



TẠP CHÍ

ISSN: 1859-3593

Y HỌC LÂM SÀNG

Số 124 (11 - 2021) JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE

CHÀO MỪNG HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN HỘI HÔ HẤP VIỆT NAM 2021

- Di chứng phổi sau COVID-19

(Trang 3)

- Nhân một ca viêm phổi kẽ tiến triển nhanh - viêm da cơ, điểm lại các nghiên cứu lựa chọn thuốc điều trị bệnh phổi kẽ viêm da cơ hiện có

(Trang 47)

- Thực trạng kiểm soát hen theo khuyến cáo của GINA tại Việt Nam: kết quả sơ bộ từ nghiên cứu “Vì lá phổi khỏe”

(Trang 67)

TẠP CHÍ Y HỌC LÂM SÀNG

TỔNG BIÊN TẬP

Đỗ Duy Cường

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP

Đào Xuân Cơ

BIÊN TẬP KHÁCH MỜI TRONG SỐ NÀY

Ngô Quý Châu

HỘI ĐỒNG CỐ VẤN

Nguyễn Quang Tuấn
Hoàng Văn Minh
Nguyễn Công Khẩn
Lưu Ngọc Hoạt
Nguyễn Lân Việt

Nguyễn Gia Bình
Mai Trọng Khoa
Nguyễn Vũ Trung
Nguyễn Tiến Dũng
Trần Hiếu Học

Mattias Larsson
Linus Olson
Rogier H. van Doom
Lưu Nguyên Hưng
Vương Tuấn Anh

HỘI ĐỒNG BIÊN TẬP

Nguyễn Hoàng Anh
Bùi Tuấn Anh
Nguyễn Thị Lan Anh
Nguyễn Quang Bảy
Đào Xuân Cơ
Đỗ Duy Cường
Nguyễn Văn Chi
Nguyễn Hữu Dũng
Phạm Thị Việt Dung
Hoàng Gia Du
Lê Công Định
Kim Bảo Giang
Vũ Văn Giáp
Nguyễn Quỳnh Hoa
Nguyễn Thị Mỹ Hà
Phạm Mạnh Hùng
Dương Đức Hùng
Trần Mạnh Hùng
Nguyễn Ngọc Hùng
Nguyễn Văn Hùng
Hà Trần Hưng

Đặng Thế Hưng
Trần Thị Tuyết Hạnh
Đào Hùng Hạnh
Nguyễn Thế Hòa
Vũ Trường Khanh
Lương Tuấn Khanh
Võ Hồng Khôi
Ngô Gia Khánh
Vũ Đăng Lưu
Phạm Ngọc Minh
Nguyễn Thu Minh
Đặng Hùng Minh
Nguyễn Thành Nam
Phạm Bá Nha
Phạm Hồng Nhung
Nguyễn Văn Nhường
Nguyễn Thị Bích Ngọc
Nguyễn Trung Nguyên
Phạm Cẩm Phương
Phan Thu Phương
Nguyễn Doãn Phương

Nguyễn Hoàng Phương
Vũ Minh Phương
Trương Thái Phương
Nguyễn Ngọc Quang
Từ Mạnh Sơn
Lê Việt Sơn
Đỗ Ngọc Sơn
Đặng Quốc Tuấn
Nguyễn Văn Tuấn
Nguyễn Tuấn Tùng
Mai Duy Tôn
Đỗ Gia Tuyển
Nguyễn Toàn Thắng
Đỗ Văn Thành
Đồng Văn Thành
Trương Anh Thư
Bùi Minh Thu
Phạm Văn Tuyển
Nguyễn Xuân Thực
Đoàn Thu Trà
Nghiêm Nguyệt Thu
Đặng Thị Xuân

BAN THƯ KÝ

Lê Anh Thư - Nguyễn Thị Hải Yến - Nông Minh Vương - Nguyễn Quốc Thái
Dương Trường Sinh - Nguyễn Mạnh Hùng

TRỤ SỞ: Phòng 401, Tòa Nhà D6, Bệnh viện Bạch Mai - Số 78 Giải Phóng, Đống Đa, Hà Nội.

Số điện thoại: 024.3868.9963 | Hotline: 0947.040.855 | Website: <https://jocm.vn> | Email: jocm@bachmai.edu.vn

Giấy phép xuất bản số: 36/GP - BTTTT cấp ngày 20/01/2016

In tại Công ty TNHH in Quang Minh: Số 142, tổ 6, Giáp Lục, Hoàng Mai, Hà Nội

Trong số này

124 - 2021

BÀI TỔNG QUAN/REVIEW ARTICLES

1. **Di chứng phổi sau COVID-19** 3
Pulmonary sequelae after COVID-19
Đặng Thành Đô, Ngô Quý Châu
2. **Tổng quan về phẫu thuật ghép hai phổi từ người cho chết não** 11
Overview of double lung transplantation from brain death donor
Nguyễn Hữu Ước, Nguyễn Việt Anh, Phạm Hữu Lư, Nguyễn Thị Thúy Ngân, Trịnh Kế Điệp, Dương Hoàng Long, Vũ Văn Thời, Khổng Tiến Bình, Nguyễn Tùng Sơn
3. **Tổng quan về đường dẫn khí nhỏ** 23
Literature review of small airway
Lê Thị Tuyết Lan
4. **Nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính và cách xử trí** 28
Persistent lung infection and its management
Đỗ Thị Tường Oanh
5. **Thông khí dòng chảy cao điều trị suy hô hấp trẻ em trong đại dịch COVID-19** 36
High flow nasal cannula for children with respiratory distress in the COVID-19 pandemic
Nguyễn Tiến Dũng

BÁO CÁO CA BỆNH/CASE REPORT

6. **Nhân một ca viêm phổi kẽ tiến triển nhanh - viêm da cơ, điểm lại các nghiên cứu lựa chọn thuốc điều trị bệnh phổi kẽ viêm da cơ hiện có** 47
Case study: severe, rapidly progressive DM - ILD, options for therapeutic agents
Vũ Thị Thu Trang, Trần Quang Bằng, Vũ Văn Giáp, Phan Thu Phương
7. **Nhân một ca bệnh nhiễm Cryptococcus ở bệnh nhân không suy giảm miễn dịch** 60
Disseminated Cryptococcosis in an immunocompetent patient
Phan Thanh Thủy, Phan Thu Phương, Vũ Văn Giáp

NGHIÊN CỨU KHOA HỌC/SCIENTIFIC ARTICLES

8. **Thực trạng kiểm soát hen theo khuyến cáo của GINA tại Việt Nam: kết quả sơ bộ từ nghiên cứu "Vi lá phổi khỏe"** 67
Current management of asthmatic patients following gina guideline In Vietnam: preliminary results from "v-healthy lung" study
Ngô Quý Châu, Vũ Văn Giáp, Nguyễn Việt Nhung, Lê Thị Tuyết Lan, Vũ Văn Thành, Nguyễn Văn Thọ Phương Lễ Trí, Nguyễn Thị Xuân Khanh
9. **Tỷ lệ hiện mắc vi-rút adeno ở trẻ em nhập viện vì viêm phổi cộng đồng và sự phân bố các týp của vi-rút Adeno** 74
Prevalence of adenovirus and adenovirus genotype from In-patient children with community acquired pneumonia
Phạm Thiên Hương, Trần Thị Hồng Như, Phạm Trường Sơn, Trần Kháng Duy, Lê Huỳnh Sa, Nguyễn Việt Quốc, Trần Quốc Việt, Võ Đức Chiến, Phạm Thị Thùy Dương, Phạm Hùng Văn
10. **Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả của nội soi phế quản siêu âm trong ung thư phổi tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai** 80
Study on clinical, paraclinical characteristics and results of endobronchial ultrasound in lung cancer at the respiratory center of Bach Mai Hospital
Ngô Quý Châu, Trần Duy Hưng

11.	Sự bộc lộ PD-L1 và biểu hiện đột biến egfr ở người bệnh ung thư biểu mô không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Phổi Trung ương	86
	Sthe expression of PD-L1 and egfr gene mutation in non - small cell lung cancer patients at National Lung Hospital <i>Trần Thị Tuấn Anh, Phạm Thị Thu Phương, Phan Thị Liên, Lê Trung Thọ</i>	
12.	So sánh giá trị của thang điểm buồn ngủ epworth và bộ câu hỏi STOP-BANG trong sàng lọc hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ	92
	Compare screening value between the epworth sleepness scale and STOP-BANG questionanrie in diagnosing obstructive sleep apnea <i>Nguyễn Trọng Hiếu, Chu Thị Hạnh</i>	
13.	Giá trị của siêu âm trong chẩn đoán tràn khí màng phổi sau sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai	99
	Value of ultrasound in diagnosis of pneumothorax after ct-guided transthoracic biopsy at respiratory Center, Bach Mai Hospital <i>Chu Văn Tuấn, Đoàn Thị Phương Lan, Vũ Đăng Lưu</i>	
14.	Đề kháng kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập được trong đàm ở bệnh nhân cao tuổi vào đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điều trị nội trú tại Bệnh viện Thống Nhất	105
	antibiotic resistance of bacteria isolated from the sputum of inpatient geriatrics with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease at Thong Nhat Hospital <i>Hồ Sĩ Dũng, Hàn Đức Đạt, Ngô Thế Hoàng, Hồ Thượng Dũng, Nguyễn Đức Công</i>	
15.	Kiểu hình tăng bạch cầu ái toan và một số yếu tố nguy cơ gây đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính - Bệnh viện Bạch Mai	113
	Eosinophilic phenotype and some risk factors for acute chronic obstructive pulmonary disease at Bach Mai Hospital chronic pulmonary disease unit. <i>Phan Thị Phương Oanh, Phan Thu Phương</i>	
16.	Tiên lượng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	122
	Mortality prognostication in exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseasea <i>Bàn Thị Huệ, Ngô Quý Châu, Đào Xuân Cơ</i>	
17.	Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và căn nguyên vi sinh ở người cao tuổi viêm phổi nặng	131
	Clinical, paraclinical and bacteriology of severe pneumonia in the elderly <i>Lê Chung Thủy, Hồ Thị Kim Thanh</i>	
18.	Đánh giá kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị bệnh suy hô hấp sơ sinh tại Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc nhi Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang	140
	Assessment of the results of treatment and some factors related to the results of treatment of neonatal acute respiratory disorder at the intensive care unit children of Tien Giang Central General Hospital <i>Nguyễn Thành Nam</i>	
19.	Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị viêm mủ màng phổi tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai	150
	Research for clinical, paraclinical and results of treatment of pleural empyema at the respiratory center of Bach Mai Hospital <i>Nguyễn Thị Quyên, Chu Thị Hạnh</i>	
20.	Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân viêm phổi mắc phải cộng đồng có lạm dụng rượu	160
	The characteristics of patients with alcohol abused community-acquired pneumonia <i>Nguyễn Thị Hoà, Đoàn Thị Phương Lan</i>	
21.	Nghiên cứu tỷ lệ và các yếu tố nguy cơ liên quan đến loãng xương trên bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính	167
	Study on rate and risk factor of osteoporosis among COPD patient at COPD outpatient clinic Bạch Mai Hospital <i>Nguyễn Đức Mạnh, Ngô Quý Châu</i>	
22.	Thực trạng quản lý hen tại đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính Bệnh viện Phổi Thanh Hóa	175
	The clinical effectiveness of the asthma management program at the chronic lung disease management unit (CMU) of Thanh Hoa Lung Hospital <i>Đỗ Thu Huyền, Nguyễn Đức Nghĩa, Lê Thị Tuyết, Đào Thanh Bình, Lê Bật Tân, Vũ Văn Giáp</i>	

DI CHỨNG PHỔI SAU COVID-19

Đặng Thành Đô^{1,2}

Ngô Quý Châu²

¹ Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm:

Đặng Thành Đô

Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dangthanhdo@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 10/09/2021

Ngày phản biện: 25/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 02/11/2021

TÓM TẮT

Những bệnh nhân mắc COVID-19 sau khi hồi phục có thể gặp phải những triệu chứng tồn tại dai dẳng, các triệu chứng này rất đa dạng, thuộc nhiều hệ cơ quan khác nhau. Trong đó, biểu hiện trên hệ hô hấp thường rõ ràng và nặng nề nhất, bao gồm: khó thở các mức độ từ nhẹ đến nặng, ho kéo dài, đau ngực, suy giảm chức năng hô hấp, hạn chế hoạt động thể lực và xơ hóa phổi. Bất thường trên HRCT có thể gặp như: kính mờ, tổn thương dạng lưới, dạng dải, giãn phế quản, tổ ong. Xơ phổi gặp nhiều hơn ở những người cao tuổi, người có thời gian nằm viện kéo dài và những người có hạn chế khả năng hoạt động thể lực sau khi hồi phục. Trong khi đó, bất thường chức năng hô hấp phổ biến nhất là sự suy giảm DLCO. Các bất thường này có thể cải thiện theo thời gian, nhưng cũng có thể tồn tại lâu dài, do vậy có thể ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của người bệnh. Một số bệnh nhân có thể bị tắc động mạch phổi sau khi ra viện. Việc xây dựng kế hoạch cụ thể để theo dõi, phát hiện sớm và quản lý những di chứng phổi sau COVID-19 là rất quan trọng.

Từ khóa: hậu covid-19, di chứng phổi

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tính đến tháng 10 năm 2021, theo báo cáo của WHO, có hơn 239 triệu trường hợp mắc COVID-19, trong đó hơn 4,8 triệu trường hợp đã tử vong [1]. Mặc dù hầu hết những người mắc COVID-19 trở về trạng thái bình thường trong vòng vài tuần kể từ khi nhiễm bệnh, có một tỷ lệ bệnh nhân lại gặp phải các tình trạng bệnh lý sau COVID-19. Họ có thể gặp phải một loạt các triệu chứng mới, tái phát hoặc tồn tại kéo dài hàng tuần hay hàng tháng kể từ lần đầu tiên bị nhiễm SARS-CoV-2. Những triệu chứng này rất đa dạng: khó thở, mệt mỏi, đau đầu, mất tập trung, tim đập nhanh, đau khớp, thay đổi khứu giác vị giác,... Bệnh nhân có thể bị một vài triệu chứng cùng lúc hoặc trong khoảng thời gian khác nhau. Tình trạng sau COVID-19 có thể xảy ra ở những bệnh nhân đã có các mức độ bệnh

khác nhau trong giai đoạn nhiễm trùng cấp tính, bao gồm cả những người bị nhiễm trùng nhẹ hoặc không có triệu chứng, nhưng xảy ra thường xuyên hơn ở phụ nữ, tuổi trung niên và những người mắc bệnh ban đầu có nhiều triệu chứng hơn [2].

Các triệu chứng tồn tại kéo dài sau khi mắc COVID-19 được biết đến với nhiều tên gọi khác nhau như: COVID kéo dài, COVID hậu cấp tính, tác động lâu dài của COVID, COVID mãn tính, di chứng COVID. Mới đây, WHO đã chính thức đưa ra định nghĩa về tình trạng này: Tình trạng sau COVID-19 (Post COVID-19 condition) xảy ra ở những người có tiền sử nhiễm SARS-CoV-2, thường trong 3 tháng kể từ khi bắt đầu mắc COVID-19 với các triệu chứng kéo dài ít nhất 2 tháng và không thể giải thích bằng các chẩn đoán khác. Các triệu chứng phổ biến bao gồm

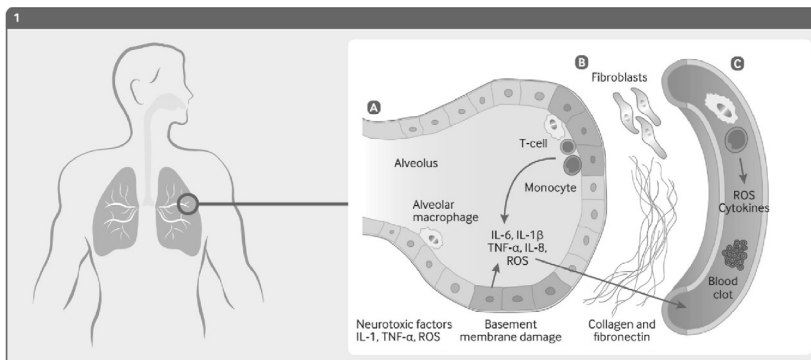
mệt mỏi, khó thở, rối loạn chức năng nhận thức và những triệu chứng khác ảnh hưởng đến hoạt động hàng ngày. Các triệu chứng có thể mới khởi phát sau khi đã hồi phục từ đợt mắc COVID-19 cấp tính, hoặc kéo dài từ đợt bệnh ban đầu. Các triệu chứng cũng có thể thay đổi hoặc tái phát theo thời gian [2].

Trong các biểu hiện của tình trạng sau COVID-19, biểu hiện trên hệ hô hấp thường rõ ràng và nặng nề nhất, bao gồm: khó thở các mức độ từ nhẹ đến nặng, ho kéo dài, đau ngực, suy giảm chức năng hô hấp và tổn thương xơ phổi. Nội dung bài viết này trình bày một cái nhìn tổng quan về các di chứng phổi sau COVID-19, cơ chế bệnh sinh, đặc điểm và các biện pháp quản lý các di chứng này.

2. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Vì COVID-19 về cơ bản là một bệnh nhiễm virus cấp tính có thể gây tổn thương đáng kể cho hầu hết các tạng của cơ thể trong đó đường

hô hấp là đường chủ yếu của virus SARS-CoV-2 xâm nhập vào cơ thể, rồi từ đó thông qua sự nhân lên của SARS-CoV-2 bên trong các tế bào nội mô, dẫn đến tổn thương nội mô, phản ứng miễn dịch và viêm toàn thân rất mạnh. Những người vượt qua được nhiễm trùng cấp tính có thể có các bất thường tồn tại lâu dài ở một số cơ quan, trong đó có phổi, dẫn đến khó thở. Tuy nhiên, hầu hết những người có khó thở sau COVID-19 không có dấu hiệu tổn thương phổi kéo dài. Những người lớn tuổi, những người bị ARDS, những người phải nằm viện kéo dài và những người có các bất thường về phổi từ trước, dễ phát triển các thay đổi giống như xơ hóa phổi. Tình trạng xơ hóa được quan sát thấy ở một số bệnh nhân khó thở liên tục có thể do các cytokine như interleukin-6 gây ra, và có liên quan đến sự hình thành xơ phổi. Huyết khối tắc mạch phổi là một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân COVID-19 và có thể gây hậu quả bất lợi ở những bệnh nhân bị COVID kéo dài [3].



Hình 1. Cơ chế di chứng của COVID-19 tại phổi [3]. **A.** Viêm mãn tính dẫn đến việc sản xuất liên tục các cytokine tiền viêm và các gốc oxy phản ứng (ROS) được giải phóng vào mô xung quanh và máu. **B.** Tổn thương nội mô gây kích hoạt các nguyên bào sợi, các nguyên bào này lắng đọng collagen và fibronectin, dẫn đến những thay đổi tình trạng xơ hóa. **C.** Tổn thương nội mô, kích hoạt bổ thể, hoạt hóa tiểu cầu và tương tác giữa tiểu cầu và bạch cầu, giải phóng các cytokine tiền viêm, phá vỡ các con đường đông máu bình thường và tình trạng thiếu oxy có thể dẫn đến sự phát triển của trạng thái tăng viêm và tăng đông kéo dài, làm tăng nguy cơ huyết khối.

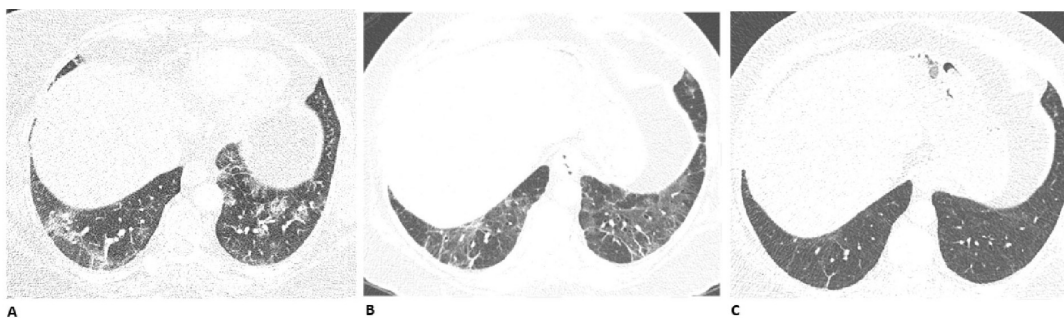
3. XƠ HÓA PHỔI SAU COVID-19

Nhiều nghiên cứu về các trường hợp nhiễm virus tại phổi cho thấy chức năng hô

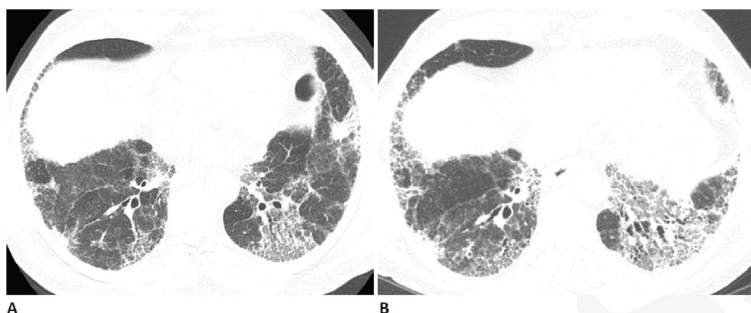
hấp và hình ảnh tổn thương phổi vẫn còn tồn tại sau khi bệnh nhân được xuất viện. Trong đợt bùng phát SARS-CoV năm 2003, có 800 ca bệnh, tỉ lệ tử vong là 9%, các tổn thương dạng

lưới được ghi nhận trong khoảng 2 tuần sau khi bệnh khởi phát, đây là một dấu hiệu có thể hình thành xơ hóa. Mặc dù các tổn thương khác như kính mờ và đông đặc được cải thiện dần dần nhưng vẫn có 55% số bệnh nhân còn tổn thương dạng lưới sau 4 tuần. Xơ phổi gặp nhiều hơn ở những người cao tuổi, người có thời gian nằm viện kéo dài và những người có hạn chế khả năng hoạt động thể lực sau khi hồi phục. Trong dịch MERS năm 2012, một nghiên cứu cho thấy 33% bệnh nhân sau khi ra viện 43 ngày vẫn còn tổn thương dạng lưới gợi ý xơ hóa. Điều này cho thấy bệnh nhân bị viêm phổi do virus có thể vẫn còn tồn tại các tổn thương phổi mặc dù tình trạng lâm sàng đã được cải thiện [4].

Đối với bệnh phổi sau COVID-19, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành nhưng tỉ lệ bệnh nhân có xơ hóa phổi cũng như các triệu chứng hô hấp tồn tại dai dẳng sau khi hồi phục là rất đa dạng, phụ thuộc vào quần thể nghiên cứu, thời điểm đánh giá (vài tuần hay vài tháng), mức độ nặng của bệnh nhân trong giai đoạn cấp. Đa số các bệnh nhân có bất thường đáng kể trên HRCT phổi sẽ có các triệu chứng hô hấp đi kèm như khó thở, ho và các bất thường trong kết quả thăm dò chức năng hô hấp. Tuy nhiên vẫn có một số bệnh nhân có các triệu chứng hô hấp kéo dài dù không có tổn thương phổi, hoặc ngược lại, có tổn thương phổi mà không có triệu chứng.



Hình 2. Bệnh nhân nữ 59 tuổi mắc COVID-19. (A) CT ngực lúc nhập viện cho thấy hình ảnh kính mờ hai bên và một số tổn thương đông đặc. (B) Sau hai tháng, khi bệnh nhân đã hồi phục, tổn thương đông đặc đã biến mất nhưng vẫn còn hình ảnh kính mờ, một số tổn thương dạng lưới và giãn nhẹ phế quản. (C) Sau bảy tháng, hầu hết tổn thương đã không còn [4].



Hình 3. Xơ phổi tiến triển sau COVID-19 ở bệnh nhân nam 64 tuổi. Bệnh nhân mắc COVID-19 tương đối nhẹ và không cần điều trị tại khoa điều trị tích cực, nhưng sau đó bị khó thở tăng dần. (A) CT phổi chụp tại thời điểm sáu tuần sau khi mắc bệnh cho thấy tổn thương dạng lưới cùng với giãn phế quản co kéo. (B) CT phổi chụp sáu tháng sau đó cho thấy tổn thương dạng lưới tiến triển và giãn phế quản co kéo. Bệnh nhân khó thở hơn và suy giảm hoạt động thể lực [4].

Trong một nghiên cứu theo dõi sau 3 tháng trên 52 bệnh nhân mắc COVID-19 có bất thường trên phim CT phổi ban đầu (trong đó có 25% số bệnh nhân không phải nhập viện) cho thấy 42% vẫn còn các tổn thương phổi tồn tại sau 3 tháng, thường gặp nhất là hình ảnh kính mờ và tổn thương dạng dải ở nhu mô sát màng phổi. Những người có tổn thương phổi kéo dài thường có khả năng cao hơn bị các triệu chứng như khó thở, đau ngực và ho [5]. Một nghiên cứu khác trên 171 bệnh nhân, bao gồm cả đặt nội khí quản và không đặt nội khí quản, cho thấy 76% số bệnh nhân có đặt nội khí quản và 58% số bệnh nhân không đặt nội khí quản vẫn có tổn thương phổi tồn tại sau 4 tháng, chủ yếu là tổn thương kính mờ, ngoài ra 19% có tổn thương xơ ưu thể dưới màng phổi [6]. Với thời gian theo dõi dài hơn, nghiên cứu trên 114 bệnh nhân mắc COVID-19 nặng, 35% số bệnh nhân này có xơ phổi sau 6 tháng với tổn thương thường gặp là giãn phế quản co kéo và tổ ong [7].

Một số nghiên cứu đang bắt đầu xác định các yếu tố nguy cơ của xơ phổi sau COVID-19. Tuổi cao, giới tính nam, các bệnh đồng mắc, thời gian nằm viện, mức độ nghiêm trọng của bệnh và thở máy là những yếu tố liên quan đến tình trạng xơ hóa phổi nặng hơn khi bệnh nhân được chụp HRCT theo dõi [8]. Việc đánh giá bệnh nhân đang trong giai đoạn cấp tính có nguy cơ cao bị xơ phổi lâu dài hay không là rất quan trọng để bác sĩ có thể có kế hoạch quản lý và điều trị, giảm tỉ lệ mắc bệnh và tử vong do di chứng của COVID-19, cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh. Hiện nay, các phương pháp để giảm thiểu hoặc ngăn ngừa xơ hóa phổi sau COVID-19 đang tích cực được nghiên cứu. Một số loại thuốc như nintedanib, pirfenidone vốn được sử dụng trong điều trị xơ phổi cũng đang được thử nghiệm điều trị trên những bệnh nhân sau COVID-19 để làm giảm tình trạng xơ hóa phổi [9].

4. BẤT THƯỜNG VỀ CHỨC NĂNG HÔ HẤP VÀ HẠN CHẾ HOẠT ĐỘNG THỂ LỰC SAU COVID-19

Một số nghiên cứu đã báo cáo về những triệu chứng dai dẳng và sự suy giảm chức năng hô hấp ở những bệnh nhân COVID-19 sau khi hồi phục. Các triệu chứng này có thể tồn tại liên tục từ giai đoạn cấp của bệnh, tiến triển xấu đi, hoặc có thể mới xuất hiện sau khi khỏi bệnh. Mệt mỏi và khó thở là hai trong số các triệu chứng phổ biến nhất, trong khi sự suy giảm chức năng hô hấp và hoạt động thể lực cũng biểu hiện ở một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân. Bất thường chức năng hô hấp phổ biến nhất là sự suy giảm DLCO, xuất hiện ở 22 – 56% số bệnh nhân được theo dõi sau 6 tháng, tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của tình trạng suy hô hấp của bệnh nhân khi nhập viện [10].

Nghiên cứu trên 313 bệnh nhân bị viêm phổi do SARS-CoV-2, theo dõi tại thời điểm 2 tháng và 6 tháng sau ra viện cho thấy: tại thời điểm 2 tháng, tỷ lệ bệnh nhân có sự suy giảm DLCO (DLCO < 80% giá trị dự đoán) là 54,6%, tại thời điểm 6 tháng, tỷ lệ này giảm xuống còn 47%. Đánh giá mức độ khó thở theo thang điểm mMRC, tại thời điểm 2 tháng có 51,1% số bệnh nhân có triệu chứng khó thở (mMRC ≥ 1), có cải thiện ở thời điểm 6 tháng khi tỷ lệ này chỉ còn 35,4%. Tuổi cao, giới tính nữ là các yếu tố tiên lượng cho sự suy giảm DLCO [11]. Một nghiên cứu khác trên 379 bệnh nhân từng mắc COVID-19 (chia làm 2 nhóm: có viêm phổi và không có viêm phổi) sau 4 tháng cho thấy: các bệnh nhân từng bị viêm phổi do SARS-CoV-2 có mức SpO₂ khi nghỉ ngơi, SpO₂ trong test đi bộ 6 phút, TLC thấp hơn và điểm mMRC cao hơn so với nhóm bệnh nhân không bị viêm phổi [12].

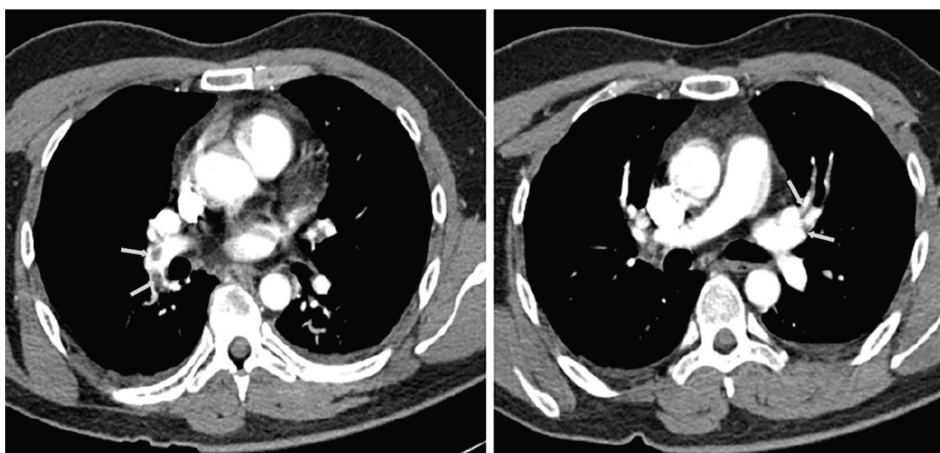
Các triệu chứng khó thở, hạn chế hoạt động thể lực, suy giảm chức năng hô hấp ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh sau mắc COVID-19. Việc đánh giá các chỉ

số này cần được tiến hành khi theo dõi bệnh nhân COVID-19, đặc biệt trên những bệnh nhân nặng, có các bất thường về chức năng hô hấp kéo dài hoặc có triệu chứng khi nghỉ ngơi. Cần những nghiên cứu sâu hơn, trong thời gian dài hơn để đánh giá những bất thường này là tạm thời hay tồn tại lâu dài.

5. TẮC MẠCH PHỔI SAU COVID-19

Tắc động mạch phổi là biến chứng thường gặp ở bệnh nhân mắc COVID-19 từ mức độ nặng trung bình trở lên với định lượng D Dimer máu cao, kèm theo dấu hiệu của tăng áp động mạch phổi, khẳng định chẩn đoán bằng chụp

CT phổi có tiêm thuốc cản quang dựng hình động mạch phổi. Tuy nhiên có những ca bệnh nhân nhiễm COVID-19 không triệu chứng được mô tả bị tắc động mạch phổi. Một số tác giả mô tả ca bệnh mắc COVID-19 sau điều trị ổn định được ra viện nhưng phải tái nhập viện 1-2 tuần sau vì tắc động mạch phổi nặng, thậm chí tử vong [13]. Có ca bệnh bị tắc động mạch phổi 5 tháng sau khi nhiễm COVID-19 [14]. Vì vậy cần lưu ý đến biến chứng tắc mạch nguy hiểm này, nhất là trên các bệnh nhân có mức độ bệnh nặng trung bình trở lên và / hoặc có tăng D Dimer.



Hình 4. Tắc động mạch phổi 5 tháng sau khi mắc COVID-19 ở bệnh nhân nam 41 tuổi, nhập viện vì đau tức ngực bắt đầu trước đó 2 ngày, đau bên trái, không lan, như dao đâm, tăng lên khi hít thở. Bệnh nhân không bị sốt, chảy nước mũi, đau họng, ớn lạnh, đánh trống ngực, ho, khó thở, buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, đau khớp hoặc phát ban, không bị đau hay sưng chân. Cách đợt vào viện này 5 tháng, bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm COVID-19 qua xét nghiệm ngoáy mũi. Bệnh nhân bị ho và khó thở kéo dài 2 tuần và khỏi hẳn sau đó. Do lâm sàng bệnh diễn biến nhẹ, nên bệnh nhân được cách ly tại nhà. BN không phải thở oxy hoặc nhập viện. BN không có tiền sử bệnh tật khác và không dùng thuốc. Chụp cắt lớp vi tính ngực cho thấy thuyên tắc phổi liên quan đến các nhánh thùy giữa và thùy dưới của động mạch phổi phải cũng như các nhánh thùy dưới và thùy trên của động mạch phổi trái (mũi tên màu vàng) [14].

6. KẾ HOẠCH THEO DÕI VÀ QUẢN LÝ DI CHỨNG PHỔI SAU COVID-19

Với tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân sẽ phải đối mặt với di chứng phổi sau khi mắc COVID-19, cần có một kế hoạch theo dõi kịp thời cho bệnh nhân sau khi xuất viện, với những mục tiêu cụ thể như sau [15]:

- Xác định các biến chứng hô hấp sớm, trung hạn và dài hạn của viêm phổi COVID-19 và bệnh nhân được theo dõi bằng các chương trình quản lý phù hợp.
- Các biến chứng nghiêm trọng nhất và ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau COVID-19 như xơ phổi và bệnh mạch

máu phổi nên được tầm soát và xác định ở giai đoạn sớm nhất có thể. Tuy nhiên, không cần tầm soát quá mức ở những bệnh nhân hồi phục hoàn toàn. Những bệnh nhân này nên báo cho bác sĩ nếu có các triệu chứng hô hấp dai dẳng, mới xuất hiện hoặc không hồi phục trong vòng 6 – 12 tuần sau khi mắc COVID-19.

- Các nhu cầu của bệnh nhân như khó thở, nhu cầu oxy, phục hồi chức năng, chăm sóc giảm nhẹ và nhu cầu tâm lý xã hội được xác định và giải quyết ở giai đoạn sớm nhất có thể.

- Các nguồn lực về hô hấp, Xquang và sinh lý học được điều phối và sử dụng một cách tối ưu và hiệu quả.

- Bệnh nhân mắc bệnh hô hấp từ trước nhưng chưa được chẩn đoán nên được tầm soát và quản lý phù hợp.

- Thực hiện "đánh giá toàn diện sau COVID-19" về nhu cầu của bệnh nhân.

Kế hoạch theo dõi được đề xuất [15]:

Cần đặc biệt quan tâm theo dõi các BN có nguy cơ cao nhất bị biến chứng phổi sau COVID-19 bao gồm: các bệnh nhân được quản lý tại đơn vị chăm sóc đặc biệt hoặc đơn vị hồi sức, các bệnh nhân xuất viện với oxy, các bệnh nhân bị phụ thuộc kéo dài vào lượng oxy dòng cao, tiếp tục thông khí áp lực dương và thông khí không xâm lấn BIPAP.

- Sau ra viện 4 - 6 tuần: bệnh nhân được đánh giá toàn diện các triệu chứng có thể gặp sau COVID-19, thông qua thăm khám trực tiếp hoặc trao đổi từ xa. Chú ý phát hiện / theo dõi tắc động mạch phổi. Đối với các bệnh nhân đã nằm khoa hồi sức, cần đánh giá toàn diện sau COVID-19, bao gồm:

Đánh giá và xử trí khó thở.

Xử trí triệu chứng hoặc chăm sóc giảm nhẹ khi cần thiết.

Đánh giá và quản lý các yêu cầu oxy.

Xem xét các nhu cầu phục hồi và chuyển tiếp khi cần thiết.

Đánh giá tâm lý xã hội và chuyển tiếp khi được yêu cầu.

Đánh giá và quản lý lo lắng.

Đánh giá và quản lý mệt mỏi.

Đánh giá và xử trí rối loạn chức năng thở.

Đánh giá và xử trí ho sau vi rút.

Cần nhắc chẩn đoán bệnh huyết khối tĩnh mạch mới.

Xem xét các biến chứng cụ thể tại đơn vị chăm sóc đặc biệt như chứng suy nhược cơ thể, suy giảm nhận thức và rối loạn căng thẳng sau sang chấn.

- Sau ra viện 12 tuần: bệnh nhân được khám lâm sàng đầy đủ, chụp Xquang ngực và so sánh với Xquang cũ. Nếu các triệu chứng và tổn thương trên Xquang cải thiện, bệnh nhân được xem xét tái khám sau đó. Nếu có những triệu chứng hô hấp tồn tại dai dẳng hoặc bất thường trên Xquang, nên tiến hành kiểm tra chức năng hô hấp, test đi bộ 6 phút, điện tâm đồ, chụp HRCT (hoặc MSCT mạch phổi nếu nghi ngờ tắc mạch phổi):

+ Nếu có xơ phổi hoặc tắc mạch phổi, bệnh nhân được chuyển chuyên khoa tương ứng để quản lý và điều trị.

+ Nếu không có tổn thương phổi kẽ, không có bất thường mạch máu phổi, xem xét các chẩn đoán khác và điều trị theo chẩn đoán đó.

6. KẾT LUẬN

Những bệnh nhân hồi phục sau khi mắc COVID-19 có thể xuất hiện những triệu chứng hô hấp dai dẳng, hạn chế hoạt động thể lực, suy giảm chức năng hô hấp, xơ hóa phổi và tắc mạch phổi, đặc biệt ở những bệnh nhân nặng, phải hỗ trợ hô hấp trong quá trình điều trị trước đó. Các bất thường này có thể cải thiện theo

thời gian, nhưng cũng có thể tồn tại lâu dài, do vậy có thể ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của người bệnh. Hiện nay có nhiều nghiên cứu đang được tiến hành để theo dõi diễn biến của các bất thường này, tìm những yếu tố giúp tiên lượng một bệnh nhân mắc COVID-19 có nguy cơ bị di chứng phổi trong tương lai hay không cũng như các phương pháp giúp giảm thiểu hay điều trị di chứng. Cùng với đó, việc xây dựng kế hoạch cụ thể để theo dõi, phát hiện sớm và quản lý những di chứng phổi sau COVID-19 là rất quan trọng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://covid19.who.int/>, accessed 15 October 2021).
2. WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1).
3. Harry Crook, Sanara Raza, Joseph Nowell, Megan Young, Paul Edison. Long covid - mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021;374:n1648.
4. Solomon JJ, Heyman B, Ko JP, Condos R, Lynch DA. CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19. *Radiology*. 2021 Aug 10;211396.
5. Tabatabaei SMH, Rajebi H, Moghaddas F, Ghasemiadl M, Talari H. Chest CT in COVID-19 pneumonia: what are the findings in mid-term follow-up? *Emerg Radiol*. 2020;27(6):711-719.
6. Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(15):1525-1534.
7. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-Month Follow-up Chest CT findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2021 Apr;299(1):E177-E186.
8. Aul DR, Gates DJ, Draper DA, et al. Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2021 Sep 8;188:106602.
9. Bazdyrev E, Rusina P, Panova M, Novikov F, Grishagin I, Nebolsin V. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(8):807.
10. Boutou AK, Asimakos A, Kortianou E, Vogiatzis I, Tzouveleakis A. Long COVID-19 Pulmonary Sequelae and Management Considerations. *Journal of Personalized Medicine*. 2021; 11(9):838.
11. Safont B, Tarraso J, Rodriguez-Borja E, Fernández-Fabrellas E, et al. Lung Function, Radiological Findings and Biomarkers of Fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 Patients Six Months After Hospital Discharge. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021 Sep 3.
12. Anastasio F, Barbuto S, Scarnecchia E, et al. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *Eur Respir J*. 2021 Sep 16;58(3):2004015.
13. Brem FL, Missaoui Z, Arghal M, et al. Late-onset of pulmonary embolism following hospitalization for COVID-19 despite thromboprophylaxis: a report of two cases. *Afr Med J*. 2021 Mar 1;38:226.
14. Taha M, Nguyen P, Sharma A, Taha M, Samavati

- L. Forty-One-Year-Old Man with Pulmonary Embolism 5 Months After COVID-19. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2021 Feb 8;15:1179548420986659.
15. George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. Thorax 2020;75:1009-1016.

Abstract

PULMONARY SEQUELAE AFTER COVID-19

Patients who have recovered after COVID-19 may suffer persistent symptoms, which are variable, and related to different organ systems. In which, respiratory manifestations are often the most obvious and severe, including: shortness of breath ranging from mild to severe, persistent cough, chest pain, impaired pulmonary function, limited physical activity and pulmonary fibrosis. Abnormalities on HRCT may include ground glass opacities, reticular opacities, traction bronchiectasis, honeycombing. Pulmonary fibrosis is more common in the elderly, those with prolonged hospitalized duration, and those with limited physical activity after recovery. Meanwhile, the most common respiratory function abnormality is decreased DLCO. These abnormalities may improve over time, but they can also persist for a long time, thus affecting the patient's quality of life. Some patients have pulmonary embolism after the discharge from hospital. It is important to develop a specific plan for monitoring, early detection and management of pulmonary sequelae after COVID-19.

Keyword: *after covid-19, pulmonary sequelae*

TỔNG QUAN VỀ PHẪU THUẬT GHÉP HAI PHỔI TỪ NGƯỜI CHO CHẾT NÃO

Nguyễn Hữu Ước¹
Nguyễn Việt Anh¹
Phạm Hữu Lưu¹
Nguyễn Thị Thúy Ngân²
Trịnh Kế Diệp²
Dương Hoàng Long¹
Vũ Văn Thời¹
Khổng Tiến Bình¹
Nguyễn Tùng Sơn¹

¹ Trung tâm Tim mạch và Lồng ngực,
Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

² Trung tâm Gây mê hồi sức Ngoại khoa,
Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Tác giả chịu trách nhiệm:

Nguyễn Hữu Ước

Trung tâm Tim mạch và Lồng ngực,
Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Ngày nhận bài: 12/09/2021

Ngày phản biện: 30/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 05/11/2021

TÓM TẮT

Sau ca ghép phổi thành công đầu tiên trên thế giới cách đây gần 40 năm, phẫu thuật ghép phổi đã có nhiều tiến bộ và nhanh chóng trở thành phương pháp điều trị tối ưu cho các bệnh nhân mắc bệnh phổi mạn tính giai đoạn cuối trong hơn 15 năm gần đây tại các nước phát triển, với số lượng phổi ghép tăng mạnh từng năm, đặc biệt là kỹ thuật ghép hai phổi - nhờ có kết quả sớm cũng như dài hạn tốt hơn các kỹ thuật khác. Tại Việt Nam, ghép phổi là lĩnh vực mới phát triển trong vài năm gần đây tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức và một vài trung tâm khác, với kết quả bước đầu còn khiêm tốn. Nhằm góp phần phát triển và phổ biến ghép phổi tại Việt Nam, nhóm tác giả giới thiệu bài viết "tổng quan về phẫu thuật ghép hai phổi từ người cho chết não" - tập chung vào kỹ thuật và kết quả của phẫu thuật trên thế giới, là một trong loạt bài viết tổng quan về từng giai đoạn trong chu trình phẫu thuật ghép hai phổi - trong khuôn khổ đề tài khoa học công nghệ của Bộ Y tế năm 2020.

Từ khóa: Ghép phổi, LTx, ghép hai phổi, người cho chết não.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự bùng nổ các bệnh lý mạn tính về phổi làm tăng gánh nặng y tế và dẫn đưa bệnh lý phổi trở thành một trong những nguyên nhân gây chết hàng đầu trên thế giới. Ghép phổi (Lung transplantation - LTx) là phương pháp điều trị tối ưu cho các bệnh nhân mắc bệnh phổi mạn tính giai đoạn cuối. James D Hardy đã thực hiện ca LTx trên người đầu tiên vào năm 1963, nhưng mãi đến năm 1983 mới được coi là thực sự thành công với ca ghép một phổi (Joel Cooper, Alex Patterson và cộng sự ở Toronto), và 3 năm sau đó là ca ghép hai phổi [1-3]. Từ hơn 15 năm

gần đây, kết quả LTx được cải thiện hơn nhờ có nhiều tiến bộ về kỹ thuật lấy - ghép tạng, miễn dịch và gây mê - hồi sức, nên số ca LTx tăng lên nhanh chóng, với hơn 80% tập trung vào nhóm kỹ thuật ghép hai phổi. Theo số liệu của hiệp hội ghép tim phổi quốc tế (The international society for heart and lung transplantation - ISHLT), tính đến tháng 6/2018 đã có 69200 ca LTx ở người lớn, và chỉ riêng trong năm 2017 đã có 4452 ca LTx được thực hiện trên toàn thế giới [4]. Phổi là một tạng ghép có tính chất khó khăn và phức tạp nhất, không chỉ về mặt kỹ thuật mổ mà còn từ quá trình lựa chọn - chuẩn bị bệnh nhân nhận phổi (người nhận - recipient), bệnh nhân hiến

tặng (người cho – donor), đến tổ chức thực hiện, hồi sức chăm sóc hậu phẫu cũng như điều trị miễn dịch, xử trí biến chứng đường thở và phục hồi chức năng phổi lâu dài sau ghép. Nằm trong chuỗi bài viết tổng quan về các giai đoạn của chu trình khép kín của ghép hai phổi thuộc đề tài khoa học công nghệ cấp Bộ y tế năm 2020, bài viết này chỉ tập trung cung cấp một cái nhìn tổng quan về kỹ thuật và kết quả ghép hai phổi trên thế giới, trong đó chủ yếu là LTx lấy từ người cho đa tạng chết não, nhằm góp phần vào việc phát triển kỹ thuật này tại Việt Nam.

2. Lịch sử và sự phát triển ghép phổi

Về nguyên tắc, LTx được chỉ định cho những bệnh nhân bị bệnh phổi mãn tính giai đoạn cuối, khi không thể kéo dài thời gian sống và các biện pháp điều trị khác không có hiệu quả [5]. Một số cột mốc trong lịch sử ghép phổi thế giới [1-3].

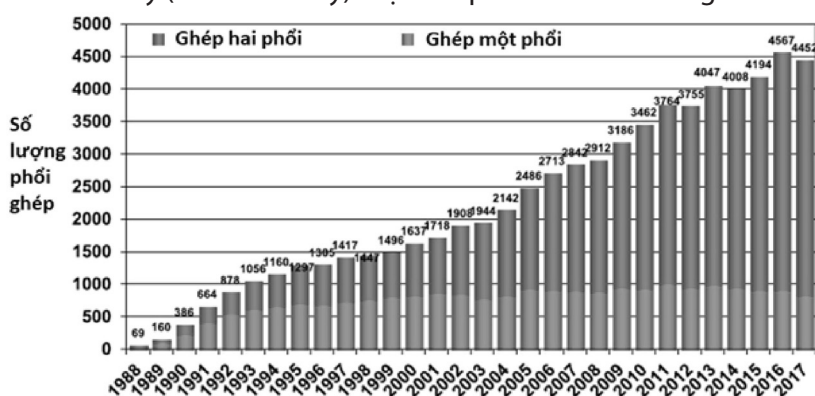
Năm 1905, Alexis Carrels và cộng sự (Chicago) đã đặt nền móng cho ngành ghép tạng khi thực hiện ca ghép tim của một con chó vào cổ của một con chó lớn hơn. Năm 1946, Vladimir P. Demikhov ghép tim, phổi và ghép tim-phổi trên chó.

Ngày 11/6/1963 James D Hardy thực hiện ca LTx đầu tiên trên người cho một bệnh nhân bị ung thư phổi giai đoạn cuối, ca ghép sống được 18 ngày. Ngày 14/11/1968 Fritz Derom (Bỉ) ghép phổi cho một thanh niên bị bệnh bụi phổi Silic, ca bệnh sống được 10 tháng. Ngày 15/9/1968 Delton A Cooley (Houston - Mỹ) thực

hiện ca ghép tim-phổi đầu tiên cho một bệnh nhi bị thông sán nhĩ thất, tăng áp lực động mạch phổi, ca ghép tử vong sau 14 giờ.

Năm 1980, JD Cooper và H Grillo phát hiện ra tác dụng của Steroid trong chống thải ghép. Rồi năm 1981, Bruce Reitz và Norman Shumway đã ghép phổi thành công cho một bệnh nhân 45 tuổi bị tăng áp lực động mạch phổi nguyên phát - với việc sử dụng cyclosporin; ca bệnh sống được 5 năm. Đây là các bước ngoặt lớn, nên tới ngày 7/11/1983 Joel Cooper, Alex Patterson và cộng sự (nhóm LTx Toronto) đã thực hiện thành công và hoàn thiện kỹ thuật ghép một phổi, và 3 năm sau đó là thành công ghép hai phổi ở bệnh nhân khí phế thũng. Sau đó năm 1988 Alexander Patterson mô tả kỹ thuật ghép hai phổi nguyên khối (hiện không sử dụng nữa), rồi đầu những năm 1990, Starnes đã thực hiện ca ghép thùy phổi đầu tiên cho bệnh nhi xơ nang phổi.

Cho đến nay, LTx đã được áp dụng rộng rãi và thường quy trên toàn thế giới, nhưng chủ yếu ở các nước phát triển. Theo số liệu của ISLHT (2019) tính đến tháng 6/2018 - từ báo cáo của 260 trung tâm LTx, đã thực hiện được 69.200 ca LTx ở người lớn. Từ hơn 15 năm gần đây, số lượng LTx ngày càng tăng lên một cách đáng kể qua từng năm, đặc biệt là loại ghép hai phổi. Riêng năm 2017, có tổng 4452 ca LTx được thực hiện, trong đó kỹ thuật ghép hai phổi chiếm khoảng 70% số ca ghép [4].



Hình 1. Biểu đồ số lượng LTx trên thế giới từ 1988-2017 theo ISLHT [4]

Tại Việt Nam, LTx là một lĩnh vực còn rất mới mẻ và bắt đầu được nghiên cứu trong gần 10 năm trở lại đây ở một số trung tâm ghép tạng lớn, và đã có một số ứng dụng trên người như “ghép khối tim-phổi” ở bệnh viện (BV) Trung ương Huế (20/7/2015), “ghép hai phổi từ 2 người cho sống” cho bệnh nhi tại BV 103 và Học viện Quân y (21/2/2017), “ghép hai phổi từ người cho chết não” tại BV Trung ương Quân đội 108 (26/2/2018), với một số thành công bước đầu [6]. Tại BV Hữu nghị Việt Đức, ca ghép hai phổi đầu tiên từ người cho đa tạng chết não là vào ngày 12/12/2018, hiện ca ghép vẫn còn sống; và tính đến tháng 12/2020, BV Việt Đức đã thực hiện 5 ca ghép hai phổi, dẫn đưa ghép hai phổi từ người cho đa tạng chết não thành kỹ thuật thường quy [5,6].

3. Chỉ định và chống chỉ định của ghép phổi:

Bệnh nhân mắc các bệnh phổi ở giai đoạn cuối, được chỉ định ghép phổi khi đáp ứng các tiêu chí sau [7-9]:

- Bệnh nặng, không đáp ứng hoặc không còn giải pháp điều trị nội khoa;

- Nguy cơ tử vong do bệnh phổi không ghép phổi > 50% trong vòng 2 năm (theo bảng điểm chỉ số phân phối phổi LAS - Lung Allocation Score).

- Khả năng sống sót ít nhất 90 ngày sau ghép đạt > 80%;

- Không có bệnh đồng mắc ngoài phổi làm ảnh hưởng tới tiên lượng sống trong 5 năm đầu tiên sau ghép;

- Không kèm các vấn đề tâm lý xã hội, và được trợ giúp đầy đủ.

Có rất nhiều bệnh phổi được phẫu thuật ghép phổi thành công khi bệnh ở giai đoạn nặng. Thường gặp nhất tập trung vào một số bệnh lý - chiếm hơn 95% số ghép phổi / năm

trên thế giới, theo thứ tự là: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), xơ phổi vô căn (IPF), bệnh xơ nang phổi (CF), giãn phế nang do thiếu hụt alpha 1 antitrypsin (A1ATD), và tăng áp động mạch phổi (PAH). Một số chỉ định khác của ghép phổi có thể gặp bao gồm: bệnh saccit giai đoạn cuối, LAM (Lymphangioleiomyomatosis), bệnh u mô bào Langerhans của phổi.

Chỉ định theo các nhóm bệnh phổi [7-9]

- *Nhóm A-Bệnh phổi tắc nghẽn* có chỉ định ghép phổi chung và đáp ứng bất kỳ điều kiện nào dưới đây: $FEV_1 < 35\%$ giá trị dự đoán, $PaO_2 / FiO_2 < 300$, tăng $PaCO_2$ máu > 50 mmHg, áp lực động mạch phổi trung bình (mPAP) > 25mmHg, NYHA III-IV. Phải phụ thuộc lâu dài vào oxy, nhiễm trùng đường hô hấp mạn tính hoặc suy hô hấp đã xảy ra mặc dù điều trị bằng thuốc.

- *Nhóm B-Bệnh mạch máu phổi* có chỉ định ghép phổi chung và đáp ứng bất kỳ điều kiện nào dưới đây: NYHA III-IV, tâm nhĩ phải có áp lực > 15 mmHg, mPAP > 25mmHg, chỉ số tim < 2,5 l / phút / m², tình trạng của bệnh nhân dần trở nên xấu đi và đòi hỏi sự phụ thuộc lâu dài vào oxy.

- *Nhóm C-Xơ nang hoặc rối loạn suy giảm miễn dịch* có chỉ định ghép phổi chung và đáp ứng bất kỳ điều kiện nào dưới đây: $FEV_1 < 40\%$ giá trị dự đoán, tăng $PaCO_2$ máu > 50 mmHg, tình trạng bệnh nhân xấu đi mặc dù đã dùng tối đa các thuốc.

- *Nhóm D- Bệnh phổi hạn chế* có chỉ định ghép phổi chung và đáp ứng bất kỳ điều kiện nào dưới đây: Tình trạng bệnh nhân dần xấu đi mặc dù dùng tối đa các thuốc, người bệnh phải phụ thuộc lâu dài vào oxy.

Các tiêu chí cụ thể cho từng bệnh lý theo hướng dẫn của tổ chức ghép tim phổi thế giới gồm [7-9].

- COPD: Bệnh tiến triển mặc dù đã ngừng hút thuốc, tối ưu hóa thuốc, phục hồi chức năng phổi và hỗ trợ oxy, chỉ số BODE ≥ 7 , $PaCO_2 > 50$

mmHg và / hoặc $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg hoặc $\text{FEV1} < 20\%$ dự đoán, viêm phổi tái diễn nhiều đợt, và tăng áp phổi tiến triển.

- Các chỉ định cho bệnh xơ nang phổi (CF) bao gồm $\text{FEV1} < 30\%$ dự đoán, khoảng cách sáu phút đi bộ < 400 mét, suy hô hấp mạn tính với $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg, $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg, tăng áp phổi tiến triển và xuất huyết phế quản đe dọa tính mạng dù đã nút mạch cầm máu.

- Bệnh nhân mắc bệnh mạch máu phổi: Mức độ NYHA hạng III hoặc IV dù đã điều trị tích cực, điều trị đích các bệnh lý mạch máu phổi hoặc bệnh tiến triển xấu nhanh nên được đánh giá để ghép. Chỉ số tim $< 2\text{l/phút/m}^2$ da, áp lực trung bình nhĩ phải > 15 mmHg, thời gian đi bộ 6 phút được dưới 350m.

- Bệnh phổi kẽ, đặc biệt liên quan tới các bệnh lý nền như viêm khớp dạng thấp, Sarcoidosis, bệnh mô bào phổi Langerhas cần ghép khi lâm sàng biểu hiện NYHA III, IV; khả năng khếch tán khí CO của phổi (Diffusing capacity CO) $< 40\%$ giá trị tiên đoán, Dung tích sống gắng sức (FVC: Forced vital capacity) $< 80\%$ giá trị tiên đoán bất kể khi nghỉ ngơi hay gắng sức, nhập viện nhiều lần do viêm phổi cấp hoặc tràn khí màng phổi tái diễn.

Chống chỉ định tuyệt đối [7-9]: Chống chỉ định ghép phổi khi có một trong các yếu tố dưới đây:

- Nhiễm trùng phổi, hoặc ngoài phổi - chưa được kiểm soát hoặc chưa điều trị đầy đủ.
- Nhiễm vi khuẩn lao đang hoạt động.
- Bệnh lý ác tính được phát hiện trong 2 năm gần đây.
- Suy giảm nghiêm trọng các cơ quan khác: tim (trừ chỉ định ghép khối tim-phổi), gan, thận, não.
- Bệnh mạch vành nghiêm trọng và không có điều kiện điều trị tái tưới máu.

- Rối loạn đông máu không điều chỉnh được.

- Dị dạng cột sống, lồng ngực có thể gây hạn chế hô hấp nghiêm trọng sau ghép.

- BMI ≥ 35 kg/m² (béo bệu nặng).

- Hiện đang hút thuốc.

- Nghiện rượu hoặc thuốc gây nghiện.

- Các vấn đề tâm lý xã hội chưa được điều trị, không tuân thủ điều trị.

Chống chỉ định tương đối [7-9]: Nếu có 1 yếu tố chống chỉ định tương đối, vẫn chỉ định ghép phổi song cần chuẩn bị kỹ các phương án điều trị sau ghép. Nếu có 2 yếu tố cần hết sức cân nhắc chỉ định ghép phổi.

- Tuổi > 65 + toàn trạng khó cải thiện sau ghép, hoặc có một chống chỉ định tương đối khác.

- BMI: 30 - 34.9 kg/m² (béo bệu cấp độ I).

- Suy dinh dưỡng nặng với BMI < 16 hoặc tiến triển.

- Loãng xương nặng, có triệu chứng.

- Nhiễm khuẩn, hoặc có cư trú các vi khuẩn, nấm có khả năng kháng thuốc cao tại phổi (ví dụ trên các bệnh nhân xơ nang phổi, hoặc giãn phế quản).

- Nhiễm HIV, Nhiễm HBV, hoặc HCV.

- Không có hỗ trợ xã hội.

4. Các kỹ thuật ghép phổi

Ghép một bên phổi: Là phẫu thuật chỉ thực hiện ghép 1 phổi từ người hiến chết não vào một bên phổi của người nhận, chấp nhận để lại một bên phổi bệnh lý. Chỉ định thường dành cho các bệnh phổi không do nhiễm trùng - đã được lựa chọn và đánh giá cụ thể theo từng ca bệnh, như: bệnh xơ phổi vô căn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh phổi do thiếu hụt enym alpha1-antitrypsin. So với ghép hai phổi, phương pháp này có một số ưu điểm như:

thời gian chờ ghép ngắn hơn - giảm nguy cơ tử vong trong khi chờ tạng hiến, thời gian mổ ngắn hơn và nhanh hồi phục hơn, giảm thời gian hậu phẫu, thời gian máy hỗ trợ tim phổi (ECMO), tối ưu hóa việc phân bổ phổi người hiến chết não (1 người hiến có thể ghép cho 2-3 người nhận). Tuy nhiên, phân tích kết quả LTx của ISHLT chỉ ra rằng ghép hai phổi đem lại kết quả dài hạn, thời gian sống thêm (trung bình 6,9 năm) dài hơn so với bệnh nhân chỉ được ghép một phổi (trung bình 4,6 năm) ở cùng một nhóm bệnh lý. Về lựa chọn người hiến phổi: lý thuyết là có thể lấy từ người hiến sống (living donor), song thực tế đều lấy từ người hiến chết não hoặc sau ngừng tuần hoàn, với tiêu chí lựa chọn và qui trình lấy phổi tương tự nhau (mục 4.1) [2,10,11].

Ghép hai phổi theo tuần tự (ghép hai phổi):

Là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ phổi bệnh của người nhận và ghép riêng rẽ, lần lượt cả hai phổi từ người hiến chết não. Về nguyên tắc, chỉ định ghép hai phổi có thể áp dụng cho tất cả các loại bệnh có chỉ định LTx, tuy nhiên do số lượng người hiến tạng hạn chế nên việc ghép một phổi hay hai phổi cần được cân nhắc kỹ càng. Việc lựa chọn kỹ thuật ghép một hoặc hai phổi có nhiều quan điểm khác nhau, nhưng ghép hai phổi thích hợp nhất cho các trường hợp bệnh căn là bệnh phổi nhiễm trùng, đặc biệt là bệnh xơ nang phổi và giãn phế quản; khi đó cần ghép hai phổi để loại bỏ toàn bộ tổn thương nhiễm trùng và ngăn ngừa bội nhiễm phổi ghép. Kết quả của kỹ thuật LTx phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau như loại bệnh lý phổi, tuổi, tình trạng bệnh trước ghép...; Theo báo cáo của ISHLT năm 2019, thống kê từ năm 1990 đến tháng 6 năm 2018, thế giới có khoảng 260 trung tâm LTx, số ca ghép một phổi giảm dần đi, số ca ghép hai phổi chiếm tới 81% LTx trong năm 2017 (hình 1). Lý do chính là theo các nghiên cứu thống kê ngẫu nhiên, nhóm ghép hai phổi có kết quả cả ngắn và dài hạn đều tốt hơn. Người hiến trong ghép hai phổi là người hiến đa tạng chết não

hoặc sau ngừng tuần hoàn - với quy trình lấy phổi nằm trong sự phối hợp với các quy trình lấy các tạng khác [2, 4, 11].

Ghép thùy phổi: Chủ yếu là dạng phẫu thuật lấy thùy dưới 2 phổi phải và trái từ 2 người hiến sống khác nhau để thay cho hai phổi người nhận. Chỉ định phù hợp với người nhận là trẻ em hay người có hình thể bé - với dung tích phổi nhỏ, mắc các bệnh phổi ở nhóm bệnh phổi hạn chế, phổi tắc nghẽn, tăng áp phổi, và cả bệnh phổi nhiễm trùng (xơ nang phổi). Ở người trưởng thành, chỉ nên ghép thùy phổi cho bệnh nhân đang trong tình trạng nguy kịch. Trên thế giới, kỹ thuật này phát triển nhất tại Nhật Bản, nơi có số bệnh nhân chờ LTx rất đông, với thời gian trung bình là hơn 2 năm, trong khi khan hiếm nguồn hiến tạng chết não. Về lựa chọn người hiến phổi, thường là các thành viên trong gia đình, đã được điều trị chuẩn bị trước ghép tối thiểu 1 tháng và luôn trong tình trạng không có nhiễm trùng, phù hợp về cả mặt chức năng phổi cũng như hình thể với người nhận phổi [2]; đôi khi có thể dùng các thùy phổi của người hiến chết não để ghép.

Các kỹ thuật ghép khác: *Ghép khối hai phổi* - là kỹ thuật tiền thân của ghép hai phổi hiện nay, theo đó sẽ lấy toàn bộ khối 2 phổi + khí quản từ người hiến chết não, rồi ghép hai phổi cho người nhận chỉ với 1 miệng nối cho các mạch máu và khí quản; hiện rất ít sử dụng do kỹ thuật phức tạp và kết quả hạn chế. *Ghép khối tim phổi* - hiện rất ít áp dụng do kết quả rất kém, gồm việc lấy cả khối tim + 2 phổi từ người hiến chết não để thay cho cả tim bệnh và 2 phổi bệnh của người nhận.

5. Kỹ thuật ghép hai phổi từ người cho chết não

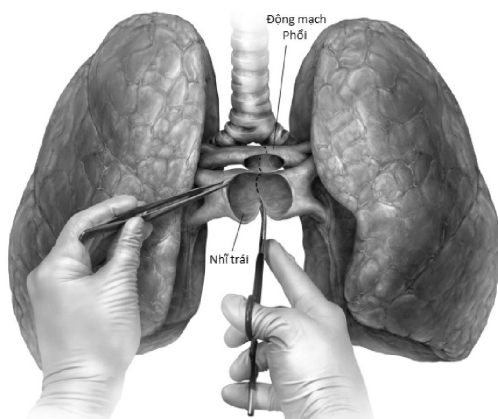
5.1. Lấy và bảo quản phổi từ người cho chết não

Một bệnh nhân được chẩn đoán chết não, tuy sẵn sàng hiến đa tạng - mô, nhưng do yêu

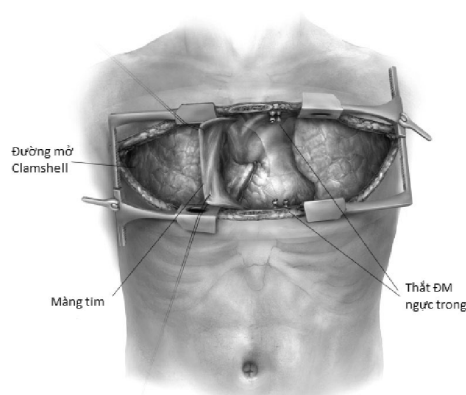
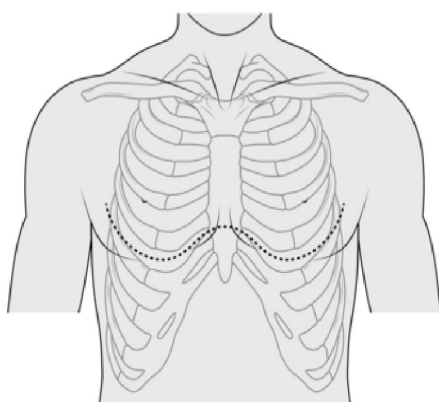
cầu rất cao của phổi hiển, nên chỉ được lấy phổi để ghép trong một số trường hợp. Theo ISHLT, có những tiêu chí về chất lượng phổi hiển cần đạt được trong LTx như sau [6,12,13]: Tuổi < 55; Khí máu tốt ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ khi thở PEEP $5\text{cmH}_2\text{O}$); Xquang ngực không có chấn thương đưng dập, tràn máu tràn khí màng phổi; Tiền sử hút thuốc lá < 20 bao-năm; Không có tiền sử phẫu thuật tim mạch và lồng ngực trước đó; Không có bằng chứng của viêm phổi hít hoặc nhiễm trùng phổi; Soi khí phế quản không có dịch mủ, cấy đờm không có vi khuẩn.

Sau khi đánh giá phổi hiển đạt tiêu chuẩn và hồi sức theo hướng bảo vệ phổi, quá trình lấy phổi và các tạng khác từ người cho chết não được thực hiện theo quy trình thống nhất. Sử dụng đường mở xương ức rộng, dung dịch bảo quản phổi phổ biến hiện nay là perfadex, vị trí

truyền rửa được đặt tại động mạch phổi. Trong quá trình cắt cuống phổi cần phải bảo tồn được hợp lưu tĩnh mạch phổi. Trong suốt quá trình lấy tạng và bảo quản, phổi luôn được giữ ở trạng thái phồng để dịch bảo quản lưu thông hiệu quả nhất và tránh tình trạng phổi xẹp sau khi ghép. Thời gian thiếu máu tạng dài là yếu tố quan trọng ảnh hưởng tới diễn biến hồi sức sau LTx cũng như các biến chứng sau này. Thời gian này được tính từ thời điểm bệnh nhân được tuyên bố chết (cắt động mạch chủ) đến khi phổi được tái tưới máu trở lại ở người nhận, tốt nhất là dưới 8 giờ để đảm bảo được chất lượng phổi ghép. Sau khi 2 phổi được lấy khỏi người cho đã tạng, quy trình bảo vệ phổi lần 2 được tiến hành tại bàn rửa tạng, sau đó phân chia hai phổi (hình 2), phẫu tích rõ các thành phần rốn phổi 2 bên, đảm bảo phế quản gốc người cho ngắn tối đa [12,13].



Hình 2. Phân chia 2 phổi từ người cho tạng [12]

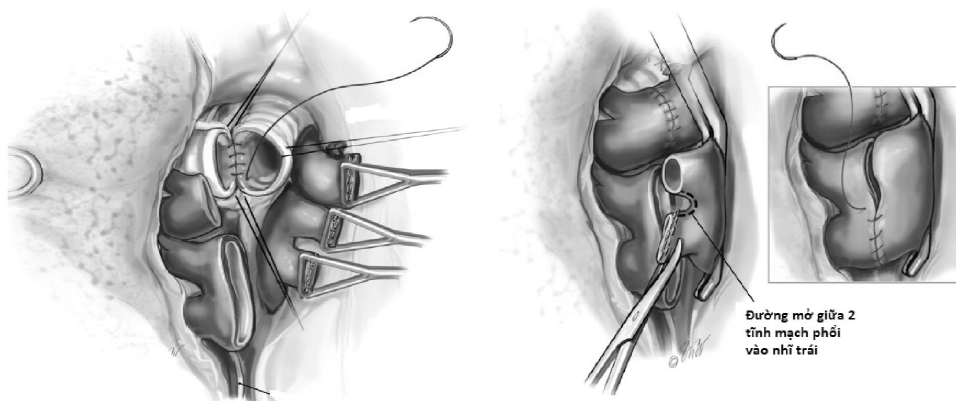


Hình 3. Đường mở ngực Clamshell [12]

5.2. Phẫu thuật ghép hai phổi

Phẫu thuật ghép hai phổi thường sử dụng đường mở ngực hai bên (hình 3) có cắt ngang qua xương ức (Clamshell) hoặc đường mở ngực trước-bên hai bên (bilateral anterolateral thoracotomies). Máy tim phổi nhân tạo (cardiopulmonary bypass) hoặc máy hỗ trợ tim phổi (ECMO) được lắp đặt và để ở chế độ chờ. Sau đó là ghép lần lượt từng bên phổi, thường chọn bên phổi có thương tổn nặng - chức năng kém hơn được cắt bỏ và ghép trước (hình 4), mức độ thương tổn này đã được tính toán và xác định trước mổ dựa vào các thăm dò cận lâm sàng [12,13]. Trong quá trình ghép, chức năng thông khí được dựa hoàn toàn vào phổi bên đối diện (có chức năng tốt hơn); nhưng nếu

trao đổi khí không đảm bảo, thì sẽ hỗ trợ bằng ECMO hoặc máy tim phổi nhân tạo. Sau khi ghép phổi thứ nhất, tái tưới máu và thông khí lại phổi ghép, siêu âm tim qua thực quản và nội soi phế quản kiểm tra các miệng nối mạch máu và phế quản, giúp đánh giá và phát hiện các vấn đề bất thường (nếu có) để xử lý tức thì. Thở lại khí máu sau khi đã thông khí phổi ghép 10 phút, nếu các thông số ổn định, bắt đầu cắt bỏ và ghép phổi bên đối diện với các bước tương tự (hình 4). Chức năng trao đổi khí lúc này phụ thuộc hoàn toàn vào chức năng phổi ghép đầu tiên; nhưng nếu xảy ra tình trạng huyết động không ổn định, tăng áp phổi hoặc giảm bão hòa oxy máu, thì cần tiếp tục hỗ trợ bằng ECMO hoặc máy tim phổi nhân tạo [12,13].



Hình 4. Làm miệng nối lần lượt Phế quản - Động mạch - Tĩnh mạch [14]

6. Kết quả ghép hai phổi từ người cho chết não

LTx là phương pháp điều trị tối ưu cho các bệnh phổi mạn tính giai đoạn cuối. Kết quả của LTx phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: kỹ thuật ghép 1 hay 2 phổi, bệnh lý căn và tình trạng bệnh nhân trước ghép, diễn biến trong ghép, biến chứng trong và ngay sau mổ, trong đó việc quản lý và điều trị bệnh nhân trong giai đoạn hậu phẫu có vai trò cực kỳ quan trọng. Theo số liệu của ISHLT năm 2017, thời gian sống trung bình của LTx ở người trưởng thành là 6 năm, nhưng của nhóm ghép hai phổi (7,4 năm) cao

hơn khi so sánh với nhóm ghép một phổi (4,6 năm). Xét theo yếu tố bệnh căn chỉ định LTx, thì thời gian sống thêm trung bình khác ở nhóm bệnh xơ nang phổi là 8,9 năm, nhóm COPD do thiếu hụt men anpha-1 antitrypsin là 6,7 năm, nhóm COPD không do thiếu hụt men này là 4,8 năm, nhóm bệnh phổi kẽ là 2,8 năm. Một số yếu tố tiên lượng liên quan tới người nhận phổi như: tuổi, giới, thử nghiệm đi bộ trong 6 phút, thời gian nằm viện, thở máy, chạy ECMO hỗ trợ và bệnh lý kèm theo khác. Các yếu tố khác liên quan đến người cho phổi như: tuổi, tình trạng phổi khi hiến, khí máu tại thời điểm hiến tạng, nguyên nhân tử vong, các yếu tố tương hợp

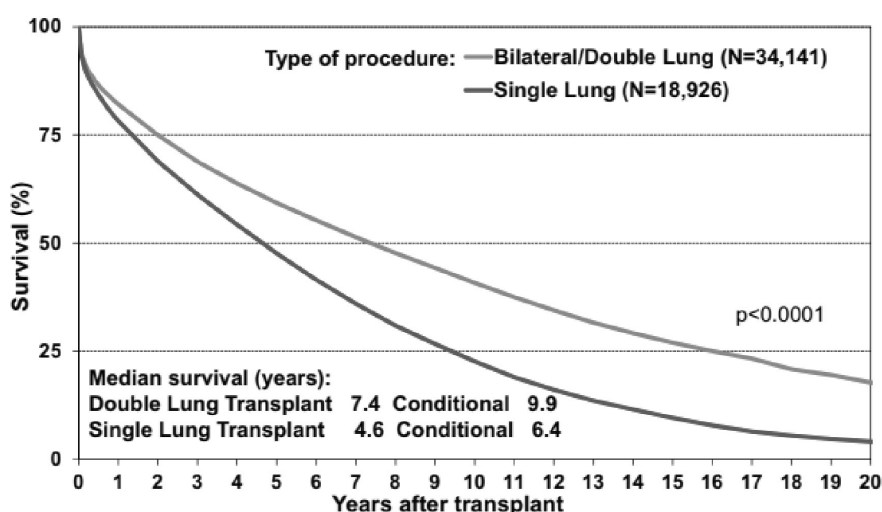
giữa người cho và người nhận, thời gian thiếu máu nóng của phổi, số lượng và kinh nghiệm ghép tạng của trung tâm thực hiện LTx [15,16].

Việc lựa chọn giữa kỹ thuật ghép một phổi hay hai phổi đã được bàn luận từ rất lâu, với

những bệnh lý phổi nhiễm trùng như xơ nang phổi (Cystic Fibrosis - CF) thì lựa chọn ưu tiên luôn là ghép hai phổi, tranh luận xảy ra chủ yếu khi phải lựa chọn kỹ thuật ghép ở nhóm bệnh COPD và viêm phổi kẽ vô căn (IIP) (bảng 1).

Bảng 1. Phân bố bệnh cần LTx ở người lớn (giai đoạn 1/1995 – 6/2018) [17]

Bệnh phổi mạn tính	Ghép 1 phổi (N=19.112)	Ghép 2 phổi (N=39.813)	Tổng số (N=58.925)
COPD	7.750 (38,8%)	11.402 (26,2%)	19.152 (30,1%)
Viêm phổi kẽ vô căn (IIP)	7.536 (37,8%)	9.047 (20,8%)	16.583 (26,1%)
Xơ nang phổi (CF)	227 (1,1%)	9.447 (21,7%)	9.674 (15,2%)
Viêm phổi mô kẽ không IIP	1.123 (5,6%)	2.486 (5,7%)	3.609 (5,7%)
Thiếu hụt men anpha-1 antitrypsin (A1ATD)	814 (4,1%)	2.155 (4,9%)	2.969 (4,7%)
Tăng áp phổi vô căn	95 (0,5%)	1.768 (4,1%)	1.863 (2,9%)
Giãn phế quản không CF	77 (0,4%)	1.637 (3,8%)	1.714 (2,7%)
Bệnh Sarcoidose	343 (1,7%)	1.197 (2,7%)	1.540 (2,4%)
Tăng áp động mạch phổi khác	140 (0,7%)	838 (1,9%)	978 (1,5%)
LAM (Lymphangioleiomyomatosis)	161 (0,8%)	420 (1,0%)	581 (0,9%)
Viêm tắc phế quản (Obliterative Bronchiolitis – OB)	169 (0,8%)	395 (0,9%)	564 (0,9%)



Hình 5. So sánh thời gian sống thêm giữa phẫu thuật ghép một phổi và ghép hai phổi [17]
(đường xanh: ghép 2 phổi – đường đỏ: ghép 1 phổi)

Theo báo cáo của ISHLT, sự khác biệt thời gian sống giữa nhóm ghép hai phổi và một phổi thay đổi từ ngay năm đầu sau ghép (hình 5), và càng khác biệt theo thời gian, với tỷ lệ lần lượt là 90% và 88% sau 3 tháng, 82% và 78% tại thời điểm 1 năm sau ghép, 69% và 69% sau 3 năm, 59% và 48% sau 5 năm, 41% và 23% sau 10 năm LTx. Tuy nhiên, do yếu tố quan trọng để tiên lượng lâu dài sau LTx phụ thuộc nhiều vào bệnh căn chỉ định LTx, nên những tỷ lệ trên còn nhiều sai số và không đại diện cho các bệnh căn khác nhau, cần có thêm nhiều nghiên cứu

để đánh giá chính xác hơn [17-19]. Một nghiên cứu khác (bảng 2) cũng đưa ra nhận định khái quát về những lợi thế, khác biệt giữa ghép một phổi và ghép hai phổi, nhấn mạnh rằng ghép hai phổi cho kết quả dài hạn tốt hơn, ngoài ra còn nhiều so sánh liên quan đến thời gian phẫu thuật, thời gian hồi sức và nằm viện, tỷ lệ biến chứng, tử vong sớm, hiệu quả xã hội của LTx (>1 người nhận / 1 người hiến phổi); từ đó góp phần vào việc định hướng và lựa chọn bệnh nhân với kỹ thuật ghép thích hợp hơn.

Bảng 2. So sánh lợi thế giữa ghép 1 phổi và ghép 2 phổi [8]

Thông số kết quả	Lợi thế cho ghép 1 phổi	Lợi thế cho ghép 2 phổi
Thời gian phẫu thuật	+	
Thời gian hồi sức và nằm viện	-	-
Tỷ lệ tử vong sớm	-	-
Cải thiện FEV1		+
Đánh giá chất lượng cuộc sống	-	-
Giảm biến chứng viêm tiểu phế quản tắc nghẽn		+
Kết quả lâu dài		+
Chi phí liên quan	+	
Tối ưu hóa hiệu quả xã hội	+	
Bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao		+

Tử vong sớm sau LTx chủ yếu do suy chức năng mảnh ghép nguyên phát (primary graft dysfunction – PGD), là một dạng tổn thương cấp tính của phế nang lan tỏa, xảy ra trong vài giờ

đầu đến vài ngày sau ghép, là nguyên nhân tử vong hàng đầu trong 30 ngày sau ghép, chiếm khoảng 25% (bảng 3), đứng thứ 2 là nhóm nguyên nhân nhiễm trùng phổi ghép [17-19].

Bảng 3. Các nguyên nhân tử vong sau LTx theo thời gian [17]

Nguyên nhân	0-30 ngày (n=3754)	31 ngày-1 năm (n=6367)	>1-3 năm (n=6194)	>3-5 năm (n=3656)	>5-10 năm (n=4578)	>10 năm (n=1837)
	n (%)					
Viêm tiểu phế quản tắc nghẽn	10 (0,3)	292 (4,6)	1633 (26,4)	1095 (30)	1136 (25)	406 (22,2)

Rối loạn chức năng mảnh ghép	870 (24,3)	1039 (16,3)	1162 (18,8)	651 (17,8)	737 (16,1)	277 (15,1)
Thải ghép cấp	115 (3,2)	114 (1,8)	92 (1,5)	20 (0,5)	21 (0,5)	4 (0,2)
Nhiễm trùng	685 (19,2)	2342 (36,8)	1345 (21,7)	664 (18,1)	791 (17,3)	304 (16,5)
Bệnh ác tính	6 (0,1)	330 (5,2)	621 (10)	484 (13,3)	759 (16,6)	314 (17)
Bệnh lý tim mạch	429 (12)	345 (5,4)	275 (4,4)	173 (4,7)	267 (5,8)	120 (6,5)
Kỹ thuật	414 (11,6)	226 (3,5)	55 (0,9)	17 (0,5)	33 (0,7)	13 (0,7)
Suy đa tạng	440 (12,3)	766 (12)	319 (5,2)	151 (4,1)	213 (4,7)	98 (5,3)
Khác	605 (16,9)	913 (14,3)	692 (11,2)	401 (11)	611 (13,3)	300 (16,3)

Sau năm đầu tiên, số ca tử vong giảm chậm dần theo thời gian và chủ yếu liên quan đến tình trạng thải ghép mạn tính (chronic lung allograft dysfunction - CLAD), với biểu hiện là hội chứng viêm tiểu phế quản tắc nghẽn (bronchiolitis obliterans syndrome - BOS), chiếm khoảng 20-30% số bệnh nhân tử vong (bảng 3). Đây vẫn là vấn đề lớn chưa được giải quyết, ảnh hưởng nhiều đến kết quả lâu dài của bệnh nhân ghép phổi. Các biến chứng nhiễm trùng cũng là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở mọi thời điểm sau LTx, chiếm khoảng 35% số ca tử vong trong năm đầu tiên và 20% trong những năm tiếp theo. Viêm phế quản phổi và viêm phổi do vi khuẩn là phổ biến nhất, phối hợp có thể là nhiễm nấm, cytomegalovirus, virus đường hô hấp trong cộng đồng [17-19].

7. Kết luận

Ngày nay, LTx đã trở thành phương pháp điều trị tối ưu cho nhiều loại bệnh phổi mạn tính giai đoạn cuối với số lượng LTx tăng khá nhanh theo từng năm, trong đó chủ yếu là ghép hai phổi từ người cho đa tạng chết não. Để có được kết quả khả quan nhất, chỉ định LTx cần rất thận trọng, dựa trên nhiều yếu tố khách quan, và phải tính đến các yếu tố đặc thù theo từng nhóm bệnh, kỹ thuật ghép và các điều kiện tiên lượng khác cũng như theo dõi và điều trị sau ghép. Tình trạng khan hiếm nguồn hiến

chết não vẫn rất trầm trọng, phần vì số lượng người hiến hạn chế, phần vì yêu cầu rất cao về chất lượng đối với phổi hiến chết não.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Venuta, F. and D. Van Raemdonck, *History of lung transplantation*. J Thorac Dis, 2017. 9(12): p. 5458-5471.
2. Vigneswaran, W., E. Garrity, and J. Odell, *Lung transplantation: principles and practice*. 2016: CRC Press.
3. Yeung, J.C. and S. Keshavjee, *Overview of clinical lung transplantation*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2014. 4(1): p. a015628.
4. Chambers, D.C., et al., *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match*. J Heart Lung Transplant, 2019. 38(10): p. 1042-1055.
5. Nguyễn Hữu Ước, Vũ Văn Thời và Cộng sự. *Chỉ định ghép phổi – cập nhật y văn và thực tiễn áp dụng tại bệnh viện Việt Đức*. Tạp chí phẫu thuật tim mạch và lồng ngực Việt Nam. 2021; 32: 47-57.
6. Nguyễn Hữu Ước, Phạm Tiến Quân, Vũ Văn

- Thời và Cộng sự. *Kết quả ca ghép hai phổi đầu tiên từ người cho đã tạt chết não tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức*. Tạp chí y học Việt Nam; 2021; 498(1): 226-231.
7. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. In: Elsevier; 2015.
 8. Weill D. Lung transplantation: indications and contraindications. *Journal of thoracic disease*. 2018;10(7):4574.
 9. Mitchell AB, Glanville AR. Lung transplantation: a review of the optimal strategies for referral and patient selection. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2019;13:1753466619880078.
 10. Lonchyna VA. Single Lung Transplantation. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999;4(2):142-161.
 11. Subramanian MP, Meyers BF. Bilateral versus single lung transplantation: are two lungs better than one? *Journal of thoracic disease*. 2018;10(7):4588.
 12. Aigner C, Klepetko W. Bilateral lung transplantation. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;17(3):181-193.
 13. Hayanga JA, D'Cunha J. The surgical technique of bilateral sequential lung transplantation. *Journal of thoracic disease*. 2014;6(8):1063.
 14. Nguyen, D.C., et al., *Review of donor and recipient surgical procedures in lung transplantation*. 2019, 2019: p. S1810-S1816.
 15. Thabut G, Mal H. Outcomes after lung transplantation. *Journal of thoracic disease*. 2017;9(8):2684.
 16. Subramanian, M.P. and B.F. Meyers, *Bilateral versus single lung transplantation: are two lungs better than one?* *Journal of thoracic disease*, 2018. 10(7): p. 4588.
 17. Chambers DC, Yusem RD, Cherikh WS, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult lung and heart-lung transplantation report—2017; focus theme: allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017;36(10):1047-1059.
 18. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report--2005*. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:956.
 19. Huang HJ, Yusem RD, Meyers BF, et al. *Late primary graft dysfunction after lung transplantation and bronchiolitis obliterans syndrome*. *Am J Transplant* 2008; 8:2454.

Abstract

OVERVIEW OF DOUBLE LUNG TRANSPLANTATION FROM BRAIN DEATH DONOR

After the world's first successful lung transplant nearly 40 years ago, lung transplant surgery has made great progress and is rapidly becoming the optimal treatment for patients with end-stage chronic lung disease, over the last 15 years in developed countries, with the number of lung transplants increasing sharply each year, especially the double lung (bilateral) transplant

technique - obtained by better early and long-term results than other techniques. In Vietnam, lung transplantation is a newly developed field in recent years at Viet Duc University Hospital and a few other centers, with initial results being modest. In order to contribute to the development and dissemination of lung transplantation in Vietnam, the authors introduce the article "Overview of double lung transplant surgery from brain-dead donors" - focusing on techniques and results of surgery in the world, is one of a series of overview articles on each stage in the double lung transplant surgery process - within the framework of the science and technology topic of the Ministry of Health for 2020.

Key words: *Lung Transplantation, LTx, double lung transplantation, brain death donor.*

TỔNG QUAN VỀ ĐƯỜNG DẪN KHÍ NHỎ

Lê Thị Tuyết Lan

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Đường dẫn khí nhỏ với đường kính $< 2\text{mm}$, đóng góp ít trong tổng sức cản đường dẫn khí nên vẫn được gọi là vùng im lặng. Tuy nhiên, có rất nhiều bệnh lý có liên quan đến đường dẫn khí nhỏ là chính, hoặc nhóm bệnh mô kẽ phổi có bệnh lý đường dẫn khí nhỏ nổi trội, hoặc bệnh đường dẫn khí nhỏ có liên quan đến đường dẫn khí lớn.

Có nhiều phương pháp thăm dò chức năng hô hấp nhằm phát hiện tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ, nổi trội nhất là đo độ xung ký.

Chụp phổi cắt lớp với độ phân giải cao chỉ thấy được đường dẫn khí lớn hơn 2mm đường kính.

Chẩn đoán sớm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, phát hiện hen phế quản có tắc nghẽn ngoại biên và các bệnh lý có tắc nghẽn khởi đầu ở đường dẫn khí nhỏ là những áp dụng lâm sàng quan trọng.

Đã có corticosteroid dạng hít với đường kính hạt $< 2\text{mm}$ nhắm đến đường dẫn khí nhỏ, nhưng hiệu quả còn phải cần nghiên cứu thêm.

Từ khóa: COPD, đường thở nhỏ

Tác giả chịu trách nhiệm:

Lê Thị Tuyết Lan

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Email: tuyetlanyds@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/09/2021

Ngày phản biện: 24/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 03/11/2021

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đường dẫn khí nhỏ có đường kính dưới 2mm , nhưng do tổng diện tích mặt cắt rất lớn nên sức cản rất nhỏ.

Vì không được nhận biết rằng các phương pháp lâm sàng thông thường nên đường dẫn khí nhỏ được gọi là vùng im lặng.

Ngày nay với nhiều tiến bộ trong thăm dò chức năng hô hấp cũng như hình ảnh học, các bất thường của đường dẫn khí nhỏ đã có thể phát hiện được dễ dàng hơn.

Vì vậy, ngoài hen phế quản và bệnh phổi

tắc nghẽn mạn tính người ta đã nhận biết nhiều tình trạng bệnh lý có liên quan đến đường dẫn khí nhỏ

2. GIẢI PHẪU HỌC VÀ GIẢI PHẪU BỆNH HỌC CỦA ĐƯỜNG DẪN KHÍ NHỎ

- Đường dẫn khí nhỏ không có sụn, nằm từ thế hệ thứ tám của đường dẫn khí đến đường dẫn khí tận cùng. Người ta ước lượng rằng đường dẫn khí nhỏ phải bị tắc nghẽn đến 75% thì mới có thể phát hiện được bằng chỉ số thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây đầu của Hô hấp ký.

- Hình ảnh của giải phẫu bệnh học cho thấy có nhiều tế bào viêm được huy động đến trong thành đường dẫn khí nhỏ bị viêm. Các tế bào viêm có thể lan tỏa hoặc tổ chức thành hạt hoặc nang, hoặc tạo thành polyps bít đường dẫn khí [1].

3. CÁC BỆNH LÝ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐƯỜNG DẪN KHÍ NHỎ

Có thể phân biệt các bệnh lý có liên quan đến đường dẫn khí nhỏ dựa trên giải phẫu bệnh học như sau:

3.1. Các rối loạn chủ yếu ở đường dẫn khí nhỏ

- Viêm tiểu phế quản co thắt (Viêm tiểu phế quản bít)
- Viêm tiểu phế quản cấp
- Viêm tiểu phế quản lan tỏa toàn bộ
- Viêm tiểu phế quản hô hấp
- Các bệnh lý đường dẫn khí do bụi khoáng chất
- Viêm tiểu phế quản dạng nang
- Các bệnh lý đường dẫn khí nhỏ khác:
- Viêm tiểu phế quản lan tỏa do hít phải và
- Viêm tiểu phế quản lymphô bào

3.2. Bệnh mô kẽ phổi với bệnh lý đường dẫn khí nhỏ nổi trội

- Viêm phổi do quá mẫn
- Viêm tiểu phế quản hô hấp kết hợp với bệnh mô kẽ phổi
- Viêm phổi tổ chức cryptogenic
- Các bệnh mô phổi kẽ khác: sarcoidosis...

3.3. Bệnh đường dẫn khí nhỏ có liên quan đến đường dẫn khí lớn

- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
- Giãn phế quản

- Hen phế quản

Người ta còn đề cập đến rất nhiều tình trạng bệnh lý khác có liên quan đến bệnh lý đường dẫn khí nhỏ: suy giảm miễn dịch, do thuốc gây ra, do môi trường, do khói thuốc lá, do béo phì, do nhiễm trùng, trong ghép tạng.

Do tầm quan trọng của đường dẫn khí nhỏ, các biện pháp phát hiện sớm bất thường của đường dẫn khí này ngày càng được quan tâm.

4. CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN BẤT THƯỜNG CỦA ĐƯỜNG DẪN KHÍ NHỎ

Ngoài giải phẫu bệnh học, hai nhóm phương pháp lớn nhất trong vấn đề này là thăm dò chức năng hô hấp và chụp cắt lớp.

4.1. Hô hấp ký

Đây là phương pháp phổ biến nhất trong thăm dò chức năng hô hấp giúp chẩn đoán và phân bậc độ nặng tắc nghẽn [2].

Chỉ số $FEV_1/FVC < 75\%$ hoặc $<$ giới hạn dưới sau test giãn phế quản được xem là tiêu chuẩn để chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn.

Mặc dầu FEV_1 có thể phản ánh tắc nghẽn đường dẫn khí, FEV_1 còn lệ thuộc vào thể tích phổi, tính đàn hồi, sức mạnh cơ hô hấp và sự gắng sức của bệnh nhân.

Ở người bình thường, sức cản đường dẫn khí do FEV_1 phản ánh là thuộc đường dẫn khí lớn: thể hệ 4 đến thể hệ 8 của đường dẫn khí.

Chỉ số FEF 25-75%: lưu lượng thở ra gắng sức được sử dụng nhiều nhất để đo sức cản của đường dẫn khí nhỏ.

Tuy nhiên, FEF 25-75 lại lệ thuộc vào dung tích sống gắng sức do vậy, nếu không được điều chỉnh theo thể tích phổi FEF 25-75 sẽ không lập lại tốt.

FEF 25-75 cũng không nhạy, chỉ số này sẽ bình thường, nếu $FEV_1/FVC > 75\%$

Ngoài ra, FEF 25-75 cũng không tương quan tốt với các dấu hiệu của đường dẫn khí nhỏ như bẫy khí và giải phẫu bệnh học.

4.2. Phế thân ký

Khi đường dẫn khí bị tắc nghẽn, đường dẫn khí sẽ đóng lại sớm trong kỳ thở ra, gây bẫy khí. Phế thân ký có thể ghi nhận tình trạng căng phình phổi với chỉ số Tổng dung lượng phổi (Total lung capacity -TLC).

Tình trạng bẫy khí cũng làm gia tăng thể tích cặn (Residual Volume-RV).

Thể tích cặn là một chỉ số quan trọng để phát hiện bất thường của đường dẫn khí nhỏ.

Thể tích cặn đo bằng phế thân ký nhạy hơn hô hấp ký.

Tỉ số RV/TLC cũng phản ánh tốt tình trạng bẫy khí khi có tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ.

4.3. Dao động xung ký

Các chỉ số của phương pháp này cho phép phát hiện tắc nghẽn đường dẫn khí ngoại biên (R5-R20).

Dao động xung ký còn đo được phản lực X (Reactance) phản ánh tính đàn hồi và tính trơ (inertix) của phổi.

Cả hai chỉ số này tương quan tốt với chất lượng cuộc sống độ khó thở và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân COPD.

Dao động xung ký có lợi điểm nổi bật là không xâm lấn và không cần sự hợp tác của bệnh nhân nên phương pháp này ngày càng phổ biến.

4.4. Phương pháp khác rửa Nitrogen trong một nhịp thở

Bệnh nhân hít 100% khí oxy từ thể tích cặn cho đến mức tổng dung lượng phổi rồi thở ra chậm cho đến khí cặn.

Thể tích khí đóng là thể tích mà ở đó các

đường dẫn khí nhỏ đóng lại trong kỳ thở ra.

Phân tích thể tích khí đóng và độ dốc của giai đoạn III cho phép phát hiện bất thường của đường dẫn khí nhỏ.

Tuy nhiên độ đặc hiệu của phương pháp này không cao.

4.5. Phương pháp khác rửa Nitrogen nhiều nhịp thở

Phương pháp này chưa dùng thường xuyên trong lâm sàng, các máy móc cũng chưa nhiều và sự diễn giải kết quả khó khăn nên chưa phổ biến.

4.6. Rửa Helium và Sulphur Hexafluoride (SF6)

Phương pháp này đòi hỏi dụng cụ phân tích đặc biệt. So sánh đường dốc ở giai đoạn III của Hélium so với SF6 có thể phát hiện được sự thay đổi của đường dẫn khí ở đoạn gần hoặc xa của tiểu thùy phổi.

4.7. Chụp cắt lớp với độ phân giải cao (HRCT)

Tính chính xác trong việc đo đường dẫn khí nhỏ < 2mm đường kính bằng HRCT là vấn đề vì các sai lầm trong việc đo lường và các artefacts do dao động trong hô hấp hoặc do tim.

CT có thể thấy được đường dẫn khí từ 2mm đến 2,5 mm đường kính trở lên. Nakano và cộng sự [4] cho rằng đo các đường dẫn khí có kích thước trung bình có thể tiên đoán được kích thước của đường dẫn khí nhỏ. Một cách khác là tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ sẽ gây bẫy khí và sẽ phản ánh bằng những vùng có độ đậm đặc thấp. Điều này sẽ rõ trong kỳ thở ra. Chỉ số này trong CT là MLD E/I: so sánh độ đậm đặc trung bình của phổi (Mean Lung Density - MLD) giữa hai kỳ thở ra (Expiratory -E) và hít vào (Inspiratory -I).

CT tương đối phổ biến tuy nhiên việc phơi nhiễm phóng xạ cao của phương pháp này đã

giới hạn việc theo dõi qua nhiều lần đo. Các ngưỡng để xác định độ đậm đặc phổi vẫn chưa được thống nhất.

5. ÁP DỤNG LÂM SÀNG CỦA ĐƯỜNG DẪN KHÍ NHỎ

5.1. Trong việc chẩn đoán sớm

- Việc phát hiện sớm COPD là một vấn đề quan trọng. GOLD đã từng phân loại GOLD 0 nhưng về sau lại bỏ nhóm này. Nhưng gần đây việc phát hiện COPD khi hô hấp ký chưa bị suy giảm lại được đề cập mạnh trở lại.

Trong các phương pháp đã nêu thì Dao động xung ký là được quan tâm nhiều nhất.

Với khả năng phát hiện tắc nghẽn đường dẫn khí ngoại biên (R5-R20), sự thay đổi của tính đàn hồi nhu mô phổi trong một nhịp thở (ΔX_5), phương pháp này ngày càng được áp dụng rộng rãi.

- Đối với hen phế quản, dao động xung ký cho phép phân biệt hen tắc nghẽn ngoại biên với hen tắc nghẽn trung ương (*)

- Rất nhiều bệnh lý mô liên kết, bệnh tự miễn do bản thân bệnh lý hay do thuốc sử dụng có bệnh lý đường dẫn khí đi kèm bên cạnh xơ phổi.

Việc phát hiện các bất thường về chức năng hô hấp trong nhóm bệnh lý này vẫn chưa được tuân thủ nghiêm túc ở Việt Nam.

- Các bệnh lý do môi trường sống hay nghề nghiệp do hít phải các bụi khoáng chất thường bắt đầu từ đường dẫn khí tận cùng – thể hệ thứ 17 thuộc đường dẫn khí nhỏ. Việc theo dõi để phát hiện sớm, tách người nhạy cảm ra khỏi môi trường độc hại là một việc rất quan trọng

- Rất nhiều bệnh lý tiểu phế quản có tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ nhưng thăm dò chức năng hô hấp trong nhóm bệnh này rất thấp.

5.2. Trong điều trị

- Leukotriene Receptor Antagonist là dạng

thuốc uống nên lúc đầu được nhiều kỳ vọng vào việc tác động trên đường dẫn khí nhỏ, tuy nhiên hiệu quả thấp hơn Corticosteroid dạng hít.

- Vì vậy những loại thuốc sau này với kích thước hạt nhỏ <2 μ m được phát triển mạnh mẽ: trong đó có thể kể:

- Beclomethasone dipropionate and formoterol	1,5 μ m
- Flunisolide	1,2
- Beclomethasone dipropionate	1,1
- Ciclesonide	1,1

Tuy nhiên, vẫn cần nhiều nghiên cứu để khẳng định rằng việc nhắm đến đường dẫn khí nhỏ với các hạt corticosteroid dạng hít <2 μ m có hiệu quả hơn cách điều trị trước đó.

6. KẾT LUẬN

Đường dẫn khí nhỏ thường là nơi khởi phát bệnh lý của đường dẫn khí, tuy nhiên, do sức cản thấp nên khó phát hiện với các phương pháp thăm dò chức năng hô hấp kinh điển.

Chụp cắt lớp với độ phân giải cao chỉ nhìn thấy được các đường thở từ 2mm đến 2,5 mm

Dao động xung ký với nhiều ưu điểm sẽ là một phương pháp được áp dụng rộng rãi trong tương lai khi giá thành giảm xuống và có thể mang đi được.

Còn rất nhiều bệnh lý và tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ cần được các Bác sĩ quan tâm phát hiện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Burgel P.R., Bergeron A, Blic J et al Small airway diseases, excluding asthma and COPD: an overview Eur Respir Rev 2013; 22: 218, 131-147
2. Global Initiative for Obstructive Lung Disease www.goldcopd.org

3. Mottram C.D, Ruppel's Manual of pulmonary function testing. 11th edition- Elsevier 2017, pp39-103
4. Nakano J, Wong JC, de Jong PA et al. The prediction of small airway dimensions using Computed tomography. Am J Respir Crit Care Med 2015; 171: 142-6
5. Postma DS, Brightling C, Baldi S et al Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study
Lancet Respir Med 2019 May; 7(5): 402-416

Abstract

LITERATURE REVIEW OF SMALL AIRWAY

Small airways with diameter less than 2mm, contributing modestly in total resistance of the airways is regarded as quiet zone. However there are many diseases involving small airways such as: primary bronchiolar disorders, interstitial lung disease with a prominent bronchiolar involvement, bronchiolar involvement in diseases with large airways.

There are many methods in pulmonary function testing to detect obstruction of small airways, the most convenient is oscillometry.

High Resolution Computerized tomography could see the airways bigger than 2mm.

Early diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, detection asthma with peripheral obstruction and in diseases with small airway abnormalities at the beginning are important applications of small airways.

Inhaled corticosteroids with the diameter of particles < 2mm with the small airway as the target are available, but their effectiveness have to be proven.

Keyword: COPD, small airway

^(*) Nghiên cứu ATLANTIS dùng nhiều phương pháp để phát hiện tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ trong bệnh nhân hen: hô hấp ký, phế thân ký, dao động xung ký, rửa Nitrogen nhiều nhịp thở và CT đã cho thấy dao động xung ký và hô hấp ký là hiệu quả tốt nhất [5].

NHIỄM KHUẨN HÔ HẤP MẠN TÍNH VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Đỗ Thị Tường Oanh

Bộ môn Nội tổng quát, Trường ĐHYK
Phạm Ngọc Thạch

TÓM TẮT

Trước đây hai lá phổi được xem là vô trùng, tuy nhiên với những kỹ thuật vi sinh hiện đại như kỹ thuật thiết lập chuỗi gen 16S rRNA cho thấy có sự hiện diện đa dạng của các loài vi khuẩn trong đường dẫn khí ở những người khỏe mạnh không hút thuốc, xác định sự tồn tại của thảm vi sinh vật hô hấp và phủ định quan điểm vô trùng của hai lá phổi. Ở bệnh nhân mắc các bệnh phổi mạn tính có thay đổi cấu trúc phổi như bệnh xơ nang, giãn phế quản, COPD..., có sự gia tăng hiện diện của nhiều loại vi khuẩn được xem là vi khuẩn gây bệnh ở đường hô hấp dưới và có thể liên quan đến sự thay đổi tính ổn định của hệ microbiome tại phổi (dysbiosis). Các vi khuẩn này trước đây được mệnh danh là vi khuẩn định cư, nay được gọi là nhiễm trùng hô hấp mạn tính vì có liên quan với đáp ứng viêm, giảm chức năng hô hấp, gia tăng triệu chứng thường ngày và tăng nguy cơ xuất hiện đợt cấp. Các chủng vi khuẩn thường phân lập được trong bệnh cảnh mạn tính là *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, và các đợt cấp xuất hiện trên nền mạn tính thường liên quan đến sự phát triển quá mức của các chủng vi khuẩn có sẵn hơn là nhiễm những chủng vi khuẩn mới. Điều trị nhiễm trùng hô hấp mạn tính bằng cách dùng kháng sinh dài hạn ở những bệnh nhân có nhiều đợt cấp hoặc có bằng chứng nhiễm *P. aeruginosa*. Các phác đồ chọn lựa thường là macrolide liều thấp kéo dài hay kháng sinh kháng *Pseudomonas* đường hít, luôn cân nhắc khả năng dung nạp và các tác dụng không mong muốn.

Từ khóa: nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính

Tác giả chịu trách nhiệm:

Đỗ Thị Tường Oanh

Bộ môn Nội tổng quát, Trường ĐHYK
Phạm Ngọc Thạch
Email: bstuongoanh@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/08/2021

Ngày phản biện: 21/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 01/11/2021

Nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính và cách xử trí

Nhiễm khuẩn hô hấp diễn tiến kéo dài hoặc vi khuẩn vẫn còn tồn tại sau giai đoạn cấp tính dù biểu hiện lâm sàng cải thiện, tình trạng này trước đây được gọi là nhiễm khuẩn hô hấp quần cư (colonizing lung infection) và nay được gọi là nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính. Nội dung bài viết này trình bày các đặc điểm của sự hiện diện kéo dài của vi khuẩn tại phổi liên quan đến yếu tố ký chủ và vi khuẩn, các

phương pháp điều trị hiện tại và những triển vọng trong tương lai. Ngoài ra, nhiễm khuẩn hô hấp do *Mycobacterium* (tuberculosis và non tuberculosis) liên quan đến một khía cạnh khác và sẽ không được đề cập trong bài này.

Mối liên quan giữa microbiome (thảm vi sinh vật) ở phổi và nhiễm khuẩn hô hấp

Nhiều khảo sát gần đây cho thấy có sự hiện diện của vi khuẩn trong đường hô hấp dưới với số lượng ít (100 – 1000/ ml dịch rửa phế quản) so với vi khuẩn đường tiêu hóa do

tại phổi có ít chất dinh dưỡng hơn và trên bề mặt phế nang có chất surfactant giàu lipid có tính kiềm khuẩn. Thành phần của vi khuẩn trong microbiome phổi tương tự với vi khuẩn thường trú ở vùng hầu họng cho thấy vi khuẩn vào phổi do hiện tượng microaspiration trong khi ngủ. Phát hiện mới này về sự tồn tại của microbiome hô hấp làm thay đổi quan niệm về cơ chế bệnh sinh của nhiễm khuẩn hô hấp dưới. Trước đây người ta cho rằng các tác nhân gây viêm phổi được hít vào qua giọt bắn, lưu trú tạm ở vùng hầu họng và đến được phế nang nhờ cơ chế microaspiration. Tại phế nang, vi khuẩn tiếp tục nhân đôi, phát triển cùng với sự suy yếu của miễn dịch tại chỗ dẫn đến viêm và làm hư hỏng phế nang gây ra viêm phổi. Với phát hiện mới về microbiome hô hấp, người ta đưa ra giả thuyết rằng tác nhân gây bệnh không chỉ đơn thuần xâm nhập vào phổi mà còn phải cạnh tranh với các vi khuẩn tại chỗ để sinh sôi phát triển. Ngược lại, quần thể vi khuẩn trong microbiome cũng ảnh hưởng, điều hòa hệ miễn dịch cơ thể tác động lại tác nhân gây bệnh. Những yếu tố ngoại sinh như nhiễm virus, hút thuốc lá có thể làm mất cân bằng quần thể microbiome (dysbiosis) và là yếu tố thuận lợi thúc đẩy sự phát triển của viêm phổi. Độ nặng của viêm phổi tùy thuộc vào mối liên quan giữa đáp ứng miễn dịch của vật chủ và sự phát triển vi khuẩn gây bệnh tại phế nang. Nếu đáp ứng viêm tại chỗ chiếm ưu thế, tình trạng nhiễm khuẩn được kiểm soát nhanh chóng, một số trường hợp khác cần có đáp ứng toàn thể mới kiểm soát được nhiễm khuẩn, ngăn ngừa lan rộng và biến chứng. Nếu đáp ứng viêm toàn thể bị rối loạn mất kiểm soát sẽ dẫn đến nhiễm khuẩn huyết, tổn thương mô, ARDS và/hoặc suy đa tạng [1].

Yếu tố ký chủ trong nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính

Các bệnh lý hô hấp thường có nhiễm khuẩn mạn tính

Nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính (không bao gồm lao phổi) thường không phổ biến mà chỉ xuất hiện ở những bệnh nhân mắc một số bệnh lý hô hấp mạn tính. Đây là các bệnh hô hấp có cơ chế sinh lý bệnh dẫn đến sự biến dạng hay thay đổi cấu trúc phổi và sự thay đổi cấu trúc phổi này thường không đồng nhất. Nhóm bệnh này có đặc điểm chung là trên nền diễn tiến tự nhiên mạn tính của bệnh luôn bị ngắt quãng bởi những đợt kịch phát cấp tính đặc trưng bởi triệu chứng xấu đi và sụt giảm chức năng hô hấp. Sự xuất hiện các đợt cấp này thường làm cho bệnh tiến triển nhanh hơn, diễn tiến xấu hơn và tăng tỉ lệ tử vong. Những bệnh phổi trong nhóm này bao gồm bệnh xơ nang, bệnh giãn phế quản không xơ nang, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính...

- Bệnh xơ nang (cystic fibrosis): Đây là bệnh di truyền ở chủng tộc Caucasian có biểu hiện tăng độ quánh và thay đổi pH của lớp nhày trong phổi khiến hệ thống chất nhày lỏng chuyển kém hoạt động dẫn đến tích tụ nhiều phần tử trong không khí và vi sinh vật gây bệnh trong phổi. Bệnh diễn tiến với tình trạng nhiễm khuẩn tái đi tái lại và viêm mạn tính kéo dài dẫn đến hư hỏng tiểu phế quản – phế nang, giãn phế quản không hồi phục. Nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* khá phổ biến ở bệnh nhân bệnh xơ nang và cho đến nay hầu như không thể diệt sạch được hoàn toàn. Sự xuất hiện của *P. aeruginosa* có liên quan mật thiết với tử vong của bệnh [2].

- Bệnh giãn phế quản không xơ nang (non-cystic fibrosis bronchiectasis): Là bệnh lý đặc trưng bởi sự giãn rộng không hồi phục và tiến triển của các phế quản nhỏ, gây viêm nhiễm, hư hỏng và dễ bị xẹp lại của các phế quản này. Hậu quả có thể gây tắc nghẽn luồng khí, tác động đến cơ chế thanh thải chất tiết phế quản làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn mạn tính. Bệnh giãn phế quản là hậu quả của nhiều bệnh lý khác nhau, đa số là do nhiễm

các vi khuẩn gây hoại tử phổi, một số trường hợp không rõ nguyên nhân, còn lại thì thường do suy giảm miễn dịch, hít sặc, tự miễn hay di truyền. Biểu hiện lâm sàng rất đa dạng bao gồm ho đàm mạn tính, có những đợt nhiễm khuẩn hô hấp tái đi tái lại, tắc nghẽn đường dẫn khí và ho ra máu. Các loại vi khuẩn thường phân lập được bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*, *Aspergillus fumigatus*, và nontuberculous mycobacteria [3].

- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính: Là bệnh lý đặc trưng bởi các triệu chứng hô hấp dai dẳng và giới hạn luồng khí do phơi nhiễm với hạt độc và khí độc, thường gặp nhất là khói thuốc lá. Biểu hiện lâm sàng thông thường là ho, ho đàm, khó thở và khó khè xen kẽ với các đợt cấp diễn tiến nặng hơn làm giảm chất lượng cuộc sống, sụt giảm nhanh chức năng hô hấp và tăng tỉ lệ tử vong. Rối loạn sinh lý bệnh bao gồm bất thường của đường dẫn khí và/hoặc của phế nang. Các tổn thương đường dẫn khí nhỏ như dày thành phế quản, viêm xuất tiết trong lòng phế quản, tăng tiết nhầy, xơ hóa quanh phế quản dẫn đến hẹp lòng phế quản gây tắc nghẽn luồng khí. Tổn thương ở phế nang bao gồm hư hỏng và mất tính đàn hồi thành phế nang, mất chỗ bám phế nang, phá hủy giường mao mạch quanh phế nang dẫn đến bẫy khí và hạn chế luồng khí. Ngoài ra, gần đây người ta nhận thấy tỉ lệ đồng mắc với bệnh giãn phế quản khá phổ biến, khoảng 4 - 72% tùy nghiên cứu và có khuynh hướng tăng dần theo mức độ tắc nghẽn luồng khí [4].

Ngoài ra, một số bệnh phổi mạn tính khác như xơ phổi vô căn với tình trạng xơ hóa mô kẽ có kèm hoặc không biến dạng nhu mô kiểu tổ ong hoặc hen nặng, hen kháng trị có tái cấu trúc khí đạo và viêm mạn tính cũng có thể có nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính nhưng hiếm gặp hơn.

Microbiome hô hấp ở bệnh nhân có bệnh lý phổi mạn tính

Microbiome ở phổi chỉ mới biết đến gần đây (2003) và vai trò của nó trong cơ chế bệnh sinh của nhiễm khuẩn hô hấp chưa được hiểu biết đầy đủ, nhất là đối với nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính. Những bệnh nhân bệnh xơ nang mà có hệ microbiome mất tính đa dạng sẽ có chức năng hô hấp sụt giảm đáng kể theo thời gian và ngược lại nếu chức năng hô hấp ít thay đổi ở những bệnh nhân có hệ microbiome vẫn duy trì tính đa dạng. Việc sử dụng kháng sinh có liên quan mật thiết với tình trạng mất tính đa dạng của microbiome nhưng chưa rõ dùng kháng sinh chính là nguyên nhân hay do đáp ứng của microbiome đối với kháng sinh dẫn đến tình trạng giảm tính đa dạng này. Thành phần vi khuẩn trong hệ microbiome ở bệnh nhân xơ nang thường có tỉ lệ *Pseudomonas* chiếm ưu thế [5]. Không như bệnh xơ nang, mối liên quan giữa độ nặng BPTNMT và tính đa dạng của hệ microbiome không rõ rệt. Khảo sát thành phần microbiome cho thấy có giảm tính đa dạng so với người bình thường và có sự hiện diện thường xuyên nhưng không thuần nhất của microbiome trong phổi với *Pseudomonas*, *Haemophilus* hoặc *Stenotrophomonas spp* chiếm ưu thế. Tình trạng giảm tính đa dạng này không khác biệt nhiều giữa BPTNMT nhẹ, trung bình và nặng và có thể bị ảnh hưởng bởi tuổi và kháng sinh sử dụng [6].

Trong các đợt cấp của bệnh giãn phế quản, việc sử dụng kháng sinh không làm thay đổi tỉ lệ với lượng vi khuẩn và tính đa dạng vi khuẩn trong đàm. Thành phần vi khuẩn trong microbiome chủ yếu là *Pseudomonas aeruginosa* và số lượng vi khuẩn này không tăng lên khi xuất hiện đợt cấp và cũng không giảm đi sau điều trị. Còn trong đợt cấp COPD, đa dạng chủng vi khuẩn như *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Achromobacter*, và *Corynebacterium* được tìm thấy trong đợt cấp bằng kỹ thuật giải trình tự gen nhưng phần lớn không phát hiện được bằng kỹ thuật cấy. Sự

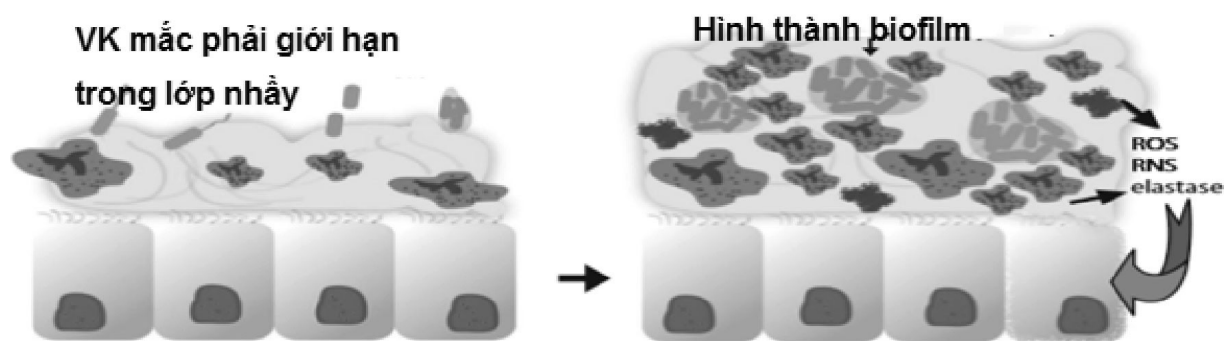
hiện diện của vi khuẩn trong bệnh phẩm đường hô hấp không hẳn là nguyên nhân đợt cấp trong một số trường hợp.

Như vậy, trong các đợt cấp của những bệnh nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính thường bao gồm nhiều loại vi khuẩn liên quan đến sự phát triển, gia tăng số lượng của vi khuẩn và virus tại chỗ hơn là sự xâm nhập của một chủng vi khuẩn mới. Việc sử dụng thuốc kháng sinh, kháng viêm trong đợt cấp ảnh hưởng đáng kể đến hệ vi sinh vật trong microbiome hô hấp.

Yếu tố vi khuẩn trong nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính

Trong các bệnh lý hô hấp mạn tính như đã trình bày ở trên (bệnh xơ nang, bệnh giãn phế quản không xơ nang, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính...) người ta thường ít khi sử dụng các vật dụng nhân tạo đưa vào cơ thể trong giai đoạn ổn định nên hầu như không có điều kiện để tạo ra các biofilm vi khuẩn. Tuy nhiên, trong trường hợp này, vi khuẩn lại có thể sử dụng chính lớp nhầy nằm trên biểu mô khí đạo như là một bề mặt để bám dính và hình thành biofilm. Đối tượng được nghiên cứu nhiều nhất là tình trạng nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* mạn tính ở các bệnh nhân mắc bệnh xơ nang. Như đã trình

bày ở trên, rối loạn sinh lý bệnh chủ yếu ở bệnh xơ nang là tăng độ quánh và thay đổi pH của lớp nhầy trong phổi khiến hệ thống chất nhầy - lông chuyển kém hoạt động. Lớp nhầy mủ này hoạt động như một bề mặt cho sự hình thành biofilm cùng với các sản phẩm ly giải từ tế bào, chứa nhiều alginate vốn có khả năng hãm lại đáp ứng miễn dịch tại chỗ, giúp cho vi khuẩn tồn tại hơn là tấn công. *P. aeruginosa* nằm hoàn toàn trong lớp dịch nhầy đường hô hấp, không tiếp xúc với lớp tế bào biểu mô và cũng không xâm nhập phế nang. Để tồn tại lâu dài, vi khuẩn sẽ thay đổi chất liệu di truyền, giảm bớt độc lực nhưng gây ra những tổn thương mạn tính kéo dài [7] (Hình 1). Đối với bệnh giãn phế quản không xơ nang, biểu hiện của bệnh khá đa dạng và có liên quan đến căn nguyên gây bệnh như tăng tiết đàm, viêm phế quản mạn, nhiễm khuẩn hô hấp tái đi tái lại, ho ra máu... Nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính ở nhóm bệnh này thường xảy ra ở những bệnh nhân có tăng tiết nhiều đàm, nhiễm khuẩn hô hấp tái đi tái lại, sụt giảm chức năng hô hấp... Chủng vi khuẩn thường gây nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính là các vi khuẩn có khả năng tạo biofilm như các vi khuẩn gram âm, *P. aeruginosa*, *nontuberculosis mycobacterium*... [8].



Hình 1. Mô hình nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính và biofilm *P. aeruginosa*. Nguồn: [7]

Nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính ở BPTNMT chiếm tỉ lệ thấp hơn so với bệnh xơ nang và bệnh giãn phế quản không xơ nang và thường xuất hiện ở những bệnh nhân ở mức độ nặng, ưu thế viêm phế quản mạn, đợt cấp thường

xuyên và có kèm bệnh giãn phế quản. Mối liên quan giữa BPTNMT, giãn phế quản và nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính chưa được biết rõ. Một số tác giả cho rằng nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính dẫn đến viêm mạn tính ở phế quản, làm hư

hông thành phế quản thông qua sự phóng thích các sản phẩm ly giải protein, từ đó hình thành tổn thương giãn phế quản; ngược lại cũng có ý kiến cho rằng tổn thương kiểu giãn phế quản xuất hiện ở bệnh nhân BPTNMT là điều kiện của nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính [9].

Các biến đổi của vi khuẩn để thích nghi

Ngoài khả năng tạo biofilm, vi khuẩn còn có khả năng tự biến đổi để có thể thích nghi và tồn tại lâu dài trong cơ thể người. Các cơ chế biến đổi bao gồm chuyển sang dạng mucoid, giảm tính di động, giảm độc lực, tạo khuẩn vi khuẩn nhỏ (small colony variant), tăng tốc độ đột biến, thay đổi cách điều hòa giữa vi khuẩn – vi khuẩn bằng ‘quorum sensing’...

Hướng xử trí

Nhận biết tác nhân gây bệnh trong nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính hay nói cách khác là phân biệt giữa chủng vi khuẩn gây bệnh trong các đợt cấp và chủng vi khuẩn gây ra nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính là một vấn đề thực sự không dễ dàng trong thực hành lâm sàng. Phương pháp cấy đàm hay bệnh phẩm đường hô hấp dưới chỉ tìm được vi khuẩn gây bệnh trong xấp xỉ 50% trường hợp viêm phổi nhập viện, có thể do cách lấy bệnh phẩm chưa đúng cách, đã dùng kháng sinh trước khi lấy bệnh phẩm hay các kỹ thuật phân lập vi khuẩn tại phòng xét nghiệm chưa tối ưu... Cấy đàm nhiều lần và phân lập được cùng một chủng vi khuẩn gây bệnh trong giai đoạn mạn tính nên nghĩ đến nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính, tuy nhiên, cũng tương tự như nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính, độ nhạy của kỹ thuật cấy đàm khá thấp. Để khắc phục, có thể sử dụng kỹ thuật PCR với độ nhạy cao hơn nhưng lại gặp khó khăn trong việc phân biệt chủng vi khuẩn gây bệnh nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính và vi khuẩn thường trú. Kỹ thuật PCR định lượng hay PCR kỹ thuật số có thể xác định được chủng vi khuẩn phát triển ưu thế trong mẫu bệnh phẩm sẽ hữu ích hơn

trong việc xác định chủng vi khuẩn gây bệnh. Và trong tương lai, các kỹ thuật giải trình tự gen sẽ giúp đánh giá ‘tình trạng sức khỏe’ của microbiome hô hấp sẽ góp phần không nhỏ trong việc hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính [10].

Mục đích điều trị nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính nhằm ngăn ngừa các đợt cấp tái đi tái lại làm cho diễn tiến bệnh xấu đi, sụt giảm chức năng hô hấp và giảm chất lượng cuộc sống chứ không nhằm mục tiêu diệt sạch vi khuẩn. Bệnh xơ nang và bệnh giãn phế quản không xơ nang là hai bệnh có tỉ lệ nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính cao, đa số trường hợp là nhiễm *P. aeruginosa* mạn tính và đã ra đời các bảng hướng dẫn điều trị có tính đồng thuận cao dựa trên các chứng cứ bao gồm các chỉ định sử dụng kháng sinh đường hít hoặc macrolide dài hạn kết hợp với các kỹ thuật thông đàm [11, 12, 14]. Đối với bệnh nhân BPTNMT, macrolide dài hạn được chỉ định ở bệnh nhân có đợt cấp thường xuyên và kém đáp ứng với phác đồ tam trị liệu ICS/LABA/LAMA đang dùng [13].

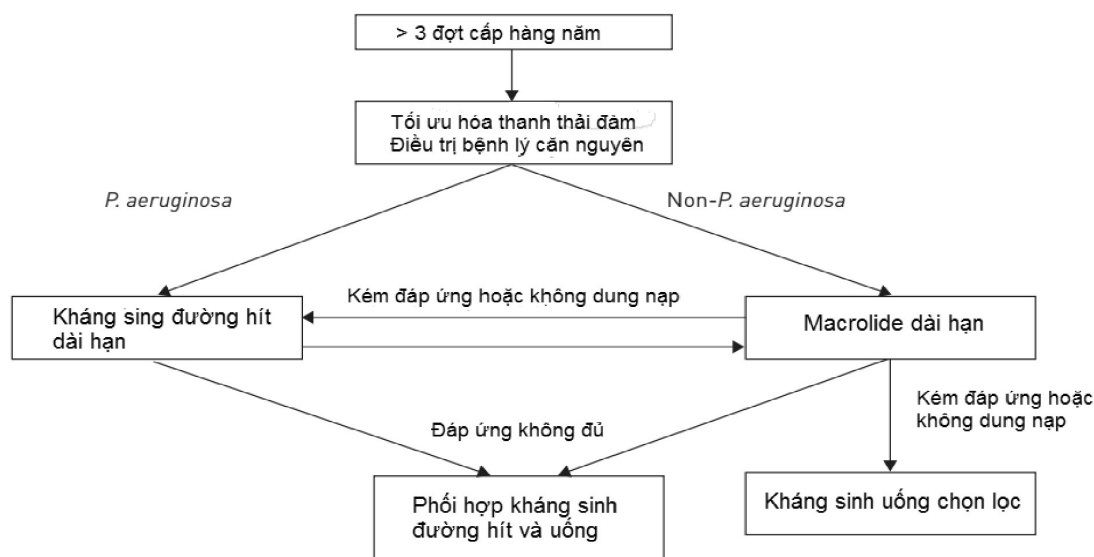
Kháng sinh dài hạn

Là điều trị kháng sinh với thời gian điều trị tối thiểu là 3 tháng. Cần lưu ý các tác dụng phụ liên quan với việc tích lũy liều kháng sinh. Chọn lựa thuốc trong điều trị kháng sinh dài hạn cần lưu ý đến các yếu tố tuân thủ điều trị, dung nạp thuốc, dị ứng hoặc nhạy cảm với thuốc. Các chiến lược điều trị kháng sinh dài hạn hiện nay bao gồm kháng sinh đường hít và macrolide liều thấp kéo dài.

+ Kháng sinh đường hít. Nhằm gia tăng nồng độ kháng sinh ở mô đích bằng cách tăng giao diện tiếp xúc với thuốc, nhờ vậy tăng cường hiệu lực diệt khuẩn mà hạn chế các tác dụng phụ toàn thân liên quan đến dùng kháng sinh đường tĩnh mạch hay đường uống. Kháng sinh đường hít có thể sử dụng dạng dung dịch, dạng liposomal hay dạng bột: dạng dung dịch thường

sử dụng các chế phẩm dùng để tiêm tĩnh mạch với máy phun khí dung, dạng liposomal giúp tăng hấp thu vào tế bào và giảm phơi nhiễm toàn thân, dạng bột dùng với các loại dụng cụ hít như thuốc giãn phế quản. Kháng sinh đường hít dài hạn là chỉ định hàng đầu cho các trường hợp bệnh xơ nang và giãn phế quản không xơ nang có nhiễm *Pseudomonas* mạn tính có > 3 đợt cấp hàng năm và là chọn lựa hàng 2 cho các trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính không do *Pseudomonas* (Hình 4). Đối với BPTNMT, chưa có chỉ định sử dụng kháng sinh đường hít để điều trị nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính trừ khi bệnh nhân có đồng mắc với bệnh giãn phế quản, và vẫn chưa có đầy đủ các chứng cứ về lợi ích của kháng sinh đường hít ở các đối tượng này. Các thuốc đã được công nhận có thể dùng đường hít bao gồm gentamycin, tobramycin, colomycin, ciprofloxacin... Kháng sinh đường hít có thể gây co thắt phế quản, vì vậy nên kết hợp với đồng vận β_2 và cần đánh giá chức năng hô hấp trước và sau khi sử dụng kháng sinh, nhất là ở bệnh nhân BPTNM. Nếu FEV1 giảm > 12% và 200ml sau dùng thuốc, nên chọn lựa cách điều trị khác. Cần xem xét chức năng thận, thính lực, thăng bằng, điện tâm đồ... trước khi chỉ định kháng sinh đường hít để dễ theo dõi các tác dụng phụ nếu có.

+ Macrolide dài hạn: Dùng azithromycin (250mg/ ngày hoặc 500mg 3 lần/ tuần) và erythromycin (10mg/kg 2 lần/ ngày) trong 1 năm giúp giảm nguy cơ đợt cấp ở bệnh nhân BPTNMT có đợt cấp thường xuyên, nhất là ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc là trước đây. Ở bệnh nhân giãn phế quản, azithromycin/ erythromycin dài hạn với liều như trên được chỉ định như thuốc điều trị hàng đầu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính không do *Pseudomonas* và là thuốc hàng 2 đối với nhiễm *Pseudomonas* mạn tính (Hình 2). Cơ chế thật sự của macrolide dài hạn chưa được biết rõ, có một số bằng chứng cho rằng macrolide làm giảm tiết nhầy, giảm sản xuất các cytokin tiền viêm và ức chế hoạt động tế bào lympho. Macrolide còn có tác động trên sự hình thành biofilm của vi khuẩn bằng cách ức chế sự sao chép các gen chịu trách nhiệm tạo ra các tín hiệu liên lạc giữa vi khuẩn gọi là quorum sensing [15]. Azithromycin ưu thế hơn erythromycin nhờ nồng độ thuốc trong dịch phế quản tốt hơn và ít tác dụng phụ hơn. Lưu ý xem xét thính lực, thăng bằng trước khi điều trị và cần loại trừ các trường hợp có nhiễm nontuberculosis mycobacterium để tránh nguy cơ kháng thuốc khi đơn trị với macrolide.



Sơ đồ 1. Điều trị kháng sinh dài hạn ở bệnh nhân bệnh giãn phế quản. Nguồn: (14)

Kết luận

Nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính thường gặp ở các bệnh lý phổi có thay đổi cấu trúc phổi như bệnh giãn phế quản xơ nang và không xơ nang, BPTNMT... với chủng vi khuẩn thường gặp nhất là *Pseudomonas aeruginosa* và các vi khuẩn gram âm khác. Điều trị nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính với liệu pháp kháng sinh dài hạn không nhằm diệt sạch khuẩn mà giúp giảm nguy cơ đợt cấp và cải thiện chất lượng cuộc sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. Towards an ecology of the lung: new conceptual models of pulmonary microbiology and pneumonia pathogenesis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(3):238.
- Lazarus A., Myers J., Fuhrer G. (2008) Bronchiectasis in Adults: A Review, *Postgraduate Medicine*, 120:3, 113-121. ISSN: 0032-5481 (Print) 1941-9260 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ipgm20>
- Novosad AS, Barker AF. Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med* 2013, 19:133–139 DOI:10.1097/MCP.0b013e32835d8312.
- Zhao J, Schloss PD, Kalikin LM, et al. Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012; 109(15):5809–5814. [PubMed: 22451929]
- JM Leung et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD *Respirology* (2017) **22**, 634–650 doi: 10.1111/resp.13032
- Pragman et al. Understanding persistent bacterial lung infections: clinical implications informed by the biology of the microbiota and biofilms. *Clin Pulm Med*. 2016 March ; 23(2): 57–66. doi:10.1097/CPM.000000000000108.
- Williams BJ, Dehnbostel J, Blackwell TS. *Pseudomonas aeruginosa*: Host defence in lung diseases. *Respirology*. 2010;15:1037-1056. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01819.x
- Whitters D, Stockley R. Immunity and bacterial colonisation in bronchiectasis *Thorax* 2012;67:1006–1013. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200206.
- Polverino E, Dimakou K, Hurst J, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J* 2018; 52: 1800328.
- William O.C.M. Cookson, Michael J. Cox, Miriam F., Moffatt. New opportunities for managing acute and chronic lung infections. doi:10.1038/nrmicro.2017.122. Published online 24 Oct 2017.
- Castellani C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *Journal of Cystic Fibrosis* 17 (2018) 153–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
- Hill AT, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax* 2019;74(Suppl 1):1–69. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212463.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Updated 2021. <http://www.goldcopd.org>
- Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700629 [https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017].
- Babu KS, Kastelik J, Morjaria JB. Role of long term antibiotics in chronic respiratory diseases. *Respir Med* 2013 (107):800-815. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.02.009>

Abstract**PERSISTENT LUNG INFECTION AND ITS MANAGEMENT**

The lungs has always been considered to be sterile, but modern microbiology technologies like recombining genome 16S rRN has proven that there is a variety of microorganisms in the lung airways in healthy non-smoking individuals, confirms the existence of a respiratory microbiome and denies the sterile lung theory. In patients with chronic structural lung disease like cystic fibrosis, COPD, bronchiectasis..., the presence of bacterias causing disease in the lower respiratory tract increase and this appears to affect the stability of the lung microbiome (dysbiosis). These bacterias was previously called colonizing bacteria, now it is chronic respiratory infection because its association with inflammatory response, decline lung function, worsened daily symptoms and increased exacerbation risk. The bacteria commonly isolated in chronic disease are *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and exacerbation has been linked to overgrowth of existing bacteria rather than the introduction of a new bacteria. Treatment of chronic respiratory infection can be done by using antibiotics in the longterm in patients with multiple exacerbations or proof of *P. aeruginosa* infection. Common guidelines include the use of longterm low-dose macrolide or inhaled antipseudomonal, always consider patient intolerability and side effects.

Keyword: *Persistent lung infection*

THÔNG KHÍ DÒNG CHẢY CAO ĐIỀU TRỊ SUY HÔ HẤP TRẺ EM TRONG ĐẠI DỊCH COVID-19

Nguyễn Tiến Dũng

Đại học Thăng Long Hà Nội

TÓM TẮT

Thông khí dòng chảy cao qua mũi (High Flow Nasal Cannula - HFNC) ngày càng được sử dụng rộng rãi trong thực hành cấp cứu và điều trị tích cực cho cả sơ sinh, trẻ em và người lớn suy hô hấp vì máy gọn nhẹ, dễ sử dụng và nhiều lợi ích khác. Bài này tổng hợp các kiến thức hiện tại về HFNC như cơ chế hoạt động, lợi ích, tính an toàn và hiệu quả lâm sàng, chỉ định, chống chỉ định và các biến chứng trong điều trị suy hô hấp do nhiều nguyên nhân gây ra. Những lợi ích rõ rệt của HFNC là cung cấp nồng độ và lưu lượng oxy cao hơn, làm ấm và ẩm khí thở vào tối đa, thay đổi rửa trôi không khí trong khoảng chết ở mũi họng, dung nạp tốt và giảm công hô hấp... Kể từ khi đại dịch covid-19 xuất hiện và lan rộng trên toàn thế giới thì HFNC đã là một trong các loại máy thở không xâm nhập đưa vào điều trị hiệu quả cho các bệnh nhân viêm phổi do SARS-COV-2. HFNC có thể làm giảm nhu cầu phải đặt nội khí quản ở bệnh nhân COVID-19, giảm thời gian nằm viện tại khoa điều trị tích cực, và ngăn ngừa các biến chứng liên quan đến thở máy xâm nhập. Một số lo ngại về HFNC có thể làm tăng phân tán giọt bắn trong khi thở cho các bệnh nhân covid-19 cũng được đề cập để làm tăng độ an toàn cho thầy thuốc và các nhân viên chăm sóc và điều trị bệnh nhân covid-19.

Từ khóa: HFNC, Covid-19, suy hô hấp trẻ em

Tác giả chịu trách nhiệm:

Nguyễn Tiến Dũng

Đại học Thăng Long Hà Nội

Email: dung7155@yahoo.comn

Ngày nhận bài: 30/08/2021

Ngày phản biện: 22/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 01/11/2021

1. CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG CỦA HFNC

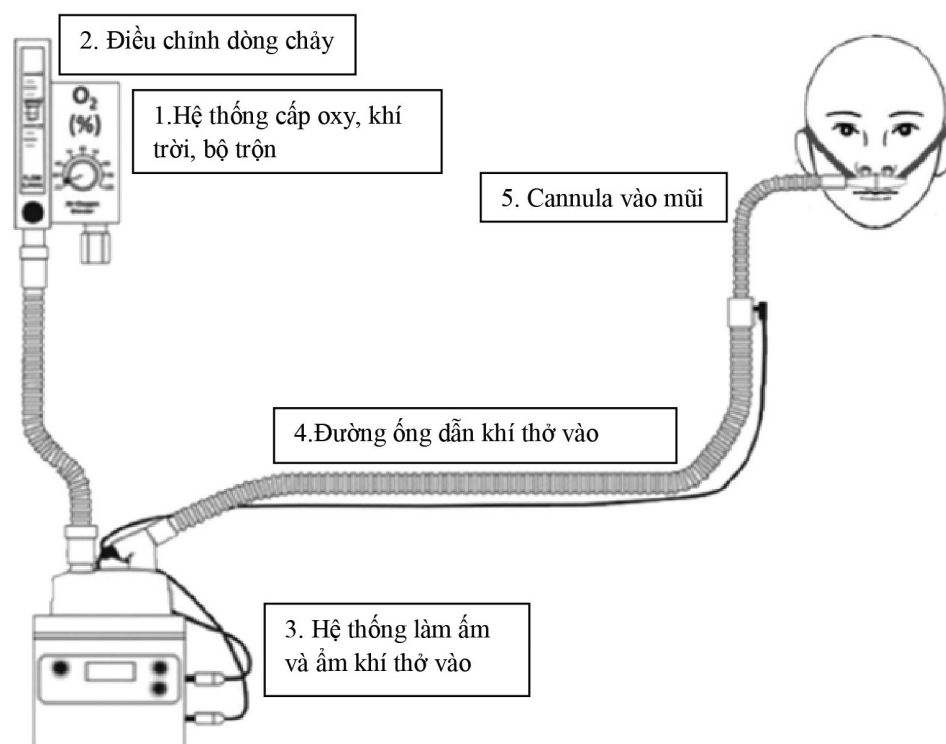
1.1. Khái niệm

Nguyên lý cơ bản của HFNC là bệnh nhân được thở qua mũi với tốc độ dòng khí cao hơn dòng hít vào theo nhu cầu của bệnh nhân. Máy tạo ra được dòng khí rất cao lên đến 60 lít/phút, không khí đưa vào bệnh nhân được sưởi ấm đến 37°C và làm ẩm đến 100% với nồng độ oxygen thở vào (FiO₂) được điều chỉnh từ 21-100% dựa theo nhu cầu của bệnh nhân (Hình 1)

1.2. Các bộ phận chính của máy

Các bộ phận chính của máy gồm có:

1. Hệ thống cung cấp oxy, khí trời, bộ trộn và đồng hồ đo nồng độ oxy thở vào.
2. Điều chỉnh dòng chảy vào có khả năng cung cấp khí với lưu lượng tối đa 60 lít/phút.
3. Hệ thống làm ấm khí thở vào tới 37°C và làm ẩm tới 100%.
4. Đường ống dẫn khí thở vào.
5. Cannula mũi các cỡ phù hợp với bệnh nhân từ sơ sinh đến trẻ lớn và người lớn.



Hình 1. Sơ đồ hệ thống máy thở dòng chảy cao – HFNC

2. LỢI ÍCH CỦA HFNC

2.1. Đáp ứng nhu cầu dòng thở vào

Bệnh nhân suy hô hấp thường phải thở nhanh và cố gắng hít mạnh hơn nên dòng chảy đỉnh thở vào tăng cao hơn bình thường và có thể lên tới 30-60 L/phút, ở trẻ lớn và người lớn đôi khi có thể lên đến 120 L/phút. Vì vậy nếu thở oxygen thông thường chỉ có thể đạt được dòng chảy thở vào tối đa là 15 L/phút. Với máy HFNC chúng ta có thể điều chỉnh tối đa tốc độ dòng khí thở vào lên đến 60 L/phút [1], [7].

2.2. Làm ẩm và ẩm khí thở vào

Khi thở oxygen thông thường thì khí thở vào lạnh và khô nên dễ gây viêm đường hô hấp. Đáp ứng viêm làm tăng sức kháng đường hô hấp, ảnh hưởng đến chức năng tế bào niêm mạc đường hô hấp và cản trở làm sạch đờm. HFNC làm ẩm khí thở vào đến 37°C và độ ẩm lên 100% nên tránh được các tác hại trên. Ngoài ra thở không khí ẩm và ẩm phần nào cũng giảm

được số calori mà cơ thể cần tiêu thụ để làm ẩm và ẩm khí thở vào. Như vậy thở HFNC với khí thở vào được làm ẩm và ẩm sẽ có tác dụng giảm viêm, bảo vệ chức năng tế bào niêm mạc hô hấp, cải thiện chức năng làm sạch đờm và giảm tiêu thụ calori trong suy hô hấp [10], [14].

2.3. Thay đổi không khí khoảng chết

Khi thở bình thường chúng ta hít lại khoảng 1/3 lượng không khí mà ta vừa thở ra ở chu kỳ trước do lượng khí này lưu lại trong khoảng chết. Như vậy nếu ta thở khí trời với 21% oxygen sẽ bị trộn với 5-6% carbonic ở khí thở ra lưu lại ở đường hô hấp trên thì nồng độ oxygen khí thở vào thực sự chỉ đạt khoảng 15-16%. Khi bị suy hô hấp bệnh nhân sẽ hít lại khí thở ra nhiều hơn nữa và nồng độ oxygen thực chất hít vào còn thấp hơn nữa. HFNC có tác dụng đẩy bớt khí thở ra trong khoảng chết (Washout of Dead-space), lượng khí chứa CO₂ này được thay bằng khí thở vào mới có nồng độ oxygen cao hơn. Liew Z và cs nghiên cứu

hiệu quả sinh lý của HFNC trên 44 trẻ sơ sinh non tháng có cân nặng từ 500–1900g đã kết luận rằng HFNC có tác dụng làm sạch không khí khoảng chết ở cuối thì thở ra trong khu vực họng mũi [11].

2.4. Tăng dung tích cặn chức năng

HFNC làm tăng dung tích cặn chức năng (Functional Residual Capacity-FRC) hay thể tích phổi cuối thì thở ra (end-expiratory lung volume-EELV) do có khả năng tạo PEEP với dòng chảy cao khi thở mũi và ngậm miệng. Trên người khỏe tình nguyện sử dụng HFNC cho thấy tương ứng với tốc độ dòng từ 0; 10; 20; 40 và 60L/phút thì PEEP khi thở ngậm miệng là 0,8; 1,7; 2,9; 5,5 và 7,7cmH₂O. Nghiên cứu của Liew Z và cs [11] cũng đã kết luận rằng HFNC tạo ra PEEP thay đổi theo tốc độ dòng. Tuy nhiên do có nhiều yếu tố tác động đến PEEP như tuổi, thể trạng bệnh nhân gầy hay béo, thở ngậm miệng hay hở miệng, vì thế vẫn còn nhiều tranh luận về điều này. Một số nghiên cứu còn cho thấy so với thở oxygen thông thường thì HFNC làm tăng EELV, giảm tần số thở và tăng Vt và Vt tăng theo mức tăng của dòng khí thở vào. Nghiên cứu của Riera J và cs [21] cho thấy khi thở HFNC làm tăng sức kháng phổi cuối thì thở ra (End Expiratory Lung Impedance - EELI), điều đó chứng tỏ là có cải thiện FRC. HFNC cũng làm giảm tiền nạp (preload) do làm tăng nhẹ áp lực trong lồng ngực, tác dụng này một lần nữa gián tiếp nói lên HFNC có thể tạo được PEEP. Roca và cs [22] nghiên cứu trên 10 bệnh nhân bị suy tim

ứ huyết được thở HFNC thấy có xẹp tĩnh mạch chủ trên ở thì thở vào trên siêu âm. Ngoài ra HFNC cũng tạo ra vòng vào lại phế nang và qua đó làm tăng FRC

2.5. Dễ dung nạp

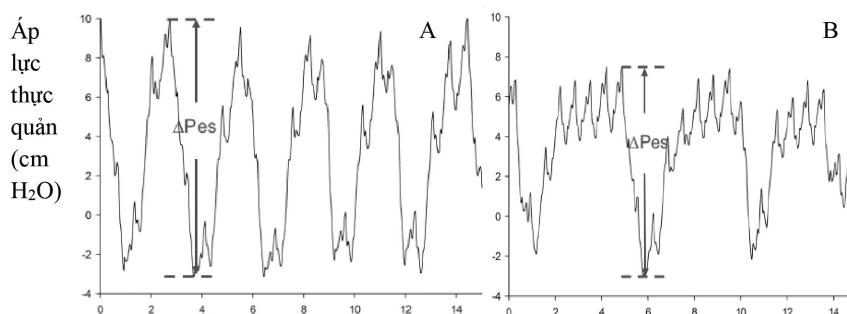
Bệnh nhân thường dung nạp và thích thở HFNC hơn là các phương pháp thở không xâm nhập khác như CPAP hoặc BIPAP vì phải cố định mask chặt hơn nên khó chịu hơn. Không khí thở vào trong HFNC được làm ẩm và ấm nên niêm mạc đường hô hấp đỡ khô và bệnh nhân thấy dễ chịu hơn. Có lẽ vì dễ dung nạp nên dễ cải thiện oxygen hóa và giảm công hô hấp hơn [23].

2.6. Giảm nhịp thở

Các nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân suy hô hấp cấp được thở HFNC đều cho thấy tần số thở giảm xuống do bệnh nhân đỡ khó thở hơn so với thở oxygen thông thường có dòng thở vào thấp. Điều này có được là do trung tâm hô hấp ít phát động các nhịp thở hơn nhờ tập hợp các cơ chế đề cập ở 5 điểm trên [14], [23].

2.7. Giảm công hô hấp

HFNC làm giảm công hô hấp nhờ cải thiện tình trạng chung của bệnh nhân. Mauri và cs [12;13] nghiên cứu trên người lớn bị suy hô hấp cấp bằng cách đo đo áp lực đè vào thực quản đã kết luận rằng những người được thở HFNC thì công hô hấp giảm hơn so với thở oxygen thông thường với dòng thấp [10], [14] (Hình 2A và B).



Hình 2. A.Thở oxygen thông thường qua mask; B. Thở HFNC

3. CÁCH SỬ DỤNG VÀ VẬN HÀNH HFNC

3.1. Đặt tốc độ dòng tối ưu

Nghiên cứu của Milesi C và cs [16] trên trẻ dưới 24 tháng thở với 2 tốc độ dòng là 1-2 L/kg/phút (tối đa đến 20 L/phút) và 3 L/kg/phút cho thấy có tác dụng như nhau nhưng nhóm thở 3 L/kg/phút bệnh nhi khó chịu hơn. Khi thở HFNC với dòng 2 L/kg/phút sẽ có tác dụng tương đương như khi thở CPAP 7cmH₂O. Tuy nhiên nếu điều chỉnh được tốc độ dòng tối ưu trong thở HFNC thì lại tốt hơn. Nhìn chung với trẻ nhỏ dưới 10 kg nên thở với tốc độ dòng 1-2 L/kg/phút sau đó tăng dần cứ 0,5 L/kg/phút cho đến khi đạt kết quả tốt nhất. Với trẻ lớn hoặc người lớn có thể thở với dòng tối đa lên đến 50-60 L/phút (Bảng 1).

Bảng 1. Đặt tốc độ dòng tối ưu theo tuổi và cân nặng

Tuổi	Cân nặng (kg)	Tốc độ dòng (L/phút)
≤ 1 tháng	< 4kg	5-8
1 tháng-1 tuổi	4-10	8-20
1-6 tuổi	10-20	12-25
6-12 tuổi	20-40	20-30
12-18 tuổi	>40	25-50

3.2. Chọn cỡ cannula

Chọn cỡ cannula phù hợp thay đổi theo tuổi và cân nặng của trẻ. Nhà sản xuất khuyến cáo rằng chọn cannula có diện tích theo đường kính cắt ngang không vượt quá 50% diện tích mũi trẻ để vừa tránh tăng áp lực và hở ở mũi nhiều. Điều đó có nghĩa là đường kính ngoài của cannula không lớn hơn 2/3 mũi.

4. CHỈ ĐỊNH

4.1. Suy hô hấp cấp thiếu oxygen máu và hoặc tăng carbonic

Các trường hợp suy hô hấp được thở oxygen thông thường qua mũi hoặc mask

không hiệu quả nhưng bệnh nhân chưa cần đặt nội khí quản ngay. Trường hợp này thường gặp trong viêm phổi ở trẻ em. Ni YN và cs [18;19] nghiên cứu trên 3000 bệnh nhân suy hô hấp thiếu oxygen máu được thở HFNC cho thấy giảm nhu cầu phải đặt nội khí quản hơn so với thở oxygen thông thường và thông khí không xâm nhập khác (OR=0,60; 95%CI:0,41–0,86). Một nghiên cứu khác của Ni YN và cs [19] trên 1084 bệnh nhân cũng cho thấy giảm tỷ lệ phải đặt nội khí quản ở nhóm thở HFNC so với nhóm thở oxygen thông thường và thông khí không xâm nhập với OR tương ứng là 0,62 và 0,48 và giảm tử vong với OR là 0,47 và 0,36. Các nghiên cứu trên đã chỉ ra rằng HFNC được xem như chỉ định ban đầu trong điều trị suy hô hấp thiếu oxygen máu. Norkienė I và cs [20] nghiên cứu thở HFNC trên cả 2 thể suy hô hấp là thiếu oxygen máu (typ I) và tăng carbonic (typ II) cho thấy với suy hô hấp typ I có tỷ lệ thành công là 78% và với typ II là 58%.

4.2. Viêm tiểu phế quản

Kepreotes E và cs theo dõi trên 202 trẻ dưới 24 tháng viêm tiểu phế quản (VTPQ) cho thấy HFNC có hiệu quả tốt cho các trường hợp thể nặng và trung bình. Khi so sánh HFNC với tốc độ dòng 1 L/kg/phút và FiO₂=0,6 với thở oxygen thông thường 2 L/phút, tác giả nhận thấy tỷ lệ thất bại điều trị ở nhóm HFNC thấp hơn mặc dù tỷ lệ bệnh nhi phải chuyển đến phòng điều trị tích cực (ICU) là như nhau. Franklin D và cs [6] nghiên cứu trên số lượng lớn 1472 trẻ dưới 12 tháng VTPQ cũng cho thấy tỷ lệ thất bại điều trị ở nhóm HFNC thấp hơn mặc dù không có sự khác biệt về thời gian nằm viện, thời gian phải sử dụng liệu pháp oxygen và tỷ lệ nhập ICU là như nhau giữa 2 nhóm. Lin J và cs so sánh 3 nhóm điều trị bằng HFNC với thở oxygen thông thường và nCPAP qua mũi trên trẻ VTPQ cũng cho thấy không có sự khác biệt giữa các nhóm về thời gian nằm viện, thời gian phải sử dụng liệu pháp oxygen và tỷ lệ nhập ICU, tỷ lệ phải

đặt nội khí quản, tần số thở, SpO₂ và các tác dụng phụ nhưng tỷ lệ thất bại điều trị ở nhóm HFNC thấp hơn so với nhóm thở oxygen thông thường và cao hơn nhóm CPAP qua mũi.

4.3. Trẻ sơ sinh

Tổng hợp 7 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên 859 trẻ sơ sinh non tháng, Fleeman N và cs5 nhận thấy chưa có đủ bằng chứng để nói rằng HFNC ưu việt hơn các phương pháp khác, đặc biệt là khi so sánh với NCPAP. Tuy nhiên có 1 nghiên cứu nhỏ trong nhóm cho thấy các bà mẹ thích dùng HFNC cho con mình hơn là NCPAP. Mặc dù còn cần phải nghiên cứu thêm nhưng các kết quả hiện tại cho thấy HFNC có thể giảm chi phí hơn so với NCPAP. So sánh 65 trẻ thở HFNC với 63 trẻ thở NCPAP, Zheng G và cs [29] nhận thấy không có sự khác biệt nào giữa 2 nhóm về tỷ lệ thất bại chung ở bất kỳ tuổi thai nào cũng như thời gian phải hỗ trợ hô hấp và thở oxygen, nhu cầu sử dụng surfactant, thời gian dùng caffeine, biến chứng tràn khí, bệnh phổi mạn tính và tử vong. Trong khi đó tỷ lệ bị chấn thương mũi thấp hơn ở nhóm thở HFNC. Với tất cả lý do trên nên không có lý do gì lại không áp dụng HFNC vào điều trị suy hô hấp ở trẻ sơ sinh, đặc biệt là các trẻ đẻ non.

4.4. Sau khi rút ống nội khí quản

Hernandez và cs8 nghiên cứu trên 527 bệnh nhân sử dụng HFNC sau khi rút ống nội khí quản cho thấy tỷ lệ phải đặt ống lại thấp hơn so với nhóm thở oxygen thông thường với tỷ lệ là 4,9% so với 12,2%

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

5.1. Chống chỉ định tuyệt đối

- Dị dạng hoặc dị tật ở đường hô hấp trên làm HFNC không hiệu quả hoặc gây nguy hiểm.
- Thiếu oxygen nặng nguy hiểm đến tính mạng.

- Huyết động không ổn định
- Chấn thương vùng mặt, đặc biệt là chấn thương vào xương

5.2. Thận trọng

- Bệnh nhi giảm độ tỉnh táo
- Tim bẩm sinh
- Hen cấp nặng
- Suy hô hấp mạn tính

6. BIẾN CHỨNG

Mặc dù HFNC rất an toàn, tuy nhiên cũng có một số rất ít trường hợp có biến chứng sau:

- Tràn khí màng phổi và trung thất.

Hegde S và cs thông báo 3 trường hợp bị tràn khí khi thở HFNC đó là: 1 trẻ trai 2 tháng tuổi viêm tiểu phế quản biến chứng tràn khí màng phổi phải ở ngày thứ 5 của bệnh khi thở HFNC với tốc độ dòng 8 L/phút. Sau đó trẻ phải đặt nội khí quản thở máy trong 14 ngày. Trường hợp thứ 2 là trẻ trai 16 tuổi bại não thở HFNC với tốc độ dòng 20 L/phút, biến chứng tràn khí trung thất và tử vong. Trường hợp thứ 3 là trẻ trai 22 tháng tuổi chảy máu dưới màng cứng do bạo hành phải khi thở HFNC với tốc độ dòng 6 L/phút, biến chứng tràn khí màng phổi đòi hỏi phải dẫn lưu lồng ngực.

- Loét và chấn thương mũi.

7. HFNC TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI DO SARS-COV-2

7.1. Hiệu quả của HFNC trong điều trị suy hô hấp ở bệnh nhân covid-19

Ngay từ khi dịch bắt đầu bùng phát mạnh tại Vũ Hán Trung quốc, Wang K và cs28 sử dụng HFNC cho 17 bệnh nhân viêm phổi do SARS-CoV-2 cho thấy tỷ lệ thất bại là 7 (41%) bệnh nhân. Trong đó không có bệnh nhân nào thất bại ở nhóm 6 bệnh nhân có PaO₂/FiO₂ > 200 mmHg so với 7 (63%) bệnh nhân thất bại có

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ ($P = 0,04$). Trong nhóm thành công, tần số thở giảm xuống có ý nghĩa so với ban đầu sau 1-2h thở HFNC ($P=0,03$). Trong nhóm 7 bệnh nhân thất bại, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ đã cải thiện có ý nghĩa sau 1–2 h được chuyển sang thở máy không xâm nhập ($P = 0,04$). Tuy nhiên sau đó 2/7(29%) bệnh nhân đã phải đặt nội khí quản. Tác giả kết luận rằng HFNC là phương pháp hỗ trợ hô hấp có thể dùng ban đầu cho bệnh nhân viêm phổi do SARS-CoV-2.

Tiếp đến là nghiên cứu hồi cứu của Hu M và cs [9] trên 105 bệnh nhân COVID-19 được thở HFNC tại 2 bệnh viện ở Vũ Hán từ ngày 1 tháng 1 đến ngày 1 tháng 3 năm 2020 cho thấy tỷ lệ thành công của HFNC là 65(61,9%) bệnh nhân. Nhóm bệnh nhân thành công với HFNC có $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ cao, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ và tần số thở thấp tại các thời điểm 6h, 12h và 24h sau khi thở HFNC. Phân tích hồi quy đa biến cho thấy người trẻ tuổi, giới tính nữ và điểm SOFA thấp có giá trị dự đoán HFNC thành công, trong đó chỉ số ROX $>5,55$ lúc 6h sau khi thở HFNC liên quan có ý nghĩa đến thành công của HFNC ($\text{OR}=17,8$; 95%CI: 3,74-84,90; $p < 0,001$).

Tại Mexico, Chavarria AP và cs [4] nghiên cứu HFNC trong viêm phổi do SARS-CoV-2 cho thấy hiệu quả lên tới 71,4% (270/378) bệnh nhân đã ngăn ngừa được không phải thở máy xâm nhập. Các trường hợp thành công chủ yếu ở người trẻ, không có bệnh nền (đặc biệt là cao huyết áp), thời gian nhập viện kể từ khi có triệu chứng sớm (<5 ngày) và thời gian từ lúc vào viện đến khi thở HFNC sớm (trung bình 1,8 ngày). Thời gian nằm viện của nhóm thở HFNC thành công ngắn hơn nhóm thất bại (trung bình 15,0 ngày so với 26,5 ngày).

Chandel A và cs [3] nghiên cứu giá trị của chỉ số ROX ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2/\text{tần số thở}$) để dự đoán cai máy thở HFNC thành công cho bệnh nhân COVID-19. Các trường hợp thất bại với HFNC được chia thành 2 thời điểm sớm (trước 48 giờ)

và thất bại muộn (sau 48 giờ). Kết quả cho thấy trên 272 bệnh nhân thở HFNC có 164 (60,3%) cai máy thành công. Chỉ số ROX $> 3,0$ ở các thời điểm 2, 6 và 12 giờ sau thở HFNC có tỷ lệ thành công là 85,3%. Có 108 trường hợp thất bại cần phải đặt nội khí quản, trong đó 61 thất bại sớm và 47 thất bại muộn. Tỷ lệ tử vong sau khi thất bại với HFNC cao (45,4%). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tử vong giữa các nhóm thất bại HFNC sớm và muộn. Tác giả đi đến kết luận rằng, chỉ số ROX rất có ý nghĩa để xác định cai thở máy HFNC thành công.

Agarwal A và cs [2] tổng hợp 12 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên 1.989 bệnh nhân COVID-19 thở HFNC so với liệu pháp oxygen thông thường đã làm giảm nhu cầu phải thở máy xâm nhập với nguy cơ tương đối $\text{RR}=0,85$; 95%CI: 0,74 - 0,99 và giảm nhu cầu phải tăng bậc điều trị (phải thay thế bằng phương pháp thở máy không xâm nhập khác hoặc phải đặt ống nội khí quản) với nguy cơ tương đối $\text{RR}=0,71$; 95%CI: 0,51 - 0,98. Tuy nhiên không thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỷ lệ tử vong, thời gian nằm viện hoặc thời gian nằm trong khoa điều trị tích cực.

MelladoArtigas và cs [15] tiến hành một nghiên cứu thuần tập, đa trung tâm, sử dụng cơ sở dữ liệu được thu thập từ những bệnh nhân bị suy hô hấp cấp do COVID-19 được đưa vào 36 đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) của Tây Ban Nha và Andorran. Trong số 468 hồ sơ bệnh án rút ra được 122 bệnh nhân phù hợp với nghiên cứu được chia thành 2 nhóm là thở HFNC và đặt nội khí quản sớm, mỗi nhóm 61 bệnh nhân. Khi so sánh 2 nhóm với nhau, tác giả nhận thấy nhóm thở HFNC giảm được 8,2 ngày (95%CI: 13,7-2,6 ngày) phải nằm trong khoa ICU và số ngày không phải thở máy tăng hơn 8,0 ngày (95%CI: 4,4-11,7 ngày) so với nhóm đặt nội khí quản sớm. Không có sự khác biệt về tử vong tại bệnh viện do mọi nguyên nhân giữa 2 nhóm.

7.2. HFNC trong cai thở máy trên bệnh nhân covid-19

Simioli F và cs cai thở máy cho bệnh nhân covid-19 bằng cách chuyển sang thở HFNC với lưu lượng dao động từ 50–60 L/phút, nhiệt độ 34–37°C (hai thông số này được điều chỉnh dựa trên sự thoải mái của bệnh nhân) và FiO₂ được đặt và điều chỉnh sao cho đạt được mục tiêu SpO₂ ≥ 95%. Kết quả là cả 9 bệnh nhân covid-19 có hội chứng ARDS đều được cai thở máy thành công bằng HFNC sau 2h với các chỉ số PaO₂/FiO₂ là 254 ± 69,3 mmHg, tần số thở 18-22 lần/phút, chỉ số ROX trung bình là 11,17 (dao động từ 7,38–14,4). Không có sự khác biệt về lactate trước và sau khi chuyển sang HFNC (1,72 ± 0,77 so với 1,27 ± 0,46 mmol/L; P>0,05). Sau 2 ngày thở HFNC, PaO₂/FiO₂ tăng lên có ý nghĩa so với ngày đầu (P < 0,0001). Thời gian thở HFNC trung bình là 7 ± 4,1 ngày. Tất cả bệnh nhân đều hết suy hô hấp, chỉ thở khí trời và PaO₂ > 60 mmHg [24], [25].

7.3. HFNC điều trị COVID-19 có biến chứng tràn khí

Simioli F và cs [24;25] trong nghiên cứu thuần tập với 45 bệnh nhân COVID-19 có hội chứng ARDS được điều trị ban đầu bằng thông khí không xâm nhập có biến chứng tràn khí trung thất, tràn khí dưới da và tràn khí màng phổi. Trong đó 25 bệnh nhân ARDS nhẹ đến trung bình có tràn khí trung thất / tràn khí màng phổi được thở HFNC. Trong số 20 bệnh nhân ARDS nặng và tràn khí trung thất / tràn khí màng phổi thì 10 bệnh nhân được thở HFNC và 10 bệnh nhân thở máy xâm nhập (IMV). Kết quả là có tới 76% trường hợp ARDS không nặng được điều trị khỏi tràn khí trung thất / tràn khí màng phổi bằng HFNC với thời gian điều trị trung bình là 5 ngày. Trong số các trường hợp ARDS nặng, tỷ lệ hồi phục của tràn khí trung thất / tràn khí màng phổi là 70% với phương pháp HFNC và 10% với phương thức thở máy xâm nhập (IMV). Từ đó tác

giả kết luận rằng: HFNC là phương pháp thở máy an toàn và hiệu quả đối với COVID-19 nặng và có vai trò tích cực trong điều trị biến chứng tràn khí trung thất và tràn khí màng phổi.

7.4. Biến chứng tràn khí khi điều trị HFNC

Trong điều kiện lý tưởng, khi bệnh nhân ngậm kín miệng và chỉ thở mũi với HFNC thì áp lực PEEP tăng được khoảng 1 cmH₂O khi lưu lượng tăng thêm 10 L/phút. Nếu bệnh nhân thở với lưu lượng tối đa 60 L/phút thì PEEP tối đa đạt được 6 cmH₂O. Như vậy, tràn khí màng phổi trong COVID-19 dường như phụ thuộc nhiều vào tình trạng tổn thương của mô phổi hơn là do tác động của HFNC. Theo dõi 3 trường hợp tràn khí màng phổi xảy ra ở bệnh nhân COVID-19 điều trị bằng HFNC, Nalewajska M và cs [17] cũng nhận định rằng các yếu tố như cơn bão cytokine, đồng nhiễm vi khuẩn, gia tăng gắng sức hô hấp và ho có thể đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của biến chứng tràn khí. Tuy nhiên tác giả cũng nhận thấy không có trường hợp tràn khí nào xảy ra với hơn 150 bệnh nhân COVID-19 được thở bằng oxygen lưu lượng thấp. Từ đó tác giả nêu ra 2 mối quan tâm chính khi sử dụng HFNC cho bệnh nhân COVID-19 là: Thứ nhất, tràn khí màng phổi có thể xảy ra nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân thở oxygen lưu lượng cao, do vậy nếu SpO₂ đột ngột giảm nhanh thì cần phải nghĩ đến biến chứng này. Thứ hai, HFNC có thể không an toàn như chúng ta thường nghĩ, đặc biệt là ở các bệnh nhân có tổn thương phá hủy phế nang lan tỏa do COVID gây ra. Do đó, nên cân nhắc cho bệnh nhân thở HFNC sớm, trước khi có tổn thương phế nang quá nặng và tỷ lệ PaO₂/FiO₂ giảm xuống dưới 100.

7.5. Liệu HFNC có làm tăng phân tán giọt bắn

Một trong những vấn đề người ta lo ngại là với tốc độ dòng cao như vậy (tối đa lên đến 60L/phút) trong thở HFNC có thể làm tăng

phân tán các giọt bắn ra môi trường xung quanh nhiều hơn các phương pháp thở oxygen thông thường khác qua đó làm tăng nguy cơ lây nhiễm virus. Tuy nhiên trong 2 nghiên cứu sử dụng thiết bị mô phỏng và một nghiên cứu bắt chéo cho thấy thở HFNC không liên quan đến sự gia tăng phân tán giọt bắn một cách đáng kể [26].

Nghiên cứu so sánh sự phân tán khí thở ra ở cả 3 phương pháp là thở qua canulla mũi thông thường, HFNC và CPAP, sử dụng thiết bị mô phỏng bệnh nhân với độ giãn nở của phổi thay đổi và khả năng thở ra hỗn hợp khí được hiển thị bằng laser. Kết quả cho thấy sử dụng HFNC với lưu lượng 60 L/phút cho các bệnh phổi từ nhẹ đến nặng thì khoảng cách phân tán khí đo được từ $4,8 \pm 1,6\text{cm}$ đến $7,2 \pm 1,8\text{cm}$ tính từ miệng bệnh nhân. Khoảng cách này tăng lên đến $17,2 \pm 3,3\text{cm}$ trong điều kiện độ giãn nở của phổi bình thường. Các tác giả cũng nhận thấy rằng độ phân tán giọt bắn ra không khí cao hơn nếu canulla không vừa khít lỗ mũi và việc làm ẩm khí thở vào không đủ sẽ tạo thành các giọt nhỏ hơn nên dễ bắn ra ngoài xa hơn [27].

Nghiên cứu tác động của ho đối với khoảng cách phân tán giọt bắn ở những người khỏe tình nguyện có và không thở HFNC với lưu lượng 60 L/phút cho thấy sau khi ho mạnh, khoảng cách phân tán giọt bắn khi không thở HFNC là $2,91 \pm 1,09\text{m}$ so với khi thở HFNC là $2,48 \pm 1,03\text{m}$. Vì vậy để giảm thiểu các giọt bắn trong thở HFNC người ta vẫn yêu cầu bệnh nhân đeo thêm khẩu trang để giảm bớt sự phát tán virus đến các nhân viên y tế chăm sóc cho họ [28], [29].

Mặc dù vậy, khi phân tích chi tiết hơn thì 1 trong 2 nghiên cứu mô phỏng cho thấy nếu thở với tốc độ dòng chảy cao hơn có thể dẫn đến gia tăng mật độ của các giọt bắn trong không khí. Từ đó tác giả kết luận rằng, HFNC có nhiều lợi ích so với thở oxygen thông thường

trong điều trị bệnh nhân COVID-19 bị suy hô hấp cấp giảm oxy máu đó là giảm nguy cơ phải thở máy xâm nhập và giảm nguy cơ tăng bậc điều trị. Tuy nhiên cũng cần phải cân nhắc giữa lợi ích này với nguy cơ lây truyền qua đường giọt bắn mà hiện nay còn chưa rõ [29]. Singh A và cs [26] khi tập hợp các bằng chứng về lợi ích và bất lợi của HFNC cũng đưa ra những khuyến cáo tương tự về chỉ định lựa chọn bệnh nhân và thời gian điều trị.

Tóm lại, dù ít hay nhiều thở HFNC cho bệnh nhân viêm phổi do SARS-CoV-2 cũng là 1 trong các yếu tố nguy cơ gây tràn khí màng phổi. Khi thở với lưu lượng cao 50-60 L/phút có thể tạo ra PEEP tối đa đến $6\text{cmH}_2\text{O}$. Mặc dù áp lực này không phải là quá cao nhưng cũng có thể gây chấn thương do áp lực (barotrauma). Tuy nhiên, HFNC vẫn là phương pháp thông khí tương đối an toàn và được chỉ định thường xuyên cho các bệnh nhân viêm phổi do SARS-CoV-2 có suy hô hấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Tiến Dũng. Thông khí dòng chảy cao qua mũi. Thông khí nhân tạo cho trẻ em và sơ sinh. NXB Y học, 2021; 272-282
2. Agarwal A, Basmaji J et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. Can J Anesth/J Can Anesth <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01740-2>
3. Chandel A, Patolia S et al. High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19: Using the ROX Index to Predict Success. Respiratory Care June 2021 Vol, 66 No 6: 909-919
4. Chavarria AP, Lezama ES et al. High-flow nasal cannula therapy for hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. Ther Adv Infectious Dis 2021, Vol. 8: 1-10

5. Fleeman N, Mahon J, Bates V, Dickson R, Dundar Y, Dwan K, Ellis L, Kotas E, Richardson M, Shah P, Shaw BNJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of heated humidified high-flow nasal cannula compared with usual care for preterm infants: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016 Apr; 20(30):1-68.
6. Franklin D, Babl FE, Gibbons K, Pham TMT, Hasan N, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Furyk J, Neutze J, Moloney S, Gavranich J, Shirkhedkar P, Kapoor V, Grew S, Fraser JF, Dalziel S, Schibler A; Paris and Predict. Nasal High Flow in Room Air for Hypoxemic Bronchiolitis Infants. *Front Pediatr*. 2019 Oct 25;7:426.
7. Hegde S, Proadhan P. Serious Air Leak Syndrome Complicating High-Flow Nasal Cannula Therapy: A Report of 3 Cases. *Pediatrics*. 2013 Mar; 131(3):e939-44.
8. Hernandez G et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula versus Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016. PMID: 26975498
9. Hu M, Zhou Q et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* (2020) 20:324 <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01354-w>
10. Kwon JW, High-flow nasal cannula oxygen therapy in children: a clinical review. *Clinical and Experimental Pediatrics* 2020; 63(1):3-7.
11. Liew Z, Fenton AC, Harigopal S, Gopalakaje S, Brodlie M, O'Brien CJ. Physiological effects of high-flow nasal cannula therapy in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020 Jan; 105(1):87-93
12. Mauri T, Alban L, Turrini C, et al. Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. *Intensive Care Med*. 2017; 43(10):1453–1463.
13. Mauri T, Wang YM, Corte FD, Corcione N, Spinelli E, Pesenti A. Nasal high flow: physiology, efficacy and safety in the acute care setting, a narrative review. *Open Access Emergency Medicine* 2019;11 109–120
14. Mayfield S, Jauncey-Cooke J, Hough JL, Schibler A, Gibbons K, Bogossian F. High-flow nasal cannula therapy for respiratory support in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 7; 2014(3):CD009850
15. MelladoArtigas R, Ferreyro BL, Angriman F, HernándezSanz M, Arruti E, Torres A, Villar J, Brochard L, Ferrando C, COVID-19 Spanish ICU Network. Highflow nasal oxygen in patients with COVID19associated acute respiratory failure. *Crit Care* (2021) 25:58; <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03469-w>
16. Milesi C, Pierre AF, Deho A, Pouyau R, Liet JM, Guillot C, et al. A multicenter randomized controlled trial of a 3-L/kg/min versus 2-L/kg/min high-flow nasal cannula flow rate in young infants with severe viral bronchiolitis (Tramontane 2). *Intensive Care Med* 2018;44:1870-8.
17. Nalewajska M, Feret W, Wojczynski L, Witkiewicz W, Wisniewska M, Kotfis K. Spontaneous Pneumothorax in COVID-19 Patients Treated with High-Flow Nasal Cannula outside the ICU: A Case Series. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 2191. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042191>

18. Ni YN, Luo J, Yu H, et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of endotracheal intubation in adult patients with acute respiratory failure with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation? A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017;151:764–775. doi:10.1016/j.chest.2017.01.004
19. Ni YN, Luo J, Yu H, et al. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2018;36 (2):226–233.
20. Norkienė I, Espiney R, Lazaro JFM. Effectiveness of high-flow nasal oxygen therapy in management of acute hypoxemic and hypercapnic respiratory failure. *Acta Medica Lituanica*. 2019. Vol. 26. No.1. p46–50
21. Riera J et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula and Body Position on End-Expiratory Lung Volume: A Cohort Study Using Electrical Impedance Tomography. *Respiratory Medicine* 2013. PMID: 23050520
22. Roca O, Pérez-Terán P, Masclans JR, Pérez L, Galve E, Evangelista A, Rello J. Patients with New York Heart Association Class III Heart Failure may Benefit with High Flow Nasal Cannula Supportive Therapy: High Flow Nasal Cannula in Heart Failure. *J Crit Care*. 2013 Oct; 28(5):741-6.
23. Schmid F, Olbertz DM, Ballmann M. The use of high-flow nasal cannula (HFNC) as respiratory support in neonatal and pediatric intensive care units in Germany - A nationwide survey. *Respir Med* 2017; 131:210-4.
24. Simioli F, Annunziata A, Langella G, Polistina GE, Martino M, Fiorentino G. Clinical outcomes of high-flow nasal cannula in COVID-19 associated postextubation respiratory failure. A single-centre case series. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020; 52, 5: 373–376
25. Simioli F, Annunziata A, Polistina GE, Coppola A, Spirito VD, Fiorentino G. The Role of High Flow Nasal Cannula in COVID-19 Associated Pneumomediastinum and Pneumothorax
26. Singh A, Khanna P, Sarkar S. High-Flow Nasal Cannula, a Boon or a Bane for COVID-19 Patients? An Evidence-Based Review. *Current Anesthesiology Reports* <https://doi.org/10.1007/s40140-021-00439-4>
27. Suffredini DA, Allison MG. A Rationale for Use of High Flow Nasal Cannula for Select Patients With Suspected or Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection. *Journal of Intensive Care Medicine* 2021, Vol. 36(1) 9-17
28. Wang K, Zhao W, Li J, Shu W and Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Ann. Intensive Care* (2020) 10:37; <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00653-z>
29. Zheng G, Huang XQ, Zhao HH, Jin GX, Wang B. The Effect of the Treatment with Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula on Neonatal Respiratory Distress Syndrome in China: A Single-Center Experience. *Can Respir J*. 2017; 2017:3782401.

Abstract**HIGH FLOW NASAL CANNULA FOR CHILDREN WITH RESPIRATORY DISTRESS
IN THE COVID-19 PANDEMIC**

High Flow Nasal Cannula (HFNC) is increasingly being used in emergency practice and critical care for both neonates, children and adults with respiratory failure because of its compact size, easy to use and many other benefits. This article summarizes the current knowledge on HFNC such as mechanism of action, benefits, safety and clinical efficacy, indications, contraindications and complications in the treatment of respiratory failure due to different causes. The obvious benefits of HFNC are providing higher oxygen concentration and flow, maximally warming and humidifying inspiratory air, altered nasopharynx air washout, good tolerability, and reduced respiratory work... Since the covid-19 pandemic appeared and spread all over the world, HFNC has been one of the types of non-invasive ventilators that have been put into effective treatment for patients with pneumonia caused by SARS-COV-2. HFNC may reduce the need for intubation in COVID-19 patients, and it may reduce length of stay in the ICU, and prevent complications associated with invasive mechanical ventilation. Some concerns about HFNC that can increase respiratory droplets dispersion for covid-19 patients are also mentioned in order to select the right patient for increasing safety for physicians and staff during care for COVID-19 patients.

Keyword: *HFNC, covid-19, children respiratory failure*

NHÂN MỘT CA VIÊM PHỔI KẼ TIẾN TRIỂN NHANH VIÊM DA CƠ, ĐIỂM LẠI CÁC NGHIÊN CỨU LỰA CHỌN THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH PHỔI KẼ VIÊM DA CƠ HIỆN CÓ

Vũ Thị Thu Trang
Trần Quang Bằng
Vũ Văn Giáp
Phan Thu Phương

Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Viêm da cơ là hình thái viêm cơ tự miễn hay gặp nhất, thường được đặc trưng bởi tình trạng viêm cơ kèm theo tổn thương trên da và các tổn thương các cơ quan khác, trong đó có tổn thương phổi, mà quan trọng nhất là bệnh lý phổi kẽ. Tỷ lệ mắc bệnh phổi kẽ thay đổi trong khoảng từ 20 - 80% bệnh nhân viêm da cơ và viêm da cơ, trong đó có một tỷ lệ không nhỏ (37,5%) bệnh nhân có bệnh phổi kẽ khởi phát trước tình trạng viêm cơ. Tiến triển tự nhiên cũng như mức độ nặng của bệnh phổi kẽ trong nhóm bệnh lý viêm cơ tự miễn nói chung và bệnh lý viêm da cơ nói riêng, thay đổi phụ thuộc vào từng thể lâm sàng, cận lâm sàng nhất định, tương ứng với chiến lược điều trị khác nhau. Mặc dù vậy, cho đến nay, vẫn chưa có một hướng dẫn điều trị cụ thể cho bệnh lý viêm da cơ có tổn thương phổi kẽ, và việc quản lý các bệnh nhân này chủ yếu dựa trên kết quả từ các chuỗi ca bệnh hồi cứu cũng như ý kiến của các chuyên gia. Điều này dẫn tới sự khó khăn đáng kể trong việc lựa chọn các phương án điều trị tối ưu đặc biệt trong các trường hợp tổn thương phổi kẽ tiến triển nhanh. Chúng tôi xin trình bày dưới đây một trường hợp ca lâm sàng viêm da cơ có tổn thương phổi kẽ tiến triển nhanh, dù đã được chẩn đoán, khởi động điều trị kịp thời nhưng bệnh nhân vẫn kháng lại với hầu hết các điều trị cơ bản hiện tại và tử vong, để lại nhiều trăn trở và tiếc nuối.

Tác giả chịu trách nhiệm:

Vũ Thị Thu Trang

Đại học Y Hà Nội

Email: trangvu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/08/2021

Ngày phản biện: 25/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 02/11/2021

Từ khóa: Viêm phổi kẽ, viêm da cơ, hội chứng kháng synthetase, viêm phổi kẽ cấp tính, viêm phổi kẽ tiến triển nhanh, viêm phổi kẽ kháng trị. .

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm da cơ là hình thái viêm cơ tự miễn hay gặp nhất, thường được đặc trưng bởi tình trạng viêm cơ kèm theo tổn thương trên da và các tổn thương các cơ quan khác, trong đó có

tổn thương phổi, mà quan trọng nhất là bệnh lý phổi kẽ. Tỷ lệ mắc bệnh phổi kẽ thay đổi trong khoảng từ 20 - 80% bệnh nhân viêm da cơ và viêm da cơ, trong đó có một tỷ lệ không nhỏ (37,5%) bệnh nhân có bệnh phổi kẽ khởi

phát trước tình trạng viêm cơ [1], [2]. Tiến triển tự nhiên cũng như mức độ nặng của bệnh phổi kẽ trong nhóm bệnh lý viêm cơ tự miễn nói chung và bệnh lý viêm da cơ nói riêng, thay đổi phụ thuộc vào từng thể lâm sàng, cận lâm sàng nhất định, tương ứng với chiến lược điều trị khác nhau [3], [4] dermatomyositis (DM do diễn tiến tự nhiên và sự đáp ứng điều trị là rất thay đổi giữa các bệnh nhân viêm da cơ - viêm phổi kẽ (DM-ILD), việc đánh giá tiên lượng là bước then chốt trước khi bắt đầu quản lý ở đối tượng này, trong đó nhấn mạnh đến vai trò của việc phân tích các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng và đặc biệt là các dấu ấn miễn dịch. Mặc dù vậy, cho đến nay, vẫn chưa có một hướng dẫn điều trị cụ thể cho bệnh lý viêm da cơ có tổn thương phổi kẽ, và việc quản lý các bệnh nhân này chủ yếu dựa trên kết quả từ các chuỗi ca bệnh hồi cứu cũng như ý kiến của các chuyên gia [5] Điều này dẫn tới sự khó khăn đáng kể trong việc lựa chọn các phương án điều trị tối ưu đặc biệt trong các trường hợp tổn thương phổi kẽ tiến triển nhanh. Các dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu quan sát gợi ý rằng việc lựa chọn phương pháp điều trị khởi đầu nên phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh phổi kẽ cũng như từng bệnh cảnh lâm sàng nhất định, và không có các bằng chứng đủ mạnh liên quan tới việc ưu tiên một loại thuốc nhất định nào hơn so với các loại khác. Bệnh phổi kẽ tiến triển nhanh và nặng đòi hỏi một phác đồ điều trị phối hợp các thuốc ức chế miễn dịch tích cực như là liều cao Glucocorticoid (GC), Cyclophosphamide (CYC), chất ức chế calcineurin (CNI), hoặc Rituximab (RTX) trong trường hợp kháng lại các liệu pháp truyền thống. Trong khi đó, các dạng bệnh phổi kẽ mạn tính ổn định hoặc tiến triển chậm có thể được quản lý tốt nhất chỉ với corticosteroids liều thấp và/hoặc thuốc ức chế miễn dịch đường uống dài hạn (MMF hoặc AZA), hoặc thậm chí có thể theo dõi mà không cần dùng thuốc. Chúng tôi xin báo cáo một trường hợp

viêm da cơ – viêm phổi kẽ tiến triển nhanh, để thấy được phần nào sự khó khăn đã nhắc tới mà các bác sĩ lâm sàng thường xuyên phải đối mặt, không chỉ ở riêng chẩn đoán, mà là chọn lựa phương pháp điều trị, phù hợp với từng trường hợp nhất định, khi phải tính đến cả diễn tiến phức tạp, đáp ứng khó dự đoán của bệnh, cũng như điều kiện hiện tại ở Việt Nam.

2. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân Nữ, 46 tuổi, nhập viện vì khó thở, diễn biến trong vòng 10 ngày trước khi vào viện. Tháng 3 năm 2021, bệnh nhân xuất hiện sưng đau các khớp nhỏ nhờ hai bàn tay, đau kiểu viêm, kèm theo tê bì, tím các đầu ngón tay, ngón chân khi tiếp xúc với lạnh. Bệnh nhân đã được chẩn đoán là Viêm khớp dạng thấp, điều trị thuốc không rõ loại, sau đó chuyển sang dùng nhiều loại thuốc nam, thuốc bắc thì đỡ ít. Tháng 7 năm 2021 bệnh nhân xuất hiện thêm ban đỏ vùng ngực, lưng bên cạnh các triệu chứng tại khớp và đến khám tại 1 cơ sở y tế được chẩn đoán: Theo dõi bệnh lý hệ thống, và điều trị Methylprednisolon 16mg/ngày, Hydroxychloroquin 200mg/ngày. Bệnh nhân dùng thuốc 10 ngày sau đó tự bỏ thuốc.

Ngày 1 tháng 9 năm 2021, Bệnh nhân bắt đầu xuất hiện mệt mỏi nhiều, khó thở, tăng lên khi gắng sức; kèm ho khan; sưng đau nhiều khớp nhỏ, nhờ đối xứng 2 bên kèm; xuất hiện nhiều tổn thương da tăng lên ở vùng lưng, khuỷu tay hai bên. Sau 10 ngày, bệnh nhân khó thở tăng lên nhiều, khó thở cả khi nghỉ ngơi, phải nhập viện cấp cứu. Tại thời điểm nhập viện, bệnh nhân suy hô hấp nặng, SpO₂ 95% khi thở oxy mask túi 15 lít/phút (sau đó đã được chuyển sang thở máy không xâm nhập với FiO₂: 80%); ho khan; với tổn thương da nhiều vị trí (hình 1), đau khớp kiểu viêm; không sốt (thân nhiệt: 37 độ C), mạch: 110 lần/phút, Huyết áp: 120/70 mmHg, không phù, phổi nhiều ran nổ hai bên, tim nhịp đều. các tiếng tim rõ.



Hình 1. Tổn thương da ở bệnh nhân

XÉT NGHIỆM BAN ĐẦU

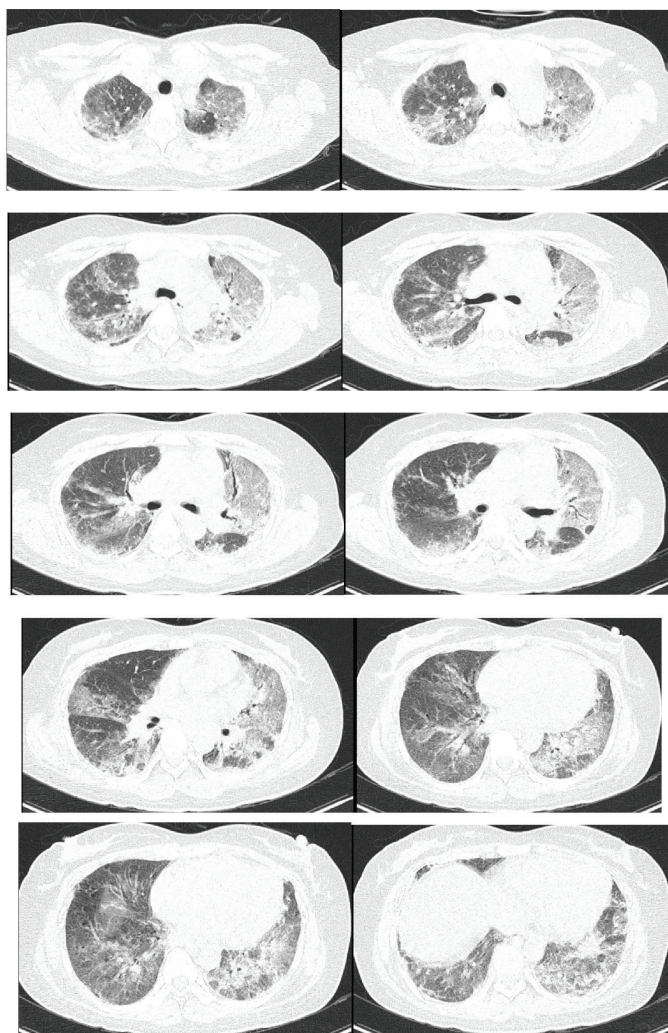
TPTTBMNV		SHM			
Hb (g/L)	96 (120 – 160)	Creatinin (μmol/L)	47 (59-104)	C3 (g/L)	1,22 (0,9-1,8)
WBC (G/L)	8,16 (4 – 10)	GOT (U/L)	83 (<37)	C4 (g/L)	0,38 (0,1 – 0,4)
NEUT%	88,4 (45-75)	GPT (U/L)	83 (<41)	RF	10 (<14)
PLT	312 (150-400)	Albumin (g/L)	32,2 (35-52)	Na/K/Cl (mmol/L)	138/3,8/97
CRP (mg/dL)	3,905 (< 0,5)	Protein (g/L)	65,5 (66-87)	Troponin T (ng/L)	21 (≤ 14)
Pro-calcitonin (ng/ml)	0,093 (<0,05)	CK (U/L)	111 (38 – 174)		

KHÍ MÁU ĐỘNG MẠCH (Thở BiPAP I/E: 8/4, FiO2: 75%)		ĐÔNG MÁU CƠ BẢN	
FiO ₂ (%)	75	PT(s)	10,6
pH	7,43	PT (%)	120 (70 - 140)
PaCO ₂	43	PT – INR	0,89 (0,85 – 1.2)
PaO ₂	85	D-dimer (mg/L)	2,4 (<0,48)
HCO ₃ ⁻	28,5		
SaO ₂	97		
P/F	113		

XÉT NGHIỆM MIỄN DỊCH			
Các XN cơ bản		Bộ xét nghiệm Viêm da cơ	
Anti ANA	Âm tính	Anti MDA5	Dương tính
Anti dsDNA	Âm tính	Anti PL-7	Dương tính
Anti Sm	Âm tính	Anti PL-12	Dương tính
Anti RNP	Âm tính	Anti Mi-2beta	Dương tính
Anti Scl70	Âm tính	Anti Ku	Dương tính
Anti Jo-1	Âm tính	Anti SRP	Dương tính
Các Kháng thể khác		Anti Pm-Scl75	Dương tính
		Âm tính	

Điện tim: nhịp xoang đều, tần số 110 lần/phút.

Chẩn đoán hình ảnh lồng ngực: CLVT ngực tại thời điểm ngày 11/09: Tổn thương kính mờ, đồng đặc lan tỏa cả 2 bên phổi (Theo dõi tổn thương phổi kẽ cấp tính – AIP) (hình dưới)



Hình 2. Phim CLVT lồng ngực tại thời điểm nhập viện (12/09)

XÉT NGHIỆM VI SINH	
Dịch ty hầu: Influenza virus A, B test nhanh	Âm tính
Đờm: Vi khuẩn nhuộm soi, Vi khuẩn nuôi cấy AFB, PCR-MTB, genXpert – MTB Vi nấm soi tươi, Vi nấm nuôi cấy Pneumocystic jirovecii nhuộm soi	Âm tính
Máu: HIV Ab, HBsAg, HCV Ab Strongyloides stercoralis (Giun lươn) Ab CMV IgM, EBV IgM	Âm tính

Bệnh nhân được chẩn đoán: Suy hô hấp - Viêm da cơ có hội chứng kháng synthetase với tổn thương phổi kẽ dạng AIP mức độ nặng, tiến triển nhanh.

2 ngày đầu sau nhập viện, bệnh nhân được điều trị:

- Hỗ trợ hô hấp: thở máy không xâm nhập BiPAP I/E: 8/4, FiO2: 75%
- Corticosteroid: 80 mg/ngày (tương đương prednisone liều tấn công: 2 mg/kg/ngày)
- Kháng sinh (Imipenem/cilastatin 3 g/ngày + Levofloxacin 1g/ngày)

Sau đó, từ ngày thứ 3 sau nhập viện, bệnh nhân đã được điều trị:

- Glucocorticoid (GC) liều xung (Methylprednisolone 1000 mg/ngày x 3 ngày) sau chuyển sang liều duy trì Methylprednisolon 80 mg/ngày (tương đương với liều cao prednisone: 2 mg/kg/ngày) và

- Thuốc ức chế miễn dịch: MMF (Mycophenolate Mofeti) khởi đầu 2g/ngày sau đó tăng lên 3g/ngày.

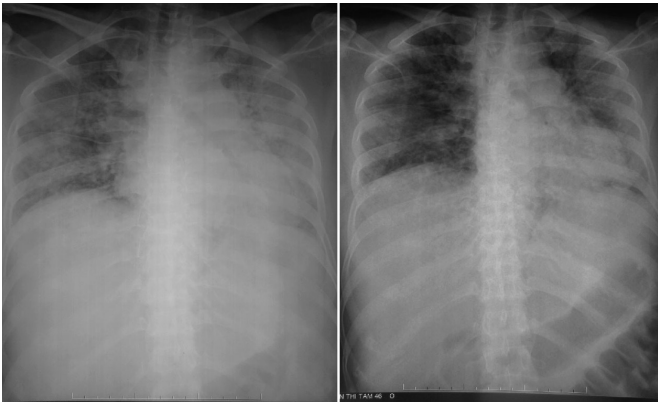
- Tiếp tục duy trì kháng sinh tĩnh mạch (Imipenem, Levofloxacin) đủ 7 - 10 ngày sau chuyển sang điều trị dự phòng PJP bằng Sulfamethoxazole/Trimethoprim 960 mg/ngày.

- Dự phòng xuất huyết tiêu hóa bằng thuốc ức chế bơm proton (PPI): Esomeprazole 40 mg/ngày.

- Dự phòng huyết khối tĩnh mạch bằng Enoxaparin tiêm dưới da 40 mg/ngày.

- Tập luyện phục hồi chức năng hô hấp, vận động tại giường.

Trong vòng 2 tuần sau khi hoàn tất liều pulse GC tình trạng lâm sàng của bệnh nhân có cải thiện: với FiO2 đã giảm dần từ 80% (thời điểm khi nhập viện) xuống còn 50%; phim Xquang chụp tại giường: tổn thương phổi có cải thiện theo thời gian.



Hình 3: Tổn thương phổi có xu hướng giảm dần trong vòng 2 tuần sau liều pulse GC: hình bên trái: phim chụp ngày 17/09, hình bên phải: phim chụp ngày 27/09

Đến ngày 30/09/2021, bệnh nhân có dấu hiệu tiến triển xấu với suy hô hấp tăng dần với FiO₂ tăng từ 60% lên 100% để duy trì oxy hóa máu, tuy nhiên không có bằng chứng của nhiễm trùng: không sốt, chỉ ho khạc ít đờm trắng trong, xét nghiệm viêm trong giới hạn bình thường, Pro-calcitonin làm lại: 0,095 ng/ml.

Sau khi tiến hành hội chẩn đa chuyên khoa về bệnh phổi kẽ lần 2, bệnh nhân được thay đổi phác đồ ức chế miễn dịch sang truyền tĩnh mạch Cyclophosphamid với liều 750 mg (tương ứng với 0,5 g/m² da), tiếp tục duy trì Glucocorticoid liều tấn công (Methylprednisolon 80 mg/ngày). Đồng thời thêm kháng sinh chống nấm Itraconazole 200 mg/ngày (bên cạnh Sulfamethoxazole/Trimethoprim 960 mg/ngày).

Tuy nhiên, tình trạng bệnh nhân không cải thiện, tiếp tục duy trì thở máy không xâm nhập với FiO₂: 90 - 100 %. Ngày 04/10/2021, bệnh nhân cấy đờm ra *Klebsiella pneumonia* nhạy với Imipenem và Levofloxacin. Bệnh nhân được dùng lại kháng sinh truyền tĩnh mạch: Imipenem, Levofloxacin.

Ngày 07/10/2021, bệnh nhân xuất hiện nhiều cơn hồi hộp đánh trống ngực, mạch nhanh 190 - 200 lần/phút, khó thở tăng, với điện tâm đồ cho thấy các cơn nhịp nhanh nhĩ tần số 190 - 200 chu kỳ/phút. Bệnh nhân đã được xử trí cấp cứu bằng Digoxin tiêm tĩnh mạch chậm, nhưng không cải thiện, sau đó được truyền tĩnh mạch Amiodarone thì đáp ứng, với nhịp tim duy trì từ 120 - 140 lần/phút. Tuy nhiên tình trạng suy hô hấp xấu hơn, nhịp thở 50 lần/phút với FiO₂ 100% chỉ duy trì SpO₂ 88 - 92%. Sau đó, với tiên lượng rất xấu, nguy cơ tử vong cao, gia đình bệnh nhân xin cho bệnh nhân ra viện, bệnh nhân tử vong tại nhà.

3. BÀN LUẬN

Ở thời điểm hiện tại, vẫn chưa có các đồng thuận về quản lý bệnh phổi kẽ trong bệnh lý viêm cơ tự miễn, việc điều trị các trường hợp

này chủ yếu dựa trên các nghiên cứu hồi cứu và ý kiến của các chuyên gia [5].

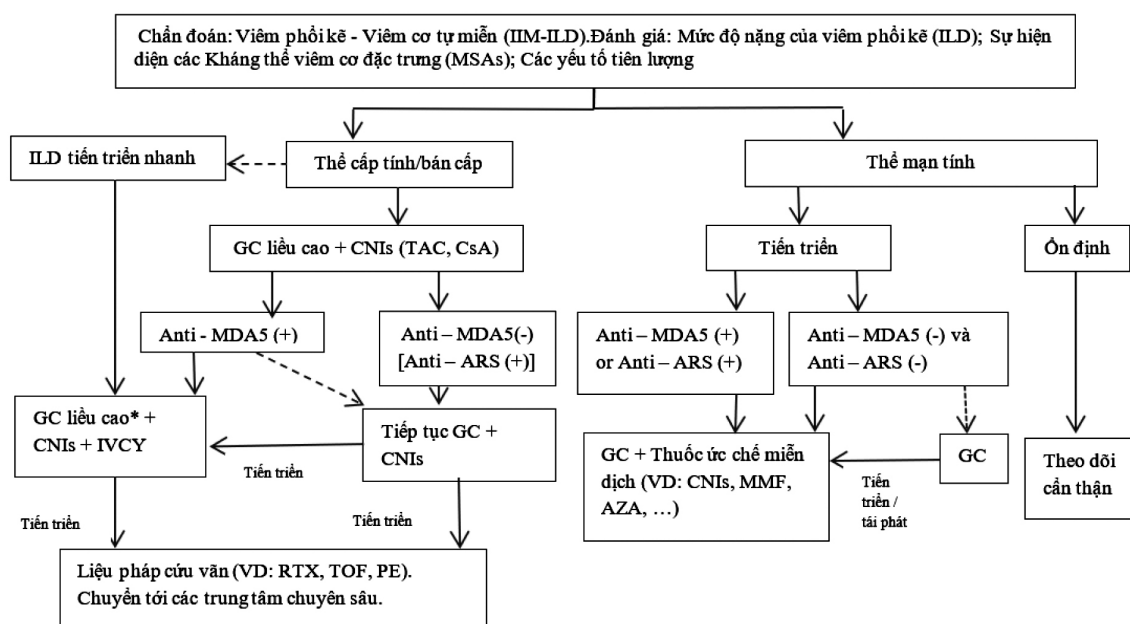
Do diễn tiến tự nhiên và sự đáp ứng điều trị là rất thay đổi giữa các bệnh nhân viêm da cơ - viêm phổi kẽ (DM-ILD), việc đánh giá tiên lượng là bước then chốt trước khi bắt đầu quản lý ở đối tượng này, trong đó nhấn mạnh đến vai trò của việc phân tích các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng và đặc biệt là các dấu ấn miễn dịch. Bệnh phổi kẽ trong viêm da cơ (PM-ILD) dường như đáp ứng với các phương pháp điều trị truyền thống tốt hơn so với bệnh phổi kẽ trong viêm da cơ (DM-ILD) [3], [4]. Đối với trường hợp viêm da cơ - viêm phổi kẽ (PM-ILD), kháng thể kháng MDA5 - một loại kháng thể viêm cơ đặc hiệu liên quan tới thể lâm sàng này - thường đi kèm với tổn thương loét da, diễn tiến nhanh với biểu hiện bệnh phổi kẽ cấp/bán cấp nặng, kháng lại với glucocorticoid, và có tiên lượng tồi [5], [6]. Ngược lại, các kháng thể kháng aminoacyl tRNA synthetase, một nhóm tự kháng thể liên quan tới hội chứng kháng synthetase (ASS), thường tiên lượng khả năng đáp ứng tốt với điều trị nói chung và GC nói riêng dù đi kèm với nguy cơ tái phát bệnh cao hơn [7-9]. Trong đó, kháng thể kháng PL7 (Anti-PL7) và kháng thể kháng PL12 (Anti-PL12) thường đi kèm với tổn thương phổi kẽ nặng hơn, nhất là khi so sánh với kháng thể kháng Jo-1 (Anti Jo-1) [10-12].

Các dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu quan sát gợi ý rằng việc lựa chọn phương pháp điều trị khởi đầu nên phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh phổi kẽ cũng như từng bệnh cảnh lâm sàng nhất định, và không có các bằng chứng đủ mạnh liên quan tới việc ưu tiên một loại thuốc nhất định nào hơn so với các loại khác. Bệnh phổi kẽ tiến triển nhanh và nặng đòi hỏi một phác đồ điều trị phối hợp các thuốc ức chế miễn dịch tích cực như là liều cao GC, Cyclophosphamide (CYC), chất ức chế calcineurin (CNI), hoặc Rituximab (RTX) trong

trường hợp kháng lại các liệu pháp truyền thống. Trong khi đó, các dạng bệnh phổi kẽ mạn tính ổn định hoặc tiến triển chậm có thể được quản lý tốt nhất chỉ với corticosteroids liều thấp và/hoặc thuốc ức chế miễn dịch đường uống dài hạn (MMF hoặc AZA), hoặc thậm chí có thể

theo dõi mà không cần dùng thuốc.

Gần đây, Fujisawa và cộng sự (2021) đã đề xuất 1 phác đồ tiếp cận điều trị với các trường hợp bệnh phổi kẽ trong bệnh lý viêm cơ tự miễn [13].



*Chú thích: *Methylprednisolon liều xung (1000 mg/ngày x 3 ngày) nên được cân nhắc cho các trường hợp ILD nặng. IIM-ILD: viêm phổi kẽ - viêm cơ tự miễn, ILD: viêm phổi kẽ, MSAs: kháng thể viêm cơ đặc trưng; GC: glucocorticoid; CNIs – chất ức chế calcineurin; TAC – Tacrolimus; CsA – Cyclosporin A; MDA5: Melanoma differentiation – associated gene 5; ARS – aminoacyl tRNA synthetase, IVCY - Cyclophosphamide truyền tĩnh mạch; MMF - Mycophenolate mofetil; AZA – Azathioprine; RTX – Rituximab; TOF – tofacitinib; PE – trao đổi huyết tương.*

Hình 4. Lựa chọn điều trị ở bệnh nhân Viêm phổi kẽ trong bệnh lý viêm cơ tự miễn (IIM - ILD) theo Fujisawa và cộng sự (2021)

CORTICOSTEROID (GC): Mặc dù các bằng chứng còn ít, cũng như chưa có các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng để đánh giá hiệu quả, GC nhìn chung vẫn được coi là điều trị nền tảng, hay nói cách khác là lựa chọn đầu tay trong bệnh lý phổi kẽ trong bệnh mô liên kết nói chung, và trong viêm phổi kẽ - viêm cơ tự miễn nói riêng [14], [15]. Trong nhóm bệnh lý phổi kẽ - viêm cơ tự miễn, GC thường được bắt đầu với liều tương ứng prednisone 1 - 2 mg/kg/ngày trong 4 - 8 tuần, sau đó được giảm dần liều một cách từ từ trong các tháng tiếp theo. Các trường hợp bệnh lý phổi kẽ nặng hoặc có kèm tổn thương

cơ nặng, liều xung (pulse) methylprednisolone truyền tĩnh mạch 0,5 - 1g/ngày x 3 ngày, tại thời điểm ban đầu có thể có lợi ích nhất định [14], [16], [17]. Ngoài các dấu ấn miễn dịch như trình bày ở trên, một trong những cách để dự đoán khả năng đáp ứng với GC là dựa vào hình thái tổn thương phổi kẽ. GC có thể có hiệu quả đáng kể đặc biệt trong các dạng tổn thương như viêm phổi kẽ cấp tính (AIP) hoặc NSIP, OP - những dạng tổn thương với sự tăng sinh nhiều tế bào viêm hơn là tình trạng xơ hóa.

Nhìn chung, GC được sử dụng ban đầu với liều trung bình tới cao, thậm chí liều xung nhằm

đạt được sự cải thiện nhanh chóng về các triệu chứng lâm sàng cũng như tổn thương phổi. Các thuốc ức chế miễn dịch thường được phối hợp đặc biệt ở các bệnh nhân không đáp ứng GC và để giảm tác dụng phụ liên quan tới GC. Khi các thuốc ức chế miễn dịch được bổ sung và điều chỉnh, GC được giảm liều dần tới liều duy trì thấp nhất có thể để hạn chế độc tính tích lũy. Trong nhiều trường hợp, thậm chí có thể ngừng hoàn toàn GC [18], [19].

Các phân tích gộp gần đây cho thấy hiệu quả của GC đơn độc đạt > 80% ở các bệnh nhân viêm phổi kẽ - viêm cơ tự miễn thể tiến triển mạn tính, trong khi đó ở các dạng tiến triển nhanh, tỉ lệ đáp ứng với GC đơn độc chỉ khoảng 50% [13], [20], [21]. Do đó, với các thể tiến triển nhanh, thường bắt đầu sử dụng phối hợp đồng thời GC và các thuốc ức chế miễn dịch khác [13].

CÁC THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH: Hầu hết các thuốc ức chế miễn dịch cho đến nay được sử dụng với mức độ bằng chứng thấp ở các bệnh nhân bệnh phổi kẽ trong bệnh viêm cơ tự miễn, bao gồm các thuốc kháng chuyển hóa, các thuốc ức chế calcineurin, cyclophosphamide, rituximab và IVIG cũng như các thuốc sinh học khác như infliximab [13].

Các thuốc kháng chuyển hóa: Các thuốc kháng chuyển hóa thường dùng bao gồm azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF) và methotrexate; các thuốc này tác động tới sự sinh tổng hợp của purine và kiểm soát sự tăng sinh và hoạt hóa các tế bào T [22].

Mycophenolate mofetil (MMF): thuốc ức chế sự tăng sinh tế bào lympho B, T. MMF chứng tỏ hiệu quả ở khoảng 80% các trường hợp viêm phổi kẽ - viêm cơ tự miễn mạn tính trong các nghiên cứu hồi cứu, 23 - 25 và ngày càng được sử dụng nhiều hơn do có nhiều dữ liệu ủng hộ về lợi ích - nguy cơ. MMF thường được bắt đầu với liều thấp (250 - 500 mg x 2 lần/ngày), và điều chỉnh dưới sự giám sát chặt

chế tới liều đích là 1 - 1,5 g x 2 lần/ngày nếu dung nạp.

Nghiên cứu của tác giả Mira-Avandano cho thấy tính hiệu quả tương đương giữa CYC đường uống, AZA và MMF trong PM/DM-ILD và ASS-ILD, và từ đó đi đến kết luận rằng cả 3 loại thuốc này đều hữu dụng trong việc ổn định chức năng phổi và cho phép giảm liều GC. Gần đây, một nghiên cứu của tác giả Huapaya và cộng sự với 66 bệnh nhân được dùng AZA, 44 được dùng MMF, phối hợp với GC cho thấy sự cải thiện FVC (%) một cách đáng kể và tương đương giữa 2 nhóm. Sự cải thiện về DLCO (%) cũng được quan sát thấy ở nhóm dùng AZA. Sau 36 tháng, nhóm được điều trị với AZA có liều GC duy trì thấp hơn so với nhóm MMF, mặc dù các tác dụng phụ gặp với tần suất cao hơn [27].

Azathioprine (AZA): thuốc chống chuyển hóa có cấu trúc purine, thường được dùng đường uống với liều 2 - 3 mg/kg/ngày, là thuốc được dung nạp tốt, có nhiều dữ liệu về tính an toàn. Trong các nghiên cứu hồi cứu, tính hiệu quả của AZA được báo cáo ở khoảng 2/3 các trường hợp viêm phổi kẽ - viêm cơ tự miễn mạn tính, hầu hết thường được sử dụng như là một chất để giảm liều corticoid hoặc là liệu pháp điều trị duy trì [21], [23], [24].

Methotrexate: một thuốc kháng folate được sử dụng rộng rãi trong quản lý các biểu hiện thấp khớp của IIM (105), với liều 0,2 - 0,3 mg/kg/tuần đường uống hoặc đường tiêm thường ít được dùng ở các bệnh nhân ILD do nguy cơ gây viêm phổi kẽ do thuốc [28].

Cyclophosphamide (CYC): Đây là thuốc loại alkylant làm giảm mạnh lympho bào và do đó làm giảm sự sản xuất tự kháng thể trong bệnh lý viêm cơ tự miễn. CYC thường chỉ được dùng trong thời gian ngắn, giới hạn ở những thể IIM-ILDs nặng, tiến triển nhanh và ở những trường hợp kháng trị với GC, do độc tính đáng kể của CYC (như ức chế tủy xương, tăng nguy

cơ nhiễm trùng, nguy cơ ung thư, độc tính trên bàng quang,...). Một nghiên cứu tổng quan hệ thống đã chứng minh rằng CYC đường uống hoặc đường tĩnh mạch giúp cải thiện các xét nghiệm thăm dò chức năng hô hấp và điểm số HRCT ở một tỷ lệ lớn bệnh nhân sau lộ trình 6 tháng hoặc 12 tháng, cũng như đi kèm với cải thiện tỷ lệ sống sót [26], [29-31]]. Ngược lại, nghiên cứu của Meyer và cộng sự không tìm thấy sự cải thiện đáng kể trong các thăm dò chức năng hô hấp và điểm HRCT sau khi điều trị CYC, gợi ý rằng hiệu quả CYC dường như cao hơn nếu được bắt đầu ở giai đoạn sớm của bệnh. Không có các phân tích dưới nhóm được thực hiện để xác định hiệu quả của CYC ở các bệnh nhân có hội chứng kháng synthetase (ASSD).³² Khó có thể đánh giá hiệu quả của CYC do chỉ định dùng thường giới hạn ở các trường hợp bệnh nặng; tuy nhiên, ít nhất 1/3 các trường hợp có thể đáp ứng với điều trị.¹³ Mặc dù CYC dạng uống hoặc dạng truyền đều có hiệu quả tương đương nhau, nhưng dạng truyền thường được lựa chọn do an toàn và ít độc tính hơn so với dạng uống. Phác đồ truyền CYC tĩnh mạch thường được áp dụng là phác đồ 6 tháng với liều CYC từ 0,6 - 0,7 g/m² da mỗi tháng truyền 1 lần. Liều đầu tiên thường thấp hơn một chút, khoảng 0,5 g/m² da, và các liều sau được điều chỉnh dựa trên mức độ dung nạp và số lượng bạch cầu thấp nhất của bệnh nhân. Liều tối đa một lần có thể tới 0,75 - 1 g/m² da. Gần đây, một số tác giả khuyến nghị sử dụng phác đồ truyền tĩnh mạch với liều thấp hơn (dùng 6 đợt cách nhau mỗi 2 tuần với liều 500 mg/đợt) có thể có hiệu quả không khác biệt, đồng thời giảm được độc tính tích lũy. Cho đến thời điểm hiện tại, chưa có các nghiên cứu rõ ràng về việc có thể sử dụng lặp lại phác đồ trên hay không trong các trường hợp bệnh tái phát hoặc tiến triển sau một thời gian ổn định, việc sử dụng chủ yếu mới dựa vào kinh nghiệm.

Nhóm thuốc CNI (Thuốc ức chế Calcineurin): Tacrolimus và Cyclosporin A tác

động lên sự hoạt hóa tế bào T, và được sử dụng rộng rãi trong ghép tạng đặc. Nhiều nghiên cứu hồi cứu liên quan tới cả cyclosporine và tacrolimus đã gợi ý sự hiệu quả của chúng trong điều trị IIM-ILD. Trong một nghiên cứu gồm một loạt các bệnh nhân IIM-ILD mạn tính, hiệu quả của cyclosporine A được tìm thấy ở khoảng 75% trường hợp [13]. Trong một nghiên cứu khác, 94% bệnh nhân IIM-ILD thất bại với liệu pháp truyền thống đã đáp ứng với tacrolimus, với sự giảm tới 65% liều prednisone sử dụng hàng ngày, và các bệnh nhân viêm đa cơ có đáp ứng tốt hơn so với viêm da cơ [4]. Độc tính trên thận và mạch máu là những yếu tố chủ yếu làm hạn chế việc sử dụng thuốc này ở các bệnh nhân IIM-ILD. Cyclosporin A thường được dùng với liều 3 mg/kg/ngày (điều chỉnh để đạt nồng độ đáy trong máu từ 100 - 200 ng/ml), tacrolimus: 0,075 mg/kg/lần x 2 lần/ngày (điều chỉnh để đạt nồng độ đáy từ 5 - 20 ng/ml).

Rituximab: Rituximab là một kháng thể kháng CD20 đơn dòng dạng khảm (chimeric) tác động tới các tế bào lympho B trong mọi giai đoạn phát triển từ tế bào gốc và tương bào. Do vậy, khi dùng thuốc, số lượng tế bào lympho B sẽ giảm. Một loạt các nghiên cứu hồi cứu gần đây đã cho thấy các kết quả đầy hứa hẹn của rituximab trong điều trị IIM - ILD, đặc biệt là ở hội chứng kháng synthetase [33 - 35] bao gồm các trường hợp được coi là kháng trị với liệu pháp đầu tay [33], hoặc những trường hợp khởi phát ILD cấp tính [34]. Hiệu quả của Rituximab trong IIM-ILD thậm chí có thể cao hơn so với các CTD - ILD khác [33], [35]. Do đó, Rituximab đã trở thành thuốc được lựa chọn trong quản lý các trường hợp IIM-ILD kháng trị hoặc ILD tiến triển nhanh, mặc dù mức độ bằng chứng còn thấp. Rituximab hiện đang được tiến hành nghiên cứu trong 1 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng để so sánh hiệu quả so với truyền CYC ở các hình thái khác nhau của CTD - ILD. Phác đồ Rituximab được khuyến cáo hiện

tại là truyền tĩnh mạch 500 - 1000 mg vào ngày 0 và ngày 14, vẫn nên phối hợp với GC và CYC. Thuốc có thể được nhắc lại sau 6 - 12 tháng.

IVIG: Mặc dù thường được coi là có hiệu quả trên tổn thương cơ và không tác động trực tiếp tới bệnh lý phổi, trong một nghiên cứu hồi cứu ở 17 bệnh nhân với hội chứng kháng synthetase (ARS), việc sử dụng IVIG cho thấy có đóng góp vào sự cải thiện FVC và DLCO, trong khi liều prednisone trung bình giảm dần theo thời gian.³⁶ Với các dữ liệu hiện tại, IVIG có thể được xem xét sử dụng cho các trường hợp viêm phổi kẽ tiến triển nhanh, trong các trường hợp kháng trị, hoặc khi có chống chỉ định với các thuốc ức chế miễn dịch [37 - 39]. Cần có thêm các nghiên cứu trong tương lai trước khi IVIG có thể được xem là 1 phương pháp điều trị cho IIM - ILD.

Trong ca lâm sàng này, ngay từ sớm sau khi tiếp cận, chúng tôi đã định hướng tới chẩn đoán Viêm phổi kẽ trong bệnh lý viêm da cơ có hội chứng kháng synthetase. Dựa trên diễn biến suy hô hấp mức độ nặng đòi hỏi phải thở máy không xâm nhập, tiến triển cấp tính, tổn thương phổi kẽ dạng AIP trên HRCT, cũng như các tổn thương da đặc hiệu cho bệnh lý viêm phổi kẽ - viêm da cơ, đặc biệt là sau này với các xét nghiệm miễn dịch chuyên sâu khẳng định có mặt của các kháng thể kháng MDA5, kháng thể kháng PL - 7, PL - 12, cũng như kinh nghiệm điều trị một số trường hợp tương tự, chúng tôi đã tiên lượng đây là một trường hợp viêm phổi kẽ nặng, tiên lượng dè dặt với nguy cơ kháng trị, tử vong cao. Chính bởi vậy, hội chẩn đa chuyên ngành đã được tiến hành sớm, và quyết định điều trị tích cực nhất cho bệnh nhân với các phác đồ hiện có. Glucocorticoid liều xung (pulse) tĩnh mạch 1000 mg x 3 ngày đã được tán thành rộng rãi do khả năng cải thiện các triệu chứng lâm sàng và tổn thương phổi một cách nhanh chóng. Tuy nhiên, như đã đề cập ở trên, nguy cơ thất bại với glucocorticoid

đơn trị trong trường hợp này là rất cao, cũng như tình trạng nguy kịch của bệnh nhân tại thời điểm đó, bệnh nhân được phối hợp với MMF liều điều trị và nhanh chóng tăng lên liều tối đa 3g/ngày. Với những bệnh nhân dùng ức chế miễn dịch mạnh như vậy, nguy cơ nhiễm trùng là mối đe dọa rất lớn. Tại Việt Nam, nơi có tỉ lệ lưu hành vi khuẩn lao, kể cả trường hợp lao tiềm ẩn, là cao so với mặt bằng chung của khu vực và trên thế giới, đã khiến cho các bác sĩ nội khoa nói chung, đặc biệt các bác sĩ chuyên ngành hô hấp nói riêng, thường xuyên lo ngại và dè dặt khi sử dụng thuốc ức chế miễn dịch mạnh như Cyclophosphamide, đặc biệt trong trường hợp chưa loại trừ hoàn toàn được các nhiễm trùng cơ hội, trong đó có vi khuẩn lao. Chưa kể tình trạng vi sinh vật kháng thuốc của bệnh viện đang ngày càng gia tăng, dẫn tới sự lo ngại vấn đề bội nhiễm khi sử dụng ức chế miễn dịch mạnh và phối hợp, điều có thể khiến bệnh nhân diễn biến nặng nhanh chóng. Tiến triển trong vòng 2 tuần đầu của bệnh nhân tương đối thuận lợi, có lẽ chủ yếu là do tác dụng ban đầu của liều pulse GC, nhưng bắt đầu diễn tiến xấu đi sau đó. Sau khi tiến hành hội chẩn đa chuyên khoa lần 2, cũng như được sự đồng thuận của gia đình bệnh nhân, và cân nhắc rất kỹ nguy cơ - lợi ích, chúng tôi quyết định sử dụng phác đồ Cyclophosphamide truyền tĩnh mạch với liều 750 mg (tương ứng với liều 0,5 g/m² da) đồng thời với các liệu pháp khác như đã trình bày ở trên. Tuy nhiên diễn biến của bệnh nhân không được như mong muốn. Trên một bệnh nhân bệnh phổi kẽ đang đáp ứng với điều trị thuốc ức chế miễn dịch mà diễn tiến xấu, ngoài nguyên nhân do bản thân bệnh, cần phải tìm kiếm và loại trừ các nguyên nhân khác, trong đó gồm tình trạng nhiễm trùng (nhiễm trùng bệnh viện, lao, nấm,...) cũng như các biến cố nội khoa khác do tình trạng bệnh lý toàn thân nặng (như tắc mạch phổi, tràn khí màng phổi,...).

4. KẾT LUẬN

Viêm phổi kẽ trong bệnh lý viêm cơ tự miễn, đặc biệt là viêm da cơ, là nhóm bệnh lý phổi kẽ thường gặp, nhưng cho đến nay vẫn thách thức lớn trong chẩn đoán và điều trị, với tỷ lệ tử vong cao. Cho đến thời điểm hiện tại, vẫn chưa có một đồng thuận rộng rãi về việc điều trị cụ thể cho bệnh lý viêm da cơ có tổn thương phổi kẽ, cũng như không có các bằng chứng đủ mạnh liên quan tới việc ưu tiên một loại thuốc nhất định nào hơn so với các loại khác, và việc quản lý các bệnh nhân này chủ yếu dựa trên các nghiên cứu hồi cứu và ý kiến của các chuyên gia. Dù vậy, với các dữ liệu hiện có, trong các trường hợp viêm phổi kẽ - viêm da cơ mức độ nặng, tiến triển nhanh, tiên lượng xấu, việc sử dụng Glucocorticoid liều pulse kèm theo một thuốc ức chế miễn dịch mạnh, tác dụng nhanh (Rituximab hoặc Cyclophosphamid truyền tĩnh mạch,...), bên cạnh xem xét sử dụng thêm IVIG như một liệu pháp bắc cầu, có lẽ là một cách tiếp cận hợp lý.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fathi M, Vikgren J, Boijesen M, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: Longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. *Arthritis Care Res.* 2008;59(5):677-685. doi:10.1002/art.23571
2. Yamasaki Y, Yamada H, Ohkubo M, et al. Longterm survival and associated risk factors in patients with adult-onset idiopathic inflammatory myopathies and amyopathic dermatomyositis: experience in a single institute in Japan. *J Rheumatol.* 2011;38(8):1636-1643. doi:10.3899/jrheum.101002
3. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, et al. Prognostic Factors for Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. *PLOS ONE.* 2014;9(6):e98824. doi:10.1371/journal.pone.0098824
4. Sharma N, Putman MS, Vij R, Strek ME, Dua A. Myositis-associated Interstitial Lung Disease: Predictors of Failure of Conventional Treatment and Response to Tacrolimus in a US Cohort. *J Rheumatol.* 2017;44(11):1612-1618. doi:10.3899/jrheum.161217
5. Barba T, Fort R, Cottin V, et al. Treatment of idiopathic inflammatory myositis associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2019;18(2):113-122. doi:10.1016/j.autrev.2018.07.013
6. Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, et al. The prognostic value of HRCT in myositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2013;107(5):745-752. doi:10.1016/j.rmed.2013.01.014
7. Yoshifuji H, Fujii T, Kobayashi S, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity.* 2006;39(3):233-241. doi:10.1080/08916930600622884
8. Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, et al. Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. *Rheumatology.* 2010;49(9):1713-1719. doi:10.1093/rheumatology/keq149
9. Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, et al. Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2016;121:91-99. doi:10.1016/j.rmed.2016.10.019
10. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Huapaya JA, et al. A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with

- anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies. *Rheumatology*. 2017;56(6):999-1007. doi:10.1093/rheumatology/kex021
11. Lega J-C, Fabien N, Reynaud Q, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: A meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(9):883-891. doi:10.1016/j.autrev.2014.03.004
 12. Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburu A, et al. Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-ILM group. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(2):225-231. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.03.011
 13. Fujisawa T. Management of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. *Medicina (Mex)*. 2021;57(4):347. doi:10.3390/medicina57040347
 14. Cottin V, Thivolet-Béjui F, Reynaud-Gaubert M, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J*. 2003;22(2):245-250. doi:10.1183/09031936.03.00026703
 15. Huh JW, Kim DS, Lee CK, et al. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Respir Med*. 2007;101(8):1761-1769. doi:10.1016/j.rmed.2007.02.017
 16. Fischer A, Chartrand S. Assessment and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;32(1):2-21.
 17. Lee JS, Fischer A. Current and emerging treatment options for interstitial lung disease in patients with rheumatic disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(5):509-520. doi:10.1586/1744666X.2016.1139454
 18. Chung JH, Cox CW, Montner SM, et al. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Roentgenol*. 2018;210(2):307-313. doi:10.2214/AJR.17.18384
 19. Song JW, Do K-H, Kim M-Y, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and Radiologic Differences Between Idiopathic and Collagen Vascular Disease-Related Usual Interstitial Pneumonia. *CHEST*. 2009;136(1):23-30. doi:10.1378/chest.08-2572
 20. Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, et al. Anti-MDA5 Antibodies in a Large Mediterranean Population of Adults with Dermatomyositis. *J Immunol Res*. 2014;2014:e290797. doi:10.1155/2014/290797
 21. Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, et al. Long-term outcome of patients with polymyositis/dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *Br J Dermatol*. 2010;162(2):337-344. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09484.x
 22. Leitner J, Drobits K, Pickl WF, Majdic O, Zlabinger G, Steinberger P. The effects of Cyclosporine A and azathioprine on human T cells activated by different costimulatory signals. *Immunol Lett*. 2011;140(1):74-80. doi:10.1016/j.imlet.2011.06.010
 23. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev*. 2011;11(1):6-13. doi:10.1016/j.autrev.2011.06.007
 24. Morganroth PA, Kreider ME, Werth VP. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in dermatomyositis. *Arthritis Care Res*. 2010;62(10):1496-1501. doi:10.1002/acr.20212
 25. Fischer A, Brown KK, Bois RMD, et al. Mycophenolate Mofetil Improves Lung Function in Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease. *J*

- Rheumatol.* 2013;40(5):640-646. doi:10.3899/jrheum.121043
26. Mira-Avendano IC, Parambil JG, Yadav R, et al. A retrospective review of clinical features and treatment outcomes in steroid-resistant interstitial lung disease from polymyositis/dermatomyositis. *Respir Med.* 2013;107(6):890-896. doi:10.1016/j.rmed.2013.02.015
 27. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernandez I, et al. Long-Term Treatment With Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *CHEST.* 2019;156(5):896-906. doi:10.1016/j.chest.2019.05.023
 28. Sanner H, Aaløkken TM, Gran JT, Sjaastad I, Johansen B, Flatø B. Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):86-91. doi:10.1136/ard.2010.131433
 29. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard J-F. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: A series of 107 patients. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3439-3447. doi:10.1002/art.30513
 30. Ge Y, Peng Q, Zhang S, Zhou H, Lu X, Wang G. Cyclophosphamide treatment for idiopathic inflammatory myopathies and related interstitial lung disease: a systematic review. *Clin Rheumatol.* 2015;34(1):99-105. doi:10.1007/s10067-014-2803-z
 31. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology.* 2007;46(1):124-130. doi:10.1093/rheumatology/kel112
 32. Meyer O, Hayem G, Palazzo E, Crestani B, Debray MP, Ballard M. Interstitial lung disease due to polymyositis or dermatomyositis: effect of a 6-month course of i.v. pulse cyclophosphamide. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5):724.
 33. Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19(3):353-359. doi:10.1111/resp.12214
 34. Andersson H, Sem M, Lund MB, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology.* 2015;54(8):1420-1428. doi:10.1093/rheumatology/kev004
 35. Sharp C, McCabe M, Dodds N, et al. Rituximab in autoimmune connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Rheumatology.* 2016;55(7):1318-1324. doi:10.1093/rheumatology/kew195
 36. Huapaya JA, Hallowell R, Silhan L, et al. Long-term treatment with human immunoglobulin for antisynthetase syndrome-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2019;154:6-11. doi:10.1016/j.rmed.2019.05.012
 37. Diot E, Carmier D, Marquette D, Marchand-Adam S, Diot P, Lesire V. IV Immunoglobulin Might Be Considered as a First-line Treatment of Severe Interstitial Lung Disease Associated With Polymyositis. *CHEST.* 2011;140(2):562-563. doi:10.1378/chest.11-0492
 38. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis Associated With Severe Interstitial Lung Disease: Remission After Three Doses of IV Immunoglobulin. *CHEST.* 2011;139(2):441-443. doi:10.1378/chest.10-0360
 39. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung.* 2009;187(3):201-206. doi:10.1007/s00408-009-9146-6

NHÂN MỘT CA BỆNH NHIỄM CRYPTOCOCCUS Ở BỆNH NHÂN KHÔNG SUY GIẢM MIỄN DỊCH

Phan Thanh Thủy^{1,2}

Phan Thu Phương^{1,2}

Vũ Văn Giáp^{1,2}

¹ Trường Đại học Y Hà Nội.

² Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* là nhiễm trùng thường gặp ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch với tỷ lệ tử vong cao. Hiện nay đã có rất nhiều các nghiên cứu cũng như hướng dẫn điều trị nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* ở đối tượng nhiễm HIV hoặc đối tượng suy giảm miễn dịch khác. Tuy nhiên, các nghiên cứu về các trường hợp nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* ở đối tượng khoẻ mạnh không có suy giảm miễn dịch còn rất ít, chủ yếu là các báo cáo ca bệnh. Nguyên nhân tại sao những *Cryptococcus* có thể xâm nhập vào hệ miễn dịch của các đối tượng không suy giảm miễn dịch hiện vẫn chưa được làm rõ. Phương pháp điều trị nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* trên các đối tượng không suy giảm miễn dịch là amphoterin B, flucystocin, fluconazole. Sự khác biệt về đáp ứng điều trị, thời gian điều trị và tiên lượng ở những bệnh nhân nhiễm nấm *Cryptococcus* không suy giảm miễn dịch là một vấn đề cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để làm rõ.

Từ khóa: cryptococcosis, nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans*, không suy giảm miễn dịch

Tác giả chịu trách nhiệm:

Phan Thanh Thủy

Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai

Email: phanthuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 03/09/2021

Ngày phản biện: 27/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 04/11/2021

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* là một trong những nhiễm trùng nặng, thường gặp ở bệnh nhân có suy giảm miễn dịch tế bào, đặc biệt là trong bệnh AIDS, u lympho và ở những người ghép tạng. Việc nhiễm nấm ở những đối tượng không suy giảm miễn dịch thường hiếm gặp, chỉ được báo cáo ca bệnh [1]. Nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* có mối quan hệ trực tiếp giữa những người nuôi chim có tiếp xúc với phân chim bồ câu [2].

Đường vào của nấm *Cryptococcus* thường từ phổi với triệu chứng lâm sàng hết sức đa dạng, từ không triệu chứng đến tổn thương phổi nặng. Ngoài ra nấm *Cryptococcus* có thể gây bệnh ở

nhiều cơ quan như da, não, mắt, xương và mô mềm. Tiên lượng nhiễm nấm *Cryptococcus* kém với tỷ lệ tử vong là khoảng 20-30% những trường hợp viêm màng não do *Cryptococcus* ngay cả khi đã được điều trị kháng nấm kéo dài [1]. Nấm *Cryptococcus* có 3 dưới nhóm là *C. neoformans* var. *neoformans* (serotype D) là nhóm phổ biến, thường gặp những người bị suy giảm miễn dịch; *C. neoformans* var. *gattii* (serotypes B - C) thường gặp vùng cận nhiệt đới (chủ yếu ở châu Phi) và *C. neoformans* var. *grubii* (serotype A) cũng là loại lây nhiễm phổ biến nhất cho những người bị suy giảm miễn dịch (HIV) [3]. Nghiên cứu của Lui G và cộng sự (2006) cho thấy *C. neoformans* var. *grubii* và *C. gattii* là loại *Cryptococcus* thường gặp những đối tượng không suy giảm miễn dịch [4].

Tổn thương hệ thần kinh trung ương do *Cryptococcus* ở bệnh nhân không có tình trạng suy giảm miễn dịch có tỷ lệ tử vong là khoảng 12% [1] và thường bị chẩn đoán và điều trị muộn do nhầm lẫn với lao và ung thư.

Với tính chất hiếm gặp và tỷ lệ tử vong cao, chúng tôi xin được trình bày ca lâm sàng bệnh nhân nhiễm *Cryptococcus* phổi và não đã được chẩn đoán và đang được theo dõi.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

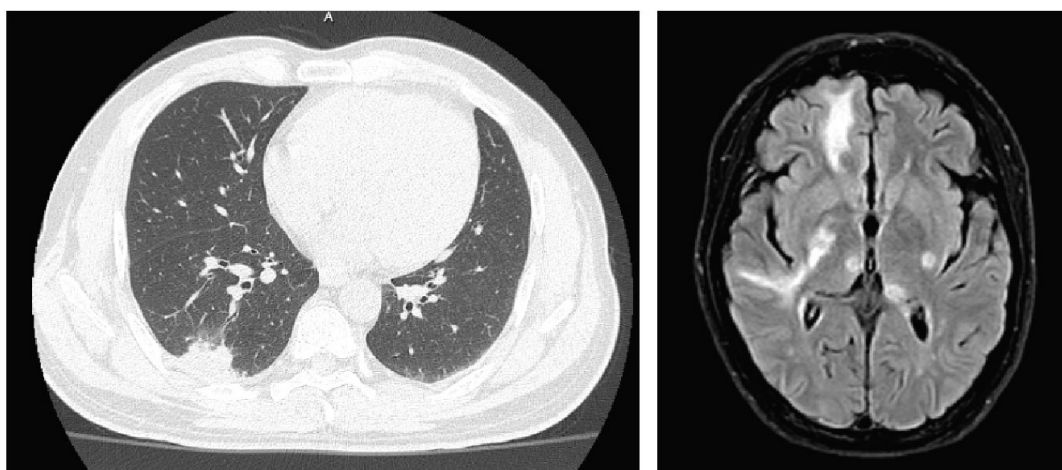
Bệnh nhân nam 45 tuổi, vào viện vì đau đầu, rối loạn ý thức. Tiền sử không tiếp xúc với người bị lao, hút thuốc lá 6 bao/năm đã bỏ được 3 tháng, tăng huyết áp, không điều trị thường xuyên, không có tiền sử suy giảm miễn dịch, nghề nghiệp làm mộc, không nuôi chim, gà, không dùng thuốc nam, thuốc bắc.

Cách vào viện khoảng 3 tháng, bệnh nhân thường xuất hiện những cơn đau đầu vùng chẩm và đỉnh. Bệnh nhân dùng giảm đau đỡ, hết thuốc đau lại, đi khám bệnh viện tỉnh được chẩn đoán rối loạn tiền đình – Tăng huyết áp, kê đơn 1 tháng không rõ thuốc dùng không đỡ, cơn đau đầu xuất hiện thường xuyên với tính chất dữ dội hơn, bệnh nhân đi khám tại bệnh

viện tư nhân được chụp Xquang phổi và MRI sọ não chẩn đoán theo dõi u phổi di căn não. Ngoài ra BN không nôn không sốt, không có dấu hiệu thần kinh khu trú, không yếu liệt, mắt nhìn mờ cả 2 bên nhanh.

Ngày 29/4/2021, bệnh nhân vào bệnh viện Bạch Mai trong tình trạng đau đầu dữ dội, loạn thần, nói nhảm, không nhớ được tên, không nhớ người thân, không rõ yếu liệt, huyết áp 160/80 mmHg. Bệnh nhân được chuyển trung tâm Ung bướu điều trị. Kết quả cộng hưởng từ sọ não cho thấy nhu mô não vùng trên và dưới lều tiểu não và khu vực thân não rải rác có các nốt đường kính từ 5-15mm, vị trí ở cả chất trắng và nhân xám trung ương, tăng nhẹ tín hiệu trên T2W và FLAIR, có phù não khá rộng xung quanh, có nốt trung tâm tăng tín hiệu trên DWI. Sau tiêm thấy các nốt ngấm thuốc dạng viên và ngấm thuốc đồng nhất, có nốt lớn ngấm thuốc dạng bia lệch tâm. Cắt lớp vi tính lồng ngực tại thời điểm vào viện có đám tổn thương đồng đặc thùy dưới phổi phải kích thước 19 x 26mm.

Bệnh nhân được xử trí hạ áp, giảm đau, manitol truyền tĩnh mạch, solumedrol. Sau 1 ngày, bệnh nhân tỉnh táo nhưng còn đau đầu nhiều.



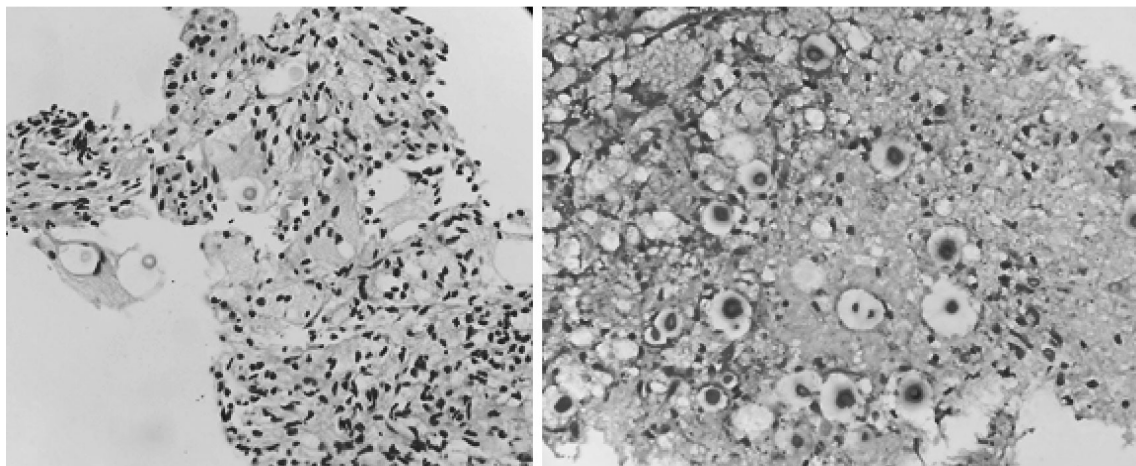
Hình 1. Hình ảnh cắt lớp vi tính ngực và cộng hưởng từ sọ não (05.2021)

(Đám tổn thương đặc thùy dưới phổi phải kích thước 19x26 mm

Hình ảnh các nốt ngấm thuốc dạng viên rải rác nhu mô não)

Bệnh nhân được sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của siêu âm tại trung tâm điện quang, kết quả mô bệnh học hướng đến

nấm cryptococcus phổi, không có tế bào ác tính, bệnh nhân được chuyển trung tâm hô hấp điều trị tiếp.



Hình 2. Hình ảnh mô bệnh học mảnh sinh thiết xuyên thành ngực cho thấy hình ảnh nấm Cryptococcus

Khi tiếp nhận bệnh nhân tại trung tâm Hô hấp, chúng tôi khám lâm sàng thấy bệnh nhân có thể trạng trung bình, niêm mạc hồng, hạch ngoại vi không sờ thấy, không yếu liệt, không có dấu hiệu thần kinh khu trú, hội chứng màng não âm tính, phổi không rales. Tuy nhiên, bệnh nhân còn đau đầu nhiều, không thể ngồi dậy. Bệnh nhân được làm các xét nghiệm thăm dò cho kết quả: bạch cầu 9,69 G/L (Bạch cầu đa nhân trung tính 61,5%, lympho 25.6 %, ái toan 1%), Creatinin 55 $\mu\text{mol/l}$, GOT/GPT: 73/320 UI/ml; HIV, HbsAg, HCV âm tính, TCD4 775, CEA 3.74ng/ml, Cyfra 21-1: 3,46ng/ml . Cấy máu nhiều lần âm tính.

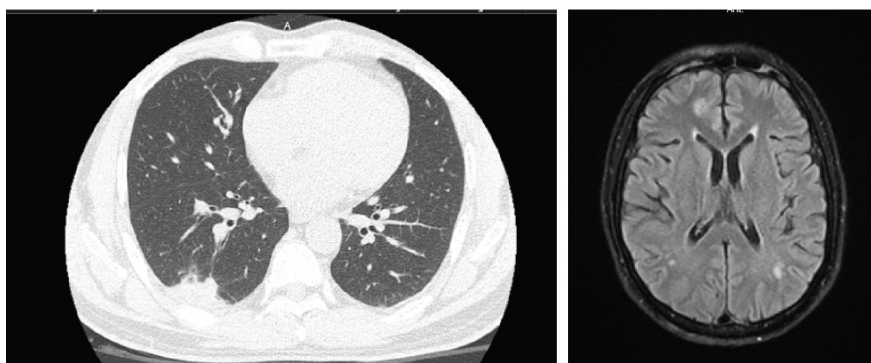
Bilan ký sinh trùng: Giun lươn Ab miễn dịch dương tính 0.6, Sán lá gan lớn, sán máng, toxocara, sán lợn: âm tính. Soi phân, soi đờm tìm ký sinh trùng: âm tính

Xét nghiệm dịch não tủy: Protein: 0.3g/l, Glucose: 4.87mmol/l, Clo: 126.7, Tế bào bạch cầu: 9 TB/mm³. PCR Mycobacterium tuberculosis PCR: âm tính, vi nấm nuôi cấy và định danh: âm tính, vi khuẩn nuôi cấy và định danh: âm tính, vi nấm nhuộm soi: âm tính.

Nội soi phế quản: lòng phế quản hai bên thông thoáng. PCR dịch phế quản, MGIT dịch phế quản sau 6 tuần âm tính. Siêu âm tim, siêu âm ổ bụng, siêu âm tuyến giáp, nội soi tai mũi họng không phát hiện bất thường.

Từ ngày 14/5, bệnh nhân được điều trị thuốc chống nấm Amphotericin B deoxycholate liều 0.7mg/kg/ngày. Đến ngày thứ 10, do xuất hiện suy thận (creatinin 194), bệnh nhân được chuyển sang dùng Amphotericin B lipid complex liều 5mg/kg/ngày. Ngày 8/6/2021, bệnh nhân được bổ sung thêm Flucytosine với liều 25 mg/kg mỗi 6 giờ x 7 ngày. Sau 3 tuần điều trị, bệnh nhân đỡ đau đầu dần, có thể ngồi dậy và đi lại được.

Ngày 16/6, bệnh nhân được chụp lại phim CT ngực, tổn thương đồng đặc thùy dưới phổi phải, kích thước 12 x 27 mm (không thay đổi đáng kể so với phim cũ). MRI sọ não ngày 24/6: có các ổ tổn thương đường kính khoảng 5mm rải rác ở nhu mô vỏ và dưới vỏ bán cầu đại não hai bên, chủ yếu bên phải, có giảm kích thước so với phim cũ.

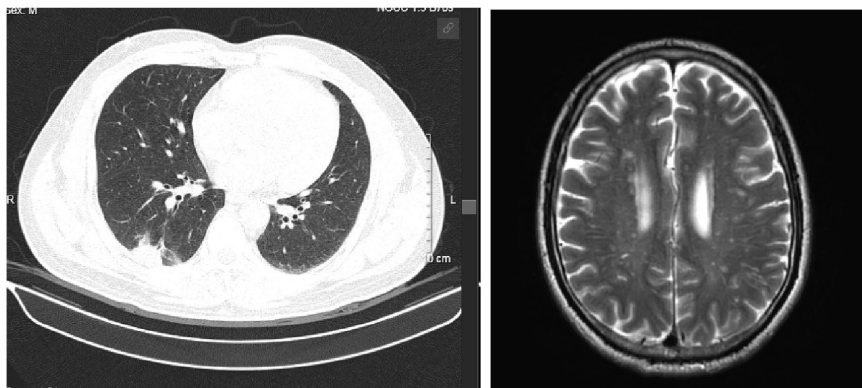


Hình 3. Phim chụp CT ngực ngày 16/6 và MRI sọ não ngày 24/6

(tổn thương phổi chưa thay đổi kích thước nhiều, tổn thương não có giảm kích thước)

Ngày 26/6, bệnh nhân được ra viện, duy trì Fluconazole 600 mg/ngày. Chức năng thận tại thời điểm ra viện 132 mmol/l. Ngày 8/10/2021, bệnh nhân tái khám tại bệnh viện Bạch Mai, sau hơn 3 tháng, bệnh nhân tỉnh táo, không có triệu chứng thần kinh và hô hấp. Cắt lớp vi tính lồng ngực ngày 8/10/2021 vẫn còn tổn thương

đông đặc thùy dưới phổi phải kích thước chưa thay đổi đáng kể. Cộng hưởng từ sọ não rải rác chất trắng ở bán cầu đại não hai bên có các ổ tăng tín hiệu trên T2W, FLAIR, không hạn chế khuếch tán trên DWI/ADC, ổ lớn nhất đường kính 11mm. Bệnh nhân được tiếp tục điều trị duy trì fluconazole và theo dõi định kỳ.



Hình 4. Phim chụp cắt lớp vi tính lồng ngực và phim cộng hưởng từ sọ não sau 3 tháng điều trị

(tổn thương phổi kích thước chưa thay đổi đáng kể. Cộng hưởng từ sọ não: nhiều ổ thoái hóa myelin chất trắng bán cầu đại não hai bên)

3. BÀN LUẬN

Yếu tố nguy cơ

Tổn thương phổi và não do nhiễm trùng *Cryptococcus neoformans* là một nguyên nhân hiếm gặp gây bệnh ở những người không có suy giảm miễn dịch. Cơ chế tại sao vật chủ có khả năng miễn dịch tốt mắc *Cryptococcus* vẫn chưa được hiểu đầy đủ. Một số giả thuyết cho

rằng có thể những cá thể này tiếp xúc với nấm ở mức độ đặc biệt cao, hoặc chủng *cryptococcus* có khả năng gây bệnh tăng hoặc tình trạng suy giảm miễn dịch tinh vi hoặc không thể phát hiện được ở vật chủ [1].

Một số nguyên nhân gây ức chế miễn dịch đã được biết một cách rõ ràng như bệnh ác tính, thuốc gây suy giảm miễn dịch, AIDS...

không được tìm thấy ở bệnh nhân này. Ngoài ra, một số nguyên nhân khác có thể gây ra tình trạng ức chế miễn dịch nhẹ như nghiện rượu, đái tháo đường, xơ gan cũng nên được xem xét là yếu tố nguy cơ gây nhiễm trùng cơ hội. Báo cáo ca lâm sàng của tác giả Poley M và cộng sự (2019) về một trường hợp viêm màng não ở đối tượng không suy giảm miễn dịch cũng không thể xác định đầy đủ yếu tố gây bệnh chính xác, nhưng lạm dụng rượu được cho là yếu tố nguy cơ. Mặc dù trong ca lâm sàng của tác giả Poley M, bệnh nhân được báo cáo đã cai rượu 28 ngày trước khi bắt đầu có triệu chứng, nhưng các triệu chứng do bệnh *Cryptococcus* thường thầm lặng hoặc các triệu chứng không đặc hiệu hoặc thậm chí không có triệu chứng. Ở ca lâm sàng của chúng tôi, thực sự không tìm được yếu tố nguy cơ rõ ràng ở bệnh nhân này khi khai thác kỹ tiền sử, bệnh nhân chỉ thỉnh thoảng uống rượu, không nuôi hay tiếp xúc phân chim bồ câu, không có tiền sử đái đường hoặc dùng thuốc ức chế miễn dịch, xét nghiệm TCD4 cũng giới hạn bình thường.

Điều trị

Về điều trị với viêm màng não do *Cryptococcus* đã có phác đồ hướng dẫn và điều trị của WHO 2018 cho những đối tượng suy giảm miễn dịch HIV với phác đồ ngăn ngừa 1 tuần amphotericin B deoxycholate (1.0 mg/kg/day) và flucytosine (100 mg/kg/day, chia 4 lần ngày), sau đó 1 tuần fluconazole (1200 mg/day cho người lớn) [5]. Nghiên cứu của tác giả Molloy SF trên 721 bệnh nhân HIV viêm màng não do *Cryptococcus* cũng cho thấy sự phối hợp 2 thuốc kháng nấm amphotericin B và flucytosine cho thấy hiệu quả điều trị, làm giảm tỷ lệ tử vong [6].

Về phác đồ điều trị *Cryptococcus* đối với các bệnh nhân không suy giảm miễn dịch còn chưa có hướng dẫn cụ thể. Trường hợp ca bệnh viêm màng não do *Cryptococcus* không suy giảm miễn

dịch trong báo cáo của tác giả Polley M (2019), bệnh nhân được điều trị bằng amphotericin và flucytosine tiêm tĩnh mạch trong 26 ngày. Bệnh nhân được chuyển sang uống fluconazole vào ngày thứ 27 của đợt điều trị, với tổng thời gian điều trị là 8 tuần. Bệnh nhân ổn định và xuất viện [1]. Một báo cáo ca lâm sàng khác của tác giả Rahul Bollam (2020) trên một trường hợp nam 30 tuổi có nốt nhỏ thùy trên phổi trái và hạch trung thất, tuy nhiên không có tổn thương não, nuôi cấy dịch rửa phế quản và mẫu sinh thiết hạch trung thất cho kết quả *Cryptococcus neoformans*. Bệnh nhân được điều trị bằng fluconazole 400 mg OD trong sáu tháng [7].

Một báo cáo trường hợp lâm sàng khác cũng tương tự như ca bệnh của chúng tôi là một trường hợp bệnh nhân nam 66 tuổi trong báo cáo ca bệnh của tác giả Adzic-Vukicevic (2020). Trường hợp này bệnh nhân có tổn thương phổi nặng và cấy dịch não tuỷ dương tính với *Cryptococcus*. Bệnh nhân được xem như là không có dấu hiệu của suy giảm miễn dịch tuy nhiên trong quá trình điều trị có phát hiện ung thư biểu mô tiền liệt tuyến. Ca bệnh này được điều trị bằng amphotericin B và fluconazole. Sau 7 ngày điều trị, bệnh nhân xuất hiện tình trạng suy thận cấp và được dùng Amphotericin B, duy trì fluconazole 800 mg/ngày trong 4 tuần và tiếp tục duy trì fluconazole đủ 6 tháng. Theo dõi sau 1,5 năm, bệnh nhân hồi phục tốt [8].

Ca bệnh của chúng tôi được điều trị khởi đầu bằng Amphotericin B deoxycholat trong vòng 10 ngày đầu, xuất hiện suy thận được chuyển sang dùng Amphotericin B liposomal liều 5 mg/kg/ngày truyền tĩnh mạch trong 27 ngày. Sau 3 tuần, bệnh nhân được bổ sung thêm Flucystocin liều 100mg/ngày đường uống trong 7 ngày (do thuốc không có sẵn tại Việt Nam). Sau gần 2 tháng điều trị, bệnh nhân ra viện và duy trì liều fluconazole 600mg trong 8 tuần. Tại thời điểm khám lại sau hơn 3 tháng ra viện, bệnh nhân hết các triệu chứng lâm sàng.

Theo một khuyến cáo của Hoa Kỳ năm 2020, đối với những đối tượng khỏe mạnh có tổn thương thần kinh trung ương do Cryptococcus, liệu pháp tiêu chuẩn bao gồm amphotericin B 0,7-1 mg/kg/ngày, cộng với flucytosine, 100 mg/kg/ngày, trong 6-10 tuần. Một điều trị thay thế là amphotericin B (0,7-1 mg/kg/ngày) cộng với 5-flucytosine (100 mg/kg/ngày) trong 2 tuần, tiếp theo là fluconazole (400 mg/ngày) trong tối thiểu 10 tuần [9]. Tuy nhiên, chúng ta phải tùy thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng, độ nặng của bệnh và sự sẵn có của thuốc để tiến hành điều trị sớm cho bệnh nhân. Hơn nữa, ca bệnh của chúng tôi chẩn đoán hoàn toàn dựa vào mô bệnh học, tất cả các kết quả nuôi cấy đều âm tính. Các nghiên cứu hiện nay chưa thấy rõ bằng chứng liệu trong những trường hợp như vậy liệu có sự khác biệt gì trong đáp ứng với điều trị thuốc hay tiên lượng bệnh hay không [10].

Tiên lượng nhiễm Cryptococcus ở đối tượng không suy giảm miễn dịch

Một nghiên cứu ở Trung Quốc cho thấy tình trạng miễn dịch bệnh nhân là một yếu tố ảnh hưởng quan trọng đến tiến triển của tổn thương phổi trên phim chụp cắt lớp vi tính ngực. Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, tổn thương phổi thường rộng và tạo hang hơn so với những bệnh nhân không suy giảm miễn dịch. Cũng trong nghiên cứu này cho thấy thời gian theo dõi cắt lớp vi tính lồng ngực khác nhau tùy theo mức độ tuân thủ và tình trạng bệnh. 38/41 bệnh nhân trong nghiên cứu có sự cải thiện tổn thương trong cắt lớp vi tính lồng ngực sau 3 tháng điều trị [11]. Tuy nhiên, các bất thường trên phim chụp có thể không biến mất hoàn toàn, một giả thuyết có thể liên quan đến sự dịch chuyển hoặc thoát dịch của nhu mô phổi hoại tử hoặc kết tụ keo của nấm [12]. Ở bệnh nhân có hệ miễn dịch tốt, tổn thương phổi thường khu trú và đáp ứng điều trị có thể tốt hơn. Tuy nhiên, những trường hợp nhiễm nấm Cryptococcus khu trú tại phổi mà không

đáp ứng với điều trị có thể tiến hành phẫu thuật cắt tổn thương.

4. KẾT LUẬN

Nhiễm nấm Cryptococcus do *C. neoformans* là một tình trạng tương đối hiếm gặp ở những người có khả năng miễn dịch tốt. Khi các yếu tố suy giảm miễn dịch thông thường như HIV, dùng thuốc, ghép tạng... không được tìm thấy thì nên tìm thêm một số bệnh lý gây suy giảm miễn dịch như nghiện rượu, đái tháo đường, bệnh gan hoặc thận mạn tính. Các tổn thương ở phổi do Cryptococcus thường bị nhầm với lao hoặc ung thư dẫn đến tình trạng chẩn đoán và điều trị muộn, tỷ lệ tử vong cao. Do đó, cần chẩn đoán sớm và điều trị thuốc kháng nấm kịp thời cho những bệnh nhân nhiễm Cryptococcus cả đối với những bệnh nhân không suy giảm miễn dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Poley M., Koubek R., Walsh L. và cộng sự. (2019). Cryptococcal Meningitis in an Apparent Immunocompetent Patient. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 7, 232470961983457.
2. Soltani M., Bayat M., Hashemi S.J. và cộng sự. (2013). Isolation of Cryptococcus neoformans and other opportunistic fungi from pigeon droppings. *J Res Med Sci*, 18(1), 56–60.
3. Maziarz E.K. và Perfect J.R. (2016). Cryptococcosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(1), 179–206.
4. Lui G. (2006). Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *QJM*, 99(3), 143–151.
5. WHO (2018), *Guidelines for the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children*, <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550277>.

6. Molloy S.F., Kanyama C., Heyderman R.S. và cộng sự. (2018). Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med*, 378(11), 1004–1017.
7. Bollam R., Yassin M., và Phan T. (2020). Disseminated cryptococcosis in an immunocompetent patient. *Respiratory Medicine Case Reports*, 30, 101034.
8. Adzic-Vukicevic T., Cevik M., Poluga J. và cộng sự. (2020). An exceptional case report of disseminated cryptococcosis in a hitherto immunocompetent patient. *Rev Inst Med trop S Paulo*, 62, e3.
9. Saag M.S., Graybill R.J., Larsen R.A. và cộng sự. (2000). Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. *Clinical Infectious Diseases*, 30(4), 710–718.
10. Fisher J.F., Valencia-Rey P.A., và Davis W.B. (2016). Pulmonary Cryptococcosis in the Immunocompetent Patient-Many Questions, Some Answers. *Open Forum Infectious Diseases*, 3(3), ofw167.
11. Qu J., Zhang X., Lu Y. và cộng sự. (2020). Clinical analysis in immunocompetent and immunocompromised patients with pulmonary cryptococcosis in western China. *Sci Rep*, 10(1), 9387.
12. Suwatanapongched T., Sangsatra W., Boonsarngsuk V. và cộng sự. (2013). Clinical and radiologic manifestations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients and their outcomes after treatment. *Diagn Interv Radiol*.

Abstract

DISSEMINATED CRYPTOCOCCOSIS IN AN IMMUNOCOMPETENT PATIENT

Cryptococcus neoformans infection is a common infection in immunocompromised patients with a high mortality rate. Currently, there are many studies as well as guidelines for the treatment of *Cryptococcus neoformans* infection in HIV-infected or other immunocompromised subjects. However, studies of *Cryptococcus neoformans* infections in healthy, non-immunocompromised subjects are few, mainly case reports. The reason why *Cryptococcus* is able to invade the immune system of immunocompetent subjects is not clear. Treatment methods for fungal infections of *Cryptococcus neoformans* are amphotericin B, flucytosine, and fluconazole. Differences in response to therapy, duration of treatment, and prognosis in non-immunocompromised cryptococcal patients is an issue that requires more research to clarify.

Keywords: cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, immunocompetent patients

THỰC TRẠNG KIỂM SOÁT HEN THEO KHUYẾN CÁO CỦA GINA TẠI VIỆT NAM: KẾT QUẢ SƠ BỘ TỪ NGHIÊN CỨU “VÌ LÁ PHỔI KHỎE”

Ngô Quý Châu¹

Vũ Văn Giáp¹

Nguyễn Viết Nhung²

Lê Thị Tuyết Lan³

Vũ Văn Thành²

Nguyễn Văn Thọ³

Phương Lễ Trí⁴

Nguyễn Thị Xuân Khanh⁴

¹ Hội Hô hấp Việt Nam

² Hội Phổi Việt Nam

³ Hội Hen, Dự ứng, Miễn dịch lâm sàng, Thành phố Hồ Chí Minh

⁴ AstraZeneca Việt Nam

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Mặc dù đã có những tiến bộ trong việc chẩn đoán và điều trị các bệnh lý hô hấp, việc quản lý hen vẫn là một thách thức tại Việt Nam [1,2]. Nhiều chương trình, hoạt động quốc gia như chương trình “Vì lá phổi khỏe” đã được triển khai nhằm nâng cao việc chăm sóc và quản lý bệnh hô hấp bao gồm bệnh lý hen phế quản trên toàn quốc.

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả chi tiết đặc điểm bệnh nhân hen, khảo sát tỉ lệ kiểm soát hen, số đợt kịch phát, các liệu pháp điều trị hen hiện tại.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Trên đối tượng bệnh nhân hen, nghiên cứu “Vì lá phổi khỏe” quan sát và theo dõi bệnh nhân đến khám và được quản lý tại các phòng khám chữa bệnh hô hấp ngoại trú trong 8 bệnh viện thuộc chương trình.

Kết quả nghiên cứu: 277 bệnh nhân hen được thu nhận vào nghiên cứu trong khoảng thời gian 2020-2021 với độ tuổi trung bình là 55,7 tuổi. 46,9% bệnh nhân hen có từ 1-2 bệnh đồng mắc. Tỉ lệ bệnh nhân vào đợt kịch phát hen chiếm 33,9% với số đợt trung bình là 2,14 đợt/năm. Có 35% bệnh nhân đạt kiểm soát hen hoàn toàn theo GINA. Tỉ lệ bệnh nhân dùng SABA đơn thuần trong năm vừa qua chiếm 26,7% trên tổng số bệnh nhân hen.

Kết luận: Bệnh nhân hen tại thời điểm bắt đầu chương trình vẫn chưa đạt được kiểm soát hen tốt, chưa được quản lý hiệu quả với thực trạng vẫn còn bệnh nhân sử dụng SABA đơn thuần trong điều trị hen ngoại trú.

Từ khóa: hen phế quản, kiểm soát hen, đợt kịch phát hen, SABA.

Tác giả chịu trách nhiệm:

Vũ Văn Giáp

Hội Hô hấp Việt Nam

Email: vuvangiap@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 05/09/2021

Ngày phản biện: 25/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 04/11/2021

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, quản lý các bệnh lý hô hấp bao gồm bệnh lý hen phế quản còn gặp nhiều thách thức [1,2]. Dữ liệu từ nghiên cứu quốc gia cho thấy tỷ lệ mắc hen ở những người từ

16 tuổi trở lên là 4,1% (4,6% ở nam và 3,6% ở nữ) [1]. Vào năm 2010, một cuộc khảo sát hen ở 7 tỉnh tại Việt Nam cho thấy 57,9% bệnh nhân mắc hen chưa bao giờ sử dụng thuốc dự phòng hen [3] và chỉ 29,1% sử dụng thuốc kiểm soát hen [3].

Trong số các bệnh nhân được đánh giá mức độ kiểm soát hen bằng ACT, 63,3% bệnh nhân có hen không được kiểm soát (ACT <20) [3].

Chương trình “Vi lá phổi khỏe” đã được triển khai tại các địa phương nhằm tập trung vào việc cải thiện chăm sóc cho bệnh nhân hen và BPTNMT ngoại trú [4]. Chương trình đã được triển khai với sự phối hợp của Cục quản lý khám chữa bệnh, Hội Hô hấp Việt Nam, Hội Phổi Việt Nam, Hội Hen -Dị ứng -Miễn dịch lâm sàng Thành phố Hồ Chí Minh và AstraZeneca [4].

Để đo lường tác động của chương trình Vi lá phổi khỏe, nghiên cứu “Vi lá phổi khỏe” được thực hiện trên bệnh nhân hen và BPTNMT được nhận vào và được quản lý tại các phòng khám chữa bệnh hô hấp ngoại trú trong các bệnh viện thuộc chương trình. Bằng cách đánh giá sự cải thiện các tiêu chí về mặt lâm sàng theo thời gian, các nhà quản lý chương trình có thể điều chỉnh chiến lược để nâng cao hiệu quả của việc triển khai tại Việt Nam.

Trên đối tượng bệnh nhân hen phế quản, nghiên cứu này mô tả chi tiết đặc điểm bệnh nhân, các liệu pháp điều trị, thực hành lâm sàng khi được quản lý tại các đơn vị ngoại trú thuộc chương trình “Vi lá phổi khỏe”. Mục tiêu nghiên cứu: đánh giá mức độ kiểm soát hen theo định nghĩa của GINA 2017, tỉ lệ đợt kịch phát hen hàng năm, khảo sát các liệu pháp được sử dụng trong điều trị hen cơ bản khi quản lý ngoại trú ở Việt Nam.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu quan sát theo dõi bệnh nhân hen ngoại trú được các bác sĩ khám và điều trị tại 8 điểm nghiên cứu trong khoảng thời gian 2020-2021. Các địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện đa khoa (BVĐK) Đồng Đa, BV Phổi Thanh Hóa, BV Phổi Đà Nẵng, BV Trung ương Huế cơ sở 2, BV Lao và bệnh phổi Ninh Thuận, BV Quận 2 Hồ Chí Minh, BV Nguyễn Tri Phương, BV Lao và bệnh phổi Tây Ninh.

Bệnh nhân sẽ được tuyển chọn theo cách không sai lệch (bằng cách lấy mẫu liên tiếp). Tiêu chuẩn thu nhận bao gồm bệnh nhân nam hoặc nữ ≥ 18 tuổi tại thời điểm chẩn đoán, được chẩn đoán xác định hen theo GINA 2017: có triệu chứng ho, khò khè, nặng ngực và khó thở tái đi tái lại vào buổi sáng sớm hoặc khi tiếp xúc với các yếu tố khởi kích; kết quả đo chức năng hô hấp cho thấy thể tích thở ra trong một giây (FEV1) thay đổi ≥ 200 ml và ≥ 12% và không có bất kỳ tiêu chí nào sau đây: mang thai; cho con bú; các bệnh mạn tính khác ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống như bệnh lao mạn tính, bất kỳ loại ung thư nào, suy tim sung huyết, suy thận và suy gan.

Tiêu chí đánh giá mức độ kiểm soát: Mức độ kiểm soát hen theo định nghĩa GINA 2017: là bảng gồm 4 câu hỏi nhằm đánh giá mức độ kiểm soát hen trong tháng vừa qua. Mức độ kiểm soát hen được phân loại thành 3 mức (kiểm soát hoàn toàn, kiểm soát 1 phần, không kiểm soát) [5].

Mức độ kiểm soát hen theo GINA 2017	Kiểm soát hoàn toàn	Kiểm soát 1 phần	Không kiểm soát
Triệu chứng hen ban ngày	Không (≤ 2 lần/tuần)	>2 lần/tuần	≥ 3 yếu tố
Bất kỳ thức giấc về đêm do hen	Không	Có (bất kỳ)	
Bất kỳ hạn chế hoạt động do hen	Không	Có (bất kỳ)	
Nhu cầu sử dụng thuốc cắt cơn	Không (≤ 2 lần/tuần)	>2 lần/tuần	

Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được biểu diễn dưới dạng tần số, phần trăm đối với

biến định danh, trung bình và độ lệch chuẩn đối với biến liên tục phân phối chuẩn, khoảng

tứ phân vị đối với biến không phân phối chuẩn. Tất cả dữ liệu được phân tích bằng phần mềm R (mã nguồn mở, phiên bản 4.0.5).

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học quốc gia số 05/CN-HĐĐĐ.

3. KẾT QUẢ

Nghiên cứu khảo sát được 277 bệnh nhân phế quản thỏa các tiêu chí thu nhận. Các bệnh nhân này có các đặc điểm được mô tả trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu (n=277)

Đặc điểm bệnh nhân		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi Tuổi trung bình 55,7 ± 15,6	18-39 tuổi	45	16,2
	40-54 tuổi	76	27,4
	>= 55 tuổi	156	56,3
Giới tính	Nam	166	59,9
	Nữ	111	40,1
Tình trạng hút thuốc	Không hút thuốc	149	53,8
	Đã từng hút thuốc	103	37,2
	Đang hút thuốc	25	9,0
Tình trạng bảo hiểm y tế	Không có bảo hiểm	39	14,1
	Bảo hiểm một phần	180	65,0
	Bảo hiểm hoàn toàn	58	20,9
Số bệnh đồng mắc	Không có bệnh đồng mắc	135	48,7
	1-2 bệnh đồng mắc	130	46,9
	3-4 bệnh đồng mắc	11	4,0
	≥ 5 bệnh đồng mắc	1	0,4
Loại bệnh đồng mắc	Tăng huyết áp	65	23,5
	Viêm mũi dị ứng	55	19,9
	Loãng xương	23	8,3
	Trào ngược dạ dày thực quản	19	6,9
	Đái tháo đường	14	5,1
	Trầm cảm	1	0,4
	Rối loạn lo âu	1	0,4

Nhận xét: Mẫu nghiên cứu bao gồm 277 bệnh nhân với độ tuổi trung bình 55,7 trong đó nhiều nhất ở nhóm tuổi ≥ 55 tuổi chiếm 56,3%. Về giới, bệnh nhân nam nhiều hơn nữ với tỉ lệ nam/nữ là 1,49/1. Đa số (53,8%) bệnh nhân không hút thuốc. Chỉ có 14,1% bệnh nhân không có bảo hiểm y

tế. Tỷ lệ bệnh nhân có từ 1-2 bệnh đồng mắc chiếm 46,9%. Đặc biệt có 1 bệnh nhân có đến 5 bệnh đồng mắc. Các bệnh lý đồng mắc thường gặp là tăng huyết áp (23,5%), viêm mũi dị ứng (19,9%), loãng xương (8,3%), trào ngược dạ dày thực quản (6,9%) và đái tháo đường (5,1%).

Bảng 2. Mức độ kiểm soát hen theo định nghĩa GINA 2017

Mức độ kiểm soát hen (theo GINA 2017)	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Kiểm soát hoàn toàn, n(%)	97	35,0
Kiểm soát một phần, n(%)	160	57,8
Không kiểm soát, n(%)	20	7,2

Nhận xét: Chỉ có 35% bệnh nhân kiểm soát hoàn toàn theo định nghĩa GINA 2017. Bệnh nhân kiểm soát hen một phần chiếm tỷ lệ cao nhất 57,8% và bệnh nhân không kiểm soát hen chiếm tỷ lệ thấp nhất 7,2%.

Bảng 3. Tỷ lệ đợt kịch phát hen trong năm vừa qua

Tỷ lệ đợt kịch phát hen/năm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tỷ lệ có đợt kịch phát chung	94	33,9
Tỷ lệ có 1 đợt kịch phát	58	61,7
Tỷ lệ có 2 đợt kịch phát	26	27,7
Tỷ lệ có ≥ 3 đợt kịch phát	10	10,6
Số đợt kịch phát trung bình/năm: $2,14 \pm 2,92$		

Nhận xét: Có 33,9% bệnh nhân đã vào đợt kịch phát hen trong năm vừa qua với số đợt kịch phát trung bình là $2,14 \pm 2,92$ đợt/năm. Nhóm bệnh nhân có 1 đợt kịch phát/năm chiếm tỷ lệ cao nhất với 61,1%, tiếp theo nhóm có 2 đợt kịch phát/năm với 27,7% và thấp nhất là nhóm có ≥ 3 đợt kịch phát/năm chiếm 10,6%.

Bảng 4. Các thuốc/liệu pháp điều trị hen được sử dụng trong năm vừa qua

Các nhóm thuốc điều trị hen		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
SABA đơn độc	Salbutamol	74	26,7
ICS	Fluticasone	1	0,4
ICS/LABA	Budesonide/Formoterol Fluticasone/Salmeterol	174	62,8
LTRA	Montelukast	27	9,7
Theophylline 1			0,4

Nhận xét: Hầu hết bệnh nhân sử dụng nhóm thuốc ICS/LABA, chiếm 62,8% trên tổng số bệnh nhân. Tuy nhiên, có đến 26,7% bệnh nhân dùng SABA đơn độc. Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng LTRA thấp (9,7%). Chỉ có 1 bệnh nhân dùng ICS và 1 trường hợp khác dùng theophylline.

4. BÀN LUẬN

4.1. Mức độ kiểm soát hen và tỉ lệ đợt kịch phát hen tại Việt Nam

Nghiên cứu này đã cho thấy có 35% bệnh nhân kiểm soát hen hoàn toàn theo định nghĩa GINA 2017. So với nghiên cứu tại Việt Nam được công bố năm 2019, tỉ lệ này thấp hơn so với tỉ lệ kiểm soát hen hoàn toàn (59,5%) ở các bệnh nhân được điều trị và theo dõi tại phòng quản lý hen-BPTNMT tại bệnh viện Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh [6]. Trong một nghiên cứu được thực hiện vào năm 2015 nhằm đánh giá mức độ kiểm soát hen ở các bệnh nhân châu Á, kết quả cho thấy tỉ lệ kiểm soát hen hoàn toàn chỉ chiếm 17,8% bệnh nhân được khảo sát [7].

Bên cạnh đó, nghiên cứu này cũng ghi nhận được 33,9% bệnh nhân hen đã rơi vào đợt kịch phát hen trong năm vừa qua. Tương tự, có 45,4% bệnh nhân hen đã báo cáo ≥ 1 đợt kịch phát nặng trong 12 tháng vừa qua trong nghiên cứu SABINA III trên 25 quốc gia [8]. Phân bố tỉ lệ này khác với nghiên cứu SYGMA tại Việt Nam trong đó tỉ lệ bệnh nhân gặp đợt kịch phát nặng chiếm 5,1%-20,8% tổng số bệnh nhân hen nhẹ của nghiên cứu [9]. Điều này phản ánh phần nào gánh nặng bệnh hen phế quản tại Việt Nam chưa được kiểm soát tối ưu và cần nhiều cải thiện nhằm tăng mức độ kiểm soát hen và giảm nguy cơ đợt kịch phát trong tương lai.

4.2. Các liệu pháp điều trị hen trong thực hành lâm sàng

Nghiên cứu khảo sát thực trạng sử dụng thuốc điều trị hen tại Việt Nam. Nhìn chung, các thuốc được sử dụng bao gồm nhóm giãn phế quản SABA (chủ yếu là salbutamol), nhóm ICS/LABA, và rất ít thuốc kháng leukotriene và theophylline. Kết quả nghiên cứu cho thấy có đến 33,9% bệnh nhân chỉ sử dụng SABA đơn thuần trong điều trị hen. Tương tự, có 48% bệnh nhân sử dụng SABA đơn thuần dạng xịt

tại Úc [10]. Trong những thập niên trước đây, việc điều trị truyền thống bao gồm sử dụng SABA (đơn thuần hoặc phối hợp các thuốc chứa ICS) nhằm giảm triệu chứng nhanh chóng cho bệnh nhân hen. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy hậu quả nặng nề của việc SABA đơn thuần trong điều trị hen. Thuốc giãn phế quản SABA sẽ không giải quyết được nền viêm trong bệnh lý hen phế quản và không ngăn ngừa nguy cơ vào đợt kịch phát hen [11]. Bệnh nhân dùng SABA đơn thuần có nguy cơ tử vong cao hơn [12], sử dụng nhiều hơn các dịch vụ chăm sóc y tế [13] ngay cả họ đang kiểm soát hen tốt [14]. Về lâu dài, chức năng hô hấp có nguy cơ suy giảm nhiều hơn ở những bệnh nhân hen dùng SABA đơn thuần so với các bệnh nhân có dùng ICS [15]. Do đó, từ năm 2019, GINA đã khuyến cáo không sử dụng SABA đơn thuần cho tất cả bệnh nhân hen vì các lý do an toàn như đã nêu ở trên [16].

4.3. Điểm mạnh và hạn chế của nghiên cứu

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam nhằm đánh giá hiệu quả của việc quản lý bệnh nhân hen ngoại trú tại mạng lưới các bệnh viện đa khoa và chuyên khoa lao và bệnh phổi trên khắp cả nước. Một trong những điểm mạnh của nghiên cứu là các tiêu chuẩn chẩn đoán xác định hen và đánh giá các kết cục lâm sàng như mức độ kiểm soát hen đều dựa theo khuyến cáo GINA 2017. Do đó, việc sai lệch trong đo lường kết cục lâm sàng sẽ được giảm thiểu ở tất cả các trung tâm nghiên cứu. Tuy nhiên, trong nghiên cứu, các dữ liệu được thu thập từ phỏng vấn bệnh nhân có thể dẫn đến sai lệch do hồi tưởng trong vòng 12 tháng vừa qua.

5. KẾT LUẬN

Bệnh nhân hen được khảo sát tại thời điểm bắt đầu chương trình “Vi lá phổi khỏe” vẫn chưa đạt được kiểm soát hen tốt, chưa được quản lý hiệu quả với thực trạng vẫn còn bệnh nhân sử dụng SABA đơn thuần trong điều trị hen ngoại

trú. Cần thêm nhiều hoạt động trong chương trình nhằm nâng cao năng lực trong chẩn đoán, điều trị và quản lý tại các đơn vị khám chữa bệnh ban đầu, giúp bệnh nhân được tiếp cận chẩn đoán sớm, điều trị theo đúng khuyến cáo, ngăn ngừa đợt kịch phát, giảm tử vong do hen phế quản, từ đó góp phần giảm gánh nặng cho xã hội.

LỜI CẢM ƠN

Cám ơn các Hội Hô hấp Việt Nam, Hội Phổi Việt Nam, Hội Hen- Dị ứng Miễn dịch Lâm sàng Tp HCM, công ty hỗ trợ nghiên cứu lâm sàng VietStar và các bệnh viện trong chương trình Vi lá phổi khoẻ đã hỗ trợ triển khai nghiên cứu.

Cám ơn Công ty AstraZeneca Việt Nam đã tài trợ cho triển khai các hoạt động nghiên cứu này.

KHAI BÁO Mâu THUẬN LỢI ÍCH

Phương Lễ Trí và Nguyễn Thị Xuân Khanh: hiện tại đang là nhân viên AstraZeneca Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tran TH, Nguyen VD. Epidemiology of adult asthmatics in Vietnam: results from cross – sectional study nationwide. 23rd Annual Scientific Meeting Of The Australasian Society Of Clinical Immunology And Allergy (ASCIA); 2012.
2. Phan TP, Ngo QC, Nguyen TH, Vu VG, Chu TH. Medical doctors' knowledge, attitudes and practice patterns in asthma's diagnosis and management in Viet Nam. ERS; 2013.
3. Dịch tễ học và tình hình kiểm soát hen phế quản ở người trưởng thành Việt Nam [Internet]. Trung tâm Đào tạo và Chỉ đạo tuyến Bệnh viện Bạch Mai. [cited 2021 Sep 29]. Available from: <https://bachmai.edu.vn/detail/5650/dich-te-hoc-va-tinh-hinh-kiem-soat--hen-phe-quan-o-nguoi-truong-thanh-viet-nam/index.html>
4. Chương trình "Vi lá phổi khỏe Việt Nam 2017-2020" [Internet]. [cited 2021 Sep 29]. Available from: <http://vilaphoikhoec.kcb.vn/gioi-thieu>
5. GINA-2017-main-report-final [Internet]. [cited 2021 Sep 29]. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf
6. Improvement of Controlled Asthma in Patients with Asthma During Gina Implementation: A 5-Year Observational Follow-up Study. *Respirology*. 2019;24(S2):59–59.
7. Price D, David-Wang A, Cho S-H, Ho JC-M, Jeong J-W, Liam C-K, et al. Time for a new language for asthma control: results from REALISE Asia. *J Asthma Allergy*. 2015;8:93–103.
8. Bateman ED, Price DB, Wang H-C, Khattab A, Schonfeldt P, Catanzariti A, et al. Short-acting β 2-agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: the multi-country, cross-sectional SABINA III study. *Eur Respir J* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Sep 28]; Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/early/2021/09/09/13993003.01402-2021>
9. Nguyen VN, Nguyen DD, Vo DC, Le TTH, Vu VT. Efficacy and safety of budesonide/Formoterol (160/4.5 mcg) Turbuhaler as-needed in mild asthmatics (≥ 12 years old) in Viet Nam: Results from SYGMA 1&2 studies. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Nov;(118):101–8.
10. Gibson P, Henry D, Francis L, Cruickshank D, Dupen F, Higginbotham N, et al. Association between availability of non-prescription beta 2 agonist inhalers and undertreatment of asthma. *BMJ*. 1993 Jun 5;306(6891):1514–8.

11. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2012 Dec;109(6):403–7.
12. Low-Dose Inhaled Corticosteroids and the Prevention of Death from Asthma | NEJM [Internet]. [cited 2021 Sep 28]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200008033430504>
13. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax*. 2002 Oct;57(10):880–4.
14. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen Y-Z, Jorup C, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *The Lancet*. 2017 Jan 14;389(10065):157–66.
15. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med*. 1991 Aug 8;325(6):388–92.
16. GINA-2019-main-report-June-2019 [Internet]. [cited 2021 Sep 28]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>

Abstract

CURRENT MANAGEMENT OF ASTHMATIC PATIENTS FOLLOWING GINA GUIDELINE IN VIETNAM: PRELIMINARY RESULTS FROM “V-HEALTHY LUNG” STUDY

Despite advances in diagnosis and treatment of respiratory diseases, asthma management remains a challenge in Vietnam [1,2]. Many national programs and activities such as “Healthy Lung” program have been implemented to improve asthma care and management nationwide.

The “V-Healthy Lung” study is an observational and follow-up study on asthmatic patients who are visiting and being managed at the unit of management for asthma and COPD in 8 hospitals under the program. This study will demonstrate the characteristics of asthmatics, assessing level of asthma control, number of asthma exacerbations, and the current asthma therapies.

Preliminary results showed that 277 asthmatics were enrolled in the study between 2020 and 2021 with a mean age of 55.7 years. 46.9% of asthmatics had 1-2 co-morbidities. The proportion of patients with asthma exacerbations accounted for 33.9% with an average number of 2.14 exacerbations/year. 35% of patients had well-controlled asthma based on GINA definition. The proportion of patients using SABA alone accounted for 26.7% of all asthma patients in the previous year.

In general, the characteristics of asthma patients participated at the beginning of Healthy Lung program had not achieved good asthma control and had not been effectively managed with the fact that there were still asthmatic outpatients using SABA alone without controllers.

Keywords: *asthma, level of asthma control, asthma exacerbations, SABA.*

TỶ LỆ HIỆN MẮC VI-RÚT ADENO Ở TRẺ EM NHẬP VIỆN VÌ VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG VÀ SỰ PHÂN BỐ CÁC TÝP CỦA VI-RÚT ADENO

Phạm Thiên Hương¹

Trần Thị Hồng Như²

Phạm Trường Sơn³

Trần Khánh Duy²

Lê Huỳnh Sa²

Nguyễn Việt Quốc²

Trần Quốc Việt²

Võ Đức Chiến⁴

Phạm Thị Thùy Dương⁵

Phạm Hùng Văn⁶

¹ Đại Học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

² Công ty Nam Khoa

³ Đại Học Sydney

⁴ Bệnh Viện Nguyễn Tri Phương

⁵ Bệnh Viện Nhi Đồng 2

⁶ Đại Học Phan Châu Trinh

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Adenovirus là một trong những tác nhân vi-rút thường gặp nhất của viêm phổi ở trẻ em. Một số tít có liên quan đến độ nặng của viêm phổi. Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu liên quan đến viêm phổi do adenovirus gây ra cũng như sự phân bố các tít của adenovirus.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ hiện mắc adenovirus ở trẻ em viêm phổi cộng đồng nhập viện và sự phân bố các tít của adenovirus.

Đối tượng và phương pháp: Đối tượng là các trẻ dưới 5 tuổi viêm phổi cộng đồng nhập viện trong 3 năm 2018-2020. Mẫu thử là các dịch hút đàm qua mũi (NTA). Kỹ thuật multiplex real-time PCR được sử dụng để phát hiện adenovirus và các vi-rút hô hấp khác. Phân tích tỷ lệ adenovirus và tỷ lệ đồng nhiễm với các vi-rút hô hấp khác. Chọn một số mẫu thử có adenovirus để giải trình tự tìm sự phân bố các tít của adenovirus.

Kết quả: Có 2053 mẫu thử được thực hiện PCR và tỷ lệ phát hiện được virus là 53.39%. Tỷ lệ adenovirus phát hiện được là 12.96% với 36.10% đồng nhiễm virus hô hấp khác. Tỷ lệ adenovirus đồng nhiễm và không đồng nhiễm với các virus khác cũng được phân tích và so sánh với tỷ lệ nhiễm các virus hô hấp mà không đồng nhiễm với adenovirus. Có 83 mẫu chứa vi-rút adeno được chọn để giải trình tự gen trực tiếp nhằm định tít. Kết quả cho thấy tít 7 chiếm đa số (69.88%), tiếp theo là tít 5 (16.87%), còn lại là các tít 6, 1, 2, và 8 (4).

Kết luận: Nhờ áp dụng thường xuyên kỹ thuật multiplex real-time PCR trong các phòng xét nghiệm mà yêu cầu phát hiện tác nhân adenovirus cũng như các tác nhân hô hấp gây bệnh khác đã trở thành thường qui. Hy vọng kỹ thuật này có thể áp dụng được tại nhiều phòng thí nghiệm khác tại Việt Nam.

Từ khóa: Adenovirus, viêm phổi cộng đồng

Tác giả chịu trách nhiệm:

Phạm Hùng Văn

Đại Học Phan Châu Trinh

Email: phhvan.nkbiotek@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/09/2021

Ngày phản biện: 27/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 04/11/2021

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Adenoviruse là tác nhân virus gây nhiều bệnh lý khác nhau trong đó có nhiễm trùng

hô hấp như viêm phổi. Đối với nhiễm trùng hô hấp ở trẻ em từ thì adenovirus có thể chiếm đến tỷ lệ 18-20% các trường hợp [1]. Có 7 loài

adenovirus được xác định là A đến G với hơn 67 týp huyết thanh (serotype) hay còn có thể gọi là týp gen (genotype) [2], trong đó có một vài týp gen được ghi nhận là có liên quan đến mức độ nặng của viêm phổi [3].

Bệnh viêm phổi cộng đồng ở trẻ em do adenovirus có thể xảy ra trong suốt năm và tỷ lệ tử vong thì có thể thay đổi, có thể đến 60% ở các trường hợp trẻ em bị suy giảm miễn dịch [2]. Cũng có báo cáo ghi nhận tỷ lệ tử vong trong viêm phổi ở trẻ em là từ 15% đến 20% với tác nhân adenovirus týp gen 7 [4].

Tại Việt Nam trong thời gian từ 1996 đến 2000, mỗi năm có trên 17 ngàn trường hợp nhiễm trùng do adenovirus được ghi nhận với tỷ suất là 23/100,000 [5]. Do thiếu phương tiện xét nghiệm phát hiện tác nhân virus gây viêm phổi nên có rất ít nghiên cứu tại Việt Nam cho biết tỷ lệ mắc adenovirus ở trẻ em viêm phổi cũng như týp gen phổ biến của adenovirus gây bệnh là týp gen nào.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Có 3 mục tiêu trong nghiên cứu này, đó là: (i) Xác định tỷ lệ phát hiện adenovirus và các vi-rút hô hấp khác dựa trên kết quả multiplex real-time PCR (MPL-rPCR) thực hiện trên các mẫu dịch hút đàm qua đường mũi (NTA) lấy từ trẻ em dưới 5 tuổi bị viêm phổi cộng đồng nhập viện. (ii) Cũng dựa trên kết quả này, phân tích tỷ lệ phát hiện adenovirus có và không có kết hợp với các virus hô hấp khác. (iii) Tìm hiểu tỷ lệ phân bố các týp gen của adenovirus bằng kỹ thuật giải trình tự gen thực hiện trên một số mẫu phát hiện được adenovirus.

3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối với hai mục tiêu đầu, thực hiện một nghiên cứu hồi cứu trên đối tượng là bệnh nhi dưới 5 tuổi được lâm sàng tại các bệnh viện Nhi Đồng ở TP. HCM chẩn đoán là viêm phổi cộng đồng nhập viện và gửi mẫu NTA đến phòng xét

nghiệm của công ty Nam Khoa để thực hiện MPL phát hiện các tác nhân vi sinh gây bệnh. Tiêu chuẩn loại trừ là các mẫu lặp lại của cùng tên một bệnh nhi. Xét nghiệm MPL-rPCR phát hiện các tác nhân vi sinh gây bệnh được công ty Nam Khoa xây dựng dựa trên công nghệ real-time PCR sử dụng các mồi và đoạn dò taqman đặc hiệu cho từng tác nhân đã được công bố [6]. Đối với tác nhân vi-rút thì xét nghiệm này phát hiện được 15 tác nhân bao gồm influenza virus A, B, C; parainfluenza virus 1, 2, 3; adenovirus; rhinovirus; respiratory syncytial virus; human metapneumovirus; measles virus; human coronavirus; bocavirus; varicella/zoster virus và rubella virus. Xét nghiệm này đã trở thành thường quy với quy trình được tóm tắt như sau [6]: (i) Trước hết mẫu được tách chiết DNA và RNA bằng phương pháp tách chiết sử dụng bộ tách chiết NKIVD-DNARNAPrep MAGBEAD thực hiện trên máy tách chiết tự động. (ii) Sau đó dịch tách chiết được cho vào các MPL-rPCR mix được pha từ AgPath-IDTM One-Rstep RT-PCR reagents của Thermo-Fisher. (iii) Cuối cùng là thực hiện real-time PCR trên thiết bị CFX96 của Biorad để phát hiện tác nhân đích.

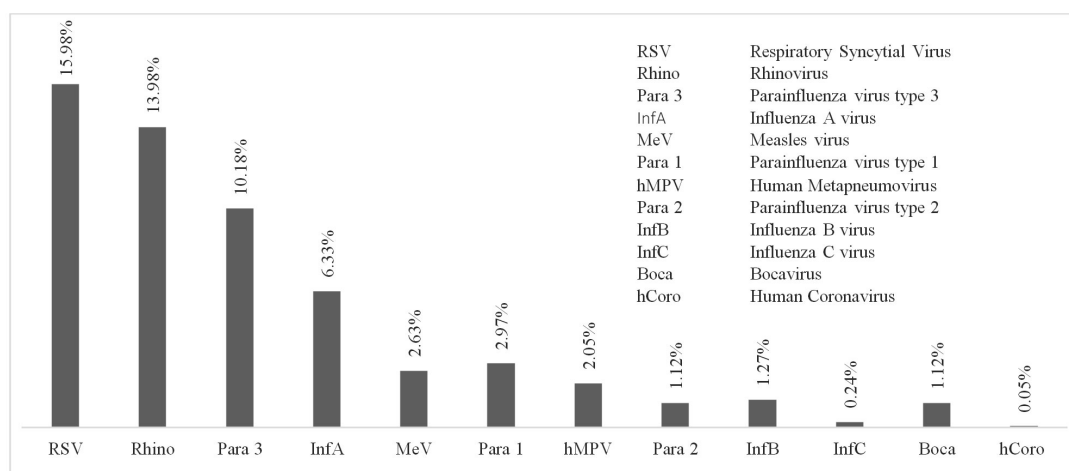
Đối với mục tiêu tìm hiểu tỷ lệ phân bố các týp gen của adenovirus, chọn một số mẫu có kết quả phát hiện được adenovirus để thực hiện PCR nhân bản một đoạn DNA đặc hiệu dài khoảng 622 bps trên gen hexon protein của vi-rút [7], sau đó giải trình tự trực tiếp bằng phương pháp giải trình tự Sanger, cuối cùng là thực hiện so chuỗi trên NCBI nucleotide blast search để xác định týp gen của virus.

4. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 3 năm từ đầu năm 2018 đến cuối năm 2020, đã chọn được 2053 kết quả xét nghiệm MPL-rPCR thực hiện trên 2053 mẫu NTA lấy từ bệnh nhi đáp ứng được yêu cầu nghiên cứu. Kết quả phân tích cho thấy có 1096 bệnh nhi phát hiện được tác nhân vi-rút, chiếm

tỷ lệ 53.39%, trong số đó có 266 bệnh nhi phát hiện được adenovirus chiếm tỷ lệ 12.96% (266/2053) và 926 bệnh nhi phát hiện được các tác nhân vi-rút khác chiếm tỷ lệ 45.10% (926/2053). Kết quả trình bày trong *biểu đồ 1* cho thấy trong các tác nhân virus phát hiện được thì chiếm tỷ lệ cao nhất là RSV (15.98%), kế đó là rhinovirus (13.98%). Với tỷ lệ phát hiện được adenovirus là 12.96% như đã ghi nhận

thì tác nhân này chỉ đứng hàng thứ 3, kế đó là các tác nhân parainfluenza 3 virus (10.18%), influenza A virus (6.33%). Các tác nhân vi-rút khác có tỷ lệ phát hiện được dưới 5% là virus sởi (2.63%), parainfluenza 1 virus (2.97%), human metapneumovirus (2.05%), influenza B virus (1.27%), parainfluenza 2 virus và bocavirus (1.12%), influenza C virus (0.24%) và thấp nhất là human coronavirus (0.05%).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ phát hiện được các tác nhân vi-rút không phải adenovirus trong 2053 mẫu NTA lấy từ bệnh nhi bị viêm phổi cộng đồng nhập viện.

Tỷ lệ phát hiện được các tác nhân vi-rút khác (không phải adenovirus) trong hai nhóm bệnh nhi nhiễm và không nhiễm adenovirus được trình bày trong *bảng 1* dưới đây.

Bảng 1. Tỷ lệ phát hiện được các tác nhân vi-rút khác trong hai nhóm bệnh nhi có adenovirus và không có adenovirus

	Có adenovirus (n=266)	Không có adenovirus (n=1787)	So sánh hai nhóm có và không có adenovirus	
			t	P
Vi-rút khác (không phải adenovirus)	36.09%	46.45%	3.16691	<0.01
RSV	6.77%	17.35%	4.39416	<0.001
Rhinovirus	9.02%	14.72%	2.49887	<0.02
Parainfluenza 3 virus	9.02%	10.35%	0.66926	>0.05
Influenza A virus	4.89%	6.55%	1.03720	>0.05
Measle virus	6.39%	2.07%	4.10795	<0.001

Parainfluenza 1 virus	2.26%	3.08%	0.73678	>0.05
Human metapneumovirus	1.50%	2.13%	0.66935	>0.05
Parainfluenza 2 virus	1.50%	1.06%	0.63688	>0.05
Influenza B virus	0.75%	1.34%	0.05460	>0.05
Influenza C virus	0.38%	0.22%	0.46955	>0.05
Bocavirus	1.13%	1.12%	0.12470	>0.05
Human coronavirus	0.38%	0.00%	NA	NA

Phân tích kết quả trình bày trong *bảng 1* chúng ta thấy tỷ lệ phát hiện được các tác nhân vi-rút khác trong các bệnh nhi không nhiễm adenovirus là cao hơn có ý nghĩa ($P < 0.01$) so với các bệnh nhi có nhiễm adenovirus. Kết quả cũng tương tự trong phát hiện các tác nhân RSV ($P < 0.001$) và rhinovirus ($P < 0.02$). Ngược lại tỷ lệ phát hiện được tác nhân vi-rút sởi ở nhóm bệnh nhi nhiễm adenovirus là cao hơn có ý nghĩa ($P < 0.001$) so với các bệnh nhi không nhiễm adenovirus. Tỷ lệ phát hiện được các tác nhân vi-rút khác là không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

Có 83 mẫu NTA đã phát hiện được adenovirus với Ct sớm (nồng độ virus trong mẫu cao) được chọn trong năm 2019 và 2020 để thực hiện PCR và giải trình tự trực tiếp nhằm mục đích xác định týp gen của adenovirus. Kết quả cho thấy týp 7 chiếm đa số với 58 mẫu (69.88%), tiếp theo là týp 5 với 14 mẫu (16.87%), týp 6 với 4 mẫu (4.82%), týp 1 với 4 mẫu (4.82%), týp 2 với 2 mẫu (2.41%), genotype 8(4) với 1 mẫu (1.20%).

5. BÀN LUẬN

Để có thể phát hiện được các tác nhân vi-rút gây viêm phổi cộng đồng nhập viện thì phương pháp hữu hiệu nhất hiện nay là sử dụng kỹ thuật MPL-rPCR, đặc biệt là tại các phòng thí nghiệm đã có phương tiện thực hiện kỹ thuật real-time PCR. Tuy nhiên để có thể áp dụng được kỹ thuật MPL-rPCR trong điều kiện kinh phí hạn hẹp thì không thể sử dụng các bộ xét nghiệm thương mại với giá thành quá cao,

do vậy mà giải pháp phù hợp nhất là phải sử dụng bộ xét nghiệm đã được xây dựng và phát triển tại chỗ dựa trên các môi và đoạn dò đặc hiệu đã được công bố. Bộ xét nghiệm MPL-rPCR phát hiện các tác nhân vi-rút được sử dụng trong nghiên cứu này là đã được áp dụng trên nhiều công trình nghiên cứu trước đây với các kết quả đã được công nhận [7].

Để định được týp của adenovirus, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ chọn các mẫu có nồng độ virus cao để đảm bảo không bị thất bại trong khâu thực hiện PCR để giải trình tự. Có thể sự lựa chọn này ảnh hưởng đến kết quả phát hiện sự phân bố các týp của virus. Ngoài ra với số mẫu giải trình tự còn ít nên chúng tôi cho rằng nghiên cứu này chỉ đáp ứng được phần nào của mục tiêu 3. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo đuổi mục tiêu này trong các nghiên cứu tới.

Về mẫu thử để làm xét nghiệm thì đối với các tác nhân vi-rút chỉ cần lấy quẹt mũi hầu là đủ. Trong nghiên cứu này tại sao chúng tôi lại phải sử dụng mẫu thử là NTA? Đó là vì lâm sàng có thêm yêu cầu phát hiện các tác nhân vi khuẩn cũng như vi nấm gây bệnh nữa nên đã chỉ định lấy mẫu NTA là dịch hút đàm trên khí quản qua đường mũi và với mẫu NTA thì đã đáp ứng được tất cả các yêu cầu phát hiện vi-rút cũng như các tác nhân khác. Trong tổng kết này chúng tôi chỉ chú trọng đến tác nhân vi-rút nên không đưa vào các phân tích về các tác nhân vi khuẩn và vi nấm. Các kết quả phân tích toàn diện hơn có cả vi khuẩn và vi nấm sẽ được trình bày và báo cáo trong một nghiên cứu khác.

Do đây là một nghiên cứu chủ yếu hồi cứu các kết quả trong phòng xét nghiệm nên rất tiếc là chúng tôi chỉ có thể đưa ra được tỷ lệ phát hiện được các tác nhân vi-rút trên các bệnh nhi viêm phổi cộng đồng nhập viện, trong đó phân tích kỹ hơn về tỷ lệ đồng nhiễm adenovirus với các tác nhân khác cũng như phân tích về sự phân bố các týp gen của adenovirus. Đối với lâm sàng thì mối quan tâm là phải cho biết được hậu quả lâm sàng của các tác nhân vi-rút phát hiện được cũng như mối liên hệ về lâm sàng của các týp gen adenovirus phát hiện được. Tuy nhiên rất tiếc là trong nghiên cứu này chúng tôi không thể đáp ứng được yêu cầu đó. Hy vọng là với kết quả được trình bày trong nghiên cứu sẽ có thể tạo được sự chú ý của lâm sàng trong việc ứng dụng một kỹ thuật không xa vời lắm là MPL-rPCR phát hiện các tác nhân vi-rút gây viêm phổi cộng đồng ở trẻ em dưới 5 tuổi và từ đó có thể mở ra các nghiên cứu sâu hơn về hậu quả lâm sàng của các tác nhân vi-rút phát hiện được.

6. KẾT LUẬN

Đây là một trong không nhiều các nghiên cứu phát hiện tác nhân vi-rút gây viêm phổi cộng đồng phải nhập viện được thực hiện tại Việt Nam. Với kết quả thu nhận được từ công trình nghiên cứu này thì tác nhân vi-rút có một vai trò đáng kể trong viêm phổi cộng đồng phải nhập viện ở trẻ em dưới 5 tuổi vì có đến 45.10% các trường hợp phát hiện được tác nhân vi-rút trong đó adenovirus chiếm tỷ lệ 12.96% sau RSV là 15.98% và rhinovirus là 13.98%. Nghiên cứu cũng cho biết một kết quả sơ bộ về sự phân bố các týp gen của adenovirus với tỷ lệ týp gen 7 là chiếm cao nhất và đây cũng là týp gen được ghi nhận có liên quan đến tình trạng nặng của viêm phổi. Để có thể thấy được hậu quả lâm sàng của nhiễm vi-rút trên các bệnh nhi viêm phổi cộng đồng thì rất cần thiết phải có phân tích toàn diện hơn về các tác nhân vi sinh cùng phát hiện được kể các vi khuẩn và vi nấm cũng

như kết quả lâm sàng. Hy vọng là nghiên cứu như vậy sẽ được tiếp tục trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Patricia M. Tille. (2014). Viruses in Human Diseases. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology, 13th Edition. 2014:621-852
2. Michael G. Ison and Randall T. Hayden. (2016). Microbiology spectrum. 4(4):DMIH2-0020-2015. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0020-2015
3. De'borá N. Marcone et al. (2021). Genotypes and phylogenetic analysis of adenovirus in children with respiratory infection in Buenos Aires, Argentina (2000–2018). PLoS ONE 16(3): e0248191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248191>
4. Shunhang Wen et al. (2021). The Epidemiology, Molecular, and Clinical of Human Adenoviruses in Children Hospitalized With Acute Respiratory Infections. Front. Microbiol., 16 February 2021 <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.629971>
5. Viện Pasteur TP. HCM. Bệnh do adenovirus. ICD-10 B30.0-B30.3. <http://www.pasteurhcm.gov.vn/news/benh-do-vi-rut-a---de---no-adenoviro-sis-83.html>
6. V.H.Phạm, T. V.Nguyen et al. (2019). Microbial pathogens causing community acquired pneumonia in Vietnamese outpatients. ISAAR-2019. Outstanding poster award.
7. Helen Sarantis et al. (2004). Comprehensive Detection and Serotyping of Human Adenoviruses by PCR and Sequencing. Journal of Clinical Microbiology. 2004; 42(9):3963–3969

Abstract**PREVALENCE OF ADENOVIRUS AND ADENOVIRUS GENOTYPE FROM IN-PATIENT CHILDREN WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA**

Background: Adenovirus is one of the most common viral agents of pneumonia in children. Several types are associated with the severity of pneumonia. In Vietnam, there have not been many studies related to pneumonia caused by adenovirus as well as the distribution of adenovirus types.

Aim of the study: Find-out the prevalence of adenovirus detected from hospitalized children with community-acquired pneumonia and preliminary study of the distribution of genotypes from some detected adenoviruses

Materials and methods: Subjects were children under 5 years old with community-acquired pneumonia hospitalized in 3 years 2018-2020. Samples were naso-tracheal aspirates (NTA). Multiplex real-time PCR technique was used to detect adenovirus and other respiratory viruses. Analysis of adenovirus rates and rates of co-infection of adenovirus with other respiratory viruses. Select some samples containing adenovirus for sequencing to find the distribution of adenovirus types

Results: There were 2053 samples tested by PCR and the virus detection rate was 53.39%. The rate of adenovirus was 12.96% with 36.10% co-infected with other respiratory virus. The rates of adenovirus co-infected and non-co-infected with other viruses were also analyzed and compared with the prevalence of respiratory viruses without adenovirus co-infection. The 83 samples containing adenovirus were selected for direct gene sequencing for typing. The results showed that type 7 accounted for the majority (69.88%), followed by type 5 (16.87%), and the rest were types 6, 1, 2, and 8(4).

Conclusions: Thanks to the frequent application of multiplex real-time PCR in laboratories, the requirement to detect adenovirus as well as other respiratory pathogens has become routine. Hopefully this technique can be applied in many other laboratories in Vietnam

Keyword: *adenovirus, community acquired*

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ CỦA NỘI SOI PHẾ QUẢN SIÊU ÂM TRONG UNG THƯ PHỔI TẠI TRUNG TÂM HÔ HẤP BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Trần Duy Hưng¹

Ngô Quý Châu²

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Hội Hô hấp Việt Nam

Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm:

Ngô Quý Châu

Hội Hô hấp Việt Nam

Email: chaunq@tamanhhospital.vn

Ngày nhận bài: 10/09/2021

Ngày phản biện: 28/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 04/11/2021

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả của nội soi phế quản siêu âm trong ung thư phổi tại trung tâm hô hấp bệnh viện bạch mai giai đoạn 2017-2020.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 27 bệnh nhân ung thư phổi có kết quả giải phẫu bệnh của phương pháp sinh thiết xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản thực hiện tại trung tâm hô hấp Bệnh viện Bạch Mai từ 1/2017 đến 10/2020.

Kết quả: độ tuổi trung bình là $60,3 \pm 6,98$ tuổi, nam (92,6%) nhiều hơn nữ (7,4%). Nhóm hạch trung thất 4R được sinh thiết nhiều nhất với 15/27 bệnh nhân được sinh thiết. Kết quả giải phẫu bệnh chủ yếu ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy với tỉ lệ 25,9%. Kết luận: Nội soi phế quản siêu âm đã cho thấy được sự hiệu quả và an toàn trong chẩn đoán ung thư phổi.

Từ khóa: Nội soi phế quản siêu âm, hạch trung thất.

Một số từ viết tắt: EBUS-TBNA (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration): Nội soi phế quản siêu âm có sinh thiết hút xuyên phế quản bằng kim.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những bệnh lí ác tính phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới, chiếm 18,4% tổng số ca tử vong do ung thư [1].

Mặc dù có sự tiến bộ về khoa học kĩ thuật nhưng việc chẩn đoán còn gặp nhiều khó khăn, đặc biệt trong giai đoạn sớm. Nội soi phế quản siêu âm có sinh thiết hút xuyên phế quản bằng kim đã hỗ trợ giải quyết hiệu quả vấn đề này.

Tại Trung tâm hô hấp Bệnh viện Bạch Mai đã áp dụng phương pháp nội soi phế quản siêu

âm nhưng chưa có nghiên cứu về nội soi phế quản siêu âm trong ung thư phổi. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá kết quả của nội soi phế quản siêu âm trong ung thư phổi.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

Bệnh nhân có chỉ định nội soi phế quản siêu âm và sinh thiết qua nội soi phế quản siêu âm, có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư phổi của phương pháp sinh thiết xuyên thành phế

quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản hoặc của các phương pháp khác sau khi sinh thiết xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm qua nội soi phế quản không ra chẩn đoán. Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có chống chỉ định với nội soi phế quản
- Phụ nữ có thai và cho con bú
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.3. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

2.4. Cơ mẫu: Lấy mẫu thuận tiện

2.5. Các bước tiến hành:

Thu thập thông tin lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân đáp ứng được đủ các tiêu chuẩn.

Chụp Xquang, CLVT, AFB đêm, đo chức năng hô hấp, điện tim.

Giải thích cho gia đình, người nhà và kí cam kết nội soi.

Tiến hành nội soi phế quản siêu âm, sinh thiết nếu phát hiện tổn thương.

Ghi nhận kết quả tế bào học, mô bệnh học. Nếu kết quả ung thư thì sẽ các thăm dò cận lâm sàng chẩn đoán di căn xa.

2.6. Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 16.0.

2.7. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức Y học Đại học Y Hà Nội phê chuẩn.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi giới

	Nam		Nữ		Tổng	
	Số lượng	Tỉ lệ %	Số lượng	Tỉ lệ %	Số lượng	Tỉ lệ %
< 50 tuổi	2	7,4	0	0	2	7,4
50-70 tuổi	21	77,8	2	7,4	23	85,2
>70 tuổi	2	7,4	0	0	2	7,4
Tổng	25	92,6	2	7,4	27	100

Nhận xét: Độ tuổi trung bình là 60,3 ± 6,98. Nhóm tuổi 50-70 phát hiện ung thư phổi chiếm tỉ lệ cao nhất với 85,2%. Trong đó nam chiếm 77,8%. Có 92,6% bệnh nhân > 50 tuổi.

Bảng 2. Đặc điểm tổn thương trên CLVT lồng ngực

Tổn thương		Số lượng	Tỉ lệ %
Phổi	Phổi trái	5	22,7
	Phổi phải	12	54,5
	Trung thất	1	4,5
	Không có	4	18,3
	Tổng	22	100

Kích thước u	≤ 3 cm	12	66,6
	$3 < u \leq 5$ cm	4	22,2
	$5 < u \leq 7$ cm	1	5,6
	$U > 7$ cm	1	5,6
	Tổng	18	100
Hạch	Hạch quanh phế quản và rốn phổi cùng bên	5	22,7
	Hạch trung thất cùng bên và dưới carina	11	50
	Hạch trung thất và rốn phổi đối bên	5	22,7
	Không phát hiện hạch	1	4,6
	Tổng	22	100

Nhận xét: Phần lớn tổn thương phổi trên CLVT ngực là ở phổi phải chiếm 54,5% và có 18,3% số bệnh nhân không có tổn thương phổi trên CLVT ngực. Các tổn thương trên CLVT ngực chủ yếu có kích thước ≤ 3 cm chiếm 66,6%. Đối với hạch trên CLVT ngực chủ yếu nằm ở vị trí trung thất chiếm 72,7%, hạch trung thất cùng bên và dưới carina chiếm 50%.

Bảng 3. Đặc điểm của hạch trên nội soi phế quản siêu âm

		Số lượng	Tỉ lệ %
Số lượng hạch trên siêu âm N=23	1 hạch	4	17,4
	Nhiều hạch	19	82,6
	Tổng	23	100
Kích thước hạch được sinh thiết (cm) N=20	≤ 1	0	0
	$1 < \text{hạch} \leq 2$	4	20
	$2 < \text{hạch} \leq 3$	6	30
	> 3	10	50
	Tổng	20	100
Tính chất hạch N= 11	Mềm	3	27,3
	Chắc	6	54,5
	Cứng	2	18,2
	Tổng	11	100
Độ calci hóa của hạch N= 11	Có	2	18,2
	Không	9	81,8
	Tổng	11	100
Bờ của hạch N= 11	Rõ	1	9,1
	Không rõ	10	91,9
	Tổng	11	100

Nhận xét: Quan sát qua nội soi phế quản siêu âm phát hiện được nhiều hạch chiếm 82,6%. Đa số các hạch quan sát được > 2 cm chiếm 80%, trong đó số hạch kích thước > 3 m chiếm 50%. Các hạch này có bờ không rõ 91,9%, có 81,8% các hạch không có calci hóa.

Bảng 4. Vị trí hạch được sinh thiết qua nội soi phế quản siêu âm

Nhóm hạch	Số lượng bệnh nhân được sinh thiết
2R	1
2L	0
4R	15
4L	0
7	7
10R	3
10L	3
11R	2
11L	1
8,9	0
Tổn thương phổi	1

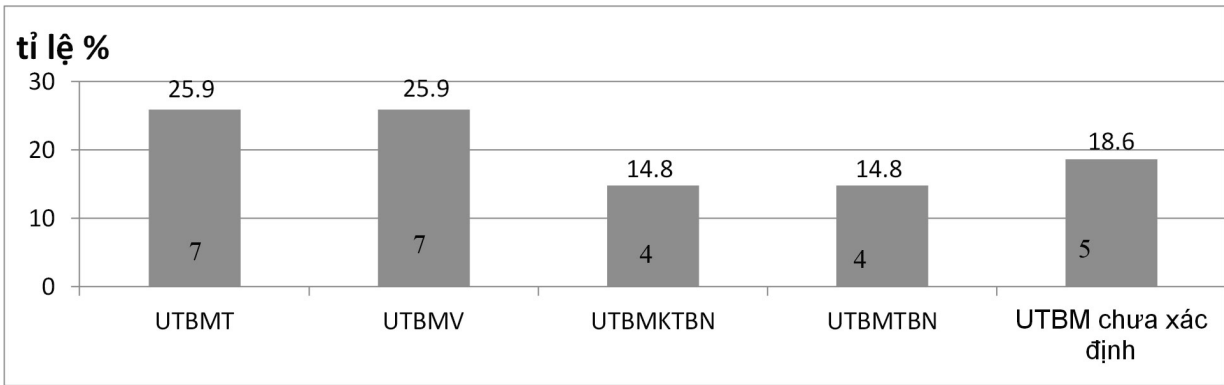
Nhận xét: Nhóm hạch được sinh thiết nhiều nhất là nhóm 4R với 15/27 bệnh nhân được sinh thiết, đây là nhóm hạch cạnh khí

quản thấp bên trái. Vị trí của nhóm hạch 4R vừa có tính thuận tiện vừa có tính an toàn khi sinh thiết xuyên phế quản bằng kim. Nhóm hạch 7 là hạch dưới carina cũng được lựa chọn để sinh thiết cho nhiều bệnh nhân với 7/27 bệnh nhân được sinh thiết.

Bảng 5. Kết quả mô bệnh học sau sinh thiết hút xuyên thành phế quản dưới hướng dẫn của siêu âm nội soi phế quản

Kết quả mô bệnh học sau EBUS-TBNA	Số lượng	Tỉ lệ %
Ung thư	25	92,6
Không ung thư	2	7,4

Nhận xét: 2 trường hợp EBUS-TBNA không chẩn đoán ra ung thư phổi nhưng được phát hiện bằng phương pháp sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính và nội soi lồng ngực.



Biểu đồ 1. Đặc điểm mô bệnh học

Nhận xét: Chủ yếu gặp ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy với 25,9%. Các type mô bệnh học khác ít gặp hơn.

4. BÀN LUẬN

Trước khi áp dụng EBUS-TBNA, có nhiều phương pháp thường được dùng để lấy bệnh phẩm của u hay hạch lympho trong trung thất tuy nhiên tất cả các phương pháp xâm lấn này đều có nguy cơ biến chứng cao nên EBUS-TBNA trở thành phương pháp được lựa chọn hàng đầu để chẩn đoán hạch lympho và u trung thất.

Theo nghiên cứu của chúng tôi trên 27 bệnh nhân có 25 bệnh nhân được chẩn đoán UTP nhờ phương pháp EBUS-TBNA và 2 bệnh nhân được chẩn đoán nhờ phương pháp sinh thiết xuyên thành ngực, nội soi lồng ngực sau khi tiến hành EBUS-TBNA nhưng không ra chẩn đoán. EBUS-TBNA đã chẩn đoán được 92,6% bệnh nhân UTP. Trong toàn bộ bệnh nhân được làm EBUS thì không xảy ra bất cứ biến chứng nào. Mặc

dù các biến chứng liên quan đến TBNA đã được báo cáo trong vài nghiên cứu nhưng cho đến nay, tổn thương kênh làm việc của ống nội soi là phổ biến nhất. EBUS-TBNA chính xác nhất khi được sử dụng để lấy mẫu các hạch trung thất nghi ngờ ở trung thất trước và trung thất trên (2R, 2L, 3p, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L) [3],[4]. Tuy nhiên kĩ thuật này lại không thể được sử dụng cho các nhóm hạch 5, 6, 8, 9 do không nằm trong tầm quan sát của nó. Trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân được chẩn đoán UTP chủ yếu được tiến hành sinh thiết tại hạch nhóm 4R (15/27) và nhóm 7 (7/27). TBNA các hạch bạch huyết ở hạch nhóm 7 và hạch nhóm 4R nhìn chung dễ dàng hơn, và có liên quan đến khả năng chẩn đoán cao hơn so với lấy mẫu nhóm hạch bên trái (nhóm hạch 4L) [5]. Các nhóm hạch khác cũng được sinh thiết nhưng với số lượng ít hơn. Không có bệnh nhân được sinh thiết hạch nhóm 2L, 4L, 8, 9. Với những trường hợp trên EBUS phát hiện có nhiều hạch và vị trí hạch ở vị trí thuận lợi thì bệnh nhân sẽ được sinh thiết ở nhiều nhóm hạch để tăng khả năng chẩn đoán bệnh. Bên cạnh đó việc sử dụng những kim sinh thiết lớn hơn như kim 19G cũng sẽ giúp lấy được mẫu bệnh phẩm chất lượng hơn giúp tăng khả năng chẩn đoán được bệnh [6]. Ngoài chỉ định sinh thiết các u, khối ở trung thất, EBUS-TBNA còn có chỉ định sinh thiết vào tổn thương nhu mô phổi, do đó còn có 3,7% trường hợp được sinh thiết vào tổn thương u phổi. Chúng tôi nhận thấy trên siêu âm nội soi có 82,6% trường hợp quan sát thấy nhiều hạch. Điều này sẽ tạo thuận cho việc lựa chọn vị trí hạch để sinh thiết an toàn và thuận lợi. Các hạch được sinh thiết đều có kích thước > 1 cm, trong đó chủ yếu là hạch có kích thước > 3 cm (50%). Việc sinh thiết những hạch có kích thước lớn sẽ cho bệnh phẩm chất lượng và hạn chế được các tai biến. Tính chất hạch không có đặc điểm nào nổi bật. Có 81,8% hạch không có calci hóa và 91,9%

hạch được sinh thiết có bờ không rõ. kết quả mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy đều chiếm 25,9%, còn lại là ung thư biểu mô tế bào nhỏ, không tế bào nhỏ và ung thư biểu mô chưa xác định. Chúng tôi nhận thấy có 5/27 bệnh nhân ung thư phổi có kết quả là ung thư biểu mô chưa xác định chiếm 18,6%. Các nghiên cứu của các tác giả trong nước cũng cho kết quả là ung thư biểu mô tuyến là dạng phổ biến nhất giống như nghiên cứu của chúng tôi.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã cho thấy tính an toàn, hiệu quả của EBUS-TBNA với 92,6% trường hợp được chẩn đoán ung thư phổi. Bên cạnh đó trong nghiên cứu khác gần đây EBUS-TBNA đang được khuyến cáo hàng đầu cho chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ ở giai đoạn sớm [2].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. Nov 2018;68(6):394-424.
2. Kukhon FR, Lan X, Helgeson SA, Arunthari V, Fernandez-Bussy S, Patel NM. Occult lymph node metastasis in radiologic stage I non-small cell lung cancer: The role of endobronchial ultrasound. *Clin Respir J*. 2021 Jun;15(6):676-682. doi: 10.1111/crj.13344.
3. Gomez M, Silvestri GA. Endobronchial ultrasound for the diagnosis and staging of lung cancer. *Proceedings of the American Thoracic Society*. Apr 15 2009;6(2):180-186.
4. Vincent BD, El-Bayoumi E, Hoffman B, et al. Real-time endobronchial ultrasound-

- guided transbronchial lymph node aspiration. *The Annals of thoracic surgery*. Jan 2008;85(1):224-230.
5. Patelli M, Lazzari Agli L, Poletti V, et al. Role of fiberscopic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*. Feb 2002;73(2):407-411.
6. Yu Lee-Mateus A, Garcia-Saucedo JC, Abia-Trujillo D, Labarca G, Patel NM, Pascual JM, Fernandez-Bussy S. Comparing diagnostic sensitivity of different needle sizes for lymph nodes suspected of lung cancer in endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration: Systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2021 Aug 16. doi: 10.1111/crj.13436

Abstract

STUDY ON CLINICAL, PARACLINICAL CHARACTERISTICS AND RESULTS OF ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND IN LUNG CANCER AT THE RESPIRATORY CENTER OF BACH MAI HOSPITAL

Objectives: to study on clinical, paraclinical characteristics and evaluate the results of endobronchial ultrasound in lung cancer at Bach Mai hospital respiratory center for the period 2017 to 2020.

Subjects and methods: A descriptive cross-sectional study was conducted in 27 patients with lung cancer who had the pathological results of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) at the respiratory center of Bach Mai Hospital from 1/2017 to 10/2020.

Results: Median age: 60.3 ± 6.98 years, men (92.6%) are more than women (7.4%). The group of 4R mediastinal lymph nodes was biopsied the most with 15/27 cases being biopsied. The pathological results were mainly adenocarcinoma and squamous cell carcinoma with the same rate of 25.9%.

Conclusion: EBUS-TBNA has been shown to be effective and safe in the diagnosis of lung cancer.

Key words: endobronchial ultrasound, transbronchial needle aspiration, mediastinal lymph node.

SỰ BỘC LỘ PD-L1 VÀ BIỂU HIỆN ĐỘT BIẾN EGFR Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ BIỂU MÔ KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

Trần Thị Tuấn Anh
Phạm Thị Thu Phương
Phan Thị Liên
Lê Trung Thọ

Khoa Giải phẫu bệnh
Bệnh viện Phổi Trung ương

TÓM TẮT

Ung thư phổi là một trong những ung thư có tỷ lệ mắc cũng như tỷ lệ tử vong hàng đầu thế giới ở cả hai giới nam và nữ. Ngày nay, chẩn đoán và điều trị ung thư phổi có nhiều tiến bộ với điều trị nhắm trúng đích khi có đột biến gen EGFR hay liệu pháp miễn dịch cho các trường hợp có bộc lộ PD-L1 trên nhuộm hóa mô miễn dịch, giúp cải thiện thời gian và chất lượng cuộc sống cho người bệnh (NB).

Ở Việt Nam, những nghiên cứu về mối liên quan giữa đột biến EGFR và bộc lộ PD-L1 còn chưa được cập nhật nhiều. Nên chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: "Sự bộc lộ PD-L1 và biểu hiện đột biến gen EGFR ở người bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) tại bệnh viện Phổi trung ương"

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 109 NB được chẩn đoán trên nhuộm Hematoxylin Eosin (HE) là Ung thư phổi không tế bào nhỏ (loại bệnh phẩm bất kì), thời gian từ tháng 10/2020 đến tháng 3/2021. Mẫu bệnh phẩm được đồng thời thực hiện hiện xét nghiệm EGFR và nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) PD-L1

Kết quả: Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở UTKBN không tế bào nhỏ ở phổi 35,8%; hay gặp đột biến ở mất đoạn ở exon 19, tiếp đến là L858R ở exon 21. Tỷ lệ dương tính với PD-L1 là 49,5%, dương tính mạnh chiếm 24,8%. Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 ở nhóm không có đột biến EGFR là 57,1% cao hơn ở nhóm không có đột biến EGFR, Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

Kết luận: Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 cao hơn ở nhóm không có đột biến EGFR

Từ khóa: ung thư phổi, đánh giá PD-L1 trên HMMD ở UTPKTBN phổi, đột biến EGFR

Tác giả chịu trách nhiệm:

Trần Thị Tuấn Anh
Khoa Giải phẫu bệnh
Bệnh viện Phổi Trung ương
Email: drtrananhbvp@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/09/2021

Ngày phản biện: 24/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 04/11/2021

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong hàng đầu thế giới. Ở Việt Nam, mỗi năm số lượng mới phát hiện là

hơn 20.000 NB và số tử vong khoảng 17.000 NB. Tại Bệnh viện Phổi Trung ương, tính đến năm 2012, số người mắc đến khám và điều trị lên tới 16.677 người [2].

Ung thư biểu mô tuyến phổi (UTBMT) phổi là tít chiếm tỷ lệ cao nhất trong Ung thư phổi (UTP), được quan tâm nghiên cứu và có nhiều lựa chọn điều trị. Phân loại mô bệnh năm 2014 và năm 2020 của WHO đều có hướng dẫn chẩn đoán mô bệnh học và sinh học phân tử trên mảnh sinh thiết nhỏ cho liệu pháp nhắm trúng đích. Năm 2016, FDA chấp thuận điều trị liệu pháp miễn dịch cho UTPKTBN tiến triển có bộc lộ PD-L1 trên nhuộm HMMD. Với những tiến bộ trên, lượng NB ung thư phổi được hưởng lợi ngày càng tăng, đặc biệt là NB UTBM tuyến.

Số lượng người bệnh ung thư phổi tại bệnh viện Phổi trung ương gia tăng hằng năm. Tại đây, người bệnh đã được điều trị liệu pháp nhắm trúng đích, liệu pháp miễn dịch; các xét nghiệm đột biến gen EGFR và PD-L1 cũng từng bước được Khoa Giải Phẫu bệnh chuẩn hóa để phục vụ người bệnh và các nhà lâm sàng.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu với hai mục tiêu: “1. Xác định tỷ lệ biểu hiện đột biến gen EGFR và sự bộc lộ PD-L1. 2. Đối chiếu hai đặc điểm này của người bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Phổi trung ương”

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 109 NB được chẩn đoán Ung thư phổi không tế bào nhỏ (loại bệnh phẩm bất kì) Mẫu bệnh phẩm được chẩn đoán mô bệnh học thường quy và đồng

thời thực hiện hiện xét nghiệm EGFR bằng hệ thống COBAS 480- Ver2 của Roche với các kit xét nghiệm đạt tiêu chuẩn IVD trên cả mẫu mô và mẫu máu; nhuộm hóa mô miễn dịch PD-L1 sử dụng KIT SP263 của Ventana với bộ khuếch đại tín hiệu Optiveiw (đây là một trong những kit thông dụng, đã đạt tiêu chuẩn đánh giá sự bộc lộ PD-L1) tại khoa Giải phẫu bệnh, BV phổi trung ương.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

109 NB trong nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 62 ± 10 ; hay gặp ở độ tuổi 60 – 69 (40,4%). Tỷ lệ nam/nữ là 2,52/1. 82,6 % NB có vị trí lấy bệnh phẩm tại u nguyên phát phổi, 15,6% từ màng phổi (gồm 11,9% Dịch màng phổi làm khối tế bào và 3,7% là sinh thiết màng phổi); 1,8% là hạch di căn ung thư biểu mô tuyến phổi; 84,4% NB được dùng sinh thiết kim để lấy bệnh phẩm, 11,9% là khối tế bào, còn lại là bệnh phẩm phẫu thuật. Về phân loại mô bệnh học: 89% NB được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến, 11% còn lại đều là ung thư phổi không tế bào nhỏ với các tít UT biểu mô vảy có sừng hóa hoặc không, UT biểu mô tuyến vảy, ung thư biểu mô tế bào lớn thần kinh nội tiết.

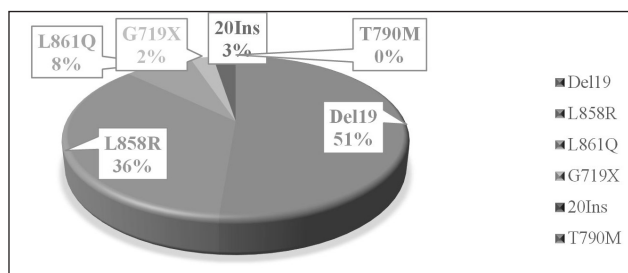
Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 trên nhuộm HMMD là 49,5%, dương tính mạnh (TPS $\geq 50\%$) chiếm 24,8%.

Bảng dưới đây thể hiện phân bố các chỉ số theo sự bộc lộ PD-L1:

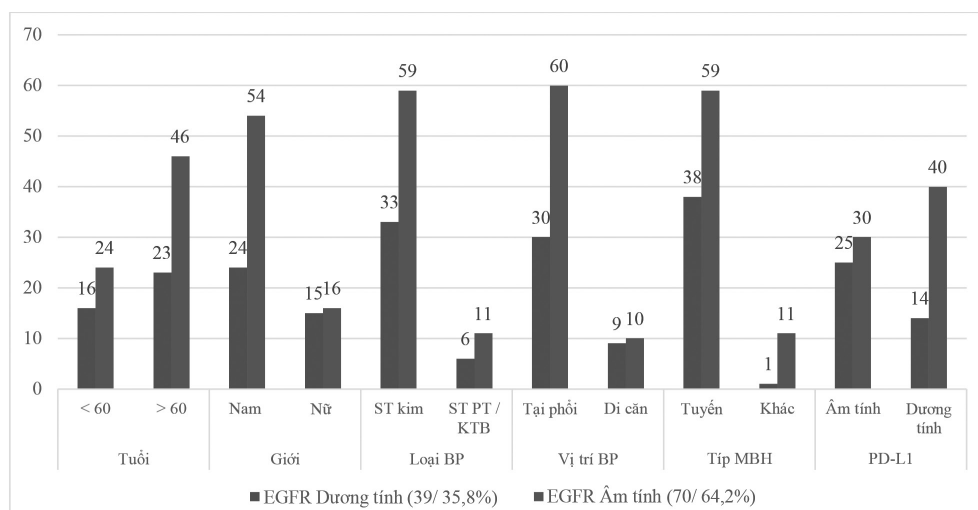
Đặc điểm		Tổng	Bộc lộ PD - L1				P
		Dương tính (54/ 49,5 %)		Âm tính (55/50,5%)			
		Số lượng	Tỷ lệ	Số lượng	Tỷ lệ		
Nhóm tuổi	20 - 29	01	01	100	00	00	0,56
	30 - 39	01	01	100	00	00	
	40 - 49	11	04	54,5	07	45,5	
	50 - 59	27	12	44,4	15	55,6	
	60 - 69	44	26	54,5	18	45,5	
	≥ 70	25	10	40	15	60	

Giới	Nam	78	40	51,3	38	48,7	0,56
	Nữ	31	14	45,2	17	54,8	
Loại bệnh phẩm	Sinh thiết kim	92	44	47,8	48	52,2	0,4
	ST PT / Khối tế bào	17	10	58,8	07	41,2	
Vị trí bệnh phẩm	Tại u phổi	90	45	50	45	50	0,78
	Di căn	19	09	47,4	10	52,6	
Phân loại mô bệnh học	Tuyến	97	47	48,5	50	51,5	-
	Vảy KSH	08	04	50	04	50	
	Tuyến vảy	02	02	100	00	00	
	Vảy SH	01	01	100	00	100	
	TKNT	01	00	00	01	100	
EGFR	Có	39	14	35,9	25	64,1	0,033
	Không	70	40	57,1	30	42,9	

Tỷ lệ đột biến EGFR là 35,8%, phân loại đột biến điểm như sau:



Dưới đây là biểu đồ thể hiện phân bố của các chỉ số theo sự biểu hiện đột biến EGFR:



Như vậy, trong nhóm NB có đột biến thì nhóm tuổi > 60 (60 %) chiếm tỷ lệ cao hơn; và tỷ lệ đột biến ở ung thư biểu mô tuyến là 39,1% cao hơn nhóm còn lại (8,3%). Tỷ lệ đột biến EGFR ở giới nữ (48,4%) cao hơn nam (30,1%); Tỷ lệ biểu hiện EGFR cao hơn ở nhóm PD-L1 âm tính (40% và 31,5%). Trong nhóm PD-L1 dương tính, tỷ lệ không đột biến chiếm 68,5%. Các sự khác biệt nói trên không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

4. BÀN LUẬN

Điều trị bệnh theo y học cá thể là một trong những tiến bộ lớn trong chẩn đoán và điều trị UTP ở thập kỷ qua, từng NB được điều trị dựa trên đặc điểm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử ở khối u. Điều này đặt ra vai trò quan trọng của nhà GPB trong chẩn đoán sâu hơn về các típ mô học để xác định điều kiện đủ cho xét nghiệm hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử. Khi khám phá ra đột biến EGFR và liệu pháp điều trị nhắm trúng đích hay sự sắp xếp lại ALK đáp ứng với chất ức chế ALK trong UTBMT phổi tiến triển đã giúp thay đổi quan niệm chẩn đoán MBH và cách tiếp cận lâm sàng. Ngày nay, xét nghiệm EGFR và ALK được khuyến cáo làm thường quy cho UTBMT phổi và các UTPKTBN chưa định loại khác.

Vai trò quan trọng của các thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người (gia đình ErbB) đã được mô tả ở nhiều loại ung thư ở người trong đó có UTBMT phổi. EGFR có vai trò trong quá trình kích hoạt Tyrosin Kinase và phosphoryl hóa tyrosin cụ thể. Trong tế bào u, EGFR tự do thúc đẩy quá trình tồn tại và phát triển của tế bào, tác động đến hình thành mạch máu và sự xâm nhập của tế bào u. Một số cơ chế gây bệnh bao gồm đột biến EGFR và sự biểu hiện quá mức protein EGFR, khoảng 10 -30% UTBM tuyến phổi có đột biến này [1], các trường hợp mang đột biến thường đáp ứng tốt với TKIs. Sự biểu hiện quá mức các thành viên trong

gia đình EGFR dự đoán khả năng ác tính của nhiều loại ung thư nhưng với một nghiên cứu phân tích tổng hợp cho thấy sự biểu hiện quá mức protein EGFR không có vai trò tiên lượng ở UTPKTBN của phổi. Tuy nhiên NC của Pirker năm 2012 báo cáo rằng mức độ biểu hiện EGFR có thể dự báo tăng thời gian sống còn cho NB khi bổ sung Cetuximad vào đợt hóa trị ban đầu cho người bệnh UTBMKTBN giai đoạn muộn. Như vậy biểu hiện quá mức EGFR có phụ thuộc vào đột biến EGFR trong khối u [3].

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đột biến gen EGFR ở UTBM không tế bào nhỏ của phổi 35,8%; riêng của UTBM tuyến là 39,2; hay gặp đột biến ở mất đoạn ở exon 19, tiếp đến là L858R ở exon 21; không phát hiện đột biến kháng thuốc T790M. Kết quả NC phù hợp tương đối với NC của Đặng Đức Thịnh trước đó với tỷ lệ đột biến là 41,2%; đột biến hay gặp nhất là ở exon 19 sau đến exon 21, tổng hai đột biến này chiếm đến 93,6% [1]. Một số NC khác như của Hoàng Anh Vũ và CS (2011) tỷ lệ là 45,0% [4]; Nguyễn Minh Hà (2014) là 44,2% (kỹ thuật giải trình tự) và 55,8% (kỹ thuật Scorpion ARMS)[1]; của Mai Trọng Khoa và CS (2016) tỷ lệ là 41,2% [3]. T790M rất hiếm gặp ở 1 trường hợp trong NC; xuất hiện đồng đột biến với L858R ở exon 21. T790M là đột biến kháng thuốc đã được công bố, gây tăng ái lực của ATP với vị trí gắn đặc hiệu, tương ứng trên phân tử EGFR, dẫn đến làm cản trở khả năng liên kết với vị trí này của các thuốc TKI để ngăn chặn sự phosphoryl hóa phân tử EGFR. Mặc dù L858R là đột biến đã được công bố làm tăng tính nhạy cảm với thuốc TKIs, tuy nhiên, sự kết hợp giữa đột biến này với đột biến T790M làm mất tác dụng của các thuốc TKI, đây là điều kiện để NC và ứng dụng các TKIs thế hệ III như hiện nay.

Đột biến EGFR phổ biến ở người châu Á, phụ nữ trẻ, người không hút thuốc lá và hay gặp ở u ngoại vi [3]. EGFR gặp ở các exon 18 – 21, EGFR và KRAS thường loại trừ lẫn nhau,

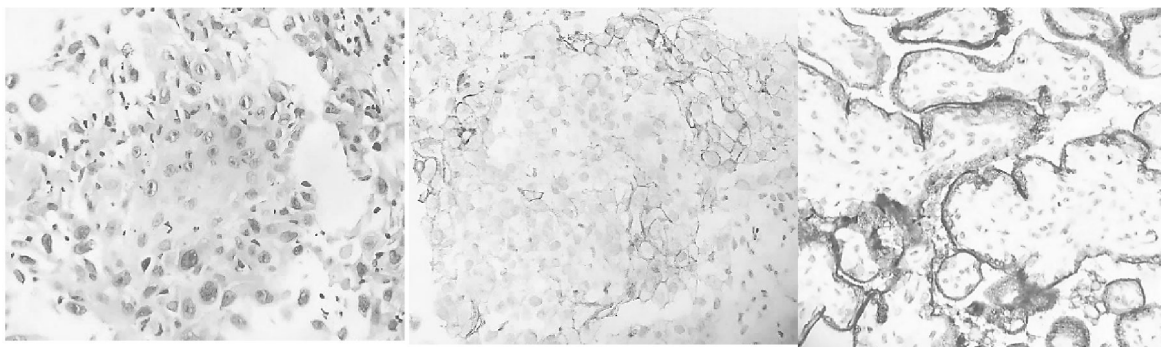
hiếm khi gặp cùng một khối u. EGFR ít gặp ở các biến thể chế nhầy và thứ cấp đặc; hay gặp ở thứ cấp chù nang, nhú, và cũng có thể ở thứ cấp vi nhú [1]. Đột biến EGFR và liệu pháp nhắm trúng đích mở ra tiên lượng rất tốt cho người bệnh. Tuy nhiên, NB trẻ có đột biến EGFR mặc dù được điều trị nhắm trúng đích vẫn đáp ứng kém, tiên lượng xấu, được giải thích do các đồng đột biến gen gây mất tác dụng của TKIs thế hệ I, do vậy tương lai phát triển phương pháp NGS để xác định kiểu gen toàn diện cho người bệnh UT trong đó có UTP trẻ tuổi [3].

Trong NC, tỷ lệ dương tính với PD-L1 là 49,5%, dương tính mạnh chiếm 24,8%. Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 cao hơn ở nhóm NB không có đột biến gen EGFR, có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi về sự bộc lộ PD-L1 với nghiên cứu KEYNOTE 001 trên 824 người bệnh UTBMKTBN có tỷ lệ dương tính > 1% là 61%, với 23% dương tính mạnh > 50%; nghiên cứu KEYNOTE 010 ở 2222 người bệnh UTBMKTBN, bộc lộ PD-L1 > 1% chiếm 66%, bộc lộ PD-L1 > 50% chiếm 28% [6]. Trong một NC phân tích tổng hợp 47 NC với 11.444 đối tượng

để đánh giá bộc lộ PD-L1 ở UTP, có 13 nghiên cứu ở UTBMT phổi cho tỷ lệ bộc lộ PD-L1 từ 13,5 – 53,6% [8]. Nghiên cứu của Trần Thị Tuấn Anh năm 2017 về tỷ lệ bộc lộ PD-L1 ở NB ung thư biểu mô tuyến được nhuộm tại Khoa Giải phẫu bệnh – Bệnh viện Việt Đức cho thấy tỷ lệ dương tính là 52% và dương tính mạnh là 20,6%[1]. Tỷ lệ trong NC của chúng tôi nằm trong khoảng này.

PD-L1 mang lại tiên lượng xấu cho người bệnh. Trong một NC trên 71 NB có đột biến EGFR xác nhận 42,3 % trường hợp dương tính với PD-L1 (TPS > 1%) trong đó 9,9% biểu hiện > 50% đồng thời cũng chỉ ra rằng thời gian sống thêm không bệnh sau điều trị TKIs của nhóm dương tính với PD-L1 thấp hơn so với nhóm âm tính ($p = 0,016$) [8]. NC phân tích tổng hợp trên cũng cho thấy sự bộc lộ PD-L1 được liên kết với đột biến EGFR hoang dại (OR = 0,61; KTC 95%: 0,42-0,90; $P = 0,01$) [8], phù hợp với nhận xét trong NC của chúng tôi rằng PD-L1 biểu hiện cao hơn ở nhóm không có đột biến EGFR. Sự khác biệt giữa các NC có thể do đối tượng NC không đồng nhất và cách đọc kết quả PD-L1.

Hình ảnh minh họa:



Mô u nhuộm HE

Mô u nhuộm PDL1

Mô chứng dương

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đột biến gen EGFR ở UTBM không tế bào nhỏ ở phổi 35,8%; hay gặp đột biến ở mất đoạn ở exon 19, tiếp đến là L858R ở exon 21.

Tỷ lệ dương tính với PD-L1 là 49,5%, dương tính mạnh chiếm 24,8%

Tỷ lệ bộc lộ PD-L1 cao hơn ở nhóm NB không có đột biến gen EGFR, có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Thị Tuấn Anh (2018), *Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ dấu ấn Hóa mô miễn dịch PD-L1 trong ung thư biểu mô tuyến phổi*, Luận văn thạc sĩ Y học, Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
2. Nguyễn Bá Đức (2006), "Tình hình ung thư ở Việt Nam giai đoạn 2001 – 2004 qua ghi nhận ung thư tại năm tỉnh thành Việt Nam", *Tạp chí Y học thực hành*. 541, tr. 9 – 17.
3. Mai Trọng Khoa (2016), "Xác định đột biến gen EGFR trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí ung thư học Việt Nam*. 2, tr. 235-242.
4. Hoàng Anh Vũ (2011), "Đột biến gen EGFR và KRAS trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ", *Tạp chí Y Học T.P Hồ Chí Minh*. 15, tr. 166-172.
5. W. A. Cooper (2015), "PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma", *Lung Cancer*. 89, tr. 181–188.
6. Baas P Herbst RS, Kim DW (2016), "Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial", *Lancet Oncol* 2016 Apr 9, tr. 387(10027):1540-50.
7. J. Mazieres N.A. Rizvi (2015), "Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial", *Lancet Oncol*. 16, tr. pp. 257-265.
8. Minghui Zhang (2017), "PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis", *Scientific Reports*. 7(10255).

Abstract

STHE EXPRESSION OF PD-L1 AND EGFR GENE MUTATION IN NON – SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS AT NATIONAL LUNG HOSPITAL

Lung cancer is one of the cancers with the highest morbidity and mortality rates in the world in both men and women. Today, the diagnosis and treatment of lung cancer has made many advances with targeted therapy in the presence of EGFR mutations or immunotherapy for PD-L1 expression on immunohistochemical staining, which helps improve time and quality of life for patients.

In Vietnam, studies on the relationship between EGFR mutations and PD-L1 expression have not been updated. So we do our study with the aims is: "The expression of PD-L1 and EGFR gene mutation in non-small cell lung cancer patients at National Lung Hospital"

Subjects and methods: A cross-sectional descriptive study on 109 patients diagnosed on Hematoxylin Eosin (HE) staining as non-small cell lung cancer (any type of specimen), from October 2020 to March 2021. Specimens were simultaneously performed EGFR test and PD-L1 immunohistochemical staining

Results: EGFR mutation rate in non-small cell lung cancer 35,8%; mutations in deletion in exon 19, followed by L858R in exon 21. The rate of PD-L1 positivity was 49,5%, strong positive accounted for 24,8%. The rate of PD-L1 expression in the group without EGFR mutation was 57,1% higher than in the group without EGFR mutation. This difference was statistically significant ($p < 0,05$).

Conclusion: The rate of PD-L1 expression was higher in the group without EGFR mutation

Keywords: Lung cancer, PD-L1 assessment on HMMD in lung cancer, EGFR mutation

SO SÁNH GIÁ TRỊ CỦA THANG ĐIỂM BUỒN NGỦ EPWORTH VÀ BỘ CÂU HỎI STOP-BANG TRONG SÀNG LỌC HỘI CHỨNG NGỪNG THỞ TẮC NGHẼN KHI NGỦ

Nguyễn Trọng Hiếu¹

Chu Thị Hạnh²

¹ Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ (OSA) và so sánh giá trị sàng lọc của thang điểm buồn ngủ Epworth và bộ câu hỏi STOP-BANG trong chẩn đoán OSA.

Đối tượng nghiên cứu: Chúng tôi thực hiện nghiên cứu trên đối tượng là các bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ mắc OSA, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu. Các biến số độc lập gồm triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, thang điểm Epworth và bộ câu hỏi STOP-BANG. OSA được chẩn đoán xác định bằng đa ký hô hấp hoặc đa ký giấc ngủ với chỉ số AHI > 5 sự kiện/giờ. Đường cong ROC được vẽ để đánh giá giá trị chẩn đoán của các thang điểm, xác định điểm cắt tối ưu, độ nhạy và độ đặc hiệu.

Kết quả: Chúng tôi đã nghiên cứu trên 96 đối tượng, trong đó 86 bệnh nhân được chẩn đoán xác định OSA. Trong nhóm này có 77.9% bệnh nhân nam, 22.1% bệnh nhân nữ. Độ tuổi trung bình là 63.7 ± 15.2 . BMI trung bình của các bệnh nhân là 26.16 ± 3.25 . Ngủ ngáy là triệu chứng thường gặp nhất, xuất hiện ở 87.2% bệnh nhân. Diện tích dưới đường cong của thang điểm Epworth và bộ câu hỏi STOP-BANG lần lượt là 0.692 ($p=0.048$) và 0.762 ($p=0.007$). Với điểm cắt tối ưu là 10, thang điểm Epworth có độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 64% và 70%. Với điểm cắt tối ưu là 4, bộ câu hỏi STOP-BANG có độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 87.2% và 50%.

Kết luận: Bộ câu hỏi STOP-BANG có giá trị cao hơn thang điểm Epworth trong sàng lọc bệnh nhân mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ, tuy nhiên cả hai công cụ này nên được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng nhằm phát hiện, điều trị sớm cho bệnh nhân. Triệu chứng ngủ ngáy rất thường gặp ở các bệnh nhân OSA, do vậy, cần đặc biệt khuyến cáo đối với những người ngủ ngáy thực hiện sàng lọc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ.

Từ khóa: OSA, Epworth, STOP-BANG, ngừng thở khi ngủ.

Tác giả chịu trách nhiệm:

Nguyễn Trọng Hiếu

Đại học Y Hà Nội

Email: king11495@gmail.com

Ngày nhận bài: 07/09/2021

Ngày phản biện: 25/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 05/11/2021

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ (OSA) là một rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ đặc trưng bởi sự xuất hiện các cơn ngừng thở và giảm thở lặp đi lặp lại do tắc nghẽn đường hô hấp trên trong khi ngủ mặc dù vẫn có sự gắng sức hô hấp [1]. Bệnh nhân mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ thường buồn ngủ hoặc ngủ ngày quá mức, mệt mỏi, giảm trí nhớ, giảm tập trung, giảm nhận thức. Do đó tỷ lệ tai nạn lao động và tai nạn giao thông ở những đối tượng này lần lượt gấp 2 – 2.5 lần và 1.21 – 4.89 lần [2] so với người bình thường. Rất nhiều công trình nghiên cứu đã chỉ ra rằng hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ là yếu tố nguy cơ độc lập của các bệnh lý tim mạch, thần kinh, chuyển hóa như tăng huyết áp [3], suy tim, bệnh mạch vành, rung nhĩ, đột quỵ, đái tháo đường typ 2 [4]...

Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ ở người trưởng thành ước tính khoảng 8.5 – 9.5% và đang có xu hướng tăng lên [5]. Tuy nhiên, do thiếu phương tiện chẩn đoán hiện đại, việc chẩn đoán xác định bệnh còn gặp nhiều khó khăn. Bệnh nhân thường được chẩn đoán muộn, ở giai đoạn nặng. Do đó, thang điểm buồn ngủ Epworth và bộ câu hỏi STOP-BANG là hai công cụ khá phổ biến trên thực hành lâm sàng giúp sàng lọc phát hiện các bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh, nhằm tránh bỏ sót, rút ngắn thời gian chẩn đoán cho bệnh nhân. Tuy nhiên số lượng nghiên cứu về độ nhạy, độ đặc hiệu cũng như giá trị sàng lọc của chúng đối với người bệnh ở Việt Nam nói riêng còn rất hạn chế. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân OSA và so sánh giá trị sàng lọc của thang điểm buồn ngủ Epworth và bộ câu hỏi STOP-BANG để chẩn đoán OSA.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Thời gian, địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành

tại Trung tâm hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai trong khoảng thời gian từ 7/2020 – 8/2021.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu trên đối tượng là các bệnh nhân có triệu chứng nghi ngờ mắc OSA, thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn bao gồm: độ tuổi trên 18 tuổi, đối tượng có triệu chứng của ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ như mệt mỏi cả ngày, thói quen ngủ ngáy, có cơn ngừng thở được chứng kiến bởi người cùng ngủ, các bệnh nhân đều chưa từng điều trị ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ trước đây. Chúng tôi loại ra khỏi nghiên cứu các bệnh nhân rối loạn tâm thần không hợp tác, không có khả năng hoàn thành 2 bộ công cụ của nghiên cứu. Chúng tôi cũng loại ra khỏi nghiên cứu các bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng ngừng thở khi ngủ trung ương hoặc có những rối loạn giấc ngủ khác kèm theo và các bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn làm thăm dò chẩn đoán các rối loạn giấc ngủ do đang bị bệnh cấp tính, đợt cấp của các bệnh mạn tính, bệnh nhân suy hô hấp, suy tuần hoàn...

Với các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn trên, chúng tôi tiến hành hoàn thành thang điểm buồn ngủ Epworth, bộ câu hỏi STOP-BANG và đo đa ký giấc ngủ hoặc đa ký hô hấp.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện. Cỡ mẫu: 96 bệnh nhân.

2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Chúng tôi sử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20.0. Các biến định tính sẽ được biểu diễn dưới dạng số lượng (n) và tỷ lệ phần trăm (%). Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ phương sai. So sánh hai tỷ lệ của biến định tính bằng kiểm định K^2 hoặc Fisher. So sánh hai trung bình dùng kiểm định T test. Diện tích dưới đường cong ROC được dùng để Phân

tích giá trị chẩn đoán của từng thang điểm. Xác định điểm cắt dùng chỉ số Youden qua đó, phân nhóm và tính độ nhạy, độ đặc hiệu của 1 thang điểm. Khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0.05$.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

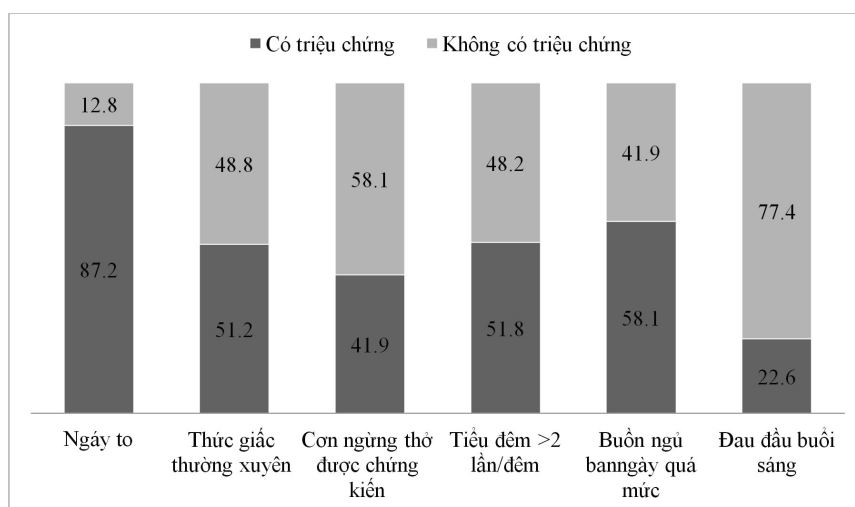
Từ tháng 7 năm 2020 đến tháng 8 năm 2021,

chúng tôi đã nghiên cứu 96 đối tượng, trong đó có 86 bệnh nhân mắc hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ. Ở nhóm này có 67 (77.9%) bệnh nhân nam, 19 (22.1%) bệnh nhân nữ. Độ tuổi trung bình là 63.7 ± 15.2 ; 62.8% bệnh nhân trên 60 tuổi. BMI trung bình của các bệnh nhân là 26.16 ± 3.25 ; 62.8% bệnh nhân thừa cân với BMI ≥ 25 . Đặc điểm nhân khẩu học của nhóm bệnh nhân này được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học của bệnh nhân ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

Đặc điểm	Trung bình $\pm$ SD	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Tuổi	63.7 ± 15.2	28	88
BMI	26.16 ± 3.25	19.57	37.98
Vòng cổ	40.63 ± 2.45	35	47
Vòng bụng	95.23 ± 10.38	74	130

Trong số các triệu chứng lâm sàng gợi ý hội chứng ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ, chúng tôi nhận thấy thói quen ngáy to là triệu chứng phổ biến nhất, gặp ở 87.2% bệnh nhân. Đau đầu buổi sáng ít gặp nhất, được thấy ở 22.6% bệnh nhân. Tỷ lệ gặp các triệu chứng khác được thể hiện qua biểu đồ 1:



Biểu đồ 1. Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (n=86)

Chúng tôi cũng đánh giá đặc điểm tai mũi họng ở những bệnh nhân này. Kết quả cho thấy 89.5% bệnh nhân có phân loại Mallampati độ 3 – 4; 2 bệnh nhân (2.3%) có phù nề cuốn mũi, 3 bệnh nhân (3.5%) quá phát amygdal, 6 bệnh nhân (7.0%) có vẹo vách ngăn mũi, không có bệnh nhân nào có polyp mũi xoang.

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ

Chúng tôi đánh giá chức năng tim mạch, hô hấp và rối loạn mỡ máu ở nhóm bệnh nhân ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ. Kết quả được thể hiện ở 3 bảng dưới đây.

Bảng 2. Chức năng tim mạch của nhóm bệnh nhân (n=86)

		Số lượng	Tỉ lệ	p
Điện tâm đồ				
Rối loạn nhịp tim	Có	7	8.1	0.000
	Không	79	91.9	
Dấu hiệu thiếu máu cơ tim	Có	5	5.8	0.000
	Không	81	94.2	
Dấu hiệu tăng gánh thất trái	Có	10	11.6	0.000
	Không	76	88.4	
Siêu âm tim				
Chức năng tâm thu thất trái (EF%)	Bình thường	83	96.5	0.000
	Giảm	3	3.5	
Dày thất trái	Có	10	11.6	0.003
	Không	76	88.4	
Áp lực động mạch phổi	Bình thường	18	20.9	0.000
	Tăng	68	79.1	

Nhận xét:

- Đa số bệnh nhân có điện tâm đồ bình thường. Chúng tôi ghi nhận có 7 bệnh nhân (8.1%) có rối loạn nhịp tim, trong đó 5 bệnh nhân có rung nhĩ và 2 bệnh nhân có ngoại tâm thu thất thưa. Có 5 bệnh nhân (5.8%) có dấu hiệu thiếu máu cơ tim trên điện tâm đồ nhưng đều không có triệu chứng đau ngực trên lâm sàng.
- Kết quả siêu âm tim cho thấy chỉ có 3 bệnh nhân (3.5%) có EF < 40%. Có đến 68 bệnh nhân (79.1%) tăng áp lực động mạch phổi, trong đó 64 bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi mức độ nhẹ, 4 bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi mức độ vừa, và không có bệnh nhân nào tăng áp lực động mạch phổi mức độ nặng.

Bảng 3. Kết quả đo chức năng hô hấp (n=33)

Chức năng hô hấp	Số lượng	Tỉ lệ
Bình thường	26	78.8
Rối loạn thông khí tắc nghẽn	6	18.2
Rối loạn thông khí hạn chế	1	3

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có chức năng hô hấp trong giới hạn bình thường. 6 bệnh nhân (18.2%) có rối loạn thông khí tắc nghẽn, và đều không hồi phục sau nghiệm pháp hồi phục phế quản.

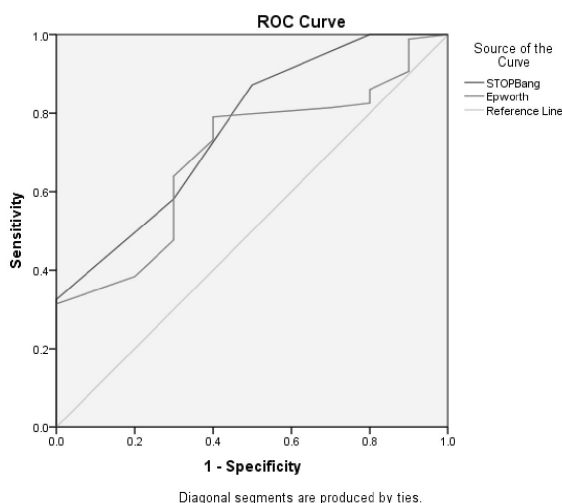
Bảng 4. Kết quả xét nghiệm mỡ máu của nhóm bệnh nhân (n=40)

Rối loạn mỡ máu	Số bệnh nhân	Tỉ lệ
Triglycerid (mmol/L)(> 2,2 mmol/l)	14	35
Cholesterol (mmol/L)(> 6,2 mmol/l)	4	10
LDL-C (mmol/L)(> 4,1 mmol/l)	1	2.5
HDL-C (mmol/L)(< 0,9 mmol/l)	8	20

Nhận xét: Tăng triglyceride (35%) là rối loạn mỡ máu thường gặp nhất ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

3.3. Đánh giá giá trị của thang điểm buồn ngủ Epworth và bộ câu hỏi STOP – BANG trong sàng lọc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ

Khảo sát đường cong ROC của thang điểm buồn ngủ Epworth và bộ câu hỏi STOP – BANG (Biểu đồ 3.3.1) thu được diện tích dưới đường cong ROC lần lượt là 0.692 (khoảng tin cậy CI [0.539 – 0.844], $p=0.048$) và 0.762 (khoảng tin cậy CI [0.611 – 0.914], $p=0.007$).



Biểu đồ 2. Đường cong ROC của thang điểm EPWORTH và bộ câu hỏi STOPBANG trong sàng lọc phát hiện hội chứng ngừng thở khi ngủ

Tiến hành tính điểm cắt dựa vào chỉ số Youden, thông qua độ nhạy và độ đặc hiệu của từng mức điểm, chúng tôi tính được $J_{max}=0.34$

tương ứng với giá trị điểm cắt 9.5 đối với thang điểm buồn ngủ Epworth và $J_{max}=0.281$ tương ứng với giá trị điểm cắt 3.5 đối với bộ câu hỏi STOP – BANG. Như vậy để sàng lọc hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ chúng tôi xác định điểm cắt tối ưu của thang điểm Epworth và bộ câu hỏi STOP – BANG tương ứng là 10 và 4. Các chỉ số dự đoán của hai bộ công cụ bao gồm độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính (PPV), giá trị dự báo âm tính (NPV), tỉ số khả dĩ dương tính (LR+), tỉ số khả dĩ âm tính (LR) được thể hiện ở bảng 5.

Bảng 5. Các thông số của thang điểm Epworth và bộ câu hỏi STOPBANG trong sàng lọc phát hiện OSA

Chỉ số	Epworth (%)	STOP - BANG (%)
Độ nhạy	64	87.2
Độ đặc hiệu	70	50
PPV	94.83	93.75
NPV	18.44	31.23
LR+	2.13	1.74
LR-	0.51	0.256

4. BÀN LUẬN

Hiện nay, việc chẩn đoán OSA tại Việt Nam còn là vấn đề chưa được quan tâm đúng mức, chưa có nhiều nghiên cứu về độ chính xác của các thang điểm sàng lọc đang được áp dụng trên dân số người Việt. Các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân cũng đa dạng và có nhiều

điểm khác biệt so với trên thế giới do đặc điểm về thói quen sinh hoạt cũng như kinh tế xã hội. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện nhằm đưa ra các dữ liệu về giá trị của thang điểm Epworth và bộ câu hỏi STOPBANG áp dụng trong sàng lọc phát hiện hội chứng ngưng thở khi ngủ và khảo sát các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân mắc OSA.

Theo kết quả nghiên cứu, cả bộ câu hỏi STOPBANG và thang điểm Epworth đều có giá trị cao trong sàng lọc OSA $P < 0.05$, cụ thể, STOPBANG thể hiện giá trị dự đoán cao hơn so với thang điểm Epworth với AUC là 0.762 so với 0.692. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Babak Amra 2018 [6] và Colin Smith 2014 [7]. Tại giá trị điểm cắt là 4, STOPBANG có độ nhạy 87.2%, thấp hơn so với kết quả của Nguyễn Hoài Nam 2019 [8] (độ nhạy 100%). Điều này có thể lý giải do đối tượng nghiên cứu khác nhau, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hoài Nam thực hiện chọn lọc trên đối tượng bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính. Vậy, câu hỏi đặt ra là độ nhạy, độ đặc hiệu của bộ câu hỏi này trên các đối tượng mắc bệnh lý khác có khác nhau không? Đây là điều cần nhiều nghiên cứu để đánh giá thêm.

Về triệu chứng lâm sàng của các bệnh nhân OSA, chúng tôi nhận thấy, ngáy to là triệu chứng thường gặp nhất với tỉ lệ 87.2%, tiếp theo là buồn ngủ ban ngày (58.1%), tiểu đêm (51.8%) và thức giấc thường xuyên (51.2%). Phần lớn các bệnh nhân không mắc các rối loạn về tim mạch, cũng như rối loạn trên chức năng hô hấp.

5. KẾT LUẬN

Bộ câu hỏi STOPBANG có giá trị cao hơn thang điểm Epworth trong sàng lọc bệnh nhân mắc hội chứng ngưng thở khi ngủ, vậy nên cần được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng nhằm phát hiện, điều trị sớm cho bệnh nhân. Triệu chứng ngáy ngáy chiếm tỷ lệ rất cao (87.2%) ở các bệnh

nhân OSA, do vậy, cần đặc biệt khuyến cáo đối với những người ngủ ngáy thực hiện sàng lọc hội chứng ngưng thở khi ngủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on Definition, Consequences, and Management of Obstructive Sleep Apnea. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(6):549-555. Doi:10.4065/Mcp.2010.0810.
2. Kales SN, Czeisler CA. Obstructive Sleep Apnea and Work Accidents: Time for Action. *Sleep*. 2016;39(6):1171-1173. doi:10.5665/sleep.5822.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-1235. doi:10.1056/NEJM199304293281704.
4. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269-277. doi:10.1164/rccm.200911-1746OC.
5. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(8):687-698. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
6. Amra B, Javani M, Soltaninejad F, et al. Comparison of Berlin Questionnaire, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scale for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea in Persian Patients. *Int J Prev Med*. 2018;9(1):28. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_131_17

7. Smith C, Waldhorn R, O'Donnell A. Predictive Performance of the STOP-Bang, Epworth Sleepiness Scale, and Modified Flemons Score in Identifying Sleep Center Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2014;146(4):939A. doi:10.1378/chest.1985313
8. Nguyễn Hoài Nam. Khảo sát độ nhạy và độ đặc hiệu của các thang điểm Epworth, STOP BANG Việt hóa trong việc dự đoán hội chứng ngừng thở tắc nghẽn khi ngủ trên bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, Y học thực hành, 2020.

Abstract

COMPARE SCREENING VALUE BETWEEN THE EPWORTH SLEEPINESS SCALE AND STOP-BANG QUESTIONNAIRE IN DIAGNOSING OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Objective: To describe the clinical, laboratory characteristics of Obstructive Sleep Apnea (OSA); compare screening value between The Epworth Sleepiness Scale and STOP- BANG Questionnaire in diagnosing OSA.

Subject: Patients with symptoms suspected of OSA who agreed to participate in the study.

Method: A prospective cross-sectional descriptive study. Independent variables include clinical and paraclinical symptoms, Epworth sleepiness scale and STOP-BANG questionnaire. OSA was confirmed by respiratory polygraph or polysomnography with an AHI > 5 events/hour. ROC curves were plotted to evaluate the diagnostic value of the scales, to determine their optimal cutoff, sensitivity and specificity.

Results: We studied 96 subjects, of which 86 patients were diagnosed with OSA. In this group, there are 77.9% male, 22.1% female. The mean age was 63.7 ± 15.2 . The mean BMI of the patients was 26.16 ± 3.25 . Snoring was the most common symptom, occurring in 87.2% of patients. The area under the curve of the Epworth sleepiness scale and the STOP-BANG questionnaire is 0.692 ($p=0.048$) and 0.762 ($p=0.007$), respectively. With an optimal cut-off of 10, the Epworth scale has a sensitivity and specificity of 64% and 70%, respectively. With an optimal cutoff of 4, the STOP-BANG questionnaire had a sensitivity and specificity of 87.2% and 50%, respectively.

Conclusion: The STOP - BANG questionnaire has a higher value than the Epworth sleepiness scale in screening patients with OSA, but both of them should be widely used in clinical practice for early detection and treatment for patients. Snoring is very common in OSA patients, so it is strongly recommended that snorers should undergo screening for OSA.

Keywords: OSA, Epworth, STOP-BANG

GIÁ TRỊ CỦA SIÊU ÂM TRONG CHẨN ĐOÁN TRÀN KHÍ MÀNG PHỔI SAU SINH THIẾT XUYÊN THÀNH NGỰC DƯỚI HƯỚNG DẪN CỦA CHỤP CẮT LỚP VI TÍNH TẠI TRUNG TÂM HÔ HẤP, BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Chu Văn Tuấn¹

Đoàn Thị Phương Lan²

Vũ Đăng Lưu³

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Trung tâm Hô hấp,
Bệnh viện Bạch Mai

³ Trung tâm Điện quang,
Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá vai trò của siêu âm trong chẩn đoán tràn khí màng phổi (TKMP) và mối liên quan giữa tràn khí màng phổi với một số đặc điểm ở bệnh nhân sinh thiết xuyên thành ngực (STXTN) dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính (CLVT) tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch mai.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 71 bệnh nhân được thực hiện thủ thuật STXTN dưới hướng dẫn của chụp CLVT tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai. Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Kết quả: Tuổi trung bình là 58, tuổi thấp nhất là 26 tuổi, và cao nhất là 79 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 3/1. Dựa theo tiêu chuẩn chẩn đoán BLUE-protocol, siêu âm màng phổi phát hiện được 24 trường hợp có TKMP sau STXTN dưới chụp CLVT và có 2 trường hợp siêu âm màng phổi không phát hiện được có TKMP. Độ nhạy, độ đặc hiệu của siêu âm phổi trong chẩn đoán TKMP là 92,3% và 100%. TKMP không có sự khác biệt ở các nhóm bệnh nhân có sự khác nhau về kích thước, độ sâu tổn thương, số mạch bệnh phẩm và tư thế sinh thiết.

Kết luận: Siêu âm phổi có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán tràn khí màng phổi.

Từ khóa: siêu âm phổi, tràn khí màng phổi

Tác giả chịu trách nhiệm:

Chu Văn Tuấn

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: chuvantuan0606@gmail.com

Ngày nhận bài: 08/09/2021

Ngày phản biện: 24/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 05/11/2021

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

TKMP là tình trạng xuất hiện khí trong khoang màng phổi, đây là bệnh lý khá thường gặp, đòi hỏi phải được chẩn đoán và xử trí kịp thời để loại bỏ khí trong khoang màng phổi. TKMP sau can thiệp thủ thuật ngày càng được quan tâm do sự gia tăng số lượng các phương pháp các can thiệp thủ thuật vào khoang màng phổi nhằm chẩn đoán, điều trị; do đó, việc chẩn đoán sớm TKMP sau can thiệp thủ thuật giúp

nâng cao hiệu quả điều trị TKMP. Siêu âm phổi là phương pháp có độ nhạy, độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán TKMP mới được quan tâm trong thời gian gần đây. Ưu điểm của siêu âm so với Xquang ngực: có thể thực hiện tại giường, có thể thực hiện nhiều lần, không bị nhiễm tia xạ, cho kết quả nhanh chóng.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1.1. Đối tượng nghiên cứu

1.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn: 71 bệnh nhân được thực hiện STXTN dưới hướng dẫn của CLVT ngực tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai.

1.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân suy hô hấp, không thể thực hiện siêu âm phổi tại Trung tâm Điện quang

1.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

1.3. Các bước tiến hành

Tất cả bệnh nhân sẽ được ghi nhận các thông số trong quá trình thực hiện thủ thuật như tư thế, độ sâu kim sinh thiết, số mảnh bệnh phẩm sinh thiết, tình trạng TKMP sau STXTN. Sau 3 giờ, bệnh nhân được thực hiện siêu âm phổi để xác định tình trạng TKMP tại Trung tâm Điện quang, Bệnh viện Bạch Mai. Siêu âm phổi và phim chụp Xquang ngực được đánh giá bởi hai bác sĩ chẩn đoán hình ảnh của Trung tâm Điện quang, Bệnh viện Bạch Mai. Phim chụp CLVT ngực ngay sau STXTN và Xquang ngực được lấy làm tiêu chuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi để xác định TKMP.

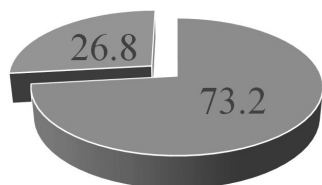
Trên siêu âm màng phổi, chẩn đoán TKMP theo BLUE-protocol khi thỏa mãn 1 trong 2 trường hợp sau: (1) có dấu hiệu điểm phổi (2) Khi có hội chứng A' gồm: (a) dấu hiệu mất trượt màng phổi; (b) tăng A-lines [1].

1.4. Xử lý và phân tích số liệu: Tất cả thông tin và số liệu sẽ được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

3.1.1 Đặc điểm về tuổi, giới



Biểu đồ 1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo giới (n=71)

Nhận xét: Tỷ lệ nam lớn hơn nữ, nam/nữ 3/1.

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới (n=71)

Tuổi		
X	min	max
58,89 ± 12,16	26	79

Nhận xét: Tuổi trung bình là 58,89 ± 12,16 tuổi, tuổi thấp nhất là 26 tuổi, và cao nhất là 79 tuổi.

3.1.2. Đặc điểm hình ảnh siêu âm phổi chẩn đoán tràn khí màng phổi

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu trên 71 bệnh nhân sinh thiết xuyên thành ngực; trong đó, có 9 bệnh nhân thực hiện STXTN 2 lần; do đó, chúng tôi đã thực hiện 80 lượt siêu âm phổi và Xquang ngực để chẩn đoán tràn khí màng phổi.

Bảng 2. Các dấu hiệu quan sát được trên siêu âm (n=80)

Dấu hiệu trên siêu âm phổi	Kết quả	
	n	%
Điểm phổi	19	23,7%
A'	24	30%
A' và điểm phổi	19	23,7%
Số trường hợp đủ tiêu chuẩn chẩn đoán TKMP	24	30%
Số trường hợp không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán TKMP	56	70%

Nhận xét: Có 24 trường hợp đủ tiêu chuẩn chẩn đoán TKMP, trong đó 19 lượt có đủ cả 2 tiêu chuẩn chẩn đoán TKMP trên siêu âm màng phổi.

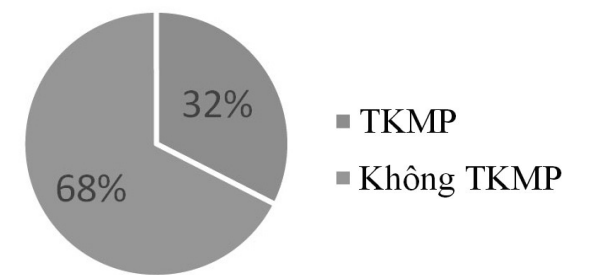
Bảng 3. Tỷ lệ các dấu hiệu trên siêu âm ở các trường hợp chẩn đoán TKMP bằng siêu âm (n=24)

Dấu hiệu trên siêu âm phổi		Kết quả	
		n	%
Điểm phổi		19	79,2%
A'	Mất trượt màng phổi	24	100%
	Tăng A-lines	24	100%

Nhận xét: Dấu hiệu mất trượt màng phổi,

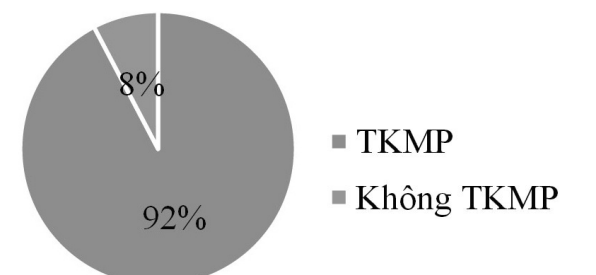
tăng A-lines thấy được ở tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán TKMP trên siêu âm.

3.2. Giá trị chẩn đoán TKMP của siêu âm phổi



Biểu đồ 2. Tỷ lệ chẩn đoán TKMP (n=80)

Nhận xét: Xquang phổi phát hiện 26 trường hợp TKMP. Trong đó có 2 bệnh nhân có TKMP ở cả 2 lần STXTN.



Biểu đồ 3. Tỷ lệ chẩn đoán TKMP phát hiện được trên siêu âm màng phổi (n=26)

Nhận xét: Siêu âm màng phổi phát hiện 24 trường hợp TKMP chiếm 92%.

Bảng 3: Giá trị chẩn đoán TKMP trên Xquang ngực và siêu âm phổi (n=80).

Chẩn đoán Siêu âm phổi	TKMP	Không TKMP	Tổng số
Có TKMP	24	0	24
Không có TKMP	2	54	56
Tổng số	26	54	100

Nhận xét: Siêu âm phổi có độ nhạy, độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán TKMP. Độ nhạy của siêu âm màng phổi 92,3%; Độ đặc hiệu của siêu âm màng phổi 100%.

3.3. Mối liên quan giữa TKMP với một số đặc điểm lâm sàng

Bảng 5: Mối liên quan giữa TKMP với một số đặc điểm lâm sàng (n=80).

Đặc điểm lâm sàng	Có TKMP		Không TKMP		p-value
	n	%	n	%	
Kích thước tổn thương trên CLVT					
Kích thước < 3cm	15	45,5%	18	54,5%	0,054
Kích thước ≥ 3 cm	11	23,4%	36	76,6%	
Độ sâu kim sinh thiết					
< 3 cm	0	0%	1	100%	0,061
3 – 5 cm	6	19,4%	25	80,6%	
≥ 5 cm	20	41,7%	28	58,3%	
Số mảnh bệnh phẩm sinh thiết					
< 3 mảnh	0	0%	3	100%	0,522
3-5 mảnh	4	25%	12	75%	
≥ 5 mảnh	22	36,1%	39	63,9%	
Tư thế					
Sấp	17	39,5%	26	60,5%	0,161
Ngửa	9	24,3%	28	75,7%	

Nhận xét: TKMP không có sự khác biệt ở các nhóm bệnh nhân có sự khác nhau về kích thước, độ sâu tổn thương, số mảnh bệnh phẩm và tư thế sinh thiết.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 71 bệnh nhân được thực hiện STXTN dưới hướng dẫn của CLVT ngực, trong đó có 9 bệnh nhân cần thực hiện 2 lần STXTN.

4.1. Đặc điểm về tuổi, giới

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận số lượng bệnh nhân nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ

nam/nữ là 3/1; độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là $58,89 \pm 12,16$ tuổi, tuổi thấp nhất là 26 tuổi, và cao nhất là 79 tuổi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Minh Quang (2017) với tỷ lệ nam lớn hơn nữ là 5,83/1; độ tuổi trung bình ghi nhận được là 57,7 [2].

4.2. Giá trị của xquang ngực và siêu âm phổi

4.2.1 Giá trị chẩn đoán TKMP của xquang ngực và siêu âm phổi

Chúng tôi thực hiện 80 lượt siêu âm phổi và chụp Xquang ngực ở các đối tượng nghiên cứu, trong đó, siêu âm phổi có độ nhạy là 92,3%, độ đặc hiệu là 100%.

Siêu âm phổi đã được chứng minh là một phương tiện chẩn đoán hình ảnh hữu ích với thời gian chẩn đoán nhanh, có thể thực hiện tại giường, thực hiện được nhiều lần, có độ chính xác cao và có thể tránh được bức xạ không cần thiết. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước:

Tác giả Nguyễn Đình Thuyền (2019), nghiên cứu được thực hiện trên 30 bệnh nhân cho thấy siêu âm phổi trong chẩn đoán các nguyên nhân suy hô hấp dựa vào BLUE protocol đạt độ chính xác chung là 80% [3]. Tác giả Nguyễn Xuân Ninh và cs (2018) thực hiện nghiên cứu trên 88 bệnh nhân cho thấy siêu âm phổi có độ chính xác chung là 80%; độ nhạy và độ đặc hiệu trên 90% trong chẩn đoán TKMP [4].

Tác giả Sartori và cs (2007) thực hiện nghiên cứu trên 285 trường hợp thực hiện thủ thuật sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của siêu âm ghi nhận: TKMP xảy ra ở 8/285 trường hợp, chiếm 2,8%. Trong khi đó, Xquang ngực thẳng xác định được 7/285 trường hợp có TKMP, tương đương 2,5%. Độ nhạy, độ đặc hiệu của siêu âm trong chẩn đoán TKMP là 100% [5].

4.2.2. Hình ảnh siêu âm trên bệnh nhân TKMP

Theo tiêu chuẩn BLUE-protocol trên siêu âm màng phổi, chúng tôi chẩn đoán được 24 trường hợp có TKMP. Dựa trên kết quả siêu âm quan sát được, dấu hiệu mất trượt màng phổi, tăng A-lines xuất hiện ở 100% trường hợp có TKMP; dấu hiệu điểm phổi quan sát được ở 79,2% trường hợp.

Dấu hiệu mất trượt màng phổi là dấu hiệu siêu âm có giá trị nhất. Khi mất dấu hiệu trượt màng phổi, đi cùng với sự xuất hiện của dấu hiệu tăng A-lines thì về cơ bản có thể chẩn đoán xác định có TKMP. Và trong trường hợp ngược lại, nếu có sự hiện diện của dấu hiệu trượt màng phổi và hình ảnh mã vạch trên chế độ TM thì có thể loại trừ TKMP. Tác giả Lichtenstein D (1995) ghi nhận, độ nhạy của dấu hiệu mất trượt màng phổi trong chẩn đoán TKMP là 95,3% và độ đặc hiệu của dấu hiệu này ghi nhận được là 91,1% [6]. Hình ảnh điểm phổi được chúng tôi ghi nhận ở 73,1% các trường hợp có TKMP. Tuy nhiên, trong trường hợp TKMP mức độ nhiều thì không quan sát được dấu hiệu điểm phổi. Sự xuất hiện của điểm phổi cho phép chúng ta khẳng định chắc chắn có TKMP. Nghiên cứu năm 2000 của tác giả Lichtenstein D và cs cho thấy, dấu hiệu điểm phổi có độ nhạy là 66% và độ đặc hiệu là 100% [7].

Kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đình Thuyền và cs (2019) ghi nhận độ nhạy trong chẩn đoán TKMP là 100% với các dấu hiệu mất trượt màng phổi, điểm phổi quan sát được ở các trường hợp có TKMP.[3] Tác giả Trịnh Thị Thuần (2020) ghi nhận dấu hiệu mất trượt màng phổi, hình ảnh mã vạch quan sát được ở 100% những trường hợp có TKMP; điểm phổi quan sát được ở 79,4% bệnh nhân [8].

4.3. Liên quan giữa TKMP với một số đặc điểm lâm sàng

Chúng tôi ghi nhận TKMP gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân nằm sấp khi sinh thiết và có kích thước tổn thương < 3cm; độ sâu tổn thương ≥ 5 cm; lấy ≥ 5 mảnh bệnh phẩm; tuy

nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,061 < 0,05$

Kết quả này có sự khác biệt với kết quả các tác giả: Trịnh Thị Hương (2018) ghi nhận tỷ lệ TKMP theo độ sâu kim chọc > 5 cm là 26,1%; ở nhóm 3-5 cm là 29,1% và ở nhóm < 3 cm là 25%; có sự khác biệt về tỷ lệ TKMP theo độ sâu tổn thương giữa các nhóm với $p = 0,035$; tỷ lệ TKMP xảy ra ở các nhóm có số mảnh bệnh phẩm, kích thước tổn thương có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,269$ và $0,656$. Theo nghiên cứu của tác giả, tỷ lệ TKMP xảy ra ở nhóm đối tượng có độ sâu kim sinh thiết ≤ 3 cm là 10,5%; ở nhóm 3-5 cm là 16,9% và > 5 cm là 26,3%; có sự khác biệt về tỷ lệ TKMP giữa các nhóm có độ sâu tổn thương khác nhau với $p = 0,019 < 0,05$ [9].

5. KẾT LUẬN

Siêu âm phổi có độ nhạy, độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán TKMP. Trên siêu âm phổi, dấu hiệu mất trượt màng phổi, tăng A-lines quan sát được ở 100% các trường hợp có TKMP; dấu hiệu điểm phổi quan sát được ở 73,1%. TKMP không có sự khác biệt ở các nhóm bệnh nhân có sự khác nhau về kích thước, độ sâu tổn thương, số mảnh bệnh phẩm và tư thế sinh thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. The BLUE protocol. Springer international Publishing. 2016;1:10-60.
2. Lê Minh Quang. Đánh giá kết quả sinh thiết xuyên thành ngực các tổn thương dạng u phổi dưới hướng dẫn chụp cắt lớp vi tính tại Bệnh viện Việt Tiệp. Tạp chí Y học Việt Nam. 2016;441:114-8.
3. Nguyễn Đình Thuyền. Bước đầu áp dụng siêu âm phổi tại giường trong chẩn đoán nguyên nhân suy hô hấp ở các bệnh nhân điều trị tại Khoa hồi sức tích cực, Bệnh viện E. Tạp chí Y học Việt Nam. 2019;483:412-7.
4. Nguyễn Xuân Ninh. Ứng dụng siêu âm phổi tại giường chẩn đoán nguyên nhân suy hô hấp tại Khoa cấp cứu. Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh. 2018;22(2):16-23.
5. Sartori S, Tombesi P, Trevisani L, et al. Accuracy of transthoracic sonography in detection of pneumothorax after sonographically guided lung biopsy: prospective comparison with chest radiography. American Journal of Roentgenology. 2007;188(1):37-41.
6. Lichtenstein DA, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Chest. 1995;108(5):1345-8.
7. Lichtenstein DA, Meziere G, Biderman P, et al. The "lung point": an ultrasound sign specific to pneumothorax. Intensive care Medicine. 2000;26:1434-40.
8. Trịnh Thị Thuần. Ứng dụng siêu âm phổi trong chẩn đoán một số nguyên nhân tại phổi gây suy hô hấp ở trẻ sơ sinh [Luận văn chuyên khoa cấp 2]: Trường Đại học Y Hà Nội; 2020.
9. Trịnh Thị Hương. Nhận xét kết quả sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn chụp cắt lớp vi tính tổn thương nốt mờ phổi [Luận văn chuyên khoa cấp 2]: Trường Đại học Y Hà Nội; 2018.

Abstract

VALUE OF ULTRASOUND IN DIAGNOSIS OF PNEUMOTHORAX AFTER CT-GUIDED TRANSTHORACIC BIOPSY AT RESPIRATORY CENTER, BACH MAI HOSPITAL

Research objectives: Evaluate the role of ultrasound in the diagnosis of pneumothorax and the relationship between pneumothorax and some clinical and subclinical characteristics in patients with CT-guided transthoracic biopsies at the Center. Respiratory, Bach Mai Hospital.

Subjects and methods: 71 patients underwent CT-guided transthoracic biopsy at the Respiratory Center, Bach Mai Hospital. Descriptive cross – sectional study

Results: The mean age was 58 ± 12 , the lowest age was 26 years old, and the highest age was 79 years old. The male/female ratio is 3/1. With diagnostic criteria by BLUE-protocol, lung ultrasound detected 24 cases pneumothorax after CT-guided transthoracic biopsy and 2 cases pneumothorax did not detect. The sensitivity and specificity of lung ultrasound in the diagnosis of pneumothorax are 92,3% and 100%. There were no statistical differences based on size of lesions, depth of lesions, number of specimens.

Conclusion: Lung ultrasound has high sensitivity and specificity in the diagnosis of pneumothorax.

Keywords: *lung ultrasound, pneumothorax*

ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA MỘT SỐ VI KHUẨN PHÂN LẬP ĐƯỢC TRONG ĐÀM Ở BỆNH NHÂN CAO TUỔI VÀO ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

Hồ Sĩ Dũng^{1,2}

Hàn Đức Đạt^{1,2}

Ngô Thế Hoàng²

Hồ Thượng Dũng^{1,2}

Nguyễn Đức Công^{1,2}

¹ Trường Đại học Y khoa
Phạm Ngọc Thạch

² Bệnh viện Thống Nhất

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đề kháng kháng sinh làm tăng thêm tỷ lệ thất bại trong điều trị đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT), đặc biệt ở người cao tuổi.

Mục tiêu: Khảo sát tình trạng đề kháng kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập được trong đàm ở bệnh nhân cao tuổi vào đợt cấp BPTNMT điều trị nội trú tại Bệnh viện Thống Nhất từ tháng 10 năm 2019 đến tháng 06 năm 2020.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu cắt ngang mô tả. 167 bệnh nhân ≥ 60 tuổi nhập viện vì đợt cấp BPTNMT được khai thác tiền căn, bệnh sử, triệu chứng lâm sàng và được cấy đàm định lượng, sau đó tiến hành phân tích kết quả cấy đàm.

Kết quả: Tỷ lệ đề kháng với nhóm quinolone của *A. baumannii* và *P. aeruginosa* lần lượt là $>35,0\%$ và $57,1\%$, riêng *E. coli*, MRSA kháng hoàn toàn với quinolone. Tỷ lệ đề kháng với nhóm beta-lactam ở *A. baumannii* là $>45\%$, *E. coli* $\geq 50,0\%$, *P. aeruginosa* kháng với beta-lactam duy chỉ imipenem là còn nhạy cảm $71,4\%$. Colistin là kháng sinh duy nhất còn nhạy hoàn toàn với *A. baumannii* và *P. aeruginosa*. Còn *K. pneumoniae* nhạy cảm đa phần các kháng sinh được khảo sát ($80,0-100\%$), trong khi MRSA nhạy cảm hoàn toàn với nhóm glycopeptide và linezolid.

Kết luận: Tình trạng đề kháng kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập được trong đàm ở bệnh nhân cao tuổi vào đợt cấp BPTNMT điều trị nội trú tại bệnh viện Thống Nhất là cao, trong đó đề kháng với kháng sinh nhóm beta-lactam và quinolone là chủ yếu. Colistin còn nhạy cảm với các vi khuẩn gram âm phân lập được.

Từ khóa: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, đề kháng kháng sinh, người cao tuổi.

Tác giả chịu trách nhiệm:

Hồ Sĩ Dũng

Trường Đại học Y khoa

Phạm Ngọc Thạch

Email: dunghs@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 11/09/2021

Ngày phản biện: 25/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 05/11/2021

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) là bệnh lý đặc trưng bởi tình trạng hạn chế luồng dẫn khí hồi phục không hoàn toàn, liên quan với những phản ứng viêm bất thường của phổi do các hạt và khí độc hại [1]. Tần suất BPTNMT gia tăng theo tuổi [2]. Đợt cấp của BPTNMT gây tử vong từ 4 đến 30%, trong đó khoảng 50 – 70% các đợt cấp có nhiễm trùng đường hô hấp (bao gồm vi khuẩn điển hình và không điển hình, virus) [1], [3]. Ngoài những tác nhân nhiễm trùng hô hấp dưới thường gặp, bệnh nhân mắc BPTNMT còn có nguy cơ cao nhiễm các chủng vi sinh vật đa kháng thuốc. Điều này làm tăng thất bại trong điều trị đợt cấp, đặc biệt là ở bệnh nhân có sức đề kháng bị suy giảm như người cao tuổi [4].

Mục tiêu nghiên cứu

Khảo sát tình trạng đề kháng kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập được trong đàm ở bệnh nhân cao tuổi vào đợt cấp BPTNMT điều trị nội trú tại Bệnh viện Thống Nhất từ tháng 10 năm 2019 đến tháng 06 năm 2020.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

167 bệnh nhân ≥ 60 tuổi có đợt cấp BPTNMT nhập viện khoa Nội Hô hấp của Bệnh viện Thống Nhất – Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 10/2019 đến hết tháng 06/2020.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân ≥ 60 tuổi.
- Đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.
- Được chẩn đoán BPTNMT theo hướng dẫn của GOLD 2019 (bệnh nhân có yếu tố nguy cơ, triệu chứng của BPTNMT và bắt buộc có hội chứng tắc nghẽn trên thăm dò chức năng hô hấp, tức tỷ lệ FEV1/FVC sau nghiệm pháp giãn phế quản $< 0,7$) [1].

- Được chẩn đoán đợt cấp BPTNMT theo tiêu chuẩn Anthonisen 1987 (bệnh nhân có ít nhất 1 trong 3 triệu chứng: tăng khó thở, tăng thể tích đàm, thay đổi tính chất đàm) [5].

- Điều trị nội trú.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang điều trị lao và/hoặc AFB đàm (+) và/hoặc PCR lao (+).
- Bệnh nhân đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ hen phế quản.
- Bệnh nhân đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ hen phế quản chồng lấp BPTNMT.
- Bệnh nhân đã được chẩn đoán giãn phế quản.
- Bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu cắt ngang mô tả.

Các bước tiến hành

Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn vào cũng như không có những tiêu chuẩn loại trừ được:

- Khai thác thông tin cá nhân, tiền căn (triệu chứng khó thở, ho mạn tính, khạc đàm mạn tính; tiếp xúc yếu tố nguy cơ; tiền căn được chẩn đoán BPTNMT; kết quả thăm dò chức năng hô hấp; khả năng gắng sức), bệnh sử, triệu chứng lâm sàng.

- Lấy đàm theo hướng dẫn của Bộ y tế ngay khi nhập viện, sau đó soi tươi để xem xét chất lượng theo tiêu chuẩn Murray – Washington [6], [7]. Mẫu đàm đạt tiêu chuẩn sẽ được tiến hành nuôi cấy và làm kháng sinh đồ nếu kết quả cấy có mọc tác nhân vi sinh.

Các biến số nghiên cứu chính:

Kết quả cấy: biến nhị giá với giá trị có mọc hoặc không mọc. Cấy đàm có mọc tác nhân vi sinh khi định danh được tác nhân gây bệnh với số lượng $\geq 10^5$ CFU/ml.

Tác nhân phân lập được: biến định danh là tên các tác nhân vi sinh phân lập được.

Đề kháng/Nhạy cảm: biến nhị giá dựa vào kết quả kháng sinh đồ của các tác nhân phân lập được.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20. Biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn nếu có phân phối chuẩn và dưới dạng trung vị hay tứ phân

vị nếu không có phân phối chuẩn. Biến định tính và biến định danh được trình bày dưới dạng tần suất và tỷ lệ.

2.4. Y đức

Đây là nghiên cứu quan sát, không can thiệp trong vào quá trình điều trị của bệnh nhân. Đề tài đã được Hội đồng Y đức Bệnh viện Thống Nhất thông qua theo Giấy chấp thuận Số 11/2019/BVTN-HĐYD ngày 01 tháng 10 năm 2019.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu (n=167)

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Trung bình ± độ lệch chuẩn
Tuổi (năm)			77,51±8,85
Giới tính			
Nam	146	87,4	
Nữ	21	12,6	
Nhóm tuổi			
60-69	51	30,5	
70-79	51	30,5	
≥80	65	39,0	
Nghề nghiệp			
Cán bộ hưu trí	105	64,1	
Công nhân	45	26,9	
Nông dân	15	9,0	
Hút thuốc lá	148	88,6	
Lượng thuốc lá tiêu thụ (gói.năm)			31,10±17,29

Bảng 2. Đặc điểm kết quả cấy đàm (n=167)

Kết quả cấy			Tổng số	Tỷ lệ (%)
Dương tính			42	25,1
1 tác nhân	39	23,3		
2 tác nhân	3	1,8		
Âm tính			125	74,9
Tổng cộng			167	100

Có 167 mẫu đàm được xét nghiệm cấy định danh vi khuẩn. 42 mẫu cấy cho kết quả có mọc tác nhân vi sinh (25,1%), trong đó có 3 mẫu phân lập được 2 vi khuẩn (1,8%), còn lại 39 mẫu phân lập được 1 vi khuẩn (23,3%).

Bảng 3. Đặc điểm các tác nhân phân lập được (n=42)

Tác nhân		Tổng số, n (%)
Gram âm		33 (78,6)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	11 (26,2)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (23,8)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (16,7)
	<i>Escherichia coli</i>	4 (9,5)
	<i>Enterobacter spp.</i>	1 (2,4)
Gram dương		9 (21,4)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (9,5)
	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	4 (9,5)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (2,4)
Vi nấm		3 (7,1)
	<i>Candida albicans</i>	3 (7,1)

Vi khuẩn gram âm chiếm đa số (78,6%), trong đó ba tác nhân hàng đầu là *Acinetobacter baumannii* (26,2%), *Klebsiella pneumoniae* (23,8%) và *Pseudomonas aeruginosa* (16,7%). Vi khuẩn gram dương chiếm 21,4% với *Staphylococcus aureus* và Coagulase-negative *Staphylococcus* cùng chiếm tỷ lệ 9,5%.

Bảng 4. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gram âm (%)

Vi khuẩn \ Kháng sinh	<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=11)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=7)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=10)	<i>Escherichia coli</i> (n=4)
Colistin	0,0	0,0		
Levofloxacin	45,5	57,1	20,0	100
Ciprofloxacin	36,4	57,1	20,0	100
Tobramycin	18,2	0,0	0,0	50,0
Gentaymycin	18,2	14,3	0,0	50,0
TMP/SMZ	45,5	57,1	10,0	25,0
Meropenem	36,4	57,1	0,0	25,0
Imipenem	36,4	28,6	0,0	25,0
Cefepime	45,5	57,1	0,0	50,0
Ceftazidime	45,5	57,1	0,0	25,0
Ceftriaxone	90,9	85,7	20,0	100
Piperacillin/Tazobactam	45,5	57,1	0,0	25,0
Ampicillin/Sulbactam	45,5	57,1	20,0	50,0

Tỷ lệ đề kháng với nhóm quinolone của *Acinetobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa* lần lượt là >35,0% và 57,1%, riêng *Escherichia coli* kháng hoàn toàn với quinolone. Tỷ lệ đề kháng với nhóm beta-lactam ở *Acinetobacter baumannii* là >45%, *Escherichia coli* ≥50,0%. *Pseudomonas aeruginosa* kháng với beta-lactam duy chỉ imipenem là còn nhạy cảm 71,4%. Colistin là kháng sinh duy nhất còn nhạy hoàn toàn với *Acinetobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa*. Còn *Klebsiella pneumoniae* nhạy cảm đa phần các kháng sinh được khảo sát (80,0-100%).

Bảng 5. Tỷ lệ đề kháng với kháng sinh của MRSA* (%)

Vi khuẩn Kháng sinh	MRSA (n=4)
Vancomycin	0,0
Teicoplanin	0,0
Linezolid	0,0
TMP/SMZ	100
Erythromycin	100
Moxifloxacin	100
Ciprofloxacin	100
Gentamycin	100
Benzyl-penicillin	100
Oxacillin	100

*MRSA:Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

MRSA đề kháng hoàn toàn với quinolone, gentamycin, benzyl-penicillin, oxacillin tuy nhiên còn nhạy cảm với nhóm glycopeptide và linezolid.

4. BÀN LUẬN

Các chủng *Acinetobacter baumannii* trong nghiên cứu này đề kháng cao với nhiều nhóm

kháng sinh trong đó đề kháng nhóm beta-lactam thông thường khoảng 50,0%, kháng với carbapenem lên đến 36,4%, với quinolone >35,0%. Nghiên cứu này khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Quang Minh được thực hiện trên đối tượng người cao tuổi có đợt cấp BPTNMT tại bệnh viện Thống Nhất, cũng cho kết luận *Acinetobacter baumannii* đề kháng cao với hầu hết các loại kháng sinh (>30,0) [8]. Đồng thời, tác giả cũng ghi nhận các chủng nuôi cấy được cũng đã kháng cao với meropenem (42,4%), imipenem (51,5%) [8]. Nghiên cứu này ghi nhận các chủng *Acinetobacter baumannii* nhạy cảm 100% với colistin. Tác giả Ngô Thế Hoàng cho kết quả *Acinetobacter baumannii* nhạy cảm với colistin là 83,3% [9].

Pseudomonas aeruginosa trong nghiên cứu này đề kháng cao với gần như tất cả các kháng sinh beta-lactam (>57,0%), với levofloxacin và ciprofloxacin (57,1%). Duy chỉ có imipenem là còn nhạy cảm với *Pseudomonas aeruginosa* 71,4%. Tác giả Nguyễn Văn Nam cũng cho thấy *Pseudomonas aeruginosa* kháng cao (>50,0%) với tất cả kháng sinh beta-lactam, chỉ có meropenem là còn nhạy 75,0% và các chủng này cũng đề kháng với các quinolone 75,0% [10]. Bên cạnh đó, nghiên cứu này ghi nhận các chủng *Pseudomonas aeruginosa* nhạy cảm 100% với colistin, một lần nữa khẳng định vai trò của kháng sinh này trong điều trị các nhiễm khuẩn gram âm đa kháng thuốc. Nghiên cứu này cho thấy các chủng *Klebsiella pneumoniae* còn nhạy cảm cao với nhiều loại kháng sinh với tỷ lệ nhạy cảm là trên 80,0%. Nguyễn Quang Minh (2012) nghiên cứu tại bệnh viện Thống Nhất ghi nhận *Klebsiella pneumoniae* còn nhạy cảm khá cao với nhiều loại kháng sinh, chỉ đề kháng cao nhất là ở nhóm cephalosporin từ 15,2-24,2% [8]. Tuy nhiên, Ngô Thế Hoàng (2015) nhận thấy các chủng *Klebsiella pneumoniae* đề kháng cao với cephalosporin 40,5-64,3%, kháng amikacin 57,1%, kháng piperacillin/

tazobactam 83,3%, kháng quinolone 73,0-100% và kháng imipenem 12,8% [9]. Như vậy xét theo thời gian, các chủng *Klebsiella pneumoniae* tại bệnh viện Thống Nhất có khoảng thời gian gia tăng đề kháng sau đó lại trở nên nhạy cảm hơn. Matthew ghi nhận tỷ lệ *Klebsiella pneumoniae* kháng với carbapenem ở bệnh nhân BPTNMT là cao hơn so với nhóm không có (47,8% và 28,3%, $p=0,04$) [11]. Viêm phổi do *Escherichia coli* thường xảy ra ở những bệnh nhân là người cao tuổi, sa sút trí tuệ, có bệnh nền nặng hoặc viêm phổi hít nên thường rất nặng nề với tiên lượng tử vong cao [12]. Nghiên cứu này ghi nhận toàn bộ các chủng *Escherichia coli* phân lập được là kháng thuốc. *Escherichia coli* phân lập được kháng cao với penicillin phổ rộng và aminoglycoside ($\geq 50,0\%$), kháng 100% với quinolone, kháng 100% ceftriaxone. Các chủng này còn nhạy cảm 75,0% với piperacillin/tazobactam, TMP/SMZ và nhóm carbapenem. Tác giả Nguyễn Quang Minh (2012) nhận thấy các chủng *Escherichia coli* chỉ kháng khoảng 22,2% với nhóm cephalosporin và 33,3% với amoxicillin/clavulanate, còn lại nhạy cảm rất tốt với các kháng sinh khác [8]. Viêm phổi do MRSA cần được điều trị với vancomycin có tỷ lệ tử vong đến 50,0% [13]. Nghiên cứu này ghi nhận tất cả các chủng *Staphylococcus aureus* đều là MRSA. MRSA nghiên cứu này phân lập được kháng hoàn toàn với các penicillin, aminoglycoside, quinolone, erythromycin và TMP/SMZ. Bên cạnh đó, các chủng này nhạy cảm 100% với vancomycin, teicoplanin, linezolid là các kháng sinh tác dụng mạnh lên vi khuẩn gram dương. Lê Tiến Dũng (2017) ghi nhận *Staphylococcus aureus* đề kháng cao nhóm beta-lactam 83,5%, kháng macrolide 100%, kháng cephalosporin 100%, kháng quinolone 50,0-100% tuy nhiên kháng aminoglycoside chỉ 17,0% và có vancomycin là không bị đề kháng [14]. Như vậy khi xem xét theo thời gian, chúng tôi nhận thấy sự đề

kháng kháng sinh của *Staphylococcus aureus* không có nhiều thay đổi khi kháng rất cao với các kháng sinh thông thường nhưng vẫn còn nhạy cảm hoàn toàn với nhóm glycopeptide mà tiêu biểu là vancomycin. Tuy nhiên, có một thay đổi theo thời gian là sự tăng đề kháng mạnh của *Staphylococcus aureus* với kháng sinh nhóm aminoglycoside, có lẽ là do sự gia tăng sử dụng kháng sinh này trong điều trị MRSA. Đây cũng là tương lai đối với các kháng sinh nhóm glycopeptide nếu chúng ta không hợp lý hóa việc sử dụng kháng sinh và lạm dụng nhóm này trong điều trị *Staphylococcus aureus*.

5. KẾT LUẬN

Tình trạng đề kháng kháng sinh của một số vi khuẩn phân lập được trong đàm ở bệnh nhân cao tuổi vào đợt cấp BPTNMT điều trị nội trú tại bệnh viện Thống Nhất là cao, trong đó đề kháng với kháng sinh nhóm beta-lactam và quinolone là chủ yếu. Colistin còn nhạy cảm với các vi khuẩn gram âm phân lập được. Trong khi các kháng sinh tác dụng mạnh lên vi khuẩn gram dương như vancomycin, teicoplanin, linezolid còn nhạy cảm 100% với MRSA trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Singh D, Agusti A, Anzueto A et al. (2019). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 53 (5), pp. 4-39.
2. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A et al. (2006). Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 28 (3), pp. 523-532.
3. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N et al. (2003). In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 163 (10), pp. 1180-1186.

4. Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M et al. (2017), Immune System Dysfunction in the Elderly, *An Acad Bras Cienc.* 89 (1), pp. 285-299.
5. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP et al. (1987), Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Ann Intern Med.* 106 (2), pp. 196-204.
6. Bộ Y tế (2018), Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao, *Nhà xuất bản Y học*, Hà Nội, tr. 92.
7. Murray PR, Washington JA (1975), Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum, *Mayo Clin Proc.* 50 (6), pp. 339-344.
8. Minh Nguyễn Quang (2012), Nhiễm trùng hô hấp dưới trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở người cao tuổi, *Luận án chuyên khoa cấp II*, Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh.
9. Hoàng Ngô Thế, Khoa Đặng Thị Anh (2015), Sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gây đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại khoa Nội Hô hấp Bệnh viện Thống Nhất, *Y học TP. Hồ Chí Minh.* 19 (5), tr. 123-128.
10. Nam Nguyễn Văn (2015), Đặc điểm lâm sàng và vi sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Bệnh viện Chợ Rẫy, *Luận văn Thạc sĩ Y học*, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.
11. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D et al. (2007), Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study, *J Antimicrob Chemother.* 60 (5), pp. 1124-1130.
12. Lin J, He SS, Xu YZ et al. (2019), Bacterial etiology in early re-admission patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, *Afr Health Sci.* 19 (2), pp. 2073-2081.
13. Rubinstein Ethan, Kollef Marin H, Nathwani Dilip (2008), Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, *Clinical Infectious Diseases.* 46 (Supplement_5), pp. S378-S385.
14. Dũng Lê Tiến (2017), Viêm phổi cộng đồng: đặc điểm vi khuẩn và đề kháng kháng sinh in-vitro tại Bệnh viện Đại học Y dược TP.HCM, *Thời sự Y học.* 17 (10), tr. 64-68.

Abstract

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF BACTERIA ISOLATED FROM THE SPUTUM OF INPATIENT GERIATRICS WITH EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AT THONG NHAT HOSPITAL

Background: Antibiotic resistance induce increasing the rate of treatment failure of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), especially in the elderly.

Objectives: The state of antibiotic resistance of bacteria isolated from the sputum of inpatient geriatrics with exacerbations of COPD at Thong Nhat Hospital from October 2019 to June 2020.

Methods: Prospective cross-sectional study. 167 patients who admitted because of exacerbation of COPD were collected medical history, symptoms, signs and were instructed to spit out sputum. Good quality sputum samples would be cultured and analysed the results.

Results: Resistance rates to quinolone groups of *A. baumannii* and *P. aeruginosa* were >35.0% and 57.1%, while *E. coli* and MRSA were completely resistant to quinolones. The rate of resistance to beta-lactam group in *A. baumannii* was >45%, *E. coli* ≥50.0%, *P. aeruginosa* was resistant to

beta-lactam, only imipenem was sensitive to 71.4%. Colistin was the only antibiotic that was fully sensitive to *A. baumannii* and *P. aeruginosa*. *K. pneumoniae* was sensitive to most of the antibiotics surveyed (80.0-100%), while MRSA was completely sensitive to glycopeptide and linezolid groups.

Conclusions: The antibiotic resistance of bacteria isolated in sputum in elderly patients during the exacerbation of inpatient treatment at Thong Nhat Hospital was high, in which resistance to beta-lactam and quinolone antibiotics was primarily. Colistin was sensitive to isolated gram-negative bacteria.

Keywords: *Chronic obstructive pulmonary disease, antibiotic resistance, the elderly.*

Kiểu hình tăng bạch cầu ái toan và một số yếu tố nguy cơ gây đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính - Bệnh viện Bạch Mai

Phan Thị Phương Oanh¹

Phan Thu Phương^{1,2}

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Trung tâm Hô hấp
Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu:

1. Nhận xét tỷ lệ đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có tăng bạch cầu ái toan trong giai đoạn ổn định.

2. Xác định mối liên quan giữa tăng bạch cầu ái toan máu trong giai đoạn ổn định và nguy cơ đợt cấp ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Đối tượng: 61 bệnh nhân được chẩn đoán xác định BPTNMT, giai đoạn ổn định có bạch cầu ái toan máu ≥ 300 tế bào/ μ L trong 366 bệnh nhân BPTNMT tại phòng quản lý bệnh phổi mạn tính Bệnh viện Bạch Mai.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu. Chúng tôi thu thập các biến số gồm đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng, tiền sử đợt cấp trong vòng 12 tháng. Tăng bạch cầu ái toan được xác định khi bạch cầu ái toan máu ≥ 300 tế bào/ μ L trong 1 lần khám, tại giai đoạn ổn định của bệnh. Sử dụng kiểm định khi bình phương so sánh tỷ lệ ghép cặp, tính ra tỷ suất chênh OR, xác định mối liên quan giữa các yếu tố tuổi, thời gian mắc bệnh, mMRC, BMI, thở Oxy dài hạn, dùng ICS với nguy cơ mắc từ 2 đợt cấp trở lên trong 12 tháng.

Kết quả: Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT giai đoạn ổn định tăng bạch cầu ái toan máu (≥ 300 tế bào/ μ L) là 16,67%, tuổi trung bình là: $69,5 \pm 8,1$ (tuổi). 100% bệnh nhân đã từng hút thuốc, số bao năm hút thuốc trung bình là $19,23 \pm 12,59$ (bao năm). Thời gian mắc bệnh trung bình: $9,13 \pm 5,03$ (năm). Bệnh đồng mắc: 67,2% bệnh nhân có bệnh đồng mắc, tăng huyết áp 36,1%, đái tháo đường: 13,1%. Số đợt cấp trong vòng 12 tháng trung bình $1,95 \pm 1,4$, 63,9% bệnh nhân có ≥ 1 đợt cấp phải nhập viện trong 12 tháng trước. Triệu chứng lâm sàng: Khó thở (95,1%), ho (91,8%), mMRC ≥ 2 (96,7%), RRPN giảm (80,3%), lồng ngực hình thùng (49,18%). Đặc điểm cận lâm sàng: hình

Tác giả chịu trách nhiệm:

Phan Thị Phương Oanh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phanphuongoanh27@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/09/2021

Ngày phản biện: 25/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 03/11/2021

ảnh X quang ngực thẳng: hình ảnh phổi bản (65,6%), phế trường quá sáng (55,7%). Bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ≥ 5 năm có nguy cơ mắc từ 2 đợt cấp/năm cao gấp 5,83 lần bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 5 năm (CI 1,07 – 31,8). Không có mối liên quan giữa tuổi, bệnh đồng mắc, FEV1, dùng oxy dài hạn tại nhà và sử dụng ICS với nguy cơ đợt cấp.

Kết luận: Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT giai đoạn ổn định tăng bạch cầu ái toan máu (≥ 300 tế bào/ μL) là 16,67%. Bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ≥ 5 năm có nguy cơ mắc từ 2 đợt cấp/năm cao gấp 5,83 lần bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 5 năm (CI 1,07 – 31,8).

Từ khóa: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, kiểu hình tăng bạch cầu ái toan, yếu tố nguy cơ đợt cấp.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây bệnh mạn tính và tử vong. Theo WHO, năm 2016 trên thế giới có khoảng 251 triệu người mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính mức độ vừa và nặng, năm 2015 có 3,17 triệu ca chết vì BPTNMT, chiếm 5% nguyên nhân tử vong trên thế giới. Tổng số ca chết vì BPTNMT được dự đoán tăng hơn 30% trong 10 năm tới nếu như không có các hành động nhanh chóng làm giảm thiểu các yếu tố nguy cơ, đặc biệt là thuốc lá [1].

Đặc điểm và mức độ nặng của triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và nguy cơ đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có sự khác biệt giữa các bệnh nhân khác nhau, một phần liên quan đến kiểu hình bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Kiểu hình là một thuộc tính đơn lẻ hoặc kết hợp các thuộc tính mô tả bệnh, sự khác biệt giữa các bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính mà liên quan đến kết quả có ý nghĩa lâm sàng (các triệu chứng, đợt cấp, đáp ứng với điều trị, tiến triển bệnh, hoặc tử vong) [2].

Hiện tại, đây là một vấn đề được quan tâm nhằm cá thể hóa điều trị bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Một số kiểu hình của bệnh

phổi tắc nghẽn mạn tính: kiểu hình viêm phế quản mạn tính chiếm ưu thế, kiểu hình khí phế thũng chiếm ưu thế, kiểu hình đợt cấp thường xuyên, kiểu hình giãn phế quản. Gần đây, một số nghiên cứu đã chỉ ra một kiểu hình khác của BPTNMT là kiểu hình tăng bạch cầu ái toan. Kiểu hình tăng bạch cầu ái toan bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có tình trạng viêm đường thở tăng bạch cầu ái toan trong đờm đồng thời tăng bạch cầu ái toan trong máu. Sự phân chia kiểu hình này nhằm đánh giá đáp ứng điều trị với corticoid dạng hít ở bệnh nhân BPTNMT có tăng bạch cầu ái toan so với nhóm không có tăng bạch cầu ái toan [3].

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu:

61 bệnh nhân được chẩn đoán xác định BPTNMT, giai đoạn ổn định có bạch cầu ái toan máu ≥ 300 tế bào/ μL trong 366 bệnh nhân BPTNMT tại phòng quản lý bệnh phổi mạn tính Bệnh viện Bạch Mai.

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang phân tích từ tháng 08/2019 đến tháng 10/2020.

Phương pháp lấy mẫu: mẫu thuận tiện.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân được chẩn đoán BPTNMT theo GOLD 2019 không có đợt cấp trong vòng 4 tuần gần đây và hiện tại không có biểu hiện của đợt cấp

- Bệnh nhân được xếp vào kiểu hình tăng bạch cầu ái toan khi có số lượng bạch cầu máu ngoại vi ≥ 300 tế bào// μ L, kết quả này được lấy tại 1 thời điểm bệnh nhân đến khám bệnh và đang trong giai đoạn bệnh ổn. Bệnh nhân đã được loại trừ các nguyên nhân tăng bạch cầu ái toan do ký sinh trùng.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

- Bệnh nhân được chẩn đoán đồng mắc bệnh phổi tắc nghẽn và hen phế quản.

- Bệnh nhân được chẩn đoán BPTNMT mà không có tăng bạch cầu ái toan.

Phương pháp thu thập thông tin:

Tất cả số liệu được thu thập theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất gồm các biến sau:

Thông tin cơ bản của bệnh nhân: Tuổi, chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI

Tiền sử:

Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào, tiền sử đợt cấp trong 12 tháng, tiền sử bệnh đồng mắc, thời gian mắc bệnh, thuốc giãn phế quản đang điều trị và ICS, tình trạng thở oxy, thở máy tại nhà.

Đặc điểm lâm sàng

- Triệu chứng cơ năng nổi bật: ho, khạc đờm, khó thở, khó khê.

- Mức độ khó thở được phân độ theo thang điểm mMRC.

- Phân nhóm ABCD theo GOLD 2019.

- Triệu chứng thực thể.

Đặc điểm cận lâm sàng

- Thông số đo chức năng thông khí phổi: FEV1, FEV1/FVC.

- Số lượng bạch cầu ái toan (BCAT) trong máu tính theo đơn vị tế bào/ μ L

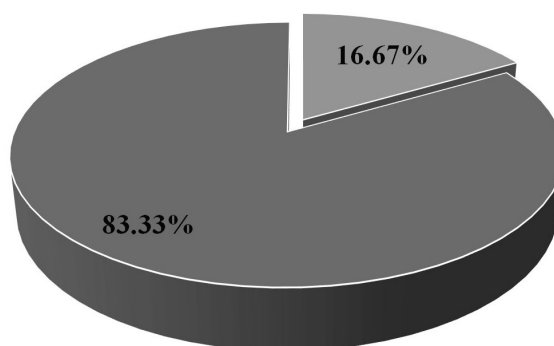
- Hình ảnh X quang ngực

Đạo đức nghiên cứu

Tất cả đối tượng tham gia nghiên cứu đều được giải thích cụ thể về mục đích nghiên cứu và đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Mọi thông tin về đối tượng nghiên cứu đều được giữ bí mật và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu. Tôn trọng, thông cảm và chia sẻ với đối tượng nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tỷ lệ, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng:



■ Có tăng BCAT ■ Không tăng BCAT

Biểu đồ 1. Tỷ lệ bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tăng bạch cầu ái toan máu tại phòng quản lý bệnh phổi mạn tính bệnh viện Bạch Mai (n=366)

Nhận xét: Trong số 366 bệnh nhân BPTNMT giai đoạn ổn định tại phòng quản lý bệnh phổi mạn tính bệnh viện Bạch Mai có 61 bệnh nhân tăng bạch cầu ái toan chiếm 16.67%.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tăng bạch cầu ái toan (n=61)

Đặc điểm	Trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn
Tuổi (năm)	69,9 $\pm$ 9,1
Hút thuốc lá (bao năm)	19,23 $\pm$ 12,59
BMI (kg/m ²)	21,00 $\pm$ 3,05
Thời gian mắc bệnh (năm)	9,13 $\pm$ 5,03
Số đợt cấp trong 12 tháng trước (đợt)	1,95 1,23
Bệnh đồng mắc	Tỷ lệ (%)
➤ Tăng huyết áp	36,1
➤ Đái tháo đường	13,1
➤ Bệnh mạch vành	11,5
➤ Rối loạn mỡ máu	6,6
➤ Loãng xương	4,9
➤ Không có bệnh đồng mắc	33,8
Triệu chứng cơ năng	Tỷ lệ (%)
➤ Khó thở	95,1
➤ Ho	91,8
➤ Khạc đờm	67,2
➤ Khò khè	54,1
Phân độ khó thở theo mMRC	Tỷ lệ (%)
➤ mMRC1	3,3
➤ mMRC2	49,2
➤ mMRC3	39,3
➤ mMRC4	8,2
Triệu chứng thực thể	Tỷ lệ (%)
➤ Giảm RRPN	80,3
➤ Lồng ngực hình thùng	49,2
➤ Rale rít	6,6
➤ Rale ngáy	6,6
Phân nhóm ABCD theo GOLD 2019	Tỷ lệ (%)
➤ Nhóm A	0
➤ Nhóm B	19,7
➤ Nhóm C	13,1
➤ Nhóm D	67,0

Mức độ tắc nghẽn dựa vào FEV1 theo GOLD 2019	Tỷ lệ (%)
➤ Nhẹ	3,3
➤ Trung bình	32,8
➤ Nặng	41,0
➤ Rất nặng	23,0
Hình ảnh Xquang phổi	Tỷ lệ (%)
➤ Phổi bản	65,6
➤ Phế trường quá sáng	55,7
➤ KLS giãn rộng	37,7
➤ Biến đổi vòm hoành	26,2
➤ Tim hình giọt nước	24,6
Thuốc giãn phế quản và ICS	Tỷ lệ (%)
➤ LAMA	54,1
➤ LABA/LAMA	19,7
➤ ICS/LABA	16,4
➤ LABA/LAMA/ICS	9,8
Thở oxy dài hạn	Tỷ lệ (%)
➤ Có thở oxy dài hạn	18
➤ Không thở oxy dài hạn	82

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $69,9 \pm 9,1$ (năm). Tỷ lệ hút thuốc trung bình $19,23 \pm 12,59$ (bao năm). Trung bình bệnh nhân mắc $1,95 \pm 1,23$ (đợt cấp/năm) và có trung bình $1,03 \pm 1,11$ đợt cấp phải nhập viện/năm.

- 66,25% bệnh nhân có bệnh đồng mắc, trong đó tăng huyết áp (36,1%), đái tháo đường (13,1%). Triệu chứng cơ năng thường gặp là khó thở (95,1%), ho (91,8%), khạc đờm (67,2%). Theo phân độ mMRC, bệnh nhân khó thở mMRC 2 (49,2%) và mMRC 3 (39,3%). Triệu chứng thực thể chủ yếu là giảm rì rào phế nang (80,3%), lồng ngực hình thùng (49,18%). Bệnh nhân chủ yếu thuộc nhóm B (19,7%), nhóm C

(13,1%) và nhóm D (67%), rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ từ trung bình tới nặng (96,7%).

- Tổn thương trên phim X quang phổi chủ yếu là hình ảnh phổi bản (65,6%). Hình ảnh biến đổi điện tim thường gặp là hình ảnh dày nhĩ phải (26,2%)

- Có 26,2% bệnh nhân nghiên cứu đang được điều trị bằng ICS/LABA hoặc LABA/LAMA/ICS, 54,1% bệnh nhân được điều trị bằng LABA đơn thuần, 19,7% bệnh nhân được điều trị bằng LAMA/LABA.

Một số yếu tố nguy cơ gây đợt cấp ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tăng bạch cầu ái toan máu.

Bảng 2: Liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng số đợt cấp trong vòng 12 tháng (n=61)

Số đợt cấp/năm		≥ 2 đợt cấp (37 bệnh nhân)		Dưới 2 đợt cấp (24 bệnh nhân)		OR (95% CI)
Đặc điểm		n	%	n	%	
Tuổi	≥ 70	20	60,6	13	39,4	0,995 (0,35-2,79)
	< 70	17	60,7	11	39,3	
BMI	< 18,5	9	64,3	5	35,7	1,122 (0,35-4,216)
	≥ 18,5	28	59,6	19	40,4	
Thời gian mắc bệnh < 5 năm	≥ 5 năm	35	66,0	18	34,0	5,833 (1,07-31,88)
	2	25,0	6	75,0		
Bệnh nền Không	Có	22	59,5	15	40,5	0,880 (0,31- 2,53)
	15	62,5	9	37,5		
mMRC 0-1	2-4	35	59,3	24	40,7	0,593 (0,48 – 0,73)
	2	100	0	0		
Thở oxy dài hạn Không	Có	7	70,0	3	30,0	1,633 (0,38 – 7,05)
	30	58,8	21	41,2		
Dùng corticoid dạng hít Có	Không	24	53,3	21	46,7	0,264 (0,07-1,05)
	13	81,3	3	18,8		
FEV1(%) ≥50	<50	20	55,6	16	44,4	0,588 (0,20 -1,71)
	17	68,0	8	32,0		

Nhận xét:

- Nguy cơ bị mắc đợt cấp ≥2 lần/năm ở nhóm bị bệnh ≥ 5 năm cao hơn gấp 5,83 lần so với nhóm bệnh nhân mắc bệnh dưới 5 năm với khoảng tin cậy 95% CI là 1,07 - 31,88.

- Nguy cơ mắc đợt cấp ≥2 lần/năm ở những bệnh nhân thở oxy dài hạn tại nhà cao hơn 1,6 lần so với những bệnh nhân không thở oxy.

- Không tìm thấy liên quan giữa mMRC, số bệnh nền, dùng ICS, tuổi của bệnh nhân, FEV1 và số đợt cấp/năm.

4. BÀN LUẬN

Kiểu hình tăng bạch cầu ái toan bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được đặc trưng bởi nhiều đặc điểm riêng biệt cũng như sự đáp ứng với liệu pháp corticoid trong điều trị. Bạch cầu ái toan máu đã được xem như một chỉ điểm sinh học trong việc lựa chọn phác đồ điều trị cho bệnh nhân BPTNMT[4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT tăng bạch cầu ái toan là 16,67%, Tỷ lệ này tương tự với một số nghiên cứu khác trên thế giới lấy mức bạch cầu ái toan máu từ

300 tế bào/ μL trở lên như Rober S Zeiger và cộng sự (2018) là 19% [4] nghiên cứu của Sara R.A.Wijnant và cộng sự (2019) lấy mức từ 310 tế bào/ μL trở lên có tỷ lệ là 14,7% [5], [6].

Tuổi trung bình $69,9 \pm 9,1$ (năm), thời gian mắc bệnh trung bình $9,13 \pm 5,03$ (năm), trung bình bệnh nhân mắc $1,95 \pm 1,23$ (đợt/năm), trong đó trung bình $1,03 \pm 1,11$ đợt cấp phải nhập viện/năm. 66,25% bệnh nhân có bệnh đồng mắc, bệnh nhân chủ yếu thuộc nhóm B (19,7%), nhóm C (13,1%) và nhóm D (67%), rối loạn thông khí tắc nghẽn mức độ từ trung bình trở lên (96,7%)

Bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ≥ 5 năm có nguy cơ mắc từ 2 đợt cấp/năm cao gấp 5,83 lần bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 5 năm (CI 1,07 – 31,8), tương đồng với Hà Thị Tuyết Trinh (2015) [7], bệnh nhân có thời gian mắc từ 2 năm có nguy cơ bị từ 2 đợt cấp cao gấp 3,2 lần so với nhóm bệnh nhân mắc bệnh dưới 2 năm, nghiên cứu của Katayoon Bahadori (2007) về các yếu tố nguy cơ của đợt cấp BPTNMT nhập viện/tái nhập viện cho thấy thời gian mắc bệnh BPTNMT hơn 5 năm có nguy cơ tái nhập viện thường xuyên cao gấp 2,51 lần so với nhóm bệnh nhân mắc bệnh ngắn ngày hơn CI 1,39 – 4,53 [9].

Nghiên cứu của chúng tôi không thấy mối liên quan giữa tuổi, có mắc bệnh nền, mMRC, chỉ số FEV1, dùng ICS với nguy cơ mắc từ 2 đợt cấp trở lên trong vòng 12 tháng.

Tuy nhiên nhiều nghiên cứu khác cho thấy có mối liên quan, như nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Tân (2015) bệnh nhân có mMRC ≥ 2 có nguy cơ mắc đợt cấp thường xuyên cao gấp 3,91 lần bệnh nhân có mMRC < 2 , bệnh nhân thở oxy dài hạn tại nhà có nguy cơ mắc đợt cấp thường xuyên gấp 5 lần nhóm không thở oxy dài hạn tại nhà ($p=0,001$) [31]. Nghiên cứu của Hà Thị Tuyết Trinh (2015) bệnh nhân có FEV1 dưới 50% có nguy cơ bị đợt cấp cao gấp 3,8 lần so với bệnh nhân có FEV1 $\geq 50\%$ (CI 1,2 – 12,2).

Nghiên cứu của Takashi Monteghi và cộng sự (2013) cũng chỉ ra nguy cơ của mMRC cao với đợt cấp BPTNMT với OR 1,72; CI 1,24 – 2,40 và cùng trong nghiên cứu này bệnh nhân có thở oxy dài hạn tại nhà có nguy cơ đợt cấp cao gấp 4,17 lần so với nhóm BPTNMT không thở oxy tại nhà (CI 2,19 – 7,93) [10]. Những sự khác biệt này có thể là do cách chọn mẫu số và số lượng mẫu số của chúng tôi chưa đủ lớn và thời gian theo dõi chưa đủ lâu vì không phải bệnh nhân nào cũng được theo dõi trong 12 tháng, do đó vẫn sẽ cần thời gian thu thập thêm số liệu và theo dõi những bệnh nhân này.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân BPTNMT giai đoạn ổn định tăng bạch cầu ái toan máu (≥ 300 tế bào/ μL) là 16,67%. Bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ≥ 5 năm có nguy cơ mắc từ 2 đợt cấp/năm cao gấp 5,83 lần bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 5 năm (CI 1,07 – 31,8). Không có mối liên quan giữa tuổi, BMI, bệnh đồng mắc, FEV1, dùng oxy dài hạn tại nhà và sử dụng ICS với nguy cơ đợt cấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Burden of COPD WHO (2019).
2. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al (2020). Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*;182(5):598-604.
3. Tworek D, Antczak A (2017). Eosinophilic COPD - a distinct phenotype of the disease. *Adv Respir Med*;85(5):271-276.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Disease 2019.
5. Zeiger RS, Tran TN, Butler RK, et al (2018). Relationship of Blood Eosinophil Count to Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*.6(3):944-954.e5.

6. Wijnant SRA, Lahousse L, De Buyzere ML, Brusselle GG, Rietzschel ER(2019). Prevalence of Asthma and COPD and Blood Eosinophil Count in a Middle-Aged Belgian Population. *J Clin Med*.8(8).
7. Hà Thị Tuyết Trinh (2015). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ của đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Bệnh viện Phổi Trung ương. Luận văn bác sĩ chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.
8. Nguyễn Mạnh Tân (2016). Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ gây nhiều đợt cấp ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại trung tâm hô hấp - bệnh viện Bạch Mai, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
9. Bahadori K, FitzGerald JM (2007). Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation--systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*.2(3):241-251.
10. Motegei T, Jones RC, Ishii T, et al(2013). A comparison of three multidimensional indices of COPD severity as predictors of future exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 8:259-271.

Abstract

EOSINOPHILIC PHENOTYPE AND SOME RISK FACTORS FOR ACUTE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AT BACH MAI HOSPITAL CHRONIC PULMONARY DISEASE UNIT

Object: To assess the prevalence and clinical, paraclinical characteristics of chronic obstructive pulmonary disease patient with high eosinophilia in the stable stage and to determine the relationship between chronic obstructive pulmonary disease patient with high blood eosinophils in the stable phase and the risk of exacerbations.

Subject: 61 patients with stable chronic obstructive pulmonary disease and blood eosinophils ≥ 300 cells/ μ L in 366 COPD patients at the chronic lung disease management department of Bach Mai Hospital.

Method: retrospective, cross-sectional descriptive study. We collected variables including clinical features, laboratory features, history of exacerbations within 12 months. Eosinophilic phenotype was defined as blood eosinophils ≥ 300 cells/ μ L in 1 visit, at a stable stage of the disease. Using the chi-squared test to compare the pairing rate, calculate the odds ratio OR, determine the relationship between age, duration of disease, mMRC, BMI, long-term oxygen therapy, treated with ICS and risk of 2 or more exacerbations in 12 months.

Result: The rate of stable COPD patient with elevated blood eosinophils (≥ 300 cells/ μ L) was 16.67%, the mean age was: 69.5 ± 8.1 (age). Smoking story: 19.23 ± 12.59 pack.years. Mean duration of disease: 9.13 ± 5.03 (years). Co-morbidities: 67.2% of patients had co-morbidities, hypertension 36.1%, diabetes: 13.1%. The average number of exacerbations within 12 months is 1.95 ± 1.4 ; 63.9% of patients had ≥ 1 exacerbation requiring hospitalization in the previous 12 months. Clinical symptoms: Shortness of breath (95.1%), cough (91.8%), mMRC ≥ 2 (96.7%), whispering alveoli decreased (80.3%), barrel chest (49.18%). Subclinical features: chest X-ray: dirty lung image (65.6%),

hyperinflated lung (55.7%), enlarged intercostal space (37.2%). Patients with disease duration ≥ 5 years had a higher risk of 2 exacerbations/year than patients with disease duration less than 5 years (CI 1.07 – 31.8). There was no association between age, comorbidities, FEV1, and treated with ICS with the risk of exacerbations.

Conclusion: The rate of stable COPD patient with elevated blood eosinophils (≥ 300 cells/ μL) was 16.67%. Patients with disease duration ≥ 5 years had a higher risk of 2 exacerbations/year than patients with disease duration of less than 5 years (CI 1.07 – 31.8).

Key word: *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), eosinophilic phenotype, risk factors for exacerbations*

TIỀN LƯỢNG NGUY CƠ TỬ VONG Ở BỆNH NHÂN ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Bàn Thị Huệ^{1,2*}

Ngô Quý Châu³

Đào Xuân Cơ⁴

¹ Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

³ Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

⁴ Bệnh viện Bạch Mai

* Bàn Thị Huệ, BSNT chuyên ngành
Nội khoa Đại học Y Hà Nội, Bệnh viện
Đa khoa Xanh Pôn

TÓM TẮT

Giới thiệu: Thang điểm DECAF (dyspnea, eosinopenia, consolidation, acidaemia, atrial fibrillation) được xây dựng 2012 nhằm dự đoán nguy cơ tử vong ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Thang điểm này đã được nhiều nghiên cứu trên thế giới chứng minh hiệu quả trong tiên lượng kết cục đầu ra của bệnh nhân, tuy nhiên, ở Việt Nam, thang điểm DECAF còn chưa được ứng dụng phổ biến và ít nghiên cứu về hiệu quả thực tiễn.

Mục tiêu: Đánh giá thang điểm DECAF trong tiên lượng nguy cơ tử vong và các yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.

Đối tượng và phương pháp: Một nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 78 bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nhập viện tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 11/2020 đến tháng 10/2021. Tiêu chuẩn đầu vào là các bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính theo GOLD 2019, nhập viện vì đợt cấp theo tiêu chuẩn của Anthonisen, chúng tôi cũng loại khỏi nghiên cứu các bệnh nhân đã thở máy xâm nhập từ tuyến trước, các bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối. Các số liệu được phân tích trên phần mềm SPSS 20.0. Chúng tôi theo dõi các bệnh nhân trong vòng 6 tháng sau đó chia các bệnh nhân thành nhóm sống và nhóm tử vong để tìm mối liên quan giữa các thông số thu thập được, bao gồm các thông tin chung, triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm với kết cục đầu ra của bệnh nhân. Đường cong ROC được sử dụng để đánh giá độ chính xác của các thang điểm trong dự đoán kết cục tử vong của bệnh nhân.

Kết quả: Có 16,7% bệnh nhân tử vong, 83,3% sống sau tổng thời gian theo dõi 6 tháng. Các bệnh nhân điều trị tại đơn vị hồi sức tích cực (ICU), phải dùng thuốc vận mạch, có pH máu giảm, pCO₂ máu tăng, Ure, Creatinin máu tăng có tỷ lệ tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê $P < 0.05$. Tỷ lệ tử vong của nhóm DECAF ≥ 3 cao hơn so với nhóm DECAF 0-2 có ý nghĩa thống kê ($P < 0.05$) với độ nhạy 69,2%, độ đặc hiệu 91,0% và tỷ suất chênh OR = 22. DECAF có diện tích dưới đường cong ROC = 0.831, cao hơn CURB 65 (0.804), APACHE 2 (0.702), và thấp hơn BAP 65 (AUROC = 0.900).

Tác giả chịu trách nhiệm:

Bàn Thị Huệ

Đại học Y Hà Nội

Email: hueban.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/09/2021

Ngày phản biện: 25/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 03/11/2021

Kết luận: Thang điểm DECAF đơn giản, dễ đánh giá, có thể áp dụng rộng rãi kể cả ở tuyến cơ sở để phân tầng nguy cơ các bệnh nhân nhập viện. Điểm DECAF càng cao, nguy cơ tử vong càng cao, với điểm cắt là 3, nhóm DECAF ≥ 3 có nguy cơ tử vong gấp 22 lần so với nhóm <3 .

Từ khóa: Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, DECAF, tử vong.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viết tắt là COPD, hiện tại đang xếp thứ tư trong các nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới sau bệnh mạch vành, ung thư và tai biến mạch máu não [1]. Theo trung tâm kiểm soát bệnh tật Mỹ, tại quốc gia này, số người mắc COPD là hơn 15 nghìn người và con số này tính trên toàn thế giới là hơn 210 triệu ca mắc [2]. Tại Việt Nam tần suất COPD trung bình và nặng của người trên 35 tuổi là 6,7%, cao nhất khu vực [3].

Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một diễn biến thường gặp của bệnh, được định nghĩa là một biến cố cấp tính đặc trưng bởi sự nặng lên của các triệu chứng hô hấp so với mức độ thường ngày và đòi hỏi phải thay đổi điều trị. Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính để lại nhiều hậu quả nặng nề cho người bệnh như suy giảm chất lượng cuộc sống, sụt giảm nhanh chức năng hô hấp, chiếm phần lớn chi phí điều trị bệnh và là nguyên nhân gây tử vong chính cho bệnh nhân. Đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là nguyên nhân vào viện thường gặp trong các bệnh lý hô hấp, chiếm khoảng 1 phần 8 tổng số bệnh nhân nhập viện và tỉ lệ tử vong trong viện từ 4.4% đến 7.7% phụ thuộc vào nhiều yếu tố [4,5]. Việc tiên lượng nguy cơ tử vong trên những bệnh nhân đợt cấp BPTNMT mới nhập viện là vấn đề rất quan trọng vì nó liên quan đến nguồn lực, trang thiết bị và kinh phí điều trị, do vậy cần phải có hệ thống điểm tiên lượng cho vấn đề này nhằm mục tiêu hỗ trợ

các nhà lâm sàng có thể đưa ra các quyết định chính xác về khoa bệnh nhân cần nằm điều trị, trang thiết bị y tế, nhân lực y tế, quyết định cho việc chăm sóc bệnh giai đoạn cuối để tăng hiệu quả điều trị, giảm tỷ lệ tử vong. Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu chứng minh hiệu quả của thang điểm DECAF áp dụng trong dự đoán nguy cơ tử vong ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Thang điểm DECAF cũng cho thấy tối ưu hơn đáng kể khi so sánh với CURB-65, CAPS, APACHE II và BAP-65 trong dự đoán nguy cơ tử vong trong vòng 30 ngày từ thời điểm nhập viện [6]. Ở Việt Nam, thang điểm DECAF vẫn còn mới, chưa được áp dụng nhiều vào thực tiễn lâm sàng cũng như có rất ít nghiên cứu về hiệu quả của thang điểm này. Vì vậy, nhằm đánh giá hiệu quả của thang điểm DECAF, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Đánh giá thang điểm DECAF trong tiên lượng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại Bệnh viện Bạch Mai” với hai mục tiêu sau: *Đánh giá thang điểm DECAF trong tiên lượng nguy cơ tử vong và khảo sát một số yếu tố liên quan đến tử vong của bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 11 năm 2020 đến tháng 10 năm 2021.

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi lựa chọn vào nghiên cứu các bệnh nhân được chẩn đoán CODP theo tiêu

chuẩn của GOLD 2019, tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp theo Anthonisen và loại trừ các bệnh nhân có các tiêu chí sau: Bệnh nhân mắc các bệnh cấp tính kèm theo là nguyên nhân nhập viện nổi trội hơn đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. VD: Viêm cơ tim, suy tim cấp. Bệnh nhân đã thở máy xâm nhập từ tuyến dưới, bệnh nhân mắc bệnh lý ác tính nặng, bệnh nhân

không đồng ý tham gia nghiên cứu, hồ sơ bệnh án không đủ thông tin nghiên cứu.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện. Cỡ mẫu: 78 bệnh nhân. Công cụ nghiên cứu: Thang điểm DECAF:

Dyspnoea	Không thể ra khỏi nhà vì khó thở	1
	- Có thể tự thay quần áo hoặc đi vệ sinh mà không cần hỗ trợ: eMRCD 5a	2
	- Không thể tự thay quần áo và đi vệ sinh, cần sự hỗ trợ: eMRCD 5b	
Eosinopenia	Bạch cầu ái toan $< 0.05 \times 10^9/L$	1
Consolidation	Đông đặc phổi trên Xquang	1
Acidaemia	Toan hóa máu ($pH < 7.3$)	1
Atrial Fibrillation	Rung nhĩ trên điện tâm đồ	1

3.3. Xử lý và phân tích số liệu

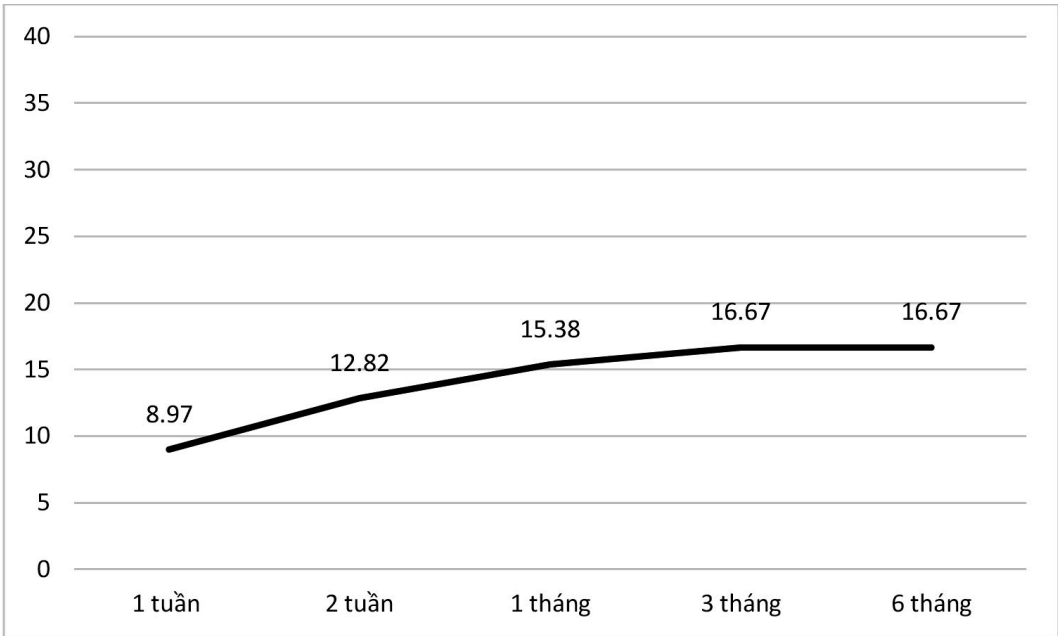
Số liệu được phân tích trên phần mềm SPSS 20.0. Các biến định tính sẽ được biểu diễn dưới dạng số lượng (n) và tỷ lệ phần trăm (%). Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ phương sai. So sánh hai tỷ lệ của biến định tính bằng kiểm định K2 hoặc Fisher. Tính tỷ suất chênh OR. So sánh hai trung bình dùng kiểm định T test. Phân tích giá trị tiên lượng của 1 thang điểm bằng diện tích đường cong ROC. Xác định điểm cắt dùng chỉ số Youden qua đó, phân nhóm và tính độ nhạy, độ đặc hiệu của 1 thang điểm. Khác biệt có ý nghĩa khi $P < 0.05$.

3. KẾT QUẢ

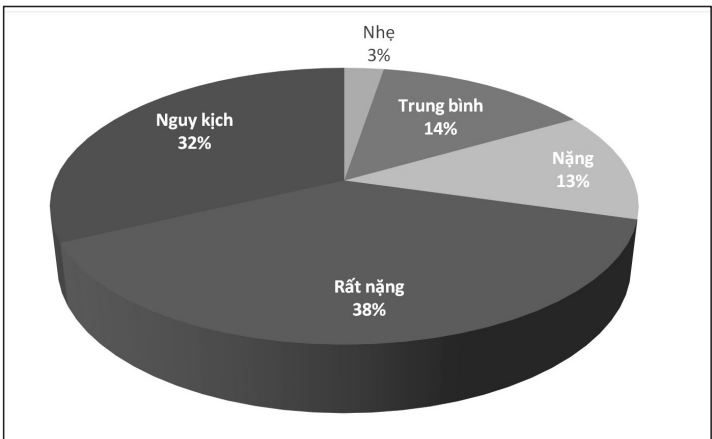
3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu bao gồm 78 bệnh nhân, trong đó có 94,9% bệnh nhân nam, 5,1% bệnh

nhân nữ. 52,6% số bệnh nhân sống ở thành thị, 47,4% sống ở nông thôn. Độ tuổi trung bình là 70,9 SD 9,2, số tuổi thấp nhất là 51, số tuổi cao nhất là 89. BMI trung bình của các bệnh nhân là 19,34 SD 2,852, trong đó, 33,3% có BMI $< 18,5$ thuộc nhóm thiếu dinh dưỡng, 11,5% bệnh nhân có BMI > 23 thuộc nhóm thừa cân. Thời gian phát hiện bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính từ 1 đến 20 năm, trung bình là 6,3 (SD 4,417) năm, 98,7% số bệnh nhân thuộc GOLD D, 1,3 % thuộc GOLD C, số đợt cấp trung bình trong 12 tháng gần nhất là 2,03 (SD 1,184). Có 32,1% bệnh nhân đã thở oxy dài hạn tại nhà và 15,4% số bệnh nhân đã thở máy BiPAP dài hạn tại nhà. 17,9% bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị tại đơn vị hồi sức tích cực, 82,1% bệnh nhân điều trị tại khoa hô hấp trong vòng 24h đầu tính từ thời điểm nhập viện. Tỷ lệ tử vong chung là 16,7%, số lượng tử vong theo thời gian được biểu thị ở biểu đồ.



Biểu đồ 1. Theo dõi tỷ lệ tử vong theo thời gian



Biểu đồ 2. Phân loại mẫu nghiên cứu theo phân loại mức độ nặng của Burge S

3.2. Các yếu tố liên quan đến tử vong ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Bảng 1. So sánh một số đặc điểm chung giữa 2 nhóm bệnh nhân

Đặc điểm		Nhóm sống (N=65)	Nhóm tử vong (N=13)	P-value
Giới (nam/nữ) n(%)	61(82,4)/ 4(6,2)	13(100) / 0(0)	1,000	0,302
Phân loại đợt cấp theo Anthonisen (%)	Mức độ nhẹ	16,9	7,7	0,119
	29,2	7,7		
	53,8	84,6		
	Mức độ trung bình			
Mức độ nặng				

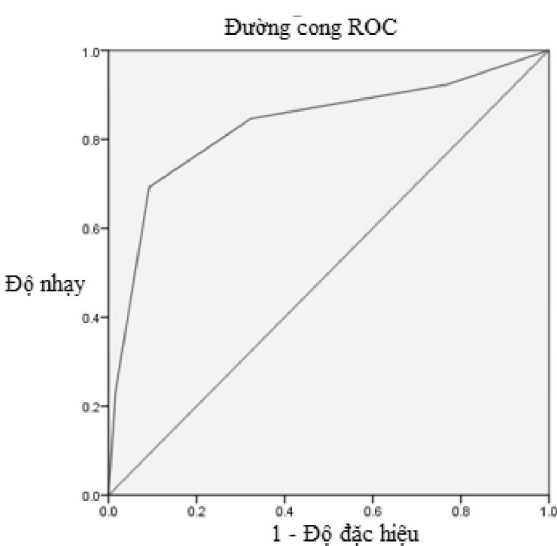
Thở máy	Không thở máy (%)	44,6	0	0,000
	Thở máy không xâm nhập (%)	49,2	23,1	
	Thở máy xâm nhập(%)	6,2	76,9	
Dùng thuốc vận mạch Có/Không (%)		1,5 / 98,5	23,1 / 76,9	0,014
Tuổi trung bình (độ lệch chuẩn)		70,51 (9,17)	72,85 (9,47)	0,406
Thời gian mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính		6,35 (4,48)	6,08 (4,252)	0,989
Số đợt cấp trong 12 tháng		2,00 (1,186)	2,15 (1,214)	0,668
BMI		19,20 (2,896)	20,04 (2,609)	0,212
Khoa điều trị ICU/Hô hấp (%)		6,2 / 93,8	76,9 / 23,1	0,000
Thở oxy dài hạn tại nhà có/không (%)		36,9 / 63,1	92,3 / 7,7	0,051
Thở BiPAP dài hạn tại nhà có/không (%)		16,9 / 83,1	7,7 / 92,3	0,678

Bảng 2. So sánh các giá trị xét nghiệm trong vòng 24h từ thời điểm nhập viện

Đặc điểm cận lâm sàng (Trong vòng 24h kể từ thời điểm nhập viện)	Nhóm sống (N=65)	Nhóm tử vong (N=13)	P-value
Bạch cầu máu trung bình (SD)	11,8 (5,5)	15,0 (5,9)	0,05
Bạch cầu ái toan trung bình (SD)	0,11 (0,24)	0,14 (0,4)	0,462
Ure máu (trung bình)	7,4 (5,5)	15,1 (6,6)	0,000
Creatinin máu (trung bình)	77,7 (64)	112,5 (71)	0,003
Natri máu (trung bình)	137,6 (6,3)	140,2 (6,0)	0,062
Kali máu (trung bình)	4,1 (0,6)	4,9 (SD 0,7)	0,000
Albumin máu trung bình (SD)	37,0 (4,9)	33,8 (5,4)	0,107
Protein máu toàn phần trung bình (SD)	65,9 (7,3)	60,7 (7,2)	0,024
pH máu động mạch trung bình (SD)	7,39 (0,08)	7,28 (0,13)	0,005
PaO2 máu động mạch trung bình (SD)	86,9 (33,7)	113,2 (59,6)	0,196
PaCO2 máu động mạch trung bình (SD)	54,4 (20,8)	91,4 (52,8)	0,000
HCO3- máu động mạch trung bình (SD)	32,0 (18,8)	37,4 (10,9)	0,046

3.3. Khảo sát giá trị của thang điểm DECAF trong dự báo nguy cơ tử vong

Khảo sát đường cong ROC (biểu đồ 3) của thang điểm DECAF thu được diện tích dưới đường cong ROC là 0.831, khoảng tin cậy CI [0.686;0.977] với P = 0,000. Như vậy, thang điểm DECAF cao hoặc thấp có giá trị tiên lượng kết cục sống hay tử vong với độ tin cậy 99%. Tiến hành xác định điểm cắt dựa vào chỉ số Youden, thông qua độ nhạy và độ đặc hiệu của từng mức điểm, tính được Jmax = 0,60 tương ứng với giá trị điểm cắt là 3 (bảng 3).



Biểu đồ 3. Đường cong ROC của thang điểm DECAF dự đoán nguy cơ tử vong

Bảng 3. Độ nhạy và độ đặc hiệu của từng mức điểm

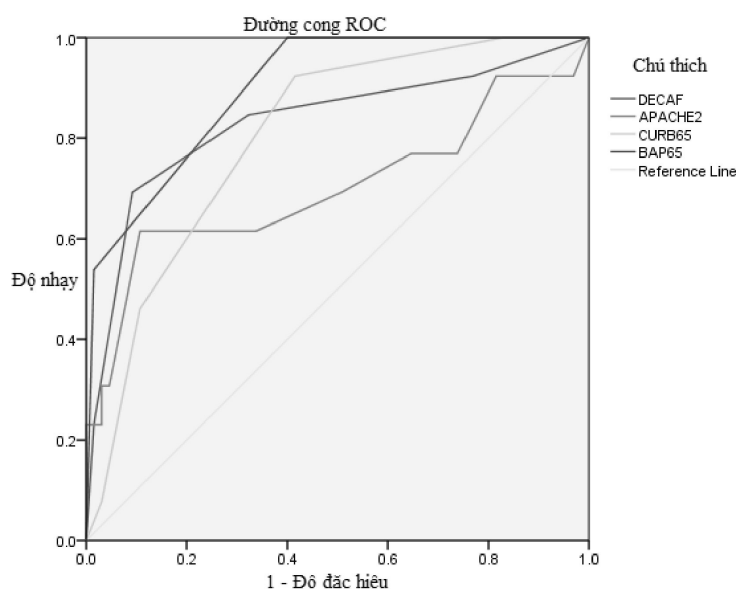
Chẩn đoán dương tính nếu DECAF	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Độ nhạy + độ đặc hiệu -1
-1	1.000	0.000	0
0.5	0.923	0.231	0.154
1.5	0.846	0.677	0.523
3,0	0.692	0.908	0.600
3.5	0.231	0.985	0.216
5	0.000	1.000	0

Phân nhóm thang điểm DECAF thành 2 nhóm: Nhóm 1: DECAF < 3,0, nhóm 2: DECAF ≥ 3,0. Vẽ đường cong ROC của phân loại DECAF theo điểm cắt này, thu được AUROC = 0,800; P = 0,0001. Độ nhạy 69.2%, độ đặc hiệu 90.0%.

3.4. So sánh giá trị dự đoán nguy cơ tử vong trong vòng 3 - 6 tháng của 4 thang điểm: DECAF, APACHE 2, CURB 65, BAP 65

Bảng 4. So sánh giá trị các thang điểm dựa vào diện tích dưới đường cong ROC dự đoán nguy cơ tử vong trong vòng 3 - 6 tháng

Thang điểm	AUROC	Khoảng tin cậy 95%	P
DECAF	0,831	0,686 - 0,977	0,000
APACHE 2	0,702	0,508 - 0,895	0,022
CURB 65	0,804	0,689 - 0,918	0,001
BAP 65	0,900	0,820 - 0,980	0,000



Biểu đồ 4. Đường cong ROC của các thang điểm tiên lượng nguy cơ tử vong trong vòng 3 - 6 tháng của bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 98.7% số bệnh nhân thuộc GOLD D, 1.3 % thuộc GOLD C, không có bệnh nhân nào thuộc GOLD A, GOLD B. Có tới 83.1% bệnh nhân nhập viện với mức độ đợt cấp nặng trở lên theo Burge S, điều này cho thấy, mẫu nghiên cứu chiếm đa số là các bệnh nhân nặng, hơn nữa, được theo dõi cả khi đã ra viện, điều này giải thích cho tỷ lệ tử vong là 16.7%, cao hơn nghiên cứu của một số tác giả như: Mubeen A. Memon 2019 chỉ tính tỷ lệ tử vong nội viện: 13% [7], Echevarria 2015 tính tỷ lệ tử vong của đợt cấp COPD tại 6 bệnh viện tại Anh chỉ là 7.7% [8].

Các bệnh nhân có đặc điểm như: điều trị tại đơn vị hồi sức tích cực, phải dùng thuốc vận mạch, phải thở máy xâm nhập hoặc không xâm nhập chiếm tỷ lệ tử vong cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại. Các xét nghiệm hóa sinh và khí máu như: tăng ure, creatinine, tăng kali, giảm pH máu động mạch cũng liên quan chặt chẽ với tử vong ($P < 0.05$), cần lưu ý các xét nghiệm này trên lâm sàng để tiên lượng mức độ nặng của bệnh nhân.

4.1. Về giá trị của thang điểm DECAF

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng thang điểm DECAF có giá trị cao trong tiên lượng nguy cơ tử vong của bệnh nhân AECOPD với AUC của đường cong ROC là 0.831. Điều này tương đương với kết quả nghiên cứu của C Echevarria và cộng sự - nghiên cứu đoàn hệ tại 6 bệnh viện đăng trên tạp chí Thorax 2016, (AUROC = 0.83) [8]. Năm 2109, Va Rady, trong luận văn thạc sĩ của mình đã nghiên cứu trên 97 bệnh nhân đợt cấp COPD tại bệnh viện Chợ Rẫy cũng tính ra AUROC của DECAF với là 0.83, $P < 0.05$ [9].

Hiện nay, thang điểm DECAF được chia làm 3 nhóm: 0-1: nguy cơ thấp, 2: nguy cơ trung bình, 3: nguy cơ cao. Theo nghiên cứu của chúng tôi, với điểm cắt bằng 2, thang điểm DECAF có độ nhạy là 0.85, tuy nhiên, độ đặc hiệu chỉ đạt 0.68. Tức là nguy cơ dự đoán sai khá cao. Với điểm cắt là 3, độ nhạy chỉ đạt 0.69 tỷ lệ bỏ sót nhiều hơn.

Khi so sánh thang điểm DECAF với các thang điểm khác, vì DECAF có AUC lớn hơn BAP 65 và CURB 65, chúng tôi đánh giá DECAF ưu

việt hơn so với CURB 65 trong dự đoán tử vong. Năm 2017, Neethu Thambi, trong nghiên cứu của mình, cũng đưa ra kết quả tương tự, với giá trị AUROC tương ứng của các thang điểm là DECAF: 0.729 > CURB 65: 0.709 > APACHE 2: 0.700 [10]. Tuy nhiên, DECAF có giá trị tiên lượng kém hơn so với BAP 65 (AUROC = 0.900), ngược với kết luận của C Echevarria 2016 [8]. Đối chiếu với các nghiên cứu tại Việt Nam, Va Rady 2018 [9] cũng đã so sánh AUROC giữa DECAF và BAP 65 cho kết quả BAP 65 có giá trị cao hơn DECAF (AUROC 0.884 so với 0.83) [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù BAP65 có độ nhạy 100%, tuy nhiên, độ đặc hiệu chỉ đạt 60%, tức là khả năng dự đoán sai cao hơn so với DECAF. Sự khác biệt này có thể lý giải do các nghiên cứu tại Việt Nam cỡ mẫu nhỏ, đơn trung tâm, không đại diện nên có độ tin cậy không cao bằng nghiên cứu của C Echeva, cần tiến hành nhiều nghiên cứu để đánh giá thêm.

5. KẾT LUẬN

Khi áp dụng thang điểm DECAF vào nghiên cứu, nhóm nghiên cứu thấy: thang điểm DECAF đơn giản, dễ đánh giá, có thể áp dụng rộng rãi kể cả ở tuyến cơ sở để phân tầng nguy cơ các bệnh nhân nhập viện. Điểm DECAF càng cao, nguy cơ tử vong càng cao. Thang điểm DECAF với điểm cắt là 3 để dự đoán nguy cơ tử vong ở bệnh nhân đợt cấp COPD với độ nhạy à 69.2%, độ đặc hiệu 90.0%, với OR = 22, nhóm DECAF 3 có nguy cơ tử vong gấp 22 lần so với nhóm <3. Cần thực hiện thêm các nghiên cứu để đánh giá giá trị của thang điểm này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic pulmonary obstructive disease among adults - United States 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(46):938-42.
3. Al, W.C.T.e., COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. *Respirology*, 2003. 8(2): p. 192-8.
4. Healthcare Commission. Clearing the air. A national study of chronic obstructive pulmonary disease. Commission for Healthcare Audit and Inspection, 2006.
5. Stone RA, Holzhauer-Barrie J, Lowe D, et al. COPD: Who cares matters. National Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Audit Programme: Clinical audit of COPD exacerbations admitted to acute units in England and Wales 2014, 2015.
6. Echevarria C, Steer J, Heslop-Marshall K, et al. Validation of the DECAF score to predict hospital mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2016;71(2):133-140. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207775
7. Memon MA, Faryal S, Brohi N, Kumar B. Role of the DECAF Score in Predicting In-hospital Mortality in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cureus*. Published online June 4, 2019. doi:10.7759/cureus.4826
9. Va Rady. Đánh giá giá trị thang điểm BAP 65 trong tiên lượng nguy cơ tử vong và/ hoặc thở máy xâm lấn trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT được nhập viện tại khoa Nội Hô Hấp Bệnh viện Chợ Rẫy. Luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh 2018.
10. Department of Respiratory Medicine, Academy of Medical Sciences, Pariyaram, Kannur, Kerala, Thambi DN. Comparison of Scoring Systems for Mortality Prediction

- in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *jmscr*. 2017;05(03):19125-19132. doi:10.18535/jmscr/v5i3.130
11. Trần Văn Đồng, Nguyễn Văn Chi, Đỗ Ngọc Sơn. So sánh giá trị dự đoán sự cần thiết phải thông khí nhân tạo của bảng điểm BAP-65 và CURB-65 ở bệnh nhân đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính. *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế - Tập 7, số 2 - tháng 4/2017*:60-63. doi:10.34071/jmp.2017.2.10

Abstract

MORTALITY PROGNOSTICATION IN EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Introduction: The DECAF score (dyspnea, eosinopenia, consolidation, acidaemia, atrial fibrillation) was conducted in 2012 in order to predict the mortality proportion in hospitalized patients presenting with an acute exacerbation obstructive pulmonary disease (AECOPD). It shows high value in predicting AECOPD patients' outcome. However, in Viet Nam the DECAF score is till new, it has not been used and studied for its' efficiency.

Objective: To assess the value of the DECAF score in predicting mortality and factors related to mortality in patients admitted with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD).

Methods: An cross-sectional study was performed in 78 patients admitted to Bach Mai hospital due to AECOPD between November 2020 and October 2021. Inclusion criteria were previously diagnosed patients of COPD based on GOLD 2019, presenting in the hospital because of AECOPD follow Anthonisen classification. We excluded patients who were on invasive ventilation, survival-limiting comorbidities such as end-state malignancies. Data was analyzed by SPSS 20.0 version. We followed the patients over 6 months then divided all patients into 2 groups, death and survive patients in order to analysis the correlation of all data including patients' clinical signs, laboratory testing with patients' outcome. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to examine the accuracy of scores in foresee the patients' outcome.

Results: There are 16.7% deaths, 83.3% survivals after the observation period of 6 months. Patients in Intensive care Unit (ICU), requiring treatment with adrenergic agonists, low pH, pCO₂, increasing of urea, creatinine showed higher proportion of mortality, $P < 0.05$. The mortality rate of group DECAF ≥ 3 higher than group of DECAF < 3 with sensitivity: 69.2%, specificity: 90.0% and Odd ratio = 22. DECAF score had area under ROC = 0.831, higher than CURB 65 (0.804) and APACHE 2 (0.702), but was lower than BAP 65 (0.900).

Conclusion: The DECAF score was used easily, can be effectively utilized in prognosing outcomes in hospitalized patients with AECOPD and it should be used when doctor approach to an AECOPD patients. Patients had DECAF ≥ 3 faced to mortality risk about 22 times to low-risk patients (DECAF < 3).

Key words: *exacerbation of COPD, DECAF, mortality.*

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ CĂN NGUYÊN VI SINH Ở NGƯỜI CAO TUỔI VIÊM PHỔI NẶNG

Lê Chung Thuỷ¹

Hồ Thị Kim Thanh²

¹ Bệnh viện Lão khoa Trung ương

² Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Viêm phổi là nhiễm trùng cấp tính hay gặp khiến người cao tuổi phải nằm viện. Căn nguyên vi sinh và tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn là yếu tố ảnh hưởng đến điều trị và tiên lượng viêm phổi ở người cao tuổi.

Mục tiêu: 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở người cao tuổi mắc viêm phổi nặng. 2. Nhận xét về căn nguyên vi sinh ở người cao tuổi mắc viêm phổi nặng tại bệnh viện Lão khoa Trung ương. Đối tượng và phương pháp: 284 người cao tuổi viêm phổi nặng điều trị tại bệnh viện Lão khoa Trung ương từ tháng 10 năm 2020 đến tháng 9 năm 2021; nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang.

Kết quả: Tuổi trung bình là $78,8 \pm 9,4$. Tỷ lệ nam/nữ là 1,26/1. Lâm sàng thường gặp là ho khạc đờm (77,8%), khó thở (73,6%), sốt (61,6%), thay đổi ý thức (38,4%), ran ẩm, ran nổ (89,4%), hội chứng đông đặc (25%), hội chứng ba giảm (18,3%). Yếu tố nguy cơ mắc viêm phổi nặng ở người cao tuổi là tai biến mạch não (33,8%), đái tháo đường (33,1%), suy tim (21,1%). Giá trị trung bình của Procalcitonin là $10,1 \pm 14,8$ ng/ml. Tổn thương đông đặc gặp ở 88,4%, tổn thương kính mờ 54,6%. Tỷ lệ cấy máu dương tính là 14% với vi khuẩn *E.coli* 27%, *S.aureus* 23%, *E.faecium* 15%. Tỷ lệ cấy đờm dương tính là 56,7% với vi khuẩn *A.baumannii* (44,1%), *K.pneumoniae* (22,4%), *P.aeruginosa* (20,5%), *S.aureus* (8,1%) và *E.coli* (7,5%). *K.pneumoniae* nhạy cảm với nhóm Amikacin 76,2%, Fosmycin 57,1%. *P.aeruginosa* nhạy cảm với nhóm Amikacin và Piperacillin/tazobactam cùng tỷ lệ là 69,7%, Ceftazidime 54,5%. *S.aureus* nhạy cảm với Linezolid 76,9%, Imipenem 53,7%, Meropenem 46,2%, Colistin là 30,8%, Vancomycin là 7,7%.

Kết luận: Người cao tuổi mắc viêm phổi nặng thường gặp thay đổi ý thức bên cạnh các triệu chứng kinh điển là sốt, ho khạc đờm, khó thở, đau ngực. Vi sinh vật gây viêm phổi nặng ở người cao tuổi gồm *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.aureus* và *E.coli*.

Từ khoá: viêm phổi nặng, người cao tuổi.

Tác giả chịu trách nhiệm:

Lê Chung Thuỷ

Bệnh viện Lão khoa Trung ương

Email: lechungthuy@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/09/2021

Ngày phản biện: 24/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 03/11/2021

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay quá trình già hóa dân số đang là một vấn đề lớn đối với nhiều quốc gia trên thế giới trong đó có Việt Nam. Tại Việt nam quá trình già hóa dân số diễn ra tương đối nhanh, nước ta hiện nay người cao tuổi có khoảng 11 triệu người (chiếm 11,9%) [1]. Người cao tuổi thường mắc đa bệnh lý làm cho sức đề kháng giảm dễ dẫn đến mắc các bệnh lý cấp tính [2]. Viêm phổi là bệnh nhiễm trùng cấp tính hay gặp khiến người cao tuổi phải nằm viện. Tình trạng viêm phổi do các vi khuẩn đa kháng như *Acinobacter Baumanii* (*A. Baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*), *Klebsiella pneumoniae* (*K.Pneumoniae*)... làm cho quá trình điều trị khó khăn hơn, ngày nằm viện điều trị dài hơn và chi phí điều trị tốn kém hơn [3-6]. Một trong các nguyên nhân làm cho quá trình điều trị gặp nhiều khó khăn đó là nhiều bệnh viện không có thống kê về tình hình vi khuẩn học. Từ đó các bác sỹ lâm sàng không có đủ dữ liệu cần thiết để lựa chọn đúng kháng sinh khi bắt đầu điều trị các bệnh lý nhiễm trùng nói chung hay trong bệnh viêm phổi nói riêng. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu: “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và căn nguyên vi sinh ở người cao tuổi viêm phổi nặng tại bệnh viện Lão khoa Trung ương” với 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở người cao tuổi viêm phổi nặng.

2. Nhận xét về căn nguyên vi sinh ở người cao tuổi viêm phổi nặng tại bệnh viện Lão khoa Trung ương.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

Nghiên cứu tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương từ tháng 10 năm 2020 đến tháng 9 năm 2021.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên.

+ Chẩn đoán viêm phổi theo hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) và hiệp hội bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ (IDSA) 2005: Ho, khạc đờm màu vàng, xanh, sốt cao, sốt nóng, rét run hoặc đực như mủ, đau ngực. Khám phổi thấy ran ẩm, ran nổ hoặc hội chứng đông đặc phổi. X-quang ngực có hình ảnh đám mờ hoặc nhiều nốt mờ gợi ý viêm phổi. Công thức máu có số lượng bạch cầu tăng > 10 G/l hoặc giảm < 4 G/l hoặc số lượng bạch cầu non chưa trưởng thành trong máu ngoại vi > 15%.

+ Thang điểm SOFA tại thời điểm chẩn đoán viêm phổi ≥ 3 điểm.

+ Bệnh nhân được làm các xét nghiệm nuôi cấy tìm vi sinh vật gây bệnh với các bệnh phẩm là đờm hoặc máu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân mắc lao phổi, u phổi.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu mô tả cắt ngang với cỡ mẫu thuận tiện

2.4. Phương pháp thu thập số liệu

Thu thập các số liệu dựa vào thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm theo mẫu bệnh án thống nhất.

2.5. Các biến số, chỉ số nghiên cứu

- Thông tin chung: tuổi, giới
- Triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể.
- Chỉ số bạch cầu, CRP, procalcitonin
- Tính điểm SOFA
- Hình ảnh Xquang ngực
- Kết quả nuôi cấy đờm tìm vi khuẩn, nuôi cấy máu tìm vi khuẩn và kháng sinh đồ.

2.6. Phân tích và xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 19.0.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở người cao tuổi viêm phổi nặng

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $78,8 \pm 9,4$. Tỷ lệ nam/nữ là 1,26/1. Yếu tố nguy cơ thường gặp dẫn đến viêm phổi nặng ở người cao tuổi là tai biến mạch não, đái tháo đường,

suy tim, suy thận với tỷ lệ trên 20%. Ngoài các triệu chứng cơ năng thường gặp ở bệnh nhân viêm phổi như ho, khạc đờm, sốt, khó thở, đau ngực, triệu chứng thay đổi ý thức cũng thường gặp ở người lớn tuổi với 38,6%. Ran ẩm, ran nổ chiếm tỷ lệ cao nhất 89,4%, hội chứng đông đặc chỉ gặp ở 25,0%.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở người cao tuổi viêm phổi nặng (n=284)

Biến số	n	%
Triệu chứng cơ năng		
Thay đổi ý thức	109	38.4%
Khó thở	209	73.6%
Đau ngực	25	8.8%
Sốt	175	61.6%
Ho khạc đờm	221	77.8%
Triệu chứng thực thể		
Ran nổ, ran ẩm	254	89.4%
Hội chứng đông đặc	71	25.0%
Hội chứng ba giảm	52	18.3%
Yếu tố nguy cơ		
Suy tim	60	21.1%
Suy thận	58	20.4%
Đái tháo đường	94	33.1%
Tai biến mạch não	96	33.8%
Ung thư	13	4.6%
Bệnh lý khác	17	6.0%
Bạch cầu (G/l)		
> 10 G/l	270	95.1%
< 4 G/l	6	2.1%
CRP (mg/l) (n = 284)	112,85 ± 94,3	
Procalcitonin (ng/ml) (n = 51)	10,1 ± 14,8	
X quang phổi		
Tổn thương đông đặc	86	46.0%
Kính mờ	109	38.4%
Tràn dịch màng phổi	209	73.6%

Đa số bệnh nhân có tăng số lượng bạch cầu máu trên 10 G/l (%), trong khi chỉ có 2,1% có số lượng bạch cầu máu dưới 4 G/l. Giá trị trung bình của bạch cầu máu là $16,26 \pm 7,1$ G/l.

Giá trị trung bình của CRP là $112,85 \pm 94,3$ mg/l, trong đó giá trị cao nhất là 531,5 mg/l, giá trị thấp nhất là 5,8 mg/l. Giá trị Procalcitonin trung bình là $10,1 \pm 14,8$ ng/ml, giá trị thấp nhất là 0,2 ng/ml, giá trị cao nhất là 193 ng/ml.

Tổn thương đông đặc trên phim X quang phổi gặp ở 88,4% số bệnh nhân, tổn thương kính mờ 54,6%.

4.2. Đặc điểm căn nguyên vi khuẩn gây viêm phổi nặng ở người cao tuổi

Trong số 180 bệnh nhân được nuôi cấy máu tìm vi khuẩn có 26 bệnh nhân có kết quả dương tính chiếm 14% với các vi khuẩn thường gặp nhất là *E.coli* chiếm 27%, *S.aureus* chiếm 23%, *Enterococcus faecium* chiếm 15%. Đối với 284 bệnh nhân được nuôi cấy đờm tìm vi khuẩn có 161 bệnh nhân có kết quả dương tính (56,7%) với các vi khuẩn thường gặp nhất là *A.baumannii* 44,1%, *K.pneumoniae* 22,4%, *P.aeruginosa* 20,5%, *S.aureus* 8,1 và *E.coli* 7,5% (Bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm căn nguyên vi khuẩn gây viêm phổi nặng ở người cao tuổi

Đặc điểm	Nuôi cấy máu tìm vi khuẩn (n = 180)	Nuôi cấy đờm tìm vi khuẩn (n = 284)
	Dương tính (n, %)	Dương tính (n, %)
Tổng	26 (14)	161 (56,7)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (4%)	71 (44,1%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (4%)	36 (22,4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (4%)	33 (20,5%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (23%)	13 (8,1%)
<i>Escherichia coli</i>	7 (27%)	12 (7,5%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	8 (5,0%)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	-	6 (3,7%)
<i>Serratia marcescens</i>	-	4 (2,5%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (4%)	3 (1,9%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	3 (1,9%)
<i>Acinetobacter bereziniae</i>	-	2 (1,2%)
<i>Morganella morganii</i>	-	2 (1,2%)
<i>Enterococcus faecium</i>	4 (15%)	1 (0,6%)
<i>Elizabethkingia anophelis</i>	-	1 (0,6%)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (4%)	1 (0,6%)
<i>Klebsiella species</i>	-	1 (0,6%)
<i>Elizabethkingia</i>	-	1 (0,6%)
<i>S.gallolyticus</i>	1 (4%)	-
<i>S.epidemitis</i>	1 (4%)	-

Hầu hết các vi khuẩn trong viêm phổi đều đa kháng với kháng sinh, một số chủng vi khuẩn toàn kháng với kháng sinh khi làm kháng sinh đồ như *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* (Bảng 3). Vi khuẩn *A.baumannii* chỉ còn nhạy cảm với kháng sinh Colistin 100%, với Amikacin 38,4%, các kháng sinh nhóm carbapenem còn nhạy cảm với tỷ lệ thấp. Trong 52/71 mẫu bệnh phẩm đờm *A.baumannii* làm MIC với kháng sinh

Colistin cho giá trị MIC thấp nhất là 0,125 µg/ml, giá trị cao nhất là 0,5 µg/ml. *K.pneumoniae* còn nhạy cảm nhiều nhất với amikacin 76,2%, sau đó là fosmycin 57,1%. Trong khi với *P.aeruginosa*, Amikacin và Piperacillin/tazobactam nhạy cảm có tỷ lệ nhiều nhất cùng là 69,7%, sau đó là ceftazidime tỷ lệ 54,5%. *S.aureus* còn nhạy cảm với linezolid với tỷ lệ 76,9%, với Vancomycin chỉ còn nhạy cảm với tỷ lệ rất thấp là 7,7%.

Bảng 3. Đặc điểm kháng sinh đồ của các vi khuẩn gây viêm phổi nuôi cấy từ đờm

Kháng sinh	Mức độ nhạy cảm kháng sinh			
	K.pneumoniae (n = 36)	S.aureus (n = 13)	P.aeruginosa (n = 33)	A. baumanii (n = 71)
Ceftazidim	14%	15%	55%	10%
Imipenem	38%	54%	52%	23%
Meropenem	33%	46%	52%	15%
Ertapenem	12%	23%	6%	4%
Amikacin	76%	31%	70%	38%
Levofloxacin	7%	-	27%	10%
Ciprofloxacin	2%	-	24%	3%
Fosmycin	57%	-	18%	15%
Piperacillin/ Tazobactam	10%	31%	70%	8%
Colistin	19%	31%	9%	100%
Vancomycin	-	8%	-	-
Linezolid	-	77%	-	-

Kháng sinh thường được lựa chọn điều trị ban đầu cho viêm phổi là nhóm cephalosporin thế hệ III kết hợp với nhóm Quinolon, phác đồ được sử dụng nhiều nhất là Piperacillin/tazobactam + levofloxacin và Piperacillin/tazobactam + ciprofloxacin chiếm tỷ lệ tương ứng 29,9% và 24,6%. Tỷ lệ lựa chọn điều trị kháng sinh ban đầu phù hợp với kháng sinh đồ chiếm 24%.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở người cao tuổi viêm phổi nặng

Đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là người cao tuổi vì thế độ tuổi thấp nhất là 60, độ tuổi cao nhất là 97 tuổi. Tuổi trung bình là 78,8 ± 9,4 tuổi. Nhóm người cao tuổi thường có sức đề kháng giảm và mắc nhiều bệnh lý kèm theo nên thời gian nằm viện kéo dài, có tỷ lệ biến chứng và tử vong cao. Số bệnh nhân nam gặp nhiều hơn với 58%. Kết quả này tương tự

với nghiên cứu của Lê Viết Sơn năm 2020 với tỷ lệ nam giới 58,3% [3].

Một số yếu tố thuận lợi để vi khuẩn phát triển trên đường hô hấp là tuổi cao, nhiễm lạnh đột ngột hoặc có các bệnh lý mạn tính như đái tháo đường, suy tim, suy thận, tai biến mạch máu não... [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân viêm phổi mắc đái tháo đường chiếm 35,5%, tương tự với kết quả nghiên cứu của Lã Quý Hương [8] và Jensen AV và CS [9]. Bệnh nhân tai biến mạch máu não tăng nguy cơ viêm phổi do hít. Tỷ lệ bệnh nhân mắc tai biến mạch máu não trong nghiên cứu là 31,4% cao hơn so với tác giả Đặng Phúc Đức và CS [10] với tỷ lệ tương ứng là 14,3%. Đối với những bệnh nhân mắc bệnh lý tim mạch, đặc biệt là suy tim mức độ nặng NYHA III-IV có nguy cơ cao bị viêm phổi do sự ứ trệ máu trong hệ tuần hoàn, dẫn đến sự tích tụ dịch ở trong các mô đặc biệt là ở nhu mô phổi và dễ dẫn đến nhiễm trùng. Tỷ lệ suy tim (18,2%) trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Torres A và Cs (10,6%) [11].

Các triệu chứng cơ năng và toàn thân của viêm phổi bao gồm ho, khó thở, sốt, khạc đờm... Các triệu chứng này cũng gặp ở nhóm bệnh nhân cao tuổi. Lưu ý sốt ở người cao tuổi có thể xuất hiện trong nhiều bệnh lý nhiễm trùng khác nhau, do vậy cần phải đặt ra các chẩn đoán phân biệt với các ổ nhiễm trùng ở cơ quan khác. Thay đổi ý thức là một triệu chứng khác biệt ở người cao tuổi viêm phổi nặng với tỷ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi là 38,4% so với người trẻ. Triệu chứng ran ở phổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất (ran ẩm, ran nổ 82%), hội chứng đông đặc và hội chứng ba giảm gặp với tỷ lệ thấp (23% và 17,1%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Lê Văn Nam (2020) với ran ở phổi 92,3%.

Bạch cầu trong máu ngoại vi tăng biểu hiện ở bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn. Những bệnh nhân viêm phổi mà có giảm bạch cầu thường ít gặp, tuy nhiên giảm bạch cầu trong

máu ngoại vi lại là một yếu tố để tiên lượng mức độ nặng của bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số bệnh nhân có số bạch cầu máu tăng trên 10 G/l. Chỉ số CRP và Procalcitonin là những chỉ số được dùng để đánh giá tình trạng nhiễm khuẩn. Giá trị trung bình của chỉ số CRP trong máu trong nghiên cứu là $112,85 \pm 94,3$ mg/l. Giá trị trung bình của Procalcitonin trong nghiên cứu là $10,1 \pm 14,8$ ng/ml. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Lê Văn Nam [12].

Hình ảnh tổn thương cơ bản trên phim chụp X-quang phổi thường là các hình ảnh đồng đặc, kính mờ, nốt mờ, tràn dịch màng phổi, dày rãnh liên thùy... Tổn thương thường gặp nhất trên X quang phổi ở người cao tuổi viêm phổi nặng là tổn thương đồng đặc. Đặc điểm này cũng gặp trong nghiên cứu của Tạ Thị Diệu Ngân 13 và Lê Văn Nam [12].

4.2. Đặc điểm căn nguyên vi sinh gây viêm phổi nặng ở người cao tuổi

Trong 284 bệnh nhân nghiên cứu có 180 bệnh nhân được cấy máu và chỉ có 26 bệnh nhân phát hiện vi khuẩn chiếm tỷ lệ 14%. Các vi khuẩn nuôi cấy gặp nhiều nhất là *E.coli* (27%), *S.aureus* (23%), *Enterococcus faecium* (15%). Đối với 161 bệnh nhân được nuôi cấy đờm phát hiện vi khuẩn chiếm 56,7%. Các vi khuẩn phát hiện khi nuôi cấy gặp nhiều nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.aureus* và *E.coli*. Kết quả trên tương đồng với nghiên cứu của Bùi Văn Hải (2020) với căn nguyên gây viêm phổi là các vi khuẩn gram âm đa kháng như *A.Baumannii*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* [5]. Hầu hết các vi khuẩn trong nghiên cứu đều đa kháng với kháng sinh. Một số chủng vi khuẩn như *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *E.coli* thậm chí còn kháng với cả các nhóm carbapenem vốn được coi như một nhóm kháng sinh mạnh, đầu tay để điều trị những trường hợp nhiễm trùng nặng hoặc nguy kịch.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủng *A.Baumannii* phân lập được là nhiều nhất. Đây thực sự là tình trạng đáng báo động bởi vì *A.baumannii* hiện nay đa kháng với nhiều kháng sinh. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *A.baumannii* hầu hết trên 50%, có những nhóm kháng lên đến hơn 90% như ceftazidim (90,4%), *Ertarpenem* (95,9%), *Ciprofloxacin* (97,3%), Hiện tại *A.Baumannii* chỉ còn nhạy cảm với kháng sinh Colistin. Kết quả của chúng tôi phản ánh đúng với sự phát triển cả về số lượng và tính kháng thuốc của *A.baumannii* và tương tự của tác giả Lê Viết Sơn (2020) [4]. *K.pneumoniae* là vi khuẩn Gram (-) thuộc nhóm vi khuẩn đường ruột (enterobacteriaceae). Theo Bùi Hồng Giang (2012), *K.pneumoniae* có tỷ lệ gặp đứng hàng thứ 3 sau *A.baumannii* và *P.aeruginosa* với tỷ lệ 13,7%¹⁴. Trong nghiên cứu của chúng tôi, *K.pneumoniae* đứng hàng thứ 2 với tỷ lệ 22,4%. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của *K.pneumoniae* nhiều nhất là với Amikacin chiếm tỷ lệ 76,2% và Fosfomycin có tỷ lệ 57,1%. Một điều hết sức đáng lo ngại đó là các kháng sinh thuộc nhóm carbapenem cũng chỉ còn nhạy cảm khá thấp với *K.pneumoniae*. *P.aeruginosa* là vi khuẩn xếp hàng thứ 3 về tỷ lệ nuôi cấy được trong nghiên cứu chúng tôi (20,5%), cao hơn so với tác giả Lã Quý Hương (2012) 9,6%⁸ và Lê Viết Sơn (2020) 6,3%⁴, nhưng thấp hơn của tác giả Neuhauser và cs (2003) 23%¹⁵. Yếu tố nguy cơ của viêm phổi do *P. aeruginosa* được xác định gồm cao tuổi, dùng kháng sinh khi nhập viện, tiền sử nằm viện trong 3 tháng gần đây hoặc được chuyển từ một đơn vị ICU khác đến. Trong nghiên cứu của chúng tôi, *P. aeruginosa* còn nhạy cảm với các kháng sinh Amikacin, Piperacillin/tazobactam và ceftazidime. Theo tác giả Metlay JP (2019) thì vi khuẩn *P. aeruginosa* còn nhạy cảm với nhiều kháng sinh như Piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime [16].

Các kháng sinh thường được lựa chọn ban đầu khi điều trị viêm phổi là phác đồ Piperacillin/

tazobactam + Levofloxacin 29,9%, Piperacillin/tazobactam + ciprofloxacin 26,4%, cao hơn so với tác giả Bùi Văn Hải (2020). Sự khác nhau này có thể do sự sẵn có của các nhóm kháng sinh để bác sỹ lựa chọn khi bắt đầu điều trị theo kinh nghiệm. Trong số 161 bệnh nhân cấy đờm mọc vi khuẩn có 158 bệnh nhân được làm kháng sinh đồ, tỷ lệ lựa chọn kháng sinh ban đầu phù hợp với kết quả kháng sinh đồ sau khi nuôi cấy là 24%. Kết quả này cũng tương tự như của tác giả Lã Quý Hương (2012) [8].

5. KẾT LUẬN

Người cao tuổi mắc viêm phổi nặng thường gặp rối loạn ý thức bên cạnh các triệu chứng kinh điển là sốt, ho khạc đờm, khó thở, đau ngực. Vi sinh vật gây viêm phổi nặng ở người cao tuổi gồm *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.aureus* và *E.coli*. Các vi khuẩn này đều đa kháng với nhiều loại kháng sinh, vì vậy việc lựa chọn kháng sinh ban đầu cần dựa vào đặc điểm vi sinh và tình trạng kháng kháng sinh địa phương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tổng cục thống kê. Kết quả tổng điều tra dân số và nhà ở (2019):53-95.
2. Nguyễn Đức Công. Bệnh học người cao tuổi. *Nhiễm trùng ở người cao tuổi*. Nhà xuất bản y học (2012): 317.
3. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest*. 2005;128(6):3854-3862.
4. Lê Viết Sơn. Đánh giá tình hình nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa Hồi sức tích cực bệnh viện Bạch mai năm 2019 - 2020. Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y học. Trường đại học Y Hà Nội (2020).
5. Bùi Văn Hải. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, vi khuẩn học và kết quả điều trị bệnh*

- nhân viêm phổi bệnh viện tại Trung tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai* Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y học Trường đại học Y Hà Nội (2020).
6. Bộ Y tế. Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008-2009 (2010).
 7. Nguyễn Văn Trí. Bệnh học người cao tuổi. Viêm phổi ở người cao tuổi. (2013). Tập 2 Chương 3: trang 225.
 8. Lã Quý Hương. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị ở bệnh nhân viêm phổi bệnh viện tại trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai*. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú Trường đại học Y Hà Nội (2012).
 9. Jensen AV, Faurholt-Jepsen D, Egelund GB, et al. Undiagnosed Diabetes Mellitus in Community-Acquired Pneumonia: A Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2017;65(12):2091-2098.
 10. Đặng Phúc Đức, Mai Xuân Khẩn. *Nghiên cứu mối liên quan giữa lâm sàng, cận lâm sàng, đột quỵ não với viêm phổi bệnh viện ở bệnh nhân chảy máu não*. Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y học. Học viện quân Y (2020).
 11. Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). Eur Respir J. 2017;50(3).
 12. Lê Văn Nam. *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị VPMPCD tại bệnh viện Bạch Mai năm 2019*. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ đa khoa (2020).
 13. Tạ Thị Diệu Ngân. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, căn nguyên viêm phổi mắc phải tại cộng đồng*. Luận án Tiến sĩ. Trường Đại học Y Hà Nội (2015).
 14. Bùi Hồng Giang. *Nghiên cứu đặc điểm vi khuẩn và điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa Hồi sức tích cực bệnh viện Bạch Mai năm 2012*. Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y học. Trường đại học Y Hà Nội (2013).
 15. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. JAMA. 2003;289(7):885-888.
 16. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(7):e45-e67.

Abstract

CLINICAL, PARACLINICAL AND BACTERIOLOGY OF SEVERE PNEUMONIA IN THE ELDERLY

Background: Pneumonia is a common acute infection that causes the elderly to be hospitalized. The bacterial causes of pneumonia and the antibiotic resistance are important factors affecting the treatment and prognosis of pneumonia in the elderly.

Objectives: 1. Describe clinical and paraclinical of severe pneumonia in the elderly. 2. Describe bacterial causes of severe pneumonia in the elderly in National Geriatric Hospital.

Subjects and methods: 284 patients with severe pneumonia treated in National Geriatric Hospital from October 2020 to September 2021; cross-sectional descriptive prospective study.

Results: The mean age was 78.8 ± 9.4 . The male/female ratio is 1.26/1. The common symptoms are cough (77.8%), dyspnea (73.6%), fever (61.1%), change in consciousness (38.4%). Risk factors for severe pneumonia in the elderly are stroke (33.8%), diabetes (33.1%), heart failure (21.1%). The mean value of procalcitonin is 10.1 ± 14.8 ng/ml. Condensed lesions were found in 88.4%, opacified lesions 54.6%. The positive blood cultures was 14% with *E.coli* 27%, *S.aureus* 23%, *E.faecium* 15%. The positive sputum culture was 56.7% with bacteria *A.baumannii* (44,1%), *K.pneumoniae* (22,4%), *P.aeruginosa* (20,5%), *S.aureus* (8,1%) và *E.coli* (7,5%). *K.pneumoniae* is sensitive to Amikacin 76.2%, Fosmycin 57.1%. *P. aeruginosa* was sensitive to Amikacin 69,7%, Piperacillin/tazobactam 69.7%, Ceftazidime 54.5%. *S.aureus* is sensitive to Linezolid 76.9%, Imipenem 53.7%, Meropenem 46.2%, Colistin 30.8%, Vancomycin 7.7%.

Conclusion: Elderly people with severe pneumonia often experience disturbances of consciousness besides the classic symptoms of fever, cough, sputum, dyspnea, chest pain. Bacterial causing severe pneumonia in the elderly include *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.aureus* and *E.coli*.

Keywords: severe pneumonia, elderly people.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH SUY HÔ HẤP SƠ SINH TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC – CHỐNG ĐỘC NHI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG TÂM TIỀN GIANG

Nguyễn Thành Nam

*Bệnh viện Đa khoa Trung tâm
Tiền Giang*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân suy hô hấp. Đánh giá kết quả điều trị và tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến tử vong suy hô hấp sơ sinh.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả. Có 157 trường hợp trẻ sơ sinh có dấu hiệu suy hô hấp tại khoa Hồi sức Tích cực - Chống độc Nhi, Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang từ ngày 1/1/2021 đến ngày 30/9/2021.

Kết quả: 79,62% trẻ suy hô hấp nhập viện vào ngày đầu sau sanh, tỉ lệ nam/nữ là 1,53/1. Nguyên nhân gây suy hô hấp hay gặp nhất là bệnh màng trong (42,04%), tiếp theo là các bệnh lý tại phổi (36,94%), sanh ngạt (3,28%). Điều trị khỏi, xuất viện (78,98%), nặng xin về (6,37%) và tử vong (1,91%). Nhóm trẻ có tuổi thai < 28 tuần có tỉ lệ bệnh nặng hơn gấp 7,18 lần nhóm trẻ có tuổi thai ≥ 37 tuần. Nhóm trẻ có cân nặng < 1000 gam có tỉ lệ bệnh nặng hơn gấp 6,30 lần nhóm trẻ có cân nặng ≥ 2500 gam. So với nhóm trẻ có điểm silverman ≤ 3 điểm, nhóm trẻ có điểm silverman > 6 điểm có tỉ lệ bệnh nặng hơn gấp 16,00 lần. Nhóm trẻ có thở máy tỉ lệ bệnh nặng gấp 6,23 lần nhóm trẻ thở oxy, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

Kết luận: Cần quan tâm công tác quản lý thai kỳ, đặt biệt là các sản phụ có nguy cơ cao. Tăng cường các kỹ năng hồi sức sơ sinh cho các y bác sĩ tuyến huyện, tuyến xã. Phát hiện sớm và điều trị kịp thời các nguyên nhân gây sinh non, suy dinh dưỡng bào thai, suy thai, ngạt chu sinh.

Từ khóa: suy hô hấp sơ sinh, bệnh màng trong, non tháng.

Tác giả chịu trách nhiệm:

Nguyễn Thành Nam

*Bệnh viện Đa khoa Trung tâm
Tiền Giang*

Email: thanhnam.pediatrician@gmail.com

Ngày nhận bài: 04/09/2021

Ngày phản biện: 25/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 03/11/2021

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy hô hấp là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong thời kỳ sơ sinh và chi phí điều trị rất tốn kém [5, 6]. Suy hô hấp ở trẻ sơ sinh biểu hiện lâm sàng, nguyên nhân và đặc điểm

của các nguyên nhân rất đa dạng, thay đổi tùy theo tuổi thai và rất khác với suy hô hấp trẻ em [5]. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, tỷ lệ tử vong của sơ sinh trong những ngày đầu do suy hô hấp chiếm 70 - 80%, theo số liệu của Bệnh viện Nhi

Trung ương là 87,7% [1, 6]. Tại trung tâm mạng lưới nghiên cứu sơ sinh và sức khỏe trẻ em Hoa Kỳ năm 2003 - 2007 ghi nhận 98% trẻ sinh ra ở tuần thứ 24 có suy hô hấp, tuần thứ 34, tỷ lệ mắc bệnh là 5%, và ở tuần thứ 37 là dưới 1% [7]. Nghiên cứu các yếu tố nguy cơ trong suy hô hấp cấp của tác giả Salaman tại Bệnh viện Châu Đốc trong 6 tháng năm 2000, nhận thấy có 10-15% trẻ có cân nặng dưới 2500g bị suy hô hấp cấp, 9% do sanh mổ, 2,2% do hít phân su [3].

Tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang, trong nhiều năm gần đây khoa Hồi sức Tích cực - Chống độc Nhi đã được đầu tư nhân lực, nhiều trang thiết bị hiện đại góp phần nâng cao chất lượng chăm sóc trẻ sơ sinh. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào để cập tới tình hình bệnh lý suy hô hấp trẻ sơ sinh từ khi có tăng cường các biện pháp can thiệp. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: đánh giá kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị bệnh suy hô hấp sơ sinh tại khoa Hồi sức Tích cực - Chống độc Nhi Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Giồng Giang.

Mục tiêu nghiên cứu

Xác định tỷ lệ các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân suy hô hấp sơ sinh

Đánh giá kết quả điều trị và tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến tử vong suy hô hấp sơ sinh.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu

Dân số chọn mẫu

Trẻ em ≤ 28 ngày tuổi được chẩn đoán suy hô hấp và điều trị tại Khoa Hồi sức Tích cực – Chống độc Nhi Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang từ ngày 01/01/2021 đến ngày 30/9/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Tổ chức Y tế Thế giới: nhịp thở nhanh > 60 lần/phút, có

cơ ngưng thở > 20 giây hoặc < 20 giây kèm nhịp tim < 100 lần/phút, rút lõm lồng ngực rõ, cánh mũi phập phồng, tiếng thở rên, tím tái (1).

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả

Cỡ mẫu

Lấy toàn bộ

Thu thập số liệu

Các thông tin được ghi vào phiếu điều tra, các biến số đều được lấy trực tiếp từ bệnh án của từng trẻ.

Các bước tiến hành

Lấy tất cả những trẻ sơ sinh có tiêu chuẩn như trên vào nghiên cứu, các thông tin được quản lý một cách hệ thống từ khi vào khoa cho đến khi trẻ được ra viện, chuyển viện hoặc tử vong. Các biến số cần nghiên cứu: cân nặng, tuổi thai, giới tính, cách đẻ, điểm apgar phút thứ 5 sau đẻ, điểm silverman khi trẻ vào khoa, cách thông khí hỗ trợ (oxy, CPAP, thở máy), xquang phổi xác định nguyên nhân suy hô hấp, bệnh lý của mẹ, các xét nghiệm cận lâm sàng (CRP, bạch cầu, tiểu cầu), nguyên nhân tử vong của trẻ mắc suy hô hấp.

Một số định nghĩa dùng trong nghiên cứu

Điểm Apgar: là biến định danh, gồm 2 giá trị ≥ 7 điểm (bình thường), < 7 (ngạt nhẹ, ngạt nặng)

Tuổi thai: biến định danh, được chia thành 4 giá trị: ≥ 37 tuần, $32 - < 37$ tuần, $28 - < 32$ tuần, < 28 tuần.

Cân nặng: biến định danh, được chia thành 4 giá trị: ≥ 2500 gam, $1500 - < 2500$ gam, $1000 - < 1500$ gam, < 1000 gam.

Kết quả điều trị: biến định danh, được chia thành 4 giá trị: xuất viện, chuyển viện, nặng xin về và tử vong.

Điểm Silverman [1]:

Bảng 1. Đánh giá mức độ suy hô hấp theo thang điểm Silverman

Chỉ số \ Điểm	0	1	2
Di động ngực bụng	Cùng chiều	Ngực < bụng	Ngược chiều
Co kéo cơ liên sườn	0	+	++
Rút lõm hõm ức	0	+	++
Cánh mũi phập phồng	0	+	++
Tiếng thở rên	0	Qua ống nghe	Nghe được bằng tai

Tổng số điểm: ≤ 3 : Trẻ không suy hô hấp;
4 - 6: suy hô hấp nhẹ; > 6 : suy hô hấp nặng.

Xử trí số liệu

Các số liệu sẽ được mã hóa, nhập liệu và phân tích theo phương pháp thống kê y học, lập bảng vẽ biểu đồ, sử dụng các phần mềm EpiData Manager; Stata 16; Microsoft office 365.

Y ĐỨC

Nghiên cứu đã được hội đồng Y đức bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang thông qua.

3. KẾT QUẢ

Trong thời gian từ ngày 01/01/2021 đến ngày 30/9/2021 có 157 trường hợp thỏa đủ tiêu

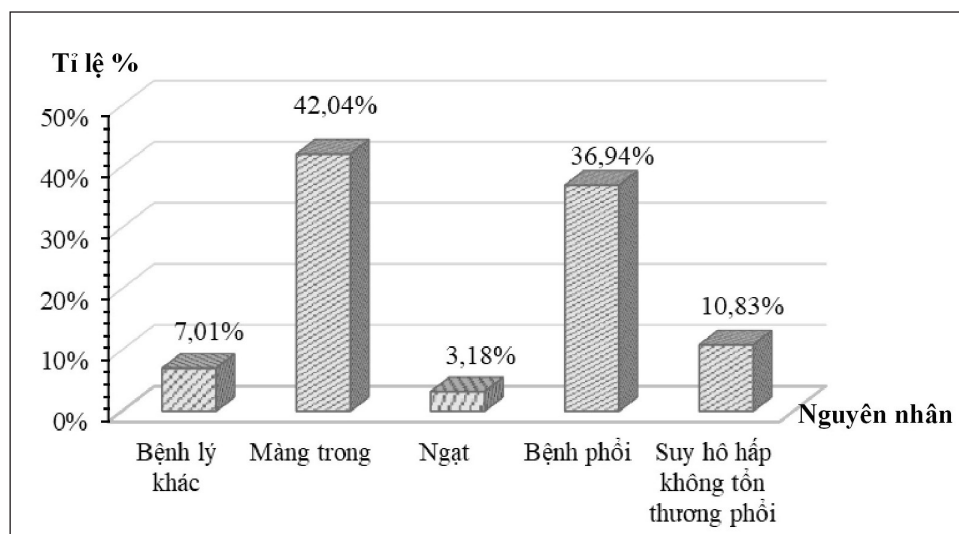
chẩn đưa vào nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận kết quả như sau:

Bảng 2. Kết quả chung của điều trị (N=157)

Kết quả điều trị	N	Tỉ lệ (%)
Xuất viện	124	78,98
Chuyển viện	20	12,74
Xin về	10	6,37
Tử vong	3	1,91

Nhận xét: 78,98% trường hợp điều trị thành công, khỏi xuất viện. 21,02% trường hợp diễn tiến nặng hơn, trong đó chuyển viện chiếm 12,74%, nặng xin về chiếm 6,37% và tử vong tại khoa chiếm 1,91%.

Biểu đồ 1. Nguyên nhân suy hô hấp sơ sinh



Nhận xét: Bệnh màng trong là nguyên nhân thường gặp nhất chiếm 42,04%, tiếp theo là các bệnh lý tại phổi: viêm phổi, viêm phổi hít phân su, cơn khó thở nhanh thoáng qua... chiếm 36,94%, suy hô hấp không tổn thương phổi chiếm 10,83%, bệnh lý khác: thoát vị hoành, tim bẩm sinh, bệnh lý chuyển hóa (hạ canxi máu máu, hạ đường huyết...) chiếm 7,01%, ngạt chiếm 3,18%.

Bảng 3. Mối liên quan giữa đặc điểm dịch tễ học với kết quả điều trị (N=157)

	Kết quả điều trị		PR (KTC 95%)	P
	Khỏi, xuất viện N (%)	Nặng hơn N (%)		
Tuổi (ngày)				
1	98 (78,40)	27 (21,60)	1	0,724
> 1	26 (81,25)	6 (18,75)	0,96 (0,80 – 1,17)	
Giới				
Nam	74 (77,89)	21 (22,11)	1	0,679
Nữ	50 (80,65)	12 (19,35)	0,97 (0,82 – 1,14)	
Tuổi thai (tuần)				
≥ 37	47 (82,47)	10 (17,54)	1	
32 - < 37	69 (90,79)	7 (9,21)	0,40 (0,17 – 0,95)	0,038
28 - < 32	7 (38,89)	11 (61,11)	2,68 (1,46 – 4,91)	0,001
< 28	1 (16,67)	5 (83,33)	7,18 (2,14 – 24,77)	< 0,001
Cân nặng (gam)				
≥ 2500	49 (79,03)	13 (20,97)	1	< 0,001
1500 - < 2500	52 (96,30)	2 (3,70)	1,58 (1,12 – 2,24)	
1000 - < 1500	21 (61,76)	13 (38,24)	2,51 (1,25 – 5,02)	
< 1000	2 (28,57)	5 (71,43)	6,30 (1,57 – 25,22)	
Tháng nhập viện				
Tháng 1 – 3	34 (69,39)	15 (30,61)	1	
Tháng 4 – 6	38 (84,44)	7 (15,56)	0,51 (0,23 – 1,13)	0,099
Tháng 7 – 9	52 (82,54)	11 (17,46)	0,57 (0,29 – 1,13)	0,108
Kiểu sanh				
Sanh thường	60 (80,00)	15 (20,00)	1	0,764
Sanh mổ	64 (78,05)	18 (21,95)	1,10 (0,60 – 2,02)	
Tiền căn mẹ				
Mẹ khỏe	96 (79,34)	25 (20,66)	1	0,84
Mẹ bệnh	28 (77,78)	8 (22,22)	1,08 (0,53 – 2,17)	

Nhận xét: Ở nhóm trẻ có cân nặng lúc nhập viện dưới 1000 gam thì tỉ lệ bệnh nặng hơn, cao gấp 6,3 lần nhóm trẻ có cân nặng lúc nhập viện từ 2500 gam trở lên, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

Bảng 4. Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với kết quả điều trị (N=157)

	Kết quả điều trị		PR (KTC 95%)	p
	Khỏi, xuất viện N (%)	Nặng hơn N (%)		
Đặc điểm lâm sàng				
Nhịp thở > 60 lần/phút	48 (77,42)	14 (22,58)	1,03 (0,87 – 1,22)	0,698
Tím tái	23 (51,11)	22 (48,89)	1,76 (1,32 – 2,36)	< 0,001
Cơn ngưng thở > 20 giây	66 (75,00)	22 (25,00)	1,12 (0,96 – 1,31)	0,167
Rút lõm ngực nặng	99 (76,15)	31 (23,85)	1,21 (1,05 – 1,40)	0,056
Thở rên	68 (82,93)	14 (17,07)	0,90 (0,76 – 1,06)	0,204
Vàng da	95 (95,96)	4 (4,04)	0,52 (0,40 – 0,68)	< 0,001
Đặc điểm cận lâm sàng				
CRP tăng	43 (82,69)	9 (17,31)	0,93 (0,79 – 1,10)	0,422
Bạch cầu máu tăng	13 (68,42)	6 (31,58)	1,17 (0,86 – 1,61)	0,228
Bạch cầu máu giảm	8 (80,00)	2 (20,00)	0,99 (0,72 – 1,36)	0,935
Tiểu cầu giảm	32 (80,00)	8 (20,00)	0,98 (0,82 – 1,18)	0,855

Nhận xét: Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng có liên quan đến kết quả điều trị suy hô hấp sơ sinh, ở nhóm trẻ có tím tái lúc nhập viện có tỉ lệ bệnh nặng cao gấp 1,76 lần nhóm trẻ không có tím tái, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

Bảng 5. Mối liên quan giữa số ngày nằm viện, điểm apgar, điểm silverman với kết quả điều trị (N=157)

	Kết quả điều trị		PR (KTC 95%)	p
	Khỏi, xuất viện N (%)	Nặng hơn N (%)		
Điểm Apgar				
≥ 7	60 (93,75)	4 (6,25)	1	< 0,001
< 7	64 (68,82)	29 (31,18)	1,70 (1,38 – 2,11)	
Điểm Silverman				
≤ 3	14 (93,33)	1 (6,67)	1	< 0,001
4 – 6	70 (92,11)	6 (7,89)	4,00 (1,85 – 8,68)	
> 6	40 (60,61)	26 (39,39)	16,00 (3,42 – 75,34)	

Số ngày nằm viện				
< 8	31 (51,67)	29 (48,33)	1	< 0,001
8 – 14	55 (94,83)	3 (5,17)	0,15 (0,06 – 0,38)	
> 14	38 (97,44)	1 (2,56)	0,02 (0,00 – 0,14)	
Nguy cơ *				
Không	114 (85,07)	20 (14,93)	1	< 0,001
Có	10 (43,48)	13 (56,52)	3,79 (2,21 – 6,50)	
Nguy cơ **				
Không	81 (85,26)	14 (14,74)	1	0,017
Có	43 (69,35)	19 (30,65)	2,08 (1,13 – 3,83)	

* Có nguy cơ khi cân nặng < 1500 gam và tuổi thai < 32 tuần

** Có nguy cơ khi cân nặng < 2500 gam và tuổi thai < 37 tuần và điểm apgar < 7 điểm và điểm silverman > 3 điểm.

Nhận xét: Ở nhóm trẻ có nguy cơ: có tuổi thai < 32 tuần tuổi và cân nặng < 1500 gam thì tỉ lệ bệnh nặng hơn, cao gấp 3,79 lần nhóm trẻ không có nguy cơ. Ở nhóm trẻ có nguy cơ: cân nặng < 2500 gam, tuổi thai < 37 tuần, điểm apgar < 7 điểm và điểm silverman > 3 điểm thì tỉ lệ bệnh nặng hơn cao gấp 2,08 lần nhóm trẻ không có nguy cơ.

Bảng 6. Mối liên quan giữa các điều trị hỗ trợ với kết quả điều trị (N=157)

	Kết quả điều trị		PR (KTC 95%)	p
	Khỏi, xuất viện N (%)	Nặng hơn N (%)		
Hỗ trợ hô hấp				
Thở oxy	35 (87,50)	5 (12,50)	1	0,001
Thở NCPAP	73 (86,90)	11 (13,10)	2,50 (1,47 – 4,23)	
Thở máy	16 (48,48)	17 (51,52)	6,23 (2,17 – 17,91)	
Dinh dưỡng tĩnh mạch	123 (78,85)	33 (21,15)	1,27 (1,17 – 1,38)	0,605
Kháng sinh	116 (77,85)	33 (22,15)	1,28 (1,17 – 1,40)	0,134
Chiếu đèn vàng da	97 (95,10)	5 (4,90)	0,52 (0,39 – 0,68)	< 0,001
Truyền chế phẩm máu	20 (71,43)	8 (28,57)	1,13 (0,88 – 1,45)	0,279

Nhận xét: 53,50% trường hợp được hỗ trợ thở NCPAP, 25,48% thở oxy và 21,02% thở máy. Ở nhóm trẻ suy hô hấp phải đặt nội khí quản thở máy thì tỉ lệ bệnh nặng hơn, cao gấp 6,23 lần nhóm trẻ suy hô hấp thở oxy, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, p = 0,001.

4. BÀN LUẬN

Trong thời gian từ ngày 01/01/2021 đến ngày 30/9/2021 có 157 trường hợp thỏa đủ tiêu

chuẩn đưa vào nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đa số các trường hợp điều trị thành công chiếm 78,98%, 21,02%

trường hợp diễn tiến nặng hơn, trong đó chuyển viện chiếm 12,74%, nặng xin về chiếm 6,37% và tử vong tại khoa chiếm 1,91%. Theo nghiên cứu của tác giả Trần Thị Thiên Lý, thực hiện trên 380 bệnh nhi tại khoa Sơ sinh Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Cà Mau từ ngày 01/06/2015 đến 31/05/2016 ghi nhận tỉ lệ khỏi ra viện chiếm 79,4%, tử vong và bệnh nặng xin về chiếm 14,0% tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi [4]. Về nguyên nhân gây suy hô hấp, chúng tôi ghi nhận bệnh màng trong là nguyên nhân thường gặp nhất chiếm 42,04%, tiếp theo là các bệnh lý tại phổi: viêm phổi, viêm phổi hít phân su, cơn khó thở nhanh thoáng qua... chiếm 36,94%, suy hô hấp không tổn thương phổi chiếm 10,83%, bệnh lý khác: thoát vị hoành, tim bẩm sinh, bệnh lý chuyển hóa (hạ canxi máu máu, hạ đường huyết...) chiếm 7,01%. Tuy đã có nhiều tiến bộ trong chăm sóc trước sinh và hồi sức sau sinh, suy hô hấp do nguyên nhân ngạt vẫn chiếm một tỉ lệ trong nghiên cứu là 3,18%. Theo nghiên cứu của tác giả Trần Diệu Linh trên 313 trẻ sơ sinh có dấu hiệu suy hô hấp tại trung tâm chăm sóc và điều trị sơ sinh Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 6 đến tháng 11/2011 ghi nhận nguyên nhân gây suy hô hấp chủ yếu là bệnh màng trong chiếm 46,8%, bệnh lý suy hô hấp không tổn thương phổi đứng thứ 2 chiếm 32,8%, sanh ngạt chiếm 2,6%, sự khác nhau này có thể do quần thể nghiên cứu khác nhau [3].

Trong 157 trường hợp suy hô hấp sơ sinh có 79,62% trường hợp nhập viện ngay sau sinh (1 ngày tuổi), 20,38% trường hợp từ nhập viện từ 2 ngày tuổi trở lên, ghi nhận tuổi lớn nhất trong nghiên cứu là 8 ngày tuổi. Suy hô hấp gặp ở trẻ nam nhiều hơn trẻ gái, tỉ lệ nam/nữ là 1,53/1. 49,68% trường hợp có địa chỉ ở huyện, xã, 36,94% ở thành thị, thị trấn và 13,38% đến từ tỉnh khác. Tuổi thai trung bình $34,53 \pm 3,40$ tuần, nhỏ nhất 25 tuần, lớn nhất 40 tuần, trong đó trẻ sinh đủ tháng (≥ 37 tuần) chiếm 36,31%, non vừa (32-<37 tuần) chiếm 48,41%, rất non

(28-<32 tuần) chiếm 11,46% và cực non (< 28 tuần) chiếm 3,82%. Cân nặng lúc nhập viện trung bình: $2,163 \pm 0,857$ kg, nhỏ nhất 600 gam, nặng nhất 4000 gam, trong đó, nhẹ cân (1500-<2500 gam) chiếm 34,39%, rất nhẹ cân (1000-<1500 gam) chiếm 21,66% và cực nhẹ cân (< 1000 gam) chiếm 4,46%. Theo nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Dung trên 96 trẻ sơ sinh có suy hô hấp tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ ngày 01/8/2020 đến ngày 31/10/2020 ghi nhận suy hô hấp chủ yếu gặp ở trẻ sơ sinh nam, 76,0% trẻ ≤ 1 ngày tuổi; 61,5% trẻ sơ sinh non <37 tuần; cân nặng < 2500 gam (57,3%), theo tác giả Trần Thiên Lý suy hô hấp sơ sinh gặp ở trẻ trai nhiều hơn trẻ gái, trẻ nhẹ cân < 2500 gam chiếm 79,7% [2, 4]. 47,77% trẻ được sanh thường, 52,23% trẻ được sanh mổ. Tiền căn mẹ có sốt lúc sanh chiếm 5,1%, vỡ ối kéo dài > 18 giờ chiếm 5,1%, nhiễm khuẩn tiết niệu, sinh dục chiếm 3,82%, mẹ khỏe chiếm 77,07%. Xét mối liên quan giữa các đặc điểm dịch tễ học với kết quả điều trị (bảng 3), ta thấy kiểu sanh, tiền căn mẹ, ngày tuổi nhập viện, tháng nhập viện, giới tính không khác biệt nhiều và không có ý nghĩa thống kê. Xét về tuổi thai, so với những bé sanh đủ tháng, ở nhóm trẻ sinh rất non có tỉ lệ bệnh nặng hơn, cao gấp 2,68 lần (KTC 95%: 1,46 – 4,91), ở nhóm trẻ sinh cực non có tỉ lệ bệnh nặng hơn, cao gấp 7,18 lần (KTC 95%: 2,14 – 24,77), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,001 và < 0,001. Ở nhóm trẻ có cân nặng lúc nhập viện < 1000 gam thì tỉ lệ bệnh nặng hơn, cao gấp 6,3 lần nhóm trẻ có cân nặng lúc nhập viện ≥ 2500 gam trở lên, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$. Như vậy, ở nhóm trẻ có lúc nhập viện có cân nặng càng thấp hoặc tuổi thai càng non thì nguy cơ bệnh diễn tiến nặng hơn so với nhóm trẻ có cân nặng ≥ 2500 gam và tuổi thai ≥ 37 tuần. Cụ thể trong bảng 5, khi xét 1 trẻ có nhập viện có nguy cơ khi cân nặng < 1500 gam và tuổi thai < 32 tuần thì tỉ lệ diễn tiến bệnh nặng hơn, cao gấp 3,79 lần so với nhóm trẻ

không có yếu tố nguy cơ (KTC 95%: 2,21 – 6,50), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

Đánh giá điểm silverman của trẻ lúc nhập viện, ghi nhận điểm silverman trung bình là $5,14 \pm 1,96$ điểm, thấp nhất là 2 điểm, cao nhất là 9 điểm. Trong đó, không suy hô hấp (≤ 3 điểm) chiếm 9,55%, suy hô hấp nhẹ (4-6 điểm) chiếm 48,41% và suy hô hấp nặng (> 6 điểm) chiếm 42,04%. Điểm apgar tham khảo trong giấy chuyển viện của các Bệnh viện Sản, ghi nhận điểm apgar trung bình là $6,15 \pm 0,90$ điểm, thấp nhất là 4 điểm, cao nhất là 8 điểm. Trong đó điểm apgar < 7 chiếm 59,24%, ≥ 7 điểm chiếm 40,76%. Xét sự liên quan giữa điểm apgar và điểm số silverman, chúng tôi ghi nhận, ở nhóm trẻ có suy hô hấp nhẹ lúc nhập viện có số điểm apgar < 7 gấp 2,51 lần so với nhóm trẻ không có suy hô hấp (KTC 95%: 1,01 – 13,95), ở nhóm trẻ có suy hô hấp nặng lúc nhập viện có số điểm apgar < 7 gấp 6,02 lần so với nhóm trẻ không có suy hô hấp (KTC 95%: 1,64 – 22,10), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,04 và 0,007. Theo nghiên cứu của tác giả Trần Diệu Linh, so với nhóm có điểm silverman > 7 thì nhóm có điểm silverman ≤ 3 có điểm apgar ≥ 7 cao gấp 2,99 lần [3]. Như vậy, tình trạng hô hấp ngay sau sinh ảnh hưởng rất nhiều đến mức độ khó thở của trẻ. Do đó kỹ năng hồi sức sơ sinh tại phòng sanh đóng vai trò quan trọng cho tiên lượng về hô hấp của trẻ. Khi xét mối liên quan giữa điểm apgar, điểm silverman với kết quả điều trị, chúng tôi thấy điểm apgar < 7 và điểm silverman > 3 thì tỉ lệ bệnh diễn tiến nặng hơn, cụ thể khi điểm apgar < 7 thì bệnh nặng hơn gấp 1,7 lần so với nhóm trẻ có điểm apgar ≥ 7 (KTC 95%: 1,38 – 2,11), điểm silverman từ 4-6 thì bệnh nặng hơn gấp 4 lần (KTC 95%: 1,85 – 8,68), điểm silverman > 5 thì bệnh nặng hơn gấp 16 lần (KTC 95%: 3,42 – 75,34) so với điểm silverman ≤ 3 , sự khác biệt điều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Ở nhóm trẻ có nguy cơ khi cân nặng < 2500 gam và tuổi

thai < 37 tuần và điểm apgar < 7 điểm và điểm silverman > 3 điểm thì bệnh diễn tiến nặng hơn gấp 2,08 lần so với nhóm trẻ không có nguy cơ (KTC95%: 1,13 – 3,83), với $p = 0,017$.

Về biểu hiện lâm sàng thì nhịp thở nhanh > 60 lần/phút chiếm 39,49%, tím tái chiếm 28,66%, cơn ngưng thở > 20 giây chiếm 56,05%, rút lõm ngực nặng chiếm 82,80%, thở rên chiếm 52,23%, vàng da chiếm 63,06%. Theo nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Dung triệu chứng hay gặp: tím (90,6%), rút lõm lồng ngực (87,5%), thở nhanh (86,5%), phập phồng cánh mũi (46,9%).

Tác giả Trần Thiên Lý ghi nhận dấu hiệu tím tái chiếm 33,36%, dấu rút lõm ngực nặng chiếm 45,9%, cơn ngưng thở kéo dài chiếm 16,8%, nhịp tim nhanh > 60 lần/phút chiếm 73,68%, sự khác biệt này có thể do đặc điểm dịch tễ học của đối tượng trong từng nghiên cứu khác nhau [2, 4]. Khi xét mối tương quan về đặc điểm lâm sàng với kết quả điều trị, những trẻ có dấu hiệu tím tái lúc nhập viện có tỉ lệ bệnh nặng hơn, cao gấp 1,76 lần so với nhóm trẻ không có tím tái (KTC 95%: 1,32 – 2,36). Về đặc điểm cận lâm sàng chúng tôi ghi nhận có sự thay đổi giá trị của CRP tăng chiếm 33,12%, bạch cầu máu tăng $> 20.000/\text{mm}^3$ chiếm 12,10%, bạch cầu máu giảm $< 5.000/\text{mm}^3$ chiếm 6,37%, tiểu cầu máu giảm $< 100.000/\text{mm}^3$ chiếm 25,48%, X quang phổi: tổn thương bệnh màng trong chiếm 42,04%, hình ảnh viêm phổi chiếm 36,31%, hình ảnh xẹp phổi chiếm 3,82%, tràn dịch và tràn khí chiếm 10,19%. Sự thay đổi giá trị cận lâm sàng với kết quả điều trị, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 53,50% trường hợp được hỗ trợ thở NCPAP, 25,48% thở oxy và 21,02% thở máy. Xét về mối tương quan giữa hỗ trợ hô hấp với kết quả điều trị, chúng tôi thấy ở nhóm trẻ thở NCPAP có tỉ lệ bệnh nặng hơn cao gấp 2,5 lần (KTC 95%: 1,47 – 4,23), ở nhóm trẻ thở máy có tỉ lệ bệnh nặng hơn gấp 6,23 lần (KTC 95%:

2,17 – 17,91) so nhóm trẻ thở oxy, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,001$. Số ngày nằm viện trung bình là $11,73 \pm 10,24$ ngày, ngắn nhất 1 ngày, lâu nhất 67 ngày, trong đó 38,22% có thời gian nằm viện < 8 ngày, 36,94% trường hợp nằm viện sang tuần thứ 2 (từ 8 – 14 ngày), 24,84% trường hợp nằm viện trên 14 ngày và 7,01% trường hợp nằm viện trên 28 ngày.

5. KẾT LUẬN

79,62% trẻ suy hô hấp nhập viện vào ngày đầu sau sanh, tỉ lệ nam/nữ là 1,53/1, tuổi thai < 28 tuần chiếm 3,82%, cân nặng < 1000 gam chiếm 4,46%. Nguyên nhân gây suy hô hấp hay gặp nhất là bệnh màng trong chiếm 42,04%, tiếp theo là các bệnh lý tại phổi chiếm 36,94%, sanh ngạt chiếm 3,28%. Điểm silverman trung bình lúc nhập viện là $5,14 \pm 1,96$ điểm, suy hô hấp nặng (silverman > 6 điểm) chiếm 42,04%. Về biểu hiện lâm sàng thì nhịp thở nhanh > 60 lần/phút chiếm 39,49%, tím tái chiếm 28,66%, cơn ngưng thở > 20 giây chiếm 56,05%, rút lõm ngực nặng chiếm 82,80%, thở rên chiếm 52,23%, vàng da chiếm 63,06%. Về đặc điểm cận lâm sàng chúng tôi ghi nhận có sự thay đổi giá trị của CRP tăng chiếm 33,12%, bạch cầu máu tăng > 20.000/mm³ chiếm 12,10%, bạch cầu máu giảm < 5.000/mm³ chiếm 6,37%, tiểu cầu máu giảm < 100.000/mm³ chiếm 25,48%, X quang phổi: tổn thương bệnh màng trong chiếm 42,04%, hình ảnh viêm phổi chiếm 36,31%, hình ảnh xẹp phổi chiếm 3,82%, tràn dịch và tràn khí chiếm 10,19%. 53,50% trường hợp được hỗ trợ thở NCPAP, 25,48% thở oxy và 21,02% thở máy. Đa số các trường hợp điều trị thành công chiếm 78,98%, 21,02% trường hợp diễn tiến nặng hơn, trong đó chuyển viện chiếm 12,74%, nặng xin về chiếm 6,37% và tử vong tại khoa chiếm 1,91%.

Ở nhóm trẻ có tuổi thai lúc sinh càng non, cân nặng càng nhẹ cân, điểm silverman > 3 điểm, điểm apgar < 7 điểm, tím tái lúc nhập viện, hỗ trợ

thở NCPAP, thở máy có tỉ lệ diễn tiến bệnh nặng hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2018) Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.238-243.
2. Hoàng Thị Dung, Nguyễn Văn Sơn, Nguyễn Bích Hoàng, Trần Tiến Thịnh Đoàn Thị Huệ (2021) “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên”. Tạp Chí Nghiên cứu Và Thực hành Nhi Khoa, 5 (4), DOI:<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i4.342>.
3. Trần Diệu Linh (2012) “Tình hình bệnh lý suy hô hấp của trẻ sơ sinh tại Trung tâm chăm sóc và điều trị sơ sinh Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2011”. Tạp chí Phụ sản, 10 (2), tr.104-109.
4. Trần Thiên Lý, Lê Mộng Thúy, Trương Thanh Hùng (2017) “Nghiên cứu tình hình và đánh giá kết quả điều trị suy hô hấp sơ sinh tại Bệnh viện sản nhi tỉnh Cà Mau năm 2015”. Tạp chí Y Dược học Cần Thơ, 9, tr. 146 - 155.
5. Nguyễn Thu Tịnh (2020) Suy hô hấp sơ sinh. IN Phúc, V. M. (Ed.) Nhi khoa tập 2. Nhà xuất bản Đại học Quốc gia thành phố Hồ Chí Minh, tr.169-191.
6. D. G. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen, M. Hallman, E. Ozek, A. te Pas, et al. (2019) “European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update”. Neonatology, 115 (4), 432-450.
7. Yadav S, Lee B, Kamity R (2021) “Neonatal Respiratory Distress Syndrome.”. StatPearls [Internet], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560779/>.

Abstract**ASSESSMENT OF THE RESULTS OF TREATMENT AND SOME FACTORS RELATED TO THE RESULTS OF TREATMENT OF NEONATAL ACUTE RESPIRATORY DISORDER AT THE INTENSIVE CARE UNIT CHILDREN OF TIEN GIANG CENTRAL GENERAL HOSPITAL**

Objectives: Determine the ratio of clinical, subclinical characteristics, causes of respiratory failure. Evaluate treatment outcomes and learn some factors related to neonatal respiratory failure mortality.

Methods: descriptive cross-sectional study. There were 157 newborns showing signs of respiratory failure at the Intensive Care Unit Children of Tien Giang Central General Hospital, from January 1, 2021, to September 30, 2021.

Results: 79.62% of children with respiratory failure were hospitalized on the first day after birth; the male/female ratio was 1.53/1. The most common cause of respiratory failure was neonatal respiratory distress syndrome (42.04%), followed by lung diseases (36.94%), asphyxia (3.28%). The treatment was cured, discharged from the hospital (78.98%), severe enough to die (6.37%), and died (1.91%). The group of children with a gestational age of fewer than 28 weeks has a 7.18 times higher rate of severe disease than children with a gestational age of ≥ 37 weeks. The group of children with weight < 1000 grams had a rate of severe disease 6.30 times higher than the group of children with weight ≥ 2500 grams. Compared with the group of children with Silverman score ≤ 3 points, the group with Silverman score > 6 points had a 16.00 times higher rate of severe disease. The group of children with mechanical ventilation had a rate of severe disease 6.23 times higher than that of children receiving oxygen; the difference was statistically significant, $p < 0.001$.

Conclusions: Care should be taken in the management of pregnancy, especially in high-risk women. Strengthening neonatal resuscitation skills for district and commune health workers. Early detection and timely treatment of causes of premature birth, fetal malnutrition, fetal distress, perinatal asphyxia.

Keywords: Neonatal acute respiratory disorder, respiratory distress syndrome, premature.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM MỦ MÀNG PHỔI TẠI TRUNG TÂM HÔ HẤP BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Thị Quyên¹

Chu Thị Hạnh²

¹ Đại học y Hà Nội

² Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị viêm mủ màng phổi tại trung tâm hô hấp - bệnh viện Bạch Mai

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 51 bệnh nhân mắc viêm mủ màng phổi được điều trị tại Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2021.

Kết quả và kết luận: Khó thở là lí do vào viện chiếm tỉ lệ nhiều nhất 45,1%. Tỉ lệ bệnh nhân ho chiếm 62,8%. Bệnh nhân có hội chứng ba giảm chiếm tỉ lệ 70,6%, có ran ở phổi ran ẩm 25,5%. Về các đặc điểm cận lâm sàng, số lượng bạch cầu trung bình lúc vào viện là $15,1 \pm 7,5$ G/L. Tỉ lệ bệnh nhân tràn dịch màng phổi mức độ vừa chiếm cao nhất là 44,9%, lượng dịch màng phổi > 10 mm chiếm 80,4%. Trên phim chụp cắt lớp vi tính có 58% bệnh nhân có tràn dịch màng phổi tự do, 42% bệnh nhân tràn dịch màng phổi khu trú. Về đặc điểm vi khuẩn học, có 18/51 bệnh nhân có kết quả nuôi cấy vi khuẩn dương tính chiếm 34,7%. Trong đó, vi khuẩn Gram âm gặp nhiều nhất là Klebsiella pneumoniae, chiếm tỉ lệ 22,2%. Vi khuẩn Gram dương gặp nhiều nhất là tụ cầu vàng chiếm tỉ lệ 33,3%. Về kết quả điều trị, tại thời điểm ra viện, nhóm bệnh nhân điều trị có kết quả tốt chiếm 90,2%, kết quả điều trị kém gồm 4 bệnh nhân phải chuyển phẫu thuật do còn ổ mủ tồn dư, phổi không nở, chiếm 7,8% và 1 bệnh nhân tử vong.

Từ khóa: viêm mủ màng phổi, kết quả điều trị

Tác giả chịu trách nhiệm:

Nguyễn Thị Quyên

Đại học y Hà Nội

Email: xuanquynh72015@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/09/2021

Ngày phản biện: 26/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 04/11/2021

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mủ màng phổi (VMMP) là sự xuất hiện dịch mủ trong khoang màng phổi. Khoảng 50% các trường hợp là tiên phát, còn lại là thứ phát sau nhiễm trùng ở các tạng kế cận: phổi, trung thất, gan hoặc tràn dịch màng phổi dịch thấm bội nhiễm [1,2,3]. Bệnh thường tiến triển

nặng có thể dẫn đến tử vong nếu không được phát hiện sớm hoặc điều trị kịp thời. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong việc chẩn đoán và điều trị VMMP tuy nhiên Tỉ lệ tử vong và hình thành ổ cận màng phổi vẫn còn cao. Tại Mỹ, có xấp xỉ 32,000 trường hợp mắc VMMP mỗi năm, khoảng 15% những ca này tử vong và 30% cần

phải phẫu thuật dẫn lưu màng phổi [1]. Ở Việt Nam, theo tác giả Bùi Xuân Tám và cộng sự, tỉ lệ tử vong do VMMP từ 6,5 - 35,7% [4].

Những di chứng của mũ màng phổi như dày dính màng phổi, vách hoá màng phổi gây biến dạng lồng ngực dẫn đến hạn chế chức năng thông khí, làm giảm chất lượng sống. Theo Nguyễn Nhất Linh (1995), dày màng phổi là di chứng rất thường gặp sau mũ màng phổi chiếm tới 96% [4]. Để hạn chế và khắc phục những biến chứng này, mũ màng phổi cần được điều trị sớm, tích cực, toàn diện và theo giai đoạn bệnh bao gồm các biện pháp: kháng sinh, chọc hút, dẫn lưu mũ màng phổi, bơm chất tiêu sợi huyết, nội soi lồng ngực, phẫu thuật bóc màng phổi.

Để góp phần tìm hiểu thêm về bệnh VMMP của bệnh nhân VMMP nói chung và tại trung tâm hô hấp bệnh viện Bạch Mai nói riêng, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *“Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị viêm mũ màng phổi tại trung tâm hô hấp - bệnh viện Bạch Mai”*.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu

Những bệnh nhân được chẩn đoán VMMP tại trung tâm hô hấp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2021.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên, không phân biệt giới tính, địa lý
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định VMMP dựa vào:
 - + Chọc dò dịch màng phổi thấy mũ
 - + Không thấy mũ đại thể nhưng xét nghiệm tế bào dịch màng phổi có tế bào bạch cầu đa nhân thoái hóa
 - + Cấy dịch màng phổi có vi khuẩn mọc

- Đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- VMMP do lao, nấm, ký sinh trùng
- Nhiễm HIV/AIDS
- Bệnh nhân ung thư

2.1.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Tháng 1/2020 đến tháng 6/2021
- Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu và tiến cứu

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện không xác suất.

2.2.3. Phương pháp thu thập

Số liệu được học viên thu thập từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân theo bệnh án mẫu.

2.2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý và tính toán trên phần mềm thống kê IBM SPSS 22.0.

2.3. Các biến số, chỉ số nghiên cứu

2.3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- Xác định tuổi giới, nghề nghiệp của bệnh nhân
- Tiền sử bệnh: Tăng huyết áp, đái tháo đường, suy thận, bệnh hệ thống
- Lý do vào viện: sốt, ho, đau ngực, khó thở

2.3.2. Đặc điểm lâm sàng

- Sốt: Bệnh nhân VMMP có thể sốt hoặc không sốt
- Khó thở

- Ho: ho khan, ho ra máu, ho có đờm, không ho.

- Các triệu chứng khác: đau ngực, mệt mỏi sút cân, ra mồ hôi.

- Khám phổi: Có thể có lồng ngực phẳng hoặc xẹp, có lỗ rò thành ngực, nghe phổi có ran, hội chứng ba giảm.

2.3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

- Xét nghiệm máu: Số lượng bạch cầu của bệnh nhân.

- Xét nghiệm đờm: Bệnh nhân được hướng dẫn khạc 3-5ml đờm và ống vô trùng, mẫu đờm được gửi xuống khoa vi sinh ngay để làm các xét nghiệm: soi tươi, nuôi cấy tìm vi khuẩn lao, nấm, ký sinh trùng.

- Xét nghiệm dịch màng phổi.

- Siêu âm màng phổi: Các tổn thương có thể thấy trên siêu âm.

- Chụp X quang ngực: Trần dịch màng phổi nhiều: mờ toàn bộ trường phổi, trung thất bị đẩy sang bên đối diện, khoang liên sườn giãn rộng.

- Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực: Xác định vị trí, Tỉ trọng dịch, kích thước ổ mủ và tình trạng tổn thương phổi phổi hợp.

2.3.4. Đặc điểm vi khuẩn học

Các bệnh phẩm được làm xét nghiệm vi khuẩn có thể là máu, dịch màng phổi, đờm, mủ, dịch rửa phế quản. Phương pháp nuôi cấy xác định vi khuẩn và làm kháng sinh đồ được thực hiện trên hệ thống máy định danh và làm kháng sinh đồ tự động tại Khoa Vi sinh Bệnh viện Bạch Mai.

2.3.5. Đánh giá kết quả điều trị

Đánh giá bệnh nhân tại thời điểm ra viện: thời gian cắt sốt trung bình, thời gian nằm viện trung bình, số lượng bạch cầu, thời gian rút dẫn ống lưu trung bình, tỉ lệ bệnh nhân được điều

trị theo kháng sinh đồ, hình ảnh X quang phổi quy ước (trước khi ra viện).

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự đồng ý của bệnh nhân và gia đình bệnh nhân. Không làm ảnh hưởng đến quá trình điều trị bệnh nhân. Thực hiện đề tài nhằm mục đích nghiên cứu, không có mục đích nào khác.

3. KẾT QUẢ

3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong 51 bệnh nhân tham gia nghiên cứu (nam 78,4 %; nữ 21,6%), có 21 bệnh nhân thuộc nhóm tuổi ≥ 60 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là 41,2 %. Nhóm tuổi có tỉ lệ bệnh nhân thấp nhất là 16 – 29 chiếm 3,9%. Tuổi trung bình của các đối tượng là 55 ± 14 tuổi, cao nhất là 86 tuổi, thấp nhất là 27 tuổi. Có 41/51 bệnh nhân có bệnh nền. Trong đó, số lượng bệnh nhân mắc bệnh thận mạn chiếm 17,6%. Tỉ lệ bệnh nhân mắc đái tháo đường và xơ gan lần lượt chiếm 15,7% và 13,7%. Số lượng bệnh nhân không có bệnh nền chiếm 19,6%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân VMMP

3.2.1. Triệu chứng cơ năng

Bảng 1. Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng cơ năng \ Tỉ lệ	n	%
Khó thở	23	45,1
Đau ngực	15	29,4
Sốt	13	25,5
Tổng	51	100,0

Nhận xét: Bệnh nhân đến viện vì lý do khó thở chiếm tỉ lệ nhiều nhất 45.1%, lý do sốt 25.5%, đau ngực chiếm 29.4%.

Bảng 2. Đặc điểm triệu chứng ho

Kiểu ho	Tỉ lệ	n	%
Ho khan		18	35,3
Ho đờm mủ		13	25,5
Ho máu		1	2,0
Không ho		19	37,2
Tổng		51	100,0

Nhận xét: Bệnh nhân không có triệu chứng ho chiếm 37,2%, BN ho khan chiếm 35,3%, bệnh nhân ho đờm mủ chiếm 25,5%, chỉ có 1 bệnh nhân ho ra máu chiếm 2,0%.

3.2.2. Triệu chứng thực thể

Bảng 3. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng	Tỉ lệ	n	%
Hội chứng ba giảm	Có	36	70,6
	Không	15	29,4
Nghe phổi	Ran ẩm	13	25,5
	Ran ngáy	2	3,9
	Không ran	36	70,6

Nhận xét: Hội chứng ba giảm gặp ở 36 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 70,6%, bệnh nhân không có ran ở phổi chiếm 29,4%, ran ẩm 25,5%.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

3.3.1. Đặc điểm bạch cầu trong máu

Bảng 4. Số lượng bạch cầu

Thời điểm	Số lượng (G/l)	n	%	± SD	P
Lúc vào viện	< 5,0	3	5,8	15,1 ±7,5	< 0,05
	5,0-10,0	11	21,6		
	10,0-15,0	11	21,6		
	>15,0	26	51		
Lúc ra viện	< 5,0	5	9,8	10,3 ± 5,0	
	5,0-10,0	26	51,0		
	10,0-15,0	13	25,5		
	>15,0	7	13,7		

Nhận xét: Số lượng bạch cầu trung bình lúc vào viện là $15,1 \pm 7,5$ G/l. Số lượng bạch cầu cao nhất là 41,18 G/l. Số lượng bạch cầu trung bình khi xuất viện thấp hơn khi vào viện có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$.

3.3.2. Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh

Bảng 5. Mức độ tràn dịch màng phổi trên phim X quang

Mức độ dịch	n	%
Mức độ ít	21	42,9
Mức độ trung bình	22	44,9
Mức độ nhiều	6	12,2
Tổng	49	100,0

Nhận xét: Có 21/49 bệnh nhân có tràn dịch màng phổi mức độ vừa chiếm tỉ lệ cao nhất là 44,9%. Tràn dịch màng phổi mức độ ít và mức độ nhiều lần lượt chiếm tỉ lệ 42,9% và 12,2%.

Bảng 6. Đặc điểm hình ảnh siêu âm

Hình ảnh siêu âm		n	%
Số lượng dịch	< 10mm	10	19,6
	> 10mm	41	80,4
Vách hóa	Có	31	60,8
	Không	20	39,2
Tính chất	Tự do	16	31,1
	Khu trú	35	68,6
Dày màng phổi	Có	9	17,6
	Không	42	82,4

Nhận xét: Trên hình ảnh siêu âm, tràn dịch > 10mm chiếm 80,4%; vách hóa chiếm 60,8; tràn dịch kiểu tự do chiếm 31,1%, không có tình trạng dày màng phổi chiếm 82,4%.

Bảng 7. Đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính lồng ngực

Hình ảnh cắt lớp vi tính		n	%
Tính chất	Tự do	16	31,1
	Khu trú	35	68,6
Tổn thương màng phổi	Có dày màng phổi	16	32
	Không dày màng phổi	34	68
Hạch trung thất	Có hạch	16	32
	Không có hạch	34	68

Nhận xét: Trên phim chụp cắt lớp vi tính có 31,1% bệnh nhân có tràn dịch màng phổi tự do, 68,6% bệnh nhân có tràn dịch màng phổi

khu trú, tình trạng dày màng phổi gặp ở 32% bệnh nhân, hạch trung thất gặp ở 32% bệnh nhân.

3.4.3. Tỷ lệ các loại vi khuẩn

Bảng 8. Tỷ lệ các loại vi khuẩn phân lập được

Loại vi khuẩn	Vi khuẩn	n	%
Gram âm	<i>K. pneumoniae</i>	4	22,2
	<i>Acinetobacte baumani</i>	3	16,7
	<i>Escherichia coli</i>	2	11,1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	5,6
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	5,6
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	5,6
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	5,6
Gram dương	<i>Staphylococcus aureus</i>	5	33,3
	<i>Streptococus constellatus</i>	2	11,1
	<i>Streptococus anginosus</i>	1	5,6

Nhận xét: Có 18/51 bệnh nhân có kết quả nuôi cấy vi khuẩn dương tính chiếm 34,7%, 33/51 bệnh nhân cấy khuẩn âm tính chiếm 35,3%. Vi khuẩn Gram âm gặp nhiều nhất là *Klebsiella pneumoniae*, chiếm tỷ lệ 22,2%. Vi khuẩn Gram dương gặp nhiều nhất là tụ cầu vàng chiếm tỷ lệ 33,3%.

3.3. Kết quả điều trị viêm mủ màng phổi

3.5.1. Thời gian cắt sốt, nằm viện và thời gian rút dẫn lưu

Có 29/51 bệnh nhân có triệu chứng sốt. Thời gian cắt sốt trung bình của các bệnh nhân là $6,7 \pm 4,2$ ngày. Trong đó, chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm có thời gian cắt sốt từ 5 – 10 ngày (44,8%).

Số ngày nằm viện trung bình là $15,84 \pm 8,7$ ngày. Nhóm có thời gian nằm viện dưới 7 ngày có tỷ lệ ít nhất là 11,8%; nhóm có thời gian nằm viện trên 14 ngày chiếm 47.1%. Người nằm viện ngắn nhất là 6 ngày, dài nhất là 41 ngày.

Có 35/51 bệnh nhân phải đặt dẫn lưu màng phổi. Thời gian đặt dẫn lưu trung bình là $11,2 \pm 5,9$ ngày. Nhóm có thời gian đặt dẫn lưu 5-10 ngày chiếm tỷ lệ nhiều nhất 34,3%.

3.5.2. Kết quả hình ảnh X quang sau điều trị

Bảng 9. Đặc điểm hình ảnh X quang khi ra viện

X quang	n	%
Phổi nở hoàn toàn	7	14,2
Còn tràn dịch màng phổi	26	53,1
Còn viêm phổi	16	32,7
Tổng	49	100,0

Nhận xét: Có 26/49 bệnh nhân còn hình ảnh tràn dịch màng phổi, chiếm tỷ lệ cao nhất 53,1%. Số lượng bệnh nhân có hình ảnh phổi nở hoàn toàn chiếm 14,2% và số lượng bệnh nhân còn hình ảnh viêm phổi chiếm 32,7%

3.5.3. Tình trạng bệnh nhân lúc ra viện

Bảng 10. Tình trạng bệnh nhân sau điều trị

Kết quả		n	%		P
Kết quả tốt	Khỏi bệnh	17	33,3	90,2	0,000
	Chuyển tuyến dưới	29	56,9		
Kết quả kém	Chuyển phẫu thuật	4	7,8	9,8	
	Tử vong	1	2		

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân điều trị có kết quả tốt chiếm 90,2%; nhóm có kết quả kém chiếm 9,8%, trong đó có 4 bệnh nhân phải chuyển phẫu thuật do còn ổ mủ tồn dư, phổi không nở, chiếm 7,8%; có 1 trường hợp điều trị bệnh nhân không cắt sốt, tình trạng nhiễm trùng, suy hô hấp không cải thiện, gia đình xin ra viện, bệnh nhân tử vong tại nhà sau 20 ngày, chiếm 2%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 99% ($p < 0,01$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình là 55 ± 14 tuổi, cao nhất là 86 tuổi và thấp nhất 27 tuổi. VMMP gặp ở tất cả các lứa tuổi. Lứa tuổi hay gặp theo Nguyễn Nhất Linh năm 1995 từ 28 - 45 tuổi chiếm 66%. 5 Hà Thanh Sơn năm 2005 trong 50 bệnh nhân VMMP độ tuổi > 46 là 66%. 10 Các nghiên cứu khác như Nguyễn Đình Kim năm 1994, Trần Thị Hậu (1994) thì VMMP gặp ở lứa tuổi trẻ hơn, từ 15 - 45 tuổi chiếm tỷ lệ cao hơn. Theo một số tác giả nước ngoài Nadeem A và Bilal A năm 2000 tuổi thường gặp từ 10 - 20 chiếm 42%, 10 - 40 là 81,8%. [6].

VMMP thường gặp ở những nhóm bệnh nhân có sức đề kháng suy giảm, bệnh lý nền nặng nề hay điều kiện sống thấp kém. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm nông dân chiếm tỷ lệ nhiều nhất 56,9%, nhóm nghề nghiệp

tự do 31,4%, nhóm công nhân và trí thức chiếm tỷ lệ thấp nhất là 11,8%. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Đinh Văn Lượng cho thấy nhóm gặp nhiều nhất là nông dân chiếm 27,96 % và nghề nghiệp tự do chiếm 33,87%. Nhóm học sinh, công nhân chiếm tỷ lệ ít nhất lần lượt là 14,52% và 23,66% [7].

4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân VMMP

Bệnh nhân VMMP có thể gặp các triệu chứng cơ năng gồm sốt, ho, khó thở, đau ngực, mệt mỏi, sút cân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng khó thở, chiếm 45,1%, các triệu chứng đau ngực, sốt lần lượt là 29,4% và 25,5%, triệu chứng thực thể gồm hội chứng ba giảm gặp 70,6%, ran ẩm 25,5%, ran ngáy 3,9%, không có ran 70,6%. Nghiên cứu của Trần Hoàng Thành, đau ngực 98%, sốt 96%, hội chứng ba giảm giảm gặp 100%, ran ẩm 50% [8]. Theo Đinh Văn Lượng năm 2013, sốt chiếm 51,8%, ho 66,12, khó thở 75,81 [7]. Theo Chan và Crawford năm 2001 nghiên cứu 54 bệnh nhân thấy sốt 98%, ho 83%, đau ngực 38%, đau bụng 16%; Nadeem A và cộng sự năm 2000 nghiên cứu 105 bệnh nhân VMMP ghi nhận sốt 73%, đau ngực 60%, ho khạc đờm 60%, khó thở 30% [6] Amit Banga (2004) nghiên cứu 31 bệnh nhân TMMP tại Ấn Độ trong 5 năm từ 1998 đến 2003 cho thấy đau ngực 90%, sốt 83,9%, ho 87% [9]. Các kết quả nghiên cứu có khác nhau vì thiết kế nghiên cứu, thời gian địa điểm nghiên cứu khác nhau.

Nghiên cứu trên 51 bệnh nhân chúng tôi thấy số lượng bạch cầu trung bình lúc vào viện là $15,1 \pm 7,5$ G/l. Số lượng bạch cầu cao nhất là 41,18 G/l. Số lượng bạch cầu trung bình khi xuất viện thấp hơn khi vào viện có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$. Bạch cầu là một trong những dấu ấn sinh học đánh giá tình trạng nhiễm trùng. Số lượng bạch cầu góp phần quan trọng trong việc định hướng căn nguyên gây bệnh.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có 21/49 bệnh nhân có tràn dịch màng phổi mức độ vừa chiếm tỉ lệ cao nhất là 44,9%. Tràn dịch màng phổi mức độ ít và mức độ nhiều lần lượt chiếm tỉ lệ 42,9% và 12,2%. Trên kết quả siêu âm, tỉ lệ bệnh nhân có tràn dịch > 10mm chiếm 80,4%; vách hóa chiếm 60,8; tràn dịch kiểu tự do chiếm 31,1%, không có tình trạng dày màng phổi chiếm 82,4%. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của các tác giả trong nước và trên thế giới. Xác định tràn dịch màng phổi, vị trí và mức độ tràn dịch, phát hiện tổn thương ở nhu mô phổi, màng phổi kèm theo [10]. Theo Đinh Văn Lượng (2013), 25% bệnh nhân bị VMMP giai đoạn I và II có lượng dịch > 500 ml [7].

Trên phim chụp cắt lớp vi tính có 58% bệnh nhân có tràn dịch màng phổi tự do, 42% bệnh nhân có tràn dịch màng phổi khu trú, tình trạng dày màng phổi gặp ở 32% bệnh nhân, hạch trung thất gặp ở 32% bệnh nhân. Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực là phương tiện chẩn đoán rất có giá trị giúp chẩn đoán xác định, chẩn đoán giai đoạn và góp phần chẩn đoán căn nguyên: thông qua tỉ trọng của dịch, xác định được nhu mô phổi và khoang màng phổi có tổn thương hay không, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực cho phép xác định dịch tự do hay khu trú và một số tính chất của khối dịch và đo tổng lượng dịch giúp đặt ra phương pháp điều trị.

Có 18/51 bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi có kết quả nuôi cấy vi khuẩn

dương tính chiếm 34,7%, 33/51 bệnh nhân cấy khuẩn âm tính chiếm 35,3%. Có 14 bệnh nhân chỉ gặp 1 chủng vi khuẩn Gram âm (38,8%) hoặc Gram dương (38,8%); 4 bệnh nhân gặp 2 chủng vi khuẩn gây bệnh, chiếm 22,4%. Theo nghiên cứu của Hà Thanh Sơn (2005) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân VMMP tại khoa Hô hấp bệnh viện Bạch Mai tỷ lệ nuôi cấy mủ màng phổi dương tính đạt 26% [11]. Hay gặp nhất là *Pseudomonas aeruginosa* và *Klebsiella pneumoniae* (đều là 30,7%); *Acinobacter baumannii* và *Staphylococcus aureus* (đều là 15,4%), *Streptococcus viridan* 7,6%.

4.3. Kết quả điều trị bệnh nhân viêm mủ màng phổi

Về thời gian cắt sốt và thời gian nằm viện, theo nghiên cứu của chúng tôi, có 29/51 bệnh nhân có triệu chứng sốt với thời gian cắt sốt trung bình của các bệnh nhân là $6,7 \pm 4,2$ ngày. Chiếm tỉ lệ cao nhất là nhóm có thời gian cắt sốt từ 5 – 10 ngày số ngày nằm viện trung bình của các bệnh nhân VMMP là $15,84 \pm 8,7$ ngày. Kết quả này có thể được giải thích do sốt là triệu chứng thường gặp, do những chất gây sốt có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân và đại thực bào kích hoạt trung tâm gây sốt ở vùng dưới đồi. Khởi phát đột ngột thường do tình trạng nhiễm khuẩn nặng. Có sự tương quan giữa nhiệt độ và độ nặng của bệnh. Nhóm có thời gian nằm viện dưới 7 ngày có tỉ lệ ít nhất là 11,8%; nhóm có thời gian nằm viện trên 14 ngày chiếm 47,1%. Người nằm viện ngắn nhất là 6 ngày, dài nhất là 41 ngày. Kết quả này là phù hợp với đặc điểm diễn biến của VMMP được mô tả trong y văn cũng như phù hợp với thực tế khám và điều trị VMMP trong nước: Nguyễn Nhất Linh (1995) báo cáo 50 bệnh nhân bị VMMP người lớn, thấy 76% bệnh nhân tới viện từ 1-2 tháng từ khi có triệu chứng khởi phát [5].

Tại thời điểm ra viện, nhóm bệnh nhân điều trị có kết quả tốt chiếm 90,2%; nhóm có

kết quả kém chiếm 9.8%, trong đó có 4 bệnh nhân phải chuyển phẫu thuật do còn ổ mủ tồn dư, phổi không nở, chiếm 7.8%; có 1 trường hợp điều trị bệnh nhân không cắt sốt, tình trạng nhiễm trùng, suy hô hấp không cải thiện, gia đình xin ra viện, bệnh nhân tử vong tại nhà sau 20 ngày, chiếm 2%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 99% ($p < 0,01$). Theo Asif Nadeem và cộng sự ghi nhận tỷ lệ thành công trong điều trị viêm mủ màng phổi là 94%, tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi [6]. Tuy nhiên để đánh giá đúng mức hiệu quả điều trị viêm mủ màng phổi cần phải theo dõi bệnh nhân lâu dài.

5. KẾT LUẬN

Các đặc điểm lâm sàng: khó thở là lí do vào viện chiếm tỉ lệ nhiều nhất 45,1%. Tỉ lệ bệnh nhân ho chiếm 62,8%, trong đó ho khan chiếm 35,3% ho đờm mủ chiếm 25,5%. Số lượng bệnh nhân có hội chứng ba giảm chiếm tỉ lệ 70,6%, có ran ở phổi ran ẩm 25,5%.

Các đặc điểm cận lâm sàng: số lượng bạch cầu trung bình lúc vào viện là $15,1 \pm 7,5$ G/l. Tỉ lệ bệnh nhân tràn dịch màng phổi mức độ vừa chiếm cao nhất là 44,9%, lượng dịch màng phổi > 10 mm chiếm 80,4%. Trên phim chụp cắt lớp vi tính có 58% bệnh nhân có tràn dịch màng phổi tự do, 42% bệnh nhân có tràn dịch màng phổi khu trú, tình trạng dày màng phổi gặp ở 32% bệnh nhân, hạch trung thất gặp ở 32% bệnh nhân.

Đặc điểm vi khuẩn học: có 18/51 bệnh nhân có kết quả nuôi cấy vi khuẩn dương tính chiếm 34,7%. Trong đó, vi khuẩn Gram âm gặp nhiều nhất là *Klebsiella pneumoniae*, chiếm tỉ lệ 22,2%. Vi khuẩn Gram dương gặp nhiều nhất là tụ cầu vàng chiếm tỉ lệ 33,3%.

Kết quả điều trị: tại thời điểm ra viện, nhóm bệnh nhân điều trị có kết quả tốt chiếm 90,2%. Nhóm có kết quả điều trị kém gồm 4 bệnh nhân phải chuyển phẫu thuật do còn ổ mủ tồn dư, phổi không nở, chiếm 7,8% và 1 bệnh nhân tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shen KR, Bribresco A, Crabtree T, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;153(6):129-146.
2. Light RW. Parapneumonic Effusions and Empyema. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(1):75-80.
3. Marks DJB, Fisk MY, Koo CY, et al. Thoracic empyema: a 12-year study from a UK tertiary cardiothoracic referral centre. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e30074.
4. Bùi Xuân Tám. *Tràn dịch màng phổi - viêm mủ màng phổi* Bệnh hô hấp tập 1; 1999.
5. Nguyễn Nhất Linh. *Tìm hiểu về nguyên nhân, kết quả điều trị, biến chứng và di chứng viêm mủ màng phổi ở người lớn*, . Luận văn thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội; 1995.
6. Nadeem A, Bilal A, Shahkar S, et al. Presentation and management of empyema thoracis at Lady Reading Hospital Peshawar. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2004;16(1):14-17.
7. Đinh Văn Lượng. *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị phẫu thuật viêm mủ màng phổi người lớn*. Luận án Tiến sỹ Y học; 2013.
8. Trần Hoàng Thành, Ngô Quý Châu. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chụp cắt lớp vi tính của bệnh nhân mủ màng phổi*. *Nghiên cứu Y học*. 2007;53(5):61-65.
9. Banga A, Khilnani G, Sharma S, et al. A study of empyema thoracis and role of intrapleural streptokinase in its management. *BMC Infectious Diseases*. 2000;4(1):19.
10. Nguyễn Thị Duyên. *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chỉ phỉ điều trị trực tiếp*

của bệnh nhân viêm mủ màng phổi tại trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai năm 2010-2012. Khóa luận tốt nghiệp bác sĩ đa khoa, Đại học Y Hà Nội; 2013.

11. Hà Thanh Sơn. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chụp cắt lớp vi tính của mủ màng phổi*. Luận văn bác sĩ chuyên khoa cấp 2, Đại học Y Hà Nội; 2005.

Abstract

RESEARCH FOR CLINICAL, PARACLINICAL AND RESULTS OF TREATMENT OF PLEURAL EMPYEMA AT THE RESPIRATORY CENTER OF BACH MAI HOSPITAL

Objectives: Describe the clinical and paraclinical characteristics and treatment results of empyema at the Respiratory center - Bach Mai hospital.

Subjects and methods: A cross-sectional descriptive study on 51 patients with empyema treated at the Respiratory Center, Bach Mai Hospital from January 2020 to June 2021.

Results and conclusions: Shortness of breath is the most common reason for hospitalization, accounting for 45.1%. The proportion of patients with cough accounted for 62.8%. Patients with triple syndrome decreased, accounting for 70.6%, with rales in the lungs 25.5%. Regarding the paraclinical characteristics, the average white blood cell count at admission was 15.1 ± 7.5 G/l. The highest proportion of patients with moderate pleural effusion was 44.9%, the amount of pleural fluid > 10 mm accounted for 80.4%. On computed tomography, 31,1% of patients have free pleural effusion, 42% of patients have focal pleural effusion. Regarding bacteriological characteristics, 18/51 patients had positive bacterial culture results, accounting for 34.7%. In which, the most common Gram-negative bacteria was *Klebsiella pneumoniae*, accounting for 22.2%. The most common Gram-positive bacteria was *Staphylococcus aureus*, accounting for 33.3%. Regarding treatment results, at the time of discharge, the group of patients with good treatment accounted for 90.2%, poor treatment results included 4 patients who had to undergo surgery due to residual pus, non-expansion lung, accounting for 7.8% and 1 patient died.

Keywords: *empyema, treatment results.*

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN VIÊM PHỔI MẮC PHẢI CỘNG ĐỒNG CÓ LẠM DỤNG RƯỢU

Nguyễn Thị Hoà¹

Đoàn Thị Phương Lan²

¹ Bệnh viện 74 Trung ương

² Bệnh viện Bạch Mai

Tác giả chịu trách nhiệm:

Nguyễn Thị Hoà

Bệnh viện 74 Trung ương

Email: hoanguyenhn88@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/09/2021

Ngày phản biện: 27/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 05/11/2021

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân viêm phổi cộng đồng có lạm dụng rượu (VPLDR).

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 35 bệnh nhân VPLDR và 35 bệnh nhân VPKLDR được điều trị tại trung tâm hô hấp Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện 74 Trung Ương từ 8/2020 đến 8/2021.

Kết quả và kết luận: Các triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân VPLDR: sốt, ho khạc đờm, khó thở và đau ngực, triệu chứng thực thể ran ẩm, ran nổ là chính. Triệu chứng cận lâm sàng: chẩn đoán hình ảnh đám mờ, xét nghiệm về nhiễm trùng chủ yếu ở mức độ mức độ trung bình, tỉ lệ nuôi cấy mọc vi khuẩn là 11/35, chủ yếu là *K. pneumoniae* 11,4%. So sánh 2 nhóm VPLDR và VPKLDR có một số sự khác biệt: VPLDR chỉ gặp ở nam, tuổi trẻ hơn, hay gặp đau ngực và sốt hơn, gặp bệnh nhân giảm bạch cầu và PCT cao trên 10 pcmol, hình ảnh soi phế quản tỉ lệ dịch đục mủ là chính, tỉ lệ phân lập được vi khuẩn cao hơn, gặp bệnh nhân rất nặng theo thang điểm FINE.

Từ khóa: Viêm phổi mắc phải cộng đồng, lạm dụng rượu

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi mắc phải cộng đồng (VPMPCĐ) là bệnh lý phổ biến, có tỷ lệ biến chứng và tử vong cao nếu không được điều trị phù hợp. Ở Mỹ, VPMPCĐ ảnh hưởng 4 triệu người mỗi năm trong đó 20% phải nhập viện điều trị. Mức độ nặng của viêm phổi liên quan đến tuổi, hút thuốc, suy giảm miễn dịch, mắc các bệnh mạn tính (xơ gan, suy tim, đái tháo đường...) và lạm dụng rượu.

Lạm dụng rượu được định nghĩa là việc sử dụng rượu quá mức gây hại cho sức khỏe về mặt thể chất cũng như tâm thần. Sử dụng rượu trên thế giới tăng cao trong vài thập kỷ gần đây, tác hại về sức khỏe của rượu đã được tổ chức y tế thế giới

xếp sau các bệnh tim mạch, ung thư [1]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: "Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân viêm phổi cộng đồng có lạm dụng rượu".

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và phạm vi nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Lựa chọn các bệnh nhân được chẩn đoán VPMPCĐ có lạm dụng rượu và không lạm dụng rượu được điều trị tại Trung tâm hô hấp Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện 74 Trung Ương từ ngày 1/8/2020 đến hết ngày 31/8/2021.

Chẩn đoán VPMPCTĐ, dựa vào tiêu chuẩn hướng dẫn của Hội lồng ngực Anh 2009:

+ Triệu chứng của bệnh đường hô hấp dưới cấp tính (ho và tối thiểu có 1 triệu chứng đường hô hấp dưới khác: khạc đờm, khó thở, đau ngực).

+ Dấu hiệu ổ tổn thương mới trên phim phổi

+ Tối thiểu 1 triệu chứng toàn thân (hoặc vã mồ hôi, sốt, run, đau mỏi và hoặc nhiệt độ > 38°C hoặc hơn).

+ Không có giải thích nào khác cho tình trạng bệnh này

Chẩn đoán lạm dụng rượu: Bệnh nhân được đánh giá bằng bộ công cụ AUDIT và chẩn đoán có lạm dụng rượu khi AUDIT từ 16 điểm trở lên.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Viêm phổi bệnh viện, hoặc nằm viện trong vòng 14 ngày gần đây; bệnh nhân nhiễm HIV; bệnh nhân có cấy ghép tạng hoặc cấy ghép tủy xương; bệnh nhân lao phổi tiến triển; bệnh nhân có bệnh đồng mắc và có sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch kéo dài: corticoid, methotrexate, ...

2.1.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian: từ tháng 8 năm 2020 đến hết tháng 8 năm 2021

Địa điểm: Trung tâm hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện 74 Trung Ương

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu: Phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu:

Các bệnh nhân VPMPCTĐ nhập viện được thu thập thông tin hành chính và khám lâm sàng, đánh giá tình trạng lạm dụng rượu dựa

vào bộ câu hỏi AUDIT. Tiến hành các xét nghiệm cận lâm sàng, đánh giá mức độ nặng của bệnh theo thang điểm CURB-65 và PSI. Sau đó phân tích và xử lý số liệu.

2.2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được tính toán và xử lý bằng phần mềm thống kê IBM SPSS 22.0.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 70 bệnh nhân gồm 35 bệnh nhân viêm phổi lạm dụng rượu và 35 bệnh nhân viêm phổi không lạm dụng rượu.

3.1.1. Tuổi

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi (n = 70)

Tuổi	VPLDR, n (%)	VPKLD, n (%)	p
18-39	1 (2,9%)	4 (11,4%)	0,001
39-60	23 (65,7%)	8 (22,9%)	
≥60	11 (31,4%)	23 (65,7%)	
Tổng	35 (100%)	35 (100%)	

Nhận xét: Tuổi bị bệnh trung bình của nhóm VPLDR là 54,57±7,8 tuổi (tuổi cao nhất 70, tuổi trẻ nhất 39). Tuổi trung bình của nhóm VPLDR thấp hơn nhóm không lạm dụng rượu có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95% với p < 0,05.

3.1.2. Giới

Bảng 2. Phân bố tỷ lệ giới tính (n = 70)

Giới	VPLDR, n (%)	VPKLD, n (%)
Nam	35 (100%)	31 (88,6%)
Nữ	0 (0%)	4 (11,4%)
Tổng	35 (100%)	35 (100%)

Nhận xét: Trong nhóm VPLDR có 35 bệnh nhân đều là nam, chiếm tỷ lệ là 100%. Trong nhóm VPKLDR có 4 bệnh nhân nữ.

3.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân viêm phổi cộng đồng có lạm dụng rượu

3.2.1. Triệu chứng cơ năng

Bảng 3. Triệu chứng cơ năng (n = 70)

Triệu chứng cơ năng	VPLDR, n (%)	VPKLD, n (%)	p
Ho khạc đờm	27 (77,1%)	21 (60%)	0,122
Khó thở	25 (71,4%)	22 (62,9%)	0,445
Sốt	25 (71,4%)	13 (37,1%)	0,004
Đau ngực	18 (51,4%)	27 (77,1%)	0,025
Ho ra máu	4 (11,4%)	1 (2,9%)	
Ho khan	3 (8,6%)	8 (22,9%)	

Nhận xét: Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất của nhóm VPLDR là ho, khạc đờm. Có sự khác biệt giữa 2 nhóm về triệu chứng sốt và đau ngực có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$.

3.2.2. Triệu chứng thực thể

Bảng 4. Triệu chứng thực thể (n = 70)

Triệu chứng thực thể	VPLDR, n (%)	VPKLD, n (%)	p
Hội chứng đông đặc	1 (2,9%)	1 (2,9%)	
Hội chứng ba giảm	5 (14,3%)	1 (2,9%)	
Ran ẩm, ran nổ	25 (71,4%)	27 (77,1%)	
Ran rít, ran ngáy	4 (11,4%)	1 (2,9%)	
Không triệu chứng	5 (14,3%)	6 (17,1%)	

Nhận xét: Triệu chứng thực thể hay gặp nhất của bệnh nhân VPLDR là ran ẩm và ran nổ, tương tự như nhóm VPKLDR.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân viêm phổi cộng đồng có lạm dụng rượu

3.3.1. Số lượng bạch cầu, CRP và Pro-Calcitonin

Bảng 5. Các xét nghiệm bilan viêm (n = 70)

Các bilan viêm		VPLDR, n (%)	VPKLD, n (%)
	<4	3 (8,5 %)	0 (0%)
	4-10	12 (34,3%)	15 (42,8%)
	≥10	20 (57,2%)	20 (57,2%)
CRP (mg/dl)	<4	6 (17,1%)	5 (14,3%)
	4-20	12 (34,3%)	14 (40,0%)
	≥20	17 (48,6%)	16 (45,7%)
PCT (ng/ml)	0,5-2	1 (12,5%)	1 (25%)
	2-10	3 (37,5%)	2 (50%)
	≥10	4 (50%)	1 (25%)

Nhận xét: Số lượng bạch cầu dưới 4 G/L chỉ gặp ở bệnh nhân VPLDR với 8,6%. Số lượng bạch cầu ≥10 gặp như nhau ở cả hai nhóm là 57,1%. CRP và PCT của BN VPLDR đều ở mức cao. số lượng PCT ≥10 ở nhóm VPLDR gặp nhiều hơn ở nhóm VPKLDR.

3.3.2. Đặc điểm nội soi phế quản

Bảng 6. Đặc điểm tổn thương qua nội soi phế quản (n = 70)

Tổn thương phế quản	VPLDR, n (%)	VPKLD, n (%)	p
Viêm mủ	11 (31,4%)	5 (14,3%)	0,022
Dịch đục	4 (11,4%)	2 (5,7%)	
Viêm xung huyết	2 (5,7%)	11 (31,4%)	
Bình thường	2 (5,7%)	5 (14,3%)	
Tổng	19	23	

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân VPLDR gặp chủ yếu hình ảnh viêm mủ, Trong nhóm VPKLDR chủ yếu gặp hình ảnh xung huyết. khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.3. Đặc điểm xét nghiệm vi sinh

Bảng 7. Kết quả phân lập vi khuẩn (n = 13)

Chủng vi khuẩn phân lập	VPLDR, n (%)	VPKLR, n (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (11,4%)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (5,7%)	0
<i>Acinobacter baumannii</i>	0	2 (5,7%)
<i>Elizabethkingia anophelis</i>	1 (2,9%)	0
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (2,9%)	0
<i>Stenotrophomamas maltophilia</i>	1 (2,9%)	0
<i>Escherichia coli</i>	1 (2,9%)	0
<i>Staphylococcus hominus</i>	1 (2,9%)	0
n	11	2

Nhận xét: Trong các mẫu bệnh phẩm được cấy khuẩn, phân lập được vi khuẩn chủ yếu ở nhóm VPLDR (chiếm 31,43%), vi khuẩn hay gặp nhất là *K. pneumoniae*. Ở nhóm VPKLR có tỉ lệ phân lập được vi khuẩn là 5,71%, gặp 2/2 bệnh phẩm xuất hiện vi khuẩn *Acinobacter baumannii*, trong khi VPLDR không bắt gặp vi khuẩn này.

3.3.4. Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh

3.3.4.1. Đặc điểm hình ảnh X quang tim phổi thường

Bảng 8. Dạng tổn thương trên Xquang tim phổi thường (n = 70)

Dạng tổn thương	VPLDR, n (%)	VPKLR, n (%)
Tổn thương dạng đám mờ	31 (88,6%)	27 (37,1%)
Tổn thương dạng nốt lưới	11 (31,4%)	9 (25,7%)
Đám mờ hình tam giác	3 (8,6%)	1(2,9%)
Tràn dịch màng phổi	3 (8.6)	7 (20%)

Nhận xét: Hình ảnh tổn thương trên phim X quang phổi chủ yếu là dạng nốt mờ, ở cả hai nhóm VPLDR và VPKLR

3.3.4.2 Hình ảnh cắt lớp vi tính ngực

Bảng 9. Dạng tổn thương trên phim CLVT ngực (n = 70)

Dạng tổn thương	VPLDR, n(%)	VPKLR, n (%)	p
Tổn thương dạng đám mờ	32 (91.4%)	32 (91.4%)	1,000
Tràn dịch màng phổi	15 (42,9%)	12 (34,3%)	0,465
Tổn thương dạng nốt lưới	12 (34,3%)	10 (28,6%)	0,611
Đám mờ hình tam giác	2 (5,7%)	2 (5,7%)	
Mờ toàn bộ	1 (2,9%)	0	

Nhận xét: Tỷ lệ tổn thương dạng đám mờ trên phim cắt lớp vi tính ngực chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả hai nhóm VPLDR và VPKLDR với tỷ lệ đều là 91,4%.

3.3.5. Phân loại mức độ nặng theo thang điểm CURB 65 và thang điểm PSI

Bảng 10. Phân loại mức độ nặng theo thang điểm CURB 65 (n = 70)

Điểm CURB-65	VPLDR, n (%)	VPKLDR, n (%)	p
0-1 điểm	30 (85,7%)	28 (80%)	0,265
2 điểm	2 (5,7%)	6 (17,1%)	
> 2 điểm	3 (8,6%)	1 (2,9%)	

Nhận xét: Cả hai nhóm VPLDR và VPKLDR có điểm CURB nhẹ.

Bảng 11. Phân loại mức độ nặng theo thang điểm PSI (n = 70)

Điểm PSI	VPLDR, n (%)	VPKLDR, n (%)	p
Fine I- II (≤ 70)	10 (28,6%)	12 (34,3%)	0,494
Fine III (71-90)	15 (42,9%)	12 (34,3%)	
Fine IV (91-130)	8 (22,9%)	11 (31,4%)	
Fine V (>130)	2 (5,7%)	0 (0%)	

Nhận xét: Cả 2 nhóm đều chủ yếu có điểm FINE mức độ nhẹ đến trung bình, tuy nhiên trong nhóm VPLDR có 2 BN rất nặng.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi trên nhóm VPLDR có tuổi trung bình là $54,57 \pm 7,8$ tuổi nhỏ hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm VPKLDR là $64,71 \pm 15,7$ tuổi ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$; 35 bệnh nhân đều là nam, chiếm tỷ lệ là 100%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm bệnh nhân VPCĐ có lạm dụng rượu cũng tương tự với kết quả của các tác giả Andres De Roux và cộng sự năm 2006 có tuổi trung bình của 128 bệnh nhân viêm phổi có lạm dụng rượu là 58 ± 7 tuổi, trong đó có 35% bệnh nhân trên 65 tuổi [3].

4.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân viêm phổi cộng đồng có lạm dụng rượu

Triệu chứng sốt và khó thở gặp nhiều nhất ở cả hai nhóm bệnh nhân VPLDR và VPKLDR. Kết

quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả Theo Andres và cộng sự năm 2006 khi nghiên cứu trên 128 BN viêm phổi lạm dụng rượu cho thấy các triệu chứng thường gặp là: sốt 97%, ho đờm 69%, khó thở 68%, đau ngực 42% [3].

Các triệu chứng thực thể tại phổi xuất hiện với một tỷ lệ tương đối giống nhau giữa nhóm BN lạm dụng rượu và nhóm BN không lạm dụng rượu trong nghiên cứu của chúng tôi. Cụ thể kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy triệu chứng thực thể tại phổi thường gặp nhất ở nhóm BN viêm phổi lạm dụng rượu là ran nổ 75,3%, ran ẩm 35,6%, RRPN giảm 43,8%; hội chứng đồng đặc chỉ gặp trong 6,8% số bệnh nhân.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân viêm phổi cộng đồng có lạm dụng rượu

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, số lượng bạch cầu trong máu dưới 4 chỉ gặp ở bệnh nhân VPLDR với 8,6%. Số lượng bạch

cầu ≥ 10 gặp như nhau ở cả hai nhóm là 57,1%. Tăng số lượng BC và/hoặc tăng tỷ lệ bạch cầu trung tính là biểu hiện tình trạng viêm của cơ thể. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Đoàn Hữu Phước (2011) số lượng BC trung bình là $15,02 \pm 22,01$ G/l, 58,5% số BN có tăng BC, 53,7% số BN có tăng tỷ lệ BCĐNTT [6]. Nguyễn Thị Thu Hà (2015) khi nghiên cứu ở 100 BN VPCĐ cũng cho kết quả tương tự: số lượng BC trung bình là $17,12 \pm 8,09$ G/l [7].

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy CRP ≥ 20 đều chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm, PCT đều trên 0,5 ng/ml, lượng PCT ≥ 10 ở nhóm VPLDR gấp 2 lần nhóm VPKLDR. Trần Thị Hương Giang (2010) khi nghiên cứu trên 36 BN viêm phổi lạm dụng rượu cũng cho kết quả tương tự: nồng độ Hb trung bình là 113g/l. Nguyễn Thị Thu Hà (2015) nghiên cứu trên 100 BN VPCĐ cho kết quả Hb trung bình là 122 g/l [7].

Lạm dụng rượu đã được biết đến là một yếu tố nguy cơ lớn của nhiễm khuẩn phổi, các BN lạm dụng rượu thì có nguy cơ cao bị nhiễm VK Gram âm hoặc dễ bị nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn do các VK điển hình. Kết quả này của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Trần Thị Hương Giang (2010) khi nghiên cứu trên 36 BN viêm phổi lạm dụng rượu đến cấp cứu và điều trị tại khoa cấp cứu bệnh viện Bạch Mai cho kết quả tỷ lệ xác định được tác nhân vi sinh vật gây bệnh bằng cấy máu hoặc cấy đờm là 7/30 BN (23,3%), và có tới 5/7 trường hợp tìm thấy *Klebsiella pneumonia* [4].

X quang ngực là một phương pháp chẩn đoán hình ảnh có giá trị trong chẩn đoán VPCĐ. Trên kết quả X quang ngực, tỉ lệ tổn thương dạng đám mờ trên phim X quang tim phổi thường chiếm tỉ lệ cao nhất. Theo Jong G.M và cộng sự (1995) trên 28 BN VPCĐ có lạm dụng rượu thì tổn thương đám mờ gặp ở 63,6%, tổn thương phổi lan tỏa 45,5% [5]. Theo Đoàn Hữu

Phước (2011) ở BN viêm phổi lạm dụng rượu tổn thương phổi phải 59,4%, phổi trái 12,5%, cả 2 phổi 28,1% [6].

Kết quả mức độ nặng của các bệnh nhân VPMPCĐ đánh giá theo thang điểm CURB-65 và PSI của chúng tôi tương tự như nghiên cứu tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch năm 2007 trên 160 bệnh nhân ghi nhận đa số bệnh nhân VPMPTCĐ ở nhóm nguy cơ nhẹ và trung bình: nguy cơ II chiếm tỉ lệ (32%); nhóm nguy cơ I (29%); nhóm nguy cơ III (21%); nhóm nguy cơ IV (16%); và ít gặp nhất là nhóm nguy cơ V (2,5%).

5. KẾT LUẬN

Các triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân VPLDR: sốt, ho khạc đờm, khó thở và đau ngực, triệu chứng thực thể ran ẩm, ran nổ là chính. Triệu chứng cận lâm sàng: chẩn đoán hình ảnh đám mờ, xét nghiệm về nhiễm trùng chủ yếu ở mức độ mức độ trung bình, tỉ lệ nuôi cấy mọc vi khuẩn là 11/35, chủ yếu là *K. pneumoniae* 11,4%.

So sánh 2 nhóm VPLDR và VPKLDR có một số sự khác biệt: VPLDR chỉ gặp ở nam, tuổi trẻ hơn, hay gặp đau ngực và sốt hơn, gặp bệnh nhân giảm bạch cầu và PCT cao trên 10 pcmol, hình ảnh soi phế quản tỉ lệ dịch đục mủ là chính, tỉ lệ phân lập được vi khuẩn cao hơn, gặp bệnh nhân rất nặng theo thang điểm FINE.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO (1992). Các rối loạn tâm thần và hành vi do sử dụng các chất tác động tâm thần. Phân loại quốc tế lần thứ 10 về các rối loạn tâm thần và hành vi.
3. Andres R, Manuela C (2006). Impact of alcohol abuse in the Etiology and Severity of Community- Acquired Pneumonia, *DOI chest*, 129:1219-1225.
4. Trần Thị Hương Giang (2010), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân

- viêm phổi nghiện rượu đến cấp cứu tại bệnh viện Bạch Mai, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Jong GM, Hsiue TR, Chen CR, et al (1995). Rapidly fatal outcome of bacteremic *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in alcoholics, *Chest*, vol, 107:214-217.
 6. Đoàn Hữu Phước (2011), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng viêm phổi có nghiện rượu tại bệnh viện đa khoa tỉnh Trà Vinh, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
 7. Nguyễn Thị Thu Hà (2015), Đánh giá tình hình sử dụng kháng sinh ban đầu ở bệnh nhân viêm phổi cộng đồng và viêm phổi liên quan chăm sóc y tế, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

Abstract

THE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ALCOHOL ABUSED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Objectives: To describe the clinical and laboratory characteristics of patients with alcohol-abused community-acquired pneumonia with (AACAP).

Subjects and methods: A cross-sectional study on 35 AACAP patients and 35 nonAACAP patients were admitted to Respiratory center of Bach Mai Hospital and 74 Central Hospital from 8/2020 to 8/2021.

Results and conclusions: Common symptoms in patients with AACAP: fever, cough, shortness of breath and chest pain, physical symptoms include crackles. Subclinical symptoms: diagnostic imaging opacities in chest X ray, the infective bilan are mainly at moderate level, the rate of bacterial growth is 11/35, mainly *K. pneumoniae* 11.4% . Comparing the 2 groups of AACAP and nonAACAP, there are some differences: AACAP was only seen in men, younger age, more frequent chest pain and fever, patients with leukopenia and high PCT over 10 pcml, bronchoscopic image. The rate of purulent fluid is the main, the rate of isolating bacteria is higher, patients with severe FINE scale.

Keyword: *community-acquired pneumonia, alcohol-abused.*

NGHIÊN CỨU TỶ LỆ VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ LIÊN QUAN ĐẾN LOÃNG XƯƠNG TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Nguyễn Đức Mạnh¹

Ngô Quý Châu^{1,2}

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ loãng xương và đánh giá một số yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh loãng xương ở bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ổn định được quản lý tại phòng khám ngoại trú – Bệnh viện Bạch Mai.

Đối tượng: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính được quản lý tại phòng khám ngoại trú bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2020 đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Chúng tôi thu thập các biến số và đo mật độ xương của bệnh nhân, sau đó dùng các test kiểm định để đưa ra tỷ lệ loãng xương và đánh giá các yếu tố nguy cơ liên quan đến loãng xương trên bệnh nhân COPD.

Kết quả: Trung bình giá trị T-score tại vị trí cổ xương đùi là -1.58, tỷ lệ bệnh nhân có T-score ≤ -2.5 tại vị trí này là 23.3%. Trung bình giá trị T-score tại vị trí cột sống thắt lưng là -1.87 và số bệnh nhân có T-score ≤ -2.5 chiếm 35%. Dựa trên T-score tại cả hai vị trí tỷ lệ bệnh nhân loãng xương là 38.33%, tỷ lệ bệnh nhân có giảm mật độ xương là 41.67%. Các bệnh nhân sử dụng corticoid đường toàn thân có nguy cơ mắc loãng xương cao gấp 9.72 lần so với các bệnh nhân không sử dụng.

Kết luận: Các bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có tỷ lệ loãng xương cũng như giảm mật độ xương cao hơn so với tỷ lệ được nghiên cứu trong cộng đồng. Việc sử dụng corticoid đường toàn thân làm tăng nguy cơ loãng xương đáng kể. Vì vậy cần đặc biệt khuyến cáo đánh giá nguy cơ và tầm soát sớm loãng xương trên các bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính để điều trị kịp thời và cần cân nhắc lợi ích cũng như nguy cơ của việc sử dụng corticoid toàn thân trên các bệnh nhân này.

Từ khóa: Loãng xương, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

Tác giả chịu trách nhiệm:

Ngô Quý Châu

Trường Đại học Y Hà Nội

Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội

Email: chaunq@tamanhhospital.vn

Ngày nhận bài: 10/09/2021

Ngày phản biện: 28/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 05/11/2021

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là một bệnh lý hô hấp phổ biến trên thế giới và Việt Nam, là nguyên nhân gây tử vong thứ ba trên thế giới [1]. COPD từ lâu đã được quan tâm và được cập nhật điều trị hàng năm theo hướng dẫn của GOLD. Loãng xương là một bệnh đồng mắc quan trọng của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Khi các bệnh nhân COPD – những người đã có sẵn chức năng hô hấp suy giảm – bị gãy xương liên quan đến loãng xương, việc giảm khả năng di chuyển dẫn đến bệnh nhân có nguy cơ cao bị huyết khối tĩnh mạch và thuyên tắc phổi, làm tăng tỷ lệ tử vong bên cạnh việc suy giảm chất lượng cuộc sống của họ [2]. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy bệnh nhân COPD có tỷ lệ loãng xương cao hơn so với trong cộng đồng với nhiều yếu tố nguy cơ [3]. Đánh giá loãng xương trên bệnh nhân COPD tại Việt Nam chưa được quan tâm đúng mức, dẫn đến việc chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị, làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục đích khảo sát tỷ lệ loãng xương trên bệnh nhân và đánh giá các yếu tố nguy cơ loãng xương trên bệnh nhân COPD.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu và phạm vi nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ổn định quản lý tại phòng khám ngoại trú bệnh viện Bạch Mai

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán COPD ổn định được chẩn đoán và quản lý tại phòng khám ngoại trú – Bệnh viện Bạch Mai

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.2. Tiêu chuẩn loại ra khỏi nghiên cứu

Bệnh nhân mắc các bệnh lý ảnh hưởng đến

chuyển hóa xương: cường giáp, cường cận giáp nguyên phát, cắt bỏ buồng trứng <45 tuổi (đối với bệnh nhân nữ), bệnh thận mạn tính, cắt dạ dày, viêm khớp dạng thấp, đái tháo đường phụ thuộc insulin, Kahler...

2.1.3. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot (1 - p) / (p\varepsilon)^2$$

Trong đó:

- n là cỡ mẫu cần nghiên cứu.
- $Z_{1-\alpha/2}$ là hệ số tin cậy ở mức xác suất 95% ($Z_{1-\alpha/2} = 1,96$).
- p là giá trị trung bình từ nghiên cứu trước.
- ε là mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể.

Với $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$; chọn mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể là $\varepsilon = 0,2$; từ nghiên cứu trước đây công bố, p là 0,68. Từ công thức trên, cỡ mẫu được ước tính ít nhất 59 bệnh nhân. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 60 bệnh nhân.

2.1.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại phòng khám quản lý bệnh nhân COPD tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2020

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện

2.2.3. Quá trình thu thập dữ liệu

Bước 1: Sử dụng các bảng câu hỏi nghiên cứu để

- Khai thác các tiền sử và triệu chứng liên quan đến COPD, tính điểm CAT và mMRC

- Khai thác các tiền sử và triệu chứng liên quan đến loãng xương
- Khai thác tiền sử dùng thuốc, thuốc lá, bia rượu và các bệnh lý khác

Bước 2: Khám lâm sàng

Tiến hành đo chiều cao, cân nặng, tính BMI, chẩn đoán các rối loạn tư thế cột sống, khám lâm sàng

Bước 3: Tiến hành xét nghiệm máu, đo chức năng hô hấp

Bước 4: Đo mật độ xương

Tiến hành tại trung tâm ung bướu và y học hạt nhân bằng máy Hologic Discovery theo phương pháp DEXA tại hai vị trí cổ xương đùi và cột sống thắt lưng.

Dựa vào kết quả T-score tại hai vị trí, bệnh nhân được chẩn đoán:

- Mật độ xương bình thường khi: $T\text{-score} \geq -1$
- Giảm mật độ xương khi: $-2.5 < T\text{-score} < -1$
- Loãng xương khi: $T\text{-score} \leq -2.5$
- Loãng xương nặng khi: $T\text{-score} \leq -2.5$ và có kèm gãy xương

Bước 5: Thu thập số liệu vào hồ sơ nghiên cứu

2.3. Xử lý số liệu

Chúng tôi nhập liệu và xử lý trên phần mềm SPSS 20.0. Các biến định lượng phân bố chuẩn, trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. Các biến định lượng không tuân theo phân bố chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số n (%).

Các biến định lượng được kiểm định bằng T-test, Anova. Các biến định tính được kiểm định bằng test Chi-square để xác định mức độ ý nghĩa thống kê khi so sánh 2 tỷ lệ. Sử dụng tỷ suất chênh (OR) để phân tích các yếu tố nguy cơ liên quan đến loãng xương ở bệnh nhân

COPD. Giá trị $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu đều được giải thích cụ thể về mục đích nghiên cứu và đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Mọi thông tin về đối tượng nghiên cứu đều được giữ bí mật và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu. Tôn trọng, thông cảm và chia sẻ với đối tượng nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm cơ bản của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu (n=60)

Đặc điểm	Kết quả
Tuổi (năm)	65.4 ± 6.3
BMI	20.8 ± 2.5
Thời gian mắc COPD	7.2 ± 4.8
Số đợt cấp trong 12 tháng qua	2.4 ± 1.7
Tiền sử sử dụng corticoid đường toàn thân	26 (43.3%)
➤ Đã sử dụng trước đây	2 (3.3%)
➤ Đang sử dụng	32 (53.3%)
➤ Chưa sử dụng	
Bệnh đồng mắc	
➤ Tăng huyết áp	14 (23.3%)
➤ Đái tháo đường	8 (13.3%)
➤ Khác (viêm gan, thoát vị, ...)	4 (6.7%)
Phân loại mức độ nặng tắc nghẽn luồng khí	
➤ GOLD 1	0 (0%)
➤ GOLD 2	10 (16.7%)
➤ GOLD 3	33 (55.0%)
➤ GOLD 4	17 (28.3%)

Phân nhóm COPD	
➤ A	4 (6.7%)
➤ B	14 (23.3%)
➤ C	8 (13.3%)
➤ D	34 (56.7%)

Nhận xét: Quần thể nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân nam, tuổi cao (48 - 76) phần lớn trên 60 tuổi. Có 43.3% bệnh nhân có bệnh đồng mắc được chẩn đoán trước đó mà chủ yếu là tăng huyết áp và đái tháo đường.

Có 80% bệnh nhân có nhiều triệu chứng (CAT $\geq$ 10, mMRC $\geq$ 2) được xếp vào nhóm B và D. Số đợt cấp thay đổi nhiều từ 0 đến 8, số đợt cấp trung bình trong 12 tháng trước khá cao. Các bệnh nhân chủ yếu có mức độ tắc nghẽn nặng và rất nặng, chiếm 83.3%.

Chỉ số khối cơ thể (BMI) dao động từ 16.1 đến 26.6. Có 12 bệnh nhân có BMI dưới 18.5, chiếm tỷ lệ 20%. Có một nửa số bệnh nhân trong nghiên cứu đã sử dụng corticoid toàn thân gồm cả dạng tiêm tĩnh mạch và dạng uống trước đây, có 2 bệnh nhân vẫn đang sử dụng corticoid đường uống. Tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều chưa được chẩn đoán loãng xương cũng như chưa từng được bổ sung vitamin D và Calci trước đây.

3.2. Khảo sát mật độ xương và chức năng hô hấp trên đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm mật độ xương của đối tượng nghiên cứu (n=60)

Đặc điểm	Kết quả
Mật độ xương tại cổ xương đùi	
➤ Loãng xương	14 (23.3%)
➤ Giảm mật độ xương	27 (45.0%)
➤ Bình thường	19 (31.7%)
Mật độ xương tại cột sống thắt lưng	
➤ Loãng xương	19 (31.7%)
➤ Giảm mật độ xương	20 (33.3%)
➤ Bình thường	
Đánh giá bệnh nhân tại cả hai vị trí	23 (38.3%)
➤ Loãng xương	25 (41.7%)
➤ Giảm mật độ xương	12 (20.0%)
➤ Bình thường	

Nhận xét: Mật độ xương tính theo T-score đo tại vị trí cổ xương đùi thay đổi từ -4.3 đến 1.4, trung bình mật độ xương tại vị trí cổ xương đùi là -1.5. Tại vị trí cột sống thắt lưng, mật độ xương trung bình theo T-score là -1.87, thay đổi từ -5.4 đến 1.6. Chỉ có 20% bệnh nhân có mật độ xương bình thường khi tính tại cả hai vị trí.

Bảng 3. Chức năng hô hấp trên đối tượng nghiên cứu (n=60)

	Bệnh nhân COPD		p
	Loãng xương (n=23)	Không loãng xương (n=37)	
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
FVC	1.90 $\pm$ 0.43	2.14 $\pm$ 0.63	0.12
% FVC	58.5 $\pm$ 14.7	61.3 $\pm$ 15.7	0.50
FEV1	0.85 $\pm$ 0.27	0.95 $\pm$ 0.36	0.23
%FEV1	36.4 $\pm$ 12.6	38.4 $\pm$ 12.9	0.56
FEV1/FVC	0.45 $\pm$ 0.09	0.44 $\pm$ 0.08	0.88

Nhận xét: Các bệnh nhân bị loãng xương có trung bình các chỉ số FVC, %FVC, FEV1 và %FEV1, tức là các bệnh nhân bị loãng xương có xu hướng

có chức năng hô hấp kém hơn so với các bệnh nhân không bị loãng xương. Tuy nhiên với $p > 0.05$, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Đặc điểm chỉ số viêm trên bệnh nhân nghiên cứu

	Bệnh nhân COPD		p
	Loãng xương (n=23)	Không loãng xương (n=37)	
	n (%)	n (%)	
Có tăng máu lắng 1h	7 (30.4%)	10 (27%)	0.78
Có tăng máu lắng 2h	8 (34.8%)	14 (37.8%)	0.81
Tăng bạch cầu	4 (17.4%)	8 (21.6%)	0.69
Tăng bạch cầu ĐNTT	2 (8.7%)	3 (8.1%)	0.94

Nhận xét: Sử dụng giá trị tham khảo theo bệnh viện Bạch Mai, khi chia bệnh nhân thành hai nhóm có và không có loãng xương dựa trên T-score đo được, kết quả cho thấy chỉ số viêm không có sự khác nhau giữa hai nhóm với $p>0.05$.

3.3. Đánh giá một số yếu tố nguy cơ của loãng xương trên bệnh nhân COPD

Bảng 5. Mối tương quan giữa một số biến và loãng xương (n=60)

Biến tiền đoán	OR	Giá trị p	KTC 95%
Tuổi	0.91	0.85	0.32 – 2.58
BMI	0.548	0.35	0.16 – 1.97
Thời gian mắc COPD	0.89	0.82	0.31 – 2.54
Số năm hút thuốc	0.65	0.43	0.23 – 1.86
Số bao năm	0.70	0.52	0.24 – 2.04
Số đợt cấp nhập viện	0.78	0.64	0.28 – 2.21
Sử dụng corticoid toàn thân	9.72	0.001	2.85 – 33.19

Nhận xét: Trong số các biến được khảo sát ở trên, giá trị OR được tính ra cho thấy hầu hết các biến đều có ảnh hưởng đến mật độ xương ở bệnh nhân, tuy nhiên khoảng tin cậy 95% có chứa 1 và $p>0.05$ nên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Giá trị OR với biến sử dụng corticoid toàn thân là 9.72 cho thấy các bệnh nhân có sử dụng corticoid toàn thân có nguy cơ bị loãng xương cao hơn 9.72 lần so với các bệnh nhân còn lại, khoảng tin cậy 95% không chứa 1 và $p < 0.05$ cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Việc sử dụng corticoid toàn thân ảnh hưởng lớn đến mật độ xương thêm vào đó có sự đan xen nhiều yếu tố trên bệnh nhân có thể dẫn đến sự sai lệch khi tính OR của các yếu tố nguy cơ khác. Do vậy để đánh giá chính xác nhất OR của mỗi yếu tố còn lại cần chọn mẫu thuần nhất về các yếu tố khác.

4. BÀN LUẬN

Có nhiều phương pháp được sử dụng trong đánh giá mật độ xương ở bệnh nhân tại nhiều vị trí khác nhau, thường là tại các vùng

mà gãy xương liên quan đến loãng xương xảy ra. Phương pháp được chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu là phương pháp DEXA tại hai vị trí cổ xương đùi và cột sống thắt lưng, đây là phương pháp phổ biến hiện nay, cũng là phương pháp được WHO khuyến cáo sử dụng [4]. Kết quả đo mật độ xương cho thấy mật độ xương tính theo T-score đo tại vị trí cổ xương đùi thay đổi từ -4.3 đến 1.4, trung bình mật độ xương tại vị trí cổ xương đùi là -1.5. Tại vị trí cột sống thắt lưng, mật độ xương trung bình theo T-score là -1.87, thay đổi từ -5.4 đến 1.6. Tính tại cả hai vị trí, số bệnh nhân bị loãng xương là 38.3%, giảm mật độ xương là 41.7%. Kết quả này tương đồng với kết quả của Graat-Verboom và cộng sự. Nghiên cứu được thực hiện trên 775 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ loãng xương là 35.1% và giảm mật độ xương là 38.4% [5]. Các nghiên cứu trước đây được thực hiện tại Việt Nam cho thấy tỷ lệ bệnh nhân loãng xương cao hơn. Trong nghiên cứu của Dương Kim Hương và cộng sự thực hiện năm 2014 cho thấy tỷ lệ loãng xương là 58.3% tại cổ xương đùi và 68.1% tại cột sống thắt lưng [6]. Sự khác biệt này có thể do trong nghiên cứu của Dương Kim Hương bệnh nhân nữ chiếm một tỷ lệ nhất định và tuổi trung bình cũng cao hơn so với trong nghiên cứu của chúng tôi dẫn đến tăng tỷ lệ loãng xương.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân bị loãng xương cao hơn tỷ lệ loãng xương trong cộng đồng. Các nghiên cứu trên thế giới về loãng xương trong cộng đồng cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân loãng xương thấp hơn so với bệnh nhân COPD. Nghiên cứu của Anne C Looker từ năm 2005 đến 2008 cho thấy tỷ lệ loãng xương trong cộng đồng là 9% [3]. Peng Chen thực hiện tổng quan hệ thống cho thấy tỷ lệ loãng xương trong cộng đồng thay đổi từ 14.94% đến 27.96% và tăng dần theo độ tuổi trung bình trong các nghiên cứu [7].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy các bệnh nhân có sử dụng corticoid đường

toàn thân có nguy cơ loãng xương cao hơn 9.72 lần so với các bệnh nhân không sử dụng. Kết quả này phù hợp với kết quả của rất nhiều các nghiên cứu đã được công bố trước đây [8], [9]. Trong một phân tích gộp trên 42000 bệnh nhân, việc sử dụng corticoid làm tăng nguy cơ gãy xương và mất xương trên bệnh nhân dù với liều nhỏ [10]. Nguy cơ gãy xương tăng cao nhất trong 3 đến 6 tháng đầu và kể cả khi được điều trị thì nguy cơ cũng chỉ giảm dần sau 1 năm [11]. Các khuyến cáo trước đây của GOLD cho thấy chỉ định sử dụng corticoid rộng rãi hơn, tuy nhiên các khuyến cáo hiện nay cho thấy chỉ định đã trở nên chặt chẽ hơn.

Các yếu tố còn lại được phân tích trong nghiên cứu cho thấy có tỷ suất chênh đều < 1, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê. Để có thể có kết quả chính xác cần lựa chọn mẫu nghiên cứu thuần nhất về các yếu tố nguy cơ khác.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân COPD loãng xương là 38.33%, có giảm mật độ xương là 41.67%, cao hơn đáng kể so với tỷ lệ loãng xương trong cộng đồng. Các bệnh nhân COPD sử dụng corticoid đường toàn thân có nguy cơ mắc loãng xương cao gấp 9.72 lần so với các bệnh nhân không sử dụng. Vì vậy cần phải đánh giá sớm mật độ xương ở các bệnh nhân COPD và đánh giá lại thường xuyên để có các biện pháp kịp thời nhằm giảm thiểu ảnh hưởng đến cuộc sống và sức khỏe của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hernández M, García G, Falco J, et al. Impact of using the new GOLD classification on the distribution of COPD severity in clinical practice. *Int J COPD*. 2018;13:351-356. doi:10.2147/COPD.S112551
2. Hattiholi J, Gaude GS. Bone mineral density among elderly patients with chronic

- obstructive pulmonary disease patients in India. *Niger Med J.* 2013;54(5):295. doi:10.4103/0300-1652.122329
3. Looker AC, Melton LJ, Borrud LG, Shepherd JA. Lumbar spine bone mineral density in US adults: Demographic patterns and relationship with femur neck skeletal status. *Osteoporos Int.* 2012;23(4):1351-1360. doi:10.1007/S00198-011-1693-Z
 4. WHO SCIENTIFIC GROUP ON THE ASSESSMENT OF OSTEOPOROSIS AT PRIMARY HEALTH CARE LEVEL Summary Meeting Report. Published online 2004.
 5. Graat-Verboom L, Wouters EFM, Smeenk FWJM, Borne BEEM van den, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(1):209-218. doi:10.1183/09031936.50130408
 6. Dương Kim Dương, Lê Bạch Lan, Hồ Đặng Nghĩa, Trần Văn Thi, Phan Trần Hồng Hảo, Nguyễn Thị Mộng Trinh. Khảo sát mật độ xương ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.* 2014;18:24-29.
 7. Chen P, Li Z, Hu Y. Prevalence of osteoporosis in China: a meta-analysis and systematic review. *BMC Public Health.* 2016;16(1):1-11. doi:10.1186/S12889-016-3712-7
 8. Goldstein MF, Fallon JJ, Harning R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. *Chest.* 1999;116(6):1733-1749. doi:10.1378/chest.116.6.1733
 9. Graat-Verboom L, Van Den Borne BEEM, Smeenk FWJM, Spruit MA, Wouters EFM. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):561-568. doi:10.1002/jbmr.257
 10. JA K, H J, A O, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):893-899. doi:10.1359/JBMR.040134
 11. TP van S, HG L, C C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13(10):777-787. doi:10.1007/S001980200108

Abstract

STUDY ON RATE AND RISK FACTOR OF OSTEOPOROSIS AMONG COPD PATIENT AT COPD OUTPATIENT CLINIC BACH MAI HOSPITAL

Objectives: To determine the frequency of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at the COPD outpatient clinic of Bach Mai hospital and evaluate risk factors of osteoporosis in these patients.

Subjects: A cross-sectional study on out-patients diagnosed with stable COPD managed at the outpatient clinic of Bach Mai hospital from October 2019 to October 2020 who agreed to participate in the study.

Method: Cross-sectional study. We collected variables and measured the patient's bone density, then used statistical hypothesis testing to show the rate of osteoporosis and assess the risk factors associated with osteoporosis in COPD patients.

Results: The average T-score at the femoral neck is -1.58, the proportion of patients with a T-score $\leq$ -2.5 at this location is 23.3%. The average T-score at the lumbar spine is -1.87 and the

number of patients with a T-score ≤ -2.5 accounted for 35%. Based on T-scores at both sites, the percentage of patients with osteoporosis was 38.33%, and the percentage of patients with decreased bone density was 41.67%. Patients who used systemic corticosteroids were 9.72 times more likely to develop osteoporosis than patients who did not use them.

Conclusions: Patients with COPD have higher rates of osteoporosis as well as decreased bone density than in the community. The use of systemic corticosteroids increases the risk of osteoporosis significantly. Therefore, risk assessment and early screening for osteoporosis in patients with COPD should be particularly recommended for prompt treatment, and the benefits and risks of systemic corticosteroid using should be weighed in these patients.

Keywords: *Osteoporosis, chronic obstructive pulmonary disease.*

THỰC TRẠNG QUẢN LÝ HEN TẠI ĐƠN VỊ QUẢN LÝ BỆNH PHỔI MẠN TÍNH BỆNH VIỆN PHỔI THANH HÓA

Đỗ Thu Huyền¹

Nguyễn Đức Nghĩa^{1,2}

Lê Thị Tuyết³

Đào Thanh Bình³

LêBAT Tân⁴

Vũ Văn Giáp^{1,2}

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện Bạch Mai

³ Bệnh viện Phổi Thanh Hóa

⁴ Bệnh viện Tâm thần Thanh Hoá

Tác giả chịu trách nhiệm:

Đỗ Thu Huyền

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dohuyen02091995@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/09/2021

Ngày phản biện: 28/10/2021

Ngày đồng ý đăng: 03/11/2021

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thực trạng quản lý hen tại đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính bệnh viện Phổi Thanh Hóa.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Bệnh nhân đã được chẩn đoán hen và đang quản lý tại đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính, Bệnh viện Phổi Thanh Hóa từ tháng 8/2020 đến tháng 4/2021. Nghiên cứu mô tả cắt ngang, kết hợp nghiên cứu định tính và định lượng. Bệnh nhân được đánh giá tại 2 thời điểm: nhận vào nghiên cứu và sau 6 tháng.

Kết quả: Nghiên cứu trên 39 bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân kiểm soát hen hoàn toàn sau 6 tháng quản lý theo GINA 2020 và thang điểm ACT lần lượt là 30,8% và 35,9%, tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm nhận vào nghiên cứu. Khoảng 1/3 số bệnh nhân sử dụng ống hít thuốc không đúng cách và 1/2 số bệnh nhân không tái khám định kỳ hàng tháng. Các lý do dẫn đến quản lý hen kém bao gồm: rào cản trong quản lý cuộc sống hàng ngày; kiến thức và kỹ năng kém liên quan đến quản lý hen; thiếu hỗ trợ để tiếp cận các dịch vụ y tế.

Kết luận: Tỷ lệ bệnh nhân hen đạt kiểm soát hoàn toàn sau 6 tháng quản lý tại đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính, bệnh viện Phổi Thanh Hóa tăng so với thời điểm ban đầu.

Từ khóa: quản lý hen; đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản là một bệnh mạn tính đường hô hấp thường gặp ở Việt Nam. Trên toàn cầu, có 272,68 triệu trường hợp mắc bệnh (3,57% tổng dân số) với 490.000 ca tử vong mỗi năm [1]. Năm 2009, nghiên cứu tại Việt Nam báo cáo tỷ lệ mắc hen là 4,1% [2]. Bệnh hen chiếm 1% gánh nặng bệnh tật. Chi phí của bệnh hen có thể ngang bằng với cả bệnh lao và HIV/AIDS cộng lại [3]. Bệnh hen liên quan đến các yếu

tố môi trường và có thể phòng ngừa được. Tuy nhiên, trên thực tế, việc quản lý hen vẫn còn nhiều hạn chế. Một nghiên cứu cắt ngang trên 3630 bệnh nhân hen từ 12 tuổi trở lên ở khu vực Châu Á - Thái Bình Dương, cho thấy chỉ có 7,6% bệnh nhân được khảo sát có bệnh hen được kiểm soát hoàn toàn theo hướng dẫn của GINA [4].

Một phân tích có hệ thống của 20 nghiên cứu liên quan đến 81.746 bệnh nhân từ năm

2000 đến năm 2012 [5], cho thấy các chương trình quản lý bệnh mạn tính đã cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân hen người lớn. Tại Việt Nam, đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính đã được thành lập để quản lý bệnh hen cho cả bệnh nhân nội trú và ngoại trú, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá thực trạng quản lý hen tại đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính bệnh viện Phổi Thanh Hóa.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, kết hợp nghiên cứu định tính và định lượng.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Từ tháng 8/2020 đến tháng 4/2021 tại đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính, bệnh viện Phổi Thanh Hóa.

Đối tượng nghiên cứu

Dữ liệu của bệnh nhân được lấy từ hồ sơ bệnh án để xác định tính đủ điều kiện của những người tham gia nghiên cứu. Tất cả bệnh nhân (i) từ 18 tuổi trở lên; (ii) được chẩn đoán hen theo GINA 2020; và (iii) đã ký thỏa thuận đồng ý tham gia để tài; đã đủ điều kiện nhận vào nghiên cứu này. Bệnh nhân (i) có khả năng nhận thức hạn chế; (ii) trong tình trạng bệnh cấp cứu; và (iii) mắc các bệnh lý hô hấp đồng thời có thể ảnh hưởng đến các triệu chứng và kiểm soát hen như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, giãn phế quản, lao phổi và bệnh hô hấp cấp tính như viêm phổi đã bị loại khỏi nghiên cứu.

Cỡ mẫu, chọn mẫu

Tất cả bệnh nhân đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ, tổng số 39 bệnh nhân đã được lựa chọn trong thời gian thu thập dữ liệu tại đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính bệnh viện Phổi Thanh Hóa.

Nội dung nghiên cứu

Gồm (I) đặc điểm chung người bệnh; (II) các đặc điểm liên quan đến bệnh hen; và (III) hiệu quả kiểm soát hen theo GINA 2020 và thang điểm ACT [6].

Kỹ thuật, công cụ và thu thập số liệu

Dữ liệu định lượng được thu thập theo bệnh án nghiên cứu thống nhất, tại 2 thời điểm: nhận vào nghiên cứu và sau 6 tháng. Đối với phần định tính, một hướng dẫn phỏng vấn cấu trúc đã được các nhà nghiên cứu có kinh nghiệm trong lĩnh vực hen phát triển và xác nhận nhằm khám phá thêm trải nghiệm của bệnh nhân trong kiểm soát bệnh.

Xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu định lượng được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm SPSS phiên bản 26. Thống kê mô tả được sử dụng. Test Kappa đánh giá độ tin cậy và tính nhất quán giữa các thang đo khác nhau về hiệu quả quản lý hen. Phân tích nội dung sử dụng phương pháp Krippendorff đã được áp dụng để phân tích dữ liệu định tính.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng Khoa học và Đạo đức của trường Đại học Y Hà Nội thông qua.

3. KẾT QUẢ

Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

Bảng 1 cho thấy những người tham gia chủ yếu dưới 65 tuổi, nam nhiều hơn nữ. Khoảng 1/3 người bệnh bị thừa cân với BMI ≥ 23 (33,4%). Chỉ có 1 người bệnh vẫn hút thuốc (2,6%) trong khi hơn 50% bệnh nhân trả lời là không bao giờ hút thuốc. 53,8% người bệnh bị viêm mũi dị ứng (n = 21).

Bảng 1. Đặc điểm chung của các đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n=39	Tỷ lệ (%)
Tuổi	<65	30	76,9
	65	9	23,1
Giới	Nam	22	56,4
	Nữ	17	43,6
Chỉ số khối cơ thể BMI (kg/m2)	< 23	26	56,6
	≥ 23	13	33,4
Tình trạng hút thuốc	Đang hút	1	2,6
	Đã từng hút	17	43,6
	Không hút	21	53,8
Tình trạng dị ứng	Không	7	17,9
	Có	32	82,1
	Có	18	46,2
Viêm mũi dị ứng	Không	18	46,2
	Có	21	53,8

Thực trạng quản lí hen tại đơn vị quản lí bệnh phổi mạn tính bệnh viện Phổi Thanh Hóa

Bảng 2. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng và điều trị, theo dõi hen tại đơn vị quản lí bệnh phổi mạn tính bệnh viện Phổi Thanh Hóa

Đặc điểm		(n=39)	Tỷ lệ (%)
Tần suất ho	Không	4	10,3
	Thỉnh thoảng (<2 lần/tuần)	30	76,9
	Thường xuyên (2 lần/tuần)	5	12,8
Tần suất khò khè	Không	7	17,9
	Thỉnh thoảng (<2 lần/tuần)	27	69,3
	Thường xuyên (2 lần/tuần)	5	12,8
Khó thở	Không	8	20,5
	Có	31	79,5
	5 năm	19	48,7
Đợt kịch phát hen trong 12 tháng qua	Không	21	53,8
	Có	18	46,2

Mức độ nặng của hen	Nhẹ		12	30,7
	Trung bình		4	10,3
	Nặng		23	59
Bậc điều trị	Bậc 3		14	35,9
	Bậc 4		5	12,8
	Bậc 5		20	51,3
Kỹ thuật dùng ống hít thuốc	Sai	Tổng	12	30,8
		Bình xịt định liều (pMDI)	8	66,6
		Bình hít bột khô	4	33,4
	Đúng		27	69,2
Tuân thủ tái khám định kỳ hàng tháng trong 12 tháng qua	Không		21	53,8
	Có		18	46,2

Bảng 2, cho thấy hầu hết bệnh nhân bị ho, thở khò khè mỗi tuần một lần (tương ứng là 76,9% và 69,3%) trong khi 80% bệnh nhân phàn nàn về triệu chứng khó thở. Khoảng 1/2 người bệnh (46,2%) vẫn bị ít nhất một đợt kịch phát hen trong vòng 12 tháng qua. Tất cả bệnh nhân

được điều trị phác đồ từ bậc 3 trở lên, trong khi 30,7% được chẩn đoán hen ở mức độ nhẹ. Kết quả nghiên cứu cho thấy 30,8% các trường hợp được quan sát sử dụng không đúng cách ống hít thuốc, trong đó chủ yếu là bình xịt định liều PMDI.

Bảng 3. Hiệu quả kiểm soát hen theo GINA 2020 và thang điểm ACT sau 6 tháng theo dõi

n=39		Mức độ kiểm soát hen tại thời điểm nhận vào nghiên cứu		Mức độ kiểm soát hen sau 6 tháng quản lý		Test Kappa	
		Tỷ lệ (%)	n=39	Tỷ lệ (%)	Giá trị Kappa	Giá trị p	
Thang điểm ACT	Không kiểm soát (ACT ≤ 19)	28	71,8	8	23,1	0,08	0,25
	Kiểm soát 1 phần (ACT = 20-24)	11	28,2	17	46,2		
	Kiểm soát hoàn toàn (ACT = 25)	0	0	14	35,9		
GINA 2020	Không kiểm soát	26	66,7	9	20,5	0,11	0,2
	Kiểm soát 1 phần	13	33,3	18	43,6		
	Kiểm soát hoàn toàn	0	0	12	30,8		

Bảng 3 cho thấy, với giá trị $p > 0,05$, test Kappa cho thấy tỷ lệ bệnh nhân không kiểm soát được, kiểm soát 1 phần và kiểm soát hoàn toàn bệnh hen thay đổi theo xu hướng tích cực có ý nghĩa thống kê ở thời điểm theo dõi sau 6 tháng so với khi nhận vào nghiên cứu.

Các lý do dẫn đến không kiểm soát được hen

Rào cản trong quản lý cuộc sống hàng ngày: Thường xuyên tiếp xúc với khói bụi, khói thuốc lá, khiến tình trạng bệnh hen trở nên trầm trọng hơn. Một người phụ nữ 68 tuổi than phiền: “Các bác sĩ khuyên tôi nên tránh khói thuốc. Tuy nhiên, chồng tôi chỉ bỏ được vài ngày rồi đầu lại vào đây”. Vì nông nghiệp là nghề đem lại nguồn thu nhập chính cho những người sống ở nông thôn nên việc tránh tiếp xúc các loại vật nuôi là không khả thi đối với người bệnh. Một phụ nữ làm nông nghiệp đã chia sẻ: “Tôi mà không nuôi chó, mèo, lợn, gà thì lấy gì mà sống hả cô?”.

Kiến thức và kỹ năng kém liên quan đến quản lý bệnh hen: Sử dụng ống hít thuốc đúng cách được coi là kỹ năng cần thiết đối với bệnh nhân hen, tuy nhiên, không phải bệnh nhân nào cũng có thể sử dụng những dụng cụ này đúng cách. Dù đã được bác sĩ hướng dẫn nhưng một bệnh nhân 65 tuổi vẫn tỏ ra lúng túng khi được yêu cầu thực hiện lại các thao tác. Bà cụ nói rằng: “Tôi không thể nhớ được các bước để dùng cái ống này dù tháng nào đi khám bác sĩ cũng hướng dẫn cho tôi, nó quá phức tạp và khó nhớ”.

Thiếu hỗ trợ để tiếp cận các dịch vụ chăm sóc sức khỏe: Khoảng cách địa lý vẫn là vấn đề khó khăn đối với người bệnh sống ở khu vực nông thôn trong việc tiếp cận các dịch vụ y tế. Một số bệnh nhân sống cách bệnh viện Phổi Thanh Hóa hơn 100 km, điều này khiến họ khó có thể sắp xếp công việc để đi khám bệnh hàng tháng. Một bệnh nhân đã chia sẻ rằng: “Lần nào

đi khám tôi cũng phải mất vài ngày để thu xếp công việc, dậy sớm từ 3-4 giờ sáng, bắt mấy lượt xe mới đến được đây đấy cô ạ.” Nhiều bệnh nhân nhận gặp phải khó khăn trong vấn đề chuyển bảo hiểm y tế từ tuyến cơ sở khám chữa bệnh ban đầu đến đơn vị quản lý bệnh hen. Một bệnh nhân nam đã chia sẻ kinh nghiệm của mình rằng: “Ở bệnh viện huyện chỗ tôi ở cũng có các loại thuốc như trên này nhưng từ khi có phòng quản lý hen ở đây, tôi được quản lý theo dõi hàng tháng và bệnh đã tốt lên nhiều. Tuy nhiên, tôi phải mất hàng tuần mới có thể xin được giấy chuyển bảo hiểm y tế đúng tuyến đến đây.”

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu, bệnh nhân chủ yếu dưới 65 tuổi với tuổi trung bình là $56 \pm 11,4$ tuổi, tương tự như nghiên cứu của Gebremariam và cộng sự được tiến hành ở Ethiopia, nơi những người trẻ tuổi, là những đối tượng mục tiêu cho các chương trình tầm soát hen [7]. Về giới, bệnh hen phổ biến ở nam giới hơn nữ giới, phù hợp với nghiên cứu của Trần Thị Lý [8] với 76,6% nam và 23,4% nữ. Có thể do thói quen hút thuốc của nam giới Việt Nam phổ biến hơn nữ giới. Mặc dù hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu này có BMI < 23 (56,6%), cần lưu ý, việc giảm cân ít nhất 5% giúp cải thiện đáng kể kiểm soát hen [9]. Giảm tiếp xúc với khói thuốc thụ động giúp cải thiện việc kiểm soát hen và giảm tỷ lệ nhập viện ở người lớn và trẻ em [10]. Nhiều nghiên cứu trên toàn cầu cũng cho biết tiền sử bản thân bị dị ứng với bất kỳ dị nguyên nào hoặc mắc bệnh viêm mũi dị ứng đi kèm là các yếu tố làm tăng mức độ nghiêm trọng của tình trạng hen [11,12].

Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu vẫn gặp phải các triệu chứng chung của bệnh như ho, khò khè, khó thở. Nghiên cứu của Gebremariam và cộng sự cho kết quả tương tự với 57,7% bệnh nhân có các triệu chứng ban ngày như thở khò khè hoặc khó thở hơn hai lần mỗi tuần [7].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hiệu quả quản lý hen của đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính tại bệnh viện Phổi Thanh Hóa thể hiện qua việc giảm số ca không kiểm soát và tăng số ca kiểm soát hoàn toàn và kiểm soát một phần. Phát hiện này phù hợp với nghiên cứu của Trần Thị Lý [8] chỉ ra bệnh nhân sau quản lý hen đã cải thiện điểm ACT lần lượt là 2,1 điểm, 3,4 điểm và 4 điểm sau 6 tháng, 12 tháng và 24 tháng. Nghiên cứu của Line Guénette và cộng sự (2015) cho thấy sự cải thiện trong kiểm soát hen và tuân thủ ICS ở bệnh nhân sau quản lý 12 tháng [13]. Điều này có thể do bệnh nhân hen được theo dõi bởi các bác sĩ chuyên khoa có thể được giáo dục sức khỏe tốt hơn về tình trạng của họ, giúp kiểm soát bệnh tốt hơn so với những bệnh nhân được điều trị tại cơ sở chăm sóc sức khỏe ban đầu [14]. Sự cải thiện không chỉ được thể hiện ở thang điểm ACT mà còn ở phân loại GINA 2020. Sự thống nhất của hai thang đo này trong việc đánh giá kiểm soát hen đã được xác nhận trong nghiên cứu của Nguyễn Việt Nhung và cộng sự [6].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự không thống nhất giữa phác đồ bậc điều trị theo GINA 2020 và mức độ nặng của hen, có 30,7% bệnh nhân hen nhẹ được phân loại theo triệu chứng, tuy nhiên, tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều được điều trị theo phác đồ bậc 3 trở lên. Điều này có thể do bệnh nhân không được xem xét giảm bậc điều trị mặc dù đã đạt được kiểm soát triệu chứng tốt hơn sau 3 - 6 tháng, hoặc bệnh nhân đã được thử nghiệm giảm bậc nhưng không thành công vì giảm liều ICS đồng thời hoặc ngừng LABA làm tăng nguy cơ các đợt cấp và nguy cơ nhập viện [15,16].

Việc sử dụng ống hít không đúng cách thường được quan sát thấy ở những người tham gia nghiên cứu của chúng tôi. Một phân tích tổng hợp gần đây đã phát hiện ra rằng

tần suất các lỗi dùng ống hít không đổi trong hơn 40 năm [17]. Theo Sanchis J. và cộng sự, có bằng chứng chắc chắn rằng kỹ thuật hít không đúng đang phổ biến, với 30% bệnh nhân thể hiện kỹ thuật kém và cần phải xem xét lại [18]. Các rào cản bệnh nhân tiếp cận với các dịch vụ y tế đóng một vai trò quan trọng trong quản lý hen. Khoảng cách địa lý được bệnh nhân cho là cản trở quan trọng nhất để tiếp cận dịch vụ y tế và tái khám [19,20]. Trong một nghiên cứu trên 623 bệnh nhân mắc bệnh hen, 178 (28,6%) trong số họ không đi khám sức khỏe theo lịch trình; nguyên nhân phổ biến nhất được tìm thấy là do khoảng cách từ nhà đến cơ sở y tế quá xa, chiếm 75,5% [14]. Ngoài ra, vấn đề khó khăn trong xin giấy chuyển bảo hiểm y tế đúng tuyến cũng là một trong những lý do khiến người bệnh không thể tái khám định kỳ.

Hạn chế của nghiên cứu: Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện vào thời điểm bùng phát dịch bệnh covid 19 trên toàn thế giới do đó số lượng bệnh nhân nghiên cứu còn khá ít. Vì vậy cần có các nghiên cứu quy mô lớn hơn để đánh giá hiệu quả quản lý tại đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính Thanh Hóa.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân hen đạt kiểm soát hoàn toàn sau 6 tháng quản lý tại đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính bệnh viện Phổi Thanh Hóa cải thiện tốt hơn so với thời điểm ban đầu. Những lý do hàng đầu khiến kiểm soát hen kém bao gồm tiếp xúc thường xuyên với chất gây dị ứng, sử dụng ống hít thuốc không đúng cách và vấn đề quản lý hen chưa được tuân thủ theo khuyến cáo của GINA.

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin cảm ơn Trường Đại học Y Hà Nội; Ban lãnh đạo cùng toàn bộ tập thể y bác sĩ bệnh viện Phổi Thanh Hóa đã ủng hộ và tạo điều kiện cho chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide asthma epidemiology: insights from the Global Health Data Exchange database. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jan;10(1):75-80.
2. Đinh Ngọc Sỹ, Nguyễn Viết Nhung và cộng sự. Dịch tễ học bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) ở Việt Nam và các biện pháp dự phòng, điều trị. *Đề tài cấp nhà nước*, mã số KC.10.02/06-10
3. Lai C, Kim Y, Kuo S, et al. Cost of asthma in the Asia-Pacific region. *European Respiratory Review*. 2006;15(98):10-6.
4. Laura S. Gold, Phillip Thompson, Sundeep Salvi, et al. Level of asthma control and health care utilization in Asia-Pacific countries. *Respiratory Medicine*. 2014; 108 (2): 271-277
5. Peytremann-Bridevaux I, Arditi C, Gex G, et al. Chronic disease management programs for adults with asthma Cochrane Database of Systematic Reviews. *John Wiley & Sons*. 2015; Ltd (5): 1465- 1858.
6. Nguyen Viet Nhung, Chavannes N, Le Thi Tuyet Lan, et al. The Asthma Control Test (ACT) as an alternative tool to Global Initiative for Asthma (GINA) guideline criteria for assessing asthma control in Vietnamese outpatients. *Primary Care Respiratory Journal*. 2012;21(1):85-9.
7. Gebremariam TH, Binegdie AB, Mitiku AS, et al. Level of asthma control and risk factors for poor asthma control among clinic patients seen at a Referral Hospital in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC research notes*. 2017;10(1):1-6.
8. Trần Thị Lý, Lê Văn Hợi, Đinh Ngọc Sỹ. Thực trạng và một số yếu tố liên quan đến việc sử dụng dịch vụ quản lý, chăm sóc người bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở một số đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính năm 2016- 2017. *Tạp chí Y học Thực hành*, số 10, tập 1083, 2018
9. Ma J, Strub P, Xiao L, et al. Behavioral weight loss and physical activity intervention in obese adults with asthma. A randomized trial. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(1):1-11.
10. Tiotiu A, Ioan I, Wirth N, et al. The Impact of Tobacco Smoking on Adult Asthma Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):992.
11. Ritz T, Bobb C, Griffiths C, et al. Predicting asthma control: the role of psychological triggers. *Allergy & Asthma Proceedings*; 2014.
12. Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy*. 2017;72(2):207-20.
13. Line Guénette, BPharm, Marie-Claude Breton, et al. Effectiveness of an asthma integrated care program on asthma control and adherence to inhaled corticosteroids. *Journal of Asthma*, 2015; 52(6): 638-645.
14. Jonathan D. Campbell. Implications for Asthma Treatment Strategies in Managed Care. *Asthma Therapy and Their Impact on Managed Care*. 2017; 23: S12-S19.
15. Rogers L, Sugar EA, Blake K, et al. Step-down therapy for asthma well controlled on inhaled corticosteroid and long-acting beta-agonist: A randomized clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6:633-43.e1. 275.
16. Rank MA, Hagan JB, Park MA, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:724-9.

17. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulmonary Medicine*. 2006;6(1):1-7.
18. Sanchis J, Gich I, Pedersen S, et al. Systematic review of errors in inhaler use: has patient technique improved over time? *Chest*. 2016;150(2):394-406.
19. Buzza C, Ono SS, Turvey C, et al. Distance is relative: unpacking a principal barrier in rural healthcare. *Journal of general internal medicine*. 2011;26(2):648.
20. Mayer CM, Owaraganise A, Kabami J, et al. Distance to clinic is a barrier to PrEP uptake and visit attendance in a community in rural Uganda. *Journal of the International AIDS Society*. 2019;22(4):e25276.

Abstract

THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF THE ASTHMA MANAGEMENT PROGRAM AT THE CHRONIC LUNG DISEASE MANAGEMENT UNIT (CMU) OF THANH HOA LUNG HOSPITAL

Objectives: To assess the current status of asthma management in the chronic lung disease management unit (CMU) in Thanh Hoa Lung Hospital.

Subjects and research methods: The patient was diagnosed with asthma and is being managed at CMU in Thanh Hoa Lung Hospital from August 2020 to April 2021. A mixed method involving both quantitative surveys and qualitative interviews was applied in this study. Patients were assessed over 6 months.

Results: Thirty-nine patients were included in the study. The percentage of patients achieving controlled asthma according to GINA 2020 and ACT was 30.8% and 35.9%, respectively, increased compared to that at the start of the management. About one third of the patients used the inhaler incorrectly and half of the patients did not comply with monthly health check-up appointments. The reasons for non-adherence of treatment included barriers in management of daily life; poor knowledge and skills related to asthma management; lack of support to access healthcare services.

Conclusion: The number of patients with complete asthma control after 6 months of management at the CMU in Thanh Hoa Lung Hospital increased compared to that at the start of the management

Keywords: *Asthma management; chronic lung disease management unit (CMU).*

THỂ LỆ, CÁCH THỨC TRÌNH BÀY BÀI BÁO

Tạp chí Y học Lâm sàng (TCYHLS) thuộc Bệnh viện Bạch Mai xuất bản 08 số/năm; 06 số tiếng Việt và 02 số tiếng Anh (không bao gồm các số phụ trương), mỗi số có 76 trang. Tạp chí sẽ đăng các công trình nghiên cứu về y học lâm sàng, dược học, y sinh học và y xã hội học và các bài tổng quan những thông tin Y - Dược trong nước và quốc tế.

A. Các bài báo nghiên cứu khoa học

1. Hình thức của một bài báo

Các bài báo được gửi đăng trên tạp chí cần viết theo Time New Roman Microsoft® Office Word, cỡ chữ 12, khoảng cách dòng là 1,5. Mỗi bài báo không quá 4.000 từ bao gồm các bảng, biểu đồ, hình ảnh minh họa và tài liệu tham khảo. Chữ viết tắt cần được chú thích trong ngoặc đơn.

2. Cấu trúc và trình bày một bài báo

2.1. Tiêu đề: Tiêu đề bài báo cần ngắn gọn, súc tích và đầy đủ thông tin, dưới 50 từ không kèm chữ viết tắt và các từ đồng nghĩa không chuẩn mực.

2.2. Trang bìa: Trang bìa cần có đầy đủ họ tên của các tác giả và địa chỉ cơ quan công tác. Cần ghi rõ địa chỉ, email, fax và số điện thoại liên hệ của tác giả chính.

2.3. Tác giả: Những người tham gia chính trong bài báo cần được đưa vào danh sách các tác giả. Viết đầy đủ họ tên các tác giả theo cách viết tiếng Việt. Thứ tự của các tác giả cần phải được thoả thuận giữa các tác giả tùy theo sự đóng góp của họ trong bài báo.

2.4. Tóm tắt (tiếng Việt và tiếng Anh): Không quá 250 từ, bao gồm: mục tiêu, đối tượng, phương pháp, kết quả và kết luận.

Từ khoá: sử dụng từ có nội dung chính trong nghiên cứu, tối đa là 6 từ hoặc cụm từ.

2.5. Nội dung:

Đặt vấn đề: Nêu bật lý do tại sao cần nghiên cứu, nêu rõ vấn đề nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam. Viết rõ mục tiêu nghiên cứu.

Đối tượng và phương pháp: Cần nêu rõ đối tượng và phương pháp tiến hành nghiên cứu để đọc giả hiểu rõ quá trình nghiên cứu. Những quy trình và kỹ thuật mới lần đầu tiên được áp dụng trong nghiên cứu cần mô tả chi tiết và đầy đủ, có trích dẫn tài liệu gốc. Nêu rõ tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu, thiết kế, cỡ mẫu và chọn mẫu, quy trình quản lý và phân tích số liệu và vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.

Kết quả: Trình bày các kết quả chính. Bảng, biểu đồ và hình ảnh cần được trình bày rõ, dễ hiểu và chú thích ngắn gọn. Nên trình bày bảng, biểu và hình ảnh đi cùng với mô tả bằng văn viết.

Bàn luận: Bàn luận cần chính xác và tập trung vào phiên giải kết quả đã thu được, so sánh với các nghiên cứu trước đó trong và ngoài nước.

Kết luận: Cần ngắn gọn, tổng hợp và không liệt kê lại kết quả nghiên cứu.

Tài liệu tham khảo: Tài liệu tham khảo mới và cập nhật, liên quan chặt chẽ đến vấn đề

nghiên cứu. Tài liệu tham khảo cần được thu thập và trích dẫn theo thứ tự. Không sử dụng website như tài liệu tham khảo. Một tài liệu tham khảo được trình bày như sau: họ và tên các tác giả được viết đầy đủ (nếu tác giả là người nước ngoài thì trình bày theo thứ tự: họ viết đầy đủ, tên đệm và tên gọi viết tắt), năm xuất bản, tên bài báo, tên tạp chí (in nghiêng), tập (số), trang. Nếu bài báo có nhiều tác giả, chỉ ghi tên 03 tác giả đầu và cộng sự.

Xung đột về quyền lợi: Bài báo gửi đăng cần nêu rõ không có xung đột về quyền lợi của các tác giả. Xung đột về quyền lợi có thể bao gồm về tài chính, cơ quan, vấn đề nghiên cứu cũng như về con người.

B. Bài tổng quan:

Bài viết không quá 5 trang (kể cả bảng biểu và hình ảnh minh họa). Có tóm tắt tiếng Việt và tiếng nước ngoài (có cả tên bài bằng tiếng nước ngoài). Tài liệu tham khảo: Không quá 10 tài liệu và phải trích dẫn vào trong bài viết theo đúng qui định.

Đồng nghiệp ở tuyến cơ sở (tuyến quận, huyện, phường, xã) là bạn đọc trọng tâm của Tạp chí. Bài viết nên đi thẳng vào vấn đề mà độc giả quan tâm (bao gồm các chuyên đề thời sự, các kiến thức mới, các kỹ thuật tiên tiến, giáo dục thường xuyên, ca lâm sàng, thiết kế nghiên cứu) với phương châm tư vấn hoặc trao đổi chuyên môn. Bài viết nên có hình ảnh minh họa.

C. Bài dịch:

Tác giả dịch cần phải Việt hóa toàn bộ bài dịch theo văn phong Việt Nam, những cụm từ, danh từ về chuyên môn phải viết kèm với từ dịch. Tác giả dịch phải cung cấp nguyên bản của bài viết. Nêu rõ nguồn gốc của bài dịch (nguồn cung cấp, tác giả, ngày tháng được đăng tải). Tên của tác giả dịch

D. Thể lệ gửi đăng và qui trình bình duyệt

1. Thể lệ gửi đăng bài báo:

Gửi bài báo đến địa chỉ: Văn phòng Tạp chí Y học Lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai, số 78, Đường Giải phóng, Quận Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam; Điện thoại liên hệ: 04.38689654; Email: tcyhbvbm@yahoo.com.vn.

Những yêu cầu khi gửi đăng bài:

Trong 01 số thường kỳ, một tác giả đứng tên không quá 03 bài (chỉ được đứng tên chính 01 bài). Trong số chuyên đề một tác giả đứng tên không quá 5 bài (đứng tên chính tối đa 02 bài).

2. Qui trình bình duyệt: Đầu tiên, tất cả các bài báo đều được ban biên tập xem xét để đảm bảo các bài báo theo đúng quy định của Tạp chí Y học Lâm sàng và chất lượng khoa học trước khi gửi cho các nhà khoa học bình duyệt. Quá trình bình duyệt được hai nhà khoa học độc lập thực hiện. Sau khi bài báo đã đảm bảo về mặt chất lượng (khoảng 2 tháng), bài báo sẽ được sửa chữa và bản bông sẽ được gửi lại cho tác giả xem lại trước khi xuất bản.

E. Sửa chữa:

Nếu các tác giả của bài báo đã xuất bản phát hiện được các lỗi trong bài báo, cần liên hệ với Tòa soạn để sửa chữa.

Tác giả của bài báo chịu trách nhiệm trước Ban biên tập, ý kiến của độc giả và quy định của Luật báo chí về bản quyền và quyền lợi giữa các bên.

