

CẬP NHẬT LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU DỊ NGUYÊN TRONG ĐIỀU TRỊ HEN PHẾ QUẢN

**Nguyễn Văn Khiêm^{1,2}, Lê Thị Minh Hương³, Phạm Hà Ly², Nguyễn Nhật Huy²,
Trần Quang Khải⁴, Trần Thị Vân Anh^{1,5}**

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam

³Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

⁴Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

⁵Trường Đại học Y Dược - Đại học Quốc gia Hà Nội

TÓM TẮT

Hen phế quản (HPQ) là bệnh viêm mạn tính đường thở thường gặp ở cả trẻ em và người lớn, với tỷ lệ đáng kể liên quan đến cơ chế dị ứng. Trong số các phương pháp điều trị hiện nay, liệu pháp miễn dịch đặc hiệu dị nguyên (AIT – Allergen Immunotherapy) là phương pháp duy nhất có khả năng thay đổi tiến triển tự nhiên của bệnh dị ứng, bao gồm hen phế quản.

AIT hoạt động thông qua việc đưa vào cơ thể người bệnh các liều tăng dần của dị nguyên gây dị ứng, từ đó giúp tái lập sự dung nạp miễn dịch, làm giảm phản ứng viêm dị ứng qua trung gian IgE. Có hai đường sử dụng AIT phổ biến là tiêm dưới da (SCIT) và ngậm dưới lưỡi (SLIT). Nhiều nghiên cứu lâm sàng và tổng quan hệ thống đã chứng minh rằng AIT có hiệu quả trong việc giảm triệu chứng hô hấp, cải thiện chức năng phổi, giảm nhu cầu dùng thuốc kiểm soát và ngăn ngừa tiến triển nặng của bệnh. Hơn nữa, hiệu quả của AIT có thể kéo dài nhiều năm sau khi kết thúc liệu trình điều trị.

AIT đặc biệt có vai trò trong điều trị hen dị ứng dai dẳng nhẹ đến trung bình không kiểm soát tốt bằng thuốc thông thường, đặc biệt ở bệnh nhân có bằng chứng nhạy cảm với dị nguyên đã xác định (như mạt bụi nhà, phấn hoa...). Việc lựa chọn dị nguyên, đánh giá chỉ định, chống chỉ định và theo dõi sát trong quá trình điều trị là yếu tố then chốt quyết định hiệu quả. Hiện nay, AIT ngày càng được quan tâm trong chiến lược điều trị hen cá thể hóa, đặc biệt khi kết hợp với các liệu pháp sinh học, nhằm tối ưu hóa hiệu quả và chất lượng sống cho người bệnh.

Từ khóa: Hen phế quản, dị ứng, liệu pháp miễn dịch, SCIT, SLIT.

UPDATE ON ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF ASTHMA

**Nguyen Van Khiem^{1,2}, Le Thi Minh Huong³, Pham Ha Ly², Nguyen Nhat Huy²,
Tran Quang Khai⁴, Tran Thi Van Anh^{1,5}**

¹Vietnam National Children's Hospital

²VietNam University Of Traditional Medicine

³Vinmec Times City International Hospital

⁴Can Tho University of Medicine and Pharmacy

⁵University of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University, Hanoi

Nhận bài: 14-3-2025; Phản biện: 20-3-2025; Chấp nhận: 17/4/2025

Người chịu trách nhiệm: Nguyễn Văn Khiêm

Email: khiemnv@nch.gov.vn

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Trung ương

Asthma is a common chronic inflammatory airway disease in both children and adults, with a significant proportion linked to allergic mechanisms. Among current treatment options, Allergen Immunotherapy (AIT) is the only method capable of modifying the natural course of allergic diseases, including asthma.

AIT works by introducing gradually increasing doses of specific allergens into the patient's body, thereby helping to restore immune tolerance and reduce IgE-mediated allergic inflammation. There are two common routes of AIT administration: subcutaneous immunotherapy (SCIT) and sublingual immunotherapy (SLIT). Numerous clinical trials and systematic reviews have demonstrated that AIT is effective in alleviating respiratory symptoms, improving lung function, reducing the need for controller medications, and preventing severe disease progression. Moreover, the benefits of AIT can persist for years after completing the treatment course.

AIT plays a particularly important role in the management of mild to moderate persistent allergic asthma that is inadequately controlled with standard medications, especially in patients with documented sensitization to specific allergens (e.g., house dust mites, pollens). The selection of allergens, assessment of indications and contraindications, and close monitoring throughout the treatment process are critical factors determining the success of AIT. Nowadays, AIT is gaining increasing attention as part of personalized asthma treatment strategies, especially when combined with biologic therapies, aiming to optimize treatment outcomes and improve patients' quality of life.

Keywords: Asthma, allergy, immunotherapy, SCIT, SLIT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản (HPQ) là bệnh viêm mạn tính đường hô hấp ảnh hưởng khoảng 5-10% dân số thế giới và gây ra khoảng 400.000 ca tử vong mỗi năm. Hen đặc trưng bởi tắc nghẽn đường thở có thể hồi phục và tăng phản ứng phế quản với các tác nhân kích thích. Trong số các thể hen, hen dị ứng (liên quan IgE) chiếm tỷ lệ lớn nhất (khoảng 60% bệnh nhân hen). Hen dị ứng thường đi kèm viêm mũi dị ứng, đặc trưng bởi viêm type Th2 do tiếp xúc dị nguyên đường hô hấp như mạt bụi nhà, phấn hoa, lông động vật và nấm mốc là các yếu tố phổ biến kích thích bệnh hen dị ứng.

Điều trị hen hiện nay chủ yếu dựa vào thuốc kiểm soát tình trạng viêm (corticosteroid dạng hít) và giãn phế quản, giúp kiểm soát triệu chứng nhưng không tác động vào căn nguyên gây bệnh. Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu dị nguyên (allergen immunotherapy - AIT) là phương pháp duy nhất điều trị tác động vào nguyên nhân cơ địa dị ứng, có khả năng biến đổi tiến trình tự nhiên của bệnh thay vì chỉ làm

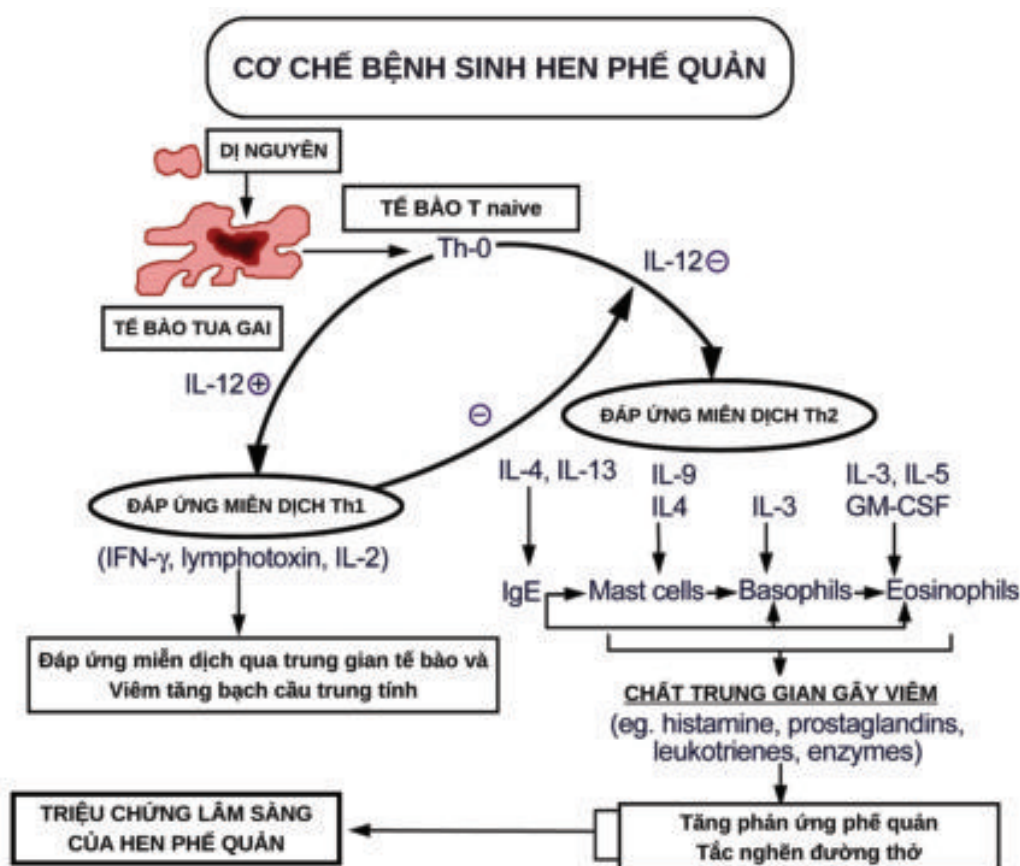
giảm triệu chứng. AIT hoạt động như một dạng "vaccine" dị nguyên, giúp cơ thể đạt được trạng thái dung nạp miễn dịch đặc hiệu với dị nguyên gây bệnh. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của AIT trong cải thiện viêm mũi dị ứng và hen dị ứng, với lợi ích lâm sàng kéo dài nhiều năm sau khi ngừng điều trị. Gần đây, các thử nghiệm ngẫu nhiên đối chứng lớn về AIT trong hen đã dẫn đến việc liệu pháp này được đưa vào khuyến cáo điều trị hen cho những bệnh nhân hen dị ứng lựa chọn. Bài viết tổng quan này nhằm cập nhật về cơ chế miễn dịch, các phương thức AIT, các dị nguyên thường dùng, hiệu quả lâm sàng, chỉ định và chống chỉ định của liệu pháp miễn dịch đặc hiệu trong hen phế quản.

II. CƠ CHẾ BỆNH SINH HEN DỊ ỨNG

Hen dị ứng là kết quả của đáp ứng miễn dịch qua trung gian IgE đối với dị nguyên hô hấp khi hít phải ở đường thở. Trong cơ địa dị ứng, tế bào Th2 được hoạt hóa sản xuất các cytokine IL-4, IL-13 kích thích tế bào B sản xuất kháng thể

IgE; IL-5 huy động bạch cầu ái toan đến đường thở. IgE đặc hiệu gắn trên bề mặt tế bào mast và basophil; khi dị nguyên xâm nhập và liên kết chéo các IgE này sẽ gây giải phóng chất trung gian (histamin, leukotriene, prostaglandin...) dẫn tới co thắt phế quản, tăng tiết nhầy, phù nề và viêm đường thở. Phản ứng viêm dị ứng mạn tính duy trì bởi sự thâm nhiễm của tế bào viêm

như bạch cầu eosinophil, tế bào mast, Th2... Kết quả là đường thở tăng phản ứng, phù nề và tắc nghẽn, gây các triệu chứng khô khè, khó thở của cơn hen. Hen dị ứng thường đồng mắc viêm mũi dị ứng; việc kiểm soát kém viêm mũi dị ứng có thể làm nặng thêm tình trạng hen và ngược lại.



Hình 1. Cơ chế bệnh sinh của Hen phế quản

III. CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU DỊ NGUYÊN

Mục tiêu của AIT là chuyển dịch đáp ứng miễn dịch từ kiểu dị ứng (Th2) sang trạng thái dung nạp với dị nguyên. Cơ chế dung nạp đạt được nhờ nhiều thay đổi miễn dịch: AIT tạo ra quần thể tế bào điều hòa (Treg và B_{reg}) đặc hiệu dị nguyên, làm giảm hoạt tính tế bào Th2 và các cytokine IL-4, IL-5, IL-13. Kết quả là sản xuất IgE đặc hiệu giảm đi, đồng thời tăng sản xuất các kháng thể IgG₄ và IgA đặc hiệu - được

xem là các kháng thể cạnh tranh với IgE, ngăn dị nguyên gắn kết với IgE trên mast cell.

Bên cạnh đó, AIT còn làm giảm số lượng tế bào mast và bạch cầu ái toan tại niêm mạc đường hô hấp, cũng như tăng ngưỡng kích thích phản ứng dị ứng (bệnh nhân cần tiếp xúc lượng dị nguyên cao hơn mới bộc lộ triệu chứng). Nhờ những thay đổi này, tình trạng viêm dị ứng đường thở được kiểm soát tận gốc hơn, cải thiện triệu chứng lâm sàng và giảm tần suất các đợt cấp. Đáng chú ý, AIT còn có khả

năng thay đổi diễn tiến tự nhiên của bệnh dị ứng: có thể ngăn ngừa khởi phát hen ở bệnh nhân viêm mũi dị ứng và hạn chế hiện tượng mẫn cảm dị ứng mới với các dị nguyên khác. Chẳng hạn, một phân tích hệ thống gần đây cho thấy AIT giúp giảm nguy cơ phát triển hen phế quản ở những bệnh nhân trẻ bị viêm mũi dị ứng, đặc biệt khi điều trị sớm và đơn dị nguyên. Hiệu quả này được xem là lợi ích dự phòng quan trọng của AIT trong “tiến trình dị ứng”. Các cơ chế chính bao gồm:

- Giảm sản xuất kháng thể IgE đặc hiệu với dị nguyên: Một nghiên cứu cho thấy mức IgE đặc hiệu giảm trung bình 40% sau 12 tháng điều trị bằng AIT.

- Tăng kháng thể IgG4 và IgA có tác dụng chặn phản ứng dị ứng: Sau 6 tháng AIT, mức IgG4 tăng trung bình 10-100 lần so với trước điều trị.

- Giảm hoạt động của tế bào Th2 (T-helper 2) và tăng cường tế bào T điều hòa (Treg), giúp kiểm soát viêm đường thở.

- Giảm tiết cytokine IL-4, IL-5, IL-13 liên quan đến phản ứng dị ứng, đồng thời tăng sản xuất IFN- γ và IL-10 có tác dụng chống viêm.

Các nghiên cứu mới nhất cũng chỉ ra rằng AIT có thể tác động đến trí nhớ miễn dịch của tế bào B và T, giúp duy trì hiệu quả lâu dài sau khi ngừng điều trị.

III. CÁC PHƯƠNG PHÁP THỰC HIỆN LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU DỊ NGUYÊN

Hai hình thức AIT chủ yếu trong điều trị hen dị ứng là **miễn dịch liệu pháp dưới da (SCIT - subcutaneous immunotherapy)** và **miễn dịch liệu pháp ngậm dưới lưỡi (SLIT - sublingual immunotherapy)**. Cả hai đều sử dụng nguồn dị nguyên gây bệnh (ví dụ: chiết xuất mạt bụi, phấn hoa...) để đưa vào cơ thể bệnh nhân với liều lượng tăng dần nhằm gây quen và dung nạp miễn dịch đặc hiệu.

3.1. Tiêm dưới da (Subcutaneous Immunotherapy - SCIT)

Đây là phương pháp cổ điển được sử dụng hơn 100 năm qua (từ 1911). Dị nguyên được tiêm dưới da với liều tăng dần trong giai đoạn

tấn công (thường 1-2 lần/tuần trong 3-4 tháng), sau đó duy trì liều cố định mỗi 4-8 tuần, tổng thời gian điều trị khoảng 3-5 năm. SCIT đã được chứng minh hiệu quả cao trong giảm triệu chứng và nhu cầu thuốc ở hen dị ứng, đồng thời hiệu quả duy trì lâu dài sau khi ngừng (nhờ gây “tolerance” miễn dịch). SCIT là phương pháp truyền thống, được thực hiện bắt buộc tại cơ sở y tế dưới sự giám sát của bác sĩ bằng cách tiêm dị nguyên dưới da với liều lượng tăng dần ở mỗi đợt, và phải lưu lại tại cơ sở y tế theo dõi 30 phút sau mỗi lần tiêm. Một nghiên cứu tổng hợp trên 88 thử nghiệm lâm sàng cho thấy SCIT giúp giảm 31% triệu chứng hen và giảm 26% nhu cầu sử dụng thuốc cắt cơn. Các phản ứng phụ thường gặp của SCIT là sưng, đỏ tại chỗ tiêm; phản ứng toàn thân nghiêm trọng như nguy cơ gây sốc phản vệ hiếm gặp hơn với tỉ lệ 0,1-0,2% trên tổng số liều tiêm có thể nguy hiểm, đặc biệt ở bệnh nhân hen không kiểm soát. Vì lý do an toàn, **hen không kiểm soát hoặc chức năng hô hấp tắc nghẽn ($FEV_1 < 70\%$ dự đoán) là chống chỉ định tuyệt đối của SCIT**. Bù lại, đối với những bệnh nhân đáp ứng tốt, SCIT mang lại lợi ích lâu dài: nhiều trường hợp thuyên giảm triệu chứng hen nhiều năm sau khi kết thúc liệu trình 3 năm.

3.2. Ngậm dưới lưỡi (Sublingual Immunotherapy - SLIT)

SLIT là phương pháp mới hơn ra đời sau, được phát triển mạnh từ những năm 2000, nhằm cải thiện tính an toàn và thuận tiện của AIT, trong đó dị nguyên được đặt dưới lưỡi dưới dạng viên hoặc dung dịch xịt, nhỏ giọt để dùng hàng ngày. Bệnh nhân giữ dị nguyên dưới lưỡi khoảng 1-2 phút rồi nuốt (hoặc nhả) tùy chế phẩm. Liều dị nguyên cũng được tăng dần trong những ngày đầu (đối với dạng dung dịch; riêng viên nén thường đã chuẩn hóa liều cố định). Sau giai đoạn khởi đầu, bệnh nhân duy trì SLIT hàng ngày trong 3 năm tương tự SCIT.

Cơ chế tác dụng của SLIT về cơ bản cũng giống SCIT: dị nguyên qua niêm mạc miệng được tế bào trình diện (Langerhans) tiếp nhận và khởi động đáp ứng điều hòa miễn dịch tại hệ thống bạch huyết liên kết niêm mạc ruột và

miệng. Nhiều thử nghiệm đã chứng minh SLIT **hiệu quả** trong giảm triệu chứng viêm mũi dị ứng và hen dị ứng tương đương SCIT khi dùng đúng chỉ định.

Ưu điểm nổi bật của SLIT là **tính an toàn và tiện dụng**: bệnh nhân có thể tự dùng thuốc tại nhà mỗi ngày sau liệu đầu tiên thực hiện ở cơ sở y tế để đảm bảo không có phản ứng nặng. Tác dụng phụ thường nhẹ tại chỗ (ngứa miệng, rất họng), hiếm khi có phản ứng toàn thân nghiêm trọng; do đó SLIT phù hợp cho cả trẻ nhỏ hoặc người lo ngại tiêm chích.

Các nghiên cứu đều ghi nhận mức độ hài lòng và tuân thủ điều trị của bệnh nhân sử dụng đường ngậm dưới lưỡi rất cao. Một số phân tích cho thấy tỷ lệ kiểm soát hen của SLIT có thể hơi thấp hơn SCIT trong một số trường hợp do liệu dị nguyên hấp thu thấp hơn, nhưng sự khác biệt không đáng kể và bù lại bằng độ an toàn tốt hơn. Một nghiên cứu trên 604 bệnh nhân HPQ ghi nhận SLIT giúp giảm 34% nhu cầu sử dụng corticosteroid dạng hít và giảm 25% tần suất cơn hen cấp. SLIT an toàn hơn SCIT, với tỷ lệ tác dụng phụ nghiêm trọng chỉ 0,012%.

Nhìn chung, **SCIT và SLIT đều là các phương thức AIT hiệu quả**, được lựa chọn tùy theo đặc điểm bệnh nhân: SCIT cho hiệu quả mạnh hơn trong một số tình huống nhưng đòi hỏi tuân thủ lịch tiêm nghiêm ngặt; SLIT tiện lợi tại nhà, an toàn cho trẻ nhỏ, song cần sự kiên trì dùng thuốc hàng ngày của gia đình. Ngoài SCIT và SLIT, một số hình thức AIT khác đang được nghiên cứu như liệu pháp miễn dịch qua da (dán dị nguyên), tiêm trong hạch bạch huyết, liệu pháp miễn dịch bằng peptide dị nguyên, v.v. Tuy nhiên, các phương pháp này chưa phổ biến trên lâm sàng và vẫn ở giai đoạn thử nghiệm. Hiện nay, SCIT và SLIT vẫn là hai hình thức AIT chuẩn mực, được đưa vào hướng dẫn điều trị và sử dụng rộng rãi trên thế giới.

IV. CÁC LOẠI DỊ NGUYÊN THƯỜNG ĐƯỢC SỬ DỤNG TRONG LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU DỊ NGUYÊN ĐIỀU TRỊ HEN

Lựa chọn dị nguyên để điều trị phải dựa trên kết quả chẩn đoán dị ứng (test da hoặc định lượng IgE đặc hiệu) và khai thác lâm sàng, nhằm

xác định chính xác dị nguyên gây hen cho từng bệnh nhân.

Nhóm dị nguyên gây hen phổ biến nhất và cũng được sử dụng nhiều nhất trong AIT là **mạt bụi nhà**. Mạt bụi (chủ yếu Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae) là dị nguyên trong nhà, hiện diện quanh năm, đóng vai trò chính trong hen dị ứng thể quanh năm. Nhiều chế phẩm SCIT và SLIT từ mạt bụi đã được chuẩn hóa và chứng minh hiệu quả: ví dụ, các thử nghiệm cho thấy AIT với mạt bụi giúp giảm rõ rệt điểm triệu chứng và nhu cầu thuốc, cũng như giảm nguy cơ lên cơn hen so với giả dược. Đặc biệt, một thử nghiệm ngẫu nhiên đa quốc gia (đăng trên tạp chí JAMA 2016) trên 834 bệnh nhân hen dị ứng do mạt bụi đã chứng minh viên ngậm SLIT mạt bụi giúp giảm 34% nguy cơ đợt kịch phát hen khi giảm liều corticosteroid hít. Dựa trên những bằng chứng đó, GINA 2023 đã khuyến cáo có thể cân nhắc bổ sung SLIT với dị nguyên mạt bụi cho các bệnh nhân hen dị ứng do mạt bụi kèm viêm mũi dị ứng, hen chưa kiểm soát tối ưu dù đã dùng corticosteroid (từ liều thấp đến cao), với điều kiện FEV₁ ban đầu >70%.

Nhóm dị nguyên quan trọng thứ hai trong hen dị ứng là **phấn hoa** (phấn cỏ, phấn cây, cỏ dại...). Hen dị ứng do phấn hoa thường có tính chất mùa rõ rệt, triệu chứng nặng lên trong mùa phấn và thường kèm viêm mũi - kết mạc dị ứng. Liệu pháp SCIT và SLIT với các loại phấn hoa (như cỏ rye, cỏ Timothy, phấn hoa cỏ dại Ambrosia, phấn hoa cây Bạch dương...) đã được dùng từ lâu để điều trị viêm mũi dị ứng và có tác dụng tích cực lên hen dị ứng đi kèm. Nhiều nghiên cứu ở trẻ em cho thấy AIT với phấn hoa cỏ giúp cải thiện triệu chứng hen mùa và thậm chí ngăn ngừa được tiến triển từ viêm mũi thành hen phế quản. Tại châu Âu, các viên ngậm SLIT cỏ và cây đã được phê duyệt rộng rãi cho viêm mũi dị ứng, đồng thời mang lại lợi ích cho hen đi kèm (như giảm triệu chứng ngạt thở mùa phấn, giảm dùng thuốc dự phòng hen).

Ngoài mạt bụi và phấn hoa, **dị nguyên lông động vật** (mèo, chó) cũng có thể gây hen dị ứng ở người nhạy cảm. AIT với lông mèo, chó ít phổ biến hơn do việc tránh phơi nhiễm (không

nuôi thú cưng) thường được khuyến cáo trước tiên. Tuy nhiên, với trường hợp bệnh nhân hen dị ứng nặng nhưng không thể tránh nuôi thú cưng, SCIT đặc hiệu lông mèo/chó có thể được cân nhắc. Một số nghiên cứu cho thấy SCIT lông mèo giúp giảm phản ứng phế quản khi tiếp xúc mèo và cải thiện triệu chứng hen đáng kể.

Nọc côn trùng (ong, kiến) là dị nguyên đặc biệt gây phản ứng dị ứng toàn thân nghiêm trọng (sốc phản vệ) chứ không phải hen, nhưng miễn dịch liệu pháp nọc côn trùng cũng là một chỉ định kinh điển của AIT, giúp giảm rõ rệt nguy cơ sốc phản vệ khi bị đốt. (Mặc dù không liên quan trực tiếp hen, nhưng cần lưu ý nhóm này trong bối cảnh AIT toàn diện).

Một số dị nguyên khác như **nấm mốc trong nhà** (*Alternaria*, *Aspergillus*) hoặc **dị nguyên gián** cũng có thể góp phần gây hen dị ứng, đặc biệt ở môi trường đô thị. Tuy nhiên, hiệu quả AIT với các dị nguyên này còn hạn chế do khó chuẩn hóa chiết xuất.

Hiện nay, AIT **tập trung chủ yếu vào mạt bụi và phấn hoa**, do đây là các dị nguyên đã có chế phẩm đạt chuẩn và nhiều bằng chứng lâm sàng nhất. Việc lựa chọn dị nguyên để điều trị cần cá thể hóa, dựa trên hồ sơ mắc cảm của bệnh nhân: chỉ định AIT thường hướng vào dị nguyên chính gây bệnh (hoặc nhóm dị nguyên liên quan chéo) thay vì tất cả dị nguyên mà bệnh nhân có test dương tính.

V. HIỆU QUẢ CỦA LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU DỊ NGUYÊN TRONG ĐIỀU TRỊ HEN PHẾ QUẢN

Ngày càng có nhiều bằng chứng khẳng định liệu pháp miễn dịch đặc hiệu mang lại lợi ích rõ rệt cho bệnh nhân hen dị ứng. Tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng cho thấy AIT (cả SCIT và SLIT) giúp giảm triệu chứng hen và giảm nhu cầu thuốc kiểm soát so với nhóm chứng.

Bệnh nhân điều trị AIT thường có điểm kiểm soát hen cải thiện, giảm tần suất khò khè, ho, đặc biệt giảm nhu cầu corticosteroid hít duy trì. Một phân tích gộp cho thấy AIT giúp giảm gần 50% liều corticosteroid cần dùng để duy trì kiểm soát hen. Đáng chú ý, AIT còn giảm nguy cơ các đợt kịch phát hen: ví dụ, nghiên cứu thực

tế tại châu Âu (46.024 bệnh nhân điều trị AIT và 46.024 đối chứng ghép cặp) ghi nhận nhóm AIT có tỷ lệ đợt cấp hen nặng phải nhập viện hoặc dùng corticosteroid toàn thân thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không AIT. Nhóm bệnh nhân AIT cũng có tỷ lệ bậc điều trị hen được giảm (step-down) nhiều hơn, đồng thời ít phải dùng kháng sinh và nhập viện vì viêm phổi hơn, gợi ý AIT có thể cải thiện miễn dịch đường hô hấp. Lợi ích lâm sàng của AIT thường thể hiện rõ sau 1-2 năm điều trị và có thể duy trì lâu dài hàng năm đến hàng thập kỷ sau khi kết thúc liệu trình đủ 3 năm. Ngoài ra, AIT góp phần cải thiện viêm mũi dị ứng đi kèm, qua đó cũng gián tiếp cải thiện kiểm soát hen (vì viêm mũi dị ứng kiểm soát tốt giúp hen ổn định hơn).

Mặc dù vậy, hiệu quả của AIT phụ thuộc nhiều yếu tố. Trước hết, AIT có tác dụng tốt nhất ở hen dị ứng mức độ nhẹ đến trung bình, còn kiểm soát (hoặc bán kiểm soát) bằng thuốc, và bệnh nhân còn trẻ tuổi. Ngược lại, ở bệnh nhân hen nặng không kiểm soát, nguy cơ của AIT (đặc biệt SCIT) có thể cao hơn lợi ích do dễ gây phản ứng toàn thân nguy hiểm; hiện chưa có đủ bằng chứng ủng hộ dùng AIT cho hen nặng không kiểm soát. Do đó, các khuyến cáo nhấn mạnh chỉ tiến hành AIT khi hen đã được kiểm soát tốt bằng điều trị chuẩn (ít nhất đạt bậc 2-3 GINA), và ngưng AIT nếu hen trở nên không kiểm soát. Thứ hai, hiệu quả AIT chỉ rõ ràng khi lựa chọn đúng dị nguyên gây bệnh và tuân thủ liệu trình đủ liều lượng thời gian. Nếu bệnh nhân mắc cảm với nhiều dị nguyên, cần xác định dị nguyên nào đóng vai trò chính (dựa vào tiền sử phơi nhiễm và tương quan triệu chứng) để tập trung điều trị. Thực tế "dị nguyên gây bệnh" thường là mạt bụi trong hen quanh năm hoặc phấn hoa trong hen mùa; điều trị nhắm vào các dị nguyên này sẽ cải thiện đáng kể tình trạng hen cho dù bệnh nhân có thể dị ứng nhẹ với dị nguyên khác đồng thời. Yếu tố quan trọng khác là độ tuân thủ: SCIT yêu cầu bệnh nhân hợp tác tiêm đều đặn trong 3-5 năm; SLIT đòi hỏi dùng thuốc mỗi ngày. Việc ngắt quãng hoặc dùng sớm sẽ làm giảm hiệu quả mong đợi. Do đó, bác sĩ cần tư vấn kỹ cho bệnh nhân về lộ trình điều

trị dài của AIT và cân nhắc động lực, điều kiện tuân thủ khi chỉ định.

VI. TÍNH AN TOÀN CỦA LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH ĐẶC HIỆU DỊ NGUYÊN

Mặc dù AIT được coi là an toàn, vẫn có nguy cơ xảy ra phản ứng dị ứng toàn thân, đặc biệt khi sử dụng SCIT. Các tác dụng phụ phổ biến bao gồm:

- Phản ứng tại chỗ (20-40% bệnh nhân): Ngứa, sưng hoặc đỏ tại vị trí tiêm.
- Phản ứng toàn thân nhẹ (5-10% bệnh nhân): Nghẹt mũi, ho, đau đầu.
- Phản ứng nghiêm trọng (0,1-0,2% đối với SCIT, 0,012% đối với SLIT): Sốc phản vệ, cần theo dõi sát sau mỗi liều tiêm.

VII. Chỉ định và chống chỉ định của liệu pháp miễn dịch đặc hiệu dị nguyên

7.1 Chỉ định:

Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu được chỉ định cho bệnh nhân hen phế quản dị ứng đã được kiểm soát một phần hoặc hoàn toàn bằng điều trị thông thường nhưng còn triệu chứng dai dẳng hoặc cần dùng nhiều thuốc, và có mong muốn điều trị căn nguyên lâu dài. Điều kiện bắt buộc trước khi chỉ định AIT là xác định bằng chứng mẫn cảm IgE đặc hiệu với dị nguyên nghi ngờ (qua test lấy da hoặc xét nghiệm IgE đặc hiệu) và đánh giá được mối liên quan giữa phơi nhiễm dị nguyên với bùng phát triệu chứng hen. Thông thường, AIT được cân nhắc ở bệnh nhân hen dị ứng mức độ nhẹ đến trung bình, đặc biệt khi hen kèm viêm mũi dị ứng nặng ảnh hưởng chất lượng cuộc sống (vì AIT sẽ đồng thời điều trị tốt viêm mũi).

Độ tuổi chỉ định: AIT có thể áp dụng cho nhiều lứa tuổi nếu thỏa các tiêu chí an toàn. Trẻ em >5 tuổi thường có thể bắt đầu SCIT; với trẻ nhỏ hơn, ưu tiên SLIT (nhiều nghiên cứu chứng minh an toàn cho trẻ 3-5 tuổi). Người cao tuổi vẫn có thể cân nhắc AIT nếu sức khỏe tốt, nhưng hiệu quả có thể kém hơn người trẻ.

Các tình huống cụ thể: Bệnh nhân hen dị ứng có nhu cầu hoặc mong muốn giảm bớt lệ thuộc thuốc dài hạn, hoặc bệnh nhân gặp tác dụng

phụ đáng kể của thuốc kiểm soát hen, là những đối tượng nên xem xét AIT. Ngoài ra, bệnh nhân hen dị ứng có đồng mắc viêm mũi dị ứng hoặc viêm kết mạc dị ứng nặng sẽ hưởng lợi kép từ AIT, do liệu pháp này cải thiện cả hai tình trạng.

7.2 Chống chỉ định:

Trước khi tiến hành AIT, cần sàng lọc các chống chỉ định nhằm đảm bảo an toàn cho bệnh nhân. Chống chỉ định **tuyệt đối** bao gồm:

- Hen phế quản không kiểm soát hoặc tắc nghẽn đường thở cố định nặng ($FEV_1 < 70\%$ dù đã điều trị tối ưu) - do nguy cơ cao phản ứng hen cấp đe dọa tính mạng khi làm AIT.
- Bệnh tự miễn, suy giảm miễn dịch hoặc ung thư tiến triển - những tình trạng này làm biến đổi đáp ứng miễn dịch và chưa rõ tính an toàn của AIT.

- Bệnh nhân đang nhiễm HIV giai đoạn AIDS ($CD4 < 200$ tế bào/mm³).

- Rối loạn tâm thần nặng khiến bệnh nhân không hợp tác hoặc không thể báo cáo triệu chứng bất thường.

Chống chỉ định **tương đối** (cân nhắc lợi hại kỹ lưỡng) gồm:

- Đang dùng thuốc chẹn beta, thuốc ức chế men chuyển (ACEi) hoặc thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO) - những thuốc này làm tăng mức độ nặng hoặc giảm đáp ứng điều trị của phản ứng dị ứng toàn thân (ví dụ chẹn beta làm giảm hiệu quả adrenaline trong sốc phản vệ).

- Bệnh tim mạch nặng không ổn định - nguy cơ biến chứng nếu xảy ra phản ứng phản vệ.

- Phụ nữ mang thai: *Không khởi động AIT mới* trong thai kỳ do lo ngại phản ứng nặng ảnh hưởng thai. Tuy nhiên nếu bệnh nhân đã điều trị AIT ổn định trước đó, có thể tiếp tục duy trì thận trọng trong thai kỳ (trường hợp dị ứng côn trùng có chỉ định đặc biệt, có thể cân nhắc bắt đầu AIT trong thai kỳ nếu nguy cơ bị đốt cao).

- Trẻ nhỏ dưới 2 tuổi: hiệu quả và an toàn của SLIT chưa rõ ở nhóm quá nhỏ do khó giữ thuốc ngậm dưới lưỡi và hệ miễn dịch chưa trưởng thành đầy đủ. Trẻ dưới 5 tuổi thường tránh SCIT do khó hợp tác tiêm và theo dõi triệu chứng.

Ngoài ra, cần hoãn AIT nếu bệnh nhân đang có nhiễm trùng cấp, lên cơn hen cấp, hoặc ngay sau khi tiêm ngừa vắc-xin (cần khoảng cách ít nhất vài ngày). Trước mỗi buổi SCIT, bác sĩ phải đánh giá tình trạng hen (đo PEF/FEV₁) đảm bảo bệnh nhân không có dấu hiệu hen xấu đi; nếu có, phải trì hoãn tiêm.

VIII. KẾT LUẬN

Liệu pháp miễn dịch đặc hiệu dị nguyên (AIT) được GINA 2024 khuyến cáo như một lựa chọn điều trị bổ sung cho bệnh nhân hen phế quản dị ứng mức độ nhẹ đến trung bình, đã kiểm soát tốt triệu chứng, đặc biệt khi kèm theo viêm mũi dị ứng. AIT nên được cân nhắc khi bệnh nhân có test miễn cảm dị nguyên dương tính với mối liên quan lâm sàng rõ ràng, FEV₁ ≥ 70%, có khả năng tuân thủ điều trị lâu dài và được theo dõi bởi bác sĩ chuyên khoa. SLIT với dị nguyên mật nhà là phương pháp ưu tiên trong trường hợp hen do dị nguyên mật nhà đã kiểm soát. AIT không được chỉ định nếu hen chưa kiểm soát, chức năng hô hấp suy giảm, không xác định rõ dị nguyên, hoặc người bệnh có chống chỉ định toàn thân. Việc lựa chọn đúng đối tượng và theo dõi chặt chẽ sẽ giúp AIT phát huy tối đa hiệu quả trong quản lý hen dị ứng.

Với những tiến bộ về hiểu biết cơ chế và công nghệ sản xuất, các chế phẩm AIT ngày càng được tối ưu (dị nguyên tái tổ hợp, chất bổ trợ thể hệ mới) nhằm tăng hiệu lực và giảm tác dụng phụ. Bên cạnh đó, những hướng nghiên cứu như kết hợp AIT với các thuốc sinh học (ví dụ kháng IgE, kháng IL-5) đang mở ra triển vọng nâng cao hiệu quả điều trị cho các ca hen dị ứng nặng hoặc dai dẳng.

Vì vậy có thể kết luận liệu pháp miễn dịch đặc hiệu dị nguyên là phương thức điều trị có tính cá thể hóa và duy nhất hiện nay có khả năng làm thay đổi diễn tiến bệnh hen dị ứng. Việc cập nhật kiến thức về AIT và tích hợp phương pháp này vào thực hành điều trị hen sẽ giúp người thầy thuốc kiểm soát tốt hơn căn bệnh hen phế quản, hướng tới mục tiêu lâu dài là lui bệnh và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Penagos M., Durham S.R.** Allergen-specific immunotherapy for allergic asthma: What's new? *Explor Asthma Allergy* 2024;2:76-84. <https://doi.org/10.37349/eaa.2024.00030>
2. **Pavón-Romero GF, Parra-Vargas MI, Ramírez-Jiménez F et al.** Allergen Immunotherapy: Current and Future Trends. *Cells* 2022;11(2):212. <https://doi.org/10.3390/cells11020212>
3. **Durham SR, Shamji MH.** Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol* 2023;23(5):317-328. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00786-1>
4. **Zemelka-Wiacek M, Agache I, Akdis CA et al.** Hot topics in allergen immunotherapy, 2023: Current status and future perspective. *Allergy* 2024;79(4):823-842. <https://doi.org/10.1111/all.15945>
5. **Farraia M, Paciência I, Castro Mendes F et al.** Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. *Allergy* 2022;77(6):1650-1664. <https://doi.org/10.1111/all.15295>
6. **Fritzsche B, Contoli M, Porsbjerg C et al.** Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2021;12:100275. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100275>
7. **Schuster A, Caimmi D, Nolte H et al.** Efficacy and safety of SQ house dust mite SLIT-tablet in children with allergic rhinitis with or without asthma: a randomized placebo-controlled trial (MT-12). *Lancet Reg Health Eur* 2024;24:101136. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101136>
8. **Patel D, Saltoun CA.** Allergen Immunotherapy: Review of Safety, Efficacy, and Clinical Applications. *Allergy Asthma Proc* 2019;40(6):385-392.

9. **Global Initiative for Asthma (GINA).** (2023) Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2023 Update.
10. **Roberts G, Pfaar O, Akdis CA** *et al.* EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy for House Dust Mite Allergy. *Allergy* 2022;77(4):1161-1176.