

HEN PHẾ QUẢN

Ths. Đỗ Minh Hiến

Những điểm then chốt

- Hen là một bệnh lý viêm mạn tính đường thở trong đó có nhiều tế bào và thành phần tế bào tham gia. Viêm mạn đường thở kết hợp với tăng phản ứng của đường dẫn khí làm xuất hiện các triệu chứng khò khè, khó thở, nặng ngực, và ho đặc biệt là về ban đêm hay là sáng sớm tái đi tái lại. Các giai đoạn này thường kết hợp với giới hạn luồng khí với các đặc tính giới hạn lan tỏa, hay thay đổi theo thời gian, thường có khả năng phục hồi tự nhiên hay sau điều trị.

- Điều trị thích hợp có thể kiểm soát được các biểu hiện lâm sàng của hen. Hen được kiểm soát là khi thỉnh thoảng mới có các đợt bùng phát của hen cũng như là rất hiếm có các cơn kịch phát hen nặng.

- Hen là một bệnh lý mang tính chất toàn cầu với ước đoán khoảng 300 triệu người mắc bệnh.

- Mặc dù chi phí để kiểm soát hen trong tương lai còn cao đối với cả cá nhân bệnh nhân và xã hội, chi phí phải trả cho việc không kiểm soát được hen sẽ còn cao hơn nữa.

- Một số các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ xuất hiện hen trên một người đã được xác định. Các yếu tố này được phân thành các yếu tố chủ thể (chủ yếu do di truyền) và yếu tố môi trường.

- Bệnh cảnh lâm sàng của hen cực kỳ đa dạng, và vai trò của mỗi một loại tế bào tham gia cần được xem xét, nhưng sự hiện diện của viêm đường thở luôn là đặc điểm hàng định.

Hen là một bệnh lý được định nghĩa dựa trên các đặc điểm lâm sàng, sinh lý, giải phẫu bệnh. Đặc điểm lâm sàng nổi trội nhất là các đợt khó thở đặc biệt về đêm, thường kèm theo ho.

Tiếng rít phát hiện khi nghe lồng ngực là triệu chứng thực thể thường gặp nhất.

Đặc điểm sinh lý chính của hen là các đợt giới hạn luồng khí biểu hiện bằng sụt giảm luồng khí thở ra. Đặc điểm giải phẫu bệnh nổi bật nhất là viêm đường thở, đôi khi kết hợp với thay đổi cấu trúc.

Hen cũng có liên quan đến yếu tố di truyền và môi trường, tuy nhiên vì sinh bệnh học của các yếu tố này còn chưa rõ nên phân định nghĩa cho các yếu tố này trong hen vẫn còn mang tính chất mô tả. Dựa trên các hậu quả về mặt chức năng của viêm đường thở, một định nghĩa có tính ứng dụng của hen sẽ là:

Hen là một bệnh lý viêm đường thở trong đó có nhiều tế bào và thành phần tế bào tham gia. Viêm mạn đường dẫn khí làm xuất hiện khò khè, khó thở, nặng ngực và ho đặc biệt là về ban đêm hay là sáng sớm tái đi tái lại. Các giai đoạn này thường kết hợp giới hạn luồng khí lan tỏa, nhưng hay thay đổi theo thời gian, thường có khả năng phục hồi tự nhiên hay sau điều trị.

Vì không có định nghĩa rõ ràng về phenotype hen, các nghiên cứu về quá trình phát triển của căn bệnh phức tạp này quy về việc nghiên cứu các đặc điểm mà có thể đo lường khách quan được ví dụ như là cơ địa dị ứng atopy (biểu hiện bằng test lấy da (+) hay đáp ứng về mặt lâm sàng đối với các dị ứng nguyên trong môi trường thường gặp).

Tăng phản ứng của đường dẫn khí (khuynh hướng co thắt đường thở quá mức khi tiếp xúc với các yếu tố kích phát, mà vốn dĩ không hay rất ít tác động trên người bình thường), và các đo lường dị ứng khác. Mặc dù mối liên hệ giữa hen và cơ địa atopy đã rõ, mối liên hệ chính xác như thế nào giữa hai bệnh này vẫn còn chưa được định nghĩa rõ ràng và đầy đủ.

Hiện nay có nhiều chứng cứ lâm sàng cho thấy điều trị thích hợp có thể kiểm soát được các biểu hiện lâm sàng của hen – triệu chứng hen, rối loạn giấc ngủ, giới hạn hoạt động hàng ngày, suy giảm chức năng phổi, nhu cầu phải sử dụng thuốc cắt cơn. Hen được kiểm soát là khi thỉnh thoảng mới có các đợt bùng phát của hen cũng như là rất hiếm có các cơn kịch phát hen nặng.

Tỷ lệ bệnh toàn bộ, Tỷ lệ bệnh tật, Tỷ lệ tử vong

Hen là một bệnh lý mang tính toàn cầu, với số người bị mắc hen ước đoán lên đến 300 triệu người. Dù cho đã có hàng trăm báo cáo về tần suất hen ở nhiều

đối tượng khác nhau, việc thiếu một định nghĩa chính xác, được chấp nhận rộng rãi đã làm việc so sánh kết quả các tỷ lệ bệnh toàn bộ tại các báo cáo ở các vùng miền khác nhau trên thế giới trở nên khó tin cậy. Tuy nhiên dựa trên việc áp dụng các phương pháp được chuẩn hóa để đo lường tỷ lệ bệnh hen và tỷ lệ khò khè toàn bộ ở trẻ em và người trưởng thành, dường như tỷ lệ bệnh toàn bộ hen trên toàn thế giới dao động từ 1% đến 18% dân số ở các quốc gia khác nhau. Có nhiều chứng cứ cho thấy tỷ lệ bệnh hen toàn bộ đang tăng lên ở vài quốc gia và vừa mới tăng lên gần đây và có lẽ hiện nay đạt được mức ổn định ở vài quốc gia khác. Tổ chức y tế thế giới ước đoán rằng 15 triệu năm đời sống điều chỉnh theo mức độ tàn phế (DALYs) đã mất đi mỗi năm vì hen, đại diện cho 1% gánh nặng bệnh tật toàn bộ trên toàn thế giới. Tử vong hàng năm do hen ước tính khoảng 250.000 và dường như không liên quan mật thiết với tỷ lệ bệnh toàn bộ. Còn thiếu dữ liệu để xác định các nguyên nhân có thể giải thích cho các khác biệt về tỷ lệ bệnh toàn bộ giữa các dân số và trong cùng một dân số đã mô tả ở trên.

Gánh nặng kinh tế xã hội

Để hiểu rõ hen và chăm sóc hen, cho dù là dưới góc nhìn của người bệnh nhân hen, nhân viên y tế, hay là của các cơ quan tổ chức trả chi phí chăm sóc sức khỏe, cần xem xét đồng thời yếu tố kinh tế và xã hội. Nghiên cứu tại vùng châu Á Thái Bình Dương, Ấn Độ, Mỹ La tinh, Vương quốc Anh, và Hoa Kỳ cho thấy nghỉ học, nghỉ làm được báo cáo như các hậu quả kinh tế và xã hội to lớn của hen.

Theo ước đoán ở các hệ thống chăm sóc sức khỏe khác nhau gồm Hoa Kỳ, Vương quốc Anh, chi phí tính bằng tiền cho chăm sóc hen là rất lớn. Trong phân tích gánh nặng kinh tế của hen, cần lưu ý đồng thời chi phí trực tiếp cho y tế (nhập viện và thuốc men) và chi phí gián tiếp không cho y tế (thời gian nghỉ việc, tử vong sớm). Ví dụ, hen là nguyên nhân nghỉ làm hàng đầu ở nhiều quốc gia, gồm Úc, Thụy Điển, Vương quốc Anh, và Hoa Kỳ. So sánh chi phí điều trị hen ở nhiều vùng khác nhau dẫn đến một loạt các kết luận rõ ràng sau đây:

- Chi phí cho hen tùy thuộc vào mức độ kiểm soát hen và khả năng tránh được cơn kịch phát của từng cá nhân bệnh nhân.

- Điều trị cấp cứu bao giờ cũng tốn kém hơn điều trị dự phòng theo kế hoạch sẵn có.

- Chi phí không phải cho y tế trong hen là rất lớn

- Chăm sóc hen dựa trên hướng dẫn có thể là có lợi so với chi phí bỏ ra.

- Gia đình có thể phải chịu các gánh nặng tài chính to lớn vì phải điều trị hen.

Mặc dù chi phí kiểm soát hen trong tương lai còn cao đối với cá nhân bệnh nhân và xã hội, chi phí phải trả cho việc không kiểm soát hen sẽ còn cao hơn nữa. Điều trị hen thích hợp là một thách thức đối với từng cá nhân, từng nhân viên y tế, cơ sở y tế và chính phủ. Có lý do để mà tin tưởng rằng nỗ lực của từng cá nhân, nhà cung cấp dịch vụ y tế, cơ sở y tế và chính phủ nhằm kiểm soát hen tốt sẽ làm giảm rõ rệt gánh nặng hen toàn cầu.

Các yếu tố ảnh hưởng đến phát triển và biểu hiện hen

Các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến hen có thể chia thành các yếu tố gây bệnh hen và các yếu tố gây cơn hen; có một số yếu tố vừa gây bệnh hen vừa gây cơn hen. Yếu tố gây bệnh hen gồm yếu tố chủ thể (chủ yếu là yếu tố di truyền) và yếu tố gây cơn hen thường là các yếu tố môi trường. Tuy nhiên, cơ chế ảnh hưởng đến quá trình phát triển và biểu hiện hen thì rất phức tạp và tương tác lẫn nhau. Ví dụ, dường như các gene có thể tương tác với nhau và các yếu tố môi trường để quyết định tính dễ mắc bệnh hen. Thêm vào đó, các khía cạnh phát triển như là - sự trưởng thành của đáp ứng miễn dịch và thời điểm tiếp xúc với nhiễm trùng trong các năm đầu tiên - đang nổi lên như là các yếu tố quan trọng làm thay đổi nguy cơ mắc hen trên người có sẵn gene quy định việc dễ mắc hen.

Các yếu tố ảnh hưởng đến phát triển và biểu hiện hen

Yếu tố chủ thể

Gene

- Gene tạo cơ địa dị ứng Atopy

- Gene tạo cơ địa tăng phản ứng của đường dẫn khí.

Béo phì

Giới tính

Yếu tố môi trường

Dị nguyên

- Trong nhà: mạt nhà, vật nuôi có lông (chó mèo, chuột), dị nguyên từ gián, nấm, mốc, bào tử.

- Ngoài nhà: phấn hoa, nấm, mốc, bào tử.

Nhiễm trùng (chủ yếu là siêu vi)

Chất gây dị ứng từ nghề nghiệp

Khói thuốc lá

- Thụ động

- Chủ động

Ô nhiễm không khí trong/ngoài nhà

Chế độ ăn

Thêm vào đó, vài đặc điểm là có liên quan với nguy cơ hen tăng cao, tuy nhiên tự bản thân chúng không phải là yếu tố nguyên nhân thực sự. Các khác biệt rõ ràng về tỷ lệ bệnh hen toàn bộ giữa các chủng tộc và sắc tộc cho thấy có sự khác biệt về gene tuy nhiên có sự trùng lặp đáng kể với khác biệt về các yếu tố môi trường và kinh tế xã hội. Đến lượt mình, mối liên quan giữa hen và tình trạng kinh tế - xã hội với tỷ lệ bệnh hen toàn bộ cao hơn ở các nước đã phát triển sau đó với nước đang phát triển, ở nhóm dân số nghèo ở nước đã phát triển so với nhóm dân số giàu cũng ở các quốc gia này - dường như phản ánh các khác biệt về lối sống như là tiếp xúc dị ứng nguyên, điều kiện tiếp cận các dịch vụ y tế...

Nhiều hiểu biết về các yếu tố nguy cơ hen xuất phát từ các nghiên cứu trên trẻ em. Các yếu tố nguy cơ cho phát triển hen ở người lớn, đặc biệt là các người chưa từng bị hen từ bé, ít được biết đến hơn.

Thiếu một định nghĩa rõ ràng về hen đã tạo ra khó khăn đáng kể trong nghiên cứu vai trò của các yếu tố nguy cơ khác nhau trong việc xuất hiện bệnh hen - là một bệnh phức tạp, bởi vì các đặc điểm giúp định nghĩa hen (nghĩa là phản ứng của đường dẫn khí, cơ địa atopy, nhạy cảm với dị ứng nguyên) tự

chúng là sản phẩm của sự tương tác phức tạp giữa gene - môi trường và như thế chúng vừa là các đặc điểm của hen vừa là yếu tố nguyên cơ xuất hiện hen.

Yếu tố chủ thể

Gene. Hen có yếu tố di truyền nhưng không đơn giản như vậy. Các dữ kiện hiện nay cho thấy rất nhiều gene có thể liên quan trong sinh bệnh học của hen, và rất nhiều gene khác nhau có thể liên quan trong các chủng tộc khác nhau. Nghiên cứu về các gene có liên quan đến phát triển hen tập trung vào 4 nhóm chính: sản xuất kháng thể IgE đặc hiệu kháng nguyên (cơ địa dị ứng Atopy); biểu hiện tăng phản ứng của đường dẫn khí; sự tạo thành hóa chất trung gian gây viêm, như cytokines, chemokines, yếu tố tăng trưởng; và xác định tỷ số giữa đáp ứng miễn dịch qua Th₁ và Th₂ (tương đương giả thuyết vệ sinh của hen).

Nghiên cứu gia đình cùng với phân tích bệnh chứng kết hợp đã xác định được một số vùng nhiễm sắc thể có liên quan đến khả năng mắc bệnh hen. Ví dụ như là, khuynh hướng sản xuất IgE huyết thanh ở một nồng độ cao di truyền chung với tăng phản ứng của đường dẫn khí, và một gene hay nhóm gene quyết định tăng phản ứng của đường dẫn khí nằm gần nhóm gene điều khiển tổng hợp IgE huyết thanh trên nhiễm sắc thể 5q. Tuy nhiên, nghiên cứu tìm gene hay nhóm gene đặc hiệu cho tính dễ bị dị ứng Atopy hay hen cho đến hôm nay chưa có kết quả hàng định.

Bên cạnh gene tạo cơ địa hen, còn có gene kết hợp với đáp ứng điều trị hen. Ví dụ, khác biệt trong gene mã hóa thụ thể beta-adrenergic có liên quan với khác biệt trong đáp ứng với thuốc đồng vận β_2 giao cảm ở từng cá nhân. Các gene được lưu ý khác là các gene làm biến đổi đáp ứng của cơ thể với các thuốc glucocorticosteroids, thuốc biến đổi leucotrien. Các chỉ thị di truyền này dường như trở nên quan trọng với tư cách không chỉ là các yếu tố nguy cơ trong sinh bệnh học hen mà còn trong đáp ứng đối với điều trị hen nữa.

Béo phì. Béo phì cũng đã được chứng minh là một yếu tố nguy cơ gây bệnh hen. Vài hóa chất trung gian như là leptin có thể ảnh hưởng chức năng đường thở và tăng nguy cơ phát bệnh hen.

Giới. Giới nam là một yếu tố nguy cơ ở trẻ em. Trước tuổi 14, tỷ lệ bệnh hen toàn bộ ở trẻ trai lớn gần gấp đôi trẻ gái. Khi trẻ lớn dần, sự khác biệt về tỷ lệ bệnh hen toàn bộ giữa hai giới thu hẹp dần, và trước khi trẻ em đạt đến tuổi trưởng thành thì tỷ lệ bệnh hen toàn bộ ở nữ đã nhiều hơn nam. Lý do vì sao có sự khác biệt liên quan đến giới tính như vậy chưa rõ. Tuy nhiên khi sinh ra, kích thước phổi ở trẻ em nam nhỏ hơn trẻ em gái nhưng đến khi trưởng thành thì kích thước phổi nam giới lớn hơn nữ giới.

Các yếu tố môi trường

Có vài sự trùng lặp giữa các yếu tố môi trường ảnh hưởng đến nguy cơ gây bệnh hen và yếu tố nguy cơ gây cơn hen - ví dụ như là, các tác nhân gây dị ứng từ nghề nghiệp vừa gây bệnh hen lại vừa gây cơn hen. Tuy nhiên có một số nguyên nhân gây cơn hen quan trọng như là - ô nhiễm không khí và vài dị ứng nguyên - thì lại không liên quan rõ ràng đến việc gây bệnh hen. Các yếu tố nguy cơ gây cơn hen được bàn bạc chi tiết ở Chương 4.2.

Dị nguyên. Mặc dù người ta biết rõ là dị nguyên trong nhà, ngoài ngõ có thể gây cơn hen, nguyên vai trò đặc hiệu của chúng trong gây bệnh hen thế nào chưa rõ. Nghiên cứu đoàn hệ từ lúc sinh cho thấy dị ứng với mạt nhà, lông chó mèo, và nấm mốc *Aspergillus* là các yếu tố nguy cơ độc lập gây triệu chứng giống hen ở trẻ em < 3 tuổi. Tuy nhiên liên quan giữa tiếp xúc dị nguyên và dị ứng của trẻ thì không luôn luôn tuyến tính. Điều này tùy thuộc vào dị nguyên, liều lượng, thời gian tiếp xúc, tuổi của trẻ và có lẽ cả yếu tố gene di truyền nữa.

Đối với vài dị nguyên, như dị nguyên mạt nhà và con gián, tỷ lệ dị ứng toàn bộ dường như liên quan trực tiếp với tiếp xúc. Tuy nhiên một số dữ kiện cho rằng tiếp xúc với dị nguyên mạt nhà có thể là yếu tố nguyên nhân gây bệnh hen, một số nghiên cứu khác lại đặt nghi vấn cho cách giải thích này. Tiếp xúc với gián được chứng minh là một nguyên nhân quan trọng gây dị ứng đặc biệt là trong các ngôi nhà trong thành phố.

Trong trường hợp tiếp xúc với chó và mèo, vài nghiên cứu về dịch tễ học cho thấy rằng việc tiếp xúc sớm với các loài vật này có khả năng bảo vệ trẻ không bị dị ứng hay phát triển thành bệnh hen, nhưng các nghiên cứu khác cho

thấy là kiểu tiếp xúc như thế có thể làm tăng nguy cơ dị ứng . Vấn đề này đến nay vẫn chưa được giải quyết dứt điểm.

Tỷ lệ bệnh hen toàn bộ thấp hơn ở các trẻ em lớn lên ở vùng nông thôn, điều này liên quan đến sự hiện diện của nội độc tố trong các môi trường này.

Nhiễm trùng. Trong thời gian nhi đồng, một số siêu vi có liên quan đến sự phát triển phenotype hen. Siêu vi hô hấp hợp bào (RSV) và siêu vi á cúm gây ra kiểu triệu chứng như viêm tiểu phế quản rất giống hen trẻ em. Một số nghiên cứu tiền cứu dài hạn trên trẻ em nhập viện vì nhiễm siêu vi hô hấp hợp bào thấy đến 40% các trẻ này sẽ tiếp tục khò khè hay phát thành hen sau này. Mặt khác, chứng cứ cũng chỉ ra vài trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp các năm đầu đời sống như sởi và đôi khi nhiễm siêu vi hô hấp hợp bào, có thể bảo vệ chống lại sự phát triển hen. Các dữ liệu trên không cho phép kết luận rõ ràng và sẽ được tiếp tục làm rõ.

Giả thuyết "vệ sinh" của hen cho rằng bị nhiễm trùng vào các năm đầu cuộc sống ảnh hưởng đến sự phát triển hệ thống miễn dịch của trẻ theo hướng "không dị ứng", làm giảm nguy cơ mắc hen cũng như các bệnh dị ứng khác. Mặc dù giả thuyết vệ sinh cần được nghiên cứu thêm, cơ chế này có thể giải thích cho mối liên hệ giữa số người trong gia đình nhiều hay ít, là con thứ mấy trong gia đình, số ngày bị ốm phải được chăm sóc và nguy cơ mắc bệnh hen. Ví dụ như các trẻ nhỏ sinh ra trong các gia đình nhiều anh chị em, hay bị ốm có nguy cơ bị nhiễm trùng nhiều hơn nhưng lại được bảo vệ chống lại các bệnh dị ứng, gồm cả hen trong các năm csu sau này.

Mối tương tác giữa cơ địa dị ứng và nhiễm siêu vi dường như là phức tạp, trong đó cơ địa dị ứng có thể ảnh hưởng đến đáp ứng đường hô hấp dưới đối với nhiễm siêu vi, nhiễm siêu vi có thể ảnh hưởng đến sự phát triển dị ứng, và mối tương tác giữa hai phần này có thể sẽ xảy ra khi cá nhân tiếp xúc đồng thời với dị ứng nguyên và siêu vi.

Các yếu tố gây dị ứng nghề nghiệp. Hơn 300 dị ứng nguyên liên quan hen nghề nghiệp, hen nghề nghiệp được định nghĩa là hen do tiếp xúc với các yếu tố trong môi trường nghề nghiệp. Các chất này gồm các phân tử nhỏ có tính gây dị ứng rất cao ví dụ isocyanate, chất kích thích có thể gây ra thay đổi

phản ứng tính đường thờ, được biết đến như yếu tố kích thích miễn dịch như muối bạc kim, sản phẩm động thực vật có thể kích thích tổng hợp IgE.

Hình 1.3. Ví dụ về các tác nhân gây hen trong các nghề nghiệp chọn lọc

Nghề nghiệp	Tác nhân
	Protein súc vật - cây trồng
Làm bánh mì	Tinh bột, amylase
Nuôi bò sữa	Mật kho
Sản xuất thuốc tẩy	Men Bacillus subtilis
Nông nghiệp	Bột đậu nành
Chế biến hải sản	Ký sinh trùng, midges
Chế biến thực phẩm	Bột cà phê, thuốc làm mềm thịt, trà, vỏ sò, amylase, protein trứng, men ký sinh trùng, papain
Granary worker	Mật kho, Aspergillus, indoor ragweed, cỏ
Nhân viên y tế	Psyllium, latex
Chế biến thuốc xổ	Ispaghula, psyllium
Nuôi gia cầm	Mật gia cầm, chất thải tiết, lông vũ
Nhân viên nghiên cứu, nhân viên thú y	Locusts, dander, protein nước tiểu
Thợ mộc	Bụi gỗ, (western red cedar, cây sồi, mahogany, zebrawood, redwood, Lebanon cedar, African maple, eastern white cedar.
Thủy thủ	Bột hạt (nấm mốc, côn trùng, hạt)
Nuôi tằm	Ấu trùng tơ tằm
	Hóa chất vô cơ
Nhân viên thẩm mỹ	Rersulfate

Mạ	Muối nickel
Sơn xe	Ethanolamine, disocyanates
Nhân viên bệnh viện	Thuốc tẩy trùng (sulfathizole, chloramines, formaldehyde, glutaraldehyde) latex
Sản xuất	Kháng sinh, piperazine, methyl dopa, salbutamol, cimêtidin
Chế biến cao su	Formaldêhy, ethylene diamine, phthalic anhydride
Công nghiệp plastic	Toluene disocyanate, hexamethyl disocyanate, dephenylmethyl isocyanate, phthalic anhydride, triethylene tetramines, atrimellitic anhydride, hexamethyl tetraminem acrylates

Hen nghề nghiệp xuất hiện chủ yếu ở người lớn, và yếu tố gây dị ứng nghề nghiệp ước đoán gây ra 1/10 hen người lớn ở độ tuổi lao động. Hen là bệnh lý hô hấp nghề nghiệp thường gặp nhất tại các nước công nghiệp. Nghề nghiệp có nguy cơ mắc hen cao là nông dân, thợ sơn (gồm cả sơn xịt), lau chùi, và sản xuất plastic.

Hầu hết hen nghề nghiệp qua cơ chế trung gian miễn dịch và có thời gian tiềm tàng vài tháng đến vài năm sau khi tiếp xúc. Phản ứng dị ứng qua trung gian IgE và tế bào đều liên quan trong quá trình này.

Các mức độ tiếp xúc cho phép phản ứng dị ứng xảy ra được đề nghị cho nhiều chất gây dị ứng nghề nghiệp. Tuy nhiên, yếu tố quyết định một chất gây nào đó ra hen nghề nghiệp ở người này mà không ở người khác khi cùng tiếp xúc với chất ấy không được xác định rõ. Tiếp xúc nhiều với chất kích thích qua đường hít có thể gây ra "hen do kích thích" (trước đây gọi dưới tên là hội chứng rối loạn chức năng phản ứng của đường thở) ngay cả ở các người không có cơ địa

dị ứng. Cơ địa dị ứng và hút thuốc lá có thể làm tăng nguy cơ dị ứng do nghề nghiệp, nhưng tầm soát người có cơ địa dị ứng có giá trị khiêm tốn trong việc phòng ngừa hen nghề nghiệp là tránh hay hạn chế tiếp xúc với các chất gây dị ứng trong nghề nghiệp.

Khói thuốc lá. Hút thuốc lá làm giảm nhanh chức năng phổi ở bệnh nhân hen, tăng mức độ nặng của hen, giảm đáp ứng với điều trị corticoid hít và toàn thân, giảm khả năng kiểm soát hen tốt.

Tiếp xúc khói thuốc trước và sau sinh gây ra các tác hại có thể đo lường được gồm tăng nguy cơ xuất hiện triệu chứng giống hen ở trẻ em nhỏ. Tuy nhiên, chứng cứ cho thấy bệnh dị ứng tăng lên do khói thuốc lá còn chưa chắc. Phân biệt rạch ròi yếu tố nào đã góp phần gây bệnh giữa tiếp xúc khói thuốc lá trước và sau sinh rất khó khăn. Tuy nhiên, nghiên cứu về chức năng phổi ngay sau sinh cho thấy nếu mẹ hút thuốc lá khi mang thai sẽ ảnh hưởng quá trình phát triển phổi. Hơn nữa, con của bà mẹ hút thuốc lá có nguy cơ xuất hiện khò khè trong năm đầu tiên của cuộc sống 4 lần nhiều hơn con của bà mẹ không hút thuốc lá. Ngược lại, có rất ít chứng cứ cho thấy hút thuốc lá trong thời gian mang thai ảnh hưởng việc phát triển dị ứng. Tiếp xúc với khói thuốc lá trong môi trường (hút thuốc lá thụ động) tăng nguy cơ xuất hiện các bệnh hô hấp dưới ở nhi đồng và thiếu niên.

Ô nhiễm không khí trong nhà/ngoài phố. Vai trò của ô nhiễm không khí gây ra hen vẫn còn bàn cãi. Trẻ em lớn lên ở môi trường ô nhiễm có chức năng phổi giảm, tuy nhiên mối liên quan giữa việc mất chức năng phổi và xuất hiện bệnh hen còn chưa rõ.

Sự bùng phát các cơn kịch phát hen đã được chức năng là xảy ra trong các đợt không khí bị ô nhiễm, điều này có lẽ là do nồng độ các dị ứng nguyên đặc biệt và chất ô nhiễm mà cá nhân bị dị ứng tăng lên nhiều trong không khí. Tuy nhiên, vai trò của chất gây ô nhiễm trong xuất hiện hen chưa được xác định. Người ta cũng thấy được mối liên quan tương tự giữa ô nhiễm không khí trong nhà, nghĩa là khói thuốc lá và khói gas từ việc đốt cháy biomass dùng trong việc sưởi ấm, làm mát, nấu nướng và gián.

Chế độ ăn. Vai trò của chế độ ăn, đặc biệt là việc bú sữa mẹ, trong mối liên quan với việc phát triển bệnh hen đã được nghiên cứu rất nhiều và, nhìn chung thì các dữ kiện cho thấy là trẻ em nuôi bằng sữa bò hay sữa đậu nành bị khò khè trong các năm tháng đầu tiên nhiều hơn trẻ bú sữa mẹ.

Vài dữ kiện gợi ra rằng đặc điểm chế độ ăn phương Tây như chế độ ăn nhiều thực phẩm chế biến sẵn, ít chất chống oxy hóa (trái cây và rau), nhiều acid béo đa vòng 6 không no (margarine và dầu thực vật), ít acid béo đa vòng 3 không no (mỡ cá) làm tăng nguy cơ bị hen trên cơ địa dị ứng.

CƠ CHẾ SINH BỆNH HEN

Hen là một bệnh viêm đường thở, có nhiều tế bào và hóa chất trung gian gây viêm tham gia, gây ra các thay đổi sinh lý giải phẫu bệnh. Bằng cách nào chưa rõ, kiểu viêm như thế thường kết hợp với tăng phản ứng của đường dẫn khí và các triệu chứng hen.

Viêm đường thở trong Hen

Hình thái lâm sàng hen đa dạng, có nhiều loại tế bào tham gia, tuy nhiên viêm đường thở vẫn là đặc điểm hằng định. Viêm đường thở trong hen kéo dài dai dẳng cho dù triệu chứng hen diễn ra từng đợt, mối liên quan giữa mức độ nặng của hen và mức độ nặng của phản ứng viêm không được thiết lập rõ ràng. Trên hầu hết bệnh nhân, quá trình viêm tác động đến toàn bộ đường thở gồm cả đường hô hấp trên và mũi nhưng hậu quả sinh lý của quá trình viêm này lại thể hiện rõ nhất ở phế quản đường kính trung bình. Kiểu viêm đường thở dường như tương tự nhau ở tất cả thể bệnh lâm sàng cho dù đó là hen dị ứng, hen không dị ứng, hay hen do aspirin gây ra và ở mọi lứa tuổi.

Các tế bào viêm. Kiểu viêm đặc hiệu của các bệnh dị ứng cũng gặp trong hen với hoạt hóa dưỡng bào, tăng hạch cầu ái toan cảm ứng, tăng lympho T độc tế bào, lympho T giúp đỡ (Th₂), chúng tiết ra hóa chất trung gian gây triệu chứng. Tế bào cấu trúc đường thở cũng tiết ra hóa chất trung gian gây viêm, góp phần kéo dài triệu chứng viêm bằng nhiều cách.

Các hóa chất trung gian gây viêm. Hơn 100 hóa chất trung gian gây viêm bây giờ được nhận thấy là có liên quan trong hen và quyết định đáp ứng viêm phức tạp tại đường thở.

Hình 1.4. Các tế bào viêm tại đường thở bệnh hen

Dưỡng bào: Dưỡng bào niêm mạc phế quản hoạt hóa tiết ra các hóa chất trung gian gây co thắt phế quản (histamin, cysteinyl leucotriene, prostaglandin D₂). Các tế bào này bị dị nguyên cũng như kích thích thẩm thấu (trường hợp co thắt phế quản do vận động) hoạt hóa thông qua thụ thể IgE ái lực cao. Tăng lượng dưỡng bào tại các cơ trơn phế quản có thể liên quan đến tăng phản ứng tình phế quản.

Bạch cầu ưa acid, hiện diện nhiều tại đường thở, tiết các protein có thể gây tổn thương tế bào biểu mô đường thở. Chúng cũng có vai trò trong việc tiết ra các yếu tố tăng trưởng và gây tái cấu trúc đường thở.

Tế bào lympho T. hiện diện nhiều tại đường thở, tiết ra các cytokines đặc hiệu gồm IL-4, IL5, lực lượng-9 và IL-13 và các cytokine này đã điều khiển quá trình viêm qua trung gian bạch cầu đa nhân ái toan và sản xuất IgE từ lympho B. Tăng hoạt động tế bào Th₂ có thể một phần là do sự giảm tế bào T điều hòa mà bình thường vẫn có chức năng ức chế tế bào Th₂. Cũng có thể có sự gia tăng tế bào T gây độc, các tế bào này tiết ra một lượng lớn cytokine từ Th₁ và Th₂.

Tế bào gai bắt giữ dị nguyên trên bề mặt đường thở và di chuyển đến hạch lympho tại vùng, nơi đây các dị nguyên tiếp xúc với các tế bào lympho T điều hòa và cuối cùng kích thích tế bào T non trở thành tế bào Th₂.

Đại thực bào tăng nhiều trong đường thở và có thể bị dị nguyên kích hoạt thông qua thụ thể IgE ái lực thấp để tiết ra hóa chất trung gian và cytokines gây viêm nhằm khuếch đại phản ứng viêm.

Bạch cầu đa nhân trung tính tăng lên trong đường thở và đàm của bệnh nhân bị hen nặng và ở bệnh nhân hen hút thuốc lá, nhưng vai trò sinh lý bệnh của các tế bào này còn chưa rõ và chúng tăng lên cũng có thể do điều trị corticoid.

Hình 1.5. Các tế bào cấu trúc đường thở liên quan đến sinh bệnh học của hen

Tế bào biểu mô đường thở trong bệnh hen, khi tiếp xúc thay đổi cơ học môi trường, sẽ trình diện protein viêm, tiết cytokines, chemokines, và hóa chất trung gian lipid. Virus và chất ô nhiễm không khí tương tác với tế bào biểu mô.

Tế bào cơ trơn đường thở trình diện các protein viêm tương tự như tế bào biểu mô.

Tế bào nội mô mạch máu phế quản giữ vai trò quan trọng trong huy động tế bào viêm trong máu vào đường thở.

Nguyên nhân sợi và nguyên bào sợi cơ sản xuất các thành phẩm mô liên kết, như là collagens và proteoglycans, có liên quan trong tái cấu trúc đường thở.

Dây thần kinh đường thở cũng liên quan. Thần kinh cholinergic có thể bị kích hoạt bởi yếu tố kích phát phản xạ đường thở và có thể gây co thắt phế quản và tiết đàm nhớt. Dây thần kinh cảm giác có thể bị kích hoạt bởi kích thích viêm gồm neurotrophins, gây thay đổi phản xạ và các triệu chứng như ho và nặng ngực, và có thể tiết ra các neuropeptides.

Hình 1-6. Hóa chất trung gian then chốt trong Hen

Chemokines rất quan trọng trong huy động tế bào viêm vào đường thở và được biểu hiện chính trên tế bào biểu mô. Eotaxin tương đối chọn lọc cho bạch cầu ái toan, trong khi đó tuyến ức và chemokines điều hòa hoạt hóa (TARC) và chemokines từ đại thực bào (MDC) huy động tế bào Th₂.

Cysteinyl leukotienes là chất gây co thắt phế quản mạnh và là hóa chất trung gian gây viêm xuất phát chủ yếu từ dưỡng bào vào bạch cầu ái toan. Chúng tiết ra hóa chất trung gian duy nhất mà hoạt động ức chế liên quan đến cải thiện chức năng phổi và triệu chứng hen.

Cytokines chỉ huy phản ứng viêm và quyết định độ nặng của hen. Các cytokine then chốt gồm IL-1b và TNF-a, khuếch đại phản ứng viêm. GM-CSF, kéo dài đời sống của tế bào ái toan trong đường thở. Cytokines xuất phát từ Th₂

gồm IL-5, cần thiết cho quá trình biệt hóa tế bào Th₂ và IL-13, cần thiết cho sản xuất IgE.

Histamine được dưỡng bào tiết ra và góp phần vào co thắt phế quản và đáp ứng viêm.

Nitric oxide (NO), là một chất dẫn mạch mạnh, được sản xuất chủ yếu từ hoạt động ức chế men nitric oxide synthase cảm ứng trong các tế bào biểu mô đường thở. NO thở ra đang được dùng để theo dõi hiệu quả điều trị hen, bởi vì nó kết hợp với sự hiện diện của phản ứng viêm trong hen.

Prostaglandin D₂ là một chất co thắt phế quản xuất phát chủ yếu từ dưỡng bào và liên quan đến việc huy động tế bào Th₂ đến đường thở.

Các thay đổi cấu trúc đường thở. Ngoài đáp ứng viêm, có các thay đổi cấu trúc, thường được mô tả là tái cấu trúc, trong đường thở bệnh nhân hen. Một số thay đổi này liên quan độ nặng của bệnh và có thể gây hẹp đường thở không hồi phục. Các thay đổi này đại diện cho quá trình sửa chữa đáp ứng với viêm mạn tính.

Hình 1.7. Thay đổi cấu trúc đường thở trong hen

Xơ hóa dưới niêm mạc do lắng đọng collagen và proteoglycans dưới màng đáy thấy rõ ở tất cả bệnh nhân hen, kể cả trẻ em, thậm chí trước khi khởi phát triệu chứng nhưng có thể thay đổi do điều trị. Xơ hóa xảy ra ở các lớp khác của đường thở lắng đọng collagen và proteoglycans.

Cơ trơn đường thở tăng lên, do phì đại (tăng kích thước của từng tế bào cơ) và tăng sản (tăng số lượng tế bào), và góp phần làm dày thành đường thở. Tiến trình này có thể liên quan đến độ nặng của bệnh và có thể do các hóa chất trung gian gây viêm như là các yếu tố tăng trưởng sinh ra.

Mạch máu ở các đường thở tăng sinh dưới ảnh hưởng của yếu tố tăng trưởng như là yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF) và có thể góp phần tăng bề dày đg thở.

Tăng tiết nhầy là do tăng số lượng tế bào dài trong niêm mạc đường thở và tăng kích thước tuyến dưới niêm mạc.

Sinh lý bệnh học

Hẹp đường thở là con đường chung cuối cùng dẫn đến biểu hiện triệu chứng và các thay đổi sinh lý trong hen. Có vài yếu tố góp phần vào làm hẹp đường thở trong hen.

Hình 1.8. Hẹp đường thở trong hen

Cơ trơn đường thở co thắt để đáp ứng với nhiều hóa chất trung gian gây co thắt phế quản và chất dẫn truyền thần kinh là cơ chế chủ yếu làm hẹp đường thở và thường dẫn ra khi dùng thuốc dẫn phế quản.

Phù nề đường thở do tăng vi thoát mạch khi đáp ứng với các hóa chất trung gian gây viêm. Hiện tượng này có thể đặc biệt quan trọng trong cơn kịch phát.

Dày đường thở do thay đổi cấu trúc, thường được gọi dưới tên là "tái cấu trúc", có thể quan trọng trong trường hợp bệnh nặng hơn và không hồi phục hoàn toàn bằng các điều trị hiện tại.

Tăng tiết nhầy có thể dẫn đến bít tắc đường thở ("nút nhầy") và do tăng tiết đàm nhầy và dịch viêm xuất tiết.

Tăng phản ứng phế quản. Tăng phản ứng phế quản là bất thường chức năng đặc hiệu của hen, gây ra hẹp đường thở ở bệnh nhân hen khi tiếp xúc với một kích thích mà kích thích này ở người bình thường là vô hại. Ngược lại, hẹp đường thở này dẫn đến giới hạn đường thở thay đổi và các triệu chứng gián đoạn. Tăng đáp ứng đường thở có liên quan đồng thời đến hiện tượng viêm và sửa chữa đường thở và phục hồi một phần với điều trị. Cơ chế của hiện tượng này chưa được hiểu rõ ràng.

Hình 1.8. Cơ chế tăng phản ứng đường thở

Co thắt quá mức cơ trơn đường thở có thể gây ra do tăng thể tích và/ hay tăng co thắt tế bào cơ trơn đường thở.

Co thắt liên tục đường thở là hậu quả của thay đổi viêm ở thành đường thở có thể dẫn đến việc hẹp quá mức đường thở và mất đi đặc điểm bình nguyên

co thắt tối đa vẫn thấy ở đường thở bình thường khi hít phải các chất gây co thắt phế quản.

Đày thành đường thở do phù nề và thay đổi cấu trúc làm nặng thêm tình trạng hẹp đường thở do co thắt cơ trơn đường thở.

Các thần kinh cảm giác có thể bị kích thích ho quá trình viêm, dẫn đến co thắt phế quản quá độ khi đáp ứng với các kích thích cảm giác.

Các cơ chế đặc biệt

Đợt hen kịch phát. Hen thỉnh thoảng nặng lên khi tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ gây cơn hen, hay còn gọi là yếu tố "kích phát" cơn hen, như là vận động, ô nhiễm không khí, và thậm chí là thay đổi thời tiết khí hậu, đông bão. Hen có thể nặng lên kéo dài thường sau nhiễm siêu vi hô hấp trên (đặc biệt là rhinovirus hô hấp hợp bào) hay tiếp xúc với dị nguyên làm tăng viêm đường hô hấp dưới (cấp và mạn), hiện tượng viêm này có thể kéo dài từ vài ngày đến vài tuần.

Hen về đêm. Cơ chế giải thích vì sao về đêm hen lại nặng lên chưa rõ nhưng có thể là do sự khác biệt trong nhịp điệu ngày đêm của hormon tuần hoàn như là epinephrine, cortisol và melatonin và các cơ chế thần kinh như là trương lực phó giao cảm. Hiện tượng viêm nặng hơn về đêm cũng được báo cáo. Điều này có thể phản ứng sự suy giảm các cơ chế chống viêm nội sinh về đêm.

Giới hạn luồng khí không hồi phục. Một số bệnh nhân bị hen nặng bị giới hạn luồng khí tiến triển không phục hồi hoàn toàn với các điều trị hiện có. Điều này phản ứng sự thay đổi cấu trúc đường thở trong hen mạn tính.

Hen khó điều trị. Lý do tại sao một số bệnh nhân hen bị hen khó điều trị và tương đối không nhạy cảm với corticoid thì chưa rõ. Các lý do thường thấy là không tuân thủ điều trị và có các vấn đề tâm lý - tâm thần kinh. Tuy nhiên, yếu tố di truyền cũng có thể góp phần. Hen khó điều trị thường xảy ra ngay từ đầu hơn là tiến triển nặng dần lên từ hen nhẹ. Ở các bệnh nhân này, đường thở bị đóng làm bẫy khí và ứ khí phế nang. Mặc dù bệnh học đường như tương tự nhau giữa các thể hen, trong hen khó điều trị có sự gia tăng nhiều hơn của neutrophils, tổn thương đường thở nhỏ và thay đổi cấu trúc nhiều hơn.

Hút thuốc lá và hen. Hút thuốc lá làm cho hen khó kiểm soát, vào cơn kịch phát nhiều hơn, nhập viện nhiều hơn, làm suy giảm chức năng phổi nhanh hơn, và tăng nguy cơ tử vong. Bệnh nhân hen hút thuốc lá có viêm đường thở với neutrophils chiếm ưu thế và kém đáp ứng với corticoid.

