệm về các tế bào lympho Th<sub>1</sub> và Th<sub>2</sub> được giải thích trong cơ chế bệnh lý dị ứng tăng IgE. Đáp ứng miễn dịch được hiểu qua các cytokin của các tế bào tiết ra.

Các nghiên cứu ngày nay cho hay rằng tế bào lympho Th có hai dưới nhóm là Th<sub>1</sub> và Th<sub>2</sub>. Ở người có bệnh dị ứng, dưới tác động của dị nguyên, đáp ứng miễn dịch thiên về tạo thành Th<sub>2</sub>. Tác giả S. Durham (London) đã trình bày nhiều kết quả chứng minh hiệu quả của GMCĐH có tác dụng chuyển Th<sub>2</sub> thành Th<sub>0</sub>, hoặc Th<sub>2</sub> thành Th<sub>1</sub>. Hai dưới nhóm tế bào này được phân biệt bằng các cytokin do chúng tiết ra. Th<sub>1</sub> tiết ra IL<sub>2</sub> và Interferon gama (IFN  $\gamma$ ). Hai cytokin này can thiệp trước tiên vào đáp ứng tế bào: làm giảm hoạt động của các tế bào viêm, mastocyt, basophil, làm giảm sự tập trung eosinophil ở niêm mạc mũi và mastocyt ở biểu mô. Th<sub>2</sub> sản xuất ra các IL<sub>3</sub>, IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>, IL<sub>13</sub> là các cytokin chủ yếu gây ra các phản ứng dị ứng, tăng IgE.

Các nghiên cứu cho thấy GMCĐH làm giảm được IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>, do đó làm giảm IgE, làm lợi cho việc hình thành IgG. Do ức chế IL<sub>5</sub> nên sự tăng sinh và hoạt động của tế bào eosinophil ở tổ chức giảm đi. Hoạt động của tế bào mastocyt giảm do IL<sub>3</sub> bị ức chế và cùng giảm, tạo thành IgE tại chỗ. Các cytokin của Th<sub>1</sub> là IL<sub>2</sub> và IFN $\gamma$  tăng lên sau điều trị có tác dụng ức chế Th<sub>2</sub> trong việc sinh ra IL<sub>4</sub> do đó IgE giảm. Tế bào mastocyt giảm hoạt động nên các chất trung gian gây phản ứng dị ứng cũng giảm theo. J. Bousquet đã nhấn mạnh vào 3 điểm tác động của giảm miễn cảm đặc hiệu là:

- Giảm hoạt động viêm: giảm các mediator gây viêm, giảm sự tập trung của các tế bào viêm ở tổ chức và giảm sự hoạt động của các tế bào này.

- Thay đổi các Immunoglobulin huyết thanh: giảm IgE, tăng IgG, đặc biệt IgG<sub>4</sub>.

- Điều biến các cytokin: tăng hoạt động của IL<sub>2</sub> và IFN gama, giảm hoạt động của IL<sub>3</sub>, IL<sub>4</sub>, IL<sub>5</sub>, IL<sub>13</sub>.

Ngoài ra, giảm miễn cảm đặc hiệu còn có tác dụng ngăn ngừa sự phục hồi và hoạt động của tế bào eosinophil ở mũi, làm tăng lượng IgA ở niêm mạc mũi. Ngăn ngừa các phản ứng muện gây ra bởi dị nguyên ở mũi.



## 5. Các chỉ định chung của giảm mẫn cảm đặc hiệu

### 5.1. GMCDH với các bệnh đường hô hấp

– Các báo cáo ở hội nghị hàng năm về miễn dịch dị ứng lâm sàng ở châu Âu (EAACI) tháng 6 -1997 đã đánh giá MDLP là cách điều trị tốt nhất để điều biến hệ thống miễn dịch có lợi cho bệnh nhân. Tuy nhiên, đây là phương pháp điều trị kéo dài và gò bó nên không thể áp dụng được cho mọi bệnh nhân.

Nhiều tác giả như Garabédian, F.Leynadier cho rằng chỉ nên đặt vấn đề điều trị giảm mẫn cảm đặc hiệu khi các biện pháp khác đều đã thất bại, hoặc phải xác định được đúng một dị nguyên duy nhất mẫn cảm, không nên chỉ định với trường hợp mẫn cảm đa dị nguyên (polisensibilisation).

– Ngoài ra, *giảm mẫn cảm đặc hiệu chỉ nên được coi là phương pháp điều trị dự phòng của dị ứng đường hô hấp* như viêm mũi dị ứng, hen phế quản. Không khi nào nó được chỉ định để điều trị triệu chứng cho một bệnh cấp tính.

\* Các chỉ định được áp dụng là:

- Bệnh nhân bị bệnh qua trung gian IgE.
- Bệnh căn nguyên dị ứng đã được xác định.
- Dị nguyên không dễ dàng loại bỏ được.
- Bệnh nhân phải có điều kiện chấp nhận một khoảng thời gian dài để điều trị bằng MDLP (giảm mẫn cảm đặc hiệu).
- Điều trị bằng thuốc thông thường không có hiệu quả.
- Phải có dị nguyên được chiết xuất với chất lượng đạt tiêu chuẩn cao.

#### 5.1.1. Bệnh nhân bị bệnh qua trung gian IgE

Tức là bệnh dị ứng typ 1, thủ phạm gây bệnh là IgE. Chủ yếu dựa vào kết quả dương tính của các test in vivo hoặc test in vitro khẳng định sự có mặt của IgE đặc hiệu.

### **5.1.2. Bệnh căn nguyên dị ứng đã được xác định**

Phải đảm bảo chắc chắn là bệnh (ở mũi xoang hoặc hen phế quản) là do dị ứng gây ra chứ không phải do bất cứ bệnh nào khác cũng có thể gây ra các triệu chứng giống như vậy (Ví dụ: viêm mũi vận mạch ...). Biểu hiện của dị ứng phải rõ ràng. Vì dị nguyên sử dụng để giảm mẫn cảm đặc hiệu phải là loại có vai trò chính gây ra triệu chứng bệnh.

Trước hết phải khai thác tiền sử tỉ mỉ, tìm ra những yếu tố nghi ngờ nhất có liên quan đến chứng bệnh (thường theo các mẫu câu hỏi quốc tế đã quy định). Trong đó, phải có sự thống nhất về hoàn cảnh, thời gian, địa điểm, môi trường xung quanh, và phải loại trừ được những yếu tố phụ. Ngoài ra, phải phối hợp với các test dị ứng in vivo và in vitro, nhất thiết phải làm cẩn thận. Bước tiếp theo là phải khám lâm sàng kỹ lưỡng để thu thập những triệu chứng có giá trị, loại bỏ được những biểu hiện không phải của bệnh dị ứng. Công việc này rất cần đến thầy thuốc lâm sàng có kinh nghiệm trong chẩn đoán dị ứng đường hô hấp. Cuối cùng phải xác định được dị nguyên nổi bật trong vai trò gây bệnh dị ứng.

### **5.1.3. Không dễ dàng loại trừ được dị nguyên**

Khi có điều kiện loại bỏ hoặc cách ly được với nguồn dị nguyên gây dị ứng đường hô hấp thì tốt nhất nên tiến hành ngay việc này trước khi điều trị bằng miễn dịch liệu pháp. Ví dụ trong nhà nuôi gia súc (chó, mèo) hoặc chim, nơi ở và làm việc có đệm, thảm len, bông gây dị ứng ... thì phải loại bỏ. Tuy nhiên, nhiều trường hợp không thể loại bỏ hoặc cách ly với dị nguyên. Vì để làm được điều đó người bệnh phải di chuyển nơi ở hoặc bỏ nghề (dị ứng nghề nghiệp, phấn hoa ở vùng đang ở), hoặc có người hoàn toàn không muốn giã từ con vật nuôi yêu quý đã gắn bó bấy lâu.

### **5.1.4. Chấp nhận được việc điều trị bằng MDLP trong một thời gian dài**

Hiện nay vẫn chưa có một công trình nghiên cứu nào theo dõi và đánh giá xem hiệu quả của phương pháp này sẽ kéo dài

tối đa được bao lâu sau khi kết thúc điều trị. Vì vậy, người ta thấy, nếu có sự cải thiện rõ ràng thì nên tiếp tục điều trị duy trì và nhắc lại. Có tác giả nêu ý kiến bệnh nhân phải tuân thủ điều trị trong 2 năm, có tác giả cho rằng từ 3 - 5 năm. Tóm lại, nếu những bệnh nhân không thực hiện được nghiêm túc chế độ điều trị kéo dài như vậy thì không nên áp dụng phương pháp này.

#### **5.1.5. Điều trị bằng thuốc thông thường không có kết quả**

Các kết quả điều trị bằng thuốc độc lập với giá trị của giảm mẫn cảm đặc hiệu. Hãy luôn nhớ rằng, có thể điều trị bằng những phương pháp khác nhau và nên cân nhắc hiệu quả giữa chúng, cân nhắc toàn bộ những khó khăn, thuận lợi khi áp dụng phương pháp nào đấy. Ngay cả khi giảm mẫn cảm đặc hiệu được coi là một phương pháp điều trị có tính chất cơ bản nhất thì cũng nên đặt vấn đề có thể thay thế nó bằng một phương pháp khác, nhất là những trường hợp chúng bệnh chỉ kéo dài vài ngày hoặc vài tuần trong một năm.

#### **5.1.6. Phải có dị nguyên được chiết xuất với chất lượng đạt tiêu chuẩn cao**

Khi đã xác định được dị nguyên chính gây bệnh, thì việc chiết xuất ra dị nguyên đó để giảm mẫn cảm đặc hiệu là việc cực kỳ quan trọng. Dị nguyên phải được kiểm định chặt chẽ về mọi mặt, đặc tính sinh hoá, hoạt lực của dị nguyên, độ an toàn, độ đặc hiệu ... Các phương pháp điều chế dị nguyên đã và đang ngày càng được hoàn thiện ở nhiều nước khác nhau trên thế giới.

### **5.2. GMCDH đối với bệnh dị ứng thuốc**

Một số tác giả cho rằng, với từng trường hợp không dung nạp hoặc có phản ứng với thuốc thì nên chỉ định giảm mẫn cảm đặc hiệu, nhất là những thuốc cần thiết cho bệnh nhân mà không dễ dàng thay thế (loại trừ những trường hợp khác có thể bỏ thuốc). Tuy nhiên, trong một số trường hợp cụ thể người ta có

thể chọn giảm mẫn cảm đặc hiệu hoặc phương pháp giúp cho bệnh nhân quen với thuốc bằng cách chia nhỏ liều thuốc làm nhiều lần. Phương pháp giúp bệnh nhân quen thuốc này có thể tiến hành với các thuốc như salazopyrin, penicilin, hoặc nhóm chống viêm Non-steroid.

### **5.3. Những chỉ định khác của giảm mẫn cảm đặc hiệu**

Đáng lưu ý nhất trong các chỉ định này là áp dụng GMCĐH cho bệnh nhân dị ứng với vết đốt côn trùng như ong, kiến ... Loại này xảy ra khá thường xuyên, và ước tính khoảng 1% dân số theo điều tra dịch tễ ở một số thành phố miền Nam nước Pháp (Marseille, Briangon và Trets). Hiện nay, có thể chỉ định GMCĐH cho những người trưởng thành bị dị ứng với vết đốt ong, kiến. Đối với các phản ứng có tính chất cục bộ thì về nguyên tắc không phải là chỉ định của giảm mẫn cảm đặc hiệu.

Nhiều tác giả như J.W. Yunginger (1995), Wilma Light, Jean P.(1998), R. Hoffman (1996)... đã nêu hiệu quả rất cao trong miễn dịch trị liệu bệnh dị ứng với nọc ong đốt.

### **5.4. Chống chỉ định của giảm mẫn cảm đặc hiệu**

Những trường hợp sau không được áp dụng điều trị bằng GMCĐH:

- Bệnh dị ứng đang ở giai đoạn cấp tính
- Các bệnh nhiễm trùng cấp tính, lao phổi.
- Bệnh tim mạch gan thận mất bù;
- Bệnh nhân mắc bệnh tự miễn. Bệnh tâm thần
- Bệnh nhân đang có thai, hoặc không đồng ý theo cách điều trị này.
- Bệnh nhân hen không thể kiểm soát, polyp mũi, bất dung nạp aspirin và mẫn cảm với nhiều loại dị nguyên.

## **6. Phương pháp tiến hành điều trị giảm mẫn cảm đặc hiệu**

### **6.1. Liều tiêm của dị nguyên và cách thức tiến hành**

Sau khi đã phát hiện dị nguyên, phải tìm liều thích hợp để điều trị. Xác định liều dị nguyên đầu tiên chủ yếu dựa vào kết quả của test lấy da dương tính ở mức (1+) với dị nguyên điều trị, vì vậy phải pha loãng nồng độ dị nguyên. Để vừa an toàn, vừa hiệu quả thì phác đồ điều trị phải kích thích tạo ra một đáp ứng miễn dịch thích hợp.

Liều khởi đầu cho mỗi bệnh nhân không nhất thiết đồng loạt giống nhau, mà phải dựa vào kết quả về mức độ mẫn cảm của các test bì.

Dị nguyên được tinh chế sẵn ở dạng nước. Lần đầu tiên thường được bắt đầu bằng liều lượng 0,1ml dung dịch dị nguyên nồng độ 10 PNU/ml sau đó tăng dần liều đến 100 PNU/ml rồi đến 10.000 PNU/ml

Có thể dẫn ra phác đồ theo phương pháp Ad. ADo sau đây (bảng 3.11).

Những tháng về sau (khoảng từ tháng 6 trở đi) có thể chỉ tiêm 1 tháng/mũi, hoặc 1,5 tháng/mũi và thường áp dụng cho những bệnh nhân bị dị ứng quanh năm (Ví dụ: dị ứng nghề nghiệp, dị ứng bụi nhà).

### **6.2. Đường đưa dị nguyên vào cơ thể**

Hiện nay, đường tiêm dưới da là đường phổ biến nhất và cũng có rất nhiều công trình đã chứng minh được hiệu quả của phương pháp sử dụng con đường này. Với dị nguyên dạng khí dung (aerosol) người ta còn đề cập con đường khác, đó là đường mũi. Mặc dù có hiệu quả nhất định, song thường có phản ứng tại chỗ xảy ra, vì vậy cũng ít được áp dụng và đang có xu hướng loại bỏ. Đối với những ca dị ứng thuốc, có các biện pháp như tạo tình trạng dung nạp thuốc bằng cách uống liều chia nhỏ nhiều lần (aspirin, penicilin), hoặc chia nhỏ liều nhưng bằng đường tiêm.

**Bảng 3.11: Phác đồ điều trị giảm mẫn cảm đặc hiệu theo A.Do**

Thời gian tiêm	Liều lượng (ml)	Nồng độ (PNU/ml)
<b>Tháng thứ nhất (2 mũi/tuần)</b>		
Tuần 1	0,1	10
Tuần 2	0,2	10
Tuần 3	0,3	10
Tuần 4	0,4	10
<b>Tháng thứ hai (1 mũi/ tuần)</b>		
Tuần 1	0,1	100
Tuần 2	0,2	100
Tuần 3	0,3	100
Tuần 4	0,4	100
<b>Tháng thứ 3 (1 mũi/ tuần)</b>		
Tuần 1	0,1	1000
Tuần 2	0,2	1000
Tuần 3	0,3	1000
Tuần 4	0,4	1000
Tháng thứ bốn (1 mũi/ tuần)	Như trên	10.000
Tháng thứ năm (1 mũi/ 2 tuần)	Như trên	10.000
Tháng thứ sáu → thứ 12	Tùy thuộc tiến triển lâm sàng	

Chỉ định của đường dùng tại chỗ (miệng, mũi, phế quản) theo một số tác giả, chỉ phù hợp cho trẻ em, hoặc một số đối tượng không thích dùng đường tiêm, hoặc những bệnh nhân khó tuân thủ được theo phương pháp tiêm như: không có thời gian phù hợp, phải di chuyển nhiều do công tác, học tập ... Nhược điểm của MDLP tại chỗ là phải dùng liều lớn, nồng độ cao hơn tới 100 lần so với đường tiêm, như vậy, đòi hỏi độ chuẩn của dị nguyên phải cao hơn, biện pháp phòng chống phản ứng phụ cũng phải toàn diện hơn.

### **6.3. Các thể thức tiến hành miễn dịch liệu pháp**

Trước hết, chỉ sử dụng các dị nguyên được chiết xuất theo hệ thống tiêu chuẩn hoá, người ta thường sử dụng dạng lỏng hoặc đông khô. Ngoài ra, một số trường hợp như dị nguyên phấn hoa, lông vũ ... có thể sử dụng ở dạng tác dụng chậm nhằm giảm số lần tiêm.

#### **6.3.1. Phương pháp điều trị quanh năm**

Được chỉ định trong trường hợp bệnh dị ứng với dị nguyên thường xuyên tồn tại như: acarien của bụi nhà, lông của động vật nuôi hoặc bụi nghề nghiệp đối với công nhân lao động. Khoảng cách giữa các lần hiện nay còn phụ thuộc vào mỗi cá thể, mỗi lứa tuổi cũng như vào sự dung nạp tốt của các lần tiêm kế tiếp nhau.

#### **6.3.2. Phương pháp điều trị dự phòng trước mùa**

Chủ yếu áp dụng cho những ca dị ứng phấn hoa, mục đích là giúp cơ thể dung nạp tốt một liều cao hơn ngưỡng chịu đựng trước các mùa hoặc giai đoạn thường xảy ra dị ứng. GMCĐH mang tính chất dự phòng trước mỗi mùa hoa giao phấn, trước mỗi mùa sản xuất mặt hàng gì đó theo định kỳ, liều cao nhất sẽ đạt được khi vào mùa, rồi lại giảm liều xuống. Sau đó, sẽ có thể tạm dừng sau khi hết mùa và lại bắt đầu ở mùa năm sau. Hoặc chỉ giảm liều xuống mức cho phép rồi duy trì liều này trong suốt kỳ có phấn hoa lưu hành. Người ta thường dùng các dị nguyên tác dụng chậm.

#### **6.3.3. Phương pháp điều trị cấp tốc**

Phương pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu cấp tốc hay "Rush" được áp dụng từ năm 1930 bởi Freeman, nhằm tạo nên tình trạng quen thuốc trong một thời gian ngắn. Có một thời phương pháp này bị bỏ lửng, do những phản ứng phụ xảy ra khá nặng

nê, mặc dù có những kết quả hứa hẹn trên phương diện điều trị. Nhưng từ năm 1980 trở lại đây, phương pháp này được áp dụng trở lại nhờ có dị nguyên đông khô đạt tiêu chuẩn. Liều khởi đầu khá thấp, nhưng chỉ vài giờ sau có thể đạt tới liều hiệu quả và sau vài ngày đạt tới liều cao nhất, tiếp theo sẽ tiêm liều duy trì trong 2 tuần/lần, rồi 1tháng/lần. Kể từ năm thứ 3 trở đi, thời hạn cách quãng tối đa là 6 tuần. Phương pháp này áp dụng chủ yếu cho dị ứng vết đốt côn trùng (nọc ong, kiến...).

#### **6.4. Theo dõi trong quá trình điều trị**

Quá trình điều trị được tiến hành dưới sự giám sát của bác sĩ có khả năng xử lý kịp thời mọi phản ứng không mong muốn có thể xảy ra.

Nếu xảy ra phản ứng dị ứng cấp, phải giảm liều dị nguyên, kéo giãn khoảng cách giữa các lần tiêm, cho bệnh nhân dùng kháng histamin tổng hợp. Nếu xảy ra phản ứng toàn thân nghiêm trọng (ngứa, mày đay, phù, đau bụng, hạ huyết áp, hắt hơi sổ mũi cấp, hoặc có thể sốc phản vệ) thì phải được cấp cứu kịp thời. Nghĩa là cũng phải được trang bị đầy đủ phương tiện cấp cứu. Mỗi bệnh nhân cần phải có một quyển sổ theo dõi, trong đó ghi đầy đủ ngày, tháng, nồng độ, liều tiêm dị nguyên ...

Nói chung, một số trường hợp có thể sưng nhẹ nơi tiêm, đau rát hoặc hơi khó chịu nhưng hiện tượng này sẽ hết ngay khi ngừng điều trị. Không nên làm việc nặng trong 24 giờ sau khi tiêm.

#### **6.5. Thời gian điều trị**

Có rất ít chứng cứ khách quan cho phép nói rõ khi nào thì dừng việc điều trị bằng giảm mẫn cảm đặc hiệu khi đã đạt được hiệu quả lâm sàng. Có thể hiệu quả đạt được sẽ giảm dần trong những tháng tiếp theo sau khi ngừng điều trị. Trên thực tế lâm sàng, nếu giảm mẫn cảm đặc hiệu đã đạt được hiệu quả thì tốt nhất cứ duy trì trong một thời gian dài nhất có thể. Ngược lại,



nếu không được ích lợi gì hơn thì không cần thiết phải kéo dài thời gian nhiều năm. Một số tác giả giàu kinh nghiệm trong lĩnh vực này như Wilma C. Light; Robert E. Reisman (1976), Donald R. Hoffman (1978), J.W. Yunginger. R. Paull, R.T. Jones (1980) cho rằng, với dị nguyên do vết đốt côn trùng thì có thể dừng điều trị sau 5 năm và tiếp tục kiểm tra thêm bằng test bì. Song vấn đề này còn phải xem xét thêm.

Irifune M., Ogino S., Harha T., (1998) và một số tác giả khác khi điều trị bằng giảm mẫn cảm đặc hiệu cho bệnh nhân VMDU với bụi nhà, đã cho thấy kết quả diễn biến theo thời gian như sau:

- Hiệu quả tốt sau 3 tháng điều trị GMCĐH là 35,7%.
- Hiệu quả tốt sau 6 tháng điều trị GMCĐH là 62,7%.
- Hiệu quả tốt sau 12 tháng điều trị GMCĐH là 90,0%.
- Hiệu quả tốt sau 24 tháng điều trị GMCĐH là 92,7%.

Thường là thời gian 6 tháng cũng đã cho kết quả cải thiện lâm sàng khá tốt đối với bệnh nhân VMDU quanh năm, khi xét nghiệm cũng cho thấy kháng thể IgG<sub>4</sub> tăng cao tương ứng.

Một nghiên cứu khác của các tác giả Ohashi-Y, Nakai Y, Nakagama T (1987) ở Nhật Bản dùng phương pháp GMCĐH từ 6-12 tháng cho bệnh nhân viêm mũi dị ứng với bụi nhà cũng cho kết quả tốt, đạt 74,2% ở người lớn và 66,7% ở trẻ em.

Vấn đề thời gian có hiệu quả kéo dài được bao lâu thì vẫn chưa thống nhất, các tác giả có ý kiến khác nhau. Thậm chí Mosbech cho rằng hiệu quả tốt duy trì tới 6 năm sau điều trị. Còn Hedlin lại cho rằng được 5 năm.

## **6.6. Tiêu chuẩn đánh giá điều trị bằng giảm mẫn cảm đặc hiệu**

Giảm mẫn cảm đặc hiệu cũng như các phương pháp điều trị khác, cần phải chứng minh được hiệu quả của nó dựa trên các tiêu chuẩn khách quan như:

- Về mức độ tiến triển: rất tốt, khá, trung bình, kém.
- Về tiêu chuẩn đánh giá: dựa vào các tiêu chuẩn in vivo và in vitro.
- + In vivo: các triệu chứng lâm sàng, thuốc sử dụng, test lấy da, test kích thích.
- + In vitro: chỉ số miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào: IgE, IgG, T<sub>CD3</sub>, T<sub>CD4</sub>, T<sub>CD8</sub>.

**Bảng 3.12:** Đánh giá kết quả của điều trị giảm mẫn cảm đặc hiệu

Tiêu chuẩn mức độ	Triệu chứng lâm sàng	Sử dụng thuốc	Test lấy da	Test kích thích	Nồng độ IgE	Nồng độ IgG	Chỉ số miễn dịch CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>
Rất tốt	-	-	-	-	Giảm	Tăng	Giảm dần về bình thường
Khá	Rất ít	Rất ít	-	-	Giảm	Tăng	Giảm
Trung bình	Thỉnh thoảng	±	±	±	Bình thường	Bình thường	Giảm ít
Kém	Không có gì thay đổi hoặc bỏ điều trị						

Tuy nhiên, đa số các bác sĩ chủ yếu dựa vào tiến triển lâm sàng, vì đôi khi những thay đổi về chỉ số miễn dịch trong thời gian điều trị cũng không tương xứng với kết quả tiến triển lâm sàng. Song song với lâm sàng là kết quả của test kích thích cũng thường được xem xét.

## 7. Kết quả đạt được của phương pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu

Kết quả điều trị bằng phương pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu theo công bố của nhiều tác giả (Ad. Ado, Frenando, Behrens,

Sakai ...) đạt kết quả tốt tới 70% - 80%. Chính do hiệu quả cao của phương pháp này mà trong vòng hai mươi năm gần đây ngày càng nhiều tác giả áp dụng biện pháp này điều trị cho những bệnh nhân dị ứng bụi nhà, phấn hoa, côn trùng đốt... là những dị nguyên thường gặp.

**Bảng 3.13: Kết quả giảm mẫn cảm đặc hiệu của một số tác giả**

Tên tác giả	Năm	Dị nguyên điều trị	Thời gian điều trị	Số bệnh nhân kết quả tốt	
				Tổng số	
				Nhóm thử	Nhóm chứng
Bruren	1949	Bụi nhà	2 tháng	74/95	28/82
Smith	1971	D.Ptero	16 tuần	10/11	3/11
Warner	1978	D. Ptero	1 năm	15/21	6/21
Rocklin. RE	1983	Bụi nhà	1 năm	62%/75	
Bousquet	1985	D. Ptero	17 tuần	15/20	2/9
Brostoff. J	1986	Bụi nhà	1 năm	72%/60	
Kraft. D	1989	D. Ptero	1 năm	30/60	3/18
Sakai	1989	Bụi nhà	6 tháng	83,3%/56	8/30
Romanski. B	1992	Phấn hoa	18 tuần	19/26	
Ohkawa. C	1994	Bụi nhà	1 năm	66,7%/96	4/22
Marioha. S	1993	Bụi nhà	1 năm	70%/38	
Rossi. G	1994	Bụi nhà	1-2 năm	86%/148	
N.N. An + P.Q. Đoàn	1995	Bụi nhà	3 tháng	69,7%/33	1/9
Kimura. G	1993	Bụi nhà	1 năm	88/111(80%)	

### 7.1. Đối với dị nguyên bụi nhà

Trên thế giới có khá nhiều công trình nghiên cứu về tác dụng của biện pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu với dị nguyên bụi nhà. Các tác giả dùng loại dị nguyên chủ yếu là Dermatophagoides

ptéronyssinus dạng dung dịch. Warner, hoặc Blainey hay Sakai ... đều nhận thấy có sự cải thiện rõ nét về các triệu chứng lâm sàng (đạt 70% - 82%). Nguyễn Năng An, Phan Quang Đoàn tiến hành giảm mẫn cảm đặc hiệu cho bệnh nhân hen phế quản đạt gần 70% là tốt.

### **7.2. Với dị nguyên phấn hoa**

Các tác giả thu được thành công ở những mức độ rất khác nhau. Theo Ad. Ado, kết quả tốt đạt được 82%. Nghiên cứu của Reid và cộng sự năm 1986 lại thu được tỷ lệ thành công khác biệt giữa điều trị hen và điều trị viêm mũi dị ứng. Còn nghiên cứu của Hill và cộng sự lại không thu được kết quả khả quan. Tuy nhiên, phải thấy rằng hiệu quả điều trị phụ thuộc rất nhiều vào chất lượng dị nguyên, liều lượng tiêm phù hợp cũng như thời gian áp dụng điều trị.

### **7.3. Với dị nguyên nọc ong**

Người ta thường dùng dị nguyên nọc ong để GMCDH trong các trường hợp ong đốt.

Biện pháp này được áp dụng từ năm 1974, người ta sử dụng dị nguyên chiết xuất từ nọc ong để giảm mẫn cảm đặc hiệu phòng ong đốt. Nhiều tác giả đưa ra tỷ lệ đạt hiệu quả rất cao (97% - 98%). Các kỹ thuật tiến hành khá đa dạng. Ngoài cách GMCDH thông thường, người ta còn áp dụng hình thức GMCDH "nhanh" (Rush) trong thời gian 2-3 ngày, rồi sau đó là liều duy trì cho mỗi tháng (khoảng 100 µg).

### **7.4. Giảm mẫn cảm đặc hiệu cho các trường hợp dị ứng với lông súc vật**

Việc loại trừ nguồn dị nguyên vẫn là một biện pháp lý tưởng cho những trường hợp dị ứng với lông, vẩy da động vật (mèo, chó, chim), hoặc các sản phẩm từ nguyên liệu này (xương sụn

xuất da, lông, thâm len ...). Vấn đề dị ứng với các loại dị nguyên này khá quan trọng vì thực tế giải quyết vấn đề sẽ nan giải. Sự tiếp xúc với dị nguyên tuy ít nhưng kéo dài, không thể đủ thuyết phục ngay người bệnh nhận thức ra nguy cơ. Đồng thời, kể cả những người bị dị ứng rồi cũng không dễ dàng chấp nhận cách li với động vật nuôi trong nhà hoặc chấp nhận từ bỏ nghề nghiệp đang làm vốn là căn nguyên gây tình trạng dị ứng này. Như vậy, người ta chỉ có biện pháp tốt hơn là giảm mẫn cảm đặc hiệu. Từ trước đây, có ít công trình nghiên cứu về vấn đề này, song trên cơ sở kết quả đã đạt được, có thể trong tương lai sẽ mở rộng hơn các chỉ định này. Một số nghiên cứu như của Taylor và cộng sự cho biết: triệu chứng hen giảm hẳn sau GMCĐH với dị nguyên da, lông mèo. Nghiên cứu của Ohman và cộng sự năm 1984 thấy không những chỉ giảm triệu chứng cơ thất phế quản mà còn giảm cả nhạy cảm lâm sàng khi tiếp xúc với mèo, đồng thời các triệu chứng về mắt và mũi cũng giảm nhẹ... Các nghiên cứu của Valovirta và cộng sự, của Lowenstein trên dị nguyên lông chó cũng cho kết quả khả quan.

Dù sao vẫn phải nhấn mạnh rằng việc loại trừ dị nguyên vẫn là cách hữu hiệu nhất để điều trị các bệnh dị ứng hô hấp như viêm mũi dị ứng, hen, viêm phế quản do lông, da động vật. Giảm mẫn cảm đặc hiệu chỉ dành cho các trường hợp bị bệnh dị ứng với loại dị nguyên này nhưng vì lý do nghề nghiệp khó tránh khỏi tiếp xúc dị nguyên.

### **7.5. Giảm mẫn cảm đặc hiệu cho các ca dị ứng với nấm mốc**

Đây là những trường hợp khó khăn vì những lý do khác nhau:

- Sự phân loại nấm mốc khá phức tạp và hiện nay người ta vẫn chưa đủ điều kiện xác định một dị nguyên nấm mốc cụ thể.
- Chưa có một thí nghiệm nào chứng minh được hiệu quả của giảm mẫn cảm đặc hiệu bằng dị nguyên nấm mốc tiêu chuẩn.

## **8. Tác dụng phụ và biến chứng có thể xảy ra khi tiến hành giảm mẫn cảm đặc hiệu**

Giảm mẫn cảm đặc hiệu đôi khi vẫn có những tác dụng phụ xảy ra như phù tại chỗ hoặc ban đỏ sau đó lại trở về bình thường. Người ta chia làm 5 mức độ của tác dụng phụ xảy ra sau khi tiêm:

- Một vùng da bị mẩn đỏ và ngứa tại nơi tiêm. Hiện tượng này xảy ra sau vài phút và mất đi trong vòng 1-2 giờ. Loại này khá thường gặp.

- Phản ứng rộng hơn: sưng và ngứa tại nơi tiêm, cũng xảy ra sau vài phút và mất đi sau 1-2 giờ. Loại này ít phổ biến.

- Một vùng rộng ở da sưng, đỏ, ngứa: xuất hiện 4-6 giờ sau khi tiêm và tồn tại nhiều giờ, mất đi sau 24-48 giờ. Loại này hiếm gặp.

- Phản ứng nhẹ toàn thân: bắt đầu sau 30 phút tiêm, gồm ngứa toàn thân, nổi ban, ho và có thể khó thở nhẹ. Loại này rất hiếm gặp.

- Phản ứng nặng, sốc, đe dọa tính mạng, thường bắt đầu sau 20-30 phút tiêm. Loại này cực kỳ hiếm, hầu như chỉ đặt ra trên lý thuyết.

(Trên thực tế, nếu sau tiêm, phản ứng tại chỗ có đường kính >5cm, gây đau ngứa thì lần tiêm tiếp theo nên giữ nguyên liều của lần trước. Luôn phải có adrenaline và depersolon dự phòng vì tình trạng sốc có thể xảy ra mặc dù là vô cùng hiếm. Sau tiêm giảm mẫn cảm đặc hiệu, cần theo dõi bệnh nhân tại chỗ khoảng 30 phút).

## **9. Những điều mà giảm mẫn cảm đặc hiệu không làm được**

- Giảm mẫn cảm đặc hiệu rất có hiệu quả trong việc làm giảm bớt tần số và cường độ các triệu chứng dị ứng, song cũng

không thể hoàn toàn giải quyết được triệt để bệnh nếu còn tiếp xúc với dị nguyên. Vậy vẫn phải hướng tới việc phòng tránh dị nguyên.

- Tuy làm giảm đáng kể nhu cầu dùng thuốc nhưng không loại trừ được hoàn toàn sự khó chịu của bạn.

- Miễn dịch liệu pháp có thể cho tác dụng kéo dài một số năm sau khi ngừng tiêm, nhưng sau đó lại phải áp dụng lặp lại nếu các triệu chứng lại xuất hiện, tức là phải điều trị định kỳ.

## **10. Triển vọng của phương pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu**

Giảm mẫn cảm đặc hiệu dù được nghiên cứu từ gần một thế kỷ nay, song hiện vẫn đang còn là vấn đề thời sự.

Theo S. Durham, với cơ chế của giảm mẫn cảm đặc hiệu đã được tìm hiểu thì vấn đề chính là sự cân bằng giữa  $Th_1$  và  $Th_2$ . Vì vậy, trong điều trị cần nghiên cứu dùng IFN $\gamma$  tại chỗ và các chất ức chế miễn dịch mới, dùng IL $_4$ , IL $_5$ .

Để cải thiện hơn nữa hiệu quả điều trị, theo E. Alvares (Madrid) là cần phải không ngừng chuẩn hoá việc chiết xuất dị nguyên. Việc dùng kháng thể đơn clone cho phép định lượng dị nguyên tốt hơn. Và ngoài việc đánh giá chất lượng dị nguyên, thì việc tránh tác dụng phụ của dị nguyên gây ra cũng luôn cần phải xem xét.

## **11. Kết luận chung về giảm mẫn cảm đặc hiệu**

Hiện nay, tuy chưa biết rõ hết cơ chế, cách vận hành của giảm mẫn cảm đặc hiệu, ngoại trừ giảm mẫn cảm đặc hiệu với nọc côn trùng đốt. Song những kết quả khả quan thu được khi điều trị bằng phương pháp giảm mẫn cảm đặc hiệu đã khẳng định được tính ưu việt của phương pháp này. Hiệu quả tốt đẹp không những chỉ thể hiện bằng giảm hẳn các triệu chứng lâm sàng, mà còn cải thiện rõ trên các kết quả xét nghiệm.

- Sự hạ thấp đáng kể lượng IgE chúng tỏ có sự thay đổi, cân bằng miễn dịch Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> nghiêng về Th<sub>1</sub> tức là lượng Th<sub>2</sub> đã giảm đi, lượng T<sub>CD8</sub> cũng tăng lên. Các lympho bào T đã chấp nhận được chức năng ức chế đối với tế bào lympho B sản xuất IgE. Từ đó giảm giải phóng các cytokin gây viêm và các chất trung gian hoá học khác, dẫn đến ngăn ngừa được các phản ứng dị ứng muộn.

- Chỉ số điều hoà miễn dịch CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> trở về gần với trị số của người bình thường ...

Tuy nhiên, giảm miễn dịch đặc hiệu sẽ chỉ được tiến hành sau khi đã chẩn đoán xác định được loại dị nguyên gây bệnh. Cũng cần nhớ rằng, phải tuân thủ thời gian điều trị nghiêm ngặt và cần những thầy thuốc đủ kinh nghiệm trực tiếp thực hiện việc này để nhằm tránh những tai biến xảy ra dù rất hiếm.

## **ĐIỀU TRỊ KHÔNG ĐẶC HIỆU VIÊM MŨI DỊ ỨNG VÀ VIÊM MŨI VẬN MẠCH: ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC**

Trong những năm qua, *thuốc co mạch* và *thuốc kháng histamin* đã là những thuốc hàng đầu trong liệu pháp điều trị viêm mũi dị ứng và viêm mũi vận mạch, hai loại thuốc này thường được kê đơn nhiều nhất. Theo một nghiên cứu điều tra, trong những năm 1976 – 1977, ước chừng trên 11 triệu đơn thuốc mới được kê tại các phòng khám ở Mỹ để điều trị viêm mũi dị ứng, viêm xoang, viêm kết mạc dị ứng. Những thuốc chủ yếu trong đó là kháng histamin và thuốc tản máu bằng đường uống. Song các tác giả cho rằng thực sự những con số trên cũng chưa thể bao gồm được một số lượng lớn hơn nhiều các thuốc dạng này được phân phát khắp đất nước bởi các quầy dược lẻ và các phòng khám.



Việc sử dụng rộng rãi và đánh giá hiệu quả của thuốc co mạch và kháng histamin được dựa chủ yếu vào kết quả lâm sàng trong các đợt nghiên cứu ngắn hạn và như vậy khó biết được kết quả lâu dài của chúng ra sao. Dẫu sao những nghiên cứu gần đây về sinh lý - thần kinh ở mũi và những đánh giá nhiều đợt nhắc lại hiệu quả của thuốc với những biện pháp khác quan hơn đã làm rõ hơn về cơ chế tác động của chúng, giúp nắm được những thông tin phục vụ cho sản xuất các dạng thuốc mới có được lực đặc hiệu hơn và làm giảm được các tác dụng phụ. Thuốc chống viêm mũi và các triệu chứng có liên quan có thể hoạt động chức năng theo một trong ba hướng:

1. Ức chế giải phóng chất trung gian hóa học từ các tế bào mastocyt và các tế bào viêm khác (các dạng corticosteroid, natri cromoglycate).

2. Đối lập, kháng lại hoạt động chức năng của các chất trung gian hoá học được giải phóng (các thụ thể  $\alpha$  adrenergic) .

3. Tranh chấp với các chất trung gian cá thể (thụ thể  $H_1$ -kháng histamin, thụ thể kháng cholinergic).

Chúng tôi xin lần lượt giới thiệu chi tiết về các loại thuốc thường dùng trong điều trị viêm mũi dị ứng và viêm mũi vậ mạch.

## **1.Thuốc co mạch**

### **1.1. Lịch sử**

Việc dùng thuốc co mạch được bắt nguồn từ lâu đời. Ephedrin là một hoạt chất của Mã hoàng, được dùng ở Trung Quốc trên 5000 năm trước đây. Thành phần được Chen và Schmidt nghiên cứu từ năm 1924 và giới thiệu cho sử dụng trên lâm sàng từ năm 1927. Sau đó các thuốc dạng chế phẩm cường giao cảm khác, gồm phenylephedrin, pseudoephedrin và phenylpropanolamin dần dần trở thành sẵn có từ những năm 1940.

## 1.2. Các dạng thuốc co mạch

Các thuốc co mạch mũi có sẵn trên thị trường hiện nay dùng cho viêm mũi đều có đặc tính chủ vận  $\alpha$ -adrenergic. Song các hợp chất khác cũng có hoạt tính gây co mạch như thế này còn gồm cả prostaglandin PGE<sub>1</sub>, và PGE<sub>2</sub> $\alpha$ , và vasopressin. Acid acetylsalicylic, một chất ức chế cyclooxygenase của prostaglandin tổng hợp cũng được cho là chất co mạch. Dù sao hiệu quả của các loại thuốc này trong điều trị viêm mũi còn cần phải nghiên cứu thêm.

## 1.3. Các dạng thành phẩm

Bảng 3.14 cho thấy các thuốc co mạch  $\alpha$ -adrenergic thông thường nhất có sẵn cho sử dụng trên lâm sàng. Thuốc co mạch được chỉ định cho tất cả các trường hợp viêm mũi cấp và mạn, viêm xoang và polyp mũi.

**Bảng 3.14:** Các dạng thuốc co mạch khác nhau

Các dạng thuốc	Hoạt lực ở receptor adrenergic	Thuộc tính	Cách dùng	Dạng bào chế
<i><math>\beta</math> Phenylethylamin derivatives</i>				
Ephedrin sulphat	$\alpha_1 \times \alpha_2 \times \beta_1 \times \beta_2$	Quan trọng trong kích thích CNS	Uống và dùng tại chỗ	Viên 25 mg, dung dịch 1%×3%
Pseudoephedrin-hydroclorid	$\alpha_1 \times \alpha_2 \times \beta_1 \times \beta_2$	Ít kích thích CNS hơn ephedrin, ít khả năng co mạch hơn	Uống	Viên 30 mg và 60mg
Phenylephedrin-hydroclorid	$\alpha_1$	Ít kích thích CNS hơn ephedrin, có khả năng co mạch tốt hơn	Tại chỗ	Dung dịch 0,125% và 1%
Phenylpropanolamin - hydroclorid	$\alpha_1 \times \alpha_2$	Tổng hợp hệ thống GI nhanh	Uống	Viên 25mg và 50 mg

Các dạng thuốc	Hoạt lực ở receptor adrenergic	Thuộc tính	Cách dùng	Dạng bào chế
<i>Imidazolin-derivatives</i>				
Oxymetazolin-hydroclorid	$\alpha_2$	Tác động kéo dài	Tại chỗ	Dung dịch 0,05%
Xylometazolin-hydroclorid	$\alpha_2$	Tác động kéo dài	Tại chỗ	Dung dịch 0,05% & 0,1%
Naphazolin-hydroclorid	$\alpha_2$	Kích thích niêm mạc	Tại chỗ	Dung dịch 0,05%

#### 1.4. Tác dụng đối với ngạt mũi

Hầu hết các nghiên cứu đều cho rằng thuốc co mạch dùng để làm giảm ngạt mũi và do vậy thuốc này được chỉ định khi ngạt mũi xảy ra như một triệu chứng quan trọng nhất. Cơ chế sinh lý bệnh dẫn đến ngạt mũi, có liên quan đến các yếu tố dị ứng hoặc không dị ứng hay không, đều không được xác định dựa trên hiệu quả của thuốc co mạch từ khi nó được sử dụng trên bệnh nhân.

Dù rằng thuốc co mạch  $\alpha$ -adrenergic có hiệu quả cao trong việc làm giảm ngạt tắc mũi, song vẫn cần lưu ý rằng các thuốc này không có tác dụng làm giảm hắt hơi và chảy nước mũi mà đôi khi trên thí nghiệm, các nhà nghiên cứu còn thấy nó làm tăng tiết dịch mũi.

#### 1.5. Tác dụng phụ tại chỗ

Thuốc co mạch có thể dùng tại chỗ ở mũi hoặc đường uống. Điều trị tại chỗ như nhỏ mũi, phun xịt vào mũi khi có phù nề niêm mạc rất kết quả, song chỉ nên dùng liên tục tối đa là 10 ngày cho mỗi đợt. Nếu dùng kéo dài hơn sẽ có nguy cơ khác nhau dẫn tới một dạng bệnh gọi là viêm mũi do dùng thuốc.

Bệnh này đặc trưng là tắc mũi ngày một tăng dần do dùng thuốc co mạch. Trong những trường hợp này, có thể phải dùng một đợt ngắn corticosteroid tại mũi để khắc phục hậu quả.

Bệnh sinh của viêm mũi do thuốc cũng là vấn đề quan tâm. Bệnh xuất hiện khi có biểu hiện sự tập trung cao ở tại chỗ của các thụ thể  $\alpha$ -adrenergic đã gợi ý rằng sự mất cảm của các thụ thể  $\alpha$ -adrenergic trên các mạch máu ở niêm mạc mũi đã giảm đi và sự dung nạp đã phát triển. Ở mũi bình thường, trương lực adrenergic rất quan trọng trong việc điều khiển vận mạch mũi để ứng phó với điều kiện môi trường biến đổi. Nó tạo ra một kích cỡ đường thở mũi thoả đáng bởi sự duy trì mạng mạch mũi phù hợp xen kẽ với sự co thắt từng phần. Có thể là khi tiếp xúc thường xuyên và kéo dài với các agonists  $\alpha$ - adrenergic, những mạch máu này trở thành mất nhạy cảm không những chỉ với thuốc co mạch được dùng tại chỗ mà còn với cả noradrenalin nội sinh có từ đầu mút các dây thần kinh adrenergic ở trong mũi. Như vậy sự mất trương lực  $\alpha$ - adrenergic sẽ còn kéo dài tới chừng nào bệnh nhân còn tiếp tục dùng thuốc co mạch, bất chấp sự thay đổi khác, đây là nguyên nhân chính gây ra ngạt mũi.

### **1.6. Tác dụng phụ toàn thân**

Từ khi viêm mũi dị ứng và viêm mũi vận mạch là những bệnh mà triệu chứng thể hiện kéo dài quá 10 ngày, các thuốc co mạch dùng đường uống được dùng khá rộng rãi, nhất là khi chẳng có bằng chứng nào chứng tỏ viêm mũi lại xảy ra khi dùng thuốc bằng đường này. Song, với liều lượng thuốc uống cần thiết để tản máu niêm mạc mũi thì các nhà nghiên cứu cho thấy có tác dụng phụ, mệt mỏi, kích thích, buồn nôn, đau đầu, tăng huyết áp, đau họng...

Do tác dụng phụ cường giao cảm của thuốc, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để xác định rõ hơn nữa về chỉ định lâm sàng đối với thuốc co mạch đường uống với liều tốt nhất mà lại ít gây tác dụng phụ nhất.

### **1.7. Công hiệu trong viêm mũi**

Có rất ít các thử nghiệm lâm sàng đầy đủ về công hiệu của thuốc co mạch uống trong viêm mũi dị ứng. Pseudoephedrin được coi là chế phẩm tạm thời làm giảm cả ngạt mũi và lực cản không khí ở mũi cho bệnh nhân viêm mũi cấp. Hiện nay ngày càng có nhiều nghiên cứu điều tra sự phối hợp của yếu tố cường giao cảm và yếu tố kháng histamin- $H_1$ . Các nghiên cứu này đã chứng minh một cách thuyết phục rằng sự phối hợp này tạo ra kết quả tốt hơn rõ rệt so với dùng riêng từng loại hoặc so với giả dược. Dù sao, về nguyên tắc, sự pha trộn thuốc trong một chế phẩm riêng lẻ là không cần thiết và giới hạn của chỉ định dùng thuốc có thể lựa theo bệnh cảnh lâm sàng riêng của mỗi bệnh nhân.

Ngạt mũi là triệu chứng nổi bật của viêm mũi vận mạch, chính biểu hiện này quyết định cho sự chỉ định dùng thuốc co mạch. Pseudoephedrin và phenylpropanolamin đều làm giảm ngạt tắc mũi và sức cản thông khí mũi. Với viêm mũi dị ứng, đã có nhiều nghiên cứu điều tra sự phối hợp sử dụng giữa anti histamin và thuốc co mạch, và mặc dù ít có nghi ngờ về tác dụng có lợi trong việc làm giảm ngạt mũi, song lại chưa có công trình nghiên cứu nào trình bày thuyết phục rằng thuốc này làm giảm sức cản khí ở mũi.

### **1.8. Chống chỉ định dùng thuốc co mạch**

Dựa trên đánh giá về tác dụng lên hệ giao cảm, các thuốc uống hệ  $\alpha$ -adrenergic được chống chỉ định dùng cho trường hợp tăng huyết áp, bệnh mạch vành, cường giáp, đái tháo đường, glôcôm góc đóng và cho cả bệnh nhân bị ức chế MAO. Dạng dùng thuốc co mạch tại chỗ vẫn được sử dụng cho các bệnh nhân tim mạch vì chưa có báo cáo nào nói về tác dụng tim mạch của thuốc này.

### **1.9. Thuyết chủ vận $\alpha_1$ và $\alpha_2$**

Những nghiên cứu gần đây về các điểm nhận cảm sinh lý đã dần dần làm hiểu rõ hơn và sử dụng tốt hơn thuốc co mạch. Các

receptor  $\alpha$ -adrenergic đã được chia thành hai loại  $\alpha_1$  và  $\alpha_2$ .  $\alpha_1$ -receptor khu trú hậu sinap ở các cơ quan tác động và bị kích thích bởi noradrenalin giải phóng vào các khuyết sinap và khi được kích thích thì giảm bớt sự giải phóng noradrenalin vào các khuyết sinap. Như vậy sẽ tạo ra cơ chế điều khiển ngược âm tính để kiểm soát sự giải phóng noradrenalin.

Hiện nay, sự chia nhóm đơn giản của các thụ thể  $\alpha$  dựa vào sự khu trú của chúng được coi là không chuẩn xác từ khi mà  $\alpha_2$ -receptor cũng được tìm thấy ở hậu sinap trong các cơ trơn mạch máu. Như vậy trên cơ sở lý thuyết thì sự kích thích các receptor  $\alpha_1$  và  $\alpha_2$  sẽ trông đợi vào kết quả ngược lại của sự sung huyết. Song, những nghiên cứu gần đây của các tác giả Andersson K.E. và Bende M. cho thấy rằng sức cản mạch máu quyết định dòng chảy của máu ở niêm mạc mũi hầu hết đều có các receptor  $\alpha_2$ . Như vậy để làm tản bớt máu ở niêm mạc mũi nhưng không giảm dòng máu lưu thông, chủ vận adrenergic với  $\alpha_1$  cần được ưu tiên hơn chủ vận với  $\alpha_2$ . Do đó, những nghiên cứu tiếp theo với nhiều yếu tố chọn lựa cho phân nhóm receptor  $\alpha_1$  và  $\alpha_2$  là cần thiết để xác định việc chỉ định các thuốc dùng trong lâm sàng trong điều trị viêm mũi cấp và mạn tính.

### **1.10. Tác dụng bên ngoài mạch máu**

Ở trong mũi, chủ vận  $\alpha$  adrenergic cũng có thể gây tác dụng được lý trên các tổ chức khác như biểu mô, thần kinh, các tuyến và bạch cầu basophil cư trú ở niêm mạc mũi. Sackner(1978) đã tìm thấy sự vận chuyển tăng lên của vi nhung mao niêm mạc sau khi dùng thuốc  $\alpha$  adrenergic tại chỗ.

Hiệu quả này chưa chắc chắn vì chủ vận  $\alpha$  adrenergic làm giảm tần số sóng của vi nhung mao trong ống nghiệm, mà cách giải thích tốt hơn là chủ vận  $\alpha$  đã làm tăng tiết dịch ở niêm mạc mũi.

### **1.11. Hiệu quả của các tác nhân vật lý**

Khi xem xét nghiên cứu tác dụng của các thuốc này thì điều quan trọng là phải ghi nhận các yếu tố vật lý, các tác nhân làm ẩm, nồng độ thuốc, có thể tự nó làm thay đổi sự thông mũi. Richerson và Seeborn (năm 1968) đã chứng minh hiệu quả có lợi của luyện tập thể dục trong việc duy trì sự thông mũi trong một nghiên cứu ngắn hạn với những bệnh nhân có viêm mũi. Còn nghiên cứu của Spector và cộng sự cho thấy rằng propylen và polyethyleneglycol khi dùng như một tác nhân làm ẩm sẽ làm giảm sức cản mũi khi đo bằng Rhinomanometry. Trong khi đó Druce và cộng sự cũng đã có báo cáo nghiên cứu về sự giảm cấp máu mũi khi dùng Saline khí dung (đo bằng Laser - Dopplervelocimetry).

## **2. Thuốc kháng histamin**

Hai loại thụ thể histamin với những chức năng sinh lý khác nhau được mô tả thành hai phân nhóm  $H_1$  và  $H_2$ . Thụ thể  $H_1$  có liên quan chủ yếu đến các kết quả dị ứng hoặc phản vệ của histamin được giải phóng. Còn thụ thể  $H_2$  đóng vai trò quan trọng trong điều khiển sinh lý tiết acid dạ dày.

### **2.1. Kháng histamin lớp $H_1$**

Các bệnh dị ứng ở cả mũi và mắt được chỉ định chủ yếu dùng kháng chủ vận histamin  $H_1$ , loại chế phẩm này có bán rộng rãi. Các thuốc quen thuộc như clopheniramin, alkylamin, promethazin, cypoheptadin.

#### **2.1.1. Tác dụng phụ**

Khi dùng thuốc này, nó sẽ thể hiện sự phong tỏa, cạnh tranh tại thụ thể  $H_1$ , song lại gây bất lợi vì những tác dụng phụ có liên quan tới giảm đau, an thần, kháng cholinergic và  $\alpha$  adrenergic của chúng. Hơn nữa, những tác dụng phụ trở thành

những yếu tố hạn chế rất nhiều trong việc xác định liều để phong bế thụ thể  $H_1$  tốt nhất xảy ra. Điều này trên thực tế rất quan trọng đối với bệnh nhân cần giữ được sự tập trung tỉnh táo của mình, hoặc đang vận hành máy móc, lái xe...

### *2.1.2. Những thuốc mới không tác dụng an thần*

Để khắc phục những hạn chế của kháng chủ vận  $H_1$ , có hai loại kháng histamin mới được tổng hợp là Terfenadin và astemizol không có tác dụng an thần và kháng cholinergic. Tuy nhiên sự thiếu vắng tác dụng an thần hầu như có liên quan đến việc giảm dung lượng thuốc vượt qua hàng rào máu não và cũng liên quan tới sự tập trung thuốc chậm chạp tại các thụ thể.

### *2.1.3. Công hiệu trong điều trị viêm mũi*

Nhiều nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng kháng histamin  $H_1$  có tác dụng cao trong việc giảm các triệu chứng hắt hơi, ngứa mắt, mũi, chảy nước mũi và ngứa họng, nhưng ít tác dụng đối với ngạt mũi. Nếu ngạt mũi trở nên khó chịu nhiều, người ta khuyên dùng các thuốc chủ vận  $\alpha$  adrenergic cùng với kháng histamin hoặc nghĩ tới dùng corticosteroid tại mũi.

### *2.1.4. Lựa chọn chế phẩm*

Với sự giới thiệu các kháng histamin không gây ngủ trên, hiện đã có nhiều chỉ định dùng thuốc trên song cần lưu ý rằng thuốc kháng histamin mới thường đắt hơn 8- 10 lần so với các chế phẩm trước, mặc dù trong thập kỷ gần đây việc dùng kháng histamin đã giảm đi vì xu hướng dùng cromoglycat và corticosteroid tại chỗ. Trong một nghiên cứu so sánh giữa kháng histamin và steroid tại chỗ đã điều trị cho bệnh nhân viêm mũi dị ứng, người ta đã thấy rằng bệnh nhân ưa dùng steroid tại chỗ hơn. Kháng histamin mới không gây buồn ngủ gần đây lại được sử dụng tăng lên vì những thuốc này đã loại bỏ được nguy cơ xảy ra khi cơn buồn ngủ đến bất chợt lúc đang làm việc.



Đa số các nhà lâm sàng hiện nay đều thừa nhận việc dùng phối hợp giữa corticoid tại chỗ và kháng histamin toàn thân mang lại hiệu quả điều trị rất khả quan.

### **2.1.5. Vấn đề sử dụng thuốc tại chỗ**

Kháng chủ vận  $H_1$  được dùng đường uống để không chỉ chống các triệu chứng ở mũi mà còn các vị trí khác như mắt, họng. Song, cũng như thuốc co mạch, điều trị tại chỗ bằng nhỏ hoặc khí dung, thuốc cũng có tác dụng tốt vì độ tập trung thuốc tại chỗ cao ở niêm mạc mũi mà không gây tác dụng phụ. Những nghiên cứu gần đây của Kir Kergnad và cộng sự cho thấy một lần nữa sự thích hợp dùng kháng histamin  $H_1$  tại chỗ trong điều trị viêm mũi dị ứng

### **2.2. Kháng histamin lớp $H_2$**

Sự tồn tại của receptor  $H_2$  ở niêm mạc mũi còn đang là vấn đề tranh cãi nhiều. Người ta thấy rằng kháng chủ vận  $H_1$  chứ không phải  $H_2$  được chỉ định tại chỗ ở mũi đã có tác dụng phong bế histamin, làm giảm ngứa và các phản ứng hắt hơi, chảy nước ở mũi.

Việc phối hợp kháng histamin  $H_1$  và  $H_2$  đã được nhiều ý kiến nêu ra để tăng phần hiệu quả làm giảm histamin gây bệnh mũi hơn là dùng  $H_1$  hoặc  $H_2$  đơn thuần. Nghiên cứu của Secher C. và Kirkegaard J. (1982) đã cho thấy rằng cả receptor của  $H_1$  và  $H_2$  hầu như đều có mặt ở các mạch máu mũi. Hiện nay còn thiếu nhiều thông tin để điều chỉnh và giới thiệu cách dùng kháng histamin  $H_2$  trong việc chữa ngạt mũi. Nhất là khi có nhiều loại thuốc co mạch có tác dụng cao đang có sẵn để dùng như hiện nay.

Như vậy, kháng histamin kinh điển lớp  $H_1$  thường có tác dụng làm giảm triệu chứng dị ứng ở mũi và mắt, nhất là với các ca nhẹ. Song kháng histamin  $H_2$  không gây an thần dùng theo đường uống là thuốc được ưa dùng hiện nay đối với nhiều ca viêm mũi dị ứng theo mùa.

Khi ngạt mũi trở thành một vấn đề thì có thể dùng thêm các thuốc chủ vận  $\alpha$  adrenergic tại chỗ *trong thời gian dưới 10 ngày*, và đường uống có thể dùng lâu hơn. Khi kháng histamin không còn kết quả và khi tác dụng phụ của chủ vận  $\alpha$  adrenergic trở thành vấn đề thì nên cân nhắc dùng corticosteroid và natricrommoglycat tại chỗ.

### **3. Thuốc kháng cholinergic**

#### **3.1. Giới thiệu**

Việc giới thiệu dùng natricrommoglycat và corticosteroid tại chỗ trong những năm gần đây đã mang lại cải thiện lớn cho điều trị viêm mũi dị ứng và các bệnh có liên quan. Song biện pháp này vẫn chưa thể thoả mãn cho một số bệnh nhân có triệu chứng nổi bật là chảy nước mũi trong. Số lượng nước mũi trong quá nhiều rất làm bệnh nhân khó chịu mà vẫn chưa có thuốc nào trên thị trường sẵn có để điều trị.

Vì các tuyến tiết ở niêm mạc mũi đều được phân bố các nhánh thần kinh thuộc hệ phó giao cảm nên có lẽ các thuốc liệt phó giao cảm và ipratropium bromid... là các thuốc có tác dụng tại chỗ ở mũi. Những nghiên cứu trên labô cho người ta hay rằng ipratropium khi được dùng tại mũi, có thể ức chế methacholin là chất gây tăng tiết ở mũi ít nhất trong 6 giờ. Do vậy đã có những nghiên cứu lâm sàng ngắn và dài hạn đang được tiến hành.

Chúng tôi xin giới thiệu một số nghiên cứu điển hình của các tác giả N. Mygind, P. Borum, H. Malmberg về việc sử dụng ipratropium ngắn hạn trong điều trị viêm mũi như sau:

#### **3.2. Nghiên cứu về dùng ipratropium ngắn hạn**

##### **3.2.1. Phương pháp**

Các tác giả chọn 20 bệnh nhân người lớn, 13 phụ nữ và 7 nam giới được nghiên cứu tiến hành. Tuổi trung bình 42 (từ 18 - 82 tuổi). Thời gian mắc bệnh trung bình là 7 năm và thời gian

có triệu chứng bệnh trong mỗi ngày là 6 giờ. Triệu chứng nổi bật là chảy mũi trong ở mọi bệnh nhân, mỗi bệnh nhân dùng trung bình khoảng 33 tờ giấy lau mũi mỗi ngày. Tất cả đã từng dùng nhiều loại thuốc khác nhau, bao gồm cả glucocorticoid và kháng histamin nhưng ít hiệu quả. Test dị ứng âm tính. Eosinophilia ở dịch mũi soi kính chỉ thấy ở 5 trong số 20 bệnh nhân.

Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm, 9 bệnh nhân được điều trị bằng ipratropium trong 14 ngày, tiếp theo là 14 ngày placebo, và 11 bệnh nhân được điều trị theo thứ tự ngược lại trên. Mỗi mũi được phun 20 mg ipratropium  $\times$  4 lần/ ngày. Mọi bệnh nhân đều có phiếu ghi tỉ mỉ trong một tuần trước và sau thử nghiệm tất cả các diễn biến của các triệu chứng.

### 3.2.2. Kết quả

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu, sau kiểm tra đều đã dùng đúng liều quy định. Phiếu ghi cho thấy không có triệu chứng hắt hơi và ngạt mũi, song còn chảy mũi (có ý nghĩa,  $p < 0,01$ ).

## 3.3. Nghiên cứu dùng ipratropium dài hạn

### 3.3.1. Phương pháp

Có 20 bệnh nhân, 12 nữ và 8 nam bị viêm mũi quanh năm và chảy nước mũi trong là triệu chứng chính đã được thử nghiệm. Tất cả 20 bệnh nhân đều dùng ipratropium tại mũi trong khoảng trên 10 tháng (từ 10- 48 tháng). Với liều ấn định cho 4 tuần đầu là 2 lần phun  $\times$  4 đợt mỗi ngày, nhưng sau đó khi thử nghiệm mở rộng thì bệnh nhân điều chỉnh liều phù hợp cho mỗi yêu cầu cá nhân.

### 3.3.2. Kết quả

Các phiếu ghi cho thấy kết quả của ipratropium đối với hắt hơi và ngạt mũi là không đáng kể, song lại có kết quả rất tốt đối với chảy dịch mũi ( $p < 0,001$ ). Không có tác dụng phụ. Soi mũi thường cho thấy không có biến đổi về hình ảnh đại thể ở niêm mạc mũi.

### **3.4. Vị trí của liệu pháp**

Đối với ipratropium, khi mà chỉ có tác động đơn triệu chứng ở mũi thì không tác động xen kẽ với muối cromoglycat hoặc steroid tại chỗ trong điều trị viêm mũi dị ứng, mặc dù nó có thể làm bệnh nhân dễ chịu vì đôi khi làm giảm chảy mũi do dị nguyên gây ra. Những nghiên cứu trên của các tác giả gợi ý rằng điều trị bằng ipratropium liên tục rất có giá trị cho bệnh nhân bị chảy mũi trong mà không đáp ứng với các thuốc khác. Vì ipratropium có tác dụng ngay sau vài phút kể từ lúc dùng nên đôi khi nó còn có giá trị cho bệnh nhân có cơn chảy nước mũi trong đợt xuất, nhất là trước khi tiếp xúc với yếu tố kích thích đã biết trước.

Ipratropium dung nạp tốt. Không có dấu hiệu gì của giảm ngủi hoặc của viêm mũi do dùng thuốc hoặc tăng kích ứng niêm mạc hoặc phản ứng nhanh, thậm chí trong điều trị kéo dài. Drettner và Kumlien trong nghiên cứu đã không tìm thấy hậu quả nào của ipratropium tại mũi đối với việc làm ẩm ở mũi.

Một số nghiên cứu khác còn thấy rằng đáp ứng tiết dịch với methacholin ở mũi đã giảm đáng kể sau liệu pháp ipratropium từ 10 - 48 tháng. Song, lượng dịch tiết của niêm mạc mũi lại phụ thuộc vào số lượng tế bào tuyến và số lượng cùng sự nhạy cảm của cholinceptor nên không thể đạt dưới mức bình thường.

Như vậy có thể thấy rõ rằng dùng ipratropium tại mũi đã ức chế được chảy nước mũi trong ở phần lớn các ca bị viêm mũi quanh năm và còn có thể có tác dụng chữa khỏi được bệnh ở một số bệnh nhân. Việc dùng ipratropium kéo dài là an toàn. Chỉ có một số bệnh nhân có vài tác dụng phụ nhỏ, không có tác dụng xấu về sau.

## **4. Cromoglycat natri**

### **4.1. Giới thiệu**

Vào năm 1965 cromoglycat natri đã được phân lập và được thấy khả năng ngăn chặn phản ứng quá mẫn nhất định ở động

vật, ngăn chặn phản ứng dị ứng mũi và phế quản đối với dị nguyên ở người. Nó không có tác dụng giãn phế quản trực tiếp, không kháng histamin, không kháng viêm hoặc các đặc điểm như steroid. Đã có rất nhiều thử nghiệm về tác dụng của cromoglycat trong ức chế cơn hen phế quản và các triệu chứng mũi. Những kết quả nghiên cứu hy vọng rằng tác động của cromoglycat natri là một dạng mới, và nó đã được giới thiệu như một yếu tố ổn định tế bào mastocyt hoặc là một tác nhân chống dị ứng, và như vậy nó được coi như tín chỉ của các nhà lâm sàng và các nhà nghiên cứu cơ sở về khả năng điều trị an toàn và dùng cho nghiên cứu các phản ứng dị ứng in vivo. Cho tới nay, cromoglycat natri có một vị trí ổn định trong điều trị viêm mũi, song vẫn còn có những cân nhắc khác nhau trong việc dùng thuốc này ở mỗi quốc gia.

#### **4.2. Phương thức tác động**

Những năm đầu tiên khi mới được giới thiệu, cromoglycat natri được thừa nhận rằng có hoạt động đặc biệt dành cho việc ổn định tế bào mastocyt. Giả định này hiện nay ít chắc chắn hơn vì có hai cách chứng minh:

- *Thứ nhất:* hiển nhiên là có sự khác nhau đáng kể giữa các loài động vật và giữa các loại tế bào về phương diện đáp ứng với cromoglycat natri. Hợp chất này có hiệu quả tác dụng cao ở chuột nhắt, không tác dụng ở chuột lang. Có tác động lên tế bào mastocyt ở mắt, mũi và phế quản của người song lại không tác động lên tế bào mastocyt ở da. Tế bào mastocyt được bảo vệ nhưng bạch cầu basophil thì không. Hiện nay nó đang được nghiên cứu xem các dạng tế bào mast ở các tổ chức khác nhau có đáp ứng theo cách khác nhau với thuốc hay không.

- *Thứ hai:* Cromoglycat natri đã được chứng minh là có hiệu quả trong phòng ngừa các phản ứng của đường thở không phải do IgE trung gian, ví dụ như phản ứng co thắt phế quản do lạnh, do gắng sức...(Theo nghiên cứu của Sheppard D.Nadel

J.A. năm 1981). Những chứng minh trên đã cùng nói nên một điều là thuốc đã ức chế sự co thắt phế quản bằng hiệu quả bảo vệ trên các receptor kích thích thần kinh, song cơ chế chính xác thì vẫn chưa xác định được.

Tuy nhiên hiện nay, cơ chế tác động của cromoglycat natri trong các bệnh dị ứng đường thở vẫn chưa được xác định rõ ràng. Mặc dù việc tác động làm ổn định tế bào mastocyt vẫn được coi là điều quan trọng nhất.

### **4.3. Hiệu quả lâm sàng của cromoglycat natri**

#### **4.3.1. Với viêm mũi dị ứng theo mùa**

Có nhiều thử nghiệm điều tra kết hợp với placebo về tác dụng của cromoglycat natri cho viêm mũi dị ứng. Song ở một số nghiên cứu, nó chỉ có ý nghĩa với số ít bệnh nhân nhạy cảm cao và khi lượng phấn hoa trong không khí cao. Tác dụng phòng bệnh thì khá ngắn ngủi (chỉ 3-4 giờ), điều này đòi hỏi phải dùng thuốc thường xuyên để phòng bệnh lâu dài. Tốt nhất là dùng dạng bột 4 giờ 1 lần và dùng dạng dung dịch 3 giờ 1 lần. Điều trị tại chỗ ở mũi đòi hỏi cả liệu pháp điều trị kèm theo cho các triệu chứng ở mắt. Một số nghiên cứu còn cho thấy rằng, cromoglycat natri hình như hữu hiệu đối với dị ứng ở mắt hơn là dị ứng mũi.

Hiệu quả của cromoglycat natri ở dạng hít đối với hen phế quản do bụi phấn hoa thường rất có giá trị lâm sàng và gây tác động mạnh hơn so với kết quả của dùng thuốc nhỏ mũi.

#### **4.3.2. Với viêm dị ứng quanh năm**

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy hiệu quả của cromoglycat natri với viêm mũi dị ứng quanh năm. Tuy nhiên, với nhiều người lớn bị viêm mũi, các mức độ cải thiện triệu chứng vẫn chưa được chứng minh một cách thuyết phục trên lâm sàng. Thuốc này có giá trị nhiều hơn ở trẻ em vì trẻ em

thường bị dị ứng đơn thuần. Một điều lạ đáng quan tâm thấy từ thực tế lâm sàng là một số bệnh nhân đáp ứng với thuốc rất tốt, trong khi một số khác chỉ giảm bệnh rất ít. Đáng tiếc là hiện chưa có nghiên cứu nào có thể thống kê đầy đủ xem bệnh nhân thuộc những dạng nào chịu thuốc hay không. Tuy nhiên, những phương hướng sau đây có thể hữu ích cho những nghiên cứu về vấn đề này. Sự đáp ứng thuốc đối với điều trị có thể được hiểu rõ bởi:

1. Căn nguyên dị ứng rõ ràng
2. Tăng eosinophil ở dịch mũi.
3. Sự hắt hơi và chảy mũi trong chiếm ưu thế.
4. Không có polyp mũi
5. Tuổi trẻ
6. Thời gian bị bệnh ngắn

#### **4.4. Chỉ định dùng thuốc**

Có hai dạng dùng cromoglycat natri ở mũi: Bột và dung dịch (2 hoặc 4%) khí dung. Dạng khí dung ít gây kích thích hơn dạng bột mặc dù một số bệnh nhân thích dùng dạng bột hơn.

Do hiệu quả phòng ngừa và tồn tại ngắn, cromoglycat natri đòi hỏi phải được dùng thường xuyên để phòng bệnh lâu dài. Thuốc nên dùng 3-4 giờ 1 lần. Bệnh nhân cần được chỉ dẫn dùng bột hoặc xịt như thế nào và cần được giải thích rằng thuốc chỉ có tác dụng phòng ngừa tích cực, còn sự thuyên giảm triệu chứng ngay lập tức sẽ không xảy ra. Trường hợp mũi bị ngạt phải nhỏ co mạch mũi trước khi dùng cromoglycat natri chừng 10 phút.

Cromoglycat natri còn được dùng kết hợp với các thuốc khác như kháng histamin, hoặc phối hợp với miễn dịch liệu pháp và corticosteroid toàn thân một đợt ngắn.

#### **4.5. Tác dụng phụ**

Cromoglycat natri không độc. Song đối với một số bệnh nhân việc dùng thuốc tại chỗ có thể gây kích thích niêm mạc mũi và thường là người ta dùng dạng bột hơn là dạng dung dịch nhỏ.

#### **4.6. Vị trí của cromoglycat natri trong kế hoạch điều trị viêm mũi dị ứng**

Trong đợt viêm mũi cấp nhất là dạng nhẹ, ở bệnh nhân còn trẻ, cromoglycat natri có thể dùng để phòng bệnh trong suốt một mùa, với khoảng 4-6 lần xịt mỗi ngày.

Thuốc nhỏ mắt cromoglycat natri có thể cũng dùng trong cùng thời gian. Với những ngày có lượng phấn hoa trong không khí cao, cần dùng thêm kháng histamin H<sub>1</sub>, những trường hợp viêm mũi cấp nặng, cromoglycat không đủ làm giảm bớt triệu chứng thì cần dùng thêm steroid tại chỗ, đôi khi toàn thân hoặc phối hợp cả hai nếu cần.

Đối với viêm mũi dị ứng quanh năm, cromoglycat natri có thể hữu ích cho trẻ em và thanh thiếu niên bị dị ứng, song ít hiệu quả đối với trường hợp đã bị lâu dài, đã có những đổi về hình thái, tổ chức học. Những trường hợp này cần phải có biện pháp mạnh hơn.

Công hiệu lớn nhất của thuốc này được thấy ở các bệnh nhân có hắt hơi và chảy mũi trong, còn ở bệnh nhân nghẹt mũi thì kết quả kém hơn. Song, thực sự triệu chứng nghẹt mũi là trở ngại nhất đối với mọi cách điều trị. Cromoglycat cũng không có kết quả đối với polyp mũi.

### **5. Corticosteroid tại chỗ trong điều trị viêm mũi**

#### **5.1. Giới thiệu**

Việc dùng glucocorticoid tại chỗ trong điều trị viêm mũi đã nhanh chóng phát triển trong vòng gần nửa thế kỷ qua, nó được



thử nghiệm sớm sau khi có sự trình bày về hiệu quả của glucocorticoid toàn thân. Sử dụng hydrocortison và prednisolon dạng bột hít đã cho thấy một số kết quả khả quan trong điều trị viêm mũi dị ứng. Song chỉ có rất ít hoặc không có điểm lợi nào hơn trong cách dùng tại chỗ khi so sánh với cách dùng toàn thân do hậu quả ức chế của trục hypothalamus- tuyến yên- thượng thận, các triệu chứng ở mắt cũng suy giảm nếu có tác dụng toàn thân của thuốc. Như vậy, không có chế phẩm nào được dùng rộng rãi. Đầu những năm 1960, dexamethason tác dụng mạnh hơn đã được giới thiệu. Nhiều nghiên cứu đã trình bày được hiệu quả của thuốc này trong điều trị viêm mũi theo mùa và viêm mũi quanh năm, song vẫn còn hậu quả đáng kể trên trục hypothalamus - yên - thượng thận, vì một phần được hấp thu lại không qua bước khử hoạt tính trước tiên ở gan. Như vậy việc nghiên cứu những thuốc khác với khía cạnh được động học khác nhau vẫn đang được khuyến khích. Dexamethason hiện vẫn đang được điều chế lại theo dạng mới.

## **5.2. Các dạng chế phẩm**

Thuốc đầu tiên chứng minh được rõ ràng sự khác biệt giữa hoạt chất chống viêm tại chỗ và toàn thân là beclomethason dipropionat (BDP), được Mygind giới thiệu sử dụng tại chỗ năm 1973, sau BDP là các thuốc nhóm flunisonid và budesolid với những khía cạnh được động học tương tự.

Khi dùng test cơ mạch da đối với hoạt tính chống viêm, BDP và flunisonid đã được chứng minh là có độ mạnh tương đương, trong khi budesolid mạnh hơn một chút. Điều này dường như được xác nhận trên thử nghiệm lâm sàng.

Về quan điểm hoạt tính toàn thân, budesolid có tác động toàn thân yếu hơn BDP. Liều cần thiết để chứng minh tác dụng toàn thân có vẻ cao hơn đáng kể so với liều giới thiệu dùng thuốc. Điều này rất có ý nghĩa lâm sàng cho nên chế độ dùng liều cao được nhiều thầy thuốc xem xét áp dụng.

### 5.3. Liều lượng

Có rất nhiều thông tin về việc dùng BDP, tuy nhiên việc thảo luận tiếp sau lại không phân định được giữa BDP, flunisonid và budesonid mặc dù có sự khác nhau đôi chút về độ mạnh của 3 loại glucocorticoid. BDP được giới thiệu dùng tại chỗ cho đường hô hấp dưới, liều dùng hàng ngày là 400 $\mu$ g. Sau đó liều lượng tương tự cũng được chọn cho điều trị mũi, không có nghiên cứu nào về phản ứng của liều dùng. Một số quan điểm cho rằng có thể không cần thiết phải dùng liều như vậy cho mũi so với đường hô hấp dưới (một vùng diện tích 150cm<sup>2</sup> so với 10m<sup>2</sup>). Song mũi lại được tiếp xúc với một lượng không khí tương đương với đường hô hấp dưới, và vì chức năng lọc của mình mà niêm mạc mũi được tiếp xúc với nhiều dị nguyên hơn là niêm mạc đường hô hấp dưới. Mức độ tiếp xúc cao có thể đòi hỏi một lượng cao glucocorticoid cho một diện tích bề mặt.

Trên thực tế cũng đã có một vài nghiên cứu về đáp ứng liều dùng thuốc BDP. Trong viêm mũi vận mạch, Malin và Will đã kết luận ở một nghiên cứu ngắn hạn rằng có thể tăng rất ít, từ từ liều mỗi ngày cho tới 800 $\mu$ g. Theo nghiên cứu của Brompton và cộng sự năm 1980, đối với viêm mũi quanh năm thì liều 400 $\mu$ g có kết quả tốt hơn liều 200 $\mu$ g/ ngày trong việc làm giảm các triệu chứng mũi. Siegel và cộng sự kết luận trong một nghiên cứu nhóm bệnh nhân viêm mũi theo mùa năm 1982 rằng công hiệu dường như ổn định ở mức 300 - 400 $\mu$ g. Vì vậy hiện nay, việc áp dụng chung cho sử dụng BDP cũng như flunisonid và budesonid mỗi ngày liều từ 200 - 400 $\mu$ g. Song có một quan sát đáng chú ý ở bệnh nhân viêm mũi quanh năm, đó là những bệnh nhân được điều trị steroid tại chỗ kéo dài có xu hướng giảm liều mỗi ngày và triệu chứng vẫn còn có thể được kiểm soát. Một số bệnh nhân chỉ cần có 50 $\mu$ g/ ngày hoặc ít hơn để khống chế triệu chứng của bệnh của mình. Mặt khác, một hiện tượng rõ ràng là những bệnh nhân viêm mũi theo mùa được điều trị bằng BDP tới 400 $\mu$ g/ ngày có thể vẫn thấy triệu chứng ở mũi trong những ngày có lượng phấn hoa cao trong

không khí. Trong trường hợp này, người ta có thể thử tăng liều glucocorticoid tại chỗ với 800 $\mu$ g hoặc thậm chí 1200 $\mu$ g/ ngày, phối hợp với glucocorticoid toàn thân.

Song nếu điều trị bệnh nhân viêm mũi quanh năm bắt đầu với 200 - 400 $\mu$ g/ ngày và khi các triệu chứng đã bị kiểm soát, bệnh nhân nên được giảm liều mỗi ngày cho tới mức thấp nhất có thể. Ở bệnh nhân viêm mũi theo mùa, có thể dùng liều cao hơn 400 $\mu$ g/ ngày trong một đợt ngắn nếu cần để khống chế triệu chứng mũi.

#### **5.4. Số lần dùng thuốc**

Các nhà sản xuất BDP giới thiệu liều ban đầu với khoảng cách là 4 lần/ ngày. Cách dùng này không hề dựa vào bất cứ một thử nghiệm so sánh nào.

Glucocorticoid dùng tại chỗ sẽ biến mất khỏi mũi sau 60 phút. Như thế thì nên dùng nhiều lần hơn so với điều trị toàn thân nếu chúng ta dựa trên giả thiết là steroid cần luôn hiện diện ở niêm mạc để duy trì hiệu quả điều trị

Khi chưa hiểu rõ được lối tác động của glucocorticoid người ta thường suy đoán rằng tác dụng của thuốc có thể phụ thuộc vào sự có mặt liên tục của thuốc này ở cơ quan đích.

Trên quan điểm lâm sàng, những lời khuyên dùng thuốc trên 2 lần/ngày đều làm bệnh nhân khó tuân theo vì phải mang theo thuốc bên mình thường xuyên thay vì để ở nhà. Vì vậy các steroid mới đều được giới thiệu dùng 2 lần/ ngày. Các tác giả kết luận rằng dùng 2 lần/ ngày cũng tốt như 4 lần/ ngày nếu như tổng liều mỗi ngày như nhau. Mặc dù còn phải có những nghiên cứu tiếp theo nữa để ủng hộ, song hiện tại chưa có bằng chứng nào cho thấy liều 2 lần/ ngày kém hơn chế độ dùng khác.

#### **5.5. So sánh với cách điều trị bằng chế phẩm khác**

Một số khía cạnh cần được cân nhắc khi so sánh các cách điều trị luân phiên khác nhau. Trong số các cách này cần chú ý

các tác dụng phụ trước mắt và hậu quả lâu dài. Song một khía cạnh khác cũng cần tính đến là giá cả thuốc và sự dễ mất của các thấy thuốc. Nhiều nghiên cứu chỉ trao đổi về công hiệu điều trị và tác dụng phụ có thể và như vậy chỉ có mặt này là được xem xét ở phần này.

### **5.5.1. So sánh với kháng histamin**

Kháng histamin được dùng rộng rãi trong điều trị cả viêm mũi theo mùa và viêm mũi quanh năm. Thuốc này thích hợp vì có hiệu quả ngay lập tức cho cả triệu chứng ở mũi và mắt và là thuốc lý tưởng cho bệnh nhân mới chỉ bị bệnh nhẹ, thỉnh thoảng mới dùng thuốc. Song kháng histamin hiện tại có những tác dụng phụ như gây ngủ. Dù có các chế phẩm mới nhưng so với glucocorticoid tại chỗ, nó vẫn ít công hiệu hơn trong việc làm giảm các triệu chứng mũi

### **5.5.2. So sánh với cromoglycat natri**

Cromoglycat natri được dùng rộng rãi trong điều trị các triệu chứng dị ứng, nó không độc hại nhưng bất lợi vì phải dùng 4 - 6 lần/ ngày và đa số bệnh nhân không thực hiện đúng. So sánh với dùng glucocorticoid tại chỗ, nó cũng kém tác dụng hơn.

### **5.5.3. So sánh với điều trị glucocorticoid toàn thân**

Dùng corticosteroid toàn thân theo đường uống hoặc tiêm luôn gây ảnh hưởng tới trục hypothalamus - yên- thượng thận. Trong thực tế, về công hiệu điều trị, hiện vẫn chưa có nghiên cứu so sánh nào về lâm sàng giữa dùng corticoid tại chỗ và toàn thân.

## **5.6. Ứng dụng trong điều trị**

### **5.6.1. Viêm mũi dị ứng theo mùa**

Bệnh nhân viêm mũi dị ứng theo mùa rất thích hợp với điều trị glucocorticoid tại mũi. Nhiều nghiên cứu cho thấy công hiệu

cao của thuốc kiểm soát được các triệu chứng mũi trong 60- 90% các trường hợp, cao hơn hẳn các điều trị khác. Không có sự khác nhau giữa người lớn và trẻ em. Với hiệu quả cao và góc độ an toàn, glucocorticoid tại chỗ hiện tại là sự lựa chọn trước hết để điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa.

### **5.6.2. Viêm mũi dị ứng quanh năm**

Nhiều thử nghiệm nghiên cứu khác nhau đã cho thấy công hiệu của BDP, flunisonid và budesonid trong điều trị viêm mũi dị ứng quanh năm. Mức độ thành công ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng quanh năm (do bụi nhà) cao hơn ở bệnh nhân viêm mũi không dị ứng (viêm mũi vận mạch) quanh năm. Việc chỉ định dùng corticosteroid có thể dựa trên sự có mặt của eosinophil trong dịch mũi (soi kính). Song kỹ thuật soi kính dịch mũi kém chuẩn xác, đồng thời sự có mặt của eosinophil có thể thường xuyên có ở một số bệnh nhân khác không phải là mắc viêm mũi dị ứng. Nếu thiếu vắng eosinophil ở dịch mũi cũng không nên loại trừ việc dùng thử glucocorticoid tại chỗ ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng quanh năm.

### **5.6.3. Điều trị cho trẻ em**

Khi xem xét việc sử dụng rộng rãi glucocorticoid tại chỗ cho viêm mũi dị ứng theo mùa, điều cần phải cân nhắc là có thể dùng cho trẻ em như ở người lớn không?. Dù sao, một số tác giả cũng nhấn mạnh nên dùng kháng histamin và cromoglycat natri trước đối với viêm mũi dị ứng theo mùa, với viêm mũi dị ứng quanh năm thì nên thận trọng hơn nữa.

## **5.7. Hướng dẫn bệnh nhân**

Để bộc lộ hiệu quả tối đa, các chế phẩm dùng tại chỗ cần phù hợp với hốc mũi. Việc dùng thuốc cũng cần được cân nhắc trong những trường hợp cụ thể. Có thể chưa cần hoặc trì hoãn dùng thuốc vài giờ nếu như ngạt mũi từng bên. Dùng thuốc co

mạch ưu tiên với glucocorticoid trong vài ngày liền nếu mũi ngạt cả hai bên. Nếu dùng lọ xịt mũi thì xịt đồng thời cả hai bên. Khi phun nên nhớ rằng hốc mũi dựng theo chiều đứng dọc để tránh phun vào vách ngăn mũi. Một nhát xịt lên trên và một xịt xuống thấp ở hốc mũi để làm thuốc phân tán tốt. Đối với thuốc nhỏ mũi, khi nhỏ cần ngửa đầu tối đa, nhỏ bên mũi nào thì nghiêng đầu về bên đó. Như vậy thuốc sẽ phân tán đều cho các cuốn mũi và các khe cuốn. Đối với trẻ em đang có nhiều nhầy mũi ứ đọng, nên hút hết nhầy mũi hoặc bắt trẻ xì mũi cho sạch trước khi nhỏ hoặc phun thuốc.

Để có lợi tối đa cho bệnh nhân viêm mũi dị ứng theo mùa, cần bắt đầu điều trị từ khoảng một tuần trước khi có phấn hoa. Cơ sở lý thuyết là điều trị bằng glucocorticoid tại chỗ có tác dụng ức chế những phản ứng tức thời. Cần nhấn mạnh rằng glucocorticoid phun tại chỗ ở mũi không làm giảm triệu chứng ở mắt. Nếu bệnh nhân bị bệnh ở mắt như là một biểu hiện của bệnh dị ứng thì cần cho dùng kháng histamin, cùng với thuốc co mạch hoặc natri cromoglycat nhỏ mắt.

### **5.8. Phương diện an toàn**

Tác dụng phụ có hai loại khác nhau là: phản ứng ngay lập tức, phần lớn gặp bệnh nhân điều trị bằng flunisonid và viêm khô mũi trước, tạo vảy xuất huyết. Tác dụng phụ này phần lớn là nhất thời, không tiến triển thêm. Nếu giảm liều, hoặc dùng thuốc mỡ bôi, hoặc đổi thuốc, sẽ làm giảm thiểu những vấn đề trên.

Cũng đã có những nghiên cứu soi mũi và sinh thiết niêm mạc mũi sau một đợt điều trị BDP kéo dài hoặc sau dùng flunisonid, budesonid (Klemi PJ, Virolainen E. 1980; Holopainen E., Malmberg H. 1982), nhưng không thấy bất cứ dấu hiệu nào của teo niêm mạc. Cũng không có tác dụng phụ toàn thân nào với liều thông thường mặc dù một số thuốc tuy dùng tại chỗ cũng bị hấp thu.

*Đối với phụ nữ có thai, glucocorticoid dùng tại chỗ là an toàn. Mặc dù nghiên cứu trên động vật có thể thấy một số biến chứng, nhưng có lẽ không xảy ra ở người. Lượng hấp thu của steroid tại chỗ dùng cho đường mũi cũng rất nhỏ.*

## **5.9. Kết luận**

Thuốc dùng tại chỗ ở mũi corticosteroid đã được dùng rộng rãi từ mấy thập kỷ nay. Không có báo cáo nào về tác dụng phụ nặng. Có thể kết luận rằng điều trị corticosteroid tại chỗ hiện là sự lựa chọn trước tiên trong điều trị viêm mũi dị ứng cũng như viêm mũi vụn mạch, đặc biệt là đối với người lớn.

## **6. Corticosteroid toàn thân trong điều trị viêm mũi**

### **6.1. Nguyên tắc điều trị**

Corticosteroid là thuốc có công hiệu cao trong điều trị các bệnh dị ứng và phần lớn các ca viêm mũi không dị ứng. Thậm chí người ta có thể coi đây là dạng duy nhất để điều trị bệnh này nếu như nó không gây tác dụng phụ, điều này ngăn trở việc điều trị lâu dài bệnh viêm mũi. Song liệu pháp ngắn hạn đôi khi là cần thiết nếu các dạng thuốc khác không hiệu quả. Trước hết, chúng ta phải nắm được ba nguyên tắc dùng corticoid toàn thân trong việc điều trị viêm mũi dị ứng là:

Chỉ dùng đợt ngắn hạn (trong vòng 2 tuần)

Dùng corticoid toàn thân với vai trò thuốc thêm vào chứ không phải là thuốc thay thế cho thuốc khác.

Không bao giờ dùng nhiều quá sự cần thiết đủ để trị bệnh .

### **6.2. Chống chỉ định dùng corticoid toàn thân**

Chống chỉ định dùng corticoid toàn thân trong viêm mũi là: glôcôm, viêm giác mạc herpes, loét dạ dày, một số bệnh nhiễm trùng mạn tính, tăng huyết áp nặng và đái tháo đường. Cũng không nên dùng cho trẻ em hoặc phụ nữ trong kỳ thai nghén.

### **6.3. Chế phẩm**

Có thể dùng dạng uống (Prednisolon) dịch treo tiêm (methylprednisolon acetate). Các nhà dị ứng học ít khi dùng dịch tiêm tác dụng chậm này. Cần nhớ là một mũi tiêm 80 mg methylprednisolon (2ml) tương đương với 100 mg prednisolon (20 viên 5 mg) và như vậy sự phân tán thuốc liên tục trong ngày sẽ ức chế chức năng thượng thận nhiều hơn là liều một lần dùng trong buổi sáng. Theo kết quả nghiên cứu của một số tác giả trước đây như Ganderton MA, James VHT(1970); Ohlander BO (1980); Hedner P, Persson G (1981), thì một mũi tiêm bằng dịch treo này cũng đủ gây ức chế một phần chức năng thượng thận kéo dài tới tới 2- 3 tuần sau.

### **6.4. Áp dụng trong điều trị**

#### **6.4.1. Điều trị viêm mũi dị ứng theo mùa**

Khi các cách điều trị khác không thoả đáng đối với viêm mũi cấp, cần cho bệnh nhân dùng 20-40 viên prednisolon 5mg trong một đợt điều trị. Hướng dẫn cho bệnh nhân dùng 1-2 viên vào buổi sáng trong thời gian có biểu hiện các triệu chứng và tiếp tục dùng kèm kháng histamin, nhỏ mắt và phun mũi. Thuốc uống corticosteroid có đặc điểm thuận lợi hơn dịch tiêm chậm (dịch treo) là có thể điều trị theo lượng phấn hoa hoặc các dị nguyên khác trong không khí. Bằng cách điều trị này thì có thể không cần dùng thuốc trong những ngày mưa.

Kinh tế cũng là một yếu tố quan trọng cho việc chọn cách điều trị ở nhiều nơi trên thế giới. Prednisolon viên uống rẻ hơn so với các dung dịch phun mũi hiện đại. Liệu pháp cho người nghèo bị viêm mũi dị ứng tốt nhất là gồm kháng histamin (trong suốt cả mùa) và viên nén prednisolon lúc đỉnh điểm.

Cần nhớ rằng kháng histamin có hiệu quả hầu hết với ngứa mũi, hắt hơi chảy mũi, trong khi corticosteroid toàn thân lại hầu như có hiệu quả chủ yếu với ngạt mũi.



#### **6.4.2. Điều trị viêm mũi dị ứng quanh năm và polyp mũi**

Dù đã ở trạng thái bệnh mạn tính thì niêm mạc mũi cũng sẵn sàng đáp ứng với một đợt điều trị ngắn hạn, đợt điều trị này rõ ràng cũng phá vỡ được một số vòng luẩn quẩn. Theo các kết quả nghiên cứu, đợt điều trị 2 tuần ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc polyp mũi cũng thường làm giảm được các triệu chứng và tồn tại được tác dụng thuốc tới 1-2 tháng. Cần dùng liệu pháp toàn thân để làm giảm bớt sự ngạt mũi trước khi bắt đầu điều trị tại chỗ. Giá trị của cách điều trị này trên thực tế được tăng lên khi cho người bệnh dùng xịt corticosteroid để duy trì hiệu quả của corticosteroid toàn thân lúc đầu. Theo chúng tôi, cần điều chỉnh cách dùng 1 đợt ngắn hạn corticosteroid toàn thân đối với viêm mũi cấp. Nguy cơ của tác dụng phụ sẽ rất nhỏ nếu cách ít nhất 3 tháng mới điều trị một đợt.

Có thể điều trị bằng thuốc uống hoặc đôi khi bằng dịch treo tiêm tác dụng chậm. Bắt đầu dùng liều cao, sau giảm dần (tốt nhất dùng túi chia liều sẵn). Phần lớn các ý kiến của các chuyên gia là ủng hộ việc dùng thuốc uống. Nhưng điều để một số ý kiến ủng hộ tiêm dịch treo là ở chỗ thầy thuốc kiểm soát được và chắc chắn bệnh nhân không bị bỏ quên cách quăng hoặc tự ý tăng liều gây tác dụng phụ. Tuy nhiên, tiêm dịch treo ở một số trường hợp còn có thể gây hậu quả ở vùng tiêm, biến dạng, teo vùng tiêm có thể kéo dài vài năm hoặc có khi không hồi phục.

#### **6.5. Công hiệu của steroid toàn thân**

Tác dụng của corticosteroid uống đối với triệu chứng viêm mũi mà chúng ta biết hiện vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ. Mới chỉ có những nghiên cứu gợi ý hoặc giới thiệu tác dụng của dịch treo tiêm trong viêm mũi cấp. Một số nghiên cứu trước đây với máy đo triệu chứng tỉ mỉ đã công bố rằng một mũi tiêm dịch treo cho bệnh nhân ngạt mũi sẽ gây được tác dụng kéo dài ít nhất 4 tuần, song ít tác dụng với hắt hơi và chảy mũi. Dịch treo tiêm hiện vẫn chưa được so sánh với các thuốc điều trị khác. Có

một nghiên cứu mở rộng cho thấy một kết quả tương đương giữa 1-2 mũi tiêm dịch treo với liệu pháp miễn dịch, tuy kết quả này chưa mang tính thuyết phục cao.

Trên thực tế lâm sàng, chúng tôi nhận thấy rằng tuy dịch treo áp dụng tiêm tại chỗ (vào cuốn mũi dưới) cho kết quả tốt trong một thời gian nhất định, song việc điều trị tiếp theo cho những đợt sau sẽ gặp nhiều khó khăn. Tác động của corticoid tại chỗ từ đó sẽ giảm đi rất nhiều.

Nên ưu tiên cho việc sử dụng corticoid toàn thân, dù có những tác dụng phụ, song nếu cân nhắc liều dùng hợp lý, cách dùng an toàn chúng ta vẫn hoàn toàn kiểm soát được bệnh dị ứng mà không cần lo ngại về tác dụng phụ này. Thông thường, để điều trị một đợt viêm mũi cấp, corticoid đường uống sẽ được dùng một đợt không quá 10 ngày (thường từ 5-7 ngày), liều trung bình với prednisolon là 0,5mg/1kg cân nặng/ngày. Đây là liều điều trị tương đối an toàn, có thể áp dụng cả cho các trường hợp mới có chứng viêm dạ dày hoặc tăng huyết áp nhẹ, song cần được theo dõi tốt.

## **ĐIỀU TRỊ NGOẠI KHOA ĐỐI VỚI VIÊM MŨI DỊ ỨNG VÀ VIÊM MŨI VẬN MẠCH**

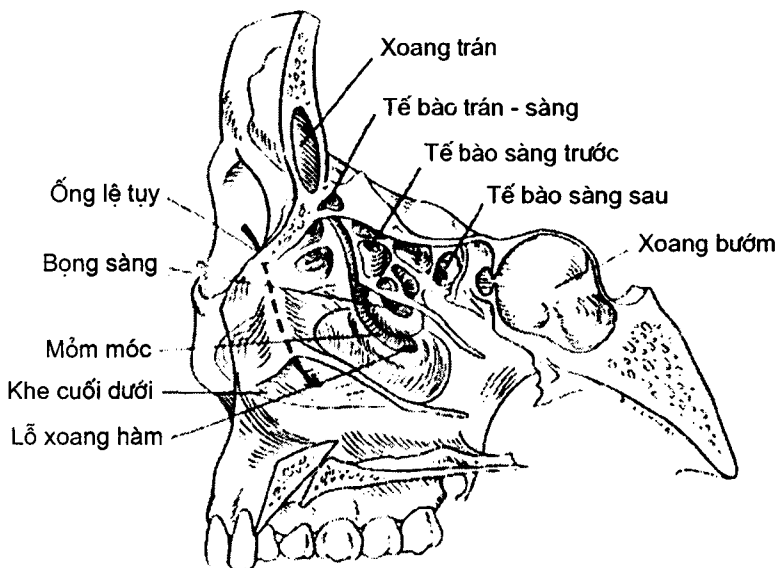
### **1. Mục đích phẫu thuật sửa chữa cấu trúc chức năng mũi**

Ngày nay mục đích của phẫu thuật mũi là sửa chữa những khiếm khuyết về mặt giải phẫu có liên quan đến một số chức năng. Khiếm khuyết của vách mũi và tháp mũi có thể làm cho bệnh nhân thở hạn chế. Lệch vách ngăn mũi, mào và lỗi xương vách ngăn được chẩn đoán dễ dàng ở hầu hết các ca bệnh. Theo ý kiến của các nhà chuyên môn, lệch vách ngăn mũi có thể gặp

trong đại đa số dân chúng, vào khoảng 80%. Do có nhiều mức độ lệch vách ngăn, người ta phân chia ra làm 4 mức độ khác nhau và chỉ nên can thiệp phẫu thuật lệch vách ngăn mũi ở độ 3 và 4, vì chỉ ở mức độ này bệnh nhân mới thực sự thấy có vấn đề.

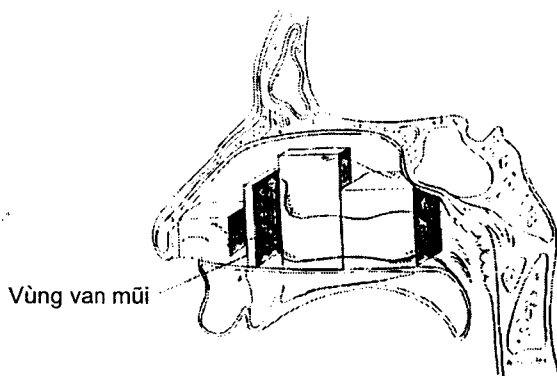
Tuy nhiên, có những khiếm khuyết nhỏ cũng có thể làm cho bệnh nhân khó thở nghiêm trọng khi chúng nằm ở lỗ mũi trước hoặc sau. Bằng phương pháp phẫu thuật mũi hiện đại, những khiếm khuyết về mặt giải phẫu này sẽ được sửa chữa để phục hồi lại cấu trúc của chúng. Phương pháp phẫu thuật này mang lại lợi ích cho những bệnh nhân bị mắc phối hợp cả viêm mũi dị ứng và viêm mũi vận mạch.

## 2. Cải thiện sự dẫn lưu và làm thông thoáng các xoang mũi



Hình 3.1: Hệ thống xoang sàng và xoang bướm

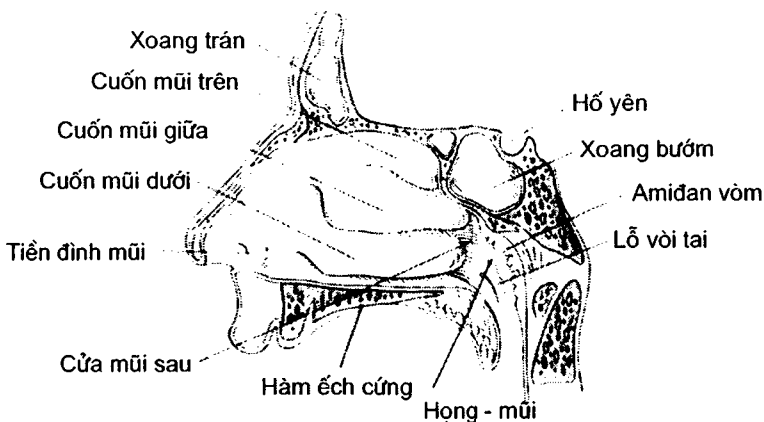
Khi bị dị ứng, nhiễm trùng hay khiếm khuyết về mặt giải phẫu, sự sưng nề niêm mạc mũi có thể dễ dàng gây ra bít tắc các lỗ xoang lớn, hệ thống xoang các sàng và xoang trán. Tất cả những xoang này có đường mở thông vào ngách mũi giữa nằm dưới xương cuốn mũi giữa và sự nghẽn tắc ở vùng này sẽ dẫn đến giảm dẫn lưu dịch và giảm thông khí. Điều này dễ gây ra nhiễm trùng, tăng tiết, sưng nề và tạo những thoái hoá niêm mạc dạng polyp mũi. Tiến trình này sẽ gây ra tắc nghẽn và khó thở, cứ như vậy tạo ra cái vòng luẩn quẩn. Phẫu thuật cuốn mũi giữa, ngách mũi giữa và hệ thống các xoang sàng thường là có thể cải thiện được tình trạng này.



Hình 3.2: Khoảng không hữu dụng thông khí mũi.

### 3. Cắt bỏ tổ chức bệnh lý không có khả năng hồi phục

Viêm mũi dị ứng quanh năm và viêm mũi nhiễm trùng mạn tính có thể dẫn đến tạo polyp mũi. Polyp mũi phần lớn thường xuất hiện ở ngách mũi giữa và muôn hơn có thể ở cuốn giữa. Chúng cũng có thể xuất hiện ở các xoang hàm, hệ thống xoang sàng và đôi khi ở cả xoang trán. Cuốn mũi giữa là nơi có liên quan nhiều nhất đến quá trình này và đôi khi phần đuôi của cuốn mũi dưới cũng bị thoái hoá phì đại.



**Hình 3.3: Cấu trúc thành bên hốc mũi**

Polyp mũi gây khó thở, giảm ngủ, giảm sự thông khí cũng như giảm sự dẫn lưu của cửa các xoang và gây ra nhiễm trùng mạn tính tái diễn, tồn tại dai dẳng. Do đó những tổ chức bệnh lý thoái hoá không có khả năng hồi phục cần được cắt bỏ, còn những vùng niêm mạc sưng nề, chưa có biểu hiện thoái hoá thì vẫn cần được tôn trọng.

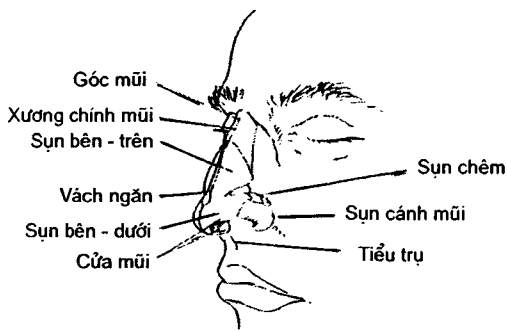
#### **4. Loại bỏ những tiếp xúc không sinh lý**

Những dị dạng ở vách ngăn mũi thường tạo ra sự tiếp xúc bền vững một cách không sinh lý giữa vách ngăn mũi với các cuốn mũi giữa, dưới. Điều này gây ra hậu quả là các kích thích tại chỗ, có thể là phù nề, đôi khi gây ra đau một bên mũi. Những biểu hiện này có thể thấy tăng lên ở những bệnh nhân có phì đại cuốn mũi giữa hay cuốn giữa bị thoái hoá polyp. Mục đích của phẫu thuật là nhằm loại bỏ tất cả những chỗ tiếp xúc giữa vách ngăn mũi và các cuốn mũi này.

#### **5. Phẫu thuật chỉnh sửa chức năng của vách ngăn mũi và tháp mũi**

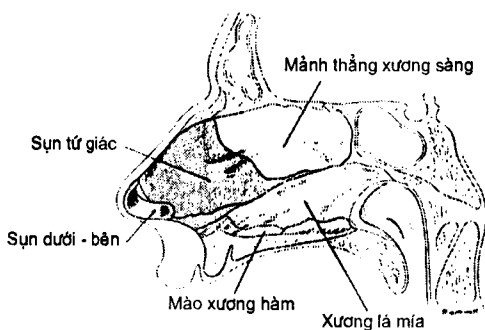
Trong vài thập kỷ gần đây, phẫu thuật vách ngăn mũi và tháp mũi đã được áp dụng khá nhiều. Phẫu thuật xén bỏ vách

ngăn mũi theo phương pháp tách lớp dưới niêm mạc được thay thế bằng phẫu thuật phục hồi cấu trúc vách ngăn mũi. Phương pháp hiện đại khác rất nhiều so với các kỹ thuật cổ điển (sẽ được trình bày ở một phần riêng).



**Hình 3.4:** Cấu trúc tháp mũi

Ở những bệnh nhân bị viêm mũi dị ứng và viêm mũi vụn mạch, những tật vách ngăn mũi nên được điều trị ngay khi chúng ảnh hưởng đến khả năng thở và có khi tạo nên sự tiếp xúc không sinh lý giữa vách ngăn mũi và các xương cuộn mũi. Theo Graamans (1983), điều trị phẫu thuật dị tật vách ngăn mũi có thể làm giảm sự sưng nề của niêm mạc mũi.



**Hình 3.5:** Cấu trúc vách ngăn mũi

Đa số các dị tật vách ngăn mũi đều có phối hợp với biến dạng của tháp mũi ngoài. Ở những bệnh nhân này thì phẫu thuật nên bao gồm chỉnh sửa cả phần tháp sụn và xương. Khi tháp mũi không cân đối, phần xương và phần di động của sụn được điều trị mang lại kết quả tốt. Trong các trường hợp khác, phẫu thuật cả phần tiểu trụ, cánh mũi, làm rộng cửa mũi trước và phục hồi cấu trúc của sống mũi được các tác giả áp dụng. Hầu như người ta không cho rằng ngay tức khắc bệnh có thể tiến triển tốt ngay được. Muốn cho mũi có chức năng trở lại bình thường và đẹp thì ta phải áp dụng phối hợp cả phương pháp phẫu thuật vách ngăn mũi và tháp mũi ngoài. Do đó để đạt được kết quả cao nhất thì phẫu thuật viên phải giỏi cả về kỹ thuật phục hồi cấu trúc vách ngăn mũi và phẫu thuật tháp mũi ngoài.

## 6. Phẫu thuật đối với polyp mũi

Chúng ta đều biết rằng cắt bỏ polyp mũi là biện pháp tốt nhất để cải thiện tình trạng của bệnh nhân viêm mũi dị ứng quanh năm có polyp mũi. Nó phục hồi lại chức năng thở và làm thông thương các xoang với các ngách mũi. Điều này sẽ cải thiện các triệu chứng thường xuất hiện như đau đầu, đau và căng tức ở mũi. Tình trạng nhiễm trùng mạn tính sẽ giảm xuống và đôi khi cảm giác ngứa cũng được phục hồi.

Tuy nhiên, polyp mũi rất dễ tái phát lại. Ngày nay, việc áp dụng thêm cả biện pháp điều trị bảo tồn (dùng corticoid toàn thân hoặc tại chỗ) có thể làm chậm quá trình đó lại nhưng không làm giảm tần suất tái phát.

Càng ngày người ta càng cho rằng phẫu thuật xương cuốn mũi mang lại hiệu quả cao nhất là ở những bệnh nhân có polyp mũi tái phát. Phẫu thuật này thường được thực hiện cả ở bên trong mũi và bên ngoài mũi và có thể được thực hiện chỉ cần với tiền mê và gây tê tại chỗ hoặc gây mê tùy trường hợp cụ thể. Một số phẫu thuật viên thích sử dụng phương pháp vi phẫu thuật hơn. Kết quả của phẫu thuật này là làm cho tất cả các tế bào của xoang sàng được cắt bỏ và lòng xoang được làm nhẵn sẽ được thông thương với ngách mũi giữa. Tùy theo từng trường hợp mà xương cuốn giữa được để lại, cắt bỏ một phần hay toàn bộ.

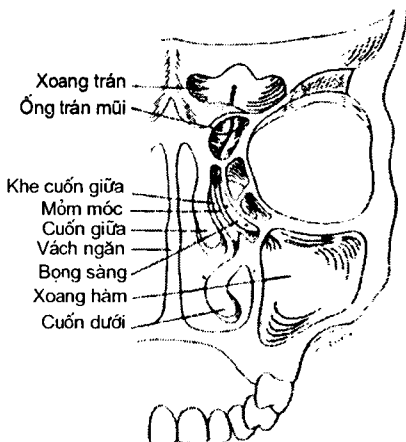
Từ hiệu quả của phương pháp phẫu thuật này, người ta có thể nhận thấy hầu hết các polyp mũi đều có nguồn gốc từ vùng xương sàng.

Phẫu thuật này cũng mang lại hiệu quả rất tốt và làm thông thoáng tối đa cho các xoang trán và xoang bướm.

## 7. Phẫu thuật xoang

Ở những bệnh nhân bị viêm xoang mà không đáp ứng với biện pháp điều trị bảo tồn thì biện pháp phẫu thuật nên được xem xét áp dụng. Mục đích của phẫu thuật xoang là:

1. Phục hồi lại các đường dẫn lưu của xoang.
2. Lấy bỏ niêm mạc bệnh lý không thể hồi phục được của xoang.



Hình 3.6: Cắt đứng ngang qua các xoang mũi

Trong nhiễm trùng mạn tính ở xoang hàm với quá trình bệnh chưa lâu thì phẫu thuật mở xoang hàm (phẫu thuật Claoue) có lẽ là thích hợp. Sử dụng phương pháp phẫu thuật này tức là ta tạo ra các lỗ thông mới vào ngách mũi dưới. Tuy nhiên, đặt một cái lỗ thông vào vị trí này thì nó cũng không được hợp sinh lý cho lắm, bởi vì vận động của biểu mô lông



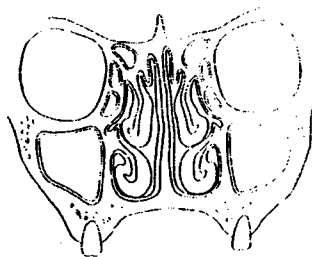
chuyển của niêm mạc xoang lại luôn có xu hướng thẳng tới khe mũi giữa. Do đó tốt nhất là cải thiện được sự dẫn lưu qua lỗ Ostium tự nhiên bằng cách áp dụng phẫu thuật mở các bông sàng hoặc mở rộng lỗ xoang Ostium ở khe giữa ra.

Theo quan điểm trước đây của nhiều tác thì mở xoang thông vào vách mũi dưới được chỉ định trong các nhiễm trùng xoang mạn tính để tháo mủ là hữu dụng nhất. Khi thấy các xoang sàng cũng bị viêm (qua X quang) hoặc có polyp mũi thì phẫu thuật xoang sàng cũng nên được đặt ra.

Phẫu thuật cổ điển Caldwell-Luc (mở thông và nạo vét cả xoang hàm và sàng) nên được dành cho những ca nặng mà polyp xoang đã rõ ràng. Nếu biện pháp này được áp dụng thì các niêm mạc bệnh lý không hồi phục sẽ bị lấy bỏ và đường dẫn của xoang sẽ có thể là qua lỗ Ostium (phối hợp với phẫu thuật xương sàng) hoặc qua một lỗ thông mới vào khe cuốn dưới sẽ được tạo lập.

Trước đây thường có xu hướng mở xoang theo đường cạnh mũi. Do có một tỷ lệ lớn bệnh nhân phần nản sau mổ là đau tại chỗ mổ nhiều, giảm cảm giác ở một vùng da mặt, đồng thời còn do tỷ lệ tái phát cao nên ngày nay đa số phẫu thuật viên thích mở vào xoang từ thành mũi dưới, qua rãnh lợi môi. Phương pháp này đảm bảo yêu cầu thẩm mỹ hơn song kỹ thuật cũng đòi hỏi phức tạp hơn và không cho phép có thể nhìn được vào toàn bộ hốc xoang.

## 8. Phẫu thuật xương cuốn mũi



Hình 3.7: Cắt đứng ngang qua các cuốn mũi

Xương cuốn mũi giữa và dưới đóng một vai trò quan trọng trong bệnh cảnh lâm sàng của viêm mũi dị ứng và viêm mũi vụn mạch. Xương cuốn giữa có thể có dạng lớn bẩm sinh. Trong khoảng 10% dân số thì cuốn giữa không chỉ là cái lá mỏng mà có dạng phồng lên thành bong xương xộp dày. Cả hai dạng cấu trúc giải phẫu này đều có thể bị sưng nề cùng với niêm mạc mũi, ảnh hưởng đến sự thông thương của các xoang và dẫn đến tạo sự tiếp xúc cố định một cách không sinh lý với vách ngăn mũi. Ở bệnh polyp mũi thì xương cuốn giữa luôn có liên quan chặt chẽ.

Ở những bệnh nhân bị viêm mũi dị ứng quanh năm thì tình trạng này phải được điều trị bằng phẫu thuật. Xương cuốn giữa khi có dạng bong phồng lên thì phải sửa lớp dưới niêm mạc bằng cách loại bỏ một phần cái bong đó cho nhỏ lại. Một kỹ thuật tương tự cũng được áp dụng khi xương cuốn giữa ở dạng xộp phồng to. Dù là polyp hay thoái hoá niêm mạc dạng polyp đều bị cắt bỏ và xương cuốn mũi sẽ được chỉnh sửa lại như mong muốn. Nhiều trường hợp, các tác giả kết hợp phương pháp này với phẫu thuật xoang sàng, vách ngăn mũi và đôi khi là cả với phẫu thuật xoang hàm mang lại kết quả rất khả quan.

Bệnh lý học của xương cuốn dưới khác biệt khá rõ rệt so với xương cuốn giữa. Sự phì đại của mô dưới niêm mạc và sự thoái hoá phì đại của niêm mạc ở cuốn dưới rất rõ nét, thường xuất hiện ở phần sau của xương cuốn. Bệnh lý diễn tiến có lẽ là do sự kích thích mạn tính của các chất tiết chảy qua ngách mũi giữa tới cửa mũi sau được thực hiện bởi sự vận động của hệ thống lông chuyển của niêm mạc mũi.

Sự sưng nề của cuốn mũi dưới có thể được làm giảm đi bởi nhiều loại thuốc khác nhau. Tuy nhiên, hiệu quả của các loại thuốc này chỉ là tạm thời và thường không làm thoả mãn người bệnh. Sau này nhiều phương pháp điều trị hiệu quả cao hơn đã được xem xét. Phẫu thuật lạnh và nhiệt có những lợi ích nhất định, nhưng rất dễ tái phát sau 6 - 12 tháng. Hơn nữa, kỹ thuật này nếu không làm đúng qui cách, còn có thể làm tổn hại đến

chức năng của mô dưới niêm mạc và niêm mạc. Khi điều này lặp lại nhiều lần, có thể thấy xuất hiện sự teo các xương cuốn, cùng với dị sản biểu mô, gây cảm giác khô rát và tạo vảy.

Do đó nhiều tác giả thích biện pháp phẫu thuật cắt bỏ mô phì đại hơn. Nó có hiệu quả kéo dài và cũng ít gây tổn hại hơn. Hiện nay, đơn giản và hiệu quả nhất là cắt bỏ nhu mô phì đại bằng dao điện một chiều. Polyp và những chỗ phì đại được loại bỏ, toàn bộ xương cuốn dưới được làm nhỏ lại và chỉnh sửa.

### **9. Phẫu thuật hệ thần kinh thực vật**

Sự kích thích các đầu mút thần kinh phó giao cảm ở niêm mạc mũi dẫn đến tăng tiết. Do đó cắt đứt sự chi phối của thần kinh phó giao cảm có thể làm giảm chảy mũi. Đầu tiên là Malcomson (1959), đã giới thiệu phương pháp cắt bỏ thần kinh Vidian theo đường đi qua xoang. Phương pháp này đã trở nên rất phổ biến nhờ công của Golding-Wood từ năm 1962. Kết quả mang lại khá tốt và có được hiệu quả kéo dài. Tuy nhiên, kinh nghiệm của các tác giả đều không đạt được mức thoả đáng. Nó cho thấy rằng ở hầu hết các ca, kết quả đạt được đều giảm sút sau 6-12 tháng, chắc là có sự phục hồi về phân bố thần kinh. Do đó phẫu thuật này chỉ được áp dụng cho những trường hợp đặc biệt.

Một số phẫu thuật viên đã thay đổi phương pháp và chỉ làm đông điện các sợi thần kinh ở hố chân bướm khẩu cái, do vậy bảo tồn được động mạch và các đầu mút thần kinh thực vật. Mặc dù là thủ thuật ít phức tạp hơn, nhưng phương pháp này không mang lại hiệu quả. Tuy nhiên phương pháp đông điện vẫn có thể làm được lặp lại khi bệnh tái phát.

## **Tài liệu tham khảo**

1. **Bộ môn dị ứng.** Chuyên đề dị ứng học, Tập I, NXB Y học, Hà Nội, 1998.

2. **Bộ môn sinh lý bệnh Trường Đại học Y Hà Nội.** Miễn dịch học, NXB Y học, Hà Nội, 1997.

3. **Phạm Thị Huệ,** “Khảo sát hàm lượng IgE trong huyết thanh người bình thường”, Tập san nội khoa, Số 4, tr. 6-8, 1982.

4. **Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Đình Hường, Đặng Đức Trạch, Lê Thế Trung.** Các khía cạnh miễn dịch học trong Y học, NXB Y Học, Hà Nội, 1992.

5. **Nguyễn Ngọc Lanh.** Những kỹ thuật cơ bản dùng trong miễn dịch học (tập 2). Bộ môn sinh lý bệnh, NXB Y học, Hà Nội, 1982.

6. **Ngô Ngọc Liên.** Giảm yếu tai mũi họng, Tập 2, Mũi xoang, NXB Y học, Hà Nội, 1997 .

7. **Phạm Bích Liên.** “Trị số tuyệt đối Tcd3 Tcd4 Tcd8 trên người bình thường qua máy Facs - Count”, Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học, Đại học Y Hà Nội, 1996, Tập 1.

8. **Lê Văn Phú, Lê Tú Anh.** Viêm mũi dị ứng (Bản dịch từ sách của Peter.B. Boggs). NXB Y học, Hà Nội, 2000 .

9. **Vũ Văn Sản.** Cẩm nang Tai Mũi Họng, (Bản dịch từ sách của Likhachep A.G.), NXB Y học, Hà Nội, 1993.

10. **Vũ Minh Thục, Vũ công Cường, Vũ Văn Sản, Phạm Văn Thức và cộng sự.** “Miễn dịch liệu pháp và ảnh hưởng của nó tới hệ thống miễn dịch của bệnh nhân VMDU”, Hội nghị chuyên ngành TMH, Hà Nội, 2000.

**11. Phạm Văn Thức, Vũ Văn Sản, Trương Thị An.** “Những kết quả bước đầu của phương pháp giảm miễn cảm đặc hiệu trong VMDU do bụi nhà và bụi lông vũ”, Báo cáo khoa học, Hội nghị giảng dạy và nghiên cứu miễn dịch học hàng năm lần IX., Hà Nội, 1999.

**12. Davies-R.** “Seasonal rhinitis, Rhinitis-mechanisms and management”, Royal society of Medicine Services Limited, 1989 pp.97-116.

**13. Del-Rio-Navarro-B.E.; Mercado-Ortiz-V.; Lerma-Ortiz-L.; et col.** “Comparison of 2 skin test methods for the diagnosis of allergic diseases”, *Rev-Allerg, Mex.*, Jul-Aug. 43 (4), 1996 pp.100-103.

**14. Droste-J.H.; Kerhof-M.; de-Monchy-J.G.; Schouten-J.P.; Rijken-B.** “Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study” *J-Allergy-Clin-Immunol*, Apr, 96,97, pp.922-932.

**15. Durham-S.R.**, “New insights into the mechanisms of immunotherapy”, *Eur-Arch-Otorhinolaryngol-Suppl.* (1) 64-67. M, 1995.

**16. Durham-S.R.; Till-S.J.** “Immunologic changes associated with allergen immunotherapy”, *J.Allergy and Clin. Immunol*, Aug. 102 (2), 1998, pp.157-164.

**17. Eccles-R.**, “Rhinomanometry and nasal challenge”. *Rhinitis- Mechanisms and management*, Br.Library Cataloging Publication Data. 189 Royal Society of Med. Service limited, pp.53-67.

**18. Heinrich-J.; Nowak-D.; Wasser-G.; Jorres-R.; Berger-J.; Magnussen-H.; Wichmann-H.E.**, “Age-dependent differences in the prevalence of allergic rhinitis and atopic sensitization between an eastern and a western German city”, *Allergy*. Jan. 53, 1998, pp.89-93.

**19. Holm-A.F.; Godhelp-T.; Fokkens-WJ.; Mulder-P.G. et col.** "Long-term effects of corticosteroid nasal spray on nasal inflammatory cells patients with perennial allergic rhinitis", *Clin. Exp. Allergy*, Oct. 29, 1999, pp.1356-1366.

**20. Kanthawatana-S.; Maturim-W.; Fooanan-S.; Trakultiva Korn-M.,** "Skin prick reaction and nasal provocation response in diagnostic of nasal allergy to the house dust mite", *Ann-Allergy-Asthma-Immunol*, Nov. 79 (5), 1997, pp.427-430.

**21. Kemeny-D.M.; Noble-A.; Holmes-B.J.; Diaz-Sanchez-D.; Lee -T.H,** "The role of CD8+ T cells in immunoglobulin E regulation", *Allergy*, 50, 1995, pp.9-14.

**22. Keneth-G.; Marshall and Elhamy-L.A.,** Disorders of the nose and paranasal sinuses, PGS publishing company, INC, Littleton, Massachusetts, 1986.

**23. Mackay-I,** Rhinitis-Mechanisms and management, Royal society of Med. Service, 1989.

**24. Mygind-N.; Weeke .B,** Allergic and Vasomoto rhinitis, clinical aspects, Workshop at Rigshospitalet, University of Copenhagen pp.15-21.

**25. Okuda-M.,** "Nasal provocation test", *Advances in Allergology* ,Oxford and New York, Pergamon Press, 1980, pp.125-131.

**26. Roitt -I.; Jonathan-B.; David-M.,** Immunology, Fifth edition, Published in 1993 by Mosby -Year Book Europe Limited, 1998.

**27. Roy- P.,** "The role of immunotherapy in respiratory allergic diseases", *J-Allergy-Clin-Immunol*, Feb, 1998, pp.S403-S404.

**28. Young -Y.K.,** "Allergic rhinitis", *Medical progress*, Vol 23, 11, 1996, pp.23-29 .



**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC**

**VIÊM MŨI DỊ ỨNG  
VÀ VIÊM MŨI VẬN MẠCH**

*Chịu trách nhiệm xuất bản*

**HOÀNG TRỌNG QUANG**

<i>Biên tập :</i>	BS. NGUYỄN LAN
<i>Sửa bản in:</i>	NGUYỄN LAN
<i>Trình bày bìa:</i>	CHU HÙNG
<i>Kt vi tính:</i>	TRẦN THANH TÚ



---

In 1000 cuốn, khổ 14,5x20,5cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.

Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 326-2010/CXB/6-44/YH.

In xong và nộp lưu chiểu quý II năm 2010.

*Tim đọc:*

❖ *Cấp cứu tai mũi họng*

*Tác giả: PGS. Lê Văn Lợi*

❖ *Cấp cứu tai mũi họng*

*Tác giả: PGS.TS. Phạm Khánh Hoà*

❖ *Các phẫu thuật tai mũi họng (Tập 1)*

❖ *Các phẫu thuật tai mũi họng (Tập 2)*

❖ *Các phẫu thuật tai mũi họng (Tập 3)*

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC**

Địa chỉ: 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội

Tel: 04.7.625922 - 7.625934 - Fax: 04.7625923

Website: [www.xuatbanyhoc.vn](http://www.xuatbanyhoc.vn)

E-mail: [Xuatbanyhoc@fpt.vn](mailto:Xuatbanyhoc@fpt.vn)

Chi nhánh: 699 Trần Hưng Đạo - Quận 5 - TP. Hồ Chí Minh

Điện thoại: 08.9235648 \* Fax: 08.9230562



**GIÁ: 29.000Đ**