



TẠP CHÍ

ISSN: 1859-3593

Y HỌC LÂM SÀNG

Số 109 (07 - 2019) JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE

- Vai trò của nội soi phế quản sau phẫu thuật ghép phổi từ người cho chết não

(Trang 1)

- Gây mê trong nội soi phế quản ống mềm

(Trang 18)

- Chẩn đoán và điều trị hen khó trị và hen nặng ở người trưởng thành và trẻ vị thành niên

(Trang 23)

TẠP CHÍ Y HỌC LÂM SÀNG

TỔNG BIÊN TẬP
Nguyễn Quốc Anh

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP THƯỜNG TRỰC
Đỗ Doãn Lợi

PHÓ TỔNG BIÊN TẬP
Ngô Quý Châu - Phạm Minh Thông - Mai Trọng Khoa

BAN BIÊN TẬP

Nguyễn Đạt Anh
Bùi Tuấn Anh
Nguyễn Gia Bình
Đỗ Duy Cường
Nguyễn Tiến Dũng
Nguyễn Hữu Dũng
Lê Công Định
Nguyễn Thế Hào
Trần Hiếu Học

Dương Đức Hùng
Nguyễn Văn Hùng
Nguyễn Việt Hùng
Phạm Mạnh Hùng
Nguyễn Văn Hưng
Phạm Bá Nha
Nguyễn Văn Nhường
Đoàn Mai Phương
Nguyễn Doãn Phương

Nguyễn Hoàng Phương
Vũ Trường Khanh
Lương Tuấn Khanh
Trần Nhân Thắng
Lê Văn Thính
Chu Thị Tuyết
Đỗ Gia Tuyển
Nguyễn Khoa Diệu Vân
Phạm Quang Vinh

BAN CỐ VẤN

Ngô Quý Châu
Nguyễn Ngọc Hiền
Trần Thuý Hạnh
Trần Quy
Trần Ngọc Ân
Nguyễn Thị Dụ

Vũ Văn Đính
Lê Đức Hình
Phạm Gia Khải
Nguyễn Nguyên Khôi
Trần Viết Nghị
Nguyễn Khánh Trạch

Nguyễn Lân Việt
Nguyễn Vượng
Nguyễn Ngọc Bích
Đào Văn Long
Phạm Thiện Ngọc
Ngô Văn Toàn
Vũ Tiến Dũng

BAN THƯ KÝ

Nguyễn Thị Lan Anh, Lê Anh Thư, Nguyễn Quốc Tuấn, Lê Xuân Định

TRỤ SỞ: Tầng 1, Nhà P, Bệnh viện Bạch Mai, số 78 đường Giải Phóng, Đống Đa, Hà Nội.

Điện thoại: 0243 8689654; Email: tcyhbvbm@yahoo.com.vn; Website: www.bachmai.gov.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

➔ **Diễn đàn y học/Review articles**

1. Vai trò của nội soi phế quản sau phẫu thuật ghép phổi từ người cho chết não 1
 Role of bronchoscopy post lung transplant surgery from brain death donors
Vũ Văn Thôi, Nguyễn Hữu Ước, Phạm Tiến Quân, Vũ Văn Giáp, Ngô Quý Châu
2. Vai trò con đường tín hiệu PD-1/PD-L1 trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) 9
 The role of pd-1/pd-l1 signal pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC)
Nguyễn Thị Phụng
3. Chuyển dạng ung thư phổi tế bào nhỏ ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR
 kháng thuốc TKI: một vấn đề chưa được làm rõ 14
 Small cell lung cancer transformed from adenocarcinoma with egfr mutations resisted to TKI:
 an issue has not been clarified
Phạm Văn Luận, Nguyễn Đình Tiến
4. Gây mê trong nội soi phế quản ống mềm 18
 Anesthesia in flexible bronchoscopy
Hashimoto Masao
5. Chẩn đoán và điều trị hen khó trị và hen nặng ở người trưởng thành và trẻ vị thành niên 23
 Diagnosis and management of difficult-to-treat and severe asthma in adults and adolescences
Lê Thị Tuyết Lan
6. Băng chéo động mạch phổi trái phổi hợp chít hẹp khí quản 26
 A case report of left pulmonary artery sling with trachea stenosis
Nguyễn Chi Lăng, Nguyễn Thị Ngoạn, Nguyễn Đức Khôi, Cung Văn Công, Nguyễn Lê Nhật Minh
7. Báo cáo trường hợp ca bệnh: Thoái hóa dạng bột ở khí phế quản 31
 Tracheobronchial amyloidosis: a case report
Khổng Thị Thanh Tâm, Vũ Khắc Đại
8. Phình động mạch phổi lớn: thông báo một trường hợp lâm sàng 37
 Large aneurysm of pulmonary: a case report
Phùng Duy Hồng Sơn, Nguyễn Hữu Ước

➔ **Nghiên cứu khoa học/Scientific articles**

9. Và β -lactam đơn trị liệu ở bệnh nhân viêm phổi mắc phải cộng đồng tại bệnh viện lao & bệnh phổi
 tỉnh Bình Định 43
 comparison of β -lactam and macrolide combination therapy versus β -lactam monotherapy
 in cap patients at Binh Dinh lung hospital
Huỳnh Đình Nghĩa
10. Đánh giá hiệu quả của corticoide khí dung liều cao và corticoide đường toàn thân trong xử trí
 cơn hen cấp ở trẻ em 51
 effective evaluation of high-dose nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid therapy
 for treatment of acute asthma in children
Nguyễn Mạnh Phú, Bùi Bình Bảo Sơn, Trần Duy Vĩnh
11. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chức năng hô hấp trong hen phế quản ở trẻ trên 5 tuổi 59
 Studying the clinical, subclinical characters and spirometry in children over 5 years old with asthma
Đỗ Thị Thái, Bùi Bình Bảo Sơn

12.	Đánh giá hiệu quả can thiệp trên bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại tỉnh Nghệ An Evaluating the effectiveness of therapeutic intervention counseling in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Nghe An province <i>Lê Nhật Huy, Chu Thị Hạnh, Dương Đình Chính</i>	66
13.	Đặc điểm lâm sàng, yếu tố nguy cơ và chất lượng cuộc sống theo các dạng phenotype hen phế quản ở trẻ dưới 5 tuổi Clinical characteristics and risk factors and the quality of life on asthma phenotypes in children under 5 years old <i>Nguyễn Tiến Dũng, Bùi Kim Thuận</i>	74
14.	Vai trò của chỉ số neutrophil/lymphocyte ở tế bào ngoại vi trong dự báo đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính Role of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease <i>Vũ Văn Thành</i>	83
15.	Ứng dụng điểm lao của rudolff để theo dõi điều trị bệnh nhân lao phổi người lớn tại Bệnh viện 74 trung ương Apply tuberculosis score of rudolf f for treatment monitoring of adult patients with pulmonary tuberculosis at 74 Central Hospital <i>Vũ Quang Diễm, Phùng Văn Nam</i>	90
16.	Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có di chứng lao phổi tại bệnh viện 74 trung ương Clinical and paraclinical of patients with chronic obstructive pulmonary disease have sequelae of pulmonary tuberculosis at the central 74 hospital <i>Nguyễn Kiến Doanh, Đỗ Xuân Hòa, Trần Hữu Thắng, Trần Thành Trung</i>	96
17.	Hiệu quả của phương pháp gây mê không đặt ống nội khí quản cho phẫu thuật lồng ngực có nội soi hỗ trợ Effective of non-intubated method in anesthesia for video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) <i>Trịnh Kế Điệp, Phạm Hữu Lư, Nguyễn Hữu Ước, Đỗ Danh Quỳnh</i>	103
18.	Đặc điểm vi khuẩn học trong đàm và bạch cầu ái toan trong máu trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở bệnh nhân có và không có di chứng lao phổi cũ Characteristics of bacteriology and blood eosinophils during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients with and without tuberculosis sequelae <i>Trương Hồng Nhật, Đỗ Thị Tường Oanh, Nguyễn Văn Thọ</i>	108
19.	Tỉ lệ mắc và mối liên quan với các yếu tố nguy cơ của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại tỉnh Vĩnh Phúc Prevalence and related with the risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in Vinh Phuc province <i>Đặng Văn Khoa, Trần Thành Trung, Vũ Quang Diễm, Đỗ Xuân Hòa, Nguyễn Kiến Doanh</i>	116
20.	Nhận xét kết quả nội soi màng phổi nội khoa trong chẩn đoán nguyên nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai The results of medical thoracoscopy in diagnosing the cause of exudative pleural effusion at the respiratory Center of Bach Mai Hospital <i>Cần Thị Hằng, Đoàn Thị Phương Lan</i>	124
21.	Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai Clinical, subclinical characteristics and treatment outcomes of invasive pulmonary fungal infection at respiratory Center- Bach Mai Hospital <i>Nguyễn Thị Như Quỳnh, Chu Thị Hạnh</i>	131

VAI TRÒ CỦA NỘI SOI PHẾ QUẢN SAU PHẪU THUẬT GHÉP PHỔI TỪ NGƯỜI CHO CHẾT NÃO

Nguyễn Hữu Ước¹, Vũ Văn Thời¹, Phạm Tiên Quân¹, Vũ Văn Giáp², Ngô Quý Châu²

TÓM TẮT

Nội soi phế quản là kỹ thuật sử dụng ống nội soi khí - phế quản quan sát bên trong đường dẫn khí nhằm mục đích chẩn đoán và điều trị. Trong môi trường ngoại lồng ngực, kỹ thuật ít được chỉ định, và chỉ cần làm 1 - 2 lần trong cả đợt điều trị, thường với 2 mục đích chính: chẩn đoán chấn thương khí - phế quản và hút đờm rãi chống xẹp phổi. Tuy nhiên, với bệnh nhân được ghép phổi từ người cho chết não thì lại hoàn toàn khác, nội soi phế quản đóng vai trò rất lớn và quan trọng trong suốt quá trình chẩn đoán và điều trị rất nhiều vấn đề khí - phế quản sau ghép phổi, được làm ít nhất 1 lần/ngày, kéo dài trong suốt nhiều tháng, bao gồm cả nội soi can thiệp (nong, đặt stents, cắt đốt các u hạt...). Nhân 1 trường hợp ghép phổi thành công tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, báo cáo này muốn chia sẻ một số kinh nghiệm về nội soi phế quản.

SUMMARY

ROLE OF BRONCHOSCOPY POST LUNG TRANSPLANT SUGERY FROM BRAIN DEATH DONORS

Bronchoscopy is a laparoscopic technique that uses a bronchoscope to look inside the airway for the purpose of diagnosis and treatment. In thoracic surgical field, this technique is rarely indicated and taked only 1-2 times in a cycle of treatment, normally with 2 main purposes: diagnosing tracheo-bronchial trauma and washing-sucking for lung collapse. However, it is completely different for patient with lung transplantation from brain death donor, bronchoscopy plays a very important role during the diagnosis and treatment for multi bronchial problems post transplant, indicated at least once a day, lasting for several months, included endoscopic interventions (dilatation with balloon, stenting, cutting of granulomas...). Multipling a successful lung transplant case at Viet Duc University Hospital, this report wants to share some experience of bronchoscopy.

Keywords: *bronchoscopy, lung transplant, brain death donors*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, trong vòng gần 20 năm qua, nhờ có những tiến bộ trong việc lựa chọn bệnh nhân, bảo quản mô tạng, kỹ thuật ghép, thuốc ức chế miễn dịch và chăm sóc đặc biệt sau ghép làm

tăng tỉ lệ sống sau ghép phổi từ 60% lên hơn 80% cho năm đầu tiên, số lượng ghép phổi trên thế giới từ gần 1000 ca / năm lên hơn 4000 ca / năm. Tuy nhiên, tỉ lệ tử vong sớm sau ghép phổi do biến chứng đường thở vẫn chiếm khoảng 2 - 4%, bao

gồm: u hạt, hẹp miệng nối, nhũn sụn phế quản, rò miệng nối, nứt miệng nối và nhiễm trùng miệng nối. Các yếu tố làm tăng nguy cơ của biến chứng đường thở sau ghép là: thiếu máu miệng nối, lỗi kỹ thuật ghép, nhiễm trùng sau ghép và tình trạng thải ghép [1].

Nội soi phế quản bao gồm nội soi ống mềm và nội soi ống cứng. Sau ghép phổi, nội soi phế quản ống mềm là kỹ thuật chăm sóc vô cùng quan trọng, với nhiều nhiệm vụ khác nhau [1], [5], [6]:

- Làm sạch đường hô hấp trong nhiều tháng – năm sau ghép để chủ động chống nhiễm trùng và xẹp phổi, do hệ thống thần kinh tự động của phổi ghép phục hồi rất chậm sau mổ. Nội soi kiểu “khô” (hạn chế tưới rửa) là một lưu ý quan trọng về kỹ thuật.
- Cấy vi khuẩn, nấm định kỳ hoặc khi nghi ngờ có nhiễm trùng phế quản, để sử dụng kháng sinh phù hợp.
- Đánh giá tình trạng tưới máu và liên của miệng nối phế quản.
- Phát hiện kịp thời các biến chứng đường hô hấp sau ghép phổi, như hẹp miệng nối, u hạt, nhũn sụn phế quản, rò miệng nối.
- Can thiệp kịp thời để điều trị các biến chứng, như: đặt stent phế quản (có thể kết hợp ống soi cứng), nong hẹp phế quản, cắt đốt u hạt ...

Tuy nhiên, do là dạng phẫu thuật rất đặc biệt, nên nội soi phế quản sau ghép phổi đòi hỏi có trang thiết bị nội soi hiện đại, đội ngũ cán bộ nhiệt tình, trong một môi trường hồi sức hết sức chuyên nghiệp về lĩnh vực sau mổ tim – mạch và lồng ngực phức tạp.

Ghép phổi là kỹ thuật mới được phát triển ở Việt Nam, với kinh nghiệm nội soi phế quản sau ghép còn ít, nên nội dung chính của báo cáo này tập trung vào phân tích vai trò của nội soi

phế quản để chẩn đoán và điều trị các biến chứng đường thở sau ghép phổi, dựa trên phân tích kinh nghiệm điều trị ca ghép phổi đầu tiên của bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, từ tháng 12 năm 2018 tới tháng 5 năm 2019.

BÁO CÁO CA MỔ GHÉP PHỔI

Ca mổ ghép hai phổi từ người cho chết não ở bệnh viện Việt Đức được thực hiện vào ngày 12 tháng 12 năm 2018.

Thông tin người hiến đa tạng: Nam giới, ngoài 40 tuổi, tiền sử khỏe mạnh. Chết não do bị phình mạch não vỡ, điều trị tích cực ở bệnh viện Bạch Mai không kết quả, gia đình xin hiến đa tạng ở Việt Đức. Phổi hiến đã được chăm sóc và thăm dò trong 2 ngày trước ghép – đạt tiêu chuẩn hiến phổi (thông khí, cấy vi khuẩn đường thở, trao đổi phổi...).

Thông tin người được ghép hai phổi

Bệnh nhân nam giới, 17 tuổi, đang điều trị tại Trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai, trong tình trạng rất xấu: nằm thở ô xy liên tục, suy dinh dưỡng cấp độ rất nặng (chỉ số BMI = 13,3), và trọng lượng chỉ bằng 50% người hiến tạng; với chẩn đoán xác định là “Bệnh mô bào ở Phổi” (Langerhans) giai đoạn cuối.

Diễn biến bệnh lý nặng liên tục từ hơn 5 năm nay, với các biểu hiện của bệnh kén hóa và nhiễm trùng phổi rất nặng, đã phải mổ 1 bên phổi phải và bơm thuốc gây dính màng phổi bên trái do kén khí phổi vỡ tái diễn, và điều trị rất nhiều lần tại bệnh viện Nhi Trung ương và gần đây là bệnh viện Bạch Mai. Bệnh nhân đã được sinh thiết và chẩn đoán xác định mắc bệnh Bệnh mô bào ở Phổi, và được truyền hóa chất nhiều đợt. Kèm theo là các bệnh lý cơ quan khác, như sỏi thận phải (mổ 2016 ở Việt Đức), sỏi trong gan (chưa có chỉ định can thiệp), suy chức năng gan nặng – có thể do truyền hóa chất. Trên phim chụp cắt lớp ngực, gần toàn

bộ tổ chức phổi của bệnh nhân đã bị tiêu hủy hết thành các nang – kén khí, không còn hoạt động chức năng. Tiên lượng tử vong của bệnh nhân rất cao trong vài ngày đến vài tháng. Giải pháp điều trị duy nhất trên thế giới là phẫu thuật Ghép hai phổi.

Lần này bệnh nhân điều trị tại Trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch mai hơn 20 ngày do đợt nhiễm trùng cấp các kén phổi, đã ổn định và có thể chuyển sang bệnh viện Việt Đức xét ghép phổi. Hiện trạng của bệnh nhân là phù hợp nhất với những gì có thể để thực hiện ngay phẫu thuật Ghép phổi. Hòa hợp tổ chức (HLA) người cho – người nhận rất cao (3/6 – tương đương hiến tạng cùng huyết thống).

Thông tin ca mổ ghép hai phổi và diễn biến sau mổ

- Phẫu thuật lấy hai phổi đồng thì lấy đa tạng (tim, gan, 2 thận): bắt đầu lúc 8 giờ 30 phút; bảo vệ và lấy tạng túc 10 giờ 55 phút; kết thúc lúc 12 giờ 30 phút. Tất cả đều đúng theo các Quy trình chuyên môn chi tiết đã được các thầy thuốc của bệnh viện soạn thảo, được duyệt bởi các chuyên gia của bệnh viện Đại học quốc gia Đài Loan (NTUH) và Hội đồng khoa học bệnh viện Việt Đức.

- Phẫu thuật ghép phổi bắt đầu được thực hiện từ 9 giờ 00 phút, kết thúc lúc 23 giờ 00 phút, đúng theo các Quy trình chuyên môn chi tiết đã được các thầy thuốc của bệnh viện soạn thảo và Hội đồng khoa học bệnh viện phê duyệt trước mổ. Bao gồm các thì mổ chính như sau:

- + Triển khai các phương tiện Gây mê và Hồi sức đặc biệt cho Ghép phổi.
- + Lắp đặt hệ thống ECMO hỗ trợ hô hấp – tuần hoàn trong mổ.
- + Phẫu thuật gỡ dính – cắt bỏ hai phổi bệnh lý; chuẩn bị cuống phổi ghép.

+ Chuẩn bị phổi ghép: rửa mạch máu phổi, chuẩn bị cuống phổi, chia tách hai phổi, cắt giảm thể tích phổi (phổi cho lớn hơn ngực nhận).

+ Ghép phổi bên phải. Đánh giá hiệu quả ghép phổi phải.

+ Ghép phổi bên trái. Đánh giá hiệu quả ghép hai phổi (gồm cả soi phế quản đánh giá miệng nối).

+ Hồi sức tích cực, hiệu chỉnh các thông số phổi ghép.

+ Cầm máu trường mổ. Dẫn lưu và che tạm thời hai phổi ghép, do không thể đóng ngực ngay sau ghép phổi.

+ Chuyển bệnh nhân về đơn vị hồi sức đặc biệt sau ghép phổi.

Diễn biến hai ngày đầu ổn định như dự kiến; hoạt động phổi ghép tốt; mô phổi co hồi vừa với lồng ngực người nhận phổi, nên đã được ngừng ECMO, mổ đóng vết mổ ngực và mở khí quản chăm sóc phổi.

Quy trình chuyên môn chi tiết sau ghép phổi đã được các thầy thuốc của bệnh viện soạn thảo, sau khi tham khảo các chuyên gia từ bệnh viện Đại học quốc gia Đài Loan, và Hội đồng khoa học bệnh viện phê duyệt.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN VỀ NỘI SOI PHẾ QUẢN SAU GHEP PHOI

Nội soi phế quản chăm sóc thường qui đường hô hấp

Nội soi chăm sóc đường thở sau ghép phổi được bắt đầu ngay tại phòng mổ, khi kết thúc các miệng nối phế quản. Rồi sau đó được thực hiện đều đặn ít nhất là 1 lần / ngày (kể cả ngày lễ, tết), với một đội ngũ rất nhiệt tình, kiên nhẫn và chuyên nghiệp (Hình 1 và 2). Mở khí quản được thực hiện ở trên 70% số bệnh nhân ghép phổi để tạo thuận lợi cho các

chăm sóc đường hô hấp [1], [5], [6]. Bệnh nhân của chúng tôi được thực hiện vào ngày thứ 3 sau ghép. Nội dung chính của kỹ thuật là sử dụng ống soi mềm thám sát miệng nối, lấy bỏ các tổ chức niêm mạc quanh miệng nối bị hoại tử và bong ra (Hình 1), ghi chép và lưu lại hình ảnh tiến triển của miệng nối và đường thở, hút sạch đờm dãi gây bí tắc đường hô hấp do mất cơ chế tự động đào thải đờm và phản xạ ho của người nhận phổi. Hạn chế tối đa việc

bơm rửa đường thở (hay làm trong nội soi phế quản thông thường) tránh bội nhiễm miệng nối. Nuôi cấy vi khuẩn, nấm trong đờm được thực hiện khoảng 5 – 7 ngày / 1 lần, cho thấy luôn có ≥ 2 loại vi khuẩn, thường xuyên thay đổi chủng loại, với mức độ nhạy cảm kháng sinh khác nhau. Do vậy sau khoảng 1 tháng, khi các miệng nối phế quản đã liền, chúng tôi đã dần chuyển sang chế độ soi có hút rửa, bằng dung dịch đẳng trương pha kháng sinh gentamycin.



1st LTx_Viet Duc Hos. _Right
Bronchoscopy_Intima Necrosis Anas.

Hình 1



1st LTx_Viet Duc Hospital _December 2018
Left Anastomosis Bronchoscopy

Hình 2

Bên cạnh đó, lý liệu pháp hô hấp được thực hiện kiên trì, có kế hoạch, giúp hồi phục sinh lý hô hấp và phản xạ ho khác cho bệnh nhân. Điều trị chống suy gan (lọc máu, huyết tương khoảng 5 – 7 ngày / 1 lần; liên tục điều chỉnh liều thuốc chống thải ghép và kháng sinh), điều trị nâng cao thể trạng suy kiệt, cũng là những chăm sóc đặc biệt kết hợp với nội soi phế quản.

Trong vòng 2 tháng đầu sau ghép, tình trạng miệng nối và các phế quản ngoại vi tiến triển thuận lợi, bệnh nhân có thể tập thở cách quãng trong ngày. Tuy nhiên, do toàn trạng quá yếu và vẫn còn suy chức năng gan với bilirubin thường xuyên trên 300 $\mu\text{mol/L}$ nếu không lọc huyết tương, nên tốc độ phục hồi rất chậm. Đặc biệt sau đó đã dần xuất

hiện hầu hết các biến chứng đường thường gặp thở sau ghép phổi, làm ảnh hưởng nặng đến chức năng thông khí, trong khi đội ngũ chuyên môn trong nước chưa có nhiều kinh nghiệm chăm sóc, nhất là can thiệp vào đường thở (stent, cắt – đốt chỗ hẹp ...) sau ghép phổi. Vì cho đến trước ca ghép này, mới chỉ có 2 ca ghép được thực hiện ở Việt Nam, với sự trợ giúp của các chuyên gia quốc tế, đó là: ghép 2 phổi từ người cho sống (21 / 2 / 2017 - bệnh viện 103) và ghép 2 phổi từ người cho chết não (26 / 2 / 2018 – bệnh viện 108). Ca ghép phổi tại bệnh viện Việt Đức hoàn toàn do các thầy thuốc Việt Nam thực hiện, kể cả công tác chăm sóc sau mổ, nên đã gặp không ít khó khăn, song qua đó đội ngũ thầy thuốc đã trưởng thành hơn rất nhiều.

Nội soi phế quản điều trị biến chứng đường thở sau ghép

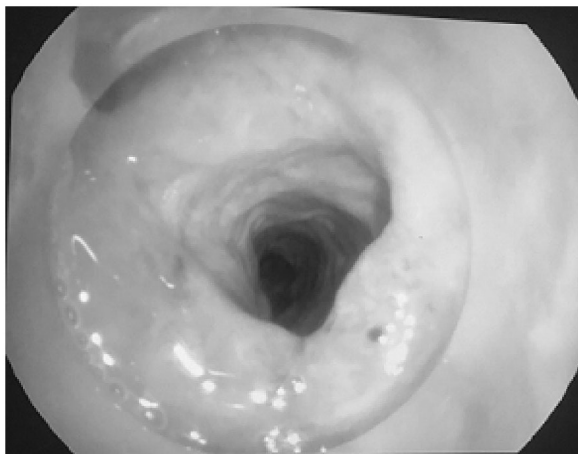
Hẹp miệng nối phế quản (stenosis)

Hẹp phế quản là biến chứng đường thở phổ biến nhất sau ghép phổi. Tỷ lệ hẹp phế quản là 4 đến 24%, và thường xảy ra trong 2 đến 9 tháng sau ghép. Để chẩn đoán, có thể sử dụng cắt lớp đa dãy có dựng hình (MS-CT), nhưng nội soi phế quản vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán [1], [4], [5], [6].

Theo các hướng dẫn điều trị trên thế giới, bước đầu là nong hẹp phế quản bằng bóng trong khoảng 2 tuần; nếu không đỡ (vẫn hẹp khít > 70%), sẽ xét đặt stent phế quản. Nên chọn loại stent silicon – đặt qua nội soi ống cứng, để cho dễ dàng rút bỏ stent sau 3 tới 9 tháng. Các stent kim loại có hoặc không vỏ bọc thường không được khuyến cáo, do dính chặt vào thành phế quản - rất

khó lấy bỏ khi phế quản ổn định và nguy cơ biến chứng nếu cố rút ra [2], [4].

Bệnh nhân của chúng tôi xuất hiện hẹp vùng miệng nối phế quản gốc phải (sau khi bong tróc hết các niêm mạc hoại tử) vào thời điểm 2 tháng sau ghép phổi. Mức độ hẹp tăng dần, và sau 2 tuần đạt tới > 75% (nội soi và MS-CT dựng hình cây phế quản). Phế quản sau hẹp tốt. Đã được nong bóng số 8 nhiều lần, mỗi lần bơm áp lực 3atm, giữ bóng trong 30 giây. Tuy nhiên hiệu quả không cải thiện nhiều. Cuối cùng đã phải đặt stent silicon số 9 vào vị trí phế quản gốc trái với hệ thống nội soi ống cứng (Hình 3). Sau can thiệp lòng phế quản thông tốt, như hơi hẹp phế quản trung gian (Hình 4 do u hạt – sẽ giới thiệu ở dưới đây). Theo dõi hàng ngày bằng nội soi phế quản ống mềm cho kết quả tốt.



Right Bronchial Stenosis_Post Silicon Stent
1st LTx_Viet Duc Hospital_February 2019

Hình 3



Hình 4

Nhuễn sụn phế quản (malacia)

Nhuễn sụn phế quản được miêu tả là bệnh lý gây yếu thành phế quản gây hẹp trên 50% bề rộng đường thở, do tổ chức sụn bị “nhuễn”, không đảm bảo nâng đỡ được khung phế quản. Tỷ

lệ gặp khoảng 1-4 % sau ghép phổi. Nguyên nhân có thể do viêm nhiễm, kích thích của nội soi, phản ứng người cho – người nhận. Điều trị thử bằng nong bóng, thường ít hiệu quả và phải đặt stent phế quản cấp cứu [1], [5], [6].



Hình 5



Hình 6

Bệnh nhân ghép phổi của chúng tôi xuất hiện các dấu hiệu đầu tiên của suyễn sụn phế quản sau stent bên phải khoảng 2 tuần, biểu hiện chủ yếu trên nội soi thấy hình ảnh co thắt khí đường thở thì hít vào, nhưng ống soi vẫn qua dễ dàng để đi xuống phế quản ngoại vi. Thông khí phổi trái giảm cả trên lâm sàng và X quang và xét nghiệm. Tiến hành nội soi hút đờm dãi 2 – 3 lần / ngày, nong thử bóng không kết quả. Tiến triển rất nhanh và bệnh nhân xấu đi rõ trong vòng 2 – 3 ngày. Chẩn đoán xác định suyễn sụn phế quản được các lập. Điều trị bán cấp cứu bằng đặt stent silicon số 9 vào phế quản gốc trái dưới hệ thống nội soi ống cứng. Sau đặt, tình trạng thông khí của bệnh nhân cải thiện nhanh chóng.

U hạt (*granuloma*)

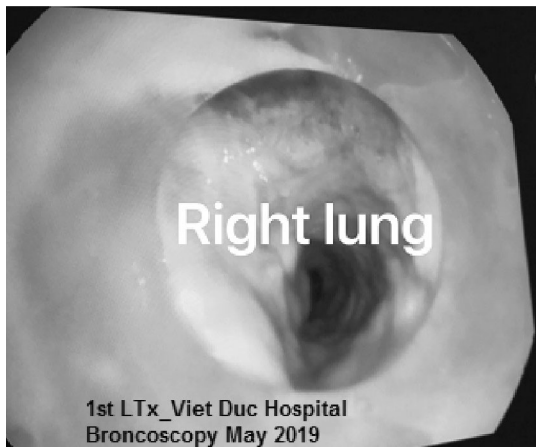
U hạt là sự phát triển của các mô hạt gây hẹp, tắc đường thở trong những tháng đầu sau phẫu thuật (Hình 4). Tỷ lệ mắc u hạt chiếm khoảng 20% biến chứng đường thở, xuất hiện sau ghép phổi khoảng 2–3 tháng. Nguyên nhân chủ yếu do các kích thích tại chỗ và phản ứng của phổi ghép. Theo y văn, điều trị u hạt phụ thuộc vào vị trí, kích thước của u, có gây hẹp tắc đường thở hay không. Nếu u hạt nhiều và gây hẹp phế quản, cần can thiệp cắt – đốt dưới nội soi [1], [5], [6]. Phương pháp được đánh giá hiệu quả nhất là “áp lạnh” (cryotherapy); rồi đến các phương pháp “đốt nóng” (laser, argon plasma hay đốt điện) cũng có hiệu quả trong việc phục hồi đường thở, tuy nhiên dễ gây phản ứng viêm và kích thích sự hình thành u hạt mạnh mẽ hơn [3].



Hình 7



Hình 8



Hình 9



Hình 10

Ở Việt Nam, các kỹ thuật can thiệp đường thở nói chung và sau ghép phổi nói riêng còn chưa phát triển (chỉ vài bệnh viện có phương tiện, nhưng ít sử dụng). Do vậy, khi u hạt bắt đầu phát triển mạnh mẽ vào khoảng hơn 3 tháng sau ghép (Hình 7), chúng tôi khá lúng túng những ngày đầu trong việc lựa chọn phương pháp xử trí, thậm chí đã phải tính đến khả năng phẫu thuật mở hoặc đặt stent kim loại có cở bọc. Tuy nhiên, khi tất cả các khả năng đều bị loại trừ do các khó khăn khách quan. Chúng tôi đã quyết định điều trị u hạt bằng đốt điện [3]: sử dụng kim forcep nóng, đốt với cường độ 25 watt với máy chuyên dụng (Máy cắt đốt cao tần Erbe VIO®300S-ATC-MED). Tổ chức chết sau đốt sẽ được gắp ra dần kết hợp bơm rửa trong những ngày sau can thiệp. Kết quả thu được sau đốt và những tuần sau đó tương đối khả thi. U hạt có tái phát lại mức độ nhẹ hơn sau ghép hơn 4 tháng, lại được điều trị bằng đốt điện đợt 2. Hiện tại sau ghép 5 tháng các phế quản rất thông thoáng, thông khí phổi tốt (Hình 9, 10).

Nhiễm trùng miệng nối

Sự kết hợp giữa ức chế miễn dịch liều cao và sự tiếp xúc trực tiếp của phổi ghép với không khí cùng các can thiệp chăm sóc đường thở hàng ngày..., tạo điều kiện thuận lợi cho nhiễm trùng. Đặc biệt là ở vùng miệng nối phế quản sau ghép, do vùng này mới trải qua tình trạng thiếu máu kéo dài.

Vì vậy việc phân lập và nuôi cấy vi khuẩn, nấm trong dịch phế quản sau ghép có vai trò quan trọng trong điều trị nhiễm trùng sau ghép. Nội soi phế quản ống mềm có vai trò trong việc đánh giá tình trạng thiếu máu, tình trạng nhiễm trùng và lấy dịch rửa phế quản – phế nang để nuôi cấy và phân lập vi khuẩn, làm kháng sinh đồ [1], [5], [6]. Bệnh nhân của chúng tôi chăm sóc nhiễm trùng hô hấp rất khó, do có nhiều yếu tố phức tạp xuất hiện cùng lúc, như: kết quả phân lập vi khuẩn thường thay đổi sau 7 – 10 ngày, tình trạng suy gan rất nặng, đáp ứng thuốc chống thải ghép khó tiên lượng trên bệnh nhân suy kiệt, nhiều can thiệp trên đường thở. Để khắc phục các hạn chế này, chúng tôi đã cố gắng duy trì chế độ chăm sóc vô trùng (cả nội soi phế quản và các chăm sóc khác) trong suốt quá trình hậu phẫu, thường xuyên theo dõi kết quả phân lập vi khuẩn và kháng sinh đồ để lựa chọn các loại kháng sinh phù hợp nhất. Do vậy đã tránh được các hậu quả nghiêm trọng của biến chứng này.

KẾT LUẬN

Nội soi khí phế quản ống mềm là kỹ thuật không thể thiếu sau ghép phổi, đóng vai trò vô cùng quan trọng trong chăm sóc đường hô hấp, chẩn đoán và điều trị các biến chứng đường thở sau ghép. Khi cần can thiệp đặt stent silicon vào

các phế quản, thì hệ thống nội soi ống cứng đóng vai trò chính. Có rất nhiều biến chứng và rủi ro liên quan đến đường thở sau ghép phổi, tuy nhiên nếu đảm bảo tốt công tác vô trùng, thận trọng

trong chăm sóc đường thở và sẵn sàng triển khai mọi biện pháp nội soi can thiệp cần thiết là các yếu tố quan trọng đảm bảo thắng lợi của phẫu thuật ghép phổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Amit K. Mahajan; Erik Folch, and all. *The Diagnosis and Management of Airway Complications Following Lung Transplantation*. CHEST 2017; 152(3):627-638.
2. Henri G. Colt. *Airway stents*. UpToDate Mar 2019.
3. Henri G. Colt. *Endobronchial electrocautery*. UpToDate Mar 2019.
4. Henri G. Colt. *Flexible bronchoscopy balloon dilatation for benign airway strictures (bronchoplasty)*. UpToDate Mar 2019.
5. Jose Fernando Santacruz and Atul C. Mehta. *Airway Complications and Management after Lung Transplantation: Ischemia, Dehiscence, and Stenosis*. Proc Am Thorac Soc 2009, Vol 6: 79–93,.
6. Patricia A. Thistlethwaite; Gordon Yung; Aaron Kemp, and All. *Airway stenoses after lung transplantation: Incidence, management, and outcome*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2008; Volume 136, Number 6:1569-1575.

VAI TRÒ CON ĐƯỜNG TÍN HIỆU PD-1/PD-L1 TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ (NSCLC)

Nguyễn Thị Phụng¹

TÓM TẮT

Ung thư phổi (UTP) là gánh nặng cho y tế toàn cầu. Số bệnh nhân chết vì UTP mỗi năm nhiều hơn tổng số chết vì ung thư đại tràng, vú và tiền liệt tuyến. Ở Mỹ, 14% ung thư mới được chẩn đoán là UTP, ở Việt Nam là 12%, trong đó 90% là NSCLC. Đa phần bệnh nhân UTP được chẩn đoán ở giai đoạn muộn do đó tỉ lệ sống còn sau 5 năm là rất thấp: giai đoạn IIIB 5%, IV là 1%. Gần đây, các nghiên cứu con đường tín hiệu tế bào với liệu pháp nhắm trúng đích trong ung thư đã mang đến những lợi ích về sống còn hơn so với hóa trị. Sự bùng nổ các nghiên cứu liệu pháp miễn dịch ung thư (IO: Immuno Oncology) trong những năm gần đây đã tạo ra một bước tiến mới trong chẩn đoán và điều trị ung thư nói chung; trong chẩn đoán và điều trị NSCLC nói riêng. Sự phát hiện con đường tín hiệu PD-1/PD-L1 và sau đó là các thuốc kháng PD-1/PD-L1 đã chứng minh hiệu quả lâm sàng vượt trội. Hiện nay, kháng PD-1/PDL-1 được chỉ định bước 1, bước 2; đơn trị hoặc kết hợp hóa trị chuẩn trong NSCLC tùy theo sự bộc lộ dấu ấn miễn dịch PD-L1 trong tế bào khối bướu. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch PD-L1 được khuyến cáo thường quy trong NSCLC.

Từ khóa: *UTPKTBN, PD-L1, liệu pháp miễn dịch ung thư.*

SUMMARY

THE ROLE OF PD-1/PD-L1 SIGNAL PATHWAY IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)

Lung cancer is a medical burden for global health. The number of patients dying from lung cancer each year is more than the total death from colorectal cancer, breast and prostate cancer. In the United States, 14% of new cancers are diagnosed with lung cancer. In Vietnam, this figure is 12%, of which # 90% is non-small cell lung cancer (NSCLC). Most patients with lung cancer are diagnosed at late stage so the survival rate after 5 years is very low: Stage IIIB 5%, IV is 1%. Recent studies of cell signaling pathways with targeted therapy in cancer have yielded more survival benefits than chemotherapy. The boom in cancer immunology research (IO: Immuno Oncology) in recent years has created a new step in the diagnosis and treatment of cancer in general and in the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer in particular. The detection of PD-1 / PD-L1 signaling pathways and subsequently of PD-1 / PD-L1 checkpoint inhibitors have demonstrated superior clinical efficacy in comparison to standard chemotherapy. Currently, PD-1 / PD-L1 checkpoint inhibitors were approved in first line and second line, monotherapy or in combination with chemotherapy in non-small cell lung cancer according to the expression of PD-L1 in the tumor cells. The immunohistochemistry of PD-L1 is routinely recommended in NSCLC.

Key words: *NSCLC, PD-L1, Immuno Oncology (IO).*

TỔNG QUAN

Ung thư phổi (UTP) là một trong những loại ung thư thường gặp nhất hiện nay và con số mới mắc mỗi năm ngày một gia tăng. NSCLC là nhóm mô bệnh học thường gặp nhất trong các loại mô bệnh học UTP, chiếm từ 80-85%. NSCLC thường gặp ở tuổi trung niên hơn, trong đó loại tế bào tuyến thường gặp hơn tế bào vảy, tế bào lớn [1]. Nhiều nghiên cứu tập trung vào nhóm bệnh nhân này không những vì tỉ lệ mắc cao mà còn vì nó ít nhạy hóa xạ trị và gần đây những biến đổi về mặt tế bào đã được phát hiện nhờ sự phát triển bùng nổ của kỹ thuật sinh học phân tử đã mang đến nhiều cơ hội lựa chọn điều trị cho bệnh nhân NSCLC lựa chọn điều trị hiệu quả hơn.

Mối liên quan giữa sự biến đổi tăng của PD-L1 trên nhóm bệnh nhân kháng TKIs và hóa trị đã được công bố [3], [5], [7], [8], [9]. Liệu pháp miễn dịch đã thực sự là bước đột phá khi kết quả nghiên cứu KEYNOTE-24 đã khuyến cáo miễn dịch liệu

pháp được chỉ định bước 1 như một “chuẩn mực mới” trên bệnh nhân NSCLC.

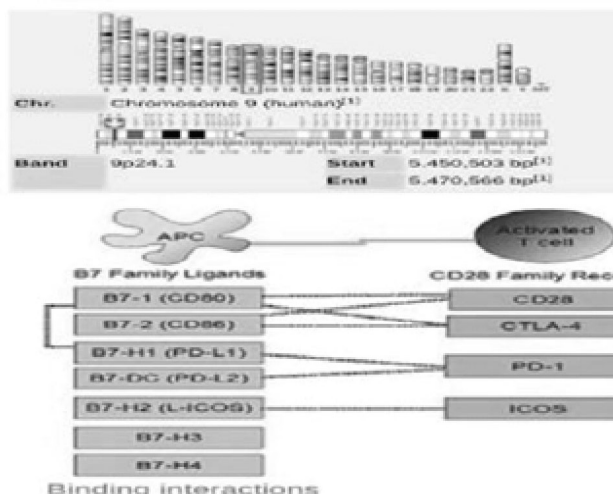
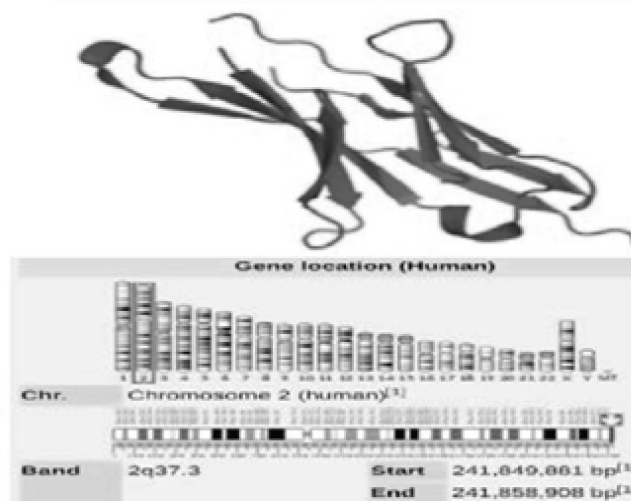
1. Vai trò con đường tín hiệu PD-1/PD-L1 trong NSCLC

1.1. Khái niệm PD-1/PD-L1

PD-1: (Programmed cell death protein 1) còn có tên khác là CD279: thụ thể màng tế bào, được tổng hợp do gen PCCD1 nằm trên nhiễm sắc thể số 2, khi gắn với 2 thụ thể: PD-L1 và PD-L2 tạo phức hợp PD-1/PD-L1 hoặc PD-1/PD-L2

PD-L1: (Programmed cell death ligand 1) còn có tên khác là CD274: thụ thể màng tế bào, được tổng hợp do gen CD274 nằm trên nhiễm sắc thể số 9, gắn với PD-1 tạo phức hợp PD-1/PD-L1

Phức hợp PD-1/PD-L1 khi hoạt hóa sẽ gây ra tác động kép: gây chết tự nhiên Lympho T đã hoạt hóa bởi kháng nguyên và giảm chết tự nhiên Lympho T điều hòa.



1.2. Khái niệm về miễn dịch ung thư và vai trò con đường tín hiệu PD-1/PD-L1

Giả thiết về sự hình thành miễn dịch tế bào khối bướu đã được BS. Cohen phát hiện từ 1890. Mãi đến những năm 1990 - 1992, GS. Tasuku Honjo (Nhật) và James Allison (Mỹ) tìm ra điểm

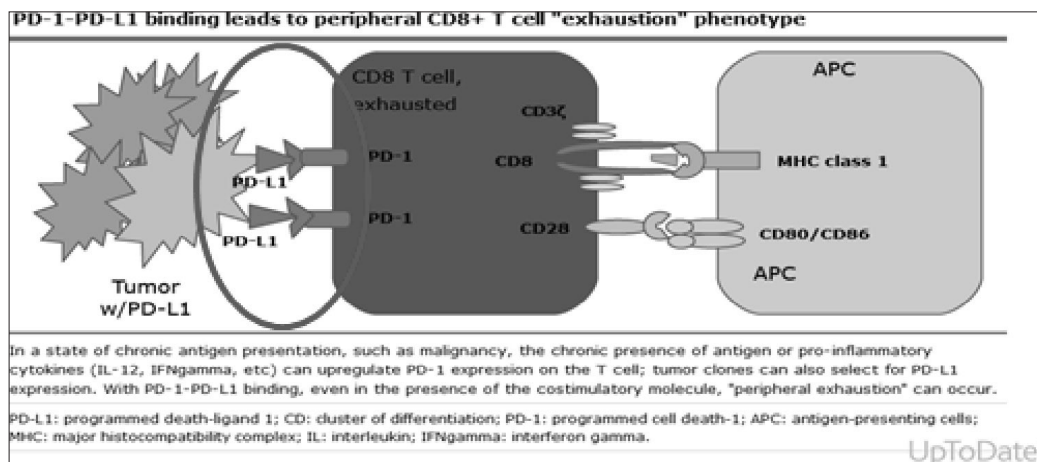
kiểm soát miễn dịch PD-1/PD-L1 và CTLA-4, công trình nghiên cứu này đã đạt giải Nobel Y học và Sinh lý năm 2018. Sự phát hiện gen CTLA-4 và gen PD-1 hay còn gọi là gen quy định sự chết theo chương trình của tế bào đã mở ra một “kỷ nguyên mới” trong điều trị ung thư, không riêng

gì NSCLC; đó là một bước phát triển quan trọng vì trình bày “sự chuyển đổi mô hình trong cuộc chiến chống ung thư” và kể từ đây, điều trị không còn nhắm vào tế bào ung thư mà chính là sửa chữa hệ miễn dịch. Thông qua tương tác PD-1/PD-L1 tế bào ung thư trốn thoát sự phát hiện và tiêu diệt của hệ miễn dịch. Phức hợp này gây chết tự nhiên Lympho T đã hoạt hóa bởi kháng nguyên và giảm chết tự nhiên Lympho T điều hòa. Nói cách khác,

nó gây ức chế hoạt động Lym T, gây giảm sản xuất Cytokine (INF-g, IL-2) và giảm tăng sinh và giảm hoạt động độc tế bào.

Như vậy, ức chế PD-1 hoặc PD- L1 sẽ giải phóng Lympho T, bộc lộ tác dụng kháng u hiệu quả.

1.3. Đặc điểm lâm sàng NSCLC có biểu hiện PD-1/PD-L1 và liên quan với các đột biến khác



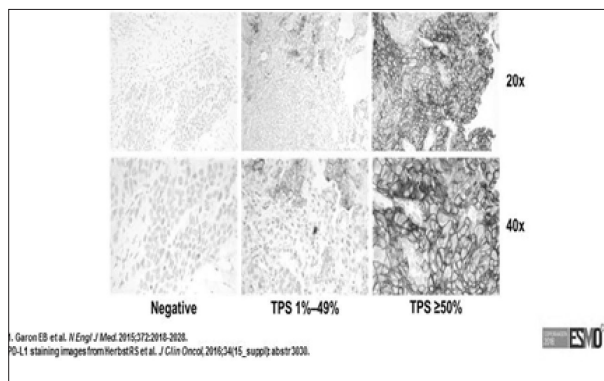
Về đặc điểm lâm sàng bệnh nhân NSCLC có biểu hiện PD-L1 không có gì đặc biệt hơn so với các đột biến khác. Tuy nhiên, khi có biểu hiện PD-L1 dương, và tùy sự biểu hiện của các đột biến khác, tiên lượng cho bệnh nhân NSCLC khác nhau. Các nghiên cứu về mối liên quan giữa PD-L1 và EGFR, giá trị tiên lượng của PD-L1 trong NSCLC điều trị với EGFR-TKIs đã được quan tâm rất nhiều[3]. Trong nghiên cứu “Mối liên quan của biểu hiện PD-L1 với sự hoạt hóa của đột biến EGFR trong mẫu UTP” cho thấy biểu hiện PD-L1 trong tế bào khối u cao hơn ở phụ nữ so với nam giới; ở những người không bao giờ hút thuốc lá so với những người hút thuốc lá; ở bệnh nhân ung thư tế bào tuyến so với ung thư tế bào vảy [2]. Có một mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa biểu hiện PD-1 trong khối u và trạng thái KRAS ($P = 0,043$), với tỷ lệ đột biến cao hơn ở những bệnh nhân biểu hiện PD-1 thấp hơn. Tương tự với

EGFR tỷ lệ đột biến cao hơn ở những bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 thấp hơn, ($P = 0,012$) [2],[6]. Thời gian sống còn toàn bộ (OS) của bệnh nhân bị đột biến EGFR dài hơn đáng kể so với những người không có đột biến EGFR. Ngược lại, OS của bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 thấp dài hơn đáng kể so với những người có biểu hiện PD-L1 cao hơn trong tế bào khối u. Nghiên cứu này đã tìm thấy mối liên hệ “âm tính” giữa biểu hiện PD-L1 trong tế bào khối u và trạng thái EGFR bị đột biến, cũng như giữa biểu hiện PD-1 trong tế bào khối u và trạng thái KRAS bị đột biến [3].

2. Xét nghiệm chẩn đoán PD-L1

- Hóa mô miễn dịch là phương pháp xác định sự hiện diện PD-L1 trong tế bào khối u.

- Tỷ lệ biểu hiện PD-L1 trong NSCLC dao động từ 35 đến 95% [4].



3. Chọn lựa điều trị NSCLC dựa vào sự biểu hiện PD-L1 và hướng tiếp cận điều trị hiện nay

Nghiên cứu KEYNOTE 10 cho điều trị miễn dịch bước 2 Pembrolizumab so sánh với Docetaxel đã chỉ ra rằng: trên cùng liều lượng Pembrolizumab, thời gian sống còn toàn bộ giữa nhóm có PD-L1 > 50% và nhóm PD-L1 1-49% khác biệt có ý nghĩa thống kê, từ 14.9 tháng so với 10,4 tháng (liều 2mg/kg) và 17.3 tháng so với 12.7 tháng (liều 10mg/kg); và so với Docetaxel, Pembrolizumab chứng minh hiệu quả lâm sàng vượt trội, từ 8 tháng so với 14 và 17 tháng OS ở cả 2 đơn vị liều.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anita M., S. D., Rose M. (2015). EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res.*, 5, 2892–2911.
2. Azuma, K., Ota, K., Kawahara, A., Hattori, S., Iwama, E., Harada, T., Okamoto, I. (2014). Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 25(10), 1935-1940. doi:10.1093/annonc/mdu242
3. Chen, N., Fang, W., Zhan, J., Hong, S., Tang, Y., Kang, S., . . . Zhang, L. (2015). Upregulation of PD-L1 by EGFR Activation Mediates the Immune Escape in EGFR- Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with EGFR Mutation. *J Thorac Oncol*, 10(6), 910-923. doi:10.1097/jto.0000000000000500
4. D’Incecco A., A. M., Ludovini V., et al. (2015). “PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients”. *Br J Cancer*, 112, pp. 95-102.

Nghiên cứu KEYNOTE 24 được thực hiện trên 16 quốc gia, 142 trung tâm nghiên cứu khắp các Châu lục, cho điều trị bước 1 Pembrolizumab trên bệnh nhân NSCLC có biểu hiện PD-L1 cao > 50% trong tế bào khối bướu. Kết quả nghiên cứu này trong suốt thời gian theo dõi chứng tỏ lợi ích vượt trội so với hóa trị chuẩn về cả PFS và OS. Kết quả cuối cùng đã được công bố làm thay đổi quan điểm về liệu pháp miễn dịch trong điều trị UTP ngày nay, là “phối hợp miễn dịch, chuẩn mực mới trong điều trị NSCLC”, mở ra kỷ nguyên mới trong điều trị, không nhắm vào khối u mà trọng tâm là sửa chữa hệ miễn dịch chống bướu.

4. Kết luận

Việc tìm ra gen PD-1 và con đường tín hiệu PD-1/PD-L1 đã mang đến cơ hội mới cho bệnh nhân NSCLC. Tùy theo sự bộc lộ dấu ấn miễn dịch PD-1/PD-L1 và các gen đột biến mà liệu pháp miễn dịch được chọn lựa điều trị bước 1,2- đơn độc hay phối hợp hóa trị chuẩn. Xét nghiệm PD-L1 trở nên thường quy và nhiều nghiên cứu RCT đã chứng minh liệu pháp miễn dịch mang đến cho bệnh nhân NSCLC hiệu quả điều trị vượt trội cả OS và PFS, đồng thời chất lượng cuộc sống tốt hơn.

5. Gainor, J. F., Shaw, A. T., Sequist, L. V., Fu, X., Azzoli, C. G., Piotrowska, Z., . . . Mino- Kenudson, M. (2016). EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*, 22(18), 4585-4593. doi:10.1158/1078- 0432.Ccr-15-3101
6. Ji, M., Liu, Y., Li, Q., Li, X., Ning, Z., Zhao, W., . . . Wu, C. (2016). PD-1/PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer and its correlation with EGFR/KRAS mutations. *Cancer Biology & Therapy*, 17(4), 407-413. doi:10.1080/15384047.2016.1156256
7. Jiang, L., Guo, F., Liu, X., Li, X., Qin, Q., Shu, P., . . . Wang, Y. (2019). Continuous targeted kinase inhibitors treatment induces upregulation of PD-L1 in resistant NSCLC. *Sci Rep*, 9(1), 3705. doi:10.1038/s41598-018-38068-3
8. Tang, Y., Fang, W., Zhang, Y., Hong, S., Kang, S., Yan, Y., . . . Zhang, L. (2015). The association between PD-L1 and EGFR status and the prognostic value of PD-L1 in advanced non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. *Oncotarget*, 6(16), 14209-14219. doi:10.18632/oncotarget.3694
9. Zhang, Y., Xiang, C., Wang, Y., Duan, Y., Liu, C., & Zhang, Y. (2017). PD-L1 promoter methylation mediates the resistance response to anti-PD-1 therapy in NSCLC patients with EGFR-TKI resistance. *Oncotarget*, 8(60), 101535-101544. doi:10.18632/oncotarget.21328

CHUYỂN DẠNG UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN CÓ ĐỘT BIẾN GEN EGFR KHÁNG THUỐC TKI: MỘT VẤN ĐỀ CHƯA ĐƯỢC LÀM RÕ

Phạm Văn Luận¹, Nguyễn Đình Tiến¹

TÓM TẮT

Điều trị đích bằng thuốc ức chế Tyrosin Kinase (TKI) ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR là xu hướng chung trên Thế giới và Việt Nam. Tuy nhiên, sau 10 – 14 tháng xảy ra hiện tượng kháng thuốc TKI mà cơ chế đã được xác định do sự có mặt đột biến T790M hoặc PIK3CA, MET, HER 2... Chuyển dạng ung thư phổi tế bào nhỏ cũng là một trong những nguyên nhân gây kháng thuốc TKI với tỉ lệ khoảng 5 – 14%. Cơ chế của sự chuyển đổi này còn chưa rõ ràng. Mục tiêu: Bàn luận về cơ chế chuyển dạng ung thư phổi tế bào nhỏ từ ung thư biểu mô tuyến kháng thuốc TKIs. Kết luận: Đã có một số giả thuyết ban đầu, nhưng cần tiếp tục có những nghiên cứu để giải thích cơ chế chuyển dạng ung thư phổi tế bào nhỏ từ ung thư biểu mô tuyến kháng TKI cũng như tìm ra xét nghiệm có giá trị về tiên lượng khả năng chuyển dạng ung thư phổi tế bào nhỏ ở những bệnh nhân này.

Từ khóa: *Kháng thuốc TKI, chuyển dạng ung thư phổi tế bào nhỏ.*

SUMMARY

SMALL CELL LUNG CANCER TRANSFORMED FROM ADENOCARCINOMA WITH EGFR MUTATIONS RESISTED TO TKI: AN ISSUE HAS NOT BEEN CLARIFIED

Targeted therapy by Tyrosin Kinase Inhibitor drugs in Adenocarcinoma patients who have EGFR mutations was overall tend to in the world and Vietnam. However, after 10 -14 months, we could see resistance TKI due to T790M mutation or some other mutations such as PIK3CA, MET, HER 2... Small cell lung cancer transformation was also one of reasons of TKI resistance, accounted for about 5 - 14%. Mechanisms of this transformation were not clear. **Purpose:** Discussion about mechanism of the small cell lung cancer transformation from adenocarcinoma resisted to TKI. Conclusion: there were some initial theories, but further researches are needed to explain the mechanism of small cell lung cancer transformation from TKI-resistant adenocarcinoma as well as to find a valuable test of prognosis of small cell lung cancer transformation in these patients.

Key word: *Resistance TKI, small cell lung cancer transformation.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, đặc biệt là ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR dương tính, điều trị đích là xu hướng chung ở trên Thế giới và Việt Nam. Liệu pháp điều trị bằng các đích phân tử cho thấy có hiệu quả về khả năng kiểm soát bệnh, giảm các triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm. Đã có nhiều nghiên cứu về hiệu quả của điều trị đích bằng các thuốc ức chế Tyrosine Kinase (TKI) ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi, kết quả cho thấy trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển khoảng 10 – 14 tháng. Thông thường sau thời gian khoảng 12 tháng điều trị có sự kháng lại các thuốc TKI, biểu hiện bằng bệnh tiến triển tại chỗ hoặc có di căn mới. Hiện nay, một số nguyên nhân đã được đưa ra để giải thích cho cơ chế của việc kháng TKI, trong đó sự xuất hiện đột biến T790M thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ khoảng 50 – 60% các trường hợp. Các nguyên nhân khác như đột biến MET (5 – 20%), đột biến PIK3CA khoảng 5%, HER 2 khoảng 13%,... Chuyển dạng UTP tế bào nhỏ cũng là một trong những nguyên nhân, nó chiếm khoảng 5 – 14%, thậm chí người ta thấy rằng, sự xuất hiện của nguyên nhân này không chỉ ở điều trị bằng TKI thế hệ 1 mà còn cả thế hệ 2 và thế hệ 3[1]. Tuy nhiên, sự chuyển đổi đó xảy ra với cơ chế như thế nào, cho đến nay vẫn chưa rõ ràng. Mục đích của bài báo này là muốn bàn luận về cơ chế dẫn đến tình trạng chuyển dạng UTP tế bào nhỏ ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR dương tính kháng thuốc TKI sau điều trị.

II. BÀN LUẬN

Kháng thuốc TKI đã được xác định rõ ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR dương tính điều trị bằng các thuốc: Gefitinib, Erlotinib, Afatinib hoặc Osimertinib. Trong đó, chuyển dạng UTP tế bào nhỏ là một trong những nguyên nhân gây nên hiện tượng này. Cơ chế tại sao có sự chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô

tuyến sang loại UPT tế bào nhỏ còn chưa được rõ ràng. Đã có nhiều giả thuyết được đưa ra để lý giải vấn đề này, 4 giả thuyết chính là:

1. Trong quần thể ban đầu ở khối u được chẩn đoán bao gồm cả các tế bào ung thư biểu mô tuyến và các tế bào UTP tế bào nhỏ, tuy nhiên số lượng tế bào ung thư tế bào nhỏ ít và bị át đi. Sau khi ung thư biểu mô tuyến được điều trị bằng các thuốc TKI, số lượng các tế bào tuyến trong khối u giảm đi, khi đó các tế bào UTP tế bào nhỏ phát triển và làm cho bệnh tiến triển[2][3]. Một số nghiên cứu đã giải phẫu tử thi của bệnh nhân được chẩn đoán là UTP tế bào nhỏ thì thấy có sự xuất hiện kết hợp của cả ung thư biểu mô tuyến và ngược lại ở bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ có cả thành phần UTP tế bào nhỏ. Họ giải thích rằng, có thể trong mẫu sinh thiết ban đầu đã không đủ để kết luận về vấn đề kết hợp này. Cơ chế này ban đầu có vẻ hợp lý, tuy nhiên, bản chất của UTP tế bào nhỏ là tiến triển nhanh, di căn sớm, nhưng ung thư biểu mô tuyến sau điều trị TKI đáp ứng có thể sau nhiều tháng, thậm chí nhiều năm mới kháng thuốc. Vậy tại sao trong thời gian đó các tế bào ung thư tế bào nhỏ không phát triển.

2. Ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR dương tính sau điều trị đích thì chuyển dạng trực tiếp sang dạng UTP tế bào nhỏ. Trường hợp đầu tiên được phát hiện chuyển dạng UTP tế bào nhỏ sau điều trị TKIs được miêu tả năm 2006, bệnh nhân nữ 45 tuổi, không có tiền sử hút thuốc, được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến, có đột biến EGFR dương tính ở exon 19. Bệnh nhân được điều trị Erlotinib, sau 18 tháng bệnh tiến triển, mẫu bệnh phẩm sinh thiết lại mô bệnh học là UTP tế bào nhỏ nhưng vẫn có đột biến EGFR exon 19 như ban đầu[3]. Sau đó một số nghiên cứu cũng đã phát hiện trường hợp tương tự. Các nghiên cứu này cũng đưa ra rằng, biểu hiện protein của EGFR ở ung thư tế bào nhỏ thấp hơn so với khối u nguyên phát ban đầu, điều đó có thể lý giải tại sao dù đột biến gen EGFR dương tính nhưng

không có đáp ứng với điều trị TKIs[4]. Tuy nhiên, việc chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô tuyến sang UTP tế bào nhỏ lại thấy gặp nhiều hơn ở bệnh nhân có đột biến gen EGFR dương tính và điều trị TKI hơn là bệnh nhân không có đột biến gen EGFR. Điều này cho thấy đây không phải là vấn đề độc lập, cơ chế cũng chưa rõ ràng.

3. Khi đi phân tích hệ thống gen ở bệnh nhân UTP tế bào nhỏ, các nhà khoa học đã phát hiện ra rằng, 2 loại đột biến TP53 (tumor protein 53) và RB1(Retinoblastoma 1) chiếm tỉ lệ rất cao. Gần như toàn bộ bệnh nhân UTP tế bào nhỏ có 2 loại đột biến gen này, trong đó đột biến RB1 gặp ở 100% bệnh ung thư tế bào nhỏ được giải trình tự gen[5][6]. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu thử nghiệm tạo ung thư trên chuột trước đây, khi mất hoặc đột biến RB1 và TP53 sẽ phát triển UTP tế bào nhỏ[9]. Riêng đột biến TP53 cũng có thể gặp ở bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ (khoảng 23,5%), đặc biệt là ung thư biểu mô vảy[8]. Nhưng tuy ung thư biểu mô vảy lại rất hiếm khi có đột biến gen EGFR và hầu như không có chỉ định điều trị đích. Các đột biến gen phổ biến ở ung thư biểu mô tuyến như EGFR hay KRAS (phổ biến ở người da trắng) lại rất hiếm thấy ở UTP tế bào nhỏ. Trong nghiên cứu của mình Niederst MJ và cộng sự đã phát hiện thấy rằng 100% bệnh phẩm sinh thiết lại ở các trường hợp chuyển dạng tế bào từ ung thư biểu mô tuyến sang UTP tế bào nhỏ đều có đột biến mất RB1, tuy nhiên số lượng mẫu bệnh phẩm còn ít (11 trường hợp)[9]. Như vậy, liệu đây có phải là một cơ chế cho việc chuyển dạng UTP tế bào nhỏ ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến sau điều trị TKI.

4. Cơ chế ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư biểu mô tuyến có cùng chung một nguồn gốc tế bào phát triển. Từ lâu, việc phát triển UTP tế bào nhỏ được cho là từ tế bào thần kinh nội tiết ở phần xa của phế quản và ung thư biểu mô tuyến phát triển từ các tế bào phế nang loại II của phổi cũng thường gặp ở ngoại vi. Tuy nhiên, trong các nghiên

cứu mô hình tạo ung thư trên chuột, kết quả cho thấy rằng, nếu gây đột biến TP53 và mất RB1 ở tế bào thần kinh nội tiết và tế bào phế nang loại II đều sẽ phát triển UTP tế bào nhỏ[4][7]. Các nghiên cứu cho thấy tế bào phế nang loại II cũng có thể là nguồn gốc tạo nên đột biến gen EGFR khi gây đột biến gen ở chuột bằng các chất kích thích gây đột biến. Như vậy có thể thấy, từ cùng nguồn gốc là tế bào phế nang loại II có thể phát triển thành ung thư biểu mô tuyến, có thể phát triển đột biến gen EGFR, vừa có thể phát triển thành UTP tế bào nhỏ[3]. Vậy, liệu rằng, các đột biến gen EGFR phát triển từ tế bào này có phải đã biến đổi để chuyển thành UTP tế bào nhỏ, hay đã có sự đột biến RB1 gây ra chuyển dạng tế bào nhỏ và nó độc lập với đột biến EGFR dẫn đến xét nghiệm đột biến gen EGFR vẫn dương tính khi chuyển dạng UTP tế bào nhỏ. Trên thực tế cho thấy, ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR dương tính, điều trị TKI, có những bệnh nhân rất lâu sau mới có kháng thuốc, có bệnh nhân xuất hiện kháng thuốc sớm khi chỉ điều trị được 3 – 6 tháng.

Hiện nay, để chẩn đoán có hay không chuyển dạng UTP tế bào nhỏ ở bệnh nhân kháng TKIs sau điều trị đích cần phải sinh thiết lại làm mô bệnh học và nhuộm hóa mô miễn dịch. Kết quả xét nghiệm này sẽ quyết định việc lựa chọn phác đồ điều trị tiếp theo cho bệnh nhân. Tuy nhiên, việc làm này không hề đơn giản với nhiều trường hợp. Ví dụ: bệnh tiến triển chỉ di căn não, di căn xương hay di căn nốt nhỏ dạng hạt kê 2 phổi mà tại chỗ khối u không to lên, rất khó có thể sinh thiết ở những vị trí di căn này. Do đó, việc tìm ra một loại xét nghiệm có thể thay thế sinh thiết lại để định hướng đến khả năng chuyển dạng UTP tế bào nhỏ trong trường hợp này là rất quan trọng. Từ những cơ chế như trên có thể thấy rằng, dường như đột biến TP53 và RB1 có vai trò rất quan trọng trong sự phát triển thành UTP tế bào nhỏ. Bằng sự hiểu biết của mình, chúng tôi nghĩ rằng, các nghiên cứu ở Việt Nam nên được tiến hành với mục tiêu hướng đến trả lời các vấn đề:

- Tỷ lệ chuyển dạng tế bào nhỏ từ bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR dương tính, tiến triển sau điều trị đích.

- Tỷ lệ đột biến TP53 và RB1 ở các bệnh nhân tiến triển sau điều trị đích, đối chiếu với kết quả mô bệnh học sinh thiết lại để thấy được: có hay không 2 loại đột biến này khi chuyển dạng UTP tế bào nhỏ và ngoài nguyên nhân chuyển dạng UTP tế bào nhỏ thì 2 loại đột biến này có xuất hiện ở nguyên nhân khác hay không.

- Giá trị chẩn đoán của 2 loại đột biến này đối với chuyển dạng UTP tế bào nhỏ là như thế nào và liệu đây có thể trở thành 2 loại đột biến có thể thay cho việc sinh thiết lại ở các bệnh nhân kháng TKI

để định hướng đến khả năng chuyển dạng UTP tế bào nhỏ hay không.

III. KẾT LUẬN

Chuyển dạng ung thư phổi tế bào nhỏ là một trong những nguyên nhân gây kháng thuốc điều trị đích ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR dương tính. Có 4 giả thuyết chính hiện nay được đưa ra để giải thích về cơ chế của vấn đề này, tuy nhiên chưa có đáp án cuối cùng. Các nghiên cứu tiếp theo là rất cần thiết để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình chuyển đổi ung thư phổi tế bào nhỏ cũng như có thể đưa ra phương pháp xét nghiệm có giá trị định hướng chuyển dạng ung thư phổi tế bào nhỏ để thay thế cho sinh thiết lại những bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Takayuki Shiroyama, Shingo Nasu, Ayako Tanaka et al (2018), Case report: Transformation to small cell lung cancer after first-line afatinib treatment, Respiratory Medicine Case Reports, 23, 188–190.
2. Mark A Socinski, Liza C Villaruz, Jeffrey Ros (2016), Understanding Mechanisms of Resistance in the Epithelial GrowthFactor Receptor in Non-Small Cell Lung Cancer and the Role of Biopsyat Progression, The Oncologist, 21, 1–9.
3. Matthew G Oser, Matthew J Niederst, Lecia V Sequist et al (2015), Transformation from non-small cell lung cancer to small cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin, Lancet Oncol, 16(4), e165–e172.
4. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, et al (2012), Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer, Nature Genet, 44, 1104– 1110.
5. Julie George, Jing Shan Lim, Se Jin Jang et al (2015), Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer, Nature, 524, Issue 7563.
6. Zachary R. Chalmers, Caitlin F. Connelly, David Fabrizio et al (2017), Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden, Genome Medicine, 9:34.
7. Sutherland KD, Proost N, Brouns I et al (2011), Cell of origin of small cell lung cancer: inactivation of Trp53 and Rb1 in distinct cell types of adult mouse lung, Cancer Cell, 19, 754–64.
8. Akira Mogi, Hiroyuki Kuwano (2010), TP53 Mutations in Non-small Cell Lung Cancer, Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2011.
9. Matthew J. Niederst, Lecia V. Sequist1, John T. Poirier, et al (2015), RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer, Nature Communications, 6:6377.

GÂY Mê TRONG NỘI SOI PHẾ QUẢN ỐNG MỀM

Hashimoto Masao¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trong những năm gần đây, kỹ thuật nội soi phế quản (NSPQ) đã có sự phát triển nhanh chóng bao gồm cả NSPQ ống mềm, NSPQ siêu âm và nội soi can thiệp. Bên cạnh đó, nhu cầu của người bệnh là đạt được hiệu quả, an toàn và dễ chịu trong quá trình tiến hành thủ thuật. Do đó, thời gian cần thiết cho một cuộc NSPQ vì thế cũng kéo dài hơn. Trong bối cảnh như vậy, từ kết quả của nhiều nghiên cứu lâm sàng, các hướng dẫn về NSPQ trên Thế giới như BTS, ACCP khuyến cáo nên chỉ định gây mê cho tất cả bệnh nhân khi NSPQ nếu không có chống chỉ định. Ở Việt Nam, NSPQ cũng đã bắt đầu được tiến hành dưới gây mê. Tuy nhiên, vấn đề lựa chọn biện pháp cũng như thuốc gây mê đang gặp khó khăn và chưa thống nhất. **Mục tiêu:** Tổng quan và cập nhật các vấn đề về gây mê trong thực hành NSPQ. **Kết luận:** Gây mê khi NSPQ theo nguyên tắc “an thần ở mức tỉnh” và nhiều phương pháp đã được chứng minh có hiệu quả. Các bác sĩ nên chọn phương pháp phù hợp với điều kiện của cơ sở và tình trạng bệnh nhân để NSPQ an toàn và dễ chịu cho bệnh nhân.

Từ khóa: *Nội soi phế quản, Gây mê, Gây tê, An thần, EBUS.*

SUMMARY

ANESTHESIA IN FLEXIBLE BRONCHOSCOPY

Backgrounds: In recent years, the technique of bronchoscopy has developed rapidly including flexible bronchoscopy, endobronchial ultrasounds, and interventional bronchoscopy. As a result, the procedure time required for a bronchoscopy is relatively longer than before. Besides, patients require more effective and accurate, safe and comfortable procedure. From the results of many clinical studies, bronchoscopy guidelines around the world such as BTS, ACCP recommends that sedation be indicated for all patients if no contraindications. In Vietnam, bronchoscopy has also begun to be performed under sedation. However, still there are some difficulties and inconsistency to decide agents for sedation. **Purpose:** Review and update sedation issues in bronchoscopy practice. **Conclusion:** Sedation when bronchoscopy follows the principle of “conscious sedation” and many methods have been proven to be effective. Doctors should choose the method according to the patient’s condition and situation of the facility to achieve safe and pleasant bronchoscopy.

Key words: *Bronchoscopy, sedation, local anesthesia, EBUS, Conscious sedation.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nội soi phế quản (NSPQ) ống mềm là một kỹ thuật cơ bản và cần thiết đối với các bác sĩ hô hấp

trên thế giới, đặc biệt là sau khi có các kỹ thuật như Nội soi siêu âm phế quản (Endobronchial Ultra Sounds - EBUS) và Chọc hút xuyên thành

phế quản dưới hướng dẫn nội soi phế quản siêu âm (Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration-EBUS-TBNA) [1] vai trò của NSPQ càng ngày càng quan trọng hơn. NSPQ là một thủ thuật xâm lấn nhiều trong lĩnh vực hô hấp, và khi thực hiện NSPQ ống mềm, gây mê tĩnh mạch hiện tại không thể thiếu được. Mặc dù đề tài về kỹ thuật NSPQ khó thực hiện các nghiên cứu ngẫu nhiên, nhưng gần đây đã có bằng chứng mới để tham khảo, và theo kết quả các nghiên cứu lâm sàng trên thế giới, tài liệu hướng dẫn của Hiệp hội bác sĩ lồng ngực Hoa Kỳ (American College of Chest Physicians - ACCP) 2011 [2] ghi rõ rằng “so sánh khi có dùng thuốc gây mê và khi không dùng trong NSPQ, độ an toàn thì như nhau, nhưng mức độ hài lòng của bệnh nhân và khả năng dung nạp với xét nghiệm được cải thiện có ý nghĩa”. Cũng như vậy, hướng dẫn của Hội lồng ngực Anh (British Thoracic Association - BTS) năm 2013 [3] nói rằng “khi thực hiện NSPQ, gây mê qua tĩnh mạch phải được thực hiện nếu không có chống chỉ định”. Thực tế, theo điều tra của các quốc gia, 75.3% trường hợp của Nhật Bản trong năm 2015 [4], 90-95% của Anh trong năm 2012 [3] được sử dụng thuốc gây mê, và hiện tại hầu hết tất cả trường hợp được gây mê tại các quốc gia châu Âu / Mỹ và Nhật Bản (và sau khi có hướng dẫn BTS và ACCP, cũng có nhiều nghiên cứu xác nhận lại các điều trong 2 hướng dẫn đó). Những năm gần đây, ở các bệnh viện Việt Nam cũng bắt đầu NSPQ dưới gây mê tĩnh mạch [5]. Gây mê trong NSPQ có nguy cơ bị suy hô hấp vì các kỹ thuật nội soi phế quản được thực hiện trong đường hô hấp, mặt khác bệnh nhân có thể ho nhiều do kích thích đường hô hấp dưới [2]-[4]. Vì vậy, khi gây mê trong NSPQ nên có kiến thức về các thuốc liên quan và những kinh nghiệm của chuyên gia trên thế giới để thực hiện an toàn và có hiệu quả. Mục tiêu của bài này là tổng quan và cập nhật các vấn đề về gây mê trong thực hành NSPQ.

II. BÀN LUẬN

1. Tiền đề khi NSPQ

Trước đây, trước khi NSPQ các bác sĩ có thể sử dụng Atropine, Glycopyrrolate, Dextromethorphan, Codeine, Fenoterol, Lorazepam, hoặc là thuốc khác. Một số nghiên cứu nhỏ chỉ ra rằng vài loại thuốc có khả năng có hiệu quả, nhưng các nghiên cứu đó có hạn chế về thiết kế nghiên cứu hay số lượng bệnh nhân [3]. Khi NSPQ các thuốc kháng cholinergic như Atropine đã được sử dụng dưới mục đích giảm tiết dịch trong đường hô hấp, giảm ho v.v., nhưng có một số nghiên cứu ngẫu nhiên đã không thể chứng minh rõ tác dụng của nó và ngược lại tỷ lệ biến chứng liên quan đến mạch máu đã tăng lên [2],[3]. Vì vậy, hướng dẫn của BTS 2013 nói rằng các loại thuốc này không nên sử dụng cho tất cả bệnh nhân (routine) NSPQ (tức là nên chọn đối tượng theo từng trường hợp cụ thể) [3], và khi sử dụng gây mê các thuốc benzodiazepine hay opioid trong NSPQ không nên sử dụng những loại thuốc có tác dụng tương tự nhau đối với tiền đề.

2. Gây mê trong khi NSPQ

Trong một số nghiên cứu ngẫu nhiên và nghiên cứu thuần tập, sử dụng thuốc gây mê không làm tăng tỷ lệ các biến chứng, mức độ chịu đựng đối với NSPQ được tăng lên, và bệnh nhân dễ chịu hơn cũng như là bác sĩ nội soi thoải mái hơn vì bệnh nhân ít kích thích [2],[3]. Do có nhiều bằng chứng về hiệu quả và độ an toàn của gây mê khi NSPQ, trong hướng dẫn của BTS 2013 và ACCP 2011 [2],[3] đã viết rõ ràng rằng, nếu không phải trường hợp chống chỉ định thì nên áp dụng thuốc gây mê tĩnh mạch. Vì vậy, hầu hết tất cả bệnh nhân NSPQ tại châu Âu / Mỹ / Nhật v.v. hiện tại đang được sử dụng thuốc gây mê kể cả khi thực hiện nội soi thường mà không có can thiệp gì phức tạp hơn [2]-[4].

Mục đích gây mê trong NSPQ là tăng hiệu quả NSPQ, không gây biến chứng thêm nói chung hoặc do thuốc gây mê nói riêng, và cho bệnh nhân dễ chịu hơn khi NSPQ. Vì vậy, mục tiêu của độ sâu khi gây mê trong NSPQ thông thường là an thần ở mức tỉnh (conscious sedation)”, tức là bệnh nhân trong tình trạng an thần vừa, không gây suy hô hấp nặng và có thể phản ứng với chỉ thị của bác sĩ [3]. Theo một nghiên cứu, đối với EBUS-TBNA có thể gây mê sâu hơn nếu đảm bảo an toàn bằng mask thanh quản (Laryngeal) và máy thở [6]. Do hiệu quả của thuốc gây mê tùy theo tình trạng của các bệnh nhân khác nhau, nên khi sử dụng cần thêm liều dần dần để không gây mê quá liều [3]. Việc dùng thuốc gây mê khi NSPQ thường được chỉ định bởi bác sĩ hô hấp hay bác sĩ NSPQ tùy theo bệnh viện khác nhau, tuy nhiên, trường hợp cần gây mê sâu hơn nên hội chẩn với bác sĩ gây mê như hướng dẫn BTS khuyến cáo [3].

Các hướng dẫn hiện nay khuyến khích dùng Benzodiazepine như một lựa chọn tốt nhất trong những thuốc gây mê đối với NSPQ [2],[3], không những vì có nhiều bằng chứng nhất mà còn vì có tác dụng an thần để giảm cảm giác lo lắng bệnh nhân và tác dụng quên thuận chiều nên có thể cải thiện mức độ hài lòng sau NSPQ của bệnh nhân. Ngoài ra Benzodiazepin còn có thuốc đối kháng tác dụng nhanh và rõ rệt [2],[3]. Trong các thuốc có dẫn chất Benzodiazepine, hiện tại Midazolam được chọn nhiều nhất [2],[3], và theo điều tra năm 2016 trên toàn Nhật Bản 76.9% (366/476) bệnh viện dùng Midazolam như một lựa chọn đầu tay, vì có tác dụng tức thì và thời gian tác dụng ngắn [4].

Để đề phòng biến chứng như suy hô hấp do gây mê, Benzodiazepine nên được sử dụng với nồng độ thấp (nếu là Midazolam thì thường 1mg/ml. [2],[3]) và tăng liều lượng theo độ sâu gây mê mong muốn, bởi vì tác dụng Benzodiazepine sẽ thay đổi tùy theo tình trạng bệnh nhân cũng như

tình trạng hoạt động của CYP3A4 (và 3A5). Bình thường Midazolam trong NSPQ được áp dụng bằng bolus i.v. hoặc là slow-i.v. Tùy theo các báo cáo, liều lượng đầu tiên rất khác nhau từ 0.02 đến 0.07 mg/kg, và hướng dẫn của BTS khuyến cáo là liều lượng đầu tiên không nên nhiều hơn 5mg, và 2mg khi bệnh nhân già hơn 70 tuổi [3]. Khi sử dụng Flumazenil để đối kháng Midazolam, do chu kỳ bán rã của Flumazenil ngắn hơn so với Midazolam nên cần lưu ý đến khả năng tái gây mê lại một thời gian sau.

Ở đây chỉ phác đồ gây mê Midazolam của bệnh viện NCGM, Nhật Bản để tham khảo. Liều lượng đầu tiên là 0.03 hay là 0.04 mg/kg cân nặng thực tế hoặc là cân nặng lý tưởng (nguyên tắc là chọn liều lượng thấp nhất trong các kết quả đã tính theo công thức trên và sẽ thay đổi tùy theo tình trạng bệnh nhân). Nếu liều lượng không đủ hay trong khi nội soi bệnh nhân tỉnh lại có thể thêm liều bằng một nửa của liều lượng đầu tiên.

Propofol cũng là một lựa chọn gây mê trong NSPQ. Theo các nghiên cứu, về các điểm như an thần, tác dụng quên thuận chiều, và khả năng dung nạp của bệnh nhân thì Propofol có hiệu quả bằng Benzodiazepine đơn thuần hoặc Benzodiazepin kết hợp với Opioid, và có điểm lợi thế hơn là có hiệu quả sớm và phục hồi nhanh [2],[3], còn điểm yếu là phạm vi điều trị (therapeutic range) để gây mê vừa cho NSPQ của Propofol hẹp và tác dụng cũng khác nhau giữa các bệnh nhân nên dễ dẫn đến gây mê sâu như gây mê toàn thân và suy hô hấp cần thở máy cũng như không có thuốc đối kháng. Do đó, hướng dẫn của BTS khuyến cáo là Propofol nên được sử dụng dưới hỗ trợ của bác sĩ chuyên khoa gây mê [3].

Opioid tác dụng thời gian ngắn như Fentanyl có thể hỗ trợ gây mê vì có tác dụng giảm phản ứng ho và đã có báo cáo rằng khi thêm opioid cho Midazolam có thể giảm ho, giảm lượng Lidocain

và có thể tăng khả năng chịu đựng của bệnh nhân [2],[3]. Do đó, hướng dẫn BTS khuyến cáo nên xem xét kết hợp opioid với thuốc gây mê khác [3] và ACCP cũng khuyến khích áp dụng opioid trong NSPQ [2]. Chưa có nghiên cứu nói tỷ lệ biến chứng tăng lên do việc thêm Opioid, nhưng nên lưu ý nguy cơ biến chứng như suy hô hấp. Opioid có thuốc Naloxone để đối kháng. Do đó opioid thường được kết hợp với Benzodiazepine – cũng là loại có thuốc đối kháng. Hướng dẫn BTS khuyến cáo nguyên tắc là nên kháng Benzodiazepine trước khi gặp biến chứng liên quan gây mê trong khi NSPQ [3].

Còn thuốc khác như Dexmedetomidine cũng có bệnh viện áp dụng thử cho gây mê trong NSPQ [7], và gần đây có kết quả thử nghiệm ngẫu nhiên về thuốc mới tên là Remimazolam, thuốc này có khả năng trở thành một thuốc phù hợp cho gây mê trong NSPQ [8]. Các thuốc liên quan đến gây mê nên được chọn theo điều kiện của các bệnh viện và tình trạng bệnh nhân. Khi thực hiện gây mê trong NSPQ phải lưu ý, liều lượng phù hợp cho các bệnh nhân là rất khác nhau tùy theo chức năng gan, thận, tim, tình trạng sử dụng các loại thuốc có liên quan đến CYP3A4, và mặc dù gây mê trong NSPQ có độ an toàn cao nhưng vẫn phải cẩn thận để bảo đảm không xảy ra biến chứng cho bệnh nhân. Khi thực hiện gây mê trong NSPQ, nên sử dụng monitor để theo dõi SpO₂, huyết áp, điện tâm đồ và nhịp tim và nên chuẩn bị thuốc đối kháng, dụng cụ hồi sức cấp cứu sẵn sàng.

3. Gây tê trong khi NSPQ

So với những thuốc gây tê khác (Benzocaine, Tetracaine, Cocaine v.v.), nguy cơ gây ra tác dụng phụ thấp hơn nên Lidocaine thường được dùng khi gây tê trong NSPQ. Gây tê bằng Lidocaine có thể giảm kích thích, nên có thể giảm ho và giảm lượng thuốc gây mê, do đó BTS, ACCP khuyến khích dùng Lidocaine khi NSPQ [2],[3]. Ngộ độc Lidocaine là một tác dụng phụ phổ biến. Giữa

nồng độ trong máu và liều lượng thuốc khác biệt rất lớn nên trong trường hợp dù chỉ sử dụng lượng nhỏ cũng phải lưu ý tác dụng phụ này. Theo điều tra khảo sát toàn Nhật Bản năm 2010, có 42 ca (0.042%) đã bị ngộ độc Lidocaine [9]. Khi sử dụng Lidocaine trong NSPQ, bác sĩ phải có ý thức giảm liều lượng.

Về gây tê trước khi NSPQ, trong trường hợp đưa ống nội soi vào qua đường mũi, độ thoải mái của bệnh nhân cao và hiệu quả gây tê tốt khi dùng Lidocaine 2% dạng gel hơn dạng Lidocaine phun từ mũi, nên trong hướng dẫn BTS khuyến dùng Lidocaine 2% dạng gel [3]. Trong trường hợp đưa ống soi vào qua đường miệng, sử dụng Lidocaine dạng phun để gây tê hầu họng và một phần thanh quản.

Về gây tê trong khi NSPQ, thanh quản, khí quản, phế quản thì phun hoặc xịt Lidocaine từ kênh làm việc của ống soi. Một nghiên cứu ngẫu nhiên nhỏ chỉ ra rằng hiệu quả của gây tê bằng máy khí dung không tốt nên trong hướng dẫn BTS không khuyến dùng [3]. Về nồng độ thích hợp của Lidocaine từ ống soi, có nghiên cứu nhỏ chỉ rằng Lidocaine 1% và 2% không khác nhau về tác dụng giảm ho, bởi vậy trong hướng dẫn BTS khuyến cáo sử dụng Lidocaine 1% để gây tê từ ống soi [3]. Lidocaine có thể phun bằng một dụng cụ thông qua kênh làm việc và phương pháp này có thể giảm được lượng Lidocaine và giảm ho hơn phương pháp xịt qua kênh sinh thiết bằng bơm tiêm [10].

IV. KẾT LUẬN

Hiện tại gây mê trong NSPQ không thể thiếu được để nâng cao hiệu quả chẩn đoán, mức độ an toàn và sự hài lòng của bệnh nhân. Gây mê khi NSPQ theo nguyên tắc an thần ở mức tỉnh và cũng nhiều phương pháp đã được chứng minh hiệu quả. Các bác sĩ nên chọn phương pháp theo điều kiện của cơ sở và tình trạng bệnh nhân để NSPQ an toàn và dễ chịu cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Momen MW, Felix H, Kazuhiro Y, et al (2016). Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 149(3), 816-835
2. Wahidi MM, Jain P, Jantz M, et al (2011). American College of Chest Physicians consensus statement on the use of topical anesthesia, analgesia, and sedation during flexible bronchoscopy in adult patients. *Chest*, 140, 1342-1350.
3. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, et al (2013). British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax*, 68(Suppl 1), i1-i44.
4. Hirohisa H, Fumihiko A, Kenichi O, et al (2019). Current status of diagnostic and therapeutic bronchoscopy in Japan: 2016 national survey of bronchoscopy. *Respir Investig*. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2018.12.007>
5. Bộ trưởng Bộ Y tế Việt Nam (2014). HƯỚNG DẪN QUY TRÌNH KỸ THUẬT NỘI KHOA CHUYÊN NGÀNH HÔ HẤP, Ban hành kèm theo Quyết định số 1981/QĐ-BYT
6. Roberto FC, Donald RL, Kristine K, et al (2015). Randomized Trial of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration under General Anesthesia versus Moderate Sedation. *Am J Respir Crit Care Med*. 191(7), 796–803.
7. Moussa R, Georges K, Ihab I, et al (2018). A randomized double-blind controlled trial comparing three sedation regimens during flexible bronchoscopy: Dexmedetomidine, alfentanil and lidocaine. *Clin Respir J*. 12, 1407–1415.
8. Nicholas JP, Lonny BY, Frank S, et al (2019). Safety and Efficacy of Remimazolam Compared with Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy. *Chest*, 155(1), 137-146.
9. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, et al (2012). Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. *Respirology*, 17, 478-485.
10. Kenzaki K, Kondo K, Toba H, et al (2007). A comparison of a novel bronchoscopic catheter spray device method and the conventional method under local anesthesia during bronchoscopic examination. *J Jpn Soc Resp Endoscopy*, 29, 92-97.

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ HEN KHÓ TRỊ VÀ HEN NẶNG Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH VÀ TRẺ VỊ THÀNH NIÊN

Lê Thị Tuyết Lan¹

TÓM TẮT

Hen chưa kiểm soát là một tình trạng thường gặp nhưng không phải toàn bộ các bệnh nhân này đều là hen khó trị hay hen nặng. Hen khó trị và/hoặc hen nặng chỉ được chẩn đoán sau khi đã đánh giá toàn diện và tối ưu hóa điều trị các bệnh nhân hen chưa kiểm soát. Hen nặng một nhóm nhỏ trong hen khó trị. Việc điều trị hen hen nặng hiện tại dựa trên phân loại kiểu hình hen nặng có viêm type 2 hoặc không viêm type 2.

SUMMARY

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF DIFFICULT-TO-TREAT AND SEVERE ASTHMA IN ADULTS AND ADOLESCENCES

Uncontrolled asthma is a common condition, but not all of them are difficult-to-treat or severe asthma. Difficult-to-treat asthma and/or severe asthma are diagnosed only after a comprehensive evaluation and optimization of uncontrolled asthma patients. Severe asthma is a subgroup of difficult-to-treat asthma. Severe asthma management currently is based on classification of Type 2 inflammation asthma or non-type 2 inflammation asthma.

1. Khái niệm, tần suất và gánh nặng

Các khái niệm về hen chưa được kiểm soát (Uncontrolled asthma), hen khó trị (Difficult-to-treat asthma), hen nặng (Severe asthma) đã được đề cập đến trong nhiều y văn, cần phân biệt rõ các khái niệm này vì liên quan chặt chẽ đến điều trị. GINA 2019 đã đưa ra khái niệm về các dạng hen này [3].

Hen chưa được kiểm soát là khi có một hoặc cả hai điều sau đây:

- Kiểm soát triệu chứng kém: triệu chứng thường xuyên hoặc sử dụng thuốc cắt cơn thường xuyên, hoạt động bị hạn chế do hen, thức giấc do hen.
- Các đợt cấp thường xuyên cần dùng corticosteroid đường uống (OCS) (≥ 2 /năm) hoặc các đợt cần nhập viện nặng (≥ 1 /năm)

Hen khó trị là hen chưa kiểm soát được mặc dù điều trị ở GINA Bạc 4 hoặc 5 (dùng corticosteroid hít liều trung bình hoặc cao (ICS) kết hợp với một thuốc duy trì thứ hai như LABA, LAMA..., hoặc duy trì OCS), hoặc cần các thuốc điều trị kể trên để duy trì kiểm soát và giảm nguy cơ đợt cấp. Đây không phải là nhóm bệnh nhân “khó trị” vì trong nhiều trường hợp, hen có thể khó điều trị do các yếu tố có thể thay đổi như kỹ thuật hít không đúng, tuân thủ điều trị kém, hút thuốc lá, bệnh đồng mắc hoặc do chẩn đoán không chính xác.

Hen nặng là một nhóm con của hen khó trị. Đây là nhóm mà hen không được kiểm soát mặc dù tuân thủ điều trị tối ưu và đã điều trị các yếu tố ảnh hưởng, hoặc trở nên xấu hơn khi giảm điều trị liều cao. Có lẽ, hen nặng chẩn đoán hồi cứu vì hen

không được phân loại là nặng nếu cải thiện rõ khi giải quyết các yếu tố ảnh hưởng như kỹ thuật hít và tuân thủ điều trị.

Trong 1 nghiên cứu tại Hà Lan, tần suất bệnh nhân hen cần điều trị GINA bậc 4-5 là 24%, tần suất hen khó trị (GINA bậc 4-5 và kiểm soát triệu chứng kém) là 17%, còn tần suất hen nặng (GINA bậc 4-5 và kiểm soát triệu chứng kém và tuân thủ điều trị tốt và kỹ thuật sử dụng dụng cụ hít tốt) là 3.7% [4].

Bệnh nhân hen nặng phải chịu gánh nặng triệu chứng, các đợt cấp và tác dụng phụ của thuốc. Thường xuyên khó thở, khó khè, nặng ngực và ho cản trở cuộc sống hàng ngày. Bệnh nhân thường có những đợt cấp nặng. Tác dụng phụ của thuốc cũng thường gặp trên nhóm bệnh nhân này, đặc biệt bệnh nhân dùng OCS [2],[5].

2. Đánh giá và quản lý bệnh nhân hen khó trị/ hen nặng

Việc đánh giá tình trạng hen của bệnh nhân chỉ là hen chưa kiểm soát hay hen khó trị/ hen nặng rất quan trọng, từ đó giúp đưa ra hướng xử trí phù hợp với từng trường hợp [1].

Đầu tiên, cần xác định lại chẩn đoán hen, liệu bệnh nhân đã được chẩn đoán hen chính xác hay chưa? Cần hỏi bệnh sử, thăm khám kỹ lưỡng và cần nghĩ đến các chẩn đoán phân biệt ở các bệnh nhân này. Khó thở có thể do COPD, bệnh lý tim mạch, bẹp phổi, suy nhược... Họ có thể do rối loạn chức năng dây thanh (VCD), hội chứng nhỏ mũi sau, GERD, giãn phế quản, lao, dùng thuốc ức chế men chuyển... Khò khè có thể do béo phì, COPD, VCD, dị vật phế quản... Việc sử dụng hô hấp ký có test dẫn phế quản cung cấp thêm bằng chứng của tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ có hồi phục.

Sau khi đã chẩn đoán xác định hen, cần đánh giá các yếu tố có thể ảnh hưởng đến triệu chứng hen và đợt cấp như kỹ thuật sử dụng dụng cụ hít không chính xác (có thể gặp ở 80% bệnh nhân)

[7], tuân thủ điều trị kém (tới 75% bệnh nhân hen) [6], bệnh đồng mắc, các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi, yếu tố khởi phát, việc lạm dụng thường xuyên SABA, lo lắng, trầm cảm và các vấn đề xã hội và kinh tế và cần lưu ý tác dụng phụ của thuốc.

Trong việc quản lý hen chưa kiểm soát hay hen khó trị/ hen nặng, việc tối ưu hóa điều trị và đánh giá đáp ứng điều trị cần thực hiện đầy đủ. Nhóm bệnh nhân này nên được xem xét sử dụng các nhóm thuốc khác (LABA, LAMA, LTRA...) kết hợp với ICS. Bệnh nhân nên được cung cấp và hướng dẫn sử dụng kế hoạch hành động, kiểm tra thường xuyên kỹ thuật sử dụng và độ tuân thủ dụng cụ hít của bệnh nhân. Đối với bệnh nhân có bệnh đồng mắc và các yếu tố nguy cơ có thể thay đổi, cần điều trị ổn định các bệnh đồng mắc và các yếu tố nguy cơ này. Ở một số bệnh nhân, có thể xem xét các điều trị không dùng thuốc như cai thuốc lá, tập thể dục, tránh các dị nguyên... Hen tái khám và đánh giá đáp ứng điều trị sau 3 tháng, cần đánh giá triệu chứng (tần suất triệu chứng, giới hạn vận động, thức giấc ban đêm...), việc sử dụng thuốc cắt cơn, đợt cấp, tác dụng phụ của thuốc, chức năng hô hấp, lý tưởng nhất có thể đánh giá mức độ hài lòng cũng như các vấn đề khó khăn của bệnh nhân trong điều trị hen.

Bệnh nhân hen nặng theo GINA là những bệnh nhân:

- Sau theo dõi điều trị 3-6 tháng, hen của bệnh nhân vẫn chưa kiểm soát thì đây là nhóm bệnh nhân hen nặng.
- Bệnh nhân hen chưa kiểm soát được điều trị kiểm soát hen tốt, nhưng khi bậc điều trị thì hen không kiểm soát trở lại hoặc vào đợt cấp. Cần phải nâng bậc điều trị trở lại để bệnh nhân đạt được kiểm soát hen.

Ở nhóm bệnh nhân hen nặng, theo GINA, cần đánh giá phenotype của bệnh nhân để chọn lựa điều trị phù hợp. Bệnh nhân được chia thành nhóm

viêm type 2 (chiếm khoảng 50% bệnh nhân hen nặng, thường đáp ứng tốt với ICS) và viêm không type 2. Trên lâm sàng, để nhận diện viêm type 2, bệnh nhân cần có 1 hoặc nhiều đặc điểm sau [3]:

- Bạch cầu ái toan máu ≥ 150 / μ l và / hoặc
- FeNO ≥ 20 ppb và / hoặc
- Bạch cầu ái toan đờm 2% và / hoặc
- Hen do dị ứng
- Cần sử dụng OCS

Nên lập lại đo bạch cầu ái toan máu, FeNO 3 lần trước khi khẳng định bệnh nhân hen nặng viêm không type 2.

Ở bệnh nhân hen nặng viêm type 2, cần xem xét sử dụng ICS liều cao (nếu chưa dùng), liều OCS thấp nhất có thể, hoặc các thuốc sinh học như anti-IgE, anti-IL5/5R hoặc anti-IL4R.

Ở bệnh nhân hen nặng viêm không type 2, nên đánh giá lại toàn diện bệnh nhân như xem xét chẩn đoán phân biệt, kỹ thuật hít, bệnh đồng mắc, tác dụng phụ của thuốc... Nếu cần thiết, sử dụng các cận lâm sàng khác (CT ngực, nội soi phế quản...) để hỗ trợ chẩn đoán phân biệt. Hạn chế cho bệnh nhân tiếp xúc với các yếu tố khởi phát. Điều trị trên nhóm bệnh nhân này cần xem xét các nhóm thuốc không sinh học (nếu chưa dùng) như LAMA, LTRA... Hiện tại, chưa có thuốc sinh học cho nhóm bệnh nhân này.

3. Kết luận

Phần lớn bệnh nhân hen chưa kiểm soát có thể được kiểm soát với việc đánh giá toàn diện và điều trị phù hợp. Chỉ một số nhỏ bệnh nhân hen thực sự là “hen nặng”. Quản lý bệnh nhân hen nặng đòi hỏi sự hợp tác giữa bệnh nhân, bác sĩ đa khoa, bác sĩ chuyên khoa và các nhân viên y tế khác để tối ưu hóa kết quả lâm sàng và sự hài lòng của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1 Chung, K. F., Wenzel, S. E., Brozek, J. L., Bush, A., Castro, M., Sterk, P. J., et al. (2014). International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 43(2), 343-373.
- 2 Foster, J. M., McDonald, V. M., Guo, M. & Reddel, H. K. (2017). “I have lost in every facet of my life”: the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*, 50(3).
- 3 Global Initiative for Asthma. (2019). *Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and Management - A GINA Pocket Guide For Health Professionals*.
- 4 Hekking, P. P., Wener, R. R., Amelink, M., Zwinderman, A. H., Bouvy, M. L. & Bel, E. H. (2015). The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 135(4), 896-902.
- 5 Lefebvre, P., Duh, M. S., Lafeuille, M. H., Gozalo, L., Desai, U., Robitaille, M. N., et al. (2015). Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 136(6), 1488-1495.
- 6 Normansell, R., Kew, K. M. & Stovold, E. (2017). Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD012226.
- 7 Sanchis, J., Gich, I., Pedersen, S. & Aerosol Drug Management Improvement, T. (2016). Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest*, 150(2), 394-406.

BĂNG CHÉO ĐỘNG MẠCH PHỔI TRÁI PHỔI HỢP CHÍT HẸP KHÍ QUẢN

Nguyễn Chi Lăng¹, Nguyễn Thị Ngoạn¹, Nguyễn Đức Khôi¹, Cung Văn Công¹, Nguyễn Lê Nhật Minh¹

TÓM TẮT

Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhi nữ, 4 tuổi, soi phế quản ống mềm (đường kính ống soi 2,8mm): vị trí 1/3 dưới của khí quản chia làm 2 lỗ phải và trái, lỗ bên phải rộng hơn, luồn ống soi vào lỗ bên phải, quan sát thấy chia tiếp 2 lỗ phế quản. Lỗ bên trái bị chít hẹp không đưa ống soi qua được, niêm mạc khí quản phù nề không quan sát thấy vòng sụn của khí quản. X quang: trên phim lồng ngực thẳng có tổn thương thâm nhiễm thùy dưới phải. CT lồng ngực đa đầu dò có tiêm thuốc cản quang phát hiện có sự bất thường động mạch phổi trái: động mạch phổi trái xuất phát từ phía sau của động mạch phổi phải ngang vị trí đốt sống ngực 6-7, sau đó động mạch dị thường này đi sau khí quản và trước thực quản rồi đến rốn phổi trái. Phế quản thùy trên phải được phân chia từ khí quản ở ngang mức đốt sống ngực 4-5, tiếp theo khí quản thu nhỏ khẩu kính đến rốn phổi trái chia 2 nhánh: phế quản gốc trái và “phế quản cầu”, phế quản này từ rốn phổi trái đi về phổi phải.

Bệnh nhi được chẩn đoán xác định dị tật bẩm sinh: Băng chéo động mạch phổi trái phổi hợp chít hẹp khí quản, type IIA.

Từ khoá: Dị tật bẩm sinh động mạch phổi trái, băng chéo động mạch phổi trái, chít hẹp khí quản

SUMMARY

A CASE REPORT OF LEFT PULMONARY ARTERY SLING WITH TRACHEA STENOSIS

We present a case of four years old girl, bronchofiberscopy: one third below of trachea, that divided into two orifices. The orifice on the right side is larger and divided into two suborifices. The left orifice is stenosis and can not pass the bronchoscope. Whole trachea mucosa is red and edema, and can not observe the cartilage ring of trachea.

Chest X ray: infiltration of right lower lobe. Chest CT multiple probes with contrast injection confirmed that: At the sixth to seventh thoracic vertebral level, the left pulmonary artery is arising from the right pulmonary artery then passing in between the behind trachea and anterior oesophagus to reach the left lung hilar.

And at the fourth to fifth thoracic vertebral level, the right upper bronchus is arising from trachea and then the trachea is shrunk diameter and to reach the left lung hilar, at the end, the trachea divided 2 bronchus:

¹Bệnh viện Phổi Trung ương

Người liên hệ: Nguyễn Thị Ngoạn

Ngày nhận bài: 4/6/2019. Ngày phản biện: 21/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 24/6/2019

left main bronchus and “bridging bronchus”. That bronchus from left lung hilar return to the right lung. This patient was diagnosed birth defect : Left pulmonary artery sling with trachea stenosis, type IIA.

Key words: *Congenital malformations of left pulmonary artery, left pulmonary artery sling, tracheal stenosis*

I. GIỚI THIỆU CA LÂM SÀNG

Bệnh nhi 4 tuổi. vào viện ngày 24 tháng 4 năm 2018 với lý do sốt, ho, khạc đờm đục kéo dài.

1. Tiền sử: Trẻ được sinh đủ tháng, hay ho sốt khạc đờm, khó nuốt, nghẹn đặc

2. Lâm sàng: Bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, glasgow 15 điểm, nhiệt độ 36,5°, cân nặng 15 kg. Mạch 114 lần/phút, Nhịp thở 22 chu kỳ/phút, chiều cao 95cm.

Khám tim nhịp đều, 114 lần/phút, tiếng tim rõ, không có tiếng bệnh lý, lồng ngực cân đối, nhịp thở 22 chu kỳ/phút, SpO2 96%, ran ẩm, nổ, rải rác ran ngáy 2 bên phổi. Các cơ quan khác chưa phát hiện dấu hiệu bệnh lý.

3. Cận lâm sàng; Xét nghiệm máu: BC 8,9G/L, N 23,6%, HC 4,4T/ L, HST 12,7g/l, TC 431G/L. Ure 4,2 mmol/l, Cre 45 μmol/l, Na 141 mmol/l, K 4,0 mmol/l, Cl 101 mmol/l, GOT 25 UI/L, GPT 11 UI/L, CRP 0,2mg/l.

Dịch rửa phế quản: GenXpert (-), nuôi cấy vi khuẩn ngoài lao (-)

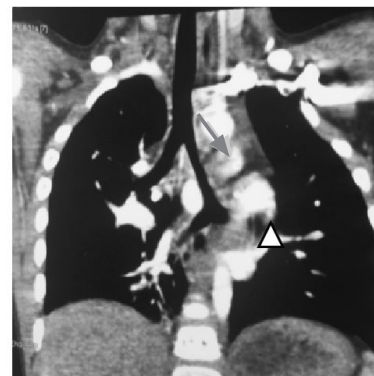
Soi phế quản: vị trí 1/3 dưới của khí quản chia làm 2 lỗ phải và trái, lỗ bên phải rộng hơn, luồn ống soi vào lỗ bên phải, quan sát thấy chia tiếp 2 lỗ phế quản, bên trái lòng khí quản bị chít hẹp không đưa ống soi 2,8 mm qua được, niêm mạc khí quản phù nề, không quan sát thấy vòng sụn của khí quản.



Hình 1. Thâm nhiễm thủy
dưới phổi phải



Hình 2. Động mạch phổi trái xuất
phát từ phía sau động mạch phổi
phải (Đầu mũi tên)



Hình 3. Phế quản thủy trên phải
phát từ phía sau động mạch phổi (Mũi tên →). Phế quản cầu
phải (Đầu mũi tên)

Siêu âm tim bình thường. X quang lồng ngực thẳng ngày 25/5/2018: thâm nhiễm thủy dưới phổi phải (Hình 1). CT lồng ngực đa dãy có tiêm thuốc cản quang dựng hình mạch máu và đường dẫn khí thấy: Động mạch phổi trái xuất phát từ phía sau của động mạch phổi phải ngang vị trí đốt sống ngực 6 -7, sau đó động mạch đi thường này

đi sau khí quản và trước thực quản rồi đến rốn phổi trái (Hình 2). Phế quản thủy trên phải được phân chia từ khí quản ở ngang mức đốt sống ngực 4-5 (Hình 3), tiếp theo khí quản thu nhỏ khẩu kính đến rốn phổi trái chia 2 nhánh: phế quản gốc trái và “phế quản cầu”, phế quản này từ rốn phổi trái đi về phổi phải (Hình 3).

Chẩn đoán lúc vào viện : Viêm phế quản phổi, bệnh nhi được điều trị: kháng sinh, chống viêm và chống co thắt. Sau 15 ngày điều trị, bệnh nhi được xuất viện với tình trạng tỉnh táo, hết sốt, hết ho, nhưng vẫn còn nhiều ran ngáy 2 phổi. Chẩn đoán xác định khi ra viện: Viêm phế quản phổi/bất thường đường dẫn khí và bất thường xuất phát động mạch phổi trái (băng chéo động mạch phổi trái phối hợp chít hẹp khí quản type IIA/ left pulmonary artery sling with tracheal stenosis type IIA).

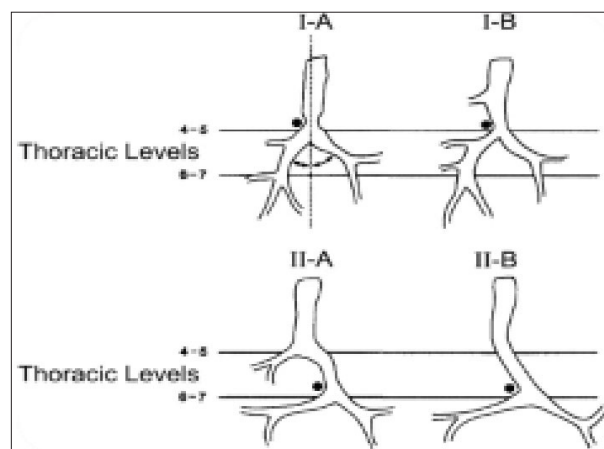
II. BÀN LUẬN

Băng chéo động mạch phổi trái (left pulmonaery artery sling /LPAS) là một khuyết tật bẩm sinh bởi sự bất thường nguyên uỷ của động mạch phổi trái, động mạch dị thường này xuất phát từ phía sau động mạch phổi phải và sau đó đi từ phải sang trái theo phía sau khí quản hoặc carina và phía trước thực quản, để đi tới rốn phổi trái. Trên đường đi nó chèn ép đoạn dưới khí quản và phế quản gốc và gây nên các triệu chứng đường hô hấp trên. Sự chèn ép này có thể tạo ra khí phế thũng, tắc nghẽn, xẹp phổi trái. Vì vậy, nhận biết và chẩn đoán sớm dị tật băng chéo động mạch phổi trái là rất quan trọng.

LPAS được phát hiện đầu tiên bởi lần đầu tiên Glaevecke và Doeble năm 1897 [1]. Bệnh LPAS rất hiếm gặp, hiện nay kể cả Mỹ và các nước trên thế giới cũng chưa có số liệu thống kê tỷ lệ mắc bệnh này. Một nghiên cứu hồi cứu với số liệu thống kê ở bệnh viện của Trung Quốc từ năm 2007 - 2014 có 71 trường hợp mắc LPAS trong tổng số 52.200 bệnh nhân mắc bệnh tim bẩm sinh, chiếm 0,014% [2]. LPAS thường được kết hợp với dị tật khí phế quản, tim và các bất thường ngoài tim khác [3,4]. Dị tật của đường thở phối hợp với LPAS bao gồm các bệnh: vòng sụn khí phế quản không hoàn chỉnh, nhuyễn sụn phế quản, chít hẹp đoạn khí quản, chính các dị tật phối hợp này làm tăng thêm tắc nghẽn đường thở.

Theo Well và cộng sự [3], tập hợp 32 nghiên cứu dị tật LPAS thấy dị tật tim phổi hợp với LPAS khoảng 50% các trường hợp, đa số các dị tật gặp là khuyết tật vách liên nhĩ, còn ống động mạch, thông liên thất và tĩnh mạch chủ trên trái. Các dị tật khác có thể phối hợp với LPAS là: hậu môn không thủng, teo đường mật, dị tật sinh dục, buồng trứng, tuyến giáp nhu mô phổi.

Cũng theo Well và cộng sự, những bệnh nhi mắc dị tật LPAS có 50% dị tật chít hẹp khí quản bẩm sinh kèm theo. Dựa vào kết quả nghiên cứu của mình, tác giả đề nghị LPAS chia 2 loại (2 types) chính: type I và type II, sự phân chia 2 type này dựa trên cơ sở vị trí của carina trong lồng ngực: type I carina ngang mức đốt sống ngực 4-5, type II carina ở vị trí thấp hơn, ngang đốt sống ngực 6 - 7. Trong 2 loại này lại được chia thành 2 phân loại (subtype) dựa trên cơ sở: có phế quản thủy trên hay không có phế quản thủy trên phải: types II A có phế quản thủy trên phải, còn type II B không có thủy trên phải (H 4)



Hình 4. Sơ đồ phân loại dị tật động mạch phổi trái

Bệnh nhi của chúng tôi trình bày bị mắc bệnh băng chéo động mạch phổi trái phối hợp chít hẹp khí quản type IIA (left pulmonary artery sling with chial stenosis/ LPAS Type IIA) ngoài ra chưa phát hiện dị tật khác.

Về bệnh sinh: Khi động mạch phổi trái đi qua phía sau, phần cuối phế quản gốc phải và sau trái của khí quản gây chèn ép khí quản và phế quản phải, gây ảnh hưởng chính đến phổi phải ngoài ra còn gây tắc nghẽn hai bên. Động mạch dị thường này cung cấp máu cho một bên hoặc cả hai bên phổi, thường thì động mạch dị thường chỉ cấp máu cho thùy trên trái, còn thùy dưới trái do động mạch phổi phải cấp máu, ngoài ra một phần động mạch dị thường cung cấp máu cho thùy trên phải [5]

Biến chứng: Do dị tật LPAS có phổi hợp với chít hẹp khí phế quản nên các triệu chứng tắc nghẽn đường hô hấp thường xuyên xảy ra. Bệnh nhi báo cáo có biểu hiện viêm đường hô hấp tái phát nhiều lần trong năm.

Tiền lượng: Chẩn đoán sớm điều trị tiên lượng tốt. Tỷ lệ tử vong do phẫu thuật tăng ở bệnh nhân có hẹp đường thở phổi hợp. Những bệnh nhân được phẫu thuật theo dõi lâu dài thấy tiên lượng tốt [5].

Tiền sử và dấu hiệu lâm sàng: Những bệnh nhân LPAS vài tuần đầu đời thường biểu hiện suy hô hấp, stridor, tím tái, khô khè hoặc viêm phổi. Khám lâm sàng thấy suy hô hấp, thở rít, khô khè. Nếu có tắc nghẽn khí quản thì bệnh nhi biểu hiện các triệu chứng khó thở nhanh, co rút lồng ngực không mất khi điều trị mà cố định và nếu có thêm dị tật tim bẩm sinh phổi hợp thì các triệu chứng lâm sàng điển hình trên có thể được biểu hiện đầy đủ và rõ ràng hơn [5].

Bệnh nhi LPAS chúng tôi báo có phổi hợp với chít hẹp khí quản, nên các dấu hiệu khô khè xuất hiện liên tục và cố định ở 2 phổi, không mất đi sau điều trị 15 ngày bằng kháng sinh, chống viêm và chống co thắt.

Việc thiết lập chẩn đoán xác định LPAS kết hợp chít hẹp khí quản phải dựa vào một số kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và nội soi phế quản [5]:

- Chẩn đoán hình ảnh

+ X quang ngực: khí quản xuống thấp hơn bình thường, lệch sang trái và có thể bị chèn ép ở bên phải, tăng thông khí phổi phải do chèn ép phế quản gốc phải. Phổi trái cũng có thể biểu hiện tăng thông khí do chèn ép ở vị trí phân chia carina và phế quản gốc trái. Những bệnh nhân tắc nghẽn nặng biểu hiện xẹp một bên phổi hoặc thùy phổi.

Bệnh nhi chúng tôi báo cáo khí quản xuống thấp, phân chia carina ở vị trí ngang với đốt sống ngực 6 -7, khí quản chít hẹp gây thâm nhiễm thùy dưới phải.

+ Chụp thực quản có barium là kỹ thuật chẩn đoán thường được khuyến cáo, tổn thương là 1 vết lõm phía trước thực quản là do LPAS chèn ép.

+ Siêu âm tim: không thấy thân động mạch phổi chia nhánh động mạch phổi phải và động mạch phổi trái, không thấy động mạch phổi trái, động mạch phổi trái xuất phát từ phía sau động mạch phổi phải sau đó đi sau khí quản và trước thực quản rồi đi xuống rốn phổi trái. Ngoài ra siêu âm còn phát hiện các dị tật khác của tim

+ Cộng hưởng từ: cộng hưởng từ lồng ngực, cộng hưởng từ mạch máu, CT lồng ngực hoặc phổi hợp 3 kỹ thuật này có thể mô tả chi tiết giải phẫu cũng như tái tạo 3 chiều giải phẫu LPAS và tổn thương đường thở [1]

- Nội soi phế quản; Đối với LPAS đơn thuần, nội soi phế quản cũng không cần thiết, nhưng nếu có dấu hiệu chèn ép khí quản, chít hẹp khí quản thì nội soi phế quản lại rất cần thiết đánh giá tổn thương dị tật đường thở phổi hợp [6].

Chẩn đoán phân biệt: băng chéo động mạch phổi trái phổi hợp chít hẹp khí quản cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh khác có các triệu chứng lâm sàng giống bệnh này là: vòm kép động mạch chủ, u trung thất, hẹp khí quản, nhuyễn sụn khí quản và stridor.

- Điều trị

LPAS đơn thuần cần điều trị tái tạo động mạch phổi trái bằng cách cắt động mạch dị tật nối với thân động mạch phổi. Trong trường hợp có kèm theo chít hẹp khí quản cần tạo hình khí quản. Phẫu thuật tạo hình khí quản kèm theo là rất phức tạp và tiên lượng nặng, vậy cho nên chỉ tạo hình khí quản ở những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng rõ ràng do tắc nghẽn đường thở [7].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pawade, A., de Leval, M. R., Elliott, M. J. & Stark, J (1992).. Pulmonary artery sling. *Ann Thorac Surg* 54, 967–970
2. Xie J, Juan YH, Wang Q, et al (2017). Evaluation of left pulmonary artery sling, associated cardiovascular anomalies, and surgical outcomes using cardiovascular computed tomography angiography. *Sci Rep*. 7:40042.
3. Wells, T. R., Gwinn, J. L., Landing, B. H. & Stanley, P (1988). Reconsideration of the anatomy of sling left pulmonary artery: the association of one form with bridging bronchus and imperforate anus. Anatomic and diagnostic aspects. *J Pediatr Surg* 23, 892–898.
4. Gikonyo, B. M., Jue, K. L. & Edwards, J. E (1989). Pulmonary vascular sling: report of seven cases and review of the literature. *Pediatr Cardiol* 10, 81–89, doi: 10.1007/BF02309919.
5. Stuart Berger, MD; Chief Editor: Howard S Weber, MD, FSCAI (2017). Pulmonary Artery Sling. *Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine*. Updated,
6. Toshihide Inui, Hideyasu Yamada, Norihito Hida, Hideo Terashima, Takefumi Saito, and Nobuyuki Hizawa (2017).. A case of a pulmonary artery sling misdiagnosed as refractory asthma for 20 years. *Clin Case Rep.*; 5(6): 863–866.
7. Hraska V, et al (2009). Pulmonary artery sling with tracheal stenosis. *Multimed Man Cardiothorac Surg*.

III. KẾT LUẬN

Băng chéo động mạch phổi trái phổi hợp chít hẹp khí quản là bệnh bẩm sinh rất hiếm gặp, chẩn đoán xác định bệnh này chủ yếu dựa vào CT lồng ngực đa dãy, siêu âm tim, MRI lồng ngực, mạch máu để biết chi tiết giải phẫu động mạch phổi dị thường này. Bệnh cần được phát hiện sớm để điều trị kịp thời, phẫu thuật tái tạo lại động mạch phổi trái và đường thở là phương pháp điều trị tốt nhất. Bệnh nhi chúng tôi báo cáo cần được phẫu thuật tạo hình động mạch phổi trái và khí quản.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP CA BỆNH: THOÁI HÓA DẠNG BỘT Ở KHÍ PHẾ QUẢN

Khổng Thị Thanh Tâm¹, Vũ Khắc Đại¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh thoái hóa dạng bột ở khí phế quản. Đây là bệnh hiếm gặp, chỉ chẩn đoán xác định được qua nội soi phế quản sinh thiết. Tại Việt Nam chưa có nhiều báo cáo về bệnh lý hiếm gặp này. **Phương pháp nghiên cứu:** thăm khám đánh giá lâm sàng, chụp CT ngực, nội soi phế quản sinh thiết làm mô bệnh học. **Kết quả:** Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có tình trạng khó thở tăng dần, thở rít liên tục. CT ngực có hình ảnh xẹp thùy giữa, dày thành khí quản, phế quản gốc hai bên. Bệnh nhân được nội soi phế quản sinh thiết. Kết quả mô bệnh học mảnh sinh thiết và nhuộm đồ Congo khẳng định bệnh thoái hóa dạng bột khí phế quản. Bệnh nhân được điều trị kháng sinh, thuốc giãn phế quản, corticoid toàn thân, thở oxy; sau 10 ngày bệnh nhân hết khó thở, không còn tình trạng co thắt và ra viện. **Kết luận:** thoái hóa dạng bột khí phế quản là bệnh hiếm gặp với các triệu chứng không đặc hiệu, chỉ được chẩn đoán xác định qua nội soi phế quản sinh thiết tổn thương làm mô bệnh học với nhuộm đồ Congo.

Từ Khóa: *thoái hóa dạng bột khí phế quản.*

SUMMARY

TRACHEOBRONCHIAL AMYLOIDOSIS: A CASE REPORT

Objectives: This is a case report on tracheobronchial amyloidosis. This is a rare disease. Diagnosis is based only on tissue biopsy by bronchoscopy. In Vietnam, there are not many reports about this disease. **Methods:** clinical exam, CT of chest, bronchoscopy and biopsy, histopathology. Results: Our patient presented with dyspnea and stridor. Chest CT show wall thickening of the trachea and main bronchus, middle lobe collapse. The patient underwent bronchoscopy and biopsy. Pathology Congo red stain was consistent with amyloidosis. The patient was treated with antibiotic, bronchodilator, systemic glucocorticoids, oxygen therapy; after 10 days, the patient became completely asymptomatic and hospital discharge. Conclusions: Tracheobronchial amyloidosis is a rare disease with nonspecific symptoms. Diagnosis is based on tissue biopsy, with Congo red stain.

Keyword: *tracheobronchial amyloidosis.*

¹ Bệnh viện Phổi Trung ương

Người liên hệ: Vũ Khắc Đại

Ngày nhận bài: 21/5/2019. Ngày phản biện: 19/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 21/6/2019

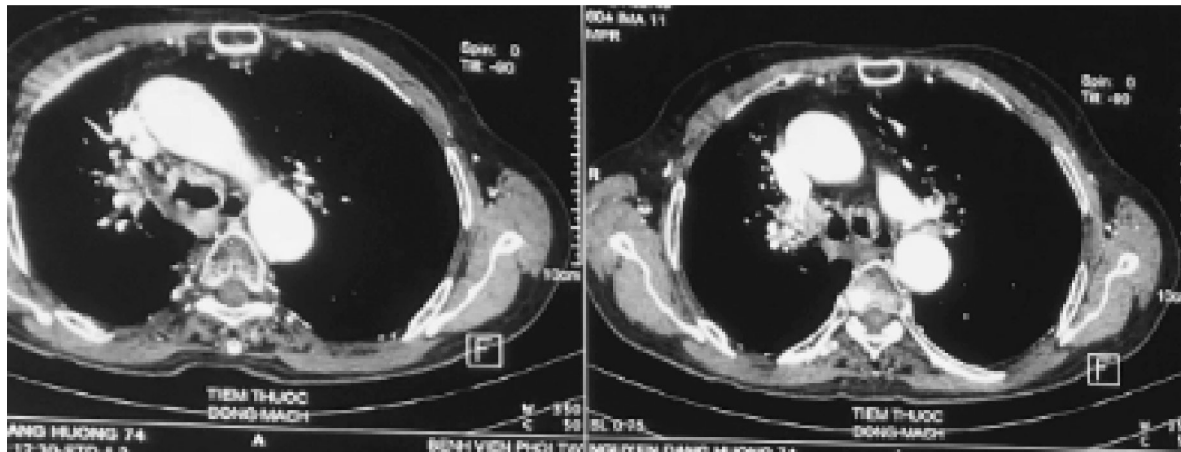
I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thoái hóa dạng bột là một bệnh lý đa dạng với đặc điểm chung là các protein hòa tan trở thành không hòa tan và lắng đọng ở ngoại bào của các cơ quan hay các mô khác nhau gây phá vỡ chức năng bình thường của các cơ quan hay các mô này và gây ra các tình trạng bệnh lý. Các cơ quan tổn thương hay gặp là tim, gan, thận và da. Tuy nhiên, thoái hóa dạng bột ở khí phế quản là một bệnh lý hiếm gặp với sự lắng đọng amyloid giới hạn đặc biệt ở khí quản và phế quản. Bệnh này có các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, hiếm gặp và ít thấy được mô tả trong y văn. Chẩn đoán bệnh dựa vào các hình ảnh nội soi phế quản và chẩn đoán xác định khi nhuộm bệnh phẩm với màu đỏ Congo, chất amyloid bắt màu lưỡng tính đỏ-xanh khi quan sát dưới ánh sáng phân cực [1]. Việc điều trị bệnh vẫn còn là nội dung tranh cãi trong một loạt các ca bệnh hiếm gặp đã được công bố. Chúng tôi báo cáo một trường hợp ca bệnh nam được chẩn đoán thoái hóa dạng bột khí phế quản qua nội soi phế quản ống mềm.

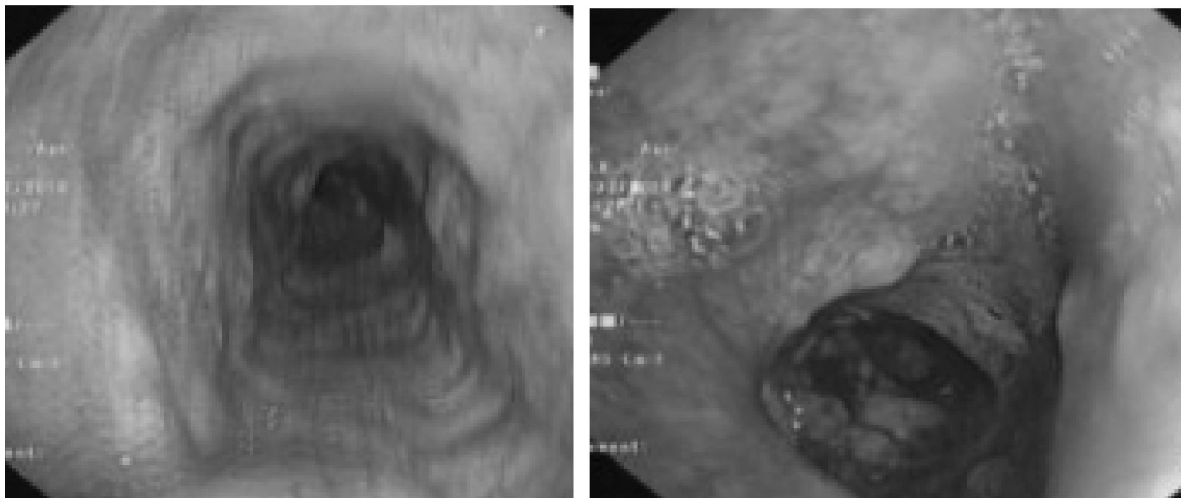
II. TRƯỜNG HỢP CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 74 tuổi vào viện vì khó thở liên tục, ho khạc đờm. Bệnh nhân có tiền sử COPD 10 năm, được quản lý tại cơ sở bằng các thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh. Đợt này tình trạng khó thở tăng dần, không cải thiện với các thuốc giãn phế quản. Bệnh nhân nhập viện trong tình trạng khó thở liên tục, thở rít. Công thức máu có bạch cầu: 10,76, trung tính 53,8%, lympho 33,9%. Xquang phổi qui ước: có xẹp thùy giữa. CT scanner ngực (hình 1): xẹp thùy giữa, nốt, kính mờ, giãn phế quản và giãn phế nang rải rác hai phổi, khí quản thông thoáng nhưng biến dạng lệch phải; dày thành khí quản,

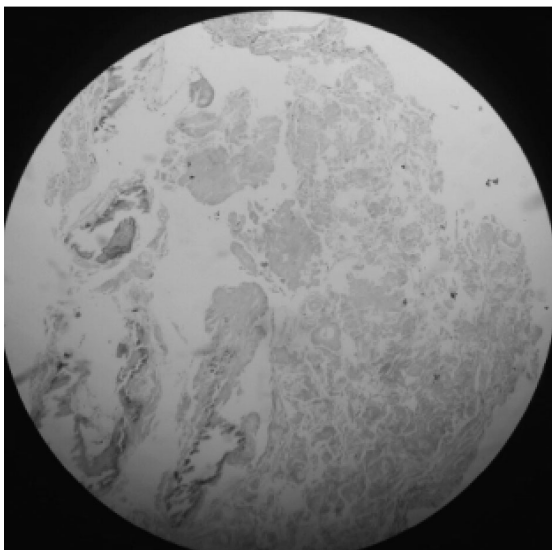
phế quản gốc hai bên. Bệnh nhân được nội soi phế quản ống mềm cho thấy có tổ chức u nhầy ở cực trước bằng thanh thất, khí quản bị biến dạng khẩu kính lệch sang phải, niêm mạc dày sần xung huyết, hẹp hoàn toàn khẩu kính phế quản thùy giữa, hẹp khẩu kính phế quản thùy trên, thùy dưới bên trái, hệ thống niêm mạc phủ dày sần xung huyết. Bệnh nhân được lấy dịch rửa phế quản phế nang làm xét nghiệm tìm vi khuẩn lao âm tính. Kết quả mô bệnh học mảnh sinh thiết và nhuộm Red Congo phù hợp với bệnh Amyloidosis. Bệnh nhân được điều trị kháng sinh, thuốc giãn phế quản toàn thân và tại chỗ, thở oxy và methylprednisolone 80mg/ngày. Sau 10 ngày điều trị bệnh nhân hết khó thở, phổi không còn tình trạng co thắt và ra viện. Bệnh nhân ổn định sau xuất viện 5 tháng, duy trì hàng ngày 16mg Methylprednisolon + ICS + LABA, SABA – SAMA khi cần. Ngày 26/3/2019 bệnh nhân nhập viện trong tình trạng khó thở liên tục, thở rít, ho nhiều đờm. Khám Phổi có nhiều ran rít, ran ngáy. Bệnh nhân được chụp CLVT ngực, làm các xét nghiệm thường quy, nội soi phế quản. CTM: BC 16,8 G/L (N 94.8%, MONO 2,9%); chức năng gan thận bình thường; CT ngực (hình 4) có hình ảnh xẹp thùy trên và thùy giữa phổi phải, khí quản lệch phải, giãn phế nang và phế quản rải rác 2 phổi, dày thành khí phế quản gốc 2 bên; nội soi phế quản (hình 5): biến dạng hẹp nhẹ khẩu kính khí quản, biến dạng + dày sần niêm mạc phế quản thùy trên thùy dưới 2 bên, hẹp hoàn toàn khẩu kính phế quản thùy giữa. Bệnh nhân được điều trị bằng: kháng sinh Cefalosporin thế hệ 3, methylprednisolone 40mg/ngày, giãn phế quản, thở oxy ngắt quãng. Hiện sau 10 ngày điều trị lâm sàng bệnh nhân ổn định song bệnh nhân còn ho khạc nhiều đờm, thở rít sau mỗi lần gắng sức.



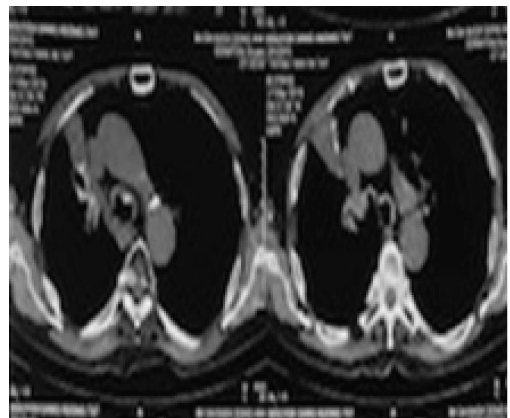
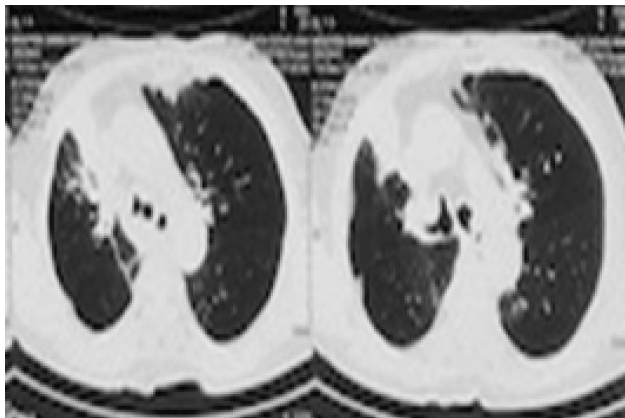
Hình 1. Hình ảnh CT ngực cho thấy dày thành khí quản, phế quản gốc hai bên



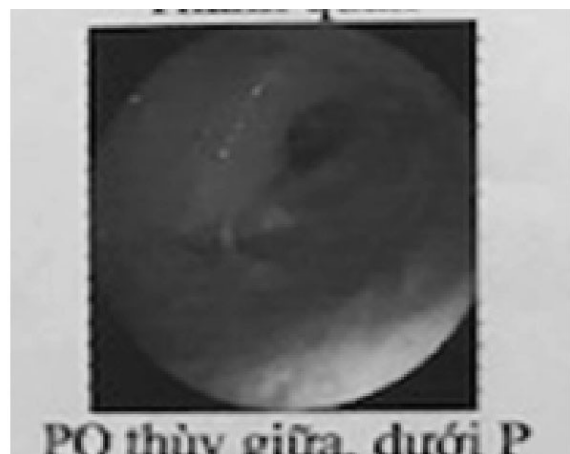
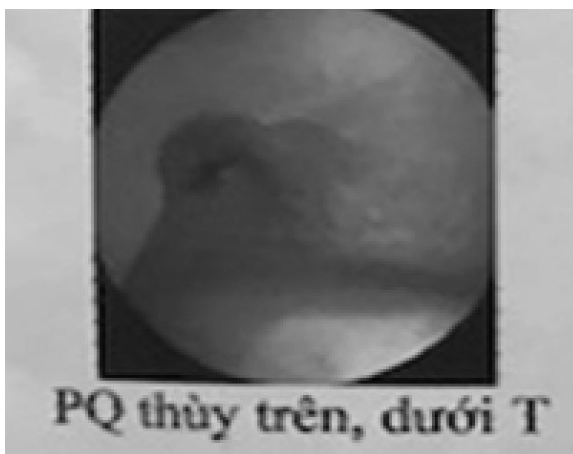
Hình 2. Hình ảnh soi phế quản có tổn thương dày sần xung huyết niêm mạc từ khí quản, phế quản gốc hai bên, hẹp khẩu kính phế quản thùy giữa.



Hình 3. Hình ảnh mô bệnh học và nhuộm đỏ Congo phù hợp với bệnh Amyloidosis



Hình 4. Hình ảnh CT ngực cho thấy dày thành khí quản, phế quản gốc hai bên, xẹp thùy trên và thùy giữa phổi phải.



Hình 5. Hình ảnh soi phế quản, biến dạng + dày sần niêm mạc phế quản thùy trên thùy dưới 2 bên, hẹp hoàn toàn khẩu kính phế quản thùy giữa

BÀN LUẬN

Bệnh thoái hóa dạng bột là một bệnh không phổ biến được mô tả bởi sự lắng đọng ngoại bào các sợi protein cao phân tử không hòa tan ở các mô khác nhau trong cơ thể, thông thường hay gặp nhất là tim, gan và thận. Thoái hóa dạng bột cũng có thể gặp ở các cơ quan liên quan khác. Thoái hóa dạng bột ở khí phế quản là một bệnh hiếm gặp, chỉ với vài trăm trường hợp được báo cáo trên thế giới.

Thoái hóa dạng bột gây ra bởi sự lắng đọng ngoài tế bào của các type protein khác nhau.

Nguyên nhân gây bệnh có thể liên quan chặt chẽ các yếu tố di truyền, đột biến gen và các thay đổi môi trường tại chỗ, dẫn tới làm biến đổi các sợi protein và lắng đọng ở các cơ quan [2]. Thoái hóa dạng bột chuỗi nhẹ (AL) là thể hay gặp nhất của thoái hóa dạng bột hệ thống, cũng như đối với thoái hóa dạng bột khí phế quản khu trú [3].

Thoái hóa dạng bột khí phế quản đơn thuần có biểu hiện lâm sàng đa dạng, với các triệu chứng phổ biến bao gồm: khàn tiếng, thở rít, khó thở, ho, ho ra máu và khó nuốt. Bệnh thường gặp ở nam giới tuổi trung niên, với tỷ lệ 2:1 so với nữ giới [4]. Bệnh không có tương quan với việc sử dụng

thuốc lá, các nghiên cứu báo cáo ít hơn 50% bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá [5]. Thoái hóa dạng bột có thể xuất hiện khắp đường thở, tuy nhiên vị trí thanh quản, khí quản và phế quản gốc là hay gặp nhất [6]. Trên hình ảnh CT ngực cho thấy có hình ảnh dày thành khí quản và hẹp đường thở khí phế quản [3]. Trường hợp bệnh nhân chúng tôi báo cáo cũng có các biểu hiện lâm sàng như trên: như khàn tiếng, khó thở, thở rít, ho khạc đờm không ho ra máu. Vị trí tổn thương đường thở ngoài các vị trí hay gặp như thanh quản, khí quản, phế quản gốc; bệnh nhân của chúng tôi còn gặp ở các vị trí phế quản thùy như phế quản thùy trên và thùy dưới hai bên, phế quản thùy giữa.

Sàng lọc phát hiện các triệu chứng của bệnh thoái hóa dạng bột hệ thống lên được thực hiện ở bất kỳ bệnh nhân nào được chẩn đoán thoái hóa dạng bột khí phế quản. Các xét nghiệm bao gồm: điện tâm đồ, siêu âm tim, điện di protein huyết thanh và nước tiểu, và mức creatinin. Các xét nghiệm đánh giá phát hiện bệnh đa u tủy xương để phân biệt bệnh thoái hóa dạng bột chuỗi nhẹ thường gặp và các bệnh liên quan u tủy. Các bệnh tim, thận và gan có thể biểu hiện đa dạng từ không có triệu chứng tới suy chức năng. Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi cũng được làm các xét nghiệm huyết học, sinh hóa và chụp CT nhưng không phát hiện được các bằng chứng của bệnh thoái hóa dạng bột hệ thống.

Để chẩn đoán xác định bệnh dựa vào các bệnh phẩm sinh thiết. Đối với bệnh thoái hóa dạng bột khí phế quản, cần sinh thiết tổn thương được quan sát thấy ở đường thở khí phế quản để chẩn đoán xác định. Đặc điểm mô bệnh học của thoái hóa dạng bột có hình ảnh điển hình là khi nhuộm với màu đỏ Congo, chất amyloid bắt màu lưỡng tính đỏ-xanh khi quan sát dưới ánh sáng phân cực.

Điều trị bệnh thoái hóa dạng bột khí quản phụ thuộc nhiều vào các triệu chứng xuất hiện của bệnh, dựa trên từng trường hợp bệnh cụ thể. Những trường hợp bệnh nhân không có triệu chứng, chỉ cần theo dõi đánh giá. Những bệnh nhân có triệu chứng, có thể được điều trị bằng thuốc, nội soi phế quản can thiệp và hoặc xạ trị tùy từng trường hợp cụ thể. Điều trị nội khoa với các thuốc như colchicine, melphalan, corticoid đã được báo cáo trong các y văn với kết quả nhất định. Trong thử nghiệm ngẫu nhiên, so sánh điều trị thoái hóa dạng bột hệ thống với colchicine, melphalan hoặc corticoid hoặc kết hợp cả ba, cho thấy giảm tỷ lệ tử vong ở phác đồ bao gồm melphalan và corticoid [7]. Với những trường hợp bệnh nhân có tình trạng suy hô hấp do các tổn thương làm hẹp khí phế quản, nội soi phế quản can thiệp có vai trò quan trọng trong điều trị để làm rộng đoạn hẹp khí phế quản do tổn thương của bệnh gây ra. Các biện pháp sử dụng như nong rộng và cắt các tổn thương bằng tia laser, điện đông cao tần hoặc đặt stent đã được báo cáo. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh, corticoid, giãn phế quản, trong quá trình điều trị và theo dõi tình trạng bệnh nhân có cải thiện tốt, ổn định được 5 tháng. Do bệnh nhân không có tình trạng hẹp các đường thở lớn như khí quản, phế quản gốc mà chỉ có hẹp các phế quản thùy giữa, phế quản thùy trên và dưới hai bên; chúng tôi chưa sử dụng nội soi phế quản can thiệp để điều trị.

III. KẾT LUẬN

Thoái hóa dạng bột khí phế quản là bệnh hiếm gặp với các triệu chứng không đặc hiệu. Chẩn đoán xác định bệnh bằng sinh thiết tổn thương làm mô bệnh học, với nhuộm đỏ Congo bắt màu lưỡng tính đỏ - xanh. Điều trị bệnh dựa vào các triệu chứng lâm sàng và mức độ hẹp của các đường thở lớn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Glenner GG, Eanes ED, Page DL: The relation of the properties of Congo red-stained amyloid fibrils to the β -conformation. *J Histochem Cytochem* 1972;20:821-826.
2. Bellotti V, Nuvolone M, Giorgetti S, Obici L, Palladini G, Russo P, Lavatelli F, Perfetti V, Merlini G. The workings of the amyloid diseases. *Ann Med*. 2007;39:200–207
3. O'Regan A, Fenlon HM, Deamis JF, Jr, Steele MP, Skinner M, Berk JL. Tracheobronchial amyloidosis. The Boston University experience from 1984 to 1999. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(2):69–79
4. Ding L, Li W, Wang K, Chen Y, Xu H, Wang H, Shen H. Primary tracheobronchial amyloidosis in China: analysis of 64 cases and a review of the literature. *J huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2010;30(5):599–603
5. Capizzi SA, Betancourt E, Prakash UB. Tracheobronchial amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(11):1148–1152
6. Piazza C, Cavaliere S, Foccoli P, Toninelli C, Bolzoni A, Peretti G. Endoscopic management of laryngo-tracheobronchial amyloidosis: a series of 32 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2003;260(7):349–354
7. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al: A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med* 1997;336:1202-1207

PHÌNH ĐỘNG MẠCH PHỔI LỚN: THÔNG BÁO MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Phùng Duy Hồng Sơn¹, Nguyễn Hữu Ước¹

TÓM TẮT

Phình động mạch phổi là bệnh lý hiếm gặp, nguyên nhân và cơ chế chưa rõ ràng. Điều trị phình động mạch phổi chưa được đề cập nhiều trong y văn và chưa có khuyến cáo quốc tế. Chúng tôi thông báo một trường hợp bệnh nhân nam 64 tuổi, phình động mạch phổi với đường kính lớn nhất 97,3 mm, đã được phẫu thuật thành công tại khoa tim mạch lồng ngực bệnh viện Hữu nghị Việt Đức tháng 03/2019 nhằm rút ra những nhận xét ban đầu về bệnh này và nhìn lại y văn.

Từ khóa: *Phình động mạch phổi, phẫu thuật.*

SUMMARY

LARGE ANEURYSM OF PULMONARY: A CASE REPORT

Aneurysm of pulmonary artery is the rare disorder with unclear pathology and mechanism. Guideline for treatment of this disease was not found. We report a case of 64- year-old man with large aneurysm of pulmonary artery (max diameter - 97,3 mm), who underwent successfully surgical treatment in department for cardiovascular and thoracic surgery Viet Duc university hospital and analysis literatures.

Key words: *Aneurysm of pulmonary artery, surgical treatment.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phình động mạch phổi (PDMP) là bệnh lý hiếm gặp, nguyên nhân thường do bệnh bẩm sinh hoặc mắc phải [1]. Tuy nhiên các trường hợp PDMP không rõ nguyên nhân thì chủ yếu được báo cáo dưới dạng ca lâm sàng và chưa có khuyến cáo điều trị rõ ràng. Một số tác giả áp dụng chỉ định và khuyến cáo cho phình động mạch chủ để điều trị PDMP với cơ chế tuân theo định luật Laplace, khi đường kính khối phình tăng thì áp lực

lên thành mạch tăng và nguy cơ vỡ khối phình cao hơn [2]. Chúng tôi thông báo một trường PDMP vô căn lớn đã được phẫu thuật thành công tại khoa tim mạch lồng ngực bệnh viện Hữu nghị Việt Đức 03/2019.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Mô tả trường hợp lâm sàng hiếm gặp. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, xử trí, kết quả và nhìn lại y văn.

¹ Khoa phẫu thuật Tim mạch – Lồng ngực bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Người liên hệ: Phùng Duy Hồng Sơn

Ngày nhận bài: 21/5/2019. Ngày phản biện: 19/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 21/6/2019

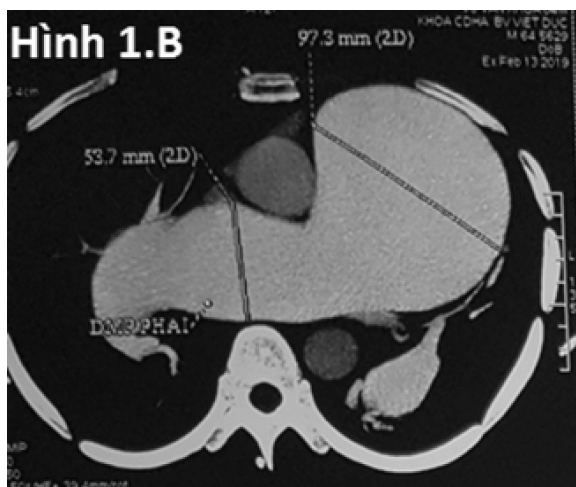
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân nam 64 tuổi, có tiền sử hút thuốc lá nhiều năm, mổ u manh tràng năm 1998, đợt này mệt mỏi, ăn uống kém, đau nhẹ ở ngực, khó

thở nhẹ. Bệnh nhân đi khám bệnh viện tỉnh, trên X-quang ngực thẳng, khối lớn ở trung thất (hình 1A), được chỉ định chụp cắt lớp vi tính đa dãy (MSCT: multi-slide computer tomography) lồng ngực và phát hiện PDMP lớn (Hình 1).



Hình 1A: X-quang ngực thẳng

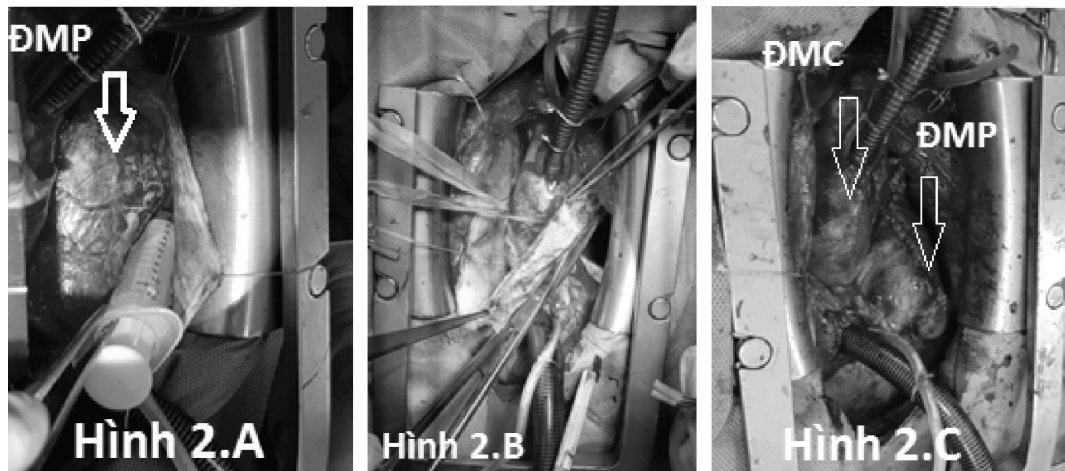


Hình 1B: Chụp cắt lớp vi tính động mạch phổi.

Trên phim MSCT ngực (hình 1B), hình ảnh phình thân động mạch phổi kích thước lớn nhất 97,3 mm, đường kính động mạch phổi phải 53,7 mm, đường kính động mạch phổi trái 43,1 mm không có bất thường khác ở nhu mô phổi và trung thất. Siêu âm tim: chức năng tim tốt, không có bất thường các buồng tim, van động mạch phổi hở vừa. Chụp động mạch vành không có bất thường. Bệnh nhân được phẫu thuật với chẩn đoán: phình động mạch phổi lớn vô căn.

Bệnh nhân được phẫu thuật với tuần hoàn ngoài cơ thể. Trong mổ: mở đường giữa xương ức, heparin toàn thân liều 300 UI/kg. Thiết lập tuần hoàn ngoài cơ thể qua canuyn động mạch chủ, và 01 ca nuyen tĩnh mạch ở nhĩ phải. Chạy tuần hoàn ngoài cơ thể toàn bộ lưu lượng, không ngừng tim. Thân động mạch phổi phình lớn khoảng 10 cm, động mạch phổi phải và trái phình khoảng 5 cm,

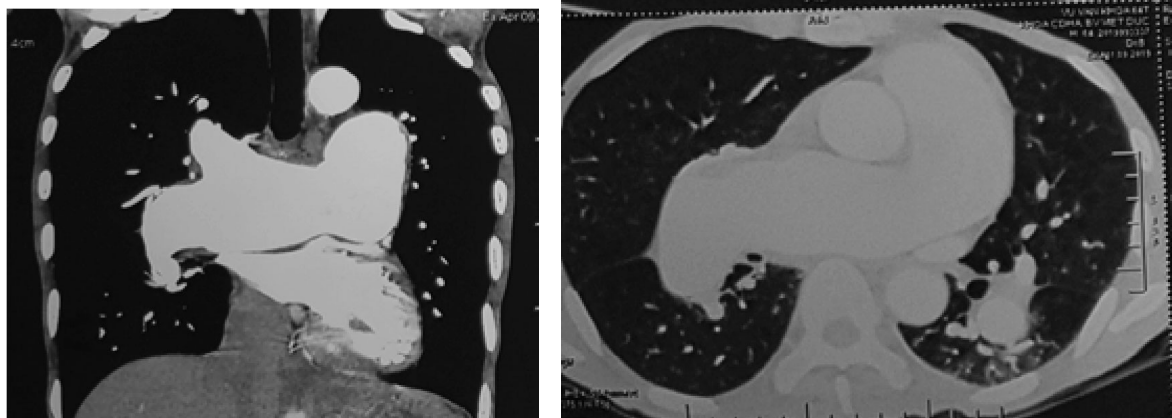
đến rốn phổi (hình 2A). Tiến hành phẫu tích tách động mạch chủ và động mạch phổi, đặt lắ động mạch chủ lên. Mở thân động mạch phổi theo chiều dọc tới sát ngã ba, mở sang động mạch phổi trái và phải. Thành động mạch phổi dày, chắc. Cắt bỏ bớt thành động mạch phổi theo chiều dọc, làm nhỏ đường kính của động mạch phổi phải, trái và thân động mạch phổi (hình 2B). Khâu thu hẹp vòng van động mạch phổi bằng chỉ 4-0 toàn bộ chu vi có đệm kiểu De Vega, sau đó đóng động mạch phổi khâu vắt chỉ prolén 4-0 (hình 2C). Ngừng tuần hoàn ngoài cơ thể, trung hòa protamine. Kết thúc ca mổ. Thời gian tuần hoàn ngoài cơ thể 58 phút, không ngừng tim trong quá trình mổ. Bệnh nhân về phòng hồi sức huyết động ổn định, vận mạch dobutamin liều thấp. Bệnh nhân được rút nội khí quản ngày thứ 1 sau mổ và xuất viện sau 10 ngày.



Hình 2: (A) Phòng ĐMP; (B) Cắt thu nhỏ ĐMP; (C) ĐMP sau tạo hình

Trên MSCT trước ra viện, thân và các động mạch phổi kích thước khoảng 3cm, phổi hai bên nở tốt (hình 3). Siêu âm tim chức năng tim

bình thường, van động mạch phổi kín. Kết quả giải phẫu bệnh thành động mạch phổi là loạn sản thành mạch.



Hình 3: Hình ảnh MSCT động mạch phổi sau mổ

BÀN LUẬN

Nguyên nhân: Các nguyên nhân gây PĐMP bao gồm nguyên nhân bẩm sinh, nguyên nhân mắc phải và không rõ nguyên nhân (bảng 1) [3-4]. Bệnh nhân của chúng tôi trước mổ không có các nguyên nhân bẩm sinh và mắc phải gây nên PĐMP nên được xếp vào nhóm phình động mạch phổi không rõ nguyên nhân. Sau mổ kết quả giải phẫu bệnh của thành động mạch phổi là hình ảnh loạn sản thành động mạch. Vì vậy đây có thể kết

luận là phình động mạch phổi do nguyên nhân bẩm sinh.

Chẩn đoán: Các dấu hiệu lâm sàng của PĐMP không điển hình, bệnh nhân PĐMP có thể không có triệu chứng lâm sàng, phát hiện tình cờ. Các dấu hiệu lâm sàng có thể gặp bao gồm: ho ra máu, khó thở, đau ngực, các cơn mất ý thức [5-6]. Các triệu chứng do khối phình lớn gây chèn ép khí phế quản bao gồm: ho, khó thở tư thế, tím, viêm phổi [7].

Bảng 1. Các nguyên nhân gây PDMP

Nguyên nhân bẩm sinh	Còn ống động mạch Thông liên thất Thông liên nhĩ Thiếu sản van động mạch chủ Van động mạch chủ hai lá van Hẹp van động mạch phổi Hở van động mạch phổi Không có van động mạch phổi Bệnh mô liên kết (hội chứng Marphan, hội chứng Ehlers – Danlos, Hội tử lớp áo giữa).
Nguyên nhân mắc phải	Nhiễm trùng: - Giang mai - Lao - Vi khuẩn gây viêm mủ - Nhiễm trùng huyết - Viêm phổi do vi khuẩn và nấm Viêm mạch -Hội chứng Behcet -Hội chứng Hughes – Stonvin Tăng áp lực ĐMP Thuyên tắc ĐMP mãn tính Bệnh ác tính -Ung thư phổi nguyên phát -Di căn phổi Bệnh lý y tế Biến chứng phẫu thuật tim Biến chứng đặt các đường dẫn truyền Biến chứng chụp mạch Biến chứng sinh thiết Chấn thương ngực
Không rõ nguyên nhân [4]	-Phình thân động mạch phổi có hay không phình nhánh động mạch phổi. -Không có luồng thông trong và ngoài tim -Không có bệnh lý phổi mạn tính. -Không có bệnh động mạch như : giang mai, xơ vữa mạch.

Các phương pháp cận lâm sàng giúp chẩn đoán bệnh như: X-quang ngực thẳng, đây là phương pháp phổ biến nhất, thường trên X-quang

ngực thẳng có bất thường như trung thất rộng, nốt phổi hay khối phổi, thì thoáng có thể thấy khối phình thân động mạch phổi. Chụp động mạch phổi

cẩn quang ngày nay ít được sử dụng do là phương pháp xâm lấn, cần chuẩn bị bệnh nhân. Để đánh giá ĐMP thường chụp MSCT ngực có dùng thuốc cản quang. MSCT dựng hình 3D cho phép đánh giá thân, các nhánh động mạch phổi, động mạch chủ, phổi, khí phế quản. Ngoài ra có thể chụp cộng hưởng từ đánh giá ĐMP và tìm mà không bị tác hại tia X. Siêu âm tim cho phép đánh giá các van tim, chức năng tim, các luồng thông nếu có ở trong và ngoài tim. Có thể soi khí phế quản nếu có dấu hiệu chèn ép của túi phình từ bên ngoài.

Bệnh nhân nghiên cứu có đau ngực, khó thở, mệt mỏi, khi khám bệnh chụp X quang ngực kiểm tra phát hiện khối lớn trung thất thương ứng vị trí thân ĐMP, trên MSCT hình ảnh phình lớn thân và các nhánh ĐMP. Trên siêu âm tim chức năng tim bình thường, hở vừa van động mạch phổi, không có bệnh tim bẩm sinh, chụp động mạch vành không có hẹp đáng kể.

Điều trị: Bệnh lý PDMP là bệnh lý hiếm gặp, số lượng bệnh nhân ít nên chưa có khuyến cáo điều trị rõ ràng.

Điều trị nội khoa và can thiệp[4-5]: Theo định luật Laplace, kích thước khối phình càng lớn, thì lực tác dụng lên thành mạch càng lớn và nguy cơ vỡ càng cao. Tuy nhiên trong các trường hợp PDMP không có tăng áp lực động mạch phổi (ALĐMP) hoặc TALĐMP ít thì cần điều trị nguyên nhân như bít ống động mạch, nông van, bít thông liên nhĩ, thông liên thất... Các trường hợp có TALĐMP thì có thể điều trị bằng thuốc hạ áp lực động mạch phổi phối hợp với điều trị nguyên nhân. Các trường hợp bị viêm thành mạch thì được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch. Khi có phình các nhánh nhỏ của ĐMP có thể điều trị bằng can thiệp nút mạch.

Chỉ định phẫu thuật PDMP: Chưa có thống nhất chỉ định cho phẫu thuật PDMP. S.J. Deb

và cộng sự khuyến cáo phẫu thuật khi đường kính khối phòng > 6cm [1]. Nhóm tác giả do M. Kreibich chủ trì khuyến cáo chỉ định phẫu thuật như bảng 2. Bệnh nhân nghiên cứu có đường kính khối phình là 9,73 cm, phình ĐMP phải và trái gần 5cm, nên chỉ định phẫu thuật là tuyệt đối.

Bảng 2. Chỉ định phẫu thuật PDMP [3]

- Đường kính khối phòng $\geq 5,5$ cm
- Tăng kích thước khối phòng $\geq 0,5$ cm / 06 tháng
- Đè ép các cơ quan bên cạnh
- Huyết khối trong túi phình
- Xuất hiện các triệu chứng lâm sàng
- Có bệnh lý van tim và/hoặc luồng thông trong hoặc ngoài tim
- TALĐMP
- Các dấu hiệu của vỡ hoặc lóc thành ĐMP.

Phương pháp phẫu thuật: Tất cả các tác giả đều thực hiện phẫu thuật có tuần hoàn ngoài cơ thể, với đường mở dọc giữa xương ức, canuyn động mạch chủ và 01 can nuyen tĩnh mạch vào nhĩ trái. Nhóm tác giả từ Trung Quốc với 21 bệnh nhân nghiên cứu, có 4 bệnh nhân được phẫu thuật và tất cả bệnh nhân đều cắt giảm thành túi phình (aneurysmorrhaphy) [8]. Một số tác giả chọn phương án cắt bỏ khối phình thay bằng mạch đồng loài (hommograft) hoặc mạch nhân tạo, nếu van động mạch phổi bị thương tổn thì thay van hoặc sửa van để tránh suy thất phải [1-9]. Đây là phương pháp triệt để hơn vì loại bỏ thành mạch bị thương tổn, nhưng cần dùng mạch thay thế, chống đông sau mổ.

Trong trường hợp lâm sàng, bệnh nhân 64 tuổi, thành mạch trong mổ không có xơ vữa, dày, dai nên chúng tôi chọn mổ không ngừng tim và cắt, khâu hẹp ĐMP, phương pháp này với ưu điểm như: tiến hành nhanh, đơn giản, không cần dùng chống đông sau mổ. Tuy nhiên cần theo dõi dài sau mổ để phát hiện có bị tái phồng mạch hay không.

KẾT LUẬN

PĐMP là bệnh ít gặp, nguyên nhân thường do bệnh bẩm sinh hoặc mắc phải. Khi kích thước

khối phòng lớn (>6 cm) có thể phẫu thuật với tuần hoàn ngoài cơ thể không ngừng tim để làm nhỏ khối phòng hoặc thay ĐMP là phương pháp an toàn, cho kết quả tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. S. J. Deb, K. J. Zehr và R. C. Shields (2005). Idiopathic pulmonary artery aneurysm. *The Annals of thoracic surgery*, 80 (4), 1500-1502.
2. J. M. Caralps, J. O. Bonnin, R. Oter và cộng sự (1978). True aneurysm of the main pulmonary artery: surgical correction. *The Annals of thoracic surgery*, 25 (6), 561-563.
3. M. S. M. Kreibich , J. Kroll , R. Höhn , et all. (2015). Aneurysms of the Pulmonary Artery. *Circulation*, 310-316.
4. B. E. Greene DG (1949). Pure congenital pulmonary stenosis and idiopathic congenital dilatation of the pulmonary artery. *Am J Med.*, 6:24-24.
5. M. Seguchi, H. Wada, K. Sakakura và cộng sự (2011). Idiopathic pulmonary artery aneurysm. *Circulation*, 124 (14), e369-370.
6. J. D. GR Veldtman , CA Warnes . (2003). Low pressure giant pulmonary artery aneurysms in the adult: natural history and management strategies. *Heart*, 1067-1070.
7. H. S. Park, D. Lamus, S. S. Saboo, P. D. Sutphin, S. P. Kalva (2018). Pulmonary artery aneurysms: diagnosis & endovascular therapy. *Cardiovasc Diagn Ther.*, 350-361.
8. R. Hou, G. T. Ma, X. R. Liu và cộng sự (2016). Surgical treatment of pulmonary artery aneurysm: an institutional experience and literature review. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 23 (3), 438-442.
9. P. Theodoropoulos, B. A. Ziganshin, M. Tranquilli và cộng sự (2013). Pulmonary artery aneurysms: four case reports and literature review. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc*, 22 (3), 143-148.

SO SÁNH LIỆU PHÁP β LACTAM KẾT HỢP MACROLIDE VÀ β -LACTAM ĐƠN TRỊ LIỆU Ở BỆNH NHÂN VIÊM PHỔI MẮC PHẢI CỘNG ĐỒNG TẠI BỆNH VIỆN LAO & BỆNH PHỔI TỈNH BÌNH ĐỊNH

Huỳnh Đình Nghĩa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1) Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân VPMPCĐ. 2) Đánh giá sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng, X quang phổi ở bệnh nhân VPMPCĐ điều trị phác đồ β -lactam kết hợp macrolide. **Đối tượng và Phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu 110 bệnh nhân VPMPCĐ tại Bệnh Viện lao & Bệnh phổi tỉnh Bình Định. **Kết quả:** Triệu chứng lâm sàng - ho chiếm 83,6%, khạc đờm mủ 74,5%, khó thở 58,2%, sốt 54,5%, đau ngực 87,3%, rale ở phổi 93,6%. Hình ảnh tổn thương X quang phổi: thâm nhiễm - 95,5%, đông đặc - 35,3%, xẹp phổi - 8,6%, dịch màng phổi - 4,8%; Mức độ tổn thương: độ I chiếm 31,9%, độ II - 44,5%, độ III - 23,6%; Thay đổi các triệu chứng lâm sàng: sau 1 tuần và 2 tuần điều trị hầu hết các triệu chứng lâm sàng như ho, khạc đờm, sốt, đau ngực, khó thở và rale ở phổi ở nhóm β -lactam phối hợp macrolide giảm nhiều hơn so với nhóm β -lactam đơn trị liệu, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Sau 1 tuần và 2 tuần điều trị các triệu chứng xóa sạch và thu gọn trên X quang ở nhóm β -lactam phối hợp macrolide giảm nhiều hơn so với nhóm β -lactam đơn trị liệu, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Ngày điều trị trung bình ở nhóm β -lactam kết hợp macrolide 8 ± 3 ngắn hơn nhóm β -lactam đơn trị liệu 12 ± 4 , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$. Có sự liên quan giữa ngày điều trị trung bình và mức độ tổn thương X quang phổi $p < 0,001$. **Kết luận:** Ngày điều trị trung bình ở nhóm β lactam kết hợp macrolide ngắn hơn nhóm β lactam đơn trị liệu

Từ khóa: Viêm phổi cộng đồng.

SUMMARY

COMPARISON OF β -LACTAM AND MACROLIDE COMBINATION THERAPY VERSUS β -LACTAM MONOTHERAPY IN CAP PATIENTS AT BINH DINH LUNG HOSPITAL

Object: 1) Describing clinical and subclinical characteristics of CAP patients; 2) Evaluations of changes in symptoms, chest X-ray in patients who treated with β -lactam and macrolide combination therapy. **Method:** prospective cohort study. **Results:** Signs and symptoms: cough - 83,6%, purulent sputum - 74,5%, dyspnea - 58,2%, fever - 54,5%, chest pain - 87,3%, rales in the lung - 93.6%. Chest

¹ BV Lao và Bệnh Phổi tỉnh Bình Định

Người liên hệ: Huỳnh Đình Nghĩa, Email: huynhdingnghia@gmail.com

Ngày nhận bài: 4/6/2019. Ngày phản biện: 21/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 24/6/2019

x-ray: infiltration - 95,5%, consolidation - 35,3%, atelectasis - 8,6%, pleural effusion - 4,8%. Category: stage I - 31,9%, stage II - 44,5%, stage III - 23,6%; after one and two weeks of treatment, most of clinical symptoms such as: cough, sputum productive, dyspnea and rales in the lung in combination group decreased more than beta-lactam monotherapied group ($p > 0,05$). Improvement on chest X-ray of patients in combination group was better than those in beta-lactam monotherapy group ($p > 0,05$). The average length of stay of beta-lactam macrolide combination group (8 ± 3) was shorter than beta-lactam monotherapy group (12 ± 4). ($p < 0,01$). There is relationship between the average long of stay and injury level in chest X-ray ($p < 0,001$). **Conclusion:** The average length of stay in β lactam/ macrolide combination group was shorter than β lactam monotherapy group.

Key word: CAP

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi mắc phải cộng đồng (VPMPCĐ) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây mắc bệnh và tử vong trên thế giới. Theo khuyến cáo hiện nay trên thế giới sử dụng phác đồ β lactam kết hợp macrolide có hiệu quả ở bệnh nhân VPMPCĐ. Ở Việt Nam dữ liệu nghiên cứu này chưa nhiều do vậy chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân VPMPCĐ.

2. Đánh giá sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng, X- quang phổi ở bệnh nhân điều trị phác đồ β -lactam kết hợp macrolide ở bệnh nhân VPMPCĐ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi mắc phải cộng đồng điều trị nội trú tại Bệnh viện Lao & Bệnh phổi Bình Định (tháng 03/2014- tháng 12/2014).

Số lượng: 110 bệnh nhân chia 2 nhóm.

Nhóm I: 45 Bệnh nhân được điều trị phác đồ β -lactam đơn trị liệu.

Nhóm II: 65 Bệnh nhân được điều trị phác đồ β -lactam phối hợp macrolide.

Tiêu chuẩn chọn:

Lâm sàng: khởi phát đột ngột với sốt cao 39-40°C, rét run, đau ngực, ho tăng dần có đờm vàng xanh hoặc rỉ sắt, khó thở nhanh tím môi và đầu chi, hội chứng nhiễm trùng, hội chứng đông đặc.

Cận lâm sàng: Số lượng BC tăng, BC đa nhân trung tính chiếm ưu thế, CRP tăng, X quang phổi : viêm phổi thùy hoặc các đám mờ rải rác không điển hình, cấy máu và hoặc cấy đàm tìm tác nhân gây bệnh.

Theo phân loại của BTS 2009 với CURB 65 ≥ 2 điểm nhập viện [7].

C: rối loạn ý thức.

U: Ure máu > 7 mmol/l.

R: tần số thở ≥ 30 lần/ phút.

B: huyết áp tâm thu < 90 mmHg và/hoặc tâm trương < 60 mmHg.

Tuổi ≥ 65 .

Tính điểm: mỗi dấu hiệu trên 1 điểm.

+ Viêm phổi nhẹ, tổng CURB65 = 0- 1 điểm điều trị ngoại trú.

+ Viêm phổi trung bình, tổng CURB65 = 2 điểm: điều trị nội trú tại bệnh viện.

+ Viêm phổi nặng, tổng CURB65 = 3-5 điểm:

điều trị tại khoa hồi sức cấp cứu.

Bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ β lactam phối hợp macrolide. Thuốc dùng cụ thể: Cefuroxime 750mg $\times$ 3 lần/ ngày kết hợp

Azithromycin 500mg $\times$ 1 viên/ngày.

Tiêu chuẩn ổn định: theo IDSA/ATS 2014 [7].

2. Phương pháp nghiên cứu: tiến cứu.

3. Xử lý số liệu: phương pháp thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm giới (n=110)

Tuổi, giới \ Nhóm	Nhóm I	Nhóm II	p
Nam	35 (78%)	42 (64,6%)	p > 0,05
Nữ	10 (22%)	23 (35,4%)	p > 0,05
Tổng	45 (100%)	65 (100%)	

Nhận xét: ở cả 2 nhóm I và II, tỷ lệ nam luôn cao hơn nữ.

Bảng 2. Tuổi theo lớp 10 năm ở 2 nhóm (n=110)

Tuổi	Nhóm I	Nhóm II	p
40-49 tuổi	3(6,7%)	7 (10,8%)	p > 0,05
50-59 tuổi	5(11,1%)	12 (18,5%)	
60-69 tuổi	10 (22,2%)	17(26,1%)	
70-79 tuổi	20 (44,4%)	19 (29,2%)	
≥ 80 tuổi	7(15,6%)	10 (15,4%)	
Tổng	45 (100,0%)	65 (100,0%)	

Nhận xét: tuổi thường gặp ở 2 nhóm là nhóm tuổi 60-69 và 70- 79 tuổi

2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3. Tần suất các triệu chứng lâm sàng (n=110)

Triệu chứng \ Nhóm	Nhóm I n ₁ = 45	Nhóm II n ₂ = 65	Chung	p
Ho	40 (88,8%)	52 (80%)	83,6%	p > 0,05
Khạc đờm mủ	35 (77,7%)	47 (72,3%)	74,5%	p > 0,05
Khó thở	29 (64,4%)	35 (53,8%)	58,2%	p > 0,05
Sốt	31 (68,8%)	29 (44,6%)	54,5%	p > 0,05
Đau ngực	43 (95,5%)	53 (81,5%)	87,3%	p > 0,05
Rale ở phổi	41 (91,1%)	62 (95,4%)	93,6%	p > 0,05

Nhận xét: các triệu chứng thường gặp ở cả 2 nhóm bao gồm rale ở phổi: 93,6%; đau ngực: 87,3%; ho: 83,6%.

3. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 4. Hình ảnh tổn thương trên phim X-quang phổi

Nhóm Triệu chứng X-quang	Nhóm I n₁ = 45	Nhóm II n₂ = 65	Chung	p
Thâm nhiễm	40 (88,8%)	61 (93,8%)	95,5%	p > 0,05
Đông đặc	18 (40%)	19 (29%)	35,3%	p > 0,05
Xẹp phổi	5 (11%)	4 (6,2%)	8,6%	p > 0,05
Dịch màng phổi	3 (6,6%)	2 (3%)	4,8%	p > 0,05

Nhận xét: Các triệu chứng X-quang phổi thường xuất hiện cả 2 nhóm là thâm nhiễm: 95,5%; Đông đặc: 35,5%.

Bảng 5. Mức độ tổn thương X-quang phổi theo phân loại Jeetu 2010 [6]

Nhóm Mức độ	Nhóm I n₁ = 45 (B)	Nhóm II n₂ = 65 (B + M)	Chung	p
Độ I	17 (37,8%)	18 (27,7%)	31,8%	p > 0,05
Độ II	19 (42,2%)	30 (46,2%)	44,5%	p > 0,05
Độ III	9 (20%)	17 (26,1%)	23,6%	p > 0,05

Nhận xét: Thường gặp cả 2 nhóm tổn thương X-quang độ II: 44,5% và độ I: 31,8%.

Bảng 6. Các xét nghiệm cận lâm sàng

Nhóm Các xét nghiệm máu	Nhóm I n₁ = 45	Nhóm II n₂ = 65	p
Số lượng bạch cầu (Giga/L)	14,3±4,89	13,96±2,34	p > 0,05
CRP (mg/L)	46,8±36,69	45,78± 35,9	p > 0,05
Creatinin (μmol/L)	99,65±11,2	98,88±10,4	p > 0,05
Ure (μmol/L)	7,02 ±3	6,97±2	p > 0,05

Nhận xét: Nồng độ CRP nhóm I là 46,8±36,69, ở nhóm II là 45,78± 35,9

4. Kết quả điều trị

4.1. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng

Bảng 7. Thay đổi các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng \ Nhóm	Sau 1 tuần			Sau 2 tuần		
	n_1 (B)	n_2 (B+M)	P_1	n_1 (B)	n_2 (B+M)	P_2
Ho	28 (62%)	35 (53,8%)	$p_1 > 0,05$	17 (37,8%)	10 (15,4%)	$p_2 > 0,05$
Khạc đờm	25 (55,6%)	17 (26,2%)	$p_1 > 0,05$	5 (11,1%)	8 (12,3%)	$p_2 > 0,05$
Sốt	19 (42,2%)	24 (36,9%)	$p_1 > 0,05$	12 (26,7%)	3 (4,6%)	$p_2 > 0,05$
Đau ngực	33 (73,3%)	31 (47,7%)	$p_1 > 0,05$	13 (28,9%)	5 (7,7%)	$p_2 > 0,05$
Khó	20 (44,4%)	14 (21,5%)	$p_1 > 0,05$	12 (26,7%)	5 (7,7%)	$p_2 > 0,05$
Rale ở phổi	31 (68,9%)	35 (53,8%)	$p_1 > 0,05$	21 (46,7%)	9 (13,8%)	$p_2 > 0,05$

Nhận xét: sau 2 tuần điều trị các triệu chứng ho, sốt, đau ngực, khó thở, rale ở phổi đều giảm ở nhóm điều trị β lactam kết hợp Macrolide cao hơn nhóm điều trị β lactam đơn thuần.

4.2. Thay đổi các triệu chứng cận lâm sàng

Bảng 8. Thay đổi hình ảnh X-quang phổi

Triệu chứng \ Nhóm	Sau 1 tuần			Sau 2 tuần		
	$n_1=45$ (B)	$n_2=65$ (B+M)	P_1	$n_1=45$ (B)	$n_2=65$ (B+M)	P_2
Xóa sạch	8 (17,8%)	14 (21,5%)	$p_1 > 0,05$	15 (33,3%)	18 (27,7%)	$p_2 > 0,05$
Thu gọn	23 (51,1%)	40 (61,5%)	$p_1 > 0,05$	28 (62,2%)	46 (70,8%)	$p_2 > 0,05$
Không đổi hoặc tăng thêm	14 (31,1%)	11 (16,9%)	$p_1 > 0,05$	2 (4,4%)	1 (1,5%)	$p_2 > 0,05$

Nhận xét: Sau 1 tuần và 2 tuần điều trị các triệu chứng xóa sạch, thu gọn ở nhóm điều trị β lactam kết hợp Macrolide cao hơn nhóm điều trị β lactam đơn thuần.

4.3. Ngày khởi bệnh

Bảng 9. Ngày điều trị trung bình

Nhóm Ngày điều trị	n_1 B	n_2 B + M	p
Ngày điều trị trung bình	12 ± 4	8 ± 3	$p < 0,01$

Nhận xét: ngày điều trị trung bình ở nhóm điều trị β lactam kết hợp Macrolide ngắn hơn so với nhóm điều trị β lactam đơn thuần (8 ± 3 với 12 ± 4).

4.4. Liên quan giữa ngày điều trị trung bình và mức độ tổn thương trên phim X-quang phổi

Bảng 10. Liên quan giữa ngày điều trị và tổn thương trên phim X-quang phổi

Ngày điều trị Mức độ	5 - 7 ngày	> 7 ngày	Tổng
Nhẹ và vừa	72	12	84
Nặng	7	19	26
Tổng	79	31	110
p	$p < 0,001$		

Nhận xét: có sự liên quan giữa ngày điều trị trung bình và mức độ tổn thương X-quang phổi $p < 0,001$.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi giới: Bảng 1 cho thấy cả hai nhóm số lượng nam đều cao hơn nữ. Nghiên cứu Jeetu: nam cũng cao hơn nữ. Không có sự khác biệt giữa nam và nữ ở 2 nhóm $p > 0,05$ [6]. Tuổi trung bình ở nhóm I là $60,5 \pm 12$; nhóm II là $52,5 \pm 9,6$. Nghiên cứu của Bruns tuổi trung bình $69,7 \pm 13,9$ [1]. **Triệu chứng lâm sàng:** bảng 3 cho thấy các triệu chứng thường xuyên xuất hiện ở cả 2 nhóm là Rale ở phổi 91,1% ở nhóm I và 95,4% ở nhóm II, chung cả 2 nhóm là 93,6%. Triệu chứng ho gặp 88,8% ở nhóm I và 80% ở nhóm II, chung cho 2 nhóm 83,6%. Triệu chứng đau ngực gặp khá cao 95,5% ở nhóm I và 81,5% ở nhóm II, chung cả 2 nhóm là 87,3%. Các triệu chứng ít gặp hơn khó thở 64,4% ở nhóm I và 53,8% ở nhóm II, chung cho cả 2 nhóm là 58,2%. Triệu chứng sốt 68,8% ở nhóm I và 44,6% ở nhóm II, chung cho cả hai nhóm

là 54,5%. Tuy nhiên không có sự khác biệt triệu chứng giữa 2 nhóm $P > 0,05$. Nghiên cứu Subhakar kan: rale ở phổi 77 - 84%, ho 66-84%, đau ngực 17-45%, khạc đờm 53 - 55%, khó thở 70-80%, sốt 40 - 78% [11]. Nghiên cứu Bruns: ho khạc đờm 61,5%, rale ở phổi 41,7%; Đau ngực 30,6%; khó thở 86,1%; sốt 41,1%; ho ra máu 11,5% [1]. **Triệu chứng cận lâm sàng:** Bảng 4 cho thấy các triệu chứng X-quang thường xuất hiện ở cả 2 nhóm là tổn thương thâm nhiễm và mờ đông đặc. Thâm nhiễm ở nhóm I: 88,8%, ở nhóm II: 93,8%, chung cho cả 2 nhóm là 95,5%. Tổn thương đông đặc ở nhóm I: 40%, nhóm II: 29%, chung cho cả 2 nhóm là 35,3%. Các triệu chứng ít gặp hơn xẹp phổi 11% ở nhóm I và 6,2% ở nhóm II, chung cho cả 2 nhóm là 8,6%. Dịch màng phổi 6,6% ở nhóm I và 3% ở nhóm II, chung cho cả 2 nhóm: 4,8%. Nghiên cứu của Bruns: thâm nhiễm 100%; thâm

nhễm nhiều thùy 33,7%; xẹp phổi 6,3%; dịch màng phổi 17,4% [1]. Bảng 5 cho thấy mức độ tổn thương thường xuất hiện ở độ II và độ I. Độ II ở nhóm I là 42,2%; ở nhóm II là 46,2%; chung cho cả 2 nhóm là 44,5%. Tổn thương độ I: ở nhóm I là 37,8% cao hơn nhóm II là 27,7%, chung cho cả 2 nhóm 31,8%. Sự khác biệt về mức độ tổn thương ở từng nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Nghiên cứu của Jeetu độ II là 52,5%, độ I là 22,5% [6]. **Thay đổi các triệu chứng lâm sàng:** Bảng 7 cho thấy sau 1 tuần điều trị các triệu chứng lâm sàng như ho, khạc đờm, đau ngực, khó thở, rale ở phổi ở nhóm II giảm nhiều hơn so với nhóm I. Cụ thể sau 1 tuần điều trị các triệu chứng lần lượt là (53,8% vs 62%, 26,2% vs 55,6%, 47,7% vs 73,3%, 21,5% vs 44,4%, 53,8% vs 69,9%). Sau 2 tuần điều trị các triệu chứng ho, sốt, đau ngực, khó thở, rale ở phổi ở nhóm II giảm nhiều hơn so với nhóm I. Các triệu chứng lần lượt là (15,4% vs 37,8%; 4,6% vs 27,6%; 7,7% vs 28,9%; 7,7% vs 26,7%; 13,8% vs 46,7%). Tuy nhiên sự khác biệt về thay đổi các triệu chứng lâm sàng sau 1 tuần và sau 2 tuần chưa có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu Paul cho thấy cải thiện các triệu chứng lâm sàng ở nhóm dùng Macrolide phối hợp Blactam bằng cách giảm số điểm PSI so với nhóm Blactam đơn trị liệu [10]. Nghiên cứu Martin so sánh 2 liệu pháp phối hợp giữa 2 nhóm, nhóm I kết hợp với macrolide, nhóm II kết hợp Quinolone. Tác giả nhận xét tỷ lệ tử vong tại ICU cao hơn ở nhóm phối hợp Quinolone. Nghiên cứu này cũng cho thấy xác suất sống còn ở nhóm phối hợp với Macrolide cũng cao hơn so với nhóm phối hợp Quinolone trong 60 ngày điều trị tại ICU [8]. Các nghiên cứu đánh giá sự phối hợp với Macrolide tác giả Gleason thiết kế nghiên cứu, hồi cứu đa trung tâm, nghiên cứu tiến hành tại quốc gia Hoa Kỳ, kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong 30 ngày thấp hơn với nhóm Blactam phối hợp Macrolide; nghiên cứu Waterer thiết kế nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm, tiến hành tại Hoa

Kỳ, kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong tại bệnh viện thấp hơn với biện pháp phối hợp. Hàng loạt các nghiên cứu cũng tiến hành tại quốc gia Hoa Kỳ, nghiên cứu Brown, nghiên cứu Restrepo đều cho thấy tỷ lệ tử vong 14 ngày, 30 ngày và 90 ngày thấp hơn ở nhóm liệu pháp phối hợp Macrolide. Hai nghiên cứu tiến hành tại Tây Ban Nha; nghiên cứu Martinez và nghiên cứu Rodriguez cũng cho thấy tử vong trong bệnh viện và tử vong 28 ngày thấp hơn với liệu pháp phối hợp; nghiên cứu tiến hành tại Đức, tác giả Tessmer cho thấy tỷ lệ tử vong 14 ngày và 30 ngày thấp hơn nhóm Blactam phối hợp Macrolide; nghiên cứu tiến hành tại Châu Âu, tác giả Martin tử vong tại ICU thấp hơn đối với liệu pháp phối hợp Macrolide. Một nghiên cứu Quốc tế tiến cứu đa trung tâm, tác giả Baddour tỷ lệ tử vong 14 ngày thấp hơn với liệu pháp phối hợp [12]. **Thay đổi các triệu chứng cận lâm sàng:** Bảng 8 cho thấy xóa sạch ở tuần thứ 1 của nhóm II 21,5% cao hơn nhóm I 17,8%; xóa sạch ở tuần thứ 2 của nhóm I: 33,36% cao hơn nhóm II 27,7%. Triệu chứng thu gọn ở tuần thứ nhất nhóm II: 61,5% cao hơn nhóm I: 51,1%, thu gọn ở tuần thứ 2 của nhóm II: 70,8% cao hơn nhóm I: 62,2%. Sự khác biệt của xóa sạch và thu gọn sau 1 tuần và 2 tuần điều trị của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Nghiên cứu của Paul sau 4 tuần điều trị, triệu chứng thâm nhiễm X quang phổi ở nhóm Blactam đơn trị liệu là 47% cao hơn nhóm Blactam phối hợp Macrolide: 32%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ [10]. **Ngày điều trị trung bình:** Bảng 7 cho thấy ngày điều trị trung bình ở nhóm Blactam phối hợp Macrolide 8 ± 3 thấp hơn so với nhóm Blactam đơn trị liệu 12 ± 4 , sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Nghiên cứu Lodise ngày điều trị trung bình Blactam kết hợp macrolide là 6 ngày [4]. **Liên quan giữa ngày điều trị trung bình và mức độ tổn thương X quang phổi:** Bảng 10 cho thấy có sự liên quan giữa ngày điều trị trung bình và mức độ tổn thương X quang phổi.

Cụ thể tổn thương nhẹ và vừa ngày điều trị 5-7 ngày cao hơn (72 vs 12), tổn thương nặng thường gặp >7 ngày cao hơn (19 vs 7). Nghiên cứu Lodise PSI loại IV là 5 ngày, PSI loại V là 8 ngày [4]. Nghiên cứu Jeetu: tổn thương nhẹ ngày điều trị $8,5 \pm 1,9$; tổn thương vừa $8,5 \pm 1,5$; tổn thương nặng $11,5 \pm 0,7$ [6].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 110 bệnh nhân VPMPCĐ tại Bệnh Viện lao & Bệnh phổi Tỉnh Bình Định

chúng tôi nhận thấy: ho chiếm 83,6%, khạc đờm mủ 74,5%, khó thở 58,2%, sốt 54,5%, đau ngực 87,3%, rale ở phổi 93,6%. Hình ảnh tổn thương X quang phổi: thâm nhiễm 95,5%, đông đặc 35,3%, xẹp phổi 8,6%, dịch màng phổi 4,8%; Mức độ tổn thương: độ I chiếm 31,9%, độ II: 44,5%, độ III: 23,6%; Ngày điều trị trung bình ở nhóm β -lactam kết hợp macrolide 8 ± 3 ngắn hơn nhóm β -lactam đơn trị liệu 12 ± 4 . sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$. Có sự liên quan giữa ngày điều trị trung bình và mức độ tổn thương x-quang phổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Blasi et al (2013), "Current management of patients hospitalized with community acquired pneumonia across europe: outcome from REACH", *Respiratory research*, pp 14:44.
2. Bruns. W et al (2007), *Pattern of Resolution of chest radiograph abnormalities in adults hospitalized with severe cap*, CID.
3. Lim W S, Baudouin S V (2009), *British Thoracic Society Guidelines for the management of Community acquired pneumonia in adults*.
4. Lodise et al (2007), *Comparison of β - lactam and macrolide Combination Therapy versus Fluoroquinolone Monotherapy in hospitalized Veterans affairs*.
5. EChols RM et al (2008), "Clinical trial design for mild to moderate Community acquired pneumonia an industry perspective", *Clinical infectious diseases*, 47: S166-75.
6. Jeetu G et al (2010), *Evaluation of Azithromycin as add on therapy in CAP patients*, A pilot clinical study.
7. Mandell RA et al (2014), *Infectious diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guideline on the management of community- Acquired Pneumonia in adults*.
8. Martin et al (2009), "Combination antibiotic therapy with macrolide improves survival intubated patients with community acquired pneumonia", *Published online*: 02, December.
9. Levy ML et al (2010), "Primary care summary of the British thoracic society guideline for the management of community acquired pneumonia in adults", *Prim care Resp J* 19: 21-27.
10. Paul. M (2007), "The need for macrolides in hospitalized CAP: propensity analysis", *Eur Respir J*, vol 30 No 3.
11. Subhakar (2012), "Diagnosis of community Acquired pneumonia", *JAPI*, vol 60.
12. Tessmer et al (2009), "Impact of intravenous β lactam/macrolide versus β lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community acquired pneumonia", *JAC*, 63, 1025-1033.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA CORTICOIDE KHÍ DUNG LIỀU CAO VÀ CORTICOIDE ĐƯỜNG TOÀN THÂN TRONG XỬ TRÍ CƠN HEN CẤP Ở TRẺ EM

Nguyễn Mạnh Phú¹, Bùi Bình Bảo Sơn², Trần Duy Vĩnh³

TÓM TẮT

Mục tiêu: khảo sát hiệu quả của liệu pháp corticoide khí dung liều cao và corticoide đường toàn thân trong xử trí cơn hen cấp ở trẻ em. **Đối tượng và phương pháp:** 150 bệnh nhân hen phế quản cấp nhập viện điều trị tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện TW Huế trong thời gian từ tháng 4/2017 đến tháng 4/2018. Các bệnh nhi với cơn hen mức độ trung bình được chia làm 2 nhóm ngẫu nhiên có sự tương đồng về tuổi. Đánh giá đáp ứng điều trị của mỗi nhóm vào các thời điểm sau 1 giờ (T_1), sau 3 giờ (T_3), sau 6 giờ (T_6), sau 12 giờ (T_{12}) và sau 24 giờ (T_{24}). **Kết quả và kết luận:** Việc sử dụng corticoide khí dung liều cao thay cho corticoide uống (trong xử trí cơn hen cấp mức độ trung bình) hoặc phối hợp với corticoide tiêm tĩnh mạch (trong xử trí cơn hen cấp mức độ nặng) giúp cải thiện sớm các triệu chứng của bệnh và do vậy giúp rút ngắn thời gian nằm viện.

Từ khóa: Hen phế quản, corticoide khí dung liều cao.

SUMMARY

EFFECTIVE EVALUATION OF HIGH-DOSE NEBULIZED CORTICOSTEROID AND SYSTEMIC CORTICOSTEROID THERAPY FOR TREATMENT OF ACUTE ASTHMA IN CHILDREN

Objectives: Effective evaluation of high-dose nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid therapy for treatment of acute asthma in children. **Subjects and methods:** 150 acute asthma patients hospitalized for treatment at Pediatric Center, Hue's Central Hospital during the period from April 2017 to April/2018. Acute moderate attacks of asthma patients with similarities in age were randomized into two groups: Group I-TB (60 pediatric patients) with treatment of nebulized salbutamol in combination with high-dose nebulized budesonide. Group II –TB (60 pediatric patients) with treatment of nebulized salbutamol in combination with oral prednisolone. The patients with severe acute asthma attack are also divided in 2 random groups with similarities in age: Group I-N (15 pediatric patients) with treatment of nebulized salbutamol and intravenous methylprednisolone in combination with high-dose nebulized budesonide. Group II-N (15 pediatric patients) with treatment of nebulized salbutamol and intravenous methylprednisolone. Evaluate effect of each group after 1 hour (T_1), after 6 hours (T_6), after 12 hours (T_{12}), after 24 hours (T_{24}).

Key words: Asthma attack, children, high-dose nebulized Corticoid.

¹ Trung tâm Nhi - Bệnh viện TW Huế, ² Bộ môn Nhi - Đại học Y Dược Huế

³ Khoa Nhi - Bệnh viện TW Huế cơ sở 2

Người liên hệ: Nguyễn Mạnh Phú, Email: phukhoanhi@gmail.com

Ngày nhận bài: 21/5/2019. Ngày phản biện: 19/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 21/6/2019

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen là một bệnh lý mang tính toàn cầu và là một trong những bệnh mạn tính thường gặp ở trẻ em, ảnh hưởng đến sức khỏe và sinh hoạt của trẻ. Hiện nay ở Việt Nam tỉ lệ hen phế quản trong dân số là 5%, ở trẻ em dưới 15 tuổi là 11% [1], [2]. Tại Trung tâm Nhi Bệnh viện Trung ương Huế, hàng năm có 400-500 trẻ nhập viện vì cơn hen cấp. Nhanh chóng điều trị cơn hen, giúp trẻ phục hồi chức năng hô hấp bình thường là mục tiêu hàng đầu trong điều trị hen phế quản. Corticoide là một trong các thuốc được sử dụng phối hợp để điều trị cơn hen cấp. Trong thực tế lâm sàng, điều trị cơn hen cấp với corticoide dạng uống ở trẻ nhỏ thường gặp thất bại do trẻ từ chối uống hoặc nôn ra; corticoide dạng tiêm tĩnh mạch thì cần thời gian để chuẩn bị đường truyền tĩnh mạch. Hiện nay, corticoide khí dung liều cao đã được sử dụng khá rộng rãi trong xử trí cơn hen cấp ở trẻ em tại các khoa cấp cứu do có nhiều ưu điểm như dễ sử dụng, giảm thiểu tác dụng phụ toàn thân, thuốc phân bố trực tiếp vào đường hô hấp, chống viêm đường hô hấp nhanh chóng, hiệu quả hơn [4].

Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu liên quan đến hiệu quả của corticoide khí dung liều cao so với đường toàn thân trong điều trị cơn hen cấp.

Xuất phát từ những lý do trên chúng tôi thực hiện đề tài: “*Đánh giá hiệu quả của corticoide khí dung liều cao và corticoide đường toàn thân trong xử trí cơn hen cấp ở trẻ em*” nhằm mục tiêu:

1. So sánh hiệu quả của liệu pháp corticoide khí dung liều cao và corticoide dạng uống trong xử trí cơn hen cấp mức độ trung bình ở trẻ em.

2. So sánh hiệu quả của việc có kết hợp và không kết hợp corticoide khí dung liều cao với corticoide đường tĩnh mạch trong xử trí cơn hen cấp mức độ nặng ở trẻ em.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 150 bệnh nhân dưới 15 tuổi nhập viện điều trị tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Trung ương Huế trong thời gian từ tháng 4/2017 đến tháng 4/2018 với chẩn đoán cơn hen phế quản cấp mức độ trung bình (120 bệnh nhân) và mức độ nặng (30 bệnh nhân).

Chẩn đoán hen và mức độ hen theo tiêu chuẩn của chẩn đoán hen ở trẻ em và trẻ dưới 5 tuổi của Bộ y tế [1], [2].

Loại trừ khỏi nghiên cứu các trường hợp hen phế quản kèm các bệnh nội khoa như lao phổi, loét dạ dày tá tràng, cao huyết áp, hội chứng thận hư, tim bẩm sinh, dị tật lồng ngực, bại não...; các trường hợp khó thở kèm khó khè do các nguyên nhân khác như suy tim, viêm phổi, dị tật đường thở, trào ngược dạ dày thực quản, viêm tiểu phế quản cấp..., hoặc các trường hợp bệnh nhân, người chăm sóc trẻ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu. Sử dụng cỡ mẫu thuận tiện bằng cách lấy tất cả bệnh nhi nhập viện đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán cơn hen phế quản cấp mức độ trung bình và mức độ nặng, cũng như đáp ứng các tiêu chuẩn loại trừ nêu trên.

- 120 bệnh nhi với cơn hen mức độ trung bình được phân thành 2 nhóm ngẫu nhiên có sự tương đồng về tuổi:

+ Nhóm I-TB (60 bệnh nhi): được điều trị salbutamol khí dung phối hợp với budesonide khí dung liều cao. Liều budesonide: 0,5 - 1 mg/lần khí dung $\times$ 2 lần/ngày

+ Nhóm II-TB (60 bệnh nhi): được điều trị salbutamol khí dung phối hợp với prednisolon uống. Liều prednisolon: 1-2 mg/kg/ngày chia 2

lần cách nhau 12 giờ, không quá 20 mg ở trẻ < 2 tuổi, không quá 30 mg ở trẻ 2-5 tuổi, không quá 40 ở trẻ > 5 tuổi.

- 30 bệnh nhi với cơn hen mức độ nặng cũng được phân thành 2 nhóm ngẫu nhiên có sự tương đồng về tuổi:

+ Nhóm I-N (15 bệnh nhi): được điều trị salbutamol khí dung và methylprednisolon tĩnh mạch, phối hợp với budesonide khí dung liều cao. Liều budesonide: 0,5 - 1 mg/lần khí dung $\times$ 2 lần/ngày.

+ Nhóm II-N (15 bệnh nhi): được điều trị salbutamol khí dung và methylprednisolon tĩnh mạch.

Theo dõi bệnh nhân và đánh giá đáp ứng với điều trị vào các thời điểm sau 1 giờ (T_1), sau 3 giờ (T_3), sau 6 giờ (T_6), sau 12 giờ (T_{12}) và sau 24 giờ (T_{24}).

Bệnh nhi được đánh giá đáp ứng với điều trị tốt, đáp ứng một phần hoặc không đáp ứng theo tiêu chuẩn của GINA 2018 [7], cụ thể như sau:

- Đáp ứng với điều trị tốt:
 - . Tần số thở trở về bình thường
 - . Hết dấu hiệu khò khè
 - . Hết dấu hiệu co kéo
 - . Hết dấu hiệu tràn kinh
 - . $SpO_2 > 95\%$
- Đáp ứng không hoàn toàn:

Các triệu chứng lâm sàng có giảm so với thời điểm trước điều trị nhưng vẫn còn thở nhanh

- . Còn khò khè
- . Còn dấu hiệu co kéo gian sườn và hõm ức
- . Mạch còn nhanh hoặc bình thường
- . Trẻ tỉnh táo

. SpO_2 có cải thiện so với trước khi dùng thuốc nhưng vẫn trong giới hạn 91-94%.

- Không đáp ứng với điều trị bao gồm các bệnh nhân hoàn toàn không cải thiện các triệu chứng lâm sàng so với thời điểm trước điều trị hoặc có các triệu chứng nặng hơn:

- . $SpO_2 < 90\%$,
- . Li bì, hôn mê
- . Dấu co kéo càng rõ hơn hoặc kiệt sức
- . Có thể mất tiếng khò khè

Chuyển bệnh nhân vào khoa Hồi sức nhi và điều trị bằng pháp đồ cơn hen nặng nếu bệnh nhi không đáp ứng với điều trị.

Xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê y học với sự hỗ trợ của phần mềm SPSS.

III. KẾT QUẢ

1. Một số đặc điểm các nhóm nghiên cứu lúc vào viện

1.1. Tuổi

Bảng 1. Phân bố tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhóm	Tuổi trung bình (năm)	p
Nhóm I-TB (n=60)	$3,88 \pm 3,32$	>0,05
Nhóm II-TB (n=60)	$3,88 \pm 2,28$	
Nhóm I-N (n=15)	$3,84 \pm 2,70$	>0,05
Nhóm II-N (n=15)	$2,87 \pm 2,80$	

Tuổi trung bình của nhóm hen trung bình dùng Budesonide khí dung liều cao 3,88 và nhóm dùng prednisolon uống 3,88; tuổi trung bình của nhóm hen nặng dùng Budesonide khí dung liều cao kết hợp với Methylprednisolon tĩnh mạch 3,84 và nhóm chỉ dùng Methylprednisolon tĩnh mạch 2,87. Không có sự khác biệt về tuổi giữa các nhóm ($p > 0,05$).

1.2. Tần số thở, tần số mạch, độ bão hoà oxy trung bình khi vào viện

Bảng 2. Tần số thở trung bình khi vào viện

Nhóm	Tần số thở trung bình (lần/phút)	Tần số mạch trung bình (lần/phút)	SpO ₂ trung bình (%)	p
Nhóm I-TB (n=60)	51,22 ± 2,55	150,6 ± 1,76	92,20 ± 0,66	> 0,05
Nhóm II-TB (n=60)	51,03 ± 3,29	151,07 ± 2,58	92,12 ± 1,04	
Nhóm I-N (n=15)	60,02 ± 4,46	161 ± 2,36	89 ± 0,85	> 0,05
Nhóm II-N (n=15)	57,40 ± 9,62	160,93 ± 4,18	89,07 ± 1,94	

Kết quả bảng 2 cho thấy tần số thở, tần số mạch, độ bão hoà oxy trung bình của 2 nhóm tương đương nhau khi vào viện với $p > 0,05$.

2. So sánh hiệu quả cắt cơn của nhóm dùng Budesonide khí dung liều cao và nhóm dùng Prednisolon uống trong xử trí cơn hen cấp mức độ trung bình

2.1. So sánh đáp ứng sau 1, 3, 6, 12 và 24 giờ điều trị giữa 2 nhóm

Bảng 3. So sánh đáp ứng sau 1, 3, 6, 12 và 24 giờ điều trị giữa 2 nhóm

Mức độ đáp ứng	Nhóm I-TB (n=60)		Nhóm II-TB (n=60)		Đáp ứng sau điều trị	p
	n	%	n	%		
Tốt	14	23,3	0	0	1 giờ	<0,01
Không hoàn toàn	44	73,3	50	83,3		
Không đáp ứng	2	3,4	10	16,7		
Tốt	23	38,3	10	16,7	3 giờ	<0,05
Không hoàn toàn	35	58,3	48	80		
Không đáp ứng	2	3,4	2	3,3		
Tốt	27	45	21	35	6 giờ	>0,05
Không hoàn toàn	33	55	37	61,7		
Không đáp ứng	0	0	2	3,3		
Tốt	30	50	25	41,7	12 giờ	>0,05
Không hoàn toàn	30	50	33	55		
Không đáp ứng	0	0	2	3,3		
Tốt	42	70	36	60	24 giờ	>0,05
Không hoàn toàn	18	30	24	40		
Không đáp ứng	0	0	0	0		

Nhóm sử dụng khí dung có pulmicort liều cao tỉ lệ đáp ứng với ở thời điểm T₁ cao hơn so với nhóm dùng prednisolon uống ($p<0,01$), sau đó ít rõ rệt hơn ở thời điểm T3 ($p<0,05$). Tương đương nhau ở các thời điểm T6, T12 và T24 ($p>0,05$).

2.2. So sánh thời gian nằm viện giữa 2 nhóm

Bảng 4. So sánh thời gian nằm viện giữa 2 nhóm

Nhóm	Nhóm I-TB (n=60)	Nhóm II-TB (n=60)	p
Thời gian nằm viện (ngày) trung bình $\pm$ SD	4,25 $\pm$ 1,6	5,03 $\pm$ 2,1	$p<0,05$

Thời gian nằm viện nhóm dùng pulmicort khí dung liều cao ngắn hơn nhóm dùng prednisolon uống với $p<0,05$.

3. So sánh hiệu quả cắt cơn của nhóm dùng Budesonide khí dung liều cao kết hợp với với Methylprednisolon tiêm tĩnh mạch và nhóm dùng Methylprednisolon tiêm tĩnh mạch trong xử trí cơn hen cấp mức độ nặng

3.1. So sánh đáp ứng sau 1, 3, 6, 12 và 24 giờ điều trị giữa 2 nhóm

Bảng 5. So sánh đáp ứng sau 1, 3, 6, 12 và 24 giờ điều trị giữa 2 nhóm

Mức độ đáp ứng	Nhóm I-N (n=15)		Nhóm II-N (n=15)		Đáp ứng sau điều trị	p
	n	%	n	%		
Tốt	0	0	0	0	1 giờ	$<0,01$
Không hoàn toàn	13	86,7	4	26,7		
Không đáp ứng	2	13,3	11	73,3		
Tốt	6	40	1	6,7	3 giờ	$<0,05$
Không hoàn toàn	8	53,3	9	60		
Không đáp ứng	1	6,7	5	33,3		
Tốt	6	40	1	6,7	6 giờ	$>0,05$
Không hoàn toàn	8	53,3	12	80		
Không đáp ứng	1	6,7	2	13,3		
Tốt	6	40	3	20	12 giờ	$>0,05$
Không hoàn toàn	8	53,3	10	66,7		
Không đáp ứng	1	6,7	2	13,3		
Tốt	6	40	4	27,6	24 giờ	$>0,05$
Không hoàn toàn	9	60	11	72,4		
Không đáp ứng	0	0	0	0		

Nhóm sử dụng khí dung có pulmicort liều cao tỉ lệ đáp ứng với ở thời điểm T_1 cao hơn so với nhóm dùng prednisolon uống ($p < 0,01$), sau đó ít rõ rệt hơn ở thời điểm T_3 ($p < 0,05$). Tương đương nhau ở các thời điểm T_6 , T_{12} và T_{24} ($p > 0,05$).

3.2. So sánh thời gian nằm viện giữa 2 nhóm

Bảng 6. So sánh thời gian nằm viện giữa 2 nhóm

Nhóm	Nhóm I-N (n=15)	Nhóm II-N (n=15)	P
Thời gian nằm viện (ngày) trung bình $\pm$ SD	$7 \pm 2,22$	$4,93 \pm 2,62$	$p < 0,05$

Thời gian nằm viện nhóm dùng Budesonide khí dung liều cao và methylprednisolon tĩnh mạch ngắn hơn nhóm chỉ dùng methylprednisolon tĩnh mạch. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

1. Về một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu lúc vào viện

Các bảng 1 và 2 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, TST, TSM và SpO_2 giữa 2 nhóm I-TB và II-TB cũng như giữa 2 nhóm I-N và II-N lúc vào viện ($p > 0,05$). Nói cách khác, có sự tương đồng về tuổi và mức độ nặng giữa các nhóm I và II.

2. So sánh về đáp ứng điều trị giữa các nhóm

Kết quả bảng 3 cho thấy tỉ lệ đáp ứng (đáp ứng tốt hoặc đáp ứng một phần) ở nhóm dùng khí dung budesonide liều cao rõ rệt hơn ở nhóm dùng

prednisolon uống, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ ở thời điểm T_1 , nhưng đến thời điểm T_3 thì sự khác biệt này ít có ý nghĩa hơn ($p < 0,05$).

Kết quả bảng 3 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về sự đáp sau 6 giờ, 12 giờ và 24 giờ điều trị giữa 2 nhóm I-TB và II-TB.

Như vậy đối với cơn hen phế quản trung bình thì budesonide khí dung liều cao có hiệu quả sớm hơn prednisolon uống và sự cải thiện này được ổn định kéo dài sau 6, 12 và 24 giờ điều trị. Có được điều này là do budesonide phân bố trực tiếp vào niêm mạc đường hô hấp với lưu lượng cao, thể tích phân phối của thuốc ở người trưởng thành khoảng 300 lít và ở trẻ em 3,1-4,8 lít/kg. Tác dụng chống viêm của budesonide có được sau 1-3 giờ điều trị và của prednisolon muộn hơn sau 3-6 giờ điều trị [4].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Tâm về hiệu quả salbutamol bình hít định liều trong điều trị cơn hen cấp mức độ trung bình ở trẻ em ghi nhận tỉ lệ đáp ứng tốt là 33%, đáp ứng không hoàn toàn là 67% sau 1 giờ điều trị [3].

Benjamin Volovitz và cộng sự khi nghiên cứu hiệu quả và an toàn của corticosteroid hít trong điều trị cơn hen cấp nhận thấy budesonide dạng hít bột khô có hiệu quả nhanh hơn prednisolon uống về phương diện cải thiện các dấu hiệu lâm sàng và chức năng hô hấp, bên cạnh đó corticosteroid hít không có các tác dụng phụ cấp tính như prednisolon uống trong đó có tác dụng làm giảm nồng độ cortisol máu [5].

Bulent E. Sekerel và cộng sự khi đánh giá hiệu quả của khí dung budesonide trong điều trị cơn hen phế quản mức độ trung bình nhận thấy khuynh hướng có lợi của corticoid khí dung về phương cải thiện triệu chứng lâm sàng, cân đối giữa hiệu quả

- giá thành, tính tiện lợi khi sử dụng và đặc biệt là sự an toàn khi sử dụng thuốc [6].

Kết quả bảng 5 cho thấy tỉ lệ đáp ứng tốt và đáp ứng không hoàn toàn ở nhóm dùng khí dung Budesonide liều cao phối hợp với Methylprednisolon tĩnh mạch rõ rệt hơn ở nhóm chỉ dùng Methylprednisolon tĩnh mạch, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ ở thời điểm T_1 , nhưng đến thời điểm T_3 thì sự khác biệt này ít có ý nghĩa hơn ($p < 0,05$).

Kết quả bảng 5 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về sự đáp sau 6 giờ, 12 giờ và 24 giờ điều trị giữa 2 nhóm I-N và II-N.

Điều này cho thấy khí dung Budesonide liều cao phối hợp với Methylprednisolon tĩnh mạch giúp cải thiện các triệu chứng của cơn hen cấp sớm hơn ở nhóm chỉ dùng Methylprednisolon. Sự cải thiện này tiếp tục ổn định sau 6, 12 và 24 giờ điều trị.

Tác giả Rodrigo Gustavo và cộng sự nhận thấy khi phối hợp Flunisolide với Salbutamol định liều trong điều trị cơn hen nặng thì các triệu chứng được cải thiện và ổn định trước khi vào phòng cấp cứu [8], trong khi đó Glucocorticoid tĩnh mạch không làm cải thiện sớm tình trạng tắc nghẽn phế quản cũng như giảm tần suất nhập viện vì thuốc này cần đến 6-24 giờ để có tác dụng chống viêm cấp trên đường thở của bệnh nhân hen phế quản lên cơn cấp [8].

3. So sánh thời gian nằm viện giữa các nhóm

Bảng 4 cho thấy thời gian nằm viện trung bình ở nhóm dùng khí dung budesonide liều cao ($4,25 \pm 1,6$ ngày) ngắn hơn thời gian nằm viện trung bình ở nhóm dùng prednisolon uống ($5,03 \pm$

2,1 ngày). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 6 cho thấy thời gian nằm viện trung bình ở nhóm dùng khí dung Budesonide liều cao phối hợp với Methylprednisolon tĩnh mạch là $4,93 \pm 2,62$ ngày, ngắn hơn thời gian nằm viện trung bình ở nhóm chỉ dùng Methylprednisolon tĩnh mạch ($7 \pm 2,22$). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nghiên cứu của Rowe BH và cộng sự về việc dùng sớm corticosteroid đường toàn thân đối với cơn hen phế quản cấp trong 1 vòng giờ đầu nhập viện cho thấy thuốc làm giảm tỉ lệ nhập viện một cách có ý nghĩa [9].

Cem HR. và cộng sự cũng nhận thấy khi thêm budesonide dạng hít vào điều trị chuẩn trong cơn hen cấp đối với trẻ tiền học đường thì thuốc làm giảm thời gian nằm viện (long of stay) dẫn đến giảm tổng giá thành điều trị [5].

Nghiên cứu đa phân tích của Smith M và cộng sự về vấn đề sử dụng corticosteroid đối với trẻ nhập viện vì cơn hen cấp nhận thấy corticosteroid đường toàn thân có hiệu quả trong điều trị cơn hen cấp ở trẻ nhập viện về phương diện thời gian nằm viện ngắn, triệu chứng được cải thiện ổn định ít tái phát và nặng lên, tuy nhiên cũng cần nghiên cứu thêm về đường dùng, liều lượng và phối hợp các dạng sử dụng để đạt hiệu quả tối ưu [10].

V. KẾT LUẬN

Việc sử dụng corticoide khí dung liều cao thay cho corticoide uống (trong xử trí cơn hen cấp mức độ trung bình) hoặc phối hợp với corticoide tiêm tĩnh mạch (trong xử trí cơn hen cấp mức độ nặng) giúp cải thiện sớm các triệu chứng của bệnh và do vậy giúp rút ngắn thời gian nằm viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ y tế (2016), “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen trẻ em dưới 5 tuổi”, 4888/QĐ-BYT, tr.1-15.
2. Bộ y tế (2009), “Hướng dẫn chẩn đoán điều trị hen phế quản“, 4776/QĐ-BYT, tr.2-15.
3. Nguyễn Thị Thanh Tâm (2010), *Nghiên cứu hiệu quả của salbutamol phun sương bằng máy và salbutamol bình hít định liều bằng bầu hít ở bệnh nhi hen phế quản cấp mức độ trung bình*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế, tr. 33-52.
4. AstraZeneca (2000), “Pulmicort Respules (Budesonide inhalation suspension)”, <https://www.rxlist.com/pulmicort-respules-drug.htm#medguide>. Ngày trích 05/09/2018.
5. Benjamin Volovitz, Lea Bentur (1998), “Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in controlling acute asthma attacks in children who were treated in the emergency department: A controlled comparative study with oral prednisolone”, *J Allergy Clin Immunol*, pp. 605-609.
6. Bulent E. Sekerel, Cansin Sackesen, Ayfer Tuncer, et al (2005), “The effect of nebulized budesonide treatment in children with mild to moderate exacerbation of asthma”, *Acta Peditrica*, pp. 1372-1377.
7. GINA (2018), “Pocket Guide for asthma management and prevention”, www.ginaasthma.org, pp. 3-13.
8. Gustavo Rodrigo, Carlos Rodrigo (1999), “ Inhaled Flunisonide for acute severe asthma”, *Am J Respir Crit Care Med Vol 157*, pp.698-703.
9. Rowe B.H, Spooner C., Dcharme F., et al (2001), “Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids“, *Wiley, Cochrane Library*, pp.1-7.
10. Smith M., Iqbal (2003), “ Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma”, *Wiley, Cochrane Library*, pp.2-8.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ CHỨC NĂNG HÔ HẤP TRONG HEN PHẾ QUẢN Ở TRẺ TRÊN 5 TUỔI

Đỗ Thị Thái¹, Bùi Bình Bảo Sơn²

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá sự phù hợp giữa việc phân loại mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng với chức năng hô hấp nhằm đánh giá vai trò của chức năng hô hấp trong việc chẩn đoán mức độ nặng của hen phế quản ở trẻ trên 5 tuổi. **Đối tượng và Phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 54 trẻ > 5 tuổi bị hen phế quản điều trị tại Khoa Nhi Tổng Hợp – Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Trung Tâm Nhi Khoa – Bệnh viện Trung Ương Huế từ tháng 5 năm 2016 đến tháng 5 năm 2018. **Kết quả:** khi đánh giá mức độ nặng theo lâm sàng thì hen phế quản từng cơn chiếm 16,67%, kéo dài nhẹ chiếm 75,92% và kéo dài trung bình chiếm 7,41%, không có hen phế quản kéo dài nặng; khi kết hợp tiêu chí lâm sàng và FEV1 thì hen phế quản từng cơn/kéo dài nhẹ chiếm 33,33%, hen phế quản kéo dài trung bình chiếm 51,85% và hen phế quản kéo dài nặng chiếm 14,82%. Có sự phù hợp thấp khi phân loại mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng với chức năng hô hấp (FEV1 hoặc PEF) ($N = 54$) với $\kappa = 0,02$ (95% CI -0,08; 0,12) cho FEV1 và $\kappa = -0,02$ (95% CI -0,09; 0,06) cho PEF; Khi phân tích trên nhóm tuổi 6-11 tuổi ($n = 44$) thì sự phù hợp này cũng thấp, với $\kappa = 0,05$ (95% CI -0,02; 0,13) cho FEV1, và $\kappa = 0,02$ (95% CI -0,01; 0,05) cho PEF. Có 59,26% bệnh nhân tăng mức độ nặng khi đánh giá mức độ nặng hen phế quản theo FEV1 so với khi chỉ đánh giá theo lâm sàng. **Kết luận:** chức năng hô hấp đã làm thay đổi mức độ nặng của hen phế quản theo hướng nặng hơn khi được kết hợp với lâm sàng trong đánh giá mức độ nặng; có sự phù hợp thấp khi đánh giá mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng với chức năng hô hấp.

Từ khóa: hen phế quản, chức năng hô hấp, mức độ nặng hen phế quản, trẻ trên 5 tuổi.

SUMMARY

STUDYING CLINICAL, LABORATORY CHARACTERISTICS AND SPIROMETRY IN ASTHMA CHILDREN OVER 5 YEARS OLD

Objective: to evaluate the agreement between classification of asthma severity by clinical characters and those by spirometry; aim at clarifying the role of spirometry in diagnosis and treatment of asthma. **Methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted in 54 children aged over 5 years with asthma admitted to The Pediatrics Department – Hospital of Hue College of Medicine and Pharmacy,

¹ Khoa Nhi, Bệnh viện Đa Khoa Hoàn Mỹ Sài Gòn,

² Bộ Môn Nhi, Trường Đại Học Y Dược Huế,

Người liên hệ: Đỗ Thị Thái, Email: dothithai1991@gmail.com

Ngày nhận bài: 21/5/2019. Ngày phản biện: 19/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 21/6/2019

and The Pediatrics Center – Hue National Hospital, from May 2016 to May 2018. **Results:** Classification of asthma severity by clinical features: 16,67% intermittent, 75,92% mild persistent, 7,41% moderate persistent, 0% severe persistent; by clinical features and FEV1: 33,33% intermittent/mild persistent 51,85% moderate persistent and 14,82% severe persistent. It is a slight agreement between classification of asthma severity by clinical features and those by spirometry (FEV1 or PEF) (N = 54) with $\kappa = 0,02$ (95% CI -0,08; 0,12) for FEV1 and $\kappa = -0,02$ (95% CI -0,09; 0,06) for PEF; for children aged 6-11 years old (n = 44), it is also a slight agreement with $\kappa = 0,05$ (95% CI -0,02; 0,13) for FEV1, and $\kappa = 0,02$ (95% CI -0,01; 0,05) for PEF. 59,26% of children was increased the severe level when they was evaluated by FEV1 compare with by clinical features. **Conclusions:** Spirometry (FEV1 and PEF) changed the severe level of asthma in children over 5 years when it was used as a additional criteria beside of the clinical features. Spirometry increased the number of patients who were put on the level of moderate and severe persistent asthma. It is a slight agreement between classification of asthma severity by clinical features and those by spirometry

Keywords: *asthma, spirometry, classification of asthma severity, children over 5 years old.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mỗi năm, trên thế giới có khoảng 250.000 trường hợp tử vong do hen phế quản, điều quan trọng hơn là 85% những trường hợp tử vong do hen có thể tránh được nếu được phát hiện sớm, điều trị đúng và kịp thời [1]. Theo Trung tâm Thống Kê Y Tế Quốc gia Hoa Kỳ: hen phế quản khiến trẻ phải nghỉ học nhiều ngày, tổng cộng số ngày nghỉ là 14,6 triệu trong năm 2002, trung bình là 9,7 ngày/năm/1 trẻ, đây là nguyên nhân vắng học hàng đầu liên quan đến các bệnh lý mạn tính trẻ em [3]. Ở Việt Nam, hiện chưa có số liệu điều tra toàn quốc, tỷ lệ mắc hen ở trẻ em ước tính khoảng 4-8% [2]. Đối với trường hợp chẩn đoán hen phế quản lần đầu và hen phế quản chưa được điều trị kiểm soát, cần phân loại mức độ nặng của hen phế quản để mô tả, phân tích và giúp cho việc lựa chọn điều trị thích hợp. Các hướng dẫn hiện hành về phân loại mức độ nặng của hen dựa trên mức độ thường xuyên của các triệu chứng hen, mức độ ảnh hưởng đến hoạt động thể lực, triệu chứng ban đêm ảnh hưởng đến giấc ngủ, và kết quả chức năng hô hấp. Ở những trẻ trên 5 tuổi,

chức năng hô hấp là một xét nghiệm khách quan và không xâm nhập vô cùng cần thiết để chẩn đoán, đánh giá mức độ và theo dõi điều trị hen phế quản, đã được khuyến cáo trong tất cả các tài liệu thực hành. Tuy nhiên, ở Việt Nam nói chung và ở Huế nói riêng, việc áp dụng chức năng hô hấp vào thực hành lâm sàng vẫn còn nhiều rào cản và chưa được áp dụng thường quy. Xuất phát từ những lý do trên, đề tài này được tiến hành để đánh giá sự phù hợp giữa phân loại mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng với chức năng hô hấp, nhằm mục đích đánh giá vai trò của chức năng hô hấp trong chẩn đoán và điều trị hen phế quản ở trẻ trên 5 tuổi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 54 trẻ trên 5 tuổi bị hen phế quản điều trị tại Khoa Nhi Tổng Hợp – Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, và Trung Tâm Nhi Khoa – Bệnh viện Trung Ương Huế từ tháng 5 năm 2016 đến tháng 5 năm 2018.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

+ Trẻ trên 5 tuổi (để có thể hợp tác đo chức năng hô hấp), và

+ Chẩn đoán hen trên lâm sàng theo GINA 2015 [6], và/hoặc

+ Vào viện vì cơn hen phế quản cấp sau khi đã điều trị hết cơn.

Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Trẻ không hợp tác đo chức năng hô hấp

+ Trẻ có chống chỉ định đo chức năng hô hấp

+ Trẻ đã dùng SABA trong 4 giờ hoặc LABA trong 15 giờ trước đo chức năng hô hấp

+ Trẻ hoặc người giám hộ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

n	54 (100%)
Nam/nữ	34/20
Tuổi	
Trung bình $\pm$ SD	8,93 $\pm$ 2,52
Trung vị (25%-75%)	8,50 (7,00 – 11,00)
6 – 11 tuổi	44 (81,48%)
$\geq$ 12 tuổi	10 (18,52%)
Có tiền sử dị ứng bản thân	16 (29,63%)
Có tiền sử bố mẹ hoặc anh chị em ruột bị hen phế quản	11 (20,37%)
Bạch cầu ưa acid trong máu ngoại vi $\geq$ 4%	20 (44,44%)

Phân bố mức độ nặng hen phế quản

Bảng 2. Phân bố mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng

Mức độ nặng hen phế quản	n	Tỷ lệ (%)
Tùng cơn (bậc 1)	9	16,67
Kéo dài nhẹ (bậc 2)	41	75,92

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện.

Tất cả các bệnh nhi đều được hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, đo chức năng hô hấp, phân loại mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng và theo chức năng hô hấp theo GINA 2008 [5]. Sau đó, đánh giá sự phù hợp giữa việc phân loại mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng và theo chức năng hô hấp.

Xử lý số liệu: Bằng phần mềm SPSS 20.0 sử dụng các thuật toán: Hệ số phù hợp Kappa để tính toán mức độ phù hợp giữa hai phân loại mức độ nặng theo lâm sàng với theo chức năng hô hấp.

Kéo dài trung bình (bậc 3)	4	7,41
Kéo dài nặng (bậc 4)	0	0
Tổng	54	100

Nhận xét: đa số trẻ trong nghiên cứu có hen phế quản kéo dài nhẹ chiếm 75,92%.

Bảng 3. Phân bố mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng và FEV1

Mức độ nặng hen phế quản	n	Tỷ lệ (%)
Từng cơn/kéo dài nhẹ	18	33,33
Kéo dài trung bình	28	51,85
Kéo dài nặng	8	14,82
Tổng	54	100

Nhận xét: hen phế quản kéo dài trung bình tỷ lệ cao nhất 51,85% và 14,82% hen kéo dài nặng.

Sự phù hợp giữa phân loại mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng với chức năng hô hấp

Bảng 4. Sự phù hợp giữa phân loại mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng và FEV1

Mức độ nặng theo FEV1	Mức độ nặng theo lâm sàng				Tổng	
	Từng cơn/Kéo dài nhẹ		Kéo dài trung bình/ Kéo dài nặng			
	n	%	n	%	n	%
Từng cơn/kéo dài nhẹ	18	36,00	1	25,00	19	35,19
Kéo dài trung bình/ Kéo dài nặng	32	64,00	3	75,00	35	64,81
Tổng	50	100	4	100	54	100
κ = 0,02 (95% CI -0,08; 0,12)						

Nhận xét: mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng và theo FEV1 có sự phù hợp thấp với $\kappa = 0,02$

Bảng 5. Sự phù hợp giữa phân loại mức độ nặng HPQ theo lâm sàng với FEV1 ở nhóm trẻ 6-11 tuổi

Mức độ nặng theo FEV1	Mức độ nặng theo lâm sàng				Tổng	
	Từng cơn/ kéo dài nhẹ		Kéo dài trung bình/ Kéo dài nặng			
	n	%	n	%	n	%
Từng cơn/ Kéo dài nhẹ	16	38,10	0	0,00	16	36,36
Kéo dài trung bình/ Kéo dài nặng	26	61,90	2	100	28	63,64
Tổng	42	100	2	100	44	100
κ = 0,05 (95% CI -0,02; 0,13)						

Nhận xét: mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng và theo FEV1 ở nhóm trẻ 6-11 tuổi có sự phù hợp thấp với $\kappa = 0,05$

Bảng 6. Sự phù hợp giữa phân loại mức độ nặng theo lâm sàng với PEF

Mức độ nặng theo PEF	Mức độ nặng theo lâm sàng				Tổng	
	Từng cơn/Kéo dài nhẹ		Kéo dài trung bình Kéo dài nặng			
	n	%	n	%	n	%
Từng cơn/ Kéo dài nhẹ	7	14,00	1	25,00	8	14,82
Kéo dài trung bình/ Kéo dài nặng	43	86,00	3	75,00	46	85,28
Tổng	50	100	4	100	54	100
κ = -0,02 (95% CI -0,09; 0,06)						

Nhận xét: mức độ nặng theo lâm sàng và theo PEF có sự phù hợp thấp với $\kappa = -0,02$

Bảng 7. Sự phù hợp giữa phân loại mức độ nặng HPQ theo lâm sàng với PEF

ở nhóm trẻ từ 6-11 tuổi

Mức độ nặng theo PEF	Mức độ nặng theo lâm sàng				Tổng	
	Từng cơn/Kéo dài nhẹ		Kéo dài trung bình/Kéo dài nặng			
	n	%	n	%	n	%
Từng cơn/ Kéo dài nhẹ	7	16,67	0	0,00	7	15,91
Kéo dài trung bình/ Kéo dài nặng	35	83,33	2	100	37	84,09
Tổng	42	100	2	100	44	100
κ = 0,02 (95% CI -0,01; 0,05)						

Nhận xét: mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng và theo PEF ở nhóm trẻ 6-11 tuổi có sự phù hợp thấp với $\kappa = 0,02$.

IV. BÀN LUẬN

Phân bố mức độ nặng hen phế quản

Kết quả từ bảng 2 cho thấy đa số trẻ trong nghiên cứu của chúng tôi có hen phế quản (HPQ) kéo dài nhẹ (chiếm tỷ lệ 75,92%), kế đến là HPQ từng cơn (chiếm 16,67%), HPQ kéo dài trung bình chiếm 7,41%, và không có trẻ nào bị HPQ kéo dài nặng. Khi kết hợp lâm sàng và chức năng hô hấp

(CNHH) vào đánh giá mức độ nặng thì HPQ từng cơn/kéo dài nhẹ giảm xuống còn 33,33%, trong khi đó HPQ kéo dài trung bình tăng lên 51,85% và xuất hiện thêm HPQ kéo dài nặng chiếm 14,82% (bảng 3). Có 32 bệnh nhân (chiếm 59,26%) gia tăng mức độ nặng từ HPQ từng cơn/kéo dài nhẹ lên HPQ kéo dài trung bình/kéo dài nặng khi đánh giá bằng FEV1 so với khi đánh giá bằng lâm sàng,

và chỉ có 1 bệnh nhân chiếm 1,85% giảm mức độ nặng (bảng 4). Theo nghiên cứu của Schifano E. D. và các cộng sự (2014): sự phân bố mức độ nặng HPQ bị thay đổi khi sử dụng tiêu chí lâm sàng so với tiêu chí lâm sàng và CNHH, tỷ lệ trẻ HPQ từng con/kéo dài nhẹ, HPQ kéo dài trung bình và HPQ kéo dài nặng theo tiêu chí lâm sàng là 62%, 33% và 5%, và tỷ lệ này theo tiêu chí lâm sàng và CNHH theo thứ tự là 34,3%; 43,4% và 22,3%; có 36% trẻ có mức độ nặng tăng lên khi được đánh giá bằng CNHH so với khi được đánh giá chỉ bằng lâm sàng [9]. Theo nghiên cứu của Cowen M. K. và các cộng sự (2007): sử dụng tiêu chí lâm sàng đơn độc sẽ có mức độ nặng HPQ được đánh giá thấp hơn ở 31% trẻ so với sử dụng tiêu chí CNHH [4]. Theo nghiên cứu của Stout J. W. và các cộng sự (2006): xấp xỉ 1/3 trẻ được phân lại vào nhóm mức độ nặng cao hơn khi thêm chức năng hô hấp vào tiêu chuẩn đánh giá dựa trên tần suất xuất hiện triệu chứng [10]. Theo nghiên cứu của Holt E. W. và các cộng sự (2006): các bác sĩ đã thay đổi điều trị của 30,4% bệnh nhân sau khi xem kết quả chức năng hô hấp [7]. Theo nghiên cứu của Nair S. J. và các cộng sự (2005): kết quả chức năng hô hấp đã thay đổi điều trị của 15% bệnh nhân đến khám, và trong những bệnh nhân thay đổi điều trị này có 75% bệnh nhân tăng liệu pháp điều trị [8].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trên cho thấy, CNHH đã làm thay đổi phân bố mức độ nặng của HPQ theo hướng nặng hơn khi được kết hợp với lâm sàng và cả khi được sử dụng độc lập để đánh giá mức độ HPQ. Điều này có thể được giải thích là hầu hết các bệnh nhân đều được đo chức năng hô hấp khi vừa mới vào viện vì con hen cấp và vừa hết cơn, lúc này có thể bệnh nhân đã hết các triệu chứng lâm sàng nhưng chức năng phổi chưa được hồi phục hoàn toàn do đó kết quả CNHH vẫn còn bất thường. Cũng tương tự như vậy, việc đánh giá mức độ nặng theo lâm sàng phụ thuộc vào việc hỏi tiền sử, các triệu

chứng thể hiện ra mà bệnh nhân hoặc người nhà có thể nhận biết, vì vậy mà đôi khi triệu chứng khá nhẹ, hoặc bệnh nhân không nghĩ đó là những triệu chứng của hen hoặc ngay cả khi phổi bệnh nhân thực sự có giảm chức năng nhưng bệnh nhân vẫn không cảm thấy quá mệt để nhận biết được. Vì những lý do trên mà làm cho việc đánh giá mức độ nặng theo CNHH trở nên nặng hơn đánh giá theo lâm sàng. Từ đó bác sĩ có thể đưa đến một quyết định điều trị dưới mức, dẫn đến những đáp ứng điều trị không như mong đợi.

Sự phù hợp giữa phân loại mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng với chức năng hô hấp

Các bảng 4, 5, 6, 7 của chúng tôi cho thấy sự phù hợp giữa việc đánh giá mức độ nặng HPQ theo lâm sàng với CNHH (FEV1 và PEF) là thấp, với hệ số phù hợp kappa theo thứ tự là $\kappa = 0,02$ (95% CI -0,08; 0,12) cho FEV1, và $\kappa = -0,02$ (95% CI -0,09; 0,06) cho PEF. Khi phân tích trên nhóm đối tượng từ 6-11 tuổi thì sự phù hợp này cũng thấp với hệ số phù hợp kappa theo thứ tự là $\kappa = 0,05$ (95% CI -0,02; 0,13) cho FEV1 và $\kappa = 0,02$ (95% CI -0,01; 0,05) cho PEF. So sánh với các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự, theo nghiên cứu của Schifano E. D. và các cộng sự (2014) sự phù hợp giữa mức độ nặng HPQ theo lâm sàng với CNHH là thấp với $\kappa = 0,08$ (95% CI 0,03; 0,13) và $\kappa_w = 0,16$ (95% CI 0,10; 0,23) [9]; nghiên cứu của Cowen M. K. và các cộng sự (2007) cho thấy sự phù hợp giữa mức độ nặng HPQ theo lâm sàng với CNHH cũng thấp với hệ số $\kappa = 0,11$ [4].

Chức năng hô hấp là một xét nghiệm khách quan, có tiêu chuẩn rõ ràng, nếu thực hiện tốt, và có bác sĩ đọc được kết quả chuẩn thì nó trở nên rất hữu ích. Ngược lại các tiêu chí lâm sàng hầu như phụ thuộc vào việc hỏi tiền sử bệnh, do đó sẽ phụ thuộc vào trí nhớ của bệnh nhân và người nhà

nên nó sẽ dễ bị sai sót nếu việc khai thác không kỹ lưỡng và rõ ràng. Do vậy mà làm cho việc đánh giá này trở nên không đồng nhất với nhau. Điều này cũng giúp các bác sĩ có được nhận thức về việc sử dụng CNHH vào thực hành để giảm bớt những sai sót chủ quan và để đồng nhất trong điều trị.

V. KẾT LUẬN

- Khi đánh giá mức độ nặng theo lâm sàng thì hen phế quản từng cơn chiếm 16,67%, kéo dài nhẹ chiếm 75,92% và kéo dài trung bình chiếm 7,41%, không có hen phế quản kéo dài nặng. Khi kết hợp tiêu chí lâm sàng và FEV1 hen phế quản kéo dài trung bình tăng lên 51,85% và có thêm

14,82% trẻ hen phế quản kéo dài nặng. Có 32 bệnh nhân chiếm 59,26% gia tăng mức độ nặng từ HPQ từng cơn/kéo dài nhẹ lên HPQ kéo dài trung bình/kéo dài nặng khi đánh giá bằng FEV1 so với khi đánh giá bằng lâm sàng

- Có sự phù hợp thấp khi phân loại mức độ nặng hen phế quản theo lâm sàng với chức năng hô hấp (FEV1 hoặc PEF) với $\kappa = 0,02$ (95% CI -0,08; 0,12) cho FEV1 và $\kappa = -0,02$ (95% CI -0,09; 0,06) cho PEF. Khi phân tích trên nhóm tuổi 6-11 tuổi ($n = 44$) thì sự phù hợp này cũng thấp, với $\kappa = 0,05$ (95% CI -0,02; 0,13) cho FEV1, và $\kappa = 0,02$ (95% CI -0,01; 0,05) cho PEF.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2009), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen trẻ em, Ban hành theo Quyết định số 4776/QĐ-BYT ngày 04 tháng 12 năm 2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
2. Bộ Y tế (2016), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen trẻ em dưới 5 tuổi, Ban hành kèm theo Quyết định số 4888/QĐ-BYT của Bộ trưởng Bộ Y tế.
3. Bùi Bình Bảo Sơn (2015), “Hen phế quản ở trẻ em”, Giáo trình sau đại học Nhi khoa: Hô hấp - Tim mạch NXB Đại học Huế, tr. 334-361.
4. Cowen M. K., Wakefield D. B., Cloutier M. M. (2007), “Classifying asthma severity: objective versus subjective measures”, J Asthma, 44(9), pp. 711-5.
5. Global Initiative for Asthma (GINA) (2008), Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
6. Global Initiative for Asthma (GINA) (2015), Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
7. Holt E. W., Tan J., Hosgood H. D. (2006), “The impact of spirometry on pediatric asthma diagnosis and treatment”, J Asthma, 43(7), pp. 489-93.
8. Nair S. J., Daigle K. L., DeCuir P. et al (2005), “The influence of pulmonary function testing on the management of asthma in children”, J Pediatr, 147(6), pp. 797-801.
9. Schifano E. D., Hollenbach J. P., Cloutier M. M. (2014), “Mismatch between asthma symptoms and spirometry: implications for managing asthma in children”, J Pediatr, 165(5), pp. 997-1002.
10. Stout J. W., Visness C. M., Enright P. et al (2006), “Classification of asthma severity in children: the contribution of pulmonary function testing”, Arch Pediatr Adolesc Med, 160(8), pp. 844-50.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CAN THIỆP TRÊN BỆNH NHÂN MẮC BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH TẠI TỈNH NGHỆ AN

Lê Nhật Huy¹, Chu Thị Hạnh², Dương Đình Chính¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá hiệu quả can thiệp tư vấn điều trị trên bệnh nhân mắc COPD tại Nghệ An. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên 166 người mắc COPD trong thời gian 12 tháng. Nhóm can thiệp nhận được tư vấn giáo dục phòng tránh các yếu tố nguy cơ, tuân thủ điều trị và cách sử dụng đúng dụng cụ phân phối thuốc. Nhóm đối chứng được hướng dẫn quản lý điều trị COPD thông thường. **Kết quả:** 130/166 bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu sau 12 tháng (chiếm tỷ lệ 78,3%). Triệu chứng ho khạc đờm mạn tính chiếm tỷ lệ 62,7% và 52,4%, mMRC trung bình: $1,07 \pm 1,2$, trung bình FEV (% trị số lý thuyết) $70,5 \pm 26,3$. Tỷ lệ bệnh nhân bị đợt cấp và nhập viện vì đợt cấp tương ứng 15,1% và 12,7%. Sau 12 tháng, tỷ lệ hút thuốc lá giảm còn 18,1%, số đợt cấp trong năm, tần suất nhập viện ở nhóm được can thiệp giảm rõ rệt so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Tỷ lệ bệnh nhân thực hiện sai các bước sử dụng thuốc có sự khác biệt giữa hai nhóm ($p < 0,001$). **Kết luận:** Can thiệp tư vấn điều trị cho bệnh nhân COPD làm giảm đợt cấp, tần suất nhập viện. Số lượng bệnh nhân sử dụng đúng cách các dụng cụ phân phối thuốc ở nhóm can thiệp được cải thiện hơn so với nhóm chứng.

Từ khóa: COPD (Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính), mMRC (Hội đồng nghiên cứu y khoa cải biên), pMDI (Bình xịt định liều).

SUMMARY

EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF THERAPEUTIC INTERVENTION COUNSELING IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN NGHE AN PROVINCE

Objectives: to evaluate the effectiveness of treatment counseling in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Nghe An. **Subjects and methods:** A placebo - controlled randomized double - blind trial was conducted in 166 patients with chronic obstructive pulmonary disease for 12 months or more, divided into two groups. Group I (study group) was received educational counseling to avoid risk factors, adherence to treatment and proper use of drug delivery tools. Group II (control group) was instructed to manage conventional COPD treatment. **Results:** 130/166 patients completed

¹ Bệnh viện Hữu Nghị Đa Khoa Nghệ An.

² Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai Hà Nội.

Người liên hệ: Lê Nhật Huy

Ngày nhận bài: 6/6/2019. Ngày phản biện: 28/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 2/7/2019

the study after 12 months (accounting for 78.3%). Cough of chronic phlegm cough accounts for 62.7% and 52.4%, average mMRC score is 1.07 ± 1.2 , average FEV value is 70.5 ± 26.3 . Percentage of patients with acute exacerbations and hospitalizations for acute exacerbations is 15.1% and 12.7%. After 12 months, the smoking rate decreased to 18.1%, the number of episodes during the year, the frequency of hospitalization in the study group decreased significantly compared to the control group ($p < 0.05$). The proportion of patients who performed wrong steps of using drugs had the difference between the two groups ($p < 0.001$). **Conclusion:** The treatment counseling for patients with COPD reduced the acute phase and frequency of hospitalization. The number of patients correctly using the drug delivery devices in the intervention group was improved compared to the control group.

Keywords: COPD (Chronic obstructive pulmonary disease), mMRC (Modified Medical Research Council), pMDI (Dosing aerosol).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là nguyên nhân gây tử vong sớm, tỷ lệ tử vong cao và chi phí điều trị đáng kể cho các hệ thống y tế [1]. Hiện nay, tại các tuyến y tế cơ sở hầu hết các tài liệu hướng dẫn đều chỉ dừng lại ở khuyến cáo bỏ thuốc lá, kiểm soát triệu chứng và điều trị bệnh nhân ở giai đoạn cuối [2], [3]. Với những hiểu biết quan trọng về chẩn đoán và điều trị COPD gần đây, các can thiệp tư vấn điều trị đối với COPD hoàn toàn là khả thi và hữu ích, ngay cả với bệnh nhân nhẹ và trung bình [4]. Như vậy, cần xem xét việc chẩn đoán, can thiệp sớm đặc biệt tại cộng đồng dân cư là rất quan trọng, như là nguyên tắc cơ bản trong quản lý bệnh.

Theo nhận định của nhóm công tác COPD khu vực châu Á-Thái Bình Dương (Regional Working Group), tỷ lệ COPD chiếm 6,7% - cao nhất trong 12 nước tham gia lấy số liệu [5]. Việc điều trị không phải là chữa khỏi mà cần hướng tới kiểm soát bệnh tốt bằng cả biện pháp dùng thuốc và không dùng thuốc. Do đó, hệ thống chăm sóc sức khỏe tại cộng đồng là mắt xích cơ bản trong hệ thống y tế đối với COPD. Hiện nay, rất ít đề tài nghiên cứu đánh giá hiệu quả can thiệp tư vấn điều trị tại cộng đồng đối với bệnh nhân COPD.

Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài nhằm mục tiêu: Đánh giá hiệu quả can thiệp tư vấn điều trị trên bệnh nhân mắc COPD tại Nghệ An.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Tổng số 166 người mắc COPD từ 40 tuổi trở lên được phát hiện qua nghiên cứu dịch tễ học tại tỉnh Nghệ An.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Có kết quả đo CNTK biểu hiện RLTK tắc nghẽn không hồi phục hoàn toàn sau test HPPQ - chỉ số Gaensler ($FEV1/FVC < 70\%$).

Đủ sức khỏe, tinh thần, thời gian tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: từ chối tham gia nghiên cứu.

2. Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2018 đến tháng 02/2019

3. Phương pháp nghiên cứu

3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng, can thiệp tại cộng đồng.

3.2. Cỡ mẫu:

- Cỡ mẫu can thiệp được tính theo công thức:

$$n = Z_{(\alpha,\beta)}^2 \frac{p1(1-p1)+p2(1-p2)}{(p1-p2)^2}$$

p1: tỉ lệ thực hành sử dụng dụng cụ phân phối thuốc giãn phế quản trước can thiệp ước lượng 5%

p2: tỉ lệ thực hành sử dụng dụng cụ phân phối thuốc giãn phế quản mong đợi sau can thiệp đạt 25%

$Z_{(\alpha,\beta)}^2 = 10,5$ (tra trong bảng Z với $\alpha=0,05$, $\beta=0,1$)

Cỡ mẫu tính được: $n = 62$

Chọn toàn bộ 166 bệnh nhân COPD qua nghiên cứu dịch tễ, phân thành 2 nhóm ngẫu nhiên: nhóm can thiệp 83 bệnh nhân, nhóm chứng 83 bệnh nhân.

3.3. Phương tiện và các kỹ thuật thu thập thông tin

- Các phương tiện truyền thông giáo dục sức khỏe: các áp phích về YTNC của bệnh; cách nhận

biết, xử trí, dự phòng đợt cấp; cách tuân thủ điều trị, hướng dẫn sử dụng dụng cụ phân phối thuốc đường hô hấp; một số phương pháp phục hồi chức năng hô hấp đơn giản; tư vấn cai thuốc lá...

- Các bảng checklist hướng dẫn sử dụng và bình xịt – hít mẫu (pMDI và Turbuhaler)

4. Xử lý số liệu: xử lý theo chương trình STATA 13.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Tổng số 166 bệnh nhân mắc COPD được phát hiện qua nghiên cứu dịch tễ tại tỉnh Nghệ An theo phương pháp mô tả cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: 83 bệnh nhân nhóm can thiệp và 83 bệnh nhân vào nhóm chứng. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm về các đặc điểm nghiên cứu (Bảng 3.1).

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

	Tổng (n=166)	Nhóm chứng (n= 83)	Nhóm can thiệp (n=83)
Tuổi (năm), độ lệch (SD)	68,8 (10,0)	67,6 (10,2)	70 (9,8)
Nam giới n, (%)	141 (84,9)	72 (86,7)	69 (83,1)
BMI trung bình (SD)	19,8 (2,6)	20,1 (2,5)	19,4 (2,6)
Hút thuốc n, (%)			
Không hút	34 (20,5)	17 (20,5)	17 (20,5)
Hút đã bỏ	105 (63,3)	53 (63,9)	52 (62,7)
Đang hút	27 (16,3)	13 (15,7)	14 (16,9)
Phân loại GOLD 2011 n, (%)			
GOLD I	57 (34,3)	25 (30,1)	32 (38,6)
GOLD II	71 (42,8)	39 (47,0)	32 (38,6)
GOLD III	31 (18,7)	16 (19,3)	15 (18,0)
GOLD IV	7 (4,2)	3 (3,6)	4 (4,8)
FEV ₁ , trung bình (SD)	70,5 (26,3)	68,6 (25,2)	72,3 (27,4)*
Phân nhóm GOLD 2018 n, (%)			

Nhóm A	90 (54,2)	39 (47,0)	51 (61,5)
Nhóm B	62 (37,4)	32 (38,6)	30 (36,1)
Nhóm C	6 (3,6)	5 (6,0)	1 (1,2)
Nhóm D	8 (4,8)	7 (8,4)	1 (1,2)
Triệu chứng mạn tính <i>n</i> , (%)			
Ho	104 (62,7)	53 (63,9)	51 (61,4)
Khạc đờm	87 (52,4)	48 (57,9)	39 (47,0)
Mức độ khó thở mMRC <i>n</i> , (%)			
mMRC 0	90 (54,2)	39 (47,0)	51 (61,5)*
mMRC 1	6 (3,6)	5 (6,0)	1 (1,2)
mMRC 2	43 (25,9)	23 (27,7)	20 (24,1)
mMRC 3	22 (13,3)	12 (14,5)	10 (12,0)
mMRC 4	5 (3,0)	4 (4,8)	1 (1,2)
Đợt cấp			
Đợt cấp năm trước <i>n</i> , (%)	25 (15,1)	14 (16,9)	11 (13,3)
Đợt cấp trung bình (SD)	0,23 (0,6)	0,28 (0,7)	0,18 (0,5)
Nhập viện			
Nhập viện năm trước <i>n</i> , (%)	21 (12,7)	11 (13,3)	10 (12,0)
Nhập viện trung bình (SD)	0,15 (0,4)	0,16 (0,4)	0,14 (0,4)
Đã từng sử dụng dụng cụ phân phối thuốc			
pMDI	12 (7,2)	7 (8,4)	5 (6,0)
Turbuhaler	6 (3,6)	4 (4,8)	2 (2,4)

* $p > 0,05$, BMI: chỉ số khối cơ thể (body mass index), GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), FEV1: (Forced Expired Volume in one second), mMRC: (Modified Medical Research Council), pMDI: (Pressurized metered dose inhaler)

Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là $68,8 \pm 10,0$, nam giới chiếm tỉ lệ 84,9%. Số lượng bệnh nhân hút thuốc đã bỏ là 105 (63,3%), đang hút là 27 (16,3%). Phân loại theo GOLD 2018, nhóm A và nhóm B chiếm tỉ lệ cao nhất (tương ứng 54,2% và 37,4%). Chức năng thông khí phổi với FEV1 trung bình $70,5 \pm 26,3$ (% trị số lý thuyết) tương ứng với GOLD I và GOLD II chiếm tỉ lệ cao nhất (34,3% và 42,8%). Triệu chứng lâm sàng ho, khạc đờm mạn tính chiếm tỉ lệ 62,7% và 52,4%. Phân loại khó thở theo thang điểm mMRC từ 0 đến 4

điểm tương ứng với 54,2%, 3,6%, 25,9%. 13,3% và 3,0%. Số bệnh nhân bị đợt cấp năm trước và nhập viện vì đợt cấp tương ứng 25 và 21 người (chiếm 15,1% và 12,7%). Số lượng người bệnh đã từng sử dụng dụng cụ phân phối thuốc giãn phế quản thấp, tương ứng với pMDI và Turbuhaler là 12 (7,2%) và 6 (3,6%), (Bảng 3.1)

Tổng số 130 hoàn thành nghiên cứu sau 12 tháng (78,3%), 66 bệnh nhân ở nhóm can thiệp (79,5%) và 64 bệnh nhân ở nhóm chứng (77,1%). Có 36 bệnh nhân ở cả 2 nhóm rút khỏi nghiên cứu do nhiều nguyên nhân: di chuyển nơi cư trú, mất liên lạc, do điều kiện địa lý – kinh tế – xã hội không thuận lợi.

Sau 12 tháng hoàn thành nghiên cứu, nhóm can thiệp còn lại 2 bệnh nhân đang hút thuốc lá

(18,1%), số đợt cấp 6 bệnh nhân (đợt cấp trung bình cả nhóm $0,1 \pm 0,3$) và số lượng nhập viện giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Số lượng Bệnh nhân sử dụng bình xịt – hít (pMDI và Turbuhaler)

tăng cả 2 nhóm, tuy nhiên ở nhóm can thiệp tăng đáng kể số lượng người dùng và giảm số lượng các bước sử dụng sai quan trọng so với nhóm chứng ($p < 0,001$).

Kết quả can thiệp sau 12 tháng

Bảng 2. Kết quả sau 12 tháng giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng

	Nhóm can thiệp (n = 66)		Nhóm chứng (n = 64)		Thay đổi giữa 2 nhóm p-values
	Thời điểm NC n(%) hoặc trung bình (SD)	Sau 12 tháng n(%) hoặc trung bình (SD)	Thời điểm NC n(%) hoặc trung bình (SD)	Sau 12 tháng n(%) hoặc trung bình (SD)	
Hút thuốc					
Không hút	14 (21,2)		14 (21,9)		$p^* < 0,05$
Hút đã bỏ	41 (62,1)	50 (75,7)	40 (62,5)	41 (64,1)	
Đang hút	11 (16,7)	2 (18,1)	10 (15,6)	9 (81,8)	
Triệu chứng					
Ho	40 (60,6)	34 (51,5)	41 (64,0)	34 (53,1)	$p > 0,05$
Khạc đờm	31 (47,0)	30 (45,4)	34 (53,1)	25 (39,0)	
Đợt cấp					
Đợt cấp năm trước n, (%)	9 (13,4)	6 (9,1)	11 (17,2)	13 (20,3)	$p < 0,05$
Đợt cấp trung bình	0,2 (0,5)	0,1 (0,3)	0,3 (0,7)	0,27 (0,6)	
Nhập viện					
Nhập viện năm trước n, (%)	9 (13,4)	2 (3,0)	9 (14,9)	8 (12,5)	$p < 0,05$
Nhập viện trung bình	0,17 (0,5)	0,03 (0,1)	0,17 (0,4)	0,14 (0,4)	
Đã sử dụng					
pMDI	4 (6,0)	27 (40,9)	7 (10,9)	8 (12,5)	$p = 0,000$ $p < 0,05$
Turbuhaler	2 (3,0)	18 (27,3)	4 (6,2)	7 (10,9)	

p: kiểm định chi bình phương (), p*: kiểm định chính xác theo Fisher (Fisher's exact)

SD: độ lệch chuẩn (standard deviation), NC: nghiên cứu, pMDI: bình xịt định liều (Pressurized metered dose inhaler)

2. Lỗi dùng dụng cụ phân phối thuốc giãn phế quản sau 12 tháng

Bảng 3. Kết quả dùng dụng cụ phân phối thuốc giữa 2 nhóm sau 12 tháng

	Tổng (n=130)	Nhóm can thiệp (n= 66)	Nhóm chứng (n= 64)	p-values
pMDI <i>sử dụng, n (%)</i>	35 (26,9)	27 (40,9)	8 (12,5)	p=0,0000
<i>tổng số bước sử dụng sai, n (TB;SD)</i>	40 (1,1;1,1)	15 (0,6;0,5)	25 (3,1;0,3)	
1. mở nắp	0	0	0	
2. lắc bình xịt 2-3 lần	6	2	4	
3. thở ra chậm	9	4	5	
4. ngậm kín miệng ống	7	2	5	
5. hít vào sâu và ấn đầu ống thuốc	10	4	6	
6. nín thở 10 giây	8	3	5	p=0,0006
Turbuhaler <i>sử dụng, n (%)</i>	25 (19,2)	18 (27,3)	7 (10,9)	
<i>tổng số bước sử dụng sai, n (TB;SD)</i>	16 (0,6;0,6)	6 (0,4;0,5)	10 (1,3;0,7)	
1. vặn và mở nắp đầu ống thuốc	0	0	0	
2. giữ ống thẳng đứng, vặn phần đế qua bên phải hết mức và sau đó vặn ngược lại về vị trí ban đầu đến khi nghe tiếng “tách”	5	2	3	
3. thở ra nhẹ nhàng, ngậm kín ống thuốc, hít vào bằng miệng mạnh và sâu	6	2	4	
4. nín thở 10 giây, lấy ống thuốc ra, đóng nắp lại				

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là khá cao và chủ yếu là nam giới có liên quan đến hút thuốc, điều này có thể do thói quen hút thuốc ở nam giới tại địa phương cũng như tình trạng già đi của dân số [1]. Theo Chu Thị Hạnh (2007) nhận thấy hút thuốc cũng là nguyên nhân hàng đầu của COPD với OR = 6,7

(95% [CI 2,3-26]) [6]. Triệu chứng lâm sàng thường gặp của COPD trong phân tích nghiên cứu là ho khạc đờm chiếm tỷ lệ cao, 45,8% bệnh nhân khó thở với thang điểm mMRC từ 1-4, chức năng thông khí phổi giảm với chỉ số FEV1 trung bình $70,5 \pm 26,3$ (% trị số lý thuyết), tỷ lệ nhân xuất hiện đợt cấp năm trước và nhập viện vì đợt cấp chiếm tương ứng 15,1% và 12,7%. Như vậy, số đợt cấp và số lượt nhập viện khá phù hợp với giai đoạn bệnh theo GOLD.

2. Đánh giá hiệu quả can thiệp sau 12 tháng

Kết quả can thiệp tư vấn giáo dục sức khỏe sau 12 tháng, số lượng người hút thuốc giảm rõ rệt ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng, có thể các bệnh nhân này mới được phát hiện lần đầu và chưa biết hút thuốc là nguyên nhân của bệnh, mặt khác số lượng đang hút thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi còn ít, hiệu quả can thiệp sẽ tập trung hơn và có nhiều thời gian tư vấn cho từng trường hợp. Theo Peian Lou (2013) nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên có đối chứng trên 3562 bệnh nhân COPD đang hút thuốc, nhóm can thiệp nhận được tư vấn 5-8 phút với các chuyên gia về tác hại của thuốc lá và COPD; lợi ích của cai hút thuốc và xây dựng kế hoạch cai thuốc lá nếu bệnh nhân mong muốn. Sau 12 tháng, nhóm can thiệp đã cai hút thuốc 46,4% so với 3,4% ở nhóm chứng [7].

Nghiên cứu tại các đơn vị y tế cơ sở, người bệnh thường không được chẩn đoán COPD và thường điều trị ngắn hạn và không được hướng dẫn điều trị giai đoạn ổn định. Bệnh nhân không tuân thủ dùng thuốc hàng ngày, thường chỉ sử dụng khi xuất hiện nặng lên các triệu chứng. Hiệu quả can thiệp điều trị nhằm nâng cao nhận thức của điều trị giai đoạn ổn định và nguy cơ tử vong nếu xuất hiện nhiều đợt cấp và tần suất nhập viện. Trong nghiên cứu của chúng tôi, người bệnh thường được gọi điện thoại kiểm tra tuân thủ điều trị, kiểm tra số lượng thuốc đang sử dụng định kỳ, hướng dẫn khám chữa bệnh bảo hiểm y tế hoặc kê đơn những thuốc cơ bản phù hợp với khả năng chi trả của người bệnh. Trong vòng 12 tháng, số lượng bệnh nhân xuất hiện đợt cấp cũng như nhập viện giảm đáng kể so với nhóm chứng (Bảng 3.2), điều này có thể do tuân thủ điều trị tốt, biết phòng tránh các YTNC cũng như tin tưởng tự điều trị tại nhà trong những trường hợp nhẹ. Một nghiên cứu đa trung tâm trên thế giới (2014) về đánh giá hiệu quả can

thiệp nhằm giảm tần suất nhập viện ở những bệnh nhân sau khi xuất hiện đợt cấp, có sự giảm đáng kể tần suất nhập viện sau 12 tháng và sau 24 tháng [8], Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của Ringbek T (2015) đối với bệnh nhân COPD nặng được tư vấn qua điện thoại trong vòng 12 tháng, kết quả không có sự khác biệt về tần suất nhập viện giữa các nhóm ($p=0,74$) nhưng nhóm can thiệp có số bệnh nhân đợt cấp điều trị ngoại trú cao hơn ($p<0,001$) [9].

3. Đánh giá kỹ thuật dùng dụng cụ phân phối thuốc đường hô hấp

Hiện nay, các dụng cụ hít được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng, các bình xịt định liều (pMDI), ống hít bột khô (DPI) và máy phun khí dung. pMDI và DPI là hai dụng cụ thường được bệnh nhân sử dụng ngoại trú. Tại Nghệ An, dân cư phân bố không đồng đều, điều kiện để bệnh nhân lên tuyến tỉnh khám và điều trị còn gặp nhiều khó khăn trong khi tuyến huyện chưa có phòng quản lý COPD. Trước can thiệp, số lượng bệnh nhân đã sử dụng pMDI và Turbuhaler rất ít, chủ yếu tập trung ở nhóm đã được chẩn đoán và điều trị bệnh tại tuyến tỉnh, hầu hết bệnh nhân sử dụng chưa đúng đầy đủ các bước quan trọng lúc sử dụng. Kết quả tập huấn cho thấy, người bệnh thường làm sai ở bước “ngậm kín miệng ống” và làm ngược bước “hít vào sâu và ấn đầu ống thuốc” đối với pMDI và quên nín thở 10 giây đối với pMDI và Turbuhaler (Bảng 3.3). Theo nghiên cứu của Melanie A Crane và cộng sự (2014) trên 123 bệnh nhân sử dụng cả pMDI và Turbuhaler, lỗi thường gặp ở bước “thở ra nhẹ trước lúc xịt-hít” và nín thở 10 giây. Sau thời gian can thiệp 3 tháng và 12 tháng có sự khác biệt rõ giữa 2 nhóm ($p<0,001$), tuy nhiên không có sự khác biệt giữa 3 tháng và 12 tháng ở nhóm can thiệp ($p=0,6$) [10]. Qua các nghiên cứu khác có thể nhận thấy, can thiệp sử dụng dụng cụ phân phối thuốc (pMDI và Turbuhaler) đạt hiệu quả cao sau 3 hoặc 12 tháng, các lần tiếp theo không có sự khác biệt lớn [11]

V. KẾT LUẬN

Can thiệp bằng tư vấn điều trị, loại bỏ YTNC và tuân thủ điều trị tại cộng đồng có ý nghĩa rất quan trọng trong chiến lược quản lý và điều trị

COPD. Những bệnh nhân được phát hiện lần đầu, giai đoạn nhẹ và trung bình cần được can thiệp một cách tích cực hơn để đạt hiệu quả cao trong quản lý và điều trị bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Murray, C. J. and Lopez, A. D. (1997), "Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study", *Lancet*. 349(9064), pp. 1498-504.
2. Celli, B. R. and MacNee, W. (2004), "Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper", *Eur Respir J*. 23(6), pp. 932-46.
3. Qaseem, A., Wilt, T. J., Weinberger, S. E., et al. (2011), "Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society", *Ann Intern Med*. 155(3), pp. 179-91.
4. Price, David B., Yawn, Barbara P., and Jones, Rupert C. M. (2010), "Improving the Differential Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Primary Care", *Mayo Clinic Proceedings*. 85(12), pp. 1122-1129.
5. Group, R.C.W. (2003), "COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model", *Respirology*. 8(2), pp. 192-8.
6. Chu Thị Hạnh (2007), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và dịch tễ học bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong công nhân một số nhà máy công nghiệp ở Hà Nội*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
7. Lou, P., Zhu, Y., Chen, P., et al. (2013), "Supporting smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease with behavioral intervention: a randomized controlled trial", *BMC Fam Pract*. 14, p. 91.
8. Prieto-Centurion, V., Markos, M. A., Ramey, N. I., et al. (2014), "Interventions to reduce rehospitalizations after chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A systematic review", *Ann Am Thorac Soc*. 11(3), pp. 417-24.
9. Ringbaek, T., Green, A., Laursen, L. C., et al. (2015), "Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 10, pp. 1801-8.
10. Crane, M. A., Jenkins, C. R., Goeman, D. P., et al. (2014), "Inhaler device technique can be improved in older adults through tailored education: findings from a randomised controlled trial", *NPJ Prim Care Respir Med*. 24, p. 14034.
11. Bosnic-Anticevich, S. Z., Sinha, H., So, S., et al. (2010), "Metered-dose inhaler technique: the effect of two educational interventions delivered in community pharmacy over time", *J Asthma*. 47(3), pp. 251-6.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG THEO CÁC DẠNG PHENOTYPE HEN PHẾ QUẢN Ở TRẺ DƯỚI 5 TUỔI

Nguyễn Tiên Dũng¹, Bùi Kim Thuận²

TÓM TẮT

Mục tiêu: khảo sát đặc điểm lâm sàng, các yếu tố nguy cơ và ảnh hưởng của hen tới chất lượng cuộc sống của trẻ dưới 5 tuổi theo các dạng phenotype. **Đối tượng và phương pháp:** chẩn đoán và phân loại phenotype hen dựa vào hỏi bệnh sử, qui trình các bước chẩn đoán và đáp ứng với điều trị theo hướng dẫn của PRACTALL 2008 và GINA 2014. **Kết quả:** hen virus hay gặp ở trẻ dưới 2 tuổi (67,5%) còn hen dị ứng hay gặp ở trẻ 2-5 tuổi (49,0%) với $OR=2,44$ (1,47-4,06) và $p=0,000$. Tỷ lệ nam gặp nhiều ở nhóm hen dị ứng còn nữ gặp nhiều hơn ở nhóm hen virus (79,3% và 65,5%), $OR=2,02$ (1,13-3,61) và $p=0,010$. Trẻ hen dị ứng có các bệnh dị ứng đi kèm như viêm mũi dị ứng, chàm, mề đay... nhiều hơn hen virus (63,1% so với 23,4%) ($OR=3,60$ (3,27-9,63); $p=0,000$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tiền sử gia đình có người bị bệnh dị ứng và tăng tỷ lệ bạch cầu ái toan ở 2 nhóm hen virus và hen dị ứng. Chỉ có 2 dấu hiệu là sốt và ran ẩm hay gặp ở hen virus nhiều hơn hen dị ứng còn các dấu hiệu lâm sàng khác không có sự khác biệt giữa 2 nhóm hen virus và hen dị ứng. Hen dị ứng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của trẻ nhiều hơn. Tỷ lệ trẻ nhập viện từ 5 lần trở lên/năm chiếm 42,3% trong nhóm hen dị ứng cao hơn nhóm hen virus chỉ có 24,4% nhập viện. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($OR=2,28$ (1,35-3,87); $p=0,001$). Tỷ lệ trẻ phải nghỉ học vì hen từ 19 ngày trở lên/năm chiếm 45,9% ở nhóm hen dị ứng, cao hơn so với nhóm hen virus chỉ chiếm 22,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($OR=2,87$ (1,69-4,89); $p=0,001$). Tỷ lệ trẻ có số ngày nghỉ việc của bố mẹ để chăm sóc trẻ vì hen/năm từ 22 ngày trở lên chiếm 69,4% ở nhóm hen dị ứng cao hơn so với nhóm hen virus chỉ là 52,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($OR=2,03$ (1,20-3,41); $p=0,004$). **Kết luận:** hen virus hay gặp ở trẻ nữ, dưới 2 tuổi còn hen dị ứng hay gặp ở trẻ nam từ 2-5 tuổi có tiền sử bị bệnh dị ứng. Sốt và ran ẩm hay gặp ở hen virus. Hen dị ứng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của trẻ nhiều hơn

Từ khóa: dạng phenotype, hen virus, hen dị ứng.

¹ Khoa Nhi bệnh viện Bạch mai; ² Trường đại học Y khoa Vinh, Nghệ An

Người liên hệ: Nguyễn Tiên Dũng

Ngày nhận bài: 28/5/2019. Ngày phản biện: 20/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 24/6/2019

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS AND RISK FACTORS AND THE QUALITY OF LIFE ON ASTHMA PHENOTYPES IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OLD

Background: Asthma in children under 5 years old is difficult to diagnose. The clinical presentation of asthma varies by age, and there are no tests that can diagnose asthma with certainty in young children. So that the clinician try to define different asthma phenotypes based on clinical characteristics. **Patient and methods:** Diagnose of asthma and definition of clinical phenotypes based on patient history, diagnostic work-up and treatment responses following guideline of PRACTAL 2008 and GINA 2014. **Results:** There were 309 children under 5 years old to be diagnosed and classified asthma clinical phenotype. Of those, there were 218 male and 91 female. Ratio of male/female is 2.39/1. There were 184 children under 2 years of age (59.5%) and 125 children over 2 years of age (40.5%). There were 197 children classified as virus induced asthma (63.8%) and 1 child as exercise-induced asthma (0.3%) and 111 children as allergic asthma (35.9%). Specific allergic trigger can be identified in 5 children in the allergic asthma. Virus induced asthma is more common in children under 2 years of age (67.5%) and allergic asthma is more common in children from 2 to 5 years of age (49.0%) (OR=2.44 (1.47-4.06; P=0.000). Allergic asthma is more common in male (79.3%) and virus induced asthma is more common in female (34.5%) (OR=2.02 (1.13-3.61); P=0.010). There were no statistically significant differences for family history with allergic and an increase of eosinophils in virus induced and allergic phenotype. Fever and crepitation are more common in virus induced asthma than allergic asthma. Other clinical signs and symptoms did not differ between the 2 groups of virus asthma and allergic asthma. The percentage of hospitalized children from 5 or more times/year are 42.3% in allergic asthma group higher than 24.4% in virus asthma with statistically significant difference (OR = 2.28 (1.35 to 3.87; P = 0.001). The percentage of children missed school because of asthma from 19 days or more / year are 45.9% of allergic asthma group higher than 22.8% in virus asthma with statistically significant difference (OR = 2.87 (1.69 to 4.89); P = 0.001). The percentage of children with the parental leave from work to care for asthma from 22 days or more / year are 69.4% higher than 52.8% in the virus asthma with statistically significant difference (OR = 2.03 (1.20 to 3.41); P = 0.004). **Conclusions:** Virus asthma is common in children under 2 years old and allergic asthma is common in children from 2 to 5 years old with a history of allergic diseases. Fever and crepitation are common in virus asthma. Allergic asthma affects the quality of life of children more than virus asthma.

Keywords: *asthma phenotype; virus asthma; allergic asthma.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản là một trong những bệnh hô hấp mạn tính thường gặp nhất ở trẻ em[8]. Thế giới hiện có khoảng 14% trẻ em có các biểu hiện của hen như khò khè, khó thở và nặng ngực. Theo kết quả điều tra từ các nghiên cứu phỏng vấn bằng

mẫu phiếu của ISAAC, tỉ lệ trẻ 13 -14 tuổi được chẩn đoán hen dao động từ 1,6% đến 28,2% tùy từng địa điểm nghiên cứu [5]. Theo công bố của Bộ Y tế năm 2016, Việt Nam có tỷ lệ người mắc bệnh hen phế quản là 4 đến 8%.

Đáng lưu ý là trong số các trẻ bị hen dai dẳng sau này có khoảng 80% trẻ có các biểu hiện của hen từ trước 6 tuổi và hầu hết là trước 3 tuổi. Các biểu hiện hen càng sớm ở trẻ nhỏ thì sau này tính mãn cảm đường hô hấp của trẻ càng tăng và bệnh càng nặng. Chẩn đoán hen ở trẻ nhỏ dưới 5 tuổi thường khó hơn trẻ lớn và người lớn nhiều và các triệu chứng của hen ở trẻ tiền học đường có thể ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của trẻ và gia đình [11].

Nhận định và phân loại các dạng phenotype nhằm phát hiện các trẻ có nguy cơ hen dai dẳng ở tuổi tiền học đường là một trong những bước đầu tiên và quan trọng nhất để tiến hành điều trị quản lý hen sớm cho trẻ sẽ góp phần giảm tỷ lệ mắc và tử vong[14]. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *khảo sát đặc điểm*

lâm sàng, các yếu tố nguy cơ và ảnh hưởng của hen tới chất lượng cuộc sống của trẻ dưới 5 tuổi theo các dạng phenotype

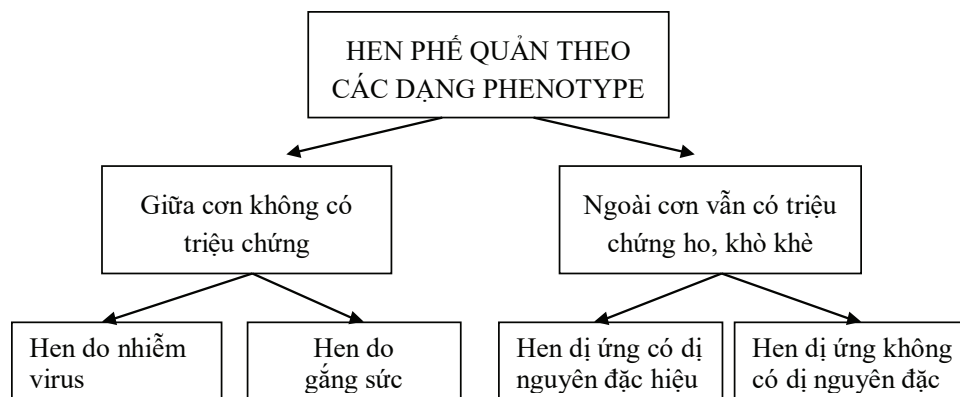
II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân là trẻ em dưới 5 tuổi được chẩn đoán là HPQ điều trị nội và ngoại trú tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An từ tháng 09/2014 đến 01/2017

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhi

- Bệnh nhi được chẩn đoán xác định hen phế quản và được phân bậc hen theo tiêu chuẩn của GINA[7]. Sau đó bệnh nhân được phân loại các kiểu hình theo Phenotype của PRACTALL 2008[3] được chia ra các dạng theo sơ đồ chẩn đoán sau



- Tiêu chuẩn chẩn đoán phân loại dạng phenotype hen theo PRCTALL 2008

+ Hen do virus thường xảy ra trong đợt trẻ bị nhiễm virus với các biểu hiện sốt, có hội chứng viêm long đường hô hấp như ho, hắt hơi sổ mũi nhưng ngoài cơn trẻ không có biểu hiện nào khác

+ Hen do gắng sức thường xảy ra ở trẻ trong hoặc sau khi gắng sức nhưng ngoài cơn trẻ không có biểu hiện nào khác.

+ Hen do dị ứng có dị nguyên đặc hiệu xảy ra khi tiếp xúc với dị nguyên đặc hiệu như sau khi ăn hải sản, uống các loại thuốc, tiếp xúc với phấn hoa thì xuất hiện cơn hen. Trẻ có yếu tố cơ địa dị ứng rõ, tiền sử bản thân và gia đình có bệnh dị ứng như chàm, mày đay, viêm mũi dị ứng ngoài cơn trẻ vẫn có dấu hiệu ho, khó khè.

+ Hen do dị ứng không có dị nguyên đặc hiệu cũng có đặc điểm tương tự hen dị ứng nhưng không thể phát hiện được dị nguyên đặc hiệu nào. Các trẻ này thường xuất hiện cơn hen khi thay đổi thời tiết

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhi > 5 tuổi.

- Bệnh nhi có cơn khó thở do nguyên nhân khác ngoài hen hoặc có các bệnh phổi hợp khác như: cường giáp, loạn nhịp tim, suy tim nặng, thiếu máu, bệnh gan - thận...

Số liệu được quản lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ

Nghiên cứu tiến hành trên 309 trẻ dưới 5 tuổi

bị hen phế quản. trong đó có 184 trẻ dưới 2 tuổi chiếm tỷ lệ 59,5% và 125 trẻ nữ chiếm 40,5%. Có 218 trẻ trai và 91 trẻ gái, tỷ lệ nam/nữ là 2,39/1. Có 197 trẻ được phân nhóm kiểu hình là hen virus chiếm tỷ lệ cao nhất là 63,8%. Chỉ có 1 trẻ ở thể hen gắng sức chiếm tỷ lệ thấp nhất là 0,3%. Số còn lại có 111 (35,9%) trẻ hen dị ứng, trong đó chỉ có 5 (1,6%) trẻ là hen dị ứng với dị nguyên đặc hiệu, còn lại chủ yếu là hen dị ứng không có dị nguyên đặc hiệu với 106 trẻ chiếm tỷ lệ 34,3%. Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến các dạng phenotype của hen được trình bày trong bảng sau:

Bảng 1. Triệu chứng lâm sàng HPQ theo phenotype

Triệu chứng	Hen do virus (n = 197)		Hen do dị ứng (n = 111)		p
	n	(%)	n	(%)	
Ho	197	100,0	111	100,0	
Khó thở	197	100,0	111	100,0	
Co kéo cơ hô hấp	197	100,0	111	100,0	
Khò khè	197	100,0	111	100,0	
Triệu chứng về đêm	108	54,8	69	62,2	p=0,210
Triệu chứng khi thay đổi thời tiết	196	99,5	109	98,2	p=0,612
Tím	35	17,7	29	26,2	p=0,082
Kích thích	153	77,3	102	91,9	p=0,001
Mạch nhanh	197	100,0	111	100,0	
Nhịp thở nhanh	197	100,0	111	100,0	
Sốt	134	68,0	38	34,2	p=0,000
Ran ẩm	141	71,6	33	29,7	p=0,000
Ran rít	197	100,0	111	100,0	

Nghiên cứu 13 dấu hiệu lâm sàng thường gặp ở bảng 1 cho thấy các triệu chứng ho, khó thở, khò khè, mạch nhanh, nhịp thở nhanh, co kéo cơ hô hấp, ran rít là hay gặp nhất, chiếm tỷ lệ 100% trong cả 2 nhóm hen do vi rút và hen dị ứng. Có 3

dấu hiệu là kích thích, sốt và ran ẩm hay gặp trong hen virus với tỷ lệ tương ứng là 91,9%; 68,0% và 71,6%, cao hơn so với hen dị ứng với tỷ lệ tương ứng là 77,3%; 34,2% và 29,7%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p=0,000.

Bảng 2. Một số yếu tố liên quan đến các dạng phenotype của hen

Phenotype		Hen vi rút (n=197)	Hen dị ứng (n=111)	OR (95%CI) p
Tuổi	< 2 (n =184)	133(67,5%)	51(49,0%)	2,44 (1,47-4,06) (p= 0,000)
	2- 5 (n = 124)	64(32,5%)	60 (51,0%)	
Giới	Nam (n = 217)	129(65,5%)	88(79,3%)	2,02 (1,13-3,61) (p=0,010)
	Nữ (n = 91)	68(34,5%)	23(20,7%)	
Các bệnh dị ứng đi kèm	Có (n=116)	46(23,4%)	70(63,1%)	3,60 (3,27-9,63) (p= 0,000)
	Không(n=192)	151(76,6%)	41(36,9%)	
Tiền sử dị ứng của gia đình	Có (n=98)	64(32,5%)	34(30,6%)	0,92(0,54 -1,56) (p= 0,736)
	Không(n=210)	133(67,5%)	77(69,4%)	
Bạch cầu ái toan	Tăng (n=123)	80(40,6%)	43(38,7%)	1,08(0,65-1,79) (p= 0,747)
	Bình thường (n=185)	117(59,4%)	68(61,3%)	

Theo kết quả ở bảng 2 cho thấy ở nhóm trẻ dưới 2 tuổi có tỷ lệ hen virus là 67,5% còn nhóm hen dị ứng là 49,0%. Trong khi đó ở nhóm trẻ từ 2-5 tuổi có tỷ lệ hen virus là 32,5% và hen dị ứng là 51,0%. Như vậy trẻ dưới 2 tuổi có nguy cơ bị hen virus nhiều hơn, trong khi đó trẻ 2-5 tuổi lại có nguy cơ bị hen dị ứng nhiều hơn (OR=2,44 (1,47-4,06); p= 0,000). Về giới cho thấy trẻ trai có tỷ lệ hen virus là 65,5% và hen dị ứng là 79,3%. Trong khi đó trẻ gái có tỷ lệ hen virus là 34,5% còn hen dị ứng là 20,7%. Như vậy trẻ nam có nguy cơ bị hen dị ứng nhiều hơn, trong khi đó trẻ

nữ có nguy cơ bị hen virus nhiều hơn (OR=2,02 (1,13-3,61); p=0,010). Trẻ có các bệnh dị ứng đi kèm có tới 63,1% bị hen dị ứng còn chỉ có 23,4% là bị hen virus. Trong khi đó trẻ không có bệnh dị ứng đi kèm có tới 76,6% trẻ hen virus còn hen dị ứng chỉ chiếm 36,9%. Như vậy trẻ có bệnh dị ứng kèm theo có nguy cơ hen dị ứng cao hơn trẻ không có bệnh dị ứng kèm theo (OR=3,60 (3,27-9,63); p= 0,000). Các yếu tố khác như tiền sử dị ứng gia đình và tăng bạch cầu ái toan không thấy có sự khác biệt giữa 2 nhóm phenotype là hen virus và hen dị ứng

Bảng 3. Ảnh hưởng của các dạng phenotype hen đến chất lượng cuộc sống

n		Hen virus (n = 197)		Hen dị ứng (n = 111)		OR(95% CI) p
		(%)	n	(%)		
Số lần nhập viện/năm	< 5 lần	149	75,6	64	57,7	2,28(1,35-3,87) (p = 0,001)
	≥ 5 lần	48	24,4	47	42,3	

Số ngày nghỉ học/năm	< 19 ngày	152	77,2	60	54,1	2,87(1,69-4,89) (p = 0,001)
	≥ 19 ngày	45	22,8	51	45,9	
Số ngày nghỉ việc của bố (mẹ)/năm	< 22 ngày	93	47,2	34	30,6	2,03(1,20-3,41) (p = 0,004)
	≥ 22 ngày	104	52,8	77	69,4	

Bảng 3 cho thấy tỷ lệ trẻ nhập viện từ 5 lần trở lên trong một năm ở nhóm hen dị ứng chiếm 42,3%, trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm hen virus là 24,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $OR=2,28(1,35-3,87)$; $p = 0,001$. Tỷ lệ trẻ có số ngày nghỉ học từ 19 ngày trở lên trong một năm chiếm 45,9% ở nhóm hen dị ứng cao hơn nhóm trẻ hen virus, chỉ chiếm 22,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $OR=2,87(1,69-4,89)$; $p = 0,001$. Tỷ lệ trẻ ở nhóm hen dị ứng có bố (mẹ) phải nghỉ làm việc để chăm sóc bệnh hen của con từ 22 ngày trở lên trong một năm chiếm 69,4% cao hơn so với nhóm trẻ hen virus chiếm 52,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $OR=2,03(1,20-3,41)$; $p = 0,004$

III. BÀN LUẬN

Một số dạng phenotype hen trẻ em theo lâm sàng và dịch tễ

Để mô tả các dạng phenotype hen ở trẻ em, các tác giả thường dựa vào các nghiên cứu dịch tễ học và các triệu chứng lâm sàng như thể tạng dị ứng, nhiễm virus hoặc vi khuẩn cũng như các yếu tố nguy cơ làm hen dai dẳng[10]. Nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra rằng ở trẻ dưới 5 tuổi thì dạng phenotype hay gặp nhất là hen virus (63,8%), sau đó đến hen dị ứng (35,9%) trong đó chủ yếu là không có dị nguyên đặc hiệu. Hen do gắng sức vô cùng ít, chỉ có 1 trẻ (0,3%). Nghiên cứu còn cho thấy các bệnh dị ứng đi kèm như dị ứng thời tiết, dị ứng thức ăn, dị ứng lông súc vật trong nhà, viêm mũi dị ứng, hay dị ứng với hải sản, dị ứng bụi nhà, viêm da tiếp xúc thường gặp ở nhóm

trẻ hen dị ứng chiếm tới 63,1%, trong khi đó tỷ lệ này chỉ có 23,4% ở nhóm hen virus. Như vậy trẻ có bệnh dị ứng kèm theo có nguy cơ hen dị ứng cao hơn trẻ không có bệnh dị ứng kèm theo ($OR=3,60(3,27-9,63)$; $p=0,000$). Tuy vậy nghiên cứu của chúng tôi chỉ mới dừng lại ở nghiên cứu cắt ngang. Một số nghiên cứu theo dõi dọc cho thấy các dạng phenotype hen ở trẻ có thể thay đổi khi trẻ lớn lên. Garden FL và cs[6] nghiên cứu trên 370 trẻ và phân loại ra làm 4 nhóm phenotype cho thấy nhóm 1) không dị ứng và ít triệu chứng có tỷ lệ thay đổi theo tuổi từ 1,5 tuổi - 5 tuổi là 52-60%, 2) nhóm dị ứng và ít triệu chứng là 3-21%, 3) nhóm không dị ứng và có triệu chứng của hen và viêm mũi là 13-35%, 4) nhóm dị ứng và có triệu chứng hen và viêm mũi là 2-14% trong giai đoạn trẻ dưới 5 tuổi. Tuy vậy cũng các trẻ này khi lớn lên được từ 8-11,5 tuổi thì tỷ lệ phenotype ở các nhóm trẻ trên đã thay đổi với tỷ lệ tương ứng cho 4 nhóm là: nhóm 1) 41-46%, nhóm 2) 23-33%, nhóm 3) 8-12% và nhóm 4) 19%. Tác giả còn nhận xét thêm rằng sự chuyển gữa các dạng phenotype với nhau thường gặp ở trẻ nhỏ hơn so với trẻ lớn

Nghiên cứu theo dõi dọc trên 6265 trẻ Henderson J và cs[4] đã ước tính được tỷ lệ các phenotype khò khè ở trẻ nhỏ bằng cách hỏi cha mẹ tại 7 thời điểm của trẻ từ 6 tháng đến 81 tháng và được xác định bằng lâm sàng, xét nghiệm và chức năng hô hấp sau này khi trẻ được 7-9 tuổi. Tác giả đã phân được 6 nhóm phenotype ở trẻ nhỏ là: 1) chưa từng khò khè hoặc khò khè không thường xuyên chiếm 59%, 2) khò khè tạm thời 16% là khò

khè xuất hiện từ khi trẻ 6-18 tháng và giảm đi khi trẻ được 42 tháng, 3) khô khè kéo dài ở giai đoạn sớm 9% là khô khè khi trẻ được 6-54 tháng và giảm đi khi trẻ được 69 tháng, 4) khô khè khởi đầu trung gian 3% là khô khè khi trẻ được 18-42 tháng và tồn tại tới sau này khi trẻ lớn lên, 5) khô khè xuất hiện muộn 6% là khô khè xuất hiện không thường xuyên khi trẻ từ 6-42 tháng và thường xuyên hơn khi trẻ sau 42 tháng tuổi và 6) khô khè dai dẳng 7% là khô khè từ lúc trẻ 6 tháng và kéo dài mãi về sau [6]. Nghiên cứu trên 953 trẻ dưới 6 tuổi bằng hỏi bệnh và phân loại phenotype hen dựa vào lâm sàng Depner M và cs[4] phân ra 6 dạng phenotype là: 1) hen được chẩn đoán bởi bác sỹ chiếm 8,4%, 2) khô khè có nhiều yếu tố khởi phát 11,4%, 3) khô khè dai dẳng 22,6%, 4) khô khè dai dẳng tái phát 8,1%, 5) khô khè thường xuyên 8,5% và 6) khô khè từng đợt 19,5%.

Về tuổi, nghiên cứu cho thấy trẻ dưới 2 tuổi có nguy cơ bị hen virus nhiều hơn, trong khi đó trẻ 2-5 tuổi lại có nguy cơ bị hen dị ứng nhiều hơn (OR=2,44 (1,47-4,06); p= 0,000). Về giới nghiên cứu cho thấy trẻ nam có nguy cơ bị hen dị ứng nhiều hơn, trong khi đó trẻ nữ có nguy cơ bị hen virus nhiều hơn (OR=2,02 (1,13-3,61); p=0,010). Một số nghiên cứu phân tích trên các trường hợp hen nặng cho thấy các trường hợp hen nặng thường bắt đầu sớm từ trẻ trai, nhỏ tuổi có biểu hiện viêm đường hô hấp tăng bạch cầu axit và dị ứng nặng với nhiều loại dị nguyên[10]. Có tới 63,1% trẻ có các bệnh dị ứng đi kèm bị hen dị ứng. Trong khi đó trẻ không có bệnh dị ứng đi kèm có tới 76,6% trẻ hen virus. Như vậy trẻ có bệnh dị ứng kèm theo có nguy cơ hen dị ứng cao hơn trẻ không có bệnh dị ứng kèm theo (OR=3,60 (3,27-9,63); P= 0,000). Stein RT và Martinez FD chia phenotype hen thành 3 nhóm. Nhóm 1 là khô khè sớm tạm thời, khô khè chỉ xảy ra cho đến khi trẻ được 3-5 tuổi là dừng và thường không có tiền sử gia đình có người bị hen hoặc cơ địa dị ứng. Nhóm 2 khô

khè không dị ứng, nhóm này thường khô khè do nhiễm virus, trong đó chủ yếu là RSV đặc biệt trong 3 năm đầu, không có tiền sử dị ứng của bản thân và gia đình, thường thì khô khè vẫn tiếp tục cho đến khi trẻ được 13 tuổi mới hết. Nhóm 3 khô khè/hen dị ứng qua trung gian IgE, khô khè thường xảy ra trước 6 tuổi và kéo dài dai dẳng đến tuổi trưởng thành, trẻ có cơ địa dị ứng, tăng IgE và mẫn cảm với các kháng nguyên đường hô hấp nhiều hơn[13]

Ảnh hưởng của hen tới chất lượng cuộc sống

Nghiên cứu cho thấy Hen dị ứng ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của trẻ nhiều hơn so với hen virus làm tăng số ngày nhập viện/năm, tăng số ngày nghỉ học/năm của trẻ và tăng số ngày nghỉ việc/năm của bố (mẹ) trẻ vì phải chăm sóc trẻ bị hen. Vogelberg C cũng có nhận xét rằng chẩn đoán đúng hen và các dạng phenotype hen trẻ em ở tuổi tiền học đường là bước quan trọng giúp cho điều trị quản lý thích hợp sẽ nâng cao chất lượng cuộc sống của các trẻ này[14]. Samantha A. Miadich và cs[12] nghiên cứu về ảnh hưởng của độ nặng bệnh hen của trẻ và gánh nặng chăm sóc trẻ hen thường xuyên của cha mẹ trẻ càng tăng thì chất lượng cuộc sống của trẻ hen càng giảm. Mức độ ảnh hưởng này tăng hơn nhiều ở nhóm trẻ lớn từ 8-12 tuổi so với nhóm trẻ nhỏ 5-8 tuổi. Đặng hương Giang và cs[2] nghiên cứu trên 75 trẻ hen từ 9-17 tuổi cho thấy điểm chất lượng cuộc sống giảm nhiều ở trẻ đang phải dùng thuốc cắt cơn hoặc chưa được dự phòng hen hoặc các trẻ có giảm FEV1<60% hoặc PEF<60%.

IV. KẾT LUẬN

Phenotype hen ở trẻ dưới 5 tuổi được phân bố lần lượt là: hen do virus chiếm tỷ lệ 63,8%, hen do gắng sức 0,3%, hen do dị ứng 35,9%, trong đó không có dị nguyên đặc hiệu chiếm tỉ lệ 34,3%

và có dị nguyên đặc hiệu 1,6%. Ba triệu chứng là kích thích, sốt và ran ẩm hay gặp ở hen dị ứng nhiều hơn hen virus. Hen virus hay gặp ở trẻ gái, dưới 2 tuổi và ít có bệnh dị ứng khác kèm theo.

Ngược lại hen dị ứng hay gặp ở trẻ trai, từ 2-5 tuổi và thường có bệnh dị ứng khác kèm theo. Hen dị ứng ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của trẻ nhiều hơn so với hen virus

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hen trẻ em dưới 5 tuổi. Nhà xuất bản Y học 2016
2. Đặng Hương Giang, Nguyễn Tiến Dũng, Đặng Đức Anh. Chất lượng cuộc sống của trẻ bị hen tại bệnh viện Bạch mai và Xanh pôn, Hà nội năm 2010-2011, Tạp chí Y học dự phòng, Tập XXI, số 7 (125) 2011, Tr 22-28
3. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N, Platts-Mills T, Pohunek P, Simons FE, Valovirta E, Wahn U, Wildhaber J; European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy. 2008 Jan;63(1):5-34.
4. Depner M, Fuchs O, Genuneit J, Karvonen AM, Hyvärinen A, Kaulek V, Roduit C, Weber J, Schaub B, Lauener R, Kabesch M, Pfefferle PI, Frey U, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, Ege MJ; PASTURE Study Group. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jan 15;189(2):129-38.
5. Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, Nagel G; ISAAC Phase III Study Group. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. Thorax. 2013 Apr;68(4):351-60.
6. Garden FL, Simpson JM, Mellis CM, Marks GB; CAPS Investigators. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. Eur Respir J. 2016 Feb;47(2):499-509.
7. GINA. Global Strategy for asthma management and prevention (update 2014), https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf
8. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018update) Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf
9. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, Strachan DP, Shaheen SO, Sterne JA. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. Thorax. 2008 Nov;63(11):974-80.
10. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca MA, Marseglia GL, Ciprandi G. Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2018 Jun 1; 31(2): 44–55.

11. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH et al. International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma. *Allergy*. 2012 Aug; 67(8): 976–997.
12. Samantha A. Miadich, Robin S. Everhart, Adrienne P. Borschuk, Marcia A. Winter, and Barbara H. Fiese. Quality of Life in Children With Asthma: A Developmental Perspective. *J Pediatr Psychol*. 2015 Aug; 40(7): 672–679.
13. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004 Jun;5(2):155-61.
14. Vogelberg C. Preschool children with persistent asthmatic symptoms. *Ther Clin Risk Manag*. 2019 Mar 14;15:451-460.

VAI TRÒ CỦA CHỈ SỐ NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE Ở TẾ BÀO MÁU NGOẠI VI TRONG DỰ BÁO ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH

Vũ Văn Thành¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá vai trò của chỉ số NLR trong dự báo đợt cấp BPTNMT và liên quan với CRP trong máu. **Đối tượng - phương pháp:** nghiên cứu mô tả, cắt ngang trên 43 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT và 42 bệnh nhân BPTNMT ổn định (không có đợt cấp trong 3 tháng qua), điều trị tại khoa bệnh phổi mạn tính và đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính (CMU), bệnh viện phổi trung ương từ 6/2017 đến 7/2018. Tất cả bệnh nhân nghiên cứu được làm xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, định lượng CRP, hoàn thành thông tin trong bệnh án nghiên cứu. **Kết quả:** 43 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT (50,6%), tuổi $65,3 \pm 7,7$ và 42 bệnh nhân BPTNMT ổn định (49,4%) tuổi $69,4 \pm 6,2$. Giá trị NLR trong đợt cấp cao hơn ngoài đợt cấp có ý nghĩa $p < 0,001$. NLR có tương quan thuận với nồng độ CRP huyết thanh ($r = 0,45$; $p < 0,001$) và tương quan nghịch với FEV1 ($r = -0,2$; $p = 0,047$). Giá trị ngưỡng NLR = 3,37, có độ nhạy trong phát hiện đợt cấp là 72,1% và độ đặc hiệu là 78,6% (AUC 0,812, $p = 0,001$). **Kết luận:** NLR là chỉ số đơn giản đánh giá tình trạng viêm ở bệnh nhân BPTNMT và có thể giúp ích trong chẩn đoán đợt cấp BPTNMT.

Từ khóa: đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bạch cầu trung tính – lympho.

SUMMARY

ROLE OF NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO IN PREDICTION OF ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Objective: evaluate the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in prediction of acute exacerbation of COPD and correlation with CRP. **Material and methods:** 43 patients with COPD exacerbation were hospitalized in chronic pulmonary diseases department, 42 patients with stable COPD (no history of acute exacerbation during the past 3 month) were follow-up in Chronic Pulmonary Management Unit (CMU) of National Lung Hospital, from 6/2017 to 7/2018. All patients were taken Complete blood count, and C Reactive protein (CRP) and completed case form report. **Results:** Mean age, gender of two group were not significantly ($65,4 \pm 7,7$ and $69,4 \pm 6,2$). NLR values of patients with acute exacerbation of COPD were significantly higher than stable COPD patients ($8,8 \pm 8,1$ and $2,5 \pm 1,2$;

¹ Bệnh viện phổi Trung ương

Người liên hệ: Vũ Văn Thành, Email: thanhvuvan73@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/6/2019. Ngày phản biện: 28/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 2/7/2019

respectively, $p < 0.0001$). In all patients with COPD, NLR values positively correlated with serum CRP ($r = 0.45$, $p < 0.001$) and and negatively correlated with FEV1 ($r = -0.20$, $p = 0.04$). For an NLR cut-off of 3.37, sensitivity for detecting exacerbation of COPD was 72.1% and specificity was 78.6% (AUC 0.812, $p < 0.001$). **Conclusion:** NLR may be simple indicator in the determination of increased inflammation in patients with COPD. NLR could be useful for the detection of possible acute exacerbations of COPD.

Keywords: *exacerbation – COPD – neutrophil-to-lymphocyte-ratio*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPMITT) là bệnh phổ biến, có thể phòng và điều trị được, đặc trưng bởi giới hạn luồng khí thở ra không hồi phục hoàn toàn, và các triệu chứng hô hấp tiến triển nặng dần [1], [2]. Đợt cấp BPMITT là diễn tiến tự nhiên của bệnh, hậu quả làm suy giảm nhanh chức năng phổi, giảm chất lượng cuộc sống và tăng tỷ lệ tử vong, và liên quan đến tăng các marker viêm tại phế quản, phổi và trong tuần hoàn hệ thống [3]. Chẩn đoán đợt cấp BPMITT chủ yếu dựa vào lâm sàng, các xét nghiệm marker viêm như CRP, fibrinogen và một số cytokin được ghi nhận tăng cao trong đợt cấp, giúp hỗ trợ chẩn đoán xác định và tiên lượng, nhưng không phải khi nào cũng thực hiện thường quy và giá thành lại cao [4]. Trong khi đó nhiều bằng chứng cho thấy, bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho có liên quan đến phản ứng viêm ở người BPMITT, đặc biệt trong đợt cấp. Một số nghiên cứu gần đây đánh giá vai trò của tỷ lệ bạch cầu trung tính/bạch cầu lympho (Neutrophil-Lymphocyte-Ratio/NLR) trong một số bệnh lý liên quan đến đáp ứng viêm như bệnh tim mạch, BPMITT và kết quả bước đầu thấy có giá trị. Chưa có nghiên cứu nào trong nước về vấn đề này, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

1. *Tìm hiểu mối liên quan giữa chỉ số NLR với CRP trong máu*

2. *Đánh giá vai trò của chỉ số NLR trong dự báo đợt cấp BPMITT*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

42 bệnh nhân được chẩn đoán BPMITT đang giai đoạn ổn định (không có đợt cấp > 01 tháng), đang được quản lý tại đơn vị quản lý bệnh phổi mạn tính và 43 bệnh nhân được chẩn đoán đợt cấp BPMITT, điều trị nội trú tại khoa bệnh phổi mạn tính, Bệnh viện Phổi trung ương, từ 6/2017 đến 7/2018.

Tiêu chuẩn chọn:

Chẩn đoán xác định BPMITT và đợt cấp BPMITT theo tiêu chuẩn GOLD 2017 [2]

Chẩn đoán mức độ nặng theo Anthonisen 1987 [7]

- Typ1: có cả 3 triệu chứng chính khó thở, tăng lượng đờm, đờm mủ
- Typ2: có 2 trong 3 triệu chứng chính
- Typ3: có 1 trong 3 triệu chứng chính, kèm theo sốt không liên quan đến nguyên nhân khác; nhiễm khuẩn hô hấp trên 5 ngày; tăng tần số tim hay hô hấp trên 20% những ngày thường; nghe phổi có ran rít-ran ướt.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân đang mắc các bệnh: lao phổi tiến triển, đang có bệnh mạch vành cấp, hen phế quản, các bệnh lý ác tính, các nhiễm trùng khác ngoài phổi, các bệnh hệ thống.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, cắt ngang chọn mẫu thuận tiện.

3. Các bước tiến hành

Hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, thông tin được thu thập theo bệnh án mẫu thống nhất

Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi:

- Nhóm đợt cấp BPTNMT: mẫu máu được thu thập tại thời điểm người bệnh nhập viện

- Nhóm BPTNMT ổn định: mẫu máu được thu thập tại thời điểm được xác là ổn định, ngoài đợt cấp > 4 tuần.

- Tính chỉ số NLR = giá trị tuyệt đối bạch cầu trung tính/bạch cầu lympho (lấy đến 2 chữ số thập phân)

Xét nghiệm khác: định lượng CRP trong huyết thanh, khí máu động mạch, ghi điện tim 12 đạo trình, siêu âm Doppler tim, đo chức năng hô hấp.

4. Phân tích và xử lý số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng các thuật toán thống kê Student's t-test sử dụng để so sánh giá trị trung bình hai nhóm độc lập. Chi-square (χ^2) kiểm định so sánh hai tỷ lệ. Kiểm định Pearson tìm tương quan giữa hai giá trị. Phân tích đường cong ROC xác định độ nhạy, độ đặc hiệu chỉ số NLR.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

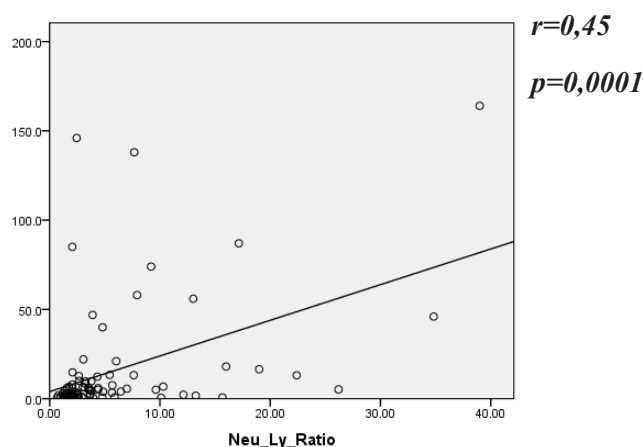
	Trong đợt cấp (n=43)	Ngoài đợt cấp (n=42)	Chung (n=85)	p
Tuổi	65,3±7,7	69,4±6,2	67,3±7,3	0,09
Giới (nam, %)	42(97,6)	41(97,6)	83(97,6)	0,15
BMI	20,3±3,1	21,2±3,2	20,7±3,2	0,19
FEV1 %	44,5±19,0	52,8±19,6	48,6±19,7	0,06

Có sự tương đồng về tuổi, giới, BMI, FEV1 ở đối tượng hai nhóm nghiên cứu

Bảng 2. Liên quan CRP, SLBC, NLR trong và ngoài đợt cấp

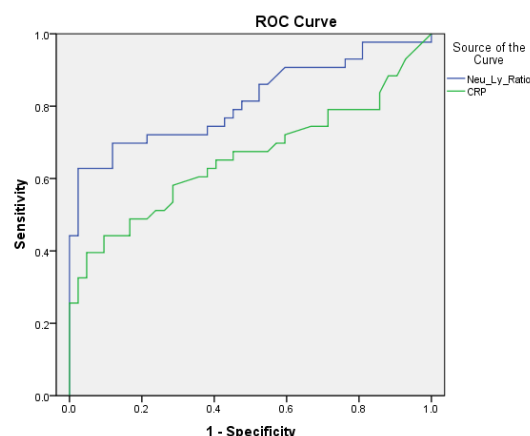
	Trong đợt cấp (n=43)	Ngoài đợt cấp (n=42)	p
CRP (mg/l)	26,1±4,5	4,5±4,1	0,001
SLBC ($10^3/\mu\text{l}$)	10,9±4,1	8,2±2,2	< 0,0001
BCTT ($10^3/\mu\text{l}$)	8,7±4,3	4,8±1,9	< 0,0001
BCLympho ($10^3/\mu\text{l}$)	1,5±0,8	2,1±0,6	0,004
NLR	8,8±8,1	2,5±1,2	< 0,0001

Nồng độ CRP huyết thanh, chỉ số bạch cầu, bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho, và NLR trong máu ngoại vi tăng trong đợt cấp so với ngoài đợt cấp có ý nghĩa thống kê



Hình 1. Tương quan giữa chỉ số NLR và nồng độ CRP huyết thanh

Chỉ số NLR tương quan thuận với nồng độ CRP huyết thanh với $r = 0,45$; $p=0,0001$



Hình 2. Giá trị chỉ số NLR, CRP trong dự báo đợt cấp

Bảng 3. Độ nhạy, độ đặc hiệu, điểm cắt của CRP và NLR

Marker	Cut-off	AUC	CI (95%)	Độ nhạy (Se)	Độ đặc hiệu (Sp)	p
CRP (mg/l)	9,7	0,657	0,537-0,776	44,0%	90,5%	0,06
NLR	3,37	0,812	0,718-0,906	72,1%	78,6%	0,0001

Phân tích đường cong ROC của giá trị CRP, NLR trong dự báo đợt cấp BPTNMT, Chỉ có NLR là có ý nghĩa với diện tích dưới đường cong ROC: 0,812 (95% CI: 0,718-0,906; $p=0,0001$). Kèm theo với giá trị cut-off 3,37 có độ nhạy (Se) 72,1% và độ đặc hiệu (Sp) 78,6%.

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình trong hai nhóm nghiên cứu là $65,3 \pm 7,7$ và $69,4 \pm 6,2$ (thấp nhất 44 tuổi, cao nhất 87 tuổi), hầu hết đối tượng nghiên cứu > 60 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 97,6%. Bệnh nhân trong nghiên cứu có chỉ số BMI thấp $20,7 \pm 3,2$ (thấp nhất 15, cao nhất 29,3). Phần lớn bệnh nhân có mức độ tắc nghẽn đường thở nặng với FEV1 trung bình $48,6 \pm 19,7$ (58,9% tắc nghẽn mức độ nặng và rất nặng). Kết quả phù hợp với đặc điểm bệnh nhân BPTNMT tuổi cao, gặp ở nam giới là chủ yếu, tuổi trung bình thường cao. Kết quả

nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu khác trong nước: Nguyễn Văn Thành (2012) [8], Nguyễn Thanh Hài (2013) [9]

2. Liên quan CRP, SLBC, NLR trong và ngoài đợt cấp

Những hiểu biết cho đến nay đều ủng hộ bệnh sinh BPTNMT là viêm mạn tính đường thở và nhu mô phổi, tiến triển, và hậu quả gây nên những bất thường tại phế quản và phổi làm giới hạn luồng khí thở ra và khí thũng phổi. Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã chứng minh BPTNMT kết hợp với tình trạng viêm hệ thống với các bệnh khác ngoài phổi (bệnh đồng mắc) kèm theo, hay gặp bệnh

tim mạch, tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa (đái tháo đường, loãng xương) mặc dù cơ chế còn chưa thực sự rõ ràng [10]. Gan và Cs (2004) đã công bố phân tích hệ thống từ kết quả 14 nghiên cứu liên quan giữa BPTNMT và các marker viêm toàn thân (CRP, fibrinogen, số lượng bạch cầu máu, TNF- α , IL-6, IL-8) cho thấy, các marker này tăng có ý nghĩa ở người BPTNMT [11]. Hiện nay, trong thực hành lâm sàng, CRP thường được sử dụng trong thực hành để đánh giá tình trạng viêm, nguy cơ bệnh tim mạch, và tử vong. Dahl M và Cs (2006) nghiên cứu trên 1302 bệnh nhân BPTNMT, theo dõi trong 8 năm, kết quả cho thấy CRP > 3 mg/l tăng nguy cơ nhập viện (OR 1,4 95% CI 1,0-2,0) và tăng nguy cơ tử vong (OR 2,2 95% CI 1,2-3,9) có ý nghĩa với $p=0,001$ [4]". Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 2), nồng độ CRP huyết thanh ngoài đợt cấp là $4,5 \pm 4,1$ mg/l là một yếu tố tiên lượng bệnh.

Đợt cấp BPTNMT là diễn tiến tự nhiên của bệnh, là tình trạng nặng cấp tính các triệu chứng hô hấp buộc phải thay đổi điều trị. Hậu quả làm suy giảm nhanh chức năng phổi, bệnh tiến triển nhanh, giảm chất lượng cuộc sống, và đợt cấp nặng có thể tử vong. Trong đợt cấp có sự gia tăng các marker viêm trong máu và trong phổi. Hurst JR và Cs (2006) đánh giá vai trò 30 marker viêm trong huyết thanh trong dự báo và liên quan mức độ nặng của đợt cấp trên 90 bệnh nhân BPTNMT cho thấy nồng độ các marker viêm trong máu đều tăng trong đợt cấp), tuy nhiên không có marker nào dự báo đợt cấp, tuy nhiên không có marker nào dự báo đợt cấp [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi kết quả cho thấy nồng độ CRP, số lượng bạch cầu (SLBC), bạch cầu trung tính (BCTT), chỉ số NLR đều tăng có ý nghĩa trong đợt cấp: CRP ($26,1 \pm 4$ so với $54,5 \pm 4,1$), SLBC ($10,9 \pm 4,1$ so với $8,2 \pm 2,2$), BCTT ($8,7 \pm 4,3$ so với $4,8 \pm 1,9$), NLR ($8,8 \pm 8,1$ so với $2,5 \pm 1,2$). Yousef AM và Cs (2016) nghiên cứu trên 128 bệnh nhân BPTNMT (60 bệnh nhân ổn định và 68 bệnh nhân đợt cấp), kết quả cho thấy nồng độ CRP, số lượng bạch cầu trong máu

đều tăng có ý nghĩa trong đợt cấp so với ngoài đợt cấp, tương ứng ($8,9$ so với $1,2$) và ($11,4 \pm 2,5$ so với $8,2 \pm 2,1$) [13]. Trong một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương ứng [14].

Tìm hiểu liên quan giữa chỉ số NLR và nồng độ CRP huyết thanh, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: chỉ số NLR có mối tương quan thuận với nồng độ CRP huyết thanh với $r = 0,45$; $p=0,0001$. Bilir B và Cs (2016) nghiên cứu trên 402 bệnh nhân BPTNMT (286 bệnh nhân ổn định và 186 bệnh nhân đợt cấp), kết quả cho thấy chỉ số NLR liên quan có ý nghĩa với nồng độ CRP huyết thanh, kể cả trong đợt cấp ($r=0.534$, $p=0.001$) và ngoài đợt cấp ($r=0.436$, $p<0.001$) [15]. Tuy nhiên, xét định lượng CRP không phải lúc nào cũng thực hiện được thường quy tại các cơ sở y tế. Trong khi chỉ số NLR có thể thực hiện thường quy, nên có thể sử dụng thay thế cho xét nghiệm CRP huyết thanh, cũng như các marker viêm khác trong đánh giá tình trạng viêm ở bệnh nhân BPTNMT.

3. Giá trị của NLR, CRP trong dự báo đợt cấp

Chẩn đoán đợt cấp BPTNMT hiện nay chủ yếu dựa vào triệu chứng lâm sàng, cùng với một số xét nghiệm bổ sung giúp đánh giá mức độ nặng suy hô hấp, chẩn đoán phân biệt và phát hiện các bệnh đi kèm, việc chẩn đoán đợt cấp BPTNMT chỉ dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng như trong các hướng dẫn hiện nay đôi khi còn chưa được chính xác. Gần đây, một số nghiên cứu đã dựa trên các marker viêm trong máu (CRP, các cytokin, TNF- α ...) giúp chẩn đoán, tiên lượng, và đánh giá mức độ nặng đợt cấp. Kết quả nghiên cứu của Hurst JR và Cs (2006) cho thấy CRP huyết thanh > 8 mg/L kèm theo triệu chứng chính của đợt cấp, có giá trị dự báo đợt cấp với Se (57%) và (Sp 95%) (AUC 0,88; 95%CI 0,82-0,93; $p=0,004$) [12]. Nghiên cứu của Yousef AM và Cs (2016) cũng cho thấy CRP huyết thanh có Se (80%) và Sp (86,2%) trong dự báo sớm đợt cấp BPTNMT [13]. Kết

quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3, hình 2) cho thấy với nồng độ CRP huyết thanh $> 9,7$ mg/L có Se (44,0%) và Sp (90,5%) trong dự báo đợt cấp (AUC 0,657; 95%CI 0,537-0,776; $p < 0,06$).

Như chúng ta đã biết, BCTT có vai trò quan trọng liên quan đến tổn thương nhu mô phổi và tiến triển BPTNMT. Gần đây, chỉ số Neutrophil-Lymphocyte-Ratio (NLR) trong máu ngoại vi bắt gặp trong nhiều nghiên cứu, có vai trò như một marker viêm ở một số bệnh như: tim mạch, bệnh thận [16]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3, hình 2) cho thấy giá trị cut-off của NLR là 3,37, có Se (72,1%) và Sp (78,6%) trong dự báo đợt cấp (AUC 0,812; 95%CI 0,718-0,906; $p < 0,0001$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác. Taylan M và Cs (2017) nghiên cứu 100 bệnh nhân đợt cấp BPTNMT, kết quả cho thấy với giá trị NLR cut-off 3,27 có Se (80,8%) và Sp (77,7%) trong dự báo đợt cấp (AUC 0,894; $p=0,001$) [17]. In E và Cs (2016) nghiên cứu 103 bệnh nhân BPTNMT (47 bệnh nhân đợt cấp và 56 bệnh nhân giai đoạn ổn định) kết quả cho thấy, chỉ số NLR với cut-off 3,34 có độ nhạy (78,7%) và độ đặc hiệu (73,2%)

trong dự báo đợt cấp (AUC 0,863; $p<0,001$) [18]. Lee SJ và Cs (2016) nghiên cứu 59 bệnh nhân đợt cấp và 61 bệnh nhân BPTNMT ổn định, kết quả cho thấy với giá trị cut-off NLR 2,8 có độ nhạy (60%) và độ đặc hiệu (60,9%) trong dự báo đợt cấp thấp hơn (AUC 0,63 95% CI 0,527-0,734) [19]. Yousef AM và Cs (2016) nghiên cứu 68 bệnh nhân BPTNMT đợt cấp và 60 bệnh nhân BPTNMT ổn định cho thấy, chỉ số NLR với cut-off 3,12 có độ nhạy (86,7%) và độ đặc hiệu (76,7%) trong dự báo đợt cấp (AUC 0,878; 95%CI 0,899-1,003; $p<0,001$) [13]. Do đó, trong thực hành lâm sàng, chỉ số NLR có thể thực hiện thường quy, và có thể sử dụng trong đánh giá tình trạng viêm và dự báo đợt cấp BPTNMT.

V. KẾT LUẬN

NLR là chỉ số đơn giản, có thể thực hiện thường quy để đánh giá tình trạng viêm ở bệnh nhân BPTNMT. NLR có tương quan thuận với nồng độ CRP huyết thanh ($r = 0,45$; $p=0,0001$).

NLR giúp dự báo sớm đợt cấp BPTNMT, giá trị ngưỡng NLR 3,37, có Se (72,1%) và Sp (78,6%) có giá trị dự báo đợt cấp BPTNMT (AUC 0,812; 95%CI 0,718-0,906; $p < 0,0001$)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. (2017). Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(9), 691–706.
2. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD, <<https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>>, accessed: 02/05/2019.
3. Sethi S. và Murphy T.F. (2008). Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 359(22), 2355–2365.
4. Dahl M., Vestbo J., Lange P. (2007). C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 175(3), 250–255.

5. Bộ Y tế (2018). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. .
6. Paliogiannis P., Fois A.G., Sotgia S. và cộng sự. (2018). Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives. *European Respiratory Review*, 27(147), 170113.
7. Anthonisen N.R., Harding G.K.M. (1987). Antibiotic Therapy in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of Internal Medicine*, 106(2), 9.
8. Nguyễn Văn Thành và Cao Thị Mỹ Thúy (2012). Nghiên cứu đặc điểm bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện và kết quả điều trị. *Tạp chí Nội khoa Việt Nam*, (05), 9–17.
9. Nguyễn Thanh Hồi (2013). Nghiên cứu mức độ nặng đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điều trị tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện bạch Mai. *Tạp chí Nội khoa Việt Nam*, (Số đặc biệt), 24–30.
10. Barnes P.J., Celli B.R. (2009). Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal*, 33(5), 1165–1185.
11. Gan W., Man S., Senthilselvan A. et al. (2004). Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 59(7), 574–580.
12. Hurst J.R., Donaldson G.C., Perera W.R. (2006). Use of Plasma Biomarkers at Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(8), 867–874.
13. Yousef A.M. và Alkhiary W. (2017). Role of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 66(1), 43–48.
14. Xiong W., Xu M., Zhao Y. (2017). Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test?. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, Volume 12, 615–625.
15. Bulent B. và Altintas N. (2016). The Predictive Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *European Journal of General Medicine*, 13(2).
16. Tamhane U.U., Aneja S., Montgomery D. et al. (2008). Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*, 102(6), 653–657.
17. Taylan M., Demir M., Kaya H. (2017). Alterations of the neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Respir J*, 11(3), 311–317.
18. İn E. (2016). The Importance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Turkish Thoracic Journal*, 17(2), 41–46.
19. Lee H., Um S.-J., Kim Y.S., et al (2016). Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Lung Function and Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLOS ONE*, 11(6), e0156511.

ỨNG DỤNG ĐIỂM LAO CỦA RUDOLFF ĐỂ THEO DÕI ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN LAO PHỔI NGƯỜI LỚN TẠI BỆNH VIỆN 74 TRUNG ƯƠNG

Vũ Quang Diễn¹, Phùng Văn Nam¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa tỷ lệ giảm điểm theo điểm lao của Rudolf F với tỷ lệ âm hóa AFB trong đờm, tỷ lệ thu gọn tổn thương trên X.quang phổi sau 2 tháng đầu điều trị lao và kết quả điều trị theo Chương trình chống lao Quốc gia. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu tiền cứu mô tả ở 76 bệnh nhân lao phổi mới AFB(+), tuổi ≥ 16 , điều trị tại Bệnh viện 74 Trung Ương trong thời gian từ tháng 01/2018 đến tháng 11/2018. **Kết quả và kết luận:** sau 2 tháng đầu điều trị, thấy có sự liên quan giữa tỷ lệ giảm điểm Rudolf F với tỷ lệ âm hóa AFB (OR: 3,9, 95% CI: 2,3-5,2) và với tỷ lệ thu gọn tổn thương trên X.quang phổi (OR: 2,9 95% CI: 1,5-5,1). So sánh điểm Rudolf F tại 2 thời điểm: bắt đầu điều trị lao và ra viện thấy: điểm Rudolf F trung bình giảm có ý nghĩa thống kê ở những bệnh nhân được đánh giá là khỏi và hoàn thành điều trị với p lần lượt là $< 0,001$ và $< 0,05$, tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ ở những bệnh nhân thất bại điều trị. Nên ứng dụng điểm lao của Rudolf F để theo dõi đánh giá kết quả điều trị ở bệnh nhân lao phổi.

Từ khóa: điểm lao của Rudolf.

SUMMARY

APPLY TUBERCULOSIS SCORE OF RUDOLF F FOR TREATMENT MONITORING OF ADULT PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS AT 74 CENTRAL HOSPITAL

Objectives: to evaluate relative between fell score rate follow TB score of Rudolf F with negatived AFB rate in sputum, miniatured lesion rate on chest X-ray after 2 months of initial tuberculosis treatment phase and treatment outcome follow Vietnam NTP. Subjects and method: A prospective study was conducted in 76 sputum smear positive newly pulmonary tuberculosis patients, age ≥ 16 , were treated at 74 central Hospital from January (2018) to November (2018). Results: After 2 months of initial treatment phase, had relative between fell score rate of Rudolf F with negatived AFB rate in sputum (OR: 3,9, 95% CI: CI: 2,3-5,2) and with miniatured lesion rate on chest X-ray (OR: 2,9, 95% CI: 1,5-5,1). Compared TB score of Rudolf F at be discharged hospital time with at start treat time for tuberculosis showed: Average

¹ Bệnh viện 74 Trung ương.

Người liên hệ: Vũ Quang Diễn, Email: dienvq@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: ...2019. Ngày phản biện: ...2019. Ngày chấp nhận đăng: ...2019

score of Rudolf F: fell significance in patients, who were cured and completed with $p < 0,001$ and < 0.05 respectively and raised significance in patients, who were failed ($p < 0,05$). **Conclusions:** should apply Tbscore of Rudolf F for treatment monitoring and evaluate treatment outcome of adult patients with pulmonary tuberculosis.

Keywords: *Apply TB score of Rudolf.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo hướng dẫn của Chương trình chống lao quốc gia (CTCLQG), hiện nay việc theo dõi đánh giá kết quả trong điều trị lao phổi chủ yếu dựa vào sự âm hóa AFB trong đờm bằng nhuộm soi trực tiếp hoặc nuôi cấy [1]. Ngoài ra đánh giá thêm bằng mức độ thu gọn tổn thương trên X.quang phổi. Một thực tế đặt ra là những bệnh nhân lao phổi AFB âm tính không thể dựa vào sự biến đổi AFB trong đờm. Vì vậy theo dõi đáp ứng điều trị thông qua mức độ giảm các triệu chứng lâm sàng là hết sức cần thiết và cũng được hướng dẫn. Tuy nhiên, một bệnh nhân có thể hết sốt nhưng vẫn ho hoặc không tăng cân và chưa có một đánh giá tổng thể các triệu chứng.

Trên Thế giới, thang điểm lâm sàng để theo dõi, đánh giá kết quả điều trị lao phổi được đề xuất đầu tiên vào năm 2008 của Wejse C và cộng sự [3], sau đó được đánh giá bởi các nghiên cứu của Raaby L và cộng sự (2009) [4], Janols H và cộng sự (2012) [6]. Các nghiên cứu đều chỉ ra thang điểm lao của Wejse C và cộng sự có giá trị trong theo dõi, đánh giá, tiên lượng điều trị, tuy nhiên thang điểm có khá nhiều các chỉ số lâm sàng cần đánh giá. Sau đó Rudolf F và cộng sự (2013) đã hiệu chỉnh lại và đưa ra thang điểm sửa đổi [2]. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào ứng dụng thang điểm lao của Rudolf F (RF). Chúng tôi nghiên cứu ứng dụng thang điểm này nhằm mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa tỷ lệ giảm điểm theo điểm lao của RF với tỷ lệ âm hóa AFB trong đờm, tỷ lệ thu gọn tổn thương trên X.quang

phổi sau 2 tháng đầu điều trị lao và kết quả điều trị theo CTCLQG.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

76 bệnh nhân được chẩn đoán xác định lao phổi mới AFB (+), điều trị tại Bệnh viện 74 Trung Ương từ tháng 01/2018 đến tháng 11/2018. Tuổi từ 16 tuổi trở lên.

1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là lao phổi mới AFB(+) thỏa mãn đủ các tiêu chuẩn sau: Phát hiện lao phổi lần đầu, có AFB trong đờm dương tính bằng soi trực tiếp, chưa điều trị thuốc chống lao hoặc đã điều trị nhưng ≤ 01 tháng [1].

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

Những trường hợp lao phổi mới AFB(+) bỏ trị, chuyển tuyến, không đủ dữ liệu để đưa vào nghiên cứu.

2. Phương pháp nghiên cứu:

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu, mô tả, chọn mẫu không xác suất với mẫu thuận tiện.

2.2. Các chỉ số nghiên cứu và cách thức tiến hành

- Lâm sàng: Phỏng vấn, thăm khám, đánh giá các triệu chứng theo điểm lao RF tại các thời điểm bắt đầu điều trị, sau 1, 2, 5 tháng và kết thúc điều trị, cho điểm các triệu chứng theo điểm lao của RF tại bảng 2.1 [1][2].

Bảng 1. Điểm lao của RF

Các chỉ số lâm sàng		Điểm	
		Có	Không
1	Ho trên 2 tuần	1	0
2	Khó thở	1	0
3	Đau ngực	1	0
4	Da, niêm mạc nhợt	1	0
5	BMI* < 18	1	0
6	BMI < 16	1	0
7	MUAC* < 220 mm	1	0
8	MUAC < 200 mm	1	0

*BMI: chỉ số khối cơ thể; *MUAC: Chu vi giữa cánh tay phía trên. BMI và MUAC được cho thêm 1 điểm mỗi dấu hiệu nếu BMI < 16 và MUAC < 200 mm.

- Cận lâm sàng:

+ Nhuộm soi đờm trực tiếp tìm AFB tại các thời điểm trước khi điều trị lao phổi, sau 1, 2, 5 tháng và kết thúc điều trị. Kỹ thuật được thực hiện theo hướng dẫn của CTCLQG [1].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 2. Tuổi, giới của bệnh nhân nghiên cứu

Giới tính Nhóm tuổi	Nữ		Nam	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
16-24	0	0	6	7,9
25-34	3	3,9	9	11,8
35-44	3	3,9	6	7,9
45-54	5	6,6	14	18,5
55-64	1	1,4	11	14,5
≥ 65	3	3,9	15	19,7
Tổng	15	19,7	61	80,3
X ± SD: 50,11 ± 18,35		Σ=76		

+ Chụp x.quang phổi tại các thời điểm trước khi điều trị lao phổi, sau 2 tháng và kết thúc điều trị. Đọc phim theo phương pháp 2 người cùng đọc. Đánh giá sự thay đổi x.quang phổi bằng sự thay đổi diện tích tổn thương.

- Đánh giá kết quả điều trị theo hướng dẫn của CTCLQG [1]:

+ Khỏi: Bệnh nhân có kết quả nhuộm soi đờm trực tiếp tìm AFB âm hóa tại tháng cuối của liệu trình điều trị và ít nhất 1 lần trước đó.

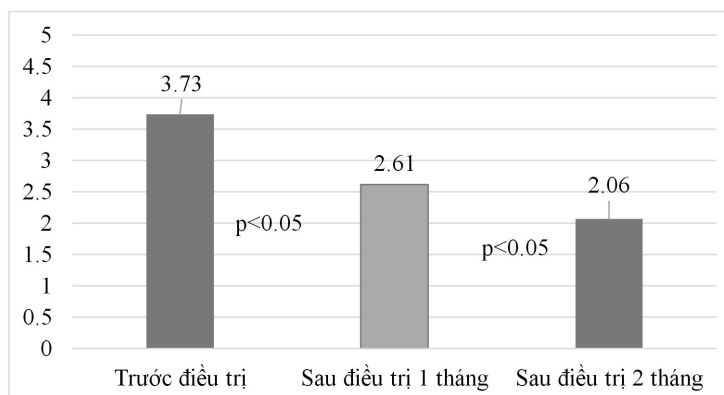
+ Hoàn thành điều trị: Bệnh nhân hoàn thành liệu trình điều trị, không có bằng chứng thất bại, nhưng không có xét nghiệm nhuộm soi đờm trực tiếp vào tháng cuối của quá trình điều trị và ít nhất 1 lần trước đó.

+ Thất bại: Bệnh nhân có kết quả nhuộm soi đờm trực tiếp tìm AFB dương tính từ tháng thứ 5 trở đi của quá trình điều trị.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được phân tích, xử lý trên chương trình SPSS 16.0. Sử dụng các thuật toán thống kê y học, so sánh tỷ lệ, so sánh giá trị trung bình, tính tỷ suất chênh (OR).

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $50,11 \pm 18,35$. Hay gặp hơn ở nhóm tuổi 45-54 (25,1%) và ≥ 65 tuổi (23,6%), ít gặp nhóm tuổi 16-24 (7,9%). Nam giới chiếm đa số (80,3%).



Biểu đồ 1. Điểm RF trung bình tại các thời điểm bắt đầu điều trị lao, sau điều trị 1, 2 tháng

Nhận xét: Điểm RF trung bình sau điều trị tháng thứ 1, 2 đều giảm so với thời điểm bắt đầu điều trị lao có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

Bảng 3. Liên quan giữa giảm điểm RF và âm hóa AFB sau 2 tháng điều trị

Giảm điểm	Có giảm	Chưa giảm	OR	CI
Âm hóa	52 (85,2)	9 (60,0)	3,9	2,3-5,2
Chưa âm hóa	9 (14,8)	6 (40,0)		
Tổng	61 (100)	15 (100)	Σ=76	

Nhận xét: Bệnh nhân có điểm RF giảm sau 2 tháng điều trị so với thời điểm bắt đầu điều trị lao tương ứng với âm hóa AFB gấp gần 4 lần số bệnh nhân không giảm điểm.

Bảng 4. Liên quan giữa giảm điểm RF và X.Q phổi sau 2 tháng điều trị

Giảm điểm	Có giảm	Chưa giảm	OR	CI
Thu gọn	47 (77,1)	8 (53,3)	2,9	1,5-5,1
Không thay đổi	14 (22,9)	7 (46,7)		
Tổng	61 (100)	15 (100)	Σ=76	

Nhận xét: Bệnh nhân có điểm RF giảm sau 2 tháng điều trị so với thời điểm bắt đầu điều trị lao tương ứng với tổn thương thu gọn gấp gần 3 lần số bệnh nhân không giảm điểm.

Bảng 5. Điểm RF trung bình tại thời điểm ra viện so với bắt đầu điều trị lao

Nhóm bệnh nhân	Trước điều trị	Khi ra viện	p
Khỏi (n = 63)	$3,84 \pm 1,25$	$1,02 \pm 1,27$	$<0,001$
Hoàn thành (n= 6)	$1,98 \pm 1,96$	$0,57 \pm 1,47$	$< 0,05$
Thất bại/nặng xin về (n = 4)	$4,73 \pm 2, 81$	$6,25 \pm 1,64$	$<0,05$
Tổng	73*	73*	

* 03 bệnh nhân bỏ trị sau 3 tháng điều trị

Nhận xét: Điểm RF trung bình tại thời điểm ra viện đối với số khối, hoàn thành điều trị đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lúc bắt đầu điều trị lao. Số thất bại/nặng xin về có điểm trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê.

Bảng 6. Tỷ lệ giảm theo % điểm RF tại thời điểm ra viện

Nhóm bệnh nhân	Giảm $\geq 75\%$	Giảm $< 25\%$
Thành công*	69 (100%)	0 (0%)
Thất bại/nặng xin về	0 (0%)	3 (75,0%)

* = *Khỏi + hoàn thành*

Nhận xét: 100% số bệnh nhân điều trị thành công có điểm RF giảm $\geq 75\%$, và 75,0% số bệnh nhân thất bại/ nặng xin về có điểm RF giảm $< 25\%$ lúc ra viện so với điểm RF lúc bắt đầu điều trị lao.

IV. BÀN LUẬN

Trong thời gian từ tháng 01/2018 đến tháng 11/2018 có 76 bệnh nhân lao phổi mới AFB (+) điều trị tại Bệnh viện 74 Trung Ương được chọn vào danh sách nghiên cứu. Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là $50,11 \pm 18,35$. Hay gặp hơn ở nhóm tuổi 45-54 (25%) và ≥ 65 tuổi (23,7%), ít gặp nhóm tuổi 16-24 (7,9%). Về giới tính: Nam 80,3%, Nữ 19,7%. Kết quả phù hợp với các nghiên cứu với tỷ lệ nhóm tuổi ở độ tuổi lao động mắc lao nhiều hơn, tỷ lệ nam mắc lao cao hơn nữ [3],[4],[5]. Theo dõi đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân lao phổi bằng các dấu hiệu lâm sàng là một công cụ đơn giản, giúp nhận biết sớm tiến triển và đáp ứng điều trị ở bệnh nhân lao phổi và có thể thực hiện bởi một điều dưỡng, thậm chí ngay cả người bệnh. Vì vậy theo dõi, đánh giá kết quả điều trị lao phổi bằng điểm lâm sàng không những có lợi ích ở các cơ sở y tế không có điều kiện thực hiện xét nghiệm soi đờm trực tiếp hoặc

nuôi cấy tìm vi khuẩn lao, chụp X.quang phổi, mà ngay cả các cơ sở y có điều kiện thực hiện được vì các xét nghiệm vi sinh, chụp X.quang phổi không thể thực hiện thường xuyên được. Một lợi ích thêm nữa là giúp theo dõi, đánh giá ở những bệnh nhân lao phổi AFB âm tính. Ứng dụng điểm lao của Rudolf F để theo dõi, đánh giá kết quả điều trị 76 bệnh nhân lao phổi mới AFB (+) chúng tôi thấy: Điểm RF trung bình sau điều trị tháng thứ 1, 2 đều giảm so với thời điểm bắt đầu điều trị lao có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Có mối liên quan giữa tỷ lệ giảm điểm RF với tỷ lệ âm hóa AFB trong đờm và tỷ lệ tổn thương trên X.quang phổi thu gọn sau 2 tháng điều trị so với thời điểm bắt đầu điều trị lao. Đánh giá đáp ứng sau 2 tháng đầu điều trị có ý nghĩa quan trọng vì đây là giai đoạn bệnh nhân được sử dụng nhiều thuốc chống lao phối hợp nhất, nhằm tiêu diệt đại đa số vi khuẩn lao tại tổn thương, thường gọi là giai đoạn tấn công. Kết quả nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của Rudolf F với điểm trung bình sau 2 tháng điều trị giảm từ 3,6 - 4,6 điểm xuống 0,8 - 1,3 điểm với $p < 0,05$ [2]. Các nghiên cứu khác về thang điểm lâm sàng lao để theo dõi, đánh giá kết quả điều trị lao phổi không mô tả mối liên quan giữa tỷ lệ giảm điểm RF với tỷ lệ âm hóa AFB trong đờm và tỷ lệ tổn thương trên X.quang phổi thu gọn sau 2 tháng điều trị, theo chúng tôi các nghiên cứu trước tập trung xây dựng thang điểm hơn là ứng dụng thang điểm.

Đối chiếu với phân loại kết quả điều trị theo hướng dẫn của CTCLQG thấy ở những bệnh nhân khỏi và hoàn thành điều trị có trung bình điểm RF giảm, với những bệnh nhân thất bại/ nặng xin về trung bình điểm RF tăng có ý nghĩa thống kê tại thời điểm ra viện so với lúc bắt đầu điều trị lao. 100% số bệnh nhân điều trị thành công có điểm RF giảm $\geq 75\%$, và 75,0% số bệnh nhân thất bại/ nặng xin về có điểm RF giảm $< 25\%$ lúc ra viện so với điểm RF lúc bắt đầu điều trị

lao. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp với các nghiên cứu: Nghiên cứu của Wejse C và cộng sự cho thấy 96% số bệnh nhân điều trị thành công có điểm giảm có ý nghĩa thống kê lúc kết thúc điều trị so với điểm ban đầu, tỷ lệ giảm giống nhau giữa bệnh nhân đồng nhiễm HIV và không đồng nhiễm HIV, bệnh nhân AFB (-) và AFB(+). Nguy cơ tử vong tăng trong quá trình điều trị ở những bệnh nhân có điểm lao tăng tại thời điểm ra viện [3]. Janols H và cộng sự thấy điểm lao tăng trong 2 tháng đầu điều trị ở những bệnh nhân tử vong. Những bệnh nhân không giảm được > 25% số

điểm sau 2 tuần điều trị liên quan đến tăng nguy cơ tử vong [6]. Rudolf F và cộng sự thấy ở nhóm bệnh nhân thất bại hoặc tử vong có 12,5% số bệnh nhân có điểm giảm < 25% so với 1,7% số bệnh nhân có điểm giảm ≥ 25%, $p=0,008$, các chỉ số trong thang điểm giảm có ý nghĩa tại lúc kết thúc điều trị với chỉ số cỡ ảnh hưởng của Cohen là 0,68-0,83 [2]

V. KẾT LUẬN

Nên ứng dụng điểm lao của Rudolf F để theo dõi đánh giá kết quả điều trị ở bệnh nhân lao phổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ y tế-CTCLQG (2018), “*Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và dự phòng bệnh lao*”, kèm theo quyết định số 3126/QĐ-BYT ngày 23/5/2018, tr. 1-82.
2. Rudolf F., Lemvik G., Abate E (2013), “TBscoreII: Refining and validating a simple clinical score for treatment monitoring of patients with pulmonary tuberculosis”, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 45(11), pp. 825-36.
3. Wejse C., Gustafson P., Nielsen J., et al (2008), “TBscore: signs and symptoms from tuberculosis patients in a low-resource setting have predictive value and may be used to assess clinical course”, *Scand J Infect Dis*, 40, pp. 111 - 120.
4. Raaby L., Bendix-Struve M., Nielsen J., Wejse C (2009), “Inter-observer variation of the Bandim TB-score”, *Scand J Infect Dis*, 41, pp. 220 - 3.
5. Rathman G., Sillah J., Hill P.C (2003), “Clinical and radiological presentation of 340 adults with smear-positive tuberculosis in The Gambia”, *Int J Tuberc Lung Dis*, 7(10), pp. 942-7.
6. Janols H., Abate E., Idh J., et al (2012), “Early treatment response evaluated by a clinical scoring system correlates with the prognosis of pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia: a prospective follow-up study”, *Scand J Infect Dis*, 44, pp. 828 - 34.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH CÓ DI CHỨNG LAO PHỔI TẠI BỆNH VIỆN 74 TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Kiến Doanh¹, Đỗ Xuân Hòe¹, Trần Hữu Thắng¹, Trần Thành Trung¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính có và không có lao phổi cũ. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu trên 60 bệnh nhân từ 2/2018 đến 11/2018 tại bệnh viện 74 Trung ương được chia thành 2 nhóm 30 bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) có di chứng lao phổi, 30 bệnh nhân bị BPTNMT không có di chứng lao phổi. **Kết quả và kết luận:** Kết quả cho thấy rằng đặc điểm tuổi giới, tình trạng hút thuốc lá và nghề nghiệp không có sự khác biệt với $p > 0,05$ ở các nhóm BN BPTNMT có và không có lao phổi cũ. Các triệu chứng ho khạc đờm, ral nổ, ral ẩm khác nhau giữa 2 nhóm với $p < 0,05$. Mức độ giảm FEV1 cũng có sự khác nhau giữa 2 nhóm $p < 0,05$. Có sự khác nhau về mức độ nặng theo GOLD nhóm bệnh nhân có di chứng lao phổi đa số là GOLD B và GOLD C, nhóm bệnh nhân bị không có di chứng lao phổi đa số là GOLD A và GOLD B nhưng không có ý nghĩa với $p > 0,05$.

Từ khoá: COPD, lao phổi.

SUMMARY

CLINICAL AND PARACLINICAL OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE HAVE SEQUELAE OF PULMONARY TUBERCULOSIS AT THE CENTRAL 74 HOSPITAL

Objective: To assess the clinical and subclinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without old pulmonary tuberculosis. **Objects and methods:** Study over 60 patients from from 2/2018 to 11/2018 in National hospital 74, they were divided into 2 groups: 30 COPD patients with sequelae of pulmonary tuberculosis, 30 COPD patients without sequelae of pulmonary tuberculosis. **Results and conclusion:** The results showed that the age, smoking and occupation characteristics were not statistically significant ($p > 0.05$) in the groups of COPD patients with and without old pulmonary tuberculosis. Symptoms of coughing sputum, fine crackle, coarse crackle are different between the 2 groups were statistically significant ($p < 0.05$). The decrease in FEV1 also

¹Bệnh viện 74 Trung ương

Người liên hệ: Đỗ Xuân Hòe, Email: bsdoxuanhoebv74@gmail.com

Ngày nhận bài: 3/6/2019. Ngày phản biện: 24/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 26/6/2019

differed between the 2 groups with statistical significance ($p < 0.05$). Regarding the degree of dyspnea, according to the scale of mMRC, the difference is statistically significant ($p < 0.05$). There is a difference according to GOLD, the majority of patients with pulmonary tuberculosis sequelae who are GOLD B and GOLD C, the group of patients with no pulmonary sequelae is mostly GOLD A and GOLD B but not significant statistics ($p > 0.05$)

Key words: *COPD after tuberculosis.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là bệnh lý đường hô hấp, có đặc tính là tắc nghẽn đường thở không hồi phục hoàn toàn. Là một trong các bệnh hô hấp thường gặp trên thế giới cũng như ở Việt Nam.

Hội Hô Hấp Hoa Kỳ (2010) nêu rõ khoảng trống chưa rõ về rối loạn thông khí tắc nghẽn gây ra do một số bệnh lý trong đó có di chứng lao phổi là một yếu tố nguy cơ của BPTNMT. Việt Nam là nước đang có dịch tễ lao cao, các di chứng giải phẫu của tổn thương lao phổi tác động lâu dài trên sức khỏe người bệnh cũng được xem là một phần gánh nặng bệnh lao mà chúng ta chưa hình dung được.

Theo tác giả Ngô Quý Châu (2002) và cs, số bệnh nhân điều trị nội trú trong năm 2002 tại khoa hô hấp bệnh viện Bạch Mai là 1848 bệnh nhân và COPD chiếm vị trí hàng đầu tới 486 (26,2%) bệnh nhân [1]

Mặc dù cho tới nay số lượng y văn đề cập chưa nhiều nhưng lao phổi được xem là một nguy cơ quan trọng gây tắc nghẽn đường thở tác động trên cộng đồng. Việc nghiên cứu tìm ra rối loạn thông khí phổi do tổn thương di chứng lao phổi hay là COPD kết hợp còn gặp nhiều khó khăn.

Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân COPD có di chứng lao phổi trên Xquang ngực chuẩn.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Nhóm I: 30 bệnh nhân COPD có chẩn đoán xác định, đã có tiền sử điều trị lao phổi, hiện tại trên Xquang ngực không còn hình ảnh lao tiến triển, có di chứng lao phổi (vôi, xơ).

Nhóm II: 30 bệnh nhân được chẩn đoán xác định COPD theo GOLD 2017, chưa điều trị lao phổi bao giờ, trên Xquang ngực chuẩn không có di chứng lao phổi.

1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu có các tiêu chuẩn chẩn đoán COPD theo GOLD 2017:

+ Ho khạc đờm mạn tính, khó thở.

+ Thông khí phổi: rối loạn thông khí tắc nghẽn không hồi phục: chỉ số Gaensler (FEV_1/FVC) $< 70\%$ và test hồi phục phế quản âm tính.

+ Tiền sử tiếp xúc với yếu tố nguy cơ: hút thuốc lá, lao, khói bụi nghề nghiệp, hóa chất...

- *Nhóm I: Bệnh nhân COPD có di chứng lao phổi*

+ Gồm các bệnh nhân có tiền sử đã được chẩn đoán lao phổi và hoàn thành ít nhất 1 phác đồ điều trị lao

+ Hiện tại xét nghiệm AFB trong đờm âm tính

+ Trên phim Xquang có hình ảnh di chứng lao: xơ co kéo, hang, vôi... và không có các tổn thương gợi ý lao tiến triển như thâm nhiễm, nốt...

- *Nhóm II: Bệnh nhân COPD không có di chứng lao phổi*

- + Gồm các bệnh nhân chưa bao giờ điều trị lao phổi
- + Xét nghiệm AFB trong đờm âm tính
- + Trên phim Xquang không có hình ảnh di chứng lao.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đang điều trị lao

Có các bệnh lý tim mạch: tăng HA không được kiểm soát, cơn đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim...

Tiền sử được chẩn đoán hen phế quản, phẫu thuật lồng ngực, bụi phổi...

2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Từ tháng 2 đến tháng 11 năm 2018.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện 74 Trung ương.

3. Phương pháp nghiên cứu

3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu mô tả có so sánh

3.2. Mẫu nghiên cứu: cỡ mẫu và cách chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện không xác suất.

3.3. Phương pháp thu thập số liệu: Xây dựng mẫu phiếu thu thập số liệu

3.4. Các chỉ số, biến số dùng trong nghiên cứu

Nghiên cứu đặc điểm: Tuổi, giới, tiền sử hút thuốc, triệu chứng cơ năng, các triệu chứng thực thể

Thông khí phổi: Đánh giá mức độ rối loạn thông khí tắc nghẽn hay hỗn hợp ở hai nhóm

Xquang ngực chuẩn: Trên phim XQ ngực chuẩn nghiên cứu so sánh các tổn thương: Các hình ảnh di chứng của lao phổi: xơ, vôi, hang, các dấu hiệu co kéo

2.5. Phân tích và xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng BN COPD có di chứng lao phổi trên Xquang ngực chuẩn (nhóm I) và BN COPD đơn thuần (nhóm II)

Nghiên cứu 30 bệnh nhân nhóm I có tỷ lệ nam/nữ = 3/1 và tuổi trung bình nhóm I là: $71,1 \pm 11,2$, ở nhóm 2 có tỷ lệ nam/nữ tương tự nhóm I và độ tuổi trung bình là $70,1 \pm 12,3$.

Bảng 1. Về triệu chứng cơ năng

Triệu chứng	Nhóm I (n=30)		Nhóm II (n=30)		p
	n	%	n	%	
Ho khan	2	6,67	6	20,0	
Ho khạc đờm	26	86,67	18	60,0	< 0,05
Khó thở	29	96,67	28	93,3	
Tức ngực	22	73,33	20	66,7	
Ho ra máu	6	20,0	0	0	

Nhận xét: khó thở là triệu chứng gặp nhiều ở cả hai nhóm nhóm I là 96,67% và nhóm II là 93,3% không có sự khác biệt. Ho khạc đờm ở

nhóm I 86,67% gặp nhiều hơn nhóm II 60,0% có sự khác biệt với $p < 0,05$

Bảng 2. Về triệu chứng thực thể

Triệu chứng	Nhóm I (n=30)		Nhóm II (n=30)		p
	n	%	n	%	
Biến dạng lồng ngực	25	83,33	18	60,0	> 0,05
Rì rào phế nang giảm	18	60,0	20	66,7	> 0,05
Ral rít, ral ngáy	19	63,33	22	73,3	> 0,05
Ral nổ ral ẩm	26	86,67	11	36,7	< 0,05
Tím môi và đầu chi	3	10,0	1	3,3	

Nhận xét: triệu chứng biến dạng lồng ngực gặp khá phổ biến ở cả hai nhóm với tỷ lệ là 83,33 % và 60,0% không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Ral nổ ral ẩm ở nhóm I là 86,67% nhóm II là 36,7% có sự khác biệt với $p < 0,05$.

Bảng 3. Mức độ hút thuốc lá giữa hai nhóm

Mức độ hút thuốc (bao/năm)	Nhóm I (n=30)		Nhóm II (n=30)	
	n	%	n	%
< 10 bao	5	19,23	6	21,42
10 - 20	11	42,31	13	46,43
21 - 30	6	23,08	5	17,86
> 30	4	15,38	4	14,29
Tổng	26	100,00	28	100,00

Nhận xét: cả 2 nhóm đều có tỉ lệ bệnh nhân hút thuốc rất cao: nhóm I :26/30, nhóm II: 28/30.

Bảng 4. Các chỉ số thông khí phổi

Chỉ số	Nhóm I (n=30)	Nhóm II (n=30)	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
FVC	77,75 $\pm$ 27,45	80,6 $\pm$ 32,4	> 0,05
FEV1	46,61 $\pm$ 28,00	59,4 $\pm$ 32,7	< 0,05
FEF25-75%	22,24 $\pm$ 12,43	27,30 $\pm$ 15,33	> 0,05
MEF25%	25,34 $\pm$ 21,23	30,34 $\pm$ 28,03	> 0,05
MEF50%	20,15 $\pm$ 12,98	25,15 $\pm$ 13,48	> 0,05
MEF75%	22,67 $\pm$ 11,67	26,07 $\pm$ 13,47	> 0,05

Nhận xét: chỉ số đo chức năng hô hấp ở cả hai nhóm đều giảm, mức độ giảm ở nhóm I nhiều hơn nhóm II, chỉ số FEV1 ở nhóm I là 46,61 $\pm$ 28,00 giảm nhiều hơn nhóm II là 59,4 $\pm$ 32,7 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Bảng 5. So sánh theo mức độ nặng GOLD

GOLD	Nhóm I		Nhóm II	
	n	%	n	%
GOLD A	2	6.7	12	40.0
GOLD B	11	36.7	8	26.7
GOLD C	12	40.0	6	20.0
GOLD D	5	16.6	4	13.3
Tổng	30	100	30	100

Nhận xét: ở 2 nhóm BN gặp cả 4 nhóm bệnh A, B, C, D. Tuy nhiên không có sự khác biệt giữa 2 nhóm I và II ở tất cả các nhóm bệnh A, B, C, D với $p > 0,05$

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân nam cao hơn nữ. Trong nhóm I có tỷ lệ nam/nữ = 3/1. Kết quả của chúng tôi thấp hơn tác giả Nguyễn Công Tuấn (2010), có kết quả cao hơn với tỷ lệ nam/nữ là 5/1 [2]. Năm 2005, Ngô Quý Châu và cs trong nghiên cứu 1334 đối tượng dân cư trên 35 tuổi cho thấy tỷ lệ mắc chung COPD tỷ lệ giữa nam/ nữ là 3,8 [3].

1. Triệu chứng cơ năng

Chúng tôi thấy khó thở là triệu chứng gặp nhiều ở cả hai nhóm nhóm I là 96,67% và nhóm II là 93,3% không có sự khác biệt. Ho khạc đờm ở nhóm I 86,67% gặp nhiều hơn nhóm II 60,0% có sự khác biệt với $p < 0,05$. Đặc biệt nhóm I còn có 20,0% bệnh nhân có triệu chứng ho ra máu, trong khi nhóm II không có bệnh nhân nào. Theo Tống Thị Hiếu Tâm (2007), biến chứng ho ra máu có thể gặp 18,1% ở bệnh nhân mới điều trị khỏi lao phổi. Ho ra máu là triệu chứng hay gặp ở bệnh nhân lao phổi, ho ra máu nặng và tái diễn nhiều lần cần làm thêm các xét nghiệm về chẩn đoán hình ảnh như chụp động mạch phế quản, chụp CT nhìn chung các bệnh nhân lao phải có họ và nhân lao phổi cổ ho ra máu thường là mạn tính và có nhiều biến đổi cấu trúc phế quản, có thể có u nấm *Aspergillus* trong lòng hạng lao mạn tính [4]. Theo

Bùi Xuân Tám, triệu chứng ho ra máu trên bệnh nhân COPD ít gặp và dấu hiệu đau ngực chỉ gặp khi có biến chứng nghẽn tắc động mạch phổi [5].

Theo chúng tôi sở dĩ có sự khác biệt này do những tác động của tổn thương di chứng lao làm biến đổi trực giải phẫu của phế quản, co kéo phế quản, giãn phế quản từ đó gây ra tình trạng ho khạc đờm nhiều hơn, sự xoắn vặn làm thay đổi trực giải phẫu phế quản làm xuất hiện sự giãn động mạch phế quản và xuất hiện dấu hiệu ho ra máu.

2. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng biến dạng lồng ngực gặp khá phổ biến ở cả hai nhóm với tỷ lệ là 83,33 % và 60,0% không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Ral nổ ral ẩm ở nhóm I là 86,67% nhóm II là 36,7% có sự khác biệt với $p < 0,05$. Bởi vậy tỷ lệ bệnh nhân sau điều trị lao có ran ở phổi cao hơn hẳn và có sự khác biệt với $p < 0,05$.

Kết quả nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của Nguyễn Công Tuấn (2010), gặp tỷ lệ này lần lượt là 90,4 % và 71,1% [2] . Trong khi đó Bùi Mai Hương (2007), có thấp hơn với tỷ lệ này là: 19,1% và 65,17% Có sự khác biệt này là do trong số bệnh nhân nghiên cứu của Bùi Mai Hương chủ yếu là bệnh nhân ở giai đoạn 2 (70 %) .Trong khi đó chúng tôi có cả bệnh nhân nhóm C và D .Theo

Nguyễn Huy Lực (2002), khi nghiên cứu trên bệnh nhân COPD đợt cấp, các triệu chứng ran rít ran ngáy (90%), ran ẩm nổ (85 %) gặp khá phổ biến [6].

4.3. Đặc điểm về thông khí phổi

Chỉ số đo chức năng hô hấp ở cả hai nhóm đều giảm, mức độ giảm ở nhóm I nhiều hơn nhóm II, chỉ số FEV1 ở nhóm I là $46,61 \pm 28,00$ giảm nhiều hơn nhóm II là $59,4 \pm 32,7$ có ý nghĩa với $p < 0,05$. Theo Nguyễn Huy Lực (2010), khi nghiên cứu trên 50 bệnh nhân COPD nhận thấy tít BB gặp 58 %, tít PP gặp 42 %. Khi đánh giá đặc điểm Xquang theo thể bệnh tác giả thấy ở tít BB hình ảnh phổi bản gặp nhiều gấp đôi tít PP, ngược lại tít PP hình ảnh khí thủng phổi gặp gấp đôi tít BB, sự khác biệt với $p < 0,05$ [7]. Hiện nay việc đo chức năng hô hấp là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định COPD.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn phân giai đoạn của GOLD - 2017. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở hai nhóm gặp bệnh nhân ở tất cả nhóm A,B,C,D ở nhóm I bệnh nhân gặp chủ yếu ở GOLD B là (36.7%) và nhiều nhất là GOLD C là (40.0%), trong khi đó GOLD A là (6.7%) và GOLD D là (16.6%) gặp với số lượng ít hơn. Trong khi đó nhóm II gặp bệnh nhân GOLD A là (40.0%), GOLD B là (26.7%), GOLD C là (20.0%) và GOLD D là (13.3%) gặp với số lượng ít hơn. Khi so sánh giữa hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Theo Nguyễn Huy Lực (2002), trong số 60 bệnh nhân gặp đông du 3 giai đoạn là IIa (38,3%), IIb và giai đoạn III (chia giai đoạn theo đó 2001), không gặp bệnh nhân nào ở giai đoạn 0 và giai đoạn I [6]. Theo Nguyễn Công Tuấn (2010), giai đoạn II gặp 21,7%, giai đoạn III gặp 35,97% giai đoạn IV gặp 39,8%. Không gặp bệnh nhân nào ở giai đoạn 1 [2]. Grydeland T.B và cs (2009), khi nghiên cứu trên 453 bệnh nhân COPD cũng gặp 62,8% giai đoạn II 28,1% giai đoạn III và chỉ có 9,1% giai đoạn IV [8]. Như vậy khi so sánh về giai đoạn bệnh không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Thời gian điều trị lao phổi tính đến thời điểm nghiên cứu đa số BN trên 5 năm, thời gian trung bình $15,4 \pm 9,05$ năm.

Ho khạc đờm ở nhóm I là (86,67%), nhóm II là (60,0%) có sự khác biệt với $p < 0,05$

Ral nổ, ral ẩm ở nhóm I là (86,67%) nhóm II là (36,7%) có sự khác biệt với $p < 0,05$

FEV1 ở nhóm I là $46,61 \pm 28,00$ giảm nhiều hơn nhóm II là $59,4 \pm 32,7$ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Về mức độ nặng theo GOLD: Nhóm I đa số là GOLD B và GOLD C, nhóm II đa số là GOLD A và GOLD B.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Quý Châu, Dương Thị Hoan (2004), “Đặc điểm lâm sàng và chức năng thông khí phổi của các bệnh nhân mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính điều trị tại khoa Hô hấp Bệnh viện Bạch mai năm 2001 – 2002”, Nội khoa số 1, tr. 1- 6.
2. Nguyễn Công Tuấn (2010), “Nghiên cứu chỉ số tâm thất phải trên siêu âm Doppler tim ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”, Luận văn Thạc sĩ y học, Học viện quân y.
3. Ngô Quý Châu, Chu Thị Hạnh, Nguyễn Thế Cường (2005), “Nghiên cứu dịch tể lâm sàng bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở cộng đồng dân cư quận Đống Đa và Thanh Xuân – Hà Nội”, Tạp chí nghiên cứu y học số 3, tr. 65-70.

4. Briton M (2003). "*The burden of COPD in UK: results from the confronting COPD survey*". Respiratory medicine, pp 97-99.
5. Võ Hong Sinh (2000). "*Nghiên cứu về tình hình chẩn đoán, điều trị và một số đặc điểm chức năng hô hấp ở bệnh nhân viêm phế quản mạn tính*", Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội .
6. Nguyễn Xuân Lợi (2008), "*Đặc điểm hình ảnh chụp cắt lớp vi tính phân giải cao ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong đợt bùng phát*", Tạp chí y học quân sự, số 33, tr 23 - 25.
7. Nguyễn Huy Lực (2008), "*Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*", Nguyễn Xuân Triều, "*Bệnh Phổi và Lao*", Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân, tr .80 - 90 .
8. Grydeland T.B, Dirksen A, Coxson H.O.et al (2009), "*Quantitative computed tomography: emphysema and airway wall thickness by sex, age and smoking*", Eur respir J 2009, vol 34, pp 858-865
9. Nguyễn Hoài Bắc (2009), "*Xây dựng và đánh giá hiệu quả chương trình điều trị phục hồi chức năng cho người bệnh COPD tại Bệnh viện do bệnh phổi trung ương*", Luận văn Thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.

HIỆU QUẢ CỦA PHƯƠNG PHÁP GÂY Mê KHÔNG ĐẶT ống NỘI KHÍ QUẢN CHO PHẪU THUẬT LỒNG NGỰC CÓ NỘI SOI HỖ TRỢ

Trịnh Kế Điệp¹, Phạm Hữu Lưu², Nguyễn Hữu Ước², Đỗ Danh Quỳnh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá tính khả thi của phương pháp gây mê không đặt ống nội khí quản cho phẫu thuật nội soi lồng ngực. Đối tượng, phương pháp: tiền cứu, can thiệp lâm sàng trên 15 bệnh nhân, tuổi từ 6 đến 68, ASA I, II, có chỉ định phẫu thuật nội soi lồng ngực dưới gây mê không đặt ống nội khí quản và gây tê ngoài màng cứng tại trung tâm Gây mê và Hồi sức ngoại khoa, bệnh viện Việt Đức từ tháng 2/2019 đến 4/2019. **Kết quả:** có 15 bệnh nhân (7 u trung thất, 6 u phổi, 2 kén khí) được phẫu thuật, 4 (26,67%) bệnh nhân cắt u trung thất sau, 3 (20%) bệnh nhân cắt u trung thất trước, 3 (20%) cắt thùy phổi, 3 (20%) cắt u phổi (cắt wedge), 2 (13,33 %) cắt kén khí. Thời gian khởi mê ngắn ($8,26 \pm 3,32$ phút), thời gian gây mê $157 \pm 45,32$ phút. Tất cả các trường hợp, phổi bên phẫu thuật đều xẹp tốt. Có 3 trường hợp (21,43%) ho khi cặp vào phổi lúc mới mổ. Khi thở 1 phổi PaCO₂ trung bình là 51,81 mmHg, PaO₂/FiO₂ trung bình là 253,27 mmHg. Không có bệnh nhân nào phải chuyển sang gây mê ống nội khí quản. Không bệnh nhân nào phải truyền máu. 93,34 % bệnh nhân hài lòng với phương pháp. **Kết luận:** gây mê không đặt ống nội khí quản cho mổ nội soi lồng ngực là kỹ thuật khả thi, đơn giản, và an toàn.

Từ khóa: gây mê không đặt ống nội khí quản, phẫu thuật nội soi lồng ngực.

SUMMARY

EFFECTIVE OF NON-INTUBATED METHOD IN ANESTHESIA FOR VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY (VATS)

Objectives: To evaluate the possibility of non-intubated anesthetic techniques for video-assisted thoracoscopic surgery (vats). Materials and method: Prospective research, clinical intervention, 15 patients aged from 18 to 68, ASA I,II,. They were indicated thoracic laparoscopic surgery under non-intubated anesthesia and epidural anesthesia in Anesthesia and surgical intensive care center, Viet Duc hospital, from February to April, 2019. **Results:** There were 15 patients (7 patients with mediastinal tumors, 6 patients with lung tumors, 2 patients with bullous of lung), who were resected. 4(26.67%) patients were resected posterior mediastinal tumor, 3(20%) patients were lobectomy, 3(20%) patients were resected lung tumor (wedge resection). There were 3 patients (21,43%) who had cough when

¹ Trung tâm Gây mê và Hồi sức ngoại khoa, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

² Khoa phẫu thuật Tim mạch và Lồng ngực, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Người liên hệ: Trịnh Kế Điệp

Ngày nhận bài: 6/6/2019. Ngày phản biện: 28/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 2/7/2019

clamping lung at the beginning of surgery. When patients were one lung breathing, PaCO₂ average was 51.81 mmHg, PaO₂/FiO₂ average was 253,27 mmHg. No case was transferred to intubated anesthesia. 93,34% patients were satisfied with the techniques. **Conclusion:** Non-intubated anesthesia for thoracic laparoscopic surgery is possible, simple and safe techniques

Key words: *Non- intubation, Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS).*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thông thường để phẫu thuật lồng ngực phải thông khí một phổi dưới gây mê toàn thân thông qua việc sử dụng ống nội khí quản hai nòng hoặc bóng chẹn phế quản [1]. Kỹ thuật này yêu cầu trang thiết bị hiện đại và người làm có kinh nghiệm để đặt được ống nội khí quản đúng vị trí. Tuy nhiên gây mê toàn thân với thông khí áp lực dương luôn tồn tại những nguy cơ, biến chứng của nó như: tổn thương đường hô hấp, tổn thương phổi do thở máy, tồn dư thuốc giãn cơ [1]. Để hạn chế các biến chứng trên thì gây mê không đặt ống nội khí quản đã được sử dụng cho phẫu thuật lồng ngực và cho thấy những kết quả đáng khích lệ [2]. Hiện nay, ở Việt Nam, chưa có trung tâm nào áp dụng kỹ thuật này trong quy trình của mình. Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức là nơi đầu tiên thực hiện kỹ thuật này. Chúng tôi đã thực hiện cho một số bệnh nhân và viết báo cáo này với mục tiêu: “Đánh giá tính khả thi của phương pháp gây mê không đặt ống nội khí quản cho phẫu thuật nội soi lồng ngực”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân nam và nữ tuổi từ 18 đến 60 tuổi.
- Phân loại ASA I-II, có chỉ định phẫu thuật lồng ngực 1 bên,
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân tiền lượng có đặt nội khí quản khó

- Trào ngược thực quản không kiểm soát được
- Huyết động không ổn định
- Có bệnh lý phổi có giảm oxy và tăng CO₂ nặng.
- Ho dai dẳng
- Cần bảo vệ phổi bên đối diện
- Phải chuyển đặt ống nội khí quản khi phẫu thuật
- Không đồng ý tham gia nghiên cứu

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, can thiệp lâm sàng

2.2. Địa điểm – thời gian nghiên cứu: Trung tâm Gây mê và Hồi sức ngoại khoa – BV Việt Đức từ 2/2019 – 4/2019

2.3. Cỡ mẫu: chọn mẫu thuận tiện, 15 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu.

2.4. Phương tiện nghiên cứu

- Máy theo dõi đa thông số của GE Healthcare.
- Máy theo dõi độ mê (BIS monitor) của hãng Covidien
- Bộ catheter dùng cho ngoài màng cứng Perifix 420 của B.Braun
- Bơm tiêm điện Terumo.
- Thuốc gây mê. Propofol 1%, fentanyl 0,05 mcg/ml
- Bộ dụng cụ đặt nội khí quản và thuốc cấp cứu

2.2.5. Cách thức tiến hành

- Chuẩn bị bệnh nhân trước mổ.
- + Khám trước mổ từ hôm trước, xếp loại ASA, phân loại phẫu thuật.
- + Giải thích cho bệnh nhân hoặc người nhà BN về các thủ thuật can thiệp, giải thích cho BN quy trình gây mê và phẫu thuật.
- + Chuẩn bị vùng phẫu thuật theo quy định.
- + Ký giấy cam kết tham gia nghiên cứu.
- Khi bệnh nhân lên phòng mổ
- + Lắp thiết bị theo dõi chuẩn: Điện tim, bão hòa oxy mao mạch, máy theo dõi độ mê (BIS monitor)
- + Đặt đường truyền tĩnh mạch ngoại vi, huyết áp động mạch xâm lấn
- + Gây mê: fentanyl 1 mcg/kg, Khởi mê và duy trì mê với TCI propofol với BIS 40-60.
- Thực hiện kỹ thuật gây tê mặt phẳng cơ dựng sống sau gây mê để giảm đau trong và sau mổ bằng bộ catheter ngoài màng cứng dưới hướng dẫn siêu âm.

2.2.5. Tiêu chí đánh giá

- Đặc điểm chung của BN
- + Đặc điểm về giới, tuổi, Phân loại ASA.
- + Hút thuốc
- + Chẩn đoán
- + Loại phẫu thuật
- + Thời gian phẫu thuật
- Đặc điểm về gây mê
- + Thời gian khởi mê: từ lúc tiêm thuốc đến khi BIS < 60
- + Thời gian gây mê: từ khi gây mê đến khi bệnh nhân tỉnh
- + PaO₂/FiO₂ khi thở 2 phổi, thở 1 phổi (sau mở ngực 30 phút), sau mổ

- + PaCO₂ khi thở 2 phổi, thở 1 phổi (sau mở ngực 30 phút), sau mổ
- + SpO₂ thấp nhất trong mổ, EtCO₂ cao nhất trong mổ
- + Phải chuyển sang đặt ống nội khí quản
- Tác dụng không mong muốn
- + Buồn nôn, nôn
- + Đau họng
- + Loạn thần
- Mức độ hài lòng của bệnh nhân theo các mức: rất hài lòng, hài lòng, không hài lòng.

2.2.6. Phân tích số liệu:

Được phân tích trên phần mềm SPSS 22.0 với các thuật toán: biến số định lượng có phân phối chuẩn sẽ trình bày giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn ($\pm$ SD), không phân phối chuẩn sẽ trình bày giá trị trung vị. Biến định tính sẽ được kiểm định bằng T-test. Các biến định tính sẽ trình bày tần số và tỉ lệ phần trăm (%) và sẽ được kiểm định bằng test Chi-Square (χ^2) hoặc Fisher's exact test (bảng 2x2), Phi and Cramer's (bảng 2x3). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu:

- Nghiên cứu chỉ tiến hành khi được sự đồng ý bệnh nhân, hoặc người nhà bệnh nhân.
- Đối tượng nghiên cứu được điều trị (nếu có tác dụng không mong muốn), được tư vấn về vấn đề nghiên cứu và các thông tin do đối tượng nghiên cứu cung cấp được giữ bí mật.
- Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho bệnh nhân không nhằm mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ

1 Đặc điểm bệnh nhân

1.1. Đặc điểm tuổi, giới, ASA, TS hút thuốc, thời gian phẫu thuật

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới, ASA, TS hút thuốc, thời gian phẫu thuật

Đặc điểm		Giá trị
Giới tính (Nam/Nữ)	n (%)	10 (66,67)/5 (33,33)
ASA (I/II)		9(60)/6 (40)
Hút thuốc		4 (26,67)
Tuổi (năm)	$\bar{X} \pm SD$	51,23 $\pm$ 15,83
BMI (kg/m ²)		22.35 $\pm$ 3.42
BIS		52.40 $\pm$ 5.62
Thời gian phẫu thuật		151 $\pm$ 43,3

Nhận xét: Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu chủ yếu là nam giới (66,67%), sức khỏe tốt (ASA I 60%), tuổi khá trẻ (51,23 $\pm$ 15,83).

1.2. Chẩn đoán và phẫu thuật

Bảng 2. Chẩn đoán trước phẫu thuật

Chẩn đoán	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
U trung thất	7	46.67
U phổi	6	40
Kén khí phổi	2	13.33

Nhận xét: Bệnh nhân khá đa dạng về các loại phẫu thuật lồng ngực khác nhau trong đó phẫu thuật về u trung thất chiếm tỉ lệ lớn nhất 46.67% sau đó đến u phổi.

Bảng 3. Tỷ lệ % loại phẫu thuật

Phẫu thuật	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Cắt u trung thất sau	4	26,67
Cắt u trung thất trước	3	20
Cắt thùy phổi	3	20
Cắt u phổi	3	20
Cắt kén khí	2	13.33

Nhận xét: Loại phẫu thuật chủ yếu là cắt u trung thất.

2. Đặc điểm về gây mê

Bảng 4. Đặc điểm về gây mê

Đặc điểm	Giá trị ($\bar{X} \pm SD$)
Thời gian khởi mê	8,26 $\pm$ 3,32
Thời gian gây mê	157,56 $\pm$ 45,32
PaO ₂ /F _i O ₂ khi thở 2 phổi	512,54 $\pm$ 96,75
PaO ₂ /F _i O ₂ khi thở 1 phổi	253,27 $\pm$ 83,14
PaO ₂ /F _i O ₂ Sau mổ	412,38 $\pm$ 93,65
PaCO ₂ Khi thở 2 phổi	42,35 $\pm$ 9,21
PaCO ₂ Khi thở 1 phổi	51,81 $\pm$ 9,35
PaCO ₂ Sau mổ	39,05 $\pm$ 8,43
SpO ₂ thấp nhất trong mổ	95,70 $\pm$ 5,36
EtCO ₂ cao nhất trong mổ	48,05 $\pm$ 6,21
Chuyển sang đặt NKQ	0

3. Mức độ thỏa mãn của bệnh nhân với giảm đau.

Bảng 5. Mức độ hài lòng của bệnh nhân với giảm đau

Mức hài lòng	Số lượng n=15	Tỉ lệ %
Rất hài lòng	10	66,67
Hài lòng	4	26,67
Không hài lòng	1	6,66

Nhận xét: Tỉ lệ bệnh nhân có mức độ hài lòng trở lên trong nghiên cứu là 93,34 %. Có 6,6% không hài lòng.

4. Tác dụng không mong muốn

Không ghi nhận bệnh nhân biến chứng nào ở bệnh nhân như: nôn, buồn nôn, đau đầu, đau họng, nói khan. Có 3 bệnh nhân (chiếm 21,43%) ho khi mới phẫu thuật.

IV. BÀN LUẬN

Qua thực hiện kỹ thuật ở 15 bệnh nhân, chúng tôi đã rút ra những ý kiến sau:

15 bệnh nhân của chúng tôi chiếm chủ yếu trong đó là nam giới (2/3 số bệnh nhân) với độ tuổi trung bình là 51,23 và có BMI trung bình là 22,35. Điều này có lẽ vì bệnh lý phổi cần phẫu thuật như u phổi, u trung thất... thường gặp ở đối tượng nam giới, trung niên. BMI ở bệnh nhân của chúng tôi đều ở mức trung bình của người Việt Nam. Khi thống kê về mô hình bệnh tật của nhóm bệnh nhân trước mổ, chúng tôi có 3 nhóm bệnh chủ yếu: U trung thất, u phổi và kén khí ở phổi với tỉ lệ lần lượt là 46,67%; 40%; và 13,33%. Loại hình phẫu thuật đã được áp dụng là cắt u trung thất sau, cắt u trung thất trước, cắt thùy phổi, cắt u phổi và cắt kén khí. Một khảo sát của Eugenio Pompeo và cộng sự về phẫu thuật lồng ngực không đặt ống nội khí quản cho thấy 26% là phẫu thuật bệnh lý phổi kẽ, 26% là bóc tách màng phổi và 20% cho bệnh lý trung thất [4]. Chúng tôi mới chỉ áp dụng trong phẫu thuật u trung thất là chủ yếu vì số lượng bệnh nhân mới áp dụng chưa được nhiều kèm theo đó bệnh lý phổi kẽ hoặc bóc tách màng phổi có nguy cơ chảy máu cao hơn nên chúng tôi cần thời gian để hoàn thiện thêm kỹ thuật. Về đặc điểm gây mê của nhóm bệnh nhân, chúng tôi nhận thấy thời gian khởi mê trung bình và thời gian gây mê trung bình ngắn hơn với các trị số lần lượt là 8,26 phút và 157,56 phút. Theo một nghiên cứu so sánh giữa gây mê toàn thân không đặt ống và đặt ống cho

phẫu thuật lồng ngực có hỗ trợ video của Joanne F Irons và cộng sự thực hiện ở Anh cũng đã chỉ ra thời gian khởi mê ngắn hơn ở nhóm không đặt ống (13,6 phút nhóm không đặt ống và 24,1 phút với nhóm đặt ống) [5]. Bệnh nhân của chúng tôi có chỉ số về thông khí ổn định với SpO₂ thấp nhất là 95,7% và EtCO₂ cao nhất là 48,05mmHg. Trong một nghiên cứu của Ming Hui Hung và cộng sự thực hiện phẫu thuật lồng ngực một cửa không đặt ống cho u phổi ngoại vi thực hiện ở Taiwan nhận thấy rằng mức SpO₂ thấp nhất trong mổ là 98% và EtCO₂ cao nhất trong mổ là 44,3mmHg [2]. Sau khi phẫu thuật, chúng tôi đánh giá về mức độ thỏa mãn của bệnh nhân với giảm đau thì 93,34% bệnh nhân đều ở mức hài lòng và rất hài lòng với phương pháp này và không có bệnh nhân nào có tác dụng phụ như buồn nôn, nôn, đau đầu, đau họng, nói khan. Nghiên cứu của Ming Hui Hung và cộng sự cũng chỉ ra 1 số liệu hài lòng cao với 97% số bệnh nhân [2]. Những kết quả trên đã cho thấy những bước đầu thành công đáng khích lệ của kỹ thuật mới này được ứng dụng tại bệnh viện Việt Đức.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu bước đầu ứng dụng kỹ thuật gây mê không đặt ống nội khí quản cho mổ nội soi lồng ngực chúng tôi thấy rằng đây là kỹ thuật khả thi, đơn giản, và an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Eun-Jin Moon, et al. (2017). Non-intubated thoracoscopic surgery for decortication of empyema under thoracic epidural anesthesia. Korean Journal of Anesthesiology. 70(3): p. 341-344.
2. Ming-Hui Hung, et al. (2014). Nonintubated Uniportal Thoracoscopic Surgery for Peripheral Lung Nodules. Ann Thorac Surg. 98(6): p. 1988-2003.
3. Gaetano Rocco. (2016). Non-intubated uniportal lung surgery. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 49(1): p. 3-5.
4. Eugenio Pompeo, et al. (2015). Non-intubated thoracic surgery-A survey from the European Society of Thoracic Surgeons. Ann Transl Med. 3(3): p. 37.
5. Joanne F. Irons, et al. (2017). Intubated Versus Nonintubated General Anesthesia for Video-Assisted Thoracoscopic Surgery-A Case-Control Study. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 31(2): p. 411-417.

ĐẶC ĐIỂM VI KHUẨN HỌC TRONG ĐÀM VÀ BẠCH CẦU ÁI TOAN TRONG MÁU TRONG ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH Ở BỆNH NHÂN CÓ VÀ KHÔNG CÓ DI CHỨNG LAO PHỔI CŨ

Trương Hồng Nhật¹, Đỗ Thị Tường Oanh², Nguyễn Văn Thọ³

TÓM TẮT

Mục tiêu: khảo sát sự khác biệt về vi khuẩn học và bạch cầu ái toan (BCAT) trong máu ở đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) trên bệnh nhân có và không có di chứng lao phổi (DCLP) cũ. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu theo dõi hàng loạt ca trên 138 bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp BPTNMT tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch. DCLP cũ được xác định dựa vào tiền sử điều trị lao phổi và sự hiện diện của di chứng trên X-quang phổi. Cây đờm tìm vi khuẩn và đếm bạch cầu ái toan trong máu được thực hiện lúc nhập viện. **Kết quả:** trong số 138 bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp BPTNMT, 35,5% có kết quả cấy đờm dương tính: 32,9% (26/79) ở nhóm có và 39,0% (23/59) ở nhóm không có DCLP cũ. Vi khuẩn phân lập được nhiều nhất ở hai nhóm là *P.aeruginosa* (30,0% so với 19,2%, $p = 0,574$) và *A.baumannii* (26,7% so với 34,6%, $p = 0,365$). Bệnh nhân cấy đờm dương tính có thời gian nằm viện trung bình dài hơn bệnh nhân cấy đờm âm tính ($15,7 \pm 5,3$ ngày so với $12,0 \pm 4,5$ ngày; $p < 0,001$). Tỷ lệ BCAT trong máu cao lần lượt của hai nhóm BPTNMT ở ngưỡng 100 tế bào/mm³ là 19,0% và 20,3%, ở ngưỡng 300 tế bào/mm³ là 7,6% và 5,1%. BCAT trong máu không liên quan với thời gian nằm viện ở cả hai nhóm bệnh nhân BPTNMT. **Kết luận:** trong số bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp BPTNMT, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn trong đờm và BCAT trong máu cao khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không có DCLP cũ.

Từ khóa: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, di chứng lao phổi cũ, bạch cầu ái toan máu.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF BACTERIOLOGY AND BLOOD EOSINOPHILS DURING ACUTE EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN PATIENTS WITH AND WITHOUT TUBERCULOSIS SEQUELAE

Objective: to evaluate the differences of bacteriology and blood eosinophils during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) in patients with and without sequelae of pulmonary tuberculosis (TB). **Subject and methods:** This is a case series report of 138 patients admitted to Pham

¹ Khoa Nội A, Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang, ² Bộ môn Nội, Trường Đại Học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

³ Bộ môn Lao và Bệnh phổi, Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người liên hệ: Trương Hồng Nhật, Email: nhat1712@gmail.com

Ngày nhận bài: 28/5/2019. Ngày phản biện: 20/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 24/6/2019

Ngoc Thach hospital for AECOPD from September 2017 to March 2018. Sequelae of pulmonary TB was diagnosed on the basis of history of pulmonary TB treatment and the existence of TB sequelae on chest X-ray. Bacterial culture in sputum and blood eosinophils count were performed right after patients admitted to the hospital. **Results:** Among 138 patients admitted to the hospital for AECOPD, 35,5% of them had positive bacterial culture in sputum: 32,9% (26/79) in patients with TB sequelae and 39% (23/59) in patients without TB sequelae. Most common pathogenic bacteria isolated from the two groups were *P.aeruginosa* (30% vs. 19,2%, $p = 0,574$) and *A.baumannii* (26,7% vs. 34,6%, $p = 0,365$). The mean duration of hospital stay was significantly longer for patients with positive sputum culture than for patients with negative sputum culture ($15,7 \pm 5,3$ days vs. $12 \pm 4,5$ days; $p < 0,001$). The proportion of high blood eosinophils of COPD patients with and without TB sequelae lung TB were 19 % and 20,3% at the cut-off of 100/mm³; 7,6% and 5,1% at the cut-off of 300/mm³, respectively. There was no relationship between the blood eosinophils count and the duration of hospital stay in both COPD groups. **Conclusion:** Among patients hospitalized for AECOPD, the proportions of positive sputum culture for pathogenic bacteria and high blood eosinophil did not differ significantly between patients with and without TB sequelae.

Key words: COPD, sequelae of pulmonary tuberculosis, blood eosinophil

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) kèm di chứng lao phổi (DCLP) cũ thường có kết cục lâm sàng xấu hơn bệnh nhân BPTNMT không kèm DCLP cũ. Tại Việt Nam, hầu hết các nghiên cứu về BPTNMT có DCLP cũ là ở giai đoạn ổn định. Các nghiên cứu đó cho thấy rằng, BPTNMT ở bệnh nhân có DCLP cũ có khó thở nhiều hơn, có rối loạn thông khí hỗn hợp nhiều hơn BPTNMT ở bệnh nhân không có DCLP cũ. Tuy nhiên, đặc điểm đợt cấp BPTNMT ở bệnh nhân có DCLP cũ vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ. Từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm giúp bác sĩ lâm sàng chẩn đoán và điều trị đợt cấp BPTNMT ở bệnh nhân có DCLP cũ toàn diện và hiệu quả hơn.

Mục tiêu nghiên cứu:

Khảo sát sự khác biệt về vi khuẩn học và bạch cầu ái toan (BCAT) trong máu trong đợt cấp BPTNMT ở bệnh nhân có và không có DCLP cũ.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu:

Theo dõi hàng loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu:

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định BPTNMT có hoặc không có DCLP cũ, nhập viện vì đợt cấp BPTNMT tại khoa Hen – BPTNMT Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch từ tháng 9 năm 2017 đến tháng 3 năm 2018.

Tiêu chuẩn chọn vào

Các bệnh nhân được chọn vào mẫu nghiên cứu phải thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

- Tuổi ≥ 40 tuổi.

- Nhập viện vì đợt cấp BPTNMT. BPTNMT được chẩn đoán theo GOLD [4] bao gồm triệu chứng lâm sàng và hô hấp ký, đợt cấp được chẩn đoán theo Anthonisen [1].

- Có hoặc không có kèm DCLP cũ, được xác định dựa vào tiền sử điều trị lao phổi và sự hiện diện của di chứng trên X-quang phổi.

- Có cấy đàm tìm vi khuẩn gây đợt cấp và xét nghiệm BCAT máu được thực hiện lúc nhập viện.

Tiêu chuẩn loại ra

- Tiền căn hen.
- Xét nghiệm AFB/đàm (+) lúc nhập viện.
- Có bệnh lý kết hợp làm ảnh hưởng chức năng phổi: Bệnh lý thần kinh cơ, suy tim, gù vẹo cột sống.

Phương pháp thực hiện

Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu sẽ được theo dõi cho đến khi xuất viện hoặc tử vong. Thông tin của bệnh nhân được ghi vào hồ sơ nghiên cứu thông qua hỏi bệnh sử, tiền sử, khám lâm sàng và cận lâm sàng. Nghiên cứu không can thiệp và không thay đổi quyết định điều trị.

- Cây đàm định lượng: đàm đường hô hấp dưới lấy trong vòng 24 giờ đầu sau nhập viện, được nuôi cấy định danh vi khuẩn và làm kháng sinh đồ.

- Công thức máu: lấy máu tại thời điểm nhập viện khảo sát số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu.

- Xquang ngực: được đọc bởi bác sĩ chuyên

khoa Chẩn đoán hình ảnh hoặc bác sĩ chuyên khoa Lao và Bệnh phổi có chứng chỉ X-quang.

Xử lý thống kê.

Biến định tính được biểu diễn bởi tần số và phần trăm. Sự khác biệt giữa 2 nhóm được kiểm định bằng phép kiểm χ^2 hoặc Fisher's exact tương ứng. Biến định lượng được biểu diễn bằng trung bình và độ lệch chuẩn (phân phối bình thường) hoặc trung vị và khoảng tứ vị (không có phân phối bình thường). Sự khác biệt giữa 2 nhóm được kiểm định bằng phép kiểm Student t không ghép cặp nếu có phân phối bình thường hoặc phép kiểm Mann-Whitney nếu không có phân phối bình thường. Giá trị $p < 0.05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ

Trong khoảng thời gian từ tháng 9/2017 đến tháng 3/2018 có 138 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu, bao gồm 79 bệnh nhân BPTNMT có DCLP cũ và 59 bệnh nhân BPTNMT không kèm DCLP cũ. Thời gian từ khi bị lao phổi đến khi xuất hiện triệu chứng BPTNMT trung bình là $8,5 \pm 7,3$ năm.

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		BPTNMT (n = 59)	BPTNMT + DCLP cũ (n = 79)	p
Giới tính	Nam (n=119)	52 (88,1%)	67 (84,8%)	0,575
	Nữ (n=19)	7 (11,9%)	12 (15,2%)	
Độ tuổi	Tuổi trung bình	$72,9 \pm 10,584$	$67,25 \pm 11,745$	0,004
	Tuổi nhỏ nhất	45	49	
	Tuổi lớn nhất	90	88	
BMI	Gầy (n = 70)	28 (47,5%)	42 (53,2%)	0,610
	Trung bình (n = 64)	30 (50,8%)	34 (43%)	
	Béo phì (n = 4)	1 (1,7%)	3 (3,8%)	

Hút thuốc lá	Không hút (n=45)	16 (27,1%)	29 (36,7%)	0,237
	Đã ngưng hút (n=68)	34 (57,6%)	34 (43,0%)	
	Đang hút (n=25)	9 (15,3%)	16 (20,3%)	
	Số gói – năm	33,10 ± 23,49	26,14 ± 22,99	0,085
Rối loạn thông khí	Tắc nghẽn (n=19)	11 (18,6%)	8 (10,1%)	0,151
	Hỗn hợp (n=119)	48 (81,4%)	71 (89,9%)	

Phần lớn bệnh nhân ở hai nhóm là nam giới, độ tuổi ≥ 70 tuổi. Bệnh nhân BPTNMT có DCLP cũ trẻ hơn bệnh nhân BPTNMT không có DCLP cũ. Rối loạn thông khí hỗn hợp chiếm tỉ lệ cao ở cả hai nhóm bệnh nhân BPTNMT.

Đặc điểm BCAT máu và vi khuẩn gây bệnh trong đợt cấp BPTNMT.

Bảng 2. Đặc điểm BCAT trong máu trong đợt cấp BPTNMT

Đặc điểm BCAT trong máu (TB/mm³)	BPTNMT (n = 59)	BPTNMT + DCLP cũ (n = 79)	p
Trung vị	19,49	19,92	0,762
Khoảng tứ vị	3,97 – 78,5	3,71 – 73,06	
$\geq 100/\text{mm}^3$ (n=27)	12 (20,3%)	15 (19%)	0,843
$< 100/\text{mm}^3$ (n=111)	47 (79,7%)	64 (81%)	
$\geq 300/\text{mm}^3$ (n=9)	3 (5,1%)	6 (7,6%)	0,732
$< 300/\text{mm}^3$ (n=129)	56 (94,9%)	73 (92,4%)	

Không có sự khác biệt về số lượng BCAT máu trong đợt cấp giữa hai nhóm BPTNMT ($p > 0,05$).

Đặc điểm vi khuẩn gây bệnh trong đợt cấp BPTNMT.

Tỷ lệ cấy đờm dương tính ở nhóm BPTNMT đơn thuần là 39% (23/59) và ở nhóm BPTNMT kèm DCLP cũ là 32,9% (26/79). Sự khác biệt về kết quả cấy đờm giữa hai nhóm BPTNMT không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,461$).

Bảng 3. Đặc điểm loài vi khuẩn phân lập được trong đợt cấp BPTNMT

Vi khuẩn	BPTNMT (n = 59)	BPTNMT + DCLP cũ (n = 79)	p
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (19,2%)	9 (30%)	0,574
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9 (34,6%)	8 (26,7%)	0,365
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (7,7%)	1 (3,3%)	0,576
<i>Burkholderia cepacia</i>	0 (0%)	1 (3,3%)	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (3,8%)	3 (10%)	0,636

<i>Enterobacter spp.</i>	1 (3,8%)	0 (0%)	0,428
<i>Proteus</i>	1 (3,8%)	0 (0%)	0,428
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (7,7%)	3 (10%)	1
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0 (0%)	1 (3,3%)	1
<i>Hemophilus parainfluenza</i>	4 (15,4%)	4 (13,3%)	0,724
<i>Bacillus</i>	1 (3,8%)	0 (0%)	0,428

Trong nhóm bệnh nhân BPTNMT có DCLP cũ, vi khuẩn phân lập được nhiều nhất là *P. aeruginosa* chiếm tỉ lệ 30% (9/30 trường hợp), kế đến là *A. baumannii* 26,7% (8/30 trường hợp). Trong nhóm bệnh nhân BPTNMT không có DCLP cũ, tỉ lệ phân lập được *A. baumannii* cao nhất (34,6%), kế đến là *P. aeruginosa* (19,2%). Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỉ lệ các loại vi khuẩn phân lập được trong các mẫu cấy đàm dương tính ($p > 0,05$).

Kết quả điều trị đợt cấp BPTNMT

Trong quá trình điều trị, tất cả bệnh nhân đều được sử dụng corticosteroid toàn thân trong suốt

thời gian nằm viện, với thời gian sử dụng trung bình ở bệnh nhân BPTNMT có và không có DCLP cũ lần lượt là $13 \pm 4,9$ ngày và $13,6 \pm 5,5$ ngày. Tỉ lệ dùng kháng sinh trong đợt cấp là 78,5% ở nhóm BPTNMT có DCLP cũ và 81,4% ở nhóm BPTNMT không có DCLP cũ. Không có sự khác biệt về thời gian dùng corticosteroid toàn thân và tỉ lệ dùng kháng sinh trong đợt cấp giữa hai nhóm BPTNMT ($p = 0,477$). Thời gian nằm viện trung bình của nhóm BPTNMT có DCLP cũ là $13 \pm 4,9$ ngày, thấp hơn so với nhóm BPTNMT không có DCLP cũ ($13,6 \pm 5,5$ ngày). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,477$).

Bảng 4. Liên quan giữa BCAT trong máu và đặc điểm vi khuẩn học lên thời gian điều trị đợt cấp BPTNMT

Đặc điểm BCAT trong máu và vi khuẩn học		Thời gian điều trị	p
BCAT máu	$< 100/\text{mm}^3$ (n=111)	$13,5 \pm 5,2$	0,368
	$\geq 100/\text{mm}^3$ (n=27)	$12,5 \pm 4,9$	
	$< 300/\text{mm}^3$ (n=129)	$13,3 \pm 5,2$	0,614
	$\geq 300/\text{mm}^3$ (n=9)	$12,4 \pm 3,6$	
Cấy đờm	Âm tính (n=89)	$12 \pm 4,5$	$< 0,001$
	Dương tính (n=49)	$15,7 \pm 5,3$	
Nhiễm <i>P. aeruginosa</i>	Âm tính (n=124)	$13 \pm 5,1$	0,042
	Dương tính (n=14)	$15,9 \pm 4,7$	

Thời gian điều trị trung bình ở nhóm cấy đàm dương tính dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm cấy đàm âm tính ($p < 0,001$). Những trường hợp cấy

đàm dương tính phân lập được *P. aeruginosa* có thời gian điều trị trung bình dài hơn so với những trường hợp không phân lập được *P. aeruginosa* ($p = 0,042$).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm công thức máu trong đợt cấp BPTNMT

Cho đến nay, các nghiên cứu cho thấy tình trạng viêm đường hô hấp do BCAT không chỉ thường gặp trong hen mà còn trong BPTNMT [11],[14]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ BCAT trong máu cao lần lượt của hai nhóm BPTNMT có và không có DCLP cũ ở ngưỡng $100/\text{mm}^3$ là 19 % và 20,3%, ở ngưỡng $300/\text{mm}^3$ là 7,6% và 5,1%. Kết quả này cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu trước đó. Nghiên cứu của Võ Phạm Minh Thư (2016) có 39,2% bệnh nhân có số lượng BCAT $\geq 150/\text{mm}^3$ [13]. Nghiên cứu của Siva R. và cộng sự (2007) cho thấy, BCAT trong máu ngoại vi của bệnh nhân đợt cấp BPTNMT vào khoảng 200 – 240/ mm^3 và những bệnh nhân có số lượng BCAT tăng thường đáp ứng tốt với corticosteroid [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tăng BCAT thấp hơn so với các nghiên cứu khác và không có sự khác biệt về tỉ lệ tăng BCAT giữa hai nhóm BPTNMT có và không có DCLP cũ. Nguyên nhân là do đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được chuyển đến từ bệnh viện tuyến tỉnh và được sử dụng corticosteroid toàn thân trước đó. Những trường hợp có tăng BCAT máu đã được sử dụng corticosteroid toàn thân nếu đáp ứng sẽ làm thay đổi số lượng và tỉ lệ BCAT máu.

Đặc điểm vi khuẩn gây bệnh trong đợt cấp BPTNMT.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 49/138 bệnh nhân có mẫu đàm cấy dương tính, trong đó, có 7 mẫu đàm dương tính với hai loại vi khuẩn. Không có sự khác biệt về tỉ lệ cấy đàm dương tính giữa hai nhóm bệnh nhân BPTNMT có và không có DCLP cũ (32,9% so với 39%). Nhiều nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ cấy đàm dương tính đạt

từ 20 – 60% ở đợt cấp trung bình và nặng [5], [8], [15]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận vi khuẩn phân lập được nhiều nhất ở hai nhóm bệnh nhân BPTNMT có và không có DCLP cũ là *Pseudomonas aeruginosa* (30% và 19,2%), *Acinetobacter baumannii* (26,7% và 34,6%). Tuy nhiên, sự khác biệt về tỉ lệ phân lập được *P. aeruginosa* và *A. baumannii* trong các mẫu cấy đàm dương tính giữa hai nhóm BPTNMT không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nghiên cứu của Phạm Thị Phương Oanh (2012) cho thấy tác nhân gây đợt cấp chủ yếu là *K. pneumoniae* (32,3%); *A. baumannii* (32,2%) và *P. aeruginosa* (18,5%) [10]. Theo Lin và cộng sự (2007), các vi khuẩn phân lập được trong đợt cấp là *K. pneumonia* (29,6%), *P. aeruginosa* (25,3%), *Acinetobacter spp.* (10,4%) [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, vi khuẩn phân lập được nhiều nhất ở cả hai nhóm BPTNMT là *P. Aeruginosa* và *A. baumannii*, hai loại vi khuẩn thường gặp trong nhiễm khuẩn bệnh viện. Nguyên nhân có thể là do đa số bệnh nhân ở cả hai nhóm có mức độ tắc nghẽn nặng và rất nặng, được chuyển từ tuyến dưới lên, quá trình nằm viện trước đó làm tăng nguy cơ nhiễm *P. aeruginosa*. Trong nhiều nghiên cứu, tỉ lệ phân lập được *P. aeruginosa* tăng đáng kể ở những bệnh nhân có FEV1 < 50% [7].

Kết quả điều trị đợt cấp BPTNMT.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt về thời gian dùng corticosteroid toàn thân và tỉ lệ dùng kháng sinh trong đợt cấp giữa hai nhóm BPTNMT. Thời gian nằm viện trung bình ở nhóm BPTNMT có DCLP cũ là $13 \pm 4,9$ ngày, ở nhóm BPTNMT không có DCLP cũ là $13,6 \pm 5,5$ ngày, và không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($p = 0,477$). Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Yakar (2017), thời gian nằm viện trung bình ở nhóm BPTNMT không có DCLP cũ là $8,6 \pm 4,6$ ngày, ở nhóm có DCLP cũ

là $8,9 \pm 4,6$ ngày, và cũng không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($p = 0,058$) [16].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân tăng BCAT máu $\geq 100/\text{mm}^3$ và $\geq 300/\text{mm}^3$ thì thời gian điều trị trung bình là $12,5 \pm 4,9$ ngày và $12,4 \pm 3,6$ ngày. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy, tăng BCAT trong BPTNMT có liên quan đến tăng đáp ứng điều trị với corticosteroid toàn thân và giảm thời gian nằm viện [2],[3],[12]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt về thời gian nằm viện trung bình giữa những bệnh nhân có và không có tăng BCAT máu. Điều này có thể giải thích là do những trường hợp BPTNMT tăng BCAT máu đáp ứng với điều trị corticosteroid toàn thân đã được điều trị ổn ở tuyến dưới, các trường hợp chuyển viện đến Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch đa số những trường hợp nặng, kém đáp ứng với corticosteroid.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian điều trị trung bình ở nhóm cây đâm dương tính ($15,7 \pm 5,3$ ngày) dài hơn 3,707 ngày so với nhóm cây đâm âm tính ($12 \pm 4,5$ ngày), khoảng tin cậy 95%: 2,006 – 5,409 ngày ($p < 0,001$). Kết luận này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Võ Phạm Minh Thư (2016), ngày điều trị trung bình ở nhóm không phân lập được tác nhân vi sinh ngắn hơn có ý nghĩa so với nhóm phân lập được vi khuẩn hoặc virus ($p = 0,014$) [13]. Ở những bệnh nhân có bằng chứng nhiễm

khuẩn, triệu chứng lâm sàng đợt cấp trầm trọng hơn, do đó đòi hỏi thời gian điều trị kéo dài hơn so với những bệnh nhân không nhiễm khuẩn.

Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận ngày điều trị trung bình khác nhau có ý nghĩa giữa những trường hợp cây đâm dương tính phân lập được *P. aeruginosa* ($15,9 \pm 4,7$ ngày), dài hơn 2,945 ngày so với những trường hợp không nhiễm *P. aeruginosa* ($13 \pm 5,1$ ngày) với khoảng tin cậy 95%: 0,113 – 5,776 ngày ($p = 0,042$). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Ko FW. và cộng sự (2004), những trường hợp đợt cấp BPTNMT cây đâm dương tính phân lập được *P. aeruginosa* có liên quan đến thời gian nằm viện dài hơn ($9,1 \pm 3,1$ ngày so với $7,1 \pm 4,2$ ngày; $p = 0,03$) [6]. Hiện nay, tình trạng đề kháng kháng sinh của *P. aeruginosa* ngày càng tăng, *P. aeruginosa* lại là tác nhân đợt cấp BPTNMT thường gặp ở bệnh nhân có mức độ tắc nghẽn nặng, phải nhập viện nhiều lần. Do đó, quá trình điều trị ở những bệnh nhân đợt cấp BPTNMT phân lập được *P. aeruginosa* sẽ kéo dài hơn so với những trường hợp không nhiễm *P. Aeruginosa*.

V. KẾT LUẬN

Trong số bệnh nhân nhập viện vì đợt cấp BPTNMT, tỷ lệ phân lập được vi khuẩn trong đàm và BCAT trong máu cao khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không có DCLP cũ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., et al. (1987), “Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease”, *Ann Intern Med*, 106(2), pp.196-204
2. Bafadhel M., Greening N. J., Harvey-Dunstan T. C., et al. (2016), “Blood eosinophils and outcomes in severe hospitalised exacerbations of COPD”, *Chest*, 150(2), pp.320-328.
3. Bafadhel M., McKenna S., Terry S., et al. (2012), “Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial”, *Am J Respir Crit Care Med*, 186(1), pp.48-55.

4. GOLD (2017), *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. Medical Communication Resources, Inc.
5. Nguyễn Thị Ngọc Hào (2009), Đặc điểm vi khuẩn học trên bệnh nhân nhập viện vì đợt kịch phát cấp tính của BPTNMT, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
6. Ko FW., Lam RK., Li TS, et al. (2005), “Sputum bacteriology in patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and concomitant pneumonia in Hong Kong”, *Intern Med J.*, 35(11), pp. 661-667.
7. Lin S-H., Kuo P-H., Hsueh P-R., et al. (2007), “Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*”, *Respiratory*, 12, pp.81-87.
8. Llor C., Bjerrum L., Munck A., et al. (2013), “Predictors for antibiotic prescribing in patients with exacerbations of COPD in general practice”, *Ther Adv Respir Dis*, 7(3), pp.131-137.
9. Malin Inghammar, Anders Ekbom, Gunnar engstrom (2010), “COPD and the risk of Tuberculosis – a population – based cohort study”, *Plos one*, www.plosone.org
10. Phạm Thị Phương Oanh, Hồ Thị Bích Thủy, Nguyễn Quang Minh (2012), “Khảo sát tình hình nhiễm khuẩn trên bệnh nhân đợt cấp BPTNMT tại khoa A2 bv thống nhất từ 07/2010 đến 07/2011”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 16(1), tr. 254 – 259.
11. Singh D., Edwards L., Tal-Singer R., et al. (2010), “Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study”, *Respir Res*, 11, pp.77.
12. Siva R., Green R.H., Brightling C.E., et al. (2007), “Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial”, *Eur Respir J*, 29(5), pp.906-913.
13. Võ Phạm Minh Thư (2016), *Nghiên cứu mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, nguyên nhân vi sinh, thông khí phổi và các dấu ấn sinh học huyết thanh trong đợt cấp của BPTNMT*, Luận án Tiến sĩ y học, Học viện Quân Y, Hà Nội
14. Vedel-Krogh S., Nielsen S. F., Lange P., et al. (2015), “Blood eosinophils and exacerbations in COPD: the Copenhagen General Population Study”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.
15. Wilson R., Anzueto A., Miravittles M., et al. (2012), “Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results”, *Eur Respir J*, 40(1), pp.17-27.
16. Yakar, Halil Ibrahim, et al. (2017), “The Role of Tuberculosis in COPD”, *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, pp. 323–329.

TỈ LỆ MẮC VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH TẠI TỈNH VĨNH PHÚC

Đặng Văn Khoa¹, Trần Thành Trung¹, Vũ Quang Diễn¹, Đỗ Xuân Hòe¹, Nguyễn Kiến Doanh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: xác định tỷ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại tỉnh Vĩnh Phúc và đánh giá mối liên quan của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính với các yếu tố nguy cơ mắc bệnh. **Đối tượng và phương pháp:** điều tra dịch tễ trên 3.092 người dân có tuổi ≥ 40 tại tỉnh Vĩnh Phúc, xác định được 1.725 đối tượng có nguy cơ mắc bệnh. Khám sàng lọc và đo chức năng hô hấp bằng máy SpiroLab III. Chẩn đoán xác định và giai đoạn bệnh dựa theo GOLD 2018. **Kết quả:** tỉ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính chung tại tỉnh Vĩnh Phúc là 4,17%, ở nam là 6,09 % và nữ là 2,38%; Nguy cơ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cao gấp 2,8 lần ở người hút thuốc, 1,9 lần ở người tiếp xúc với khói thuốc, 1,6 lần ở những người tiếp xúc với bụi và 1,8 lần ở những người tiếp xúc khói than. Không thấy có mối tương quan giữa việc tiếp xúc khói bếp và tiếp xúc ô nhiễm không khí với tỉ lệ mắc. **Kết luận:** tỉ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong cộng đồng dân cư tỉnh Vĩnh Phúc là 4,17%. Hút thuốc, tiếp xúc với bụi hoặc khói than làm tăng nguy cơ mắc bệnh.

Từ khóa: COPD, Vĩnh Phúc.

SUMMARY

PREVALENCE AND RELATED WITH THE RISK FACTORS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN VINH PHUC PROVINCE

Objectives: To determine the incidence of chronic obstructive pulmonary disease in Vinh Phuc province and assess the association of chronic obstructive pulmonary disease with risk factors. **Objects and methods:** Epidemiological investigation on 3,092 people with age ≥ 40 in Vinh Phuc province, identified 1,725 subjects at risk. Screening and respiratory function measured by machine spirolab III. Defined diagnosis and disease phase based on GOLD 2018. **Results:** The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Vinh Phuc province was 4.17%, male: 6.09% and female: 2.38%; The risk of chronic obstructive pulmonary disease is 2.8 times higher in smokers, 1.9 times in people exposed to smoke, 1.6 times in people exposed to dust and 1.8 times in people exposed to coal smoke. There

¹ Bệnh viện 74 TW

Người liên hệ: Đỗ Xuân Hòe, Email: bsdoxuanhoebv74@gmail.com

Ngày nhận bài: 7/6/2019. Ngày phản biện: 28/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 2/7/2019

was no correlation between the exposure of kitchen smoke and air pollution exposure to the incidence. **Conclusion:** The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Vinh Phuc population is 4.17%. Smoking, exposure to dust or coal smoke increases the risk of disease.

Key words: COPD, Vinh Phuc.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ mắc, tỷ lệ tử vong cũng như mức độ tàn phế bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (BPTNMT) ngày càng gia tăng và đang được nhiều nước trên thế giới quan tâm để phòng tránh và điều trị [1].

Mỗi năm khoảng 400.000 người chết vì BPTNMT ở các nước công nghiệp, khoảng 650.000 người chết ở Đông Nam Châu Á. Dự đoán đến năm 2020 tỷ lệ tử vong do BPTNMT sẽ tăng lên đứng thứ 3 và là nguyên nhân thứ 5 trong các bệnh gây nên tàn phế trên toàn thế giới [1].

Ở Việt Nam, BPTNMT cũng có chiều hướng tăng theo xu hướng chung của thế giới. Chủ động sàng lọc BPTNMT ở cộng đồng sẽ giúp phát hiện bệnh ở giai đoạn nhẹ hơn, việc nghiên cứu dịch tễ và các yếu tố nguy cơ của BPTNMT trong cộng đồng là hướng nghiên cứu cần thiết để góp phần đề xuất các biện pháp phòng tránh, quản lý nhằm làm giảm tỷ lệ tử vong, mức độ tàn phế cũng như chi phí điều trị cao do BPTNMT gây nên [1],[2].

Tỉnh Vĩnh Phúc có cả khu công nghiệp, làng nghề truyền thống và nông nghiệp, hiện chỉ có một số nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của BPTNMT điều trị tại các bệnh viện, chưa có nghiên cứu điều tra về tỉ lệ mắc và tìm hiểu các yếu tố nguy cơ liên quan đến BPTNMT trên địa bàn tỉnh.

Chính vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài “Nghiên cứu tỷ lệ mắc và mối liên quan với các yếu tố nguy cơ của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại tỉnh Vĩnh Phúc” nhằm mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn

mạn tính tại tỉnh Vĩnh Phúc

2. Đánh giá mối liên quan của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính với các yếu tố nguy cơ mắc bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Điều tra dịch tễ 3.092 người dân có tuổi ≥ 40 , sống tại tỉnh Vĩnh Phúc dựa trên các điểm nghiên cứu dịch tễ đã được chọn đại diện cho dân số của tỉnh.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Cỡ mẫu: tính theo công thức ước lượng một tỉ lệ trong dân số, n được nhân với 2 để tránh sai số do chọn mẫu chùm. Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn được cỡ mẫu là 3.092 người.

2.2. Chọn mẫu: đối tượng nghiên cứu gồm 3.092 người được lựa chọn ra từ 30 cụm (mỗi cụm tương ứng với 1 xã, phường, thị trấn, gọi chung là xã) từ 137 xã của 9 huyện, thành phố trong tỉnh. Xác định số đối tượng điều tra cho 1 cụm. Mỗi cụm sẽ được điều tra các hộ gia đình theo phương pháp “Cổng tiến cổng” để từ đó tìm ra đủ đối tượng nghiên cứu cho mỗi cụm.

2.3. Các bước tiến hành

- Phỏng vấn 3.092 đối tượng nghiên cứu theo mẫu phiếu điều tra được thiết kế trước, xác định được 1.725 đối tượng có yếu tố nguy cơ mắc BPTNMT.

- Khám lâm sàng, đo chức năng hô hấp bằng máy SpiroLab III cho tất cả các đối tượng nguy cơ.

- Làm test hồi phục phế quản cho những

người có rối loạn thông khí tắc nghẽn. Chẩn đoán xác định khi test phục hồi phế quản âm tính.

2.4. Các tiêu chí nghiên cứu

- Tiêu chuẩn xác định những người có nguy cơ mắc BPTNMT:

+ Có điểm theo câu hỏi tầm soát BPTNMT (IPCRG: International Primary Care Respiratory Group (Nhóm chăm sóc Hô hấp Quốc tế)) từ 18 điểm trở lên.

+ Đun bếp củi/ bếp than: ≥ 30 năm.

+ Tiếp xúc với bụi trên 30 năm (công nhân mỏ, công nhân than, công nhân dệt...).

- Rối loạn thông khí tắc nghẽn: là thuật ngữ chỉ sự tắc nghẽn dòng khí thở ra do co thắt các cơ trơn đường thở, phù nề niêm mạc và tăng tiết

nhầy. Bệnh nhân được xác định rối loạn thông khí tắc nghẽn khi $FEV_1 < 80\%$ và $FEV_1/FVC < 70\%$.

- Rối loạn thông khí hạn chế: là thuật ngữ dùng để chỉ tình trạng giảm khả năng giãn nở, giảm thể tích phổi. Tiêu chuẩn xác định là $FVC < 80\%$ và FEV_1/FVC bình thường hoặc tăng.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT: Biểu hiện rối loạn thông khí tắc nghẽn không hồi phục hoàn toàn sau nghiệm pháp hồi phục phế quản (400 μ g salbutamol phun hít với buồng đệm): chỉ số Gaensler (FEV_1/FVC) $< 70\%$; FEV_1 không tăng hoặc tăng dưới 12% (< 200 ml) sau test phục hồi phế quản...)

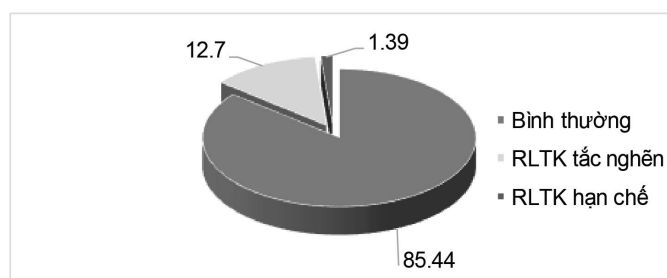
3. Phân tích và xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 19.0.

III. Kết quả nghiên cứu

Bảng 1. Tuổi và giới của đối tượng điều tra

Giới \ Tuổi	Nữ		Nam		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
40 – 49	432	27,0	447	30,0	879	28,4
50 – 59	555	34,7	519	34,8	1074	34,7
60 – 69	347	21,7	322	21,6	669	21,6
≥ 70	266	16,6	204	13,7	470	15,2
Tổng số	1.600	100,0	1.492	100,0	3.092	100,0

Nhận xét: tuổi trung bình của đối tượng điều tra là $58,26 \pm 12,05$ tuổi. Các đối tượng có độ tuổi từ 50 - 59 chiếm tỉ lệ cao nhất (34,7%).



Biểu đồ 1. Kết quả đo chức năng hô hấp của 1.725 đối tượng có nguy cơ

Nhận xét: trong số 1.725 đối tượng có nguy cơ được chúng tôi thực hiện đo chức năng hô hấp, có 1.491 đối tượng có kết quả bình thường, chiếm 86,44%. Có 210 đối tượng rối loạn thông khí tắc nghẽn, chiếm 12,17% và có 24 trường hợp rối loạn thông khí hạn chế (1,39%).

Bảng 2. Số người phát hiện mắc BPTNMT

Giới \ Nhóm	Không bệnh		Có bệnh		Tổng số	
	n	%	n	%	n	%
Nam	752	47,1	91	70,5	882	48,9
Nữ	844	52,9	38	29,5	843	51,1
Tổng số	1.596	100,0	129	100,0	1.725	100,0

Nhận xét: trong số 1.725 người có nguy cơ đến khám, chúng tôi xác định được 129 người mắc BPTNMT, trong đó nam: 91 người, nữ: 38 người.

Bảng 3. Ước tính tỉ lệ mắc BPTNMT trong cộng đồng

Chỉ tiêu		Nam	Nữ	Chung
Số người đến khám	n	752	844	1725
	Số người mắc	91	38	129
	Tỉ lệ mắc bệnh	10,8	4,3	7,5
Số người tham gia điều tra trong cộng đồng		1492	1600	3.092
Ước tính tỉ lệ mắc BPTNMT trong cộng đồng		6,09	2,38	4,17

Nhận xét: trong số 3.092 người được điều tra thuộc 30 điểm nghiên cứu có 1.725 đối tượng có yếu tố nguy cơ và được khám xác định bệnh, qua đó phát hiện được 129 trường hợp mắc BPTNMT (chiếm tỉ lệ 7,5%).

Như vậy, tỉ lệ mắc chung cho cả hai giới tính trong quần thể và trong cộng đồng dân cư trên địa bàn tỉnh là: $T_{\text{chung}} = 129 / 3.092 = 4,17 \%$.

Tương tự như vậy, ta có tỉ lệ ước tính mắc BPTNMT ở nam là: $T_{\text{nam}} = 91 / 1.492 = 6,09 \%$. Tỉ lệ ước tính mắc BPTNMT ở nữ là: $T_{\text{nữ}} = 38 / 1.600 = 2,38\%$.

Bảng 4. Liên quan giữa thuốc lá với BPTNMT

Nhóm	Có BPTNMT		Không BPTNMT		OR	p	95%CI
	n	%	n	%			
Hút thuốc	92	71,3	722	24,4	2,8	0,013	1,5-6,4
Không hút thuốc	37	28,7	2.241	75,6			
Tổng số	129	100,0	2.963	100,0			

Nhận xét: tỉ lệ mắc BPTNMT cao hơn có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có và không hút thuốc. Những người hút thuốc có nguy cơ mắc BPTNMT cao gấp 2,8 lần những người không hút thuốc.

Bảng 5. Liên quan giữa hút thuốc thụ động với BPTNMT

Nhóm	Có BPTNMT		Không BPTNMT		OR	p	95%CI
	n	%	n	%			
Tiếp xúc	81	62,8	942	31,8	1,9	0,029	1,5-4,7
Không tiếp xúc	48	37,2	2.021	68,2			
Tổng số	129	100,0	2.963	100,0			

Nhận xét: tỉ lệ mắc BPTNMT cao hơn có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có và không tiếp xúc với khói thuốc. Những người tiếp xúc với khói thuốc có nguy cơ mắc BPTNMT cao gấp 1,9 lần những người không tiếp xúc với khói thuốc.

Bảng 6. Liên quan giữa tiếp xúc bụi với BPTNMT

Nhóm	Có BPTNMT		Không BPTNMT		OR	p	95%CI
	n	%	n	%			
Tiếp xúc	79	61,2	307	10,4	1,6	0,033	1,2-4,4
Không tiếp xúc	50	38,8	2.656	89,6			
Tổng số	129	100,0	2.963	100,0			

Nhận xét: tỉ lệ mắc BPTNMT cao hơn có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có và không tiếp xúc bụi. Những người tiếp xúc với bụi có nguy cơ mắc BPTNMT cao gấp 1,6 lần những người không tiếp xúc với bụi (OR = 1,6; 95%CI: 1,2 – 4,4).

Bảng 7. Liên quan giữa tiếp xúc khói bếp với BPTNMT

Nhóm	Có BPTNMT		Không BPTNMT		OR	p	95%CI
	n	%	n	%			
Tiếp xúc	48	37,2	938	45,5	0,7	0,355	0,4-3,6
Không tiếp xúc	81	62,8	1.125	54,5			
Tổng số	129	100,0	2.963	100,0			

Nhận xét: trong nghiên cứu chúng tôi chưa thấy có mối tương quan giữa việc tiếp xúc khói bếp với tỉ lệ mắc BPTNMT (OR = 0,7; 95%CI: 0,4 – 3,6).

Bảng 8. Liên quan giữa tiếp xúc khói than với BPTNMT

Nhóm	Có BPTNMT		Không BPTNMT		OR	p	95%CI
	n	%	n	%			
Tiếp xúc	82	63,6	456	15,4	1,8	0,026	1,5-5,2
Không tiếp xúc	47	36,4	2.507	84,6			
Tổng số	129	100,0	2.963	100,0			

Nhận xét: tỉ lệ mắc BPTNMT cao hơn có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có và không tiếp xúc khói than. Những người tiếp xúc với khói than có nguy cơ mắc BPTNMT cao gấp 1,8 lần những người không tiếp xúc (OR = 1,8; 95%CI: 1,5 – 5,2).

Bảng 9. Liên quan giữa nguy cơ ô nhiễm không khí với BPTNMT

Nhóm	Có BPTNMT		Không BPTNMT		OR	p	95%CI
	n	%	n	%			
Tiếp xúc	38	29,5	463	15,6	0,6	0,132	0,3-3,2
Không tiếp xúc	91	70,5	2.500	84,4			
Tổng số	129	100,0	2.963	100,0			

Nhận xét: nghiên cứu chúng tôi chưa thấy có mối tương quan giữa việc tiếp xúc với nguy cơ ô nhiễm không khí với mắc BPTNMT (OR = 0,6; 95%CI: 0,3-3,2).

IV. BÀN LUẬN

1. Về tỉ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính tại tỉnh Vĩnh Phúc

Trong số 3.092 người được điều tra thuộc 30 điểm nghiên cứu có 1.725 đối tượng có yếu tố nguy cơ và được khám xác định bệnh, qua đó phát hiện được 129 trường hợp mắc BPTNMT (7,5%). Tỉ lệ mắc trong quần thể dân cư tại tỉnh Vĩnh Phúc là 4,17%, tỉ lệ mắc BPTNMT ở nam là 6,09 % và ở nữ là 2,38%.

So sánh với các nghiên cứu trong nước, tỷ lệ mắc bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Quỳnh Loan (2002): tỷ lệ mắc BPTNMT ở phường Khương Mai, Hà Nội là 1,57%, tỷ lệ mắc bệnh ở nam là

2,37%, tỷ lệ mắc bệnh ở nữ là 0,36%. [3]. Ngô Quý Châu (2005): tỷ lệ mắc chung cho cả hai giới của dân cư nội thành Hà Nội là 2,0%; nam là 3,4%; nữ là 0,7% [2]. Nhưng so với nghiên cứu về dịch tễ BPTNMT tại thành phố Hải phòng năm 2006, Ngô Quý Châu có kết quả tỷ lệ mắc chung cho cả hai giới là 5,56% trong đó tỷ lệ mắc của nam là 7,91%, của nữ là 3,63% [1]. Kết quả này cao hơn của chúng tôi có thể được giải thích là do mức độ phơi nhiễm thuốc lá của đối tượng điều tra trong nghiên cứu của tác giả cao hơn của chúng tôi.

Jan Zejda (2016), nghiên cứu tiến hành trên 4035 đối tượng từ 40-69 tuổi ở Tây Ban Nha, áp dụng bộ câu hỏi của Cộng đồng than thép châu Âu, kết hợp đo chức năng thông khí phổi và test HPPQ. Chẩn đoán chính xác dựa vào tiêu chuẩn

của ERS kết quả cho thấy tỷ lệ mắc BPTNMT là 9,1%, tỷ lệ mắc ở nam là 14,3%, tỷ lệ mắc ở nữ là 3,9% [8]. Hansel Trevor (2004) nghiên cứu trên 888 đối tượng tuổi >35 nhận thấy tỷ lệ lưu hành của BPTNMT ở Hy Lạp là 8,4%; tỷ lệ bệnh với nam là 11,6% và với nữ là 4,8% [6].

2. Về mối liên quan với các yếu tố nguy cơ mắc bệnh.

Yếu tố thuốc lá: phân tích mối liên quan giữa khói thuốc đến mắc BPTNMT chúng tôi nhận thấy tỉ lệ mắc BPTNMT cao hơn có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có và không hút thuốc. Những người hút thuốc có nguy cơ mắc BPTNMT cao gấp 2,8 lần những người không hút thuốc. Tỉ lệ mắc BPTNMT cao hơn có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có và không tiếp xúc với khói thuốc. Những người tiếp xúc với khói thuốc có nguy cơ mắc BPTNMT cao gấp 1,9 lần những người không tiếp xúc với khói thuốc. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước như Nguyễn Quỳnh Loan (2002): tỷ lệ người hút thuốc lá là 82,4%. Ngô Quý Châu (2006) nhận thấy khói thuốc lá, thuốc láo là yếu tố nguy cơ gây BPTNMT rõ rệt nhất (OR=3,64) [1]. Sobaradillo (2000) nhận thấy tỷ lệ mắc BPTNMT là 9,1%, tuy nhiên tỷ lệ mắc BPTNMT với những người đang hút thuốc lá là 15% (95%CI: 12,8-17,1), với những người đã bỏ hút thuốc lá: 12,8% (95%CI: 10,7-14,8) và với những người hoàn toàn không hút lá là 4,1% (95%CI: 3,3- 5,1). [9]. Fukuchi (2015) nghiên cứu 2343 đối tượng dựa vào kết quả khi phân tích mô hình Logistic cũng nhận xét hút thuốc lá 25-49 bao - năm có nguy cơ mắc BPTNMT gấp 1,9 lần so với người hút < 25 bao- năm (OR=1,92, 95%ci: 1,31-2,75) [5].

Yếu tố khói bếp và khói than: Trong nghiên cứu chúng tôi chưa thấy có mối tương quan giữa việc tiếp xúc khói bếp với tỉ lệ mắc BPTNMT

(OR = 0,7; 95%CI: 0,4 – 3,6). Tuy nhiên qua kết quả nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tỉ lệ mắc BPTNMT cao hơn có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có và không tiếp xúc khói than. Những người tiếp xúc với khói than có nguy cơ mắc BPTNMT cao gấp 1,8 lần những người không tiếp xúc (OR = 1,8; 95%CI: 1,5 – 5,2). Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với Ngô Quý Châu (2006) cũng nhận thấy ảnh hưởng của khói, bụi đến mắc BPTNMT là chưa rõ ràng [1].

Yếu tố tiếp xúc bụi và ô nhiễm không khí: Tỉ lệ mắc BPTNMT cao hơn có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có và không tiếp xúc bụi. Những người tiếp xúc với bụi có nguy cơ mắc BPTNMT cao gấp 1,6 lần những người không tiếp xúc với bụi (OR = 1,6; 95%CI: 1,2 – 4,4). Có 501 người có tiếp xúc với tình trạng không khí bị ô nhiễm, chiếm 16,2 %. Không có sự khác biệt về giới giữa các nhóm ($p > 0,05$). Trong nghiên cứu chúng tôi chưa thấy có mối tương quan giữa việc tiếp xúc ô nhiễm không khí với tỉ lệ mắc BPTNMT (OR = 0,6; 95%CI: 0,3-3,2). Humerfel (2014) nghiên cứu trong cộng đồng nhận thấy tiếp xúc với bụi, khí hoặc tiếp xúc với khói có thể làm tăng thêm nguy cơ BPTNMT [7]. Dickinson (2015) nghiên cứu trên 1230 đối tượng nhận thấy tiếp xúc thường xuyên với bụi sinh học có nguy cơ mắc viêm phế quản mạn (OR 3,19, 95%CI: 1,27-7,97); giãn phế nang (OR 3,18, 95% CI: 1,41-7,13) và BPTNMT (OR 2,70, 95% CI: 1,39-5,23) cao hơn. Không có sự liên quan giữa tiếp xúc bụi vô cơ (OR=1,13, 95%CI: 0.57-2.27) và tiếp xúc khói /khí (OR 1,63, 95%ci: 0,83-3,22) với tỷ lệ mắc BPTNMT [4].

V. KẾT LUẬN

Từ số liệu điều tra tại 30 điểm nghiên cứu trên địa bàn tỉnh Vĩnh Phúc, từ đó phân tích và ước tính số người mắc BPTNMT trên địa bàn tỉnh. Chúng tôi xin có một số kết luận sau:

1. Tỷ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn tại tỉnh Vĩnh Phúc là 4,17 %, trong đó tỷ lệ mắc bệnh phổi tắc nghẽn đối với nam là 6,09%, đối với nữ là 2,38%.

2. Nguy cơ mắc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cao gấp 2,8 lần ở người hút thuốc, 1,9 lần

ở người tiếp xúc với khói thuốc, 1,6 lần ở những người tiếp xúc với bụi và 1,8 lần ở những người tiếp xúc khói than. Không thấy có mối tương quan giữa việc tiếp xúc khói bếp và tiếp xúc ô nhiễm không khí với tỷ lệ mắc BPTNMT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Quý Châu (2006), “Nghiên cứu dịch tễ học bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở một số tỉnh, thành phố khu vực phía Bắc Việt Nam”, *Đề tài Cấp Bộ*.
2. Ngô Quý Châu, Chu Thị Hạnh và cộng sự (2005), “Nghiên cứu dịch tễ học bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính trong dân cư thành phố Hà Nội”, *Báo cáo nghiệm thu đề tài nghiên cứu khoa học cấp bộ*, Bộ Y tế 2005.
3. Nguyễn Quỳnh Loan (2002), “Nghiên cứu dịch tễ lâm sàng BPTNMT tại phường Khương Mai - quận Thanh Xuân - Hà Nội”, *Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Quân Y Hà Nội*.
4. Dickinson J.A., Meaker M., Searle M et al. (2015), “Screening older patients for obstructive airways disease in a semi-rural practice”, *Thorax*, 54, pp. 501-505.
5. Fukuchi Y O. Y., Ishizaki T, Miyamoto T, Shimizu T, Shida T, and Junzaburo Kabe, (2015), “Castro-Calvo R4. Electronic clinical records in primary care for estimating disease burden and management. An example of COPD”, *Gac Sanit*, 29(5), pp. 390-392.
6. Hansel Trevor T a. B. P. J. (2004), “Clinical Aspects of COPD, An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Coposition by the Parthenon publishing Group, Printed and bound by Butler and Tanner Ltd, Frome and London, UK “, pp. 69 - 116.
7. Humerfelt S, Eide G.E, Gulsvik A (2014), “Association of years of occupational quartz exposure with spirometric airflow limitation in Norwegian men aged 30 - 46 year”, *Thorax*, 53, pp. 649 - 655.
8. Jan Zejda G. B. (2016), “Chronic obstructive pulmonary disease in Poland – need fo population-based epidemiological studies”, *Pneumonol Alergol Pol*, 84, pp. 203-204.
9. Sobaradillo V (2000), “Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Pathophysiology and Pathogenesis, Fishman’s pulmonary disease and disorders, 3rd Ed”, *McGraw-Hill, New York*, 1, pp. 659 - 681.

KẾT QUẢ NỘI SOI MÀNG PHỔI TRONG CHẨN ĐOÁN NGUYÊN NHÂN TRÀN DỊCH MÀNG PHỔI DỊCH TIẾT

Cần Thị Hằng¹, Đoàn Thị Phương Lan¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết và nhận xét kết quả nội soi màng phổi trong chẩn đoán nguyên nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết tại Trung tâm Hô Hấp - Bệnh viện Bạch Mai. **Đối tượng:** 50 bệnh nhân được nội soi màng phổi nội khoa tại Trung tâm Hô Hấp - Bệnh viện Bạch Mai. **Phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** tuổi trung bình $48,68 \pm 15,68$. Tỷ lệ nam/nữ: 1,08. Triệu chứng thường gặp: hội chứng ba giảm (100%), đau ngực (94%), khó thở (66%), sốt (40%) gầy sút (30%). Mức độ tràn dịch trên XQ chủ yếu là trung bình - ít (86%). Tràn dịch màng tim 10/50 (20%). Protein dịch màng phổi trung bình $47,74 \pm 9,03$ g/l. Hình ảnh đại thể trên nội soi màng phổi: chủ yếu là nốt nhỏ (42%), hạt nhỏ (32%). Có 48/50 bệnh nhân đã được sinh thiết màng phổi kín không có chẩn đoán đặc hiệu. Tỷ lệ chẩn đoán qua NSMP 36/50 (72%), trong đó có 40% chẩn đoán lao màng phổi, 32% chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến di căn màng phổi. Thời gian lưu sonde trung bình $5,32 \pm 3,09$ ngày. Không có tai biến tử vong. Có 2 trường hợp chảy máu màng phổi, trong đó có 1 ca biến chứng viêm mủ màng phổi. **Kết luận:** Nội soi màng phổi nội khoa là phương pháp có giá trị cao trong chẩn đoán nguyên nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết với tỉ lệ tai biến thấp.

Từ khóa: Nội soi màng phổi, tràn dịch màng phổi.

SUMMARY

THE RESULTS OF MEDICAL THORACOSCOPY IN DIAGNOSING THE CAUSE OF EXUDATIVE PLEURAL EFFUSION AT THE RESPIRATORY CENTER OF BACH MAI HOSPITAL

Objectives: Describe clinical and subclinical characteristics of exudative pleural effusion patients and comment the results of medical thoracoscopy in diagnosing the cause of exudative pleural effusion at the Respiratory Center - Bach Mai Hospital. **Patients:** 50 patients underwent medical thoracoscopy at the Respiratory Center - Bach Mai Hospital. **Method:** Descriptive cross – sectional study. **Results:** Average age of 48.68 ± 15.68 . Male/female: 1.08. Common symptoms: Dullness to percussion, decreased vibration and diminished or delayed expansion (100%), chest pain (94%), dyspnea (66%), fever (40%), lost weight (30%). The level of fluid on XQ is mostly average - less (86%). Pericardial effusion 10/50

¹Trung tâm Hô Hấp – Bệnh viện Bạch Mai

Người liên hệ: Cần Thị Hằng

Ngày nhận bài: 21/5/2019. Ngày phản biện: 19/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 21/6/2019

(20%). Protein of pleural fluid averages 47.74 ± 9.03 g/l. Observed images on pleurocopy are mainly nodules (42%), particles (32%). There were 48/50 patients with closed pleural biopsy without specific diagnosis. The rate of successful diagnosis through thoracoscopy is 36/50 (72%), including 40% of diagnosed pleural TB, and 32% of diagnosed pleural adenocarcinoma. Duration of chest tube is 5.32 ± 3.09 days. There are no mortality. There are 2 cases of pleural bleeding, including 1 case of pleurisy. **Conclusion:** Medical thoracoscopy is a high-value method in diagnosing the cause of pleural effusion with a low rate of complications.

Keywords: *Medical thoracoscopy, pleural effusion.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tràn dịch màng phổi (TDMP) là một hội chứng thường gặp trên lâm sàng. Chẩn đoán xác định TDMP không khó, nhưng chẩn đoán nguyên nhân nhiều khi rất khó khăn. Các nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ TDMP còn chưa chẩn đoán được chiếm khoảng 20% các trường hợp sau khi đã được xét nghiệm dịch màng phổi và sinh thiết màng phổi bằng kim [1]. Tỷ lệ chẩn đoán nguyên nhân TDMP càng cao khi lấy được bệnh phẩm là mô màng phổi. Nội soi màng phổi (NSMP) cho phép quan sát bề mặt lá thành và lá tạng màng phổi đồng thời có thể tiến hành sinh thiết vào các vị trí tổn thương nghi ngờ một cách chính xác. Nhờ đó tỷ lệ chẩn đoán thành công của NSMP trong chẩn đoán nguyên nhân TDMP được tăng lên tới hơn 90% [2].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán TDMP dịch tiết, chưa có chẩn đoán nguyên nhân.

KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết

- Bệnh nhân được NSMP

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Có rối loạn đông máu, rối loạn huyết động.
- Có các bệnh phổi mạn tính có biểu hiện suy hô hấp
- Ho nhiều chưa khống chế được.
- TDMP vách hóa nhiều.
- Bệnh nhân nặng, suy kiệt

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

3. Các bước tiến hành: tất cả các bệnh nhân TDMP được NSMP tại trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2018 đến tháng 5/2019. Các bệnh nhân được nội soi sinh thiết chẩn đoán có hoặc không kết hợp gây dính màng phổi bằng phun mù 10g bột talc.

4. Xử lý và phân tích số liệu: tất cả thông tin và số liệu sẽ được xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

1.1. Đặc điểm về tuổi giới

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới

Giới		Tuổi		
Nam	Nữ	X	min	max
26 (52%)	24 (48%)	48,68 ± 15,68	15	79

Tỷ lệ nam mắc bệnh cao hơn nữ. Nam/nữ = 1,08.

Tuổi trung bình là 48,68 ± 15,68 tuổi, tuổi thấp nhất là 15, tuổi cao nhất là 79.

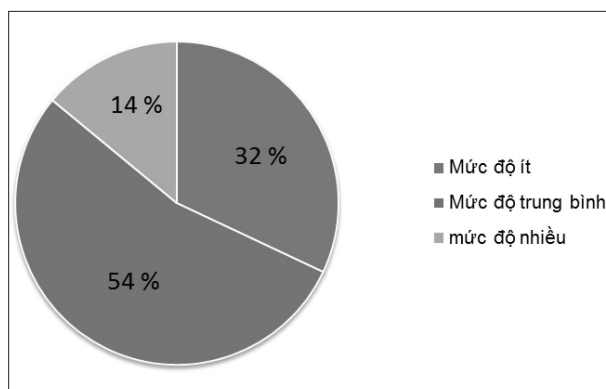
1.2. Triệu chứng lâm sàng bệnh nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết

Triệu chứng cơ năng thường gặp nhất trong TDMP là đau ngực (94%), sau đó là khó thở chiếm 66%, ho máu là triệu chứng ít gặp (2%).

100% bệnh nhân có hội chứng ba giảm trên lâm sàng, ngoài ra có 4/50 (8%) bệnh nhân có hạch ngoại biên.

2. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết

2.1. Mức độ tràn dịch trên XQ



Biểu đồ 1. Mức độ tràn dịch trên XQ

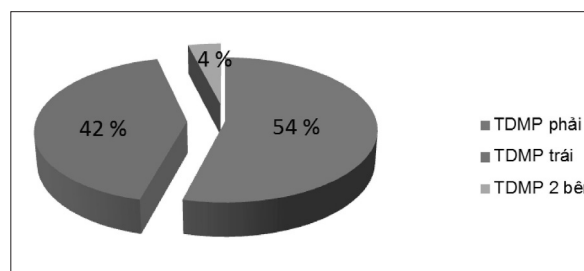
2.2. Đặc điểm dịch màng phổi

Đa số dịch màng phổi màu vàng (82%) và không vách hóa (90%). Protein dịch trung bình 47,74 ± 9,03 g/l.

2.3. Tràn dịch màng tim

Có 10/50 (20%) bệnh nhân tràn dịch màng tim trên siêu âm.

2.4. Tổn thương trên CLVT



Biểu đồ 2. Tràn dịch màng phổi trên CLVT ngực

Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương u phổi kèm theo TDMP trên phim chụp CLVT ngực là 12% (6/50 bệnh nhân), hạch trung thất là 22% (11/50 bệnh nhân)

3. Kết quả nội soi màng phổi

3.1. Kết quả MBH sau nội soi màng phổi

Bảng 2. Kết quả MBH sau NSMP

Kết quả MBH		n	Tỷ lệ %	
Chẩn đoán đặc hiệu	Lao	20	40	72
	UT biểu mô tuyến	16	32	
Viêm không đặc hiệu		13	26	26
Tăng sinh trung biểu mô phản ứng		1	2	2
Tổng		50	100	

3.2. Vị trí tổn thương màng phổi trên nội soi

Trong nghiên cứu của chúng tôi 45/50 bệnh nhân có tổn thương đại thể trên nội soi màng phổi, còn lại 5 bệnh nhân (10%) không thấy tổn thương.

Trong số 45 bệnh nhân có 34 (75,6%) bệnh

nhân tổn thương chỉ ở lá thành màng phổi (bao gồm 14 bệnh nhân tổn thương chỉ ở mặt sườn, 13 bệnh nhân tổn thương cả mặt sườn và mặt hoành, 7 bệnh nhân tổn thương chỉ ở mặt hoành). Còn lại 11/45 (24,4%) bệnh nhân tổn thương cả lá thành và lá tạng màng phổi.

3.3. Đặc điểm tổn thương màng phổi theo nguyên nhân

Bảng 3. Đặc điểm tổn thương đại thể theo nguyên nhân

Tổn thương		U tròn nhẵn	U sùi	Mảng sùi	Nốt nhỏ	Hạt nhỏ rải rác	Dày - mảng fibrin	Xung huyết màng phổi
Lao (n= 20)	n	0	3	0	9	8	5	0
	%	0	15	0	45	40	25	0
Ung thư (n= 16)	n	1	8	4	8	2	5	2
	%	6,2	50	25	50	12,5	31,2	12,5

3.4. Thời gian lưu sonde

Trung bình là $5,32 \pm 3,09$ ngày

Thời gian lưu sonde ở bệnh nhân gây dính màng phổi: $5,71 \pm 3,56$ ngày

Thời gian lưu sonde ở bệnh nhân không gây dính màng phổi $5,16 \pm 2,93$ ngày

3.5. Biến chứng của nội soi màng phổi

Không gặp một trường hợp tai biến nghiêm trọng nào sau NSMP như tử vong. Có 2 trường hợp chảy máu màng phổi, trong đó có 1 ca biến chứng viêm mũ màng phổi.

III. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng hay gặp là đau ngực (94%), khó thở (66%) và hội chứng ba giảm (100%). Các triệu chứng khác là ho khan (42%), ho đờm (34%), sốt (40%) và gầy sút (30%). Kết quả nghiên cứu phù hợp với ghi nhận trong y văn về triệu chứng lâm sàng nổi bật của TDMP là đau ngực và khó thở. Nguyên nhân gây ra triệu chứng

khó thở, đau ngực là do sự xuất hiện của dịch trong khoang màng phổi gây ra đè ép vào màng phổi lá thành, lá tạng, các cấu trúc trong trung thất, tim...

2. Đặc điểm cận lâm sàng

- **XQ**: Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy mức độ tràn dịch màng phổi trên XQ chủ yếu là vừa – ít: chiếm 86%. Kết quả này cũng giống với đa số các tác giả. Hoàng Anh Đức (2015) ghi nhận được 24% dịch nhiều, đa số còn lại tràn dịch mức độ vừa – ít (76%) [3]. Như vậy các nghiên cứu đều có điểm chung đều cho thấy mức độ tràn dịch vừa - ít chiếm đa số.

- **CLVT**: Trong nghiên cứu của chúng tôi, các tổn thương kèm theo quan sát thấy trên phim chụp CLVT ngực gồm: u phổi 12% (6/50 bệnh nhân), hạch trung thất 22% (11/50 bệnh nhân). Các tổn thương kèm theo có liên quan đến căn nguyên gây TDMP, bệnh nhân có tổn thương u phổi kèm theo TDMP trên phim CLVT đều có kết quả MBH là ung thư di căn màng phổi. Trong khi đó 11/50 bệnh nhân có hạch trung thất thì 4 trường hợp được xác định là ung thư biểu mô tuyến di căn màng phổi,

4 trường hợp là TDMP do lao, 3 trường hợp viêm không đặc hiệu. Sự xuất hiện hạch trung thất ở đây có thể trong bệnh cảnh ung thư hoặc viêm hạch do lao. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Hoàng Anh Đức (2015), nghiên cứu trên 25 bệnh nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết chưa rõ nguyên nhân thấy có 100% bệnh nhân (7/7) có u phổi trên CLVT được chẩn đoán là ung thư di căn màng phổi [3].

- Đặc điểm dịch màng phổi:

DMP qua chọc hút bằng kim trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là màu vàng (82%). Nồng độ protein trung bình của DMP là $47,74 \pm 9,03$ g/l. Kết quả này liên quan đến tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân trong nghiên cứu, do việc lựa chọn các bệnh nhân TDMP dịch tiết vào nghiên cứu.

3. Kết quả nội soi màng phổi

3.1. Kết quả MBH nội soi sinh thiết màng phổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ chẩn đoán xác định nguyên nhân gây TDMP qua nội soi sinh thiết màng phổi đạt 72%. Trong đó nguyên nhân gặp chủ yếu là viêm do lao (40%), ung thư biểu mô tuyến di căn màng phổi (32%). Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ chẩn đoán được nguyên nhân TDMP tương tự với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Lê Nhật Minh (2008), khi nghiên cứu trên 36 bệnh nhân tràn dịch màng phổi chưa rõ nguyên nhân, kết quả cho thấy hiệu quả chẩn đoán của nội soi màng phổi là 72,2% [4].

3.2. Đặc điểm tổn thương màng phổi trên NSMP

Vị trí tổn thương trên NSMP

Tổn thương màng phổi quan sát trên nội soi màng phổi chủ yếu là màng phổi mặt sườn 38/45 (bao gồm 13 bệnh nhân tổn thương lá thành cả mặt sườn và mặt hoành, 11 bệnh nhân tổn thương cả lá tạng và 14 bệnh nhân tổn thương chỉ mặt sườn)

sau đó là màng phổi hoành 20/45 (44,4%) (bao gồm 7 bệnh nhân chỉ tổn thương mặt hoành và 13 bệnh nhân tổn thương lá thành cả mặt sườn và mặt hoành).

Trong số 11 bệnh nhân có tổn thương màng phổi cả lá thành và lá tạng có 6 bệnh nhân được chẩn đoán lao màng phổi, 4 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô di căn màng phổi, 1 bệnh nhân không rõ chẩn đoán nguyên nhân tràn dịch màng phổi. 100% (4/4) bệnh nhân tổn thương toàn bộ khoang màng phổi kết quả mô bệnh học đều là tổn thương ung thư di căn màng phổi. Trong 5 bệnh nhân không thấy tổn thương đại thể trên nội soi màng phổi, sinh thiết qua nội soi kết quả có 2 bệnh nhân có mô bệnh học là lao màng phổi, còn lại mô bệnh học là tổn thương viêm không đặc hiệu.

Theo nghiên cứu của Ngô Quý Châu và Nguyễn Vũ Hoàng Việt (2011), vị trí tổn thương hay gặp nhất trên NSMP ở bệnh nhân TDMP ác tính là màng phổi sườn (50,58%), màng phổi hoành (24,1%), màng phổi trung thất (24,1%) [5]. Sự khác biệt này là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân TDMP dịch tiết chứ không chỉ là TDMP ác tính. Khác so với nghiên cứu của Vũ Khắc Đại và cộng sự (2016) trên 130 bệnh nhân cho thấy tổn thương màng phổi lá thành và lá tạng lan tỏa gặp trong ung thư là nhiều hơn 13/70 bệnh nhân so với tổn thương do lao là 1/18 bệnh nhân. Tuy nhiên sự khác biệt trong nghiên cứu trên không có ý nghĩa thống kê $p > 0.05$ [6].

Hình ảnh đại thể tổn thương màng phổi

Trên các bệnh nhân TDMP do lao hay gặp tổn thương hạt nhỏ rải rác (40%), và fibrin – dây chằng màng phổi (25%). Tuy nhiên, tổn thương trong lao khá đa dạng. Trong số 20 bệnh nhân được chẩn đoán lao màng phổi có 45% tổn thương là nốt nhỏ và 15% u sùi. Còn trên các bệnh nhân TDMP do ung thư, các tổn thương hay gặp nhất là các tổn

thương sùi (50%), tổn thương nốt (50%), mảng sùi (25%), nhưng cũng có 31,2% TDMP do ung thư có tổn thương fibrin – dây chằng màng phổi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không tương đồng hoàn toàn với kết quả nghiên cứu của Jiang S.J và cộng sự (2013) trên 2038 bệnh nhân cho thấy tổn thương hay gặp ở TDMP do ung thư là các tổn thương nốt với kích thước đa dạng. Trong khi đó các tổn thương hay gặp trong TDMP do lao là xung huyết màng phổi, hạt nhỏ rải rác và fibrin – dây chằng màng phổi [7].

3.3. Thời gian lưu sonde dẫn lưu sau NSMP

Thời gian lưu sonde dẫn lưu sau NSMP trong nghiên cứu của chúng tôi là $5,32 \pm 3,09$ ngày. Thời gian lưu sonde ở nhóm có gây dính màng phổi cao hơn nhóm có gây dính màng phổi ($5,71 \pm 3,56$ so với $5,16 \pm 2,93$ ngày). Thời gian lưu sonde dẫn lưu sau NSMP có thể kéo dài nếu có tai biến sau NSMP như tràn TKMP hay chảy máu màng phổi. Bên cạnh đó trong những trường hợp TDMPAT dịch tái phát nhanh nếu như không được gây dính khi NSMP sẽ làm kéo dài thời gian lưu sonde dẫn lưu sau NSMP. Theo nghiên cứu của Lee, P và cộng sự (2007) thời gian lưu sonde ở các bệnh nhân NSMP chẩn đoán là 1 và 2 ngày còn ở các bệnh nhân có gây dính màng phổi là 3 ngày [8].

3.4. Tai biến của NSMP

Các tai biến nặng của nội soi màng phổi có thể gặp tử vong, TKMP, chảy máu màng phổi. Theo Loddenkemper R, biến chứng TKMP là dưới 0,1%, biến chứng chảy máu màng phổi và biến chứng tử vong trong NSMP là dưới 0,01% [2]. Trong 50 bệnh nhân nghiên cứu, không có trường

hợp tai biến tử vong. Có 2 trường hợp chảy máu màng phổi (4%), 1 ca trong số đó cần can thiệp ngoại khoa và nhiễm trùng khoang màng phổi sau đó, 1 ca theo dõi lâm sàng và bệnh nhân ổn định sau 1 tuần. Cả 2 bệnh nhân có bệnh nền là bệnh lý ác tính, do đó, có những rối loạn đông máu tiềm tàng trước khi nội soi không phát hiện được. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên của Haridas và cộng sự (2014) so sánh giá trị chẩn đoán của NSMP và STMP kín trên 48 bệnh nhân đã cho thấy tỷ lệ chẩn đoán thành công căn nguyên TDMP của NSMP là 86,2 % so với 62,1% của STMP kín. Tỷ lệ biến chứng của NSMP là 10,3 % thấp hơn của STMP kín 17,2% [9].

Kết quả trên cho thấy NSMP là một kỹ thuật an toàn với tỷ lệ tai biến thấp.

IV. KẾT LUẬN

Tuổi trung bình 48,68. Tỷ lệ nam/nữ gần như nhau. Triệu chứng thường gặp: hội chứng ba giảm, đau ngực, khó thở. Mức độ tràn dịch trên XQ chủ yếu là trung bình - ít (86%). 20% bệnh nhân có tràn dịch màng tim. Protein dịch trung bình 47,74. Hình ảnh đại thể quan sát trên nội soi màng phổi chủ yếu là nốt nhỏ (42%), hạt nhỏ (32%). Tỷ lệ chẩn đoán đặc hiệu qua NSMP 36/50 (72%), trong đó có 40% chẩn đoán lao màng phổi, 32% chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến di căn màng phổi. Thời gian lưu sonde trung bình 5,32 ngày. Có 2 trường hợp (4%) chảy máu màng phổi, trong đó có 1 ca biến chứng viêm mũ màng phổi.

Nội soi màng phổi nội khoa là phương pháp có giá trị cao trong chẩn đoán nguyên nhân tràn dịch màng phổi dịch tiết với tỉ lệ tai biến thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Light R.W. (2002). Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med*, 346(25), 1971-7.
2. Loddenkemper R. (1998). Thoracoscopy--state of the art. *Eur Respir J*, 11(1), 213-21.

3. Hoàng Anh Đức (2015). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả nội soi màng phổi trong chẩn đoán căn nguyên tràn dịch màng phổi dịch tiết tại trung tâm Hô hấp bệnh viện Bạch Mai. *Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Đại học Y Hà Nội.*
4. Nguyễn Lê Nhật Minh (2008). *Nghiên cứu kết quả nội soi màng phổi ống mềm trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi chưa rõ nguyên nhân.* Việt Nam.
5. Ngô Quý Châu, Nguyễn Vũ Hoàng Việt (2011). *Vai trò của nội soi màng phổi trong chẩn đoán TDMP ác tính,* Trường Đại Học Y Hà Nội. Hà Nội.
6. Vũ Khắc Đại và cộng sự (2016). *Nghiên cứu vai trò của nội soi màng phổi ống mềm trong chẩn đoán nguyên nhân tràn dịch màng phổi. Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội. Hà Nội.*
7. Jiang S.J., Mu X.Y., Zhang S. et al (2013). [The diagnostic value of medical thoracoscopy for unexplained pleural effusion]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 36(5), 337-40.
8. Lee P., Hsu A., Lo C. et al (2007). Prospective evaluation of flex-rigid pleuroscopy for indeterminate pleural effusion: accuracy, safety and outcome. *Respirology*, 12(6), 881-6.
9. Haridas N., K P.S., T P.R. et al (2014). Medical Thoracoscopy vs Closed Pleural Biopsy in Pleural Effusions: A Randomized Controlled Study. *J Clin Diagn Res*, 8(5), MC01-4.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NẤM PHỔI XÂM LẤN TẠI TRUNG TÂM HÔ HẤP- BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Thị Như Quỳnh¹, Chu Thị Hạnh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nấm phổi xâm lấn điều trị tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai. 2. Nhận xét kết quả điều trị của bệnh nhân nấm phổi xâm lấn điều trị tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai. **Đối tượng:** 50 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô Hấp- Bệnh viện Bạch Mai. **Phương pháp:** nghiên cứu hồi cứu- tiến cứu, mô tả chùm, ca bệnh. **Kết quả:** tỉ lệ nam/nữ 2,1:1, độ tuổi trung bình là $52,7 \pm 14,6$. Triệu chứng lâm sàng thường gặp: sốt (54%), ho đờm (58%), rale ẩm, rale nổ (64%). Hình ảnh CLVT: tổn thương hang (46%), đông đặc (49%), quầng sáng (22%). Tỉ lệ các loài nấm: *Aspergillus* spp 72%, *Cryptococcus* spp 16%, *Candida* spp 2%, có 3% bệnh nhân không định danh được loài nấm. Phân loại chẩn đoán: chắc chắn 44%, nhiều khả năng 50%, có thể 6%. Có 96% bệnh nhân điều trị thuốc chống nấm. Tỉ lệ tử vong sau 12 tuần là 31,25%. **Kết luận:** nấm phổi xâm lấn có đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng không đặc hiệu, các xét nghiệm chẩn đoán nấm hiện tại ở Việt Nam còn hạn chế do đó hiệu quả điều trị không cao.

Từ khóa: nấm phổi xâm lấn

SUMMARY

CLINICAL, SUBCLINICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT OUTCOMES OF INVASIVE PULMONARY FUNGAL INJECTION AT RESPIRATORY CENTER- BACH MAI HOSPITAL

Objective: 1. Describe clinical, subclinical characteristics of invasive pulmonary fungal injection at Respiratory center - Bach Mai hospital. 2. Comment treatment outcomes of invasive pulmonary fungal injection at Respiratory center - Bach Mai hospital. **Subjects:** 50 invasive pulmonary fungal injection patients were diagnosed to Respiratory center of Bach Mai hospital **Method:** retrospective research - study, describe beams, cases. **Results:** Male/female 2,125: 1, average age 52.7 ± 14.628 . Clinical symptoms are: fever (54%), sputum cough (58%), crackles (64%). Computerized tomography images often show cavernous lesions (46%), solidification (49%), halos (22%). Rate of fungal species:

¹ Đại học Y Hà Nội, ²Trung tâm Hô hấp-Bệnh viện Bạch Mai

Người liên hệ: Nguyễn Thị Như Quỳnh, Email: ntnquynh.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 4/6/2019. Ngày phản biện: 21/6/2019. Ngày chấp nhận đăng: 24/6/2019

Aspergillus spp 72%, *Cryptococcus* spp 16%, *Candida* spp 2%, 3% of patients do not identify fungal species. Diagnostic classification: 44% certain, 50% more likely, 6% possible. There were 96% of patients were treated with antifungal drugs. The mortality rate after 12 weeks is 31.25%. **Conclusions:** Invasive pulmonary fungal infection have nonspecific clinical and subclinical characteristics, current fungal diagnostic tests and drugs in Vietnam are limited, so the therapeutic effect is not as expected.

Keys: invasive pulmonary fungal infection, invasive lung fungal (ILF)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm xâm lấn là một bệnh lý nhiễm trùng nặng có tỉ lệ tử vong cao, thường gặp trên nền bệnh nhân suy giảm miễn dịch, chủ yếu là nấm phổi xâm lấn và nhiễm nấm máu.

Trên thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng, tỉ lệ nhiễm nấm phổi xâm lấn có xu hướng gia tăng trong 20 năm gần đây do tăng quần thể có nguy cơ nhiễm nấm. Theo Mitsutosh Kurosawa và cộng sự (2012, n=2821) nghiên cứu trên 2821 bệnh nhân bệnh lý huyết học ác tính, có 38/2821 (1,3%) bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm nấm xâm lấn, trong đó 21/38 (55,26%) bệnh nhân nhiễm nấm phổi xâm lấn [1]. Theo Chien-Yuan Chen và cộng sự (2018, n=2083) nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân bệnh lý huyết học ác tính tại Đài Loan từ 2008-2013, có 236/2083 (11,33%) bệnh nhân nhiễm nấm phổi xâm lấn. Tỉ lệ nhiễm nấm phổi xâm lấn ở bệnh nhân huyết học là 5.9 mỗi 100 bệnh nhân/ năm [2].

Nấm phổi xâm lấn là mối quan tâm mới đáng lo ngại trong thực hành lâm sàng do bệnh thường chẩn đoán muộn và tỉ lệ tử vong cao. Theo Pagano và cộng sự đánh giá tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong của nấm phổi xâm lấn ở bệnh nhân leukemia cấp trong 2 nghiên cứu đa trung tâm trong 2 giai đoạn liên tiếp 1987-1998 và 1999-2000 cho thấy tỉ lệ tử vong lần lượt là 40% và 38,5% [3]. Tuy nhiên hiện nay ở Việt Nam tài liệu và đề tài nghiên cứu về nấm phổi xâm lấn còn rất hạn chế. Do đó chúng tôi thực đề tài này với 2 mục tiêu chính:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nấm phổi xâm lấn điều trị tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 9 năm 2018.

2. Nhận xét kết quả điều trị của bệnh nhân nấm phổi xâm lấn điều trị tại Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 9 năm 2018.

II. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm nấm phổi xâm lấn điều trị tại Trung tâm Hô hấp- Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 9 năm 2018.

1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân hồi cứu: tất cả bệnh nhân được chẩn đoán Nấm phổi xâm lấn trong hồ sơ bệnh án, có đầy đủ thông tin bệnh án.

- Bệnh nhân tiền cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán nấm phổi xâm lấn thuộc 1 trong 3 nhóm: chắc chắn (proven), nhiều khả năng (probable), có thể (possible) theo tiêu chuẩn EORTC/MSG [4] và đồng ý tham gia nghiên cứu.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán nấm phổi xâm lấn theo EORTC/MSG

- Chẩn đoán u nấm phổi.

- Bệnh nhân có xét nghiệm nuôi cấy bệnh

phẩm đường hô hấp dưới ra nấm nhưng không có yếu tố cơ địa, triệu chứng lâm sàng và/ hoặc tổn thương trên phim cắt lớp vi tính.

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu với bệnh nhân tiến cứu.

- Hồ sơ bệnh án lưu trữ không có đầy đủ thông tin.

*** Định nghĩa về các tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị:** tác dụng phụ lên thận được định nghĩa là tăng 50% nồng độ creatinin máu so với nồng độ nền (độc tính thận) hoặc thiếu niệu với lượng nước tiểu < 1ml/kg/ngày. Tác dụng phụ lên gan (nhiễm độc gan) được định nghĩa là tăng 100% nồng độ transaminase huyết thanh, đặc biệt alanine transaminase (ALT) so với nồng độ cơ bản. Hạ kali máu được chẩn đoán khi nồng độ kali huyết thanh < 3 mmol/l. Giảm tiểu cầu được chẩn đoán khi số lượng tiểu cầu < 100.10⁹/L

2. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu, tiến cứu, mô tả chùm, ca bệnh

3. Phương pháp thu thập số liệu: theo mẫu bệnh án nghiên cứu

4. Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Hồi cứu: + Lấy danh sách bệnh nhân chẩn đoán và điều trị nấm phổi từ hồ sơ hội chẩn liên

viện từ tháng 1/2015 đến tháng 10/2017 và bệnh án có mã lưu trữ B44. Loại bệnh án không thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.

+ Thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Tiến cứu: BN có cơ địa nhiễm nấm phổi xâm lấn => khám lâm sàng, ghi các xét nghiệm CLS (soi tươi, nuôi cấy, cắt lớp vi tính, nội soi phế quản, giải phẫu bệnh) => chẩn đoán xác định => điều trị, theo dõi trong điều trị => lấy số liệu theo bệnh án nghiên cứu => liên lạc bệnh nhân sau 6 tuần, 12 tuần, 6 tháng, hiện tại => hoàn thành bệnh án nghiên cứu.

5. Xử lý số liệu: số liệu được thu thập, nhập, làm sạch và xử lý trên phần mềm SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp- Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2015 đến tháng 9/2018.

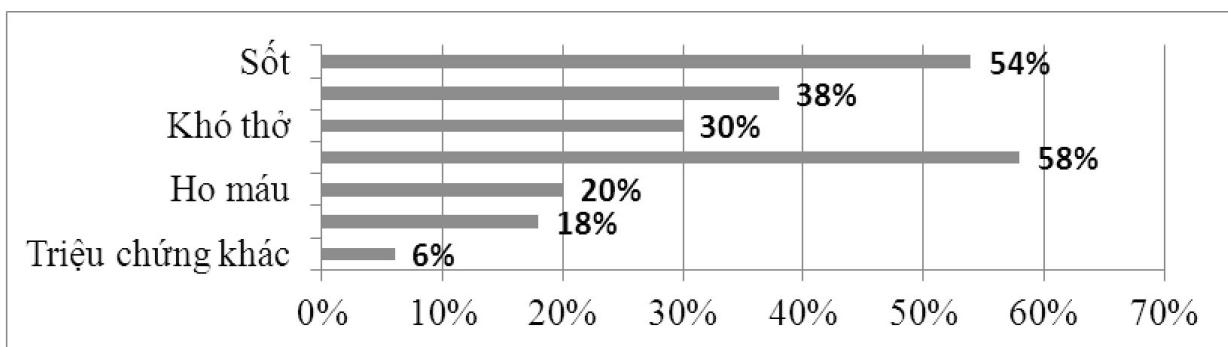
1.1. Đặc điểm phân bố tuổi và giới

- Tỷ lệ nam/nữ là 34/16 (2,1/1)

- Tuổi trung bình: $X \pm SD$: 52,7 $\pm$ 14,628.

Bệnh nhân nhiều tuổi nhất 77. Bệnh nhân ít tuổi nhất 17 tuổi.

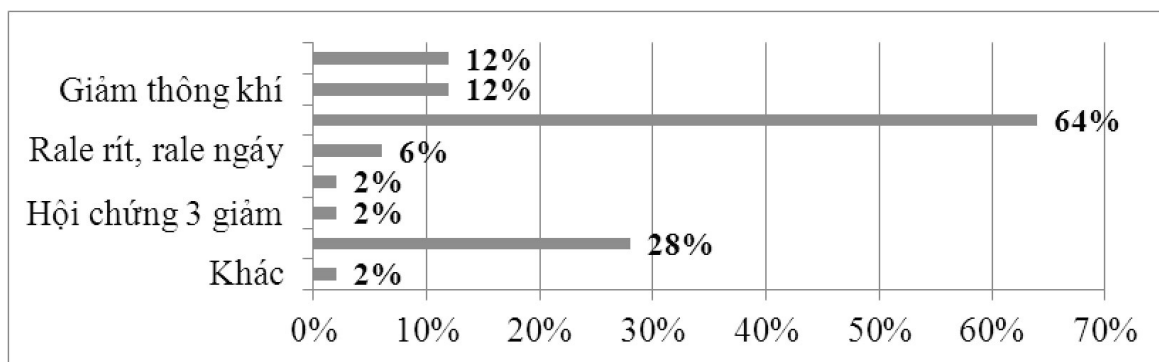
1.2. Triệu chứng cơ năng



Biểu đồ 1. Triệu chứng cơ năng nấm phổi xâm lấn (n=50)

Triệu chứng cơ năng thường gặp gồm: ho đờm, sốt, đau ngực kiểu màng phổi, khó thở...

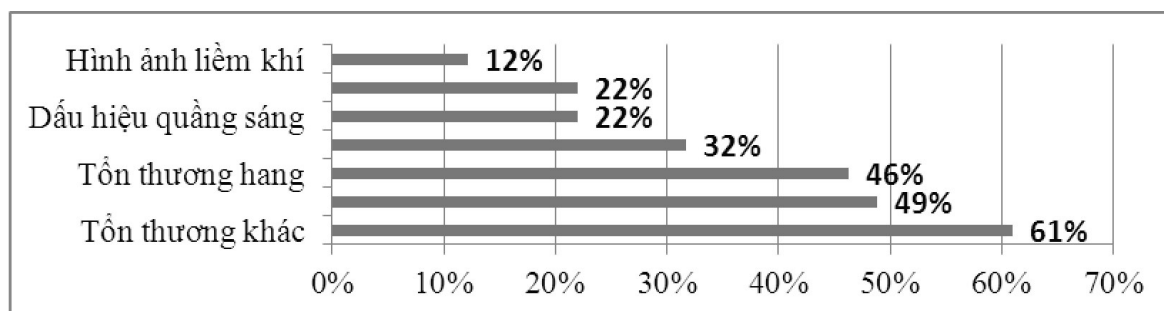
1.3. Triệu chứng hô hấp



Biểu đồ 2. Triệu chứng hô hấp bệnh nhân nấm phổi xâm lấn (n=50)

Triệu chứng thường gặp nhất là rale ẩm, rale nổ (64%). Có 12% bệnh nhân có suy hô hấp và 28% bệnh nhân khám hô hấp bình thường.

1.4. Cắt lớp vi tính



Biểu đồ 3. Hình ảnh trên phim CLVT trước điều trị (n=41)

Ba hình ảnh đặc hiệu trên cắt lớp vi tính theo tiêu chuẩn chẩn đoán gồm: tổn thương đồng đặc có quang sáng (22%), liềm khí (12%), tổn thương hang (46%).

1.5. Xét nghiệm vi sinh

Bảng 1. Xét nghiệm vi sinh tìm nấm (n= 50)

		Âm tính		Dương tính	
		n	%	n	%
Soi tươi tìm nấm	Đờm (n=24)	16	66.67	8	33.33
	Dịch phế quản (n=38)	36	94.74	2	5.26
	Dịch màng phổi (n=6)	4	66.67	2	33.33
Nuôi cấy và định danh vi khuẩn, vi nấm	Đờm (n=32)	23	71.88	9	28.12
	Dịch phế quản (n=38)	28	73.68	10	26.32
	Dịch màng phổi (n=6)	4	66.67	2	33.33

- Trong số 50 bệnh nhân, có 45/50 (90%) bệnh nhân có ít nhất 1 xét nghiệm vi sinh bệnh phẩm đường hô hấp dưới (soi tươi tìm nấm, vi

khuẩn nuôi cấy và định danh, vi nấm nuôi cấy và định danh), trong đó 18/45 (40%) bệnh nhân có ít nhất một xét nghiệm vi sinh dương tính.

Bảng 2. Vi khuẩn học nấm phổi xâm lấn (n=50)

	Số bệnh nhân (n)	Tỉ lệ (%)
<i>Aspergillus spp</i>	19	38
<i>Aspergillus fumigatus</i>	14	28
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Candida albican</i>	1	2
<i>Cryptococcus neoforman</i>	7	14
<i>Aspergillus + Candida</i>	2	4
Sợi nấm	3	6
Không có vi nấm	3	6

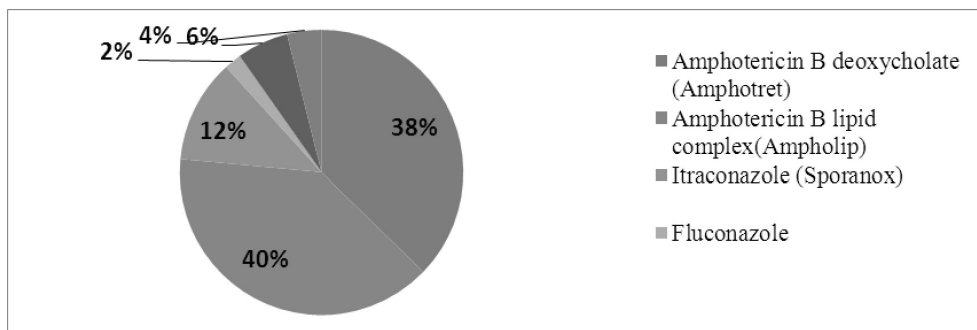
- Trong 50 bệnh nhân nấm phổi xâm lấn, chỉ có 25/50 (50%) bệnh nhân định danh được nấm đến loài, 3/50 (6%) bệnh nhân chỉ thấy có hình ảnh sợi nấm chia nhánh, không định danh được loài. Trong đó thường gặp nhất là *Aspergillus* với 34/50 (68%).

1.6. Phân loại chẩn đoán

Trong 50 bệnh nhân chẩn đoán nấm phổi xâm lấn, nhóm nhiều khả năng nhiễm nấm phổi xâm lấn chiếm tỉ lệ cao nhất 50%. Theo sau là nhóm chắc chắn 44%, có thể nhiễm nấm xâm lấn 6%.

2. Nhận xét kết quả điều trị nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp- Bệnh viện Bạch Mai

2.1. Lựa chọn khởi đầu điều trị thuốc chống nấm



Biểu đồ 4. Lựa chọn khởi đầu điều trị thuốc chống nấm (n=50)

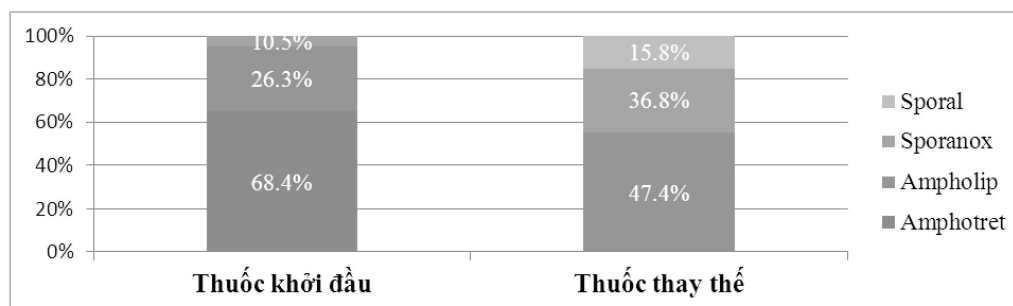
- Trong 50 bệnh nhân chẩn đoán nấm phổi xâm lấn, có 48/50 (96%) bệnh nhân điều trị thuốc chống nấm, 2/50 (4%) bệnh nhân không điều trị (do suy hô hấp và xơ gan nặng). Trong đó lựa chọn khởi đầu bằng nhóm Polyenes (Amphotret

và Ampholip) chiếm tỉ lệ cao nhất 78%.

- Trong số 48 bệnh nhân, có 29 bệnh nhân điều trị liên tục, 19 bệnh nhân phải thay thế thuốc. Trong 19 bệnh nhân thay thế thuốc, lí do thay thế thường gặp gồm: độc tính thận (suy thận cấp hoặc

suy thận tăng lên trong quá trình điều trị) 58%; phản ứng truyền thuốc (sốt, rét run, tụt áp, buồn

nôn, nôn nhiều...) 32%, lâm sàng không cải thiện 5%, khác 5%.



Biểu đồ 5. Biểu đồ thuốc lựa chọn khởi đầu và thuốc thay thế ở nhóm bệnh nhân phải thay thế thuốc (n=19)

- Trong nhóm thay thế thuốc, thuốc lựa chọn ban đầu nhiều nhất là Amphotret 68,4% và nhóm thuốc được lựa chọn để thay thế nhiều nhất là Ampholip 47,4%.

2.2. Kết quả lâm sàng ra viện

- Trong số 50 bệnh nhân điều trị nấm phổi

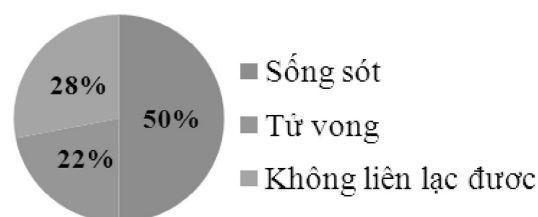
xâm lấn, có 25/50 (50%) bệnh nhân ra viện dùng thuốc chống nấm đường uống theo đơn; 10/50 (20%) bệnh nhân chuyển chuyên khoa ngoại phẫu thuật cắt u nấm/ thùy phổi tổn thương; 7/50 (14%) bệnh nhân chuyển tuyến chuyên khoa hoặc tuyến dưới điều trị tiếp; 8/50 (16%) bệnh nhân nặng về.

2.3. Đánh giá đáp ứng điều trị

Bảng 3. Đáp ứng điều trị của bệnh nhân lần lượt sau 6 tuần và 12 tuần (loại trừ những bệnh nhân không liên lạc được)

	Sau 6 tuần (n=36)		Sau 12 tuần (n=32)	
	n	%	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	1	2.78	7	21.87
Đáp ứng 1 phần	0	0	6	18.75
Đáp ứng ổn định	25	69.44	8	25
Bệnh nấm tiến triển	1	2.78	1	3.13
Tử vong	9	25	10	31.25

Ta thấy tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn và tỉ lệ đáp ứng 1 phần sau 12 tuần cao hơn 6 tuần. có 1 bệnh nhân sau 6 tuần đáp ứng ổn định nhưng phát triển thành bệnh nấm tiến triển sau 12 tuần, 1 bệnh nhân đáp ứng 1 phần sau 6 tuần nhưng tử vong sau 12 tuần (tử vong do nguyên nhân khác, không phải do bệnh nấm tiến triển).



Biểu đồ 6. Kết quả bệnh nhân nấm phổi hiện tại (ít nhất sau 6 tháng) (n=50)

- Tính đến hiện tại (ít nhất sau 6 tháng điều trị), có 36/50 (72%) bệnh nhân liên lạc được và đánh giá tỉ lệ tử vong. Tỉ lệ bệnh nhân sống sót chiếm tỉ lệ cao nhất với 25/50 (50%) bệnh nhân, có 11/50 (22%) bệnh nhân tử vong.

IV. BÀN LUẬN

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng Nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp- Bệnh viện Bạch Mai

- Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Trong 50 bệnh nhân nghiên cứu, tỉ lệ bệnh nhân nam và nữ tương ứng là 68% và 32%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0.015$). Độ tuổi trung bình nhóm nghiên cứu $X \pm SD$: 52.7 ± 14.628 , trong đó bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 17 tuổi, bệnh nhân nhiều tuổi nhất là 77 tuổi. Tỉ lệ này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới. Theo Đặng Hoàng Giang (2011, $n=30$), tỉ lệ mắc bệnh của nam là 56.7%, nữ 43.3%; độ tuổi trung bình 44.37 ± 16.07 , bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 16 tuổi, lớn tuổi nhất là 79 tuổi [6]. Theo Ana I.Aller-Garcia và cộng sự (2014, $n=23$), nam chiếm tỉ lệ 73.9%, nữ 26.1%; tuổi TB: $X \pm SD$: 57 (18-81) [7].

- Triệu chứng cơ năng và thực thể tại phổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi ($n=50$), ho đờm 58%, sốt 54%, đau ngực 38%, ho máu 20%, khó thở 30%, ho khan 18%, các tỉ lệ này cũng tương đương với nghiên cứu của Ana I.Aller-Garcia và cộng sự (2017, $n=23$), sốt 52.17%, khó thở 78.26%, ho 43.48%, ho máu 26.08% [7]. Triệu chứng của nấm phổi xâm lấn thường không đặc hiệu, giống các bệnh nhiễm trùng khác tại phổi, do đó bệnh thường chẩn đoán muộn.

- Cắt lớp vi tính

Tổn thương trên CLVT thường không đặc hiệu, trong đó nhóm hình ảnh khác chiếm tỉ lệ cao nhất (61%) gồm: tràn dịch màng phổi, tràn

khí màng phổi, áp xe, xẹp phổi... Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác các nghiên cứu khác trên Thế giới có thể lí giải do đối tượng nghiên cứu đa dạng về bệnh nền, thời gian chẩn đoán, thời gian chụp phim.

- Xét nghiệm vi sinh tìm nấm

Xét nghiệm soi tươi, nhuộm soi tìm nấm là xét nghiệm đơn giản nhất để phát hiện nấm, độ nhạy và độ đặc hiệu thấp do đó bỏ sót một tỷ lệ khá lớn (20-40%) các trường hợp bị bệnh. Xét nghiệm nuôi cấy, tỉ lệ dương tính bệnh phẩm đờm và dịch phế quản trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 9/32 (28.12%) và 10/28 (26.32%). Kết quả này của chúng tôi cũng tương đương với các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới: theo Claire Delsuc và cộng sự (2015, $n=50$), tỉ lệ nuôi cấy dương tính dịch rửa phế quản-phế nang là 7/33 (21.2%) [8]. Kết quả âm tính không loại trừ được nấm phổi xâm lấn, do đó chúng tôi kiến nghị nên làm xét nghiệm nhiều lần, nhiều mẫu bệnh phẩm để tăng giá trị chẩn đoán.

Trong số 19 lượt kết quả nuôi cấy dương tính thì chiếm chủ yếu là *Aspergillus fumigatus* với 15/19 (78.95%), sau đó là *Aspergillus flavus* 1/19 (5.26%), sợi nấm 2/19 (10.53%), *Candida albicans* 1/19 (5.26%). Kết quả này của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Nhị Hà (2017, $n=2125$), trong số các chi/loài nấm gây nhiễm trùng xâm lấn phân lập được trên bệnh phẩm đường hô hấp thì *Aspergillus* chiếm chủ yếu với tỉ lệ 384/391 (98.2%), trong đó *Aspergillus fumigatus* chiếm chủ yếu với 331/384 (86.2%), sau đó là *Aspergillus flavus* 50/384 (13%) [9].

- Phân loại chẩn đoán nấm phổi xâm lấn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân chắc chắn nhiễm nấm phổi xâm lấn là 44%, nhiều khả năng nhiễm nấm xâm lấn 50%, có khả năng nhiễm nấm xâm lấn 6%.

Theo Chien-Yuan Chen và cộng sự (2018, n=236), tỉ lệ này tương ứng là 17.4%: 31.8%: 50.8% [2]. Theo chúng tôi tùy theo đối tượng nghiên cứu khác nhau, số lượng bệnh nhân nhiều hay ít và các phương pháp chẩn đoán có thể thực hiện mà tỉ lệ các nhóm chẩn đoán khác nhau. Đối tượng nghiên cứu của Chien-Yuan Chen là bệnh nhân bệnh lý huyết học ác tính, có điều trị hóa chất, do đó thường có giảm tiểu cầu kèm theo, không đủ điều kiện thực hiện các thủ thuật xâm lấn như sinh thiết phổi làm mô bệnh học.

1.2. Nhận xét kết quả điều trị nấm phổi xâm lấn tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai

- Thuốc lựa chọn khởi đầu

Theo khuyến cáo của IDSA, các thuốc điều trị ưu tiên cho nấm phổi xâm lấn do Candida (Echinocandin), Aspergillus (Voriconazole), Cryptococcus (Amphotericin B deoxycholate hoặc dẫn xuất lipid của Amphotericin B hoặc phức hợp lipid của Amphotericin B kết hợp với flucytosine) hiện nay trên thị trường Việt Nam không có hoặc chưa được bảo hiểm thanh toán nên phần lớn các bệnh nhân đều được điều trị bằng phác đồ thay thế.

Trong quá trình điều trị có 19 bệnh nhân phải thay thế/ đổi thuốc do nhiều nguyên nhân khác nhau bao gồm: độc tính thận, phản ứng truyền thuốc, lâm sàng không cải thiện với phác đồ đầu tiên và lí do khách quan về nguồn thuốc. Các nghiên cứu khác trên thế giới chúng tôi chưa ghi nhận thấy các trường hợp phải thay đổi phác đồ điều trị thuốc chống nấm. Chúng tôi chưa lí giải được sự khác nhau đó.

AmB lipid complex là 1 trong 3 nhóm phức hợp chứa lipid của AmB, có khả năng làm giảm độc tính trên thận vì chúng hoạt động không cần đến thận.

Liều điều trị trung bình của bệnh nhân của Amphotret và Ampholip dao động trong khoảng 0.7 – 1.28 mg/kg/ngày và 2.73 – 5 mg/kg/ngày tương ứng. Liều lựa chọn này phù hợp với liều trong khuyến cáo điều trị của EORTC/MSG.

- Lâm sàng ra viện và đáp ứng điều trị

Đánh giá đáp ứng điều trị ở bệnh nhân nấm phổi xâm lấn thường khó khăn, đặc biệt ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng do sốt và những triệu chứng thực thể thường vắng mặt. Thêm nữa, một vài dấu hiệu lâm sàng của nấm phổi xâm nhập không nhất thiết cho thấy sự suy giảm triệu chứng lâm sàng: ví dụ ho máu thường gặp sau khi bạch cầu trung tính phục hồi và có thể không biểu hiện bệnh dai dẳng [3]. Do đó chúng tôi chỉ đánh giá lâm sàng khi ra viện của bệnh nhân ở 3 mức độ: cải thiện hoàn toàn triệu chứng lâm sàng, cải thiện 1 phần triệu chứng và triệu chứng tiến triển nặng hơn.

Đáp ứng điều trị sau 6 tuần và sau 12 tuần kể từ khi chẩn đoán đã được báo cáo trong nhiều nghiên cứu trước. Kết quả của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của S.Perkhofer và cộng sự (2010, n=294) với tỉ lệ cải thiện 50%, ổn định 29%, nặng hơn 21% và tỉ lệ tử vong sau 12 tuần là 34% [10], có thể do bệnh nhân trong nghiên cứu của Perkhofer điều trị chủ yếu các thuốc chống nấm thế hệ mới với Voriconazole(38%), Posaconazole(19%), có 70% bệnh nhân điều trị phối hợp Voriconazole và Caspofungin, chỉ có 4% bệnh nhân điều trị với AmB, 1% điều trị Itraconazole, mặt khác bệnh nhân được chẩn đoán sớm nhờ việc kết hợp nhiều loại phương pháp chẩn đoán hiện đại (phát hiện kháng nguyên galactomannan trong máu, dịch rửa phế quản- phế nang, PCR huyết thanh...) do đó đáp ứng sớm sau 6 tuần của những bệnh nhân này tốt hơn nhóm nghiên cứu của chúng tôi. Tỉ lệ tử vong sau 12 tuần trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt với nghiên cứu của Perkhofer. Trong số 10 bệnh tử vong sau 12

tuần có 7 bệnh nhân nặng gia đình xin về tử vong trong vòng 1 tuần sau ra viện, 1 bệnh nhân tử vong sau 1 tháng do u thận di căn phổi, 1 bệnh nhân tử vong sau 1 năm do bệnh xơ gan tiến triển, 1 bệnh nhân tử vong do nhiễm khuẩn huyết sau mổ tắc ruột/ Leucemia.

Kết quả hiện tại (ít nhất sau 6 tháng) có 36 bệnh nhân còn liên lạc được để đánh giá hiệu quả, trong đó tỉ lệ bệnh nhân sống sót chiếm tỉ lệ cao nhất với 25/50 (50%), 11 bệnh nhân tử vong (9 bệnh nhân tử vong trong vòng 12 tuần).

V. KẾT LUẬN

Nấm phổi xâm lấn là bệnh nhiễm trùng gây nên trên nền bệnh nhân suy giảm miễn dịch có tỉ lệ ngày càng tăng ở Việt Nam và trên thế giới, tỉ lệ tử vong còn cao. Bệnh thường gặp ở nam giới, độ tuổi trung bình là $52,7 \pm 14,628$. Triệu chứng

lâm sàng thường không đặc hiệu với sốt (54%), ho đờm (58%), đau ngực (38%), khó thở (30%), rale ẩm, rale nổ (64%). Các hình ảnh chụp cắt lớp vi tính thường gặp tổn thương hang (46%), đông đặc (49%), quầng sáng (22%), hình ảnh liềm khí (12%). Chẩn đoán xác định nấm gồm tiêu chuẩn vàng là mô bệnh học, ngoài ra có xét nghiệm soi tươi, nuôi cấy bệnh phẩm đờm, dịch rửa phế quản-phế nang cũng có độ đặc hiệu cao. Lựa chọn ưu tiên điều trị hiện nay là Amphotericin deoxycholate và Amphotericin B lipid complex, trong đó Amphotericin B lipid complex có hiệu quả hơn, ít tác dụng không mong muốn hơn. Tính đến hiện tại (ít nhất 6 tháng sau điều trị) có 78% bệnh nhân còn liên lạc được, trong đó sống chiếm tỉ lệ cao nhất 50%. Nghiên cứu của chúng tôi còn nhiều hạn chế do cỡ mẫu bé, tỉ lệ bệnh nhân hồi cứu cao (64%), chúng tôi sẽ cố gắng khắc phục ở những nghiên cứu sau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. M. Kurosawa, M. Yonezumi, S. Hashino, et al. (2012). Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol*, **96**(6), 748-57.
2. C. Y. Chen, W. H. Sheng, F. M. Tien, et al. (2018). Clinical characteristics and treatment outcomes of pulmonary invasive fungal infection among adult patients with hematological malignancy in a medical centre in Taiwan, 2008-2013. *J Microbiol Immunol Infect*.
3. L. Pagano, P. Ricci, A. Nosari, et al. (1995). Fatal haemoptysis in pulmonary filamentous mycosis: an underevaluated cause of death in patients with acute leukaemia in haematological complete remission. A retrospective study and review of the literature. *British journal of haematology*, **89**(3), 500-505
4. S. Ascioglu, J. Rex, B. De Pauw, et al. (2002). Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clinical Infectious Diseases*, **34**(1), 7-14.
5. B. De Pauw, T. J. Walsh, J. P. Donnelly, et al. (2008). Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, **46**(12), 1813-21.

6. Ngô Quý Châu and Đặng Hoàng Giang. (2012). Nhận xét kết quả điều trị nấm phổi bằng Amphotericin B tại Trung tâm Hô hấp- Bệnh viện Bạch Mai. *Y học thực hành*.
7. A. I. Aller-Garcia, C. Castro-Mendez, A. Alastruey-Izquierdo, et al. (2017). Case Series Study of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Mycopathologia*,182(5-6),505-515.
8. C. Delsuc, A. Cottreau, E. Frealle, et al. (2015). Putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease: a matched cohort study. *Crit Care*,19,421.
9. T. R. Dagenais and N. P. Keller. (2009). Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis. *Clinical microbiology reviews*,22(3),447-465.
10. S. Perkhofer, C. Lass-Flörl, M. Hell, et al. (2010). The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents*,36(6),531-6.

THẺ 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 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 thỏa 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 khóa: 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 độc 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 Toà 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.

