

ĐẶC ĐIỂM RỐI LOẠN CHỨC NĂNG ĐƯỜNG DẪN KHÍ NHỎ Ở BỆNH NHI HEN TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

Trần Anh Tuấn, Huỳnh Thị Mộng Trinh

Bệnh viện Nhi đồng 1

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Rối loạn chức năng đường dẫn khí nhỏ ở bệnh nhân hen là yếu tố nguy cơ quan trọng làm tăng tần suất các cơn hen cấp cũng như sự mất kiểm soát hen. Dao động xung kí (IOS) là công cụ có độ nhạy, độ đặc hiệu cao trong khảo sát chức năng đường dẫn khí nhỏ.

Mục tiêu: Nghiên cứu được thực hiện nhằm khảo sát đặc điểm rối loạn chức năng đường dẫn khí nhỏ và ảnh hưởng của nó đối với trẻ mắc bệnh hen thông qua xét nghiệm dao động xung ký.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, được thực hiện tại phòng khám Hô hấp, Bệnh viện Nhi đồng 1 từ tháng 9 năm 2020 đến tháng 4 năm 2021. Tất cả bệnh nhi hen (từ 3 -16 tuổi) có khả năng đo dao động xung kí được đánh giá trong nghiên cứu này.

Kết quả: Trong 118 trẻ tham gia nghiên cứu, 42,4% trẻ có tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ trên IOS. Trẻ béo phì có nguy cơ tắc nghẽn đường thở nhỏ cao hơn so với nhóm không béo phì (OR= 2,86 ; KTC 95%: 1,23-6,66). Trẻ có rối loạn chức năng đường dẫn khí nhỏ có nguy cơ xuất hiện triệu chứng ban ngày >2 lần/ tuần và triệu chứng ban đêm cao hơn so với nhóm còn lại, tỷ số chênh lần lượt là OR= 2,33 (KTC 95%: 1,11-4,93); OR= 2,28 (KTC 95%: 1,08-4,8). Giá trị X5 và AX trước đáp ứng giãn phế quản, ở điểm cắt lần lượt là -0,36 kPa/L/s và 2,8 kPa/L, là 2 chỉ số tốt nhất để đánh giá hen không kiểm soát (AUC=0,68) với giá trị tiên đoán dương cao gần 80%.

Kết luận: Rối loạn chức năng đường dẫn khí ngoại biên có mối liên quan mật thiết với tình trạng hen không kiểm soát. IOS là một phương tiện thăm dò chức năng hô hấp đáng tin cậy để khảo sát chức năng của vùng phổi này, nhất là ở trẻ em.

Từ khóa: hen, rối loạn chức năng đường dẫn khí nhỏ, trẻ em, dao động xung kí

CHARACTERISTICS OF SMALL AIRWAYS DYSFUNCTION IN ASTHMATIC CHILDREN IN CHILDREN'S HOSPITAL 1

Background: The involvement of peripheral small airways has recently gained greater recognition in asthma, and many studies suggest that small airway dysfunction (SAD) plays an important role in the pathophysiology of asthma and strongly contributing to a worse asthma control. Overall, the impulse oscillometry (IOS), introduced in the recent years, seems to be able to sensitively assess small airways, while conventional spirometry does not. Therefore, IOS may be of great help in characterizing SAD and guiding therapy choice.

Purposes: This study aimed to determine the characteristics of small airways dysfunction and its influence on asthmatic children by using impulse oscillometry.

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

Người chịu trách nhiệm: Trần Anh Tuấn

Email: drtat@hotmail.com

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi đồng 1

Methods: A descriptive cross-sectional study conducted at the Pulmonology clinic of Children's Hospital 1 from September 2020 to June 2021. All patients who were 3 to 16 years of age, had a physician's clinical diagnosis of asthma and were able to perform impulse oscillometry were enrolled in the study.

Results: Among 118 participants, we defined that the prevalence of asthmatic children were 42,4%. Obese children had a higher risk of peripheral airway obstruction than non-obese group (OR= 2,86 ; KTC 95%: 1,23-6,66). Nocturnal symptoms were more common among patients who had small airways dysfunction (OR= 2,28; KTC 95%: 1,08-4,8). The frequency of hospitalizations and asthma exacerbations in group with SAD was significantly higher than the group with normal respiratory function. Receiver operating characteristic (ROC) analysis showed cut points for baseline X5 (-0,36 kPa/L/s) and AX(2,8kPa/L) that effectively discriminated controlled versus uncontrolled asthma (area under the curve 0,68) with high positive predictive value nearly 80%.

Conclusions: Small airways dysfunction is associated with uncontrolled asthma. Impulse oscillometry is a reliable objective and noninvasive measurement of lung function to examine small airway impairment in children, providing useful information in addition to the result of traditional spirometry.

Keyword: asthma, small airways dysfunction, children, impulse oscillometry.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo hướng dẫn GINA 2018, hen là một bệnh lý hô hấp mạn tính thường gặp, ảnh hưởng đến khoảng 18% dân số toàn cầu [1]. Ngày nay, dù có nhiều tiến bộ trong điều trị và theo dõi nhưng kiểm soát hen vẫn là một thách thức với các nhà thực hành lâm sàng. Do cơ chế bệnh sinh phức tạp cũng như khả năng đáp ứng corticoid đường hít là khác nhau trên từng bệnh nhân nên khuynh hướng hiện nay người ta phân loại hen theo các dạng kiểu hình dựa trên đặc tính lâm sàng và bệnh sinh. Trong đó, hen kiểu hình rối loạn chức năng đường thở nhỏ gần đây được các nhà khoa học quan tâm và nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng bất thường chức năng đường thở nhỏ được xem như một yếu tố nguy cơ quan trọng làm tăng tần suất các cơn hen cấp cũng như sự mất kiểm soát hen. Vì vậy, việc tầm soát bệnh lý đường thở nhỏ là quan trọng và cần thiết trong việc tối ưu hóa chiến lược điều trị hen, đem lại kết quả rất thực tế: sự hiểu biết về bất thường chức năng đường thở nhỏ ở bệnh nhân hen có thể là chìa khóa cho việc lựa chọn chế phẩm hít hạt phân tử siêu mịn trong các phương pháp điều trị tương lai góp phần cải thiện đáng kể kết cục trên nhóm bệnh nhân này. IOS đã được Hội Hô hấp Châu Âu (European Respiratory Society

– ERS) xem là một phương pháp thăm dò chức năng hô hấp thường quy ở cả người lớn và trẻ em với nhiều ưu điểm vượt trội như không xâm lấn, không cần gắng sức, hợp tác ở mức tối thiểu và thời gian đo ngắn [2]. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu cũng đánh giá IOS có khả năng phát hiện tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ với độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với HHK [3,4]. Qua tìm hiểu, chúng tôi ghi nhận rối loạn chức năng đường dẫn khí nhỏ ở bệnh nhân hen đang là một chủ đề được nhiều nhà khoa học quan tâm và nghiên cứu. Trái lại, tại Việt Nam, bệnh lý đường thở nhỏ lại ít được chú ý. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm khảo sát đặc điểm rối loạn chức năng đường dẫn khí nhỏ và ảnh hưởng của nó đối với trẻ em mắc bệnh hen thông qua xét nghiệm dao động xung ký.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, được thực hiện trên bệnh nhân hen từ 3-16 tuổi đến khám tại phòng khám Hô hấp, Bệnh viện Nhi đồng 1, từ tháng 9/2020 đến tháng 4/2021.

Tiêu chí chọn vào:

- Trẻ trong độ tuổi từ 3-16 tuổi đã được chẩn đoán hen theo hướng dẫn của GINA 2018 (đối với trẻ ≥ 5 tuổi) hoặc theo đồng thuận của Hội

Hô hấp Việt Nam và Hội Nhi khoa Việt Nam (đối với trẻ <5 tuổi).

- Được sự chấp thuận tham gia nghiên cứu của ba mẹ/người giám hộ.

Tiêu chí loại trừ:

- Trẻ có tiền căn tim bẩm sinh, hô hấp, thần kinh - cơ
- Trẻ có tiền căn bệnh lý mạn tính khác đi kèm: bại não, loạn sản phế quản phổi
- Trẻ không hợp tác đo dao động xung ký
- Trẻ đang có triệu chứng cơn hen cấp
- Trẻ đã sử dụng thuốc giãn phế quản trước khi thực hiện đo dao động xung ký:
 - Giãn phế quản tác dụng ngắn (SABA) trong vòng 8 giờ
 - Giãn phế quản tác dụng kéo dài (LABA) trong vòng 24 giờ.

Dao động xung ký được thực hiện với máy Vyntus® IOS (Vyaire Medical, Inc.26125 North

Riverwoods Blvd Mettawa, IL 60045, USA). Kết quả các thông số IOS như R5, R20, Ax, Fres được chấp nhận khi hàm Cohenrence ở tần số 5Hz và 20Hz đạt chuẩn ($CO_5 \geq 0.6$, $CO_{20} \geq 0.9$)[6]. 400 mcg salbutamol dạng hít, qua ống hít định lượng liều lượng với buồng đệm có mặt nạ, được sử dụng để làm giãn phế quản.

Nghiên cứu được thực hiện với sự chấp thuận của hội đồng y đức Bệnh viện Nhi đồng 1, và tuân theo các nguyên tắc của tuyên ngôn Helsinki.

Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS phiên bản 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

III. KẾT QUẢ

Từ tháng 9/2020 đến tháng 4/2021 có 118 trẻ thỏa mãn tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Trong 118 bệnh nhân; độ tuổi tiền học đường (3-5 tuổi) chiếm tỷ lệ cao nhất là 59,3%, tuổi trung vị là 5 tuổi. Số trẻ nam cao hơn nữ với tỷ số nam/nữ là 1.8/1. Đặc điểm của toàn bộ cỡ mẫu và đặc điểm đường thở được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Số trẻ tham gia nghiên cứu	118
Nam:Nữ	1.8/1
Tuổi trung vị (năm)	5
Nhóm tuổi, n(%)	
3-5 tuổi	70 (59,3)
6-11 tuổi	47 (39,9)
≥12 tuổi	1 (0,8)
Thông số nhân trắc học, trung bình ± độ lệch chuẩn	
Chiều cao (cm)	113,7±12,2
Cân nặng (kg)	23,6±7,9
BMI (kg/m ²)	17,9±3,5
Chỉ số IOS, trung bình ± độ lệch chuẩn	
R5%	118 ± 23,69
R20%	99,16 ± 25,35
R5-R20(kPa.s/L)	33,79 ± 12,38
X5(kPa/L/s)	-0,38 ± 0,15
Ax(kPa/L)	3,79 ± 1,99
Fres(Hz)	23,82 ± 5,76

Mối liên quan giữa tắc nghẽn đường thở nhỏ và bệnh hen

Tỷ lệ tắc nghẽn đường thở ngoại biên ở trẻ bị hen trong nghiên cứu là 42,4% và tình trạng tắc nghẽn này có thể hiện diện ở tất cả các mức

độ nặng của bệnh. Nhóm trẻ có rối loạn chức năng đường thở nhỏ có nguy cơ xuất hiện triệu chứng ban ngày >2 lần/tuần và triệu chứng đêm cao hơn so với nhóm không có tắc nghẽn (bảng 2).

Bảng 2. Mối liên hệ giữa tắc nghẽn đường thở ngoại biên và triệu chứng hen

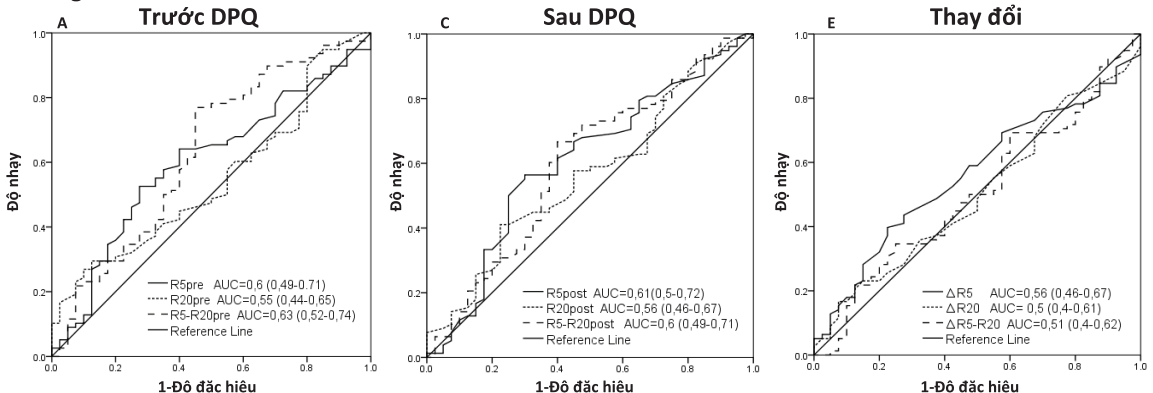
Triệu chứng lâm sàng	Kết quả IOS		p(χ ²)	OR	KTC 95%
	Không tắc nghẽn	Có tắc nghẽn			
Triệu chứng ngày>2l/tuần	24	28	0,03	2,33	1,11- 4,93
Triệu chứng đêm	27	30	0,03	2,28	1,08-4,80
Ảnh hưởng khả năng gắng sức	21	21	0,21	1,62	0,76-3,47
Nhu cầu sử dụng thuốc cắt cơn>2l/tuần	14	14	0,35	1,5	0,64-3,52

Phân biệt hen kiểm soát và không kiểm soát

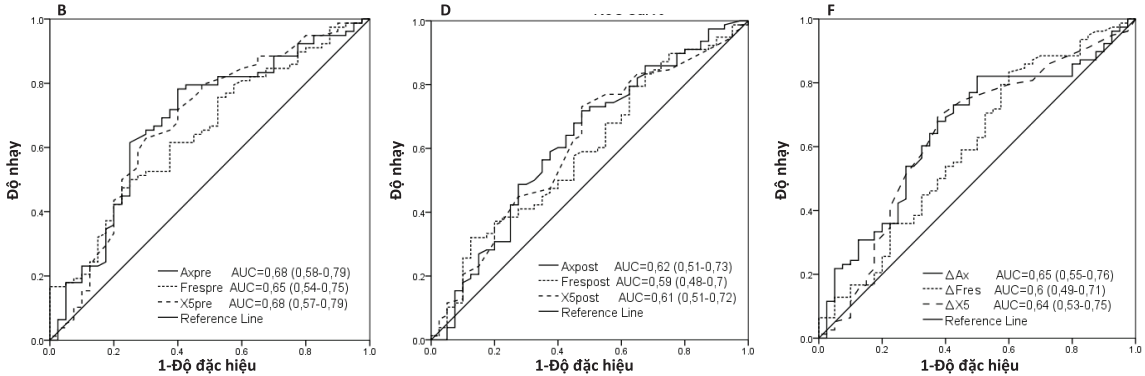
Các biến số kết quả IOS để phân biệt hen kiểm soát và không kiểm soát được thể hiện bằng biểu đồ đường cong ROC (hình 1). Trước giãn phế quản, diện tích dưới đường cong (AUC) của R5-R20, R5, R20 lần lượt là 0.63, 0,6 và 0.55. Trong khi đó, AUC của X5, Fres, Ax đều lớn hơn 0.65 và AUC của X5, Ax là 0.68 lớn hơn chỉ số Fres. Sau giãn phế quản, AUC của R5-R20, X5, Ax và Fres giảm xuống gần bằng 0.6. Ngược lại, AUC của R5 và R20 không thay đổi nhiều so với trước giãn phế quản. Đáp ứng giãn phế quản (thay đổi so với chỉ số nền), AUC ΔR5, ΔR20, ΔR5-R20 đều giảm <0.6. Tương tự, AUC của ΔX5, ΔAx và ΔFres cũng giảm so với trước giãn phế quản. Từ đó, có thể thấy chỉ số Ax và X5 trước giãn phế quản là 2 chỉ số có thể dùng để tầm soát hen không kiểm soát ở mức độ chấp nhận được (AUC=0,68). Đường cong ROC

được dùng để xác định điểm cắt trên kết quả IOS trong tầm soát hen không kiểm soát dựa trên các chỉ số trước giãn phế quản và đáp ứng giãn phế quản (thay đổi so với chỉ số nền). Điểm cắt là giá trị tại đó có tổng độ nhạy và độ đặc hiệu lớn nhất (bảng 3). Trước giãn phế quản, X5 và Ax là 2 chỉ số tốt nhất để đánh giá hen không kiểm soát (AUC=0,68) với điểm cắt lần lượt là -0,36 kPa/L/s và 2,8 kPa/L. Hai điểm cắt này đều có giá trị tiên đoán dương cao gần 80%. Mặt khác, chỉ số tốt nhất trong tầm soát hen không kiểm soát của đáp ứng giãn phế quản là ΔAx (AUC=0,65) với điểm cắt là 1,1 kPa/L, giá trị tiên đoán âm, tiên đoán dương lần lượt là 56,2% và 74,4%. Vậy nên chỉ số ΔAx không hữu dụng bằng chỉ số Ax trước giãn phế quản trong việc tầm soát hen không kiểm soát. Các điểm cắt của các chỉ số còn lại trên IOS có AUC thấp hơn nên không hữu dụng trong việc phân biệt kiểm soát hen.

Kháng trở



Phản lực



Hình 1. Đường cong ROC các chỉ số của IOS trong dự đoán hen không kiểm soát so với đánh giá của bác sĩ lâm sàng

Kháng trở (A) và phản lực (B) trước giãn phế quản, kháng trở (C) và phản lực (D) sau giãn phế quản và đáp ứng giãn phế quản của kháng lực (E) và phản lực (F). AUC được trình bày bằng giá trị trung bình (KTC 95%).

Bảng 3. Điểm cắt, độ nhạy, độ đặc hiệu của các chỉ số IOS trong tầm soát hen không kiểm soát

Chỉ số	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương (%)	Giá trị tiên đoán âm (%)	AUC
Trước giãn phế quản						
R5 (kPa.s/L)	1,1	0,53	0,73	54,7	24,6	0,6
R5-R20 (kPa.s/L)	29,3	0,77	0,55	76,9	55,0	0,63
X5 (kPa/L/s)	-0,36	0,63	0,7	80,3	49,1	0,68
Fres (Hz)	24,9	0,5	0,75	79,6	43,5	0,65
Ax (kPa/L)	2,8	0,8	0,6	78,9	57,1	0,68
Đáp ứng giãn phế quản						
ΔR5	0,3	0,4	0,8	77,5	39,7	0,56
ΔR5-R20	11,5	0,3	0,8	73,0	37,0	0,51
ΔX5	-0,08	0,7	0,6	78,3	51,0	0,64
ΔFres	1,3	0,8	0,4	73,0	55,2	0,6
ΔAx	1,1	0,8	0,5	74,4	56,2	0,65

IV. BÀN LUẬN

Rối loạn chức năng đường dẫn khí nhỏ đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của hen và liên quan trực tiếp với tình trạng hen không kiểm soát, tuy nhiên vẫn chưa được quan tâm và đánh giá một cách đầy đủ. IOS đã trở thành một công cụ đáng tin cậy trong chẩn đoán và theo dõi hen, đặc biệt ở trẻ em. Đồng thời, nó cung cấp thêm các thông tin hữu ích về chức

năng vùng phổi ngoại biên ở bệnh nhân hen so với hô hấp kí.

Khảo sát đặc điểm rối loạn chức năng đường thở nhỏ ở 118 bệnh nhi tham gia nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận gần một nửa số trẻ bị hen có tình trạng tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ (42,4%). Trong đó tắc nghẽn mức độ nhẹ chiếm tỷ lệ cao nhất (27,1%). Bất thường chức năng đường thở nhỏ không có mối liên quan với tuổi, giới tính nhưng lại liên quan với tình trạng béo phì. Trẻ bị

béo phì có nguy cơ bị tắc nghẽn đường thở nhỏ cao gấp 2,86 lần (KTC 95% : 1,23-6,66) so với trẻ không béo phì.

Kết quả nghiên cứu còn cho thấy có mối liên hệ giữa tắc nghẽn đường thở nhỏ với các triệu chứng mất kiểm soát hen. Cụ thể, nhóm trẻ có bất thường chức năng đường dẫn khí ngoại biên có nguy cơ xuất hiện triệu chứng về đêm cao hơn so với trẻ không có tình trạng này (OR= 2,28; KTC 95%: 1,08-4,8). Nhiều nghiên cứu cũng đã chứng minh tình trạng viêm tại các đường thở nhỏ đóng vai trò quan trọng trong bệnh hen về đêm và làm suy giảm chức năng phổi vào ban đêm[7,8,9]. Bên cạnh đó, khi khảo sát giá trị các chỉ số chức năng hô hấp trên IOS, chúng tôi nhận thấy tất cả các chỉ số của nhóm trẻ bị hen có giảm khả năng vận động đều có xu hướng cao hơn so với nhóm còn lại. Trong đó, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số R5-R20 và Fres giữa hai nhóm. Kết quả này của chúng tôi có nét tương đồng với nhiều báo cáo nghiên cứu về mối liên quan trực tiếp giữa bệnh lý đường thở nhỏ với bệnh hen liên quan gắng sức và tình trạng co thắt phế quản do gắng sức [10,11].

Trong đánh giá kiểm soát hen, chúng tôi so sánh các chỉ số đường dẫn khí nhỏ (R5-R20, X5, Ax, Fres) và lớn (R20) trên IOS nhằm khảo sát mối liên quan giữa các chỉ số này với đặc điểm lâm sàng cũng như tính ứng dụng của chúng. Kết quả cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về các chỉ số R5-R20, X5, Ax và Fres giữa nhóm kiểm soát và không kiểm soát. Đồng thời, thông qua việc thiết lập các điểm cắt xác định tình trạng kiểm soát hen, chúng tôi ghi nhận các giá trị trước giãn phế quản (giá trị nền) đại diện cho kháng trở (R5-R20) và phản lực (X5, Ax) của đường dẫn khí nhỏ cho kết quả tốt nhất với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán âm, giá trị tiên đoán dương đều lớn hơn 0,6. Trong đó, X5 và Ax trước đáp ứng giãn phế quản ở điểm cắt lần lượt là -0,36 kPa/L/s và 2,8 kPa/L là hai chỉ số tốt nhất giúp phân biệt tình trạng kiểm soát hen ở trẻ với diện tích dưới đường cong lớn nhất (AUC= 0,68) và giá trị tiên đoán dương cao nhất xấp xỉ 80%. Tuy nhiên, cần lưu ý là điểm cắt của các chỉ số này có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác như chủng tộc, giới tính, độ tuổi, chiều cao và chỉ số khối cơ thể

[12,13,14,15]. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng giá trị tuyệt đối làm điểm cắt cho những trẻ khác nhau về cân nặng, chiều cao hoặc tuổi. Hiện nay vẫn còn rất ít tài liệu tham khảo về giá trị nền của chỉ số IOS ở trẻ em trong nhóm tuổi nghiên cứu của chúng tôi, vì vậy rất cần một cơ sở dữ liệu lớn hơn ở trẻ khỏe mạnh trước khi thiết lập các điểm cắt phần trăm dự đoán cho giá trị bình thường ở một nhóm đối tượng.

Hạn chế chính trong nghiên cứu của chúng tôi là không có giá trị tham chiếu của dân số trẻ em Việt Nam để xác định bệnh lý đường dẫn khí nhỏ. Thêm vào đó, thiết kế nghiên cứu cắt ngang khiến chúng tôi không thể theo dõi diễn tiến và đáp ứng của chức năng đường dẫn khí nhỏ theo thời gian, một trong những đặc điểm quan trọng trong sinh lý bệnh hen phế quản. Bên cạnh đó, cỡ mẫu nhỏ cũng như không có nhóm đối chứng khiến cho nghiên cứu của chúng tôi có tính khái quát không cao và giới hạn về độ tin cậy. Một nghiên cứu với thời gian theo dõi dài hơn và dân số nghiên cứu đông hơn là cần thiết nhằm đánh giá chính xác, đầy đủ đặc điểm bệnh lý đường dẫn khí nhỏ ở bệnh nhân hen nói chung và trẻ em hen nói riêng.

V. KẾT LUẬN

Nhìn chung, việc đánh giá và theo dõi chức năng đường dẫn khí nhỏ ở bệnh nhân hen cung cấp thêm nhiều thông tin hữu ích giúp các nhà lâm sàng trong việc đưa ra chiến lược điều trị thích hợp cho từng cá thể. IOS với độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong khảo sát tắc nghẽn đường thở sẽ là một phương tiện đáng tin cậy được lựa chọn đặc biệt với đối tượng bệnh nhân trẻ nhỏ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2018 update.
2. **Spruit MA, Singh SJ, Garvey C et al.** An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(8):e13-64. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST.

- Desiraju K, Agrawal A. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing. *Lung India* 2016;33(4):410-416. doi: 10.4103/0970-2113.184875
3. **Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al.** Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal* 2005;26(5):948-968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
 4. **Starczewska-Dymek L, Bożek A, Dymek T.** Application of the forced oscillation technique in diagnosing and monitoring asthma in preschool children. *Adv Respir Med* 2019;87:26-35. doi: 10.5603/ARM.a2019.0005.
 5. **King GG, Bates J, Berger KI et al.** Technical Standards for Respiratory Oscillometry. *Eur Respir J* 2020;55(2):1900753. doi: 10.1183/13993003.00753-2019.
 6. **Kraft M, Djukanovic R, Wilson S et al.** Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(5):1505-1510. doi: 10.1164/ajrccm.154.5.8912772.
 7. **Kraft M, Pak J, Martin RJ et al.** Distal lung dysfunction at night in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1551-1556. doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2008013.
 8. **Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S et al.** Increased alveolar nitric oxide concentration in asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Eur Respir J* 2002;20(4):841-845. doi: 10.1183/09031936.02.00202002.
 9. **Kaminsky DA, Irvin CG, Gurka DA et al.** Peripheral airways responsiveness to cool, dry air in normal and asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):1784-1790. doi: 10.1164/ajrccm.152.6.8520737.
 10. **Aronsson D, Tufvesson E, Bjermer L.** Comparison of central and peripheral airway involvement before and during methacholine, mannitol and eucapnic hyperventilation challenges in mild asthmatics. *Clin Respir J* 2011;5(1):10-18. doi: 10.1111/j.1752-699X.2009.00183.x.
 11. **Dencker M, Malmberg LP, Valind S et al.** Reference values for respiratory system impedance by using impulse oscillometry in children aged 2–11 years. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;26(4):247-250. doi: 10.1111/j.1475-097X.2006.00682.x.
 12. **Frei J, Jutla J, Kramer G et al.** Impulse Oscillometry: Reference Values in Children 100 to 150 cm in Height and 3 to 10 Years of Age. *CHEST* 2005;128(3):1266-1273. doi: 10.1378/chest.128.3.1266.
 13. **Nowowiejska B, Tomalak W, Radliński J et al.** Transient reference values for impulse oscillometry for children aged 3–18 years. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(12):1193-1197. doi: 10.1002/ppul.20926.
 14. **Park JH, Yoon JW, Shin YH et al.** Reference values for respiratory system impedance using impulse oscillometry in healthy preschool children. *Korean journal of pediatrics* 2011;54(2):64-68. doi: 10.3345/kjp.2011.54.2.64