
Overview

The Overview of Obstructive Sleep Apnea (OSA) Syndrome in Children with Asthma

Duong Quy Sy^{1*}, Nguyen Ngoc Quynh Le², Nguyen Hoang Yen³,
Nguyen Thi Thanh Mai⁴, Le Thi Minh Huong²

¹Lam Dong Medical College, 16 Ngo Quyen, Da Lat, Lam Dong, Vietnam

²Vietnam National Children's Hospital, No 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

³Phu Tho General Hospital, D. Tan Dan, Viet Tri City, Phu Tho, Vietnam

⁴Hanoi Medical University, No 1, Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 29 November 2020

Revised 25 December 2020, Accepted 26 December 2020

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) syndrome is the most common of respiratory disorders during sleep. OSA in children is considered as one of causes inducing health problem in children. OSA is common in children from 2 to 8 years old and usually associated with the development of lymphoid tissue around the upper airway in children. OSA is also frequent among children with asthma. Recent studies showed that both OSA and asthma have been involved in inflammatory diseases of the upper and lower respiratory tract. The obstructive symptoms of these two diseases can be the same, making it difficult to diagnose and treat. Furthermore, OSA can affect the effectiveness of asthma control, and conversely, the severity of asthma increases the OSA symptoms. OSA is a comorbid disease and a risk factor of difficult-to-treat asthma. In children with asthma, clinicians should do early diagnosis and accurate treatment of OSA when these patients have suspicious symptoms.

Keywords: Obstructive sleep apnea; Asthma; Apnea-Hypopnea

* Corresponding author.

E-mail address: sduongquy.jfvp@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v4i6.270>

Tổng quan về ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ em bị hen phế quản

Dương Quý Sỹ^{1*}, Nguyễn Ngọc Quỳnh Lê², Nguyễn Hoàng Yến³,
Nguyễn Thị Thanh Mai⁴, Lê Thị Minh Hương²

¹Trường Cao đẳng Y tế Lâm Đồng, 16 Ngô Quyền, Đà Lạt, Lâm Đồng, Việt Nam

²Bệnh viện Nhi Trung ương, Số 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

³Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ, Phường Tân Dân, TP. Việt Trì, Tỉnh Phú Thọ, Việt Nam

⁴Đại học Y Hà Nội, Số 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 29 tháng 11 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 25 tháng 12 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 26 tháng 12 năm 2020

Tóm tắt

Hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (NTTNKN) là dạng phổ biến nhất của rối loạn hô hấp trong khi ngủ. NTTNKN ở trẻ em được coi là một trong những nguyên nhân gây ra các vấn đề sức khỏe nghiêm trọng ở trẻ em. Bệnh thường gặp ở trẻ từ 2- 8 tuổi và liên quan với sự phát triển của mô bạch huyết quanh đường hô hấp trên ở trẻ em. Đặc biệt NTTNKN rất thường gặp ở trẻ em bị hen phế quản (HPQ). Các nghiên cứu gần đây cho thấy HPQ và NTTNKN đều là bệnh lý viêm đường hô hấp trên và đường hô hấp dưới. Các triệu chứng tắc nghẽn của 2 bệnh này có thể giống nhau gây khó khăn cho việc chẩn đoán và điều trị. Hơn nữa, NTTNKN có thể ảnh hưởng đến hiệu quả kiểm soát HPQ, và ngược lại, mức độ nặng của hen làm tăng biểu hiện NTTNKN. NTTNKN là bệnh đồng mắc và là yếu tố nguy cơ của bệnh hen khó trị. Ở những trẻ HPQ, thầy thuốc lâm sàng cần chẩn đoán sớm NTTNKN và điều trị kịp thời khi trẻ có những dấu hiệu nghi ngờ.

Từ khóa: Ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ; Hen phế quản; Ngưng thở - giảm thở.

1. Mở đầu

Hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (NTTNKN) được định nghĩa là sự lặp đi lặp lại hiện tượng tắc nghẽn một phần hay hoàn toàn đường hô hấp trên trong khi ngủ dẫn đến hậu quả giảm thở hoặc ngưng thở hoàn toàn kèm theo những gắng sức hô hấp. NTTNKN là dạng phổ biến nhất của rối loạn hô hấp trong khi ngủ. Trong những năm gần đây NTTNKN ở trẻ em được coi là

một trong những nguyên nhân gây ra các vấn đề sức khỏe nghiêm trọng, chiếm tỷ lệ từ 1- 5% các bệnh gặp ở trẻ em.

Bệnh thường gặp ở trẻ từ 2 - 8 tuổi và liên quan với sự phát triển của mô bạch huyết quanh đường hô hấp trên ở trẻ em. Đặc biệt NTTNKN rất thường gặp ở trẻ em bị hen phế quản (HPQ).

HPQ là một trong những bệnh lý mạn tính thường gặp nhất ở cả người lớn và trẻ em. Theo số liệu của Tổ chức Y tế Thế giới, tỷ lệ HPQ ở trẻ em là 10 - 12% và có xu hướng gia tăng, đặc biệt tại các nước châu Á. Các nghiên cứu gần đây cho thấy HPQ và NTTNKN đều là bệnh lý viêm đường hô

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: sduongquy.jfvp@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v4i6.270>

hấp trên và đường hô hấp dưới. Các triệu chứng tắc nghẽn của 2 bệnh này có thể giống nhau gây khó khăn cho việc chẩn đoán và điều trị. Hơn nữa, NTTNKN có thể ảnh hưởng đến hiệu quả kiểm soát HPQ, và ngược lại, mức độ nặng của hen làm tăng nặng biểu hiện NTTNKN. Các tác giả coi NTTNKN là bệnh đồng mắc và là yếu tố nguy cơ của bệnh hen khó trị. Ở những trẻ HPQ, thầy thuốc lâm sàng cần chẩn đoán sớm NTTNKN và điều trị kịp thời khi trẻ có những dấu hiệu nghi ngờ.

NTTNKN gây giảm oxy máu gián đoạn về đêm ở trẻ, từ đó gây ra các rối loạn sinh bệnh học trên huyết động học, chuyển hóa và tâm thần-vận động. Nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời, trẻ NTTNKN sẽ chậm lớn, chậm phát triển hơn các trẻ khác, có các biến chứng nặng nề lên hệ tim mạch, thần kinh... làm giảm chất lượng cuộc sống của trẻ. Đặc biệt, NTTNKN có thể gây chậm phát triển tâm thần-vận động, giảm khả năng tập trung chú ý, sa sút trong học tập và trí nhớ. Ngoài ra trẻ bị NTTNKN có thể mắc chứng hiếu động quá mức hoặc trầm cảm. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy trẻ NTTNKN thường gia tăng tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của các rối loạn hành vi so với trẻ không NTTNKN.

2. Tổng quan về hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ ở trẻ em

Ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (NTTNKN) là một rối loạn được đặc trưng bởi những đợt ngưng hoặc giảm thở kéo dài từ 10 giây trở lên, lặp đi lặp lại trong lúc ngủ mặc dù các cơ hô hấp đã gắng sức. Ngưng thở và giảm thở có thể cùng xảy ra trong khi ngủ nhưng thuật ngữ “ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ” được sử dụng chung thay cho thuật ngữ cũ trước đây là “ngưng-giảm thở khi ngủ do tắc nghẽn”. “Hội chứng NTTNKN” là thuật ngữ dùng để chỉ sự kết

hợp của NTTNKN và những biểu hiện khác như triệu chứng buồn ngủ quá mức vào ban ngày.

2.1. Cơ chế bệnh sinh

2.1.1. Vai trò của đường hô hấp trên trong cơ chế bệnh sinh NTTNKN

Đường hô hấp trên có chức năng thông khí, phát âm và nuốt. Để đảm nhận các chức năng này, đường hô hấp trên có cấu tạo giải phẫu và điều khiển thần kinh chuyên biệt. Phần từ khẩu cái cứng đến hầu có khả năng thay đổi hình dạng, đường hô hấp trên sẽ đóng lại khi nuốt, nói và đây cũng là đặc điểm tiềm tàng của hẹp, tắc đường hô hấp trên khi ngủ. Đường dẫn khí trên ở người thường không có các cấu trúc xương hoặc sụn nâng đỡ, nhất là vùng hầu nên dễ bị xẹp và tắc nghẽn trong khi ngủ.

2.1.2. Vai trò của các yếu tố thuộc về cấu trúc sọ - mặt trong bệnh sinh NTTNKN

Mọi thay đổi của các thành phần giải phẫu khu vực đường hô hấp trên có xu hướng gây hẹp đường hô hấp trên là yếu tố đầu tiên được đề cập đến trong cơ chế bệnh sinh NTTNKN. Một trong những yếu tố gây NTTNKN ở trẻ em là các bất thường về giải phẫu vùng hàm mặt làm giảm đáng kể kích thước đường hô hấp trên và những cơ chế làm tăng khả năng xẹp đường hô hấp trên. Các yếu tố giải phẫu bao gồm các bất thường vùng sọ mặt như: hàm dưới nhỏ, cằm lẹm, phì đại lưỡi... Đây là nguyên nhân những trẻ có hội chứng bất thường sọ mặt (hội chứng Down, hội chứng Crouzon, hội chứng Apert và hội chứng Pierre-Robin), chứng bại não, rối loạn thần kinh cơ, bệnh hồng cầu lưỡi liềm, sọ nhỏ, bất sản sụn... có nguy cơ cao về NTTNKN.

2.1.3. Vai trò của các yếu tố thuộc về mô mềm trong bệnh sinh NTTNKN

VA và amidan phát triển dần trong suốt thời thơ ấu, trong khi ranh giới xương của đường hô hấp trên từ từ mở rộng. Trong

khoảng từ 3 đến 8 tuổi, kích thước VA và amidan lớn nhất liên quan đến kích cỡ đường thở trên, làm cho đường hô hấp trên hẹp. Sự chênh lệch về kích thước này trùng khớp với thời điểm tần suất của NTTNKN cao nhất ở trẻ em. Tuy nhiên có một số trẻ bị phì đại VA-amidan nhưng không bị NTTNKN hoặc thậm chí không ngáy trong khi ngủ.

Ngoài phì đại VA-amidan, trẻ em NTTNKN cũng cho thấy có tăng sản của các mô bạch huyết ở các vùng khác của đường thở, các hạch bạch huyết ở ngoài vòng đai của Waldeyer, hạch hạnh nhân lưỡi. Hoặc các bất thường đường hô hấp trên như viêm mũi, lệch vách ngăn mũi, tràn dịch tai giữa, và viêm xoang cũng được mô tả ở trẻ bị NTTNKN.

2.2. Chẩn đoán NTTNKN ở trẻ em

2.2.1. Đa ký hô hấp

Hiện tại, có hai phương tiện thường dùng để chẩn đoán xác định NTTNKN là đa ký hô hấp và đa ký giấc ngủ. Đa ký giấc ngủ là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán NTTNKN, giúp xác định mức độ nặng và đánh giá các rối loạn giấc ngủ khác có thể cùng hiện diện với NTTNKN. Đa ký giấc ngủ giúp ghi đồng thời nhiều tham số sinh lý liên quan đến trạng thái thức và ngủ. Tuy nhiên đa ký giấc ngủ thường khó triển khai do đòi hỏi xây dựng phòng đo và các trang thiết bị đi kèm. Do đó, đa ký hô hấp (respiratory polygraphy) là một phương pháp thay thế đa ký giấc ngủ để chẩn đoán NTTNKN. Đa ký hô hấp có thể được thực hiện ở phòng khám ngoại trú hoặc trong bệnh viện, kỹ thuật này đơn giản hơn, ít tốn kém hơn so với đa ký giấc ngủ. Các phép đo thông thường bao gồm: dòng khí thở ra, các gắng sức hô hấp, độ bão hòa oxy máu, nhịp tim.

Đa ký hô hấp cho phép chẩn đoán nhanh hội chứng NTTNKN hoặc chỉ là ngáy

thông thường. Với trẻ dưới 18 tuổi, chẩn đoán NTTNKN nếu chỉ số giảm thở - ngưng thở AHI ≥ 01 lần/ giờ.

2.2.2. Chẩn đoán mức độ nặng NTTNKN ở trẻ em.

Độ nặng của NTTNKN được xác định dựa trên chỉ số giảm- ngưng thở (AHI).

Bảng 1. Độ nặng của NTTNKN ở trẻ dưới 18 tuổi

Bình thường	AHI ≤ 1 lần giảm-ngưng thở/giờ ngủ
Nhẹ	AHI từ 1 đến ≤ 5 lần giảm-ngưng thở/giờ ngủ
Trung bình	AHI từ 5 đến ≤ 10 lần giảm-ngưng thở/giờ ngủ
Nặng	AHI > 10 lần giảm-ngưng thở/giờ ngủ

3. Mối liên quan giữa NTTNKN và hen phế quản

3.1. Hen phế quản ở trẻ em

3.1.1. Định nghĩa

Chiến lược Toàn cầu về Phòng chống Hen phế quản (Global Initiative for Asthma – GINA) đã đưa ra định nghĩa hen bao quát, ngắn gọn, dễ hiểu và thực tế: “Hen là một bệnh lý đa dạng, thường có đặc điểm viêm đường dẫn khí mạn tính. Nó được xác định bởi tiền sử có các triệu chứng hô hấp như khò khè, khó thở, nặng ngực và ho, các triệu chứng này thay đổi theo thời gian và cường độ, cùng với sự giới hạn luồng khí thở ra dao động”.

3.1.2. Chẩn đoán hen phế quản ở trẻ em

Chẩn đoán theo GINA 2020: dựa vào các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên cơ sở

thăm khám một cách hệ thống cẩn thận và khai thác toàn diện bệnh sử.

Khai thác tiền sử gia đình và bản thân:

- Tiền sử bản thân và gia đình: khai thác tiền sử các bệnh dị ứng như: chàm, viêm mũi dị ứng, viêm da dị ứng, chàm thể tạng, hen phế quản.

- Hoặc tiền sử có một trong các biểu hiện sau: ho, đặc biệt ho nhiều về đêm, khò khè tái phát nhiều lần. Các triệu chứng trên thường xảy ra và/hoặc nặng lên về đêm hoặc tiếp xúc với các dị nguyên hô hấp, có đáp ứng với các thuốc giãn phế quản.

Các triệu chứng lâm sàng:

- Triệu chứng cơ năng: ho, khò khè, khạc đờm, nặng ngực, khó thở tái đi tái lại và thường xảy ra nặng hơn vào ban đêm làm trẻ phải thức giấc.

- Triệu chứng thực thể: phát hiện các dấu hiệu cơn hen cấp.

Các thăm dò cận lâm sàng: tiêu chuẩn vàng là đo chức năng hô hấp

- Thăm dò chức năng hô hấp: giúp cho chẩn, theo dõi trong quá trình điều trị và dự phòng hen phế quản. Rối loạn thông khí tắc nghẽn đường thở được đánh giá bằng các thông số sau:

- + FEV1 < 80% so với lý thuyết
- + Chỉ số Tiffeneau (FEV1/VC) < 80% so với lý thuyết
- + Khi tắc nghẽn đường thở nhỏ được đánh giá bằng các thông số sau:
 - FEF25-57 \leq 60% so với lý thuyết
 - MEF25 hoặc MEF50 \leq 60% so với lý thuyết.

+ Test phục hồi phế quản: đo chức năng thở ra tối đa trong giây đầu tiên trước và sau khi dùng salbutamol dưới dạng phun hít với liều lượng 200 μ g sau 10-20 phút. Nếu FEV1 tăng trên 12% (hoặc trên 200ml) thì coi là test phục hồi phế quản dương tính chứng tỏ loại thông khí tắc nghẽn có đáp ứng với thuốc giãn phế quản: nghĩ đến hen

- Lưu lượng đỉnh (PEF): nghĩ đến hen khi giá trị đo buổi sáng giảm hơn 20% so với giá trị đo buổi chiều hôm trước.

- Đo sức cản đường thở: trong hen phế quản đường kính đường thở giảm do co thắt phế quản dẫn đến gia tăng sức cản đường thở.

3.1.3. Điều trị dự phòng hen phế quản ở trẻ em

• Nội dung điều trị dự phòng: Điều trị dự phòng hen theo mức độ nặng nhẹ của bệnh theo khuyến cáo của GINA.

Bậc 1 (Hen nhẹ, ngắt quãng): Không cần dùng thuốc điều trị dự phòng; dùng thuốc cắt cơn phối hợp ICS ngắn ngày.

Bậc 2 (Hen nhẹ, dai dẳng): Chỉ dùng một loại thuốc dự phòng con nếu cần, đó là sử dụng ICS, hoặc cromone, hoặc kháng Leucotrien.

Bậc 3 (Hen vừa, dai dẳng): Phối hợp ICS, với một trong các loại thuốc khác như LABA dạng hít hoặc kháng leucotrien.

Bậc 4 (Hen nặng, dai dẳng): Dùng liều cao ICS phối hợp với LABA dạng hít, cộng với thuốc kháng Leucotrien.

• Nguyên tắc và chu trình kiểm soát hen:

Phác đồ điều trị hen theo 5 bước dựa trên mức độ kiểm soát hen chính thức được GINA đề xuất từ năm 2006 và được cập nhật hàng năm. Mức độ điều trị (liều lượng và số lượng thuốc sử dụng) sẽ tăng dần theo từng bước. Từ bước 2 đến 5 bắt đầu sử dụng các thuốc dự phòng hen. Mục tiêu điều trị là đạt được và duy trì kiểm soát hen. Nếu hen không được kiểm soát cần kiểm tra kỹ thuật xịt thuốc, việc tuân thủ điều trị, tăng bậc điều trị hen nếu không đạt được kiểm soát. Giảm bậc điều trị nếu kiểm soát hen ít nhất 3 tháng.

3.2. Mối liên quan giữa hen phế quản và NTTNKN ở trẻ em

Trong những năm vừa qua, rất nhiều tác giả đã nghiên cứu mối liên quan giữa NTTNKN với các bệnh lý đường hô hấp dưới đặc biệt là HPQ do hai bệnh này có nhiều điểm tương đồng về cơ chế bệnh sinh, tần suất xuất hiện, điều trị. Các nghiên cứu đều cho thấy hai bệnh này là hai bệnh đồng mắc và đều là tình trạng viêm mạn tính đường thở. Tại Việt Nam, tỷ lệ NTTNKN trong nhóm bệnh nhân hen phế quản là 65,9%; Tỷ lệ NTTNKN tăng lên rõ rệt ở nhóm bệnh nhân hen nặng [1].

3.2.1. Ảnh hưởng của hen phế quản lên NTTNKN

Cơ chế cơ học

Các nghiên cứu sinh lý cho rằng có sự gia tăng sức cản đường thở về đêm ở bệnh nhân hen do giảm thể tích cặn chức năng và thể tích khí thở ra trong khi ngủ, đặc biệt là trong giấc ngủ với chuyển động mắt nhanh (REM) [17]. Điều này gây ra tình trạng xẹp đường thở trên và làm trầm trọng thêm tình trạng ngáy và ngưng thở ở bệnh nhân NTTNKN.

Các bệnh đồng mắc ở mũi

Bệnh nhân hen có tỷ lệ mắc viêm mũi dị ứng và không dị ứng, polyp mũi cao hơn người bình thường. Các tình trạng viêm ở mũi làm tăng sức cản đường thở trên, làm nặng thêm các triệu chứng của NTTNKN. Nghiên cứu của tác giả Chirakalwasan và cộng sự cho thấy tình trạng phù nề xoang mũi trong viêm mũi dị ứng làm tăng tỷ lệ xuất hiện NTTNKN gấp 1,8 lần [2].

Béo phì

Béo phì là một trong các yếu tố nguy cơ của NTTNKN ở trẻ em và người lớn. Nghiên cứu của Peppard và cộng sự cho thấy cân nặng tỷ lệ thuận với độ lớn của chỉ số AHI, cân nặng tăng 10% sẽ làm tăng chỉ số AHI 32% [3]. Cân nặng tăng lên 10% sẽ

làm tăng nguy cơ xuất hiện NTTNKN mức độ trung bình đến nặng gấp 6 lần [3]. Một nghiên cứu trước đây cho thấy với mỗi ngưỡng tăng trong chỉ số BMI của $1\text{kg}/\text{m}^2$ so với BMI trung bình so với tuổi và giới tính, nguy cơ NTTNKN tăng lên 12%. Béo phì làm tăng tần suất và mức độ nặng của cơn hen cấp và khó kiểm soát các triệu chứng hen.

Hít khói thuốc lá

Khói thuốc lá được coi là một yếu tố nguy cơ của cả hen phế quản và NTTNKN ở trẻ em. Khói thuốc lá gây phù nề đường thở, làm tăng sức cản đường thở và làm nặng thêm tình trạng co thắt đường thở. Do đó, tình trạng viêm có thể làm tăng sức cản của đường hô hấp trên và tình trạng xẹp đường thở khi ngủ, làm trầm trọng thêm hội chứng ngưng thở khi ngủ.

Vai trò của corticoid

Corticosteroid dạng hít hoặc đường uống vẫn là một trong các biện pháp kiểm soát hen. Yigla và cộng sự đã báo cáo tỷ lệ mắc NTTNKN cao ở những bệnh nhân HPQ không ổn định được điều trị bằng corticosteroid đường uống kéo dài hoặc thường xuyên [4]. Cơ chế của corticosteroid ảnh hưởng đến đường thở bao gồm: corticosteroid dạng hít gây lắng đọng chất béo trong và xung quanh đường thở trên, thu hẹp diện tích đường thở; gây tổn thương cơ giãn đường thở, ảnh hưởng đến sự giãn nở của đường thở và có thể làm trầm trọng thêm bệnh béo phì.

3.2.2. Ảnh hưởng của NTTNKN lên hen phế quản

Thiếu oxy ngắt quãng

Các đợt tắc nghẽn một phần hoặc hoàn toàn đường hô hấp trên lặp đi lặp lại trong khi ngủ do NTTNKN sẽ dẫn đến tình trạng thiếu oxy ngắt quãng và tái oxy hóa. Hậu

quả dẫn đến các phản ứng oxy hóa phức tạp, tăng phản ứng viêm, tăng trương lực giao cảm và rối loạn chức năng nội mô, dẫn đến tái cấu trúc phế quản. Điều này làm nặng thêm tình trạng hen của trẻ em bị HPQ.

NTTNKN và phản ứng viêm toàn thân

Các nghiên cứu cho thấy NTTNKN làm tăng phản ứng viêm tại chỗ và toàn thân. Phản ứng viêm tại chỗ do các cơ chế cơ học gây tổn thương niêm mạc do ngáy. Phản ứng viêm toàn thân đặc trưng bởi sự gia tăng các cytokin và chemokin tiền viêm như TNF- α , CRP, IL-6. Nghiên cứu của Nadeem và cộng sự cũng cho thấy bệnh nhân NTTNKN có nồng độ các chất gây viêm trong máu cao hơn so với nhóm chứng là người khỏe mạnh [5]. Khi tình trạng viêm quá mức ở đường thở dưới, nó có thể dẫn đến bệnh hen, làm tăng nguy cơ xuất hiện cơn hen cấp tính hoặc cơn hen ác tính gây tử vong ở trẻ HPQ.

Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF)

Một số tác giả cho rằng các yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu có thể đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của cả bệnh hen và NTTNKN. VEGF là một glycoprotein nhạy cảm với tình trạng thiếu oxy, do đó NTTNKN và hen có thể thúc đẩy sự xuất hiện yếu tố này. Ngược lại, VEGF góp phần gây viêm phế quản, tăng đáp ứng và tái tạo mạch máu ở những bệnh nhân HPQ.

Leptin

Leptin là một protein được sản xuất từ mô mỡ lưu thông trong hệ mạch máu và hoạt động trên vùng dưới đồi để tạo cảm giác no và tăng cường trao đổi chất. Nồng độ leptin tăng cao ở bệnh nhân NTTNKN. Bên cạnh đó, một số tác giả tìm thấy bằng chứng về việc sản xuất leptin cục bộ trên

đường hô hấp đã hỗ trợ quan điểm cho rằng leptin đóng vai trò quan trọng trong quá trình hô hấp, phát triển phổi và cơ chế bệnh sinh của các bệnh hô hấp khác nhau. Sideleva và cộng sự kết luận rằng leptin có thể góp phần làm tăng phản ứng của đường thở, cùng với sự gia tăng nồng độ leptin huyết thanh được quan sát thấy trên bệnh nhân NTTNKN, hormon này được gợi ý là có liên quan đến các đợt cấp của hen trên bệnh nhân NTTNKN [6].

NTTNKN- trào ngược dạ dày thực quản

Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ trào ngược dạ dày thực quản gặp ở 58 - 62% bệnh nhân NTTNKN. Sự gia tăng đáng kể áp suất âm do tắc nghẽn đường thở trên có thể dẫn đến sự di chuyển ngược của các chất chứa trong dạ dày gây trào ngược dạ dày thực quản. Trào ngược dạ dày-thực quản gây ra do NTTNKN có thể đóng một vai trò quan trọng trong các triệu chứng hen. Trào ngược dạ dày-thực quản có thể trực tiếp gây cơn hen do tổn thương niêm mạc đường hô hấp bởi các hạt hơi nước có chứa axit và pepsin của dạ dày hoặc axit mật và trypsin của tá tràng. Mặt khác, trào ngược dạ dày thực quản gián tiếp gây hen thông qua cơ chế trung gian mơ hồ hoặc phản xạ co thắt phế quản. Tuy nhiên, mối liên hệ giữa hen - NTTNKN - trào ngược dạ dày - thực quản ở trẻ em vẫn còn phức tạp.

Ngủ ngáy

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng ngáy lặp đi lặp lại có thể gây tổn thương mô mềm xung quanh đường thở trên và mũi do tần số rung của nó và dẫn đến viêm đường thở. Ngoài chấn thương cơ học, sự gia tăng âm thanh phế vị trong các đợt ngưng thở trong NTTNKN sẽ kích hoạt các thụ thể muscarinic trong đường thở trung tâm, dẫn đến co thắt phế quản và các cơn hen về đêm.

Gián đoạn giấc ngủ

Nhiều tác giả lập luận rằng sự xáo trộn trong cấu trúc giấc ngủ có thể góp phần vào sự tương tác hai chiều giữa NTTNKN và hen. Giấc ngủ bị gián đoạn và thường xuyên bị kích thích do NTNTKN có khả năng gây tăng sức cản đường thở và làm giảm phản ứng kích thích đối với sự co thắt phế quản. Hơn nữa, các nghiên cứu ban đầu về rối loạn giấc ngủ đã chứng minh rằng những bệnh nhân bị hen thở không đều trong giấc ngủ REM (giảm nhịp thở, ngưng thở và tăng thở) so với những bệnh nhân không bị hen [29]. Điều này có thể liên quan đến sự gia tăng hoạt tính phó giao cảm(cholinergic) xảy ra trong giấc ngủ REM, từ đó điều chỉnh kích thích và phản ứng của đường hô hấp dưới.

4. Mọi liên quan về điều trị giữa hen phế quản và NTTNKN

4.1.Thở máy áp lực dương trong điều trị NTTNKN

Thở máy áp lực dương (CPAP) được chỉ định trong điều trị NTTNKN từ những năm 1980 của thế kỷ trước. Máy sử dụng áp lực dương để duy trì đường thở không bị xẹp và làm giảm đáng kể các biến cố hô hấp và các hậu quả liên quan của chúng trong khi ngủ. Do đó CPAP loại bỏ hoặc làm giảm tình trạng thiếu oxy liên tục mãn tính và sự phân mảnh giấc ngủ được quan sát thấy trong các trường hợp ngưng thở. Nghiên cứu gần đây của Kauppi và cộng sự khảo sát hiệu quả của CPAP đối với bệnh nhân NTTNKN. Trong nghiên cứu trên, các tác giả khảo sát thấy tỷ lệ NTNTKN đồng mắc hen phế quản là 13%. Sau khi sử dụng CPAP để điều trị NTTNKN, mức độ nghiêm trọng của hen do bệnh nhân tự báo cáo giảm đáng kể từ 48,3 (29,6) xuống 33,1

(27,4) ($p < 0,001$), và điểm ACT tăng đáng kể từ 15,35 (5,3) lên 19,8 (4,6) ($p < 0,001$) dù không có sự thay đổi chỉ số khối cơ thể (BMI) [31]. Hơn nữa, trong số bệnh nhân thở máy CPAP, tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc cắt cơn hen giảm từ 36% xuống 8% ($p < 0,001$) [7]. Tuy nhiên ở trẻ em việc điều trị NTTNKN bằng CPAP chỉ được chỉ định trong một số trường hợp đặc biệt vì khả năng dung nạp của trẻ rất thấp và thở máy CPAP kéo dài sẽ ảnh hưởng đến sự phát triển của hình thể khuôn mặt.

4.2.Phẫu thuật cắt amidan - nạo VA điều trị NTTNKN

Cắt amidan và nạo VA được coi là phương pháp điều trị ưu tiên cho bệnh nhi có NTNTKN [8]. Trong 5 năm qua, nhiều tác giả đã nghiên cứu xem cắt amidan có thể cải thiện các triệu chứng hen ở trẻ em hay không. Bhattacharjee và cộng sự đã nghiên cứu trên nhóm trẻ em độ tuổi từ 3 đến 17 tuổi [9]. Tổng số 13.506 trẻ em mắc bệnh hen đã trải qua phẫu thuật cắt amidan (AT+) được đưa vào nghiên cứu và 27.012 trẻ em mắc bệnh hen không cắt amidan (AT-) đưa vào nhóm chứng. Khoảng 27% bệnh nhân trong nhóm AT + có một số dạng rối loạn thở khi ngủ bao gồm ngưng thở khi ngủ, ngáy hoặc rối loạn giấc ngủ. Kết quả cho thấy nhóm AT+ giảm 30,2% đợt cấp của hen phế quản ($p < 0,0001$) và giảm 37,9% mức độ nặng của bệnh hen ($p < 0,0001$). Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng số lần đến khám cấp cứu liên quan đến hen và nhập viện liên quan đến bệnh hen giảm xuống đáng kể lần lượt là 25,6% ($p < 0,0001$) và 35,8% ($p = 0,02$) [9]. Ngược lại, không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị hen trong nhóm không cắt amidan (AT-). Tóm lại, cắt amidan điều trị NTNTKN sẽ cải thiện kết quả điều trị hen và sau đó sẽ giảm việc sử dụng các thuốc điều trị hen ở trẻ em.

Trong nghiên cứu khác của Kheirandish-Gozal và cộng sự trên 92 trẻ em hen phế quản từ 3 đến 10 tuổi có kết quả kiểm soát kém với tần suất cơn hen cấp trung bình mỗi năm là $3,4 \pm 0,4$ cơn/ năm đi đo đa ký giấc ngủ [10]. Kết quả cho thấy 58 trẻ hen có NTTNKN (với AHI > 5 lần/ giờ) chiếm tỷ lệ 63% [10]. Ba mươi lăm trẻ NTTNKN đồng mắc hen phế quản đã được cắt amidan (AT+) và các tác giả tiến hành so sánh hiệu quả kiểm soát hen trước và 1 năm sau cắt amidan. Số liệu cho thấy tần suất cơn hen cấp giảm rõ rệt ở nhóm cắt amidan từ $4,1 \pm 1,3$ cơn/năm xuống $1,8 \pm 1,4$ cơn/năm ($p < 0,0001$). Tuy nhiên, không có thay đổi nào về hiệu quả kiểm soát hen trong nhóm không có NTTNKN. Tác giả kết luận rằng điều trị NTTNKN cải thiện đáng kể về mức độ nghiêm trọng của bệnh hen ở trẻ NTTNKN đồng mắc hen phế quản [10].

4.3. Liệu pháp chống viêm

Các nghiên cứu trên trẻ em mắc NTNTKN cho thấy NTNTKN có liên quan đến các phản ứng viêm toàn thân và viêm khu trú tại đường thở trên. Phản ứng viêm hệ thống do NTNTKN biểu hiện bởi tăng tình trạng CRP trong huyết tương, tăng số lượng bạch cầu trung tính trong đờm, tăng nồng độ cysteinyl leukotrien trong nước tiểu và tăng mức độ leukotrien và prostaglandin trong khí thở ra ở trẻ em mắc NTNTKN [11]. Phản ứng viêm tại chỗ trên đường hô hấp trên ở trẻ em mắc NTTNKN biểu hiện bằng tăng cytokin tiền viêm TNF- α , IL-6, IL-1 α và tăng tế bào T và giảm tế bào B trong mô amidan, tăng biểu hiện các thụ thể với leukotrien trong amidan, tăng biểu hiện các thụ thể với cysteinyl leukotrien trên tế bào T được sản xuất từ amidan và tăng điều hòa các thụ thể với glucocorticoid trong amidan.

Các liệu pháp chống viêm nhằm làm giảm phì đại VA - amidan và giảm viêm đường hô hấp trên đã được dùng để điều trị

NTTNKN ở trẻ em. Steroid toàn thân ngắn ngày không có tác dụng điều trị NTTNKN và steroid toàn thân kéo dài gây nhiều tác dụng phụ toàn thân. Do đó steroid dạng xịt tại mũi và thuốc đối kháng thụ thể leukotriene đã được lựa chọn và có hiệu quả trong điều trị NTTNKN mức độ nhẹ đến trung bình.

4.4. Corticosteroid dạng xịt tại mũi

Trong thập kỷ qua, nhiều nghiên cứu cho thấy corticosteroid dạng xịt tại mũi có hiệu quả trong việc làm giảm các triệu chứng của NTNTKN và giảm kích thước của amidan. Mặt khác, corticosteroid xịt tại mũi còn có hiệu quả làm các tắc nghẽn do viêm mũi dị ứng; giảm tình trạng ngưng thở thường gặp ở trẻ ngưng thở. Corticosteroid xịt tại mũi cũng được chứng minh là làm giảm kích thước amidan, không phụ thuộc vào cơ địa dị ứng của từng cá nhân. Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi trên 62 trẻ em mắc NTNTKN mức độ nhẹ chẩn đoán bằng đa ký giấc ngủ được điều trị bằng budesonide xịt mũi. Các bệnh nhân được đo đa ký giấc ngủ và chụp X-quang đánh giá kích thước của amidan. Kết quả cho thấy điều trị 6 tuần với budesonide tại mũi làm giảm mức độ nghiêm trọng của NTNTKN và giảm mức độ phì đại amidan. Tác dụng này vẫn tồn tại ít nhất 8 tuần sau khi ngừng điều trị [12]. Một nghiên cứu khác đánh giá hiệu quả của liệu pháp corticosteroid đường mũi đối với các tế bào Tregs và các cytokin gây viêm khác trong mô amidan ở trẻ em mắc NTNTKN [13]. Các bệnh nhân được điều trị bằng fluticasone furoate xịt mũi 2 tuần trước khi cắt amidan. Kết quả cho thấy các tế bào được phân lập từ mô amidan của những bệnh nhân được điều trị bằng fluticasone giải phóng IL-6 ít hơn đáng kể so với những bệnh nhân không được điều trị. Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể về số lượng tế bào CD4 / FOXP3-, CD25

/ FOXP3- hoặc tế bào có TGF- β dương tính [13].

4.5. Thuốc đối kháng Leukotrien

Leukotrien là các chất trung gian gây viêm của đường hô hấp. Những chất hòa tan lipid này có liên quan đến sinh bệnh học của cả bệnh hen và dị ứng. Gần đây, các nhà nghiên cứu đã nghiên cứu vai trò của leukotriene trong sinh lý bệnh của phi đại VA-amidan và NTTNKN, chúng đóng vai trò là chất trung gian gây viêm tại chỗ và toàn thân ở trẻ bị NTTNKN. Do đó, các thuốc chống viêm có thể dùng để điều trị và thay thế phẫu thuật cắt amidan trong điều trị NTTNKN trẻ em.

Các nghiên cứu cho thấy điều trị bằng các thuốc ức chế thụ thể leukotrien như montelukast có hiệu quả làm giảm kích thước amidan, giảm chỉ số ngưng thở và các rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ ở trẻ mắc NTTNKN mức độ nhẹ. Trong một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược, 46 trẻ em (tuổi trung bình: 4,8 tuổi) được chẩn đoán với NTTNKN được điều trị bằng montelukast uống hàng ngày hoặc giả dược trong 12 tuần [14]. Kết quả cho thấy những đứa trẻ dùng montelukast có chỉ số ngưng thở AHI giảm đáng kể. Một nghiên cứu khác của tác giả Kheirandish L và cộng sự về hiệu quả của liệu pháp kết hợp steroid xịt tại mũi với thuốc kháng leukotrien đường uống ở trẻ em còn NTTNKN tồn lưu sau phẫu thuật cắt amidan [15]. 22 bệnh nhân (tuổi trung bình 6,3 tuổi) còn chỉ số ngưng thở AHI trong khoảng 1- 5 lần/ giờ 10- 14 tuần sau cắt amidan được đưa vào nghiên cứu. Nhóm trẻ được sử dụng budesonide xịt mũi và montelukast đường uống trong 12 tuần. 14 trẻ khác đáp ứng các tiêu chí như trên sử dụng giả dược để làm nhóm chứng. Sau 12 tuần, nhóm điều trị có cải thiện đáng kể về chỉ số AHI so với nhóm sử dụng giả dược.

Do đó, thuốc xịt mũi corticosteroid và thuốc ức chế leukotrien ở trẻ em được khuyến cáo điều trị cho trẻ NTTNKN, đặc biệt ở những trẻ NTTNKN mức độ nhẹ và dai dẳng sau khi đã cắt amidan.

Tài liệu tham khảo

- [1] Yen NH, Thuy NTD, Sy DQ. Study of the clinical and functional characteristics of asthmatic children with obstructive sleep apnea. *J Asthma Allergy* 2017;10:285-292. <https://doi.org/10.2147/JAA.S147005>.
- [2] Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003;111(6):1171-1183. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1592>.
- [3] Peppard PE, Young T, Palta M et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama* 2000;284(23):3015-3021. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>.
- [4] Yigla M, Tov N, Solomonov A et al. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea. *The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma* 2003;40(8):865-871. <https://doi.org/10.1081/jas-120023577>.
- [5] Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2013;9(10):1003-1012. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3070>.
- [6] Sideleva O, Suratt BT, Black KE et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012; 186(7):598-605. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0573OC>.
- [7] Kauppi P, Bachour P, Maasilta P et al. Long-term CPAP treatment improves asthma control in patients with asthma and obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2016;20(4):1217-1224. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1340-1>.

- [8] Friedman M, Wilson M, Lin HC et al. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngology-head and neck surgery official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2009;140(6):800-808. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.01.043>.
- [9] Bhattacharjee R, Choi BH, Gozal D et al. Association of adenotonsillectomy with asthma outcomes in children: a longitudinal database analysis. *PLoS medicine* 2014;11(11):e1001753. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001753>.
- [10] Kheirandish-Gozal L, Dayyat EA, Eid NS et al. Obstructive sleep apnea in poorly controlled asthmatic children: effect of adenotonsillectomy. *Pediatric pulmonology* 2011;46(9):913-918. <https://doi.org/10.1002/ppul.21451>
- [11] Kaditis AG, Alexopoulos E, Chaidas K et al. Urine concentrations of cysteinyl leukotrienes in children with obstructive sleep-disordered breathing. *Chest* 2009;135(6):1496–1501. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2295>.
- [12] Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2008;122(1),e149–155. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3398>.
- [13] Esteitie R, Emani J, Sharma S et al. Effect of fluticasone furoate on interleukin 6 secretion from adenoid tissues in children with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137(6): 576–582. <https://doi.org/10.1001/archoto.2011.86>.
- [14] Goldbart AD, Greenberg- Dotan S, Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2012;130(3):e575–580. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0310>.
- [15] Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics* 2006;117(1):e61–66. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0795>.