

## HEN PHẾ QUẢN Ở TRẺ EM VÀ COVID-19

Dương Quý Sỹ<sup>1,2</sup>, Nguyễn Ngọc Quỳnh Lê<sup>3</sup>, Lê Thị Minh Hương<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Trường Cao đẳng Y tế Lâm Đồng, Đà Lạt

<sup>2</sup>Đại học Y khoa Penn State, Mỹ

<sup>3</sup>Bệnh viện Nhi Trung ương

<sup>4</sup>Bệnh viện Đa khoa quốc tế Vinmec Times City

### TÓM TẮT

COVID-19 là một bệnh hô hấp cấp tính lây truyền trên toàn cầu gây đại dịch do virus SARS-CoV-2 gây ra. Bệnh nhân hen phế quản có thể tăng nguy cơ và mức độ nghiêm trọng khi nhiễm SARS-CoV-2. Tuy nhiên, các nghiên cứu hiện nay cho thấy tỷ lệ bệnh nhân hen mắc COVID-19 nặng không cao, đặc biệt trong nhóm trẻ em. Điều này có thể liên quan đến cơ chế bệnh sinh trong hen dị ứng (loại 2 hay Th-2), vai trò của các cytokin loại 2 (IL4, IL-13, v.v.) và bạch cầu ái toan, vai trò bảo vệ của corticosteroid hít ở người hen bị nhiễm COVID-19, hoặc do sự gia tăng tuân thủ điều trị và hạn chế yếu tố khởi phát hen từ môi trường do hoạt động cách ly. Ngoài ra vẫn còn nhiều bàn cãi về các phương pháp điều trị thông thường của bệnh hen, bao gồm corticoid dạng hít, liệu pháp giảm mẫn cảm hoặc kháng thể đơn dòng kháng IgE có thể làm giảm nguy cơ bệnh nhân hen bị lây nhiễm virus hoặc tăng cường khả năng bảo vệ chống virus. Sự tác động và ảnh hưởng của COVID-19 lên bệnh nhân hen cần được tiếp tục quan tâm làm rõ trong giai đoạn COVID-19 cấp tính, kéo dài và hậu COVID-19.

**Keyword:** Hen, SARS-CoV-2, COVID-19, hậu COVID-19.

### ASTHMA IN CHILDREN AND COVID-19

The COVID-19 pandemic, also known as the coronavirus pandemic, is a global pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Asthma patients could be at increased risk of SARS-CoV-2 infection and disease severity. However, current studies show that the proportion of asthmatic patients with severe COVID-19 is not high, especially among children. This may be related to the pathogenesis of allergic asthma (type 2 or Th-2), the role of type 2 cytokines (IL4, IL-13, etc.) and eosinophils, a protective role of inhaled corticosteroids in asthmatic patients with COVID-19, or due to increased adherence and reduced environmental asthma triggers due to isolation. There is also controversy about whether conventional treatments for asthma, including inhaled corticosteroids, attenuated therapy, or anti-IgE monoclonal antibodies, can reduce the risk that asthmatics will become infected with the virus. or enhanced anti-virus protection. The impact and impact of COVID-19 on asthma patients needs further attention and clarification during the acute, prolonged and post-COVID-19 period of COVID-19.

**Keyword:** asthma, SARS-CoV-2, COVID-19, post-COVID-19.

---

Nhận bài: 15-12-2022; Chấp nhận: 10-02-2023

Người chịu trách nhiệm: GS.TSKH. Dương Quý Sỹ

Email: sduongquy.jfvp@gmail.com

Địa chỉ: Trường Cao đẳng Y tế Lâm Đồng, Đà Lạt; Đại học Y khoa Penn State, Mỹ

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Virus Corona (CoV) là một họ virus ARN lớn, có thể gây bệnh cho cả động vật và con người [1,2]. Ở người, coronavirus có thể gây ra một loạt bệnh, từ cảm lạnh thông thường đến các tình trạng bệnh nặng như hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS-CoV) năm 2002 và Hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS-CoV) năm 2012. Từ tháng 12 năm 2019, một chủng virus corona mới (SARS-CoV-2) đã được xác định là căn nguyên gây dịch viêm đường hô hấp cấp tính (COVID-19) tại thành phố Vũ Hán (tỉnh Hồ Bắc, Trung Quốc), sau đó lan rộng ra toàn thế giới gây đại dịch toàn cầu. Từ đó đến nay, virus cũng đột biến tạo ra nhiều biến thể khác nhau trên toàn cầu [1].

Cho đến nay trên toàn thế giới đã có hơn 600 triệu người bị nhiễm SARS-CoV-2 (COVID-19) và trên 6,5 triệu người tử vong. Tại Việt Nam, kể từ khi đại dịch COVID-19 bùng nổ cao điểm vào tháng 7/2021 cho đến nay đã có hơn 11 triệu người mắc bệnh, hơn 40 nghìn người tử vong và đa số người nhiễm COVID-19 đã hồi phục sức khỏe hầu như hoàn toàn và một số người dân vẫn có những triệu chứng, di chứng về sức khỏe kéo dài sau khi bị nhiễm bệnh (giai đoạn hậu COVID-19). Phổ bệnh của COVID-19 đa dạng từ người nhiễm không có triệu chứng, có các triệu chứng nhẹ cho tới những biểu hiện bệnh lý nặng như viêm phổi nặng, hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), suy chức năng đa cơ quan và tử vong tại Việt Nam [3-5].

Người cao tuổi, người có bệnh mạn tính hay suy giảm miễn dịch, hoặc có đồng nhiễm hay bội nhiễm các căn nguyên khác như vi khuẩn, nấm sẽ có nguy cơ diễn biến nặng nhiều hơn [1,6]. Ngoài bệnh lý tim mạch, tiểu đường và một số bệnh lý khác được xem như bệnh nền làm nặng thêm triệu chứng khi nhiễm COVID-19, bệnh lý đường hô hấp như bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) và hen phế quản cũng được cho là làm thay đổi dự hậu của người bệnh khi nhiễm SARS-CoV-2. Tuy nhiên, mối liên quan giữa COVID-19 và hen phế quản, một bệnh lý mạn tính đường hô hấp có tỷ lệ lưu hành cao trên thế giới và Việt Nam gây các tổn thương bệnh sinh tại đường hô hấp chưa được báo cáo nhiều [2,7]. Các nghiên cứu về mối quan hệ giữa COVID-19 và hen còn đang ở giai đoạn đầu và còn cần nhiều các dữ liệu để

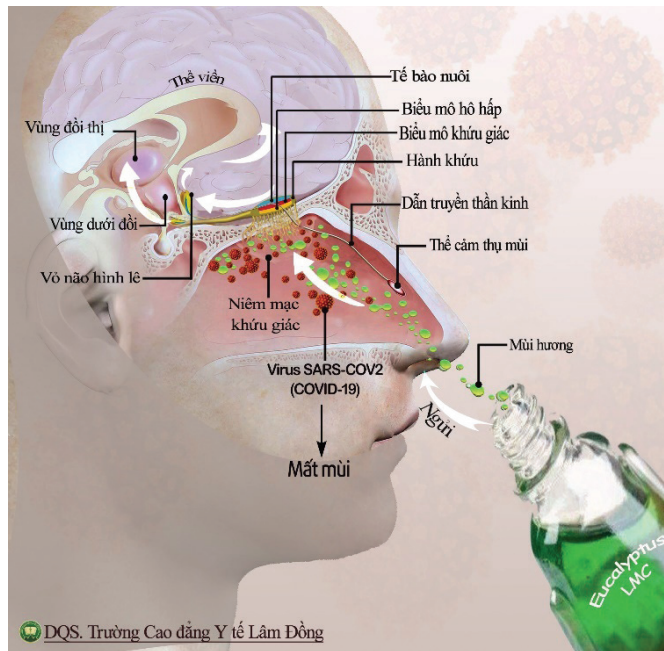
làm sáng tỏ sự ảnh hưởng qua lại. Bài tổng quan này nhằm mục đích tổng hợp các quan điểm và khuyến cáo dành cho bệnh nhân hen trong giai đoạn COVID-19 cấp và giai đoạn hậu COVID-19.

## II. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA SARS-COV-2

SARS-CoV-2 lây trực tiếp từ người sang người qua đường hô hấp (qua giọt bắn là chủ yếu) và qua tiếp xúc với các vật dụng bị ô nhiễm. SARS-CoV-2 cũng có khả năng lây truyền qua khí dung ở trong những không gian kín, đông người và thông gió hạn chế hoặc nơi có nhiều thao tác tạo khí dung như trong các cơ sở điều trị. Người bệnh COVID-19 có thể phát tán virus từ 2 ngày trước khi có triệu chứng đầu tiên và phát tán mạnh nhất trong 3 ngày đầu từ khi biểu hiện các triệu chứng. Thời gian phát tán virus gây lây nhiễm khoảng 8 ngày kể từ khi xuất hiện triệu chứng, nhưng có thể dài hơn ở những người bệnh có suy giảm miễn dịch. Tuy vậy, những người bệnh không triệu chứng vẫn có thể phát tán virus gây lây nhiễm [1].

Sau khi xâm nhập cơ thể, SARS-CoV-2 phát triển ở đường hô hấp trên và dưới. Tế bào nhiễm SARS-CoV-2 cảm ứng các cytokine gây viêm, qua đó thu hút tế bào trình diện kháng nguyên và tế bào T hỗ trợ. Sự hoạt hóa tế bào T hỗ trợ làm biệt hóa tế bào B và tổng hợp kháng thể, đồng thời tế bào T gây độc tế bào được hoạt hóa giúp loại bỏ trực tiếp tế bào nhiễm. Các triệu chứng thường gặp của COVID-19 ở trẻ em là ho khan và sốt [2,6]. Khác với người lớn, hầu hết trẻ em nhiễm COVID-19 có diễn biến lâm sàng nhẹ hơn, có thể có khó thở ở mức độ nhẹ, dấu hiệu viêm đường hô hấp, viêm mũi họng hoặc mất mùi (Hình 1) [1,2].

Enzym chuyển hóa angiotensin-2 (ACE-2) là thụ thể chính làm trung gian cho sự xâm nhập của SARS-CoV-2 vào tế bào thông qua glycoprotein làm tăng đột biến cấu trúc của nó [2]. ACE2 biểu hiện chủ yếu trên bề mặt biểu mô phế nang ở phổi, tế bào màng ngoài tim, tế bào nội mô, tế bào cơ tim và hệ thống mạch máu, các tế bào khác nhau của mô thận, gan, đường tiêu hóa và hệ thần kinh. Thời gian ủ bệnh trung bình từ 2-14 ngày, trung bình từ 5-7 ngày [1]. Giai đoạn toàn phát kéo dài 7-10 ngày với các triệu chứng đường hô hấp như ho, đau ngực, khó thở, có thể kèm theo các triệu chứng ngoài phổi như ở hệ tim mạch, tiêu hóa, thận, thần kinh [3-5].



**Hình 1.** Cơ chế xâm nhập của COVID-19 qua đường mũi gắn kết vào các thụ thể ACE2 ở niêm mạc mũi gây mất mùi do tổn thương các thụ thể nhận cảm mùi

### III. ĐẶC ĐIỂM COVID-19 CẤP TÍNH Ở TRẺ BỊ HEN

#### 3.1. Ảnh hưởng của COVID-19 giai đoạn cấp đến kiểm soát hen ở trẻ em

Do các chính sách về hạn chế tiếp xúc, COVID-19 đã đưa tới nhiều thay đổi trong thực hành lâm sàng điều trị hen ở trẻ em. Các nghiên cứu trong thời gian đại dịch lưu hành cho thấy hoạt động của các phòng khám bệnh nhi hen phổ biến trên thế giới thay đổi rõ rệt do COVID-19 [6]. Khoảng 47% các phòng khám ngừng tiếp nhận các bệnh nhi hen mới, tuy nhiên có một ngoại lệ ở châu Á khi ghi nhận tới 78% bệnh nhi mới đến khám vì hen trong đại dịch [6,7]. Trong số các trung tâm tham gia khảo sát, 39% trung tâm ngừng tiếp nhận các cuộc hẹn khám; tỷ lệ này lên tới hơn 60% ở các quốc gia có tỷ lệ nhiễm COVID-19 cao. Ở các trung tâm tiếp tục hoạt động, số liệu cho thấy số ca đến khám vì hen giảm tới 75%. Đồng thời, 62% số phòng khám hạn chế các lượt khám đến theo hẹn, 28% chỉ tiếp nhận các bệnh nhân hen nặng, 8% chỉ tiếp nhận bệnh nhân vào tiêm thuốc sinh học. Việc tiếp cận thuốc điều trị hen trở nên khó khăn ở 30% các trung tâm, đặc biệt ở châu Á (44%) [6].

Bên cạnh việc giảm số lượng bệnh nhi đến khám, các phòng khám cũng thực hiện nhiều thay đổi trong thực hành chăm sóc nhi khoa [6-8]. Hơn 90% trung tâm triển khai tư vấn trực tuyến hoặc qua điện thoại thay thế thăm khám lâm sàng, 73% có các đường dây nóng hỗ trợ giải quyết nhu cầu của bệnh nhân. 42% trung tâm đánh giá việc tư vấn trực tuyến có hiệu quả tương đương thăm khám trực tiếp. Một số công cụ đã được sử dụng để tạo điều kiện cho việc kiểm soát hen từ xa tốt hơn như bộ câu hỏi kiểm soát hen ACT test hoặc ACQ test (72%), lưu lượng đỉnh (31%), ứng dụng ghi lại triệu chứng hoặc nền tảng y tế từ xa (27%) [6].

Khi đánh giá về mức độ kiểm soát hen ở trẻ trong đại dịch, nghiên cứu cho thấy số trẻ hen kiểm soát tốt trung bình là 70% (60%-80%), số trẻ kiểm soát hen một phần trung bình là 20% (10%-30%) và 10% (0%-10%) là hen không kiểm soát [6]. Các quốc gia ít bị ảnh hưởng bởi dịch COVID-19 có tỷ lệ bệnh nhân được kiểm soát hen cao hơn. Khi so sánh với mức độ mong muốn của các nhà lâm sàng, 20% trung tâm nhận định rằng tỷ lệ này vượt mức độ mong đợi của họ, 85% phù hợp với mong đợi và chỉ có 10% cho rằng tỷ lệ

kiểm soát hen ở dưới mức mong đợi. Từ các kết quả này, 80% (60%-100%) bệnh nhân không cần thay phác đồ điều trị trong đại dịch, chỉ có 10% cần tăng hoặc giảm phác đồ điều trị [6,7]. Sự tuân thủ điều trị của bệnh nhi hen trong thời gian dịch bệnh cũng rất khả quan, với 80% tuân thủ điều trị tốt, 20% tuân thủ điều trị tốt hơn so với trước dịch bệnh, đặc biệt ở châu Mỹ (20%-63%). Giảm tuân thủ điều trị chỉ gặp ở 10% bệnh nhân (0%-10%) [6].

### **3.2. Ảnh hưởng của COVID-19 giai đoạn cấp đến chẩn đoán và điều trị hen ở trẻ em**

Cùng với giảm số lượng bệnh nhân hen, các biện pháp chẩn đoán và điều trị hen cũng bị hạn chế nhiều, như đo chức năng hô hấp, đo FENO, các test phục hồi phế quản hoặc test kích thích phế quản và liệu pháp khí dung [6-8]. Mặc dù có nhiều khó khăn nhưng các nghiên cứu đều không tìm thấy bằng chứng cho thấy bệnh hen diễn biến xấu đi [5]. Điều này có thể do tỷ lệ tuân thủ điều trị hen gia tăng đáng kể. Một trong những loại thuốc kiểm soát hen thường sử dụng là corticoid dạng xịt hoặc toàn thân gây tranh cãi nhiều do đây vừa là một loại thuốc điều trị COVID-19 vừa gây ức chế miễn dịch. Tuy nhiên, phần lớn các bệnh nhân đều tuân thủ điều trị hen theo khuyến cáo thay vì lạm dụng hoặc sợ hãi corticoid, càng làm tăng tỷ lệ kiểm soát hen [6]. Một yếu tố vô cùng quan trọng để làm giảm các đợt hen cấp là do chính sách cách ly, giảm thời gian đi học và tiếp xúc xã hội có thể làm giảm tiếp xúc với các tác nhân gây cơn hen cấp như rhinovirus, các dị nguyên ngoài môi trường, ô nhiễm không khí, hoạt động gắng sức... từ đó làm giảm tần suất cơn hen cấp [6]. Nghiên cứu của tác giả de Boer G và cộng sự cho thấy trong giai đoạn cách ly xã hội, tỷ lệ cơn hen cấp tại Hà Lan trong quý 2 năm 2020 giảm có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ này ở quý 2 các năm 2017, 2018 và 2019 ( $\chi^2(3)=9.91, p=0.019$ ) [9]. Các nước Châu Âu khác cũng tương tự, tỷ lệ cơn hen cấp vào khoa cấp cứu ở nước Anh và xứ Wales giảm 36%. Tỷ lệ tử vong do hen không thay đổi (IRR: 0.57, 95% CI: 0.17 to 1.94, p 0.37) [10].

Ngoài ra, vai trò của bạch cầu ái toan trong các bệnh lý dị ứng, bao gồm hen phế quản đã

được nói đến rất nhiều, đặc biệt khi bị nhiễm COVID-19. Một số nghiên cứu cho thấy vai trò tiềm năng của bạch cầu ái toan trong việc thải virus SARS-CoV-2 và tăng khả năng kháng virus của cơ thể, mặc dù điều này không được quan sát ở mọi trường hợp [2]. Nghiên cứu trong phòng thí nghiệm đã chỉ ra rotoxin tái tổ hợp có nguồn gốc từ bạch cầu ái toan (một ribonuclease chính của bạch cầu ái toan) có khả năng làm giảm lây nhiễm virus hợp bào hô hấp (RSV), và cũng có thể bị bất hoạt bởi chất ức chế ribonuclease, cho thấy bạch cầu ái toan có khả năng nhắm vào RNA sợi đơn (ssRNA) của virus hô hấp (như RSV) với các ribonuclease tiết của chúng. Ngoài ra, ophilosin có thể được hoạt hóa với ssRNA thông qua việc kích hoạt đường dẫn tín hiệu TLR-7-MyD88, làm tăng khả năng thanh thải RSV và hạn chế rối loạn chức năng phổi do virus. Một số nghiên cứu cho thấy số lượng bạch cầu ái toan ở bệnh nhân COVID-19 nặng thấp hơn so với bệnh nhân COVID-19 nhẹ, đồng thời số lượng bạch cầu ái toan trở về bình thường sau khi điều trị SARS-CoV-2 bằng thuốc lopinavir [11]. Ngoài ra, giảm bạch cầu ái toan cũng được báo cáo trong nhiễm SARS-CoV và MERS-CoV [2]. Điều này có thể hướng đến giả thuyết ở những bệnh nhân hen type 2 với sự gia tăng bạch cầu ái toan từ trước có thể là một cơ chế bảo vệ ở bệnh nhân hen chống lại SARS-CoV-2.

## **IV. ĐẶC ĐIỂM COVID-19 KÉO DÀI Ở TRẺ BỊ HEN**

### **4.1. Ảnh hưởng của COVID-19 kéo dài đến kiểm soát hen ở trẻ em**

“Hội chứng COVID-19 kéo dài” được tổ chức Y tế Thế giới WHO định nghĩa là “Tình trạng xảy ra ở người có tiền sử mắc nhiễm virus SARS-COV-2, xuất hiện 3 tháng sau khi khởi phát COVID-19 với các triệu chứng kéo dài ít nhất 2 tháng và không thể giải thích bằng chẩn đoán” [1,12]. Các triệu chứng phổ biến bao gồm:

- Vấn đề hô hấp: ho, khó thở, đau ngực;
- Vấn đề về tim mạch: đau tức ngực, nhịp nhanh, nhịp nhanh kèm tụt huyết áp tư thế,
- Vấn đề về thể lực: mệt mỏi, giảm sức bền khi vận động;

- Vấn đề về trí lực: khó tập trung (brain fog), lú lẫn;
- Vấn đề về thần kinh: cảm giác châm chích, dị cảm, mất vị giác, khứu giác;
- Thay đổi tâm sinh lý: lo lắng, hồi hộp, trầm cảm, rối loạn giấc ngủ;
- Đau cơ, khớp;
- Thay đổi chu kỳ kinh nguyệt;
- Rụng tóc.

Nghiên cứu của tác giả Fernández-de-Las-Peñas và cộng sự cho thấy sự hiện diện của các triệu chứng COVID-19 kéo dài là tương tự nhau giữa những bệnh nhân có và không có bệnh hen từ trước [12]. Mệt mỏi và khó thở là các triệu chứng COVID-19 kéo dài phổ biến nhất, tuy nhiên khó thở khi gắng sức thường xuyên hơn ở những bệnh nhân bị hen. Kết quả này khác biệt với một số nghiên cứu khác, như tác giả Garcia-Pachon và cộng sự cho thấy 9,5% bệnh nhân hen có triệu chứng COVID-19 kéo dài, thấp hơn so với tỷ lệ này ở nhóm người không mắc hen [13]. Các kết quả trên đưa đến giả thuyết là bệnh hen dường như là một “yếu tố bảo vệ”, vì nguy cơ xuất hiện COVID-19 nghiêm trọng ở những người bị bệnh hen thấp; mặc dù một phân tích tổng hợp gần đây kết luận rằng hen phế quản là một yếu tố dự báo đặt nội khí quản, đặc biệt là ở những người trẻ và béo phì mắc COVID-19 [14].

#### **4.2. Ảnh hưởng COVID-19 kéo dài đến khởi phát hen ở trẻ em**

CDC khuyến cáo nhóm bệnh nhân hen phế quản mức độ trung bình đến nặng không kiểm soát là nhóm nguy cơ cao mắc COVID-19 [15]. Các triệu chứng của COVID-19 ở bệnh nhân hen bao gồm ho, khó thở, tức ngực và khó phân biệt với cơn hen kịch phát nặng, đặc biệt ở trẻ em. Tuy nhiên, các bằng chứng về COVID-19 khởi phát hen ở trẻ em hiện nay chưa rõ ràng. Các nghiên cứu tại Trung Quốc và Iran cho thấy tỷ lệ hen phế quản ở bệnh nhân COVID-19 lần lượt là  $\leq 1\%$  và  $1,82\%$  [16,17]. Tuy nhiên một nghiên cứu khác tại Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ hen trong nhóm bệnh nhân đã mắc COVID-19 dao động từ  $7,4\%$ - $17\%$  [16]. Tác giả Esmaeilzadeh và cộng sự báo cáo 69 trẻ COVID-19 phải nằm viện cho thấy tỷ

lệ trẻ có các triệu chứng giống hen sau nhiễm COVID-19 là  $41,5\%$  [15]. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu trên có thể do các yếu tố về chủng tộc, địa lý, thời gian khám sàng lọc hoặc các tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau.

Hen phế quản không phải là yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng mắc COVID-19 hoặc nhập viện do COVID-19, trừ trường hợp bệnh hen chưa được kiểm soát. Tuy nhiên, tiền sử gia đình có người mắc hen, hoặc tiền sử bản thân có triệu chứng hen và viêm mũi dị ứng là các nguy cơ gây khởi phát các triệu chứng giống hen sau nhiễm COVID-19 [15]. Điều này phù hợp với cơ chế bệnh sinh trong hen. Nhiễm virus đường hô hấp trên là một trong các yếu tố gây kích hoạt cơ chế miễn dịch, thay đổi cấu trúc đường thở, gây tăng tính đáp ứng đường thở và khởi phát cơn hen cấp. Mặc dù cơ địa atopy là một trong những yếu tố nguy cơ chính của bệnh hen, nhưng nó hiếm khi trực tiếp dẫn đến bệnh hen dai dẳng. Thay vào đó, cơ địa atopy thường gây ra hen khi kết hợp với các yếu tố môi trường, đặc biệt là nhiễm virus đường hô hấp.

#### **V. MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐIỀU TRỊ HEN VÀ COVID-19**

Hiện nay các thuốc chính đang sử dụng để kiểm soát hen bao gồm thuốc giãn phế quản, corticoid hít hoặc uống (trong trường hợp hen nặng), các chất đối kháng leukotriene, giải mẫn cảm đặc hiệu (AIT), kháng thể đơn dòng.

Corticoid liều cao đã được sử dụng trong điều trị SARS và MERS cũng như trong COVID-19 để ức chế phản ứng viêm tại phổi khi bệnh nhân nguy kịch. Mặc dù có thể làm chậm quá trình thanh thải RNA của virus ra khỏi cơ thể và tăng nguy cơ nhiễm trùng thứ phát, việc sử dụng corticoid đã được một số nghiên cứu ủng hộ vì có nhiều lợi ích lâm sàng [2, 18]. Tuy nhiên việc chỉ định corticoid cho bệnh nhân COVID-19 cần phải thận trọng và chỉ sử dụng khi thật cần thiết với sự giám sát chặt chẽ về chỉ định và liều lượng.

Corticoid dạng hít liều thấp là một trong những thuốc đầu tay trong kiểm soát hen. Câu hỏi quan trọng là corticoid dạng hít cùng với thuốc chủ vận beta2 và/ hoặc đối kháng muscarinic sẽ ảnh hưởng như thế nào đến tần

suất và mức độ nghiêm trọng của COVID-19 [2]. Các nghiên cứu trước đây chỉ ra corticoid dạng hít có thể làm giảm nồng độ các cytokin gây viêm (MIP-1 $\alpha$ , GM-CSF, TNF- $\alpha$  và IL-1R $\alpha$ ), giảm nồng độ cytokin chống viêm (IL-10) ở bệnh nhân hen. Do đó, corticoid dạng hít liều thấp có thể có tác dụng bảo vệ ở bệnh nhân hen mắc COVID-19 do chúng làm giảm quá trình viêm đường thở, nếu có, ở giai đoạn đầu của nhiễm SARS-CoV-2 [2]. Ngoài ra, nghiên cứu thực nghiệm đã chỉ ra glycopyrronium, formoterol và sự kết hợp của glycopyrronium, formoterol và budesonide có khả năng làm giảm nồng độ HCoV-229E bằng cách ức chế một phần sự biểu hiện của thụ thể và/hoặc chức năng nội bào [19]. Tuy nhiên, còn cần nhiều nghiên cứu tiếp theo để khẳng định về tác dụng kháng viêm và kháng virus của corticoid dạng hít.

Omalizumab- kháng thể đơn dòng chống lại IgE người đã được phê duyệt để điều trị bệnh hen nặng, khó trị từ năm 2003 [20]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy Omalizumab có thể làm giảm quá trình lây nhiễm virus đường hô hấp thông qua tăng cường tín hiệu IFN- $\alpha$  trong pDCs. Nghiên cứu PROSE kết luận Omalizumab có thể làm giảm tỷ lệ nhiễm rhinovirus [20]. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đa trung tâm khác chỉ ra omalizumab tăng cường tín hiệu IFN- $\alpha$  đáp ứng với tình trạng nhiễm rhinovirus, do đó làm giảm các đợt hen cấp [21]. Ngoài ra, Omalizumab làm giảm nồng độ IL-33, từ đó làm tăng sản xuất các cytokin tiền viêm (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, và prostaglandin D2) [2]. Các bằng chứng này cho thấy vai trò tiềm tàng của Omalizumab trong điều trị nhiễm virus.

## VI. LƯU Ý CHUNG TRONG QUẢN LÝ HEN Ở TRẺ BỊ COVID-19

Các nghiên cứu mới đây đều đưa đến kết luận hen không phải là bệnh đồng mắc quan trọng của COVID-19 cũng như không phải là yếu tố nguy cơ biến chứng, tiên lượng nặng ở bệnh nhi bị COVID-19. Từ đó cần lưu ý một số vấn đề như sau:

- Duy trì kiểm soát hen: không được ngưng ICS trong thời kỳ dịch COVID-19 vì điều này sẽ làm cho trẻ hen có nhiều nguy cơ lên cơn hen,

không chỉ do nhiễm SARS-CoV-2 mà còn do nhiễm virus hô hấp khác cũng như phơi nhiễm với các dị nguyên khác.

- Trẻ bị hen nặng - kháng trị cần điều trị bằng corticoid uống cũng cần tiếp tục với liều thấp nhất có thể để tránh nguy cơ cơn hen nặng và tác dụng phụ. Đối với bệnh nhi hen nặng được điều trị bằng các biện pháp điều trị sinh học đích đối kháng IgE: không có bằng chứng gợi ý đáp ứng miễn dịch với COVID-19 sẽ bị tổn hại với điều trị này. Do vậy, cần tiếp tục các điều trị sinh học này để bệnh nhi hen nặng được bảo vệ tối đa trong dịch COVID-19.

- Bảng kế hoạch hành động hen cần phải gửi đến cho bố mẹ trẻ bị hen, có thể ứng dụng telemedicine để quản lý bệnh nhi bị hen. Sử dụng bảng kế hoạch hành động còn giúp bố mẹ tránh việc phải đưa trẻ hen đến bệnh viện khi không thật sự cần thiết nhằm tránh nguy cơ lây nhiễm và quá tải bệnh viện.

- Khuyến cáo sử dụng thuốc đồng vận beta dưới dạng MDI với buồng đệm hoặc dụng cụ hít bột khô (turbuhaler, diskus) hơn là dạng phun khí dung. Ở trẻ > 12 tuổi và người lớn, nên sử dụng ICS- formoterol dạng hít cho cả hai mục đích duy trì và cắt cơn như khuyến cáo mới đây của GINA 2022 [22].

- Chỉ trừ trường hợp thật cần thiết do kết quả chức năng hô hấp sẽ có ảnh hưởng trực tiếp đến xử trí cấp cứu, các trường hợp còn lại không nên thực hiện thăm dò chức năng hô hấp trong giai đoạn COVID-19 cấp do nguy cơ lây nhiễm, nếu cần phải làm test COVID-19 nhanh cho bệnh nhi trước khi tiến hành đo phế dung ký.

- Cần phải tầm soát các bệnh đồng mắc ở trẻ hen như là viêm mũi dị ứng bằng cách đo FeNO [23,24] hoặc ngủ ngáy – ngưng thở khi ngủ do amidan quá phát/phi đại VA, viêm phổi cộng đồng đi kèm để có hướng điều trị phối hợp nhằm giúp kiểm soát tốt hen phế quản cho trẻ [25-27].

## VII. KẾT LUẬN

Trẻ em mắc hen phế quản dường như ít bị ảnh hưởng bởi COVID-19, đồng thời hen phế quản không phải là yếu tố nguy cơ gây COVID-19 nặng. Do đó, trẻ cần tuân thủ đầy đủ các thuốc

kiểm soát hen cùng với các biện pháp vệ sinh cá nhân, bảo hộ phòng dịch tốt trong thời kỳ dịch để tránh tái nhiễm. Bên cạnh đó, cần tiến hành các nghiên cứu đa trung tâm hoặc nghiên cứu thuần tập về COVID-19 và hen để hiểu rõ hơn về tiến triển của bệnh cũng như ảnh hưởng của nó đối với trẻ em mắc bệnh hen.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ Y tế (2021).** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19. Trang 15.
- Liu S, Zhi Y, Ying S.** COVID-19 and Asthma: Reflection During the Pandemic. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020;59(1):78-88. doi: 10.1007/s12016-020-08797-3.
- Duong QS, Huynh TAD, Nguyen TKT, Nguyen QT et al.** The use of therapeutic plasma exchange in the treatment of a pregnant woman with COVID-19 induced acute respiratory distress syndrome. *Pulmonary Therapy* 2022;8(2):233-240. doi: 10.1007/s41030-022-00188-7.
- Duong QS, Huynh TAD, Le THN et al.** Acute Respiratory Distress Syndrome Associated with Multisystem Inflammatory Syndrome in a Child with COVID-19 and Diabetic Ketoacidosis: A Case Report. *Pulmonary Therapy* 2022;8(3):333-342. doi: 10.1007/s41030-022-00192-x
- Duong QS, Huynh TAD, Nguyen TKT, Nguyen QT et al.** Guillain-Barré Syndrome in Patient With SARS-CoV-2 PCR Positivity Treated Successfully With Therapeutic Exchange Plasma: A First Case Report From Vietnam. *Frontiers in Neurology* 2022;13.
- CDC COVID-19 Response Team.** Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 10;69(14):422-426. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4.
- Papadopoulos NG, Custovic A, Deschildre A.** Pediatric Asthma in Real Life Collaborators. Impact of COVID-19 on Pediatric Asthma: Practice Adjustments and Disease Burden. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(8):2592-2599.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.001.
- Dayal D.** We urgently need guidelines for managing COVID-19 in children with comorbidities. *Acta Paediatr* 2020;109(7):1497-1498. doi: 10.1111/apa.15304.
- de Boer G, Braunstahl GJ, Hendriks R et al.** Asthma exacerbation prevalence during the COVID-19 lockdown in a moderate-severe asthma cohort. *BMJ Open Respir Res* 2021;8(1):e000758. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000758.
- Davies GA, Alsallakh MA, Sivakumaran S et al.** Impact of COVID-19 lockdown on emergency asthma admissions and deaths: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *Thorax* 2021;76(9):867-873. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216380.
- Liu F, Xu A, Zhang Y et al.** Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *International journal of infectious diseases* 2020;95:183-191. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.013.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M et al.** Similar prevalence of long-term post-COVID symptoms in patients with asthma: A case-control study. *J Infect* 2021;83(2):237-279. doi: 10.1016/j.jinf.2021.04.034.
- Garcia-Pachon E, Grau-Delgado J, Soler-Sempere MJ et al.** Low prevalence of post-COVID-19 syndrome in patients with asthma. *J Infect* 2021;82(2):276-316. doi:10.1016/j.jinf.2021.03.023
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y et al.** Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* 2020;81(6):e4-e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
- Esmaeilzadeh H, Sanaei Dashti A, Mortazavi N, Fatemian H, Vali M.** Persistent cough and asthma-like symptoms post

- COVID-19 hospitalization in children. *BMC Infect Dis.* 2022 Mar 12;22(1):244. doi: 10.1186/s12879-022-07252-2.
16. **Chen N, Zhou M, Dong X et al.** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
  17. **Emami A, Javanmardi F, Akbari A et al.** Characteristics of deceased patients with COVID-19 after the first peak of the epidemic in Fars province Iran. *Infect Ecol Epidemiol* 2020;10(1):1781330. doi: 10.1080/20008686.2020.1781330
  18. **Zhang W, Zhao Y, Zhang F et al.** The use of antiinflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 2020;214:108393. doi:10.1016/j.clim.2020.108393.
  19. **Yamaya M, Nishimura H, Deng X et al.** Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig* 2020;58:155-168. doi:10. 1016/j.resinv.2019.12.005.
  20. **Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, Togias AG, Grindle KG, Bochkov YA, Gruchalla RS, Kattan M, Kercksmar CM, Khurana Hershey G, Kim H, Lebeau P, Liu AH, Szeffler SJ, Teach SJ, West JB, Wildfire J, Pongracic JA, Gern JE (2017).** Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 196(8):985–992. doi: 10.1164/rccm.201701-1200C.
  21. **Gill MA, Liu AH, Calatroni A, Krouse RZ, Shao B, Schiltz A, Gern JE, Togias A, Busse WW (2018).** Enhanced plasmacytoid dendritic cell antiviral responses after omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 141(5):1735–1743.e1739. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.035.
  22. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) 2022. Available at [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Last accessed: August 5th 2022.
  23. **Duong-Quy S.** Allergic Rhinosinusitis and Airway Diseases. *Sinusitis* 2022;6(1): 21-25. doi: 10.3390/sinusitis6010003
  24. **Duong QS, Nguyen TDT, Tran QK et al.** Study of nasal fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in children with allergic rhinitis. *Sinusitis* 2022;5(2):123-131. doi: 10.3390/sinusitis5020013
  25. **Tran MD, Phi TQA, Nguyen DP et al.** Efficacy of obstructive sleep apnea treatment by antileukotriene receptor and surgery therapy in children with adenotonsillar hypertrophy: A descriptive and cohort study. *Frontiers in Neurology* 2022;13:1009310. doi: 10.3389/fneur.2022.1008310
  26. **Nguyen TNH, Nguyen TDT, Tran VD et al.** Study of asthma control status in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *J Func Vent Pulm* 2021;12 (37):7-12. doi: 10.12699/jfvpulm.12.37.2021.13
  27. **Tran QK, Tran DH, Pham HV et al.** Study on the co-infection of children with severe community-acquired pneumonia. *Pediatrics International* 2022;64(1):e14853. doi: 10.1111/ped.14853.