

VAI TRÒ CỦA FENO TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ HEN

Nguyễn Văn Thọ

Trung tâm Chăm sóc Hô hấp, Bệnh viện Đại Học Y Dược TP. HCM

Tóm tắt:

Đo nồng độ NO trong khí thở ra (FeNO: fraction of exhaled nitric oxide) là một xét nghiệm đã được chuẩn hóa, đơn giản, nhanh, không xâm lấn và có độ tin cậy cao; giúp nhận dạng và theo dõi diễn tiến viêm tăng bạch cầu ái toan ở bệnh nhân hen. FeNO đáp ứng nhu cầu cá thể hóa điều trị hen. Những nhóm bệnh nhân hen nhất định sẽ hưởng lợi từ xét nghiệm FeNO do nó hỗ trợ cho chức năng hô hấp trong chẩn đoán hen, dự báo đáp ứng với điều trị kháng viêm, hướng dẫn điều chỉnh điều trị kháng viêm, kiểm chứng tuân thủ điều trị và dự báo đợt cấp sắp xảy ra. Các lưu đồ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen dựa vào FeNO được trình bày trong bài báo này cần được kiểm chứng trong các nghiên cứu quan sát thực tế để xác định các ngưỡng FeNO có ý nghĩa lâm sàng.

Abstract

ROLES OF FRACTION OF EXHALED NITRIC OXIDE (FENO) IN DIAGNOSING AND MANAGING ASTHMA

Measuring the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) is a standardized test, which is simple, rapid, non-invasive, and reproducible; helps identify and monitor airway eosinophilic inflammation in patients with asthma. FeNO meets the demand of individualized management in asthma. Certain groups of patients with asthma could benefit from FeNO because it supplements pulmonary function tests in diagnosing asthma, predicting response to anti-inflammatory treatments, adjusting anti-inflammatory treatments, confirming treatment adherence, and predicting future exacerbations. FeNO-guided algorithms for diagnosing and managing asthma presented in this article need to be validated in real-world observational studies to determine cut-off values of FeNO that are clinically significant.

1. Tổng quan về FeNO

Khí NO (nitric oxide) được tạo ra từ phản ứng chuyển L-arginine thành L-citrulline với sự xúc tác của men NOS (nitric oxide synthase). Có 3 loại men NOS: eNOS (endothelial NOS), iNOS (inducible NOS) và nNOS (neuronal NOS). Ở bệnh nhân hen có cơ địa dị ứng, interleukine-4 và interleukine-13 được tạo ra từ đáp ứng viêm loại T_H2 (tế bào limpho T giúp đỡ loại 2) làm tăng tổng hợp iNOS trong tế bào biểu mô phế quản, từ đó làm tăng nồng độ NO trong thành phế quản. NO từ thành phế quản khuếch tán vào lòng phế quản do chênh lệch nồng độ. Do đó, NO trong khí thở ra (FeNO: fraction of exhaled nitric oxide) được xem như là một dấu ấn sinh học trực tiếp cho đáp ứng viêm loại T_H2 (hoặc viêm tăng bạch cầu ái toan) ở bệnh nhân hen [1].

Đo FeNO là một xét nghiệm đơn giản, nhanh, không xâm lấn và có độ tin cậy cao. FeNO được biểu diễn bằng đơn vị ppb (parts per billion), tương đương với một phần tỷ lít NO cho mỗi lít khí thở ra. FeNO phản ánh một số cơ chế viêm nhất định (trong số nhiều cơ chế) của hen mà chức năng hô hấp không thể phản ánh. Do đó, FeNO phục vụ nhu cầu cá thể hóa điều trị hen: phát hiện nhóm bệnh nhân có cơ chế viêm có khả năng đáp ứng với corticoid hít (ICS: inhaled corticosteroid) hoặc các loại kháng viêm đặc hiệu khác; tránh dùng ICS ở bệnh nhân không có khả năng đáp ứng.

Đo FeNO là đo nồng độ NO từ đường hô hấp dưới. Vùng mũi có nồng độ NO tương đối cao hơn đường hô hấp dưới. Do đó, các kỹ thuật đo NO đường hô hấp dưới nên tránh lấy mẫu khí có chứa NO từ vùng mũi. Bình thường, FeNO dao động rộng giữa những người khác nhau nhưng ổn định cho từng người. Các yếu tố sau có thể ảnh hưởng đến FeNO: tuổi (ở trẻ em: FeNO tăng khi tuổi tăng); giới tính (nam cao hơn nữ); chiều cao (tăng khi chiều cao tăng); tình trạng hút thuốc lá (giảm khi hút thuốc lá); các loại thuốc đang dùng (đặc biệt ICS, montelukast, L-arginin); và lưu lượng thở ra (giảm khi lưu lượng tăng).

FeNO tăng cao ở bệnh nhân hen so với người bình thường. Việc đo FeNO nhiều lần trong giai đoạn ổn định ở bệnh nhân hen có thể xác định được giá trị FeNO bình thường của từng bệnh nhân. FeNO cũng tăng cao ở người có cơ địa dị ứng, dù có hen hay không. Ở bệnh nhân COPD, FeNO giảm trong giai đoạn ổn định khi được điều trị với ICS và tăng cao trong đợt cấp. FeNO có thể tăng trong các bệnh lý sau: giãn phế quản, nhiễm trùng hô hấp do virus, lupus đỏ hệ thống, xơ gan, bệnh lý thái ghép tạng. FeNO giảm trong các bệnh lý sau: nhiễm HIV, tăng áp phổi, bệnh xơ nang phổi.

2. Cách đo FeNO

Được trình bày sau đây là kỹ thuật đo FeNO chuẩn hóa theo khuyến cáo năm 2005 của Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ và Hiệp hội Hô hấp Châu Âu [2].

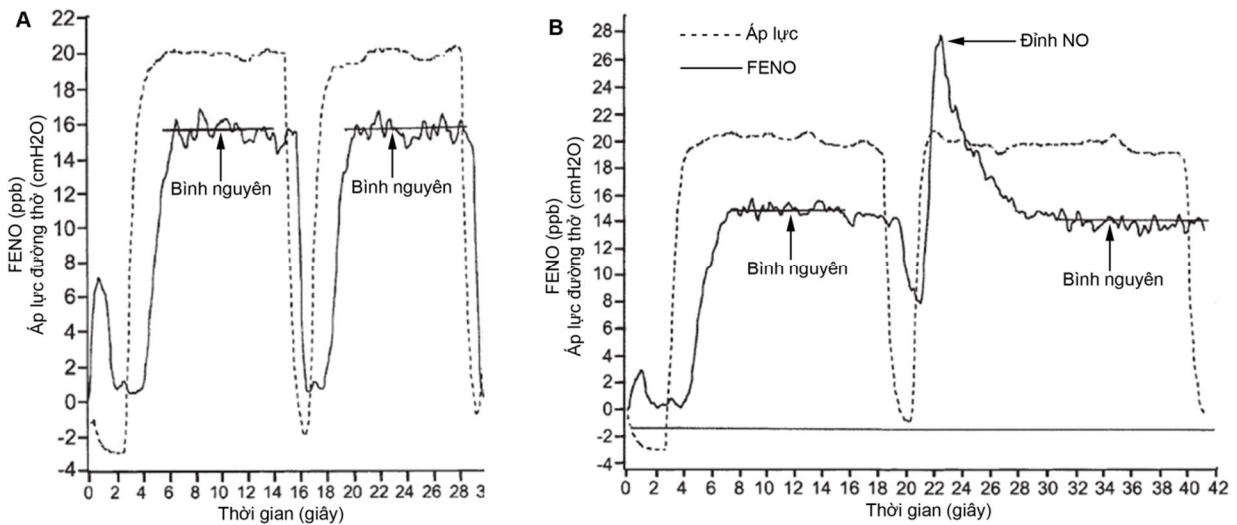
Thì hít vào: Bệnh nhân nên ngồi thoải mái, ngậm ống thổi (Hình 1) và hít vào bằng miệng 2-3 giây để đạt tổng dung lượng phổi, sau đó thở ra ngay, vì nín thở có thể làm tăng FeNO.

Thì thở ra: Bệnh nhân được yêu cầu thở ra qua một sức cản với áp lực dao động từ 5 đến 20 cmH₂O nhằm đóng lỗ mũi sau bằng khẩu cái mềm để giảm thiểu rò NO từ vùng mũi. Lưu lượng thở ra được duy trì ổn định bằng cách kỹ thuật viên hiển thị lưu lượng thở trên màn hình để bệnh nhân thấy và yêu cầu bệnh nhân duy trì thở ra trong một khoảng giới hạn nhất định (Hình 1). Lưu lượng khuyến cáo cho trẻ em và người lớn là 50 ml/giây (dao động từ 45 đến 55 ml/giây). Thời gian thở ra phải đủ dài: ≥ 4 giây cho trẻ < 12 tuổi và > 6 giây cho trẻ ≥ 12 tuổi và người lớn.

Đường biểu diễn nồng độ NO trong khí thở ra theo thời gian gồm thì bình nguyên theo sau thì “rửa sạch” (Hình 2A). Đỉnh nồng độ NO có thể xuất hiện ngay trước thì bình nguyên nhưng sau thì “rửa sạch” (Hình 2B). Đỉnh này có thể do bệnh nhân hít vào qua đường mũi, hoặc lưỡi gà mở ra khi bắt đầu thở ra, hoặc nồng độ NO từ không khí hít vào > 5 ppb, hoặc NO tích tụ trong khoang họng hoặc đường dẫn khí dưới khi bệnh nhân nín thở vào cuối thì hít vào. Khi phân tích kết quả, các đỉnh nồng độ NO thường được bỏ qua, chỉ đo phần NO đạt nồng độ bình nguyên.

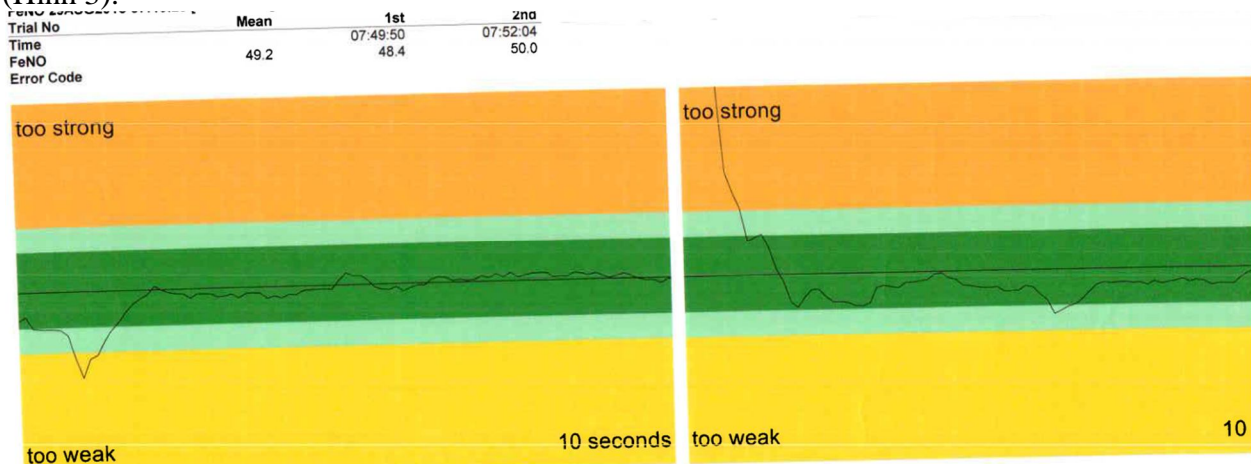


Hình 1. Bệnh nhi được đo FeNO bằng máy NIOX MINO (Aerocrine AB, Solna, Sweden). Màn hình hiển thị khoảng giới hạn lưu lượng thở ra để khuyến khích bệnh nhân duy trì lưu lượng thở ra ổn định. (Nguồn: www accuramed.be/pulmonology/niox-mino/)



Hình 2. (A) Giản đồ biểu diễn nồng độ NO (ppb) và áp lực đường dẫn khí (cmH₂O) theo thời gian cho 2 lần thở ra khác nhau ở cùng một bệnh nhân (thể hiện tính lặp lại và các bình nguyên nồng độ NO). (B) Giản đồ bên trái: bệnh nhân hít vào bằng miệng với khí hít vào có nồng độ NO < 5 ppb; giản đồ bên phải: bệnh nhân hít vào bằng mũi cho thấy đỉnh nồng độ NO. (Nguồn: ATS/ERS. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:912-930)

FeNO cho mỗi lần thổi được xác định là nồng độ NO trung bình đo được trong 3 giây khi nồng độ đạt bình nguyên (chênh lệch nồng độ giữa các điểm đo $\leq 10\%$, hoặc ≤ 1 ppb nếu các giá trị < 10 ppb). Kết quả FeNO sẽ được chấp nhận khi có ít nhất 2 lần thổi đạt chuẩn (cách nhau ít nhất 30 giây) và giá trị NO đo từ 2 lần này khác biệt $\leq 10\%$. FeNO khi đó sẽ được tính là trung bình cộng của 2 giá trị (Hình 3).



Hình 3. Kết quả đo FeNO của một bệnh nhân hen bằng máy NIOX MINO. Dải màu xanh lá cây là khoảng giới hạn để khuyến khích bệnh nhân duy trì lưu lượng thở ra ổn định. Giá trị FeNO = 49,2 ppb, là trung bình cộng của 2 lần thổi đạt chuẩn (48,4 và 50,0 ppb).

(Nguồn: Trung tâm Chăm sóc Hô hấp, Bệnh viện Đại Học Y Dược TP.HCM)

3. Vai trò của FeNO trong chẩn đoán và điều trị hen

FeNO được khuyến cáo dùng như một dấu ấn sinh học để chẩn đoán hen, theo dõi đáp ứng với ICS, điều chỉnh liều ICS, kiểm chứng việc tuân thủ điều trị và dự báo đợt cấp sắp xảy ra. Khi kết hợp FeNO với hô hấp ký, độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán hen có thể lên tới 94% và 93% [3]. FeNO tiên đoán khả năng đáp ứng với corticoid tốt hơn hô hấp ký, nghiệm pháp giãn phế quản, dao động của lưu lượng đỉnh hoặc nghiệm pháp kích thích phế quản bằng methacholine [4]. FeNO thấp là

một dấu hiệu đáng tin cậy rằng đáp ứng viêm loại T_H2 không hiện diện. Loại trừ sự hiện diện của tình trạng viêm đường dẫn khí rất hữu ích trong việc giải thích triệu chứng của bệnh nhân. Chẳng hạn ở bệnh nhân hen chưa kiểm soát, FeNO thấp giúp bác sĩ tập trung đi tìm các chẩn đoán khác (như béo phì, GERD hoặc rối loạn lo âu) thay vì tăng liều ICS không cần thiết [5]. FeNO đáp ứng nhanh và tương ứng với liều ICS dùng mỗi ngày [5]. Điều đó có nghĩa là FeNO cho chúng ta biết điều gì sẽ xảy ra khi chúng ta bắt đầu dùng hoặc tăng liều ICS.

Bảng 1 trình bày lưu đồ chẩn đoán và điều trị hen dựa vào FeNO được gợi ý bởi nhóm bác sĩ Châu Âu [1]. Tuy nhiên, lưu đồ này cần được kiểm chứng trong các nghiên cứu quan sát thực tế để tìm các ngưỡng FeNO có ý nghĩa lâm sàng cho từng bệnh nhân hoặc nhóm bệnh nhân.

Bảng 1. Gợi ý về việc đưa ra các quyết định lâm sàng dựa vào FeNO trong tiếp cận bệnh nhân hen hoặc nghi mắc hen [1]

Nồng độ FeNO* và tình trạng viêm đường dẫn khí			
FeNO (ppb)	Bình thường	Tăng	Tăng cao
Người lớn	<20-25 [†]	20/25-50	>50
Trẻ em	<15-20 [†]	15/20-35	>35
Đáp ứng viêm loại T _H 2	Không có	Có khả năng	Đáng kể
Đánh giá ban đầu bệnh nhân nghi hen chưa được điều trị			
Hướng chẩn đoán	Xem xét chẩn đoán khác hen [#]	Ứng hộ chẩn đoán hen	Ứng hộ chẩn đoán hen
Hướng điều trị	Bệnh nhân không đáp ứng với ICS. Không dùng ICS.	Bệnh nhân có thể đáp ứng với ICS. Thử dùng ICS liều thấp.	Bệnh nhân có thể đáp ứng với ICS. Thử dùng ICS liều trung bình.
Tái khám		Kiểm tra sự cải thiện FeNO trong 2-4 tuần	Kiểm tra sự cải thiện FeNO trong 2-4 tuần
Đánh giá bệnh nhân hen đang điều trị			
Hướng điều trị	Đáp ứng viêm loại T _H 2 đang được kiểm soát	Kiểm tra tuân thủ điều trị, kỹ thuật hít và phơi nhiễm dị nguyên	Kiểm tra tuân thủ điều trị, kỹ thuật hít và phơi nhiễm dị nguyên. Dự báo: tăng nguy cơ bị đợt cấp hoặc triệu chứng xấu đi bất chấp tiền căn trước đó.
Hướng thay đổi điều trị	Xem xét giảm liều ICS nếu hen đã được kiểm soát ít nhất 3-6 tháng	Nếu có đợt cấp trước đó, tăng liều ICS	Tăng liều ICS, đặc biệt nếu kèm với tăng bạch cầu ái toan trong máu, hoặc xem xét 1 loại ICS khác (loại bình hít khác hoặc kích thước hạt khác). Có thể gợi ý hen kháng ICS và cần thêm liệu pháp kháng viêm toàn thân.
Tái khám	Sau khi giảm liều: kiểm tra lại FeNO trong vòng 2-4 tuần	Kiểm tra lại FeNO trong vòng 2-4 tuần	Kiểm tra lại FeNO trong vòng 2-4 tuần
*FeNO là một xét nghiệm hỗ trợ cho bệnh sử, khám lâm sàng và chức năng hô hấp.			

[†] Ngưỡng chính xác tùy thuộc vào tuổi, chiều cao và giới.

[#] Chẩn đoán khác bao gồm: hen không tăng bạch cầu ái toan, rối loạn chức năng dây thanh, rối loạn lo âu, bệnh tim mạch, COPD, GERD, viêm mũi xoang, giãn phế quản.

Lợi ích của FeNO trong hướng dẫn điều trị hen vẫn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu. Một nghiên cứu tổng kết các thử nghiệm lâm sàng ở người lớn cho thấy, điều trị hen dựa vào FeNO không làm giảm đợt cấp nặng (RR 0,80; KTC95% 0,63–1,02) nhưng có làm giảm đợt cấp với độ nặng bất kỳ (RR 0,53 KTC 95% 0,46–0,61) so với không dựa vào FeNO [6]. Ở trẻ em, điều trị dựa vào FeNO có khuynh hướng làm giảm đợt cấp nhưng có khuynh hướng làm tăng liều ICS được sử dụng so với không dựa vào FeNO [7]. Sự không thống nhất về lợi ích của FeNO giữa các nghiên cứu là do khác nhau về thiết kế, cỡ mẫu, phương pháp nghiên cứu, ngưỡng FeNO được dùng và định nghĩa của đợt cấp. Lợi ích của FeNO có thể sẽ rõ rệt ở những nhóm bệnh nhân hen nhất định (như béo phì, eosinophil máu tăng, cơ địa dị ứng, ...); khi dựa vào các ngưỡng FeNO có ý nghĩa lâm sàng của từng bệnh nhân để điều chỉnh điều trị kháng viêm.

Một nghiên cứu gần đây cho thấy, FeNO có thể dùng như là một dấu ấn sinh học thay thế cho tình trạng tăng bạch cầu ái toan trong đàm (tỉ lệ eosinophil trong đàm $\geq 3\%$) [8]. Giá trị chẩn đoán tùy thuộc vào ngưỡng FeNO. Nếu FeNO ≥ 42 ppb, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 63%, 92%, 74% và 89%. Nếu FeNO ≥ 50 ppb, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 56%, 92%, 67% và 84%.

4. Các khuyến cáo về FeNO

Năm 2011, Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ đã đưa ra các khuyến cáo cho việc áp dụng FeNO vào thực hành lâm sàng như sau [9]:

- FeNO nên dùng để chẩn đoán viêm đường dẫn khí tăng bạch cầu ái toan ở bệnh nhân hen.
- FeNO nên dùng để xác định khả năng đáp ứng với ICS ở bệnh nhân hen.
- FeNO có thể dùng để hỗ trợ chẩn đoán hen trong trường hợp cần bằng chứng khách quan.
- Khi phân tích kết quả, ngưỡng FeNO nên được sử dụng thay vì giá trị tham khảo.
- FeNO < 25 ppb (< 20 ppb ở trẻ em) ám chỉ rằng viêm tăng bạch cầu ái toan và đáp ứng với ICS không có khả năng xảy ra.
- FeNO > 50 ppb (> 35 ppb ở trẻ em) ám chỉ rằng viêm tăng bạch cầu ái toan và đáp ứng với ICS có khả năng xảy ra.
- FeNO dao động từ 25 đến 50 ppb (20-35 ppb ở trẻ em) cần phải được lý giải thận trọng tùy theo bệnh cảnh lâm sàng.
- Phơi nhiễm liên tục hoặc ở nồng độ cao với dị nguyên sẽ làm tăng nồng độ FeNO.
- Nên dùng FeNO để theo dõi diễn tiến viêm đường dẫn khí ở bệnh nhân hen.
- FeNO được gọi là tăng đáng kể so với lần khám trước khi tăng $> 20\%$ cho các giá trị > 50 ppb hoặc tăng > 10 ppb cho các giá trị < 50 ppb.
- FeNO được gọi là đáp ứng đáng kể với điều trị kháng viêm khi giảm $> 20\%$ cho các giá trị > 50 ppb hoặc giảm > 10 ppb cho các giá trị < 50 ppb.

5. Kết luận

FeNO là một xét nghiệm đã được chuẩn hóa, đơn giản, nhanh, không xâm lấn và có độ tin cậy cao; có khả năng nhận dạng và theo dõi diễn tiến viêm tăng bạch cầu ái toan ở bệnh nhân hen. FeNO hỗ trợ cho chức năng hô hấp trong chẩn đoán hen, dự báo đáp ứng với ICS, hướng dẫn điều chỉnh liều ICS và đánh giá tuân thủ điều trị. Lợi ích của FeNO trong chẩn đoán và điều trị hen cần được xác định thêm trong các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và bệnh nhân được theo dõi dài hơn, đặc biệt quan tâm đến mức thay đổi có ý nghĩa lâm sàng cho mỗi cá nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bjermer L, Alving K, Diamant Z, et al. Current evidence and future research needs for FeNO measurement in respiratory diseases. *Respir Med.* 2014;108(6):830-841.

2. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(8):912-930.
3. Sandrini A, Taylor DR, Thomas PS, Yates DH. Fractional exhaled nitric oxide in asthma: an update. *Respirology.* 2010;15(1):57-70.
4. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(4):453-459.
5. Taylor DR, Cowan DC. Assessing airway inflammation. *Thorax.* 2010;65(12):1031-1032.
6. Essat M, Harnan S, Gomersall T, et al. Fractional exhaled nitric oxide for the management of asthma in adults: a systematic review. *Eur Respir J.* 2016;47(3):751-768.
7. Gomersall T, Harnan S, Essat M, et al. A systematic review of fractional exhaled nitric oxide in the routine management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(3):316-328.
8. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax.* 2015;70(2):115-120.
9. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-615.